




## **GENOME ET VARIABILITE**

La variabilité des génomes individuels humains

 Partie 1 (2 x 2h, C. Borel, session 1 et 2 agenda)

Types et origine des variants

Partie 2 (2h, C. Borel, session 3 agenda)

Conséquences phénotypiques

Partie 3 (1h, C. Borel, session 4 agenda)

Source de la diversité humaine

## **HEREDITE**

Les modes de transmission des maladies génétiques

Partie 1 (2h, M. Neerman-Arbez, session 5 agenda)

Partie 2 (1h, M. Neerman-Arbez, session 6 agenda)


Partie 3 (2h, C. Borel, session 7 agenda) Hérité complexe des maladies multifactorielles


Génétique et génomique du cancer (2h, T. Nospikel, session 8 agenda)

TD Génétique humaine (2h, M. Neerman-Arbez, C. Borel)

# 4 FORUMS

## Génétique et génomique humaine (BA1, médecine)

[Cours](#) [Paramètres](#) [Participant-es](#) [Notes](#) [Activités](#) [Plus](#) 


 Généralités

 Supports de cours

 Les forums

  FORUM 2025-2026 C. BOREL

 FORUM 2025-2026 M. Neerman-Arbez

 FORUM 2025-2026 T. Nospikel

 FORUM 2025-2026 TD

# Iconographie

*L'examen porte sur l'ensemble du cours !*



CLINIQUE



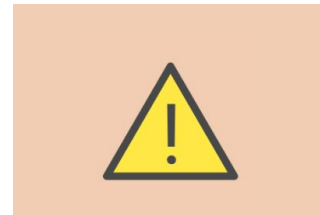
APPROCHE EXPERIMENTALE



QUESTION NON RESOLUE



POUR LES SPECIALISTES



BIEN CONNAITRE LES DETAILS

# GENOME ET VARIABILITÉ

## Partie 1

Cours de 1<sup>ère</sup> année Bachelor  
Génétique et génomique humaine  
Christelle Borel, PhD, P.D.



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**



**I'M NOT A LOOK-ALIKE**  
**Strangers That Look Like Twins**  
FRANÇOIS BRUNELLE – Photographe  
Chasseur de sosies

# Comment ces traits sont-ils contrôlés/déterminés ?

L'ADN, la molécule qui constitue le génome humain, est le support moléculaire de l'hérédité.



## ADN nucléaire

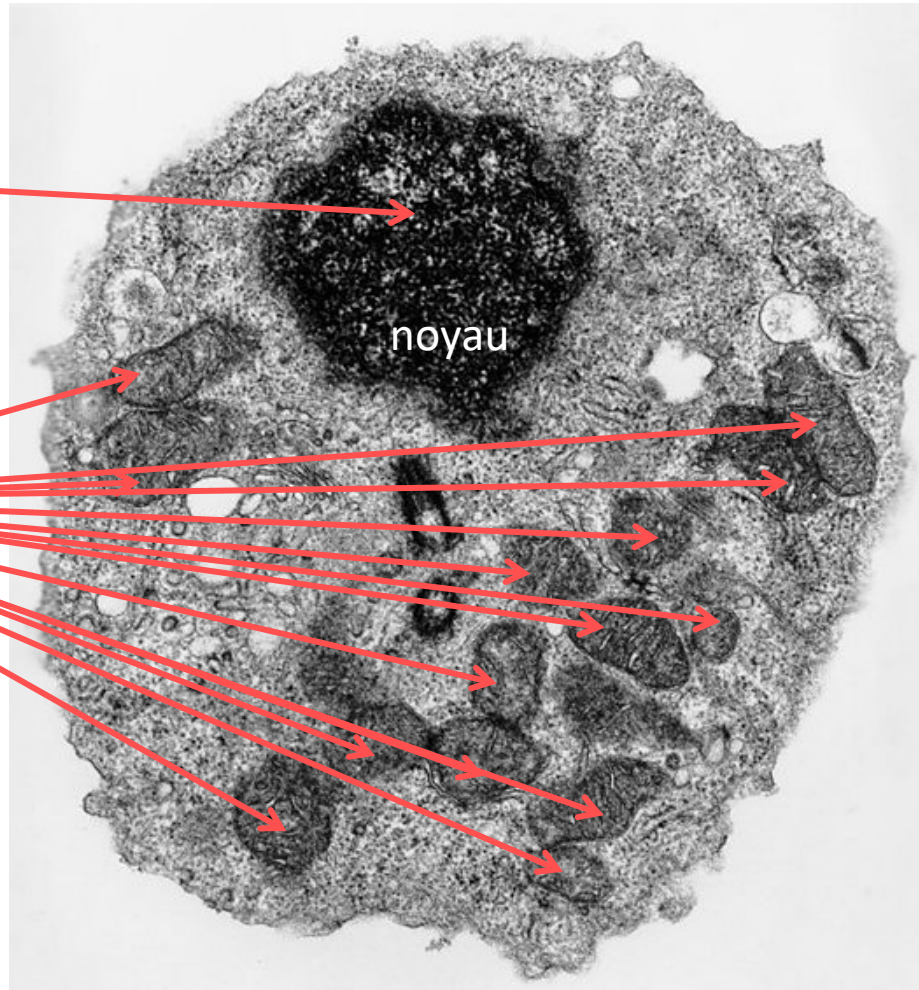
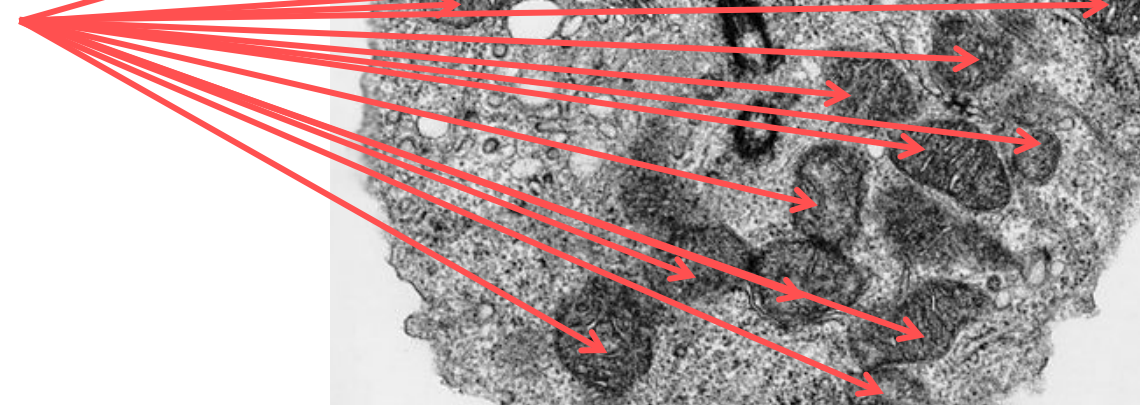
2 x 3,2 x 10<sup>9</sup> pb / noyau car cellule diploïde

2 x 23 chromosomes / noyau



## ADN mitochondrial (ADN mt)

cf. cours M. Neerman-Arbez



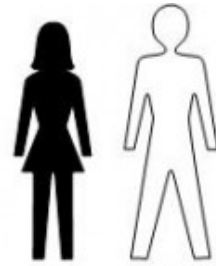
Lymphocyte – microscopie électronique

# LE GENOME: diploïde versus haploïde



## Diploïde versus haploïde

Diploïde

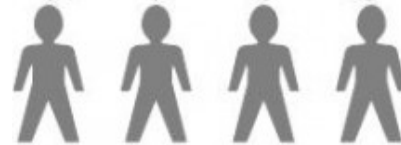


Haploïde

(cellules de la lignée germinale: gamètes)



Diploïde



[http://cfnz.org.nz/wp-content/uploads/2015/12/CFnone\\_gendiag-219x300.jpg](http://cfnz.org.nz/wp-content/uploads/2015/12/CFnone_gendiag-219x300.jpg), 160717

## ADN

2 génomes  
( $6.4 \times 10^9$  pb )

## Equivalent nombre de chromosomes

23 paires de chromosomes  
( $2n=46$ )

1 génome  
( $3.2 \times 10^9$  pb )

23 chromosomes  
( $n=23$ )

2 génomes  
( $6.4 \times 10^9$  pb )

23 paires de chromosomes  
( $2n=46$ )

Génome diploïde = 1 génome d'origine maternel (haploïde) + 1 génome d'origine paternel (haploïde)

- un génome humain diploïde =  $6.4 \times 10^9$  pb (6.4 Gigapb)
- un génome humain haploïde (gamète) =  $3.2 \times 10^9$  pb (3.2 Gigapb)

# UNIQUEMENT PENDANT LE COURS



Site web:

<https://web.speakup.info/room/join/28927>

Numéro de salle speakup: 28927





Question 1- L'ADN nucléaire d'un adipocyte est:

Question 2- L'ADN nucléaire d'un érythrocyte est:

Question 3- L'ADN nucléaire d'un gamète (spermatozoïde, ovule) est:

Question 4- L'ADN nucléaire d'une cellule souche est:

Une réponse à sélectionner:

A: inexistant

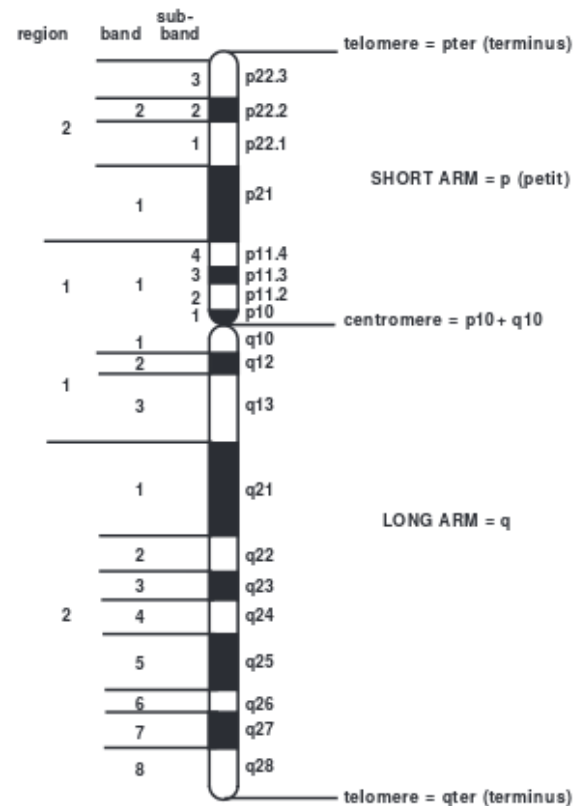
B: haploïde

C: diploïde

D: je ne sais pas

# Un premier moyen pour se repérer dans le génome humain

La formule chromosomique



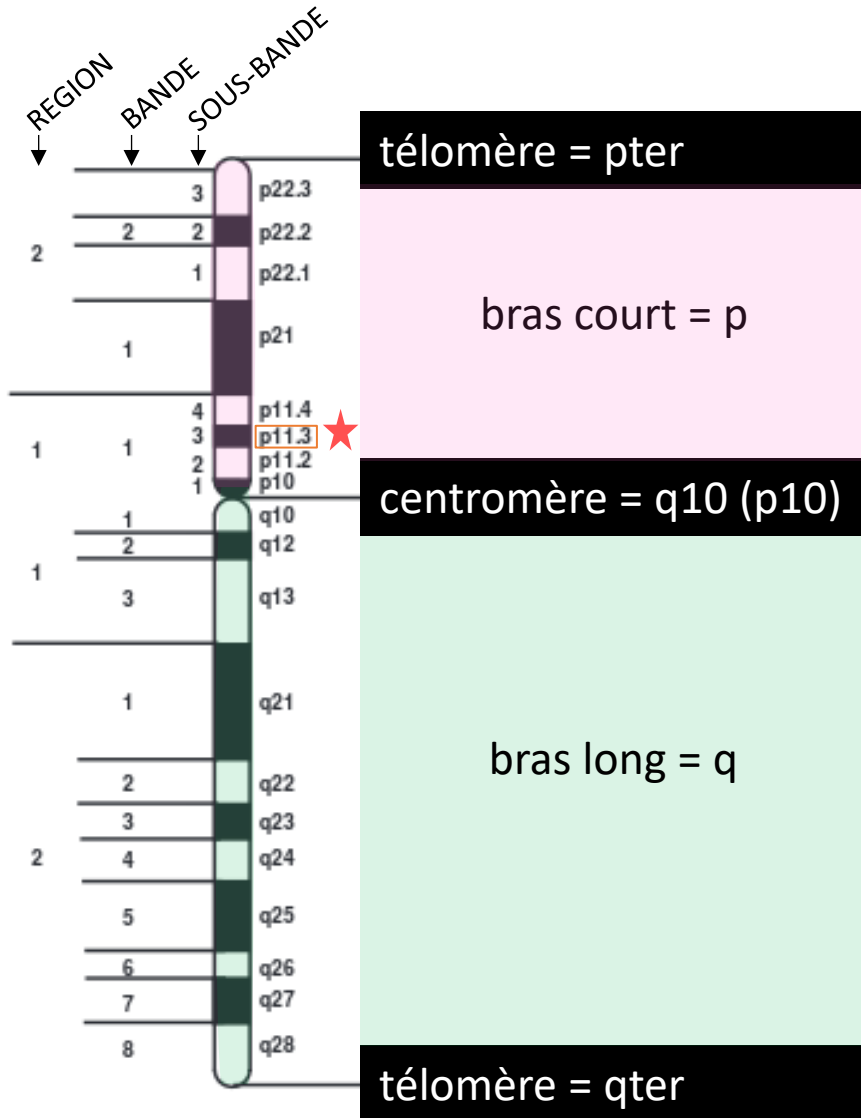
↔ La boussole



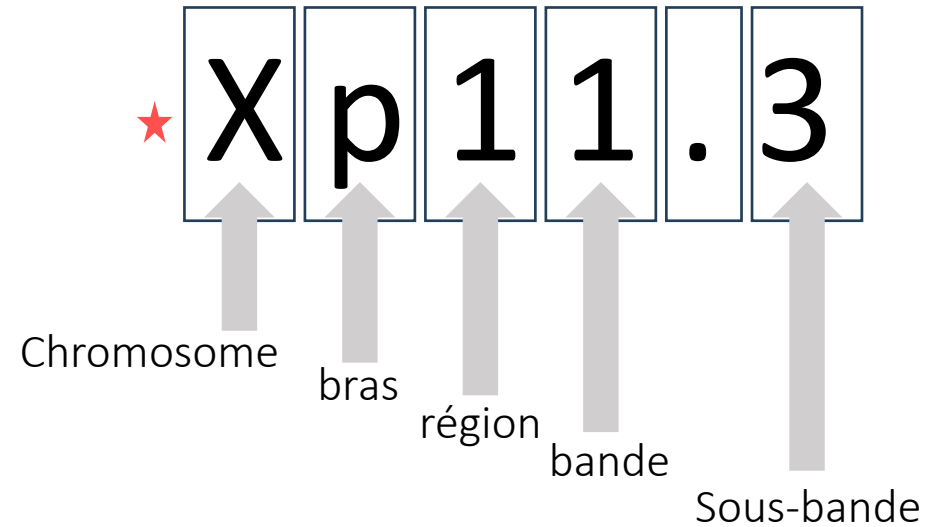
# Utiliser la formule chromosomique pour se repérer



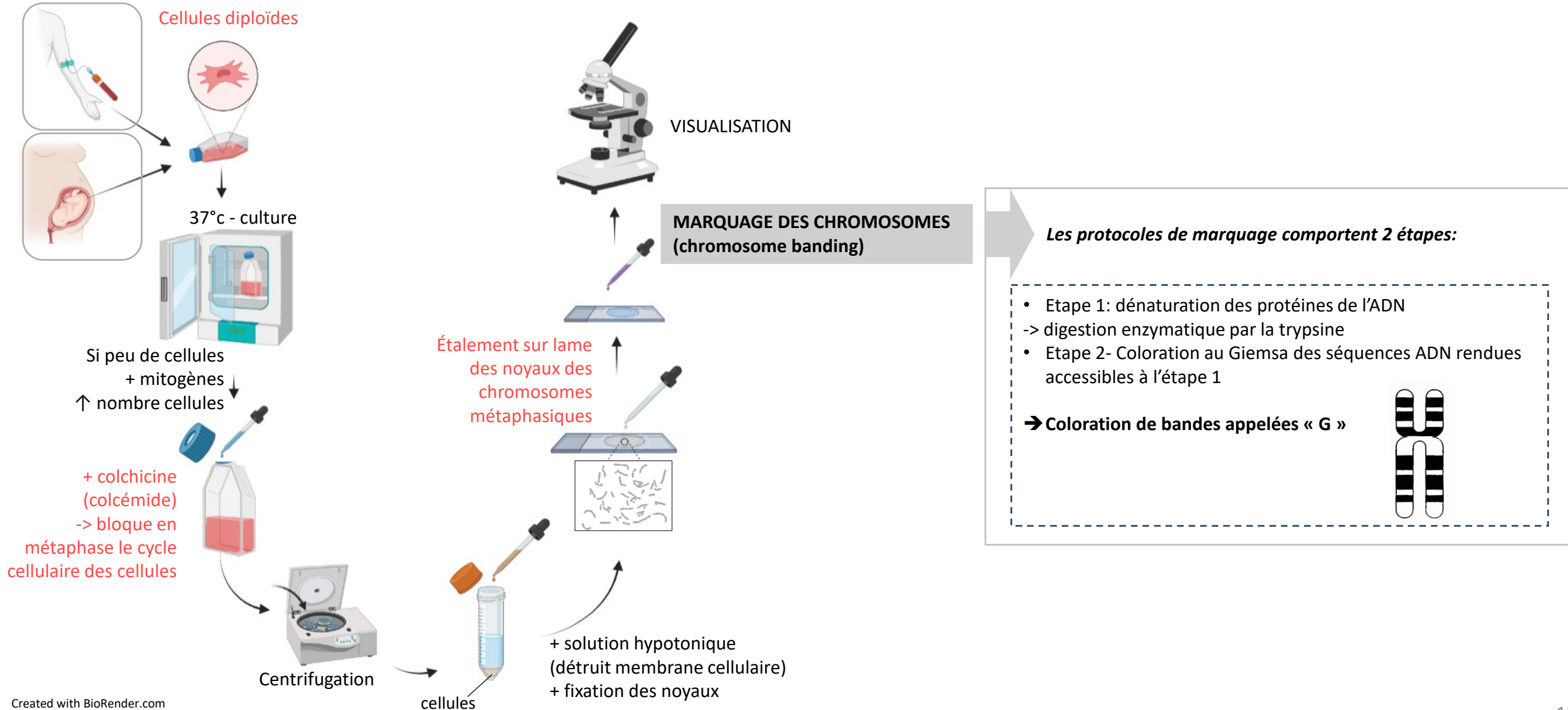
exemple avec le chromosome X – une nomenclature existe pour tous les chromosomes



- Numéro de chromosome
- Bras : q et p
- Numéro de la région, la bande, la sous-bande

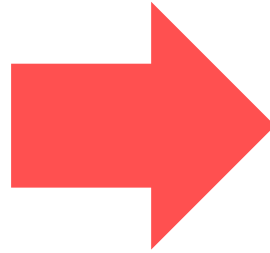


# Réaliser le caryotype d'une personne

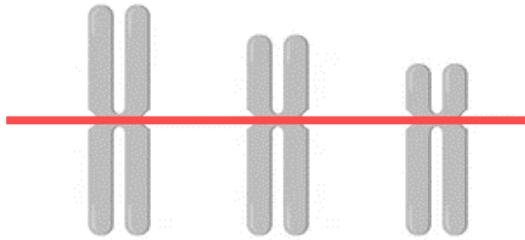




Bandes G colorées



# Les 3 types de chromosomes en métaphase



Selon la position du centromère (index centromérique) :

- Métacentrique  
Taille bras p = taille bras q



- Submétacentrique  
Taille bras p < taille bras q



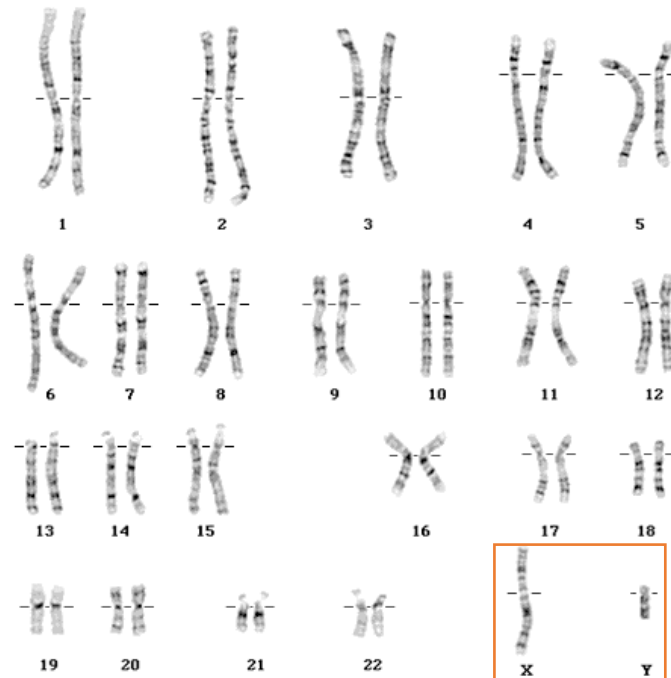
- Acrocentriques  
Bras p quasi inexistant  
Chromosomes 13, 14, 15, 21, 22



