

Hérédité non mendélienne

Licence Sciences pour la Santé – UE de génétique
5 novembre 2024

Dr Pauline MONIN

Service de génétique médicale, Groupement Hospitalier Est

pauline.monin@chu-lyon.fr



3 types d'hérédité discutées

- **Hérédité chromosomique**
- **Hérédité mitochondriale**
- **Empreinte génomique**

1/ Hérité chromosomique

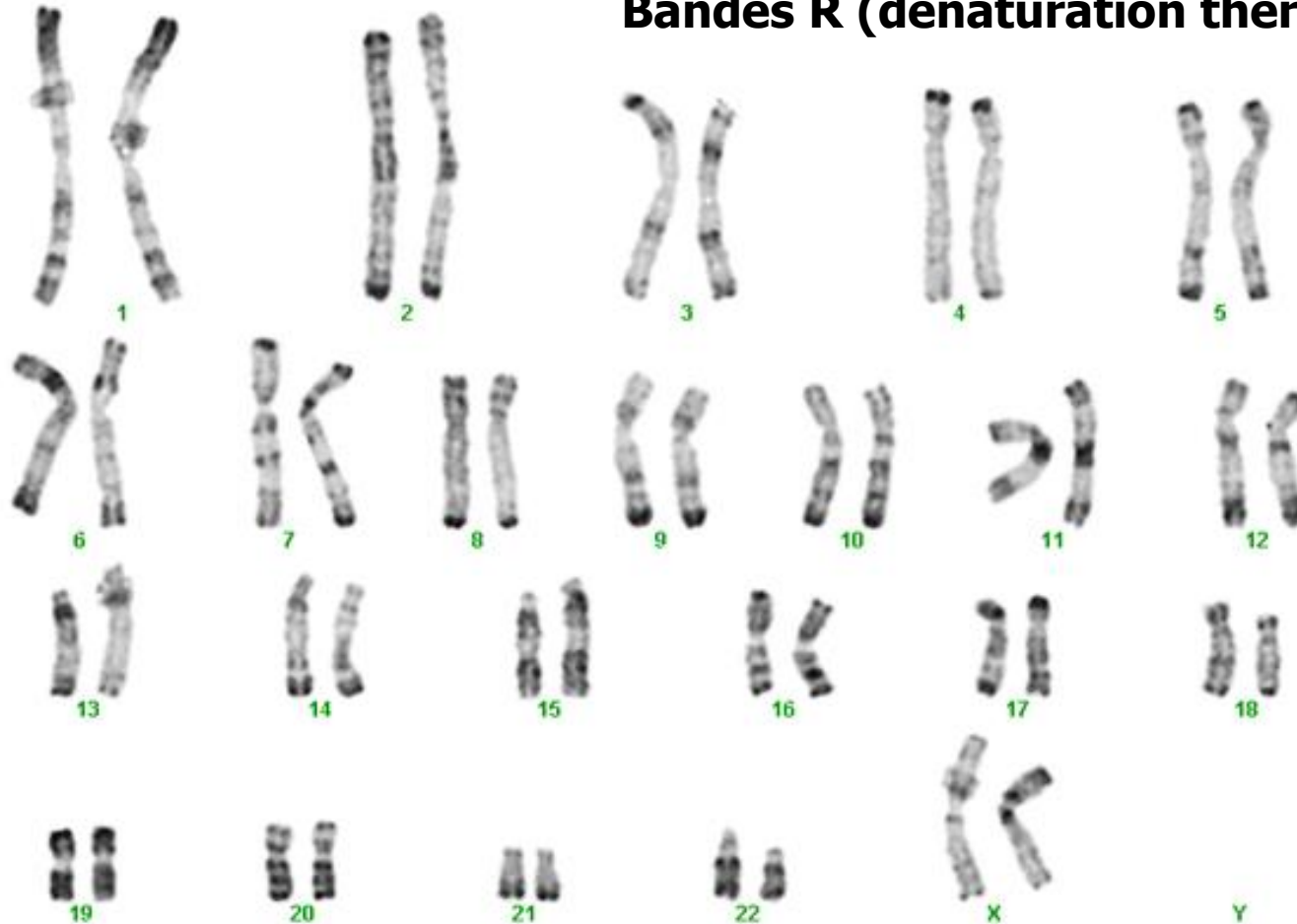
Rappels

Rappels

- 46 chromosomes
 - 23 paires
 - 22 paires d'autosomes
 - 1 paire de gonosomes (XX / XY)
- Structure
 - bras court (**p**)
 - bras long (**q**)
 - centromère
- Techniques d'analyses
 - Cytogénétique classique : caryotype standard, FISH
 - Cytogénétique moléculaire : ACPA

Caryotype standard

Bandes R (dénaturation thermique)



Caryotype standard

Bandes G (dénaturation enzymatique)



Caryotype standard

- Résolution ~ **10 Mb**
- 2 types d'anomalies :
 - De **nombre**
 - De **structure**
 - Équilibrées
 - Déséquilibrées

NB : on ne voit pas les gènes et encore moins un SNV (single nucleotide variant) sur un caryotype !

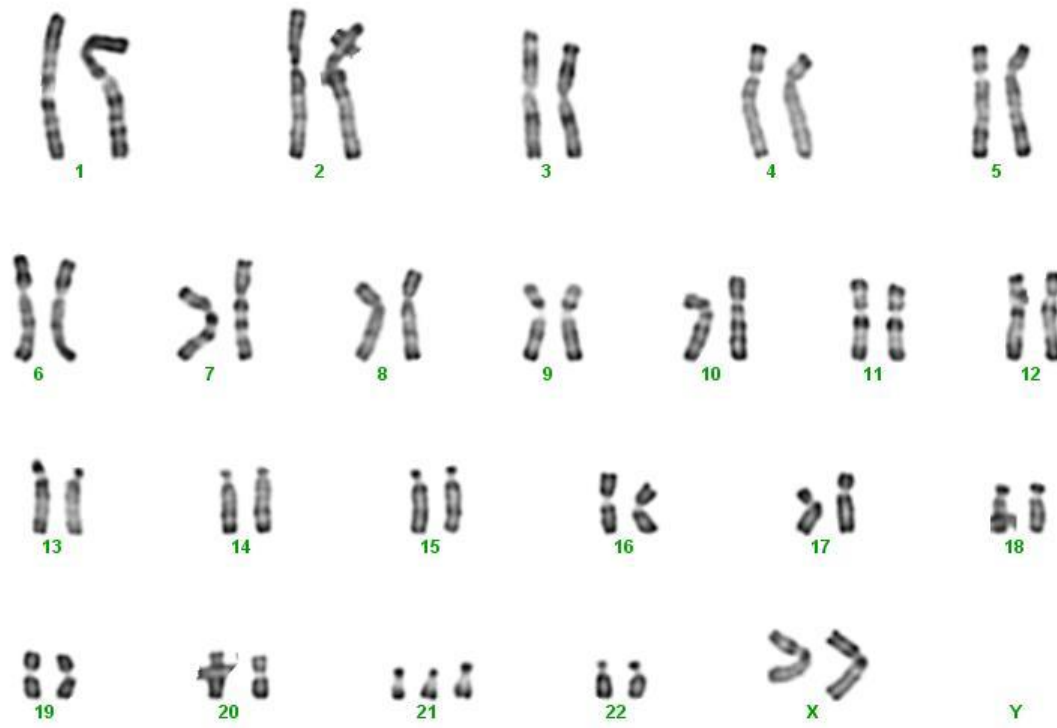
Anomalies du **nombre** de chromosomes

- **Aneuploïdie** : anomalie du nombre de chromosomes caractérisée par la **présence d'un chromosome en plus ou en moins du jeu chromosomique diploïde normal**
- **Trisomie** : excès d'un chromosome → 47 chr.
- **Monosomie** : perte d'un chromosome → 45chr.

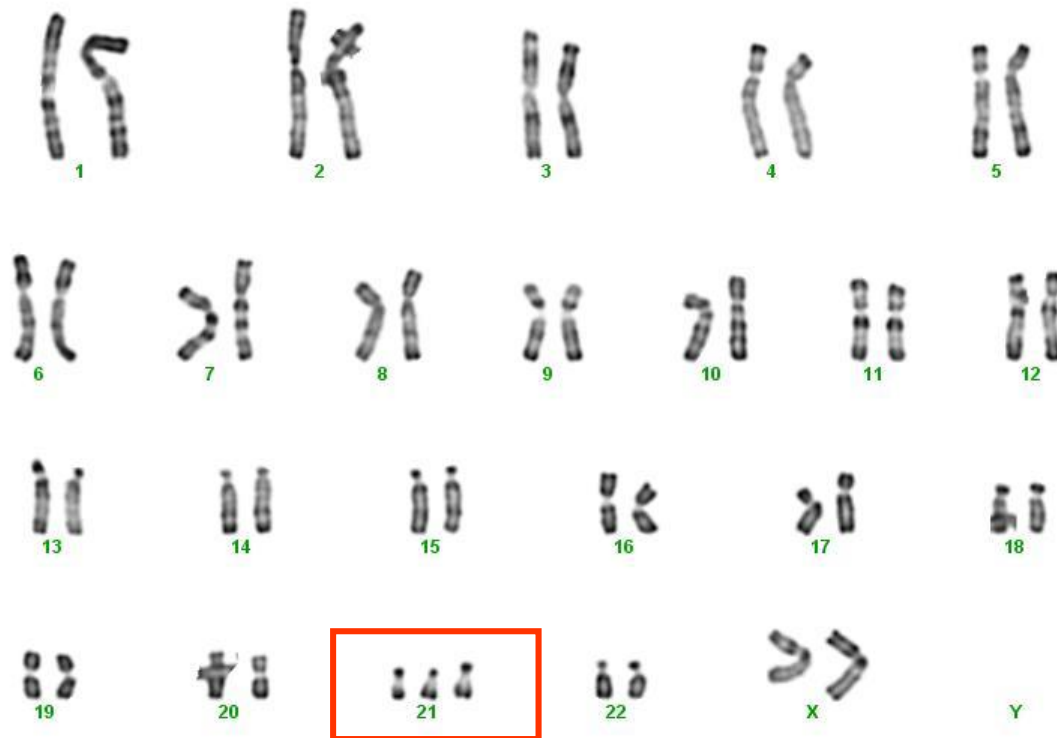
Aneuploïdies

	Trisomie	Monosomie
<u>Autosomes</u>	3 trisomies viables à l'état homogène : 13 18 21 → 1,45 naissances / 1000	Non viable
<u>Gonosomes</u> (1 naissance / 1000)	47, XXY = syndrome de Klinefelter 47, XXX 47, XYY	45, X = syndrome de Turner

Exemples d'aneuploïdies

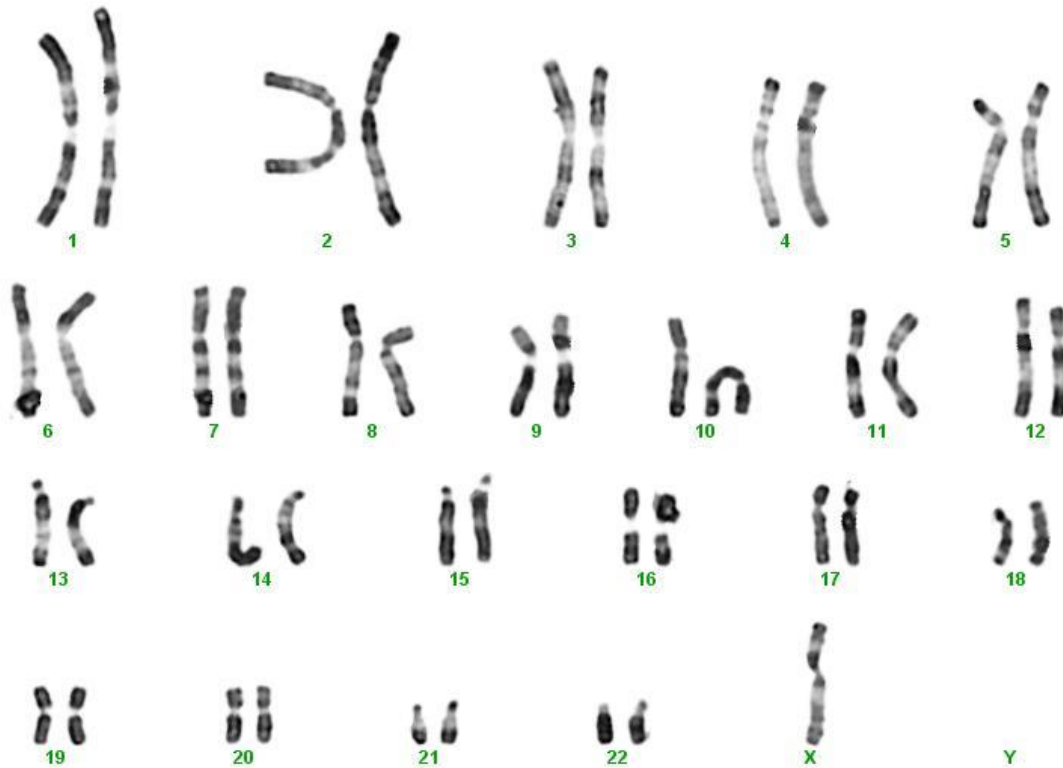


Exemples d'aneuploïdies

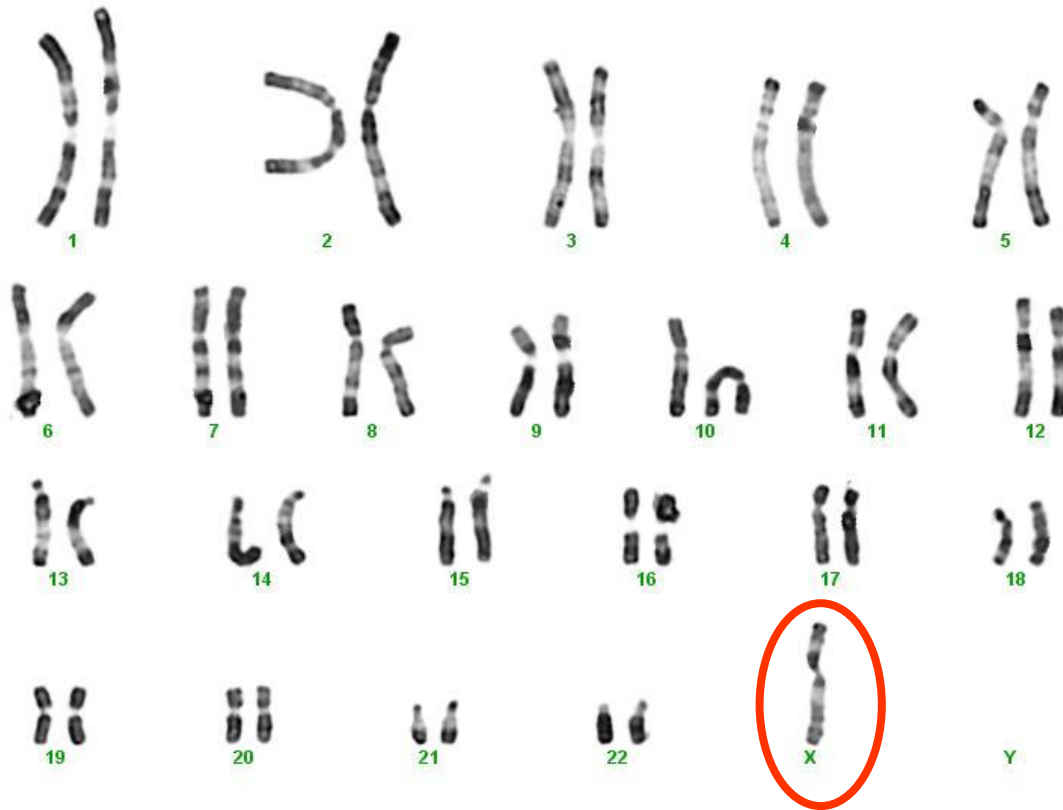


47,XX,+21

Exemples d'aneuploïdies



Exemples d'aneuploïdies



45,X

Mécanisme de formation des aneuploïdies

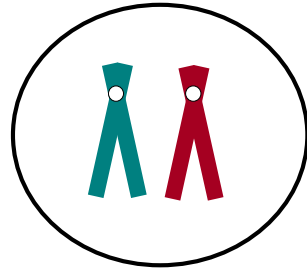
Mécanisme de formation des aneuploïdies

- **Non-disjonction** : anomalie de la ségrégation d'une paire de chromosomes homologues

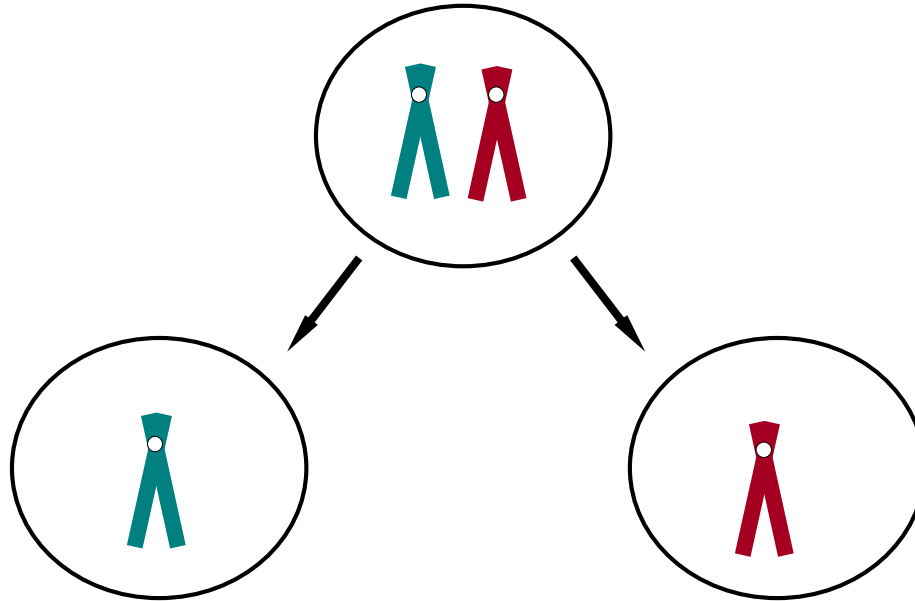
Mécanisme de formation des aneuploïdies

- **Non-disjonction** : anomalie de la ségrégation d'une paire de chromosomes homologues
- Non disjonction **méiotique** (pré-zygotique)
 - anomalie **homogène** = présente dans toutes les cellules de l'organisme
 - NB : phénomène favorisé par l'âge maternel*

