

Hérités non conventionnelles

PR AIT ABDELKADER BELAID

CPMC

Hérédités non conventionnelles

- IL YA AU MOINS 5 TYPES D'HÉRÉDITÉS NON CONVENTIONNELLES:

1/ EMPREINTE GENOMIQUE

2/D U P

3/HEREDITES MITOCHONDRIALES

4/EXPRESSION DES TRIPLETS

5/ MOSAICISME

Hérédité Non Mendélienne 1/ liée à l'empreinte génomique

- # **Définition:** phénomène par lequel un gène
- présent en 1 copie sur chacun des 2 chromosomes homologues paternel et maternel

Pat Mat



- s'exprime de façon MONOALLELIQUE du fait de l'inactivation fonctionnelle de l'autre allèle, dépendant de l'origine parentale - paternelle ou maternelle - du chromosome qui le porte

Ce phénomène 1/ n'intéresse que certaines régions du génome

(chromosomes 7, 11, 14, 15 ...)

2/ résulte de modifications EPIGENETIQUES

(méthylation ADN, modification histones, remodelage chromatine)

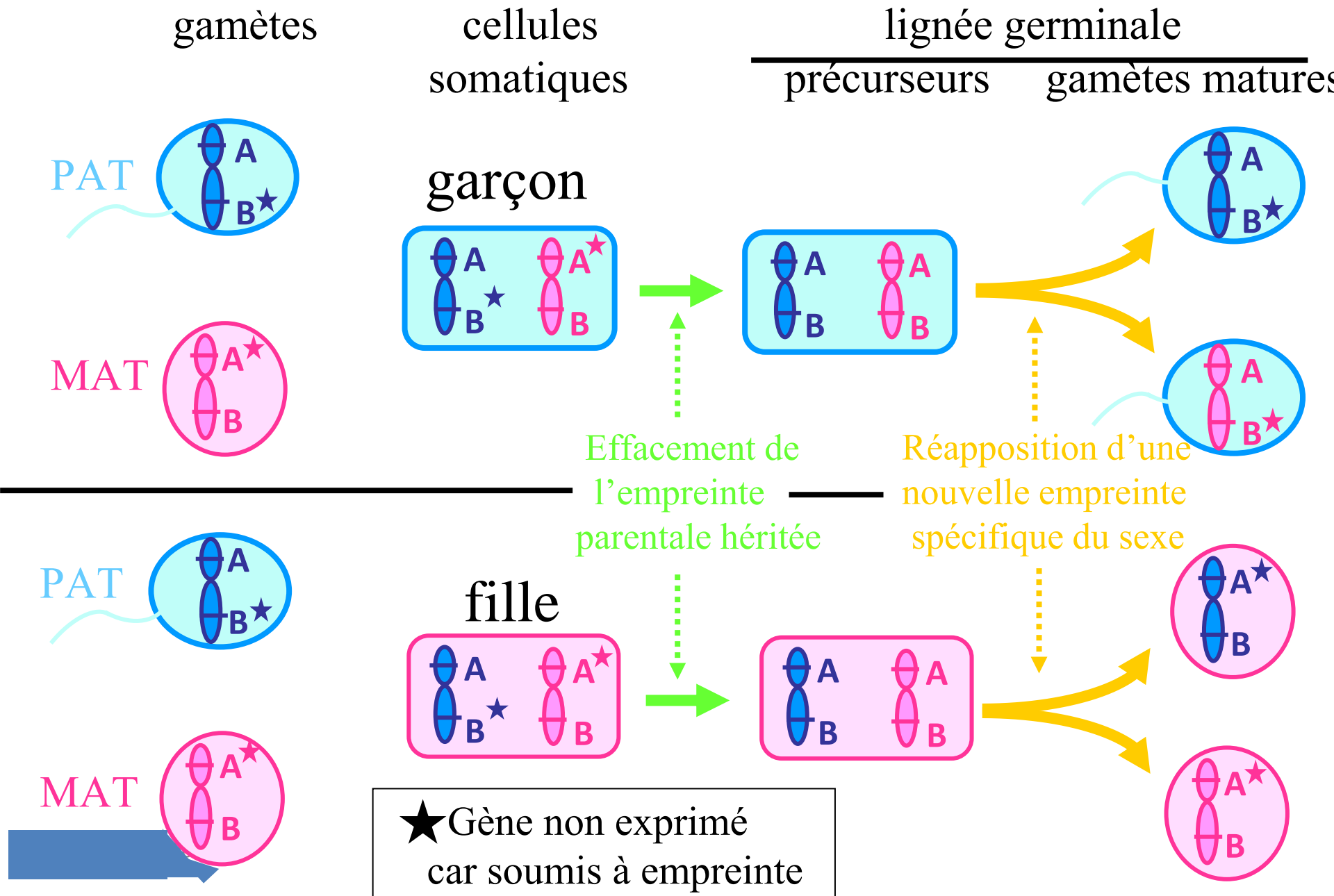
3/ se produit - au cours de la gamétogenèse

ou - avant la fusion des gamètes mâle et femelle

4/ est stable au cours des mitoses successives





5/ S'efface et se « réappose » d'une génération à l'autre

Hérédité Non Mendélienne 1/ liée à l'empreinte génomique



Hérédité Non Mendélienne 1/ liée à l'empreinte génomique

caractéristiques

- 1/ sujets atteints :  ou 
- 2/ issus d'union **conjoint sain non muté** x conjoint sain **muté** (mut «héritée»)  **OU**  **non muté** (mut de novo)
- 3/ pénétrance incomplète
 - fonction du sexe du parent transmetteur
 - avec sauts de génération (sujets « normaux transmetteurs »)
- 4/ pas de variabilité d'expressivité
- 5/ mode de transmission
 - de la mutation: par les **MERES ET** les **PERES**
indépendamment de l'origine parentale de l'empreinte du gène considéré
 - de la maladie: par les **MERES OU** les **PERES**
dépendant de l'origine parentale de l'empreinte du gène considéré
- 6/Risque de transmission à la descendance **DIRECTE**
 - de la mutation : **1 / 2** \forall le sexe du parent transmetteur
 - de la maladie: **0 OU 1/2** en fonction du sexe du parent transmetteur

Notion d 'empreinte parentale

- Les deux génomes parentaux ne sont pas fonctionnellement identiques
- Certaines régions ne s'expriment que quand elles sont transmises par le père ou par la mère

Empreinte parentale PAR

modification épigénétique de l'ADN

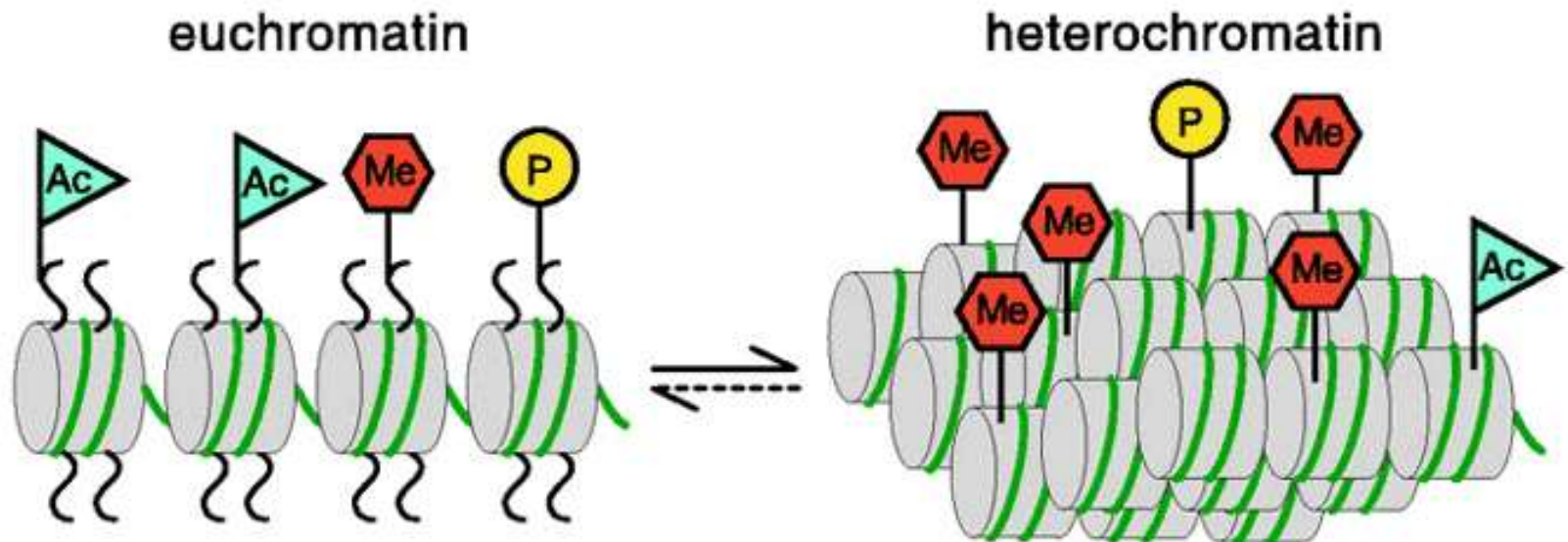
- Pas d'altération de la séquence
- Réversible à chaque génération
- Régulation de l'expression de certains gènes
 - En fonction de l'origine parentale +++
 - Dans certains tissus ou à certains moments
 - Majoritairement impliqués dans le développement et la croissance cellulaire

Principaux gènes soumis à empreinte

- Chromosome 7
 - PEG1 / MEST : récepteur IGF2, impliqué dans la croissance
- Chromosome 11
 - IGF2 / H19 : facteur de croissance / ARN non transcrit
 - KvLQT1, (CDKN1C = P57^{kip2}) : canal K⁺, régulateur - de prolifération cellulaire
- Chromosome 15
 - SNRPN / UBE3a : épissage de l'ARNm, Ubiquitin protein ligase 3a

« Code » des histones

- Modifications des extrêmités N-terminales
 - Acétylation
 - Méthylation
 - Phosphorylation



