

INTRODUCTION A L'ETUDE DE LA GENETIQUE

Objectifs spécifiques: Au terme de ce cours, l'étudiant doit être capable de :

- Rappeler les différentes phases historiques de la génétique
- Préciser les principes et les rôles des outils de la biologie moléculaire
- Enumérer les applications de la génétique dans le domaine médical.

Plan :

- I.** Généralités/Définitions
- II.** Phases historiques de la génétique
- III.** La mitose
- IV.** Outils de la biologie moléculaire
- V.** Les applications de la génétique dans le domaine médical

I. GENERALITES/DEFINITIONS

La **génétique**:

- est la science de l'hérédité (genos = origine) qui étudie les caractères héréditaires des individus, leur transmission au fil des générations et leurs variations (mutations)
- est à la fois une science et un outil d'investigation appelé, l'analyse génétique
- est une discipline relativement jeune, elle a pratiquement 1 siècle d'existence

La **génétique médicale** :

- est la spécialité médicale qui étudie l'hérédité chez les individus et les causes génétiques des maladies.
- Son travail est d'abord d'étudier la présence de maladies dans une famille.
- Cela permet de faire des pronostics et donc de la prévention sur les enfants à naître. On parle de **diagnostic génétique**.

Les **gènes** et les **chromosomes** sont les unités fondamentales de l'hérédité.

La totalité des gènes de l'organisme est appelée **génome**.

II. PHASES HISTORIQUES DE LA GENETIQUE :

- En 1859, Charles DARWIN souligne l'importance du **caractère héréditaire** dans la variabilité entre les membres d'une même espèce. Il considère le caractère héréditaire comme un facteur important dans l'évolution des espèces.

1. Ere pré moléculaire : 1865-1965

- Le début de la génétique a été marqué aussi par les expériences d'un moine botaniste autrichien, **Gregor Mendel** sur les petits pois en 1865, ces publications passèrent inaperçues, ce n'est que 40 ans plus tard qu'on a reconnu leur importance.
- En 1909, **Johansen** inventait le terme de **gène** pour désigner l'unité de base de la génétique (Mendel parlait de caractère et non pas de gène).
- En 1941, **Beadle et Tatum** établissent la correspondance entre gène et protéine, c'est à dire la traduction de gènes en enzymes.

- En 1944, Oswald Avery a montré que les gènes étaient composés d'**acide désoxyribonucléique (ADN)**.
- En 1953, **Watson et Crick** ont mis en évidence la structure physique de l'ADN.
- En 1959, le nombre exact de **46 chromosomes** a été établi et la **trisomie 21** fut identifiée par Lejeune, Turpin et Jacob.

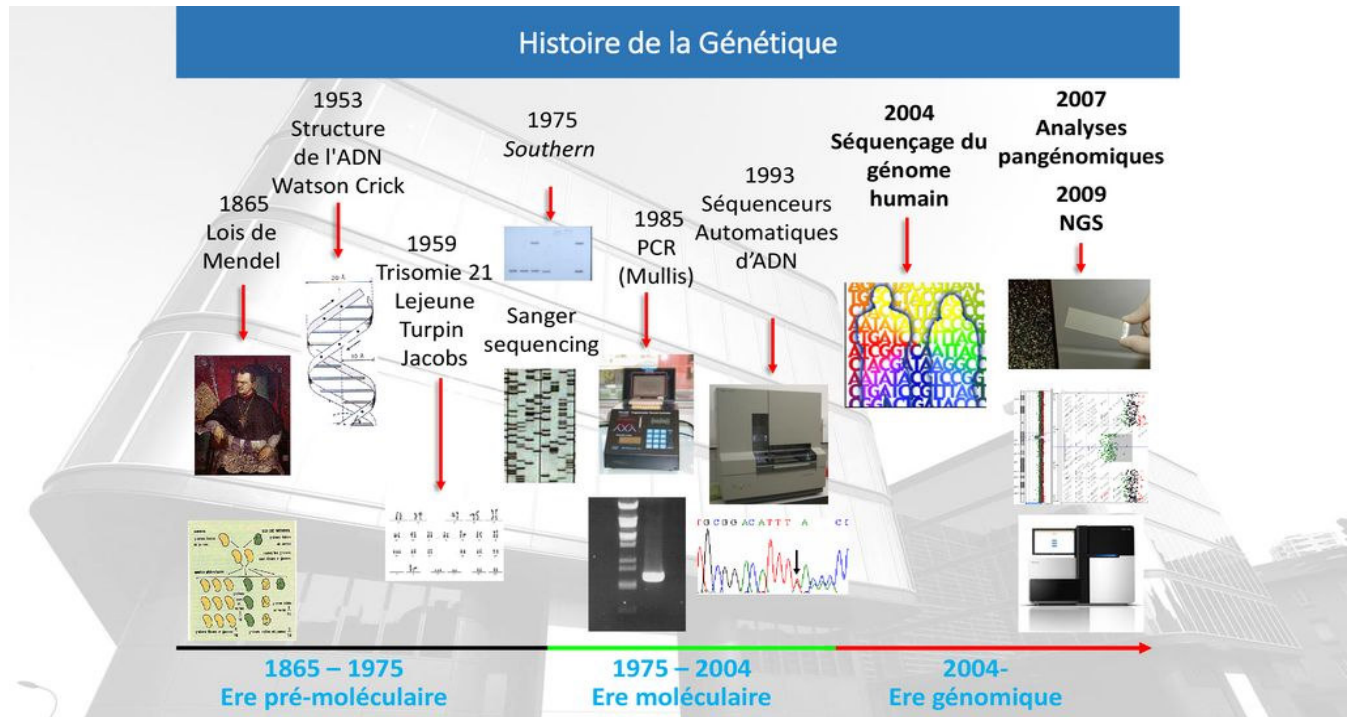
2. Ere moléculaire : 1975-2004 :