Rappels : la méiose

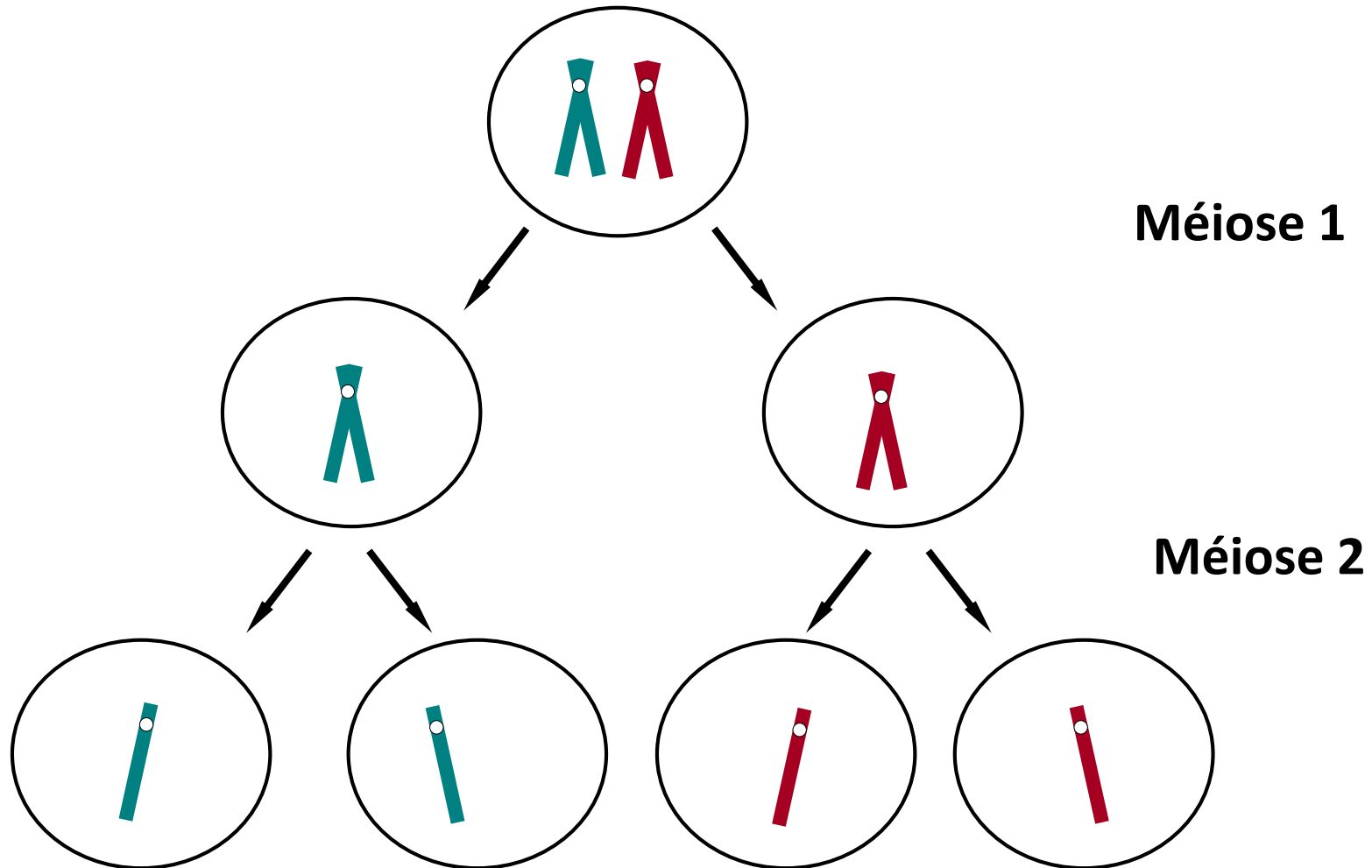


Rappels : la méiose

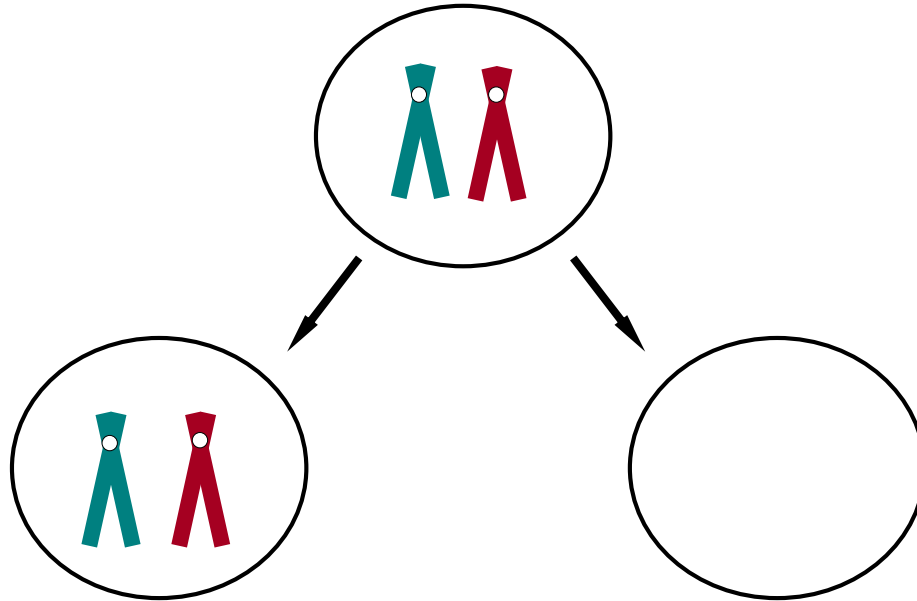


Méiose 1

Rappels : la méiose

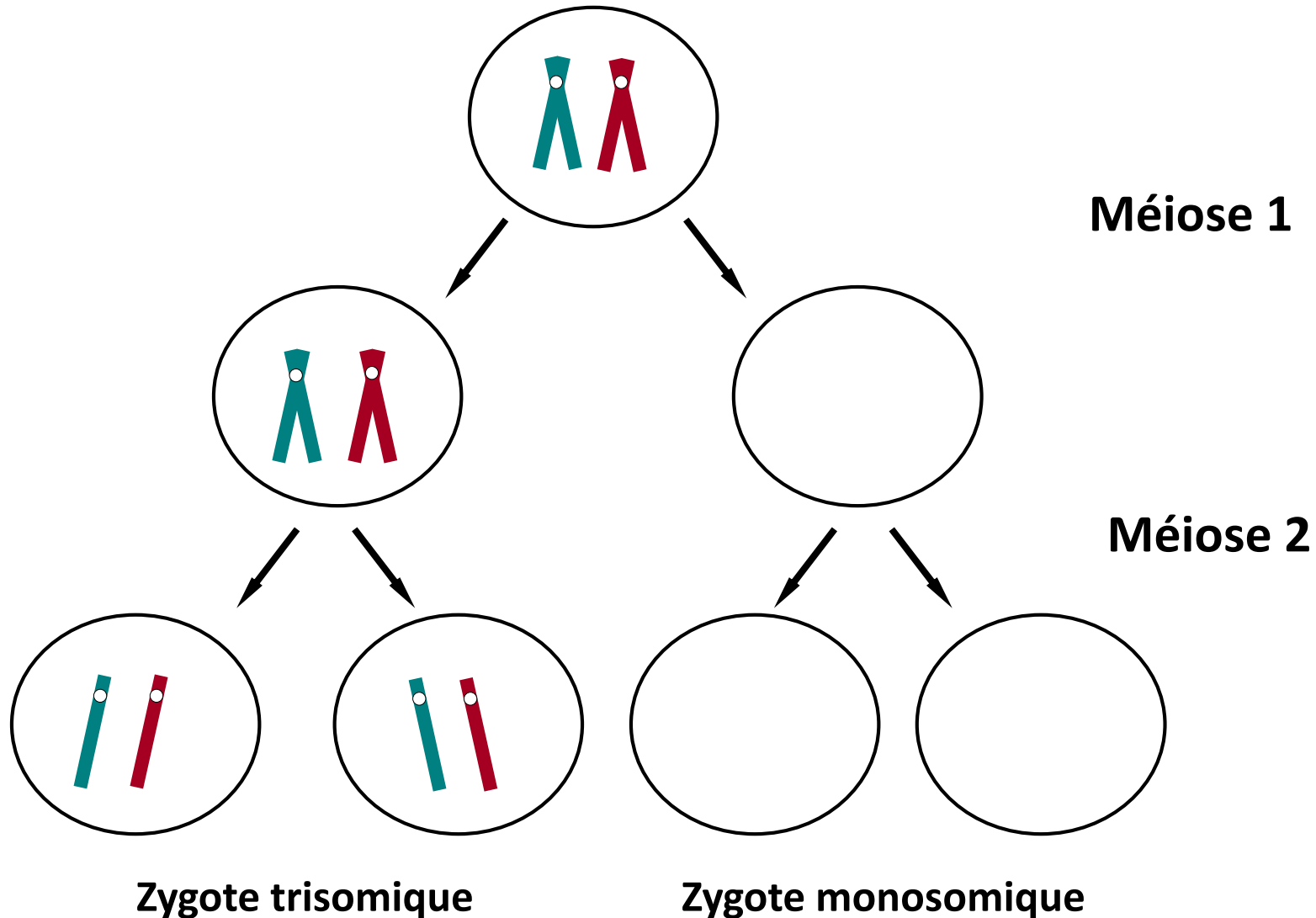


Non-disjonction méiotique en méiose 1

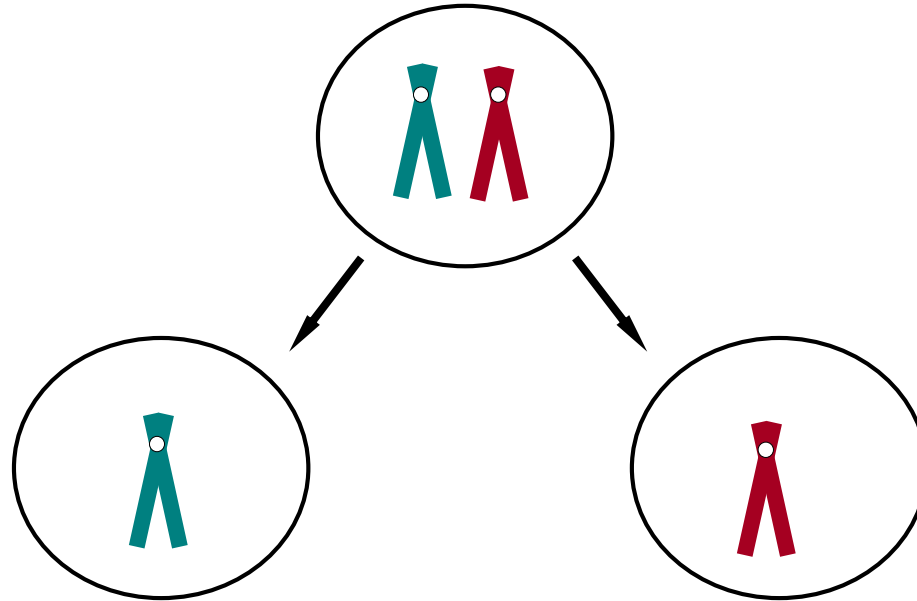


Méiose 1

Non-disjonction méiotique en méiose 1

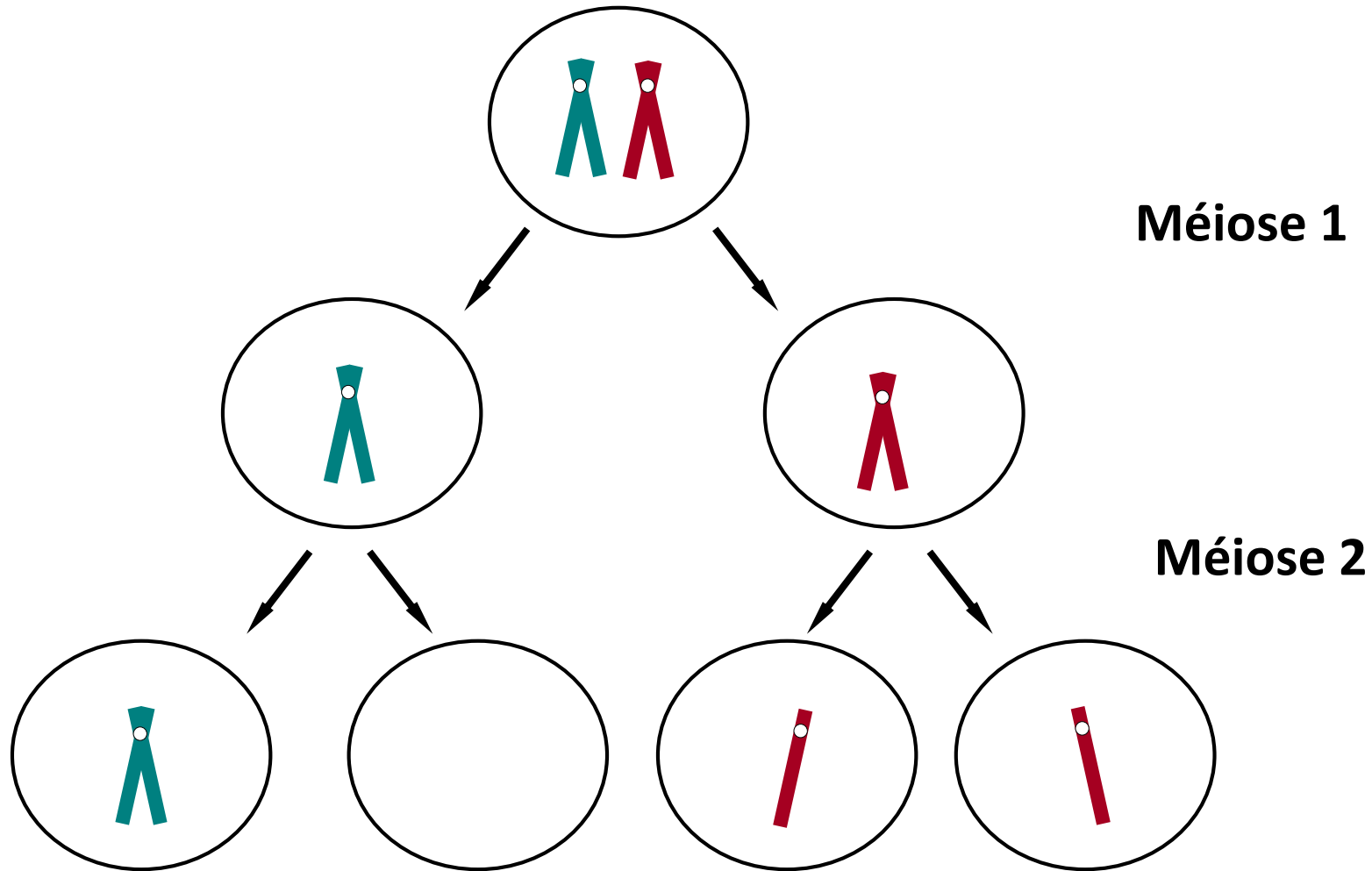


Non-disjonction méiotique en méiose 2



Méiose 1

Non-disjonction méiotique en méiose 2



Méiose 1

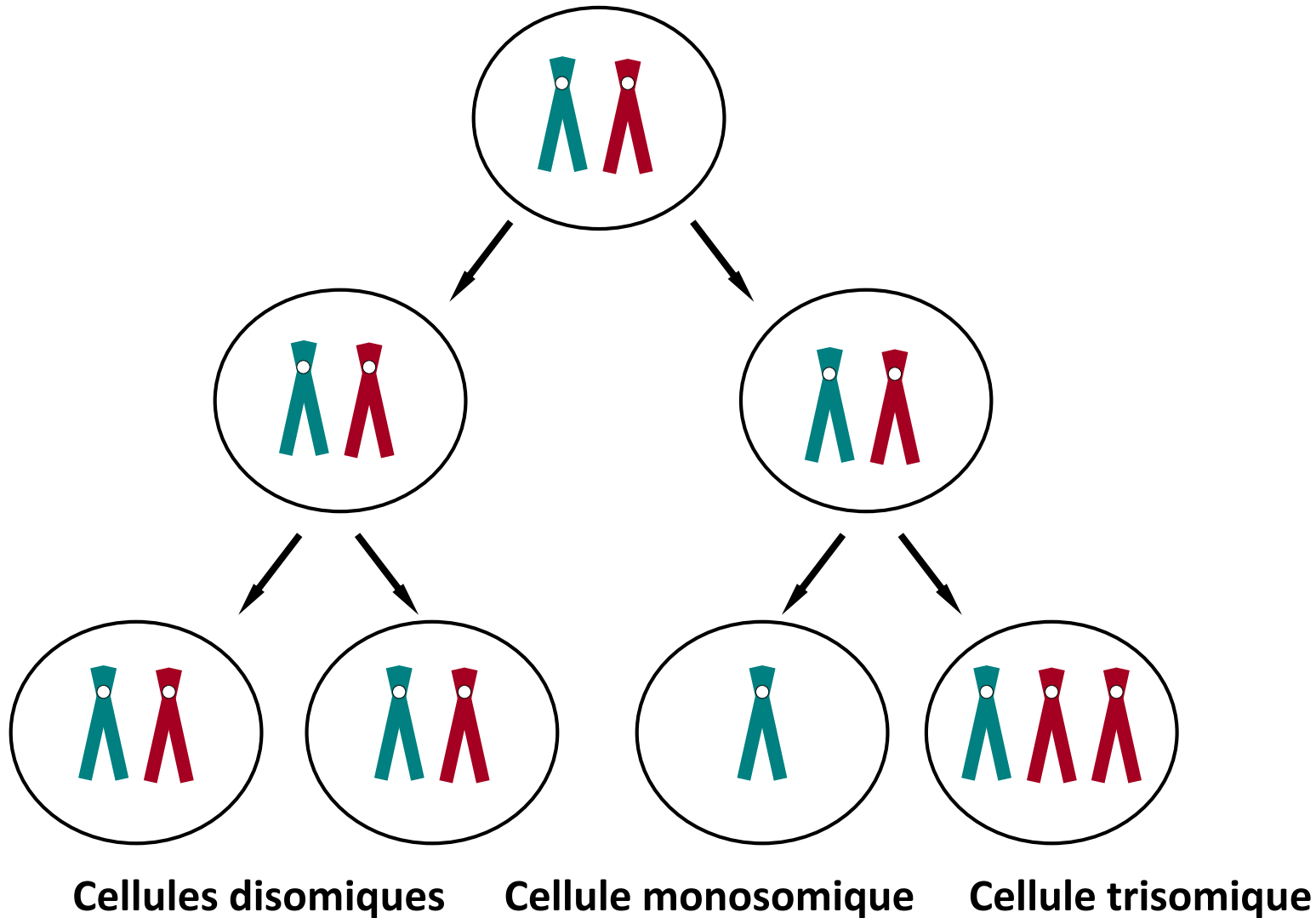
Méiose 2

Zygote trisomique Zygote monosomique Zygotés disomiques

Mécanisme de formation des aneuploïdies

- **Non-disjonction** : anomalie de la ségrégation d'une paire de chromosomes homologues
 - Non-disjonction **méiotique** (pré-zygotique)
 - anomalie **homogène** = présente dans toutes les cellules de l'organisme
 - NB : phénomène favorisé par l'âge maternel*
 - Non-disjonction **mitotique** (post-zygotique)
 - anomalie en **mosaïque** = présente dans une proportion des cellules (coexistence de ≥ 2 clones cellulaires issus du même zygote)

Non-disjonction mitotique



Anomalies du nombre de chromosomes

- **Aneuploïdie** : anomalie du nombre de chromosomes caractérisée par la **présence d'un chromosome en plus ou en moins du jeu chromosomique diploïde normal**
 - **Trisomie** : excès d'un chromosome → 47 chr.
 - **Monosomie** : perte d'un chromosome → 45chr.
- **Polyploïdie** : **nombre anormal de lot haploïde entier**
 - Exemples :
 - triploïdies = 3×23 chr ; 69,XXX ou 69,XXY ou 69,XYY ; 17% des FC
 - tétraploïdies = 4×23 chr ; 6% des FC
 - Mécanisme de formation : accident de fécondation

Exemples de polyploidie



Exemples de polyploïdie



69,XXX

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
 - Chromosome en anneau
 - Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
 - Isochromosome
 - +/- dicentrique
 - Duplication
 - En tandem
 - En miroir
 - Petit marqueur surnuméraire

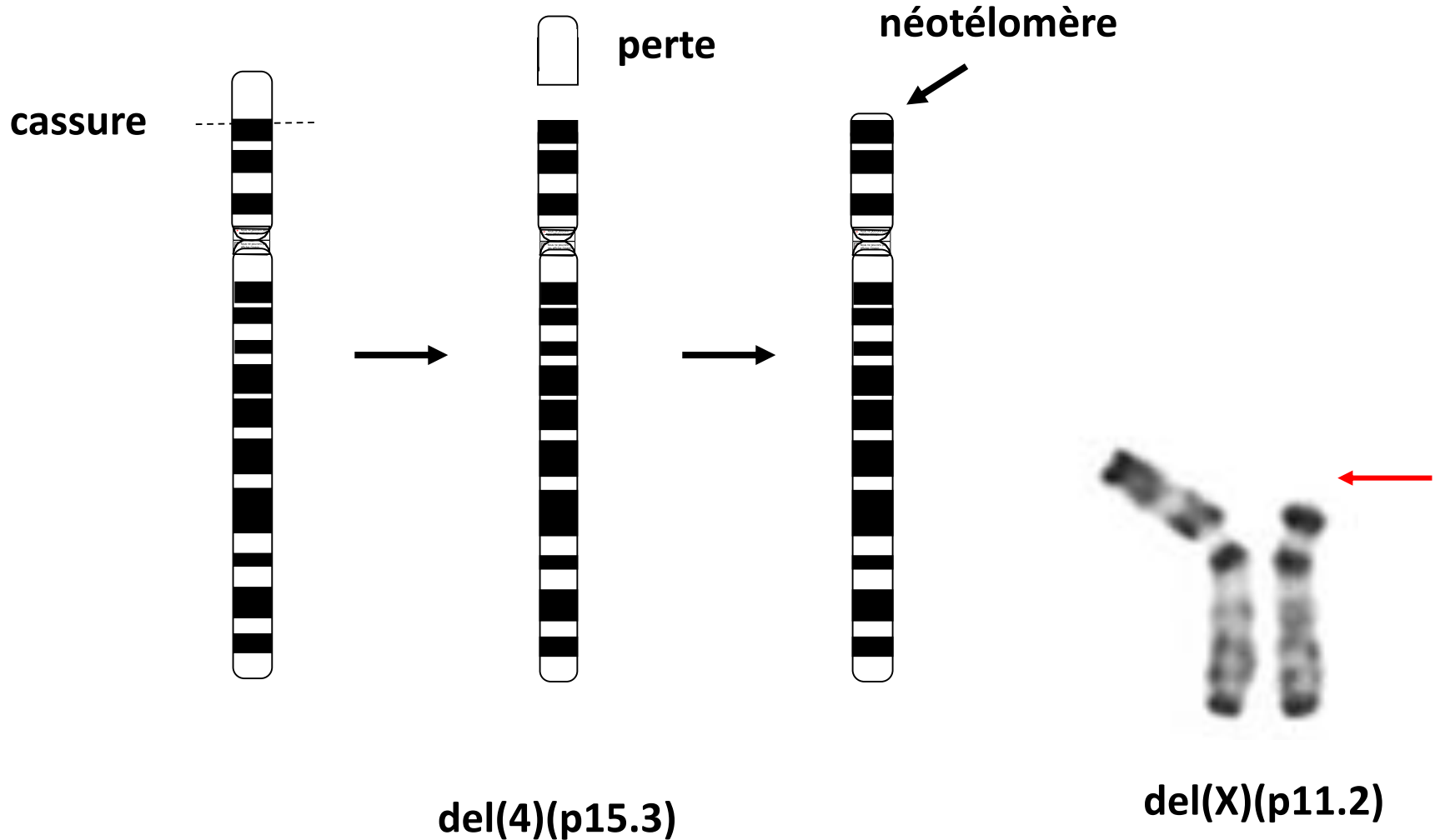
Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
 - Chromosome en anneau
 - Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
 - Isochromosome
 - +/- dicentrique
 - Duplication
 - En tandem
 - En miroir
 - Petit marqueur surnuméraire

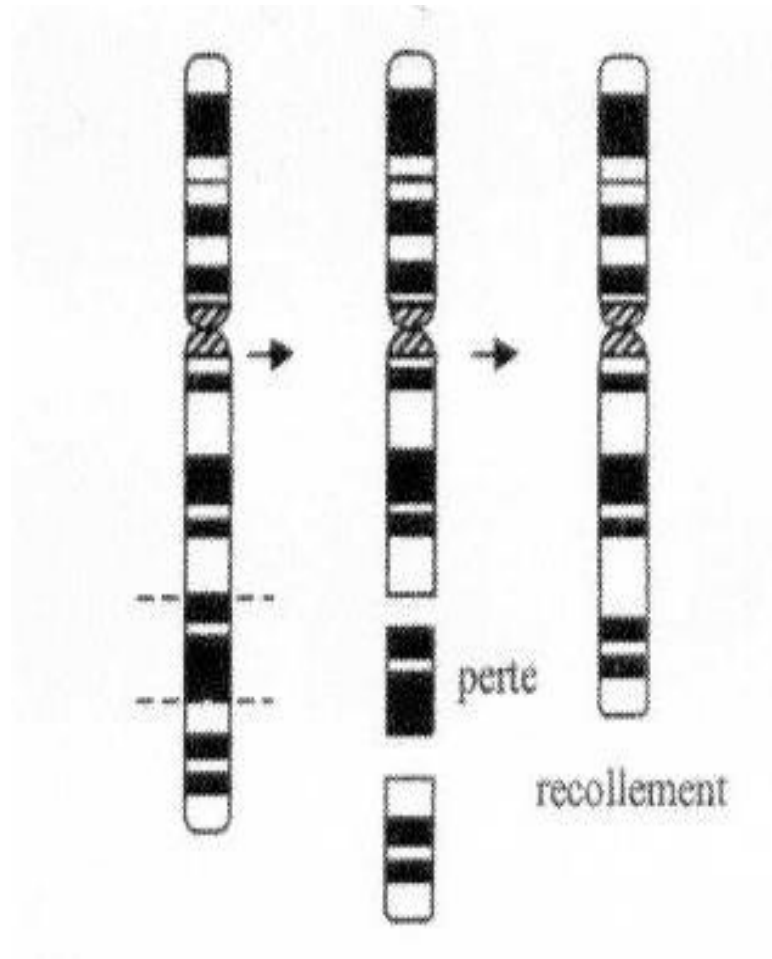
Anomalies de structure : del

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion (del)
 - **Terminale** : cassure suivie de la perte du segment distal
 - **Interstitielle** : 2 cassures suivies par la perte du segment intercalaire

Anomalies de structure : del terminale



Anomalies de structure : del interstitielle



del(7)(q31.1q32)

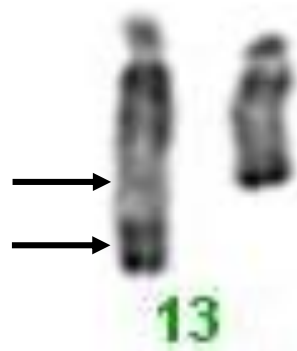
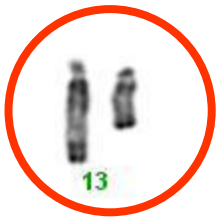
Anomalies de structure : del interstitielle



Anomalies de structure : del interstitielle



Anomalies de structure : del interstitielle



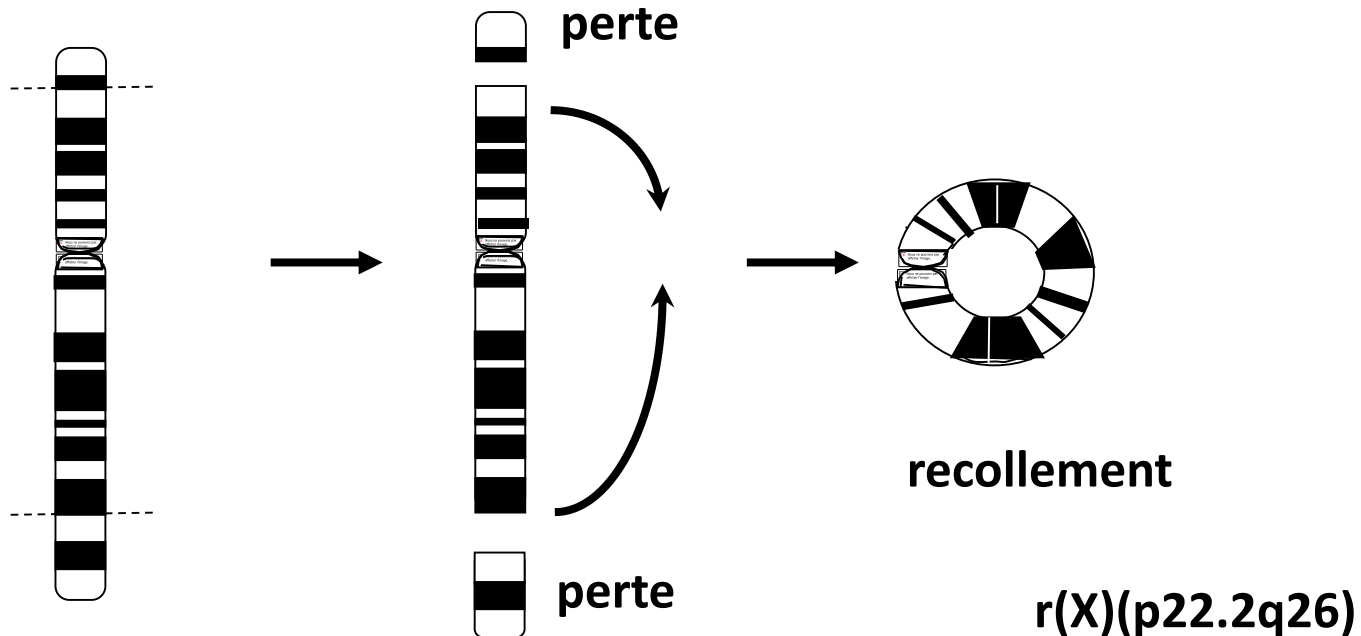
46,XX,del(13)(q21q33)

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
 - Chromosome en anneau
 - Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
 - Isochromosome
 - +/- dicentrique
 - Duplication
 - En tandem
 - En miroir
 - Petit marqueur surnuméraire

Anomalies de structure : ring

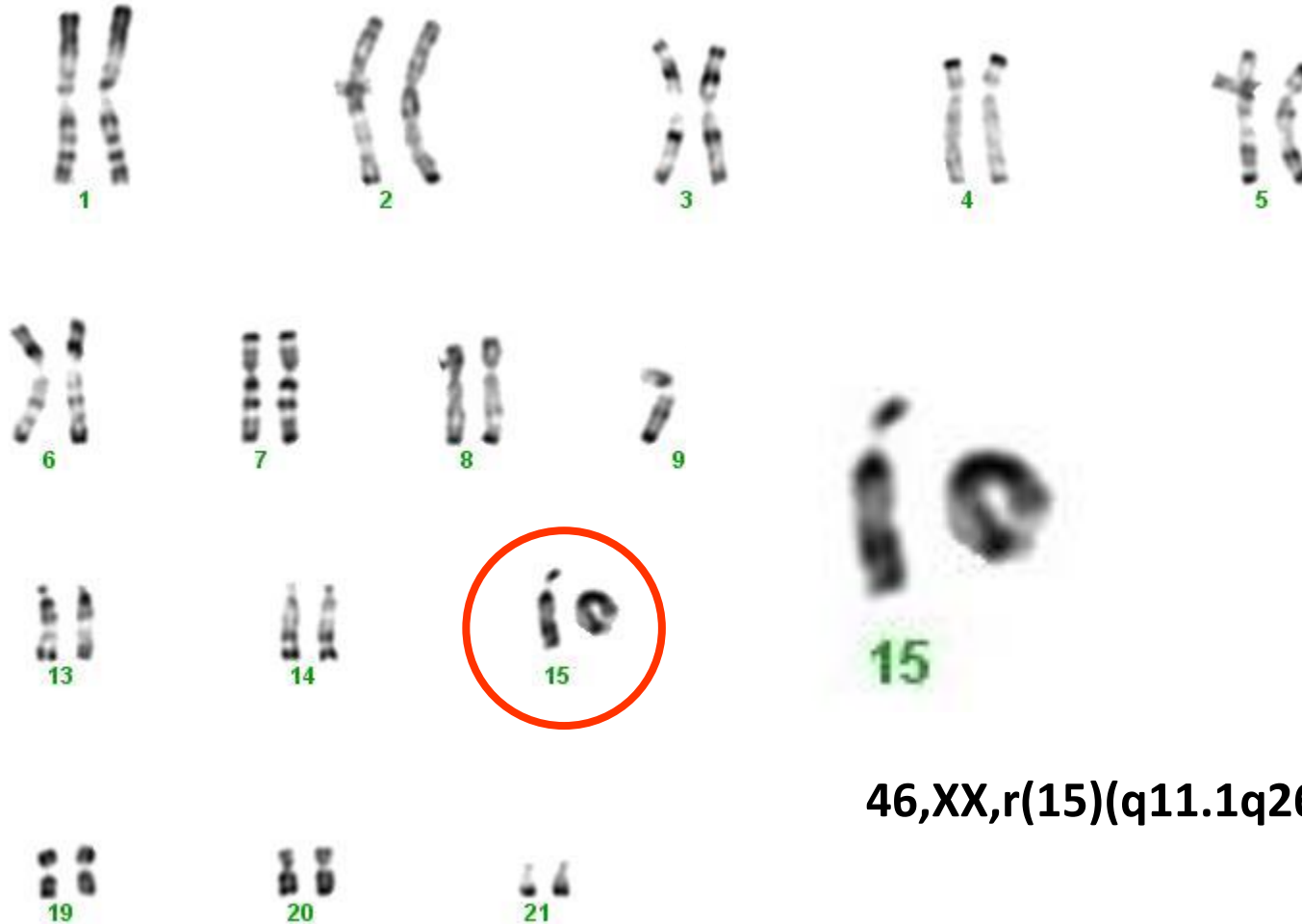
- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Chromosome en **anneau** (r) : **cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivi du recollement et de la perte des segments distaux**



Anomalies de structure : ring



Anomalies de structure : ring



46,XX,r(15)(q11.1q26.2)

Anomalies de structure

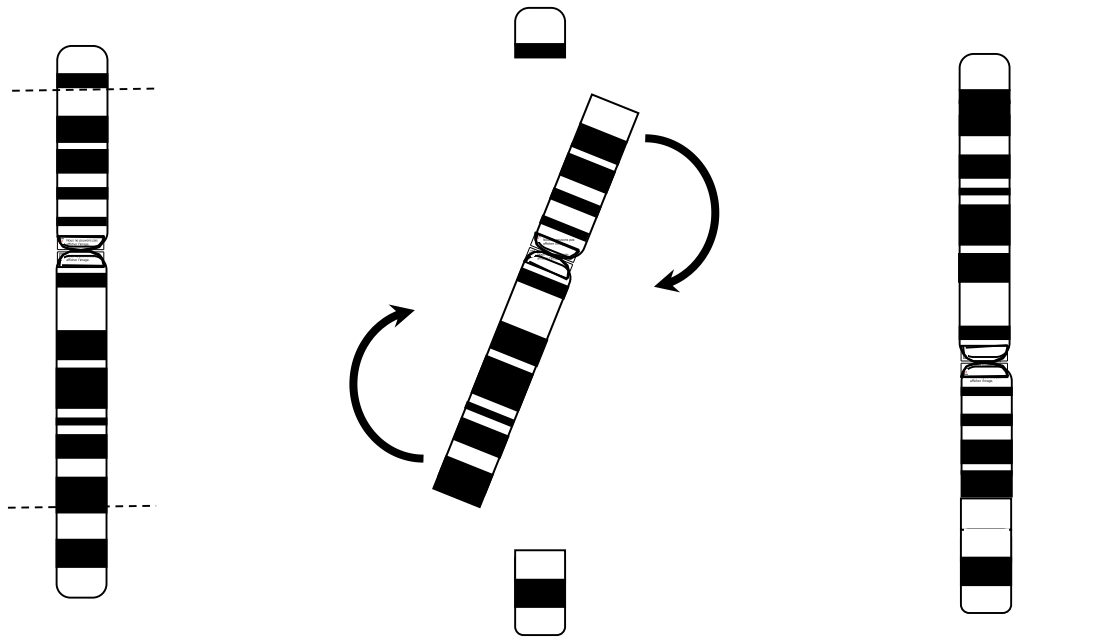
- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
 - Chromosome en anneau
 - Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
 - Isochromosome
 - +/- dicentrique
 - Duplication
 - En tandem
 - En miroir
 - Petit marqueur surnuméraire

Anomalies de structure : inv

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Inversion (inv)
 - **Péricentrique** : deux points de cassure **de part et d'autre du centromère**
 - changement de l'indice centromérique*
 - **Paracentrique** : deux points de cassure **sur le même bras**
 - conservation de l'indice centromérique*

* *Indice centromérique = $p / (p+q)$*

Anomalies de structure : inv péricentrique



recollement

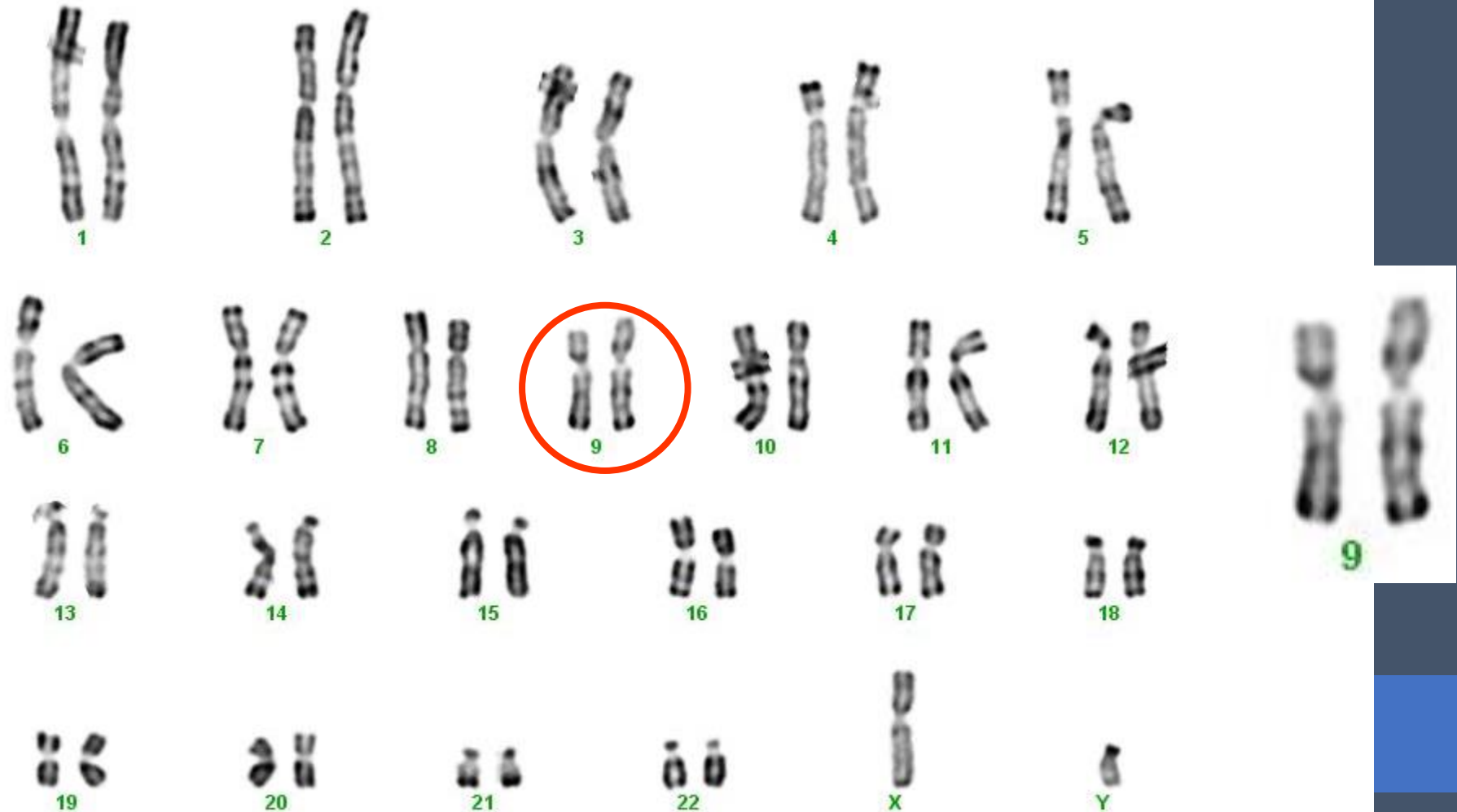
inv(X)(p22.2q26)

Anomalies de structure : inv péricentrique



46,XY,inv(10)(p15.3q23.2)

Anomalies de structure : inv péricentrique



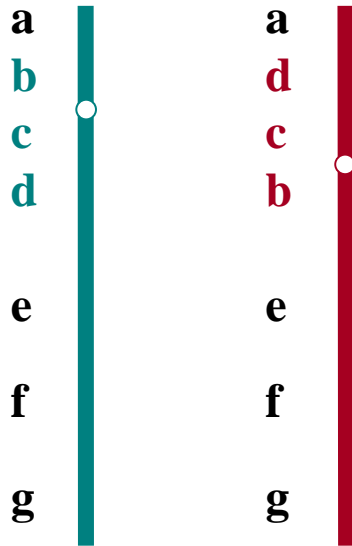
46,XY,inv(9qh)

Anomalies de structure : inv péricentrique

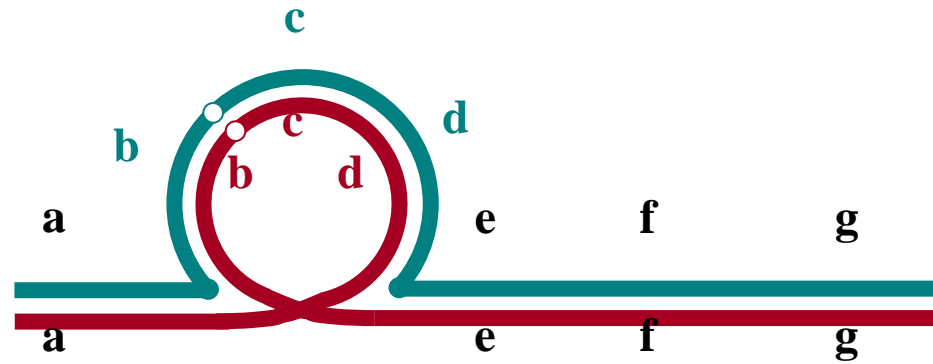
- pas d'effet phénotypique
- risque de formation de gamètes déséquilibrés
***aneusomie** : anomalie chromosomique résultant d'une délétion ou d'une duplication partielle d'un segment chromosomique, due à une réorganisation anormale lors de la méiose*
- circonstances de découverte:
 - Fausses Couches Spontanées
 - naissance(s) d'enfant(s) polymalformé(s)
 - stérilité masculine ou hypofertilité
 - découverte fortuite (transmission sans manifestation sur plusieurs générations)

Anomalies de structure : inv péricentrique

observation

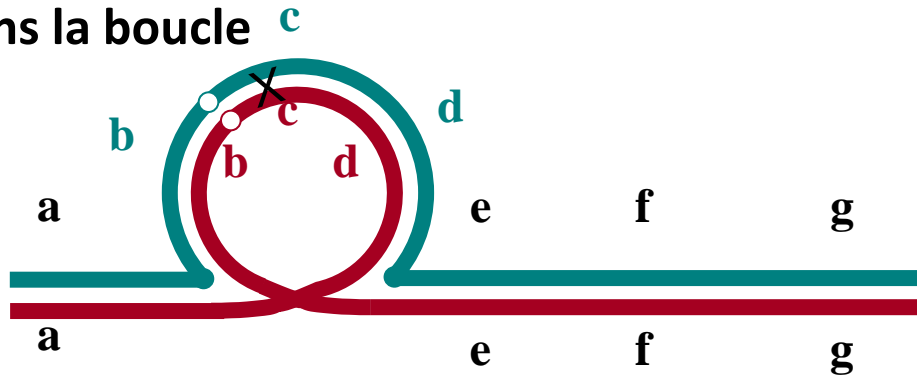


pachytène



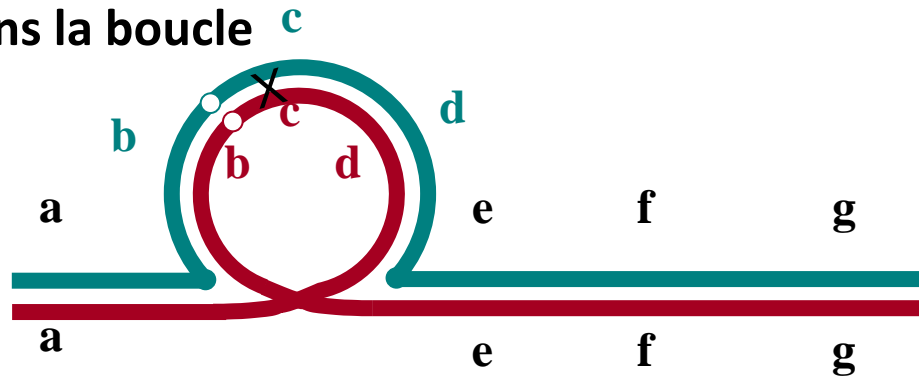
Anomalies de structure : inv péricentrique

crossing-over dans la boucle c

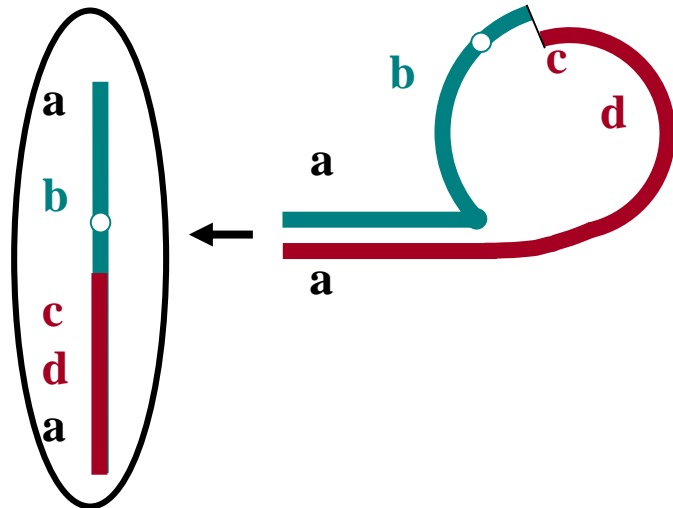


Anomalies de structure : inv péricentrique

crossing-over dans la boucle c



gamète

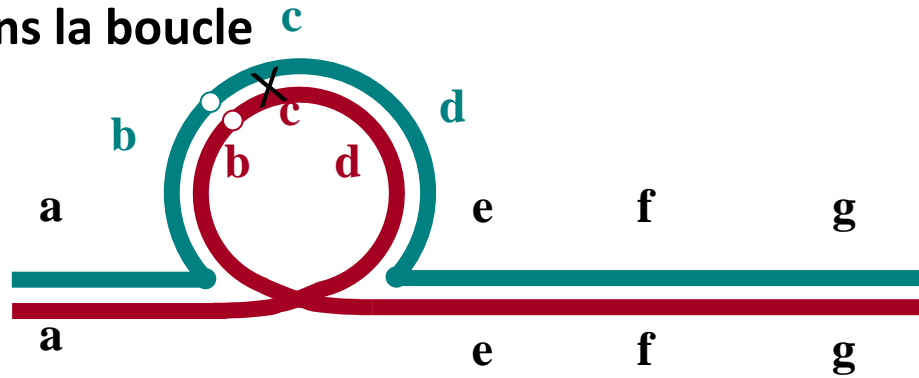


dup(a)