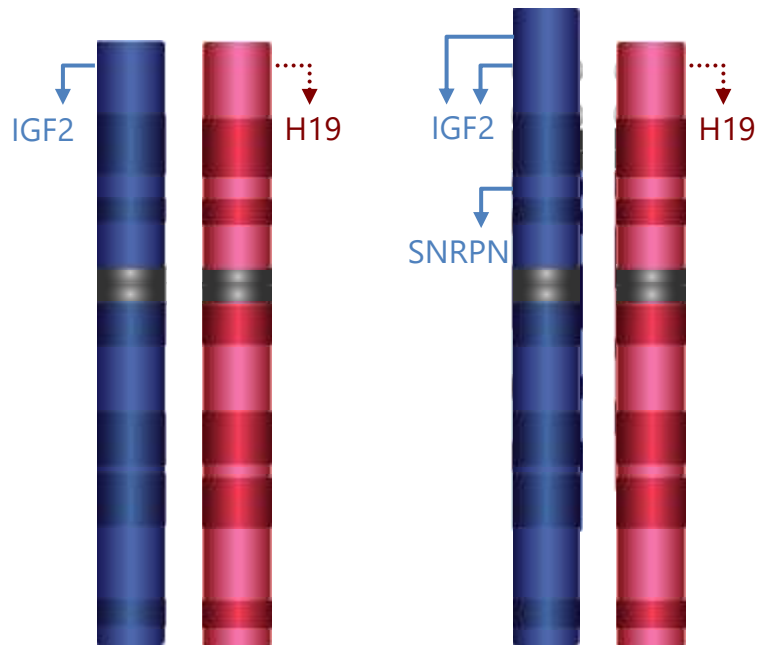
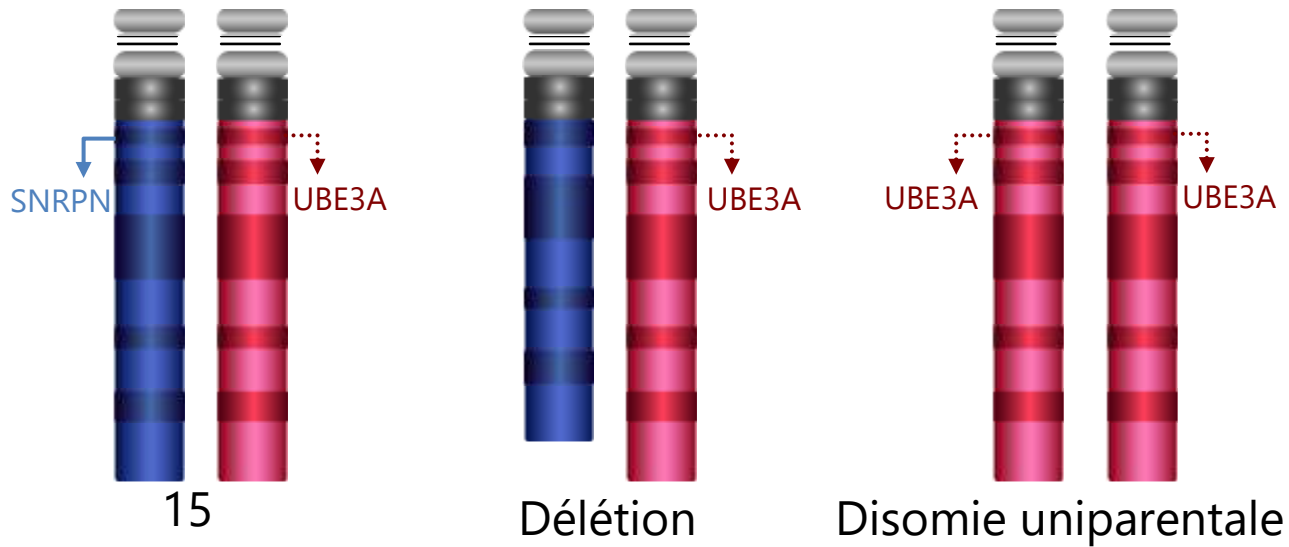
Contrôle de la conformation de la chromatine

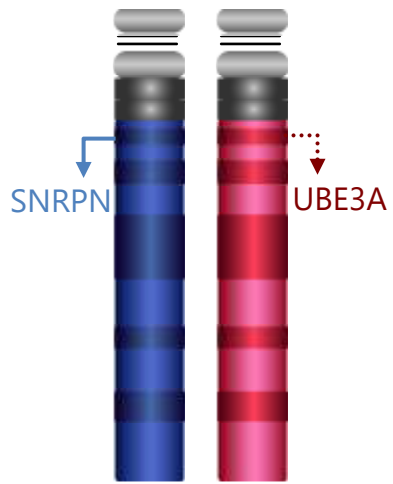
- Méthylation de l'ADN
 - Méthylation \approx répression (hétérochromatine)
- Acétylation / métylation des histones
 - Acétylation \approx activation (euchromatine)
 - Méthylation \approx répression

Conséquences en clinique humaine

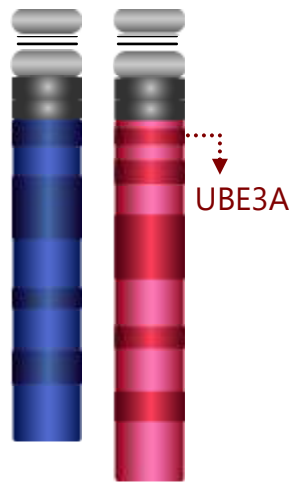
- Régions en haploïdie fonctionnelle
 - Pas de 2e allèle actif
- Différents mécanismes de dérégulation
 - Anomalie chromosomique
 - Disomie uniparentale
 - Mutation IC
 - Dérégulation sporadique
 - Anomalie de la mise en place
 - Anomalie du maintien de l'empreinte

Conséquences en clinique humaine

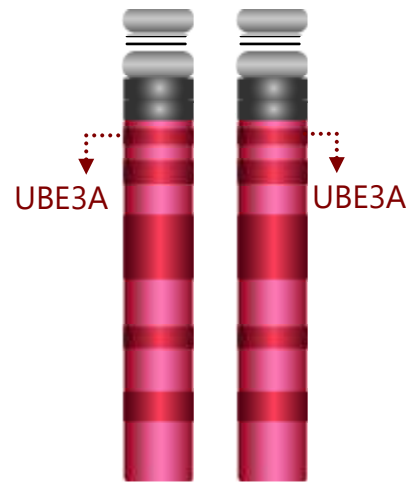




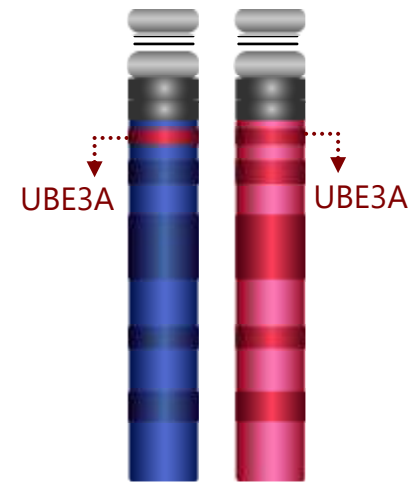
15



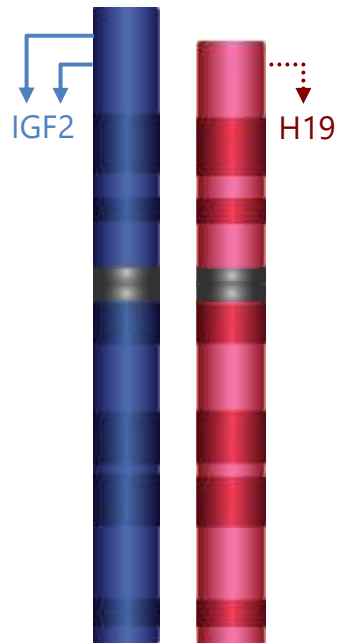
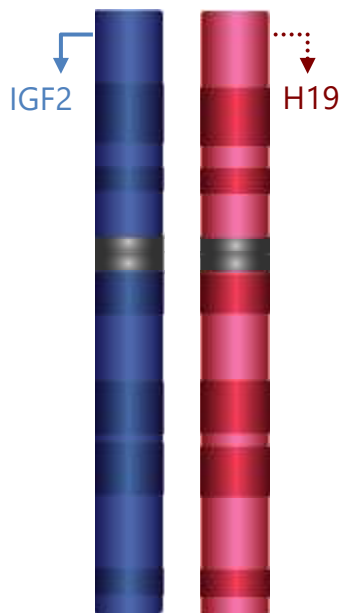
Délétion



Disomie uniparentale



Mutation IC



Duplication

Prader Labhart Willi del(15)(q11q13)



Hypotonie néo natale

troubles de la déglutition

troubles respiratoires

OBESITE

à partir de 1 ou 2 ans

hyperphagie, faim insatiable

Retard mental

variable

diminution de la sensibilité à la douleur

labilité émotionnelle

Hypogonadisme

Dysmorphie faciale

Yeux en amandes

fentes palpébrales \pm en H et en DH

bouche coins tombants

lèvre sup fine

Acromicrie, petite taille

Hypopigmentation

Angelman del(15q11q13)



Retard mental/ Psychomoteur
pas de langage

Troubles neurologiques

ataxie

hyperkinésie

hypotonie

épilepsie

EEG spécifique

Dysmorphie modérée

grande bouche, ouverte

dents espacées

protrusion de la langue

microcéphalie

Comportement particulier

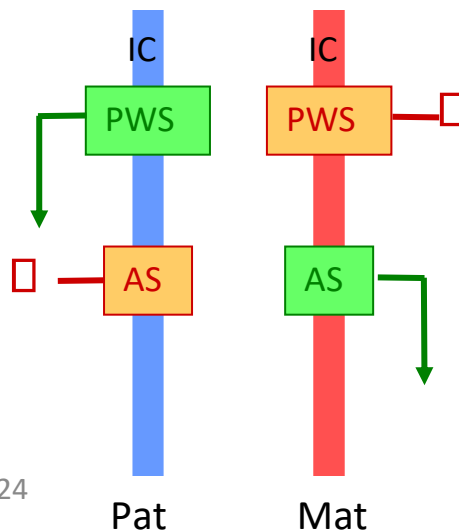
jovial

accès de rires immotivés

Hypopigmentation

Mécanismes génétiques

	PWS	AS
Micro délétion cytogénétique	70%	70%
Disomie uniparentale	28%	5%
Mutation du centre d'empreinte	<2%	<2%
Mutation du gène		20-25% ?



Méthodes d'étude

- Méthodes analysant 1 CpG
 - Site de restriction
 - Methyl specific PCR
- Méthode permettant une analyse globale d'une région
 - DHPLC
- Méthodes permettant une analyse de chaque CpG d'une région
 - Clonage + séquençage
 - Pyroséquençage

Hérédité non Mendélienne:

2/ diidomie uniparentale

LA DISOMIE UNIPARENTALE

La **disomie uniparentale** est la présence chez une personne de deux chromosomes d'une même paire provenant d'un seul de ses parents.

Cette personne a donc bien 46 chromosomes mais 24 chromosomes proviennent de l'un des parents et 22 chromosomes proviennent de l'autre parent.

La disomie est donc un mode de transmission inhabituel des maladies génétiques.

Selon l'origine parentale, on parle de disomie maternelle ou paternelle.

Il existe deux types de disomie :

L'**isodisomie** où les deux copies proviennent du même chromosome.

L'**hétérodisomie** où les deux copies proviennent de chromosomes différents du même parent.

La disomie est un moyen cellulaire de correction d'une anomalie de répartition chromosomique d'un gamète dont le nombre de chromosomes est incorrect (monosomie, trisomie) lors de la fécondation.

