

III. Analyses génétiques dans l'espèce humaine

Mémo

Transmission d'un allèle responsable d'une maladie génétique (allèle dit « morbide »).

• Dominant/récessif ?

> Si un individu malade possède des parents sains, le mode de transmission est récessif. Il faut les deux copies de l'allèle morbide pour que la maladie s'exprime. L'individu est alors homozygote pour le gène.

> Si chaque individu malade a au moins un parent malade, et que toutes les générations sont touchées, le mode de transmission est très probablement dominant (1 seule copie de l'allèle morbide suffit pour que l'allèle s'exprime).

• Autosomique/gonosomique ?

> Si l'allèle morbide est porté par un des autosomes (chromosomes 1 à 22), il y a statistiquement autant d'hommes que de femmes atteints.

> Si l'allèle morbide est récessif et porté par le chromosome X : les hommes sont plus touchés que les femmes.

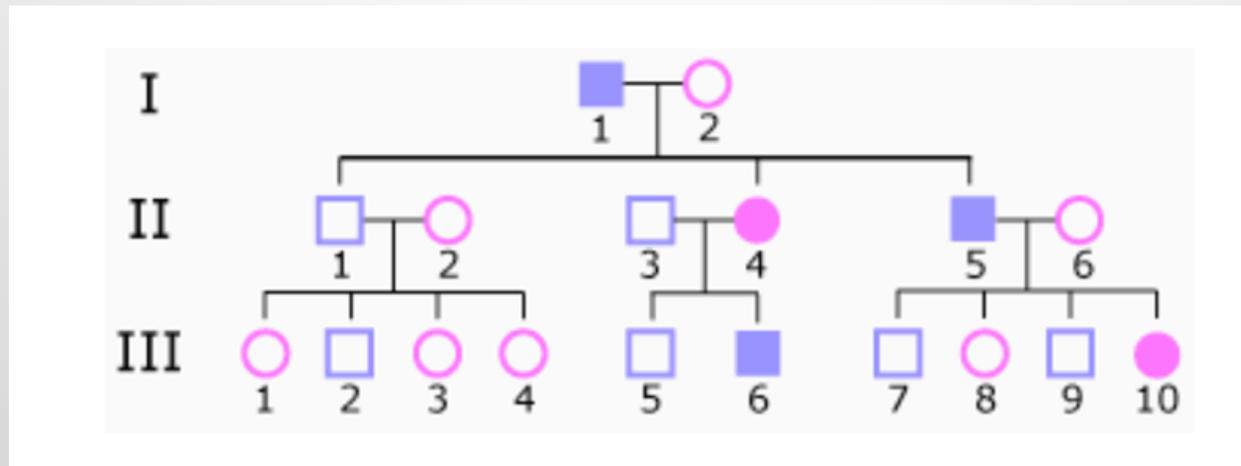
Toutes les filles malades ont un père malade. Tous les fils d'une mère malade sont malades. Il n'y a pas de transmission père-fils.

> Si l'allèle morbide est dominant et porté par le chromosome X : toutes les filles d'un père malade sont malades.

> Si l'allèle morbide est porté par le chromosome Y, aucune femme n'est atteinte et tous les fils d'un homme malade sont malades.

Exemple du Diabète familial du jeune adulte (MODY)

C'est une maladie à transmission autosomique induisant des anomalies de sécrétion de l'insuline.

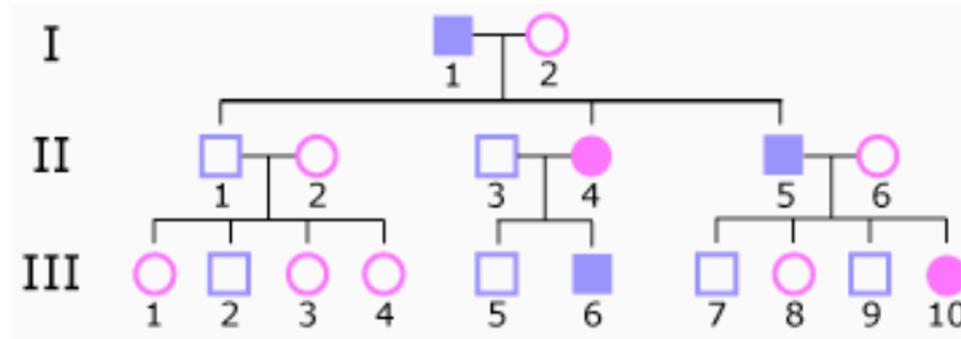


Question : Expliquez (démonstrations à l'appui) s'il s'agit d'une transmission récessive ou dominante.

Diabète
familial du
jeune adulte

Exemple : Diabète familial du jeune adulte (MODY)

Le MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) est une forme de diabète familial, à transmission autosomique dominante et à début précoce, associé à des anomalies primaires de l'insulinosécrétion.



Analyse de l'arbre

Un des deux parents d'un individu malade est atteint.

La transmission est verticale (pas de saut de génération).

Hommes et femmes sont malades.

La transmission est identique quel que soit le sexe du parent atteint.

Une personne saine ne peut pas "transmettre" la maladie.

Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant.

Risques pour la descendance

Chacun des individus malades a un risque de 50% de "transmettre" la maladie à chaque nouvelle grossesse.

Chacun des individus sains a un risque de 0% de "transmettre" la maladie à chaque nouvelle grossesse.

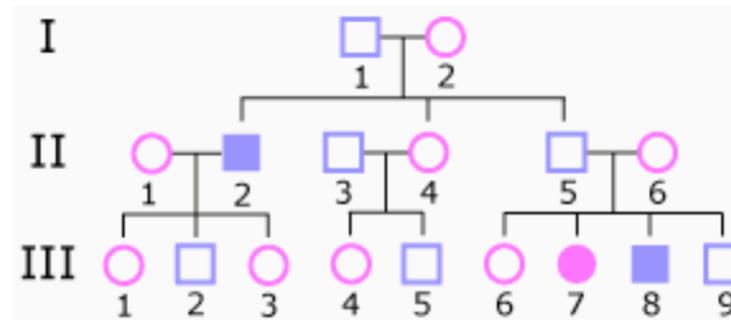
Mucoviscidose

Exemple : Mucoviscidose

Dans la famille ci-dessous, III-7 et III-8 sont atteints de mucoviscidose, la maladie autosomique récessive la plus fréquente en Europe (un nouveau-né sur 3 000 environ).

Ils sont porteurs de deux allèles pathologiques, et leurs parents II-5 et II-6 sont hétérozygotes porteurs sains.

Dans la plupart des cas, on observe très rarement d'autres individus atteints parmi les ascendants (comme ici II-2), aussi bien pour la mucoviscidose que pour toutes les autres maladies récessives qui sont plus rares qu'elle.