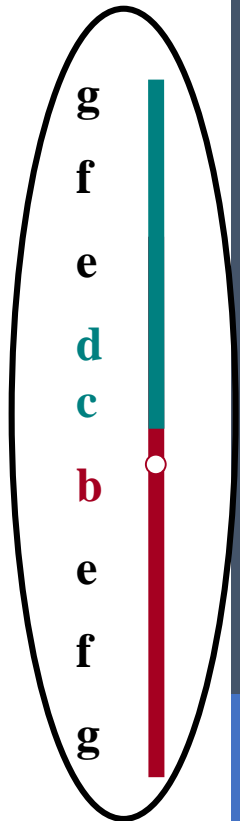
del(e,f,g)

Anomalies de structure : inv péricentrique

crossing-over dans la boucle

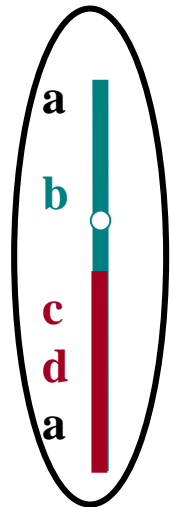


gamète

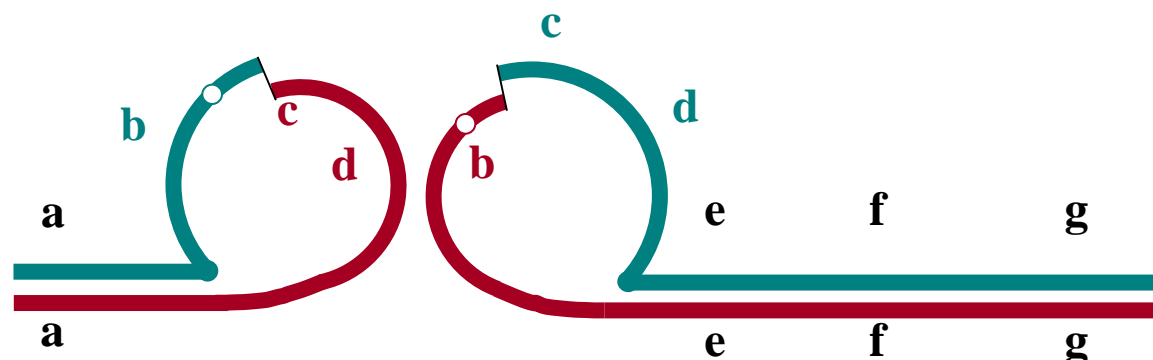


dup(e,f,g)
del(a)

gamète

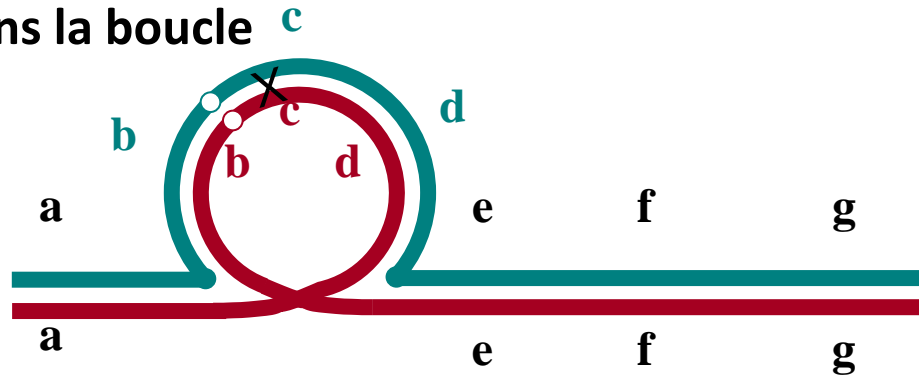


dup(a)
del(e,f,g)

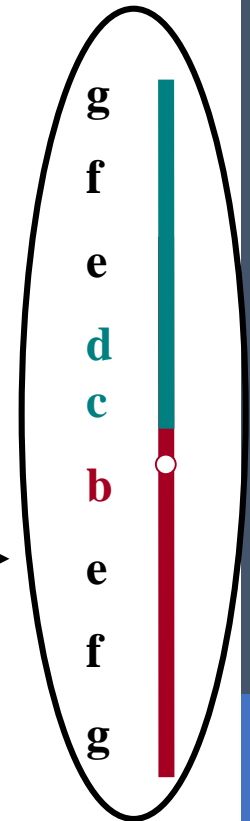


Anomalies de structure : inv péricentrique

crossing-over dans la boucle c

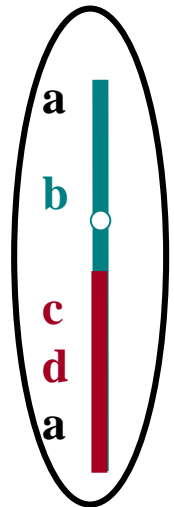


gamète



dup(e,f,g)
del(a)

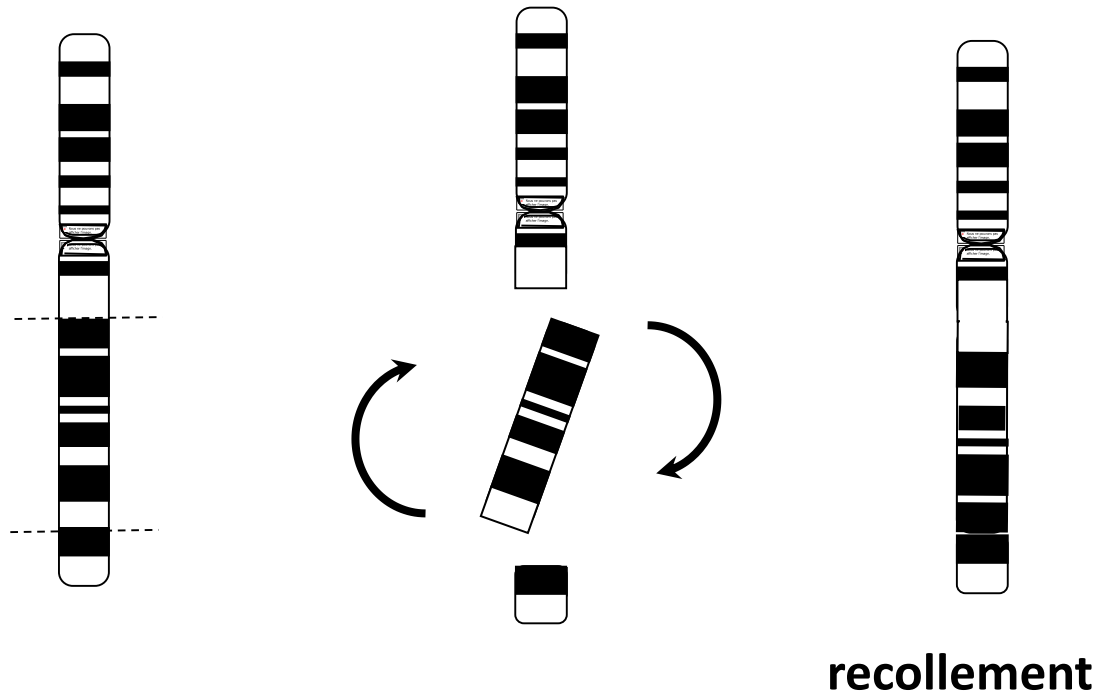
gamète



dup(a)
del(e,f,g)

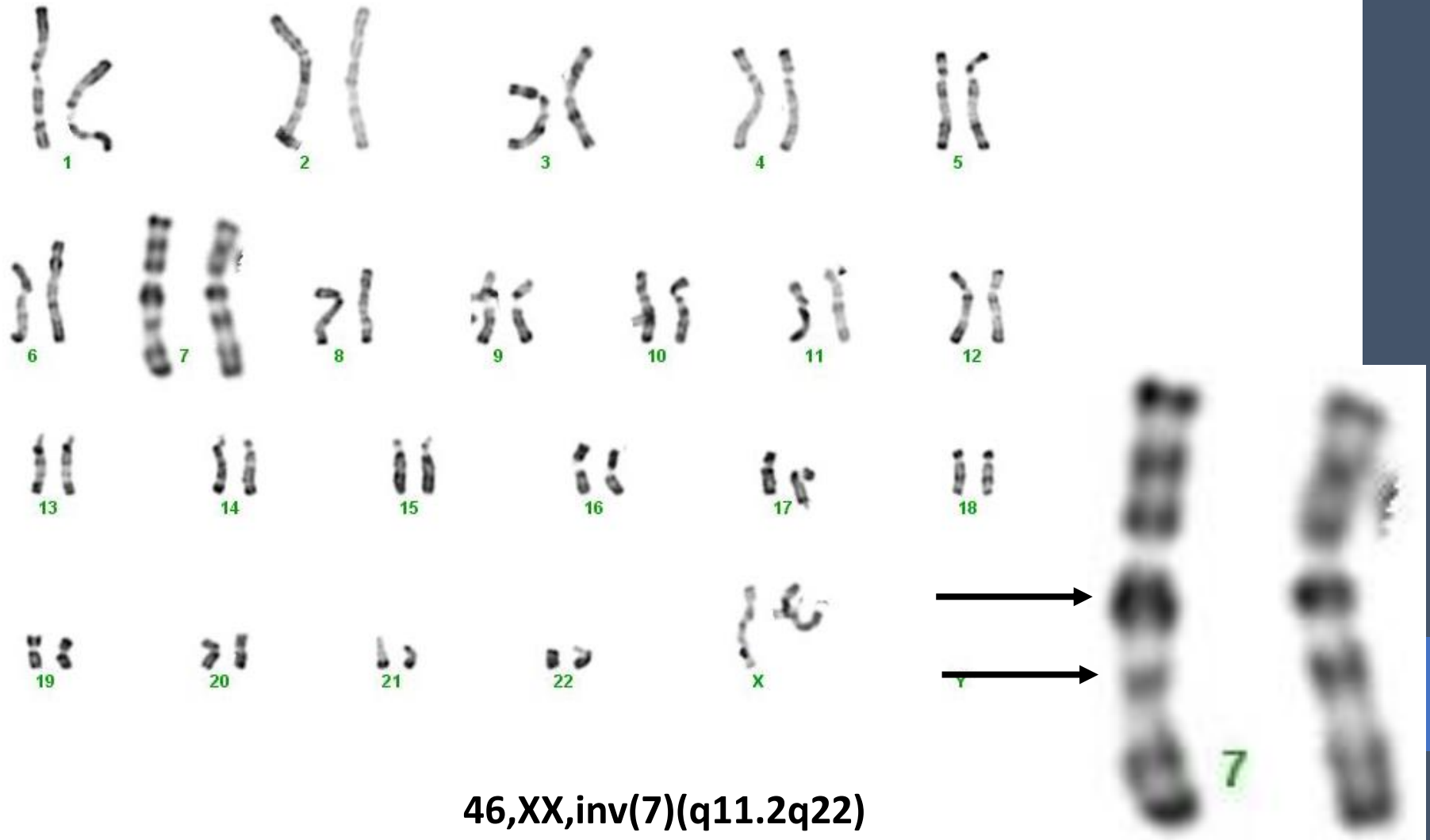
**aneusomie de
recombinaison**

Anomalies de structure : inv paracentrique



inv(X)(q21q27)

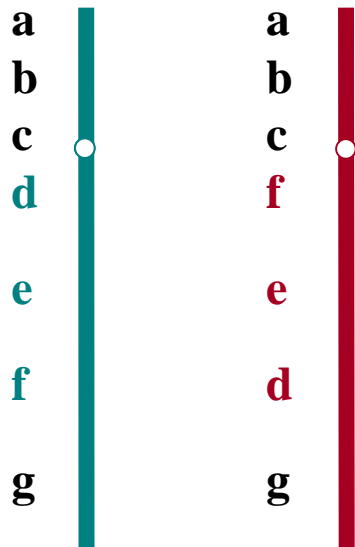
Anomalies de structure : inv paracentrique



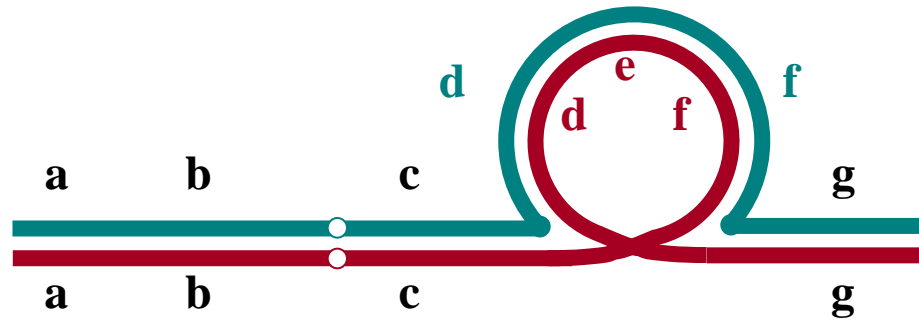
46,XX,inv(7)(q11.2q22)

Anomalies de structure : inv paracentrique

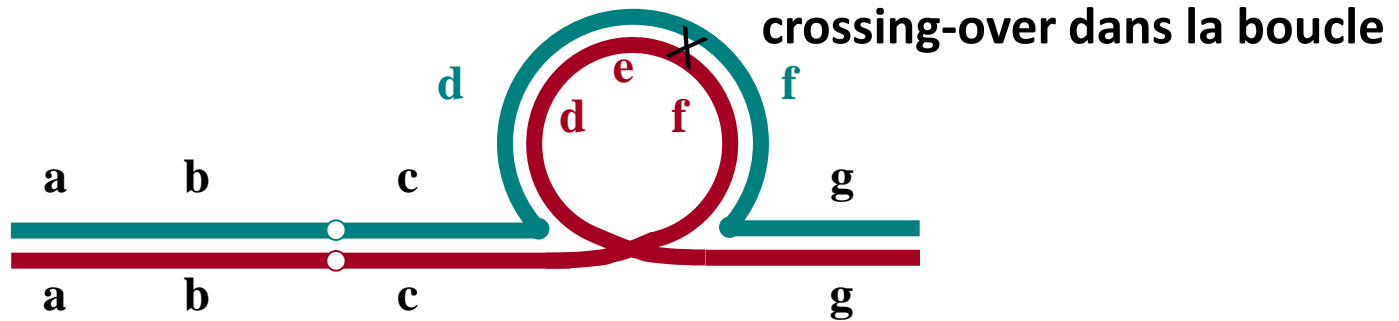
observation



pachytène



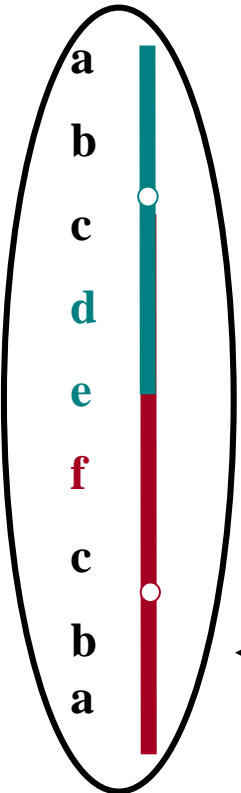
Anomalies de structure : inv paracentrique



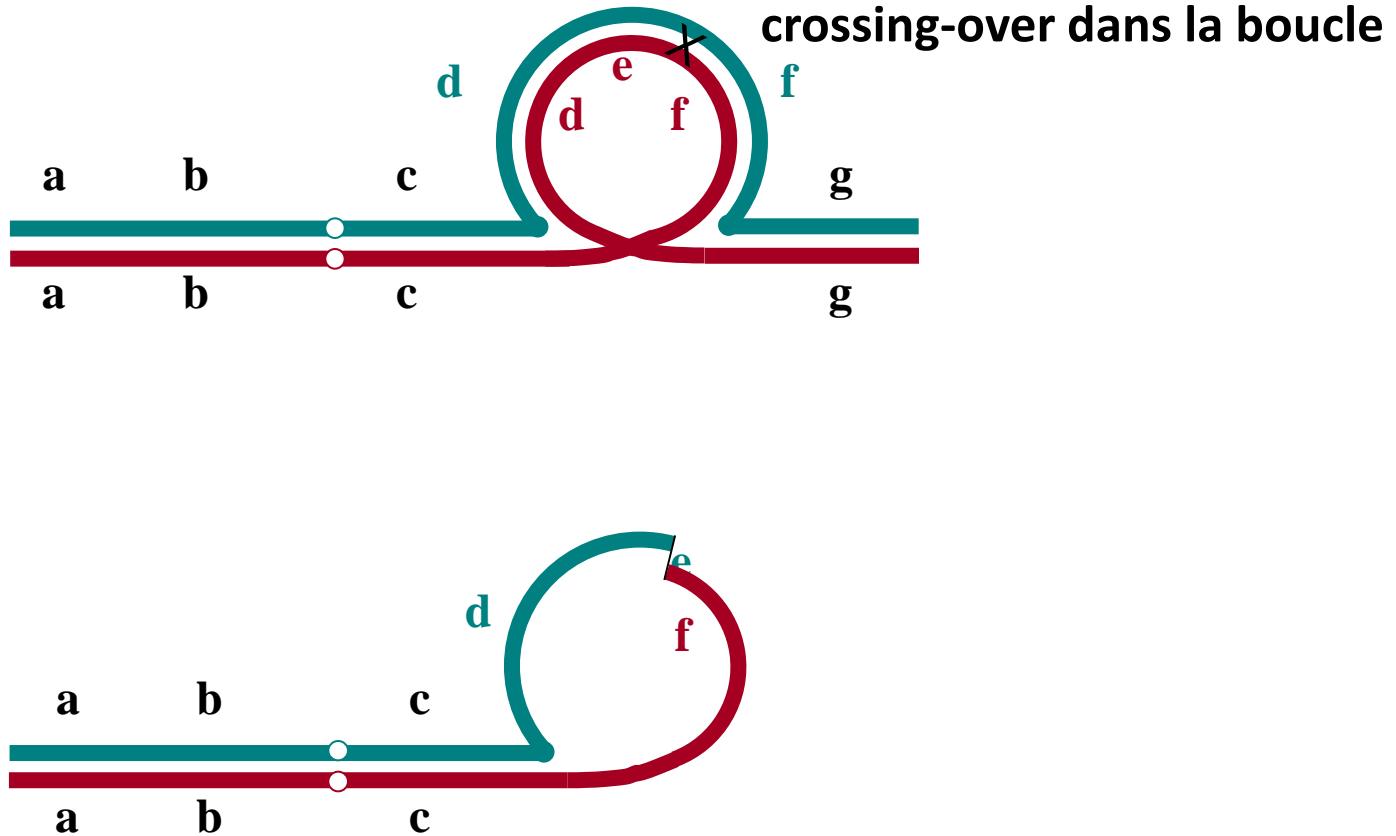
e

Anomalies de structure : inv paracentrique

gamète

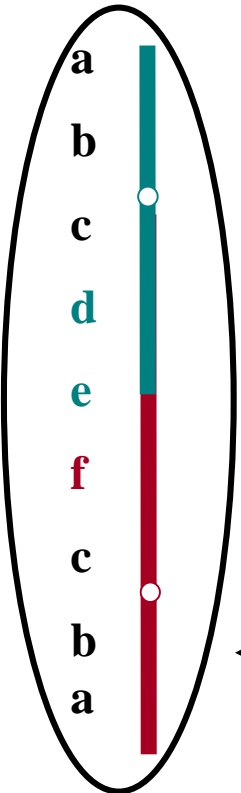


dicentrique
dup(a,b,c)
del(g)

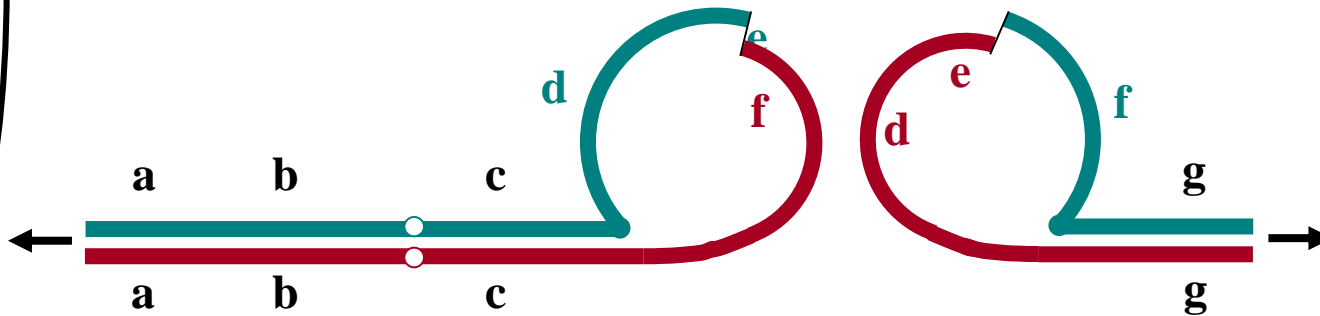
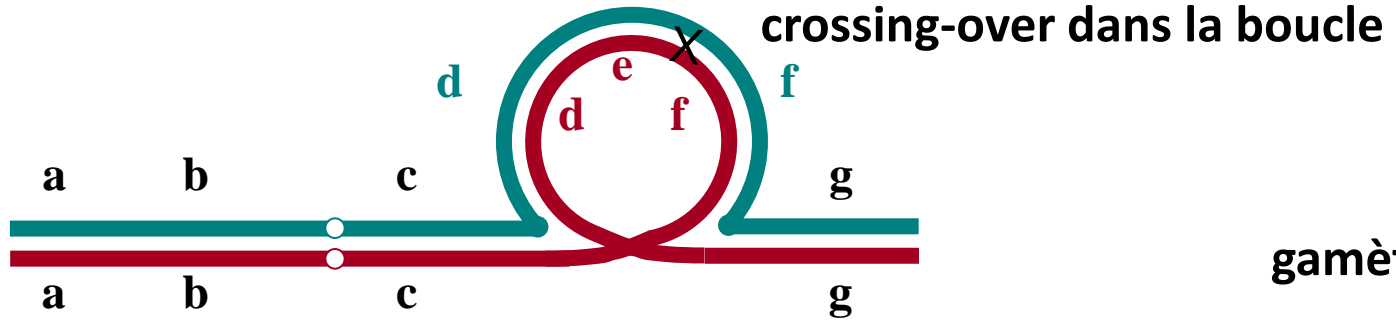


Anomalies de structure : inv paracentrique

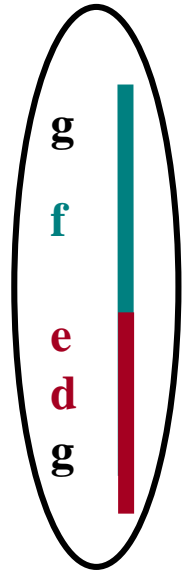
gamète



dicentrique
dup(a,b,c)
del(g)



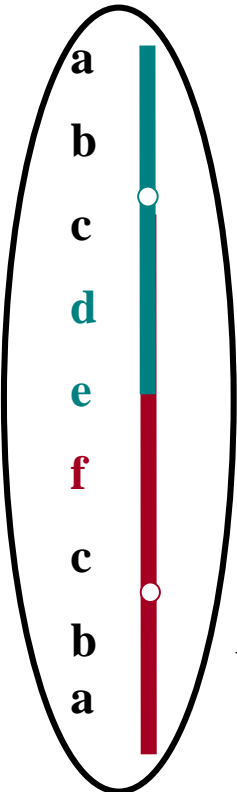
gamète



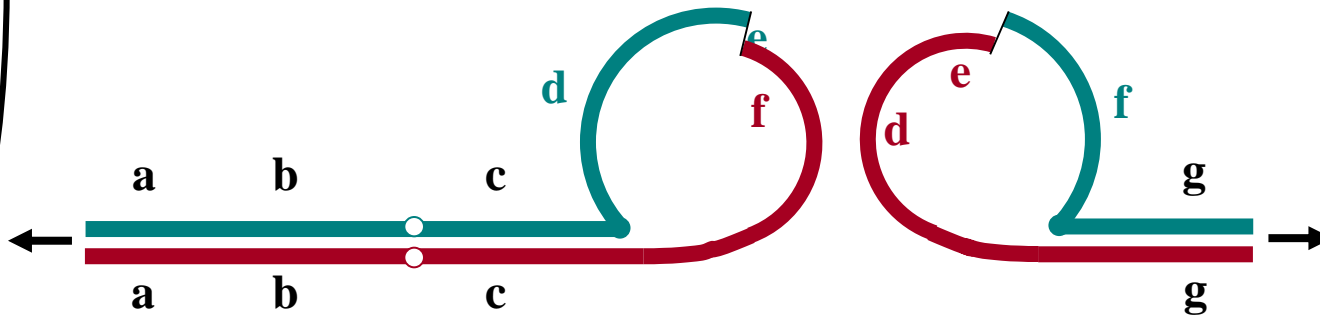
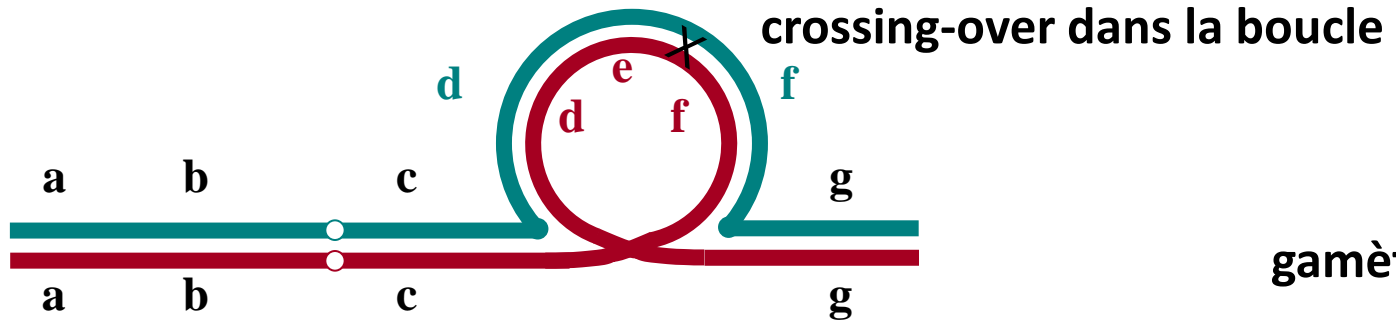
acentrique
del(a,b,c)
dup(g)

Anomalies de structure : inv paracentrique

gamète

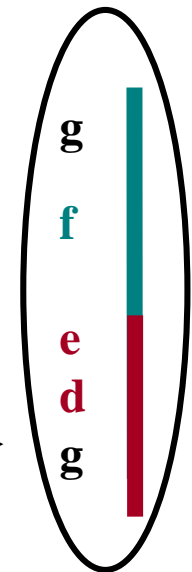


dicentrique
dup(a,b,c)
del(g)



aneusomie de recombinaison

gamète



acentrique
del(a,b,c)
dup(g)

Anomalies de structure

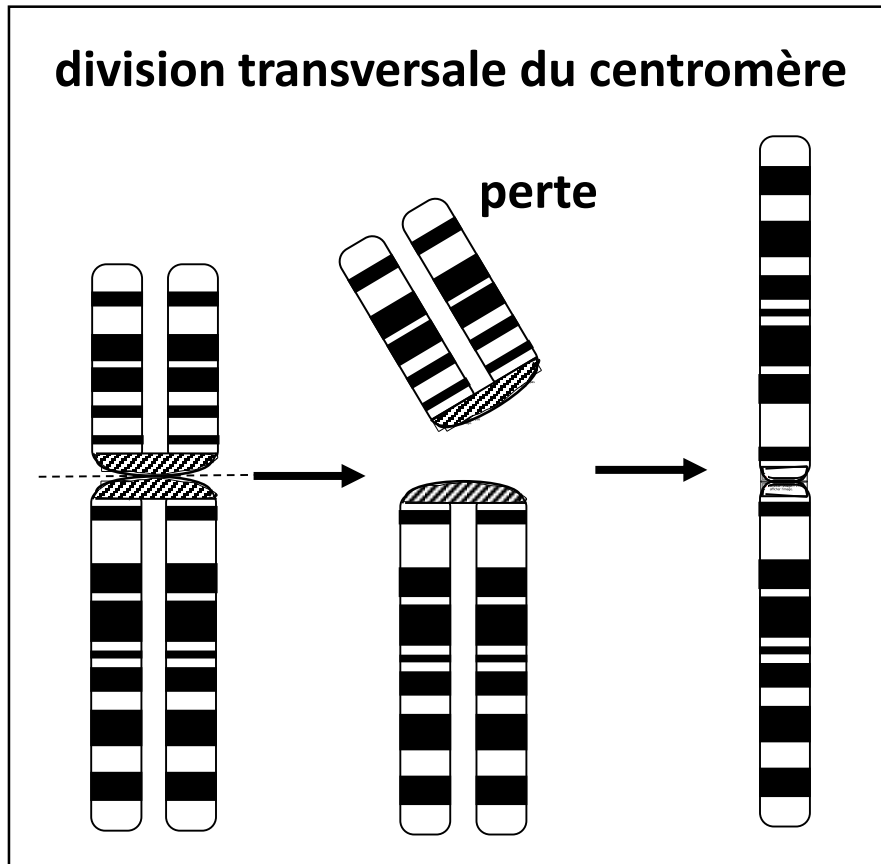
- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
 - Chromosome en anneau
 - Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
 - Isochromosome
 - +/- dicentrique
 - Duplication
 - En tandem
 - En miroir
 - Petit marqueur surnuméraire

Anomalies de structure : i

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - **Isochromosome** (i) : chromosome formé de 2 bras longs ou de 2 bras courts avec perte de l'autre bras

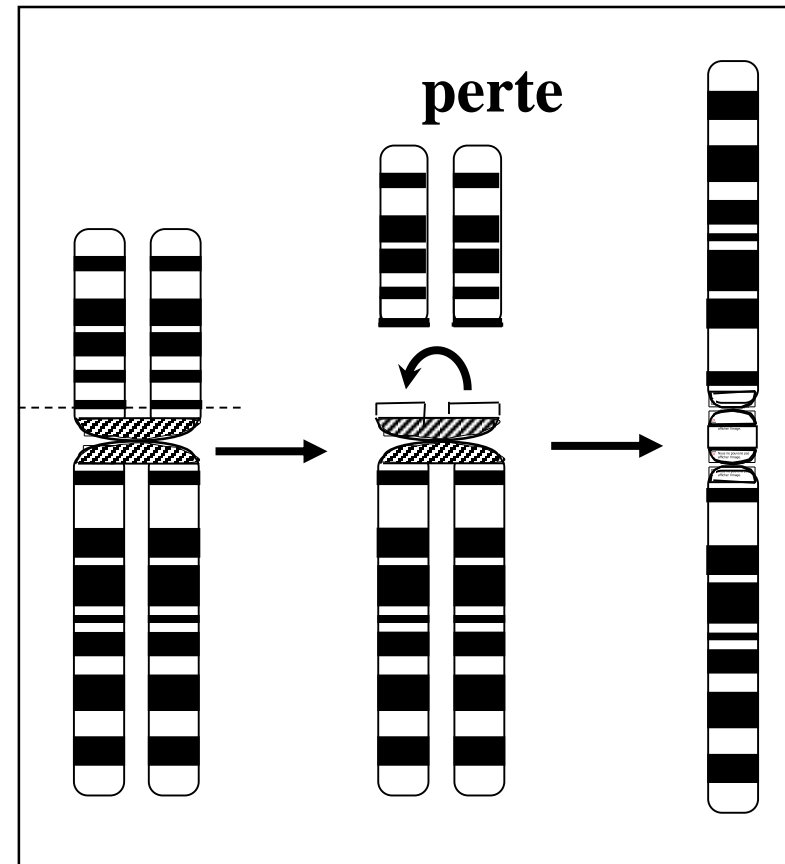
Anomalies de structure : i

monocentrique



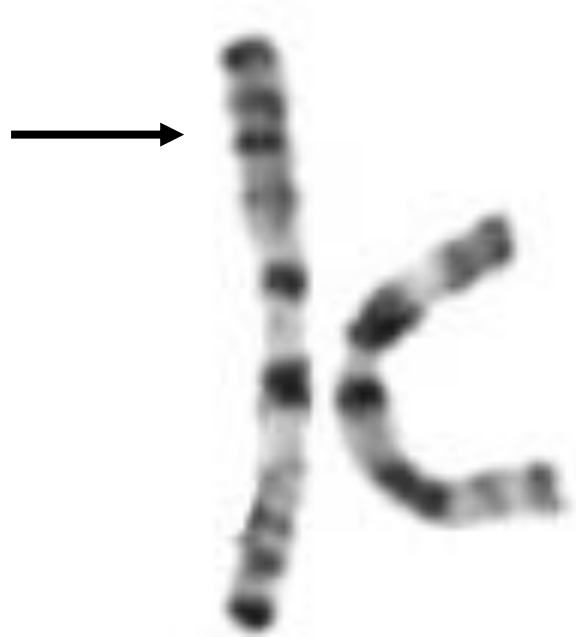
$i(X)(p11)$

dicentrique (dic)