CAUSES DES DISOMIES

Trois mécanismes - ce n'est pas exhaustif - sont les plus probables :

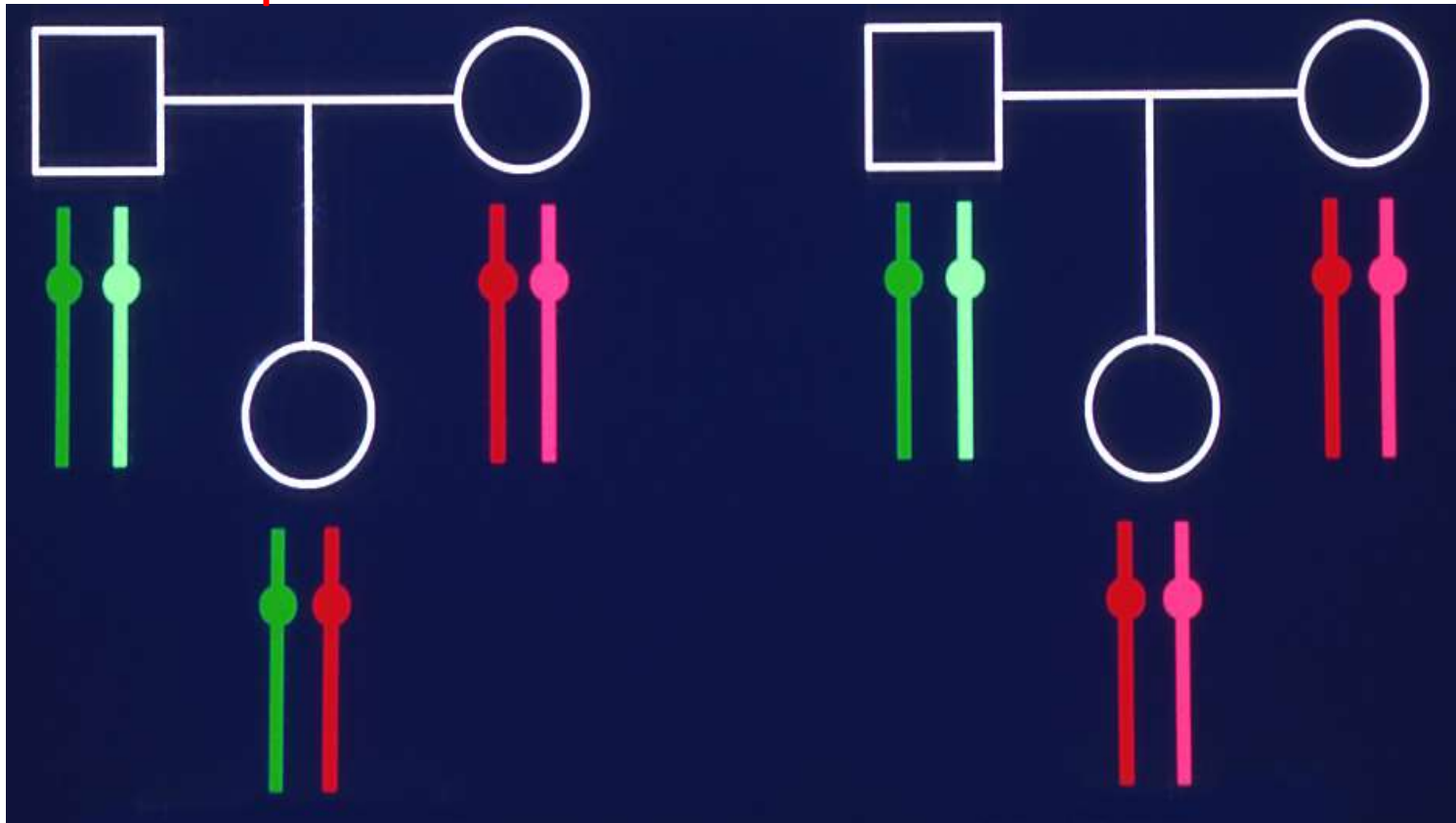
- un gamète anormal disomique (qui habituellement conduit à une trisomie) rencontre un gamète nullosomique pour le même chromosome (qui habituellement mène à une monosomie). Il y a compensation des deux anomalies mais on se retrouve avec deux copies d'un parent, ce qui aboutit à un marquage uniquement paternel ou maternel de certains gènes par méthylations.

- la duplication d'un chromosome dans un zygote monosomique ou la "correction (ou réduction) de trisomie". Un zygote trisomique qui s'autorépare par la perte d'un chromosome surnuméraire. Si la correction d'une trisomie se fait au hasard, c'est une fois sur trois que les deux chromosomes homologues conservés proviennent d'un même parent . Ce mécanisme de correction de trisomie serait le plus fréquent.

Il existe des trisomies confinées au placenta, en mosaïque ou non (c'est-à-dire qu'une partie des tissus sont concernés par secteurs), qui indiqueraient une réduction de la trisomie pour l'embryon.