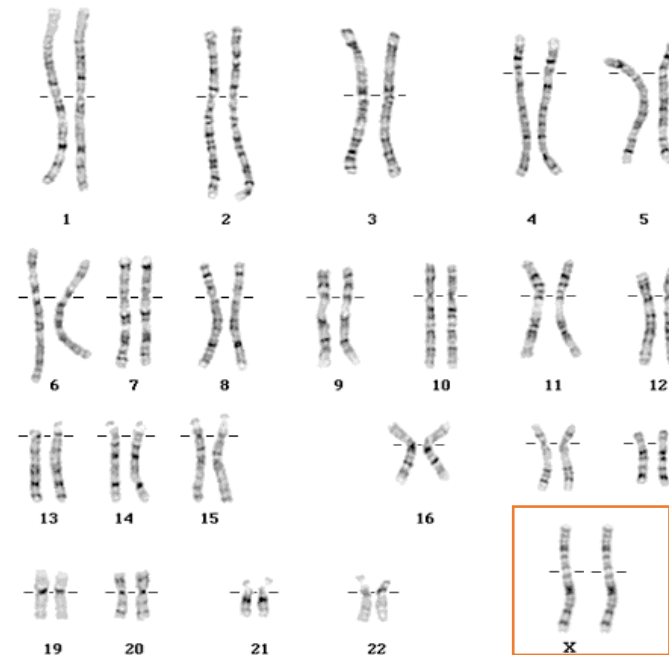
# Identifier les chromosomes et les classer

- index centromérique -> reconnaître les types de chromosomes
- taille -> classement du plus grand au plus petit 1-22
- homologie du profil des bandes -> constituer les paires de chromosomes homologues
- 44 autosomes (1-22)
- 2 gonosomes (X, Y)

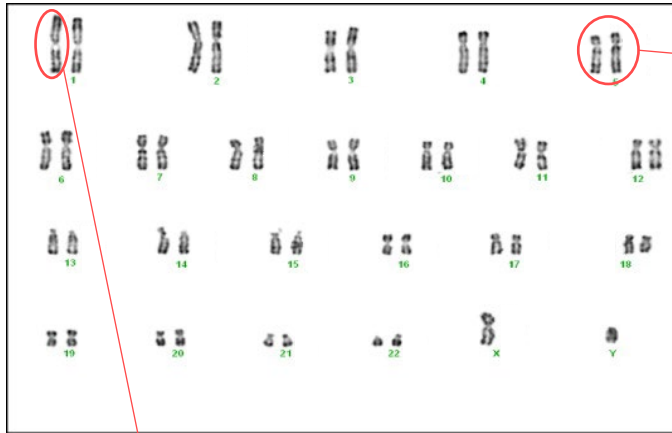
Exemple de caryotype: 46, XY



Exemple de caryotype: 46, XX

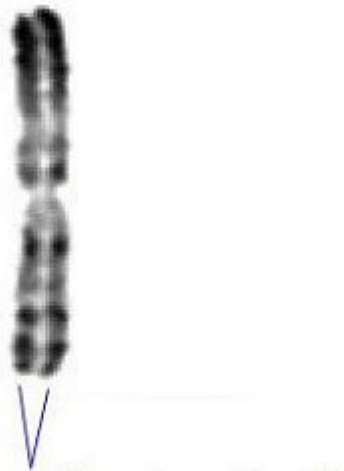


## Caryotype d'une cellule diploïde en métaphase



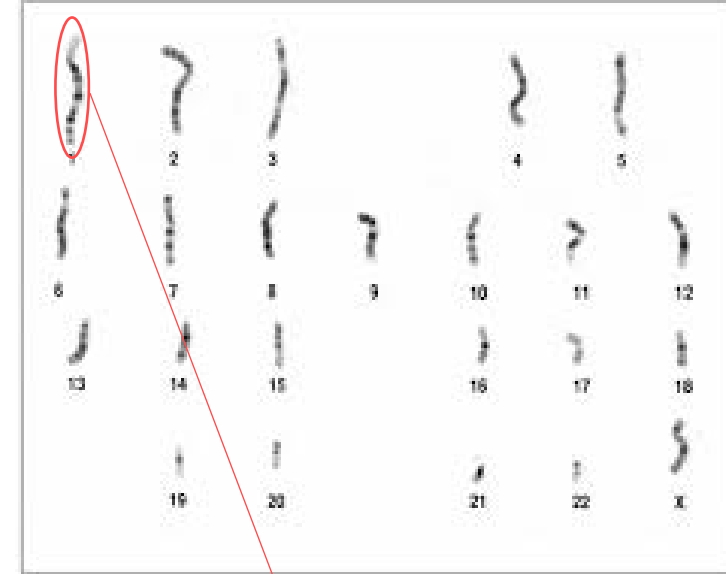
1 paire de chromosomes homologues

1 chromosome à 2 chromatides

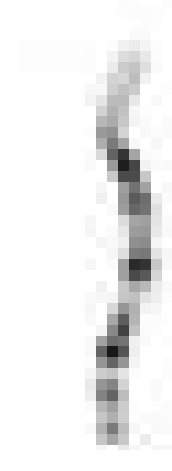


2 chromatides soeurs

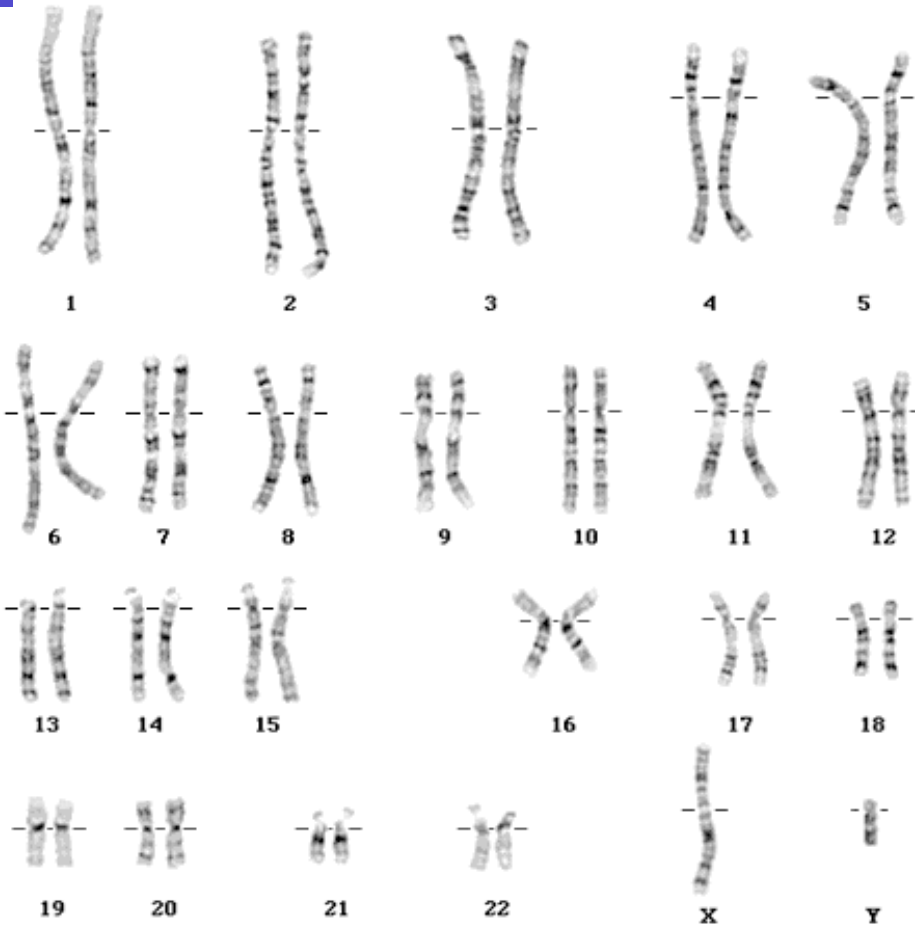
## Caryotype d'une cellule haploïde (spermatozoïde, ovocyte)



1 chromosome à 1 chromatide



1 chromatide



Le chromosome 14 est:

Une réponse à sélectionner:

- A- Métacentrique
- B- Submétacentrique
- C- Télomérique
- D- Acrocentrique
- E- Subtélocentrique
- F- Télocentrique
- G- je ne sais pas

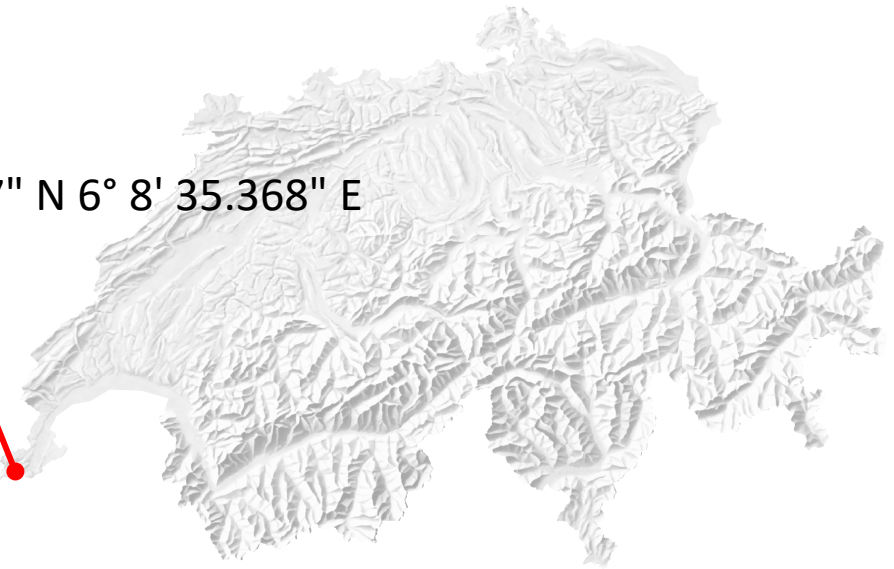
# Un second moyen pour se repérer dans le génome humain

Les coordonnées génomiques

chr1:11,102,837-11,267,747 (hg18)

