

Module	Cours magistraux		TD N (VH)		Total VH	Durée enseignement	révision	Durée totale
	Nombre de séances	VH	Nombre de séances	VH				
Génétique	24	36h	05	10h 3	36h30	3 semaines	1 semaine	4semaines

3.1. GENETIQUE

Objectifs pédagogiques

1. Introduction à l'étude de la génétique :

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

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

2. Génétique moléculaire

Structure des acides nucléiques :

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

- Préciser la composition en bases, sucre, nucléotides de l'ADN
- Citer les différents constituants d'un nucléotide.
- Décrire les types de liaisons qui interviennent dans l'enchainement des nucléotides.
- Préciser les caractéristiques de la structure primaire de l'ADN.
- Préciser la convention de lecture de l'ADN.
- Décrire la structure secondaire de l'ADN en se référant au modèle de Watson et Crick.
- Décrire les caractéristiques de la molécule d'ADN
- Caractériser les différentes conformations de l'ADN.
- Citer les propriétés physicochimiques de l'ADN.

Structures et fonctions des ARNs

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

- Préciser la composition en bases, sucre, nucléotides de l'ARN.
- Enumérer les caractéristiques de la structure primaire de l'ARN.
- Classer les différents ARNs de la cellule.
- Préciser brièvement les fonctions de chaque type d'ARN : ARNr, ARNt, snRNA, microRNA, siRNA, lncARN.
- Comparer les caractéristiques structurales des ARNs avec celles de l'ADN.

Organisation des génomes

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

- Préciser l'organisation de l'ADN procaryotique.
- Enumérer les caractéristiques du nucléoïde.
- Préciser les caractéristiques du plasmide.
- Classer l'ADN eucaryotique nucléaire en fonction de sa structure et sa fonction.
- Décrire les caractéristiques de l'ADN répétitif, de l'ADN unique ou dupliqué, de l'ADN unique ou quasi unique et de l'ADN intercalaire.
- Enumérer les caractéristiques des gènes eucaryotes.
- Décrire la structure d'un gène de classe II codant une protéine.
- Décrire l'organisation moléculaire et fonctionnelle de la famille de gènes de la bêta globine.
- Préciser les caractéristiques de l'ADN mitochondrial.
- Comparez les ADN eucaryote et procaryote.

Structure et organisation de la chromatine

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

- Définir la chromatine.
- Décrire la composition de la chromatine.
- Décrire les différents niveaux d'organisation de la chromatine dans le noyau en fonction des différentes étapes du cycle de vie de la cellule (nucléosome, solénoïde, fibre de chromatine, chromosome).

Réplication de l'ADN procaryote et eucaryote (nucléaire et mitochondrial)

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

- Définir la réplication.
- Préciser les relations de la réplication avec le cycle cellulaire.
- Préciser les mécanismes de copie du matériel génétique.
- Préciser les caractéristiques générales de la réplication.
- Citer les outils moléculaires de la réplication.
- Décrire le mécanisme de la réplication chez les procaryotes avec ses différentes étapes (initiation, élongation, terminaison).
- Décrire le mécanisme de la réplication chez les eucaryotes.
- Comparer la réplication chez les eucaryotes et chez les procaryotes à l'aide d'un tableau.
- Décrire les points essentiels de la réplication de l'ADN mitochondrial.

Expression de l'information génétique

Transcription

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

- Définir la transcription d'un gène.
- Citer les caractéristiques de la transcription.
- Préciser le mécanisme de la transcription de l'ADN chez les procaryotes avec ses trois étapes (initiation, élongation, terminaison).
- Reproduire la fourche de réplication de l'ADN à l'aide d'un schéma synthétique.
- Schématiser la zone d'ouverture de la molécule d'ADN « œil de réplication ».
- Positionner sur le schéma « œil de réplication » les différentes protéines et enzymes de la réplication.
- Préciser les différentes étapes de maturation d'un transcrit.
- Schématiser un épissage constitutif et alternatif en situant les zones consensus d'épissage.
- Préciser le mécanisme de la transcription de l'ADN chez les eucaryotes.
- Décrire la maturation des ARN pré-messager :
 - Décrire le mécanisme de mise en place de la coiffe de l'ARNm ou capping.
 - Décrire les différentes étapes de l'épissage
 - Décrire les différentes étapes de la polyadénylation en 3' de l'ARNm.
- Etablir un tableau de comparaison entre la réplication chez les eucaryotes et les procaryotes.

