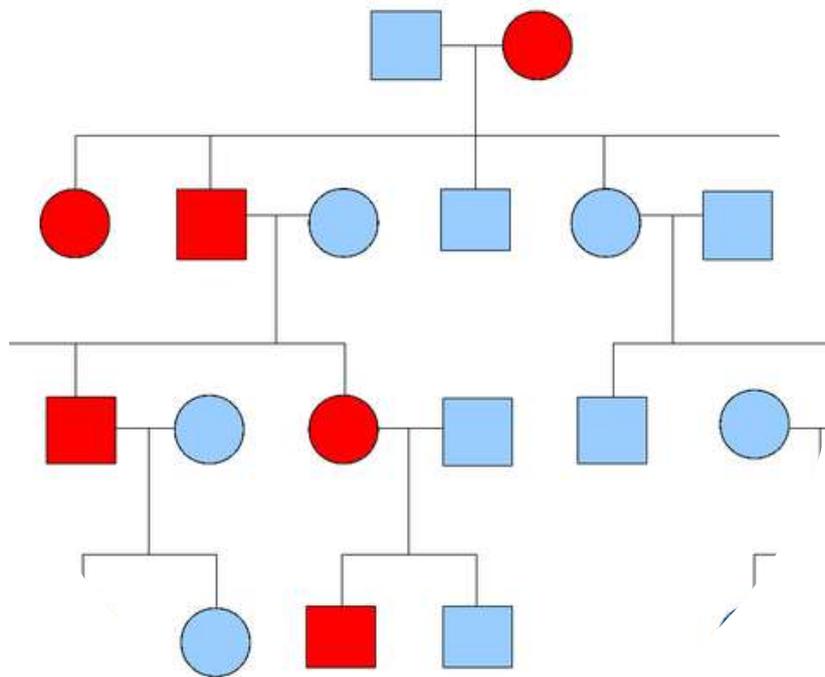


Génétique



SCIENCES DE LA VIE



Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



Emploi



- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE



***UNIVERSITE ABDE LMAEK ESSAADI
FACULTE DES SCIENCES DE TETOUAN
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE***



GENETIQUE HUMAINE ET MOLECULAIRE

S5

2016-2017

Pr: Mme BENIOURI R.

CHAPITRE I:

GÉNÉTIQUE HUMAINE

Suite 1:

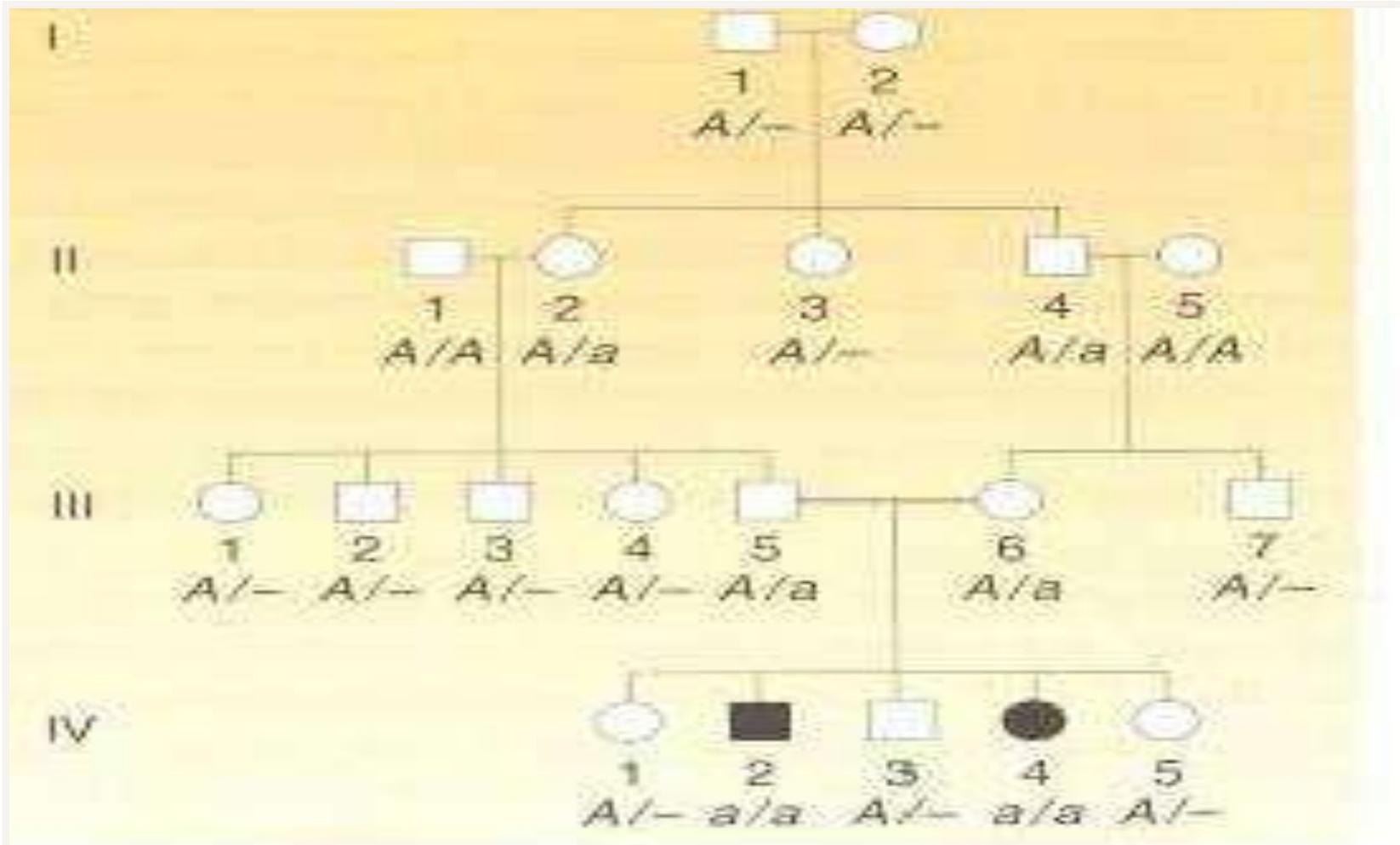
HEREDITE AUTOSOMIQUE
RECESSIVE

3 Hérité autosomique récessive (AR):

Cas le plus fréquent :

$Aa \times Aa$ (mariage de 2 sujets hétérozygotes bien portants).

Génotype parental: $Aa * Aa$



a- Définition

Gènes localisés sur **les autosomes**.

L'allèle muté responsable de la maladie est **récessif** / l'allèle sauvage; les hétérozygotes sont sains et la maladie ne s'exprime que **chez l'homozygote**.

b- Caractéristiques généalogiques des maladies AR

- Les **deux sexes** sont atteints avec une fréquence égale.
 - Les **deux parents** sont en général sains mais sont obligatoirement **hétérozygotes**.
- Dans les familles, les sujets atteints se retrouvent le plus souvent dans la même fratrie donnant **une répartition horizontale** sur l'arbre généalogique.
- On observe un excès **d'unions consanguines** chez les parents de sujets atteints.

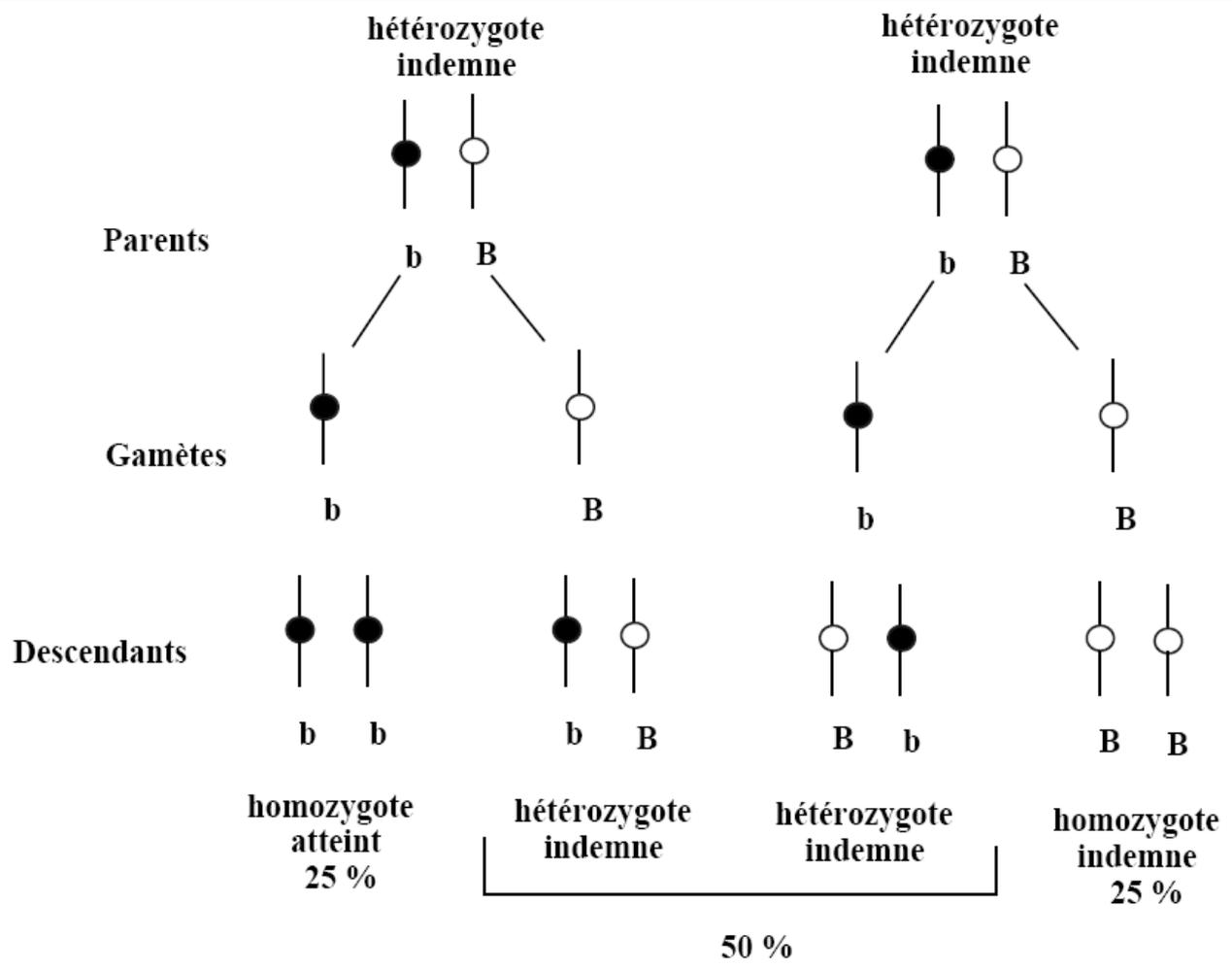
-Risque de récurrence

Un couple d'hétérozygotes a un risque de **25% (1/4)** d'avoir un enfant atteint à chaque nouvelle conception.

Conseil génétique

- Risque de récurrence pour d'autres enfants du couple : **25 %**
- **2/3** des enfants sains sont **hétérozygotes**

- Risque pour les **enfants hétérozygotes** de donner une **descendance malade** est fonction
 - de la **fréquence** de l'allèle morbide
 - **du conjoint** (même famille ?)



Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive dépend du risque pour chaque conjoint d'être hétérozygote, ce qui est lié à la fréquence des hétérozygotes dans la population (ou dans la famille s'il s'agit d'apparentés de malade).

Fréquence des hétérozygotes parmi la population générale

Fréquence : les mariages consanguins augmentent la probabilité d'avoir un enfant atteint d'une maladie autosomique récessive, ce d'autant que la fréquence de la mutation est faible car les deux conjoints ont reçu un gène identique venant d'un ancêtre commun.

La loi de Hardy-Weinberg permet de donner la fréquence d'un allèle récessif autosomique par le développement

$$\text{de l'équation } (p+q)^2 = p^2+2pq+q^2$$

• p^2 pour A/A , • $2pq$ pour A/a et • q^2 pour a/a .

où q est la fréquence de l'allèle muté et

p celle de l'allèle normal,

dans une population vaste où les unions se font au hasard,

sans sélection ni migration,

et où les taux de mutations se font à taux constant.

La fréquence q du gène muté est alors égale à la racine carrée du nombre de malades q^2 .

La fréquence des porteurs sains est égale à $2pq$, soit $2q(1-q)$,

c- Particularités de l'hérédité AR

c1-La consanguinité (voir TD)

CONSANGUINITÉ ET PARENTÉ

Les mariages entre sujets apparentés, appelés improprement mariages consanguins,

unissent des individus ayant au moins un ancêtre commun.

En effet,

ce sont les enfants nés de ces unions qui sont consanguins.

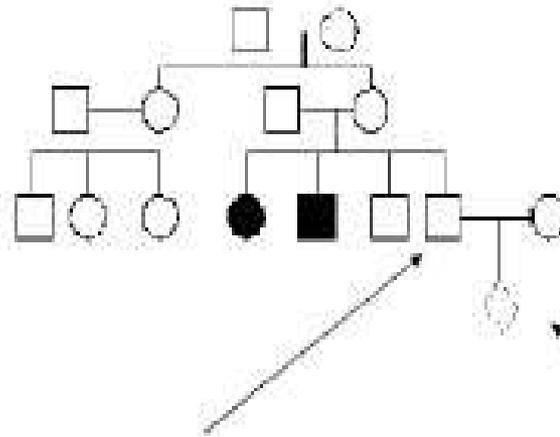
On doit parler d'union entre sujets apparentés.

Les époux apparentés peuvent partager des gènes identiques venant de cet ou de ces ancêtres,

ce qui favorise l'homozygotie chez leurs enfants et partant l'apparition de maladie récessive,

si le ou les ancêtres communs étaient porteurs d'une mutation délétère récessive.

On dit que deux gènes sont identiques par descendance s'ils sont copiés d'un même gène ancestral.



$$f(+) = p$$

$$f(m) = q$$

$$F(+/+) = p^2$$

$$F(+/m) = 2pq$$

$$F(m/m) = q^2$$

Genotype?