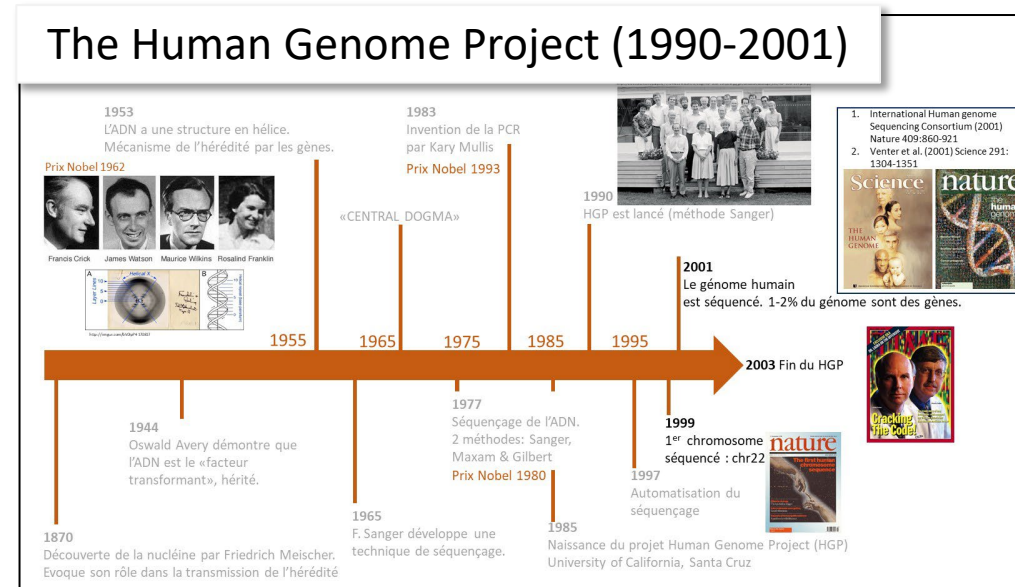
↔ Les coordonnées GPS

46° 12' 15.807" N 6° 8' 35.368" E



# La séquence référence du génome humain (haploïde) est connue et disponible

- **Universelle et publique**
- Réalisation: Mélange d'ADN génomique extrait à partir du sang de plusieurs individus puis séquencé avec plusieurs techniques.  
-> disponible sur des bases de données: [www.ucsc.org](http://www.ucsc.org), [ensembl.org](http://ensembl.org), [NCBI...](http://NCBI.org)



**RAPPEL**



# Les coordonnées génomiques

à partir de la séquence référence du génome humain

**chr1:11,102,837-11,267,747 (hg18)**

chromosome (chr)  
+ numéro (1-22, X, Y, M)

M: mitochondrie

position du début / "start position"  
(nombre le plus petit)

position de fin / "end position"  
(nombre le plus grand)

numéro d'assemblage  
du génome

- (versions, assemblages, assembly, build):
- T2T CHM 13v2,0/hs1 = jan. 2022
  - GRCh38=hg38=dec. 2013
  - GRCh37=hg19=feb. 2009
  - NCBI36=hg18=mar. 2006
  - NCBI35=hg17=may. 2004
  - NCBI34=hg16=jul. 2003

# chr1: 169 552 333 – 169 555 333 (hg18)

Chr1:169 552 333-169 552 333 (hg18)

↑  
AGGCAATTATCCTAGGAATGCAAGGCTGGTTTGGATATTTGAAACATCAATCAATATAATGTACCATATTAACAACTAAAAATGAAAAAAACCCTCAACAAATGCAGAACAAGTATTTTACAAAAT  
CCAACATTTATTTCTAACAAAAACACTCAGCAACATAGGAATAGATGAGAAGTTCCTCAACCTGACAAAAGCATCTATGGAAAATTTACAGTTAACATCATATTTAATGGTGAAAGAGTACTTTCCC  
CCAACATCAGAAACAAGACAAGGATGTATGCTCTCACATTTCTACCCAACATTGTATTGGAAAGTTCTAGCCAGCGGAACAAGACAAGGAAAAAGAAAAATGGTAGGCCTCCAGATGGGAAAAAAGC  
AAAATTTGCTTTTATTCACAGACAGCATGATGTATATAGAAAACCTGATGGACTCCACAAAAAAGTACTAGAACTAATGAATTTGGCAAGGTTACAGCATTCAAGAGAAATATTTAAAAAATCAATT  
GTATTTCTTCATGCTAGCAATGAACAACATGAAATGAAAATAAAACAATACAACCTTAAGTAAAAATATAAAAGCCAGGAAATCTATTGCTGTTTATTAGAAATGCACCTAGTATTTGCATATATGCA  
TATATAAATACAGGGTGTATGGTGTATTTGAATATATCTGACTTACAGTTGTCTAAGTAACAATTTGGATCCAGAAGTCTTTTTTTTTTTTTAAGATTTCAGGAGGTACACGTTAAGGTTGGTAAAT  
GGGTATATTGTGTGTTGCTGAGGATGAGGTTTGGTCTTCTATTAATCCCACCACCCAAGTAGTGAATATAGTACCTAATAGGTAGTTTTTCAACCCTTGACCCCTCCTTGCCCTCCTCCCCTTTGGAT  
TCTCTAGTGTCTATTTTAACTGAGCATCCCAGCCTCAAATGCATTTTAAAACCTTTTTTCCCTTCTTGTTCAGCTTTGAAACATATTTTGAAATGCTTTGTTTCTACTTTCCCACCAGGCAC  
TTCAATGAACAGTGTGCTTATCTAATTATGTGCTTGTAGGTAATCCAGGGCCAATTTTGAACAACCCAGGCAGAGAGATACAGCTCCCCTTAGGGGTAGTTATGAACAGTTAACCTACCA  
CTACCAGGCCAAAGTCAGGATGAGGCAAACCAGACCTTCTGGACAGGCAATTTCTCAAGATAACCATTGAAACAAGTCATGCAGACCTGCACCCCTCGGGCAACACTCCTGCATATTTCCCACACCTT  
TTCCCTTCTTAAACCCCTTCATTTAGCCCAAAAAGTTGGAATGGTCTTTTGAAGGCATGAGCCTGGCCATTCTCCAATTGCTAGCATTTTGATAAAATAAAATTACTTTCCCTTTCACCACATCTCGTTTC  
TCCTATTCTTGGTTTTATGGGCAGCCAGCAGCTGGACTTGAGCAAGTTACCTATTGTTTTTCATCTTTATATGCATGTGTACCCAATGGGTAGCTCTGACGGATAAGTGAGAACATGTGGCATTGTTGTT  
TCCTTTTTTCTTTTTTCTATTTCTACATTAATTCATTTAGGATAATGGCCTCCAGCTGCATGCGTGTGCTGCAAAGGACATGGTTTCTTTTTTATGGCTGTATAGTATTCCATGACCTATATGTGG  
CATATTTTCTTTATCCACTCTTGAGTTGATGGGCACATAGGTTGGTCTATATCTTTGTAACAGTGGGGGTTTTTTTTTTGAGACAGGGTTGTAAGTGTACACAGGCTGTAGTGCAGTGGTACAATC  
ATGGCTCACCGCAGCCTCAACCTCCCAAGCCCAAGCAATTTCTTCCACCTTAGCCTCCCAGGTAGCTGAGACCACAGGCATGTGTACCACACCTGACTAAATTTTTTATTTTTTGTAGAGATGGAGTC  
TCTGTATGTTGTCCAGGCTGGTCTCAAACCTTTGGCCTCTAGCGAGCCTCCCAGCTAGGCCTCCCAAAGGGCTGGGATTATGGGCATGAGCCACCATGCCAGCTGCTATTGTGAATGGTGTGCTGTGA  
TAAACATAATGAGTGCAGTGTCTTTTTGGTAGAATGGTTTATTTTCCCTTGGGTATATACTCAGTAATGGGATGGCTGGGTCAAATGGTAATTCAGTTTTAGTTCTTTGAGAAATCTCCAAACTGT  
TTTCCACAGTGGTTTAACTAATTTACCTTCTGCCAGCAGTGTACGTTTCCCTTATCTCTGCAGCTTCACCAACATGTTATTTTTTGACTTTTAAATATTTTTTTGAGAAGAAGCCTCACTCTGTCAC  
CTAGGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCTGGGTCAAGCGATTCCTCTGCCTCAGCCTCCTGAATAGCTGGGATTACAGGCGCCTGCCACTGCACCTGGCTAAT  
TTTTGTATTTTTAGTAGACTGGGTTTACCATCATGGCCAGGCTGGTCTTGACCTCCTGACTTTGGAATCCACCTTCCCTTGGCCTCCCAAAAATGCTGGGATTACAGGTGTGAGCCACTGTGCCCG  
GCCTGACTTTTTAATAATAGCCATTCTGAAGGGTGTGAGATGGTACCTCATTGTGGTTTTGATTTGCATCTCTGATGAGTAGTGTGTTGAGTACTTTTTTCATGTTTCTTGACTGCTTGTATGTCTT  
TTTTTTTTTTGAGAAGTACTGTTTATGTCTTTGCCTACTTTTTAATGAGGTTATTTTTCTTATCGATTTAAGTTCCTTATAGAGCCTGGATATTTAGTCCCTTGTGGATGCATAGTTTGCAAAT  
ATTTTCTCCATTCTGCTGATAGTTTCTTTTGTGTGAAGAAGCTCTTTAGTTTAAATAGGCTCCACTTGTCAAATTTTGTGTTTGTGCTTTTGTGACTTTAGTGCATAAATTTCTTTGCAT  
AGGGTAAGGTCCAGAAGAGCATTTCCTAGTTTTTCTTCTAGGATTTTTGTAGTTTGAATCTTGCATTTAAGTCTTTAATCCATCTTGAATTGATTTCTGCATATGGTAAGAGGTAGGGATCCAGTT  
TCATTTCTTCTGCATGTGGGTATCCGGTTTTCCAGTGCCATTTACTGAATAGGGTATCCTTTCCCCTGTTTTATTTTTGTTGACTTTGTTGAAGATTAGTTGGTTGTTGGT

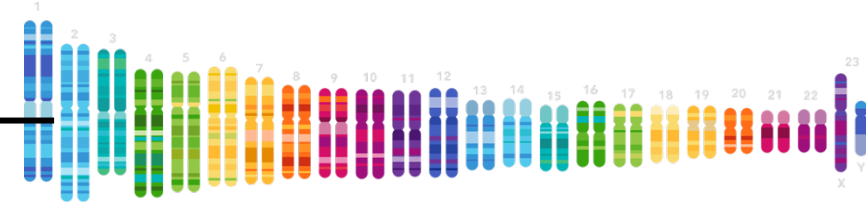
↓  
Chr1:169 555 243 - 169 555 243 (hg 18)

↓  
Chr1:169 555 333-169 555 333 (hg 18)

I- Comparons nos génomes et analysons nos différences

# Des différences dans la séquence de nos génomes

chr1: 169 552 333 – 169 555 333 (hg19) (gène du facteur de coagulation V)