Analyse de l'arbre

Aucun des parents d'un malade n'est atteint par la maladie.

Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations.

Les hommes et les femmes sont également atteints.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif.

Risques pour la descendance

Le risque de "transmettre" la maladie pour une personne homozygote malade (a/a) ou pour une personne apparenté sain hétérozygote (A/a) dépend du statut de son conjoint.

Le risque de "transmettre" la maladie pour une personne homozygote saine (A/A) est nul.

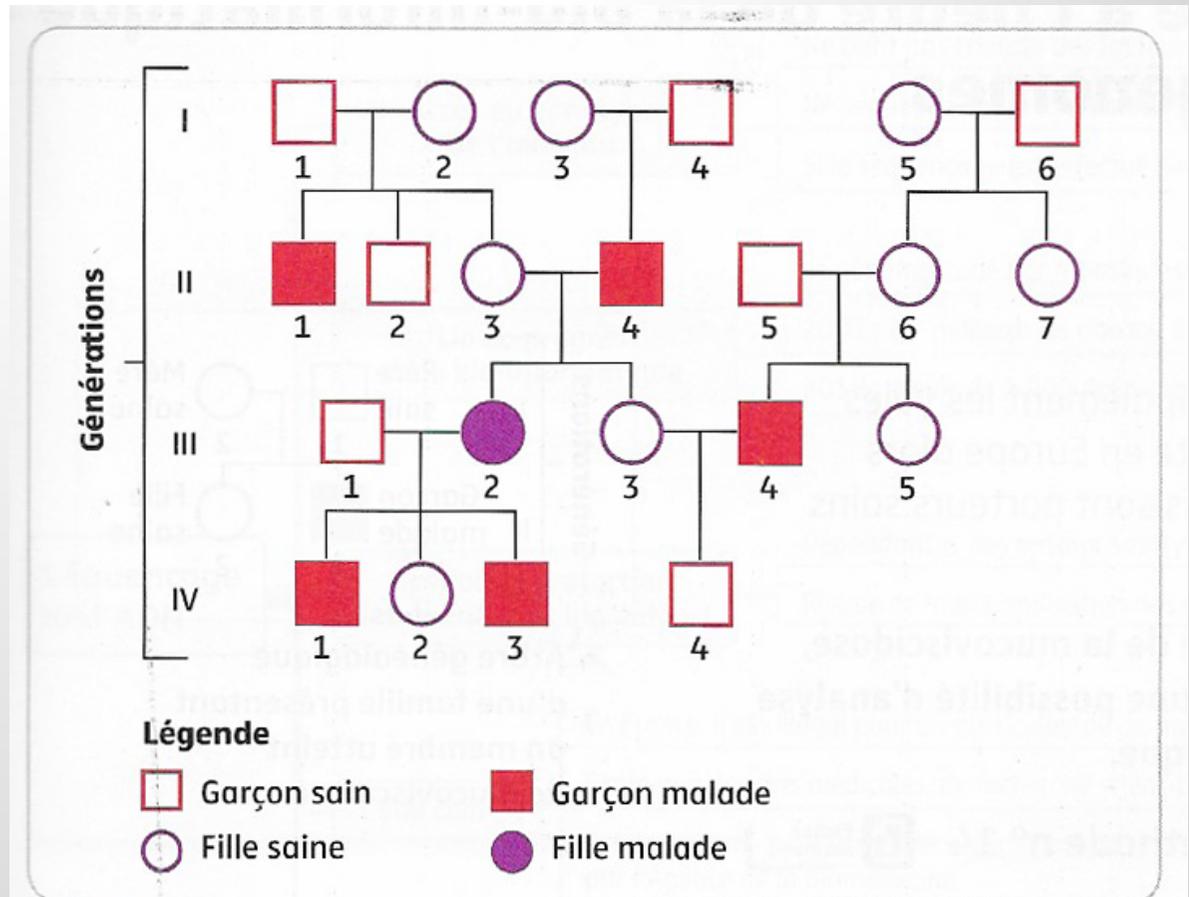
Maladie de Kennedy

Appelée **amyotrophie bulbo-spinale de l'adulte**.

Elle se manifeste chez l'homme adulte (souvent entre 20 et 40 ans) par l'apparition progressive d'une fatigabilité et d'une faiblesse musculaire (hypotonie), accompagnée parfois d'une fonte musculaire (amyotrophie) au niveau des jambes (membres inférieurs) et, dans une moindre mesure, au niveau des bras (membres supérieurs).

Elle est due à une anomalie génétique située dans le gène *AR* situé sur le chromosome X. Ce gène code le récepteur aux hormones mâles (les androgènes, dont la testostérone). Le **récepteur aux androgènes** est alors moins sensible aux hormones mâles, d'où les signes hormonaux de la maladie.

Cette anomalie entraîne aussi une **dégénérescence des cellules nerveuses** qui transmettent l'ordre de mouvement aux muscles, les motoneurones. Les muscles sont moins innervés, ils diminuent de volume (amyotrophie) et manquent de force. L'anomalie génétique impliquée est une importante **répétition anormale d'une petite séquence d'ADN** (triplet de nucléotides) dans le gène *AR*.