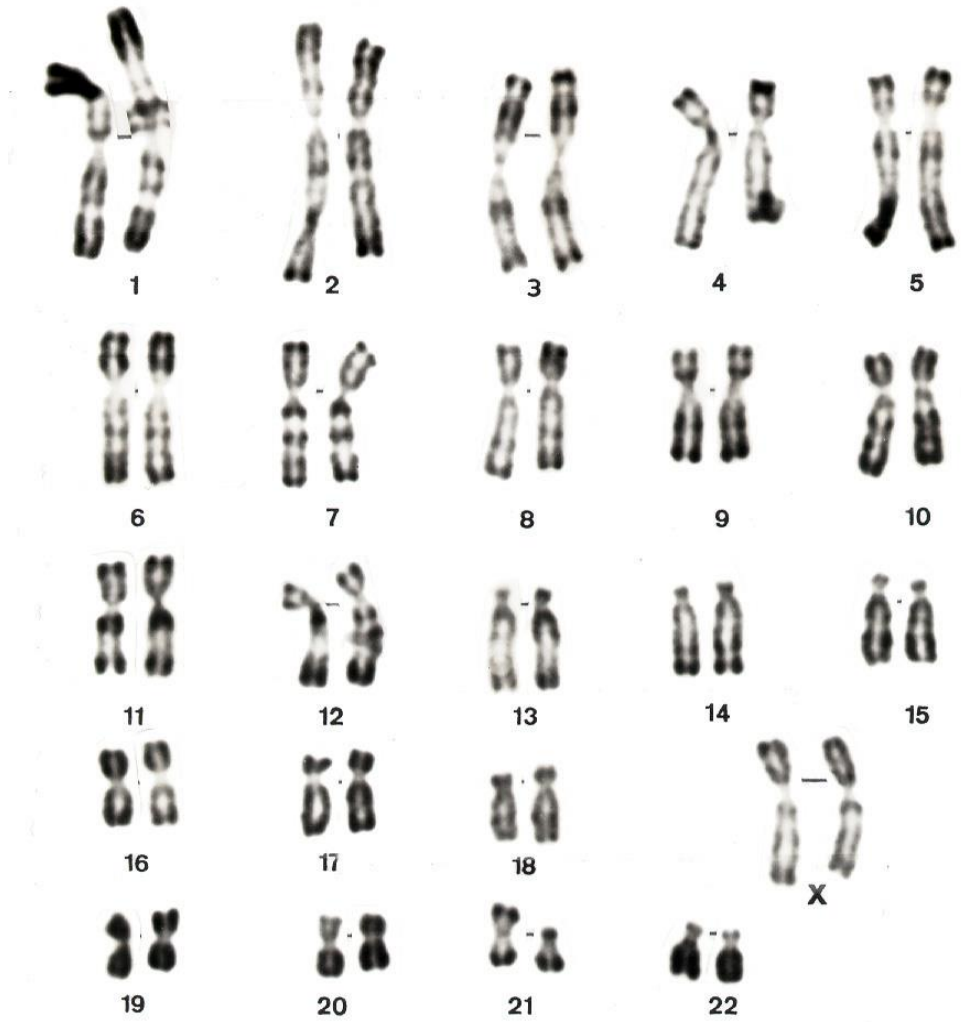
$idic(X)(p11)$

Anomalies de structure : i

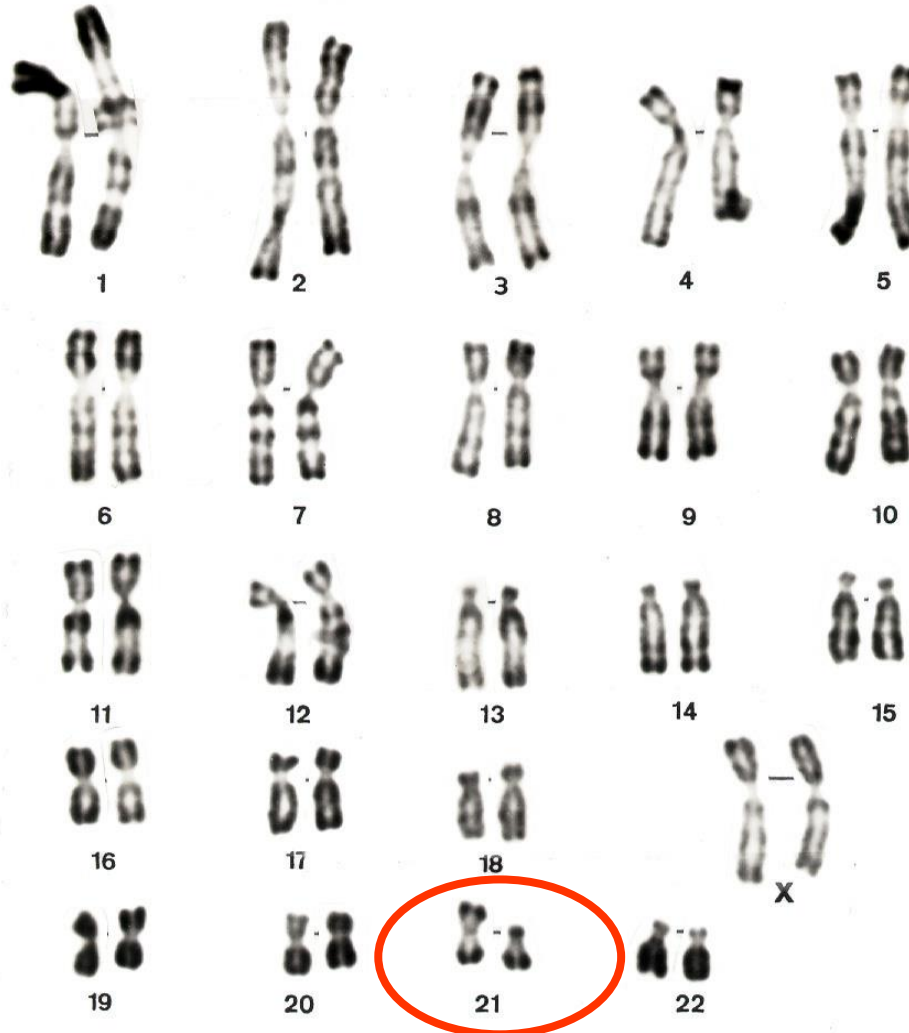


i(X)(q10)

Anomalies de structure : i



Anomalies de structure : i



46,XX,i(21)(q10)

→ T21

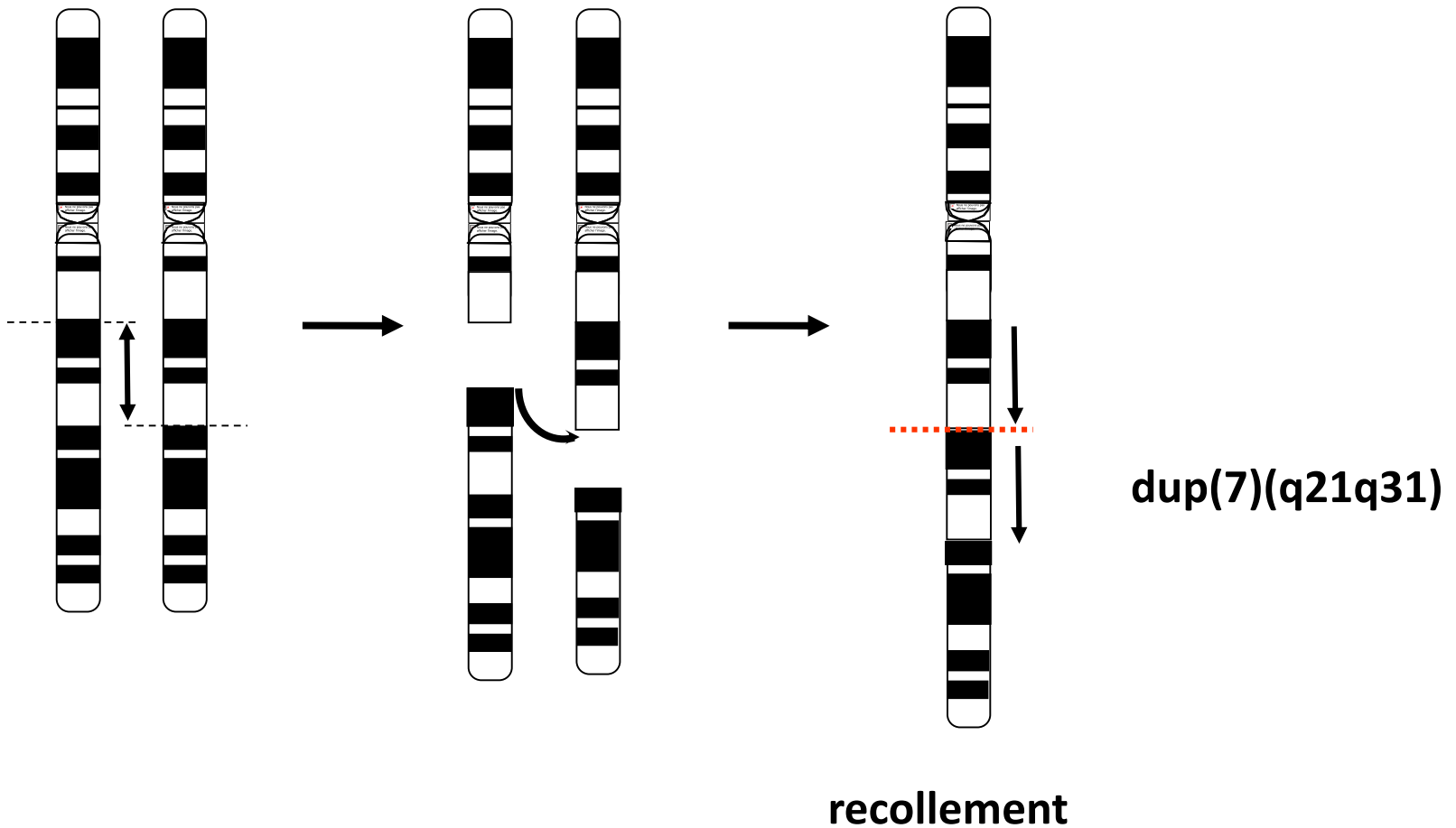
Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
 - Chromosome en anneau
 - Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
 - Isochromosome
 - +/- dicentrique
 - Duplication
 - En tandem
 - En miroir
 - Petit marqueur surnuméraire

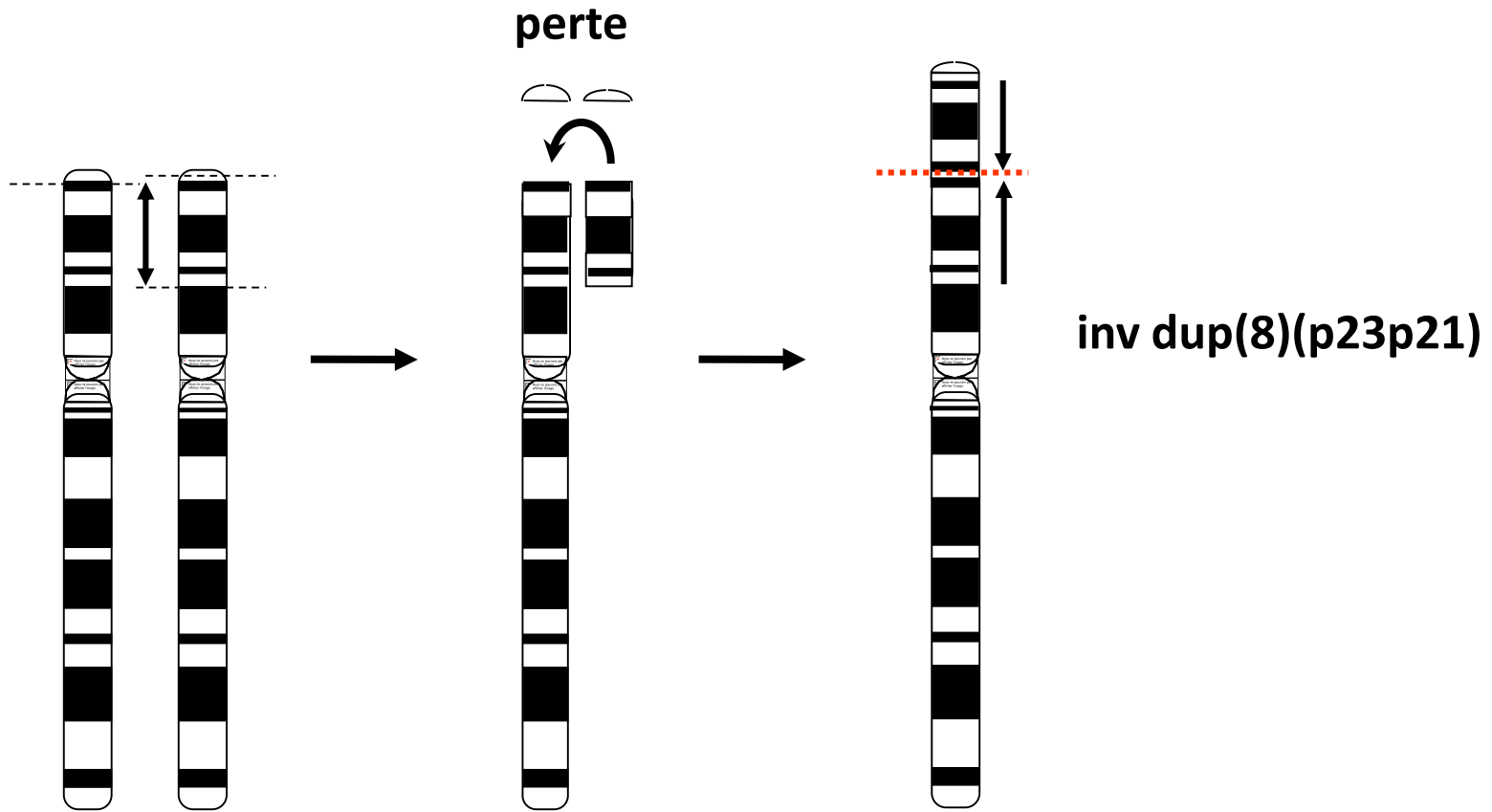
Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - **Duplication** :
 - En **tandem** : même orientation
 - En **miroir** : orientation inverse

Anomalies de structure : dup en tandem



Anomalies de structure : dup en miroir



Anomalies de structure : dup en miroir



46,XY,dup(15)(q11q12)

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
 - Chromosome en anneau
 - Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
 - Isochromosome
 - +/- dicentrique
 - Duplication
 - En tandem
 - En miroir
 - Petit marqueur surnuméraire

Anomalies de structure : mar

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - **Petit marqueur surnuméraire (mar) : présence d'un fragment chromosomique surnuméraire**
 - sa conséquence dépend de son contenu génique

Anomalies de structure : mar



47,XY,+mar

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 2 chromosomes
 - Translocation
 - Réciproque
 - Robertsonienne
 - Insertion

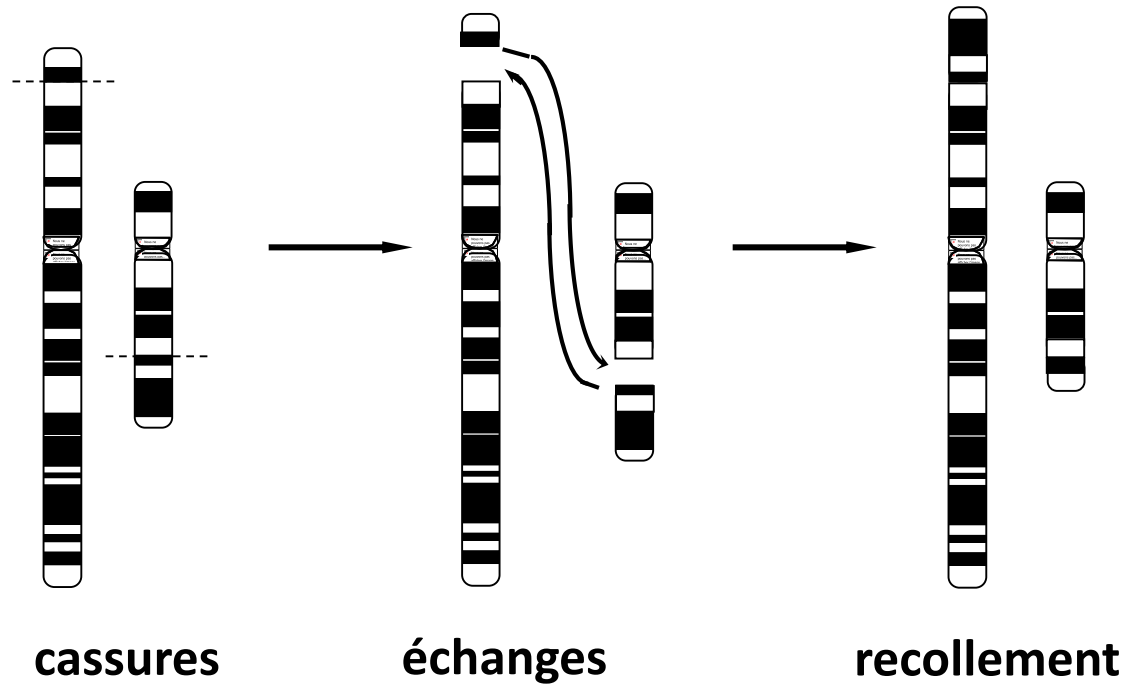
Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 2 chromosomes
 - Translocation
 - Réciproque
 - Robertsonienne
 - Insertion

Anomalies de structure : t

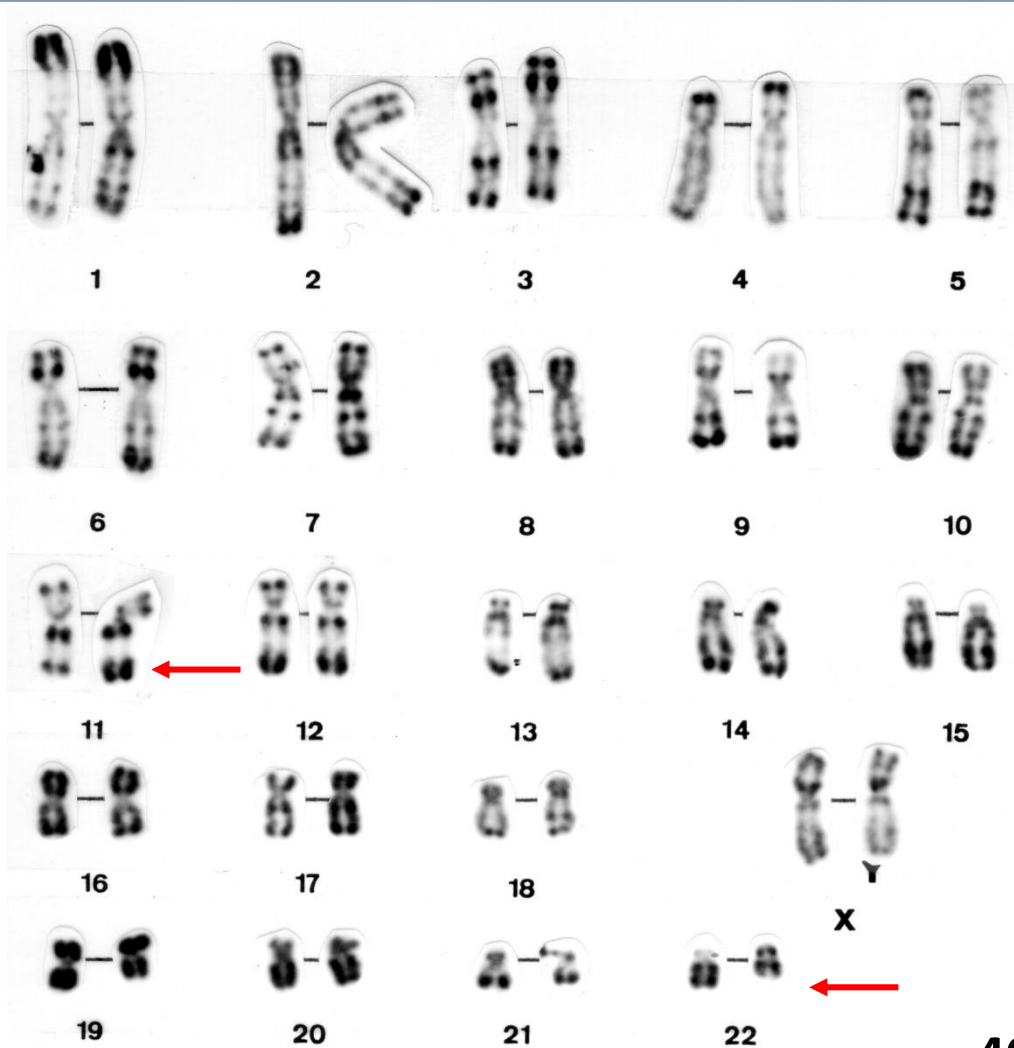
- Aberrations portant sur 2 chromosomes
 - Translocation (t)
 - **Réciproque** : cassures puis échanges des segments distaux entre 2 chromosome non homologues
 - **Robertsonienne** (rob) : translocation **impliquant 2 chromosomes acrocentriques*** (homologues ou non), dues à une cassure juxta-centromérique avec accolement des bras longs, perte des bras courts, et perte apparente d'un centromère
 - * 13, 14, 15, 21, 22
 - rob les plus fréquentes : t(13;14) et t(14;21) → /!\ risque de T13 ou T21 pour la descendance

Anomalies de structure : t réciproque



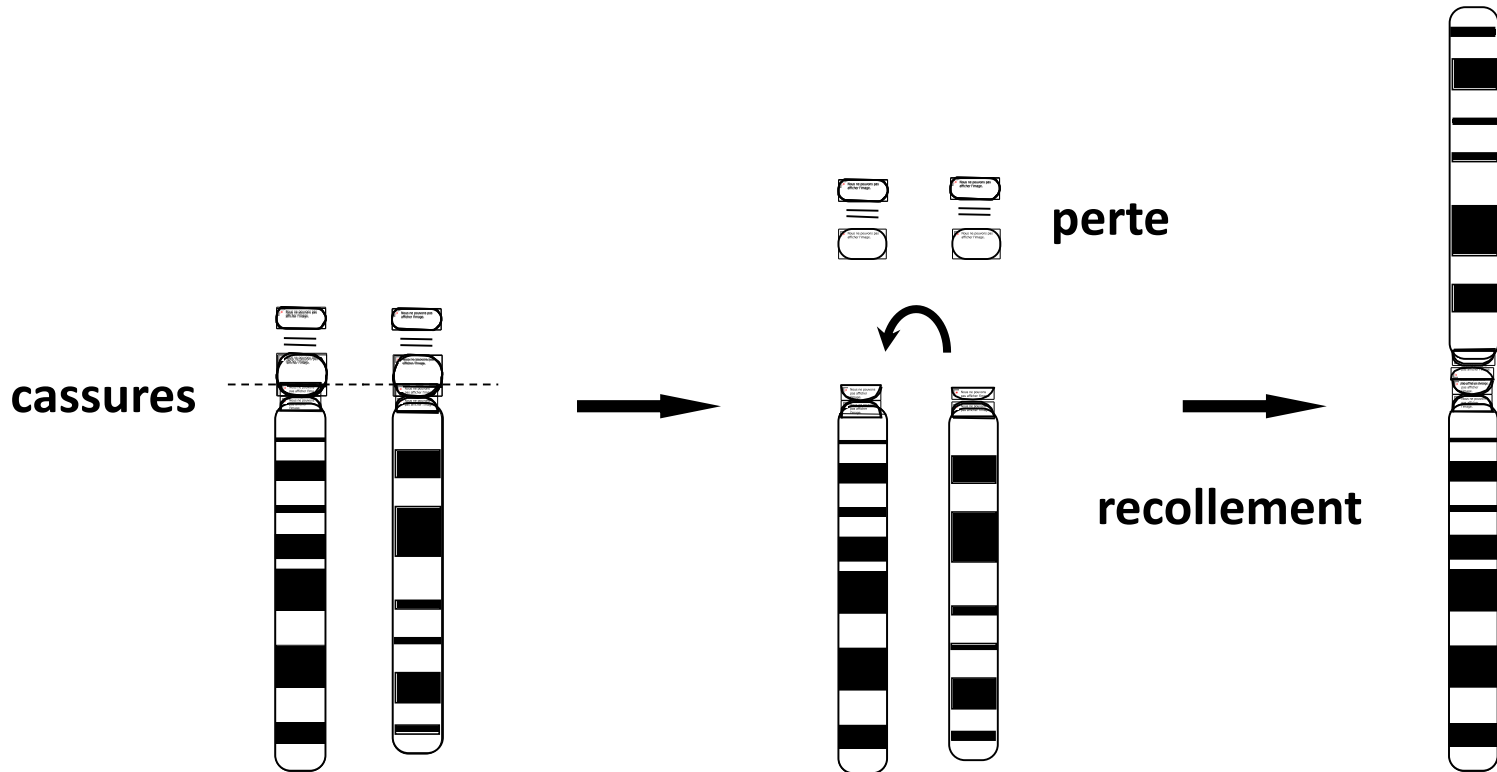
t(6;18)(p24;q21.2)

Anomalies de structure : t réciproque



46,XX,t(11;22)(q23.3;q11.2)

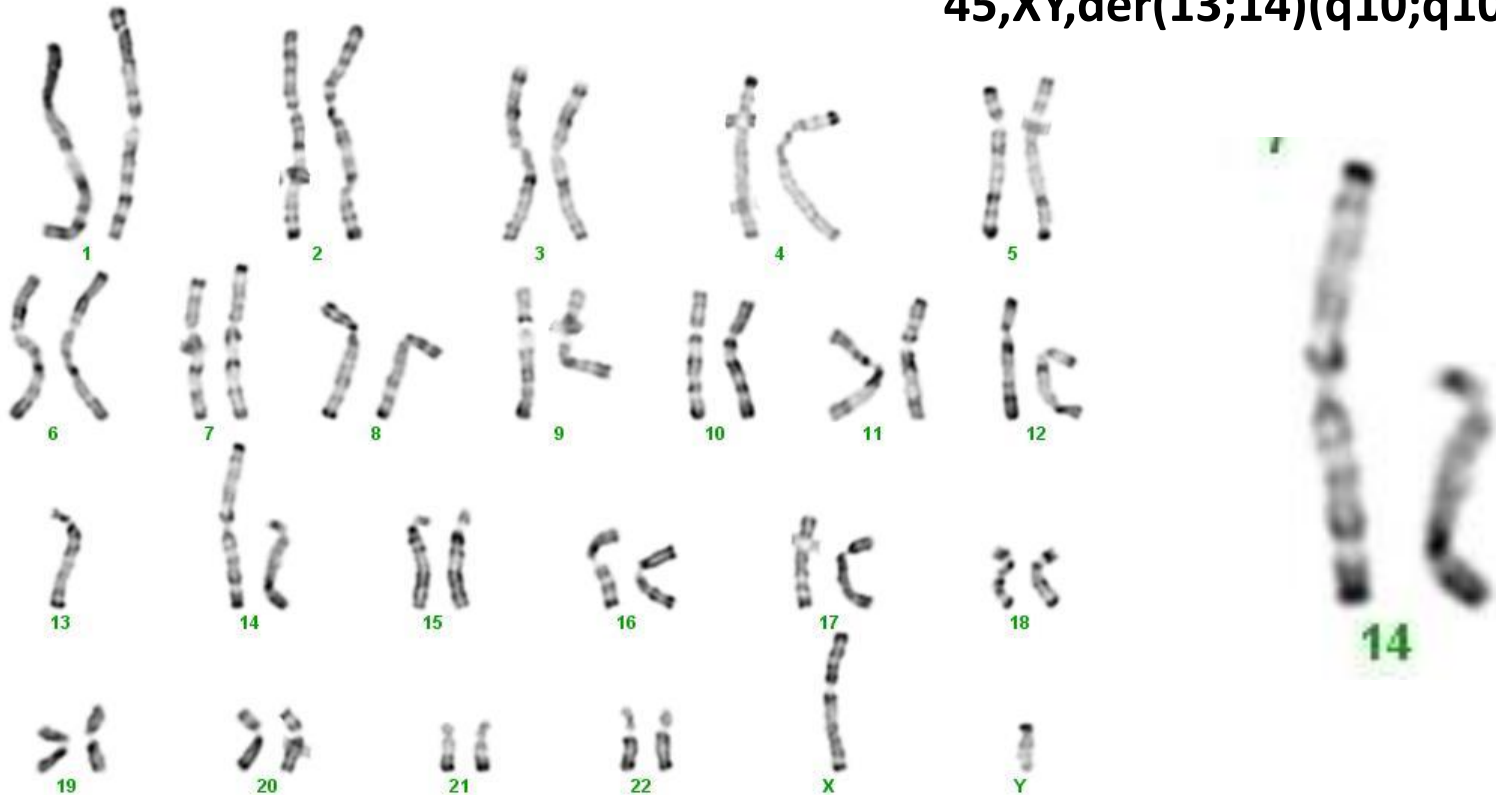
Anomalies de structure : rob



rob(13;14)(q10;q10) ou der(13;14)(q10;q10)

Anomalies de structure : rob

45,XY,der(13;14)(q10;q10)



Formule équilibrée à 45 chromosomes,

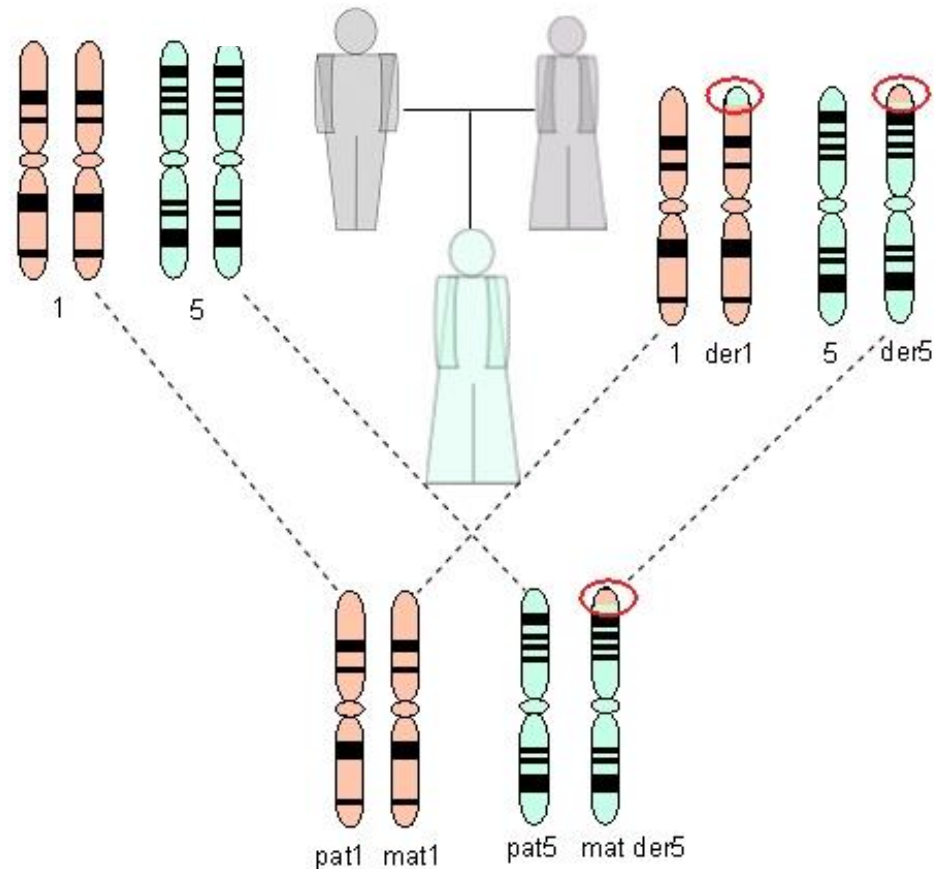
mais **risque de déséquilibre** dans la descendance /!\