Risque?

	m	+
m	m/m	m/+
+	m/+	+/+

2/3 m/+
1/3 +/+

Exemple

Incidence de la maladie à la naissance : 1/2500

Loi de Hardy-Weinberg :

$$q^2 = 1/2500$$

$$q = 1/50$$

$$2pq = 2 \times 1/50 \times 49/50$$

$$2pq = 1/25$$

$$2/3 \times 1/25 \times 1/4 = 1/150$$

probabilité d' avoir un enfant atteint / calcul de risque en fonction du coefficient de consanguinité

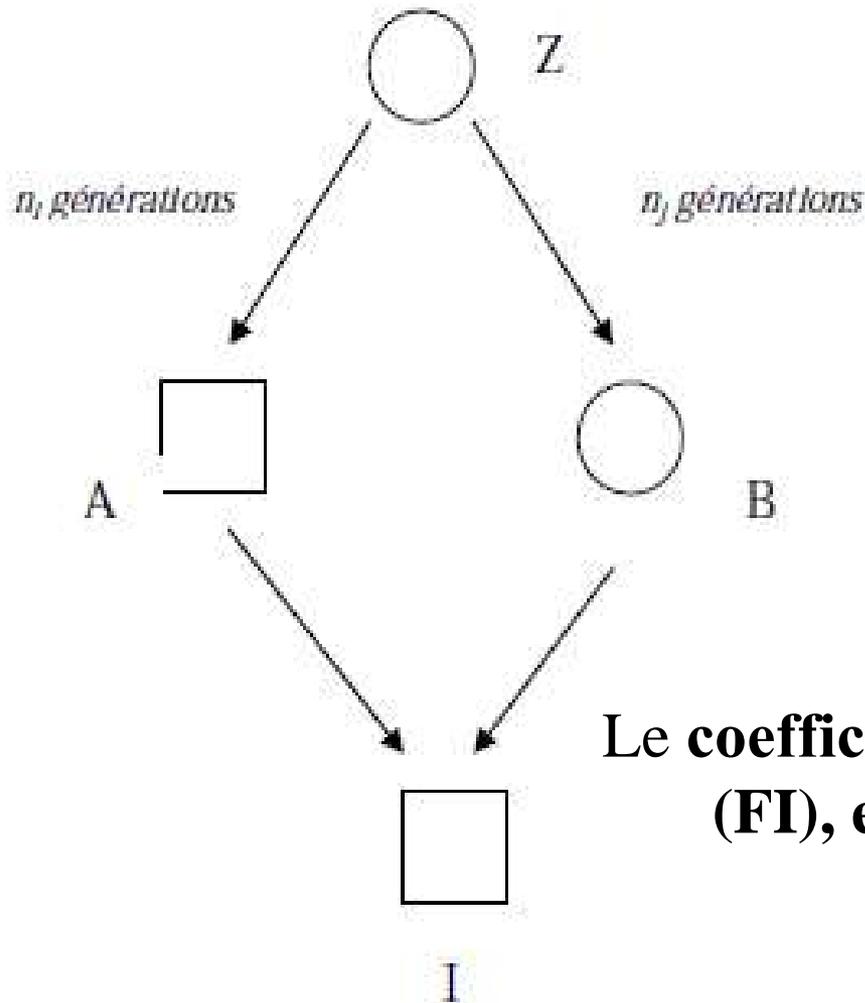
Coefficient de relation et degré de parenté

Parenté	Degré	Coefficient de relation= r
Parent-enfant	Premier	1/2
Fratrie	Premier	1/2
Oncle-nièce	Deuxième	1/4
Cousins germains	Troisième	1/8
Cousin au 2ed degré	Quatrième	1/16

Le coefficient de consanguinité définit la probabilité que les enfants de cette union reçoivent effectivement deux fois le même allèle.=

On appelle **coefficient de consanguinité** d'un individu **I (FI)**, **la probabilité pour que deux gènes homologues, soient identiques par descendance mendélienne (hérités d'un même ancêtre commun).**

Schématisation de l'obtention d'un individu consanguin



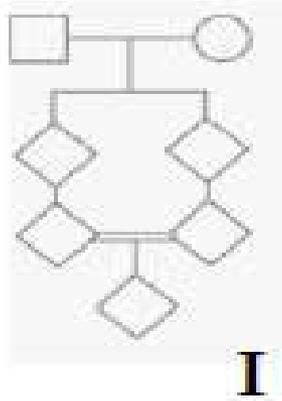
On dit que les deux individus A et B sont **apparentés** car ils possèdent un ancêtre commun **Z**.

L'individu I, produit de l'accouplement entre A et B, est **consanguin** car ses deux parents **son** apparentés.

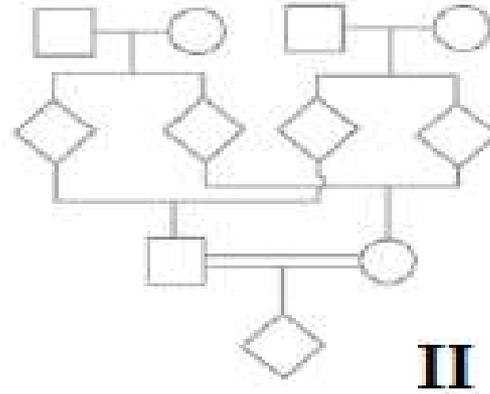
Le coefficient de consanguinité de l'individu I (FI), est égal 1/2 coefficient de parenté entre ses parents A et B.

C'est donc la probabilité que les deux exemplaires d'un gène tiré au hasard chez cet individu soient identiques par ascendance.

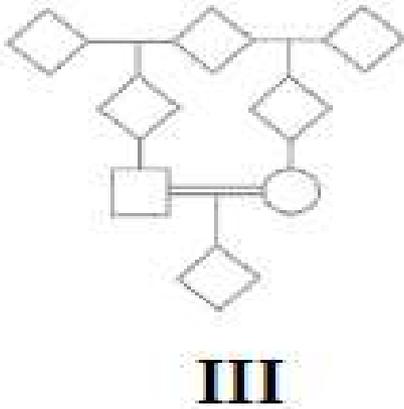
Exemples d'unions consanguines



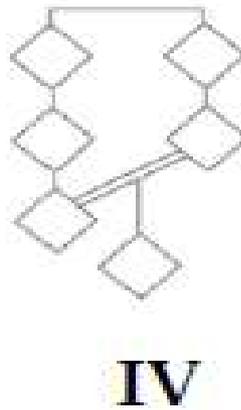
I



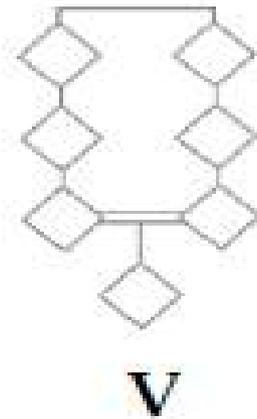
II



III



IV



V

I : Cousins germain

II : doubles cousins germain

III : Demi-cousins germain

IV : cousins inégaux

V : cousins issus de germains

Si les parents ne sont pas apparentés **FI = 0**

Dans les autres cas **FI** est calculé en fonction des degrés de liens entre l'individu et le ou les ancêtres communs.

$$F_I = \sum_{I=1}^n (1/2)^{m+p+1}$$

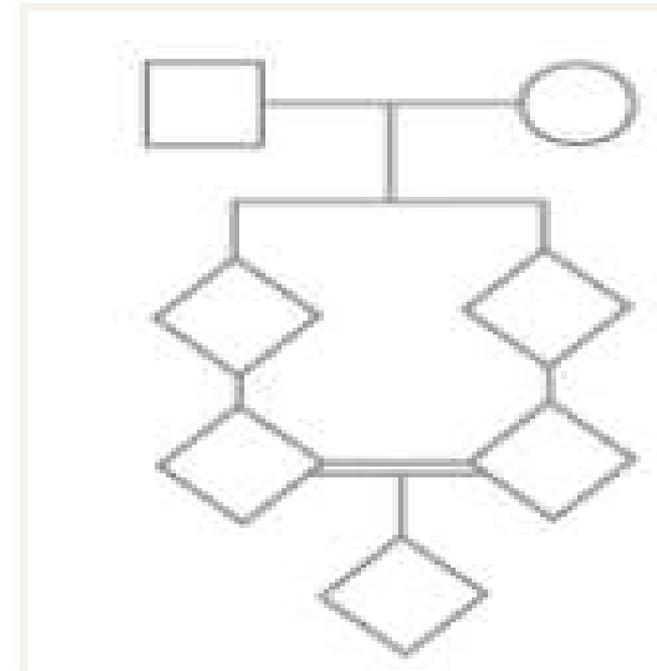
m = le nombre de générations qui relie

la mère de I à l'ancêtre commun

p = le nombre de générations qui relie

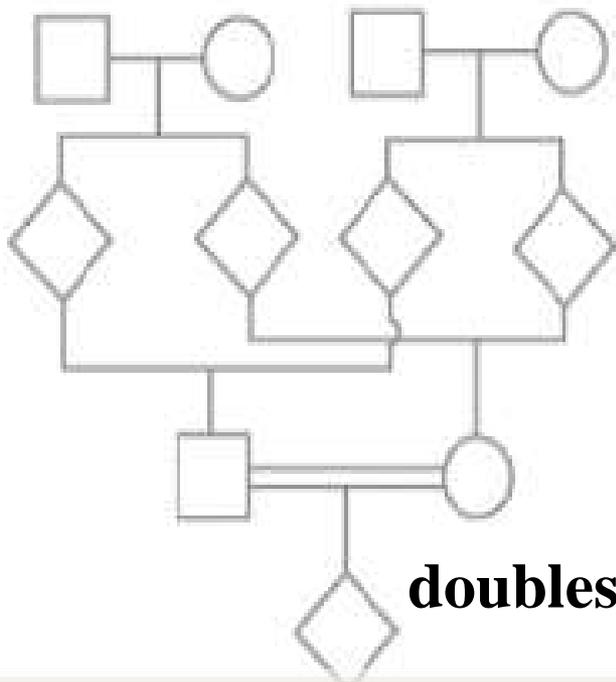
le père de I à l'ancêtre commun.

n = nombre d'ancêtres communs

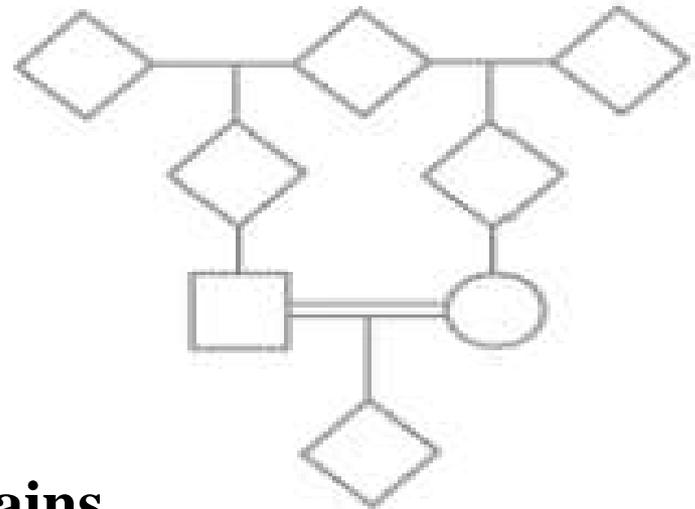


$$F_I = 1/2^{2+2+1} + 1/2^{2+2+1} = 1/16$$

Cousins germains



doubles cousins germain



Demi-cousins germain

$$F_I = \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} = 1/8$$

$$F_I = \frac{1}{2}^{2+2+1} = 1/32$$

- Union père fille FI = 1/4
- Union oncle nièce FI = 1/8
- Cousins germain FI = 1/16
- Doubles cousins germain FI = 1/8
- Cousins 2e degré FI = 1/64
- Cousins 3e degré FI = 1/256

Le Coefficient de parenté

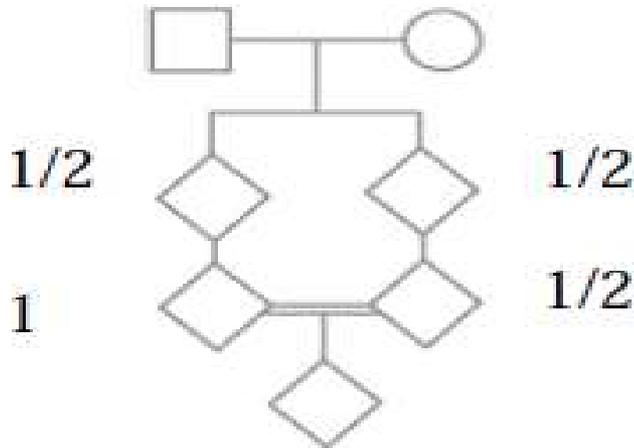
Le **coefficient de parenté (r)** peut être défini comme la probabilité pour deux personnes d'avoir un ou plusieurs gènes en commun, provenant d'un même ancêtre.

Le coefficient de parenté **r de deux cousins germains est 1/8**

Le coefficient de parenté **r entre père et fille = 1/2**

Le coefficient de consanguinité d'une personne est toujours la moitié du coefficient de parenté de ses parents.

$$r = 1 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$$



MESSAGE

Les unions consanguines ne modifient pas la fréquence des mutations mais augmentent la proportion des individus homozygotes par ascendance commune par rapport aux individus hétérozygotes.

Les unions consanguines augmentent donc le risque de maladies autosomiques récessives

c2 Particularité : Pseudodominance

Définition

Pour certains traits récessifs fréquents, on peut avoir l'impression que la transmission se fait selon un mode dominant.

On parle de **pseudodominance**.

Elle est due à la fréquence importante des hétérozygotes dans la population,

qui fait que la maladie est présente à toutes les générations.

Facteurs exceptionnels favorisant l'observation de la pseudodominance.

Il peut exister une **fréquence élevée** de porteurs sains **hétérozygotes** dans certaines populations.

Ainsi, la **drépanocytose** est fréquente en Afrique car les sujets hétérozygotes ont été sélectionnés naturellement puisqu'ils résistent mieux au paludisme.

Un couple formé par un individu malade homozygote (a/a) et un porteur sain hétérozygote (A/a),

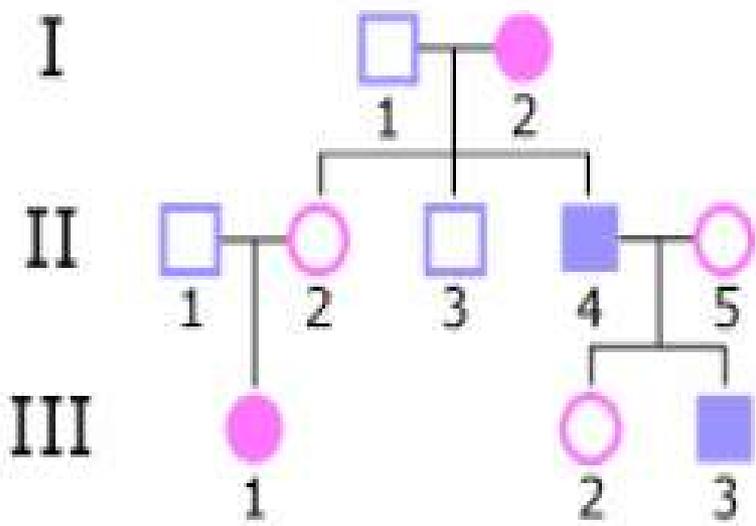
a un risque de donner naissance à un enfant atteint qui est **de $\frac{1}{2}$** (ce qui correspond au risque de transmission des maladies dominantes).

Exemple : Drépanocytose en Afrique de l'est

Plusieurs membres de la famille suivante sont atteints de drépanocytose, une maladie hémolytique chronique qui se transmet selon le mode autosomique récessif.

Analyse de l'arbre

Au premier regard sur cet arbre, la maladie peut sembler se « transmettre » de façon autosomique dominante, car il y a des personnes malades à toutes les générations (transmission verticale). Cependant, **la maladie se transmet bien de façon récessive.**



C'est la fréquence élevée des porteurs hétérozygotes (20% au Kenya) qui est à l'origine de la pseudodominance.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif avec pseudodominance.

Situation plus fréquente en cas de consanguinité

c3-L'hétérogénéité génétique

Une maladie est hétérogène sur le plan génétique si **des mutations différentes peuvent conduire à un phénotype identique ou similaire.**

L'hétérogénéité génétique intéresse tous les modes de transmission mais est particulièrement illustrée par les maladies AR.

On distingue :

§-Hétérogénéité alléliques ou intralocus

qui rend compte du fait qu'une maladie peut être due à

des mutations différentes (alléliques) dans le même gène.

Une maladie / plusieurs allèles morbides

§- Hétérogénéité interlocus

qui correspond au fait que **des mutations dans des gènes différents peuvent conduire à la même maladie.**

Dans ces conditions, **deux individus atteints de la même maladie peuvent être affectés dans des gènes différents** (chacun dans un seul)

#- L'hétérogénéité allélique ou intralocus: qui correspond à l'existence pour un **même gène, de plusieurs allèles mutés différents** (sites différents ou altérations différentes) mais ayant la même conséquence pathologique.

C'est ainsi que l'on connaît plus de 1900 mutations différentes du gène CFTR impliqué dans la mucoviscidose.



Un individu malade portant deux mutations différentes au même locus est appelé **hétérozygote composite**.

Deux mutations différentes: des hétérozygotes composites.

Un hétérozygote composite est évidemment atteint.



