




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)

Iconographie

L'examen porte sur l'ensemble du cours !



EXEMPLE CLINIQUE



APPROCHE EXPERIMENTALE



QUESTION NON RESOLUE



POUR LES SPECIALISTES



BIEN CONNAITRE LES DETAILS

UNIQUEMENT PENDANT LE COURS



Site web:

<https://web.speakup.info/room/join/10260>

Numéro de salle speakup: 10260

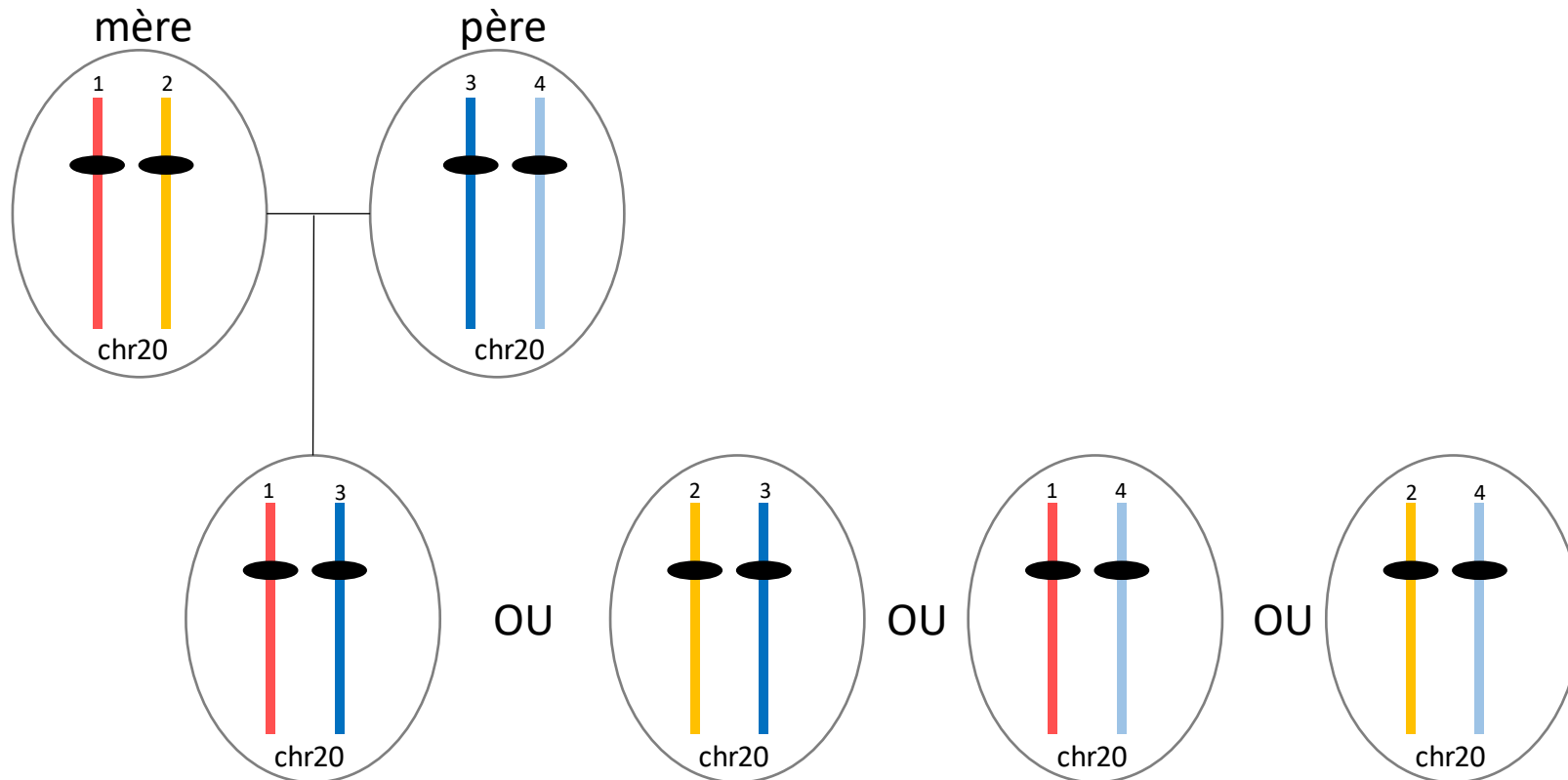


2- Les disomies uniparentales

