

LES EXCEPTIONS AUX LOIS DE MENDEL

I- Généralités :

Dans certains cas d'hérédité, la corrélation entre génotype et phénotype n'est pas directe et n'obéit pas aux lois de Mendel, ce sont les exceptions aux lois de Mendel. Parmi ces exceptions nous avons : - L'hérédité mitochondriale.

- L'empreinte parentale.
- Le syndrome de l'X fragile.

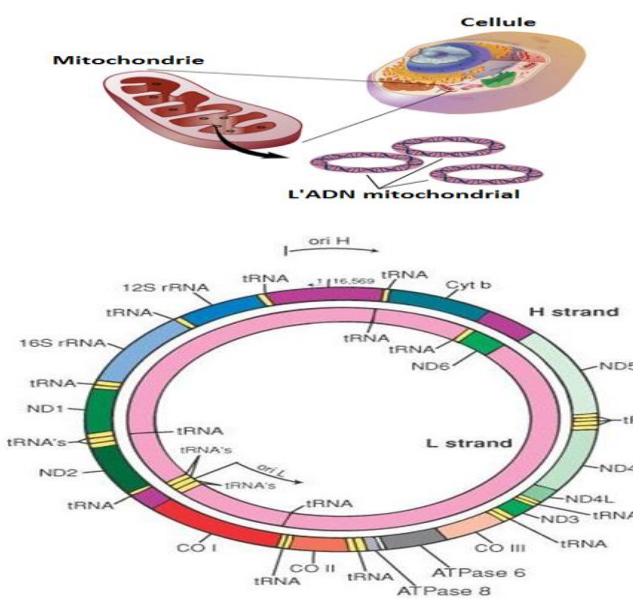
II- Hérédité mitochondriale :

a- Structure de la mitochondrie:

La mitochondrie est un organite cytoplasmique semi-autonome spécifique des eucaryotes limités par une double membrane (interne et externe), elle possède son propre génome. Elle est d'origine maternelle (les mitochondries présentes dans l'ovocyte sont transmises à la descendance).

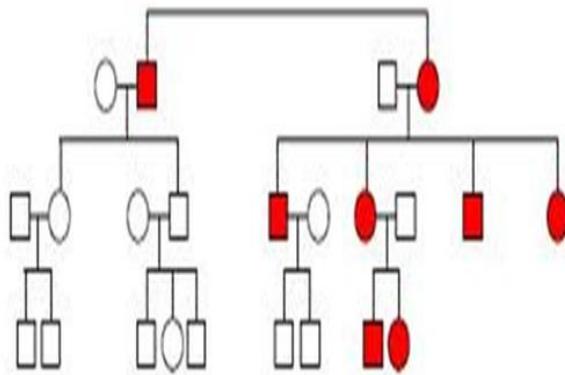
B- L'ADN mitochondrial :

- L'ADN mitochondrial ou le chromosome mitochondrial est circulaire, il est présent en de nombreux exemplaires par cellules souvent par centaines voire par milliers (une cellule humaine peut contenir de 2 à 10 molécules d'ADN mitochondrial).
- Ce chromosome a une longueur de 17 Kb et comporte 37 gènes.
- Ces gènes codent pour les protéines constituant le système de phosphorylation de la chaîne respiratoire, des ARNt et ARNr qui assurent la traduction des protéines synthétisées dans la mitochondrie.



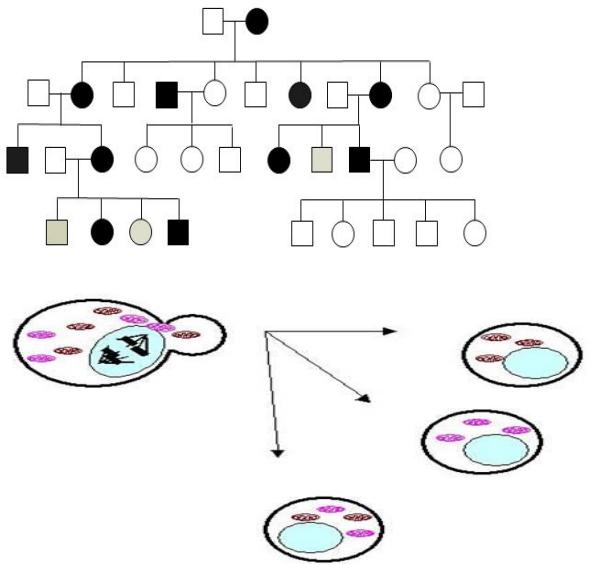
c- Critères d'hérédité mitochondriale:

- Dans une fratrie, tous les enfants sont atteints, ayant hérité de leur mère la maladie (le plus souvent à des degrés variables).
- Seules les filles de la fratrie transmettent la maladie à tous leurs enfants.
- Les garçons atteints ne transmettent pas la maladie à leur descendance.



d- Particularités de l'hérédité mitochondriale:

- Dans certains cas la transmission n'est pas aussi évidente.
- La maman peut présenter une mosaïque mitochondriale (mitochondries normales et mitochondries portant un gène muté).
- Tous les ovocytes n'ont pas le même type de mitochondries.
- Ce qui explique aussi la variabilité d'expression de la maladie dans une même fratrie.



Mosaïque mitochondriale

e- Les maladies mitochondrielles:

- Les maladies mitochondrielles sont en rapport avec un trouble de la chaîne respiratoire, qui correspond à une association de complexes protéiques présents au sein de la membrane interne de la mitochondrie et responsable, avec l'ATP synthétase de la phosphorylation oxydative. Ce processus associe l'oxydation du NADH et du FADH2 issues de la dégradation de composés organiques ou minéraux.
- Les maladies mitochondrielles secondaires à une mutation de l'ADN mitochondrial sont caractérisées par :
 - L'atteinte préférentielle des organes qui nécessitent beaucoup d'énergie : neurones et muscles.
 - La transmission est exclusivement maternelle.

1- Le syndrome du vomissement cyclique

Surtout ceux qui commencent dans l'enfance, peuvent être liés à des modifications de l'ADN mitochondrial, provoquant des épisodes récurrents de nausées, de vomissements et de fatigue.

Ces modifications de l'ADN mitochondrial altèrent probablement la capacité des mitochondries à produire de l'énergie, qui peuvent affecter certaines cellules du système nerveux autonome (contrôle les fonctions involontaires du corps telles que la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la digestion) expliquant l'origine probable de ce syndrome.

2- Le syndrome de Leigh

Des mutations dans l'un des différents gènes mitochondriaux peuvent provoquer le syndrome de Leigh, qui apparaît généralement pendant la petite enfance, qui peuvent présenter un retard de développement, une faiblesse musculaire, des problèmes de mouvement ou des difficultés respiratoires.

III- Maladies soumises à empreinte parentale :

a- Généralités:

- La plupart des gènes sont exprimés de façon biallélisque, mais certaines régions chromosomiques portent des gènes (clusters), dont l'expression est monoallélique et dépend de l'origine parentale.

- Ces gènes sont marqués par une empreinte parentale (gènes nécessitant que l'une des copies parentales soit réprimée, l'autre pouvant être exprimée) qui détermine leur expression différentielle (un gène soumis à empreinte est un gène dont l'activité

Est différente pour les deux allèles de ce gène) au cours du développement et pendant la vie adulte.