Exemple: MUCOVISCIDOSE ou Fibrose Cystique (CF)

maladie récessive autosomique la plus fréquente dans la population caucasienne 1/2000 naissances, 1/22 porteurs hétérozygotes

Pathologie des sécrétions exocrines, anormalement épaisses

***- épithélium respiratoire:**

toux sèche, surinfections bronchopulmonaires

***- fonction digestive**

Pancreas: *diarrhée chronique, hypotrophie, dénutrition*

foie, voies biliaires: *ictère, cirrhose biliaire*

Intestins: *ileus méconial, prolapsus rectal,*

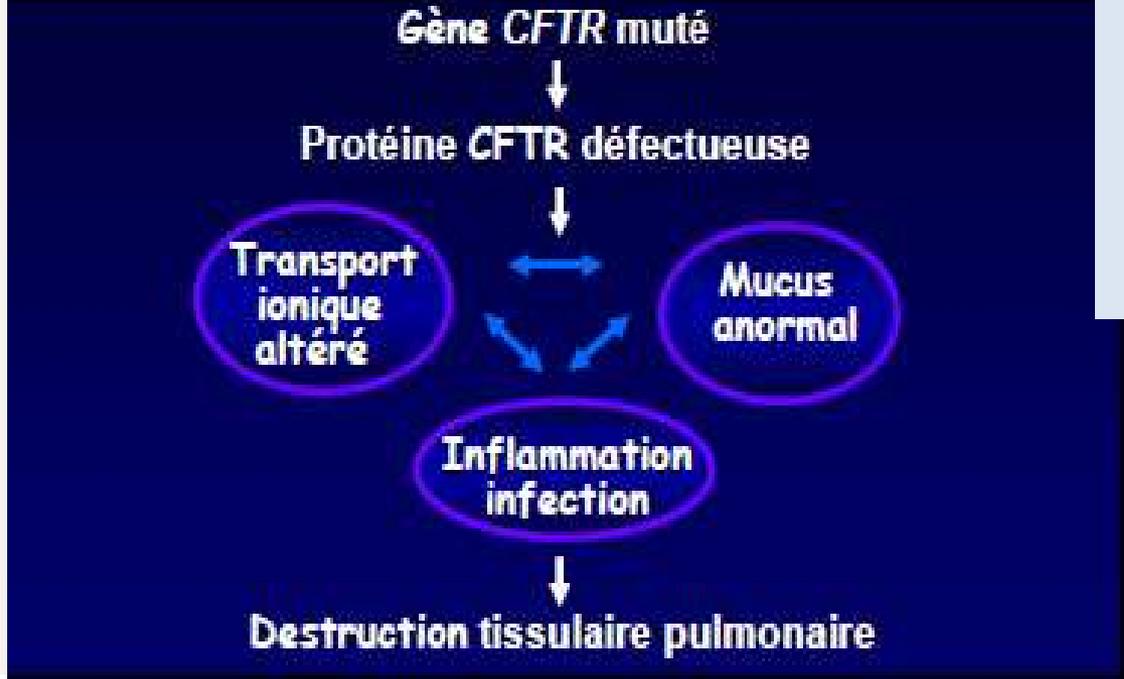
***- tractus génital:**

stérilité, hypofertilité (aplasie congénitale du canal déférent)

***- glandes sudoripares**

-L'anomalie entraîne l'absence ou le dysfonctionnement d'une protéine (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, CFTR) fondamentale pour l'hydratation des sécrétions.

Cette protéine canal module la perméabilité membranaire à l'ion chlore en fonction de la concentration intracellulaire d'AMP



**Test de la sueur
(dosage de chlore sudoral)
permettant en général
de confirmer la maladie**

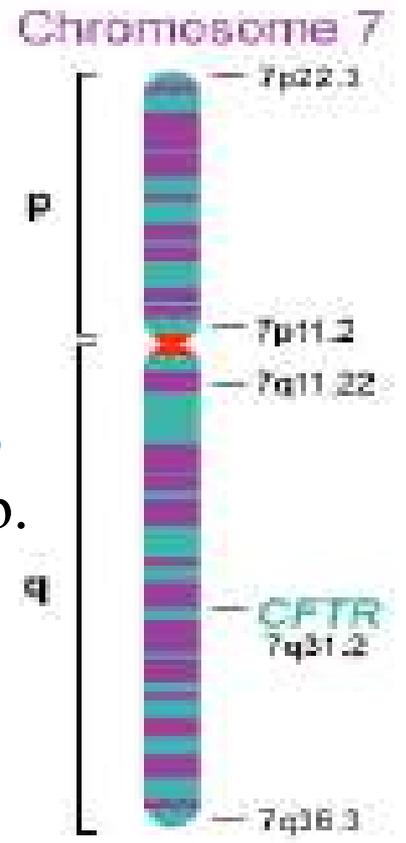
Mutation d'un gène situé en 7q31 *CFTR*

Le gène *CFTR* contient **27 exons** s'étendant sur **250 kb** du chromosome 7, **en 7q31**, et code un ARNm de 6,5 kb.

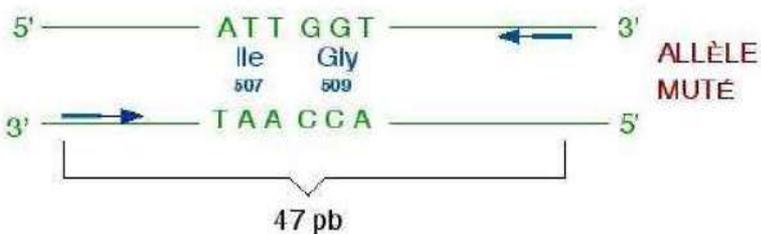
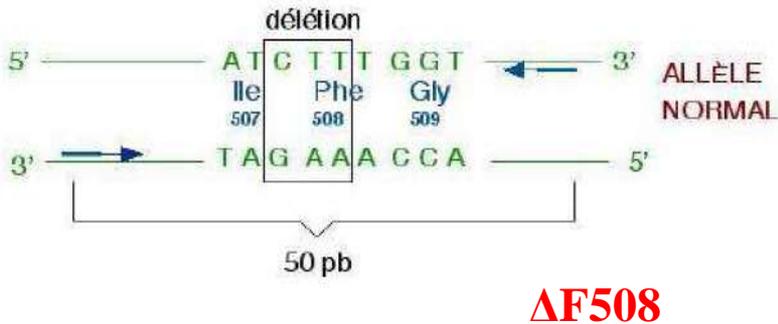
Le gène *CFTR*



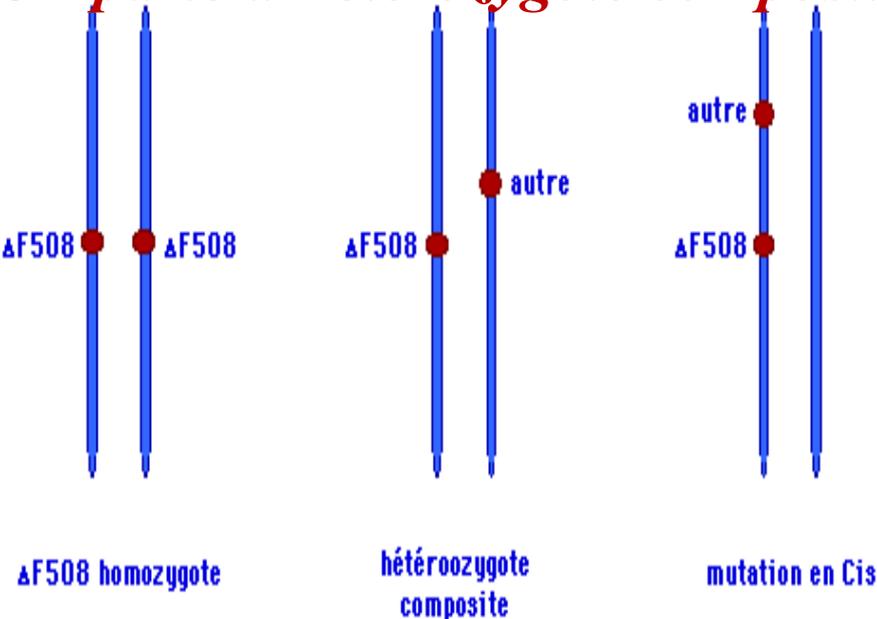
250 000 paires de bases
contient **27 exons**



MUCOVISCIDOSE
(mutation $\Delta F508$)



On parle d'hétérozygote composite



Types de mutations:

La majorité des défauts moléculaires du gène **CFTR** sont des **mutations ponctuelles** réparties comme suit:

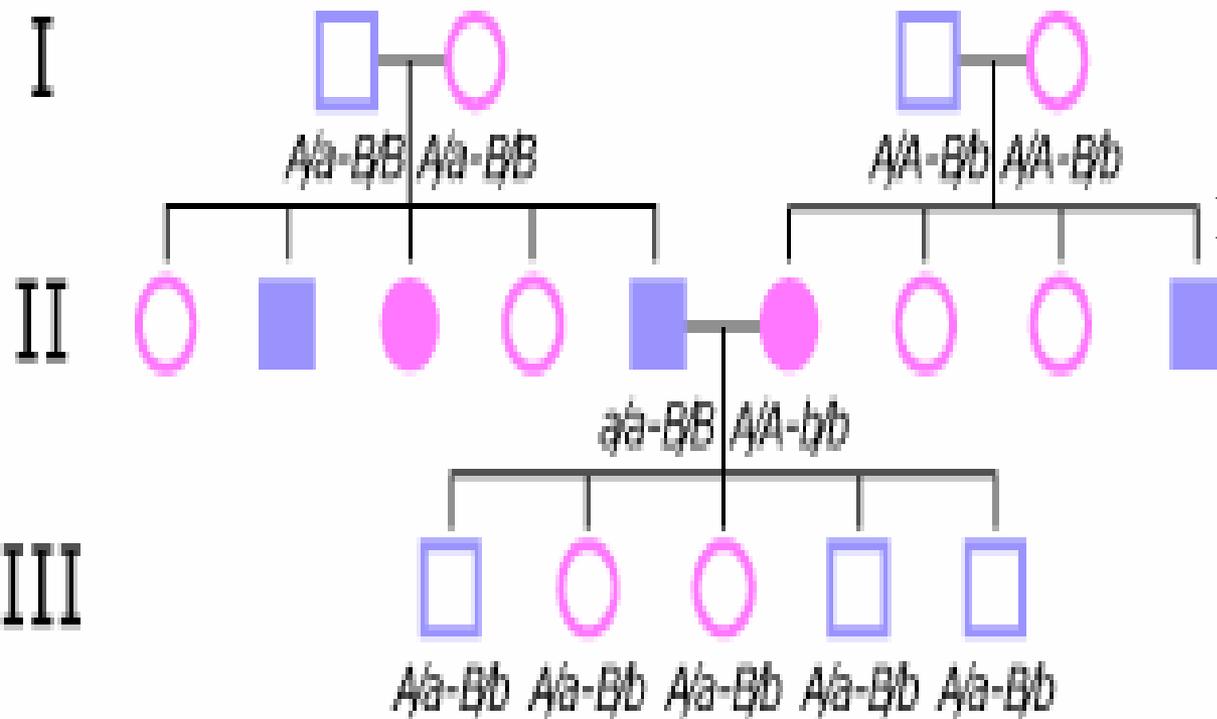
- *- **42%** de mutations **faux-sens**,
- *- **24%** de **microinsertions** et **microdélétions** entraînant un décalage de la phase de lecture,
- *- **16%** de mutations **non-sens**,
- *- **16%** de mutations **d'épissage**
- *- et **2%** de **délétions** d'un acide aminé.

On dénombre en 2011 plus de **1 900 mutations du gène CFTR**.
 La mutation la plus fréquente, une délétion de trois nucléotides au niveau de l'**exon10** aboutissant à l'élimination de la **phénylalanine** en position **508 ($\Delta F508$)** rend compte de **70% des allèles CF**.

#- L'hétérogénéité interlocus se traduit par le fait qu'un phénotype apparemment identique peut être causée par des mutations dans des gènes différents (**une maladie / plusieurs gènes**).

On a, par exemple, identifié actuellement plus de 40 loci impliqués dans les rétinites pigmentaires (AD, AR et RLX) qui sont des affections dégénératives de la rétine.

Exemple : Surdités isolées AR, plus de 60 gènes



Chaque enfant hérite d'un allèle normal pour chacun des gènes (A/B: le gène de la myosine 7A et le gène de la connexine 26) et ne sera pas atteint de surdité.

Chacun des enfants est hétérozygote, porteur sain pour chacun des deux gènes

c4 Empreinte parentale = Empreinte génomique EG

► / Définition

ROLE COMPLEMENTAIRE des GENOMES Paternel et Maternel

- Maternel favorise le développement de l'embryon

- Paternel favorise le développement des tissus extra embryonnaires

Les génomes paternel et maternel ne sont pas identiques = EG

Un gène est soumis à empreinte lorsque l'expression de ce gène dépend de son origine parentale (maternelle ou paternelle).

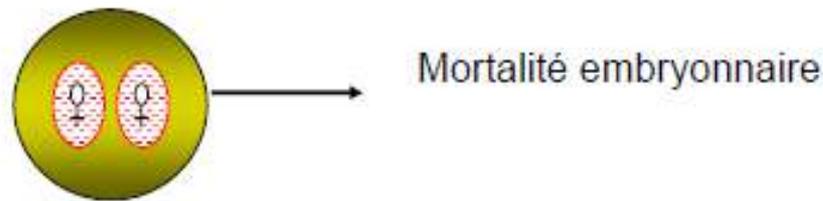
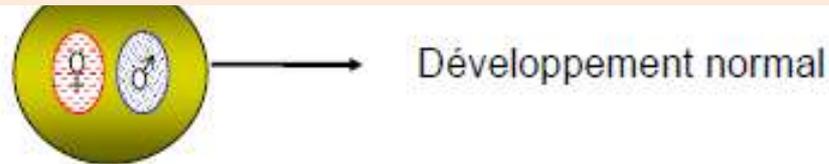
L'empreinte parentale est une inactivation sélective de quelques gènes, durant la spermatogénèse ou l'ovogénèse, de sorte que le génome diploïde issu de la fécondation est **fonctionnellement haploïde pour ces gènes (haploïdie fonctionnelle)**.

Pour les gènes soumis à l'empreinte (inactivation) **paternelle**, seul **l'allèle maternel** est exprimé.

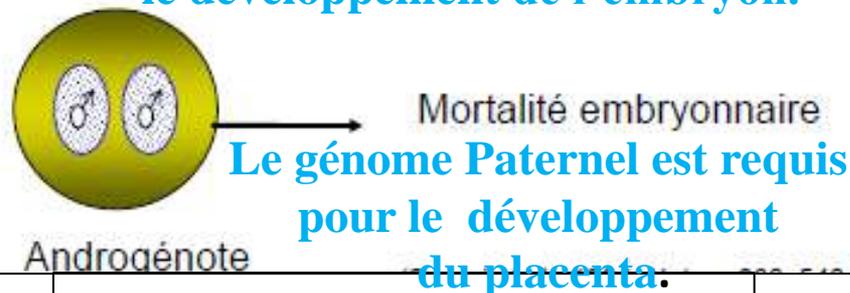
Pour les gènes soumis à l'empreinte (inactivation) **maternelle**, seul **l'allèle paternel** est exprimé.

Expériences de transplantations nucléaires chez la souris

(McGrath et Solter, Surani et al., 1984)



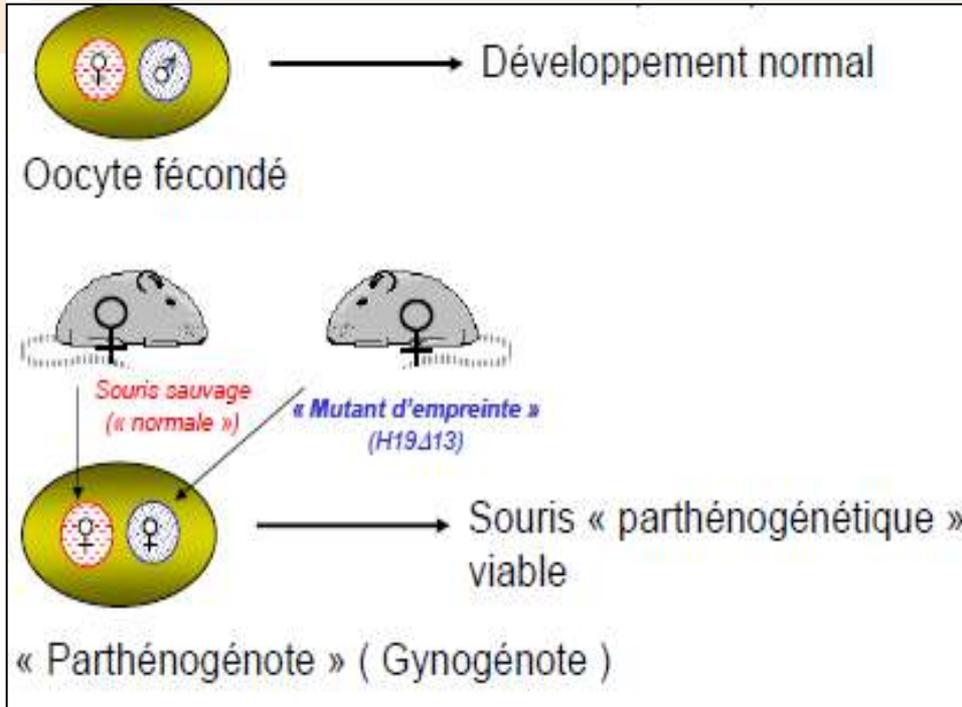
-Le génome Maternel est requis pour le développement de l'embryon.