## chromosome 1 – individu 1

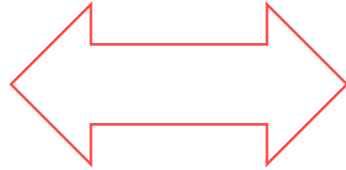
```

CAAAGCATCTATGGAAAAATTTACAGTTAACATCATATTTAATGGTGAAGAGTACTTTCCCAACATCAGAAAC
AAGACAAGGATGTATGCTCTCACATTTCTACCCAACATTTGATTGGAAAGTTCAGCCAGCGGAACAAGACAAGGAA
AACCCGATGATGATGATTAAGAAAAATGGTAGGCCCTCCAGATGGGAAAAAAGCAAAAATGTCTTTATTTCACAGACA
GCATGATGTATATAGAAAACCTGATGGACTCCACAAAAAAGTACTAGAACTAATGAATTTGGCAAGGTTACAGCA
TTCAAGAGAAAATATTTAAAAAATCAATTTGTATTTCTTTCATGCTAGCAATGAACAACATGAAATGAAAAATAAACAA
TACAACTTAAGTAAAAATATAAAAGCCAGGAAATCTATTGCTGTTTATTAGAAATGCACCTAGTATTTGCATATAT
GCATATATAAAATACAGGGTGTGGTGTATTTTGAATATATCTGACTTACAGTTGCTAAGTAACAATTTGGATC
CAGAAGTCTTTTTTTTTTTTTAAGATTACAGGAGGTACACGTTAAGGTTGGTTAATGGGTATATTGTTGTTGCTGAG
GATGAGGTTTGGTCTCTATTAATCCCACCACCAAGTAGTGAATATAGTACCTAATAGGTAGTTTTTCAACCCCTT
GACCCCTCCTTGGCTCCTCCCTTTGGATTCTCTAGTGTCTATTTTAACTGAGCATCCCAGCCTCAAAAATGCATT
TTAAAACTTTTTTCTTTCTGTTTTCAGCTTTGAAACATATTTTGAATGCTTTGTTTCTACTTTTCCCACCAG
GCATTCAATGAACAGTGGCTTGTCTTATCTAATTTATGTGCTTGGCTTAGGTAATCCAGGGGCCAATTTTGAACAAC
CAGGCAGAGAGATACAGCTCCCACTTAGGGGTAGTTATGAACAGTTAACCTACCCTACCAGGCCAAAGTCAGGAT
GAGGCAAAACCAGACCTTCTGGACAGGCAATTTCTCAAGATAACCATTTGAACAAGTCATGCAGACCTGCACCCTCG
TTTCTACATTAATTCATTTAGGATAAATGGCCTCCAGCTGCATGCGTGTCTGCTGCAAAAGGACATGGTTTTCTTTT
TGGCTGTATAGTATCCATGACCTATATGTGGCATAATTTCTTTATCCACTCTTGAAGTTGATGGGCACATAGGTTG
GTTCTATATCTTTGTAACAGTGGGGTTTTTTTTTTTTGAGACAGGGTTGTACTGTACACAGGCTGTAGTGCAGTGG
TACAATCATGGCTCACCGCAGCCTCAACCTCCCAAGCCCAAGCAATTTCTCCACCTTAGCCTCCAGGTAGCTGAG
ACCACAGGCATGTGTACCACACCTGACTAAATTTTTTATTTTTGTAGAGATGGAGTCTCTGTATGTTGTCAGGC
TGGTCTCAAACCTTTGGCCTCTAGCGAGCCTCCAGCTAGGCCTCCCAAGGGCTGGGATTTAGGGCATGAGCCAC
CATGCCAGCTGCTATTTGTAATGGTGTGTGATAAACAATAAGTGCAGTGTCTTTTTGGTGAATGGTTTTATT
TTCCTTTGGGTATATACTCAGTAATGGGATGGCTGGGTCAAATGGTAATTTCTAGTTTTAGTTCTTTGAGAAATCTC
CAAACTGTTTTCCACAGTGGTTAACTAATTTACCTTCTGCCAGCAGTGTACGTTTCCCTTATCTCTGCAGCTTCA
CCAACATGTTATTTTTGACTTTTAAATATTTTTTTGAGAAGAAGCCTCACTCTGTACCTAGGCTGGAGTGCAGT
GGCACAATCTTGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCTGGGTCAAGCGATTCTCCTGCCACAGCCTCCTGAATAGCTG
GGATTACAGCGCCTGCCACTGCACCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGACACTGGGTTTACCACATCATGGCCA
GGCTGGTCTTGAATCCACTTGGAAATCCACCTTCCCTGGCCCTCCCAAAATGCTGGGATTAACAGGTGTGAGCCA
CTGTGCCCGCCTGACTTTTTAATAATAGCCATTTGAAGGGTGTGAGATGGTACCTCATTGTGGTTTTGATTTGC
ATCTCTGATGAGTAGTGTGTTGAGTACTTTTTCATGTTTCTTGGCTGCTGTATGTCTTTTTTTTTTTTGAAG
TGACTGTTTATGCTCTTGGCTACTTTTAAATGAGGTTATTTTTCTTATCGATTTAAGTTCCTTATAGAGCCTGGA
TATTTAGTCTTTGTTGGATGCATAGTTTGGCAATATTTCTCCCATTCGCTGATAGTTTCTTTTGTGCTGGAAGA
AGCTCTTTAGTTAAATTT
    
```

## chromosome 1 – individu 2

```

CAAAGCATCTATGGAAAAATTTACAGTTAACATCATATTTAATGGTGAAGAGTACTTTCCCAACATCAGAAAC
AAGACAAGGATGTATGCTCTCACATTTCTACCCAACATTTGATTGGAAAGTTCAGCCAGCGGAACAAGACAAGGAA
AACCCGATTAAGAAAAATGGTAGGCCCTCCAGATGGGAAAAAAGCAAAAATGTCTTTATTTCACAGACAGCATGATGT
ATATAGAAAACCTGATGGACTCCACAAAAAAGTACTAGAACTAATGAATTTGGCAAGGTTACAGCATTCAGAGA
AATATTTAAAAAATCAATTTGTATTTCTTTCATGCTAGCAATGAACAACATGAAATGAAAAATAAACAATTACAACTTA
AGTAAAAATATAAAAGCCAGGAAATCTATTGCTGTTTATTAGAAATGCACCTAGTATTTGCATATATGCATATATA
AATACAGGGTGTGGTGTATTTGAATATATCTGACTTACAGTTGCTAAGTAACAATTTGGATCCAGAAGTCT
TTTTTTTTTTAAGATTACAGGAGGTACACGTTAAGGTTGGTTAATGGGTATATTGTTGTTGCTGAGGATGAGGTT
TGGTCTTCTATTAATCCCACCACCAAGTAGTGAATATAGTACCTAATAGGTAGTTTTTCAACCCCTTGACCCCTCC
TTGCCTCCTCCCTTTGGATTCTCTAGTGTCTATTTTTAACTGAGCATCCCAGCCTCAAAAATGCATTTAAACTT
TTTTCTTTCTGTTTTTTCAGCTTTGAAACATATTTTGAATGCTTTGTTTCTACTTTTCCCACCAGGCATACAA
TGAACAGGCTTGGTGTATCTAATTTATGTGCTTGGCTTAGGTAATCCAGGGGCCAATTTTGAACAACAAACCAGGCAG
AGATACAGCTCCCACTTAGGGGTAGTTATGAACAGTTAACCTACCCTACCAGGCCAAAGTCAGGATGAGGCAAAAC
CAGACCTTCTGGACAGGCAATTTCTCAAGATAACCATTTGAACAAGTCATGCAGACCTGCACCCTCGTTTCTACAT
TAATTCATTTAGGATAAATGGCCTCCAGCTGCATGCGTGTCTGCTGCAAAAGGACATGGTTTTCTTTTTTATGGCTGTAT
AGTATCCATGACCTATATGTGGCATAATTTCTTTATCCACTCTTGAAGTTGATGGGCACATAGGTTGGTCTATAT
CTTTGTAACAGTGGGGTTTTTTTTTTTTGAGACAGGGTTGTACTGTACACAGGCTGTAGTGCAGTGGTACAATCAT
GGCTCACCGCAGCCTCAACCTCCCAAGCCCAAGCAATTTCTCCACCTTAGCCTCCAGGTAGCTGAGACCACAGGC
ATGTGTACCACACCTGACTAAATTTTTTATTTTTGTAGAGATGGAGTCTCTGTATGTTGTCAGGCTGGTCTCAA
ACTCTTGGCCTCTAGCGAGCCTCCAGCTAGGCCTCCCAAGGGCTGGGATTTGGGCATGAGCCACCATGCCCG
CTGCTATTTGTAATGGTGTGTGATAAACAATAAGTGCAGTGTCTTTTTGGTGAATGGTTTTATTTTCTTTTGG
GTATACTCAGTAATGGGATGGCTGGGTCAAATGGTAATTTCTAGTTTTAGTTCTTTGAGAAATCTCCAAACTGTT
TTCCACAGTGGTTAACTAATTTACCTTCTGCCAGCAGTGTACGTTTCCCTTATCTCTGCAGCTTCAACAACATGT
TATTTTTGACTTTTAAATATTTTTTTGAGAAGAAGCCTCACTCTGTACCTAGGCTGGAGTGCAGTGGCACAATC
TTGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCTGGGTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAATAGCTGGGATACAG
GGCCTGCACCTGCACCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGACACTGGGTTTACCACATCATGGCCAGGCTGGTCT
TGACCTCCAGTAAATGGGATGGCTGGGTCAAATGGTAATTTCTAGTTTTAGTTCTTTGAGAAATCTCCAAACTGTT
GCCTGACTTTTTAATAATAGCCATTTGAAGGGTGTGAGATGGTACCTCATTGTGGTTTTGATTTGCATCTCTGAT
GAGTAGTGTGTTGAGTACTTTTTCATGTTTCTTGGCTGCTGTATGTCTTTTTTTTTTTTGAAGTACTGTTT
ATGTCCTTTGCCACTTTTAAATGAGGTTATTTTTCTTATCGATTTAAGTTCCTTATAGAGCCTGGATATTTAGTC
CTTTGTTGGATGCATAGTTTGGCAATATTTCTCCCATTCGCTGATAGTTTCTTTTGTGCTGTAAGAAGCTCTTTA
GTTTTAATTT
    
```



Génome référence

Individu 1

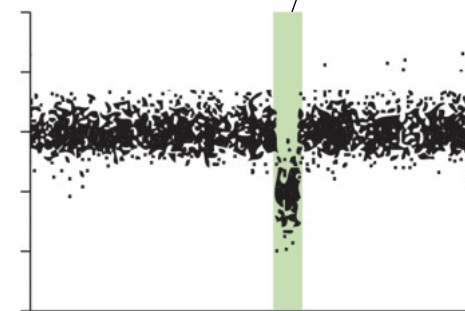
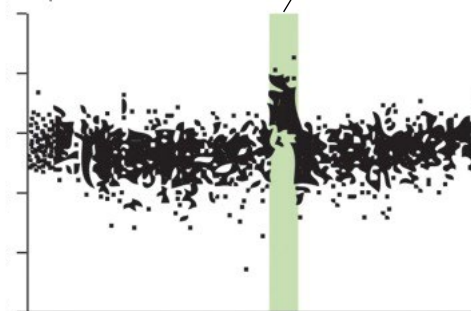
Individu 2