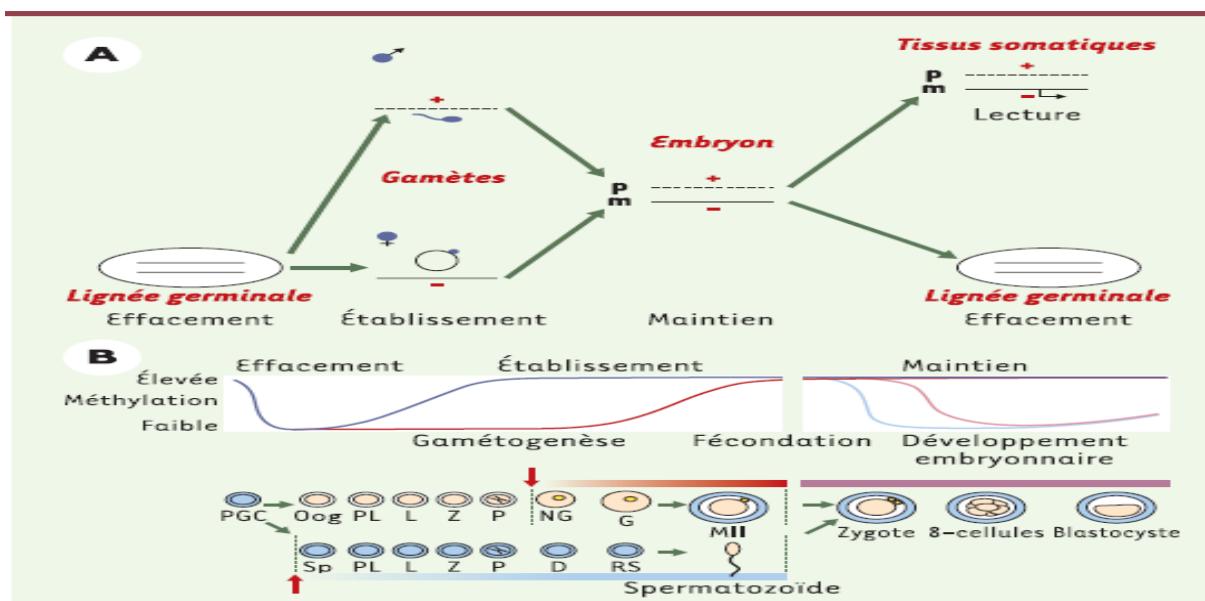
La modification de la fonction ou de l'expression du gène est non liée aux changements de la séquence primaire de l'ADN (sans mutation), c'est le phénomène épigénétique. Exemple : méthylation de l'ADN (méthylation des histones).

- Mise en place de l'empreinte :

L'établissement des différences épigénétiques entre les deux chromosomes parentaux (empreinte parentale) a lieu au cours de la gamétogénèse mâle et femelle.

- Methylation et développement embryonnaire :

Après la fécondation, les premières phases du développement de l'embryon sont caractérisées par une vague de déméthylation complète du génome, suivie, avant l'implantation, d'une reméthylation des gènes zygotiques au stade blastocyste. Cette déméthylation massive aurait pour rôle d'effacer toute régulation provenant des cellules germinales parentales pour permettre un nouveau profil d'expression génique caractéristique du zygote. Il est frappant de constater que les méthylations spécifiques des gènes soumis à empreinte, établies pendant la gamétogenèse (lignée germinale), sont complètement protégées de cette déméthylation, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas démethylés.



b- Caractéristiques des maladies soumises à empreinte parentale:

- L'expression clinique de la maladie dépend du fait que le gène délétère soit transmis par le père ou la mère.
- Le gène est dit "gène soumis à empreinte ", Ce type de gène est fonctionnellement haploïde.

c- Maladies soumises à empreinte parentale:

le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) et de Silver-Russell (SRS) qui ont des phénotypes opposés (troubles de croissance opposés), sont provoqués par une mutation des gènes (gènes soumis à empreinte parentale) d'une région du chromosome 11 (11p15):

- ✓ Anomalie héritée du père : **Syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS)**.
- ✓ Anomalie héritée de la mère : **Syndrome de Silver-Russell (SRS)**.

1- Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS)

Caractérisé par une croissance excessive du fœtus (gigantisme), une grosse langue (macroglossie), une fente palatine, une hypertrophie des organes (viscéromégalie), hyperinsulinisme, et une prédisposition à développer une tumeur embryonnaire (neuroblastome, néphroblastome)

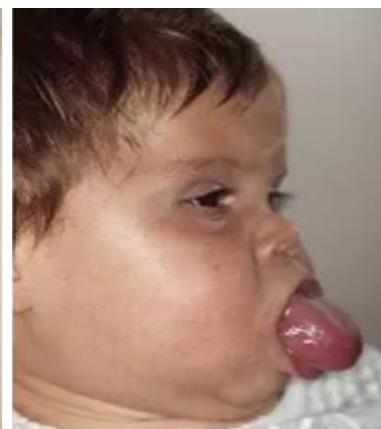
Génétique : mutation des gènes d'une région du chromosome 11 (11p15) d'origine paternelle.



