

Chapitre II : Anomalies chromosomiques et maladies génétiques

Introduction

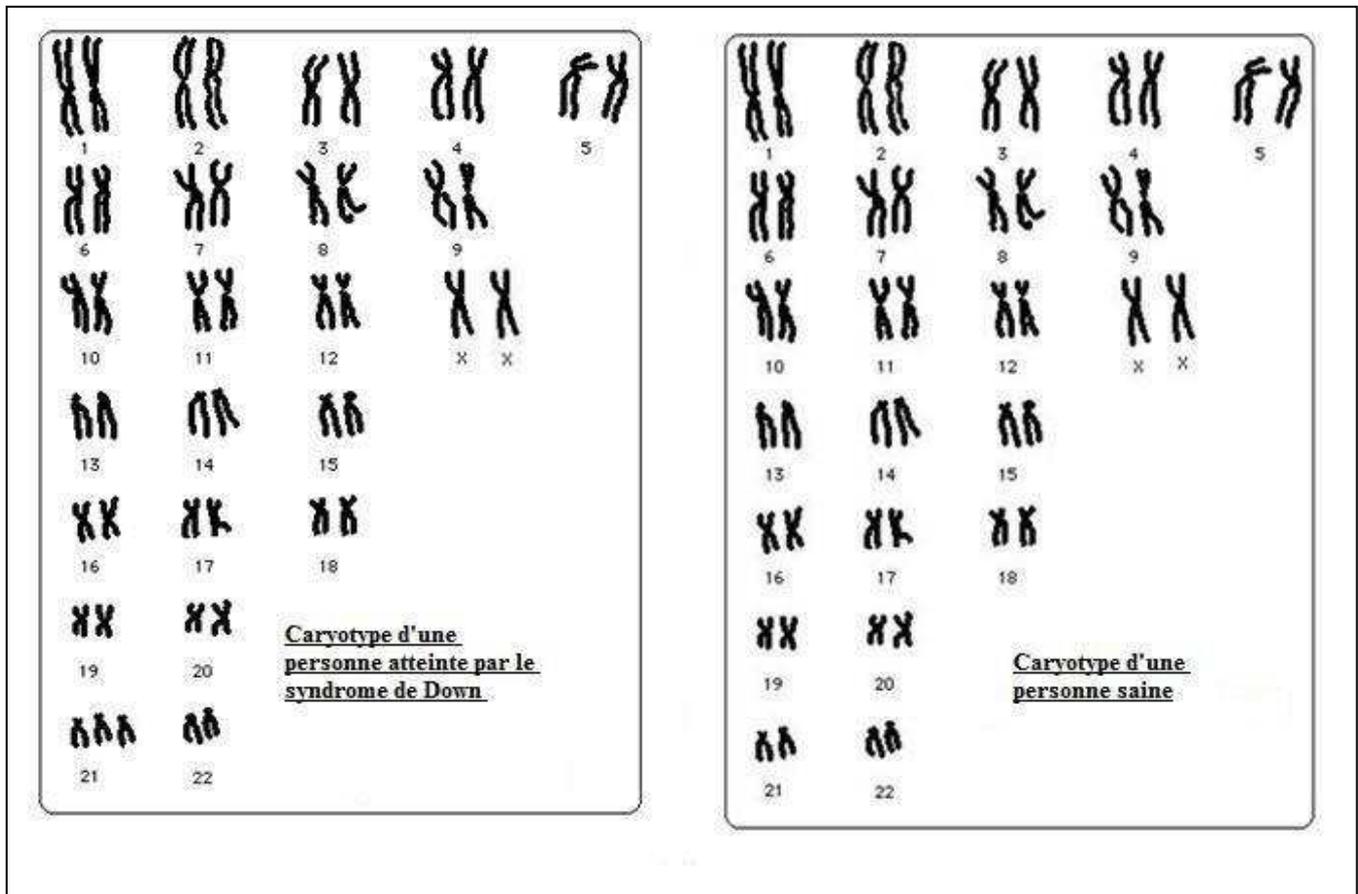
Les progrès des techniques et des connaissances en génétique moléculaire ont permis de développer des applications qui concernent chacun d'entre nous.

Aujourd'hui, l'Homme est en mesure d'analyser (ou de modifier) le patrimoine génétique de n'importe quelle cellule, organisme ou espèce. Cela concerne en particulier son propre génome.

I) Les principales anomalies chromosomiques :