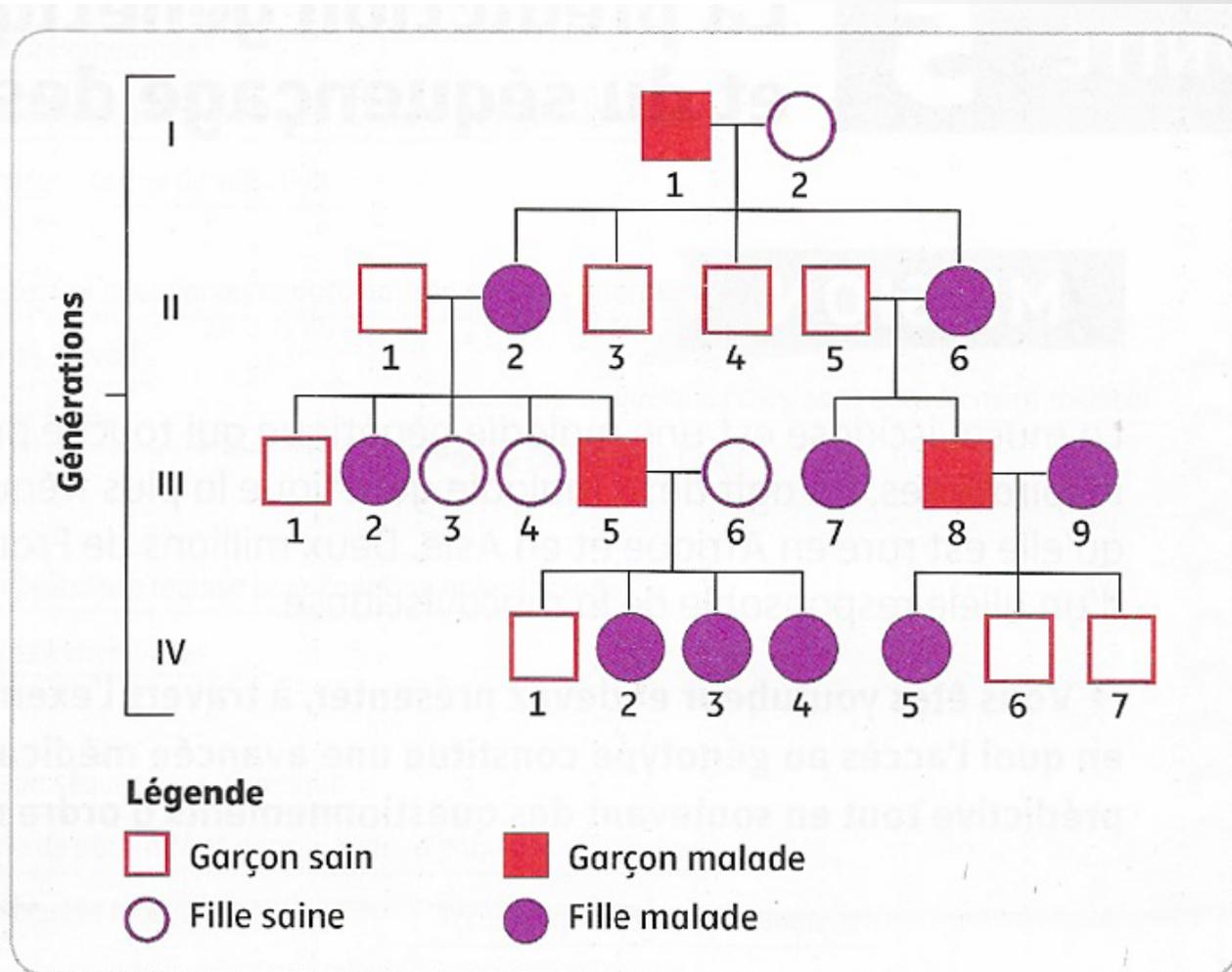
5

Arbre généalogique de transmission de la maladie de Kennedy.

Cette maladie, également appelée « amyotrophie bulbo-spinale », fait référence à l'homme d'État américain John Fitzgerald Kennedy qui a souffert du dos toute sa vie, multipliant les interventions chirurgicales.

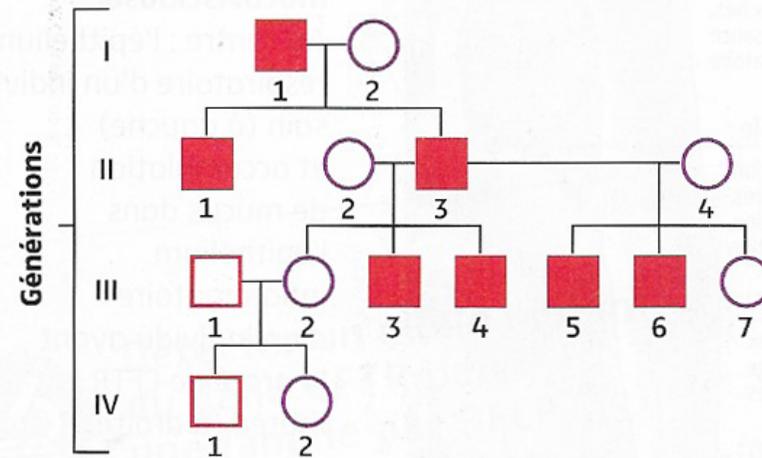
Rachitisme vitamino-résistant

C'est une forme de **rachitisme** (ou ostéomalacie) qui présente la particularité d'être résistante au traitement habituel à la vitamine D. Elle peut causer des déformations osseuses, y compris une petite taille et une déformation de type jambes arquées).



6 Arbre généalogique de transmission du rachitisme vitamino-résistant. Cette maladie se traduit par un déficit en phosphate à l'origine de fragilités osseuses.

Hypertrichose des oreilles

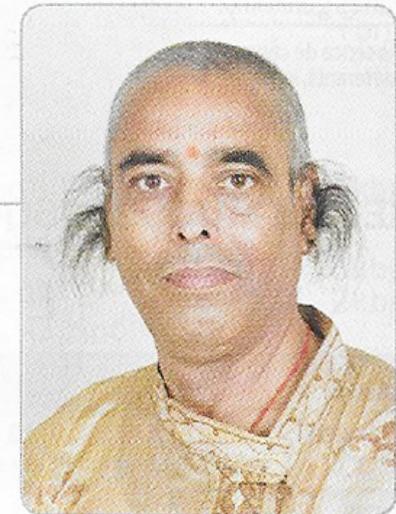


Légende

-  Garçon sain
-  Fille saine
-  Garçon malade
-  Fille malade

7 Arbre généalogique de l'hypertrichose des oreilles.

Cette maladie se manifeste chez les hommes par un développement excessif de poils sur une partie ou la totalité du corps.



La bio-informatique

● La formidable progression des techniques de biologie moléculaire au cours des dernières décennies permet désormais d'accéder rapidement au génome individuel. Les masses énormes de données de séquences génétiques et protéiques sont à l'origine de la bio-informatique, nouveau domaine scientifique à la frontière de l'informatique, de la statistique et de la biologie.

L'utilisation de banques de données permet de collecter et de mettre à disposition des chercheurs l'ensemble des informations connues sur un gène donné.

Ainsi, la banque de données « *CFTR France* » contient les informations concernant le gène à l'origine de la mucoviscidose. Elle comporte les données issues de 5 151 malades et des 852 allèles dont ils sont porteurs (sur 2 075 aujourd'hui connus). Cette banque associe à chacun des allèles les troubles qu'il provoque chez le patient, car les différents allèles mutés n'ont en effet pas tous des conséquences aussi sévères, ce qui rend complexe l'établissement des diagnostics.