Anomalies de structure : t réciproque

- Absence de phénotype en cas de translocation **équilibrée**
 - Hypothèses en cas de **phénotype associé à une translocation apparemment équilibrée** :
 - Cassure d'un gène
 - Microdélétion
 - Microduplication
- Pathologie du point de cassure**

Anomalies de structure : t

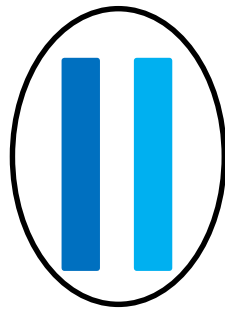
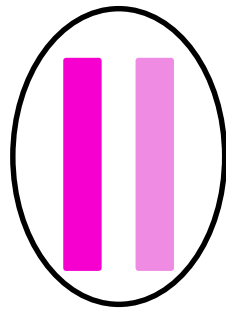
- **Conséquences méiotiques** et risque de déséquilibre dans la descendance /!\



Transmission et risques de récurrence : exemple de la T21

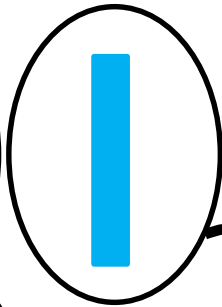
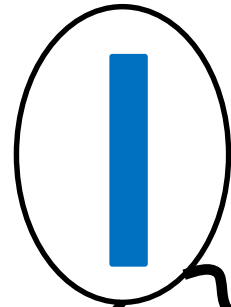
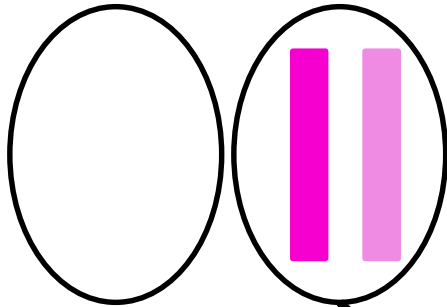
Transmission et risques de récurrence : exemple de la T21

- Trisomie 21 libre
- Trisomie 21 par translocation



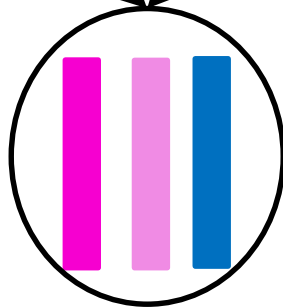
**Non disjonction
méiotique maternelle**

Ovocytes



Spermatozoïdes

Fécondation

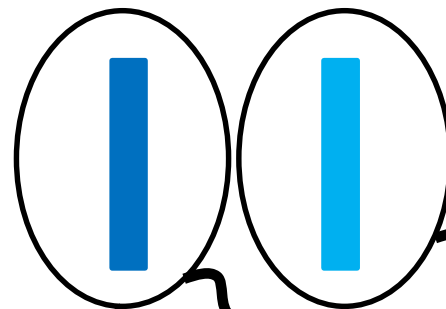
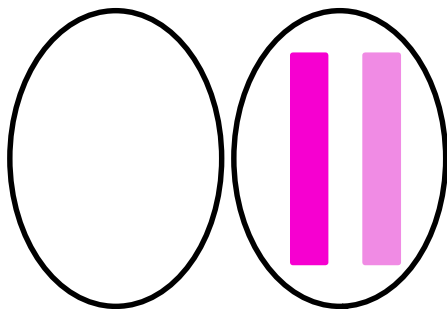


Zygote trisomique

Accident

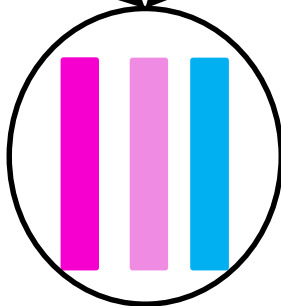
**Non disjonction
méiotique maternelle**

Ovocytes



Spermatozoïdes

Fécondation

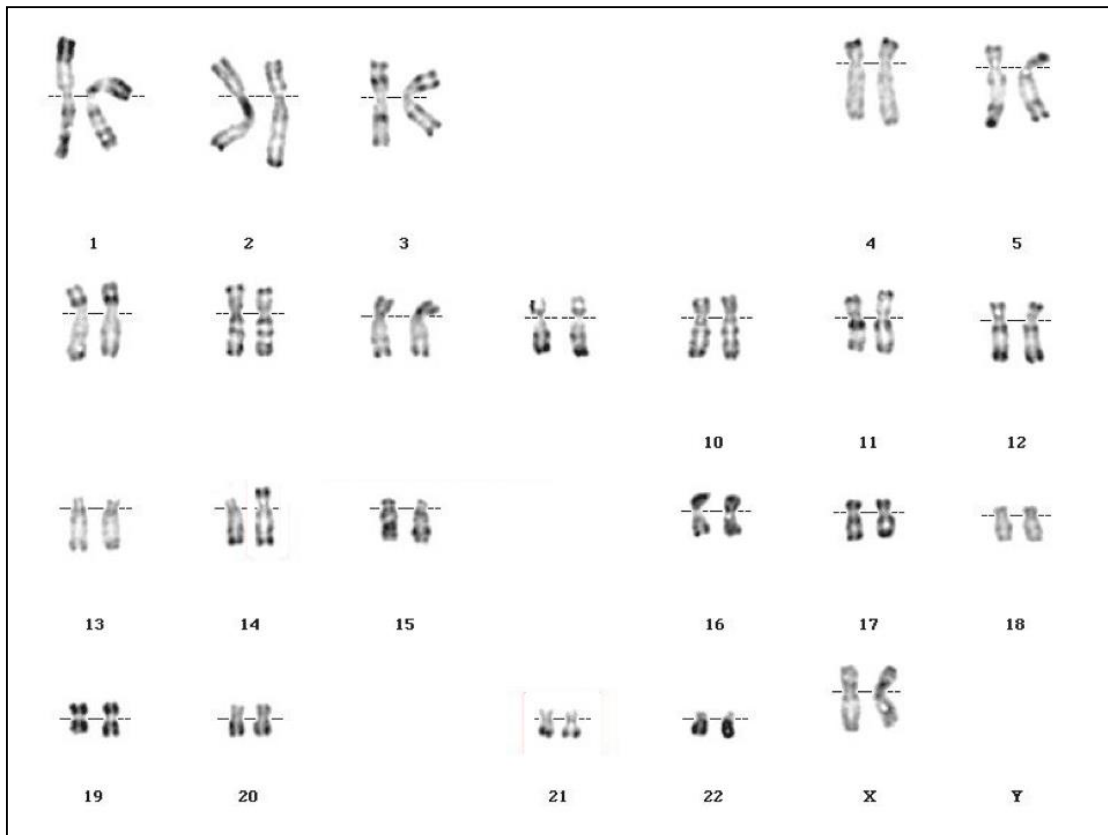


Zygote trisomique

→ risque de
récurrence = 1 %

Autre situation

Une patiente enceinte vous explique qu'un DPNI lui a été proposé et qu'il est « revenu positif ». Un caryotype foetal a été réalisé par la suite. La patiente vous donne une image de ce caryotype.

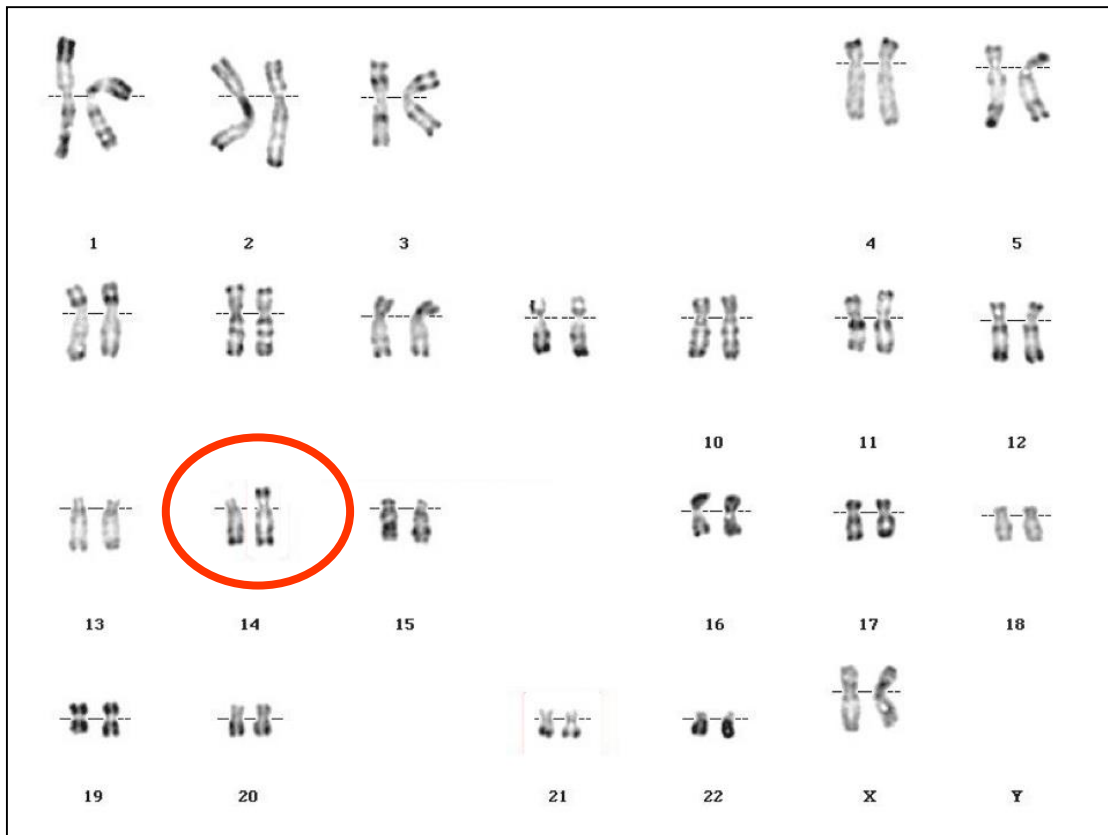


Cette analyse permet de conclure à :

- A) Un caryotype féminin normal
- B) Une trisomie 21 libre
- C) Une trisomie 14
- D) Une trisomie 21 par translocation (14;21)
- E) Une délétion 4q

Autre situation

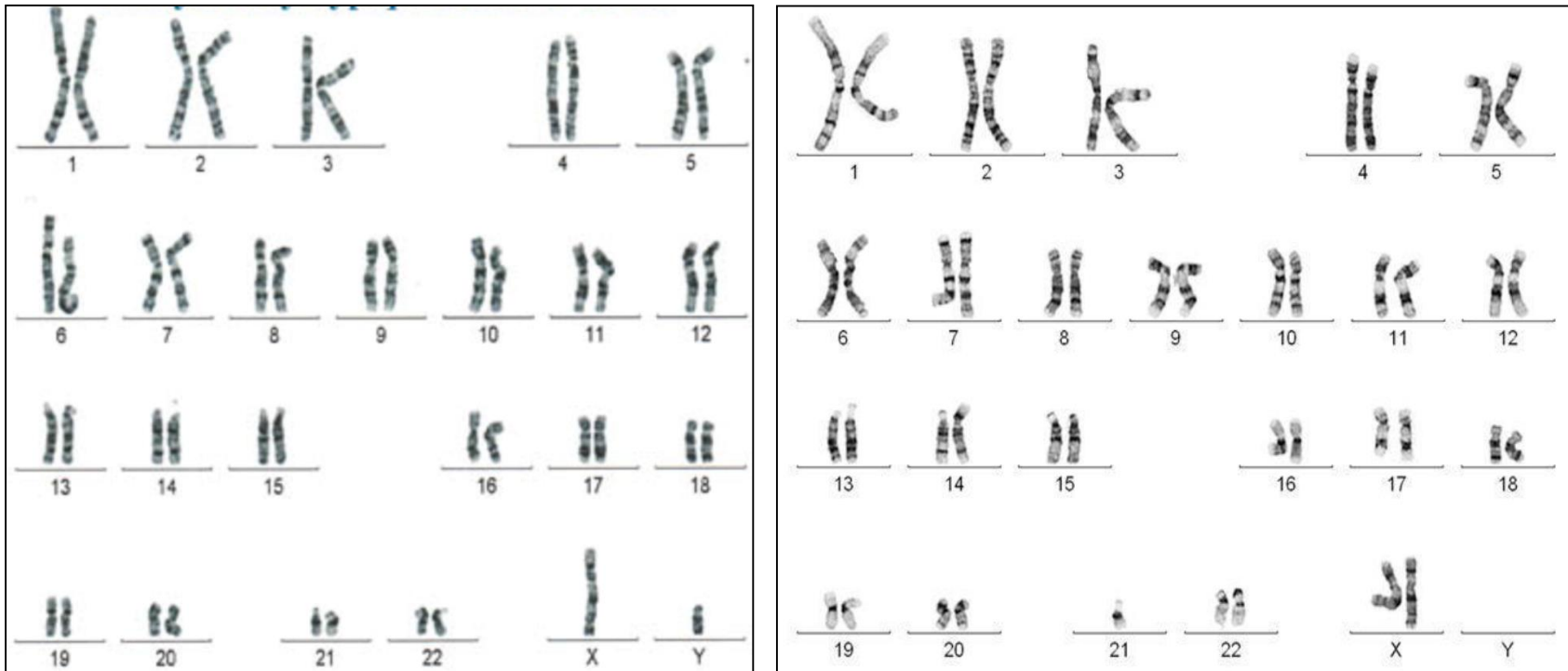
Une patiente enceinte vous explique qu'un DPNI lui a été proposé et qu'il est « revenu positif ». Un caryotype foetal a été réalisé par la suite. La patiente vous donne une image de ce caryotype.



Cette analyse permet de conclure à :

- A) Un caryotype féminin ~~normal~~
- B) Une trisomie 21 ~~libre~~
- C) Une trisomie ~~14~~
- D) Une trisomie 21 par translocation (14;21)
- E) ~~Une délétion 4q~~

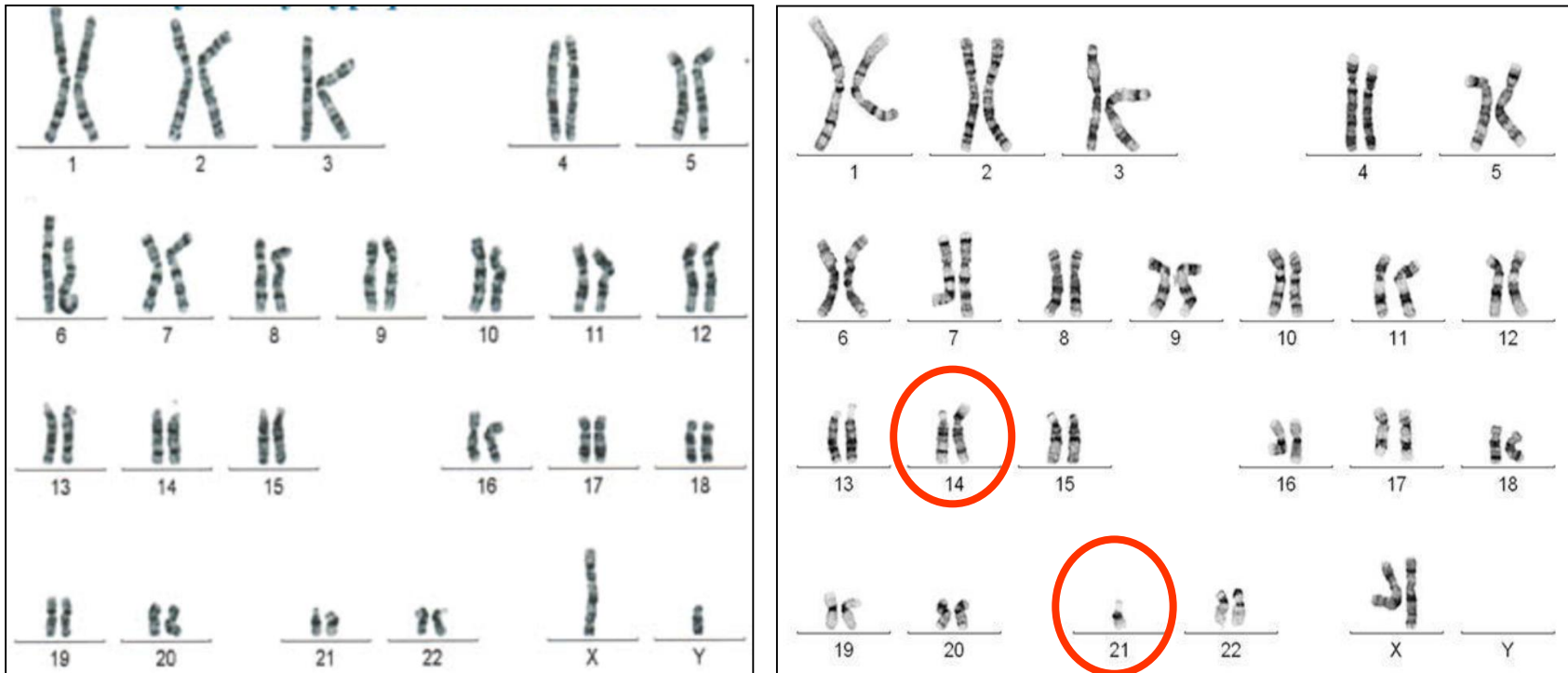
Dans le cadre du conseil génétique, vous prélevez la patiente et son conjoint, et obtenez les résultats suivants :



Ces résultats permettent de conclure que :

- A) Les caryotypes du père et de la mère sont normaux
- B) La mère à une monosomie 21
- C) La mère à une translocation robertsonienne (14;21)
- D) Le père a une translocation robertsonienne (14;21)
- E) La mère à une translocation réciproque (14;21)

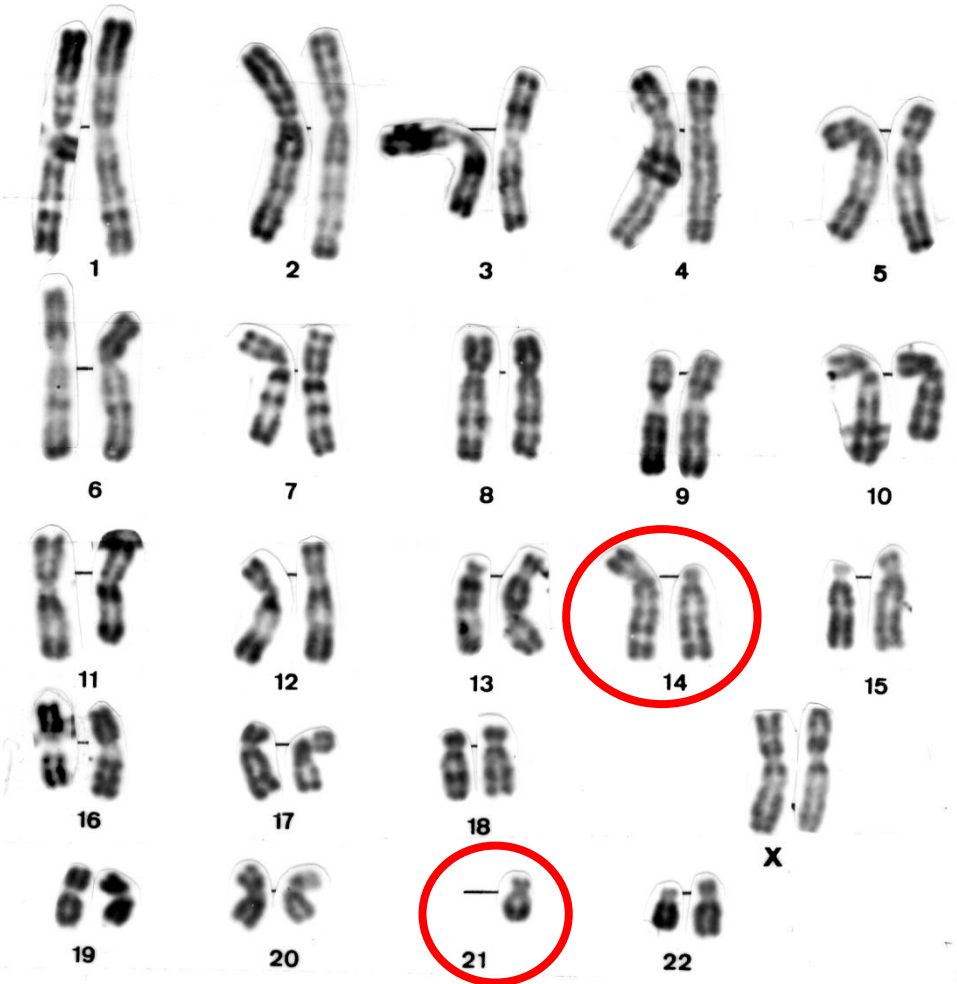
Dans le cadre du conseil génétique, vous prélevez les parents et obtenez les résultats suivants :



Ces résultats permettent de conclure que :

- A) Les caryotypes du père et de la mère sont ~~normaux~~
- B) La mère a une ~~monosomie~~ 21
- C) La mère a une **translocation robertsonienne (14;21)**
- D) Le ~~père~~ a une translocation robertsonienne (14;21)
- E) La mère a une translocation ~~réci~~proque (14;21)

Rob(14;21)(q10;q10)



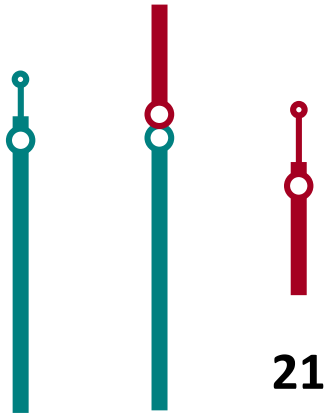
- Perte des bras courts du chr 14 et du chr 21
- **Phénotype normal**

Risque pour la descendance ?

Risque pour la descendance ?

observation

der(14;21)(q10;q10)



14

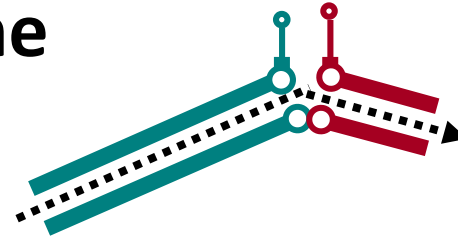
21

pachytène



Risque pour la descendance ?

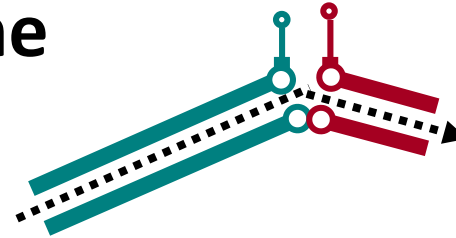
pachytène



Ségrégation alterne

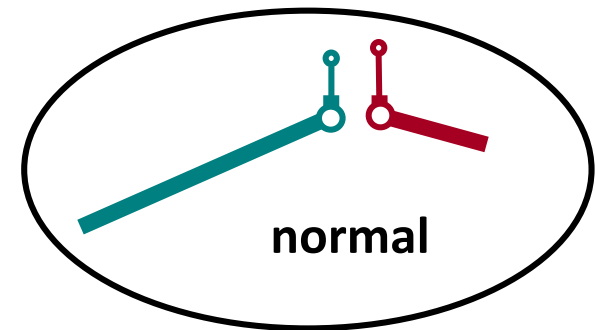
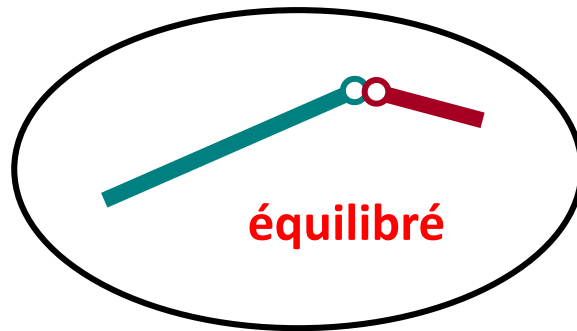
Risque pour la descendance ?

pachytène



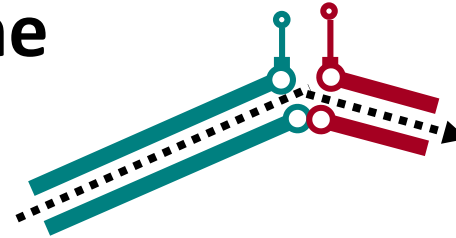
Ségrégation alterne

GAMETES



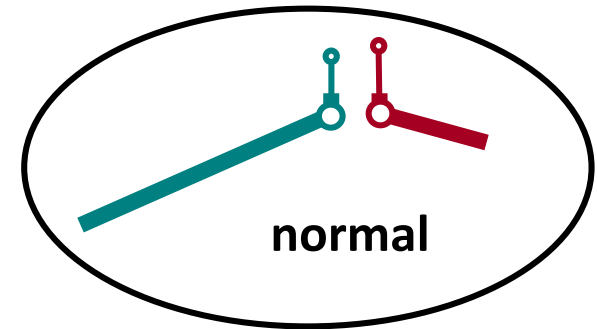
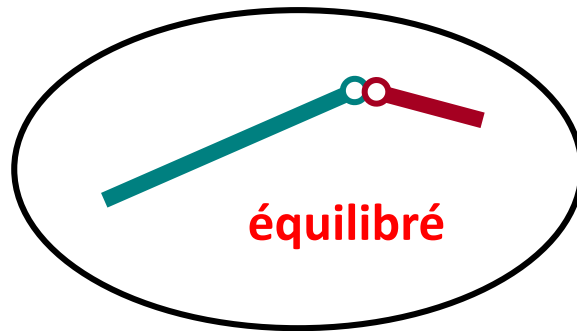
Risque pour la descendance ?

pachytène



Ségrégation alterne

GAMETES



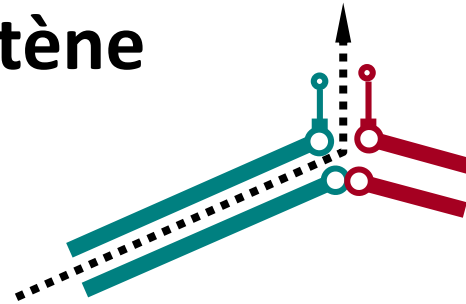
ZYGOTES

équilibré

normal

Risque pour la descendance ?

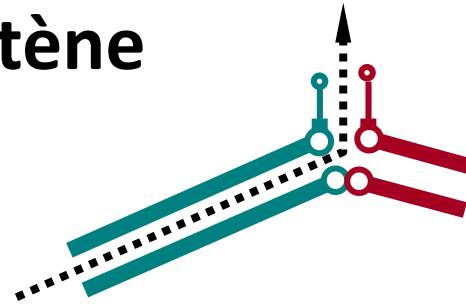
pachytène



Ségrégation adjacente

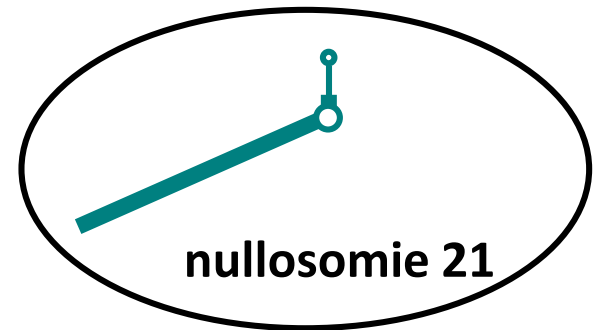
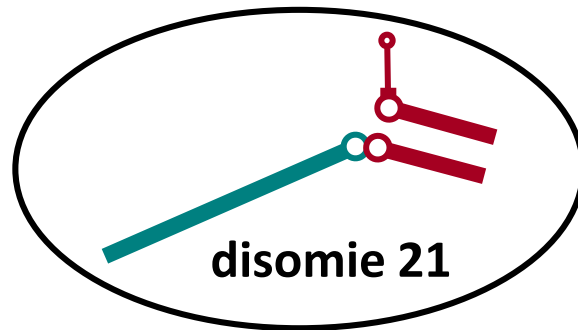
Risque pour la descendance ?

pachytène



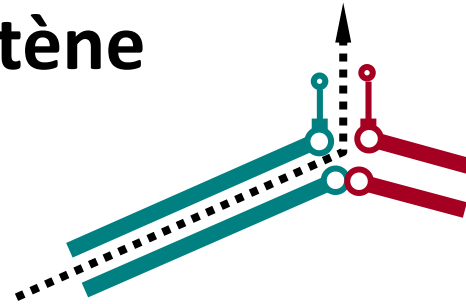
Ségrégation adjacente

GAMETES



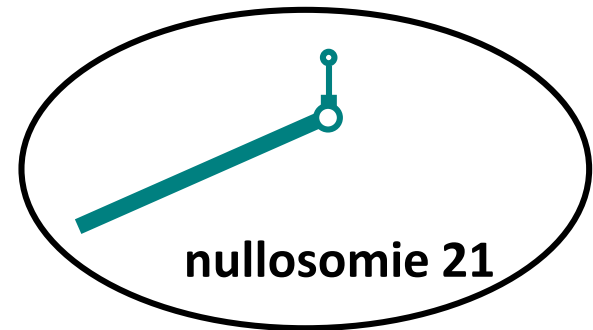
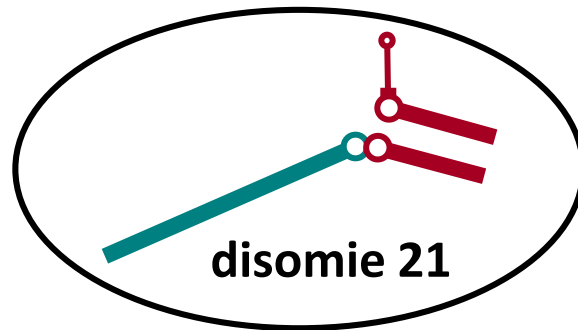
Risque pour la descendance ?

pachytène



Ségrégation adjacente

GAMETES

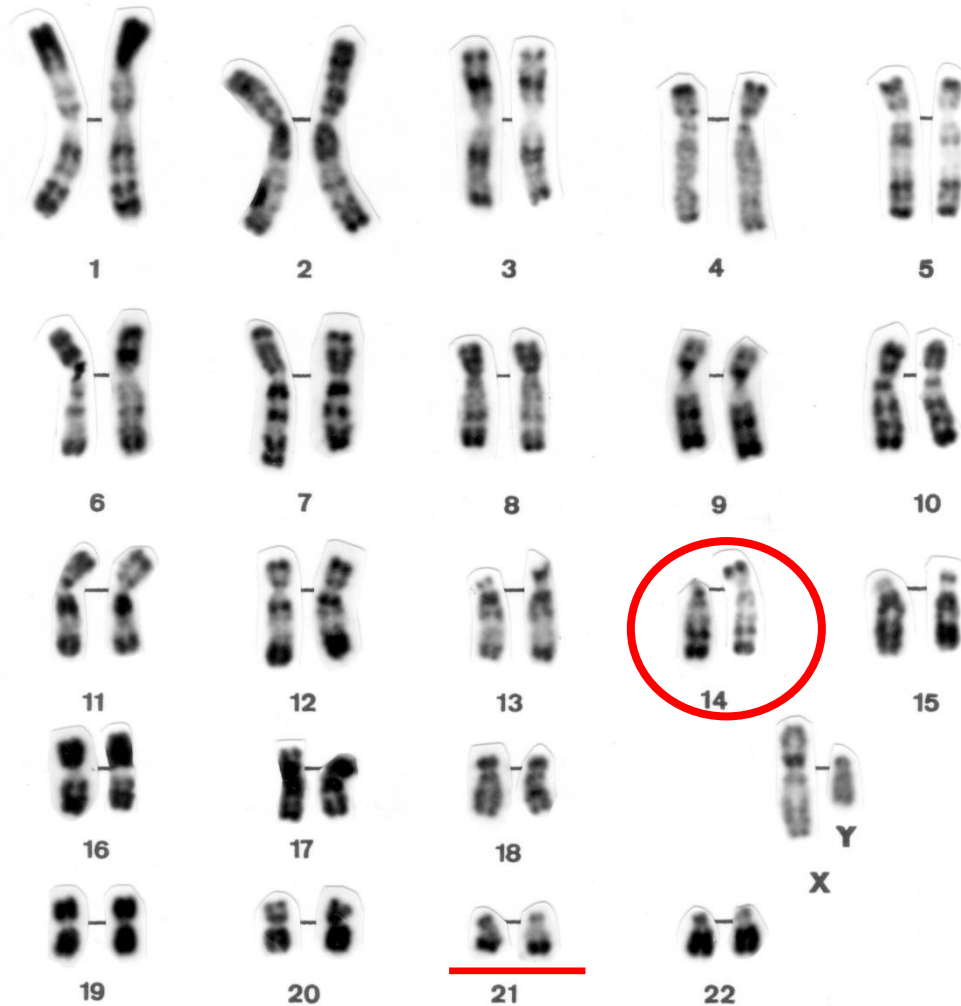


ZYGOTES

trisomie 21

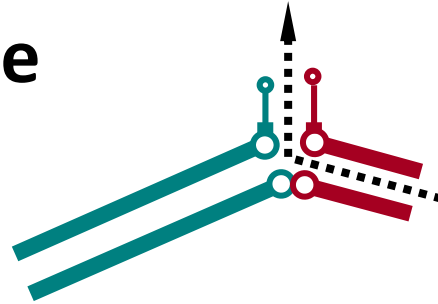
monosomie 21
→ fausse-couche

46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21



Risque pour la descendance ?