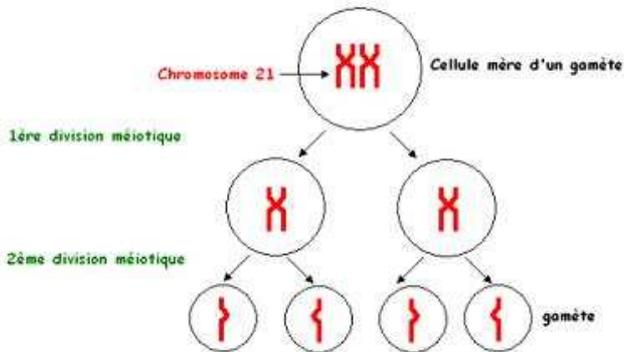
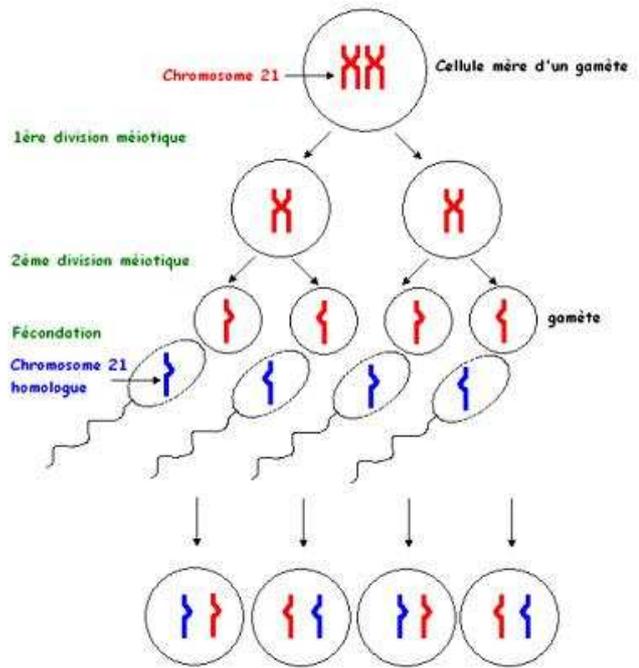
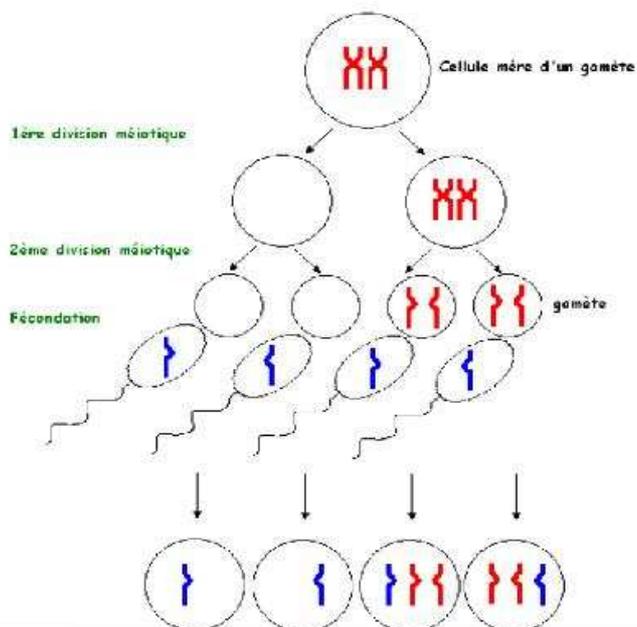
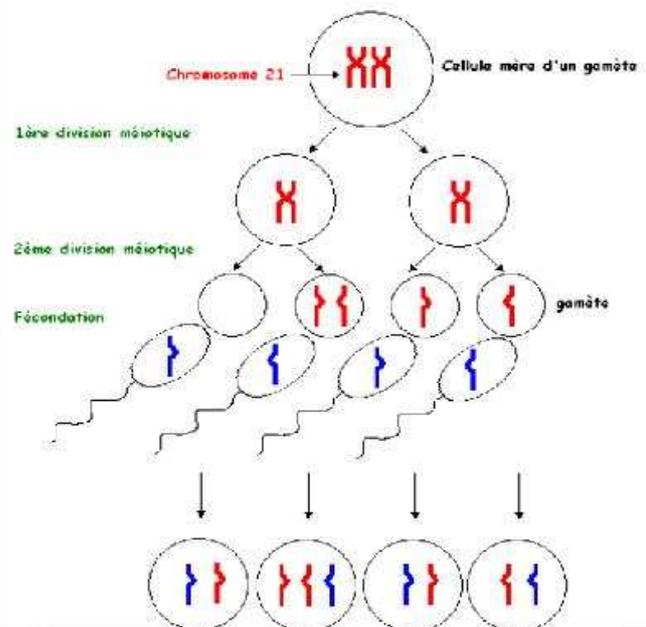
Le nombre caractéristique de chromosomes de l'espèce humaine est de 46. Or il arrive parfois, que cette constance ne soit pas respectée.

A – Anomalies du nombre d'autosomes



- ✓ Le premier caryotype porte une anomalie au niveau d'une paire d'autosomes (n °21) : l'individu dispose de 3 chromosomes 21 au lieu de 2 et est atteint du syndrome de Down (ou trisomie 21) . Les principaux signes cliniques de cette maladie sont le retard cognitif, associé à un ensemble varié de malformations congénitales comme des cardiopathies.
 Risque encouru pour une femme de 20 ans : 1 sur 1500 naissances
 Risque encouru pour une femme de 40 ans : 1 sur 100 naissances

- ✓ Cette anomalie est possible à cause d'un dysfonctionnement de la méiose.