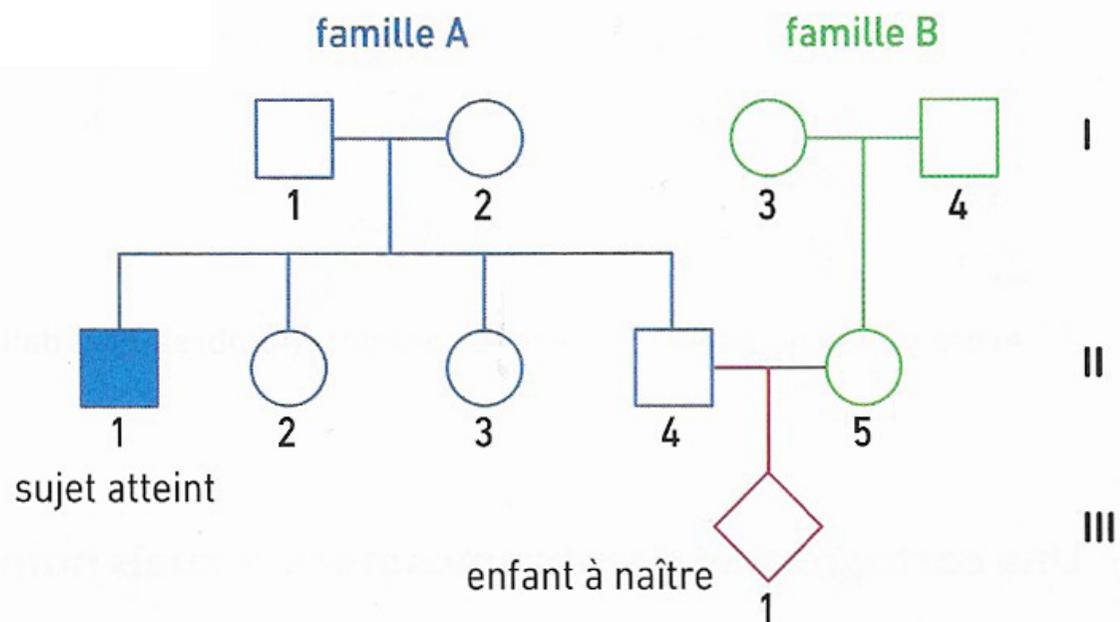
Code Allèle	Fréquence	Effets
F508del	69,74 %	Mucoviscidose
G542X	2,54 %	Mucoviscidose
G551D	2,10 %	Mucoviscidose
N1303K	1,58 %	Mucoviscidose
R117H	1,31 %	Variés
W1282X	1,22 %	Mucoviscidose
621+1G → T	0,93 %	Mucoviscidose
R553X	0,93 %	Mucoviscidose
1717-1G → A	0,86 %	Mucoviscidose
3849+10kbC → T	0,82 %	Mucoviscidose
R1162X	0,46 %	Mucoviscidose
D1152H	0,40 %	Variés

B Des données issues de la banque « *CFTR 2* » (89 052 patients et 412 allèles référencés).

Mucoviscidose

Chaque année, 200 enfants naissent en France avec la mucoviscidose, ce qui représente environ une naissance sur 4 500. Il existe cependant de fortes disparités régionales : ainsi en Bretagne la fréquence est plus élevée (1 naissance sur 3 000) et on estime qu'en Bretagne 1 personne sur 27 environ est hétérozygote.

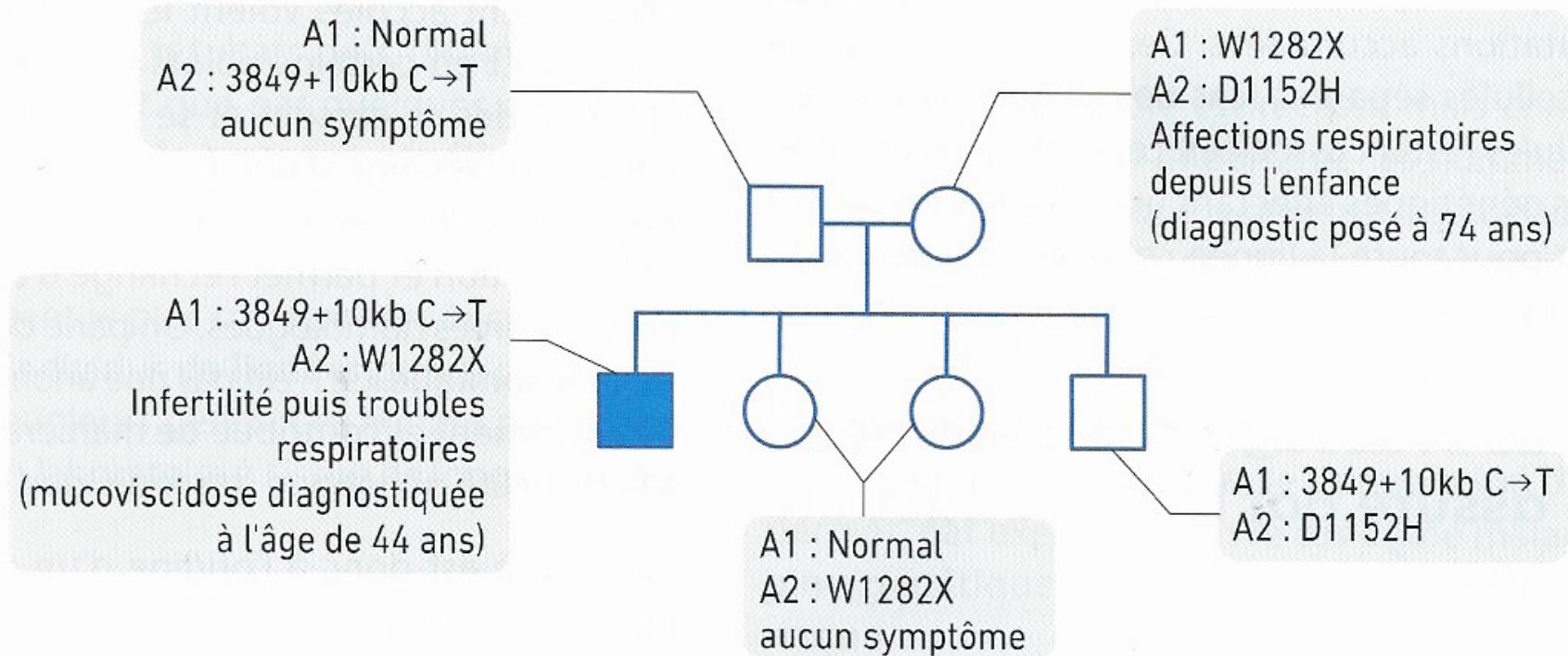
Une consultation de conseil génétique permettra, après une analyse généalogique, d'évaluer un risque de maladie génétique, et d'orienter ainsi éventuellement vers le dépistage de l'hétérozygotie ou vers un diagnostic prénatal.



■ Arbres généalogiques de deux familles bretonnes dont un membre est atteint de mucoviscidose.

Génotypage de la famille A

- La famille A (doc. 1) a fait l'objet d'une analyse génétique approfondie précisant les allèles du gène CFTR de chaque individu et les symptômes associés.