Définition: la présence de deux chromosomes homologues hérités d'un même parent

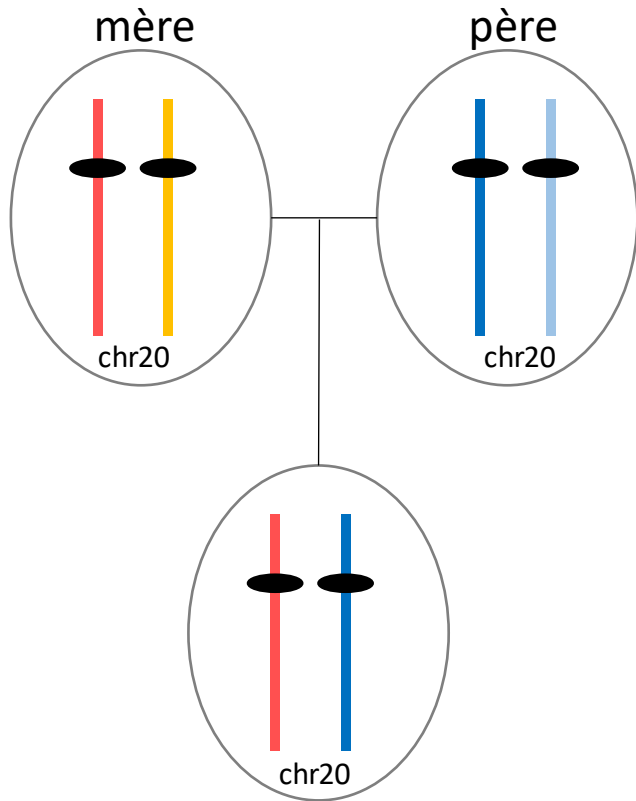
Les disomies uniparentales (DUP, UPD) anglais

Situation **sans UPD** chez l'enfant

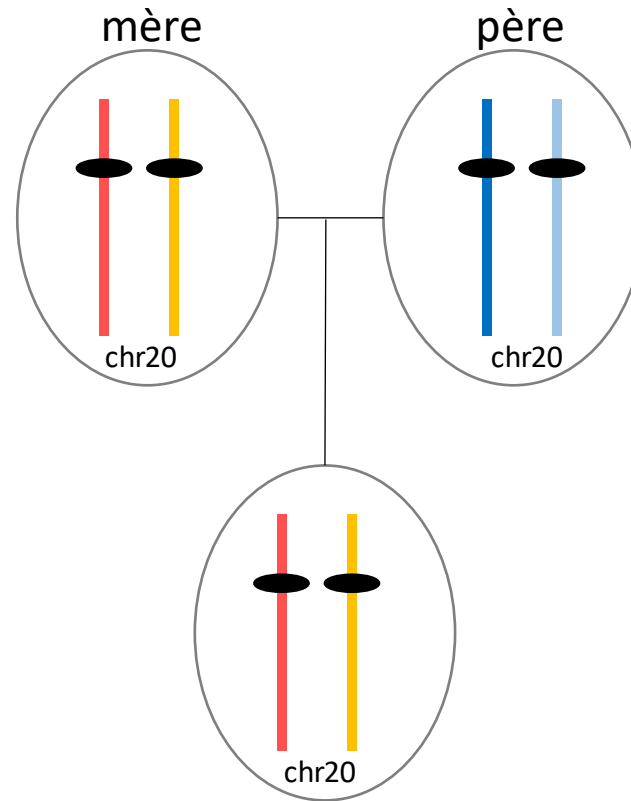


Les disomies uniparentales (DUP, UPD) anglais

Situation **sans UPD** chez l'enfant

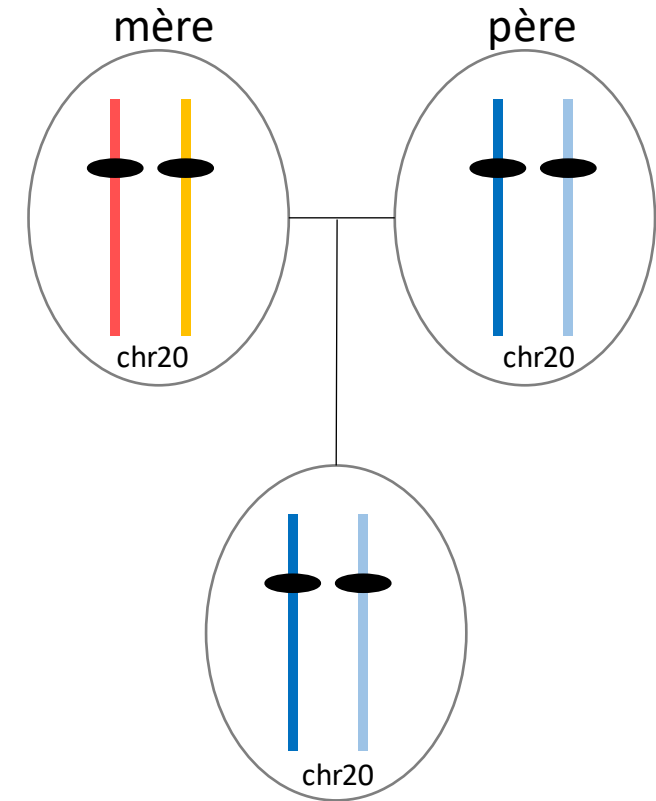


Situation 1 **avec UPD** chez l'enfant



Enfant avec une UPD20
(origine maternelle)

