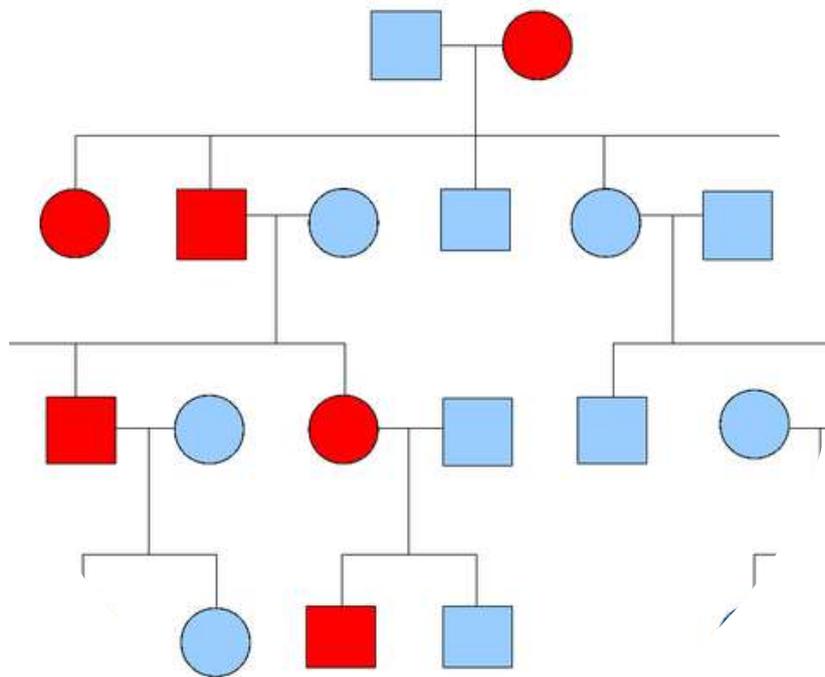


Génétique



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



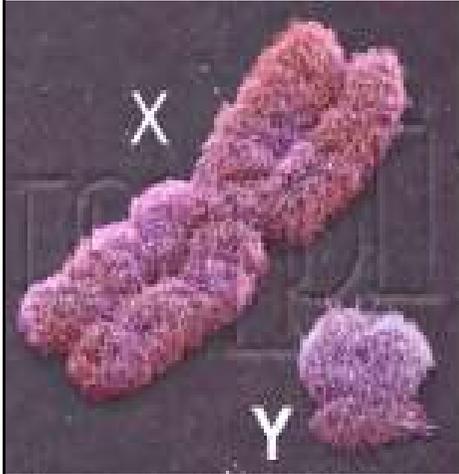
***UNIVERSITE ABDE LMAEK ESSAADI
FACULTE DES SCIENCES DE TETOUAN
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE***



GENETIQUE HUMAINE ET MOLECULAIRE

S5
2016-2017

Pr: Mme BENIOURI R.



CHAPITRE I:

GÉNÉTIQUE HUMAINE

Suite 2:

HEREDITE LIEE AU SEXE

**Le chromosome X,
chromosome sexuel,
peut être à l'origine de différentes
maladies génétiques,
touchant uniquement les femmes,
uniquement les hommes
ou les deux.**

3) HEREDITE LIEE AU SEXE

a) DEFINITIONS

*- **Un caractère lié au sexe** est déterminé par un gène porté par un **gonosome**.

En plus des 22 paires d'autosomes, la femme possède deux chromosomes **X** (**XX** 2 copies de chaque gène du X),

elle est dite homogamétique (produit un seul type de gamètes).

L'homme a un chromosome **X** et un chromosome **Y** (**XY** 1 copie de chaque gène de X)

il est dit hétérogamétique (produit deux types de gamètes).

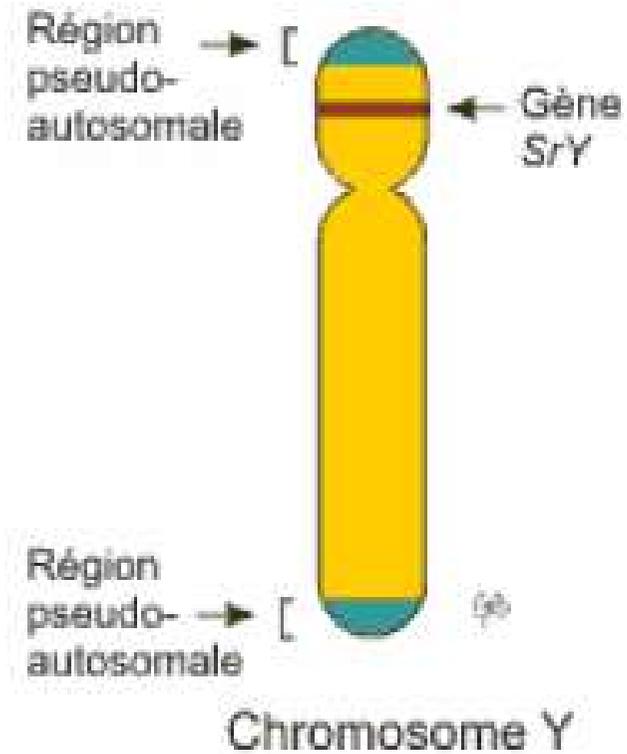
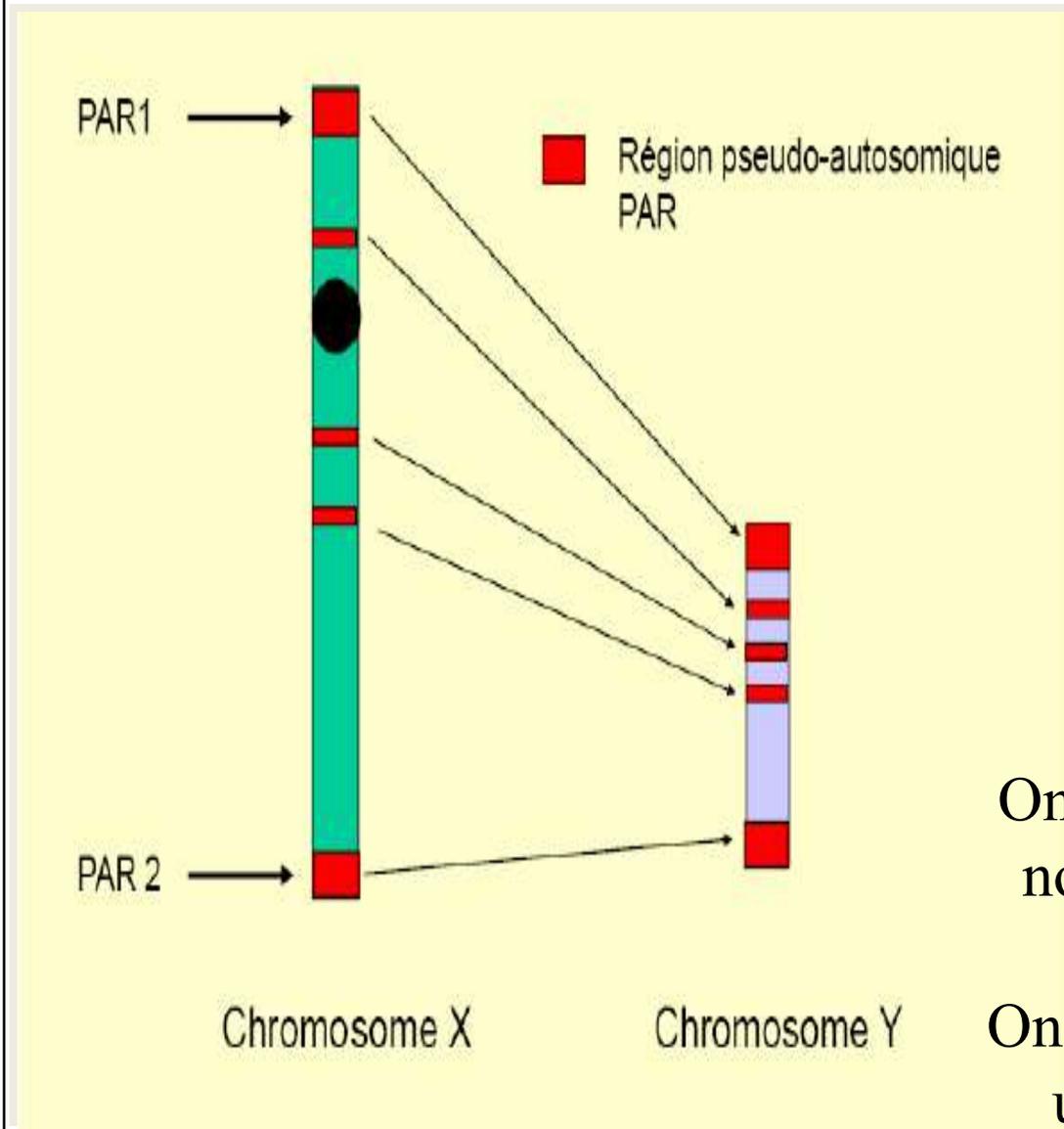
*- **Transmission pseudo-autosomique**: les chromosomes X et Y ont en commun des petites régions dites **séquences homologues**

PAR1 et PAR2,

au niveau des extrémités distales des bras court (p) et au niveau des bras long (q).

Les gènes de ces régions se comportent comme des gènes autosomiques: on parle de transmission pseudo autosomique.

CHROMOSOMES SEXUELS = GONOSOMES



On remarque que la présence ou non chromosome Y détermine le sexe de l'individu.

On a identifié sur ce chromosome un des gènes importants qui déterminent le sexe de l'individu,

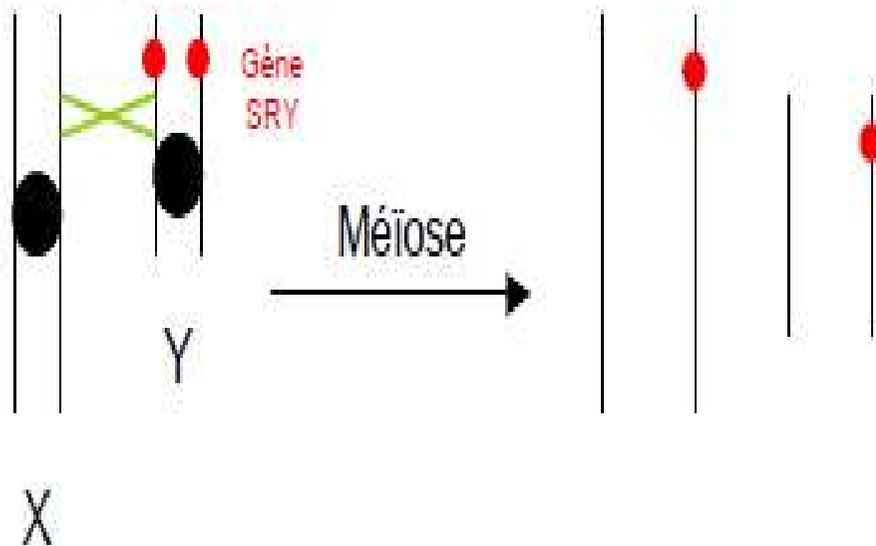
le gène **SRY** (*Sex-determining Region of Y*).

*- Pathologies de la différenciation sexuelle

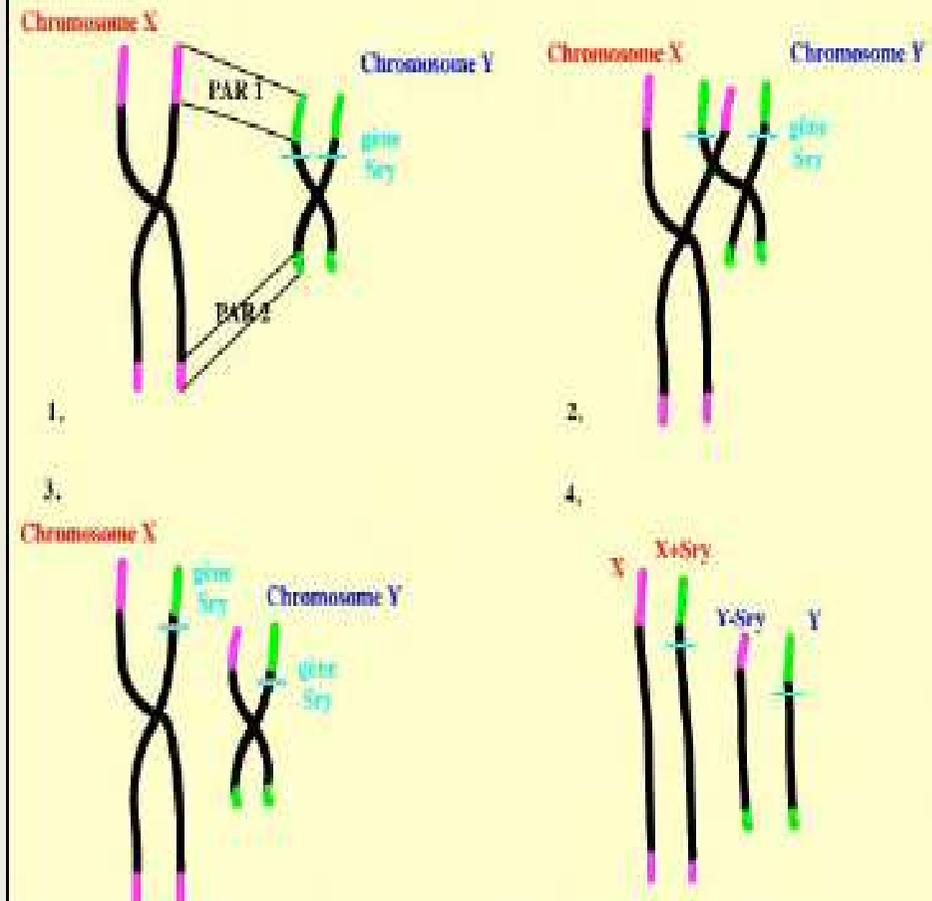
Certains individus XX sont des mâles,
tandis que d'autres XY sont femelles.

Cette particularité serait due à un crossing-over anormal entre
X et Y,
qui échangerait le gène SRY.

Crossing-over



Une recombinaison ayant lieu lors de la méiose peut conduire à une translocation du gène Sry



***- Un phénotype influencé par le sexe** se dit d'une maladie autosomique qui s'exprime chez les deux sexes, mais avec des fréquences inégales.

La calvitie par exemple est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

***- Un phénotype limité au sexe** concerne des maladies autosomiques mais qui ne se manifestent que chez un seul sexe.

Exemple1 les **mutations du gène *AURKC*** entraînent chez les hommes une infertilité avec un profil particulier au spermogramme (spermatozoïdes macrocéphales et multiflagellés).

Le phénotype des femmes est normal.

Exemple2 **la puberté précoce** qui ne s'exprime que chez les garçons.

***- Particularités de l'hérédité liée au chromosome X**

Les individus de sexe masculin n'ont qu'un seul chromosome X : ils sont **hémizygotés** et ne possèdent qu'un seul exemplaire des gènes du chromosome X.

Par contre, les femmes possèdent deux chromosome X et deux exemplaires de chacun des gènes localisés sur le chromosome X.

b) Conséquence pour les maladies liées à un gène du chromosome X

La question de la dominance ou de la récessivité ne se pose pas chez

les individus de sexe masculin :

- Soit le gène est muté : ils sont atteints,
- Soit le gène est normal : ils sont sains.

Elle ne se pose que chez les individus de sexe féminin :

- Si la maladie survient quand un seul gène est muté, elle est **dominante**,
 - Si la maladie survient seulement quand les deux exemplaires sont mutés, elle est récessive.

X: grande taille (160Mb), porte de nombreux gènes (700), en majorité non impliqués dans la différenciation sexuelle, ils sont très variés et portant des fonctions essentielles pour la survie de l'individu.

Y: de petite taille (70Mb) avec peu de gènes (qq 10aines) dont la plupart sont impliqués dans la spermatogenèse.



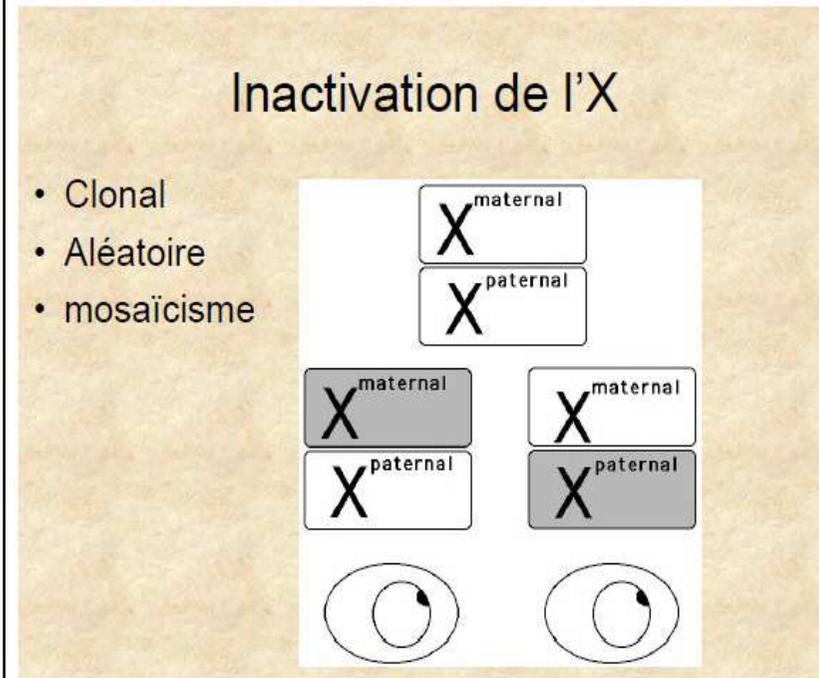
le chromosome Y est plus petit en taille que le X (ne représente que 1.8% du génome contre 5.3% pour le X).

→ **Un mécanisme de correction du dosage génique est donc requis** pour assurer un niveau égal d'expression des gènes portés par l'X chez la femme et l'homme.

b1- L'inactivation du chromosome X (Théorie de Mary Lyon, 1961):

1 seul X est actif dans les cellules somatiques

des femelles des mammifères.

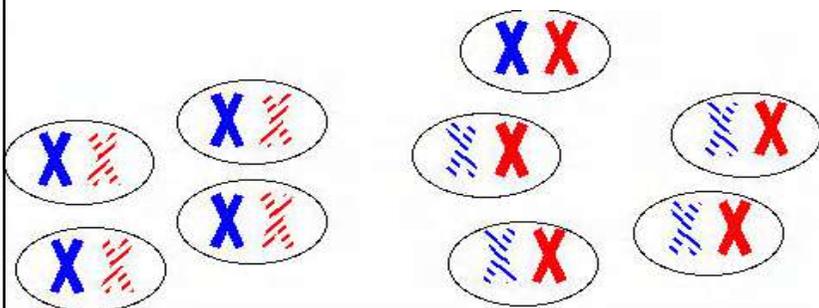


-L'un des deux chromosomes X des cellules somatiques d'une femme (46,XX) est inactivé (Processus d'extinction transcriptionnelle).

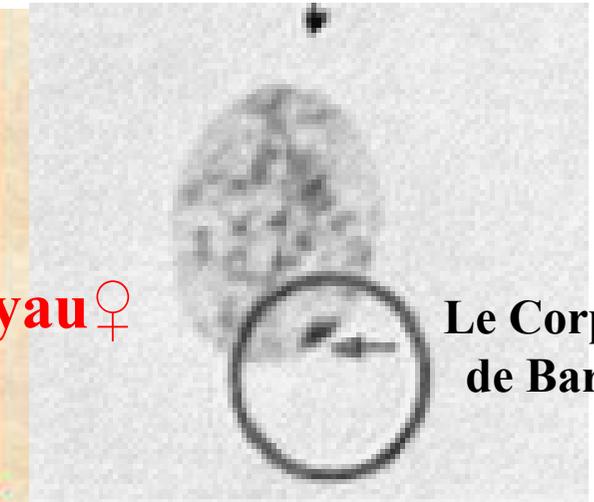
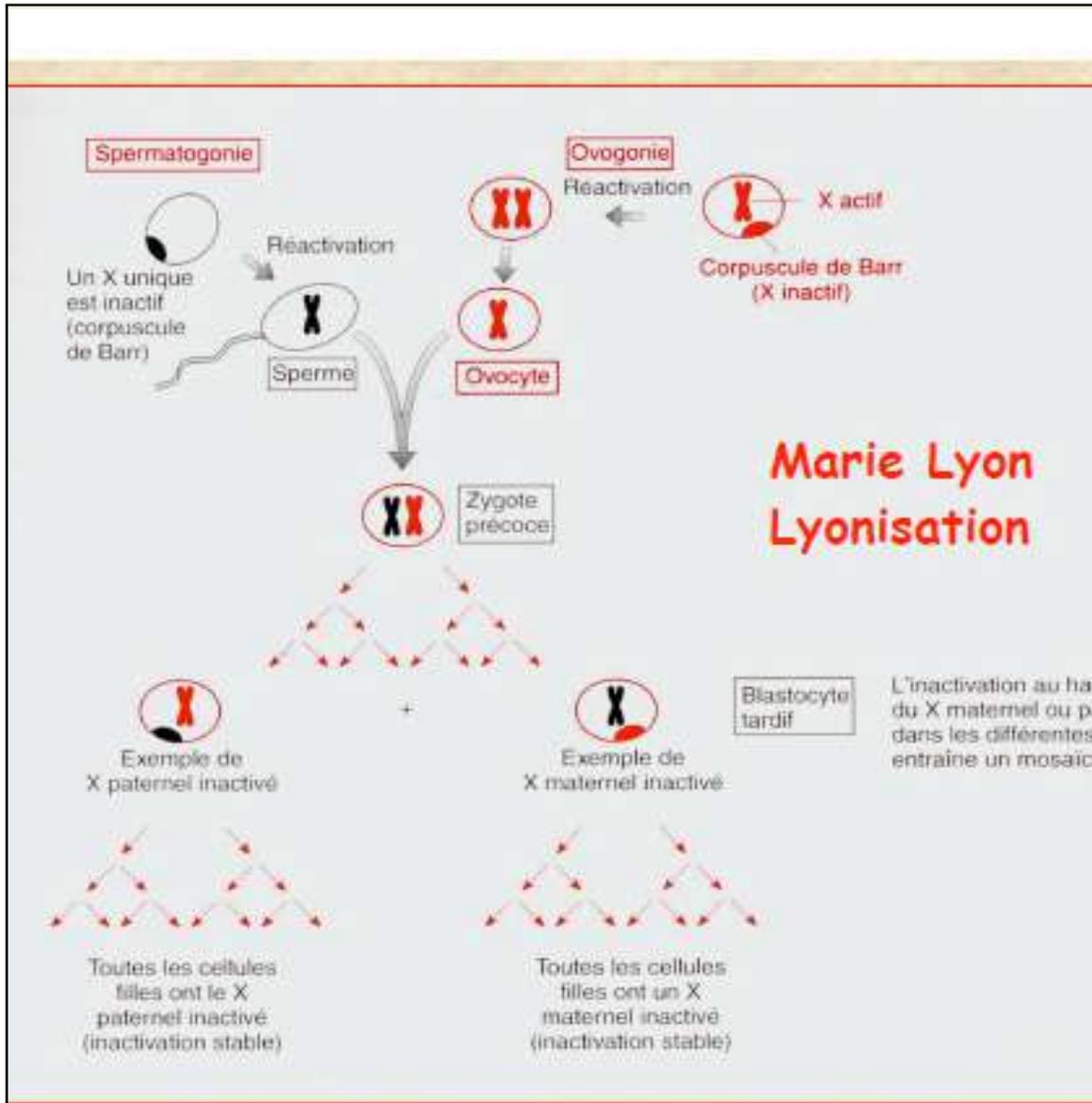
-Cette **inactivation** (lyonisation) se produit **au hasard** et porte

* soit sur le chromosome X d'origine maternelle (X_m),

* soit sur le chromosome X d'origine paternelle (X_p).