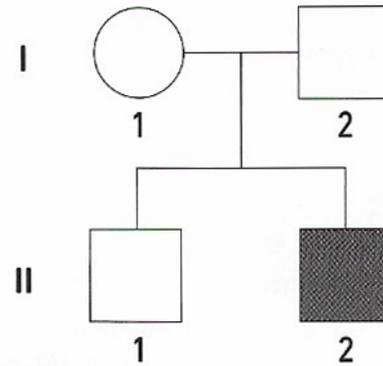
C Génotypage réalisé chez la famille A, présentée dans le doc. 1.

Un cas familial qui résiste à la simple analyse génétique

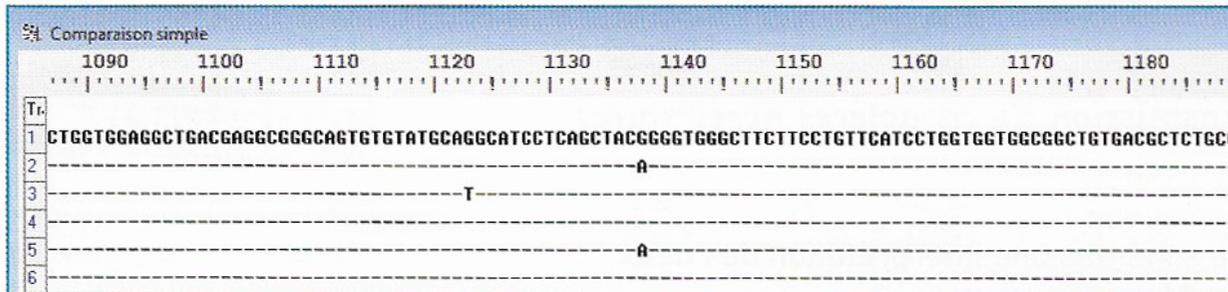
L'achondroplasie est la cause la plus fréquente de nanisme d'origine génétique. Elle se caractérise par une perturbation de la croissance des os du visage et de la racine des membres (fémur, humérus sont raccourcis). Elle est due à la présence d'un allèle dominant du gène *FGFR3*, codant pour le récepteur d'un facteur de croissance. L'homozygotie pour cet allèle est généralement létale*. Le cas présenté ici correspond à 80 % des cas d'achondroplasie.

Activité pratique

- À l'aide d'un logiciel de traitement de séquences, comparer les allèles présents chez les différents membres de cette famille.



A Arbre généalogique d'une famille dont un membre est atteint d'achondroplasie.



- 1 : allèle normal
- 2 et 3 : deux allèles mutés responsables de l'achondroplasie
- 4 : allèles 1 et 2 du père, de la mère et du fils II-1
- 5 et 6 : allèles du fils II-2

C Comparaison des séquences de nucléotides d'allèles du gène *FGFR3*.



B L'acteur Peter Dinklage, atteint d'achondroplasie, et son épouse.

L'achondroplasie se transmet selon le mode autosomique dominant, le conseil génétique est donc proposé.

Si l'un des parents est atteint d'achondroplasie, il existe un risque de 50 % de transmettre la maladie à la descendance.

Cependant, *90 % des nouveaux cas naissent de parents sains (cas sporadiques)* ; il s'agit d'une mutation de novo, dont la fréquence augmenterait avec l'âge paternel de conception.

L'achondroplasie homozygote est une condition létale.

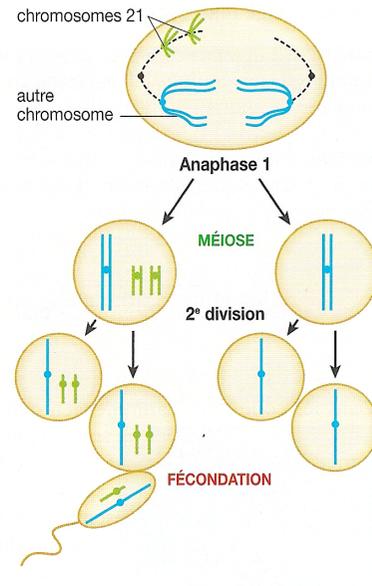
IV. Les accidents génétiques de méiose

1) Brassages interchromosomiques anormaux et anomalies du caryotype :

A Des anomalies de la répartition des chromosomes

- La **trisomie 21**, également appelée **syndrome** de Down, concerne en moyenne un enfant sur 700 naissances. Les personnes atteintes ont des traits caractéristiques (yeux en amande, repli vertical de la paupière près du nez, visage plus large) et souvent des malformations internes. Les sujets présentent aussi un handicap mental plus ou moins important. Une éducation adaptée peut néanmoins permettre une intégration à la société. L'analyse du caryotype associé à ces symptômes révèle l'existence de trois chromosomes 21 (voir page 12).

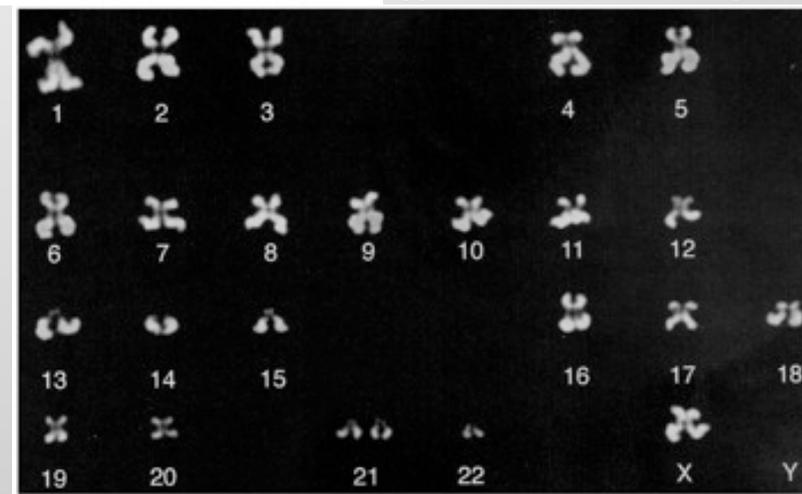
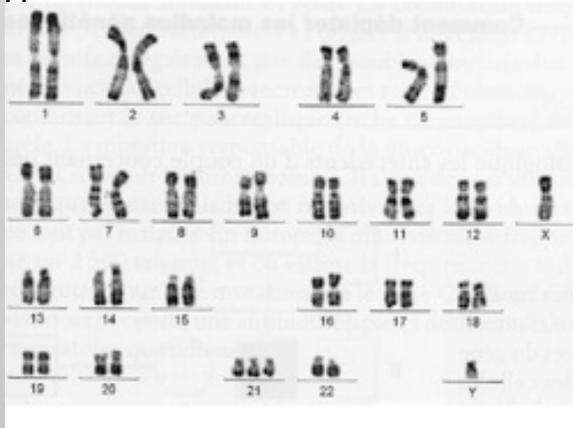
- Une anomalie du nombre de chromosomes provient d'une mauvaise disjonction des chromosomes au cours de la méiose, survenue chez l'un des parents (*schéma ci-contre*). Ce type d'accident peut affecter n'importe quelle paire de chromosomes mais la plupart des zygotes porteurs d'une anomalie chromosomique ne sont pas viables : c'est une des principales causes d'avortement spontané (« fausse couche »).