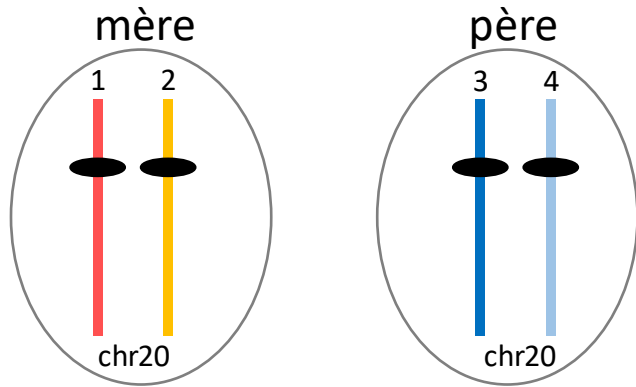
Situation 2 **avec UPD** chez l'enfant



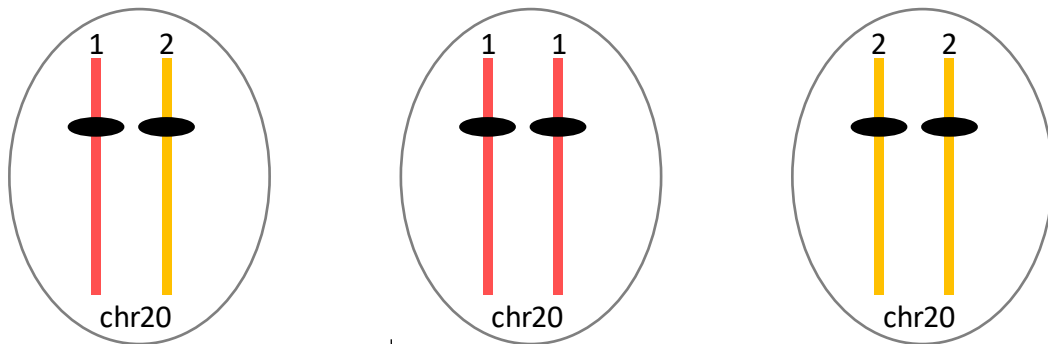
Enfant avec une UPD20
(origine paternelle)

Les disomies uniparentales

- maternelle \neq paternelle
- isodisomie (chromatides identiques) \neq hétérodisomie



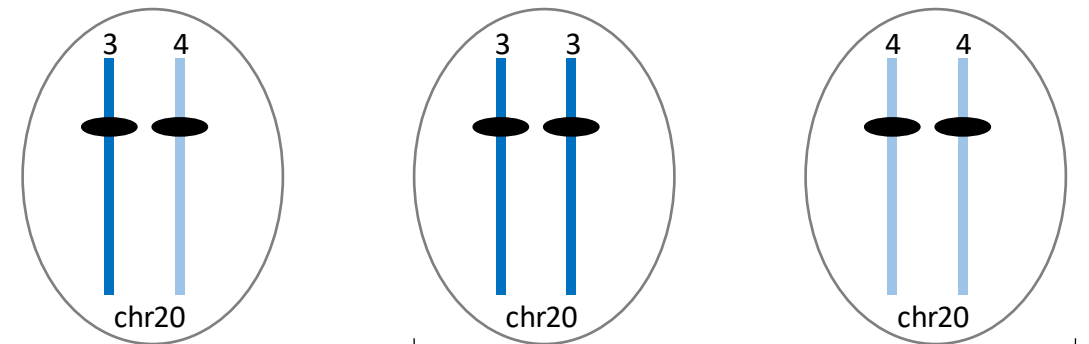
3 situations possibles
avec disomie uniparentale **maternelle** chez l'enfant



hétérodisomie
maternelle

isodisomie
maternelle

3 situations possibles
avec disomie uniparentale **paternelle** chez l'enfant



hétérodisomie
paternelle

isodisomie
paternelle



Un enfant avec une hétérodisomie maternelle du chromosome 20 a hérité :
(plusieurs réponses possibles)