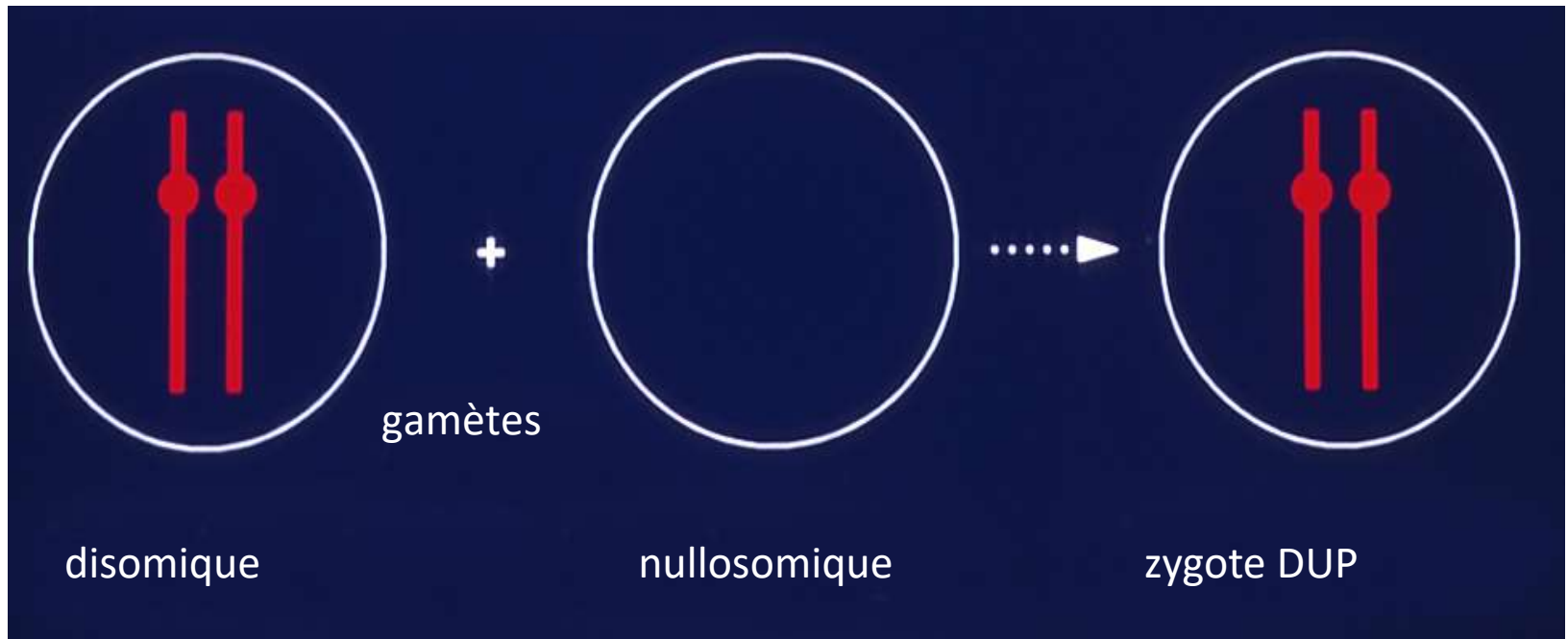
Disomie uniparentale

2 chromosomes homologues hérités d'un même parent



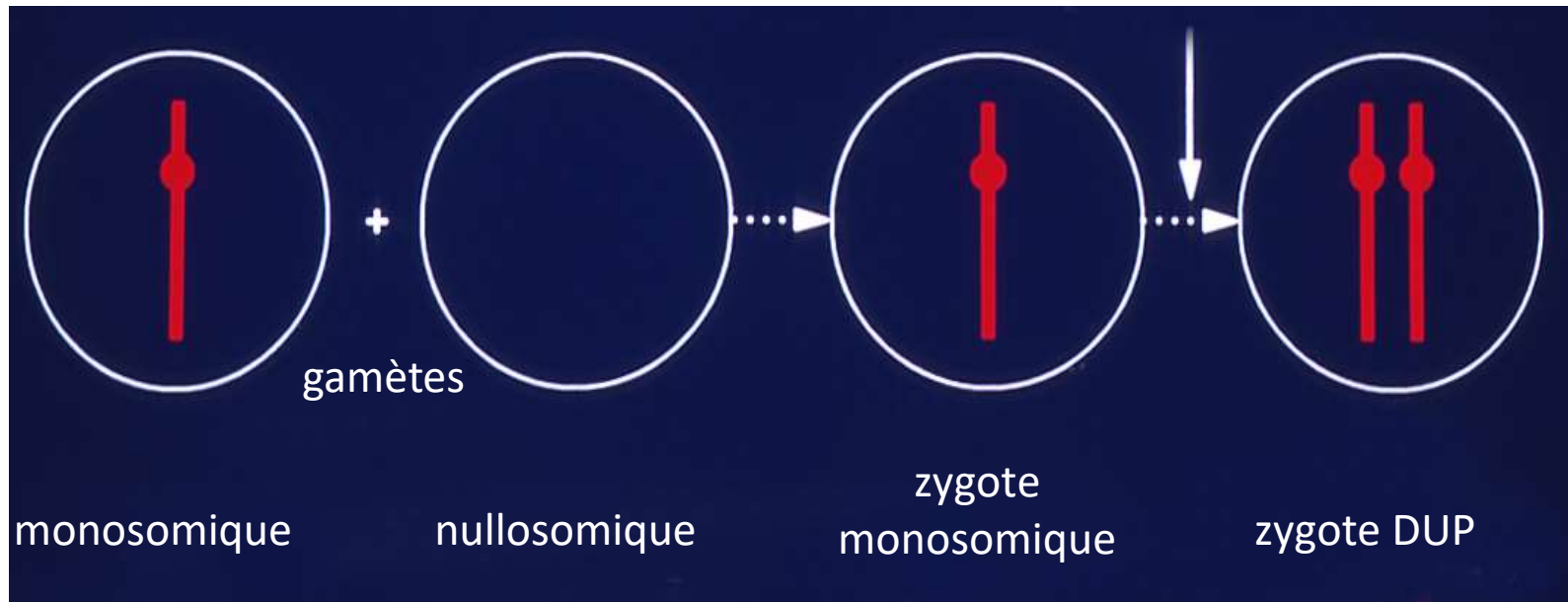
DUP : mécanismes

1) complémentation gamétique



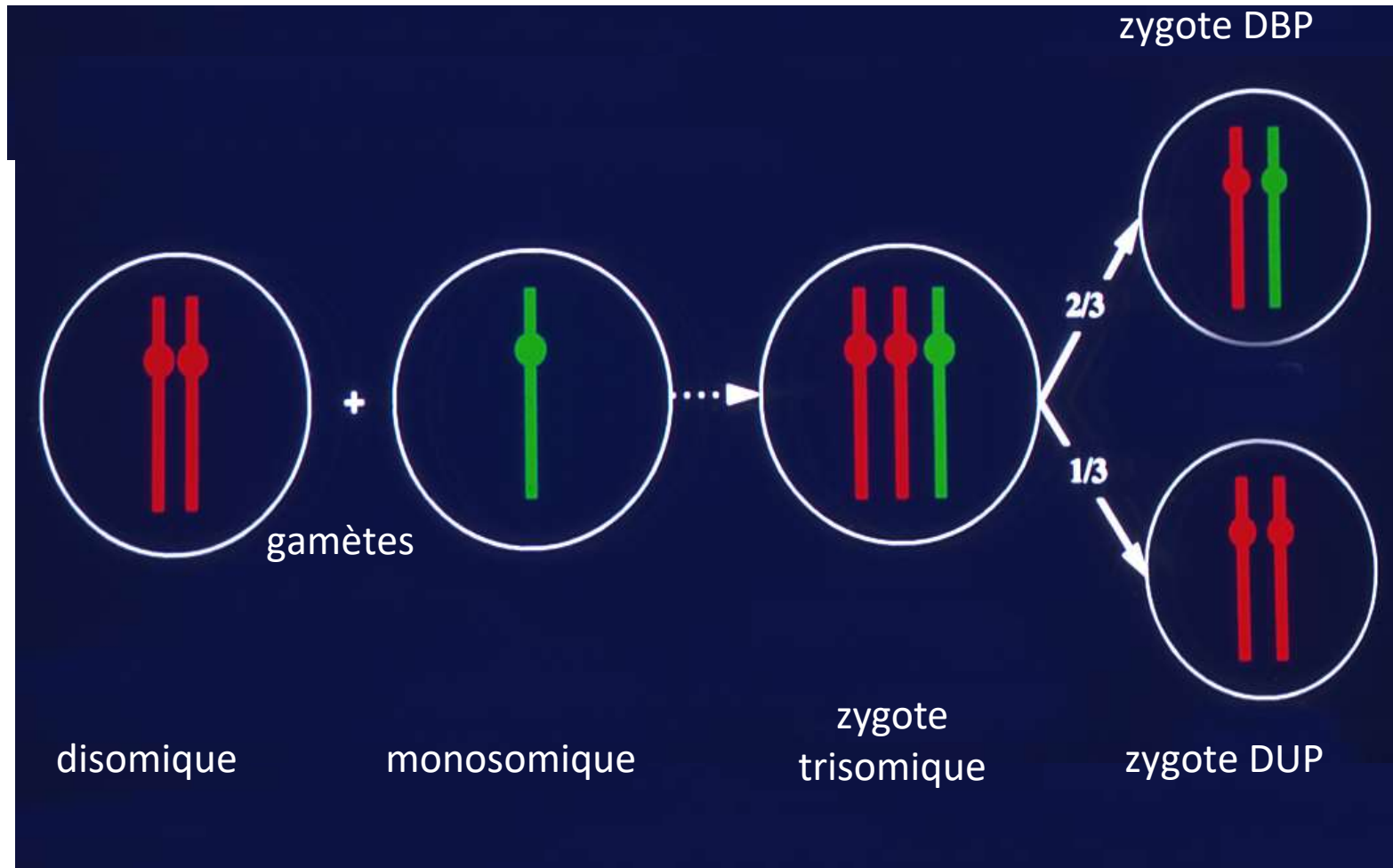
DUP : mécanismes

2) duplication de monosomie

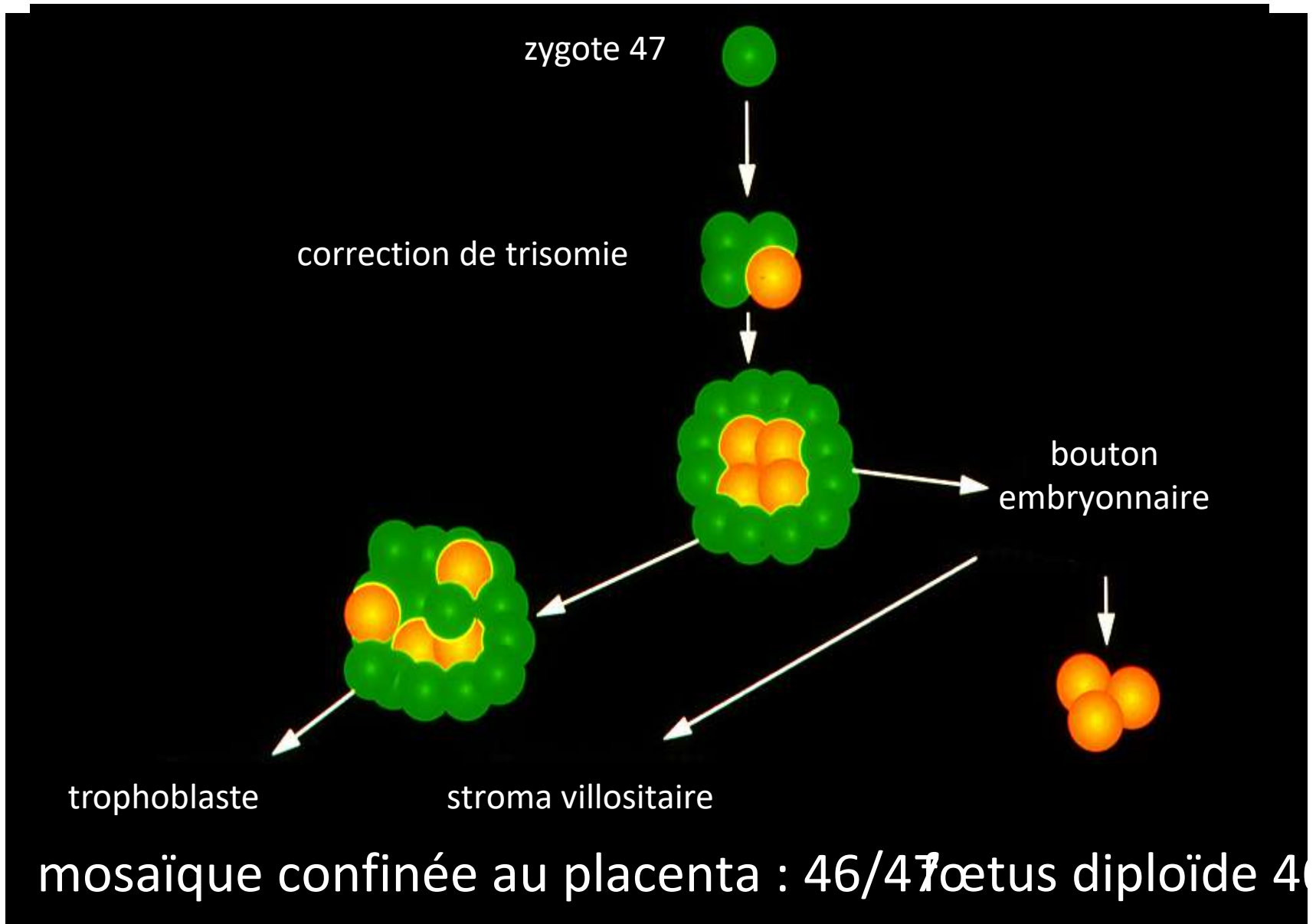


DUP : mécanismes

3) correction de trisomie



DUP et MCP d'origine méiotique



Fréquence des DUP : estimation théorique

- complémentation gamétique

 - 18 % ovocytes

 - 3.4 % spermatozoïdes aneuploïdes

 - 1/5000

- extrapolation à partir de la DUP(15)mat (1/80 000)

 - 1/3500

DUP : influence âge maternel

- évènement initial : non disjonction méiotique
- 3 DUPmat / 1 DUPpat

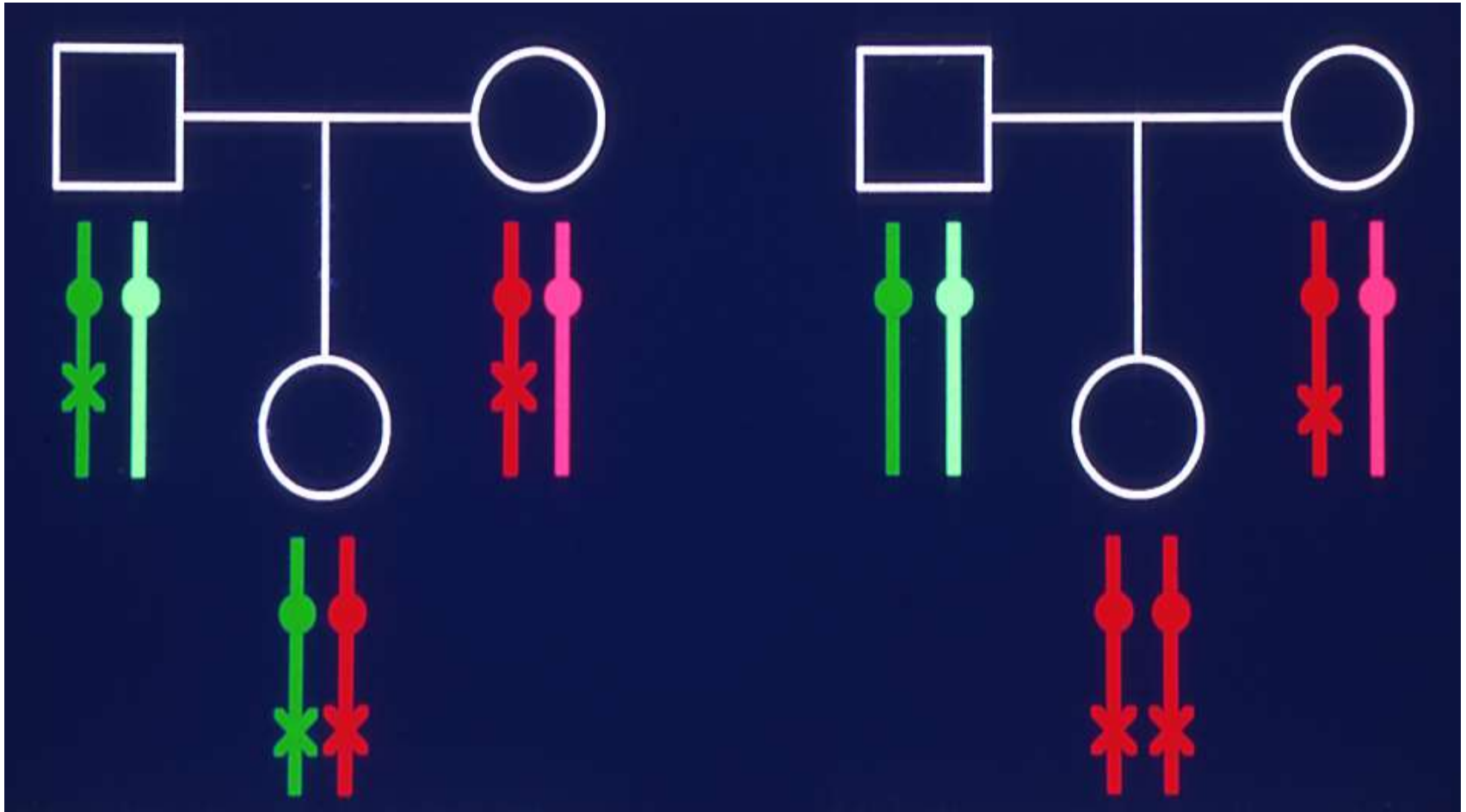
PWS	Del 15q pat	m DUP 15
mère < 35 ans	83 %	17 %
mère ≥ 35 ans	17,4 %	82,6 %