Non équivalence des génomes parentaux

Expériences de transplantations nucléaires chez la souris

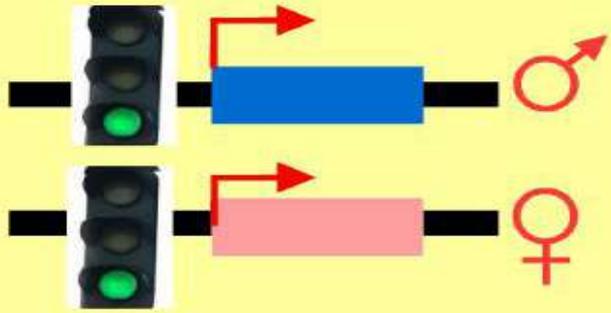
(Kono *et al.*, 2004).



L'empreinte génomique parentale est une barrière à la parthénogénèse chez les mammifères.

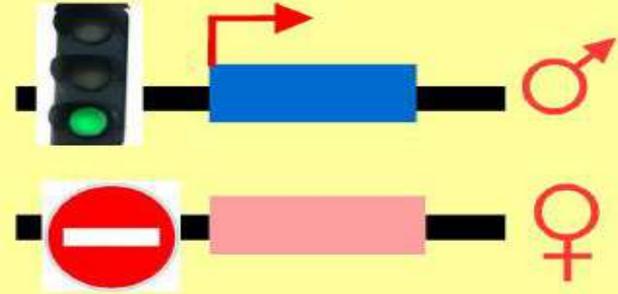
La parthénogénèse chez les mammifères n'est pas viable

Un gène "traditionnel"



Les deux allèles parentaux
sont actifs

Un gène régulé par l'empreinte



Seul l'allèle d'origine paternelle
est actif

la grande majorité
des gènes se trouve en deux
copies (2 allèles) qui
s'expriment indépendamment
de l'origine parentale
du chromosome qui les porte.

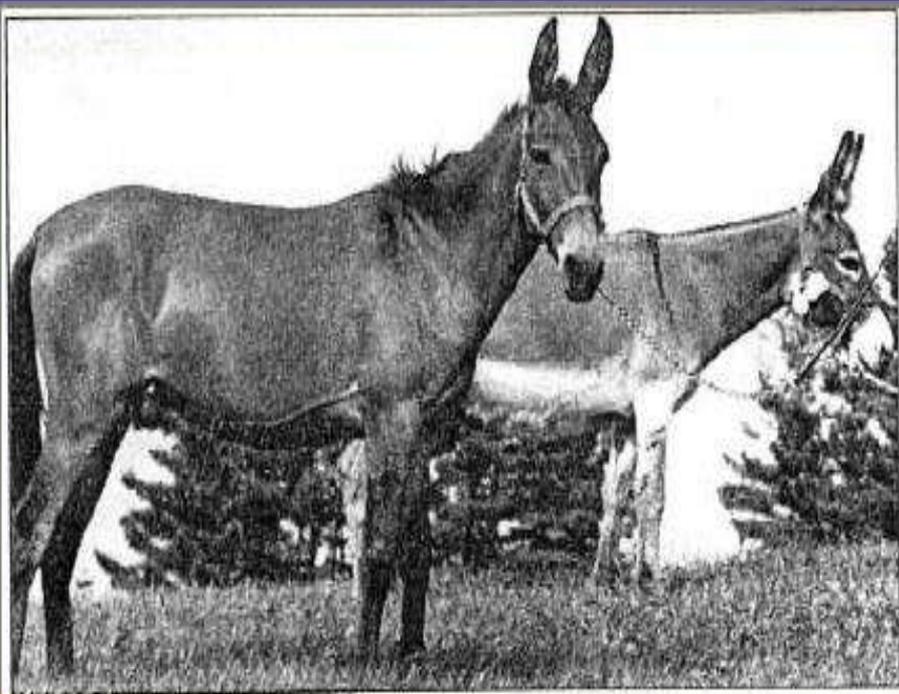
**EXPRESSION
BIALLELIQUE**

les gènes soumis à l'empreinte
génomique parentale -
défient les lois de la génétique et
constituent une des énigmes les plus
fascinantes de la biologie moléculaire.
En effet, bien que les 2 copies parentales
puissent être identiques
sur le plan génétique,

**une seule copie - héritée de l'un ou de
l'autre des parents - est fonctionnelle.
EXPRESSION MONOALLELIQUE**

L'EMPREINTE GENOMIQUE PARENTALE – LA NATURE FORCEE

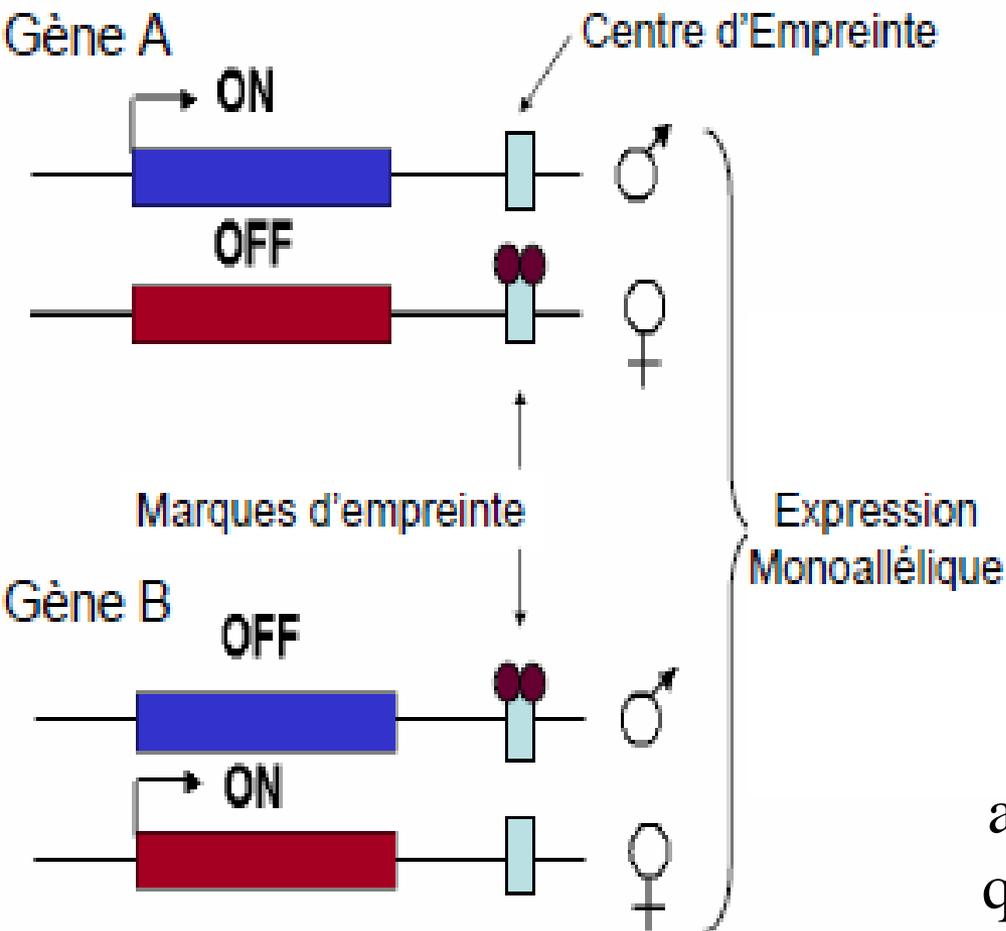
cheval + ânesse => Bardot
jument + âne => Mulet



MULET et BARDOT
sont différents

Les éleveurs de mulets, ont observé,
il y a 3000 ans,
qu'une **jument croisée avec un
âne** produisait **un mulet**
alors **qu'un étalon croisé avec
une ânesse** produisait un **bardot**,
aux oreilles plus courtes,
aux crinière et queue plus épaisses
et aux jambes plus fortes
que le mulet;
ce qui indiquait **une influence
reliée au sexe des parents
sur le phénotype.**

**En effet, le phénomène
d'empreinte a été classé dans
la génétique non-mendélienne**



L'Empreinte Génomique

Parentale est
 une répression stable
 (tout au long de la vie
 d'un individu) d'un allèle
 de certains gènes
 selon son origine parentale.

L'empreinte parentale résulte
 de **modifications épigénétiques**
 particulières,
 appelées «**marques d'empreinte**»,
 qui sont apposées dans les gamètes.

→ **modifications de l'information contenue dans l'ADN
 sans modification de la séquence d'ADN.**

**Quand un gène est soumis à empreinte,
 il ne s'exprime que s'il est porté par le chromosome maternel ou
 le chromosome paternel.**

L'empreinte parentale est un mécanisme essentiel du développement des mammifères.

Les gènes soumis à empreinte parentale sont donc différents des autres gènes,

puisque'un seul des deux allèles est exprimé dans **les cellules somatiques**.

Il faut distinguer **deux étapes** :

1- le processus du marquage:

qui se passe dans les cellules de **la lignée germinale**.

Les marques de méthylation différentielle de l'ADN sont effacées dans les cellules germinales primordiales.

De nouvelles marques, spécifiques du sexe, sont établies au cours de la gamétogénèse.

2- la lecture du marquage:

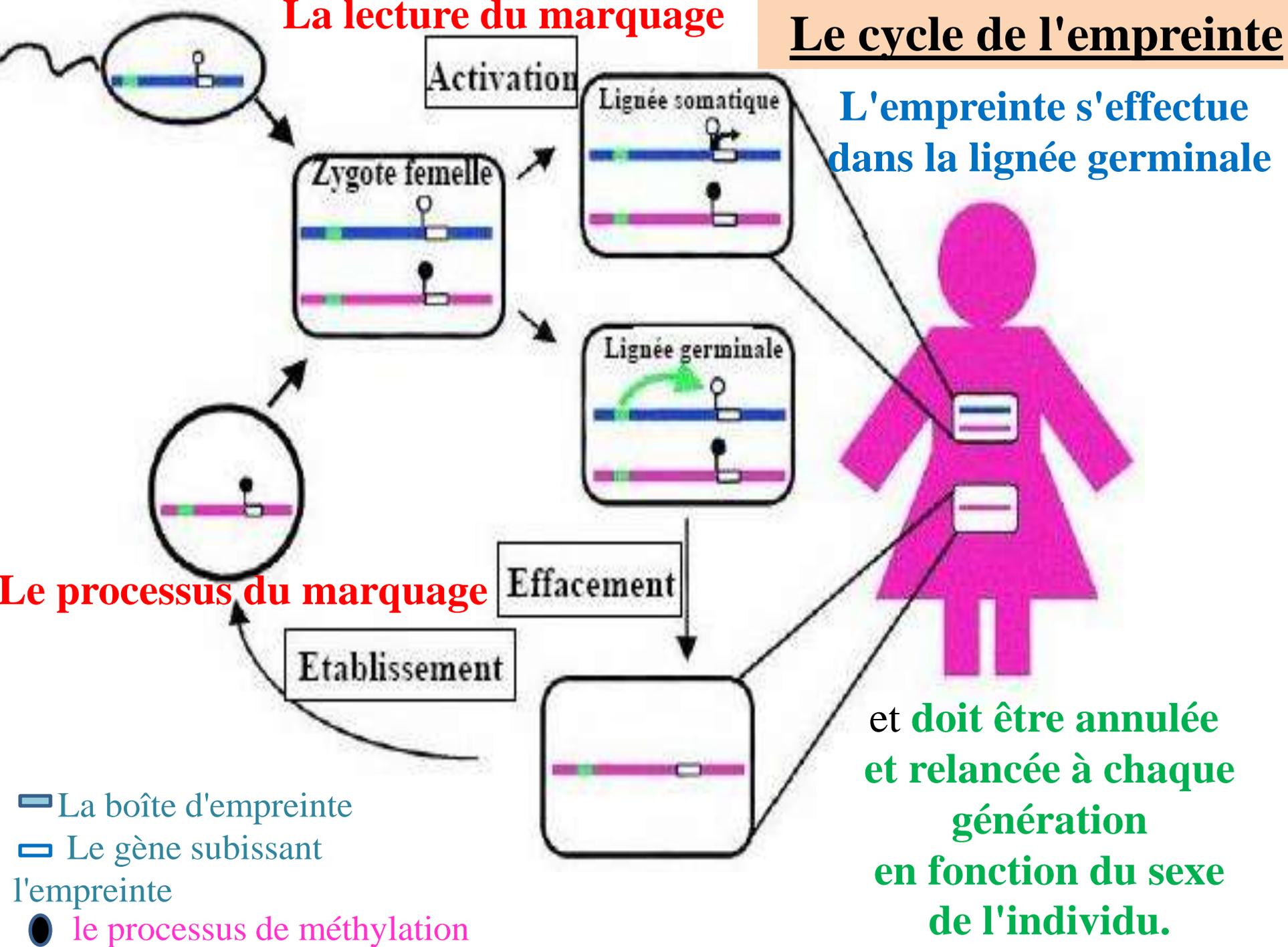
dans **les cellules somatiques**.

Après fécondation,

les chromosomes du zygote portent donc des marques différentielles, et ce patron différentiel est maintenu au cours du développement.