2 copies

3 copies (gain)

1 copie (perte)

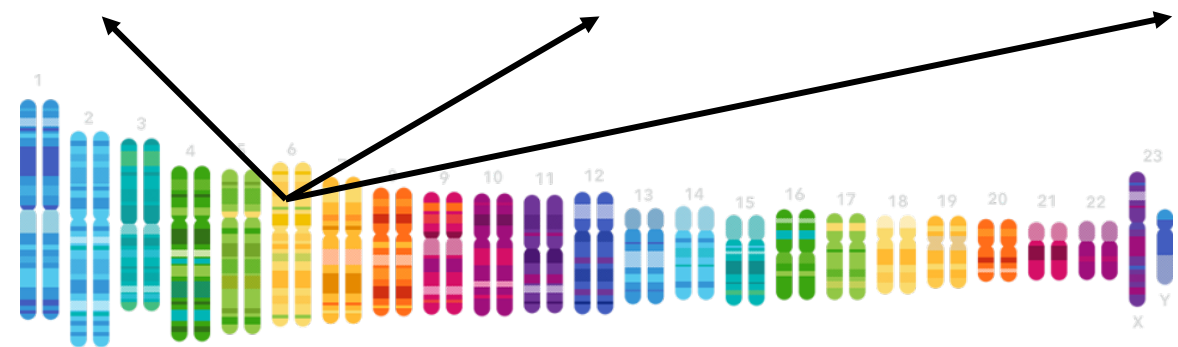
Nombre de copie



0

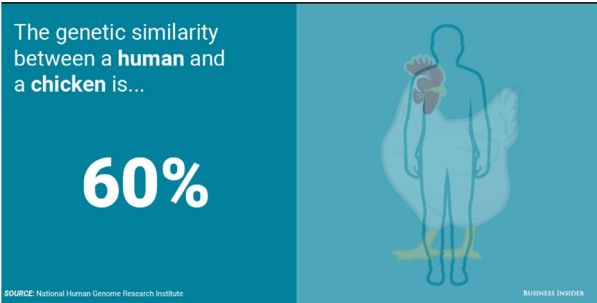
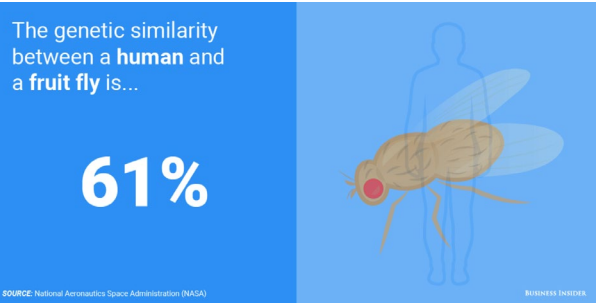
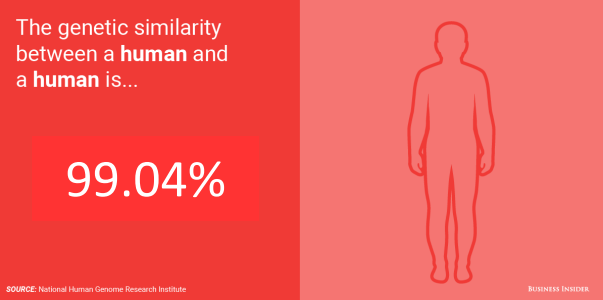
Chr 6 maternel

Chr 6 paternel



0.96% d'un génome humain diffère par sa séquence d'un autre génome humain , nous sommes donc tous et toutes identiques à 99.04%.

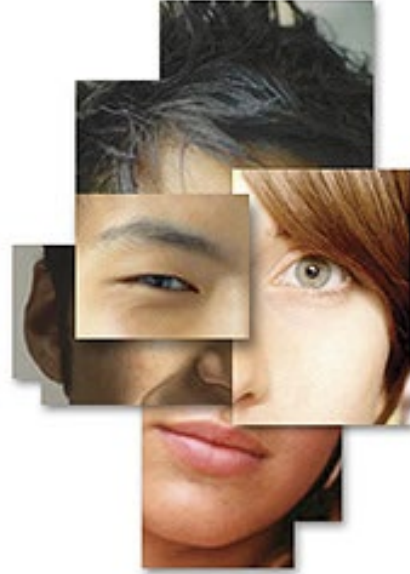
E. Eichler *et al.*, 2019, NEJM



# N'oublions pas que la différence est une richesse !



Nous sommes tous et toutes différent-es parce que nous sommes tous et toutes uniques.



A une position (locus) donnée du génome:

4 possibilités: A, G, T ou C



Séquence référence

5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

L'allèle référence est **T**



A une position (locus) donnée du génome:

4 possibilités: A, G, T ou C



Séquence référence

5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

L'**allèle référence** est **T**

L'individu 1 a deux **allèles T**. Le **génotype** de l'individu 1 à ce locus est **homozygote TT**

allèle **maternel**

5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCTA.....5'

allèle **paternel**

5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCTA.....5'

A une position (locus) donnée du génome:

4 possibilités: A, G, T ou C



Séquence référence

5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

L' **allèle référence** est **T**

L'individu 1 a deux allèles **T**. Le **génotype** de l'individu 1 à ce locus est **homozygote TT**

allèle maternel

5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle paternel

5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

L'individu 2 a un allèle **C** et un allèle **T**. Le **génotype** de l'individu 2 à ce locus est **hétérozygote CT**

allèle maternel

5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

3'.....GACATAAGG**A**GCGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle paternel

5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

L'individu 3 a deux allèles **C**. Le **génotype** de l'individu 3 à ce locus est **homozygote CC**

allèle maternel

5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

3'.....GACATAAGG**A**GCGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle paternel

5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

3'.....GACATAAGG**A**GCGGACAGGTCCCTA.....5'



# Comprendre ces termes:

- Séquence référence
- Locus (pluriel: Loci)
- Allèle
- Allèle référence
- Allèle maternel
- Allèle paternel
- Génotype
- Homozygote
- Hétérozygote

## FAQ:

GENOTYPE : information des 2 allèles d'une personne;

Homozygote= l'allèle maternel est identique à l'allèle paternel,

Hétérozygote= l'allèle maternel est différent de l'allèle paternel

LES ALLELES ne sont pas que des versions d'un gène.

# A tête reposée ....



Vidéo\* explicative d'un **ALLELE** réalisée par vos collègues



Vidéo\* explicative du **GENOTYPE** réalisée par vos collègues

A la position chr1: 169549811  
On trouve C ou T dans cette population  
(référence: T)



Dans une population donnée

<b>Individu 1</b> .....	
allèle 1	5' .....CTGTATTCCT <b>T</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>A</b> CGGACAGGTCCTTA.....5'
allèle 2	5' .....CTGTATTCCT <b>T</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>A</b> CGGACAGGTCCTTA.....5'
<b>Individu 2</b> .....	
allèle 3	5' .....CTGTATTCCT <b>T</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>A</b> CGGACAGGTCCTTA.....5'
allèle 4	5' .....CTGTATTCCT <b>T</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>A</b> CGGACAGGTCCTTA.....5
<b>Individu 3</b> .....	
allèle 5	5' .....CTGTATTCCT <b>C</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>G</b> CGGACAGGTCCTTA.....5'
allèle 6	5' .....CTGTATTCCT <b>C</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>G</b> CGGACAGGTCCTTA.....5
<b>Individu 4</b> .....	
allèle 7	5' .....CTGTATTCCT <b>T</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>A</b> CGGACAGGTCCTTA.....5'
allèle 8	5' .....CTGTATTCCT <b>C</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>G</b> CGGACAGGTCCTTA.....5
<b>Individu 5</b> .....	
allèle 9	5' .....CTGTATTCCT <b>C</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>G</b> CGGACAGGTCCTTA.....5'
allèle 10	5' .....CTGTATTCCT <b>C</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>G</b> CGGACAGGTCCTTA.....5
<b>Individu 6</b> .....	
allèle 11	5' .....CTGTATTCCT <b>C</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>G</b> CGGACAGGTCCTTA.....5'
allèle 12	5' .....CTGTATTCCT <b>C</b> GCCTGTCCAGGGAT.....3' 3' .....GACATAAGGA <b>G</b> CGGACAGGTCCTTA.....5'
etc.	

Vous devez être capable de déterminer le génotype de chaque individu à cette position



**Individu 1**.....

allèle 1      5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 2      5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

**Individu 2**.....

allèle 3      5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 4      5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

**Individu 3**.....

allèle 5      5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 6      5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

**Individu 4**.....

allèle 7      5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 8      5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

**Individu 5**.....

allèle 9      5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 10     5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

**Individu 6**.....

allèle 11     5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 12     5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

etc.

Parmi cet échantillonnage de la population suisse, combien d'allèles différents comptez-vous ?

Une réponse à sélectionner:

A- 2

B- 6

C- 24

D- je ne sais pas



Dans la population suisse, à la position chr15: 45687 (hg19), deux allèles sont détectés A ou un G (l'allèle référence est A). Quels sont les génotypes possibles dans la population suisse à ce locus ?

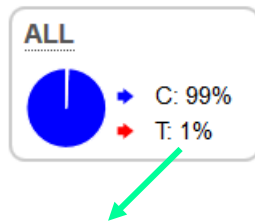
Une réponse à sélectionner:

- A- 1 homozygote, 2 hétérozygotes
- B- 2 homozygotes, 2 hétérozygotes
- C- 1 homozygote, 1 hétérozygote
- D- 2 homozygotes, 1 hétérozygote
- E- je ne sais pas

# La fréquence allélique

La fréquence d'un allèle dans les populations (exemple du variant: rs6025)

- De tous les pays confondus

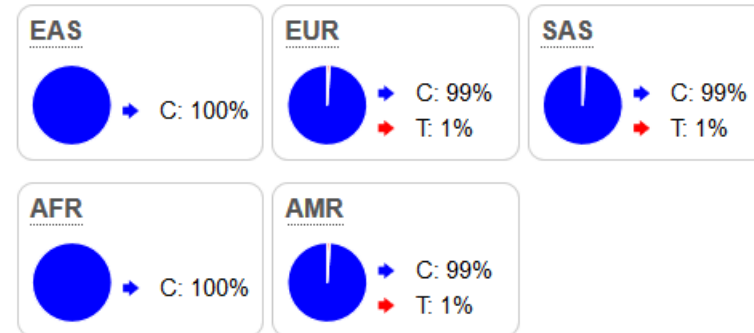


C: 0.994 (4978)  
T: 0.006 (30)

La fréquence de l'allèle mineur (MAF, minor allele frequency) - qui est T ici - dans la population générale de tous les pays confondus est de 0.01 pour rs6025

- A l'échelle des différents continents

AFR: continent africain, AMR: continent américain, EAS: Asie de l'est, SAS: Asie du sud, EUR: Europe





**Individu 1**

allèle 1      5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 2      5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

**Individu 2**

allèle 3      5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 4      5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

**Individu 3**

allèle 5      5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 6      5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

**Individu 4**

allèle 7      5'.....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**A**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 8      5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

**Individu 5**

allèle 9      5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 10     5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

**Individu 6**

allèle 11     5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

allèle 12     5'.....CTGTATTCCT**C**GCCTGTCCAGGGAT.....3'  
                   3'.....GACATAAGGA**G**CGGACAGGTCCCTA.....5'

etc.