Viscéromégalie



Fente palatine



Macroglossie

2- Le syndrome de Silver-Russell (SRS)

Caractérisé par un retard staturo-pondéral, un front large et bombant contrastant avec le visage qui est petit et triangulaire, avec un petit menton pointu, la bouche est large, une brièveté et/ou une clinodactylie des 5e doigts sont fréquentes, et une légère déficience mentale.

Génétique : mutation des gènes d'une région du chromosome 11 (11p15) d'origine maternelle.



Nourrisson porteur du syndrome de Silver-Russell (SRS)

IV- Le syndrome de l'X fragile :

C'est la première cause de retard mental héréditaire, il s'agit d'une hérédité liée à l'X dont le mode transmission est complexe :

- 80 % des garçons porteurs sont atteints (pénétration incomplète)
- 30 % des filles conductrices ont un retard mental.
- Pas de cas sporadiques : la mère d'un garçon atteint est conductrice obligatoire.
- Les femmes conductrices n'ont pas le même risque d'avoir un enfant atteint selon :
 - Leur place dans la généalogie et leur phénotype (malade ou non).
- Les enfants sont caractérisés par un visage long, grosses oreilles décollées, Autisme, et des mouvements anormaux.



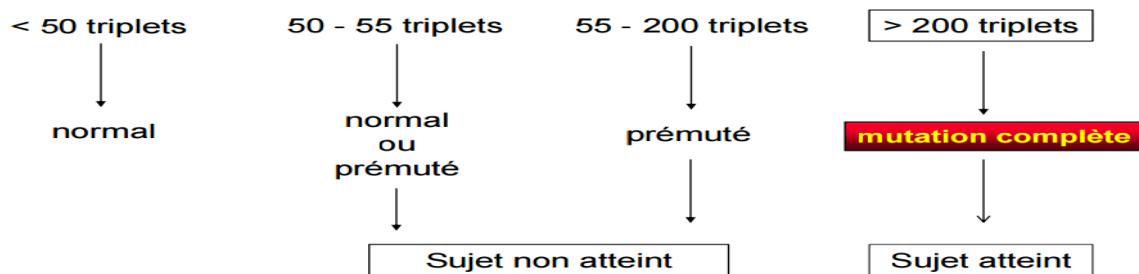
a- Caractères de la transmission du syndrome de l'X fragile:

- Pas de transmission d'un allèle normal à la mutation complète.
- Si l'allèle maternel est prémuté : transmission soit d'une prémutation plus ample soit d'une mutation complète.
- Si l'allèle paternel est prémuté : transmission d'une prémutation stable.
- Phénomène d'anticipation.

b- Génétique du syndrome de l'X fragile:

Le syndrome de l'X fragile est causé par l'expansion instable (dynamique) de la répétition du trinucléotide CGG du gène FMR1 (Fragile X mental retardation 1) sur le chromosome X.

Selon la taille de la répétition de triplets CGG :



V- Bibliographie :

- 1- V. Gaston et al. Analysis of the methylation status of the KCNQ1OT and H19 genes in leukocyte DNA for the diagnosis and prognosis of Beckwith-Wiedemann syndrome Eur J Hum Genet (2001)
- 2- Gérard-Blanluet M. Le syndrome de l'X fragile, pourquoi le rechercher, quand faut-il y penser ? Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 2003;6(2):59-65. Accessed April 30, 2021. http://www.jle.com/fr/revues/mtp/edocs/le_syndrome_de_lx_fragile_pourquoi_le_rechercher_quand_faut_il_y_penser_260723/article.phtml?tab=texte
- 3- C. Gicquel et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome Nat Genet (2005)
- 4- Griffiths, Anthony.J.F.Miller, Jefferey. H. SUZUKI, DAVIDT. 3éd. Introduction à l'analyse génétique. Paris: de boeck; 2002,
- 5- Sallansonnet-Froment M, De Greslan T, Roux X, et al. Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation de l'X fragile. La Presse Médicale. 2010;39(2):187-195. doi:10.1016/j.lpm.2008.12.035