La lecture du marquage

Le cycle de l'empreinte



Pour faire simple

une femme transmet l'empreinte maternelle et un homme l'empreinte paternelle: le résultat de leur union ,

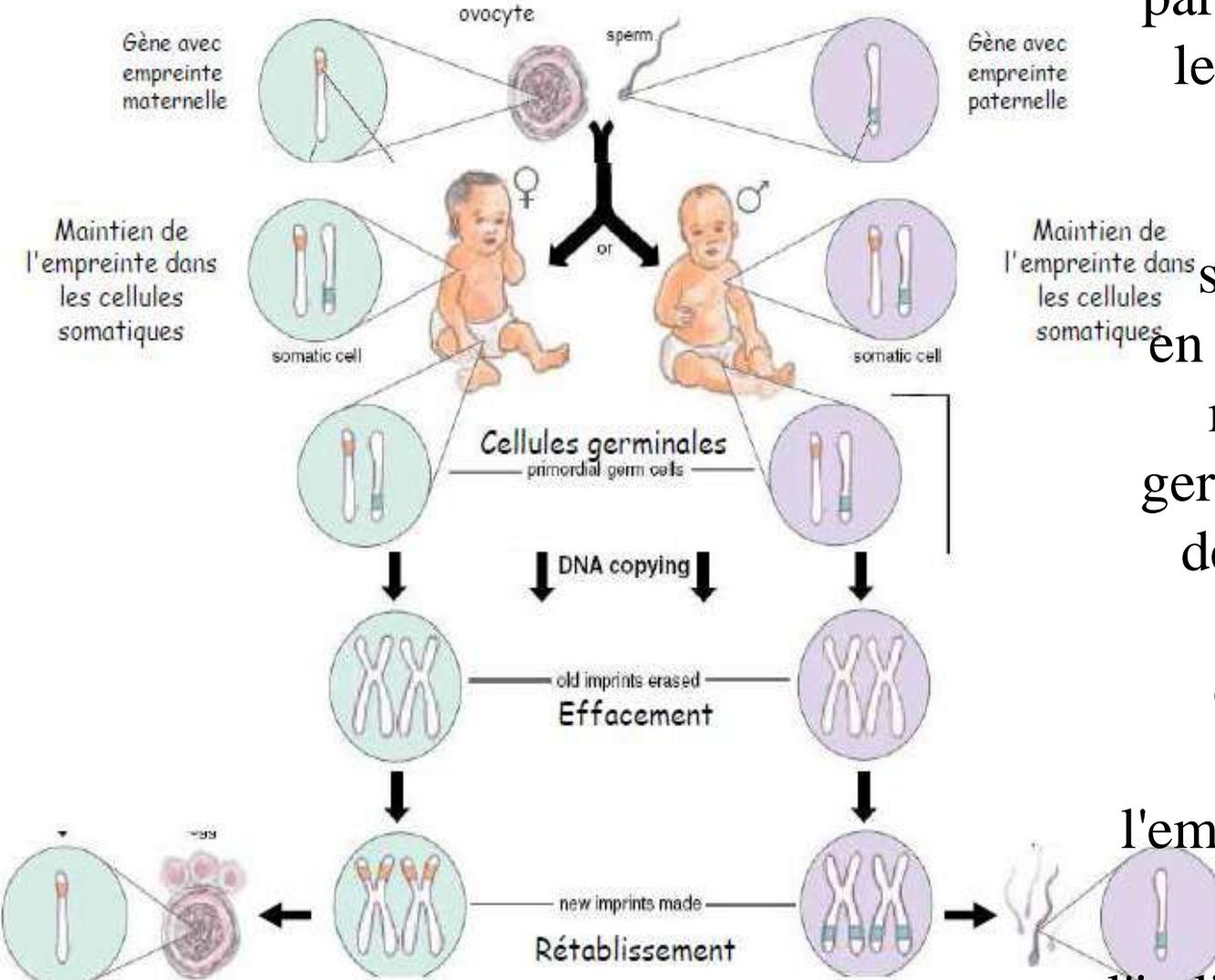
par exemple, un fils aura les 2 empreintes dans ses cellules et elles s'exprimeront

soit l'une soit l'autre en fonction du contexte, mais dans les cellules germinales primordiales de ce fils l'empreinte est effacée,

et quand la méiose commence seule

l'empreinte correspondant au sexe de

l'individu est mise en place



Bon, prenons un **gène x** qui est réprimé chez l'être humain sur l'allèle maternel.

On a donc **xmi + xp** (mi= maternel inactivé= méthylé) et (p= paternel)

*- Maintenant si **cet individu est un homme**,
lors de la méiose le **gène x** va perdre son empreinte
(donc ses méthylations)?

on a donc **xm + xp**.

Puis, l'empreinte de l'homme se met en place pendant la gamétogenèse...

Voilà 4 gamètes portant l'allèle xp

*- Si **l'individu est une femme**,

lors de la méiose, le **gène x** va perdre son empreinte
(donc ses méthylations) on a donc **xm + xp**

Puis l'empreinte de la femme se met en place pendant
la gamétogenèse...**voilà 4 gamètes portant l'allèle xmi**

pendant la fécondation on a un organisme diploïde,
qui sera **xmi + xp...**

MESSAGE

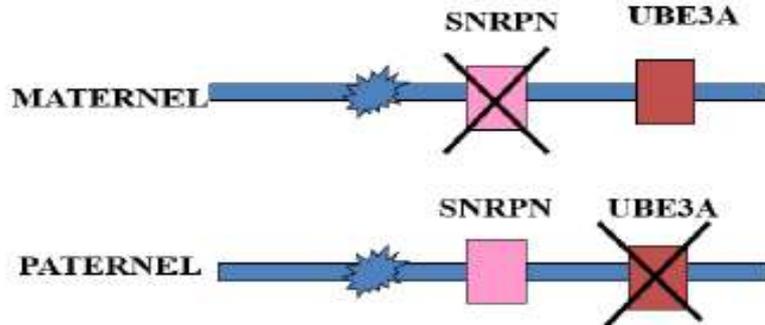
**L'empreinte a lieu au cours de la formation
des cellules sexuelles.**

Elle est donc refaite avant chaque fécondation.

**La séquence des bases de son ADN n'est pas modifiée,
mais son épigénome
(ce qui est au dessus du génome) peut l'être.**

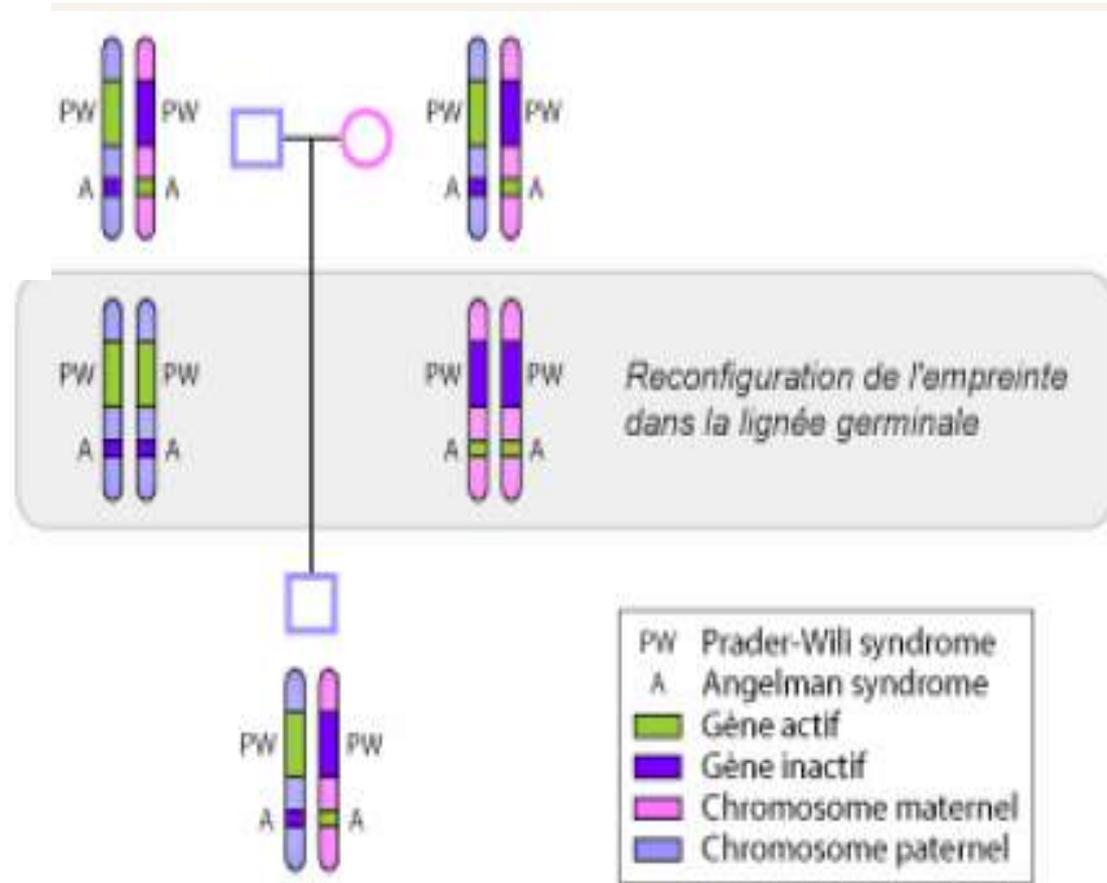
- ➔ L'empreinte parentale est caractérisée par une absence d'altération de la séquence des gènes et par une réversibilité à chaque génération.
- Lorsqu'un homme transmet à ses enfants un gène soumis à empreinte paternelle (**EG**), ce gène sera inactif quel que soit le sexe de cet enfant.
- Si ce gène est transmis par son fils, il continuera à être inactif puisque soumis à nouveau à une empreinte paternelle.
- Par contre, s'il est transmis par sa fille, il sera à nouveau actif puisque l'empreinte sera reconfigurée selon le sexe féminin.

EXEMPLE: Une région du chromosome 15, soumise à empreinte parentale, contient :



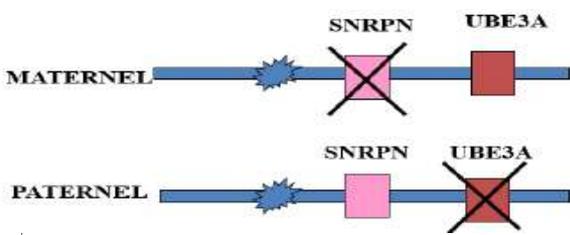
- le gène **PW**, impliqué dans le syndrome de **Prader-Willi**, soumis à empreinte maternelle.

Ce gène n'est donc exprimé que sur le chromosome d'origine paternelle.

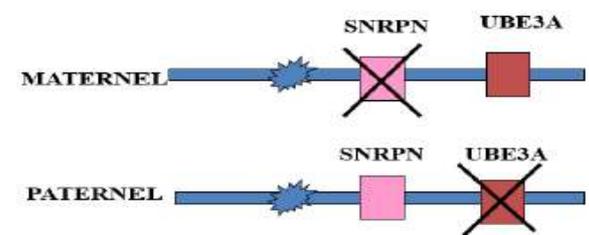


- le gène **A**, impliqué dans le syndrome d'**Angelman**, soumis à empreinte paternelle.

Ce gène n'est donc exprimé que sur le chromosome d'origine maternelle



Région 15q11-q13



Syndrome d'Angelman 1/20000



- Déficit mental sévère
- Langage absent
- Aspect joyeux, rires immotivés
- Ataxie, motricité saccadée
- Épilepsie

Cause : perte de fonction du gène UBE3A (expression maternelle)

- Del 15q11 maternelle (70%)
- disomie uniparentale paternelle (2%)
- Mutations dans UBE3A (20%)
- Mutations du centre d'empreinte (<5%)

Syndrome de Prader-Willi 1/10000

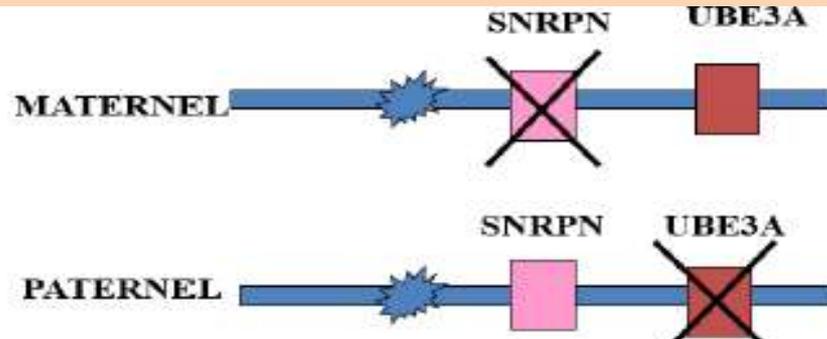


- Retard psychomoteur
- Retard de langage et d'apprentissage
- Comportement alimentaire impulsif
- Hypotonie
- Hypogonadisme

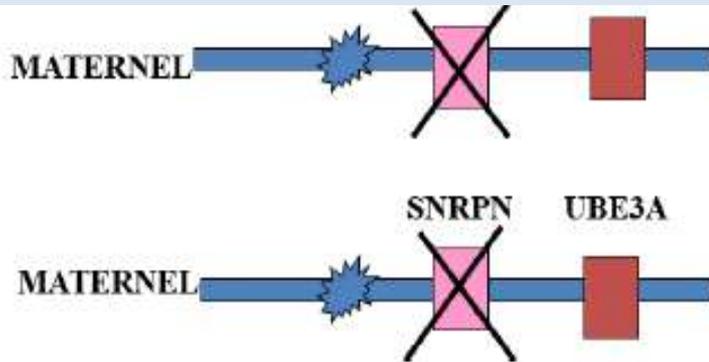
Causes : perte de fonction des gènes PWS (expression paternelle)

- Del 15q11 paternelle (70%)
- disomie uniparentale maternelle (25%)
- Mutations du centre d'empreinte (<5%)

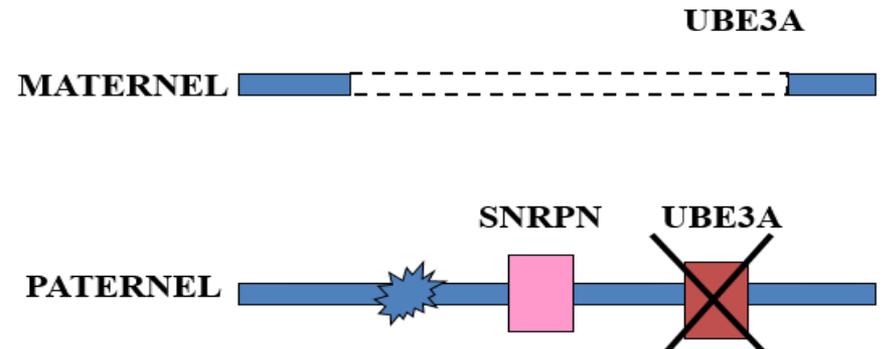
Région Chromosomique 15q11 – q12 NORMALE



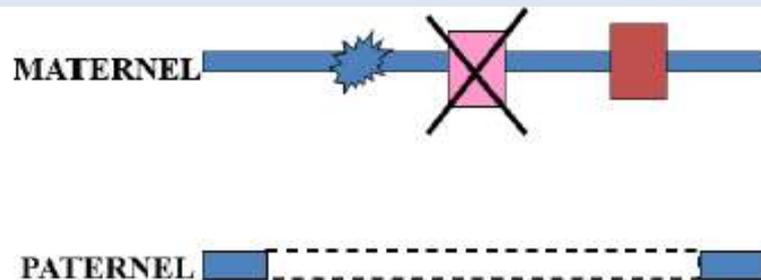
**Prader-Willi → Disomie Maternelle
15q11-q12**



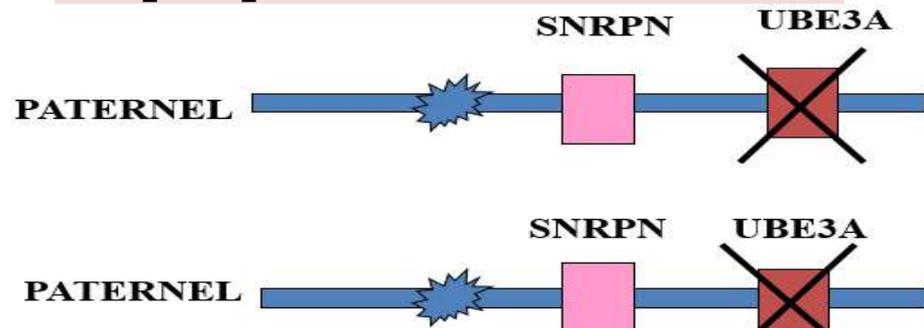
**Angelman → Deletion maternelle
15q11-q12**