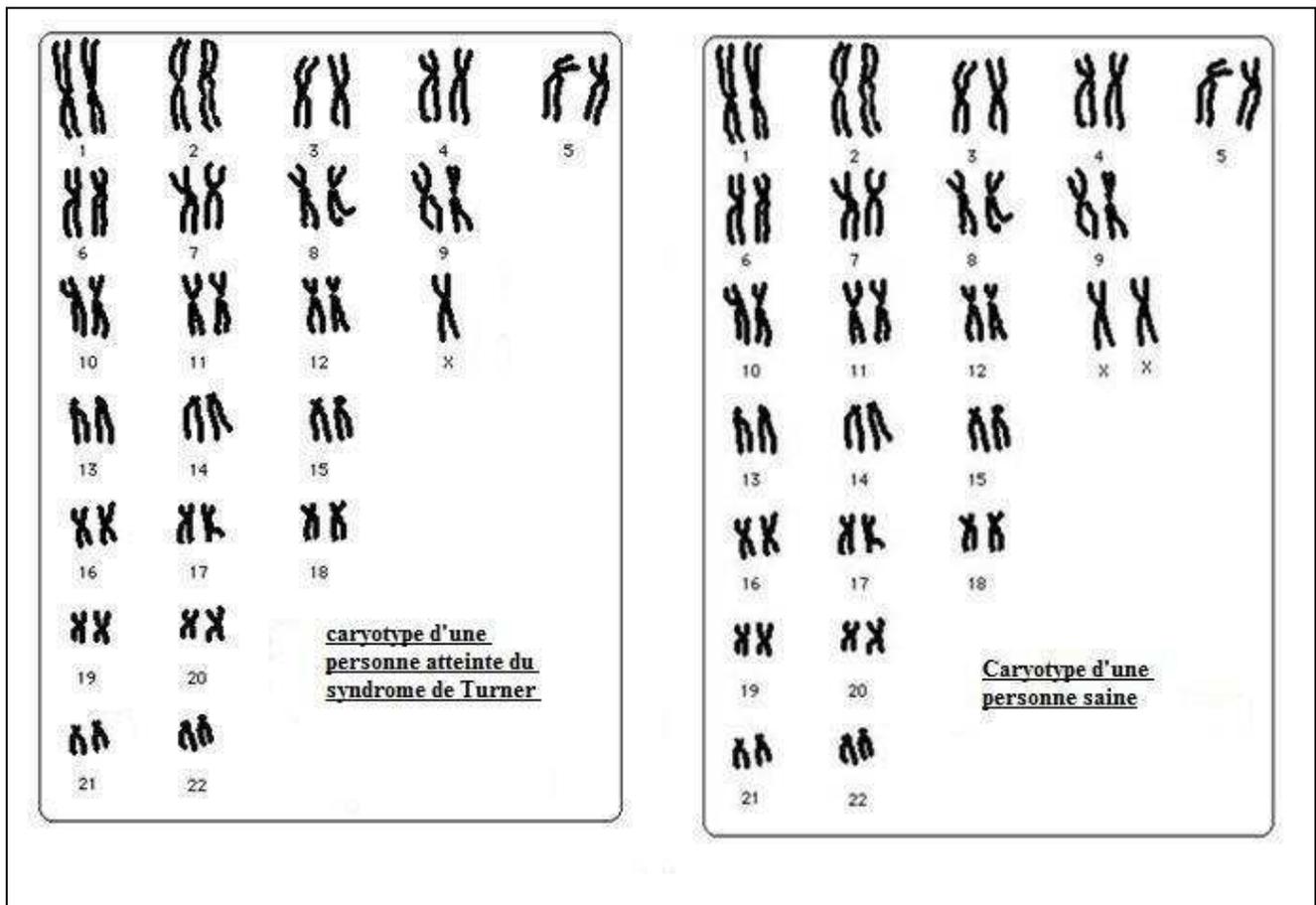
Schéma 1 : Formation d'un gamète.Schéma 2 : Fécondation normale, formation de cellules-œufs avec un caryotype normal ($2n = 46$ et deux chromosomes 21).Schéma 3 : Anomalie dans la 1^{ère} division de méiose = les chromosomes homologues ne se séparent pas.trisomie 21Schéma 4 : Anomalie dans la 2^{ème} division de méiose = les chromatides des chromosomes homologues ne se séparent pas.trisomie 21

✓ L'évaluation du risque de trisomie 21 pour un couple consiste à analyser plusieurs paramètres :

- âge des parents (forte augmentation du risque avec le vieillissement)
- dosage d'hormones mesurées durant la grossesse chez la mère : 70 % de fiabilité
- anomalies morphologiques du fœtus (épaississement de la clarté nucale) détectées par échographie

Il existe d'autres anomalies au niveau des autosomes : trisomie 9 , trisomie 13 ou trisomie 18

B – Anomalies du nombre de gonosomes



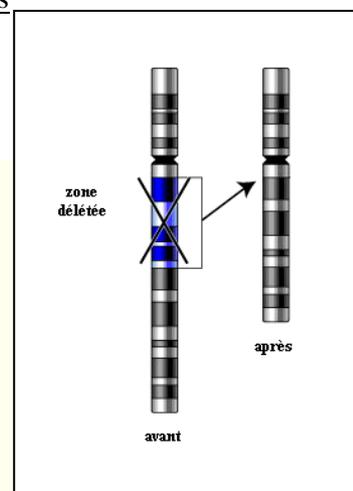
- ✓ ce syndrome associe une anomalie du caryotype (45 chromosomes et un seul gonosome X), une anomalie des ovaires et une petite taille. L'aspect extérieur est celui d'une fille, puisqu'il n'y a pas de chromosome Y; mais il n'y a pas d'ovaire puisqu'il n'y a pas de deuxième chromosome X.
- ✓ La fréquence du syndrome de Turner est de 1/2500 naissances de fille. L'anomalie chromosomique X0 est retrouvée dans 15% des cas d'avortements spontanés précoces d'origine chromosomique.

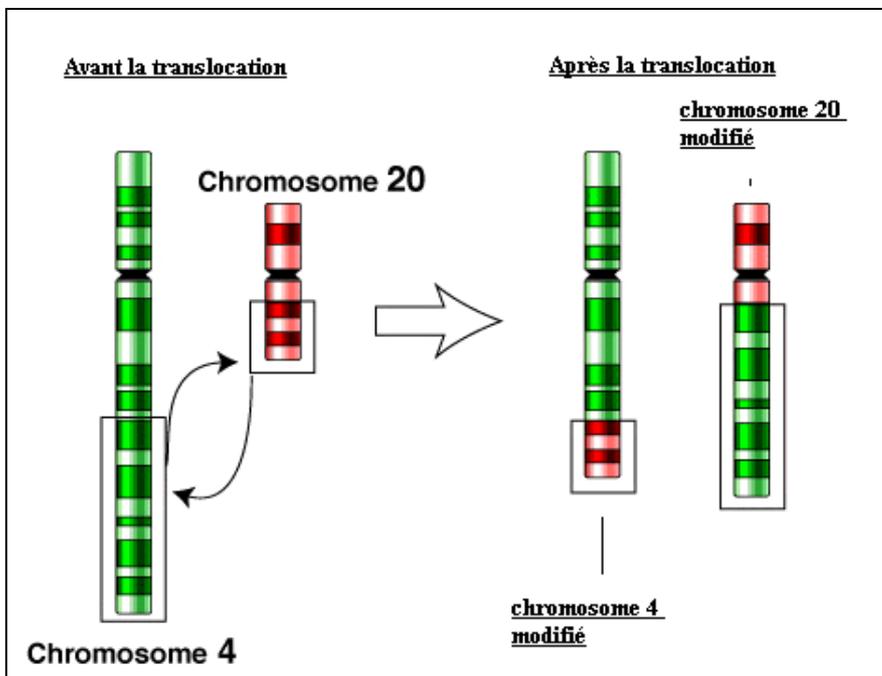
Il existe d'autres anomalies au niveau des gonosomes : syndrome de Klinefelter (47 chr ; XXY) par exemple ou la trisomie X (47 chr ; XXX)