- 1975, Edward M. Southern a mis en évidence la **technique du Southern blot** pour rechercher des **fragments d'ADN** sur une électrophorèse en les hybridant avec une sonde complémentaire.
- 1977, le **séquençage de l'ADN** du bactériophage est réalisé par Sanger F.
- 1985, Kary MULLIS a mis en évidence la **PCR** (Polymerase Chain Reaction, ou amplification en chaîne par polymérase) est une technique de réplication ciblée in vitro. Elle permet d'obtenir, à partir d'un échantillon peu abondant, d'importantes quantités d'un **fragment d'ADN spécifique**. Il a eu le prix Nobel de chimie en 1993.
- En 2001, publication de séquençage d'environ 94% du génome humain et estimation de 30000 à 40000 gènes grâce à la bioinformatique.

3. Ere génomique : A partir de 2004

La **génomique** est l'une des applications dans la quelle le génome entier est séquencé avant d'étudier la structure et la fonction des gènes qui y sont contenus.

- en 2004 été publié un séquençage complet du génome humain qui s'appuie sur la compilation de séquences d'ADN de plusieurs personnes distinctes (en bonne santé).
- Depuis 2005, de nouvelles techniques de **séquençage haut débit (HTS** :high-throughput sequencing) aussi appelé **NGS**(next-generation sequencing) apparaissent , produisant des millions de séquence à faible cout.
- 2018: séquençage et assemblage de novo d'un génome humain avec des lectures ultra-longues



IV. OUTILS DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE:

Les outils de biologie moléculaire mis au point permettent d'accéder à la purification de fragments d'ADN, à l'identification moléculaire des gènes, et les régions exprimées des génomes.

De nombreuses techniques de biologie moléculaire permettent de manipuler et d'analyser les gènes : utilisation d'enzymes de restriction, clonage de gènes dans un plasmide, production d'ADN par PCR, séquençage de l'ADN

Le génie génétique a permis le séquençage du génome humain.

V. LES APPLICATIONS DE LA GENETIQUE DANS LE DOMAINE MEDICAL :

Les applications de la génétique dans le domaine médical sont très diverses : le diagnostic des malformations, certaines techniques d'assistance médicale à la procréation, le conseil génétique, le diagnostic et le suivi ainsi que le mode d'apparition de certains cancers, et la thérapie génique.

La génétique a montré que les gènes sont à l'origine de nombreuses maladies, mais très souvent elle permet de soulager des souffrances.

L'utilisation de sondes moléculaires a permis de détecter les gènes défectueux, de déduire la structure et la fonction de la protéine codé par le gène. La thérapie génique permet de guérir de nombreuses maladies génétiques, elle consiste d'insérer une copie normale du gène défectueux.

Les premiers essais thérapeutiques de thérapie génique ont eu lieu dans les années 1990. En 1995, un patient atteint d'une immunodéficience a été traité avec des cellules génétiquement

modifiées par une équipe italienne. En France, à l'hôpital Necker, des patients souffrant d'un déficit immunitaire (« bébés bulles ») ont été traités avec succès par thérapie génique. La thérapie génique peut aussi aboutir à des médicaments disponibles sur le marché. Ainsi, le Glybera a été le premier médicament de thérapie génique autorisé en Europe ; il vise à traiter une inflammation du pancréas d'origine génétique.

Dans le traitement du cancer, la thérapie génique peut modifier des cellules immunitaires du patient pour qu'elles détruisent les cellules cancéreuses. Ainsi, les lymphocytes T modifiés en cellules appelées CAR-T ont donné des résultats encourageants dans des cas de leucémies. Un tel traitement (le Kymriah de Novartis) a été autorisé en 2017 aux États-Unis.

Références bibliographiques :

1. ABDELALI Mohammed. Génétique Humaine. Office des publications universitaires
2. GRIFFITHS Anthony et coll. Analyse de la génétique moderne. De Boeck université 1999
3. JORDE JB, CAREY JC, BAMSHAD et coll. Génétique Médicale. Elsevier 2003
4. KLUG William, CUMMINGS Michael et SPENCER charlotte. Génétique 8ème édition. Pearson Education 2006.
5. www.futura-sciences.com