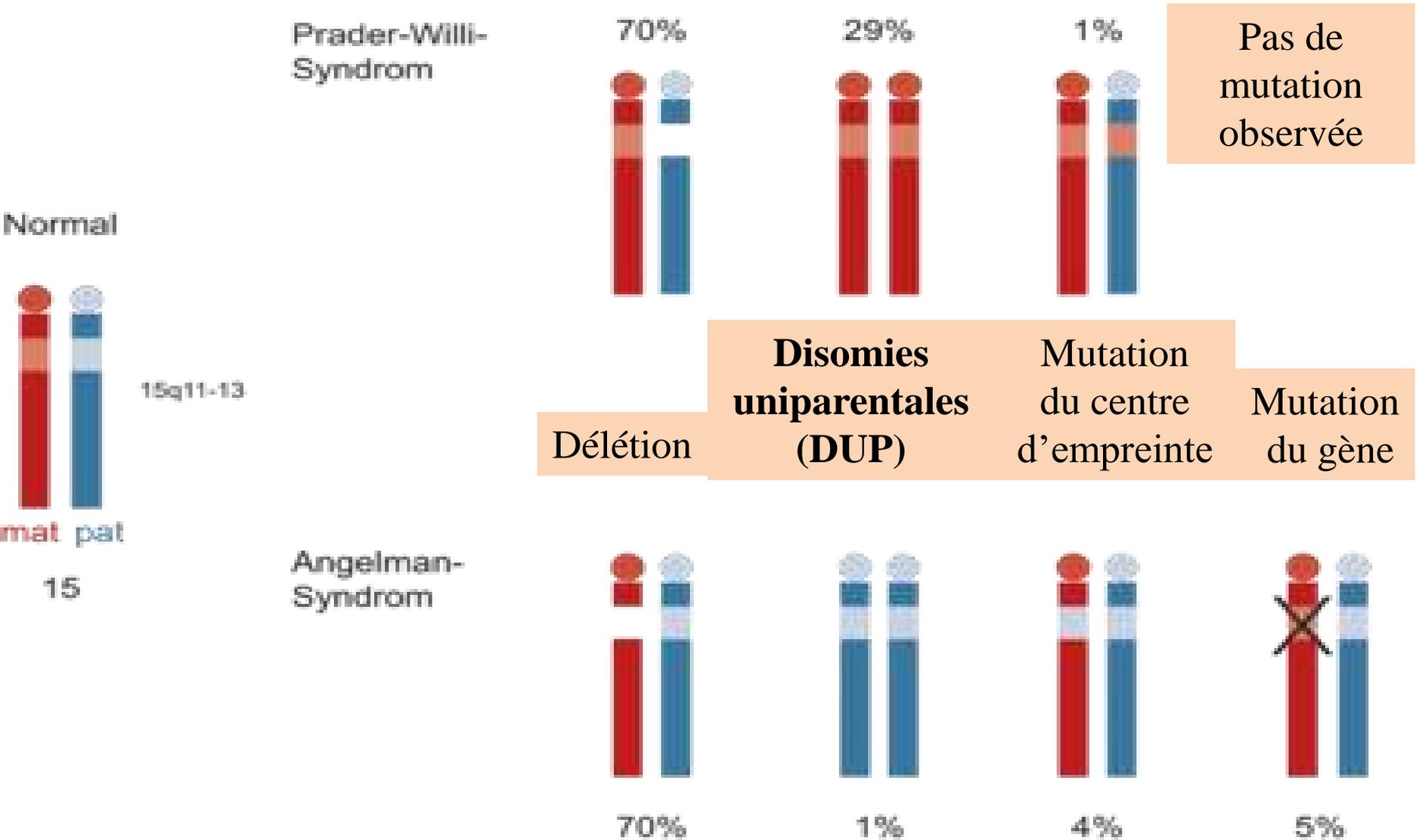
**Prader-Willi → Délétion Paternelle
15q11-q12**



**Angelman → Disomie paternelle
15q11-q12**



Mutationstypen bei Prader-Willi- und Angelman-Syndrom



► / Implications

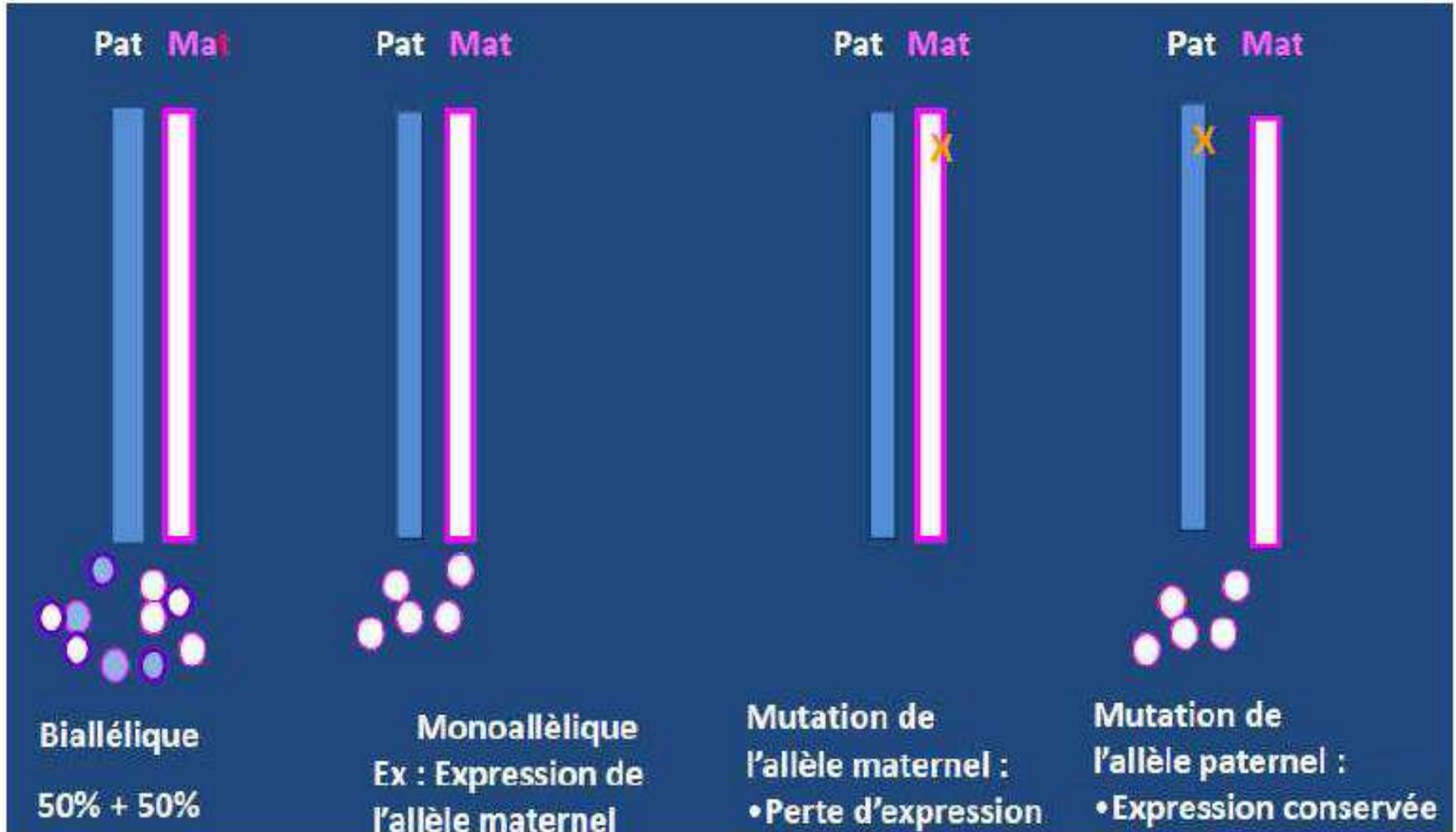
En raison de l'haploïdie fonctionnelle des régions soumises à empreinte, toute anomalie génétique qui empêchera la transcription de cet exemplaire unique entraînera la suppression totale de l'expression du gène concerné.

C'est pourquoi les maladies causées par un gène à empreinte maternelle sont transmises exclusivement par le père alors que les maladies causées par un gène à empreinte paternelle sont transmises exclusivement par la mère.

Le mode de transmission des phénotypes dépendant de gènes sous empreintes parentales est particulier car, bien qu'il soit autosomique, il dépend aussi du sexe.

MESSAGE: PATHOLOGIES LIEES A L'EMPREINTE PARENTALE

Rappel : Les génomes d'origines maternel et paternel ne sont pas équivalents



(1)

(2)

(3)

(4)

(1) Normalement, **les 2 chromosomes participent à l'expression génique** : 50% de l'expression génique est issu du père et 50% de la mère: **Expression biallèlique.**

C'est le cas de la quasi-totalité des gènes
(sauf dans les 80 gènes identifiés soumis à empreinte)

(2) **Expression monoallèlique** : Le **gène paternel est soumis à empreinte**, c'est-à-dire que seul l'allèle maternel va s'exprimer.

L'allèle maternel concourt à 100% de l'expression allèlique.

(3) **Mutation perte de fonction de l'allèle maternel.**

L'allèle n'est pas exprimé ou la protéine n'est pas fonctionnelle.

On voit qu'il n'y **aucune expression du gène**,

le père ne peut pas suppléer (à cause de l'empreinte).

Dans les pathologies homozygotes récessives quand il y a un allèle muté
l'autre fonctionne quand même !

Ici, dans la mesure où il y a empreinte parentale et que l'allèle maternel
ne fonctionne pas : Il n'y aura aucune expression des gènes.

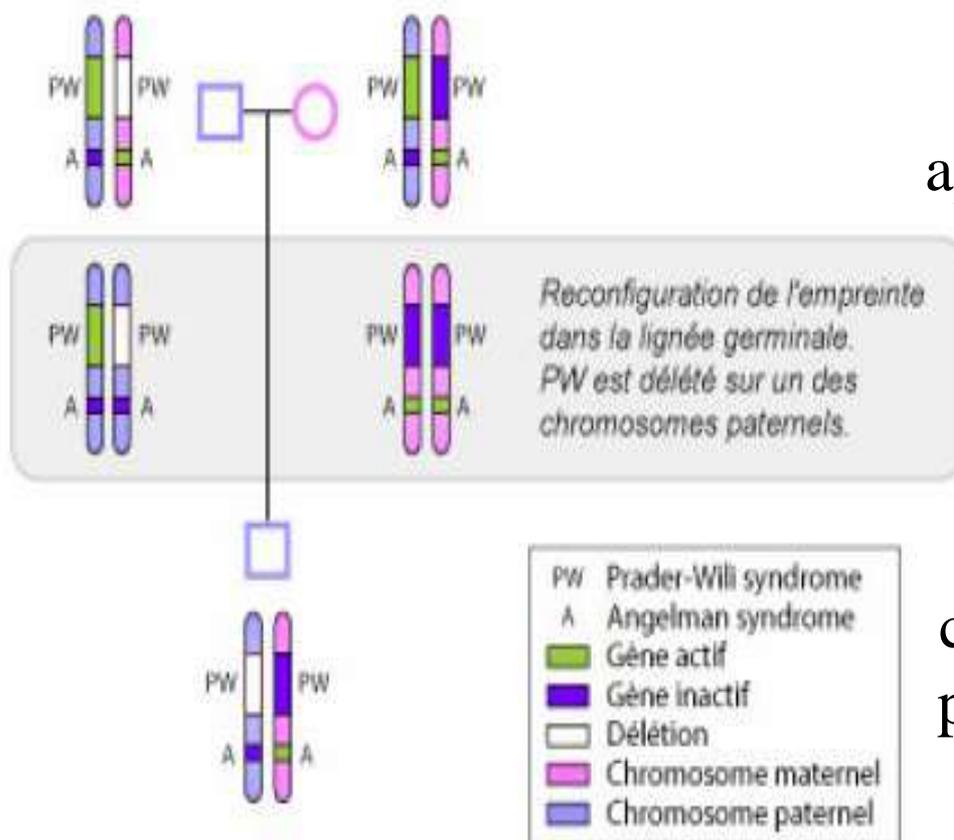
(4) **Si la même mutation est située sur l'allèle paternel**, il n'y aura aucun effet,
car on voit bien que l'allèle paternel ne concourt pas à l'expression
(toujours à cause de l'empreinte).

L'allèle maternel est normal et continue à assurer sa fonction.

Sur le plan génétique, **si la mutation est héritée du père, il n'y aura pas d'effet,**
en revanche si la mutation est héritée de la mère il y aura pathologie.

► / Délétion d'un gène soumis à empreinte maternelle

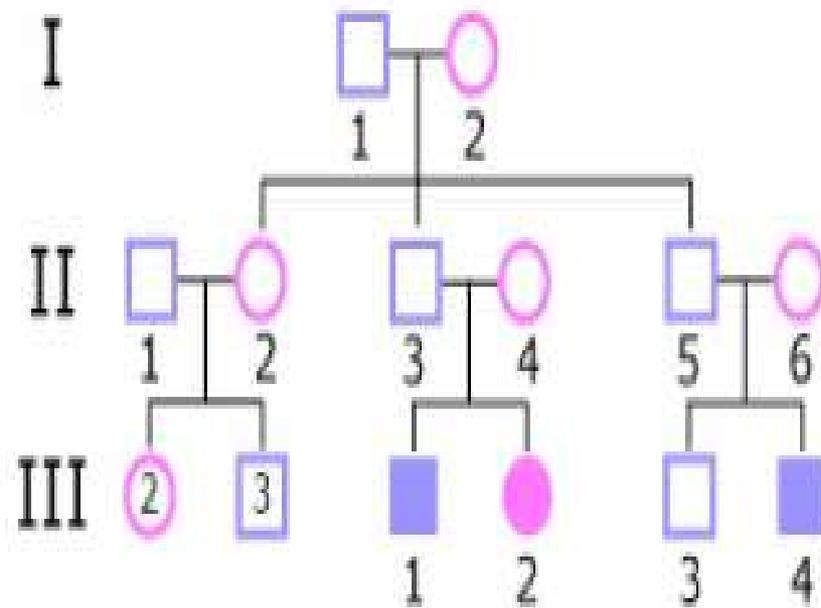
Une délétion de la région **PW** du chromosome **15**, soumise à **empreinte maternelle**, n'aura pas la même conséquence si elle est transmise par le père ou si elle est transmise par la mère.



La **délétion** présente chez le père n'avait eu aucun effet car elle était apportée par le chromosome maternel sur lequel le gène **PW**, quand il existe, est inactivé. Mais la même délétion est responsable, chez le fils, d'un syndrome de **Prader-Willi**, car elle est portée par le chromosome paternel qui est le seul supposé avoir un gène **PW** actif (**inactivation du gène maternel**).

Exemple : Syndrome de Prader-Willi

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie qui se manifeste notamment par une corpulence élevée, un appétit excessif et un retard de développement.



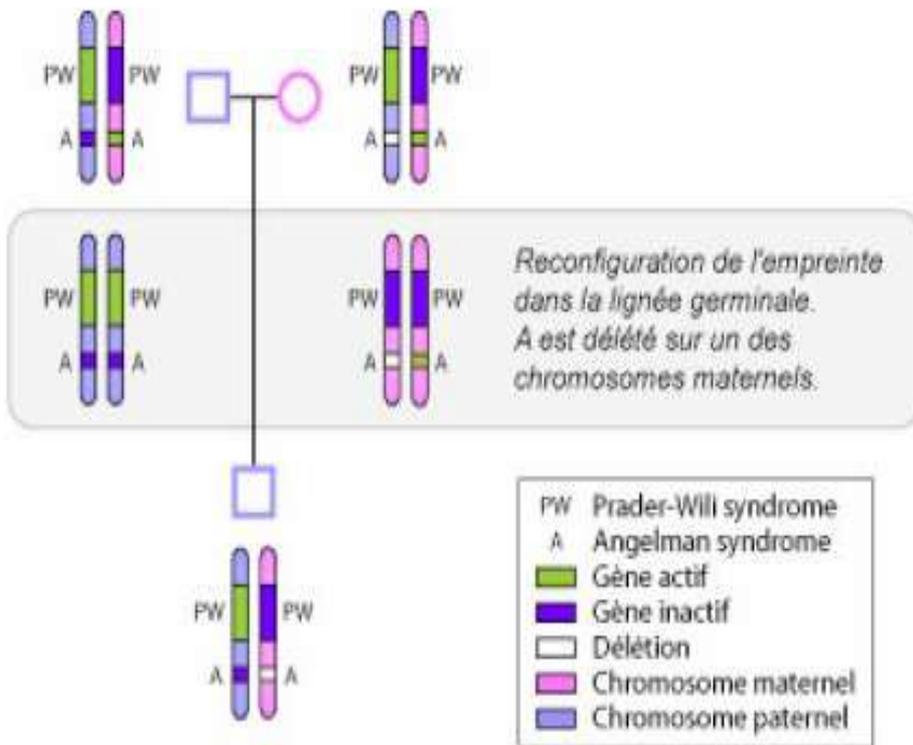
Un père porteur de la délétion de la région du chromosome **15** impliquée dans le syndrome de **Prader-Willi (II-3)** a donné naissance à un garçon et une fille atteints de cette maladie. Son frère (**II-5**) est également porteur de la délétion; un de ses deux fils est malade.

Sa sœur, par contre, n'a que des enfants sains puisqu'elle a transmis un gène à empreinte maternelle mais que son mari a transmis un gène actif.