C– Anomalies portant sur l'intégrité structurale des chromosomes

Il existe 2 types d'anomalies de ce type :

La délétion est la perte d'un fragment de chromosome, pouvant aller d'une seule paire de bases à une fraction importante du chromosome. Si une délétion a lieu lors de la méiose, elle peut être à l'origine de maladies génétiques (par exemple le syndrome de Di George : déficit immunitaire).





La translocation est un échange de matériel chromosomique entre des chromosomes différents. Si la translocation n'entraîne pas de perte de gène, elle est dite équilibrée. Il n'y a pas de conséquence directe pour le premier individu atteint par la translocation mais il y a un risque de trisomie partielle pour la descendance si cette altération touche une cellule germinale. Si la translocation modifie un gène, elle est dite déséquilibrée et il y a un risque pour le premier individu atteint par cette translocation

4

II) Mode de transmission des maladies génétiques :

L'étude de la génétique humaine est difficile pour différentes raisons :

- On ne peut imposer un accouplement pour étudier la transmission d'un caractère ;
- La durée d'une génération est longue, le nombre de descendants d'une même famille est faible. Il faut alors réaliser un arbre généalogique et suivre le caractère envisagé sur plusieurs générations ;
- Les études statistiques portent sur plusieurs familles regroupées, de mêmes caractéristiques ;
- Les gènes sont très nombreux.

La démarche à suivre est toujours la même et consiste en :

- ✓ Déterminer le **rapport entre les allèles** : dominant, récessif, codominant
- ✓ Déterminer la **localisation du gène**.

Cela permet d'établir le **mode de transmission** du gène à partir des données fournies par l'arbre généalogique et déterminer ainsi le patrimoine génétique d'un individu.

A – Notion de dominance et de récessivité

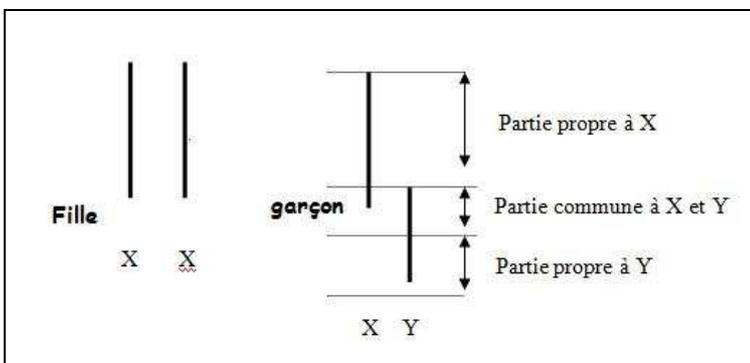
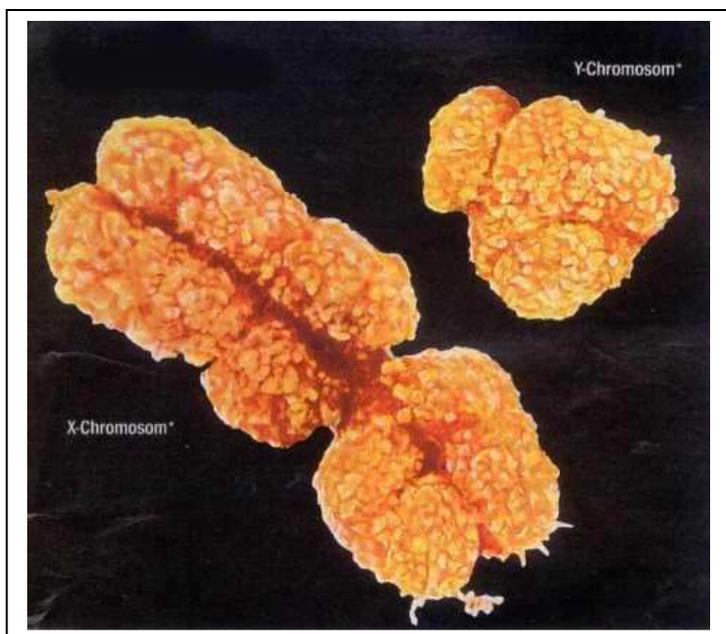
- Un allèle est dominant s'il s'exprime alors qu'il est présent en un seul exemplaire : il est alors symbolisé par une lettre majuscule (exemple de l'allèle A codant pour les groupes sanguins)
- Un allèle est récessif si 2 exemplaires sont nécessaires à son expression : il est alors symbolisé par une lettre minuscule (exemple de l'allèle o codant pour les groupes sanguins)
- Des allèles sont codominants, s'ils s'expriment en même temps (exemple des allèles A et B codant pour les groupes sanguins)

B – Localisation du gène responsable de la maladie

Un arbre généalogique représente la descendance d'un couple avec leur phénotype.