*C. Ginsburg. Am.J.Med.Genet.
2000*

DUP : méthodes diagnostiques

- caryotype s du liquide amniotiques, Villosites choriales , sg foetal (cultivés ou non)
- prélèvements sanguins des parents
- marqueurs polymorphes (CA repeats) PCR multiplex
- au moins 2 loci informatifs montrant l'absence de contribution d'un des parents doivent être obtenus
- exclure une fausse paternité

DUP et gènes récessifs autosomiques



transmission biparentale

DUP (isodisomie)

Hérédité non Mendelienne:

3/ Mitochondriale

- 1/ Rappels: 1 Les gènes de structure de la chaîne respiratoire
- Les maladies mitochondriales sont dues à une déficience de la chaîne respiratoire. La chaîne respiratoire est composée de cinq complexes et se compose de plus de 80 protéines différentes.
- Ces troubles représentent l'une des principales causes de troubles métaboliques car sa fréquence atteint 1/8000 naissance.
- Ces maladies sont caractérisées par une énorme hétérogénéité clinique et génétique entravant un diagnostic facile et le gène responsable de la maladie reste à déterminer dans 80% des cas.
- CLIC De plus, les protéines du RC sont codées soit par des gènes nucléaires soit par le génome mitochondrial et cela rend leur diagnostic génétique encore plus difficile.

Rappel sur la mitochondrie

- Elle assure un certain nombre de fonctions : activité métaboliques, chaîne respiratoire pour produire de l'ATP...

Les mitochondries (Mt) sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme chez l'homme sauf les globules rouges.

Les maladies mitochondriales (qui sont principalement des maladies d'ordre génétique) sont des défauts survenant au niveau de la mitochondrie sur des gènes de l'ADN mitochondrial et qui concernent surtout l'activité de la chaîne respiratoire.

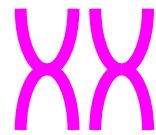
Les cellules les plus affectées par les maladies sont celles des tissus et organes qui consomment le plus d'énergie (et donc qui possèdent le plus de mitochondries):

- Cerveau - muscles squelettiques – cœur - Foie-rein -et poumons (à un degré moindre).

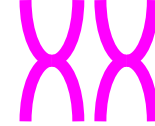
La symptomatologie est très variable de même que le degré de sévérité de la maladie.

Mitochondriale

1 Les gènes de structure de la chaîne respiratoire



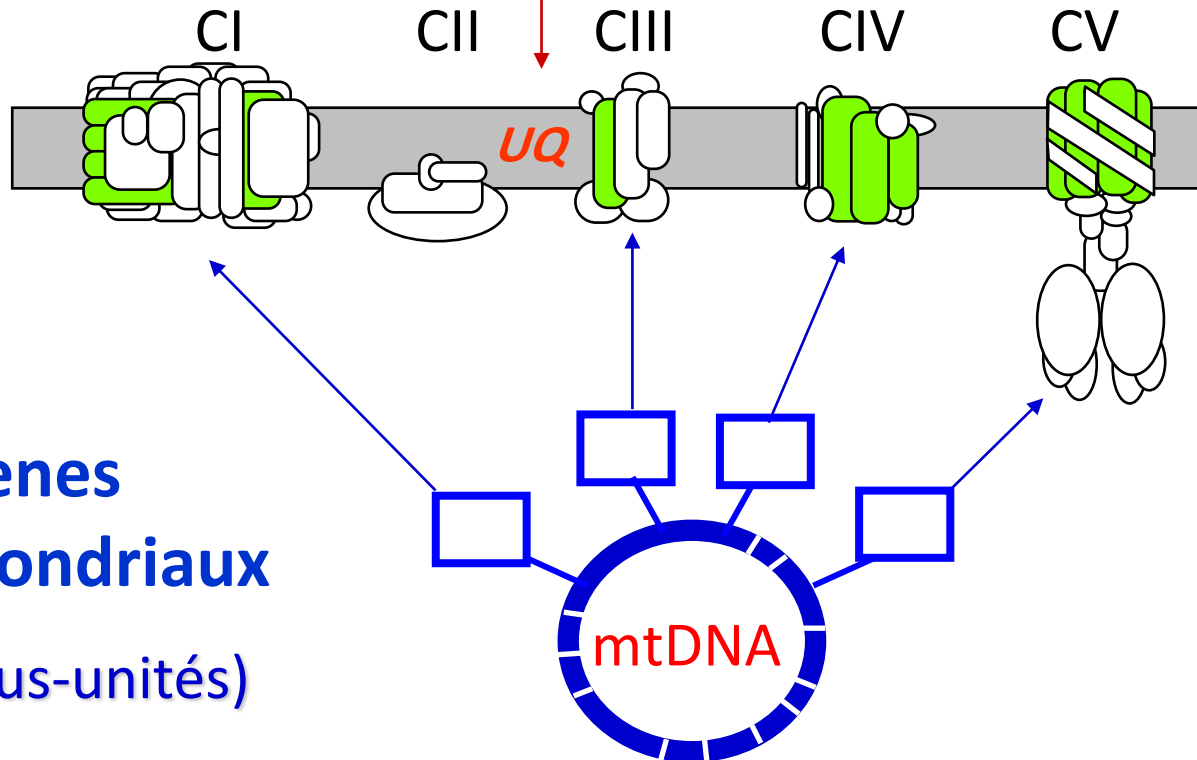
genes nucléaires



Production sous-unités
(70)

Synthèse CoQ

Assemblage sous-unités



2.Mitochondrie et reproduction

- Les Mt ont un rôle central dans le métabolisme énergétique cellulaire, dans les mécanismes de l'apoptose, la thermogenèse, l'homéostasie du calcium et dans différentes voies anaboliques: synthèse de l'hème, des protéines fer-souffre, des nucléotides et des stéroïdes.
- Elles possèdent leur propre génome
- Elles influencent la qualité des ovocytes et des spermatozoïdes. On sait qu'elles ont un rôle au niveau de la fécondation et du développement embryonnaire.

2.Mitochondrie et reproduction

Mitochondrie et développement embryonnaire:

Ce sont les mitochondries ovocytaires du zygote d'origine maternelle.

Elles sont redistribuées autour des 2 pronoyaux.

Elles fourniront l'ATP pour les événements nucléaires et les premières divisions.

Après les premières divisions, on observe une activité de plus en plus accrue : augmentation de la production d'ATP, des transcriptions mitochondriales, des modifications du nombre de crêtes et le démarrage du métabolisme mitochondriale.

Après l'implantation, on a réplication de l'ADN mitochondrial.

3. Transmission du génome mitochondrial

La transmission du génome mitochondrial est uni-parentale, elle est d'origine maternelle .

→ transmission non conventionnelle

Ce sont bien les Mt de l'ovocyte qui persistent. Il y a élimination complète des mitochondries d'origine paternelle dans l'ovocyte.

Cette dégradation se fait via des protéasomes ovocytaires (au plus tard lors de la 3ème division cellulaire).

➤ **Mécanisme spécifique d'espèce La destruction est médiée par l'ubiquitine.** Comme le cas général des destructions assurées par le protéasome. (Il y a ubiquitylation dès le stade spermatocytes II en préparation de cette destruction avec pour cible une protéine: la prohibitine

4.Génome mitochondrial

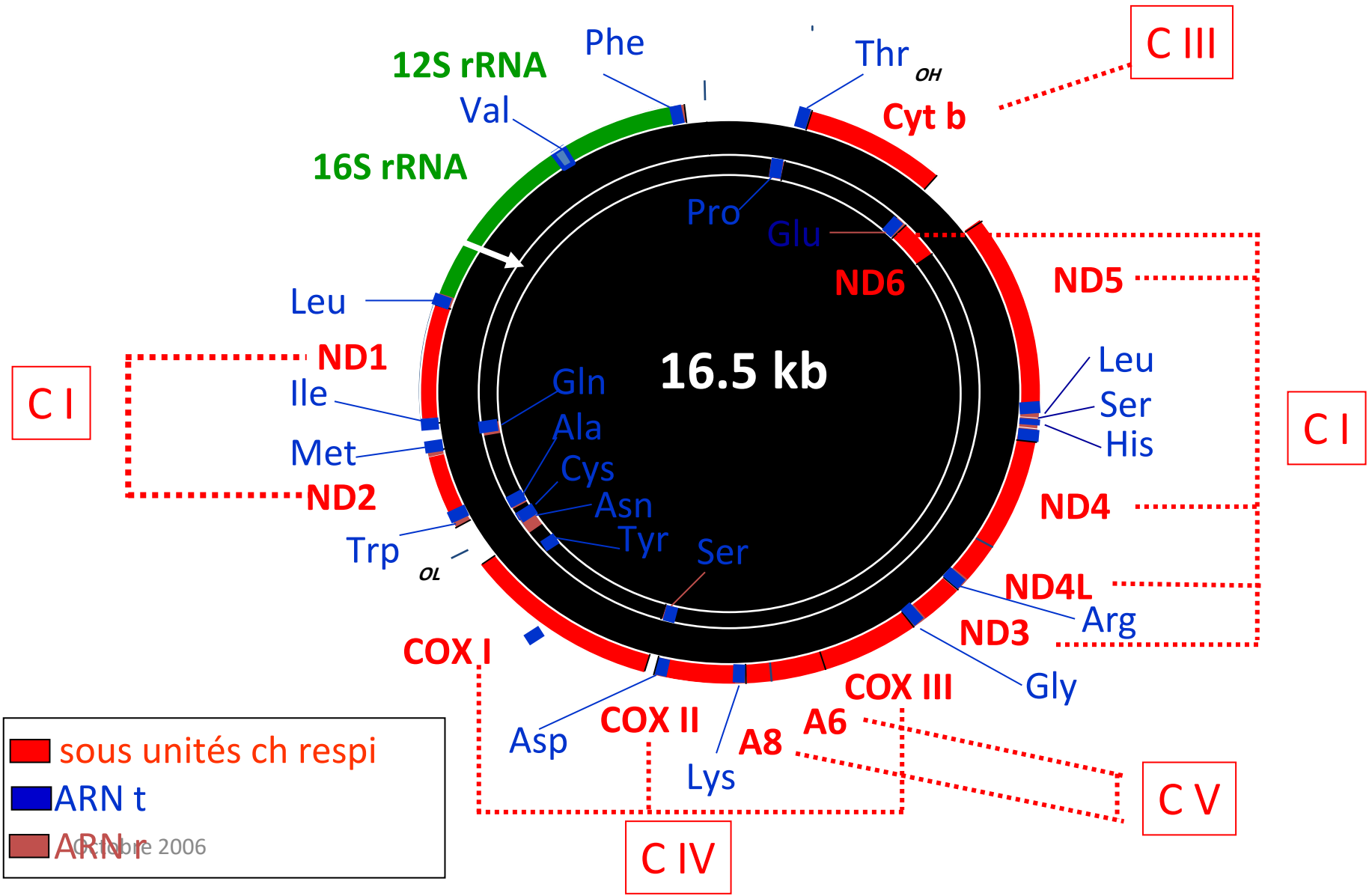
L'ADN mitochondrial est :