Ces observations sont conformes au **mode autosomique avec empreinte maternelle**.

► / Délétion d'un gène soumis à empreinte paternelle

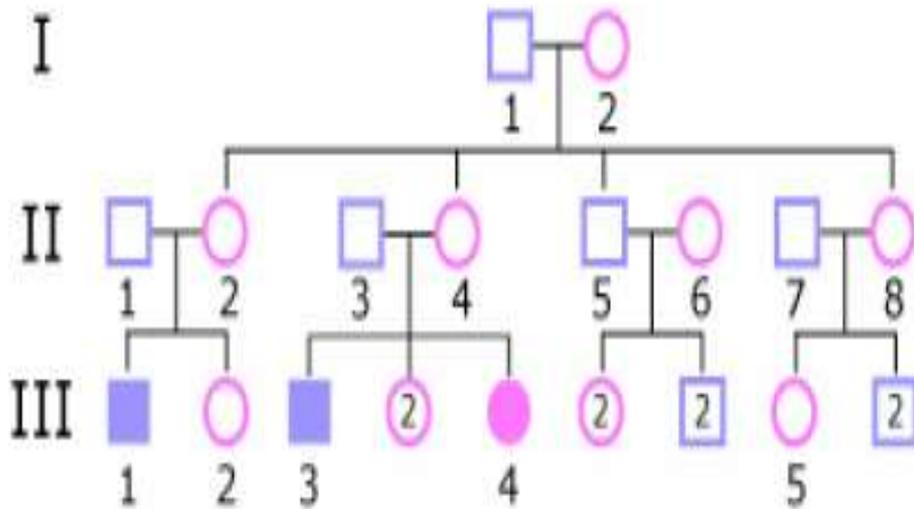
Une délétion de la région **A** du chromosome **15**, soumise à **empreinte paternelle**, n'aura pas la même conséquence si elle est transmise par le père ou si elle est transmise par la mère.



La **délétion** présente chez la **mère** n'avait eu aucun effet car elle était apportée par le chromosome paternel sur lequel le gène **A**, quand il existe, est inactivé. Mais la même délétion est responsable, chez le fils, d'un **syndrome d'Angelman**, car elle est portée par le chromosome maternel qui est le seul supposé avoir un gène **A** actif (**inactivation du gène paternel**).

Exemple : Syndrome d'Angelman

Le syndrome d'Angelman se manifeste essentiellement par
une déficience mentale,
un retard du développement moteur,
une absence de langage et un aspect joyeux du visage.

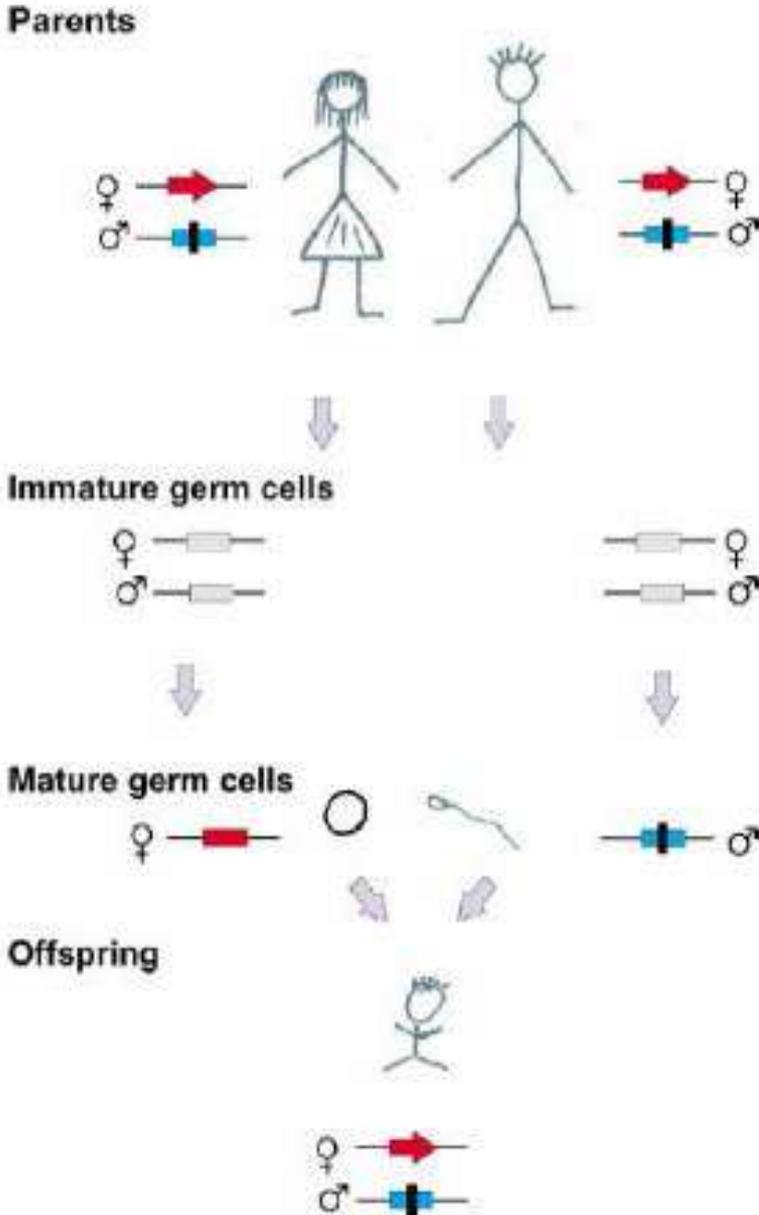


Deux sœurs porteuses
de la délétion de la région du
chromosome **15** impliquée dans
le **syndrome d'Angelman**
(II-2 et II-4) ont la moitié
de leurs enfants malades.

Leur frère (II-5) n'a que des enfants sains puisqu'il a transmis un gène à empreinte paternelle mais que son épouse a transmis un gène actif.
Leur plus jeune sœur (II-8), ayant hérité d'un chromosome maternel non délété (et donc actif), n'aura elle aussi, que des enfants sains.

Ces observations sont conformes au mode autosomique
avec empreinte paternelle.

RESUME



I – Lecture:

Expression mono-allélique
(non aléatoire!)

II – Effacement:

Remise à zéro des marques
issues des parents.

III – Mise en place:

Acquisition de nouvelles marques en
fonction du sexe de l'individu.

IV – Maintenance:

Mémoire de l'origine parentale
des allèles au cours des mitoses
(développement/adulte)

C4 Disomies uniparentales (DUP)

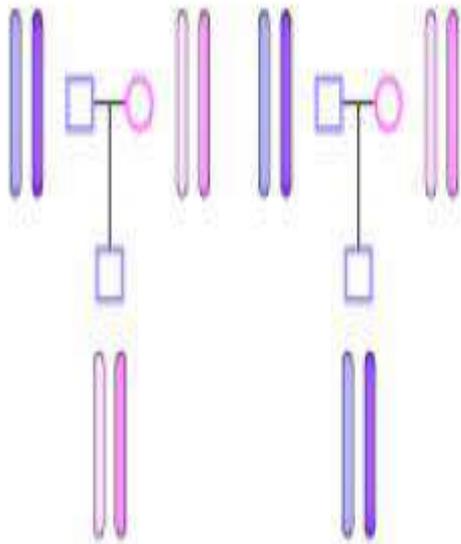
- Présence chez un individu diploïde à **46 chromosomes**, de **deux chromosomes homologues hérités** (une même paire), **d'un même parent**.

On dit alors qu'il y a **disomie maternelle ou paternelle** d'une paire de chromosomes homologues.

- **2 types de disomie uniparentale (DUP)**

- **Isodisomie**: présence de **2 copies du même chromosome**
- **Hétérodisomie**: présence de **2 chromosomes homologues** du même parent.

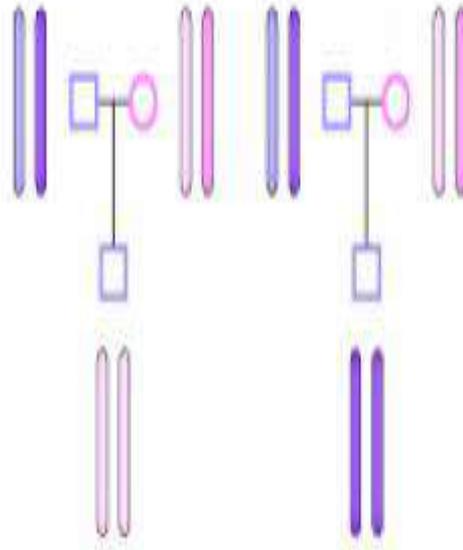
Par exemple, un individu souffrant de mucoviscidose dont un seul des parents était porteur d'une mutation connue pour lequel le malade était homozygote, avait reçu deux chromosomes 7 du même parent porteur d'une mutation et aucun de l'autre.



Maternelle

Paternelle

Hétérodisomie parentale



Maternelle

Paternelle

Isodisomie parentale

Caractéristiques
La disomie
uniparentale peut
expliquer des cas
de transmissions
curieux :

- **la transmission père-fils d'une maladie liée à l'X due à une hétérodisomie paternelle pour les chromosomes sexuels**
- **la manifestation d'une maladie récessive chez un enfant dont un seul des parents est porteur.**
- le développement d'une maladie liée à l'empreinte parentale.

Mécanismes d'apparition d'une DUP

3 mécanismes:

*• Complémentation gamétique:

– Fécondation d'un gamète disomique pour un chromosome par un gamète nullosomique pour ce même chromosome => **Hétérodisomie.**

*• Duplication d'une monosomie:

- Fécondation d'un gamète monosomique normal par un gamète nullosomique pour 1 chromosome

- Formation d'un zygote monosomique non viable

→ Duplication du chromosome pour la survie du zygote => **Isodisomie.**

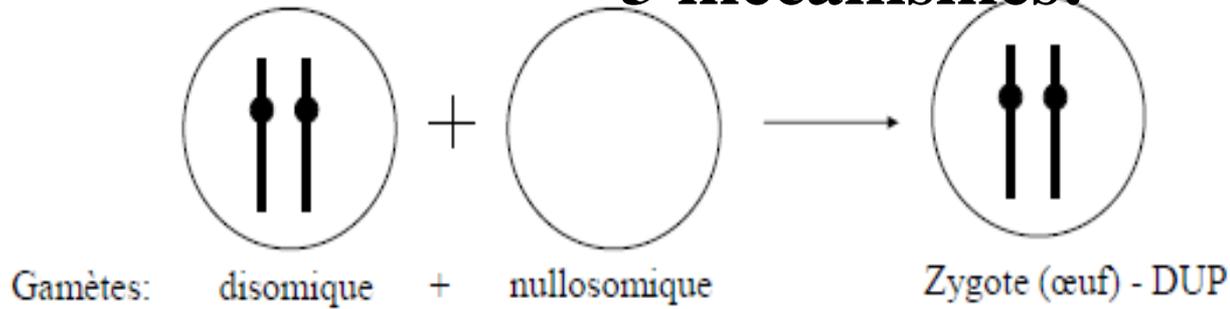
*• **Correction d'une trisomie:** – Fécondation d'un gamète disomique pour 1 chromosome par un gamète monosomique normal

→ Formation d'un zygote trisomique

→ Correction de la trisomie par perte d'un chromosome

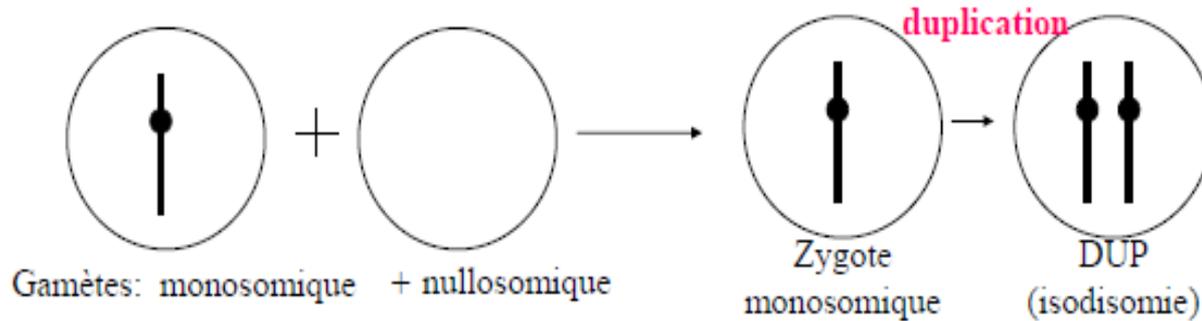
Risque de DUP dans 1/3 cas

3 mécanismes:



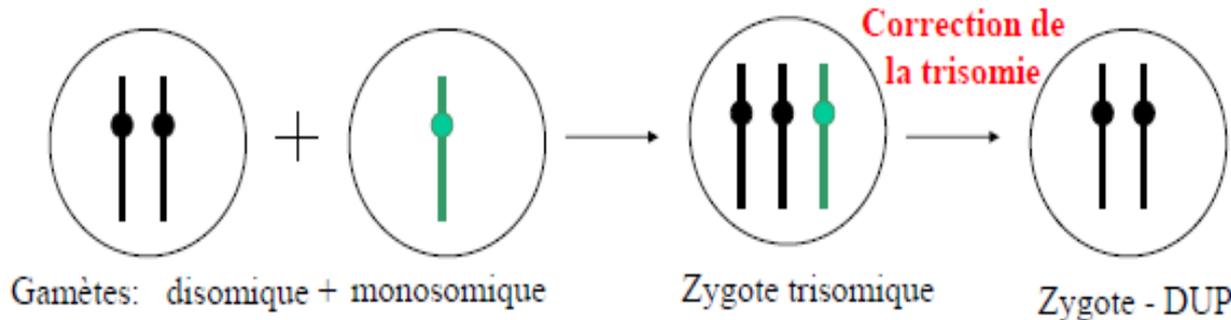
**Complémentation
gamétique:
pour 1 chromosome**

Hétérodisomie.



**Duplication
d'une monosomie:
pour 1 chromosome**

Isodisomie.



Correction de trisomie

Risque de DUP dans 1/3 cas

Isodisomies parentales et syndromes d'Angelman et de Prader-Willi

Dans ce cas, les deux chromosomes sont porteurs de la même empreinte puisqu'ils sont transmis par le même parent.

Par conséquent, seuls les gènes normalement exprimés pour l'allèle transmis par ce parent pourront s'exprimer, les gènes exprimés à partir du chromosome transmis par le parent de sexe opposé seront silencieux.

Si l'isodisomie est paternelle

(à gauche sur le schéma),

les deux copies du gène A sont inactives et l'enfant est atteint d'un syndrome d'**Angelman**.