Nous possédons environ 100 000 gènes portés par les autosomes (22 paires) et les gonosomes (XX ou XY).

- **le gène peut être porté par une paire d'autosomes** : chaque individu porte 2 allèles du gène et peut être homozygote (A/A) ou hétérozygote (A/B) pour le gène étudié. Le locus du gène est le même sur les 2 autosomes homologues.
- **le gène peut être porté par les gonosomes** : si chez la fille, les 2 chromosomes sexuels sont identiques, ce n'est pas le cas chez le garçon.



Si le gène étudié est porté par la partie propre à Y , un seul allèle sera présent et s'exprimera donc .

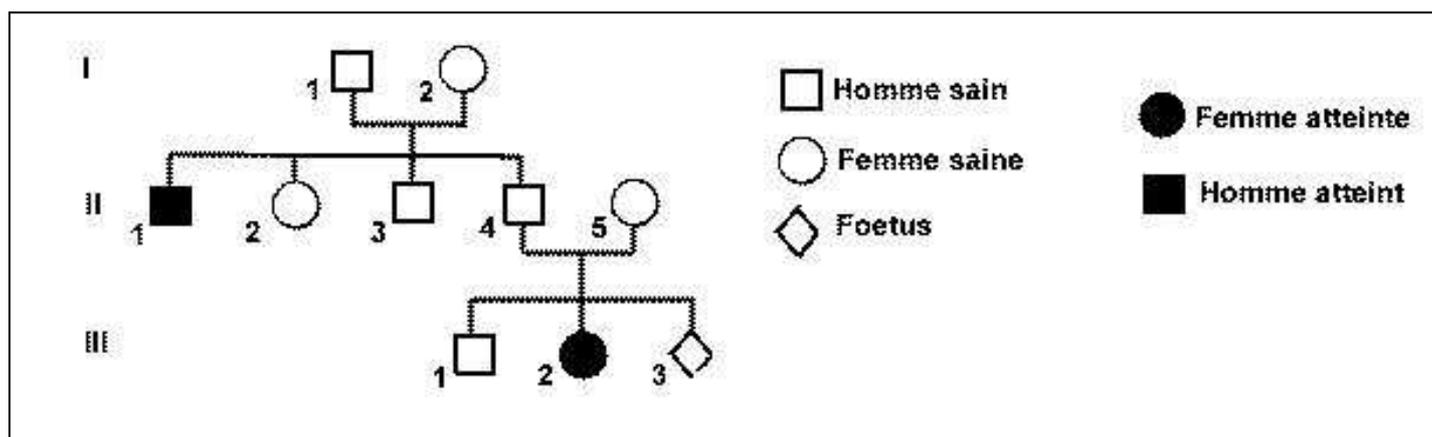
C- Notion de phénotype et de génotype

Le phénotype est l'ensemble des caractéristiques d'un individu, que ce soit son apparence physique (couleur des yeux, taille,...), ou sa physiologie. Il est déterminé en partie par les gènes et en partie par l'environnement, le mode de vie. Le phénotype est noté entre crochet (exemple : un individu du groupe sanguin O est de phénotype [O])

Le génotype d'un organisme (ou d'une cellule) correspond à l'ensemble des allèles présents chez l'individu pour le gène étudié. Le génotype est noté sous forme de fraction impliquant les allèles. (Exemple : un individu de groupe O a un génotype O / O)

D- Etude de quelques maladies mono géniques

Maladie 1 : Cas de la mucoviscidose



- ✓ Etablir le mode de transmission de cette maladie en examinant l'arbre généalogique de la famille étudiée et justifier la réponse précédente

Le rapport entre les allèles du gène

Le garçon II1 et la fille III2 sont atteints par la maladie. Dans leur génotype, ils portent **au moins 1** allèle "morbide" m responsable de sa maladie.

Cet allèle leur a été transmis par **au moins 1 de leurs parents** I₁ et / ou I₂ et II4 et/ou II5

→ Leurs parents sont porteurs de l'allèle m et pourtant ils ne l'expriment dans leur phénotype. Ils sont de phénotype [normaux N] → **l'allèle m est récessif par rapport à l'allèle "normal" N.**

La localisation du gène de la mucoviscidose

- **Hypothèse n°1 : le gène est porté par la partie propre à X**

La fille III2 [m] aurait comme génotype :

Xm → un Xm lui aurait été légué par sa mère qui, étant saine serait XN // Xm

Xm → un Xm lui aurait été légué par son père qui serait Xm // Y

→ n'ayant qu'un seul allèle du gène, cet allèle s'exprime dans le phénotype → son père serait [m] or, il est de phénotype sain

⇒ **Cette hypothèse est fautive ; le gène ne peut être localisé sur la partie propre à X.**

- **Hypothèse n°2 : le gène est porté sur la partie propre à Y**

Le fils II1 [m] serait

X → le chromosome X ne porte pas le gène ; il lui a été légué par sa mère

Ym → le chromosome Y porte l'allèle m et lui a été légué par son père

→ son père serait X // Ym → il aurait donc un phénotype malade, ce qui n'est pas le cas

⇒ **L'hypothèse est donc réfutée. Le gène n'est pas porté par la partie propre à Y**

Ceci est confirmé par le fait que, selon cette hypothèse, seuls les garçons possèdent le chromosome Y et donc le gène. Les filles ne possèdent pas le gène et ne peuvent donc pas être atteintes par la maladie. Or dans cet arbre généalogique, 1 fille est atteinte.