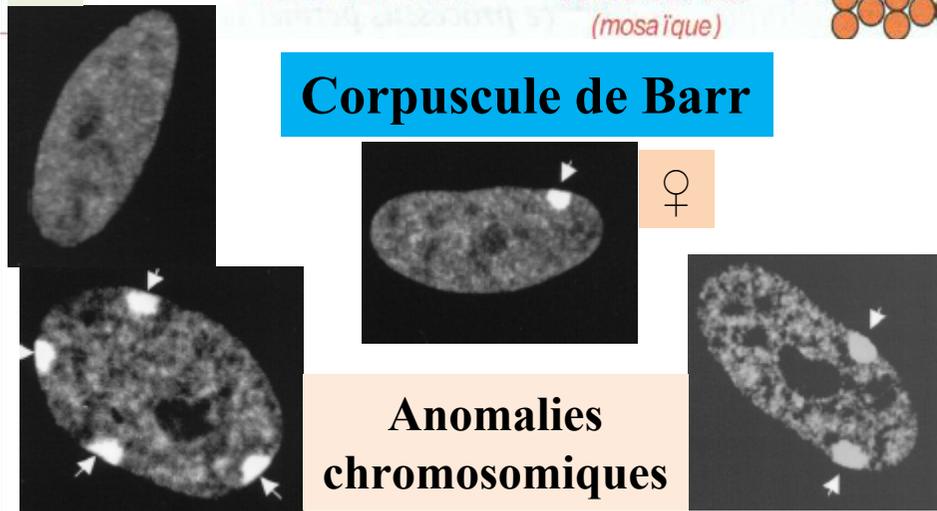
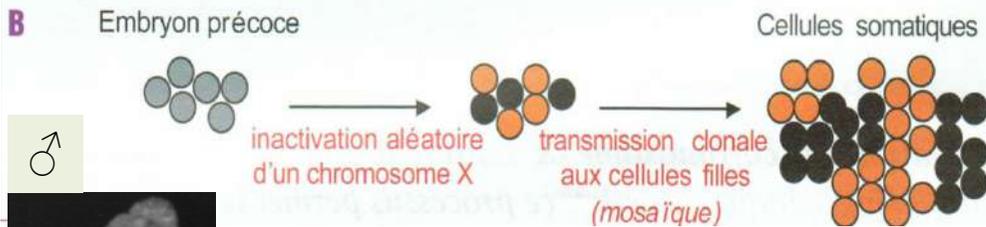
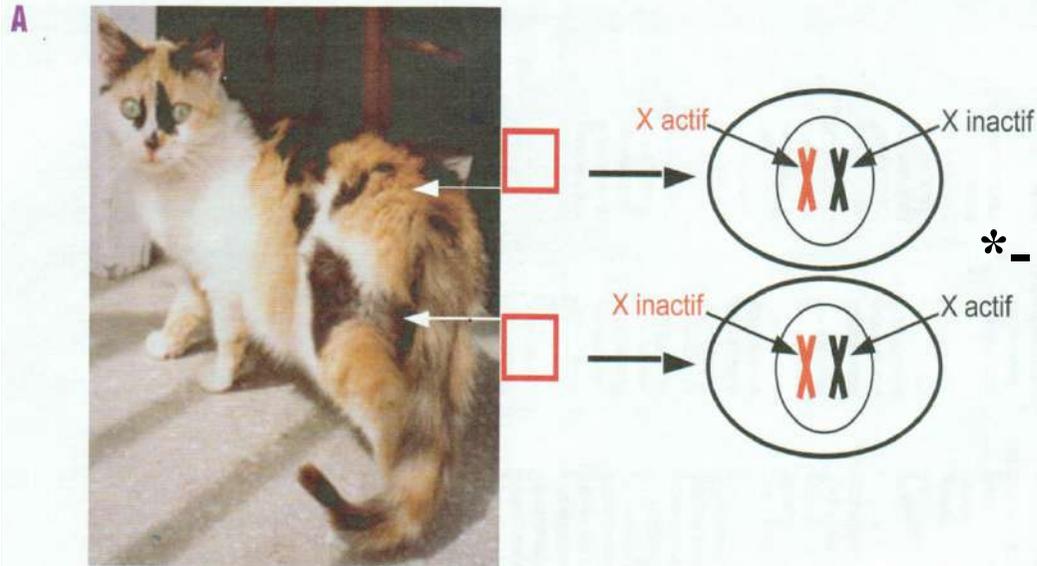


**L'inactivation d'un des X
chez la femme permet
une égalisation entre
l'homme et la femme
de la transcription
des protéines
au niveau
des chromosomes X.**



**Une étape de comptage indispensable à la bonne régulation du processus,
puisque'elle permet par exemple d'éviter que l'unique chromosome X
des mâles soit inactivé.**

EXEMPLE Chat « écaille de tortue »



*- **L'inactivation** de l'un des X intervient très tôt au cours de l'embryogenèse

(7-10j post fécondation),

*- **Le choix de l'X** se fait au hasard dans chaque cellule, on a donc une chance sur deux que ce soit l'X paternel ou l'X maternel qui soit inactivé.

*- **Transmission clonale** d'une cellule à l'autre (irréversible dans les cellules somatiques)

*- **Réversible**, uniquement, dans les cellules germinales, au cours de la gamétogenèse chaque ovule reçoit une copie active du chromosome

MAIS

un petit nombre de gènes échappent

à l'inactivation:

les gènes de la région

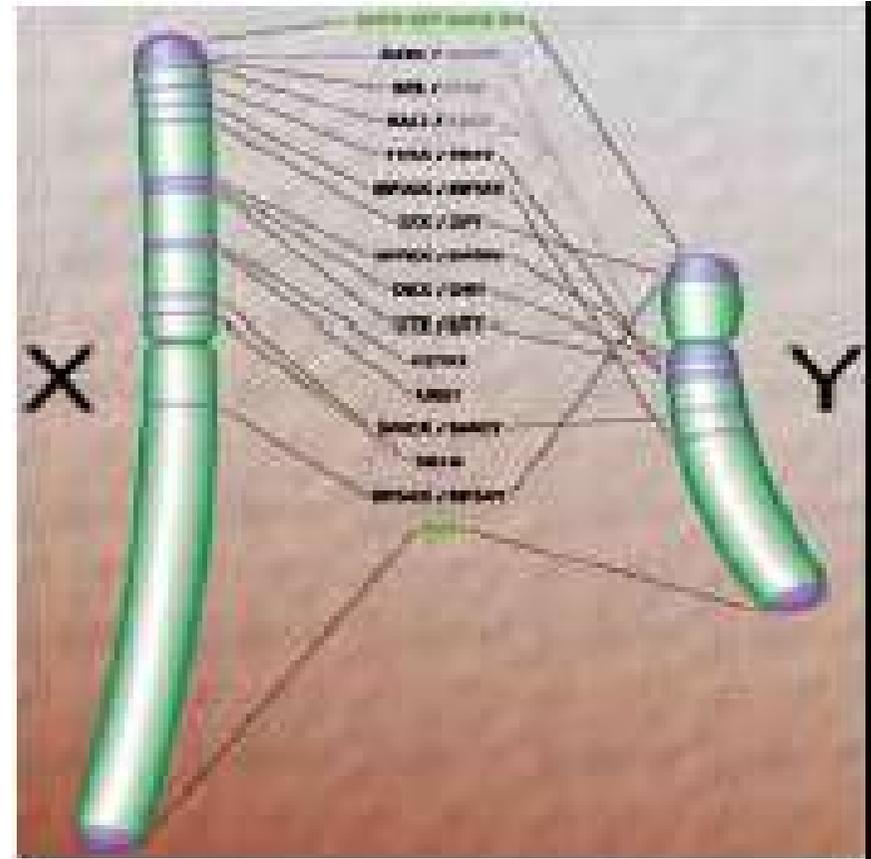
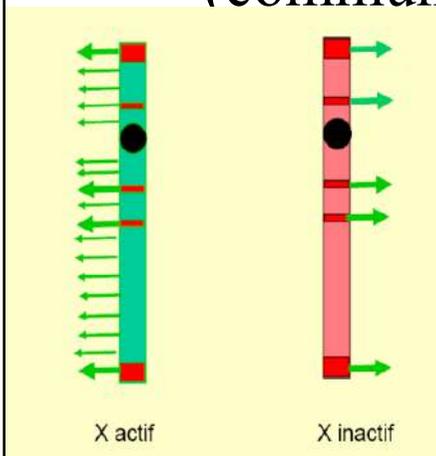
pseudo autosomique

(commune à l'X et à l'Y)

d'autres gènes situés
principalement
sur le bras court.

Certains de ces gènes
ont un équivalent
fonctionnel sur l'Y,

ce qui rend leur inactivation injustifiée



Dans chaque cellule,

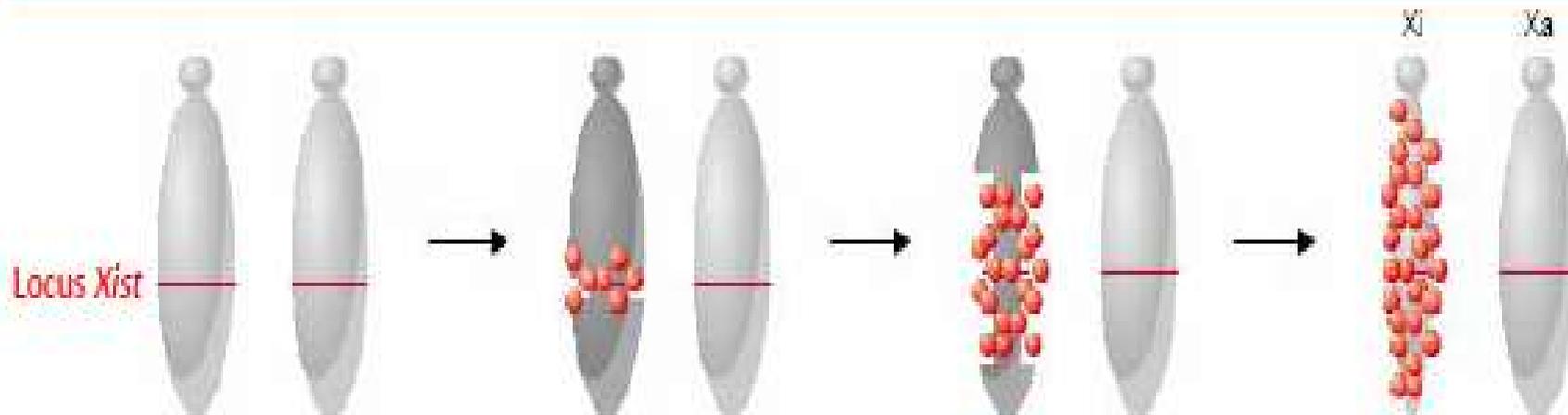
il y a un équilibre du nombre de chromosomes X par rapport au nombre de chromosomes autosomes.

Il y a toujours un chromosome X actif pour 2X22 autosomes, tous les autres X sont inactivés

Comment fonctionne l'inactivation de l'X ?

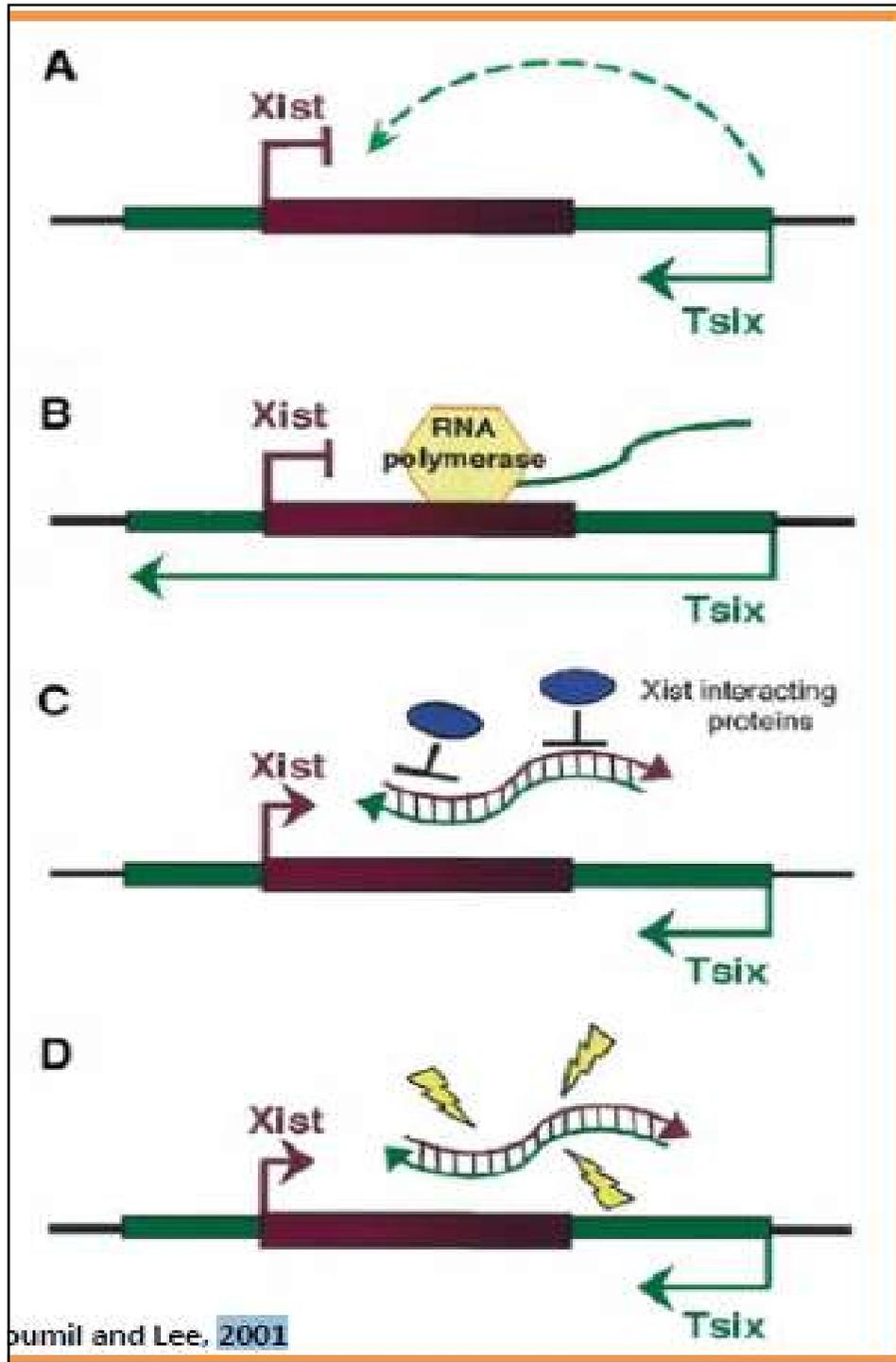
b2- Mécanisme d'inactivation de l'X

Le mécanisme d'inactivation est dit **épigénétique** c'est à dire que la séquence nucléotidique ne change pas, elle est conservée lors de la mitose et méiose mais il y a une régulation de l'expression ou non des gènes. Dans ce cas il y a inactivation de l'expression des gènes : pour cela le chromosome X qui va être inactivé passe d'un état d'euchromatine active à un état d'hétérochromatine très condensée à la différence du chromosome X actif.



Pour résumer : sur l'X inactif, tout est méthylé (réprimé) sauf la région pseudo-autosomique ;
sur l'X actif, tout est activé, sauf le centre d'inactivation

Andersen and Panning, 2003



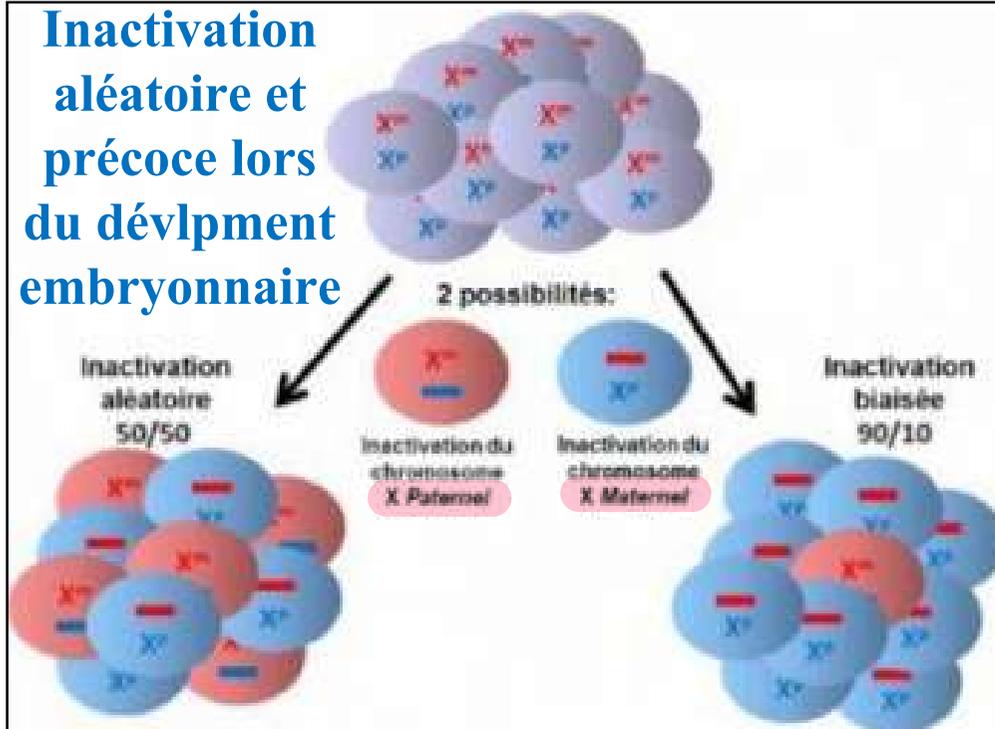
Il est mis en jeu grâce à l'existence d'une centre de l'inactivation situé sur le bras long de l'X (Xq 13) . A son niveau intervient un gène qui est transcrit à partir de l'X qui va être inactivé.

Ce gène **XIST** est transcrit en un ARN m non traduit et qui diffuse le long du chromosome et l'inactive.

L'X ainsi inactivé aura une méthylation des C dans les gènes et les zones inactivées.

Ce centre est **actif sur le chromosome inactif**, mais est **réprimé sur le chromosome actif**.

Inactivation aléatoire et précoce lors du développement embryonnaire



Donc le phénomène d'inactivation du chromosome X chez les femmes consiste à éteindre l'expression de quasiment tous les gènes de ce même chromosome. En conséquence, les femmes sont une **mosaïque** de deux lignées cellulaires avec une inactivation aléatoire de l'un des chromosomes X (X maternel ou X paternel).

Parfois, l'un des chromosomes est préférentiellement inactivé (dans cet exemple, le X maternel, X_m).

La majorité des cellules expriment alors les gènes de l'autre X (paternel, X_p) et l'on parle ici **d'un biais d'inactivation du chromosome X**.

➔ De nombreuses pathologies sont liées au chromosome X:

Les conséquences de ces anomalies génétiques vont dépendre en grande partie de 2 mécanismes:

- Les biais d'inactivation
- Les disomies fonctionnelles

b2-1- LES BIAIS D' INACTIVATION

Chez la plupart des femmes, l'inactivation au hasard de l'un des X aboutit dans les tissus matures à une représentation à peu près égale des Xp d'origine paternelle et des Xm d'origine maternelle

la femme est une véritable **MOSAÏQUE PHYSIOLOGIQUE**, ce qui veut dire qu'elle a (**si il n'y a aucune circonstance particulière**):

*une certaine proportions de cellules (50%) dans lesquelles son chromosome X d'origine paternel est fonctionnel

*une certaine proportion de cellules (50%) dans lesquelles son chromosome X d'origine maternelle est fonctionnel.

Chez les femmes porteuses d'une mutation liée à l'X, la proportion de cellules fonctionnellement normales est généralement suffisante pour les protéger des effets cliniques de cette mutation.

Rarement, des femmes peuvent présenter les signes cliniques d'une maladie récessive liée à l'X en raison d'un biais d'inactivation au détriment de l'X non muté.

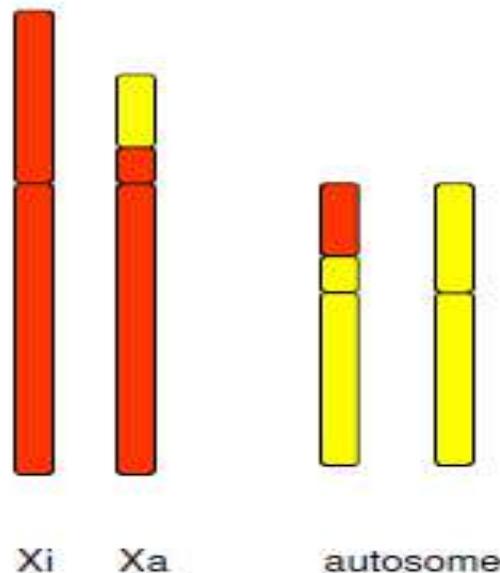
On parle de **biais d'inactivation** lorsque le même chromosome est actif dans 70% des cellules ou plus. → **biais d'inactivation favorable ou défavorable**

Si le biais est défavorable alors on peut avoir une manifestation chez la femme.