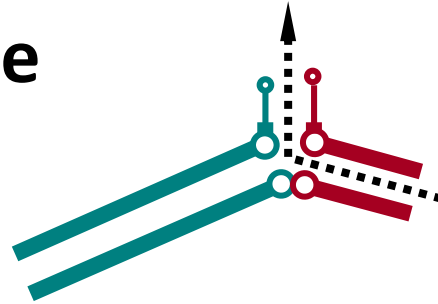
pachytène



Ségrégation adjacente

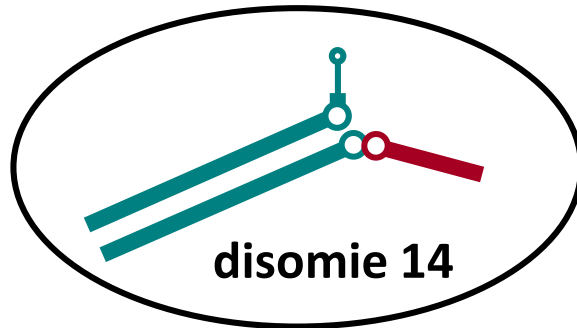
Risque pour la descendance ?

pachytène



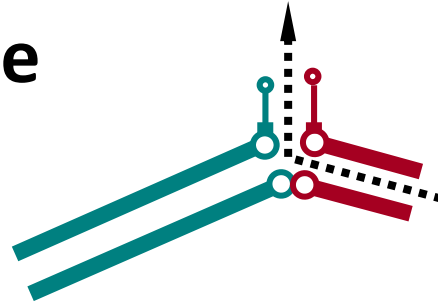
Ségrégation adjacente

GAMETES



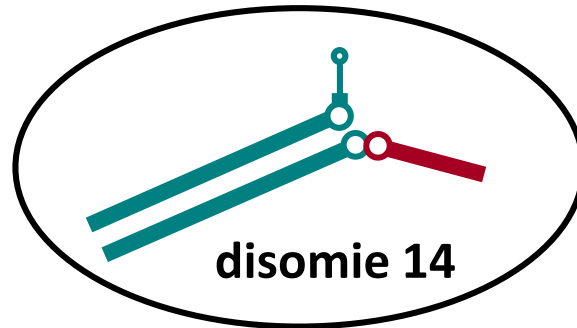
Risque pour la descendance ?

pachytène



Ségrégation adjacente

GAMETES



ZYGOTES

trisomie 14
→ fausse-couche

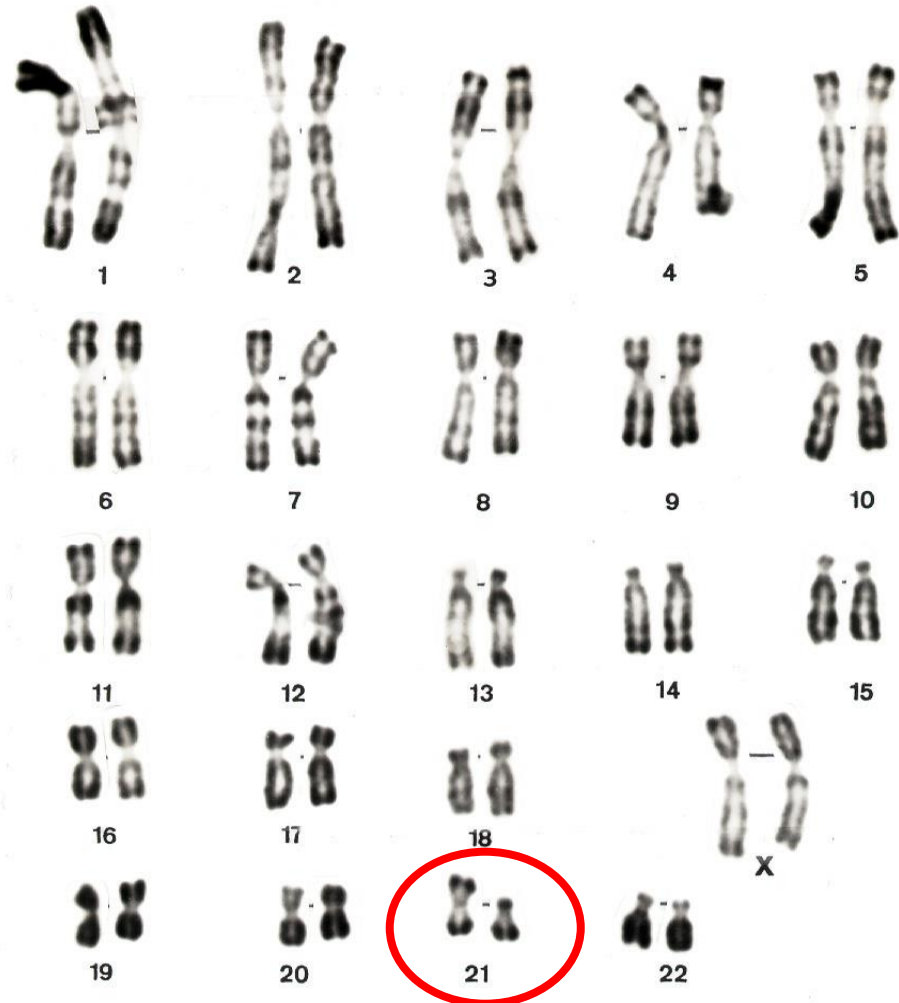
monosomie 14
→ fausse-couche

Risque pour la descendance ?

→ 6 possibilités de ségrégation

- **non équiprobables**
- 3 ne sont pas viables
- 3 sont viables
 - Non transloqué
 - Transloqué
 - Trisomie 21
 - **15 % de risque si rob(14;21) d'origine maternelle**
 - **5 % de risque si rob(14;21) d'origine paternelle**

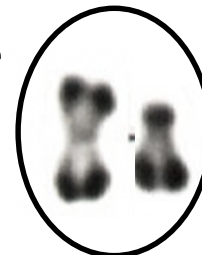
Cas de la T21 par translocation (21;21)



46,XX,i(21)(q10)

Der(21;21)(q10;q10)

- Isochromosome 21 *de novo*
- Très rare à l'état équilibré
- **Risque de T21 dans la descendance = 100%**
- Produits de la méiose :
 - 1 gamète avec nullosomie 21 → zygote monosomique 21 = non viable
 - 1 gamète avec disomie 21 → zygote trisomique



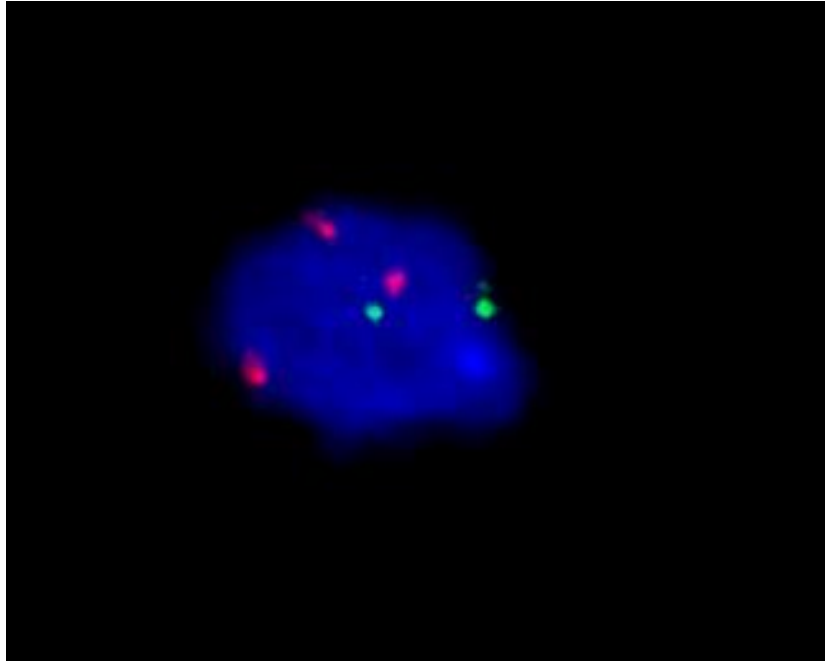
Transmission et risques de récurrence : exemple de la T21

- Trisomie 21 libre
- Trisomie 21 par translocation

→ risque de récurrence = **1 à 100%** selon le mécanisme

Présentation d'un cas exceptionnel de T21

FISH sur noyaux en interphase : chr13 / chr21



→ Suspicion de T21

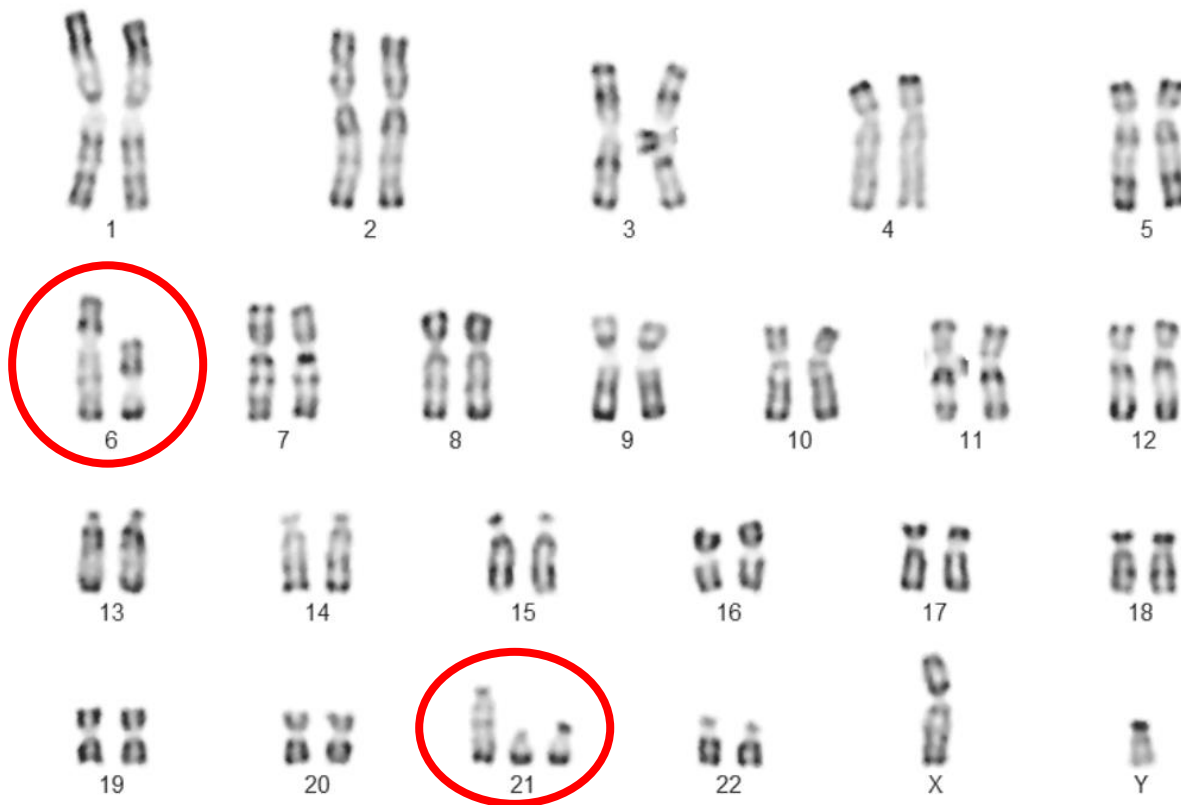
Présentation d'un cas exceptionnel de T21

Caryotype constitutionnel



Présentation d'un cas exceptionnel de T21

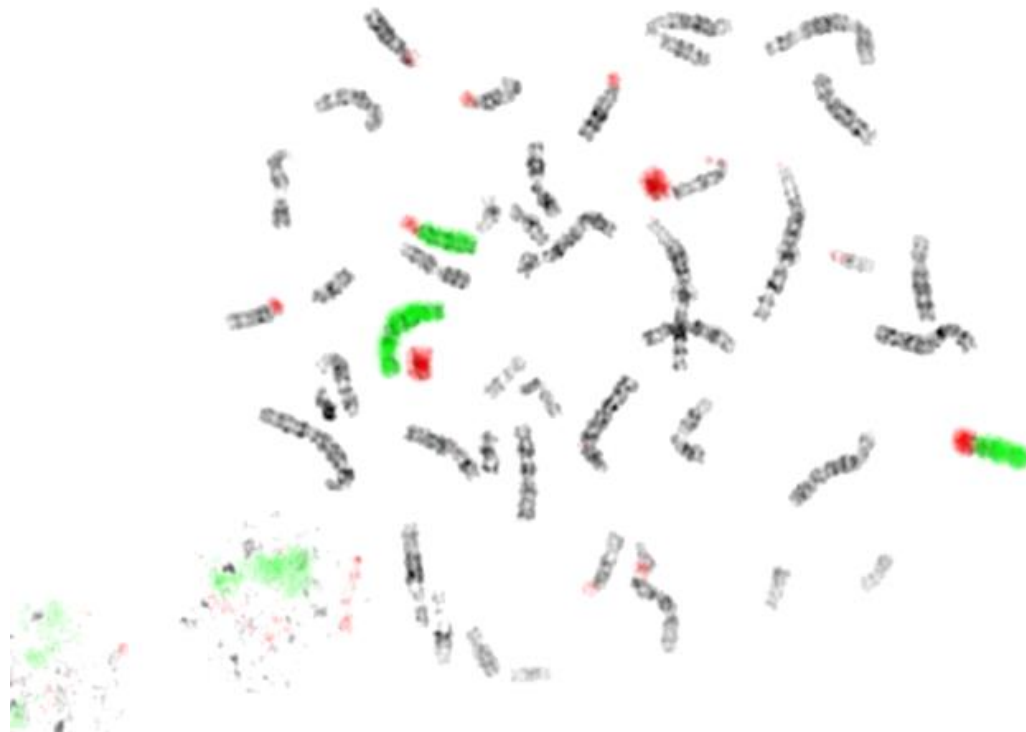
Caryotype constitutionnel



→ t(6;21) et +21

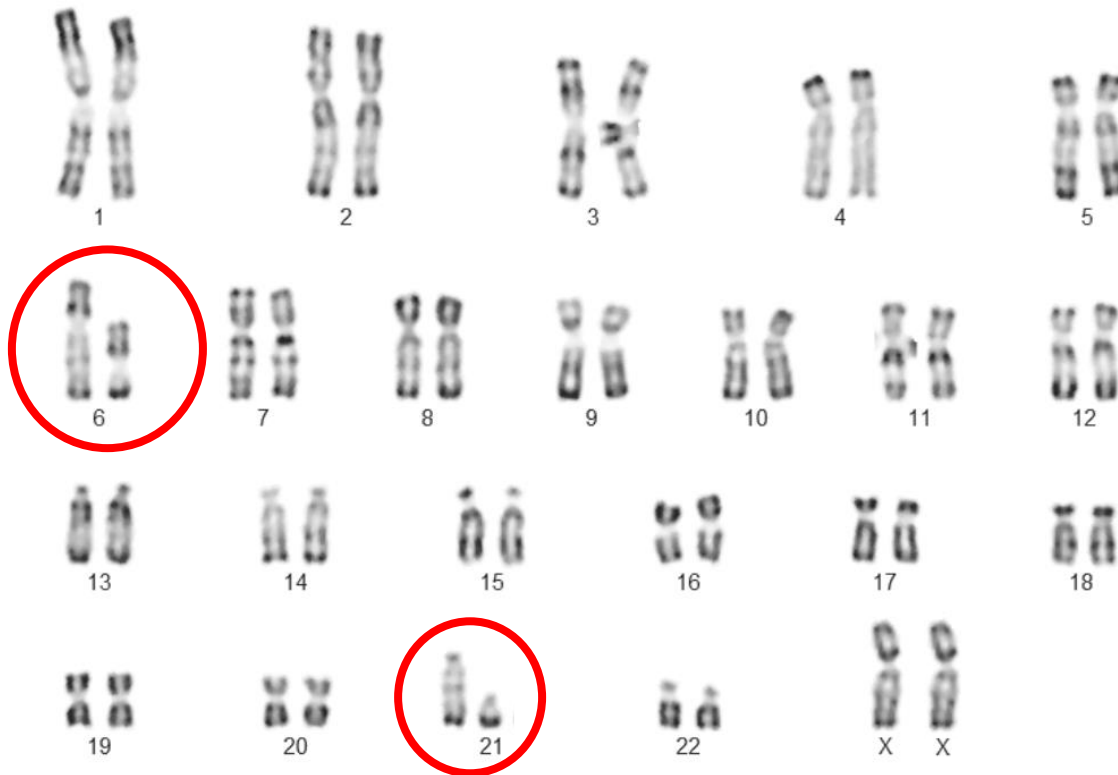
Présentation d'un cas exceptionnel de T21

FISH sur mitoses avec sondes de peinture chromosomique :
chr6 / **chr21**



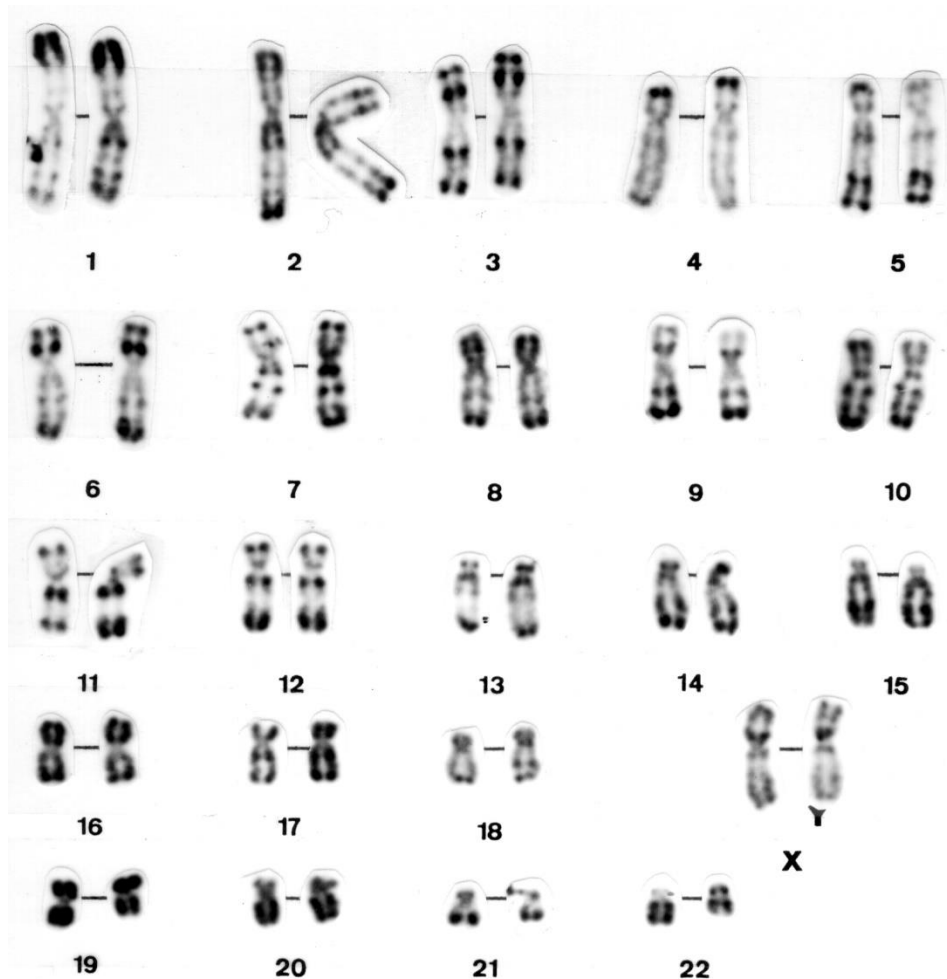
Présentation d'un cas exceptionnel de T21

Caryotype constitutionnel maternel



→ t(6;21) équilibrée

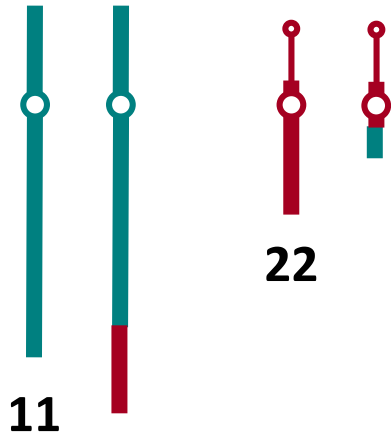
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)



46,XX,t(11;22)(q23.3;q11.2)

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

observation



t (11;22)(q23.3;q11.2)

pachytène



tétravalents au stade
pachytène en ME

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Différents types de ségrégations :



- ségrégations **2:2**
 - **alterne**
 - **adjacente 1**
 - **adjacente 2**
- ségrégations **3:1**
 - 4 possibilités
- ségrégation **4:0**

→ 16 gamètes possibles théoriquement, mais **non équiprobables**

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Différents types de ségrégations :



- ségrégations **2:2**

- **alterne**

- adjacente 1

- adjacente 2

- ségrégations **3:1**

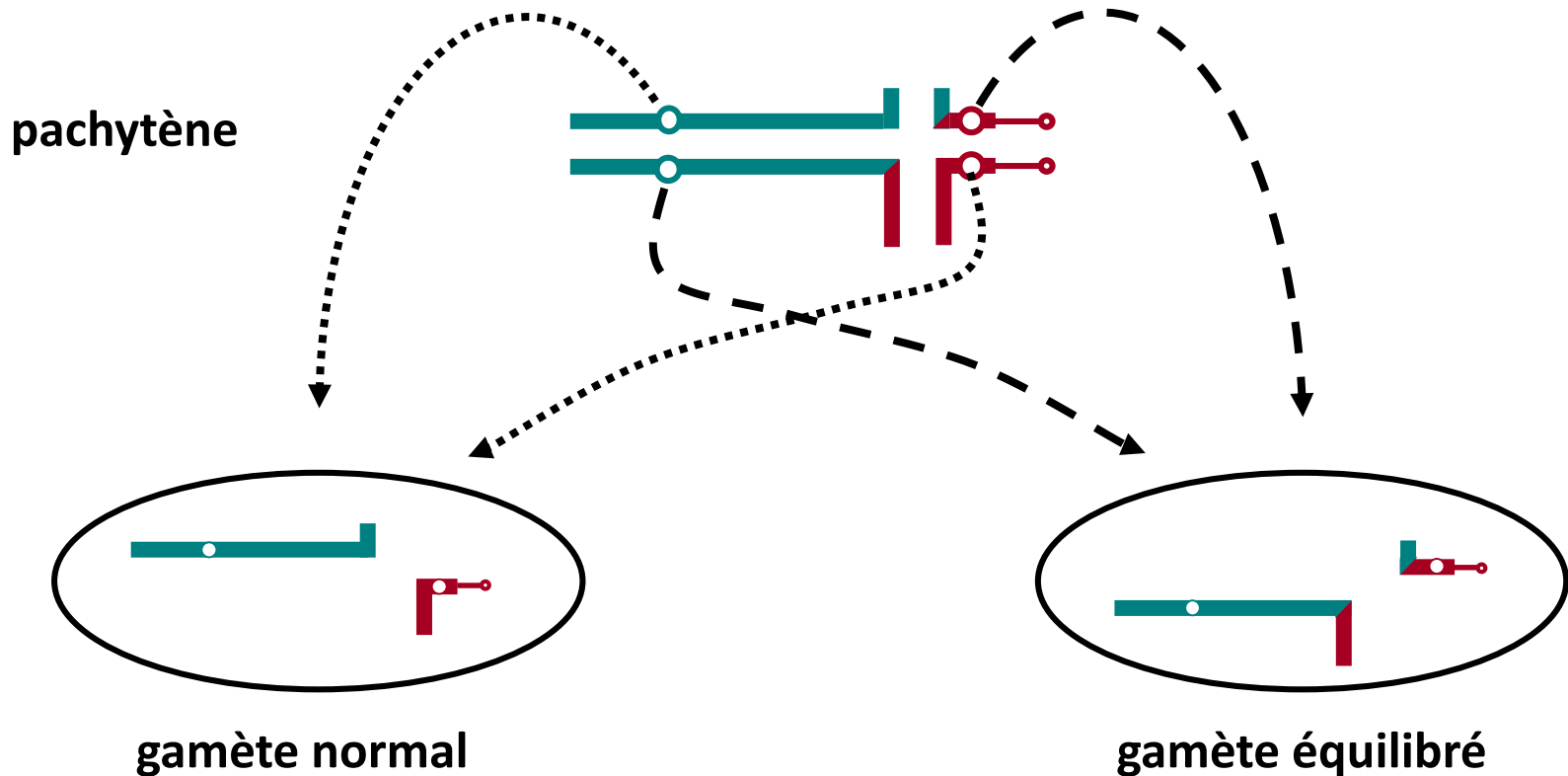
- 4 possibilités

- ségrégation **4:0**

→ 16 gamètes possibles théoriquement, mais **non équiprobables**

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation alterne



Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Différents types de ségrégations :



- ségrégations **2:2**

- alterne

- **adjacente 1**

- **adjacente 2**

- ségrégations **3:1**

- 4 possibilités

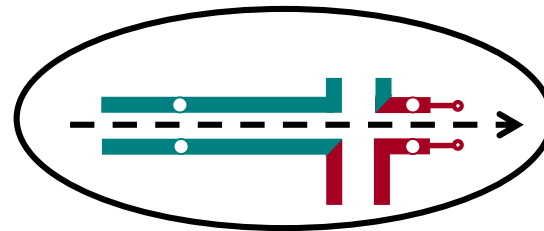
- ségrégation **4:0**

→ 16 gamètes possibles théoriquement, mais **non équiprobables**

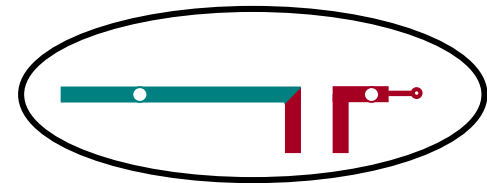
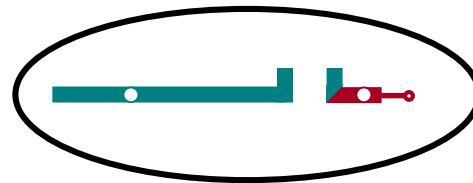
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation adjacente 1

pachytène



GAMETES



Duplication-déficiance
pour les segments transloqués



ZYGOTES

trisomie 11q dist.
monosomie 22q dist.

trisomie 22q dist.
monosomie 11q dist.

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Différents types de ségrégations :



- ségrégations **2:2**

- alterne

- adjacente 1

- **adjacente 2**

- ségrégations **3:1**

- 4 possibilités

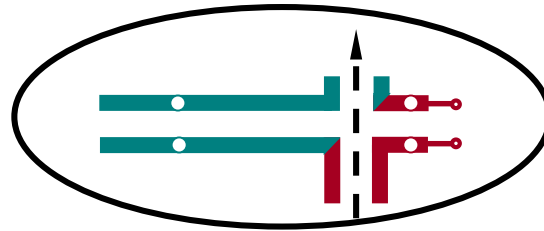
- ségrégation **4:0**

→ 16 gamètes possibles théoriquement, mais **non équiprobables**

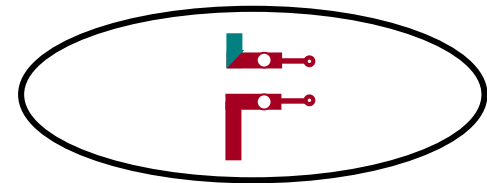
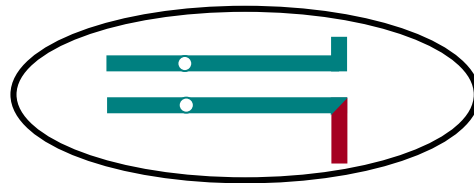
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation adjacente 2

pachytène



GAMETES



Duplication-déficiency pour les segments centriques
(sans déséquilibre des segments transloqués)



ZYGOTES

trisomie 11q prox. et 11p
monosomie 22q prox.

trisomie 22q prox.
monosomie 11q prox. et 11p

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Différents types de ségrégations :