Bilan :

Le gène n'est porté ni par la partie propre à X, ni par la partie propre à Y. C'est donc **un gène autosomal**. Cette maladie se transmet selon un mode autosomal récessif

- ✓ Déterminer le risque pour le fœtus III .3 d'être atteint

II4 et II5 sont sains mais ont déjà un enfant atteint : ils sont donc hétérozygotes pour ce gène . Leur génotype est N /m .

Par conséquent, ils peuvent avoir un autre enfant atteint (¼ de risque).

	Père		
→		N p = ½	<u>m</u> p = ½
Mère ↓			
	<u>N</u> p = ½	$\frac{N}{N}$ [N] p = ¼	$\frac{N}{m}$ [N] p = ¼

- ✓ Etablir les génotypes d'un individu malade et d'un individu sain

Individu malade : M/n ou plus rarement M/M (car cet allèle défavorable est rare)

Individu sain : n/n

- ✓ Calculer le risque encouru par l'individu V_2 d'être atteinte par cette maladie

- la mère IV_2 est saine donc $n//n$

→ elle ne produit qu'un seul type de gamètes (n)

- le père IV_1 est atteint mais sa mère III_4 est saine donc $n//n$ → elle lui a donc légué un allèle n → IV_1 est donc hétérozygote pour le gène $M//n$

→ il produit 2 types de gamètes équiprobables (M) et (n)

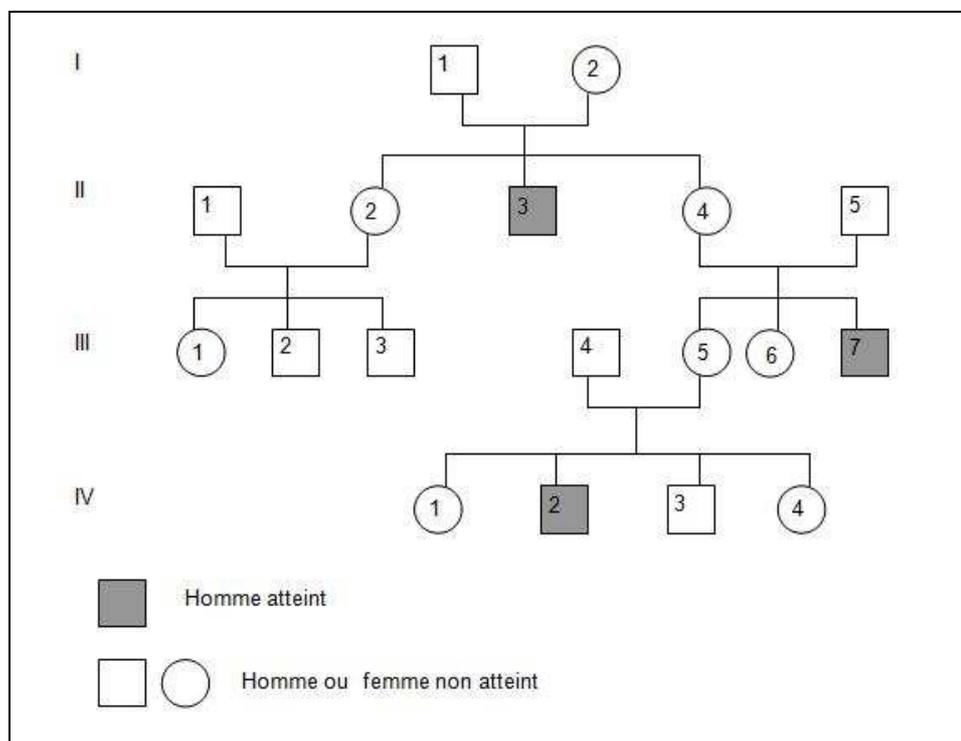
On peut faire un **échiquier de croisement** rendant compte de la probabilité de rencontre entre ces gamètes

	Père	\underline{M} $p = \frac{1}{2}$	\underline{n} $p = \frac{1}{2}$
→ Mère ↓			
	\underline{n} $p = 1$	$\begin{array}{c} \underline{M} \\ n \\ [M] \end{array}$ $p = \frac{1}{2}$	$\begin{array}{c} \underline{n} \\ n \\ [n] \end{array}$ $p = \frac{1}{2}$

La probabilité que V_2 soit atteint est donc de $\frac{1}{2}$

Maladie 3 : Cas de la myopathie de Duchenne

La myopathie de Duchenne est caractérisée par une dégénérescence progressive des muscles. Bien que de rares cas féminins aient été décrits, on peut considérer qu'il s'agit d'une "maladie de garçon". 1 Garçon sur 5000 naît atteint de cette affection héréditaire. Les 1^{ers} troubles apparaissent généralement avant l'âge de 2 ans.



- ✓ Etablir le mode de transmission de cette maladie en examinant l'arbre généalogique de la famille étudiée

Le rapport entre les allèles du gène

Un enfant atteint comme II₃ porte au moins 1 allèle "morbide" responsable de la maladie → cet allèle lui a été transmis par au moins 1 de ses parents I₁ et / ou I₂.

Un au moins de ses parents est donc porteur sain → il n'exprima pas l'allèle morbide dans son phénotype → **l'allèle morbide m est donc récessif par rapport à l'allèle N**

Localisation du gène

Hypothèse n°1 : le gène est localisé sur les autosomes

Le **garçon** II₃ est [m] → son génotype serait donc m // m

→ ses 2 parents [sain] seraient donc hétérozygotes N // m

or un des 2 parents n'est pas apparenté à la famille, on dit qu'il est extérieur.

Le même raisonnement peut être fait pour **III₇ et IV₂** → les parents II₄ – II₅ et III₄ – III₅ seraient hétérozygotes N // m

→ cette hypothèse suppose que les extérieurs à la famille II₅ et III₄ soient porteurs de l'allèle m.