Ce mécanisme d'inactivation explique que certaines conductrices expriment des signes, d'autres non.

Dans les anomalies chromosomiques de l'X, non équilibrées (délétion, duplication, anneau...), c'est pratiquement toujours l'X anormal qui est inactivé, ce qui représente le meilleur équilibre pour la cellule.

Les translocations X-autosomes (X/A) constituent une situation particulière: en séparant 1 segment d'X de son centre d'inactivation, elles vont interférer fortement avec l'inactivation.



***translocations X/Autosomes équilibrées:**

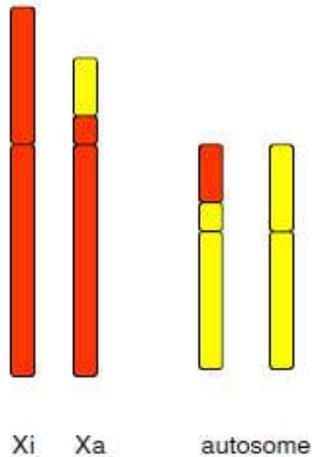
- X normal inactivé

équilibre entre segments actifs et inactifs

Phénotype normal

INTERPRETATION

Tous les gènes de l'autosome (chromosome de droite) doivent être actifs.
Or une partie de ces gènes se retrouve sur un chromosome X de la paire
suite à une translocation.



En théorie, dans 50% des cas,

le chromosome **normal** sera inactivé, et
donc le X actif sera celui porteur des gènes de l'autosome.

Cette situation ne pose donc pas de problème car
les gènes autosomiques seront ainsi actifs.

En revanche dans 50% des cas,

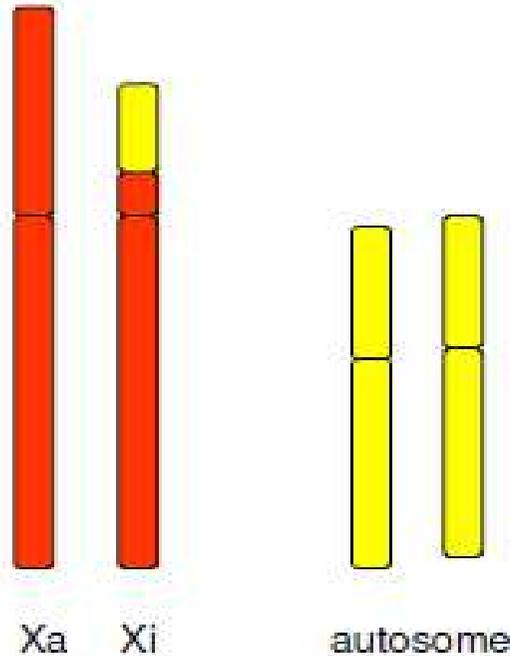
le chromosome X **ayant subi la translocation** sera inactivé,
et le X normal s'exprimera.

Il en résultera une **monosomie** de l'autosome pour la partie transloquée,
et une **disomie** de l'X pour sa partie transloquée.

L'individu présentera à la fois des signes de trisomie de l'X et
de monosomie de l'autosome, et le phénotype sera **anormal**.

Il y a donc un phénomène qui fait que chez ces individus,
ce sera toujours l'X **normal** qui sera inactivé.

C'est encore un **biais d'inactivation**.



***translocations X/A non équilibrées:**

-X transloqué inactivé
pouvant s'étendre au segment d'autosome
en excès,
mais ne corrige pas complètement
le déséquilibre autosomique
→ **Phénotype anormal**

La répartition aléatoire des X actifs dans tous les tissus explique la variabilité d'expression de l'allèle muté qui peut entraîner des anomalies biologiques voire cliniques, chez les conductrices.

L'expression clinique chez une conductrice est ainsi liée au biais d'inactivation.

L'homozygotie pour un gène récessif est très rare, elle implique que l'enfant soit né de 2 parents porteurs d'où une fréquence plus importante dans les mariages consanguins.

Il peut aussi se produire une mutation de novo sur l'X sain chez une femme conductrice.

b2-2 LES DISOMIES FONCTIONNELLES

Pour la majorité des gènes portés par l'X,
un seul allèle est fonctionnel dans les cellules somatiques.

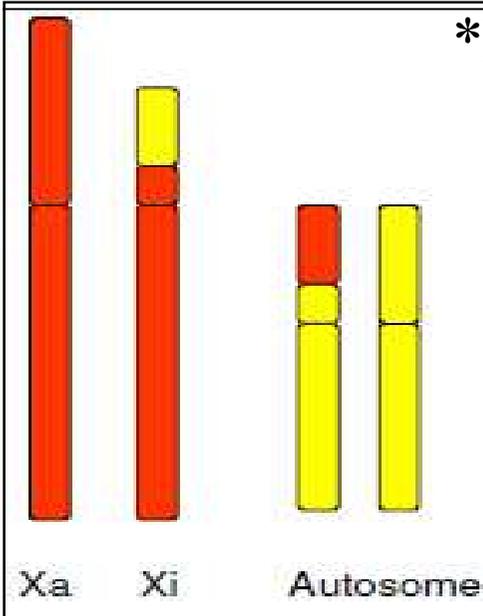
Les disomies fonctionnelles correspondent à l'expression en **double dose**
de gènes normalement exprimés en **simple dose**.

Le retentissement clinique est le plus souvent sévère,
et **elles sont rarement viables**.

Les exemples connus de disomies fonctionnelles viables concernent de
très courts segments de l'X.

Les anomalies chromosomiques susceptibles d'entraîner une disomie
fonctionnelle sont les **translocations X-autosome**,
les **duplications de l'X** et les **anneaux** (ce qui correspond à une cassure
dans les bras du chromosome et fusion des extrémités centromériques,
aboutissant ainsi à une circularisation avec perte des régions aux
extrémités,
qui peuvent contenir par exemple le centre d'inactivation.)

Translocations **déséquilibrée X** autosome avec **disomie fonctionnelle** :



* Dans cette situation: **Équilibrée avec X normal actif**, il y aura forcément une **disomie fonctionnelle de l'X** et une perte (**monosomie**) du fragment de l'autosome.

En effet,

il ne peut pas y avoir d'inactivation de l'autosome.

Si cela concerne une trop grande région de l'X,

la translocation sera létale,

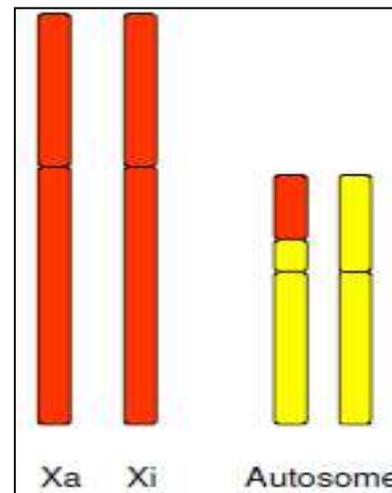
ce sont donc des situations exceptionnelles

n'impliquant que de très courts segments distaux.

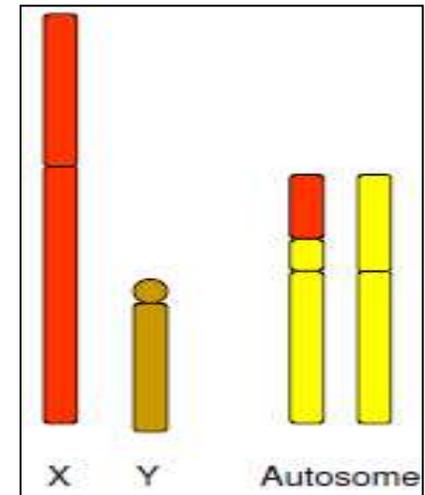
⚡ Pour les **translocations non équilibrées**

la présence du dérivé autosomique d'une translocation X/A entraîne une disomie fonctionnelle homogène, chez la fille et le garçon
 → situations exceptionnelles n'impliquant que de très courts segments distaux

Chez la fille



Chez le garçon



Non équilibrée avec der(A)

Conclusion

L'inactivation de l'X est un modèle fondamental pour l'étude de la régulation des gènes.

Elle intervient de façon très importante dans le conseil génétique des maladies liées au sexe.

L'inactivation au hasard protège les femmes de l'expression des maladies récessives alors que l'inactivation préférentielle de l'X anormal peut protéger les femmes de l'expression de maladies dominantes, souvent létales chez le garçon.

Ces biais d'inactivation peuvent constituer un moyen indirect d'identification des femmes porteuses d'une mutation.

Le conseil génétique dans les anomalies chromosomiques impliquant un X est complexe et doit tenir compte des types d'inactivation possibles chez les enfants de sexe féminin.

c) Hérité récessive liée à l'x

c1 : Définition

Un gène récessif lié à l'X se manifeste presque exclusivement chez le garçon hémizygoté qui ne possède qu'un seul chromosome X.

Chez la fille le gène ne se manifesterait que dans certaines situations rares (homozygotie, inactivation préférentielle du chromosome porteur du gène normal, syndrome de Turner, gène inactivé par une translocation X et autosome).

La transmission des maladies liées à l'X est différente suivant que le parent atteint est le père ou la mère :

Transmission par la mère

Une femme hétérozygote conductrice a un risque de 50% de transmettre son chromosome X portant l'allèle qui cause la maladie à chacun de ses enfants.

- Ses filles ont un risque de 50% d'être conductrices.
- Ses fils ont un risque de 50% d'être atteints.

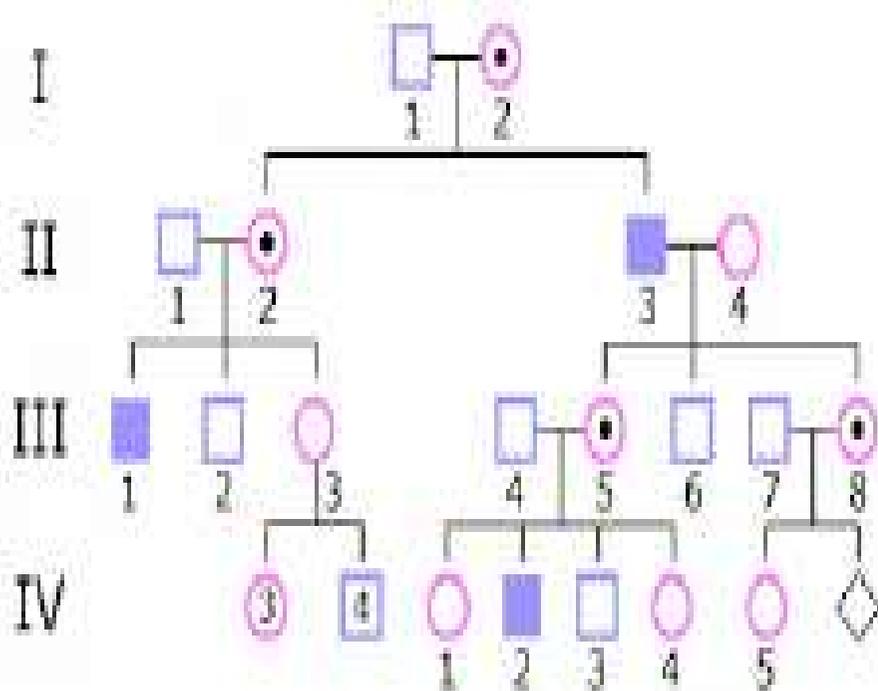
Transmission par le père

Toutes les filles d'un homme malade sont conductrices car elles reçoivent de leur père le chromosome X qui porte l'allèle responsable de la maladie.

Aucun des fils d'un homme malade n'est malade, ni ne peut "transmettre" la maladie, car ils reçoivent de leur père le chromosome Y qui n'est pas impliqué dans la maladie.

Exemple: Hémophilie

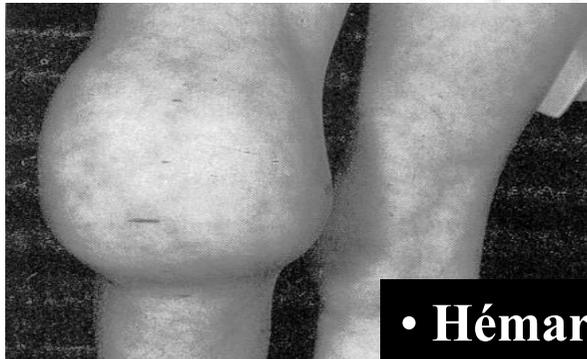
Certains membres de la famille suivante sont atteints d'hémophilie, une maladie caractérisée par une absence de coagulation sanguine due à la mutation d'un gène codant pour un facteur de coagulation.



Analyse de l'arbre

Dans cette famille, on constate que seuls les hommes sont atteints. Il n'y a aucune transmission père-fils. Toutes les filles d'un homme malade sont conductrices.

La moitié environ des fils d'une femme conductrice sont malades. Toutes les filles d'une femme conductrice ne sont pas conductrices. Ces observations sont conformes au mode récessif lié à l'*X*.



• Hémarthrose du genou

c2 : Critères de reconnaissance d'une maladie RLX

- Les sujets atteints sont pratiquement tous des garçons.
- Ils naissent en général du mariage d'une femme hétérozygote normale (conductrice ou porteuse de la maladie) et d'un homme normal.
 - Dans les fratries des sujets malades, un garçon sur deux en moyenne est atteint, et une fille sur deux est conductrice.
 - Dans la famille du père, les sujets sont sains,
 - tandis que des hommes du côté maternel peuvent être atteints.
- Dans la descendance d'un malade tous les garçons sont sains, **jamais de transmission père-fils** et toutes les filles sont hétérozygotes (conductrices) et phénotypiquement normales.

c3- Particularités de l'hérédité récessive liée à l'X (RLX)

***- Inactivation de l'X**

Chez une femme hétérozygote pour une maladie RLX, l'inactivation peut toucher soit le chromosome porteur de l'allèle muté soit celui porteur de l'allèle sain.

La répartition aléatoire des X actifs dans tous les tissus explique la variabilité d'expression de l'allèle muté qui peut entraîner des anomalies biologiques

- (voire cliniques) chez les conductrices.

Exemple: on pourra observer chez la femme hétérozygote des taux de G6PD allant de 100 à 0%,
donc une grande variabilité d'une femme à l'autre.

Exemple: Myopathie de Duchenne (DMD) et de Becker (BMD)

La myopathie de Duchenne touche 1 garçon sur 3000.

La myopathie de Becker touche 1 garçon sur 100 000.

Le gène en cause est le gène de la **dystrophine** qui est très long (2,3 méga bases), il est bien connu, le locus concerné est sur le chromosome (Xp21).

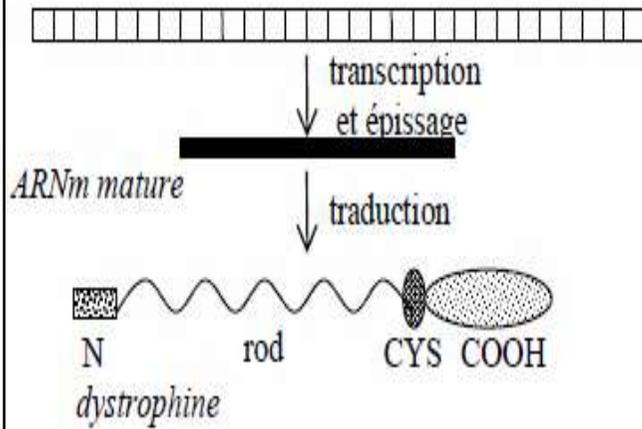
Il est organisé en **79 exons** séparés par des introns de taille très variable allant de 107 pb (intron 14) à plus de 200 kb (intron 44).

Il est transcrit en un ARNm de 14 kb dont 11 kb d'ADNc codent pour une protéine de 427 kilodaltons (kDa) comportant 3685 acides aminés : la dystrophine.

C'est l'exemple historique du clonage positionnel ou de la «**génétiq**ue inverse » en effet pour étudier la pathologie on est passé par le gène puis par le transcrit puis par la protéine.

La **myopathie de Duchenne (MD)** correspond à une interruption totale du cadre de lecture donc la protéine est absente, en revanche pour la **myopathie de Becker (MB)** le cadre de lecture est conservé mais la protéine est plus ou moins diminuée, mais non absente.

Situation normale.



N : domaine N terminal, rod : Domaine central répété, CYS : Domaine riche en cystéine, COOH : domaine C terminal.

La dystrophie musculaire de Duchenne est **une maladie génétiquement létale = maladie dans laquelle les individus atteints n'ont pas de descendance.**

Il existe **différents types de mutations** provoquant

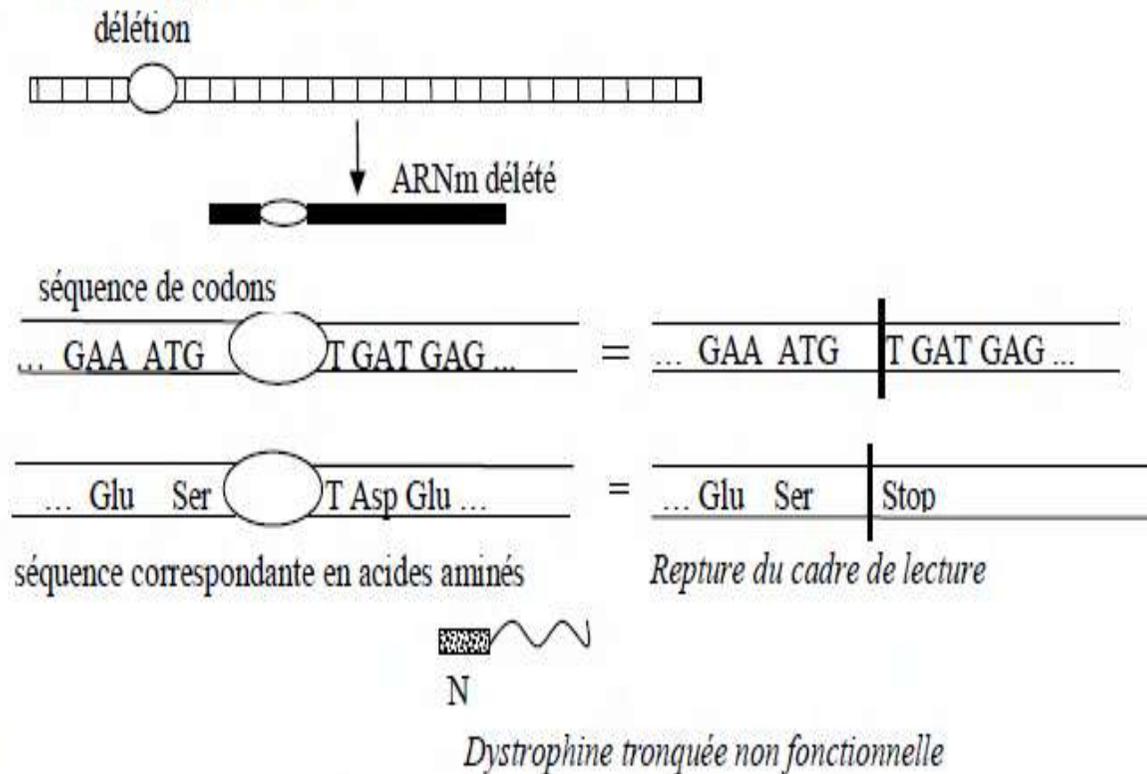
cette maladie :

Dans 70% des cas, ce sont des **délétions**

Dans 30% des cas, ce sont des **mutations ponctuelles**

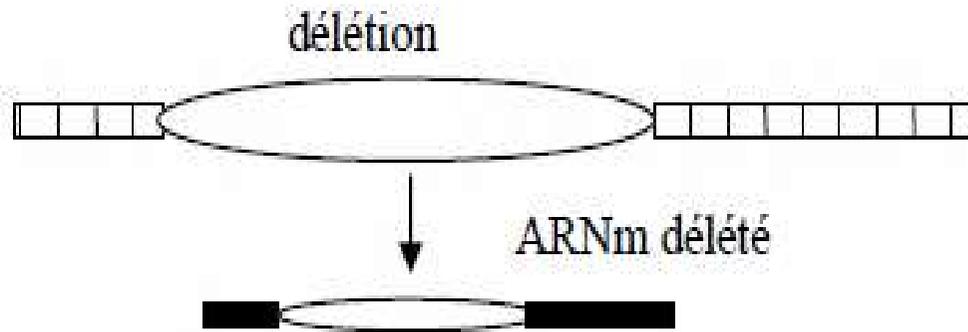
Particularités de cette maladie : il y a taux très élevé de mutations de novo et on peut aussi voir des cas de **mosaïques germinales**

a- Mutation de type Duchenne

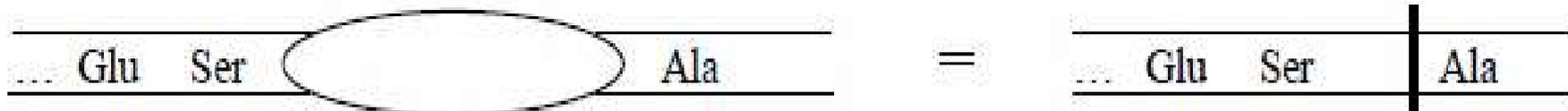
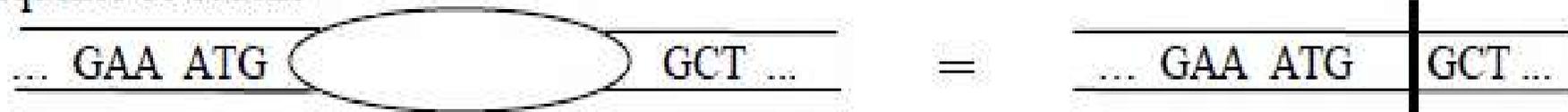


Exemple de la dystrophie musculaire de Duchenne par délétion du gène DMD

b- Mutation de type Becker



séquence de codons



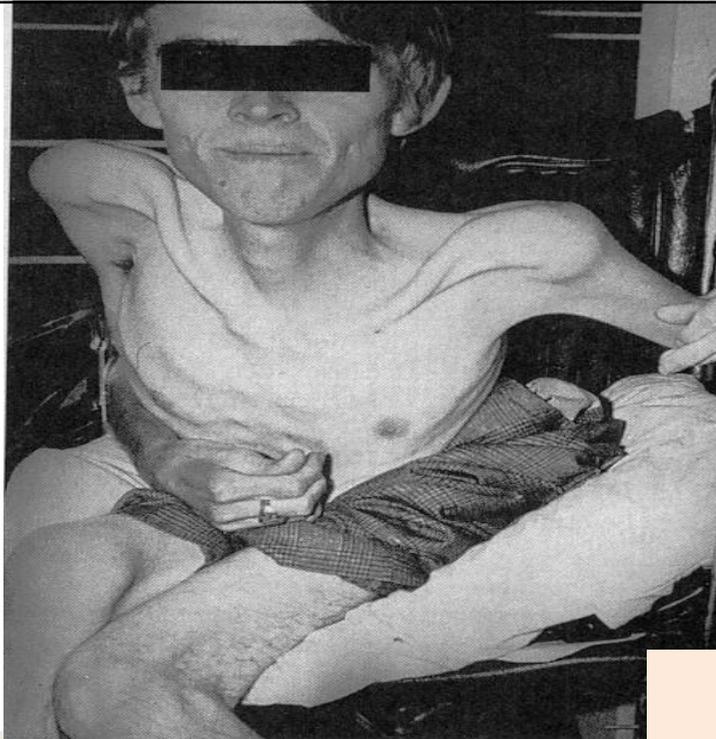
séquence correspondante en acides aminés

maintien du cadre de lecture



Dystrophine anormale partiellement fonctionnelle

Exemple de la dystrophie musculaire de Becker par **délétion du gène DMD**



Elle évolue de manière très sévère :
Il y a une atteinte musculaire très sévère
L'enfant a besoin d'un fauteuil roulant
vers 12 ans en moyenne
Dans 30% des cas, il y a un retard mental
plus ou moins important (assez variable)
L'atteinte se propage au cœur et
aux poumons

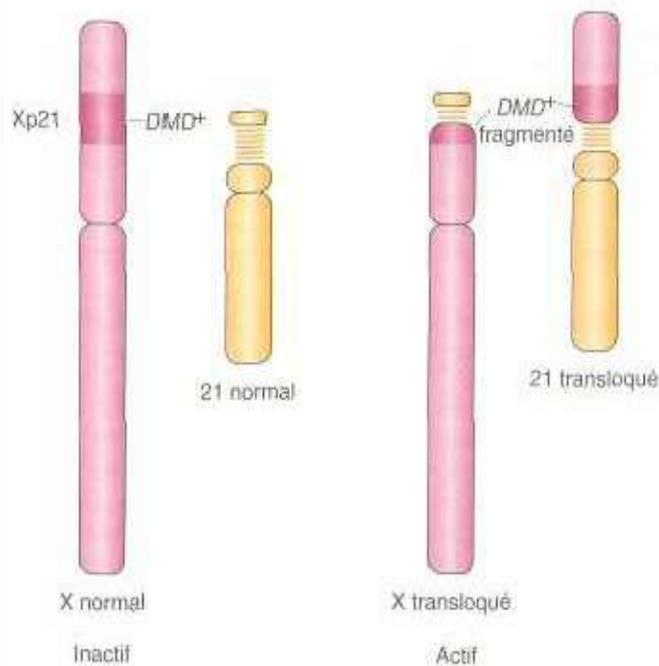


Schéma des chromosomes d'une femme atteinte de dystrophie musculaire de Duchenne. hétérozygote pour une translocation réciproque entre le chromosome X et le chromosome 21.