Code génétique et traduction / Modifications post traductionnelles

Au terme de ces cours, l'étudiant doit être capable de :

- Définir le code génétique.
- Préciser les caractéristiques du code génétique.
- Décrire le décryptage du code génétique.
- Définir la traduction.
- Citer les différents composants indispensables à la biosynthèse des protéines.
- Décrire le mécanisme d'activation d'un acide aminé lors de la traduction.
- Lister les différentes caractéristiques de la traduction en général.
- Décrire le mécanisme de la traduction d'un ARNm chez les procaryotes. avec ses trois étapes : initiation, élongation et terminaison.
- Décrire les différentes étapes de la traduction d'un ARNm chez les eucaryotes.
- Décrire la formation du complexe de préinitialisation.
- Etablir une comparaison de la traduction chez les eucaryotes et procaryotes.
- Citer les différentes modifications post traductionnelles des protéines.

Modifications épigénétiques

Modifications post traductionnelles des histones et code histone / Méthylation de l'ADN

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

- Décrire les principales modifications post traductionnelles des histones et leurs conséquences (code des histones).

- Décrire les principales modifications enzymatiques de l'ADN et leurs conséquences

Régulation de l'expression des gènes

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

- Montrer l'intérêt de la régulation de l'expression des gènes.
- Décrire les mécanismes de régulation de l'expression des gènes chez les procaryotes :
 - Définir un opéron.
 - Distinguer les opérons inductibles des opérons répressibles.
 - Décrire le mécanisme de fonctionnement d'un opéron (opéron lactose, opéron arabinose).
- Décrire les mécanismes de régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes, au niveau chromatinien et en post traductionnel.
- Décrire le mécanisme de régulation de l'expression des gènes par modification covalente.

Les systèmes de réparation de l'ADN

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

- Enumérer les différents agents mutagènes.
- Montrer l'utilité de la réparation des lésions de l'ADN.
- Décrire les mécanismes de réparation de l'ADN chez les procaryotes et eucaryotes :
 - Réparation par réversion des lésions.
 - Réparation par excision de bases (système BER).
 - Réparation par excision de nucléotides (système NER).
 - Réparation de mésappariements.
 - Réparation par recombinaison.

Variations génétiques et réparation de l'ADN

Les polymorphismes

Les mutations (mécanismes et conséquences)

Au terme de ces cours, l'étudiant doit être capable de :

- Définir les polymorphismes de restriction ou RFLP.
- Définir et classer les polymorphismes de répétition et d'insertion.
- Définir les SNPs (Single nucleotide polymorphisms).
- Définir les polymorphismes insertion et de répétition d'un nombre variable de copies ou CNV.
- Définir une mutation génétique.

- Distinguer une mutation germinale d'une mutation somatique.
- Enumérer les différents types de mutations.
- Définir une mutation ponctuelle.
- Préciser l'origine des mutations ponctuelles.
- Enumérer les conséquences des mutations ponctuelles en fonction de leur localisation dans un gène de classe II.
- Préciser le mécanisme de survenue des duplications et des délétions de tailles différentes.
- Décrire la conversion génique.
- Décrire la fusion de gènes.
- Décrire les insertions de nucléotides.
- Décrire les inversions de séquences de nucléotides.
- Décrire les mutations perturbant l'épissage.
- Décrire les délétions et insertions de petite taille.
- Décrire les délétions et insertions qui perturbent le cadre de lecture.
- Définir les mutations instables en donnant des exemples de pathologies causées par ce type de mutations.
- Citer les conséquences des mutations en pathologie humaine.
- Classer les mutations selon la nomenclature internationale.

3. Les outils de la biologie moléculaire

Hybridation moléculaire, sondes, enzymes et vecteurs, extraction d'ADN, PCR, séquençage de l'ADN.

Au terme de ces cours, l'étudiant doit être capable de :