- ✓ unADN circulaire double brin
- ✓ constitué de 2 brins codants: un lourd (H) + un léger (L)
- ✓ on en trouve 5 à 10 copies par Mt
- ✓ on a entre 1000 à 3000 Mt par cellule Sans enveloppe nucléaire
- ✓ sa taille est de 16,5 Kb par brin
- ✓ pas d'introns: ARNm géant (1 seul transcrit puis clivage)
- ✓ pas d'enveloppe nucléaire

4. Génome mitochondrial

- Organisation du génome mitochondrial
 - Il y a dans ce génome 37 gènes
 - permettant la synthèse de :
- ✓ 13 protéines qui codent pour des complexes de la chaîne respiratoire (NADH déshydrogénase, cytochrome c réductase, cytochrome c oxydase, ATP synthase)
- ✓ 22 ARNt
- ✓ 2 ARN ribosomiens(12S et 16S).

4. Génome mitochondrial

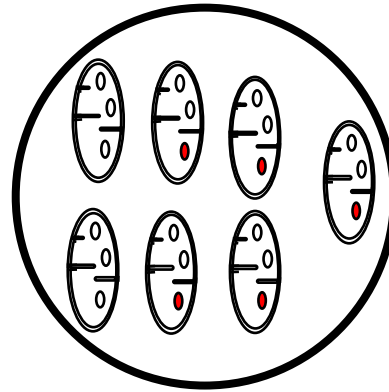


Génome mitochondrial :

- La réplication est indépendante du cycle cellulaire, indépendante du noyau.
- Ses caractéristiques sont proches de l'ADN procaryote.
- Il y a un taux de mutation élevé(x10 par rapport au génome nucléaire) car:
 - 1/ADN sans histones
 - 2/ADN à côté de la chaîne respiratoire qui génère des radicaux libres (= espèces mutagènes)
- Il échappe à l'universalité du code génétique avec quelques variantes:
- Exemples:
 - ✓le codon initiateur dans la Mt peut être AUA, AUU codant pour une Méthionine (au lieu de Isoleucine) (dans le noyau, AUG = Méthionine).
 - ✓codon UGA est normalement un codon stop au niveau nucléaire. Dans la Mt il correspond au Tryptophane.
 - ✓les codons STOP dans la Mt sont: AGA, AGG, alors que dans le noyau ils codent pour l'Arginine.

Mitochondriale

1/ Rappels: l'ADN mitochondrial (2)



<5 à > 100 molécules d'ADNmt / mitochondrie



10 à $n \times 100$ mitochondries / cellule



$n \times 10$ à $n \times 100\,000$ molécules d'ADNmt / cellule

Hérédité MATERNELLE

5. Maladies mitochondriales

- Les maladies mitochondriales résultent de certaines de ces mutations.
- C'est une hérédité d'origine maternelle avec une transmission mère-enfants, quelque soit le sexe de l'enfant.
- Il n'y a pas de transmission possible père-enfant.
- C'est une hérédité cytoplasmique.

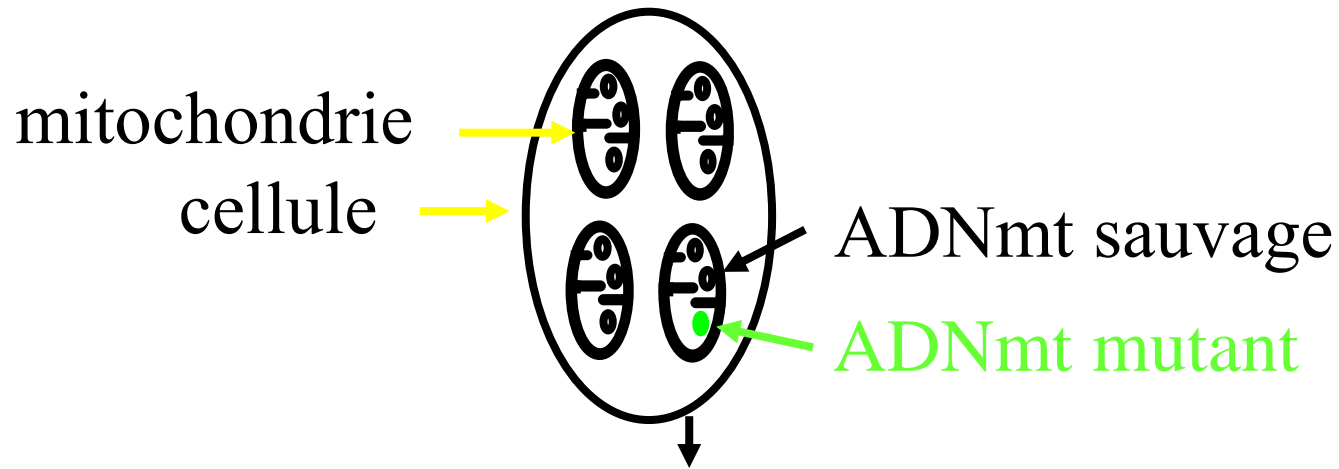
Au niveau de la génétique mitochondriale, on a :

- ✓ de nombreuses mitochondries par cellule.
 - ✓ une division des mitochondries indépendante de la division cellulaire
 - ✓ une réplication de l'ADNmt au cours des phases S et G2
 - ✓ une ségrégation des mitochondries lors de la division cellulaire qui se fait au hasard dans les cellules filles.
-
- S'il y a des mutations mitochondriales, la transmission va être irrégulière, non complètement transmise avec la division cellulaire. C'est cela qui va faire que l'expression de la pathologie n'est pas la même chez toutes les personnes atteintes.

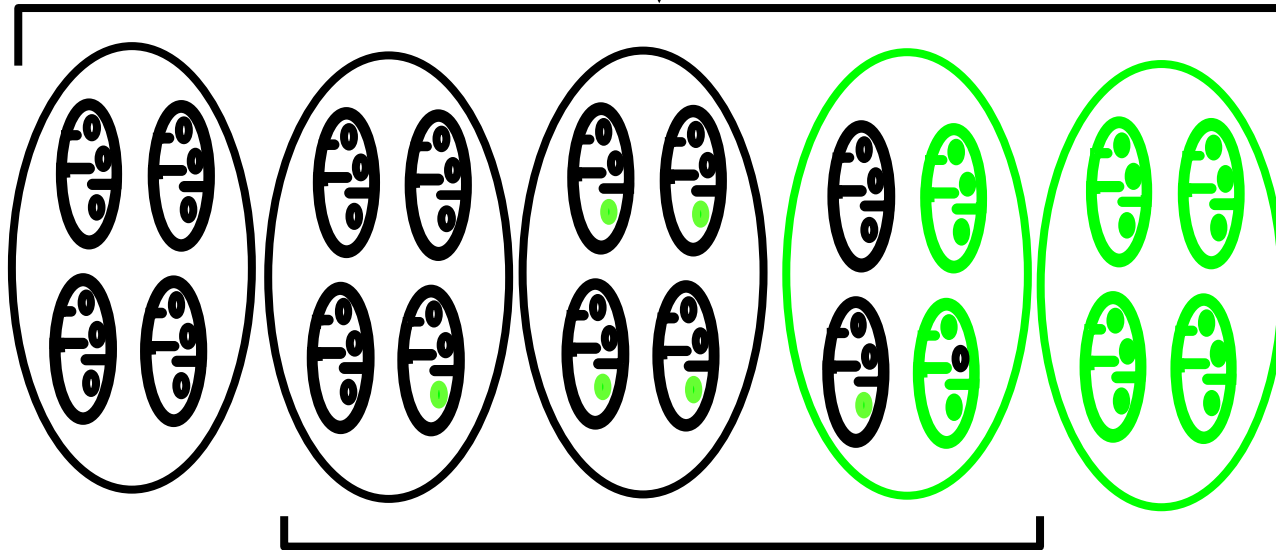
5.Maladies mitochondriales

- Pour ces transmissions mitochondriales, il y a deux cas possibles :
- ✓ **Hétéroplasmie(cas le plus fréquent)** : la présence de molécules mutées et normales dans la même cellule, voire la même mitochondrie
- → mélange de molécules d'ADN muté et d'ADN normal.
- ✓ **Homoplasmie(très rare)** : uniquement des molécules du même type(mutée ou saine)
- → toutes les mitochondries ont le même ADN, c'est beaucoup plus rare et grave.

Mitochondriale



Ségrégation mitotique



homoplasmie

hétéroplasmie

homoplasmie

L'hétéroplasmie

est source d'une hétérogénéité génétique : on aura une proportion variable d'ADN normal/pathologique suivant les cellules et suivant les mitochondries.

La maladie ne s'exprimera qu'au-delà d'un certain seuil: rapport ADN muté/ADN normal. La valeur du rapport indiquera aussi la sévérité de la maladie, expliquant la variabilité clinique très importante.

La sévérité de la pathologie sera croissante proportionnellement à ce rapport.