Le point de cassure de la translocation a fragmenté un allèle *DMD+*, le rendant ainsi non fonctionnel.
L'inactivation du chromosome X a également rendu non fonctionnel l'allèle *D.MD+* intact.

***- Mutations de novo**

Comme pour les maladies dominantes, une mutation sur le chromosome X peut survenir au cours de la méiose d'un individu totalement sain et non porteur de la mutation.

Une mutation survenue au cours de la méiose masculine peut donner naissance à une fille conductrice;

une mutation survenue au cours de la méiose féminine peut donner soit une fille conductrice soit un garçon atteint.

Le risque de récurrence dans la fratrie de ce patient est négligeable, identique à celui de la population générale, alors que dans la descendance du sujet atteint, il sera de 50 %.

***- Dans les mosaïques germinales,**

alors que l'histoire familiale est en faveur d'une mutation de novo, l'erreur génétique est contenue dans plusieurs cellules germinales de l'un des parents du sujet atteint (parents cliniquement sains).

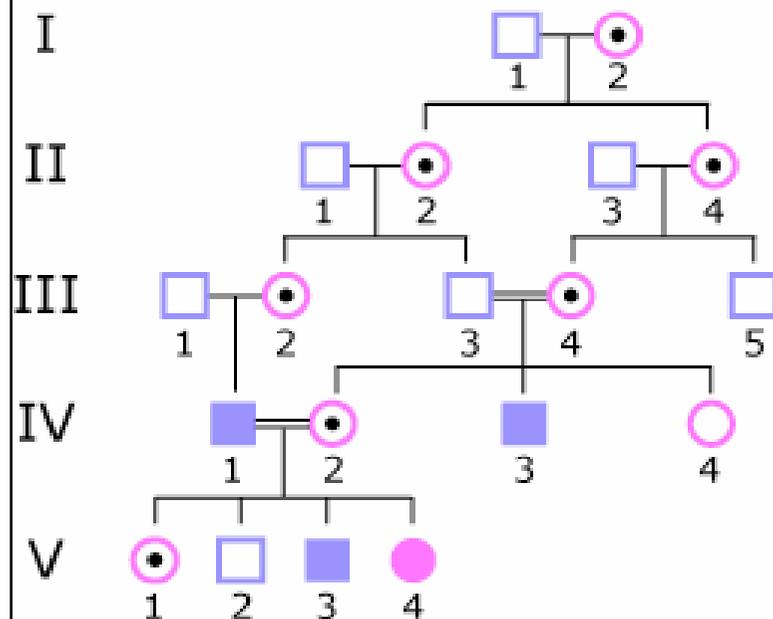
La mère d'un enfant atteint d'une maladie liée au chromosome X n'est pas obligatoirement hétérozygote.

*- **Consanguinité**

Les mariages entre apparentés donne des enfants consanguins, plus souvent homozygotes qu'un enfant non consanguin.

Cela augmente le risque que les filles soient atteintes d'une maladie récessive liée à l'X.

La consanguinité peut être à l'origine de confusion dans le mode de transmission, par exemple par une "transmission » apparente d'un père à son fils.



Exemple : **Maladie de Fabry**

La maladie de Fabry est une maladie qui associe des atteintes dermatologiques et cardiaques dues

à un déficit en alpha galactosidase A.

➔ Dans cette famille deux mariages entre cousins se sont produits

on pourrait penser qu'il s'agit d'une transmission autosomique dominante, si on n'étudiait cette maladie qu'à travers cette seule famille IV (1 et 2).

REMARQUE ET RAPPEL:

L'équation de Hardy-Weinberg est aussi applicable à l'hérédité récessive liée à l'X.

- • Soit 2 allèles A et a dans une population

- allèle A de fréquence p
- Allèle a de fréquence q
- $p + q = 1$
- Distribution: $[AA] = p^2$ $[Aa] = 2pq$ $[aa] = q^2$



Si la fréquence de l'allèle $X^a = q$

Alors, la fréquence des hommes atteints sera q (X^aY)

Et la fréquence des femmes atteintes sera q^2 (X^aX^a)

EXEMPLE 1: Hémophilie A:

* Un homme sur 10 000 est touché

dans une collection de 10 000 chromosomes X masculins, un seul chromosome contiendra la mutation responsable de la maladie $q = 0,0001$,

* les femmes homozygotes affectées se rencontrent de manière exceptionnelle, dans la mesure où $q^2 = 0,00000001$, soit 1/100 000 000.

D'une manière générale,

les hommes sont plus fréquemment affectés par des maladies récessives liées au sexe que les femmes.

EXEMPLE 2 : Daltonisme :

* 1 homme / 30 fréquence de l'allèle malade: • $q = 1/30$ $p = 29/30$

- * Femmes:
 - Homozygote Normales est $(29/30)^2$
 - Homozygotes atteintes est $(1/30)^2 = 1/900$
 - Conductrices est $2pq \approx 2q = 1/15$



La fréquence des hommes atteints est donnée par la fréquence du gène **q** ;
la **fréquence des femmes conductrices** est de **2pq** (fréquence des hétérozygotes)
et la **fréquence des femmes bien portantes** est de **$p^2 + 2pq$** (homozygotes saines et hétérozygotes).

Exemples de maladies récessives liées à l'X:

Myopathie de Duchenne

Hémophilie A et B

Déficit en  G6PD

Insensibilité aux androgènes

c4- Détection des femmes conductrices (hétérozygotes)

Dans une famille touchée par une maladie RLX, le dépistage des conductrices est essentiel en raison du risque de transmission et des possibilité éventuelles de diagnostic prénatal.

Cette détection peut se faire:

§ en recherchant des signes cliniques ou biologiques mineurs de l'affection en cause (dosage sanguin des enzymes musculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne ou dosage de l'activité du facteur VIII dans l'hémophilie A).
Ce type de détection n'est possible que pour certaines maladies et toutes les conductrices n'expriment pas d'anomalie.

§ par la biologie moléculaire quand le gène ou sa localisation sont connus.

REMARQUE: il y a quelques pièges.

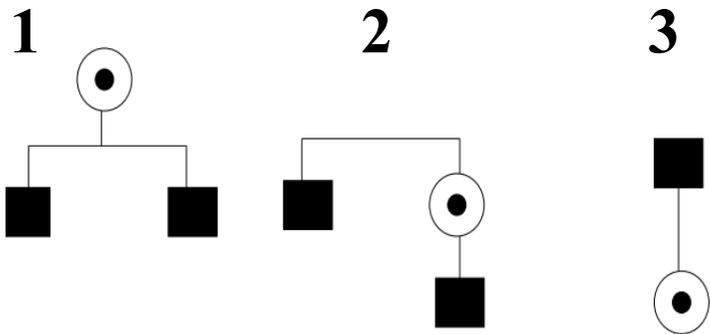
Comme pour l'hérédité dominante, il y a aussi des mutations **de novo**.

Une femme qui a un enfant avec une maladie liée à l'X n'est pas forcément porteuse de la mutation.

§- Conductrices obligatoires

Il y a des situations où ce n'est pas la peine de faire de la biologie moléculaire pour savoir que ces femmes sont conductrices obligatoires. Il suffit d'étudier l'arbre généalogique.

Trois exemples de femmes **conductrices obligatoires** :



1 Une femme qui a deux garçons atteints.

2- Une femme qui a sur 2 générations un frère atteint et un enfant atteint.

3- La fille d'un homme atteint.

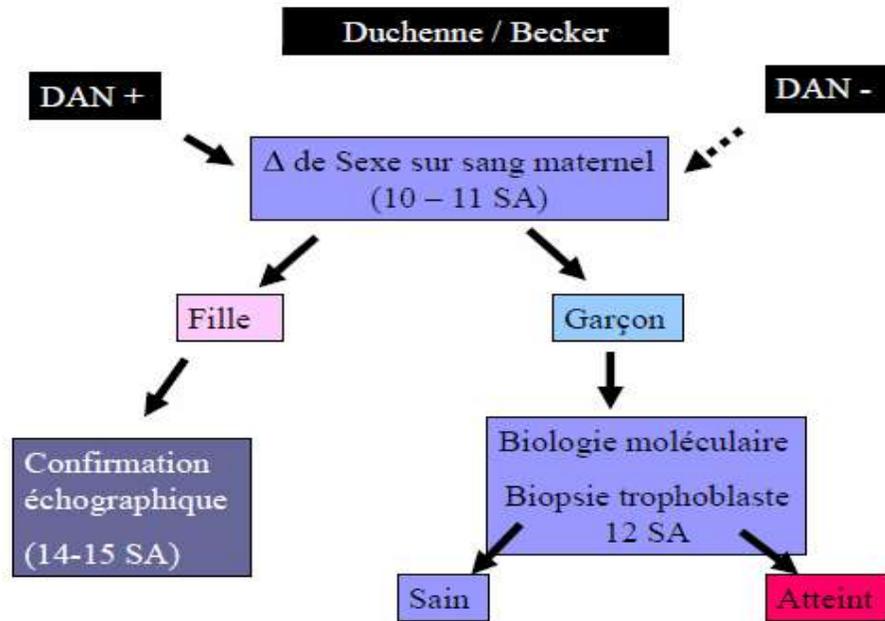
§- Femmes atteintes- forme complète d'une maladie liée à X:
femmes homozygotes

- * Syndrome de Turner
- *translocation X/Autosome
- *mutation du centre de l'inactivation du X
- *inactivation extrême de l'X normal
- *génotype 46,XY
- *disomie uniparentale

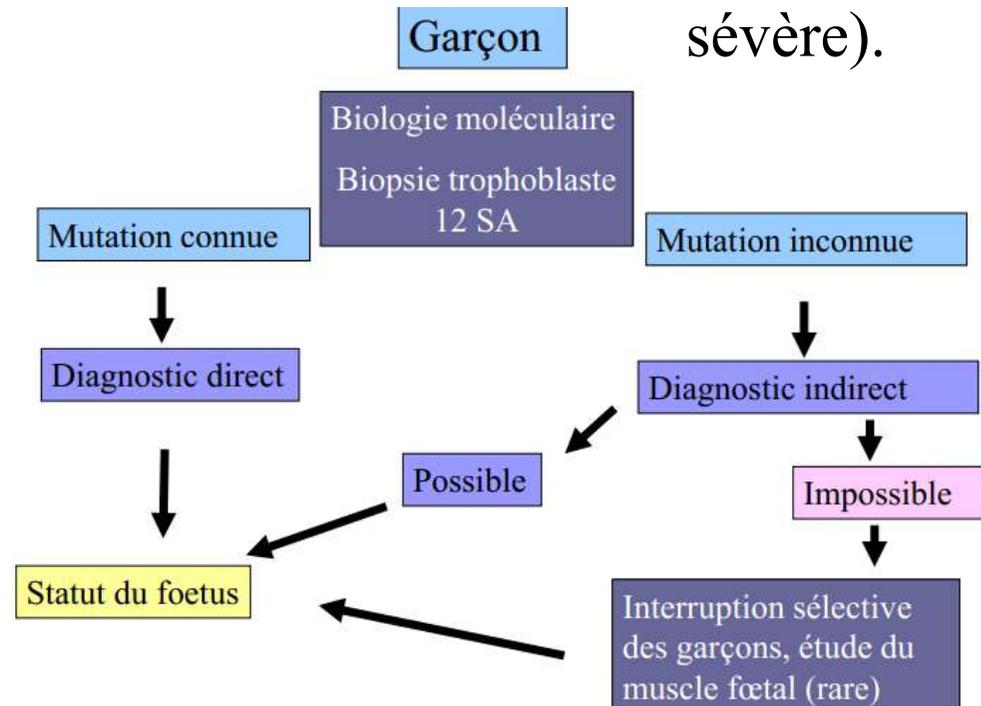
Le diagnostic de sexe sur sang maternel

On peut effectuer un **diagnostic de sexe fœtal sur sang maternel**.

Une **biopsie de trophoblaste** pourra être réalisée seulement si le fœtus est de sexe masculin et si le gène est connu.



- Si c'est une fille on ne propose pas de geste invasif car on est rassuré (il existe quand même quelques filles qui expriment la maladie mais c'est plus rare et en général moins sévère).



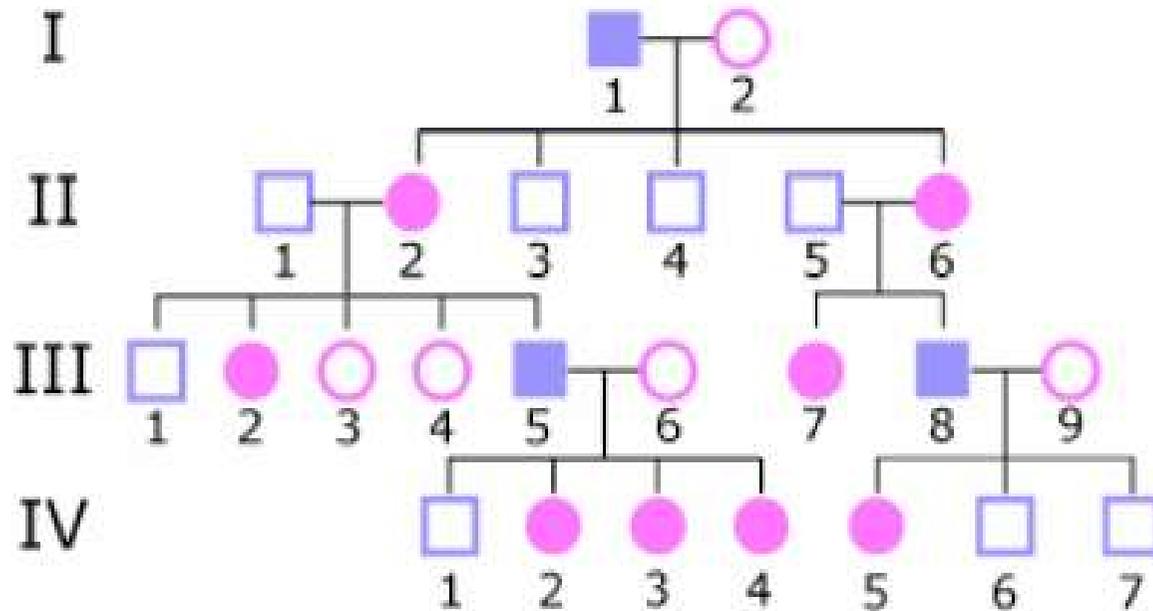
(DAN = Diagnostic anténatal)

Si c'est un garçon on propose une biopsie de trophoblaste et une étude de génétique moléculaire.

d- Caractéristiques des maladies dominantes liées à l'X (DLX) et risque de récurrence

- Femmes atteintes deux fois plus fréquentes que les hommes atteints,
sévérité en fonction du biais d'inactivation.
 - Les deux sexes peuvent être touchés par la maladie.
- En général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons.
- Les femmes atteintes peuvent transmettre leur maladie aux enfants des deux sexes avec un risque de 1/2.
 - Dans la descendance d'un homme atteint toutes les filles reçoivent le gène muté; en revanche, il n'y a jamais de garçon atteint (pas de transmission père-fils).
 - Comme pour l'hérédité AD, la pénétrance peut être incomplète et l'expressivité variable.

Exemple 1 : Rachitisme vitamino-dépendant est une maladie qui se traduit par un déficit en phosphate à l'origine de fragilités osseuses.



Analyse de l'arbre

On constate que toutes les filles d'un homme atteint sont atteintes, mais qu'il n'y a pas de transmission père fils.

Par contre, tous les enfants d'une femme atteinte ne sont pas malades.

Il y a plus de femmes atteintes que d'hommes atteints.
Ces observations sont conformes au mode dominant lié à l'X.

A chaque grossesse d'une mère atteinte, le risque que l'enfant, fille ou garçon, soit malade est de 50%.

Les enfants sains ne "transmettent" pas la maladie.

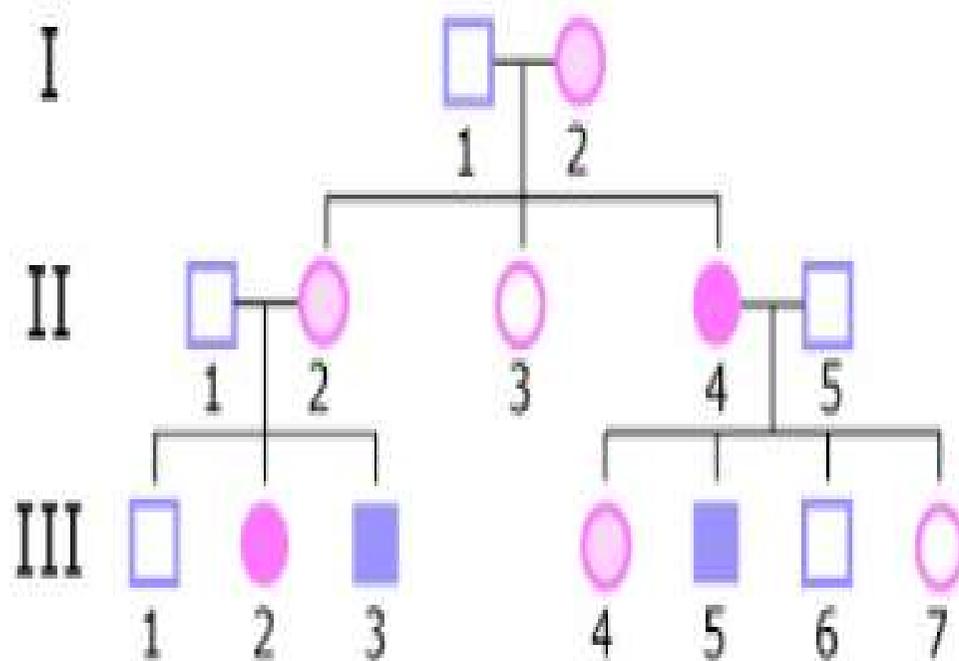
Exemple 2 : Déficit en ornithine carbamyl transférase

Le déficit en ornithine carbamyl transférase est un déficit enzymatique très fréquent, transmis sur le mode dominant lié à l'X.

Le déficit enzymatique complet s'exprime toujours chez les garçons par un coma néonatal.

Chez les filles, la gravité de la maladie est variable en fonction du degré d'inactivation de l'X muté,

les symptômes allant de vomissements chroniques à des anomalies psychiatriques.



Analyse de l'arbre

Sur cet arbre, les filles faiblement atteintes (I-2, II-2 et III-4) ont été représentées par un symbole de couleur plus claire que les filles souffrant de symptômes graves (II-4 et III-2).

La transmission est verticale et il n'y a pas de transmission père-fils.

Ces observations sont conformes au mode dominant lié à l'X,

avec **mosaïcisme somatique du**
à l'inactivation de l'X.

*- Exemples de maladie DLX

Il existe peu d'exemples de phénotypes dominants liés à l'X chez l'homme.

- **Syndrome de l'X fragile**, responsable de retard mental.
Il s'agit d'une **mutation dite instable** au sein du gène **FMR1 (Xq27.3)**.
- **Rachitisme vitamino-résistant** hypophosphatémique :
anomalie du récepteur de la vitamine D (Xq22).
- **Déficit en ornithine transcarbamylase (OTC)** : **Déficit enzymatique sur le cycle de l'urée (Xp11)**.