- ségrégations **2:2**

- alterne

- adjacente 1

- adjacente 2

- ségrégations **3:1**

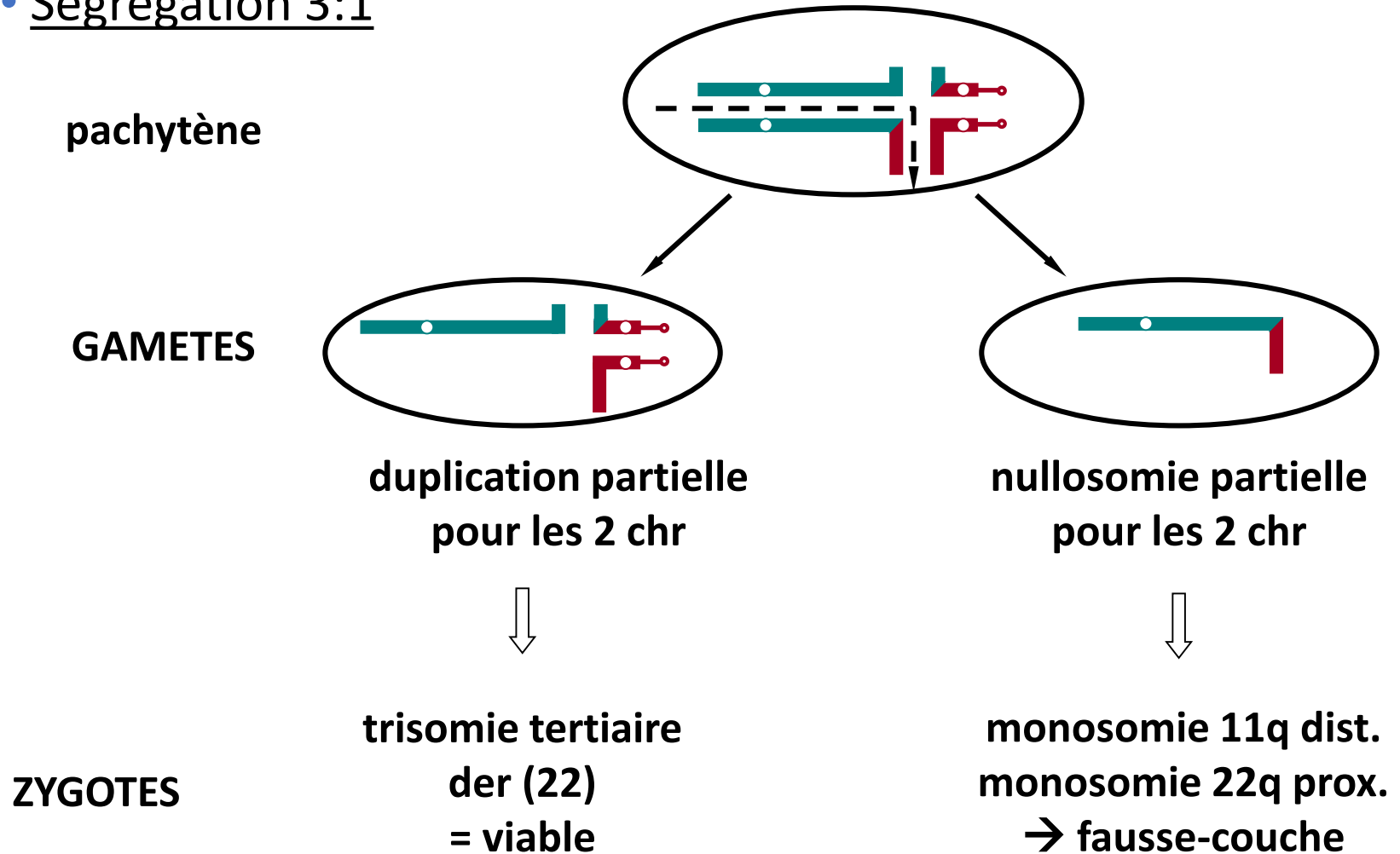
- 4 possibilités

- ségrégation **4:0**

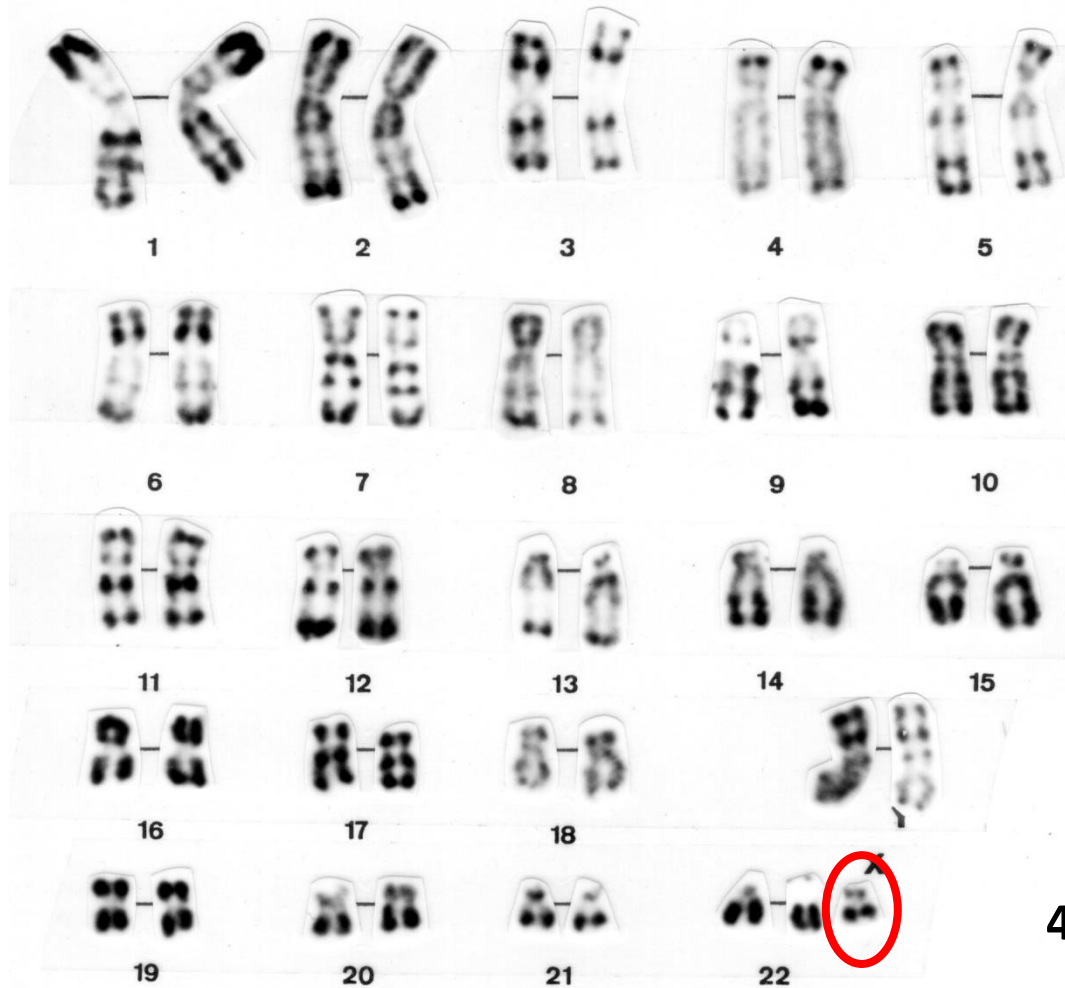
→ 16 gamètes possibles théoriquement, mais **non équiprobables**

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation 3:1



Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

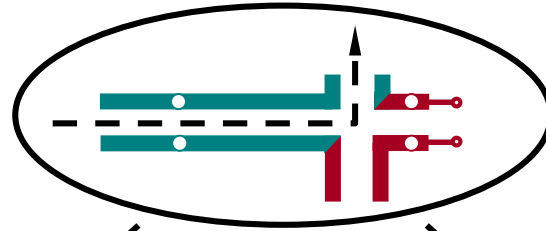


47,XX,+der(22)t(11;22)mat

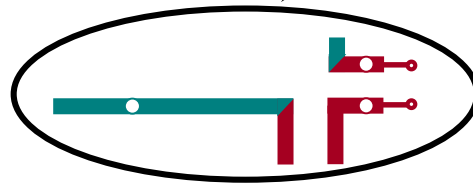
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation 3:1

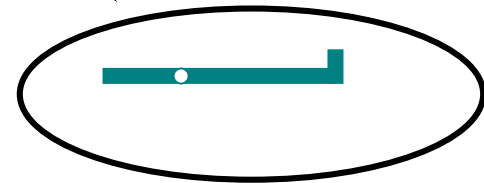
pachytène



GAMETES



Disomie pour le chr 22
avec translocation



Nullosomie pour
le chr 22



ZYGOTES

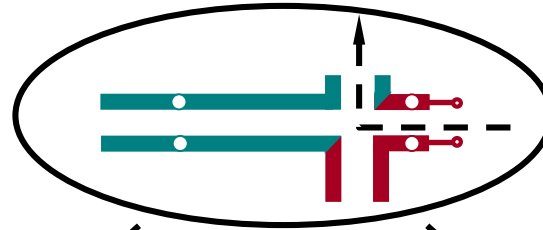
trisomie 22
avec échange
→ fausse-couche

monosomie 22
→ fausse-couche

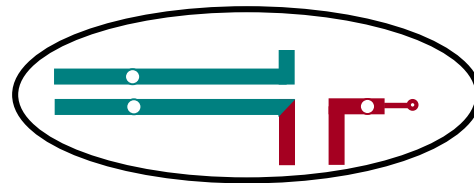
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation 3:1

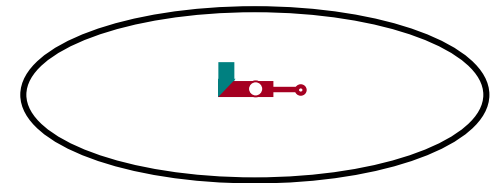
pachytène



GAMETES



Disomie partielle
pour les 2 chr



Nullosomie partielle
pour les 2 chr



Trisomie tertiaire
+ der(11)
→ fausse-couche

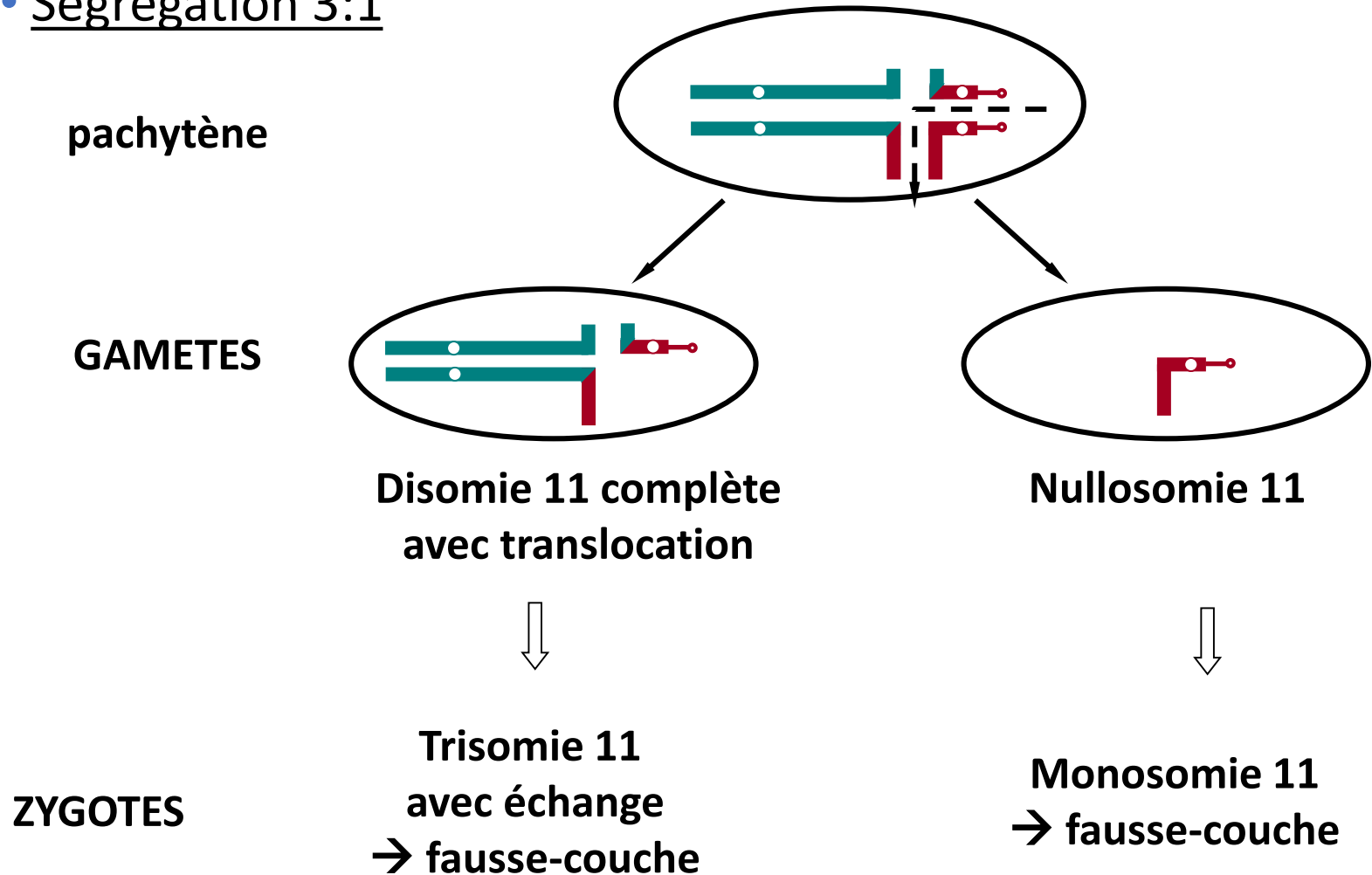


Monosomie 11q prox. et 11p
Monosomie 22q dist.
→ fausse-couche

ZYGOTES

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation 3:1



Conseil génétique

- Importance de la **sélection post-zygotique** (fausse-couches)
- Appréciation du déséquilibre
- **Taille** des segment transloqués et des segments centriques
- Type de déséquilibre: monosomie ou trisomie
 - ***NB : à taille égale la monosomie est moins bien supportée que la trisomie***
- **Contenu génique variable en fonction des chromosomes en cause**
- Importance de l'**arbre généalogique** (antécédents familiaux de fausses-couches, ...)



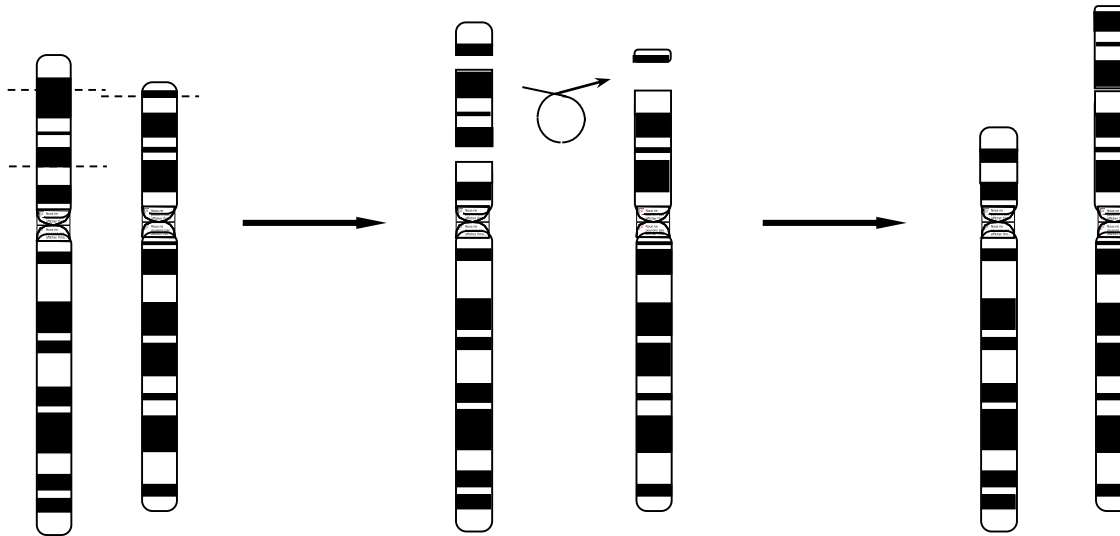
Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 2 chromosomes
 - Translocation
 - Réciproque
 - Robertsonienne
 - Insertion

Anomalies de structure

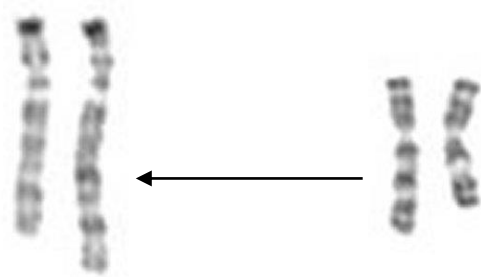
- Aberrations portant sur 2 chromosomes
 - **Insertion** (ins) : transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un bras d'un autre chromosome
 - implique **3 cassures** chromosomiques
 - Le segment peut s'insérer de façon **directe** ou **inversée** (inv)

Anomalies de structure : ins

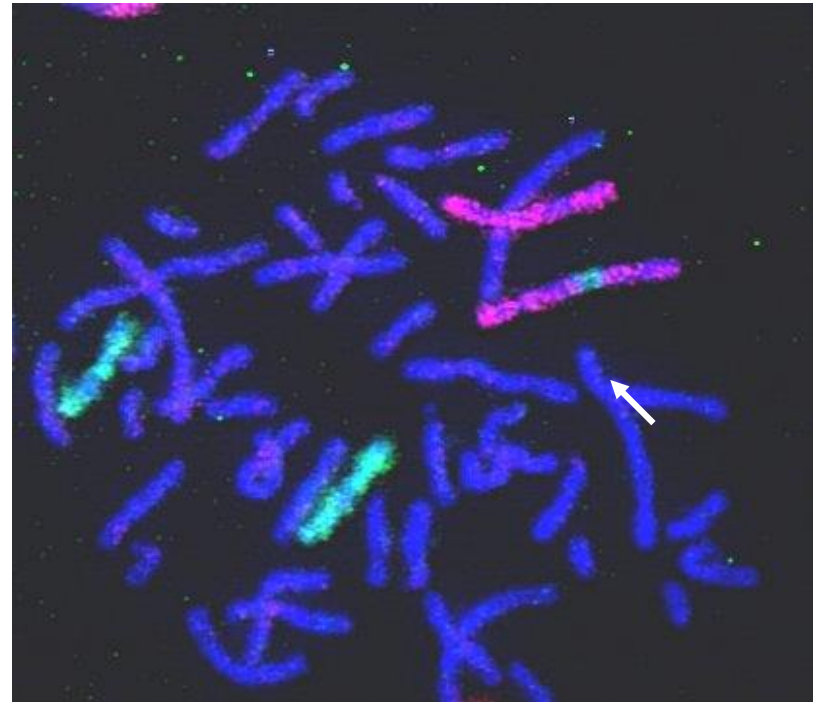


inv ins(8;7)(p23.2;p21p14)

Anomalies de structure : ins



Chromosome 4 Chromosome 7



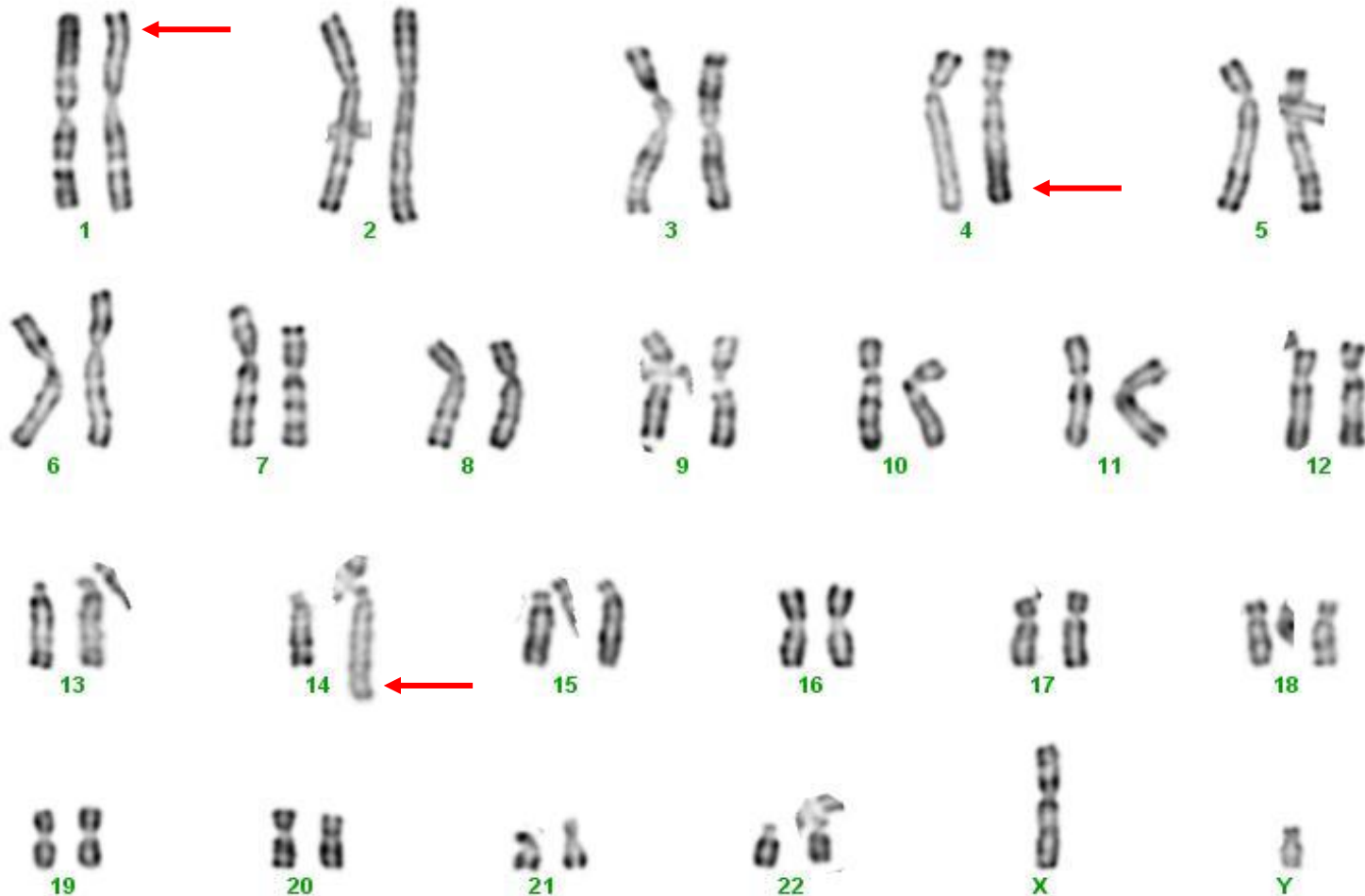
*FISH (Hybridation In Situ en Fluorescence)
avec sondes de peinture chromosomique*

46,XX,inv ins(4;7)(q25;q31.3q21.3) de novo

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosomes
- Aberrations portant sur 2 chromosomes
- Réarrangements chromosomiques complexes
 - Remaniements chromosomiques impliquant **> 3 points de cassures**

Anomalies de structure : remaniements chromosomiques complexes



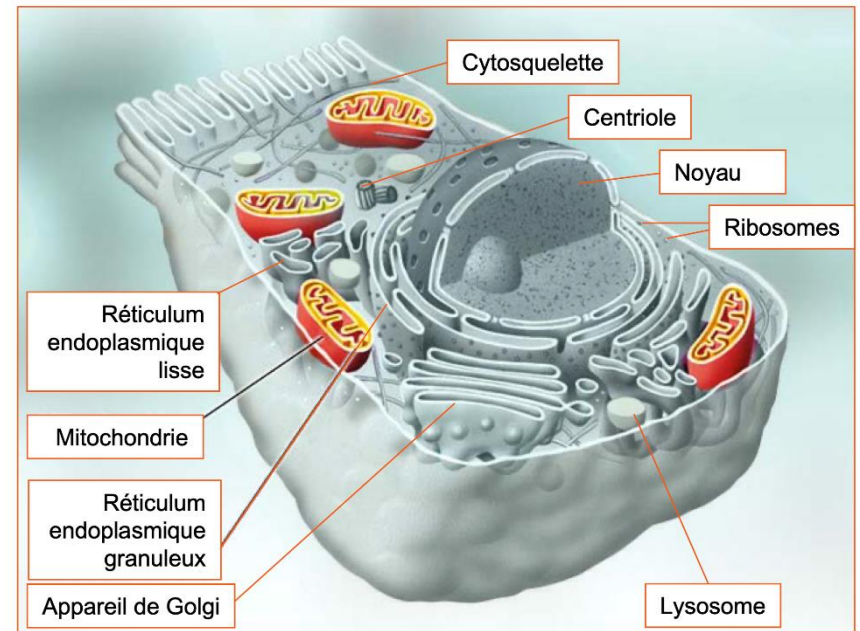
46,XY,t(1;4;14)(p13.3;q11;q11.2)



2/ Hérité mitochondriale

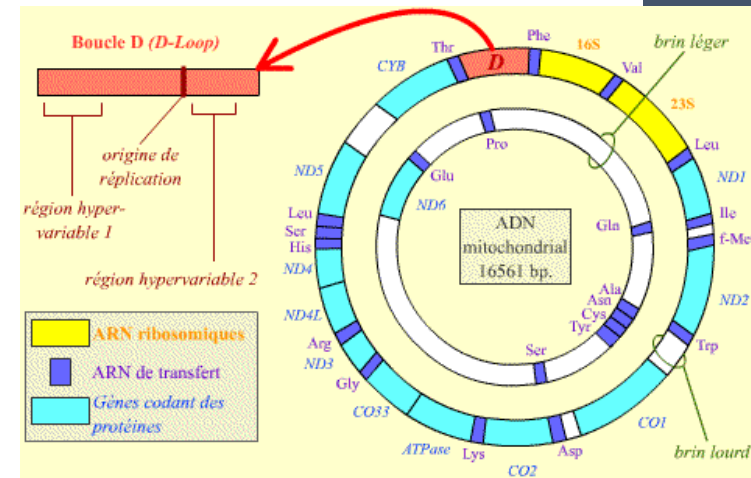
Mitochondries

- Présentes dans toutes les cellules des organismes **eucaryotes** (présence d'un noyau)
- De 0 (globule rouge) jusqu'à **plusieurs milliers / cellule** (300-2000)
- Proviennent de l'endosymbiose d'une α -protéobactérie il y a environ 2 milliards d'années
- Présence d'une **double membrane**
- Rôle primordial dans la **production d'énergie**, la vie et la mort cellulaire



Génome mitochondrial (ADNm_t)

- Circulaire (épisode)
- Possède **2 brins** (lourd et léger)
- Composé de **16 569 paires de bases**
- **1% de l'ADN cellulaire total**
- **37 gènes** (sans intron)
 - 13 gènes codant des **ARNm**
(production d'énergie)
 - Cytochrome oxydase, ATP synthase, NADH déshydrogénase
 - 22 gènes pour des **ARNt**
 - 2 gènes pour des **ARNr**
- Code génétique différent de celui de l'ADN nucléaire



ADNmt vs ADN nucléaire

	ADNmt	ADN nucléaire
Taille	16,6 kb	~3 Gb
Présence d'introns	Non	Oui
Nombre de gènes	37	~ 26000
Densité en gènes	1/0,45 kb	> 1/120 kb
Recombinaison	Non	Oui
Hérédité	Maternelle	Mendélienne

Génome mitochondrial (ADNmt)

- **5 – 10 copies / mitochondrie**

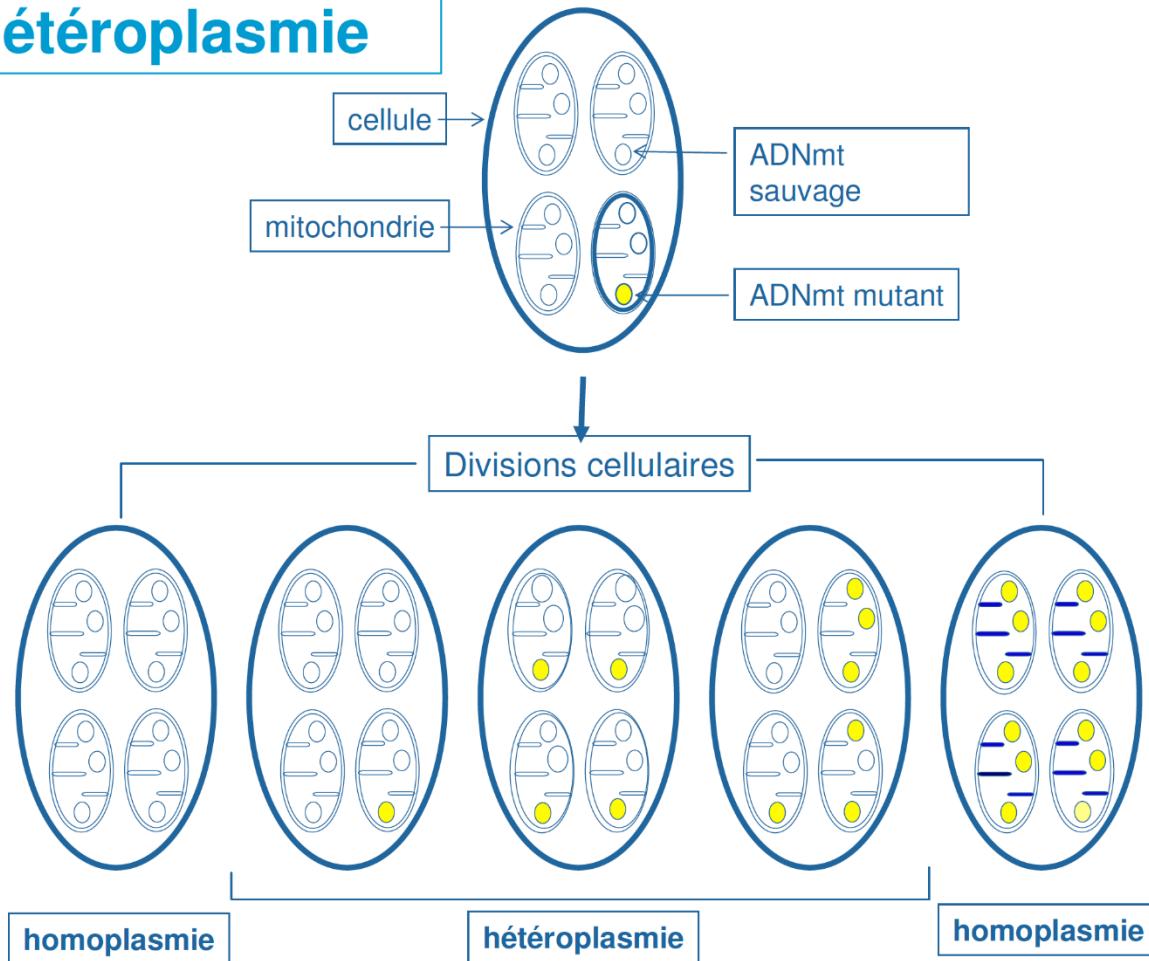
→ phénomène d'**hétéroplasmie**

- Présence, dans la même cellule, de mitochondrie wild-type et « mutées »

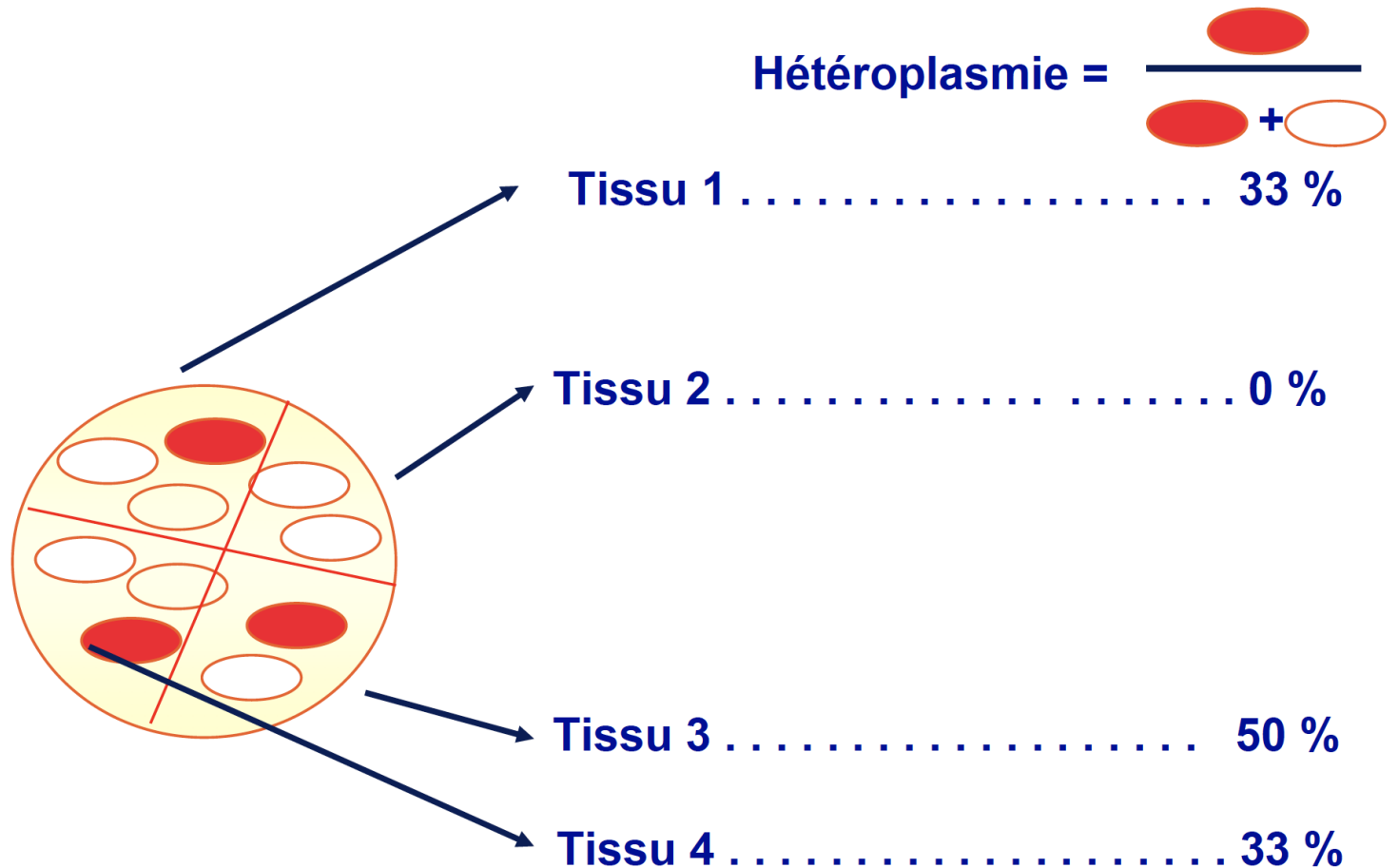
→ l'expression du caractère mutant dépend de la quantité de mitochondries « mutantes » dans les cellules

Hétéroplasmie

Hétéroplasmie



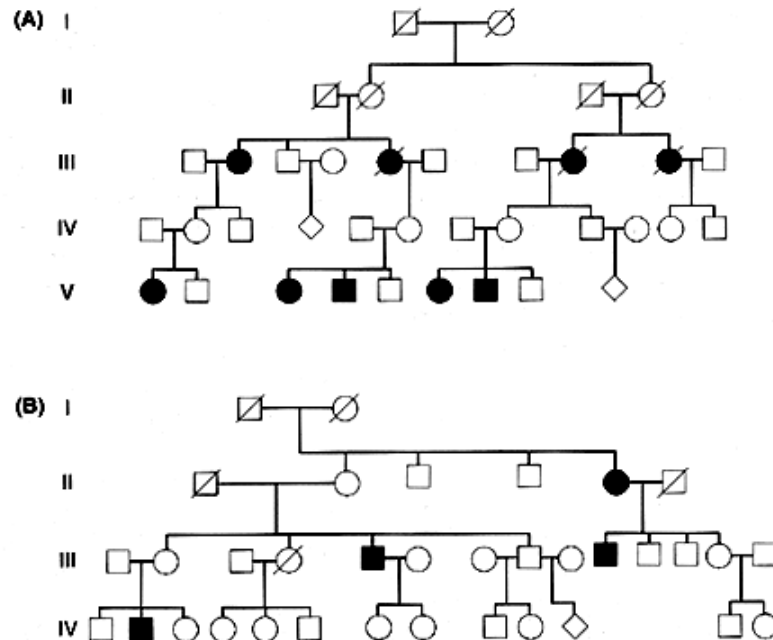
La ségrégation de l'ADN mt au cours de l'embryogénèse.