Parmi cet échantillonnage de la population suisse, quel est l'allèle majoritaire (majeur)?

Une réponse à sélectionner:

- A- allèle T
- B- allèle A
- C- allèle G
- D- allèle C
- E- je ne sais pas

Quel est l'allèle minoritaire (mineur)?

Une réponse à sélectionner:

- A- allèle T
- B- allèle A
- C- allèle G
- D- allèle C
- E- je ne sais pas

# Haplotype



Dans une population donnée, à un locus du génome

3 positions variables entre les individus

individu 1	5' ... AACAC <b>C</b> GCCAGTTCAACTGACCGTAACGTACTTTCG <b>G</b> GGTCGTCAGTCAAACGTCCCAGGAGTC <b>G</b> ACCG ... 3'
individu 1	5' ... AACAA <b>A</b> GCCAGTTCAACTGACCGTAACGTACTTTCG <b>G</b> GGTCGTCAGTCAAACGTCCCAGGAGTC <b>T</b> ACCG ... 3'
individu 2	5' ... AACAC <b>C</b> GCCAGTTCAACTGACCGTAACGTACTTTCG <b>A</b> GGTCGTCAGTCAAACGTCCCAGGAGTC <b>T</b> ACCG ... 3'
individu 2	5' ... AACAC <b>C</b> GCCAGTTCAACTGACCGTAACGTACTTTCG <b>C</b> GGTCGTCAGTCAAACGTCCCAGGAGTC <b>T</b> ACCG ... 3'
individu 3	5' ... AACAA <b>T</b> GCCAGTTCAACTGACCGTAACGTACTTTCG <b>G</b> GGTCGTCAGTCAAACGTCCCAGGAGTC <b>T</b> ACCG ... 3'
individu 3	5' ... AACAA <b>A</b> GCCAGTTCAACTGACCGTAACGTACTTTCG <b>T</b> GGTCGTCAGTCAAACGTCCCAGGAGTC <b>T</b> ACCG ... 3'
individu 4	5' ... AACAC <b>C</b> GCCAGTTCAACTGACCGTAACGTACTTTCG <b>G</b> GGTCGTCAGTCAAACGTCCCAGGAGTC <b>G</b> ACCG ... 3'
individu 4	5' ... AACAA <b>A</b> GCCAGTTCAACTGACCGTAACGTACTTTCG <b>G</b> GGTCGTCAGTCAAACGTCCCAGGAGTC <b>T</b> ACCG ... 3'

Haplotype de l'individu 1 :	<b>C</b> <b>G</b> <b>G</b>
Haplotype de l'individu 1 :	<b>A</b> <b>G</b> <b>T</b>
Haplotype de l'individu 2 :	<b>C</b> <b>A</b> <b>T</b>
Haplotype de l'individu 2 :	<b>C</b> <b>C</b> <b>T</b>
Haplotype de l'individu 3 :	<b>T</b> <b>G</b> <b>T</b>
Haplotype de l'individu 3 :	<b>A</b> <b>T</b> <b>T</b>
Haplotype de l'individu 4 :	<b>C</b> <b>G</b> <b>G</b>
Haplotype de l'individu 4 :	<b>A</b> <b>G</b> <b>T</b>

8 haplotypes au total  
et 6 haplotypes différents



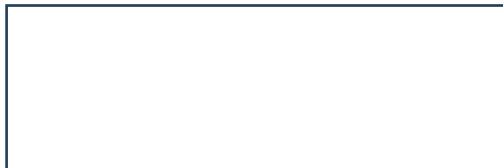
Quelles sont les réponses fausses :

- A - A la position indiquée, le génotype de l'individu 1 est AC
- B - A la position indiquée, l'haplotype de l'individu 1 est AC
- C - L'haplotype de l'individu 1 pour cette séquence d'ADN est CAT
- D - L'haplotype de l'individu 1 pour cette séquence d'ADN est CCT
- E - L'individu 1 a deux haplotypes différents : CAT et CCT
- F- On a 2 haplotypes car on hérite du génome de notre mère et de notre père.
- G - Les 2 haplotypes à un locus donné de notre génome sont donc différents.
- H - je ne sais pas



individu 1  
individu 1

5' ... AACACGCCAGTTCAACTGACCGTAACGTACTTCG**A**GGTCGTCAGTCAAACGTCCCAGGAGTC**T**ACCG ... 3'  
5' ... AACACGCCAGTTCAACTGACCGTAACGTACTTCG**C**GGTCGTCAGTCAAACGTCCCAGGAGTC**T**ACCG ... 3'





En comparant les 4 allèles des individus 1 et 2 et l'allèle de référence (T), veuillez donner les numéros des allèles contenant un variant / une variation.

**Séquence référence**

5' .....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

**Individu 1**

Allèle 1 : 5' .....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

Allèle 2 : 5' .....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

**Individu 2**

Allèle 3 : 5' .....CTGTATTCCT**G**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

Allèle 4 : 5' .....CTGTATTCCT**T**GCCTGTCCAGGGAT.....3'

- A- allèle 1
- B- allèle 2
- C- allèle 3
- D- allèle 4
- E- je ne sais pas

## II- Les types de variants

# Les différentes variations en fonction de leur taille



Les anomalies du nombre de chromosomes  
Les disomies uniparentales

Les variations structurelles >50pb (SV)

CNV

insertion

inversion

translocation

réarrangements complexes

Les répétitions

Les variants <50pb

indel

inversion

La substitution d'une paire de base

SNV

1- anomalies du nombre de chromosomes

= anomalies numériques

= aneuploïdies

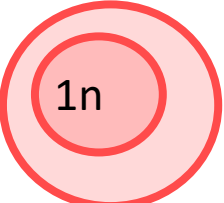
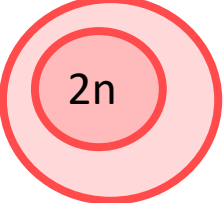
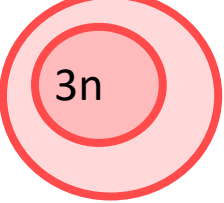
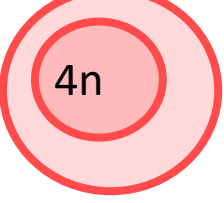
# Les diverses ploïdies

n=23 chromosomes, viabilité



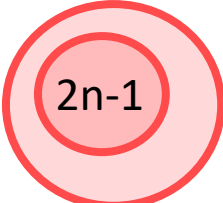
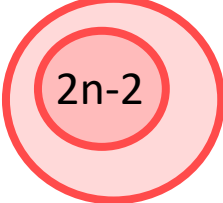
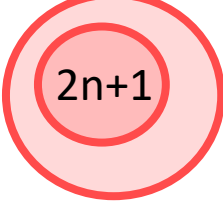
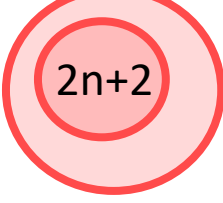
**EUPLOÏDIE** (multiple de n, lot complet de chromosomes)

1 cellule avec 1 noyau contient :

-  • 1 génome: haploïde (monoploïdie)
-  • 2 génomes: diploïde
-  • 3 génomes: triploïde
-  • 4 génomes: tétraploïde
- Etc.

**ANEUPLOÏDIE** (variation d'un ou plusieurs chromosomes)

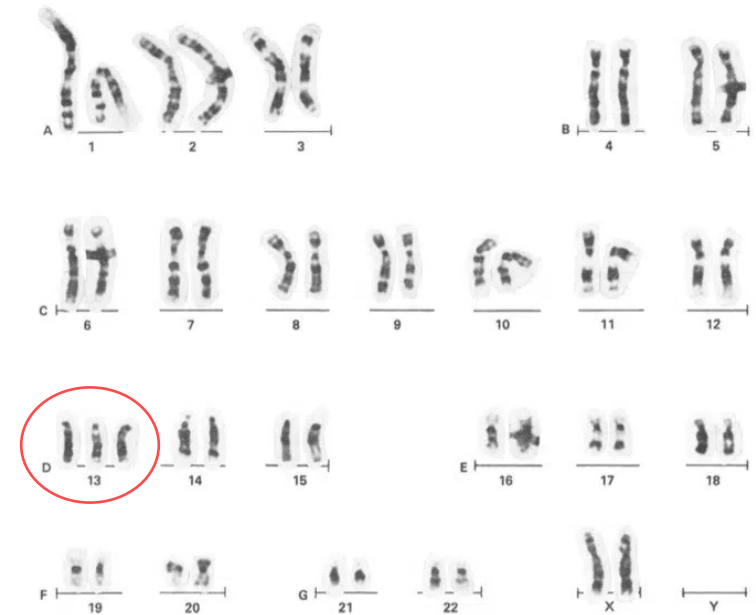
1 cellule avec 1 noyau contient :

-  • 2 génomes moins 1 chromosome: monosomie
-  • 2 génomes moins 2 chromosomes homologues: nullisomie
-  • 2 génomes plus 1 chromosome: trisomie
-  • 2 génomes plus 2 chromosomes homologues: tétrasomie
- Etc.