Particularité : Létalité pour les fœtus de sexe masculin

Définition

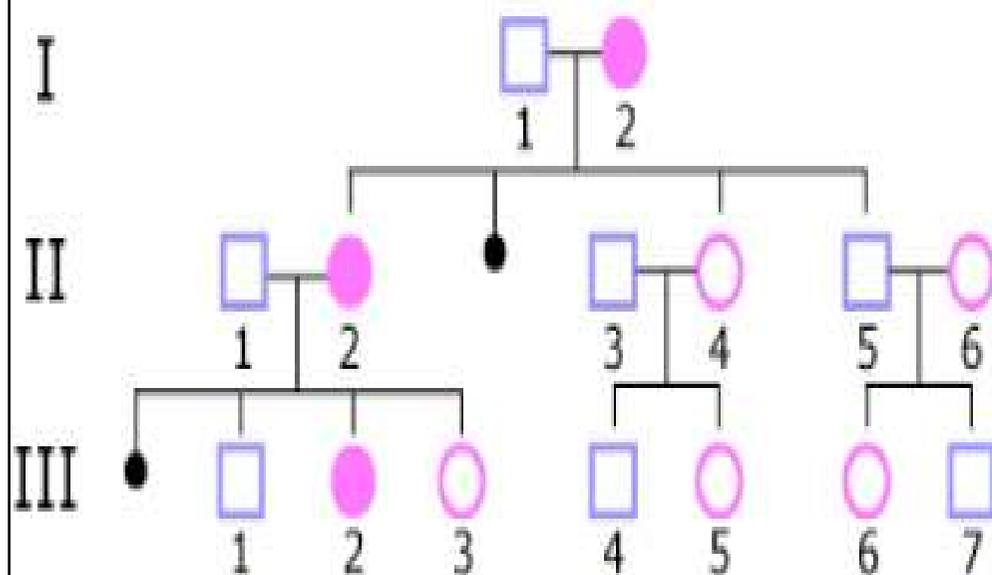
Pour quelques maladies dominantes liées à l'X, l'absence d'un allèle normal est létal avant la naissance. Le développement du fœtus exige la protéine fonctionnelle que le gène muté ne peut fournir.

Caractéristiques

Pour cette raison, il n'y a aucune naissance de garçon atteint, et la maladie affecte seulement les femmes, qui ont un risque de 50% de la transmettre à chacune de leurs filles mais ne peuvent la transmettre à aucun de leurs fils. Il y a théoriquement moitié moins de naissances de garçons et plus de fausses couches dans ces familles, mais la taille des fratries humaines permet rarement de le mettre en évidence.

Exemple : Syndrome Incontinentia Pigmenti: C'est le gène NEMO qui est en cause (Xq28); impliqué dans le système immunitaire.

Exemple 3 : Syndrome Incontinentia Pigmenti



On constate qu'il n'y a que des femmes qui sont malades.

Il y a moins de garçons que de filles dans la descendance des femmes atteintes :

le syndrome Incontinentia Pigmenti n'est donc pas viable pour les fœtus mâles.

Ces observations sont conformes au mode lié à l'X dominant avec létalité pour les fœtus de sexe masculin.

Manifestations cliniques

*- **Lésions cutanées** : d'abord bulleuses (naissance) puis verruqueuses (sèches)



*- Anomalies **dentaires** : de forme et de taille (hypodontie-oligodontie)

*- Anomalies **ophtalmologiques** : strabisme, décollement rétine, cataracte...

*- Dans 10-20% il y aura une **épilepsie** (ce qui fait la gravité de la maladie) et un **retard mental**.

Exemple 4: SYNDROME DE L'X-FRAGILE

Le syndrome de l'X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire.

Elle représente la deuxième cause de retard mental après la trisomie 21;

Son incidence est estimée à environ **1/4000 chez les hommes**, mais il est également responsable d'un retard mental léger à modéré chez une femme sur 7000 environ.

Il s'agit d'une affection dominante liée à l'X dont les manifestations et l'hérédité sont inhabituelles:

en effet, **des hommes normaux peuvent être porteurs et transmetteurs et des femmes peuvent exprimer la maladie.**

Le gène **FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1)**, localisé au locus FRAXA en **Xq27.3** est formé de plusieurs exons dont le premier contient **une répétition de triplets CGG.**

Ce gène est précédé en 5' par un « **ilôt CPG** » normalement non méthylé sur le chromosome X de l'homme et méthylé uniquement sur l'X inactivé de la femme.

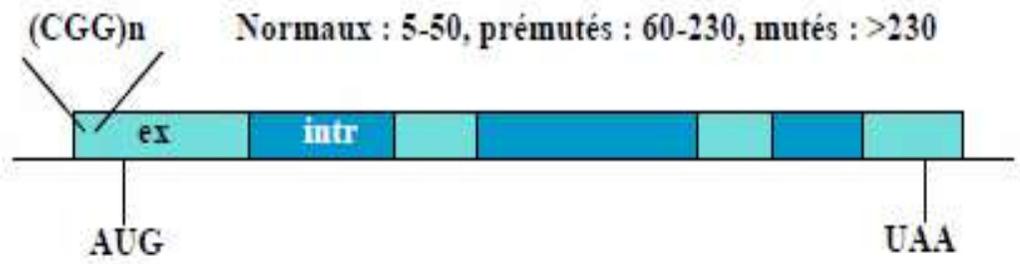
L'anomalie moléculaire consiste en une expansion instable de la répétition de trinuécléotides (CGG) pouvant augmenter au fil des générations.

La zone des triplets CGG à amplification variable est située dans la région 5' non codante du premier exon du gène FMR-1. Celui-ci se trouve immédiatement en aval du site anormalement méthylé chez les malades.

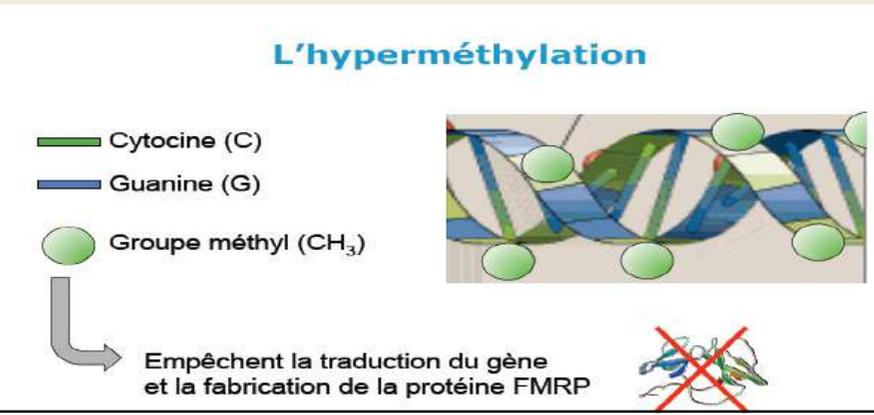
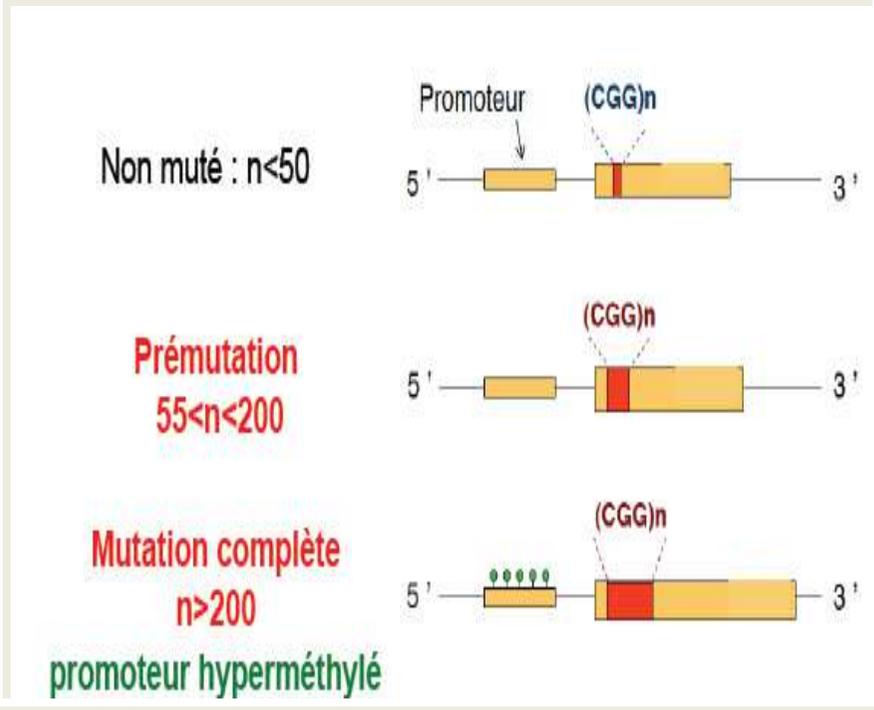
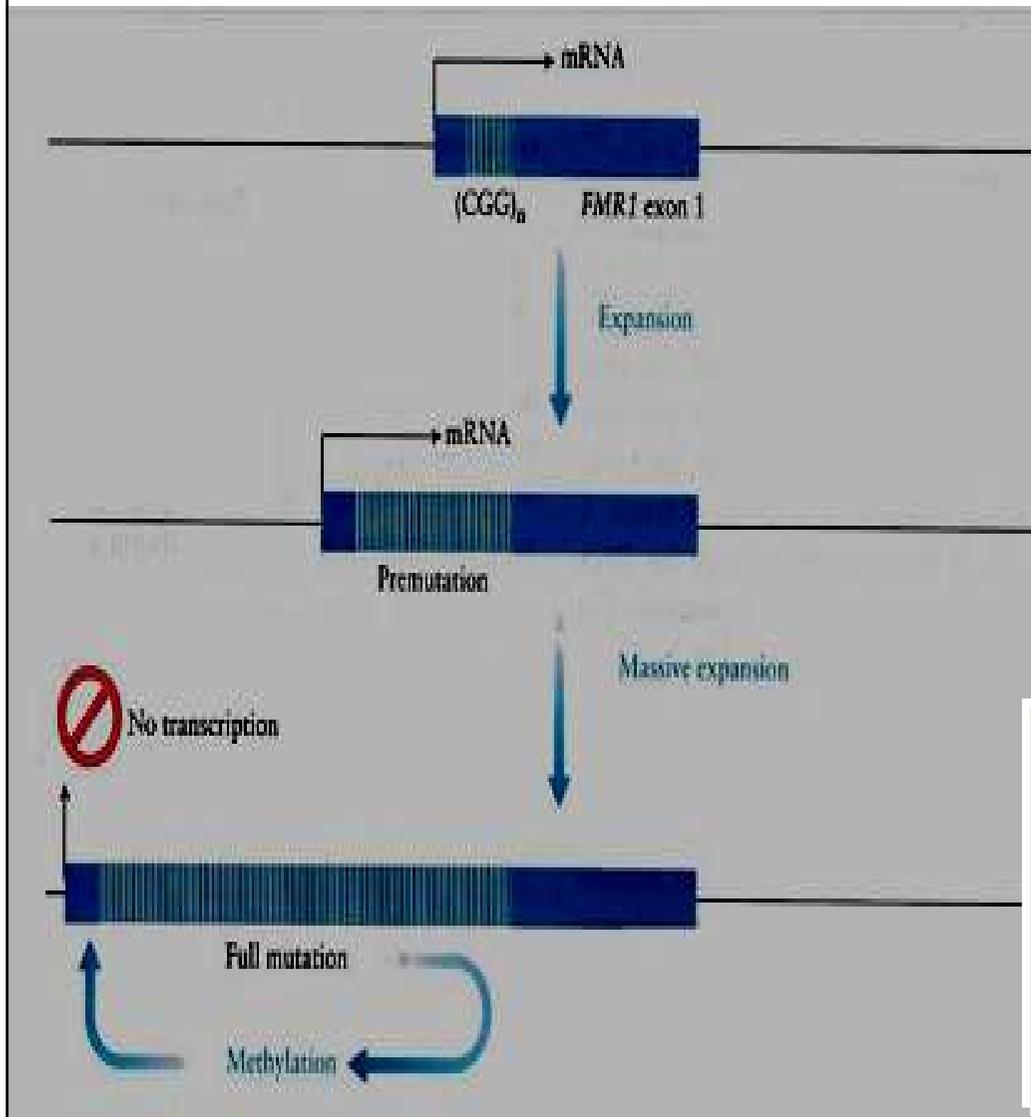
le gène *FMR1* comporte 17 exons et s'étend sur 38 kb. Son transcrit complet mesure 3,9 kb dont 0,2 kb correspondent à la partie 5' UTR et 1,8 kb à la partie 3' UTR toutes deux non traduites.

FMR1 est exprimé de manière relativement ubiquitaire et ne se limite pas au système nerveux central, ce qui laisse supposer que sa fonction s'exerce aussi dans d'autres tissus, ce qui pourrait expliquer l'existence de symptômes autres que le retard mental.

FRAXA
FRA11B
FRAXE



Inactivation
du
gène



En fonction du nombre de répétitions, on peut décrire trois types de situations :

- entre **6 et 50** : il s'agit de variations normales, l'allèle le plus répandu dans la population étant de 30 répétitions.

Cet état est stable d'une génération à l'autre.

- de **51 à 199**, on parle de **prémutation**; lorsque la mère la transmet, l'expansion augmente de taille alors que le père transmet la prémutation sans modification notable de la taille de l'expansion.

- de **200 à plus de 1000**, l'expansion s'associe à une méthylation de l'ilôt CPG (**mutation complète**) conduisant à une absence de transcription du gène FMR1 avec absence de production de la protéine FMRP.

Etat normal

Site hypométhylé
Ilot CpG (250pdb)

Gène FMR-1 (80 kb)

(CGG) n

$n=30$ (région instable)

ARNm

Prémuation

$\Delta= 90$ à 600 pdb

(CGG) n , ($n= 50-200$)

via méiose chez ♀

ARNm

Mutation complète

CH3 CH3 CH3
CH3 CH3 CH3

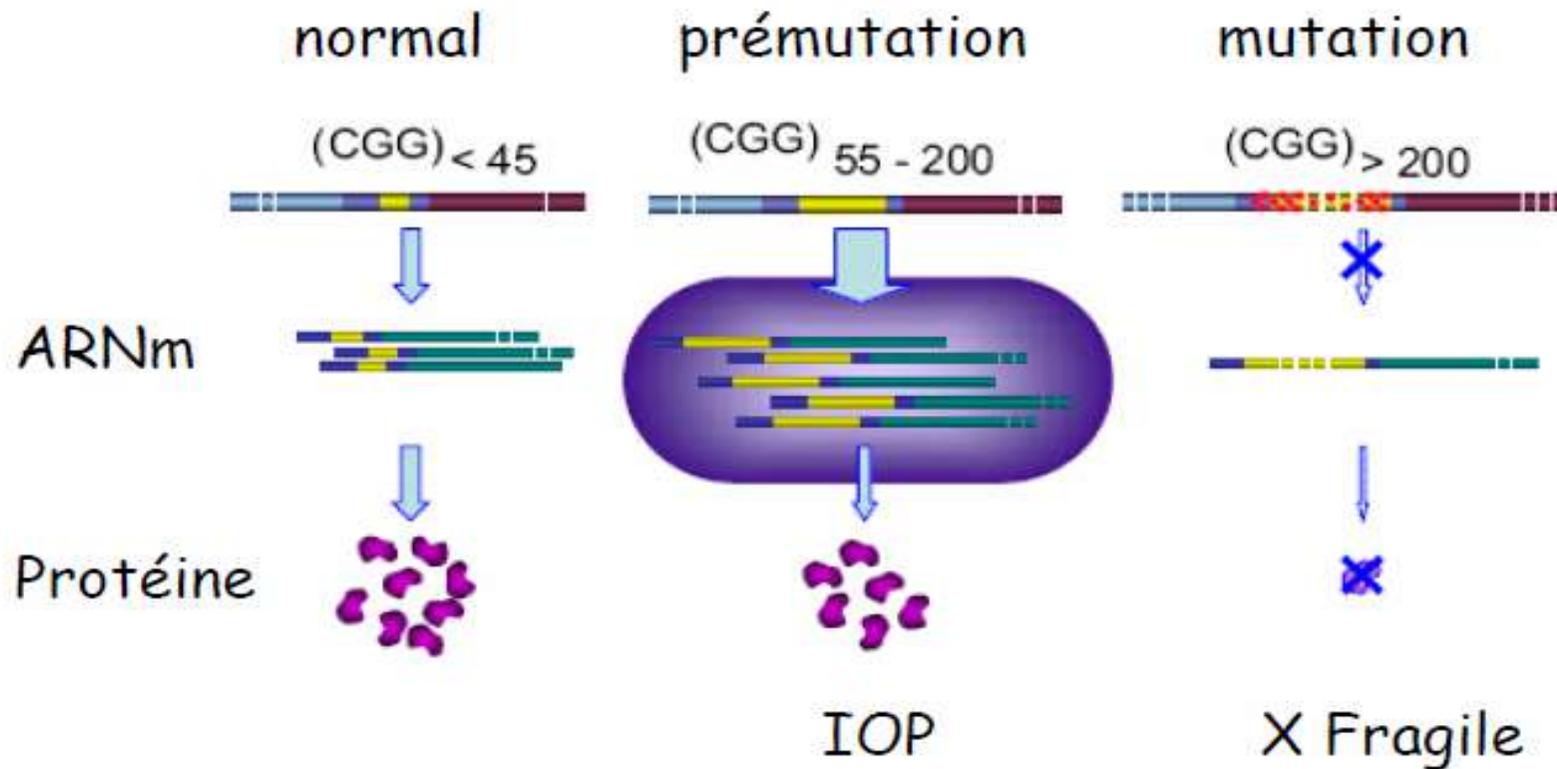
$\Delta= 600$ à 3000 pdb

(CGG) n , ($n>300$)

ARNm=0

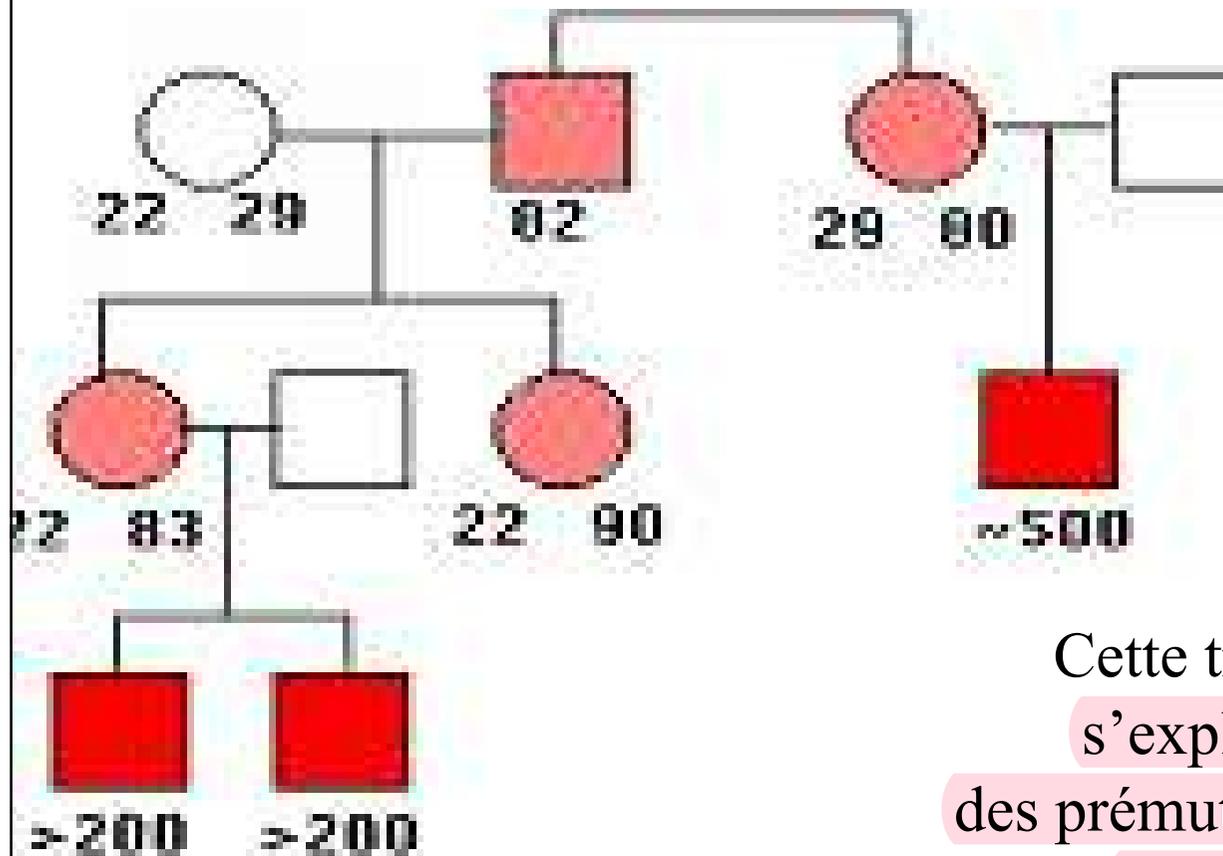
La protéine FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) lie certains ARN messagers, mais son rôle précis demeure actuellement inconnu. C'est une protéine cytoplasmique qui est abondante dans les neurones, les testicules, les lymphocytes, les fibroblastes et les cellules épithéliales.

Expression du gène FMR1



Le gène *FMR1* et les îlots CpG en amont sont alors méthylés. Ces modifications épigénétiques empêchent la transcription du gène, d'une part à travers un défaut de liaison de facteurs de transcription, et d'autre part à travers une condensation de la chromatine en amont du gène.

*- Mode de transmission de la maladie:



Les études familiales ont montré que la transmission des allèles prémutés en allèles mutés ne se fait que par transmission maternelle.

Cette transmission maternelle s'explique par l'instabilité des prémutations et des mutations au moment de l'ovogenèse

Le risque de transition à un allèle muté est délicat à définir, puisqu'il va dépendre de la taille initiale de l'allèle prémuté.

L'absence de transmission paternelle pourrait s'expliquer par l'existence d'un processus de réversion limitant la taille de l'expansion dans la lignée germinale mâle.

- ✓ Tous les garçons porteurs de cette maladie ont forcément une mère porteuse de la mutation.
- ✓ Les femmes porteuses d'une prémutation et transmettant cette prémutation entraînent un risque accru de mutation chez les descendants.
 - ✓ Les hommes porteurs d'une prémutation et transmettant cette prémutation n'entraînent pas de risque accru de mutation chez les descendants.
- ✓ Présence possible de mâles transmetteurs sains prémutés, chez lesquels le nombre de répétitions CGG est toujours compris entre 50 et 200.
- ✓ Il ne semble pas y avoir de retour de la forme mutée complète à la forme prémutée

*- Signes cliniques

X fragile : signes cliniques chez le garçon

- Physique

- macrocéphalie relative avec front proéminent
- oreilles grandes et décollées, palais ogival, strabisme
- hyperlaxité("pieds plats"); hypotonie
- visage devenant allongé avec l'âge.