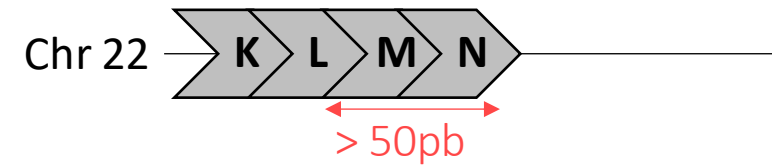
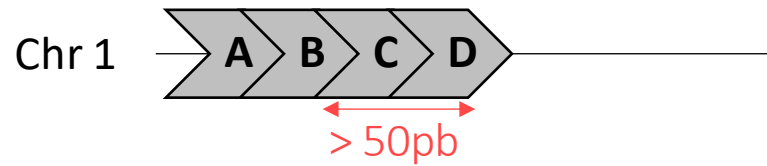
- A- des chromosomes 20 de ses 2 grands-mères
- B- des chromosomes 20 de ses grands-parents maternels
- C- des chromosomes 20 de sa mère
- D- je ne sais pas

3- Les variations structurelles (SV) > 50pb

- 3.1 les translocations
- 3.2 les insertions
- 3.3 les inversions
- 3.4 les pertes et les gains de copies
- 3.5 les SV complexes
- 3.6 les chromosomes en anneau
- 3.7 les isochromosomes

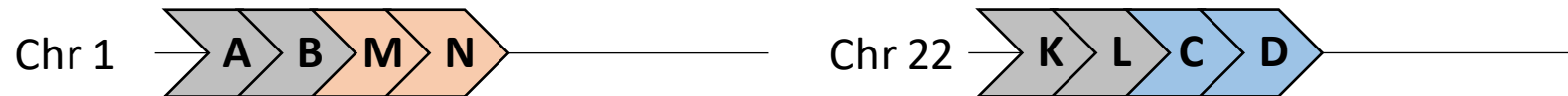
3.1 Les translocations

La séquence référence du génome humain est:



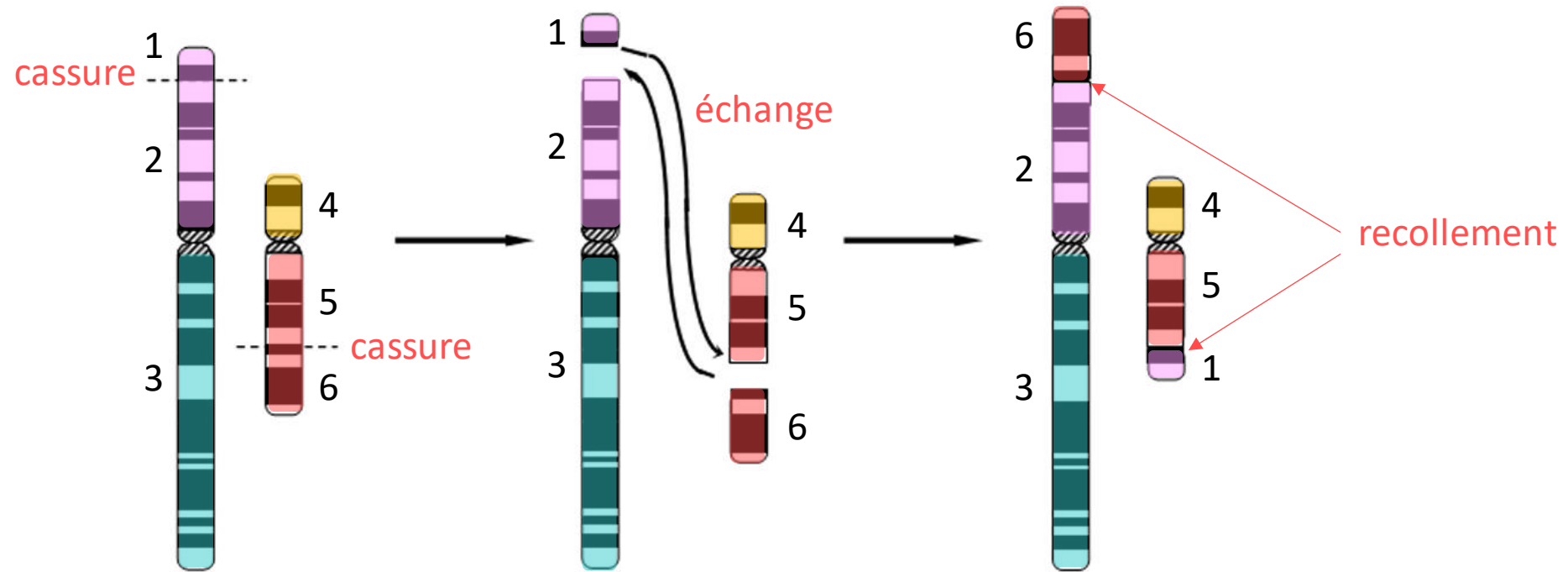
Détection dans le génome de certains individus:

- **Translocation:** échange entre chromosomes non-homologues



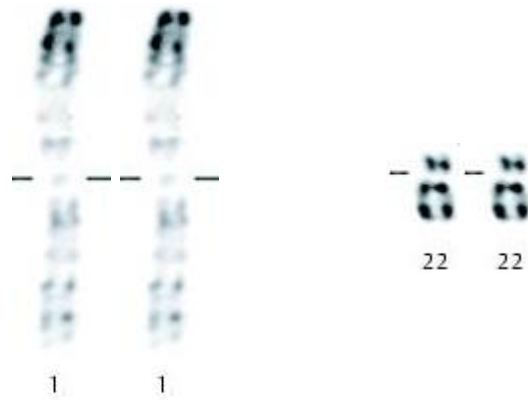
3.1 Les translocations réciproques

entre deux chromosomes non-homologues avec échange bidirectionnel

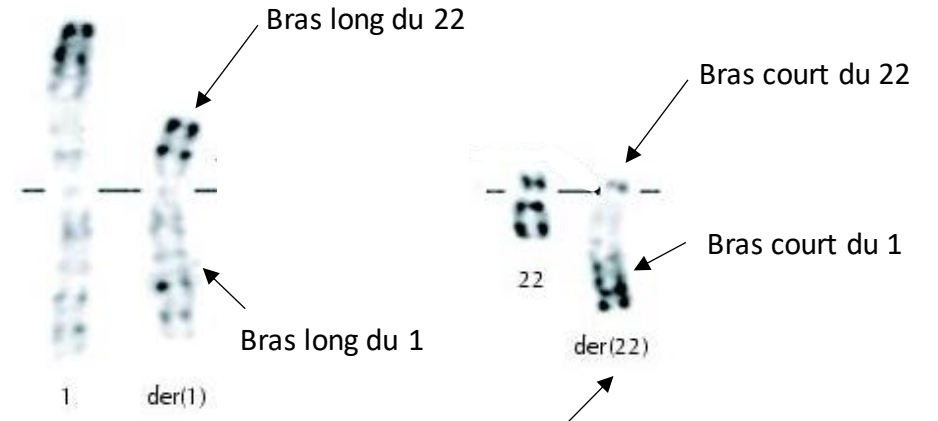


Exemple entre chromosomes non-homologues: 1 et 22

Situation sans translocation



Situation avec translocation réciproque



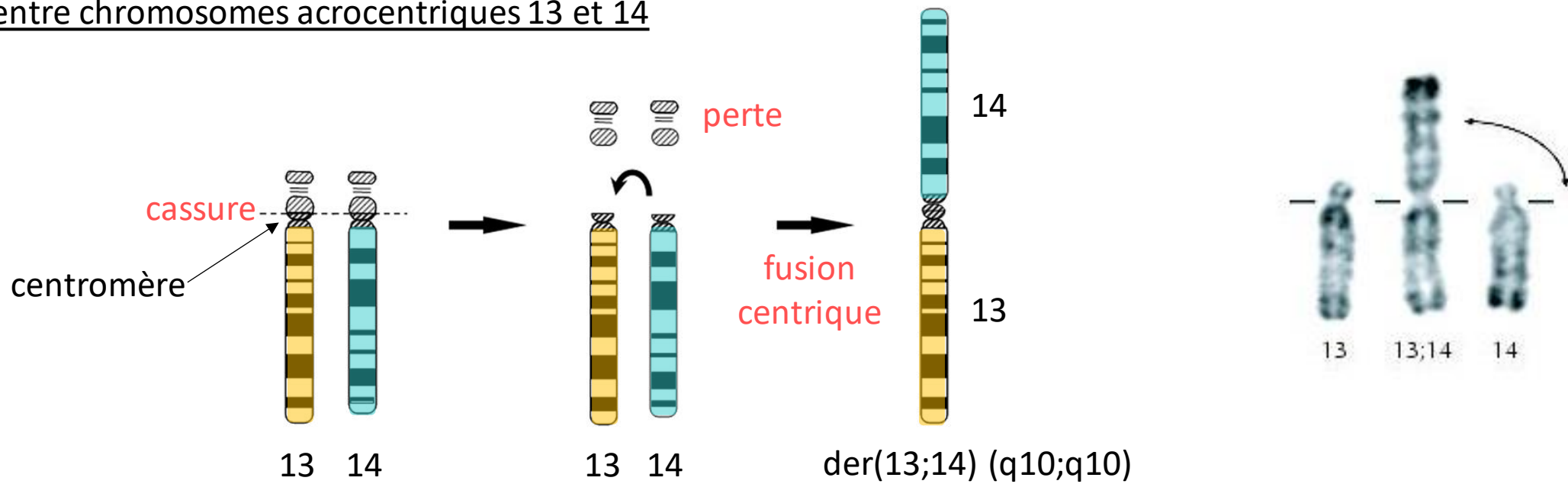
dérivatif chromosome 1 (der(1)) et dérivatif chromosome 22 (der(22)) sont les 2 chromosomes dérivés d'une translocation