Doc. 1 L'origine de la trisomie 21.

Caryotype anormal d'ovocyte

Caryotype d'un individu atteint de trisomie 21



Découverte en 1938 par un médecin américain, Henri Turner, cette anomalie touche à la naissance 1 fille sur 2500. Ce syndrome, plus ou moins prononcé suivant les sujets, se caractérise en général par une petite taille, une stérilité et l'absence de développement des caractères sexuels secondaires. Le développement intellectuel est parfaitement normal.

Un traitement hormonal approprié permet cependant un développement pubertaire et le recours à la procréation médicalement assistée (avec don d'ovocyte) offre aujourd'hui la possibilité de mener une grossesse.

Le *document ci-contre* montre le caryotype à l'origine de ce syndrome. Une telle anomalie est retrouvée dans 15 % des cas d'avortements spontanés.



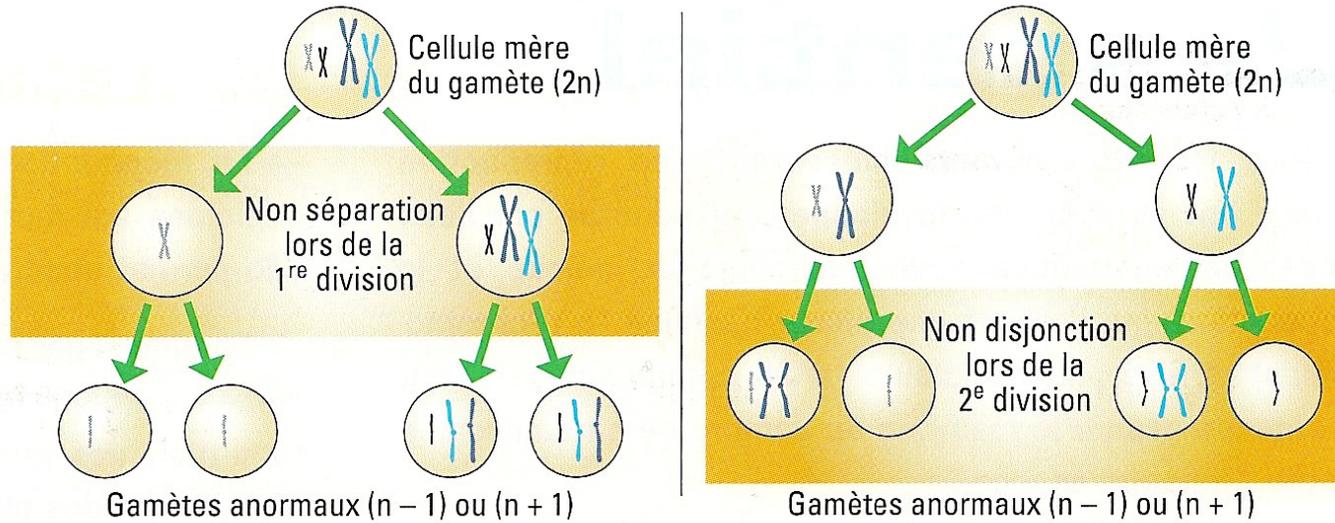
Doc. 2 Un autre exemple : le syndrome de Turner.

Diversité de certaines trisomies ou monosomies viables :

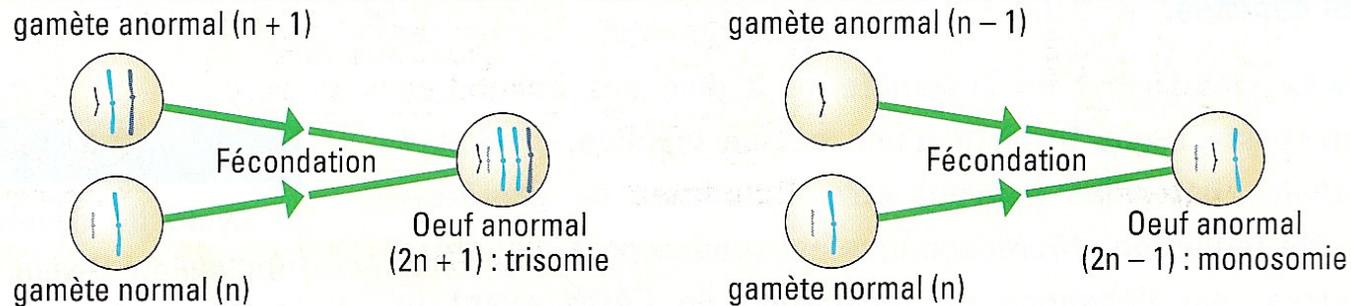
Particularité chromosomique	Prévalence en France à la naissance	Phénotype
Trisomie 21	1/500	Retard mental, visage rond, petit nez, yeux bridés, troubles cognitifs, petite taille, stérilité.
Trisomie X	1/1 000	Grande taille, difficultés d'apprentissage et parfois de langage, fertilité.
Trisomie XXY	1/1 200	Testicules atrophiés, pas de production de spermatozoïdes (stérilité), pilosité peu développée.
Trisomie XYY	1/1 000	Grande taille, difficultés d'apprentissage et parfois de langage, fertilité.
Monosomie X	1/5 000	Petite taille, ovaires non fonctionnels (stérilité), absence de règles, non développement des seins et de la pilosité.

Les trisomies 13 et 18 ne sont viables que quelques mois après la naissance et toutes les autres anomalies chromosomiques sont létales.