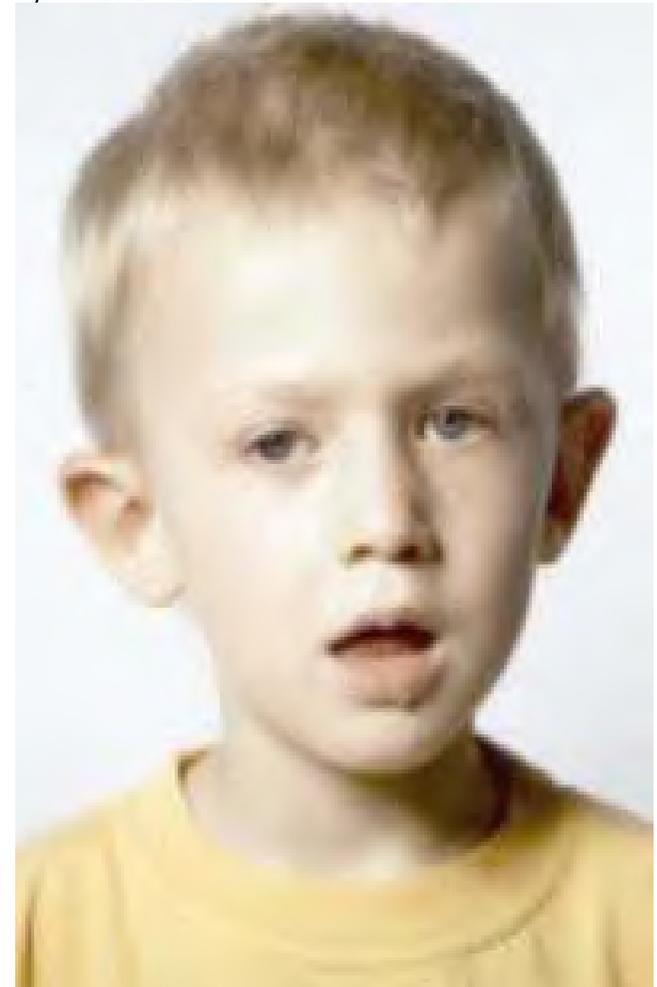
- macroorchidie (l'augmentation anormale du volume des testicules) à partir de 8-9 ans.

- Comportemental

- hyperactivité
- attitudes autistiques
- stéréotypies

- Cognitif

- retard mental
- retard du langage >> retard moteur



- **X fragile : signes cliniques chez la fille**

- physique –très peu spécifique
- comportemental

–timidité + anxiété en société

–hyperactivité et trouble de concentration possibles

- cognitif

–retard psychomoteur en général moins marqué que chez le garçon.

Diagnostic en biologie moléculaire

- **Le southern blot:** permet de déterminer à la fois
la taille du triplet CGG et
la méthylation de l'ilôt CPG.

Cette méthode peut être réalisée sur toute cellule nucléée
(leucocytes, cellules amniotiques,
villosités chorales).

- **Une amplification par PCR** permet de déterminer avec précision la longueur de la séquence CGG lorsque celle-ci est inférieure à 200 CGG,
et permet de détecter des grandes mutations complètes

Southern blot de l'X fragile

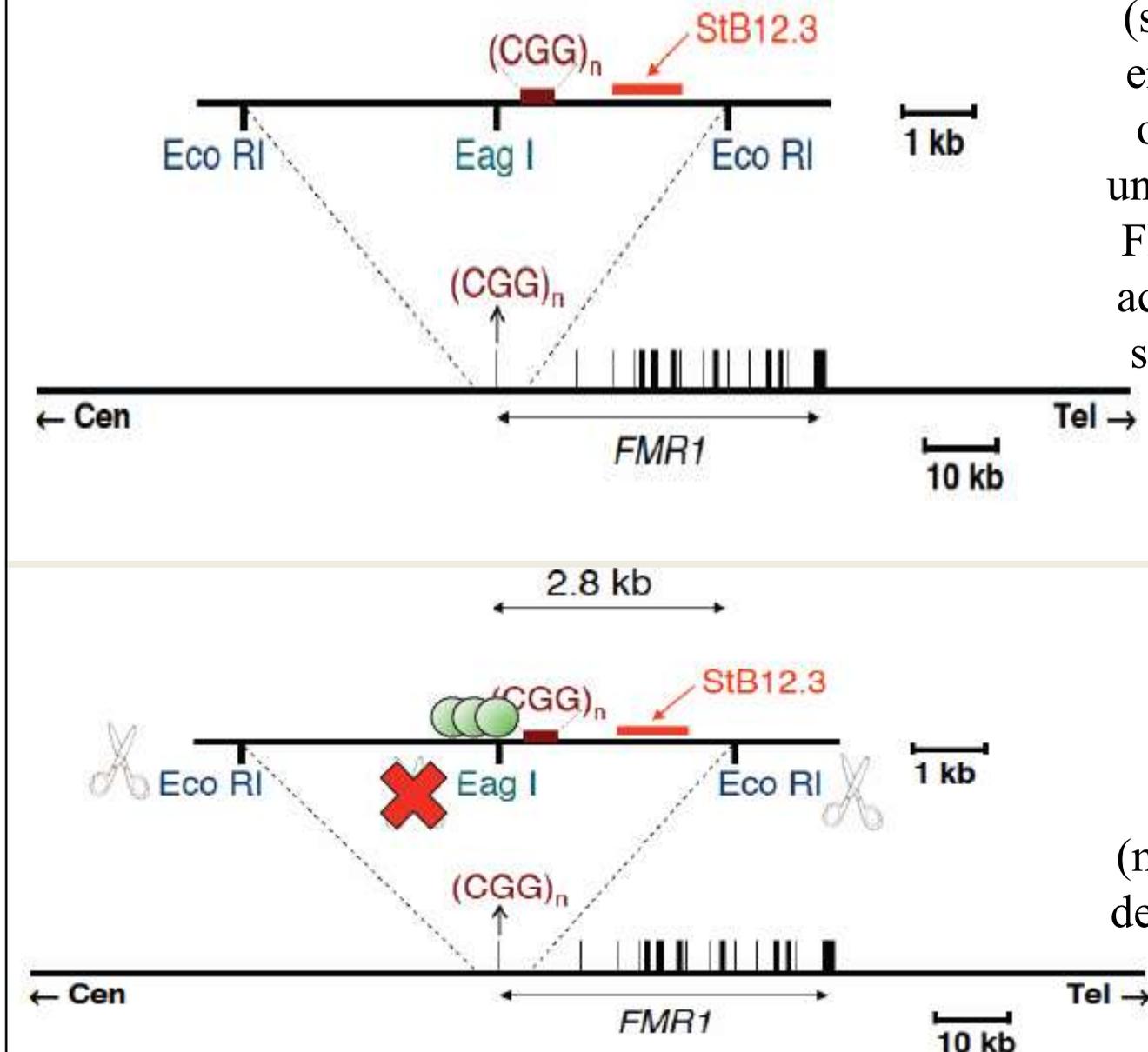
1 kb = 1000 bases

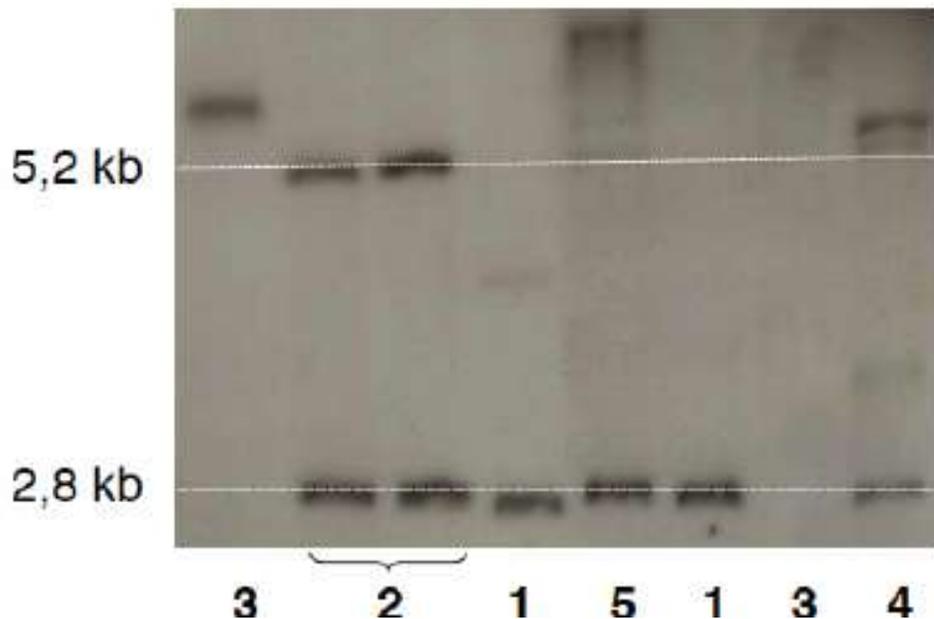
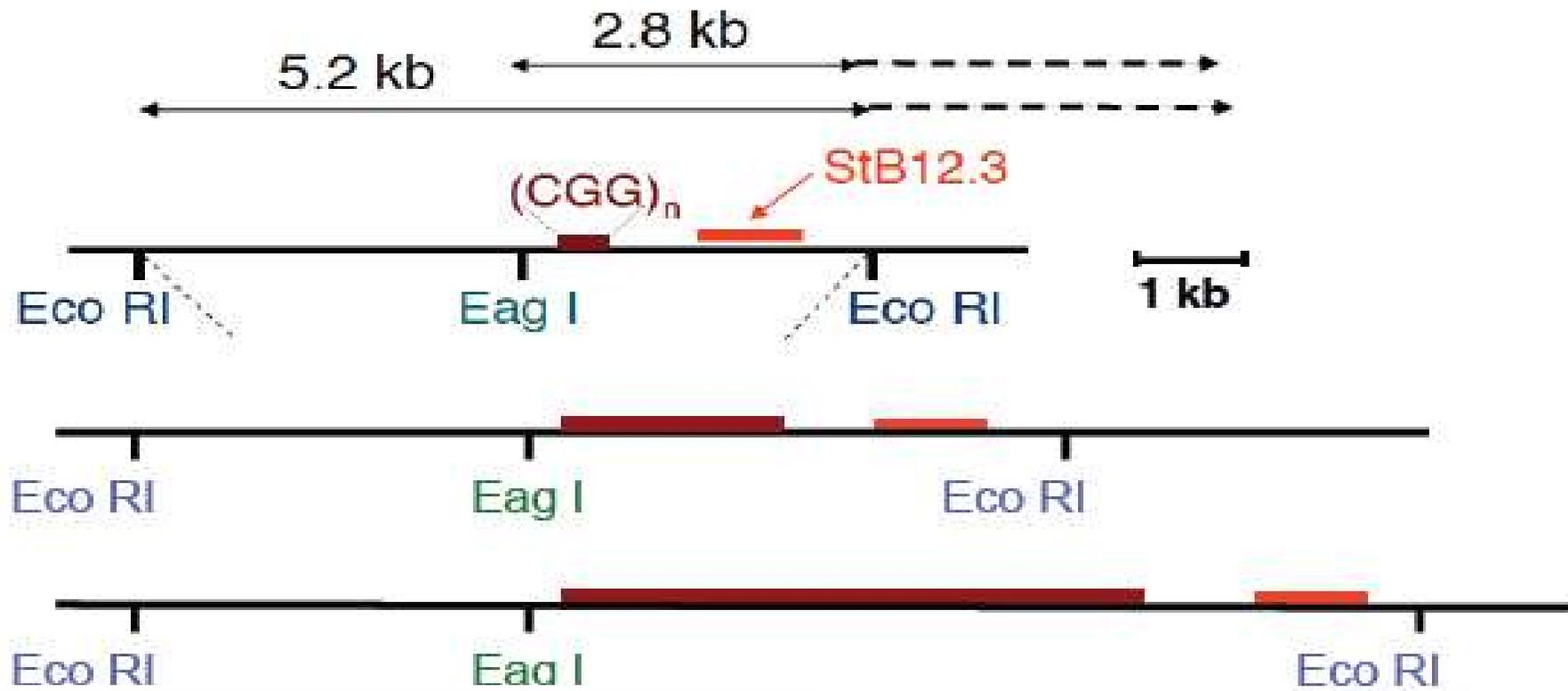
On utilise les enzymes de restriction EcoR1 (insensible à la méthylation) et Eag1 (sensible à la méthylation) : en l'absence de prémutation ou de mutation, on obtient une bande de 2,8 kb si le gène FMR1 n'est pas méthylé (X actif) et une bande de 5,2 kb s'il est méthylé (X inactif).

En cas de prémutation, les bandes de 2,8 kb ou 5,2 kb sont légèrement augmentées de taille (amplification) et,

en cas de mutation, on obtient un « smear » supérieur à 5,2 kb

(méthylation de l'X inactif et de l'X actif amplifié et muté)



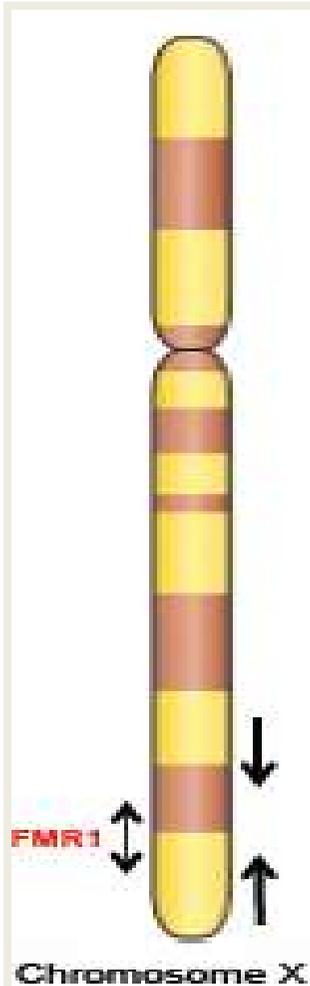


- 1 : h sans mutation, non méthylé
- 2 : f sans mutation, X inactivé
- 3 : h avec mutation, méthylé
- 4 : f avec prémutation, méthylée
- 5 : f avec mutation, méthylée

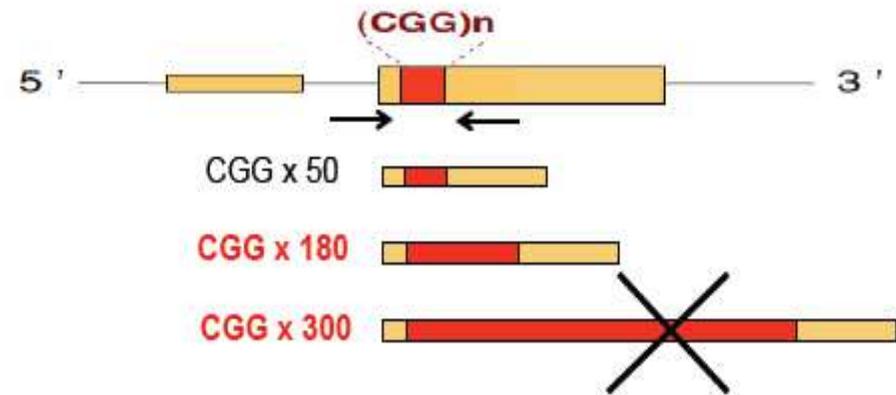
Tableau

Garçon normal	X normal	2,8 kb
Fille normale	X normal actif	2,8 kb
	X normal inactivé	5,2 kb
Garçon prémuté	X prémuté	> 2,8 kb
Fille prémutée	X normal actif	2,8 kb
	X prémuté actif	> 2,8 kb
	X normal inactivé	5,2 kb
	X prémuté inactivé	> 5,2 kb
Garçon muté	X muté	Smear \geq 5,2 kb
Fille mutée	X normal actif	2,8 kb
	X normal inactivé	5,2 kb
	X muté	Smear \geq 5,2 kb

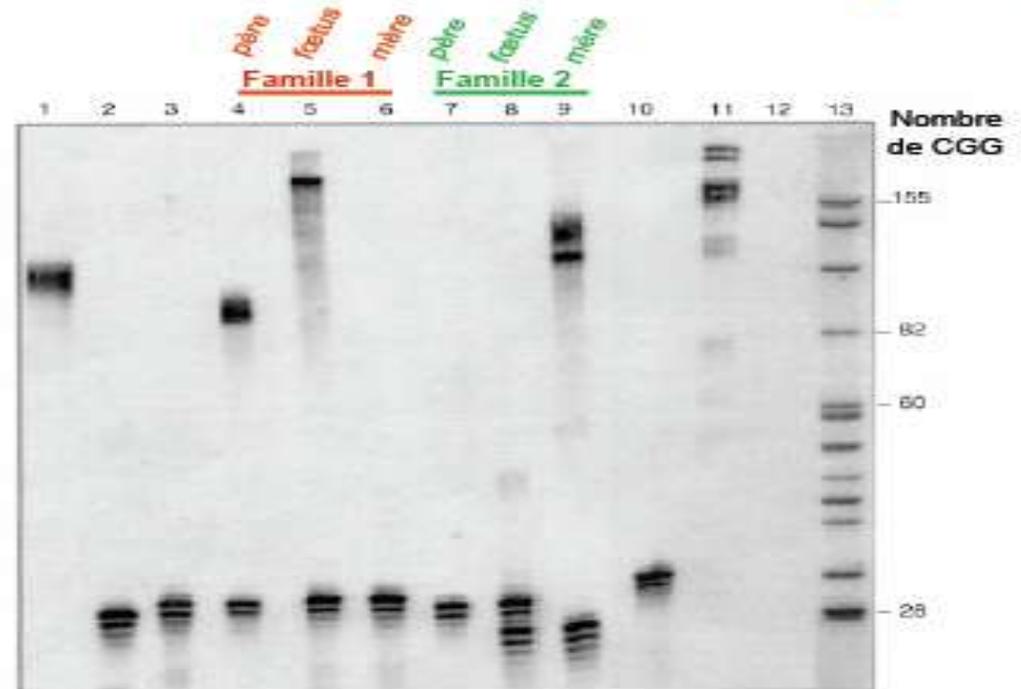
Syndrome de l'X fragile, analyse par PCR



- 1 - h avec prémutation,
- 2 - h sans mutation,
- 3 - h sans mutation,
- 4 - f (mère) avec pré-mutation,
- 5 - f (foetus) avec mutation complète,
- 6 - h (père) sans mutation,
- 7 - h (père) sans mutation,
- 8 - f (foetus) sans mutation,
- 9 - f (mère) avec pré-mutation,
- 10 - h sans mutation,
- 11 - h avec mutation complète,



La longueur du morceau amplifié indique le nombre de répétitions de CGG



Caractéristiques des différents modes de transmission

Hérédité autosomique dominante	Hérédité autosomique récessive	Hérédité gonosomique dominante	Hérédité gonosomique récessive
<ul style="list-style-type: none">→ Les deux sexes sont atteints→ Un individu atteint (hétérozygote) a 50 % de chances de transmettre la maladie→ Un individu atteint a forcément un parent atteint→ Un individu sain ne peut pas transmettre la maladie→ Transmission sans saut de génération→ Transmission indépendante du sexe	<ul style="list-style-type: none">→ La maladie peut sauter plusieurs générations→ Souvent un individu malade naît de deux parents sains (hétérozygotes)→ Pour des maladies rares, la maladie survient très souvent suite à des unions consanguines	<ul style="list-style-type: none">→ Les individus mâles sont plus touchés que les individus femelles→ Une femme malade transmet sa maladie à 50% de ses enfants→ Un homme malade transmet sa maladie à toutes ses filles et aucun de ses fils→ Le fils ne reçoit jamais la maladie de son père	<ul style="list-style-type: none">→ Seuls les mâles sont atteints (si parents sains)→ L'allèle malade est transmis par la mère→ 50 % des fils seront malades et 50 % des filles seront porteuses

III-Hérédité multifactorielle: Combinaison de multiples facteurs génétiques (polygéniques) et environnementaux

Une maladie multifactorielle n'est pas mendélienne parce qu'elle dépend à la fois de plusieurs gènes simultanément et de facteurs de l'environnement.

Sa transmission ne présente donc pas les probabilités de risque observables chez les maladies mendéliennes.

De plus, contrairement aux maladies mendéliennes où il y a dysfonctionnement d'un gène,

il n'y a pas, à proprement parler de dysfonctionnement des gènes impliqués dans une maladie multifactorielle

(il n'y a pas de mutation délétère ou pathologique).

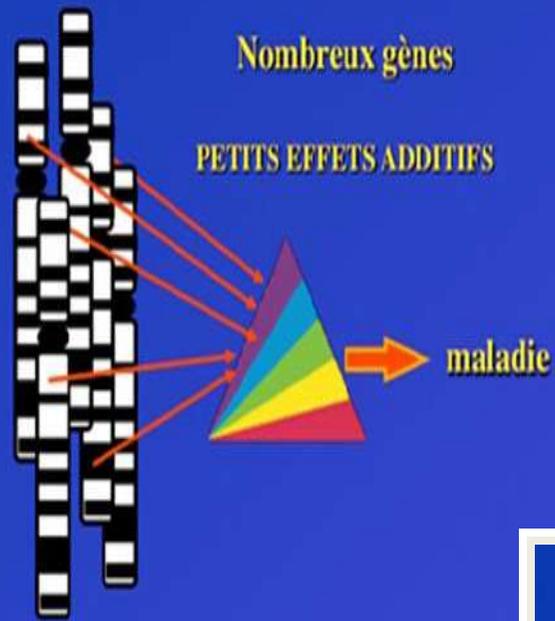
Dans une maladie multifactorielle,

c'est **la combinaison particulière d'allèles « normaux » de certains gènes qui est pathologique** (comme peut être pathologique l'association de plusieurs médicaments, sans danger pris isolément).

Monogénique



Polygénique



Nous constatons maintenant que bons nombres de maladies humaines proviennent d'une interaction complexe entre notre biologie et notre environnement, ainsi que de bien d'autres facteurs.

C'est ce qu'on appelle les maladies à caractère complexe.

Ces maladies complexes sont à l'intersection entre la composante génétique polygénique et la composante environnementale (pouvant être aussi multiple), d'où leur nom de maladies multifactorielles

Maladie Génétique « Complexe » (Multifactorielle)



Les maladies multifactorielles où la composante génétique est polygénique,
les allèles impliqués étant des gènes de susceptibilité appartenant à des polymorphismes
ces gènes de susceptibilité dans un contexte génétique et environnemental propre à chaque sujet augmentent légèrement,
le plus souvent, le risque de maladie.
Elles ont de multiples facteurs de susceptibilité génétiques et de multiples facteurs environnementaux.