Si l'isodisomie est d'origine maternelle

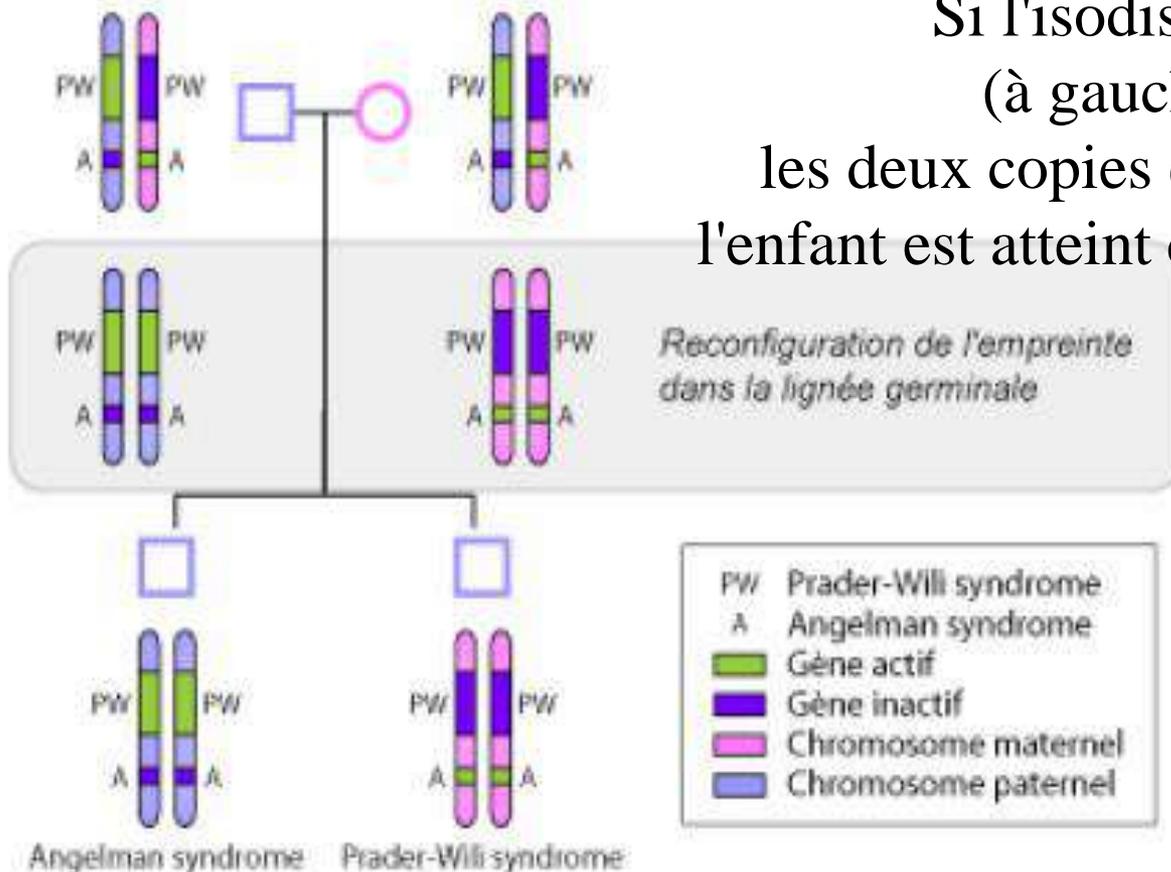
(à droite sur le schéma),

les deux copies du gènes

PW sont inactives et

l'enfant est atteint

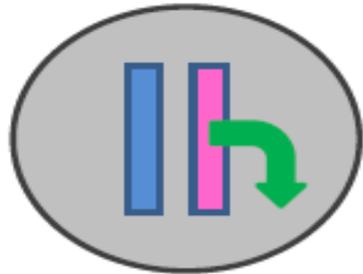
du **syndrome de Prader-Willi**



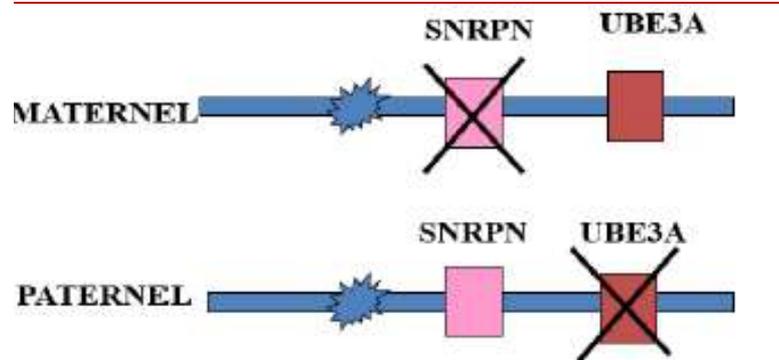
DUP et anomalies du développement

Exemple 1: DUP 15q11q13 → Prader Willie et Angelman

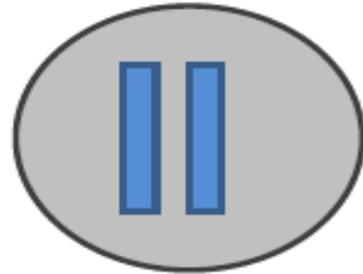
Gènes: UBE3A et SNRPN → soumis à empreinte



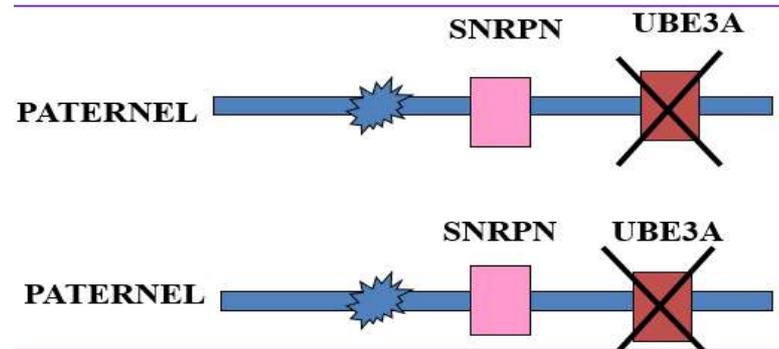
Situation normal



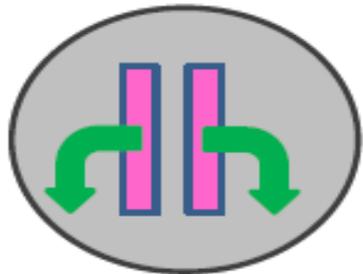
Sujet normal:
expression **SNRPN** pat
expression **UBE3A** mat



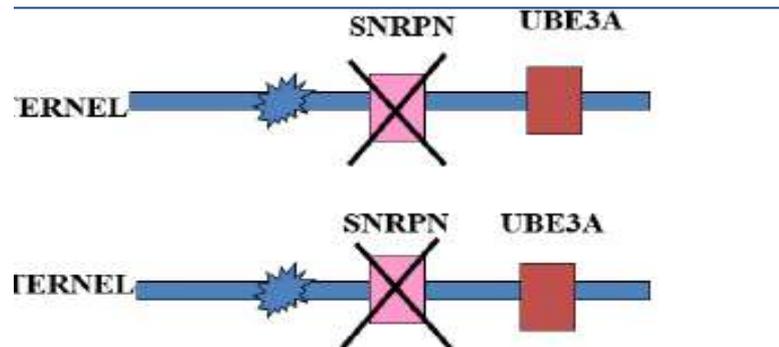
Disomie uniparentale paternelle du chr15



Angelman →
Disomie paternelle
15q11-q12



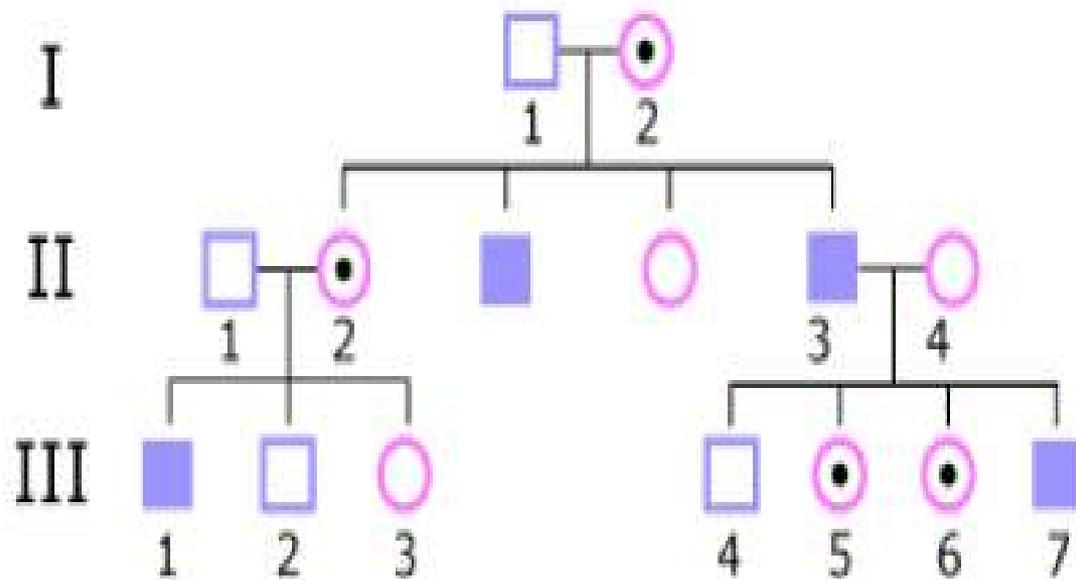
Disomie uniparentale maternelle du chr15



Prader-Willi →
Disomie Maternelle
15q11-q12

Exemple 2 : Adréno-myé-loneu-ro-pathie

Elle est caractérisée par une paraplégie partielle,
des troubles de l'équilibre,
des troubles urinaires et des fonctions sexuelles.



II3 a "transmis"
l'adréno-myé-loneu-ro-pathie
à son fils bien qu'il s'agisse
d'une maladie liée à l'X
(mode de transmission
dans lequel on n'observe
pas de transmission
père-fils).

En fait, les analyses ont montré qu'il s'agit d'un cas
d'hétérodisomie paternelle : **II3** a transmis à son fils,
à la fois son chromosome **Y**, et son chromosome **X malade**.

Conséquences des DUP

Des DUP ont été décrites pour presque tous les chromosomes.

*-DUP et maladies autosomiques récessives

Les 1ers cas de DUP ont été décrits chez des enfants atteints de **mucoviscidose** et présentant un retard de croissance.

L'analyse des marqueurs moléculaires avait montré que ces enfants avaient reçu 2 fois le même chromosome 7 maternel porteur d'une mutation dans le gène de la mucoviscidose.

Depuis ces 1ères observations, de nombreuses autres ont été rapportées.

c 5- Interaction des gènes — co-facteurs

La fonction d'un gène est parfois régie par un ou d'autres gènes agissant à titre de régulateurs.

Ainsi le gène en cause peut avoir une structure normale mais d'autres gènes ailleurs dans la chaîne métabolique ou l'absence de co-facteurs peuvent être responsables de l'inhibition de l'activité de la protéine et l'apparition d'une maladie génétique.

Pour certains individus le rachitisme est dû à une simple carence en **vitamine D** qui sera corrigée par l'ajout d'un supplément vitaminique dans l'alimentation.

Pour d'autres il est dû à l'absence de la forme active de la vitamine D, une maladie autosomique récessive ou d'autres mutations touchant le métabolisme de la vitamine D.

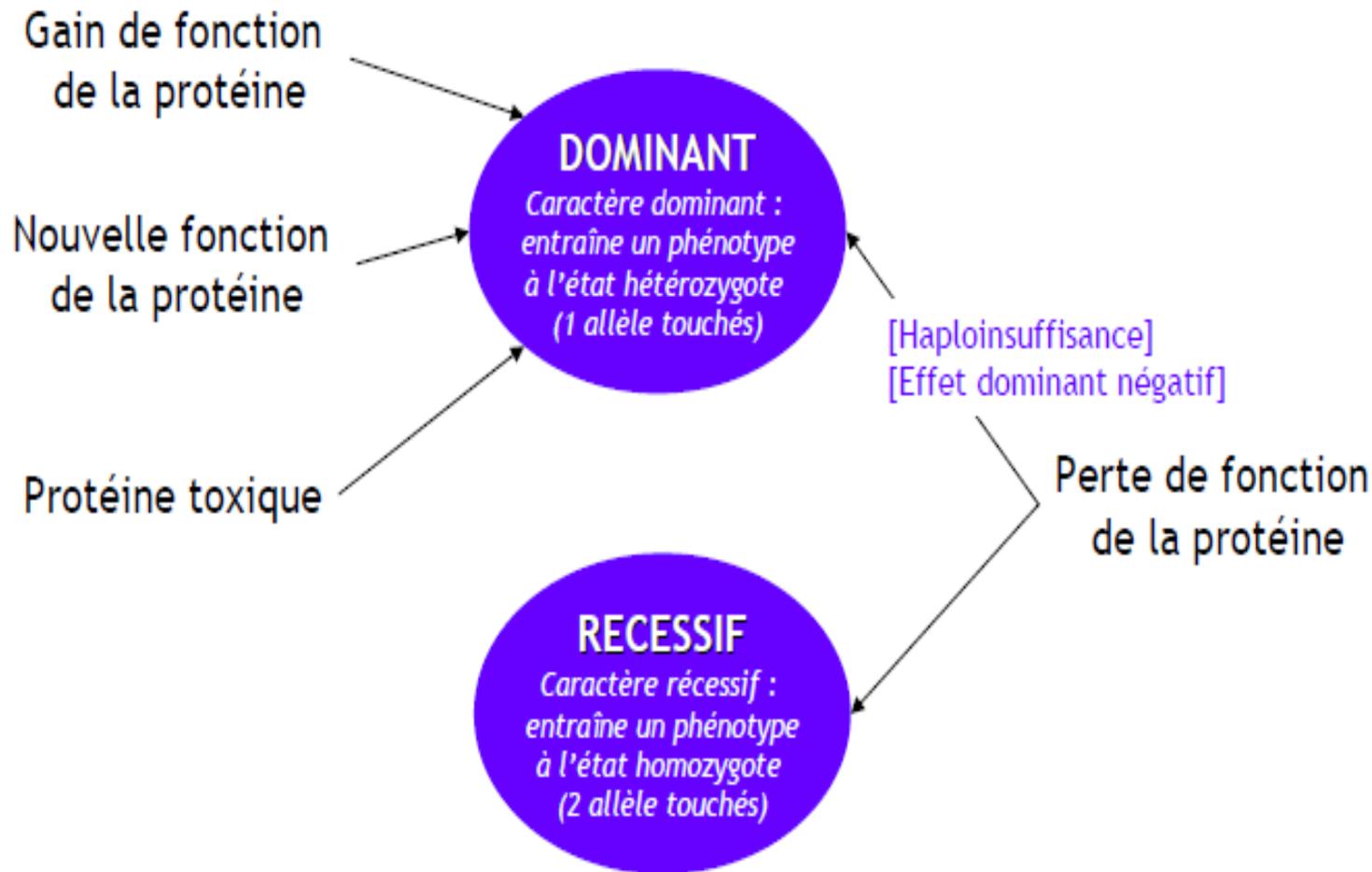
On retrouve des mutations de gènes suppresseurs du cancer, régulateurs de protéines (enzymes) ou de réparation de l'ADN.

* Exemples de maladies AR:

- Les VI types de glycoséose.
- Les intolérances aux sucres : galactose, fructose, saccharose, lactose.
 - Les VI types de mucopolysaccharidoses, sauf la II (Maladie de Hunter : RLX)
- La plupart des troubles du métabolisme des acides aminés : phénylcétonurie, tyrosinose, cystinose, leucinose, différents types d'albinisme (sauf l'albinisme oculaire : RLX) etc...
 - De nombreuses anomalies du métabolisme des lipides.
 - Maladie de Wilson.
 - De nombreux troubles de l'hormonosynthèse, thyroïdienne et surrénalienne surtout.
 - Drépanocytose, thalassémies.
 - Déficits en facteurs I, II, V, VII, XII, XIII.
 - Mucoviscidose.
- - l'albinisme : impossibilité pour l'organisme de synthétiser la mélanine conduisant à une absence de pigmentation de la peau, du système pileux et de l'iris ;
- - la phénylcétonurie : défaut du catabolisme de la phénylalanine provoquant une arriération mentale due à l'accumulation d'acide phénylpyruvique dans
 - le tissu nerveux ;

CONCLUSION

Conséquences fonctionnelles des mutations et transmission des maladies génétiques



Gènes et maladies

1 gène  **1 maladie**

1 mutation (achondroplasie, drépanocytose)

N mutations (hétérogénéité allélique)

1 gène  **N maladies**

Exemple : gène β globine et β thalassémie,
drépanocytose

N gènes (« ou ») 1 maladie

(hétérogénéité génétique)

N gènes (« et ») 1 maladie

maladie polygénique

REMARQUE

- Dans certaines maladies le sexe du parent atteint peut influencer le degré de sévérité chez la personne à qui le gène mutant est transmis.

Dans la dystrophie myotonique la maladie sera plus sévère,

souvent congénitale si c'est la mère atteinte qui transmet la maladie

alors que dans la maladie de Huntington la maladie sera plus sévère et de manifestation précoce si c'est le père qui l'a transmise.

Dans ces deux exemples le rôle d'autres facteurs soit d'empreinte parentale ou de mutation mitochondriale n'est pas exclu.

Bon courage



LIENS UTILES 🙌

Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