La transmission est complexe:

- ✓ L'hérédité cytoplasmique est maternelle. Les mères transmettent leur ADNmt à tous leurs enfants.
- ✓ Les enfants ne sont cependant pas tous malades. Cela dépend de la proportion de molécules mutées qu'ils vont récupérer.
- ✓ Les maladies mitochondriales touchent tous les organes plus particulièrement ceux ayant une forte activité mitochondriale. (système nerveux
- → encéphalopathie, muscles
- → dystrophies musculaire
 - ✓ Au niveau des possibilités d'anomalies, sur le génome, on retrouve des délétions
- hétéroplasmiques de plus ou moins grande taille (>1.5 kb), des mutations ponctuelles,







Affections: maladies Mt:

- ✓ Le point commun de ces affections:
- anomalie de la chaîne respiratoire le plus souvent.
- ✓ On en connaît au moins 12, dont :
 - Atrophie optique de Leber
 - Myopathie mitochondriale
 - Encéphalomyopathie mitochondriale
- ✓ Les affections mitochondriales ont une pénétrance incomplète et une expressivité variable.
- ✓ Pénétrance =
 - Nombre d'individus phénotypiquement atteints
 - Nombre d'individus génotypiquement atteints

Mitochondriale

2/ **Définition**: hérédité dont les caractères sont portés par l'ADN mitochondrial

3/ Caractéristiques (1)

1/ sujet porteur: -  ou  SAINNE x  SAIN
- né de l'union  (Néomutation)
 PORTEUSE x  SAIN

2/ mode de transmission MATERNEL

seul le gamète maternel contribue au pool de mitochondries hérité par l'embryon

risque de transmission du trait par - le PERE NUL

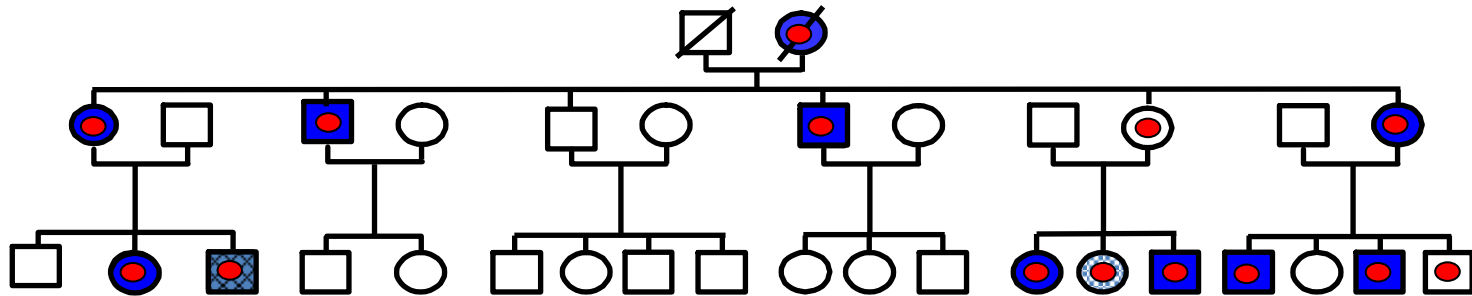
- la MERE VARIABLE

3/ pénétrance incomplète

4/ expressivité variable

Mitochondriale

4/ pièges



Une hérédité mitochondriale peut simuler une hérédité

- autosomique dominante MAIS

- jamais de transmission par les pères

- récessive liée à l'X MAIS

- le sex ratio de la fratrie atteinte est de 1

- dominante liée à l'X MAIS

- sévérité de la maladie indépendante
du sexe des sujets atteints

Conclusion

- Les mitochondries ont permis de réaliser des études phylogéniques (suivie des populations) grâce à leur ADN. On peut aussi faire des filiations, des analyses poussées dans des familles pour obtenir des liens de parenté.
- L'ADNmt est petit.
- Ce qui en fait un bon outil pour des études phylogéniques (et également en médecine légale).
- Les études montrent que tous les lignages d'ADNmt des populations actuelles remontent à une femme vivant en Afrique il y a 150 000 à 200 000 ans, on l'a appelée l'"Eve mitochondriale"

Hérédité Non Mendelienne

4/ par expansion de triplets

Définition: hérédité dont les caractères

- sont de début et/ou de gravité variable selon les générations pour une famille donnée
- sont en rapport avec la variation intergénérationnelle du nombre d'une série de triplets nucléotidiques localisée dans le gène en cause



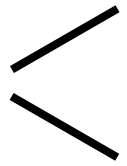
(voir le cours « hétérogénéité allélique »)

- dépendent de gènes portés par des autosomes ou par le chromosome X
 - [CGG]_n : **X fragile**
 - [CTG]_n : **maladie de Steinert**
 - [GAA]_n : **ataxie de Friedreich**
 - [CAG]_n : **chorée de Huntington**

3 Hérité Non Mendélienne

4/ par expansion de triplets

Caractéristiques

- 1/ sujet porteur:  ou 
- 2/ issus de l'union **sujet muté** x 
- sujet non muté - gène lié à l'X
- gène « dominant »
 - sujet muté - gène récessif

PAS DE MUTATION DE NOVO

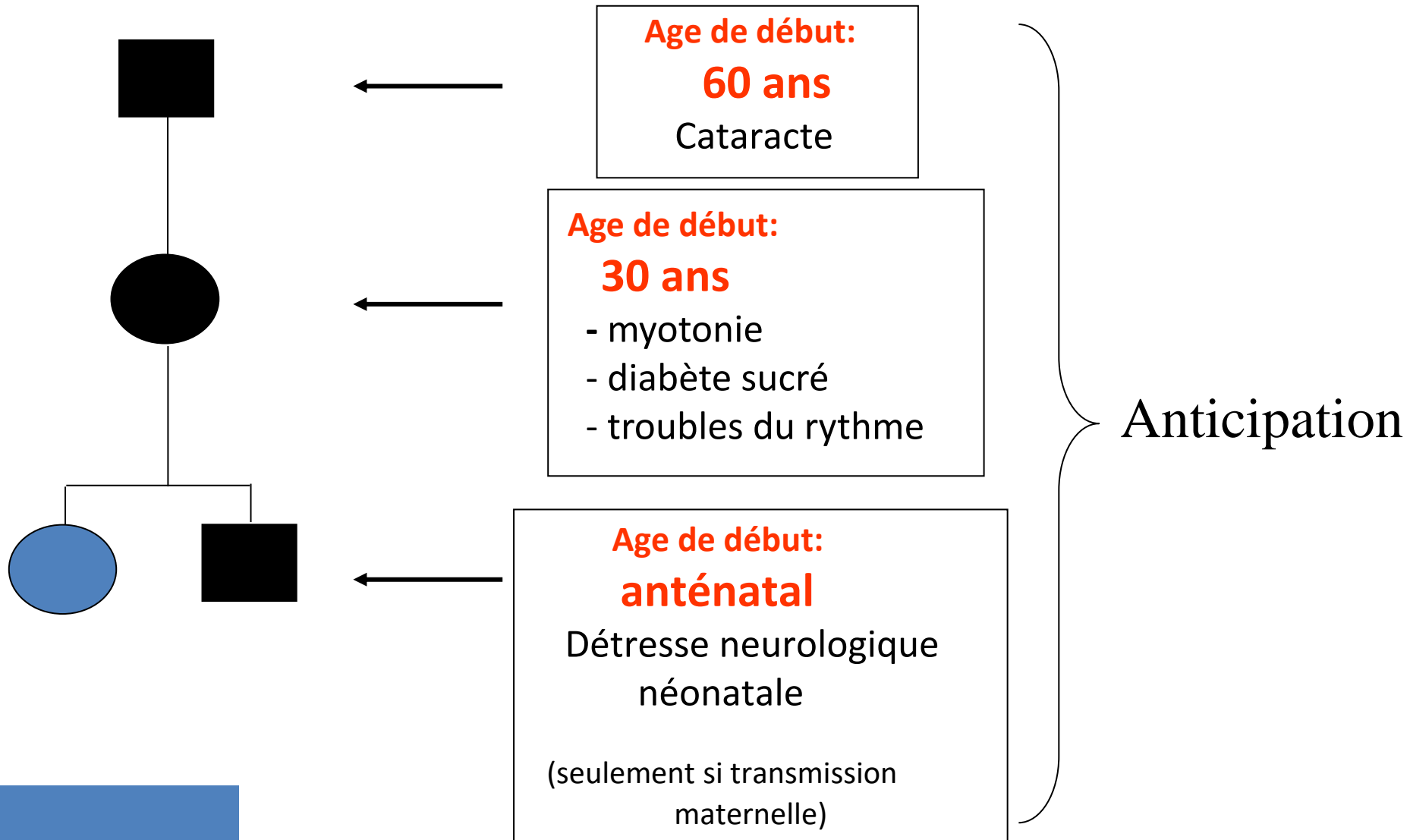
- 3/ mode de transmission par les **MERES** et les **PERES**
- 4/ risque de transmission variable en fonction de la taille du triplet du sujet transmetteur
- 5/ pénétrance incomplète (**sujets « normaux transmetteurs »**)
- 6/ expressivité - variable par - le début des signes = d'autant + précoce
et/ou - la sévérité des signes = d'autant + grave
que la génération est + récente = **ANTICIPATION**
- influencée par - le sexe
ET - la taille de l'expansion de triplet
du (ou des) parent(s) transmetteur (s)

3 Hérité Non Mendélienne

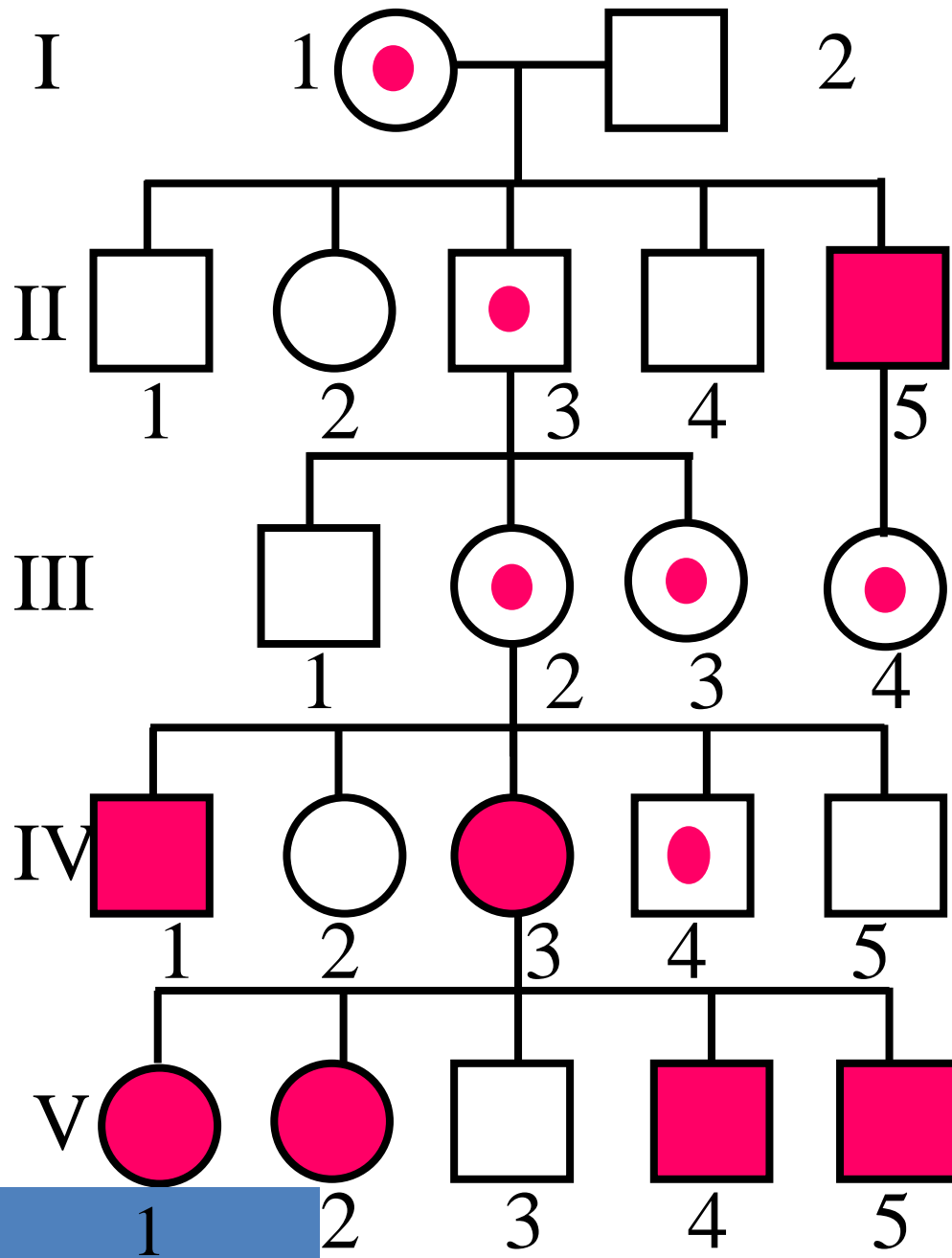
4/ par expansion de triplets







arbre (1) : transmission en dominance autosomique

Dystrophie myotonique de Steinert









Fragilité de l'X (FRAX)



