

Chapitre 2

La génétique humaine

INTRODUCTION :

Pour l'espèce humaine, la faible fécondité, la réduction du nombre de descendants par couple, la durée assez longue des générations, l'incapacité de diriger à volonté les mariages... constituent des difficultés pour étudier la génétique humaine.

L'objectif de la génétique humaine d'aujourd'hui est l'étude des maladies héréditaires et des anomalies chromosomiques en se basant sur l'analyse de caryotypes, l'analyse de pedigrees (arbres généalogiques) et sur l'étude des gènes.

I- LES CARACTÉRISTIQUES DU CARYOTYPE HUMAIN NORMAL

Le caryotype humain normal comprend 23 paires de chromosomes homologues

- 22 paires d'autosomes + une paire de chromosomes sexuels XX chez la femme
- 22 paires d'autosomes + une paire de chromosomes sexuels XY chez l'homme

II- ÉTUDE DE LA TRANSMISSION DE QUELQUES CARACTÈRES ET MALADIES HÉRÉDITAIRES

1/ Transmission d'un caractère autosomal

- Dans le cas où l'allèle de la maladie est récessif autosomal :
 - * L'anomalie affecte indifféremment les deux sexes.
 - * Deux parents sains de phénotypes normaux peuvent engendrer des enfants atteints.
 - * Deux parents l'un atteint et l'autre normal peuvent engendrer un enfant atteint ; il suffit que parent normal soit hétérozygote.
- Dans le cas où l'allèle de la maladie est dominant autosomal :
 - * Tout individu atteint a au moins l'un des parents atteints ce qui a comme conséquence l'apparition de la maladie dans chaque génération.
 - * L'allèle de la maladie s'exprime chez tous les individus qui les portent même à l'état hétérozygote.

2/ Transmission d'un caractère lié au sexe

- Dans le cas où l'allèle de la maladie est récessif porté par X :
 - * Toute fille malade provient obligatoirement d'un père malade.
 - * Une mère atteinte aura tous ses fils atteints.
 - * Deux parents sains peuvent donner des fils atteints, il suffit que la mère soit hétérozygote ce qui explique que l'anomalie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

- Dans le cas où l'allèle de la maladie est dominant porté par X :

* Un père atteint (et une mère saine) transmet la maladie à toutes ses filles et à aucun de ses fils.

* Une mère hétérozygote donc atteinte transmet théoriquement l'anomalie à la moitié de sa descendance (aussi bien les filles que les garçons).

- L'anomalie portée par la partie spécifique de Y se transmet de père en fils.

3/ Le risque de la consanguinité : le mariage consanguin (entre cousins) est déconseillé chaque fois qu'une tare récessive existe dans une famille, car il augmente le risque de l'apparition de la maladie chez les descendants.

4/ Les techniques du diagnostic prénatal

- L'amniocentèse : prélèvement d'une petite quantité du liquide amniotique vers 17^{ème} semaine de grossesse.

- Le prélèvement du sang fœtal : prélèvement d'une petite quantité du sang fœtal vers la 20^{ème} semaine de la grossesse.

- Le prélèvement des villosités chorales/ prélèvement de quelques villosités chorales (tissu fœtal) vers la 10^{ème} semaine de grossesse.

4-1-Le diagnostic des anomalies chromosomiques : la réalisation de caryotype permet de rechercher les éventuelles anomalies affectant le nombre de chromosomes. Exemple la trisomie 21 :

L'analyse d'un caryotype d'un trisomique 21 montre la présence du chromosome 21 en trois exemplaires.

L'anomalie affecte le déroulement de la méiose lors de la formation des gamètes, soit lors de la division réductionnelle, soit lors de la division équationnelle de méiose.

Le trisomique 21 est né de la fécondation d'un gamète normal avec un gamète porteur de deux exemplaires du chromosome 21.

Ce diagnostic est proposé aux femmes enceintes âgées de 38 ans et plus et pour les couples à risque (antécédents familiaux atteints).

4-2- Le diagnostic des anomalies géniques : ce diagnostic se fait soit par l'analyse biochimique des protéines ou des enzymes qui sont les produits de l'expression des gènes, soit par l'analyse directe du gène lui-même (analyse de l'ADN).

* Analyse biochimique : On réalise une électrophorèse de la protéine en question, ce qui nous permet d'obtenir un protéinogramme qui nous permet de détecter une éventuelle anomalie en le comparant avec un protéinogramme normal.

* Analyse de l'ADN fœtal : la sonde moléculaire :

- prélèvement des cellules fœtales par amniocentèse ou par biopsie des villosités chorales.

- extraction de l'ADN et sa fragmentation par des enzymes de restriction.

- dépôt des fragments sur un gel soumis à un champ électrique : électrophorèse : les fragments d'ADN seront séparés selon leur taille.

- transfert des fragments ainsi séparés sur un filtre de nitrocellulose.
- Incubation du filtre avec une sonde moléculaire radioactive (séquence nucléotidique capable de s'hybrider avec des fragments d'ADN)
- Lavage puis autoradiographie : le couple formé par le fragment du gène et la sonde qui le reconnaît devient lui-même radioactif.
- Comparaison du profil génétique du fœtus avec celui d'un individu normal ; ce qui nous permet de détecter le gène recherché et de déduire le caractère normal ou pathologique du fœtus.