Méioses anormales



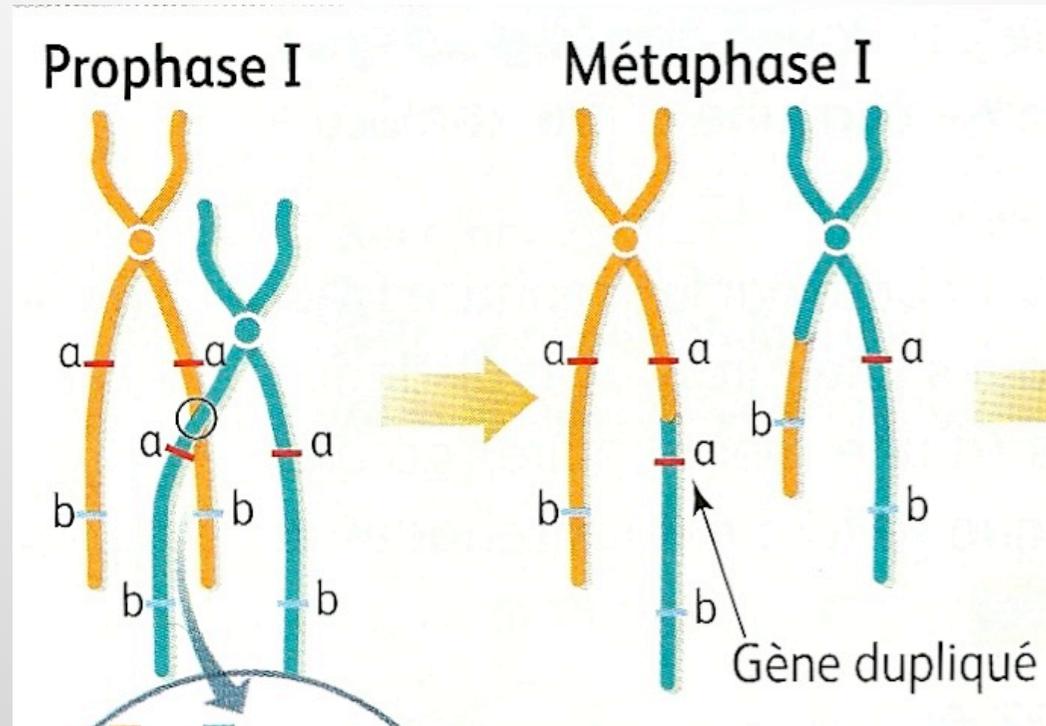
Fécondations avec gamètes anormaux



Les anomalies de la méiose et l'origine des aneuploïdies.

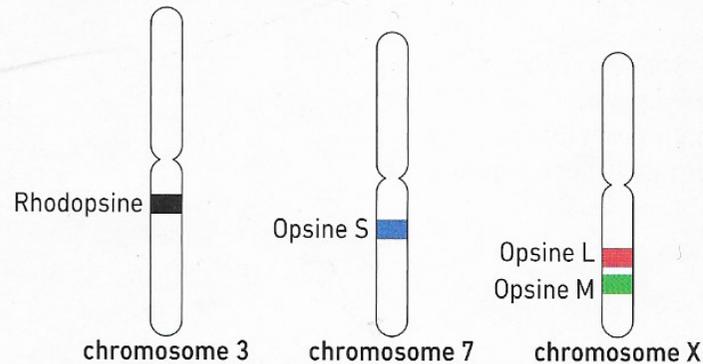
2) Brassages intrachromosomiques anormaux et duplication de gène :

Crossing over inégal et duplication de gènes



Exemple de la famille des gènes des opsines

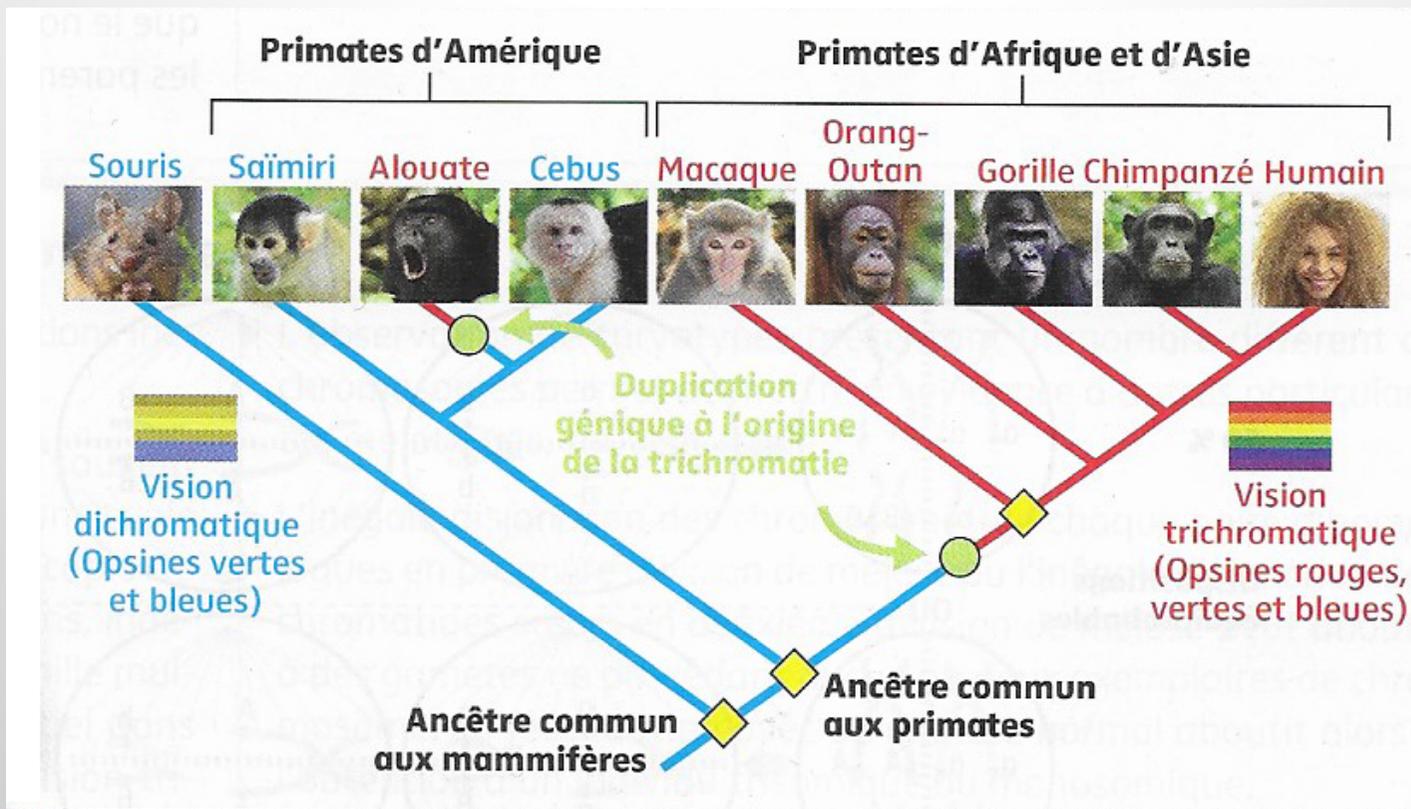
Chez l'Homme, comme chez tous les singes d'Afrique et d'Eurasie dont la vision des couleurs a pu être étudiée, la vision est trichromatique et il existe trois gènes gouvernant la synthèse des opsines S, M et L. Comme chez tous les mammifères, il existe par ailleurs un gène codant pour la rhodopsine.