- Sains non transmetteurs  
- Sains transmetteurs  MNT 
- Atteints  MA  FA

Nombre de triplets CGG sur le gène du FRAX

-   < 50
-   50 à 200
-   > 200

3/ Hérité Non Mendelienne

1/ par expansion de triplets (4)

Arbre (2) **transmission liée à l'X**

Hérédité Non Mendélienne 4/ par expansion de triplets

Bases moléculaires (1)

Exemple de la répétition de CGG du gène FMR1

Normal



Prémutation



Mutation complète



Instabilité transgénération		Conséquences sur la protéine	Symptômes cliniques
♀	♂		
-	-	-	-
+	-	Gain de fonction	Ménopause précoce
+	-	Perte de fonction	Retard Mental =

- **Hérédité Non Mendélienne 5/ Mosaïcisme**

Définitions

- Elles sont caractérisées par la présence d 'au moins deux clones différents et résultent d 'une non disjonction post zygotique.
- Elles dérivent d 'un zygote unique.
- Le chimérisme dérive de deux zygotes différents.

Les types de mosaïques

- De nombre

- gonosomes: 45,X

- autosomes (trisomies viables 21, 18 et 13)

- polyploïdies

- De structure

- anneaux

- certains isochromosomes (i(Xq), i(12p)...

Les mosaïques polyploïdies

- L'ICSI évite les dispermiés

- Triploïdies:

- › endoréplication avec lot mâle normal.
 - › non expulsion du 2ème globule polaire ou vide.
 - › Fuseau bipolaire ou tripolaire (Balakier, 1993)

- Haploïdies:

- › immaturité de la réplication?
 - › ségrégation après triploïdie (Pieters, 1992)
 - › Résultat FISH

- Tétraploïdies:

- › le plus fréquent, réplication sans division.

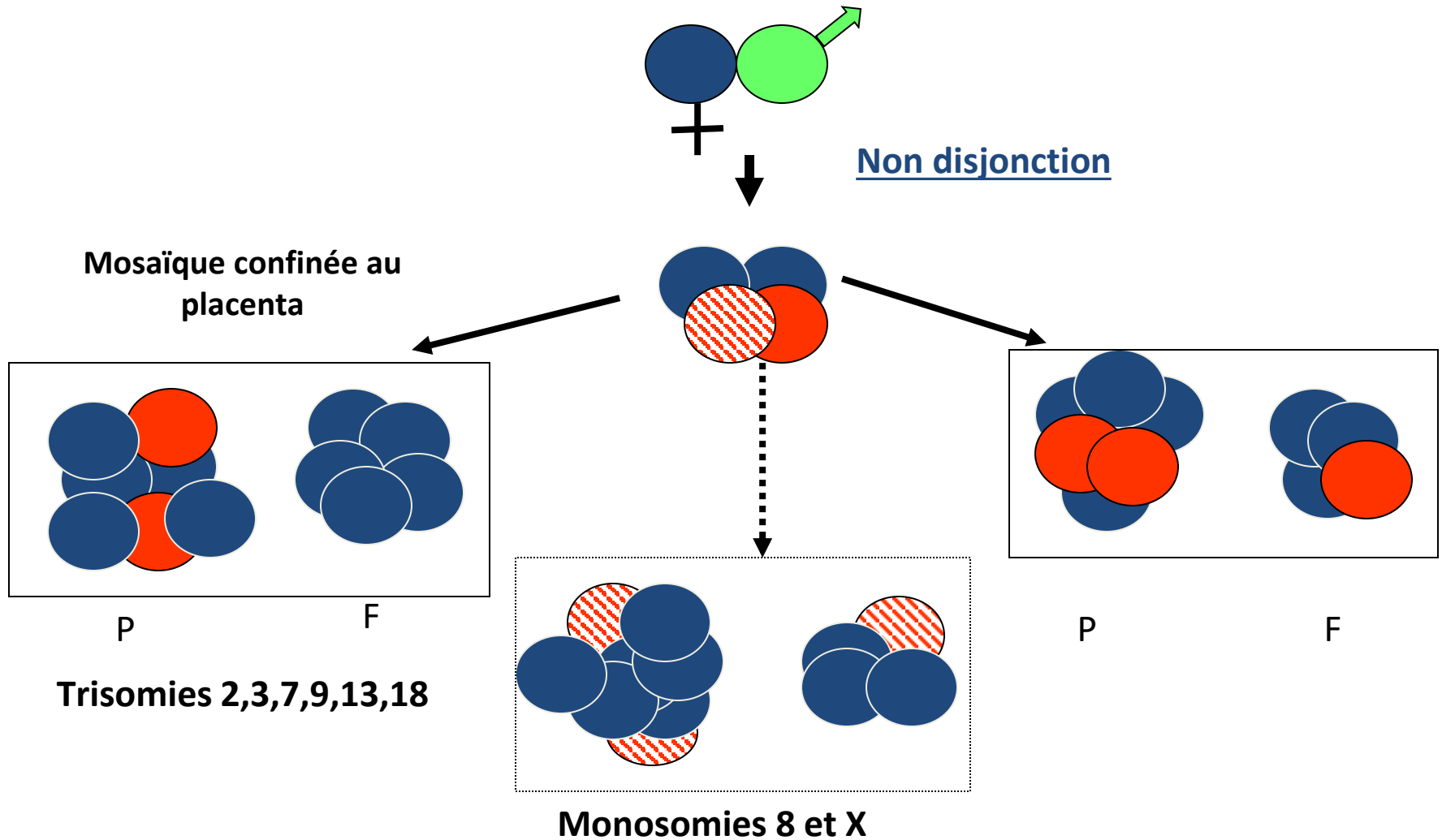
Mode de survenue des mosaïques aneuploïdes

Les mosaïques résultent d'accidents mitotiques survenant au cours des premières divisions après la fécondation

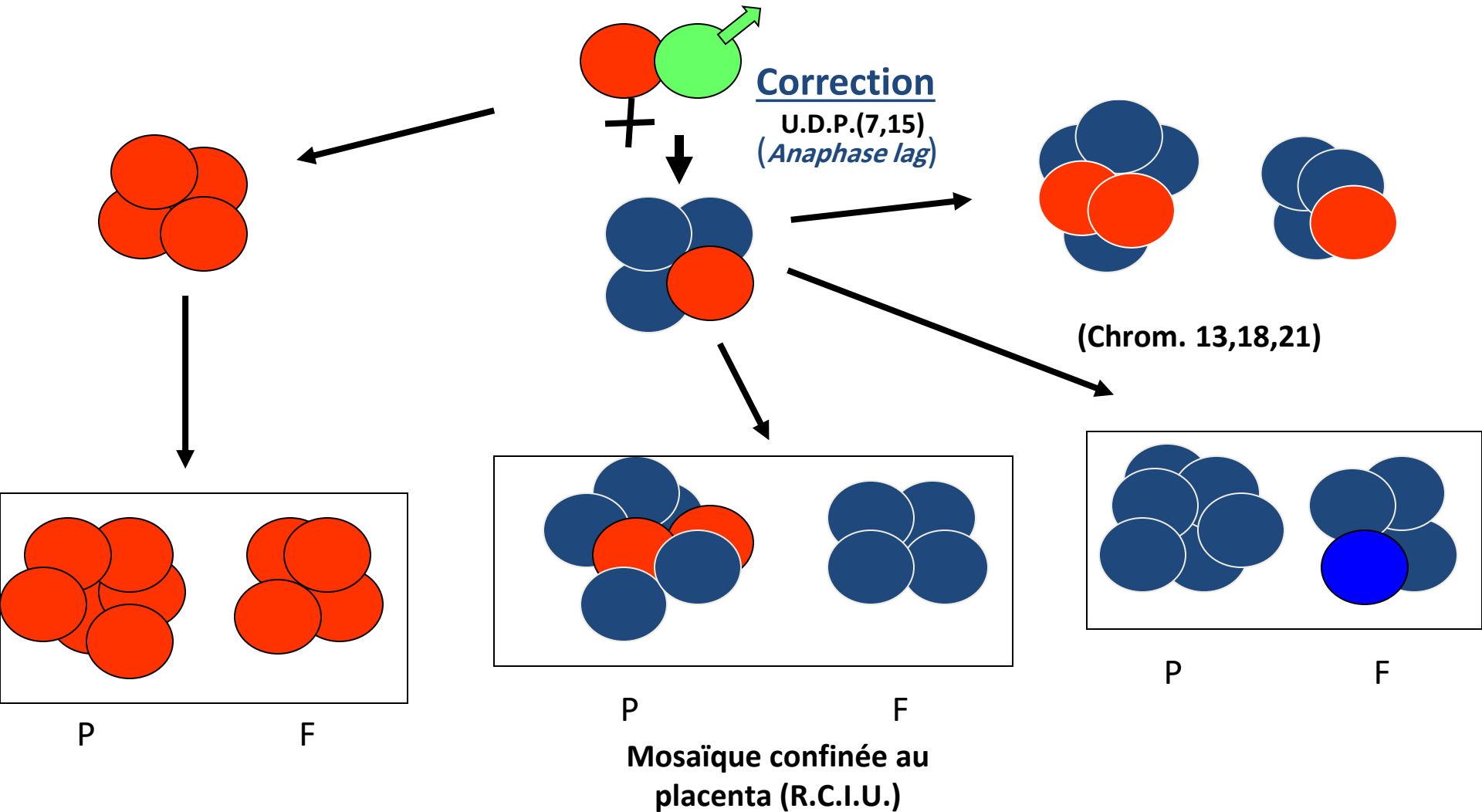
Elles surviennent sur:

- Un zygote normal
- **Un zygote anormal**

A partir d'un zygote normal: mosaïque trisomique ou monosomique



A partir d'un zygote aneuploïde: mosaïque trisomique



Problèmes de ségrégation: un phénomène complexe

- Maintien de l'attachement des chromatides sœurs au niveau du centromère
- Fixation au fuseau
- Migration des chromatides le long du fuseau.
- Action des kinétochores dans le contrôle de la division.
- Points de contrôles.

THANEMIRTH