- Décrire le principe de l'hybridation moléculaire
- Définir la dénaturation ou fusion de l'ADN.
- Calculer le T_m ou température de fusion d'une séquence d'ADN.
- Définir une sonde d'acide nucléique.
- Caractériser les différents types de sondes.
- Enumérer les applications de l'hybridation moléculaire.
- Décrire l'action des enzymes de restriction.
- Préciser la nomenclature appliquée aux enzymes de restriction.
- Ecrire les différentes séquences reconnues par les enzymes de restriction.
- Lister les différentes applications des enzymes de restriction.
- Décrire l'activité de quelques enzymes qui permettent l'étude des acides nucléiques (polymérases, ligases et nucléases).
- Définir un vecteur.
- Caractériser le principe de construction et d'utilisation d'un vecteur.
- Citer les différents types de vecteurs.
- Définir l'extraction d'ADN.
- Citer les conditions de prélèvement pour une extraction d'ADN.
- Préciser les différentes étapes de l'extraction.
- Identifier les critères d'évaluation d'une technique d'extraction d'ADN.
- Décrire le principe de la PCR.
- Citer les outils de la PCR.
- Citer les différentes étapes de La PCR.
- Lister les limites de la PCR.
- Enumérer les applications de la PCR.
- Définir le séquençage de l'ADN.

- Décrire brièvement les principales étapes du processus de séquençage de l'ADN selon les différentes techniques utilisées (Sanger, NGS).

4. Modes de transmission des maladies monogéniques.

Rappel des Lois de Mendel

Au terme de ces cours, l'étudiant doit être capable de :

- Décrire brièvement les expériences de Mendel sur le monohybridisme et le dihybridisme.
- Définir une maladie monogénique
- Construire un arbre généalogique
- Décrire les modes classiques de transmission des maladies mendéliennes à partir d'un arbre généalogique.
 - Maladies autosomiques dominantes et récessives
 - Maladie liées aux sexes récessives et dominantes
 - Maladies lié à l'Y
- Caractériser les homozygotes des différents modes de transmission.
- Caractériser les hétérozygotes des différents modes de transmission : La pseudo-dominance.
- Préciser les caractéristiques des différents types de transmission des facteurs héréditaires.
- Calculer le risque de transmission d'une maladie monogénique.
- Préciser les différents types de mariages consanguins ainsi que le lien entre mariages consanguins et maladies autosomiques récessives.
- Définir la consanguinité, la pénétrance, l'expressivité, la pléiotropie, l'hétérogénéité, l'anticipation, les maladies limitées par le sexe et influencées par le sexe.

5. Hérité non conventionnelle (ou non mendélienne)

L'hérité maternelle

Empreinte parentale

Dysomie uniparentale

Mosaïcisme

Maladies polygéniques

Au terme de ces cours, l'étudiant doit être capable de :

- Décrire l'hérité non mendélienne :
 - L'hérité mitochondriale

- L'empreinte génomique

- Définir une maladie multifactorielle et polygénique, comme le diabète de type 2 ou DT2.
- Illustrer par des exemples les maladies multifactorielles.
- Définir une susceptibilité génétique à une maladie.

- Identifier une transmission héréditaire non mendélienne.

6. Conseil génétique

Au terme de ces cours, l'étudiant doit être capable de :

- Définir le conseil génétique en clinique en précisant ses intérêts.
- Identifier les personnes concernées par le conseil génétique
- Citer les indications du conseil génétique.
- Enumérer les différentes étapes de conduite d'un conseil génétique.
- Calculer le risque de transmission d'une maladie génétique selon les lois de Mendel, en tenant compte lors du calcul de la pénétrance, de l'expressivité, de la fréquence et de la prévalence de la maladie dans la population.
- Décrire les différentes étapes de la transmission de l'information.
- Définir les limites du conseil génétique.
- Caractériser les différents aspects déontologiques en génétique humaine

7. Caryotype normal

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

- Définir la cytogénétique.
- Définir un caryotype.
- Préciser l'intérêt de l'établissement d'une formule chromosomique.
- Lister les indications du caryotype et les différents types de prélèvements utilisés.
- Décrire la technique de réalisation d'un caryotype et les différentes techniques de dénaturation.
- Établir une formule chromosomique d'une personne.
- Lire un caryotype.

8. Anomalies du caryotype.

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

- Enumérer et identifier les anomalies de nombre et de structure des chromosomes.

9. Maladies chromosomiques

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

- Lister les différentes aberrations chromosomiques les plus fréquentes.

10. Génétique du cancer (pré requis pour l'onco-hématologie)

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

- Enumérer les étapes de la formation d'une cellule cancéreuse.
- Préciser les caractéristiques d'une cellule cancéreuse.
- Définir un oncogène, un anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs, un gène de réparation de l'ADN, les gènes impliqués dans la détoxification des substances carcinogènes/mutagènes, un gène de susceptibilité au cancer.
- Citer des gènes de prédisposition à différents cancers.
- Citer les critères d'indication de dépistage génétique d'un cancer héréditaire.