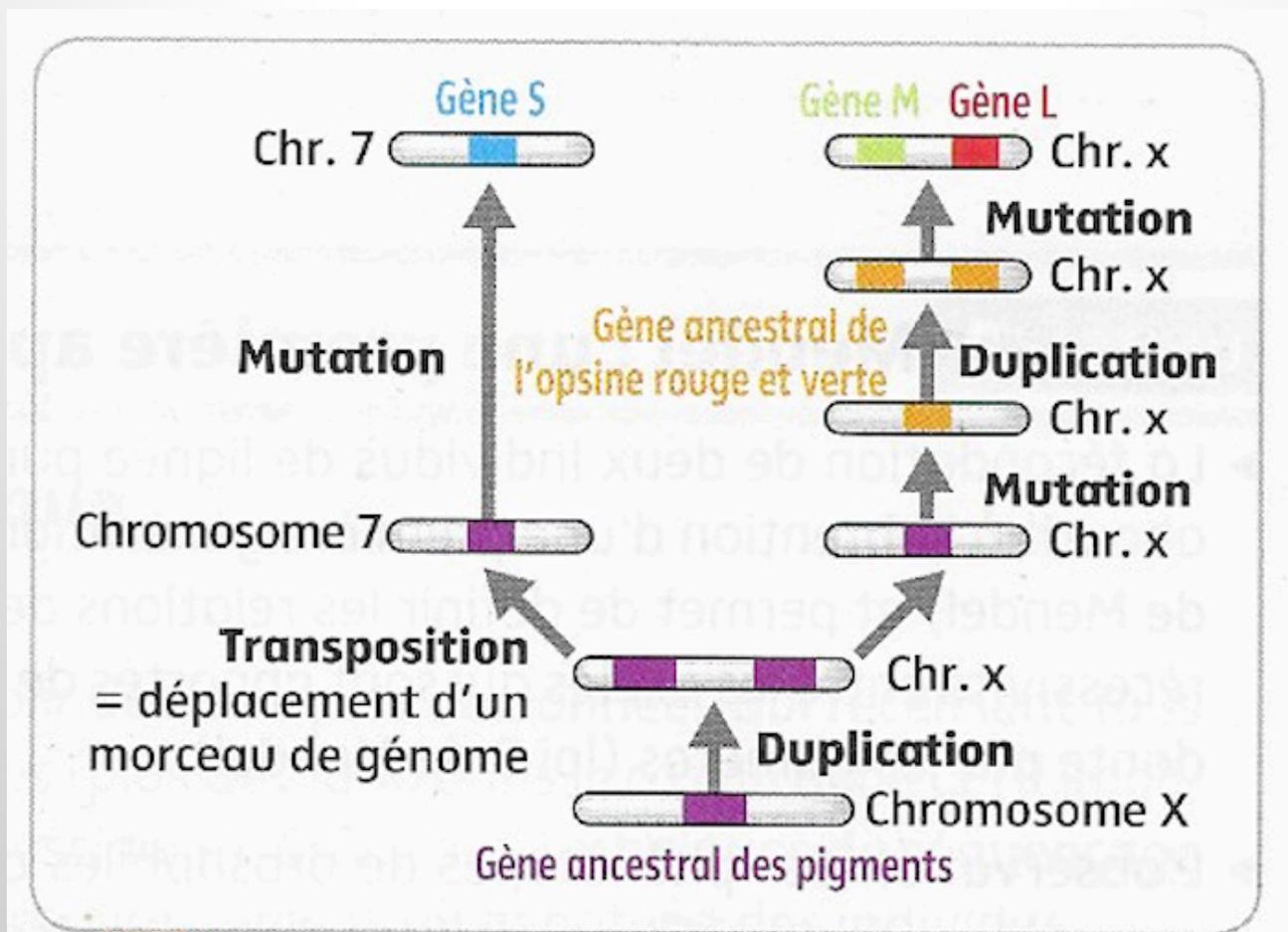
A Localisation chromosomique des gènes des opsines et de la rhodopsine dans l'espèce humaine.

Séquences	ops._L_Hom.a	ops._M_Hom.a	ops._S_Hom.a	rhodopsine_H
ops._L_Hom.a	100,00 %	96,75 %	56,69 %	55,07 %
ops._M_Hom.a		100,00 %	57,27 %	55,26 %
ops._S_Hom.a			100,00 %	54,88 %
rhodopsine_H				100,00 %

5 **Matrice des distances génétiques des différentes opsines chez l'être humain.** La rhodopsine ne fait pas partie de la famille multigénique des opsines. Il s'agit d'un tableau qui recense les pourcentages de ressemblance entre les séquences des gènes considérés.



8 Arbre phylogénétique des primates en lien avec leur vision.



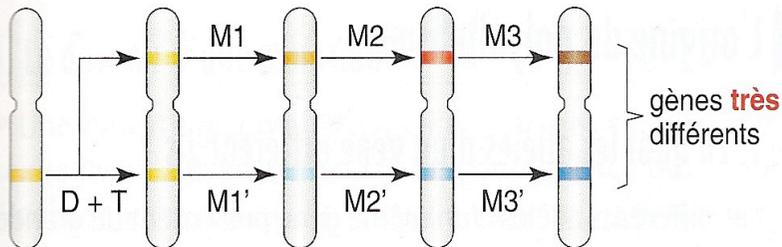
7 Élaboration d'un modèle d'histoire évolutive des gènes des opsines.

Famille multigénique :

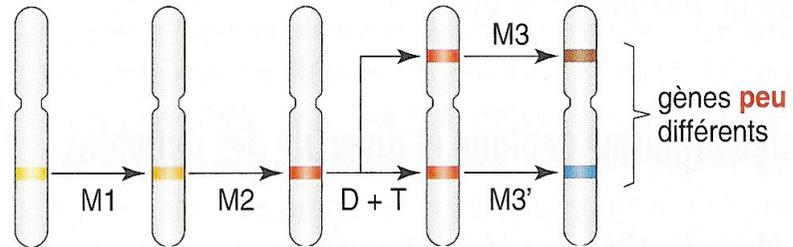
L'existence de molécules homologues codées par plusieurs gènes différents s'explique par le scénario suivant :

- Les gènes apparentés proviennent d'un gène ancestral unique (■).
- Le gène ancestral se multiplie par duplication* – transposition* (**D+T**) donc plusieurs copies identiques.
- Les copies subissent des mutations ponctuelles (**M**) et se différencient progressivement les unes des autres.

• Cas d'une duplication ancienne



• Cas d'une duplication récente



Les gènes d'une famille multigénique ayant évolué indépendamment peuvent conserver une fonction proche ou au contraire diriger la synthèse de protéines aux fonctions différentes.