

Bilan 4 : (semaine 3, séance 1)

a) Arbres généalogiques pour déterminer les modalités de transmission d'un allèle muté.

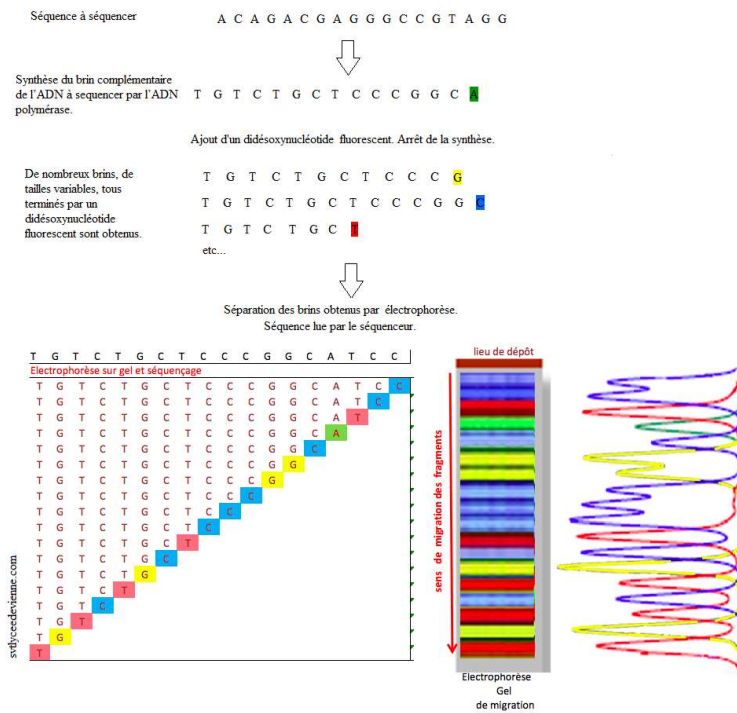
(famille, récessif, risque)

L'étude statistique sur une seule ne présente pas d'intérêt dans l'espèce humaine. L'analyse génétique peut se fonder sur l'étude de la transmission héréditaire des caractères observables (phénotype) dans des croisements issus le plus souvent de lignées pures (homozygotes) et ne différant que par un nombre limité de caractères. Dans le cas de l'espèce humaine, l'identification des allèles portés par un individu s'appuie d'abord sur une étude au sein de la famille, en appliquant les principes de transmission héréditaire des caractères :

- le caractère dominant ou d'une maladie
- la position du gène impliqué sur les chromosomes (autosomes ou gonosome)
- le génétique. Le caractère hémophile est transmis de la part des parents à la progéniture de manière mendélienne. Ce motif peut être analysé à l'aide d'un carré de Punnett.

b) Accès direct au génotype grâce aux techniques de séquençage de l'ADN et de bio-informatique

Principe du séquençage



(L'amplification , amorce , 1970, données , électrophorèse , génotype , mutés, succession, tailles, verte)

Nous parlons beaucoup dans ce cours de séquences génomiques ou séquences d'ADN, que nous voyons pour des raisons algorithmiques sous forme de chaînes de caractères.

Comment ces séquences, ces chaînes de caractères, sont-elles obtenues ?

techniques modernes d'exploration de l'ADN : le séquençage

Le séquençage de l'ADN est une technique qui a révolutionné la biologie moléculaire dans les années La connaissance de sa séquence, c'est-à-dire la des bases de l'ADN , est aujourd'hui de plus en plus facile à déterminer. Les appareils qui servent à mener cette opération de séquençage sont appelés séquenceurs. Le mécanisme du séquençage de l'ADN est le suivant :

- Dans un tube à essai, est placé l'ADN à séquencer, des nucléotides (A,T,G,C), une des didésoxynucléotides en petite quantité et de l'ADN polymérase. Chaque didésoxynucléotide est marqué par un fluorochrome différent (A vert, T rouge, G jaune et C bleu), une chaîne qui se termine par exemple par un A sera

Séquence à séquencer :

A	C	A	G	A	C	G	A	G	G	G	C	C	G	T	A	G	G
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Commence la synthèse du brin complémentaire de l'ADN à séquencer par l'ADN polymérase- Lorsque l'ADN polymérase choisit par hasard un didésoxynucléotide (ce qui est rare puisqu'il y en a moins que des nucléotides) et qu'elle l'incorpore dans la chaîne en synthèse, celle-ci s'interrompt prématurément.

- On obtient ainsi des chaînes de toutes les (correspondant à un arrêt de la synthèse à chaque nucléotide) et beaucoup de fragments d'une même taille.

- On sépare ainsi par les chaînes d'ADN obtenues en fonction de leur taille. Plus les chaînes sont courtes, plus elles migrent loin et tous les fragments d'une même taille migrent à la même distance. On obtient alors une succession de bandes colorées, chacune correspondant au dernier nucléotide incorporé. Il suffit alors de lire la succession des couleurs pour connaître l'ordre des nucléotides, c'est-à-dire la séquence de l'ADN, étape assurée automatiquement par les détecteurs du séquenceur.

- techniques modernes d'exploration de l'ADN : la PCR (voir TP)

..... en chaîne par polymérase (*Polymerase Chain Reaction* en anglais) est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*. Elle permet de dupliquer en grand nombre (avec un facteur de multiplication de l'ordre du milliard) une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité (de l'ordre de quelques picogrammes) d'acide nucléique et d'amorces spécifiques constituées d'oligonucléotides de synthèse de 20 à 25 nucléotides.

- techniques modernes d'exploration de l'ADN : les analyses biostatistiques.

Les progrès de la bioinformatique donnent directement accès au de chaque individu comme à ceux de ses ascendants et descendants. Une collection annotée de toutes les séquences d'ADN disponibles publiquement est déposée directement par les laboratoires (GenBank au NCBI, DNA DataBank of Japan (DDBJ), European Molecular Biology Laboratory (EMBL)).

L'utilisation de bases de données informatisées permet d'identifier des associations entre certains gènes et certains phénotypes. Le développement des techniques de séquençage de l'ADN et les progrès de la bio-informatique donnent directement accès au génotype des individus. Grâce aux techniques de séquençage, il est possible d'établir les séquences des allèles de certains gènes en particulier les gènes responsables de maladies.

L'utilisation de bases de informatisées permet d'identifier des associations entre certains gènes mutés et certains phénotypes. BLAST est une méthode de recherche heuristique utilisée en bioinformatique. Il permet de trouver les régions similaires entre deux ou plusieurs séquences de nucléotides ou d'acides aminés, et de réaliser un alignement de ces régions homologues.