# Exemples d'anomalies numériques

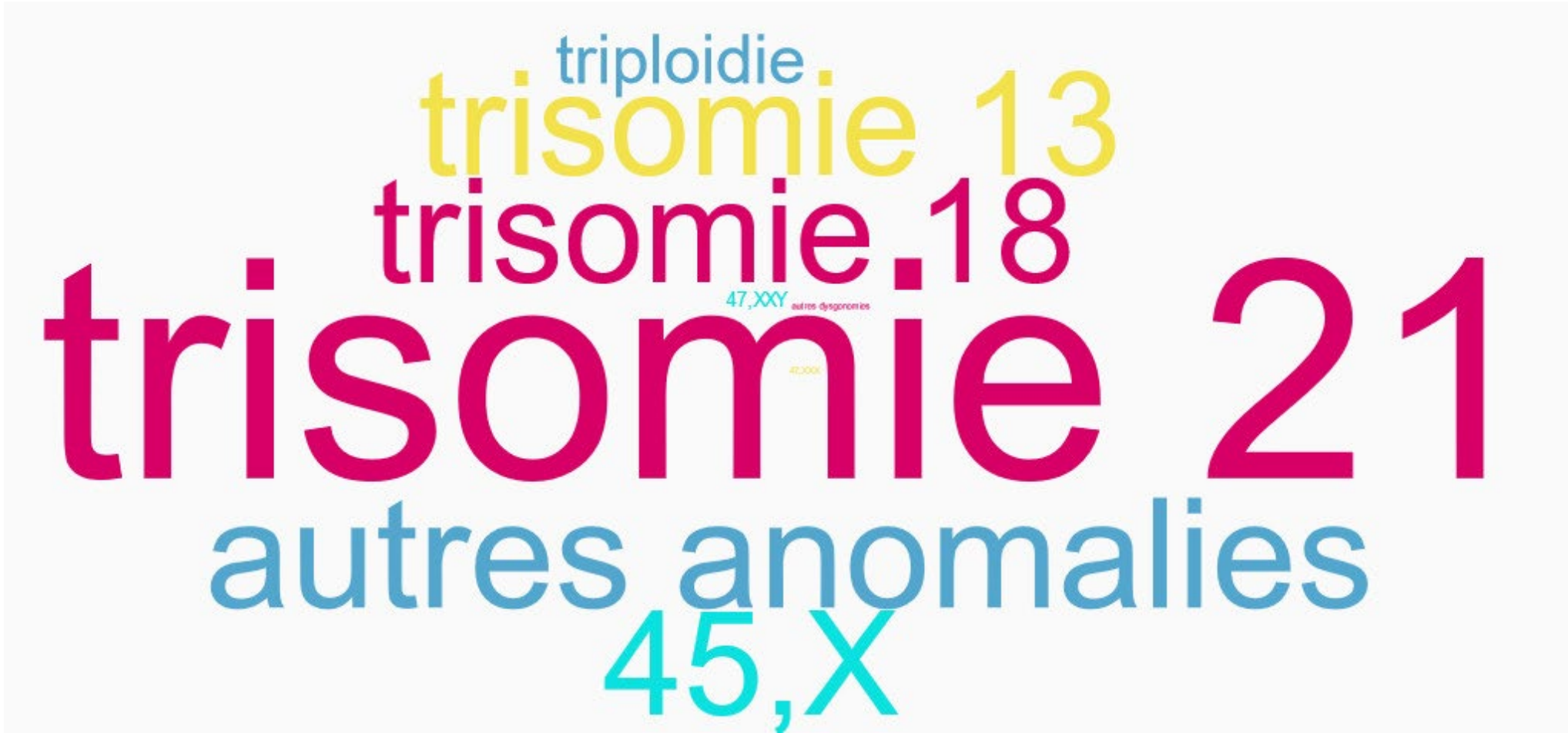


CHROMOSOMES	MALADIES	ANOMALIES
<b>AUTOSOME</b>	Trisomie 21	3 x chr21
	Trisomie 13	3 x chr13
	Trisomie 18	3 x chr18
<b>GONOSOME</b>	Trisomie X	3 x chrX
	Syndrome 47,XXY	2 x chr X et 1 x chrY
	Syndrome 47, XYY	1 x chrX et 2 x chrY
	Monosomie X ou syndrome 45,X	1 x chrX



Caryotype d'une personne avec une trisomie 13

# Sans anomalie



# Incidence des anomalies numériques à la naissance



concernent ~5-6:1000 des naissances actuellement en Europe

Types d'anomalies	pour 1000 naissances		(seuil de la rareté: 1:2000)
<b>DYSGONOSOMIES</b>			
47, XYY	1		
47, XXY	1		
47, XXX	1,1		
autres	1		
<b>TRISOMIES</b>			
Trisomie 21	1,2	.....	1 bébé sur 800 né avec une Trisomie 21 en Europe (esp. vie: >50 ans)
Trisomie 18	0,01	.....	(esp. vie < 1 an)
Trisomie 13	0,04	.....	(esp. vie < 1 an)

Suisse (2022): 82 371 naissances vivantes

# Fréquences des anomalies numériques foétales



**15:100 des grossesses sont des fausses couches**

7-8:100 des grossesses sont avec une anomalie numérique

---

## Résultats d'analyses foétales par caryotype (France, 2018)

---

### DYSGONOSOMIES

47, XXY	2
47, XXX	1
45,X	15
autres	1

### TRISOMIES

Trisomie 21	109
Trisomie 18	37
Trisomie 13	15

triploïdies	7
autres anomalies	45
aucune anomalie détectée par caryotype	768

# Les aneuploïdies



Il sera intéressant de spécifier:

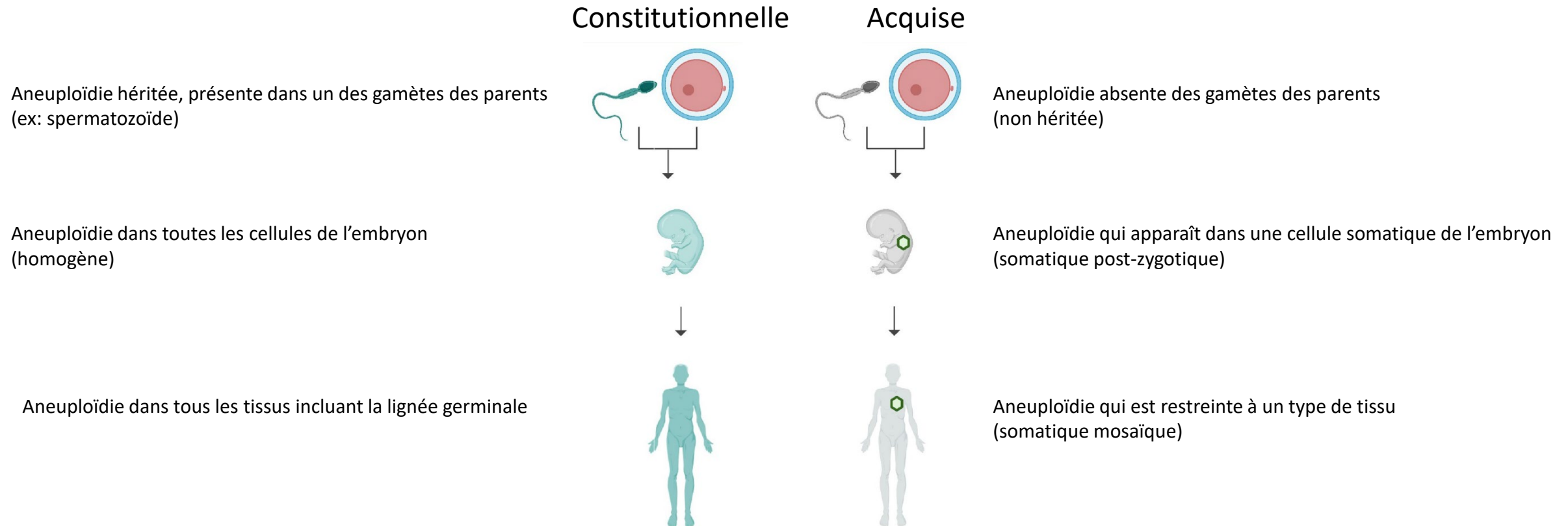
- **le type de chromosome atteint :**
  - Autosome (ex: trisomie 21)
  - Gonosome (ex: monosomie X)
- **le moment d'apparition de cette anomalie :**
  - Constitutionnelle (anomalie présente dans les gamètes des parents)
  - Acquis/somatique (anomalie absente des gamètes des parents)
- **le nombre de cellules avec l'anomalie :**
  - Homogène (présente dans toutes les cellules du corps)
  - Mosaïcisme (n'est pas présente dans toutes les cellules du corps)
- **le type cellulaire avec l'anomalie :**
  - Germinale (donne les gamètes)
  - Somatique (toutes les cellules qui ne sont pas germinales)

# Constitutionnelle versus Acquise



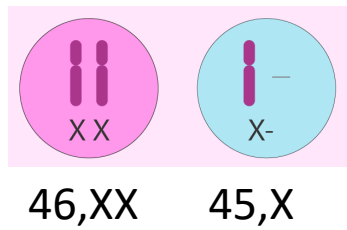
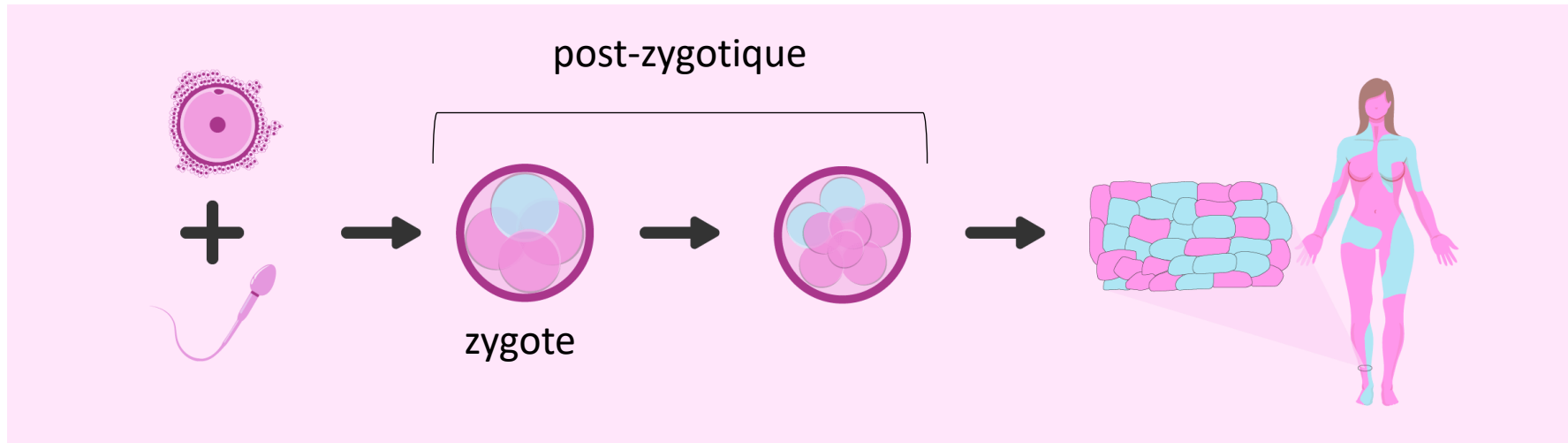
Les aneuploïdies peuvent apparaître à différents moments de la vie

- Aneuploïdie constitutionnelle (héritée des parents, germinale, homogène)
- Aneuploïdie acquise (non héritée, somatique post-zygotique, mosaïque)





# Exemple d'une monosomie X acquise en mosaïque (dysgonosomie acquise en mosaïque)



A suivre ...