Dans cette famille il y a 4 extérieurs (I₁ ou I₂, II₁, II₅, III₄). L'hypothèse suppose que 3 extérieurs sur 4 seraient hétérozygotes pour le gène. Or cet allèle m est rare dans la population humaine.

⇒ **Cette hypothèse ne peut pas être infirmée mais elle est très peu probable.**

Hypothèse n°2 : le gène est porté par la partie propre à Y

Le **garçon** II₃ serait

$\frac{X}{Ym}$ → le chromosome X lui viendrait de sa mère II₂

→ le chromosome Ym lui viendrait de son père I₁

Son père aurait alors le génotype X // Ym → l'allèle m, seul, s'exprimerait dans son phénotype → il serait [m] ce qui n'est pas le cas.

⇒ Cette hypothèse est donc réfutée.

Hypothèse n°3 : le gène est porté par la partie propre à X

Le **garçon** II₃ serait

$\frac{Xm}{Y}$ → le chromosome Xm lui viendrait de sa mère I₂

→ le chromosome Y lui viendrait de son père I₁ qui serait X_N // Y car [N]

Sa mère de phénotype sain serait donc hétérozygote pour le gène soit X_N // Xm

Le même raisonnement peut être tenu pour **III₇ et IV₂** :

Les pères II₅ et III₄ extérieurs à la famille seraient donc X_N // Y et ne seraient pas porteurs de l'allèle morbide

Les mères II₄ et III₅ apparentées à la famille seraient porteuses saines X_N // Xm.

⇒ selon cette hypothèse, 1 parent seulement sur les 2 est porteur ; De plus, les extérieurs à la famille ne seraient pas porteurs ; tous les porteurs seraient apparentés à la famille.

Cette hypothèse n'est pas confirmée mais elle est très probable.

Bilan : le gène n'est pas sur la partie propre à Y ; Il est très peu probable qu'il soit sur les autosomes.

L'hypothèse la plus probable est donc une localisation sur la partie propre à X

✓ La femme III₆ et le garçon III₃ désirent se marier. Quelle est la probabilité qu'ils aient des enfants atteints de myopathie ?

Pour avoir un risque que la femme III₆ ait un enfant atteint de myopathie, il faut qu'elle soit porteuse de l'allèle m

Calcul de probabilité que III₃ soit porteuse saine :

Sa mère II_4 a un fils atteint donc $X_m // Y \rightarrow$ elle est donc hétérozygote car saine soit $X_N // X_m \rightarrow$ elle produit 2 types de gamètes équiprobables (\underline{X}_N) et (\underline{X}_m)

Leur père II_5 est sain donc $X_N // Y \rightarrow$ il produit 2 types de gamètes équiprobables (\underline{X}_N) et (\underline{Y})

Probabilité que III_6 soit hétérozygote

L'échiquier de croisement rend compte des probabilités de rencontre entre ces gamètes

Mère ↓		Père	
		\underline{X}_N p = 1/2	\underline{Y} p = 1/2
\underline{X}_N p = 1/2	\underline{X}_N	\underline{X}_N X_N [N] p = 1/4	\underline{X}_N Y [N] p = 1/4
	\underline{X}_m p = 1/2	\underline{X}_N X_m [N] p = 1/4	\underline{X}_m Y [m] p = 1/4
		Fille	garçon

III_6 est une fille \rightarrow elle a donc 1/2 d'être hétérozygote \rightarrow elle produit alors 2 types de gamètes

Le mari III_3 est sain donc $X_N // Y \rightarrow$ il produit 2 types de gamètes équiprobables (\underline{X}_N) et (\underline{Y})

Probabilité que l'enfant à naître soit atteint

L'échiquier de croisement précédent rend compte des probabilités de rencontre entre ces gamètes \rightarrow l'enfant a 1/4 d'être atteint de myopathie.

Bilan : la probabilité de l'enfant est donc le produit des probabilités élémentaires : 1/2 (probabilité de la mère) x 1/4 (probabilité de l'enfant) = 1/8 .

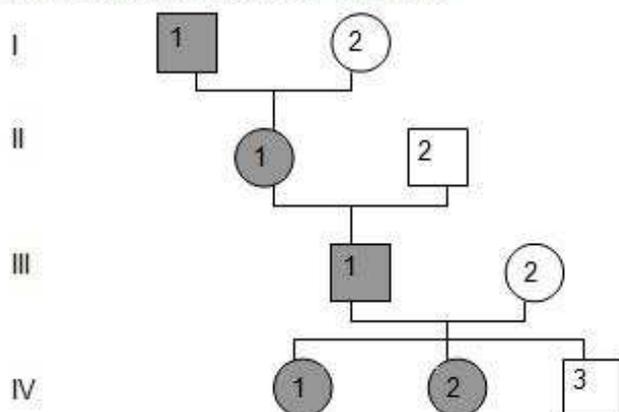
Remarque : Si l'échographie révèle que c'est un garçon la probabilité de l'enfant à naître est alors de 1/2 et donc la probabilité finale de 1/4

Maladie 4 : Cas du rachitisme vitamino-résistant

Il s'agit d'un rachitisme qu'un traitement à la vitamine D ne suffit pas à faire disparaître.

Dans l'arbre généalogique présenté, les conjoints I_2 , II_2 et III_2 sont issus de familles où ce caractère ne s'est jamais manifesté.

Arbre généalogique d'une famille présentant des cas de rachitisme vitamino-résistant



Descendance de 24 couples où seul le père est rachitique

	Père rachitique, mère saine
Couples	24
Filles :	
Atteintes	29
Normales	0
Garçons :	
Atteints	0
normaux	25

- ✓ Etablir le mode de transmission de cette maladie en examinant l'arbre généalogique de la famille étudiée et justifier la réponse précédente

Le rapport entre les allèles

Tous les individus malades ont un parent malade : A allèle codant pour la maladie est donc dominant , on notera a l'allèle codant pour le phénotype sain

La localisation du gène

- **Gène porté par les autosomes**

Il n'y a pas de transmission privilégiée père – fille et mère – fils

- **Gène porté par les gonosomes**

Gène porté par la partie propre à Y

→ Seuls les individus mâles portent l'allèle considéré et donc peuvent être atteints.