11. Thérapie génique et pharmacogénétique

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

- Définir la thérapie génique.
- Enumérer les principales stratégies de thérapie génique.
- Préciser l'intérêt de la thérapie génique.
- Définir la pharmacogénétique, en précisant son utilité.
- Décrire le métabolisme d'un xénobiotique.
- Illustrer par un exemple la variation interindividuelle au métabolisme des xénobiotiques.

12. Génétique des populations

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

- Définir les termes race, espèce, ethnie, isolat, consanguinité.
- Calculez les fréquences phénotypique, génotypique et allélique.
- Enoncer la loi de Hardy-Weinberg, en précisant les facteurs qui perturbent cet équilibre.

Programme des enseignements théoriques

1. Introduction à l'étude de la génétique : [1 séance]

- Rappel historique sur la génétique
- Application de la génétique dans le domaine médical

2. Génétique moléculaire [10 séances]

2.1. Structure des acides nucléiques : [1 séance]

2.1.1. Structure de la molécule d'ADN: nucléotides, structure primaire, structure secondaire.

2.1.2. Les différentes conformations de l'ADN.

2.1.3. Propriétés physicochimiques de l'ADN

2.1.4. Structure et différents types d'ARNs :

- Structure primaire des ARNs
- Les ARN codants : l'ARNm
- Les ARN non codants : ARNr, ARNt, snRNA, microRNA, siRNA, lncARN

2.2. Organisation des génomes [1 séance]

2.2.1. Génome procaryote

2.2.2. Génome eucaryote

2.2.2.1. ADN nucléaire

Séquences ADN uniques : gènes de classe II

Séquences ADN répétées : Gènes de classe I, classe III,
Séquences régulatrices

2.2.2.2. ADN mitochondrial

2.3. Structure et organisation de la chromatine [1 séance]

2.3.1. Nucléosome

2.3.2. Solénoïde

2.3.3. Fibre de chromatine

2.3.4. Chromosome

2.4. Réplication de l'ADN procaryote et eucaryote (nucléaire et mitochondrial) [1 séance]

2.5. Expression de l'information génétique [3 séances]

2.5.1. Transcription

2.5.2. Code génétique et traduction

2.5.3. Modifications post traductionnelles (modifications post traductionnelles des histones et code des histones et méthylation de l'ADN)

2.6. Régulation de l'expression des gènes [1 séance]

2.7. Variations génétiques et réparation de l'ADN [2 séances]

2.7.1. Les polymorphismes

2.7.2. Les mutations (mécanismes et conséquences)

2.7.3. Les systèmes de réparation de l'ADN.

3. Les outils de la biologie moléculaire [2 séances]

3.1. Hybridation moléculaire, sondes, enzymes et vecteurs

3.3. Extraction d'ADN, PCR, le séquençage de l'ADN

4. Modes de transmission des maladies monogéniques [3 séances]

4.1. Lois de Mendel et génétique formelle

4.2. Différents modes de transmission des maladies monogéniques.

4.2.1. Description d'un arbre généalogique

4.2.2. Mode de transmission autosomique dominant

4.2.3. Mode de transmission autosomique récessif

4.2.4. Mode de transmission lié au sexe

4.2.5. Maladies récessives liées chromosome X

4.2.6. Maladies dominantes liées au chromosome X

4.2.7. Transmission liée à l'Y

4.3. Aspects particuliers du phénotype

5. Hérité non conventionnelle [1 séance]

5.1. L'hérité maternelle

5.2. Disomies uniparentales / Isodisomies

5.3. Empreinte parentale

5.4. Disomie

5.5. Mosaïcisme

5.6. Maladies polygéniques

6. Conseil génétique [1 séance]

7. Caryotype normal [1 séance]

8. Anomalies du caryotype [1 séance]

9. Maladies chromosomiques [1 séance]

10. Génétique du cancer (pré-requis pour l'onco-hématologie) [1 séance]

11. Thérapie génique et pharmacogénétique [1 séance]

12. Génétique des populations [1 séance]

Travaux Dirigés : 05 séances

TD	Intitulés
1	Classer les chromosomes humains, selon la nomenclature internationale
2	Interpréter les anomalies chromosomiques de nombre et de structure, en précisant leurs méthodes d'étude et les pathologies associées
3	Génétique des populations, Loi de Hardy Weinberg (exposé étudiants).
4	Séquençage haut débit (HTS) (exposé étudiants).
5	Génétique moléculaire, cancérogenèse et thérapies ciblées.