(**G1** et **G2** et **G3** **ET** **E1**)

ou

(**G4** et **G5** et **G6** et **G7** et **G8** **ET** **E2** et **E3**)

ou

(**G9** et **G10** **ET** **E4**)

La plupart des maladies humaine sont multifactorielles:
L'héritabilité de ce type de pathologie est liée à plusieurs gènes

Les gènes impliqués dans les maladies complexes sont appelés
gènes de prédisposition,

car chacun des variants de ces gènes, considérés isolément,
n'est ni indispensable ni suffisant pour entraîner la maladie.

Autrement dit,

cette complexité peut déboucher sur une grande hétérogénéité.
En effet, il peut exister des individus atteints mais non porteurs des
génotypes de prédisposition,
mais aussi le contraire,
des individus porteurs de ces facteurs mais non atteints
de la pathologie en question.

Cette description, aussi simple qu'elle puisse être,
n'est pas toujours si évidente car dans certains cas de maladies,
des facteurs environnementaux influencent l'âge d'apparition
de la maladie ou même la gravité des symptômes.

Les arbres généalogiques sont donc inutiles mais **on peut mesurer**

la **contribution génétique** en calculant:

Le risque de récurrence : proportion de personnes malades apparentées à un cas malade versus proportion d'individus malades dans la population générales.

(Evalue le risque de présenter la maladie quand on a un apparenté malade)

L'héritabilité : proportion de variance du phénotype due à des effets génétiques.

C'est ainsi que les généticiens se sont intéressés aux distributions familiales **des *maladies communes*** et à **l'hérédité quantitative**, faisant appel à des modèles mathématiques souvent complexes, comportant une notion essentielle : la *susceptibilité*.

Risque de récurrence et schéma de transmission

Rappel:

- **Maladies mendéliennes**

AD : risque de récurrence 50%

AR : 25%

- **Maladies multifactorielles, calcul du risque empirique**

Critères de définition d'une hérédité multifactorielle

- 1- Le risque de récurrence est supérieur si plusieurs membres de la famille sont affectés.
- 2 – Si l'expression de la maladie chez le proposant est plus sévère, le risque de récurrence est plus élevé.
- 3 – Le risque de récurrence est plus élevé si le proposant est du sexe le moins souvent affecté.
- 4- Le risque de récurrence pour la maladie diminue souvent rapidement chez les personnes présentant des liens de parenté éloignés

**maladie
monogénique**

**comparaison
entre**

multifactorielle

Un seul gène impliqué

Plusieurs gènes impliqués

Allèle pathologique (effet pathologique
intrinsèque)

Allèle de susceptibilité (effet pathologique
dans un contexte)

Effet majeur (isolé ou rupture d'une chaîne de
causalité)

Effet mineur (rupture locale ou modification
d'un réseau de causalité)

Nécessaire et suffisant

Ni nécessaire ni suffisant

Maladie rare parce que allèle pathologique rare

Maladies rares même si allèle de susceptibilité
fréquent

Effet modéré de l'environnement dans la
pénétrance souvent forte ou l'expressivité

Effet important de l'environnement dans la
pénétrance, parfois faible et l'expressivité
souvent variable

Un grand nombre des **anomalies congénitales** les plus courantes sont des caractères multifactoriels causés par des facteurs environnementaux et génétiques.

Parmi les anomalies de ce type, il faut citer :

- fente palatine isolée
- anomalies du tube neural (anencéphalie et spinabifida)
 - pied bot
 - certaines formes de cardiopathies congénitales
 - Luxation de la hanche

Des maladies ayant une origine pour partie génétique (une mutation d'un gène pouvant aussi parfois n'être qu'un facteur de risque, et non une cause directe de maladie) peuvent aussi apparaître chez **l'adulte** comme

- la maladie de Parkinson
 - Schizophrénie
 - Diabète
 - Goutte
- certains cancers, et

Maladies multifactorielles de l'adulte

Exemple 1: Cancer du sein

Facteurs génétiques :

- le risque est augmenté par 2 si la femme présente un parent du 1er degré affecté
- Le risque augmente encore si plusieurs parents sont affectés ou si les parents ont développé un cancer avant 45 ans.
- Gènes majeurs de prédisposition : BRCA1 et BRCA2
- Facteurs environnementaux** aggravant le risque:
 - Nulliparité, 1ère grossesse après 30 ans, alcool et oestrogénothérapie substitutive.

-Exemple 2: Cancer colorectal

1 américain sur 20 développera un cancer colorectal avec décès dans 1/3 des cas. Tendance à l'agrégation familiale

Polypose colique : gène APC

HNPCC : gènes de la réparation hMLH1, hMSH2, hMSH6

Interaction complexe d'altérations géniques somatiques et de facteurs environnementaux : absence d'activité physique

- régime alimentaire riche en graisses et pauvre en fibres

IV-Hérédité mitochondriale

Les cellules possèdent, outre le génome nucléaire, un deuxième système génétique constitué par les génomes mitochondriaux.

Les mitochondries sont des petits compartiments cellulaires où la consommation d'oxygène permet à la cellule de trouver sa source d'énergie.

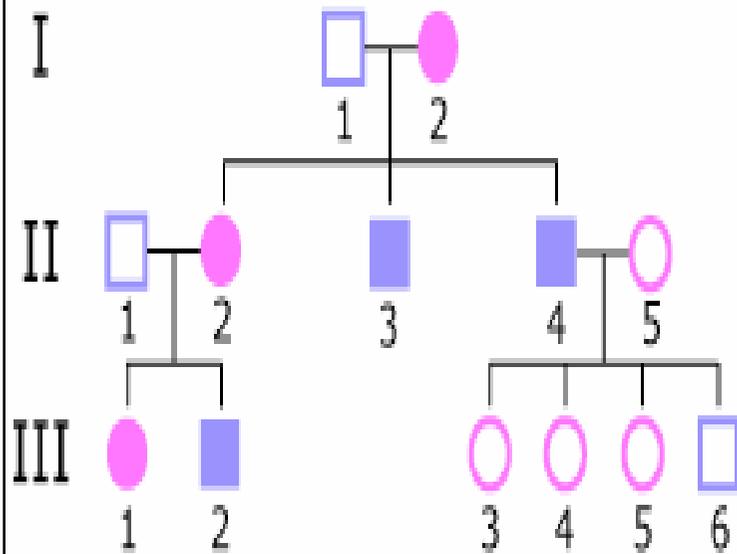
Chaque cellule renferme, dans son cytoplasme, plusieurs dizaines ou centaines de mitochondries qui se divisent indépendamment du noyau et sont réparties au hasard lors des divisions cellulaires.

Lors de la fécondation, le spermatozoïde apporte un noyau d'origine paternelle qui va fusionner avec le noyau de l'ovule, d'origine maternelle, mais le cytoplasme de l'œuf ainsi réalisé est exclusivement d'origine maternelle.

Par conséquent les maladies mitochondriales sont des **maladies à transmission maternelle exclusive** (mode de transmission non mendélien).

Exemple : Atrophie optique de Leber

Dans la famille suivante,
plusieurs personnes sont atteintes de l'atrophie optique de Leber,
une maladie qui touche le nerf optique.



Analyse de l'arbre

Tous les enfants d'une femme atteinte
sont malades.

En revanche, les hommes ne transmettent
pas du tout la maladie à leur descendance.

Ces observations sont conformes
au mode de transmission
d'une maladie mitochondriale.

Risques pour la descendance

Tous les enfants d'une femme malade
seront atteints.

Tous les enfants d'un homme malade
seront sains.

ADN mitochondrial

L'ADN mitochondrial (ADNmt) est la seule forme d'ADN extranucléaire dans les cellules animales.

L'ADNmt est circulaire, double brin et constitué de 16 569 paire de bases.

Il comprend 37 gènes dont 22 codent pour l'ARNt, 2 gènes pour

2 ARNr et 13 pour les protéines de

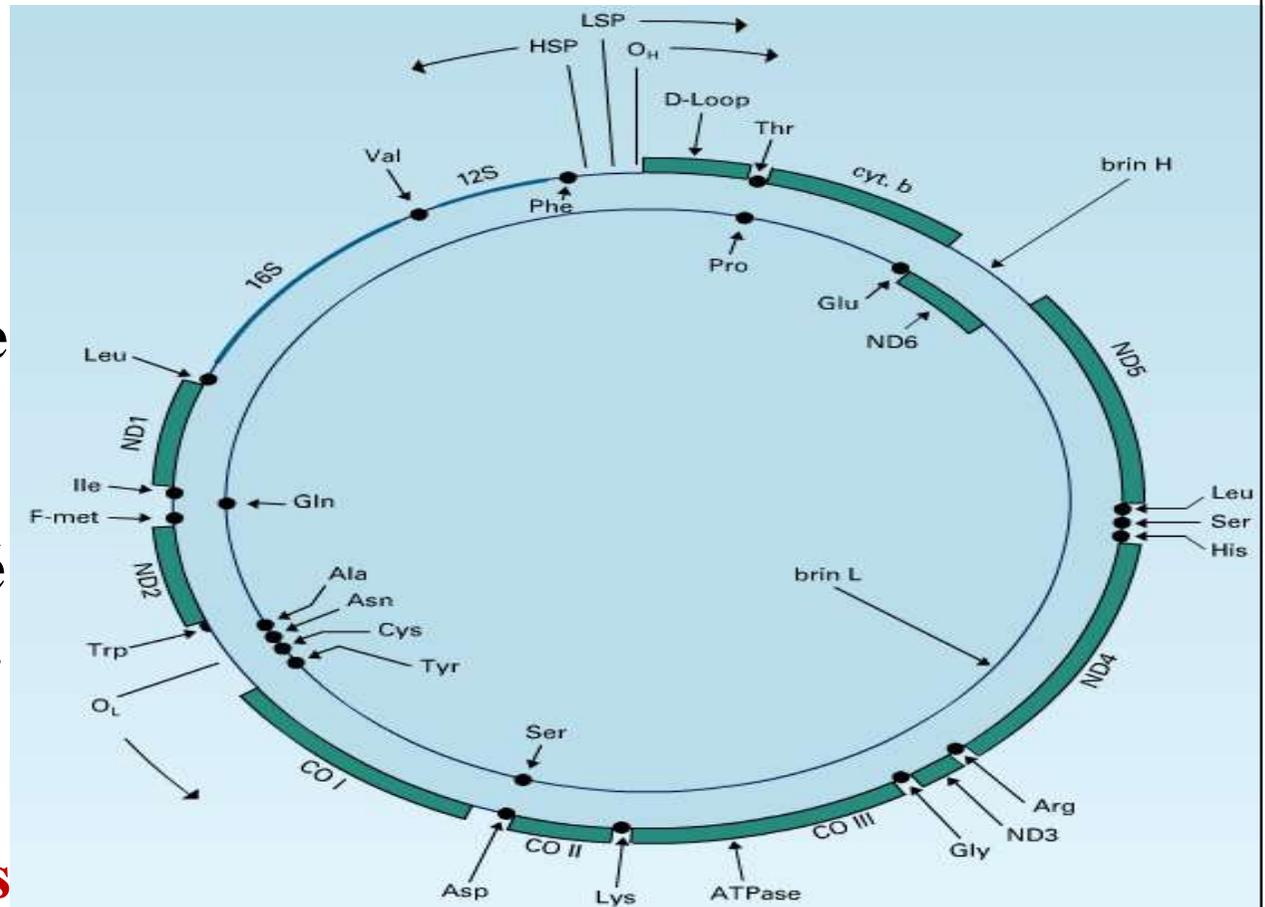
la chaîne respiratoire

La réplication de

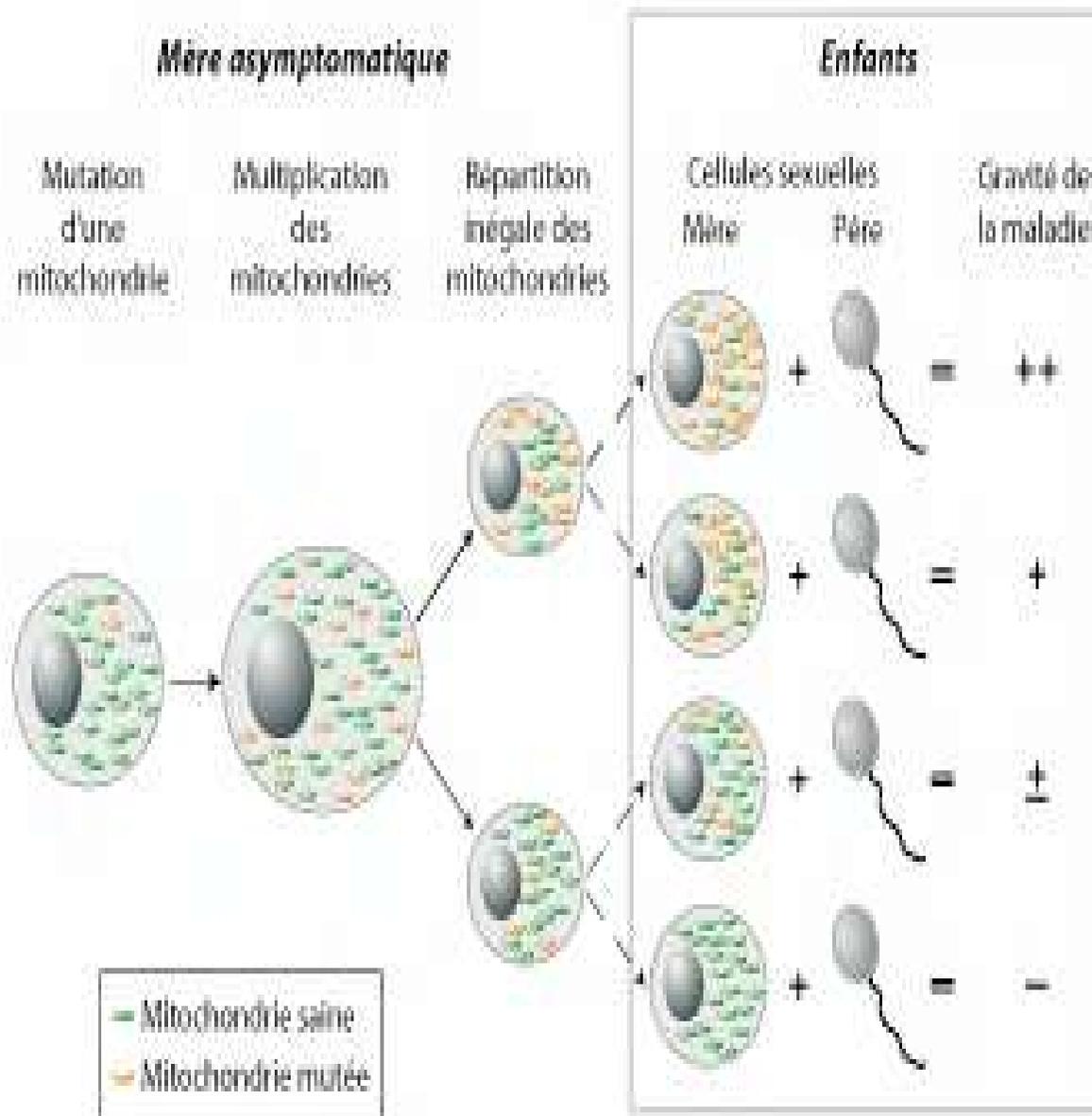
ADNmt est dépendante de

la polymérase γ qui possède aussi l'activité exonucléasique 3' \rightarrow 5'.

Les gènes mitochondriaux ne possèdent pas d'introns

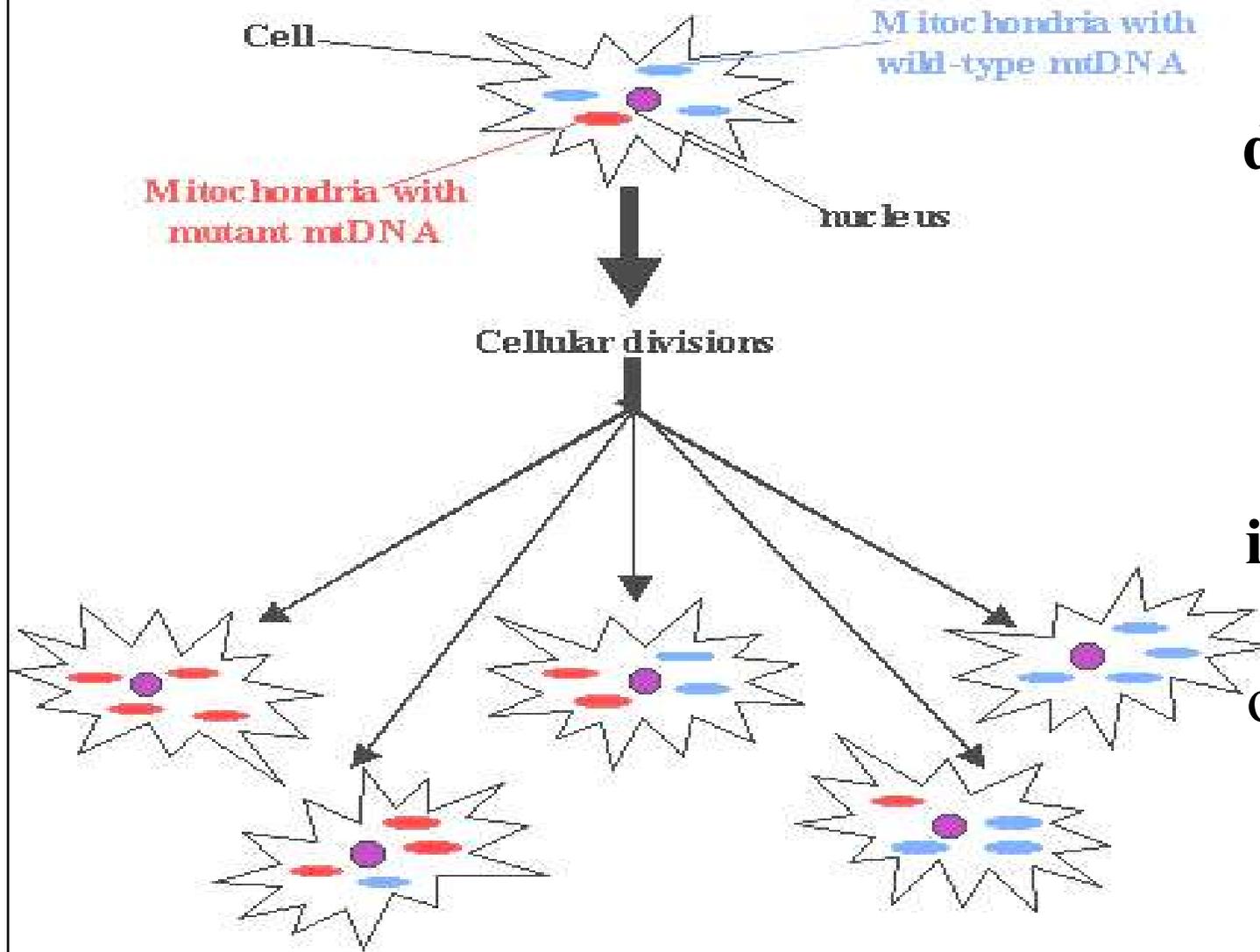


Particularité : Hétérogénéité génétique des mitochondries chez un individu



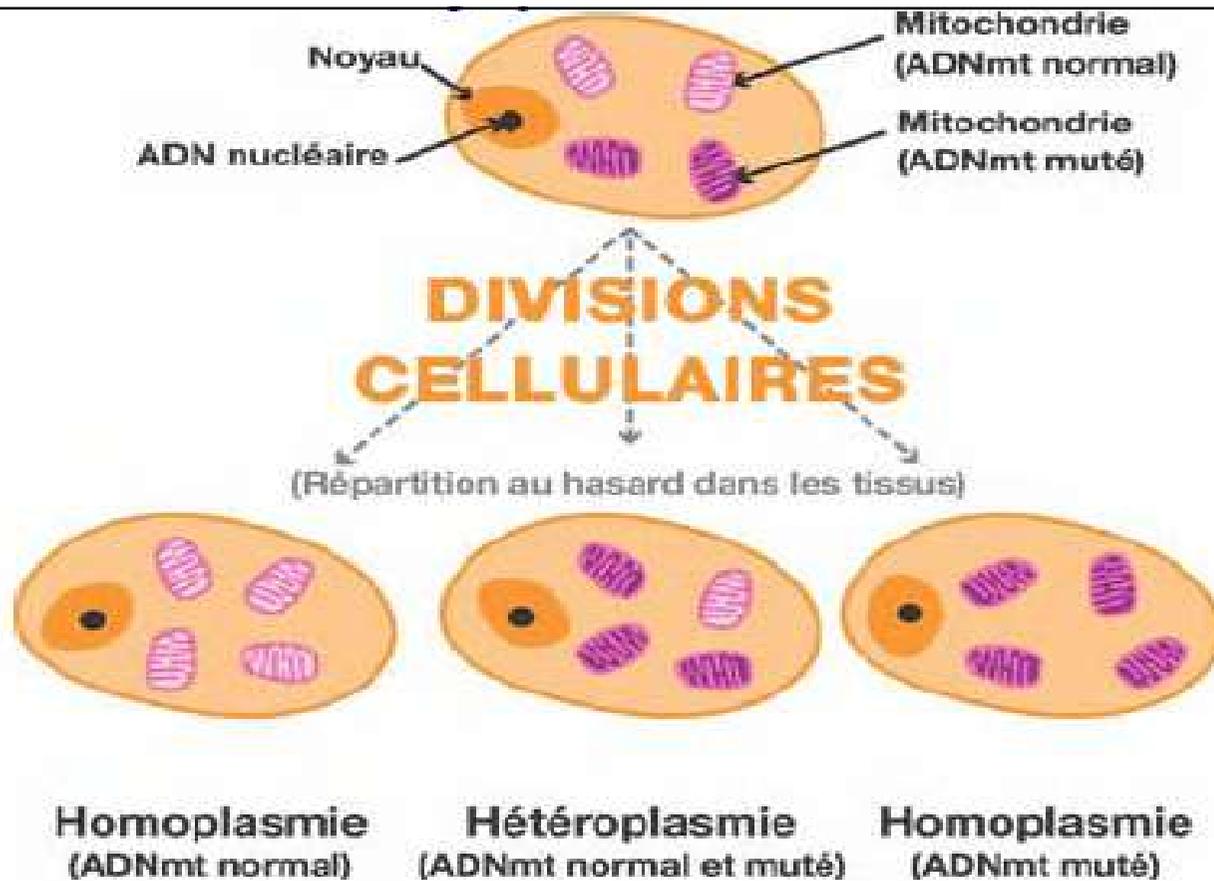
Une femme dont seulement 10% des mitochondries ont la mutation causant la maladie peut être asymptomatique, et avoir un enfant dont 80% des mitochondries seront non fonctionnelles et qui sera sévèrement atteint, comme avoir un enfant dont 5% des mitochondries seront non fonctionnelles et qui sera également asymptomatique.