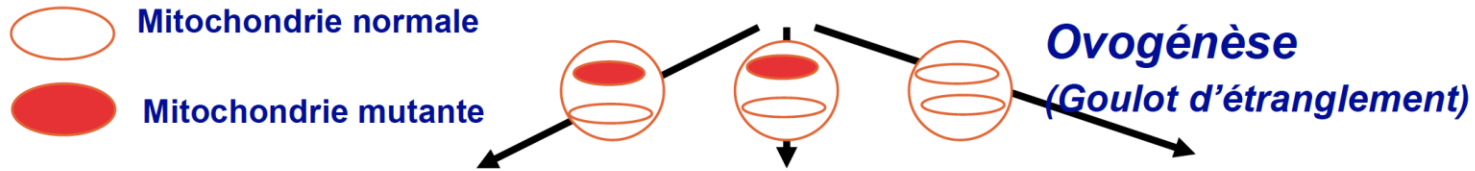
Aspect mosaïque des mutations mitochondriales.

Génome mitochondrial (ADNmt)

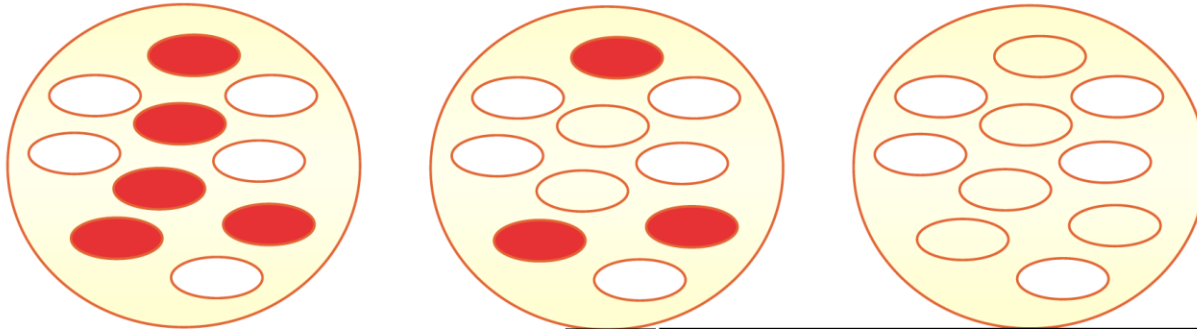
- Transmission uni-parentale, **maternelle**
 - Tous les enfants d'une femme atteinte sont atteints, quel que soit leur sexe, mais avec phénotypes de sévérité variable
 - Un homme atteint ne transmet pas la pathologie à ses enfants



Hérédité maternelle : Ségrégation des mitochondries (mère-enfant)



Ovocytes

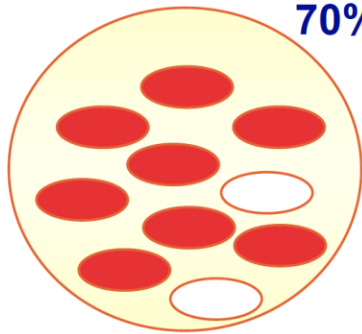


Lors de la division cellulaire, chaque cellule fille obtient le même ADNn mais des quantités d'ADNmt mutés différentes.

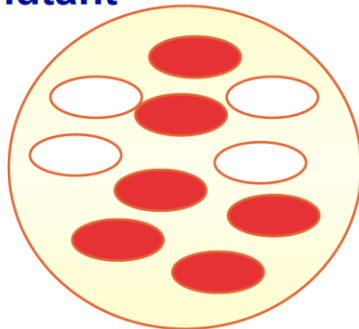
Tissus

Seuil

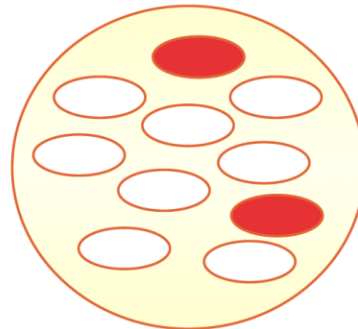
70% mutant



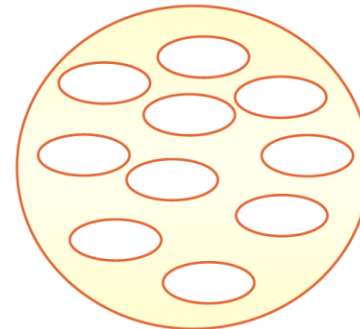
80% mutants
PATHOLOGIQUE



60% mutants
NORMAL



20% mutants
NORMAL



0% mutant
NORMAL

Scheffler



3 / L'empreinte parentale

Rappels

- Diploïdie → 2 génomes :
 - Génome d'origine **maternelle**
 - 23 chromosomes dont un chromosome X
 - Génome d'origine **paternelle**
 - 23 chromosomes dont un chromosome X ou Y

Influence de l'origine du génome ?

- Génome maternel = génome paternel ?
 - Oui :
 - 23 chromosomes
 - Structures chromosomiques identiques
 - **Non** :
 - Variants nucléotidiques différents
 - Expression parfois différente en fonction de l'origine parentale de l'allèle
 - **gène soumis à empreinte parentale** = un seul des deux allèles est exprimé dans les cellules somatiques
 - **les 2 génomes, maternel et paternel, ne sont pas fonctionnellement identiques**

Exemple chez l'animal

- Croisement
âne + jument
=
mulet



- Croisement
ânesse + cheval
=
bardot



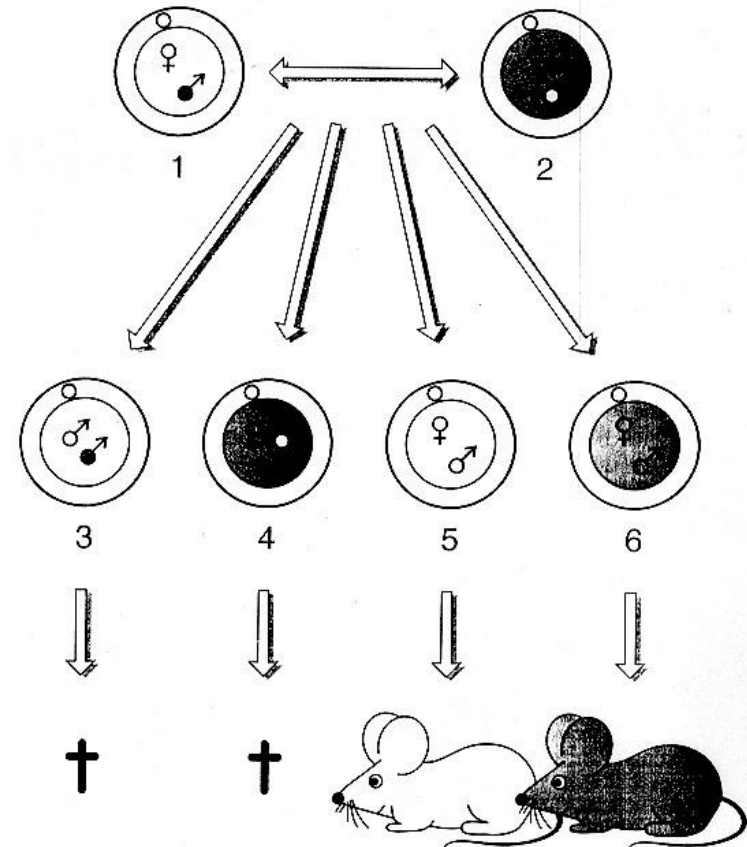
→ Patrimoines génétiques similaires mais phénotypes différents

Exemple chez l'animal

- Transplantations nucléaires chez la souris :

- Embryon gynogénote non viable
- Embryon androgénote non viable

→ **Complémentarité des génomes parentaux indispensable pour le développement embryonnaire**

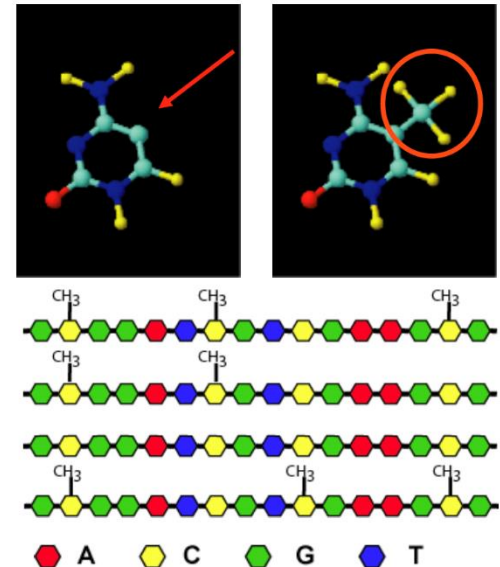


Chez l'homme

- Triploïdies : 69,XXX ou 69,XXY ou 69,XYY
 - 2 génomes paternels et 1 maternel → môle hydatiforme, embryon malformé
 - 2 génomes maternels et 1 paternel → hypo-développement des annexes embryonnaires, et fœtus de petite taille

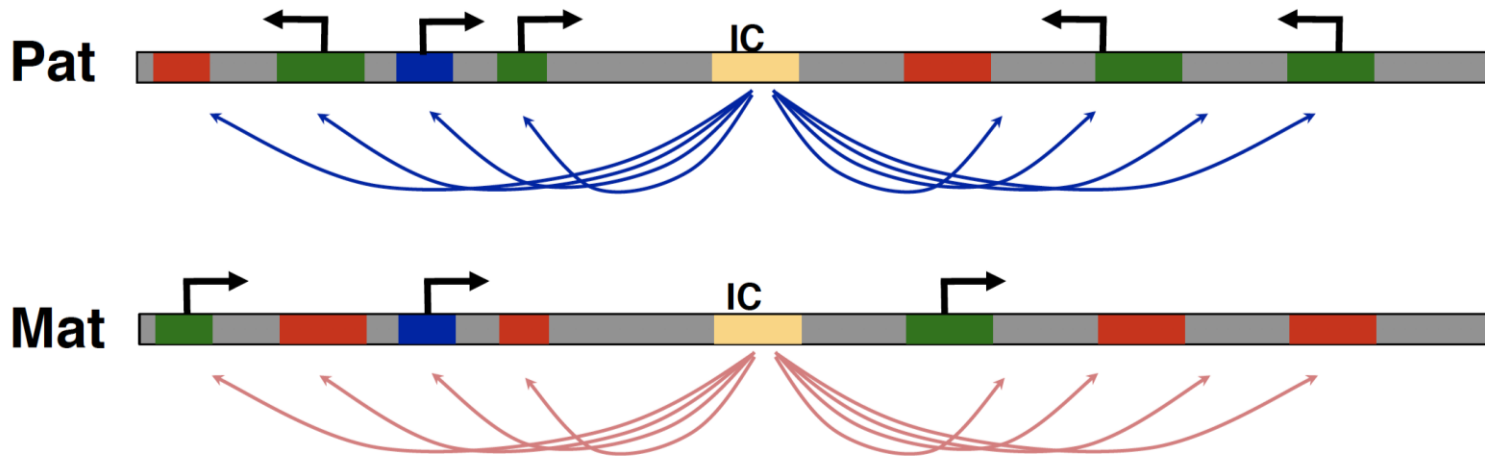
Mécanisme de l'empreinte

- Mécanisme **physiologique d'inactivation** de l'un des 2 allèles en fonction de son origine parentale → hémizygotie fonctionnelle
 - **Pas de modification de la séquence nucléotidique** mais modification **épigénétique**
 - **Méthylation de l'ADN**, au niveau des ilots CpG
 - Modification des histones
- **modification de l'expression génique**

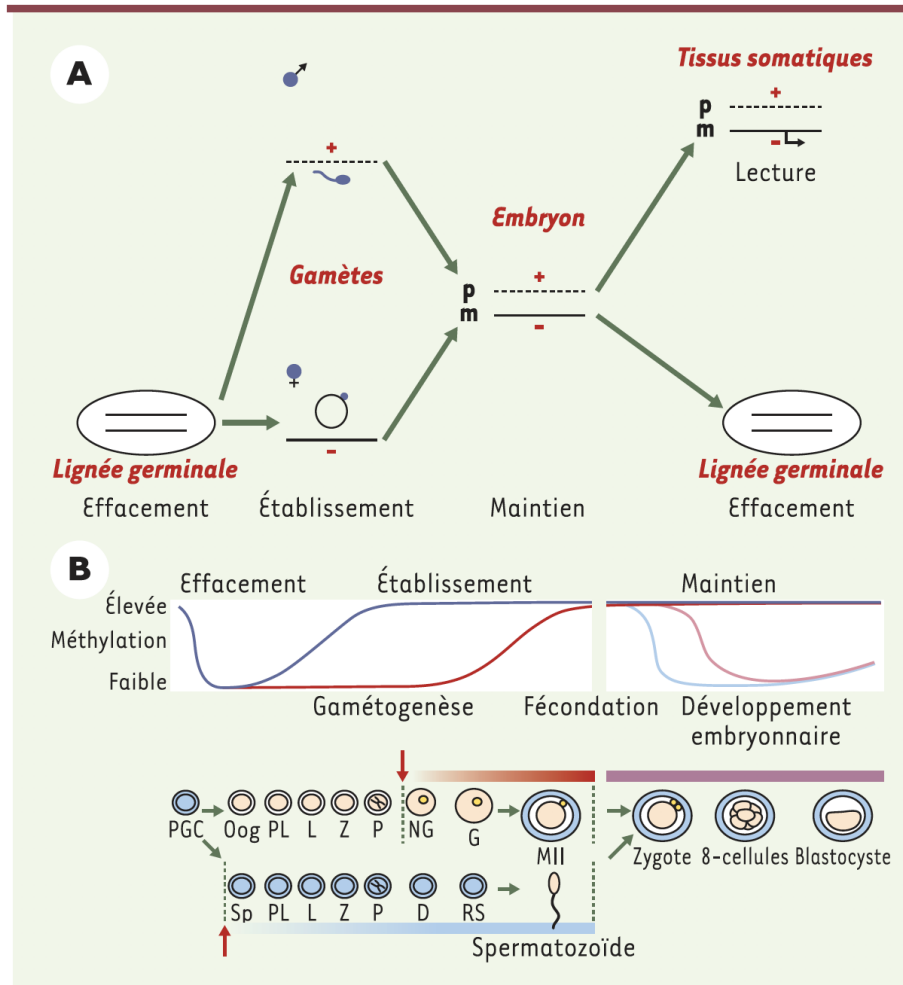


Mécanisme de l'empreinte

- Notion de **centre de l'empreinte** (IC)
-



Mise en place de l'empreinte



Implications de l'empreinte en pathologie humaine

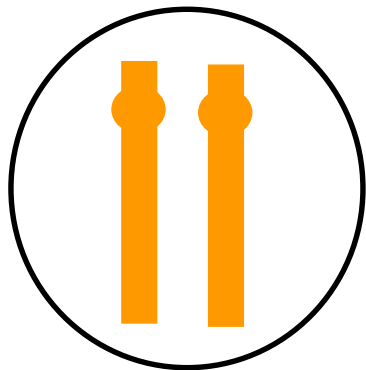
- Plusieurs pathologies humaines sont liées à l'empreinte génomique
- Hérité variable selon le mécanisme impliqué
 - **Correction de trisomie / monosomie**
 - **Mutation du centre de l'empreinte**
 - ...

Correction de trisomie

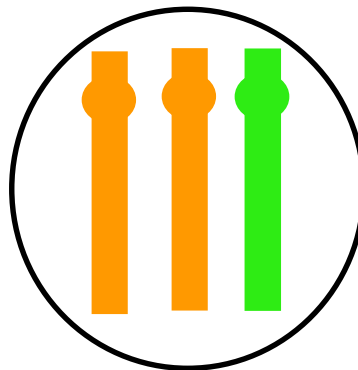
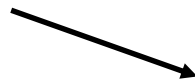
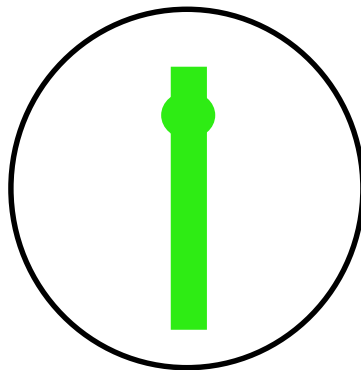
gamète
disomique

gamète
monosomique

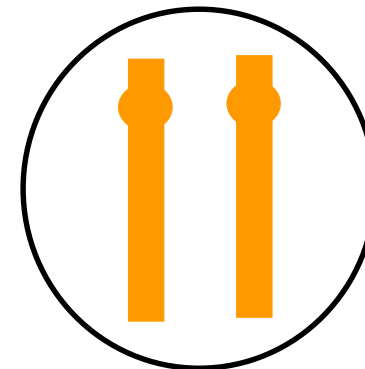
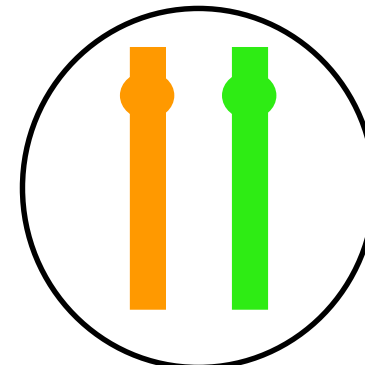
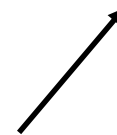
disomie biparentale



+

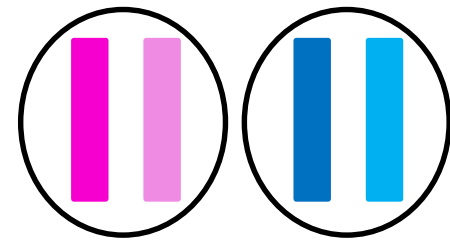


Zygote
trisomique

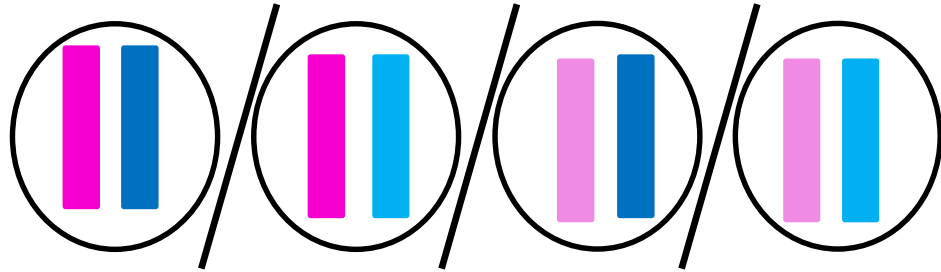


disomie uniparentale

Disomie

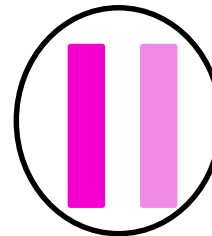


- Disomie biparentale = physiologique

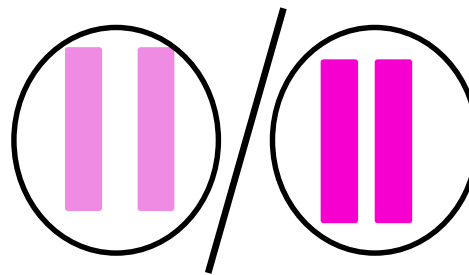


- **Disomie uniparentale** = lorsque les 2 chromosomes homologues sont hérités du même parent

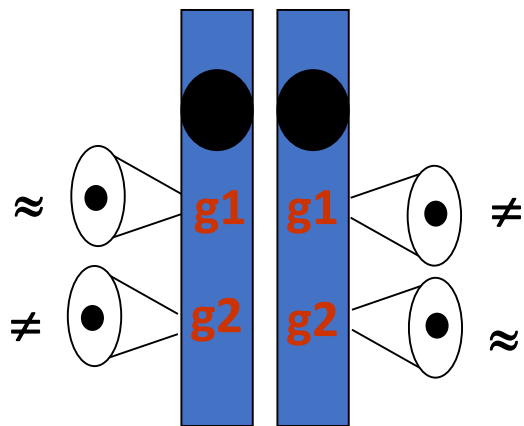
- **Hétérodisomie** uniparentale



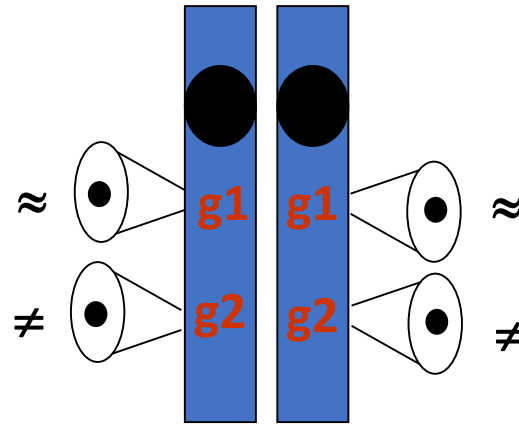
- **Isodisomie** uniparentale



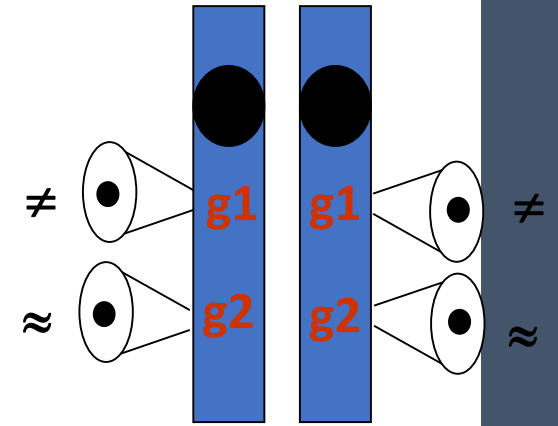
Implications de l'empreinte en pathologie humaine



P + M
Expression g1 et g2



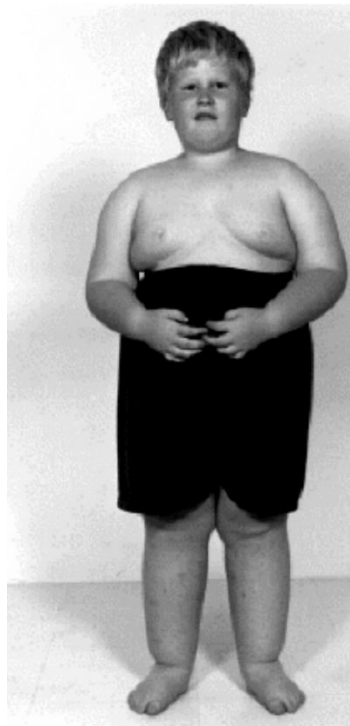
DUP pat
Expression g1



DUP mat
Expression g2

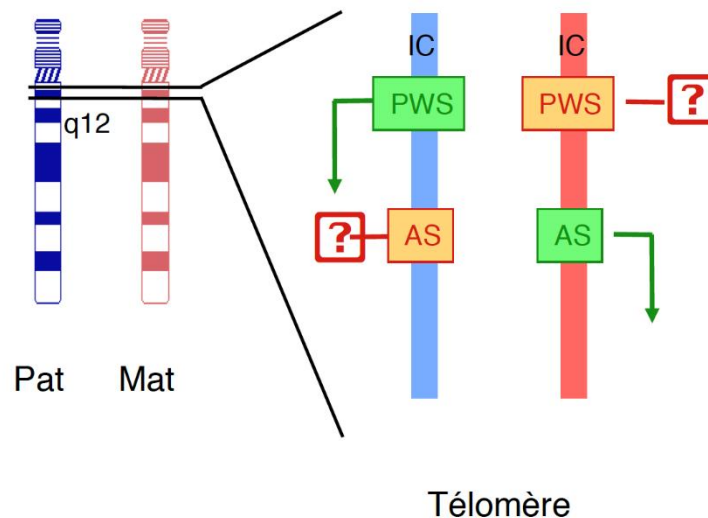
Implications de l'empreinte en pathologie humaine : chromosome 15

Syndromes de Prader Willi / Angelman



PWS

Chromosomes 15

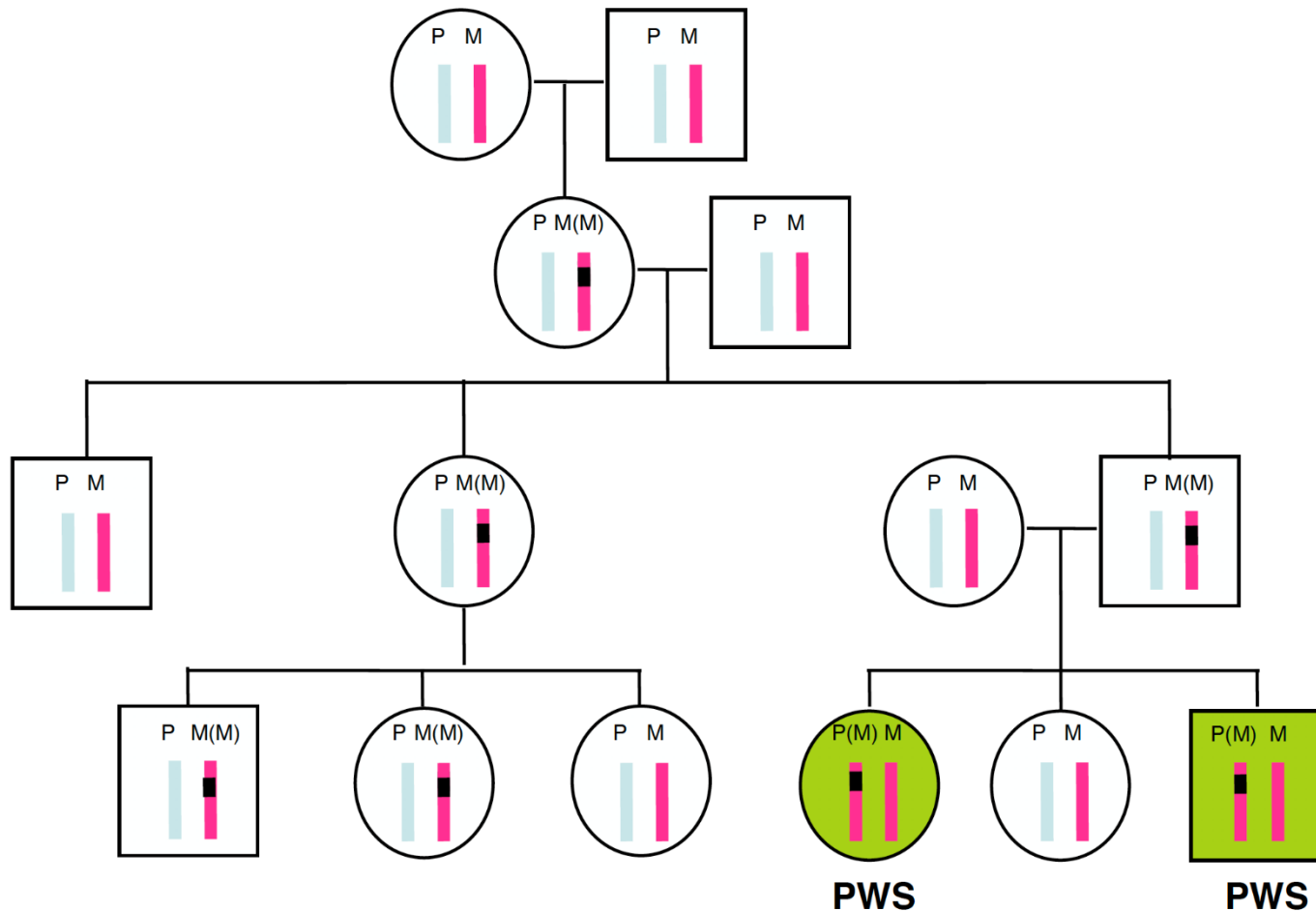


AS

Implications de l'empreinte en pathologie humaine : chromosome 15

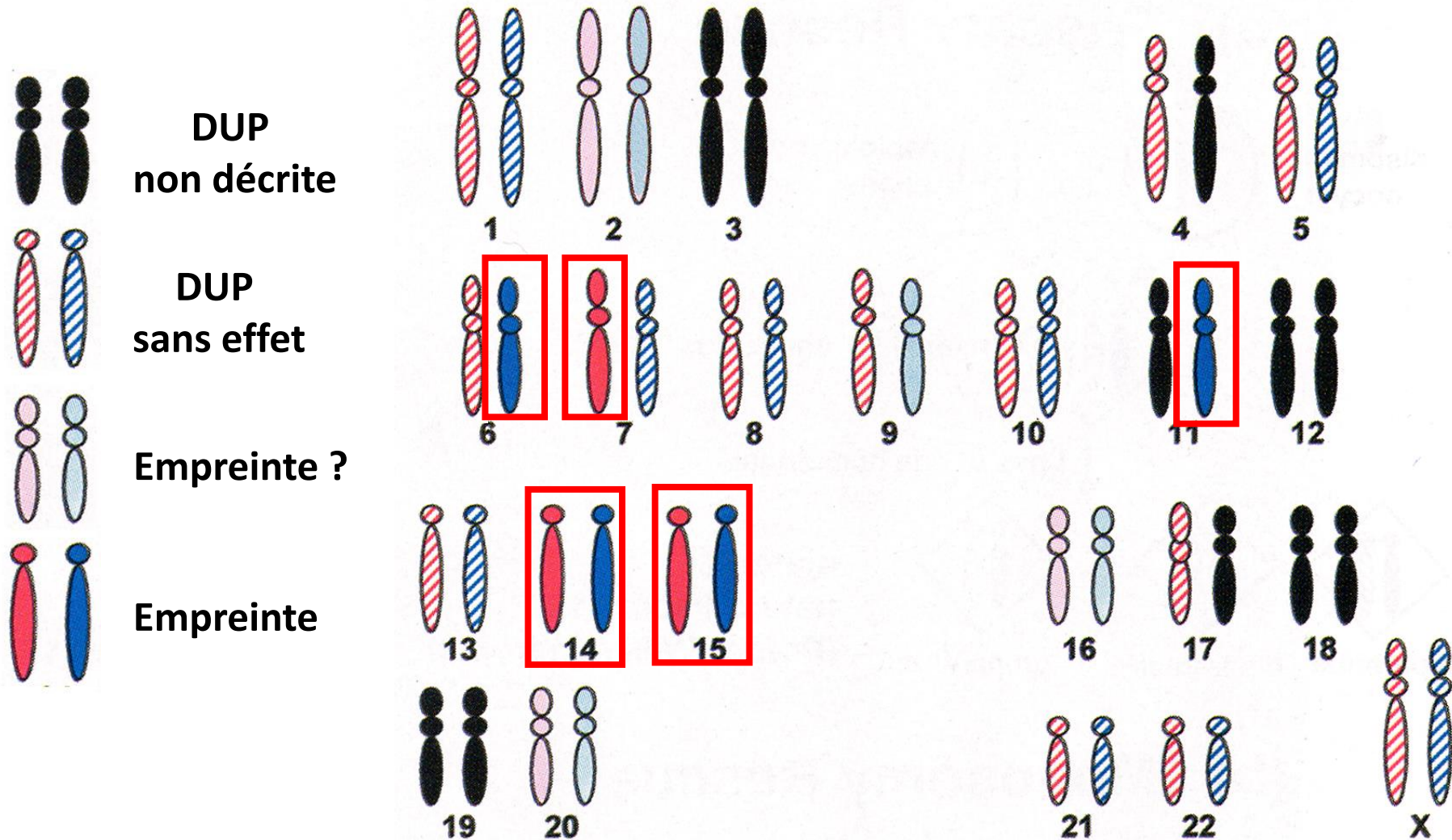
- **Syndrome de Prader-Willi :**
 - **Absence de contribution paternelle**
(allèle maternel soumis à l'empreinte → silencieux)
- **Syndrome d'Angelman :**
 - **Absence de contribution maternelle**
(allèle paternel soumis à l'empreinte → silencieux)

Mutation du centre de l'empreinte



D'après JM Dupont

Carte de l'empreinte



À quoi sert l'empreinte parentale ?

- **Pression de sélection positive**
 - Parade pour prévenir la parthénogenèse
 - Prévient le risque d'augmentation d'homozygotie et donc de pathologies AR
- **Hypothèse du conflit d'intérêt parental / gènes soumis à empreinte souvent impliqués dans la croissance fœtale**
 - gènes paternels = facteurs de croissance
 - gènes maternels = facteurs de régulation négative de la croissance



Merci pour votre
attention