→ Un garçon malade a toujours un père malade .Or des filles sont atteintes : hypothèse réfutée

Gène porté par la partie propre à X

1. **femme IV1 malade [A]** → elle a donc un génotype hétérozygote X_A/X_a

⇒ Un chromosome X_a vient de sa mère qui est saine . Son père lui a donc obligatoirement légué le X_A et son génotype est X_A/Y ,c.a.d. qu'il a le phénotype malade.

2. **homme III1 malade [A]** → son génotype est donc X_A/Y ; il a reçu Y de son père et X_A de sa mère qui est obligatoirement malade → hypothèse validée

- ✓ Etablir les génotypes d'un individu malade et d'un individu sain

Femme malade : X_A / X_a

Femme saine : X_a / X_a

Homme malade : X_A / Y

Homme sain : X_a / Y

Conclusion :

Les anomalies du patrimoine génétique peuvent toucher le nombre, la structure des chromosomes , voire concernées les gènes . On notera 4 modalités de transmission pour les maladies mono géniques

Planche exercices :

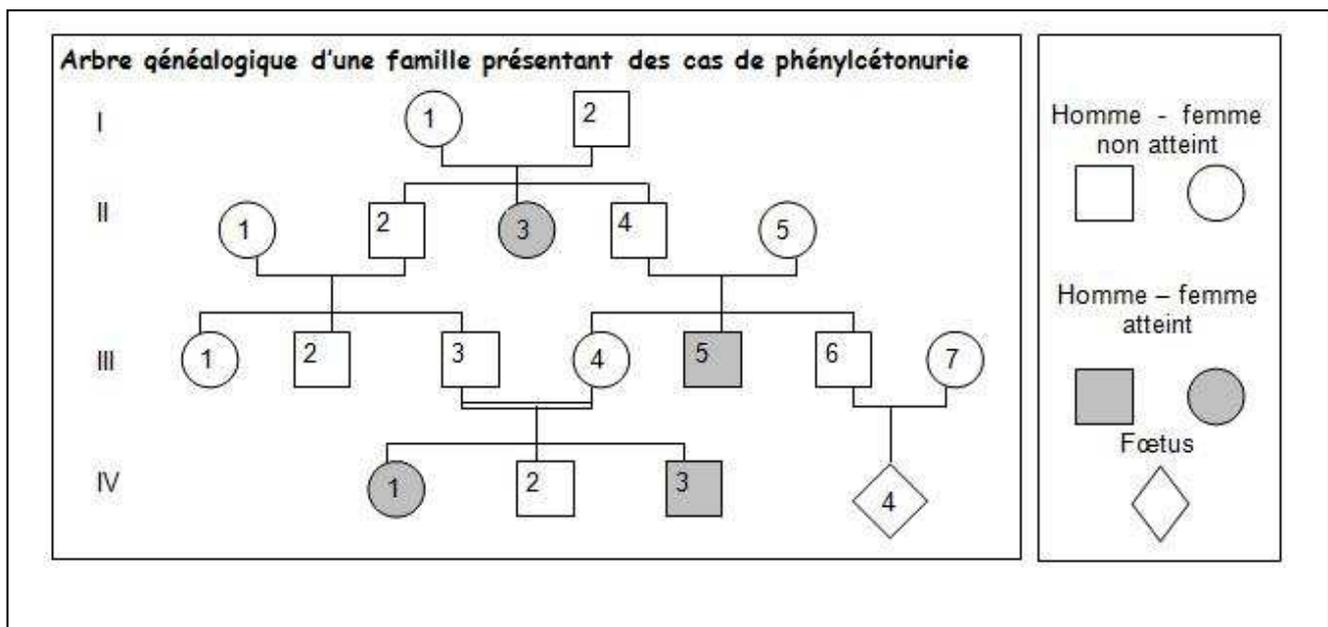
Etude de la phénylcétonurie

Le gène code pour une enzyme, la PAH qui transforme la phénylalanine en tyrosine. La phénylalanine est un acide aminé apporté par l'alimentation. L'allèle "morbide" code pour une enzyme non fonctionnelle ce qui provoque l'accumulation de phénylalanine dans le sang d'où le nom de la maladie. Ce taux élevé de phénylalanine empêche le développement normal du cerveau et provoque des troubles neurologiques variés mais qui peuvent aller jusqu'à une arriération mentale grave.

Un test pratiqué chez le nouveau-né appelé "test de Guthrie" permet de dépister ce déficit enzymatique. Un régime alimentaire adapté permet de rééquilibrer le taux sanguin et ainsi, d'éviter les effets graves de la maladie.

La phénylcétonurie est une maladie dépistée systématiquement à la naissance car elle est relativement fréquente (1 / 16 000 en France; 1 / 5 000 en Irlande). On dispose donc de données statistiques fiables : en Europe, on estime à 1 sur 60 , la proportion de sujets porteurs d'un allèle morbide du gène responsable.

On notera n l'allèle "normal" et m l'allèle "morbide"



- 1) **Déterminer** la dominance et la récessivité des allèles du gène de la PAH.
- 2) **Localiser** ce gène
- 3) **Déterminer** le génotype de II 3
- 4) **Déterminer** le génotype de II 4
- 5) **Déterminer** le génotype de II 2

6) **Calculer** la probabilité pour le fœtus IV 4 d'être atteint par cette maladie