Exemple de ségrégation répllicative mitotique.



Le terme **d'homoplasmie** désigne la présence de molécules d'**ADNmt identiques** chez un individu ou dans un tissu.

Lorsqu'une altération génomique survient, la cellule contient un mélange d'**ADNmt sauvage et muté** : on parle **d'hétéroplasmie**



Ces mitochondries "malades" peuvent se trouver
dans n'importe quelle cellule de l'organisme : n'importe quel organe peut donc être touché.

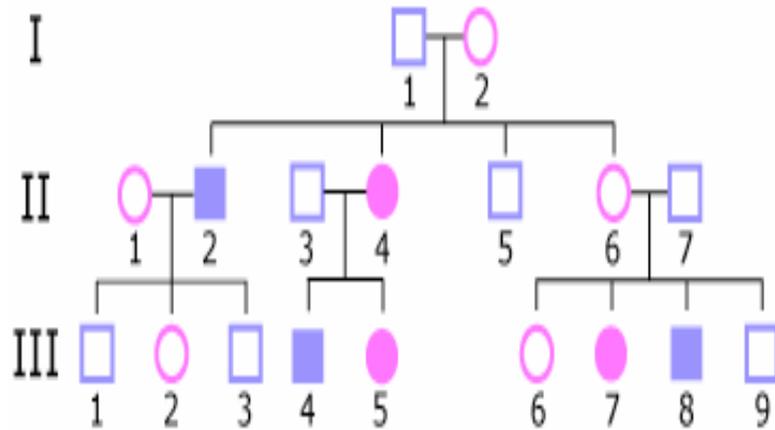
Les myopathies mitochondriales touchent cependant plus particulièrement les muscles.

L'atteinte d'une cellule (donc d'un tissu, donc d'un organe...) dépend de la proportion de mitochondries "malades" qu'elle contient : car dans chaque cellule coexistent des mitochondries normales et des mitochondries malades.

L'atteinte d'un organe dépend aussi de ses besoins énergétiques habituels : le muscle est, avec le cerveau, l'organe qui consomme le plus d'énergie dans l'organisme

Exemple : syndrome MELAS

Dans la famille suivante, plusieurs personnes ont le syndrome MELAS, une maladie qui associe une atteinte musculaire, cérébrale et une acidose lactique.



Analyse de l'arbre

La **mère (I-2)** n'est pas symptomatique, et seuls deux de ses enfants sont malades.

Sa **fille malade (II-4)** a tous ses enfants malades.

Son **autre fille (II-6)** qui ne manifeste pas le syndrome a certains de ses enfants malades.

Cela signifie qu'elle a hérité de mitochondries mutées, en quantité insuffisante pour avoir elle-même la maladie, mais suffisante pour pouvoir transmettre une proportion pathologique de mitochondries mutées à deux de ses enfants, en fonction de la proportion de mitochondries pathogènes contenues dans l'ovule fécondé.

On remarque l'absence de transmission père-enfants.

Ces observations sont conformes au mode mitochondrial avec **hétéroplasmie variable**.

Risques pour la descendance

Une mère qui est symptomatique a tous ses enfants symptomatiques.

Une mère asymptomatique porteuse de mitochondries mutées, peut n'avoir qu'une partie de ses enfants malades.

Une maladie due à un gène mitochondrial défectueux est transmise :

1. Uniquement par les femmes,
2. A tous ses descendants.

Souvent l'anomalie génétique n'est pas présente dans toutes

- mais dans une partie seulement des mitochondries transmises à la génération suivante;

- alors, selon le taux de mitochondries mutées, - >

3. Expressivité variable

- Note: Le terme "cytopathie mitochondriale" peut être ambigu: les cytopathies mitochondriales incluent non seulement les pathologies dues aux mutations des gènes mitochondriaux, mais aussi celles dues aux mutations des gènes nucléaires codant pour les protéines intervenant dans le métabolisme mitochondrial (enzymes de la chaîne respiratoire).

Exemples de maladies héréditaires mitochondriales:

Atrophie optique de Leber
Myopathies mitochondriales
Syndrome de Pearson

MESSAGE

Bien que la plupart des sous unités enzymatiques de la mitochondrie soient codées par le génome nucléaire, la mitochondrie a son propre génome, présent en plusieurs copies dans chaque mitochondrie. Chaque cellule contient une centaine de mitochondries, chacune contenant 2 à 10 copies de molécules ADNmt. Un tissu, une cellule, ou même une mitochondrie peuvent contenir un mélange de molécules normales et mutantes d'ADN mitochondrial (l'hétéroplasmie).

Seules les mitochondries d'origine maternelle étant transmises lors de la fécondation, la transmission des mutations mitochondriales est maternelle. Tous les enfants d'une mère porteuse d'une mutation mitochondriale sont atteints à des degrés variables, selon le taux de mutations porté par les cellules germinales.

Maladies mitochondriales

Les maladies mitochondriales se divisent en deux catégories:

- Les altérations de la chaîne respiratoire
- Les désordres des voies métaboliques mitochondriales.

Dans les deux cas l'ADNn et l'ADNmt s'en partagent la responsabilité.

La sévérité des pathologies mitochondriales dépend de plusieurs facteurs, entre autres,

le degré de l'hétéroplasmie,

l'activité métabolique et les besoins énergétiques du tissu ou organe concerné,

c'est pour cette raison que les systèmes nerveux, cardiaque, rénal et les muscles sont les plus touchés

V MALADIES GENETIQUE DES CELLULES SOMATIQUES

Contrairement aux trois catégories de maladies génétiques exposées,
où l'anomalie génétique est retrouvée dans l'ADN de toutes les cellules de l'organisme,
y compris les cellules germinales,
et peut être transmise aux générations suivantes,
ces maladies génétiques ne surviennent que dans les cellules somatiques spécifiques.

Le modèle en est le cancer, état dans lequel le développement de la malignité est la conséquence de mutations dans les gènes contrôlant la croissance cellulaire.

Un cancer (ou tumeur maligne) =

prolifération incontrôlée de cellules anormales.

La transformation d'une cellule normale en une cellule maligne résulte d'une accumulation d'altérations au niveau des gènes de la cellule (mutations).

Processus en plusieurs étapes : ces altérations génétiques sont acquises progressivement au cours du temps.

le plus souvent sous l'action de **facteurs génotoxiques** (radiations, agents chimiques, virus...).

Le cancer est lié à la prolifération anarchique et incontrôlée des cellules résultant d'une perturbation de l'homéostasie tissulaire qui est:

***- Un Fragile équilibre entre:**

◦ La prolifération cellulaire

◦ La différenciation ou la spécialisation irréversible des cellules

◦ L'élimination

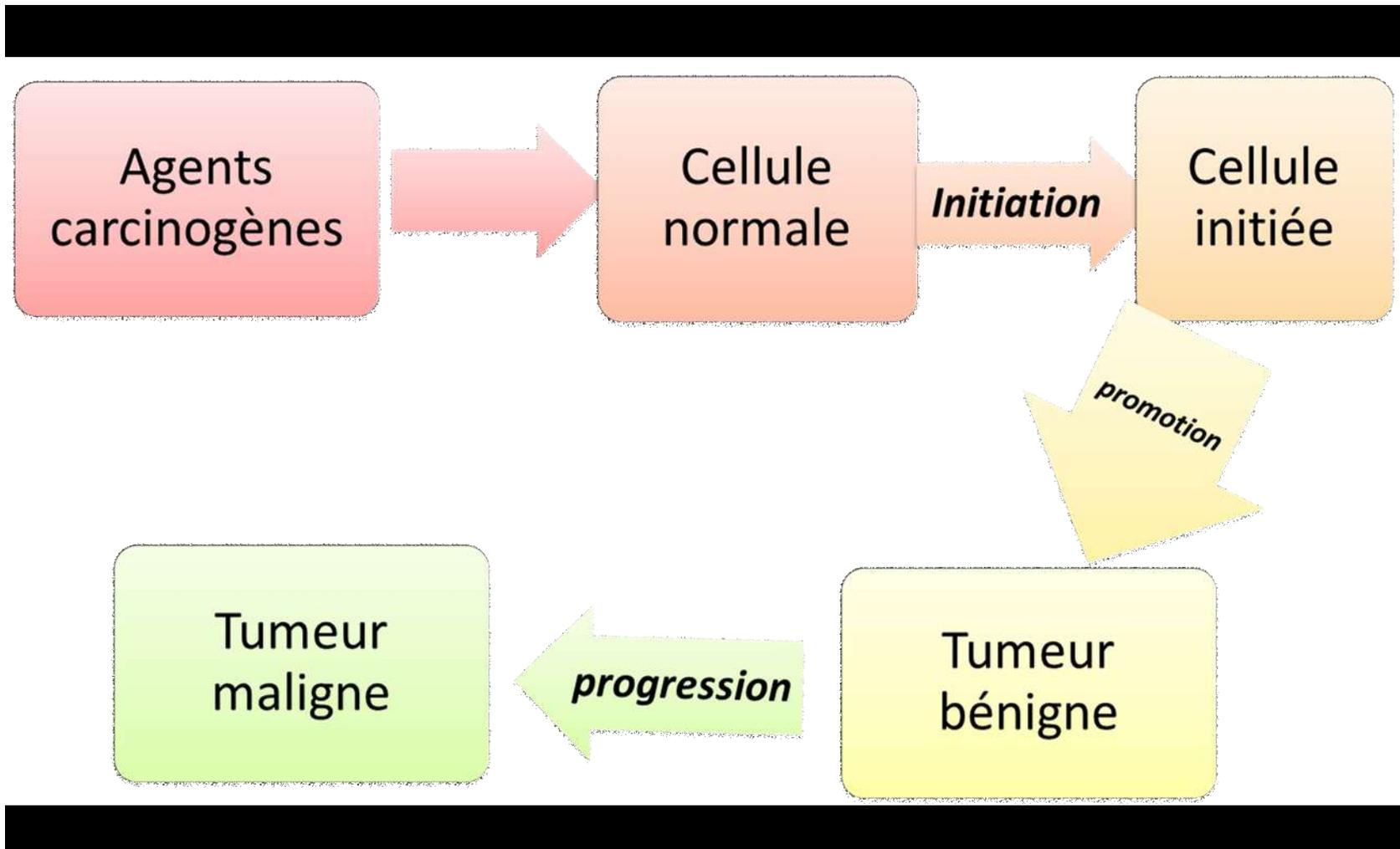
- Par sénescence

- Par apoptose

*** La transformation néoplasique** résulte d'une perturbation de ce fragile équilibre

- Le cancer est une maladie génétique caractérisée par:
 - Une prolifération infinie,
 - Une autosuffisance pour croître,
 - La perte de la sénescence et l'échappement à l'apoptose,
 - La diffusion et l'invasion tissulaire.
- Les agents déclenchant le cancer sont de deux types:
 - ❖ Des agents initiateurs,
 - ❖ Des agents promoteurs.

Les principales étapes de formation d'une cellule cancéreuse



La cause principale du cancer est l'altération de gènes

Localisation des mutations

Tissu Somatique

Pas de transmission à la descendance

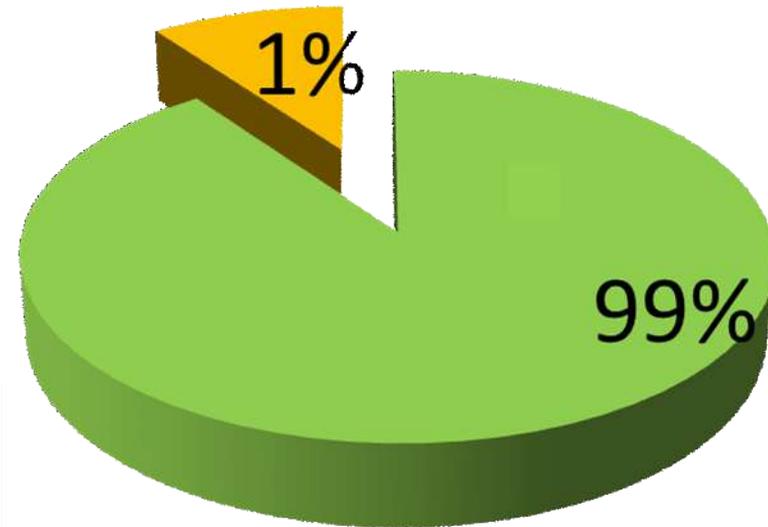
Cancer spontané non héréditaire

Tissu Germinal

Transmission à la descendance

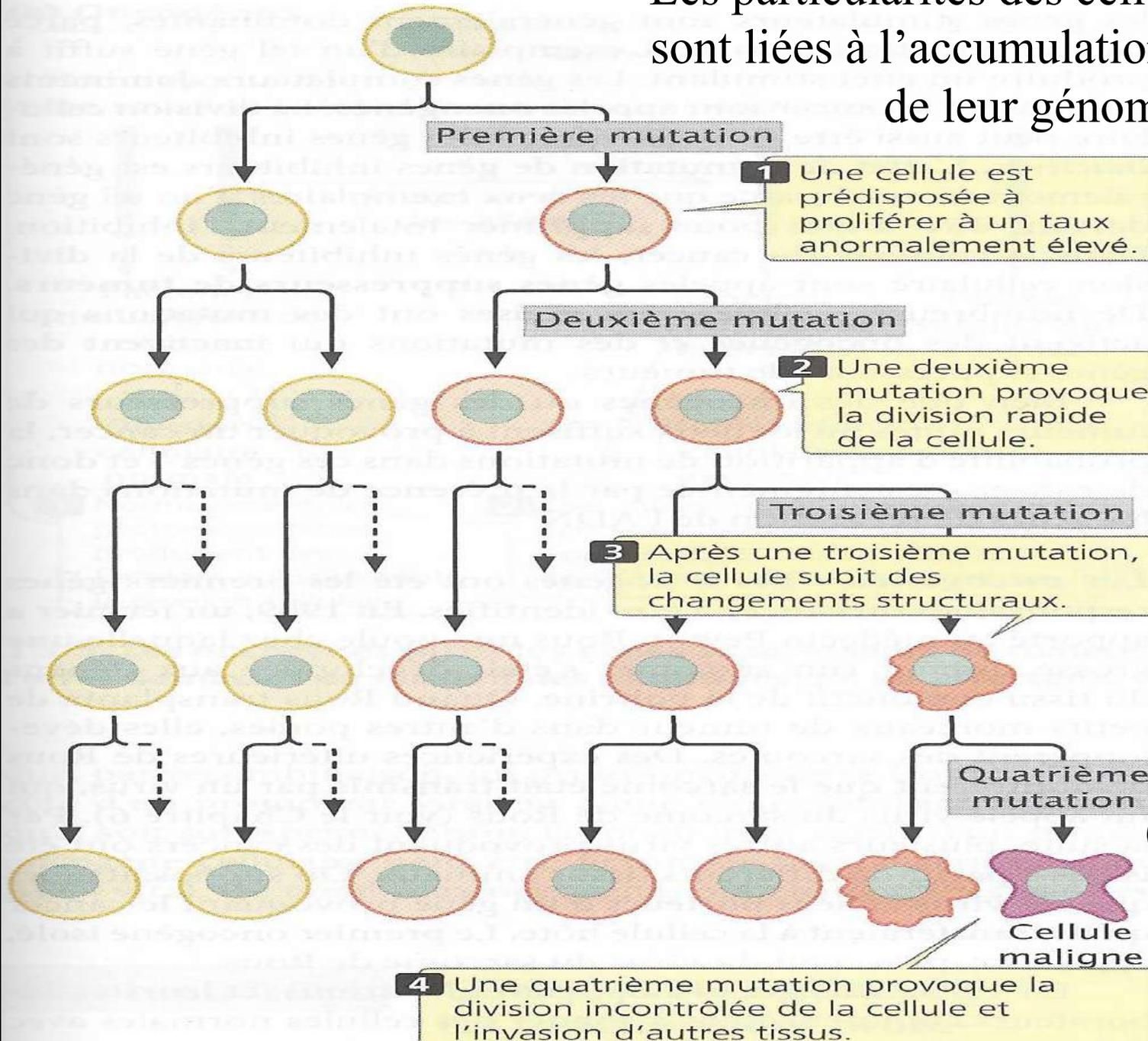
Cancer héréditaire

Cas Héréditaires (Familles)



Héréditaires cachés

Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'altérations de leur génome.

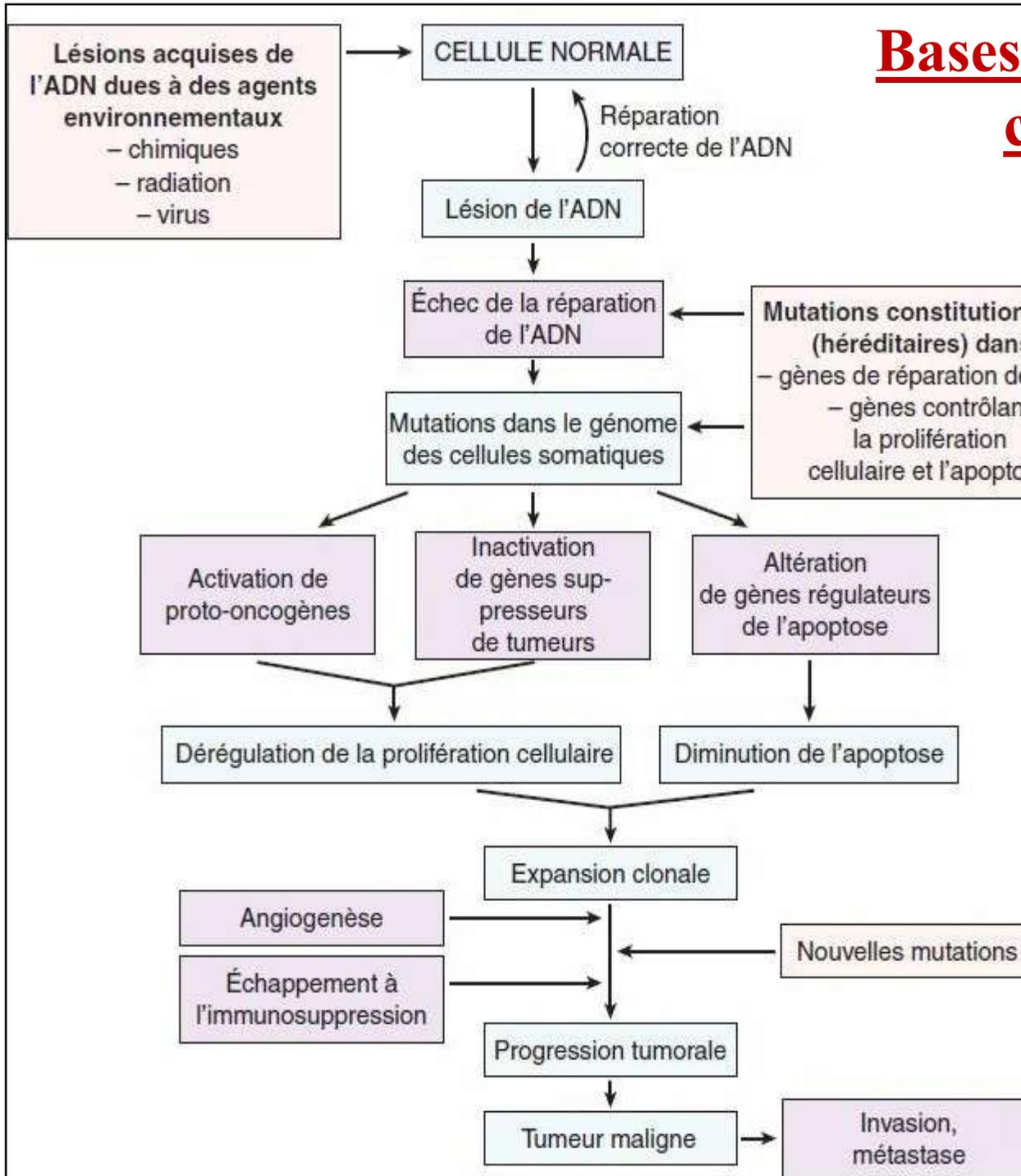


Ces altérations sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales).

Bases moléculaires de la cancérogénèse

La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse.

Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer



Il en existe beaucoup :

- 4458 mutations dominantes autosomales (DA)**
- 1730 mutations récessives autosomales (RA)**
- 412 mutations liées au sexe portées par X.**
- 19 mutations liées au sexe portées par Y.**
- 39 mutations liées à l'ADN mitochondriales.**

Maladies génétiques

Monogéniques	À hérédité multifactorielle	À hérédité mitochondriale	Chromosomiques
Une seule altération génique/mutation est en cause, elle peut être présentée sur l'un ou sur les deux chromosomes d'une même paire.	Elle résulte de la combinaison de petites variations qui par synergie et par l'action de facteurs environnementaux peuvent causer certaines maladies ou y prédisposer.	1) C'est une hérédité maternelle car l'ovule est mieux fourni en mitochondries que le spermatozoïde.	Excès ou perte d'un chromosome entier ou d'un segment de chromosome (→ excès ou perte de plusieurs gènes).
Transmissions autosomiques: - Dominante - Récessive	Traits normaux à variation continue: - Poids - Taille - ...	2) Son expression est variable.	Anomalies de nombre: - Polyploidies (tri- et tétraploidies) - Aneuploidies (mono- et trisomies)
Transmission au niveau des chromosomes sexuels: - Dominante liée à X - (Dominante) liée à Y - Récessive liée à X	Traits multifactoriels avec seuil: Le phénotype n'apparaît qu'à partir d'un certain seuil de susceptibilité. - Transmission de la majorité des malformations congénitales isolées - Maladies complexes de la vie adulte	3) Sa caractéristique principale est l'atteinte progressive de plusieurs système car toutes les cellules, et donc tous les tissus, contiennent des mitochondries.	Anomalies de structure: - Équilibrées (inversions péri- et paracentriques, translocations) - Non équilibrées (intra- et inter chromosomiques, microdélétions, délétions et syndromes contigus)
Autre classification possible: Maladie par expansion de triplets	Études sur les jumeaux aident à sa compréhension.		

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