➤ Le nombre total de chromosomes ne change pas

3.1 Les translocations robertsoniennes

- entre 2 chromosomes non-homologues acrocentriques (13, 14, 15, 21, 22)
- avec fusion centrique des bras longs
- aucun échange bidirectionnel

Exemple entre chromosomes acrocentriques 13 et 14



3.1 Les translocations robertsoniennes



- 15 combinaisons possibles (chromosomes acrocentriques 13, 14, 15, 21, 22)

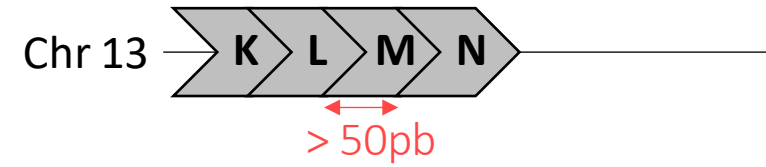
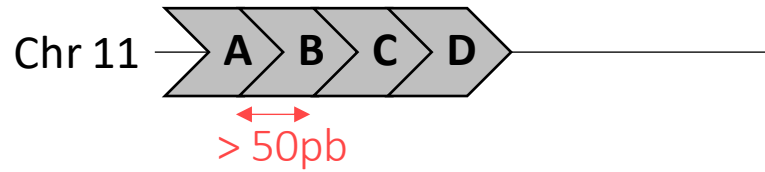
(13;14), (13;15), (13;21), (13;22), (14;15), (14;21), (14;22), (15;21), (15;22), (21;22),
(13;13), (14;14), (15;15), (21;21), (22;22)

- Est-ce rare d'être porteur d'une translocation robertsonienne ?
- 1 nouveau-né sur 1000 est porteur d'une translocation robertsonienne
- La plus fréquente des translocations robertsoniennes est la rob(13;14)

Type de translocation	Fréquence
13;14	1/1.300
14;21	1/12.500
14;15	1/20.000
13;13, 13;15, 13;22, 14;22	1/50.000
13;21, 15;22	1/100.000
15;21, 21;21, 21;22	1/200.000

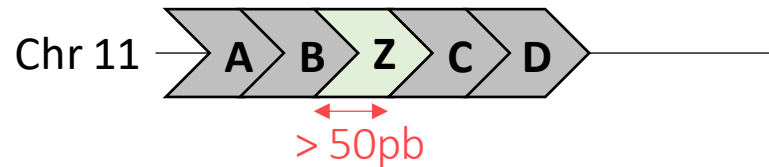
3.2 Les insertions de plus de 50pb

La séquence référence du génome humain est:

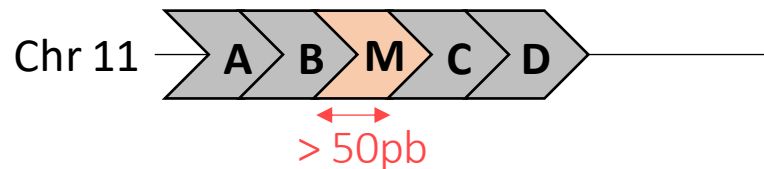


Détection dans le génome de certains individus:

- **Insertion** d'une nouvelle région Z d'une taille > 50pb

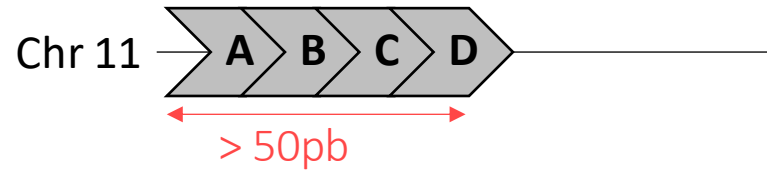


- **Insertion** d'une région M du chromosome 13 d'une taille > 50pb



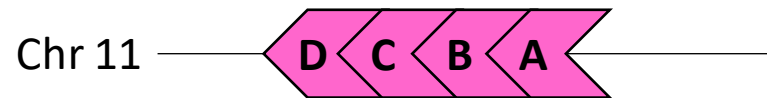
3.3 Les inversions

La séquence référence du génome humain est:



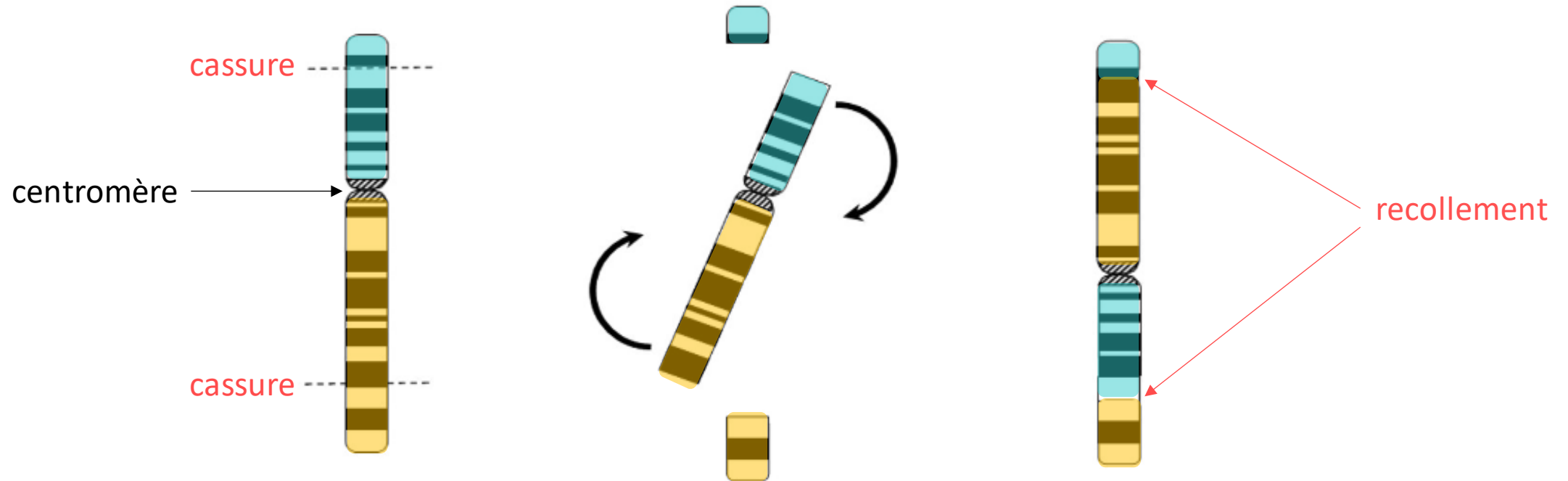
Détection dans le génome de certains individus:

- **Inversion** de la région ABCD d'une taille > 50pb



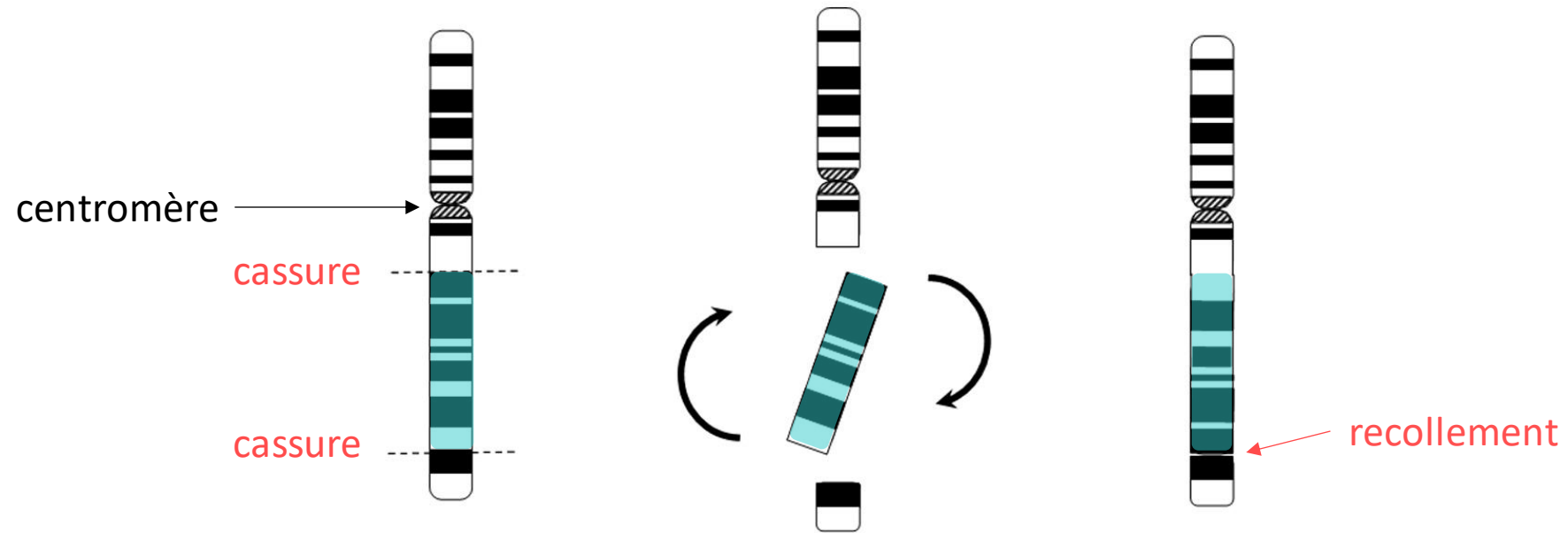
3.3 Les inversions péricentriques

- une cassure de chaque côté du centromère



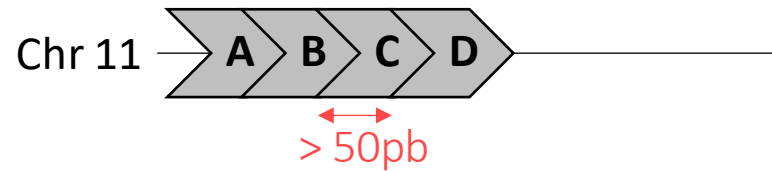
3.3 Les inversions paracentriques

- deux cassures sur le même bras du chromosome



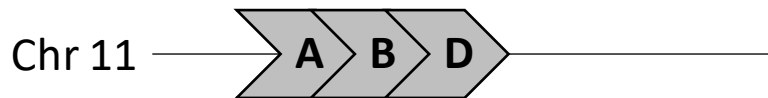
3.4 Les pertes de copies (délétion)

La séquence référence du génome humain est:



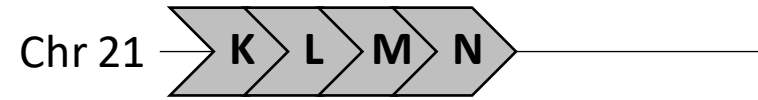
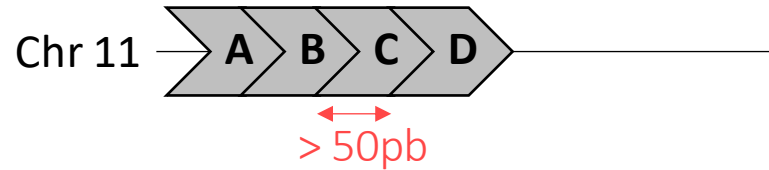
Détection dans le génome de certains individus:

- **Perte (délétion)** de la région C d'une taille > 50pb



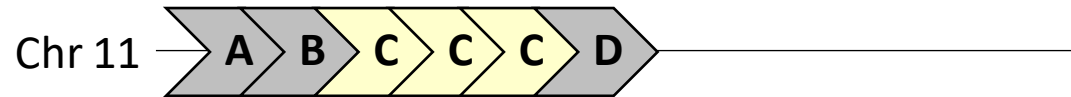
3.4 Les gains de copies

La séquence référence du génome humain est:

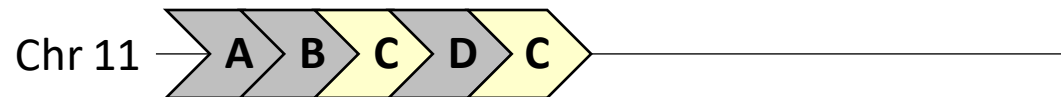


Détection dans le génome de certains individus:

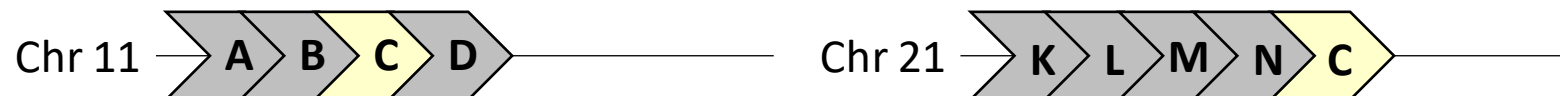
- **Gain** de la région C (1 à plusieurs copies, taille > 50pb) sur le même chromosome (en cis) et en tandem



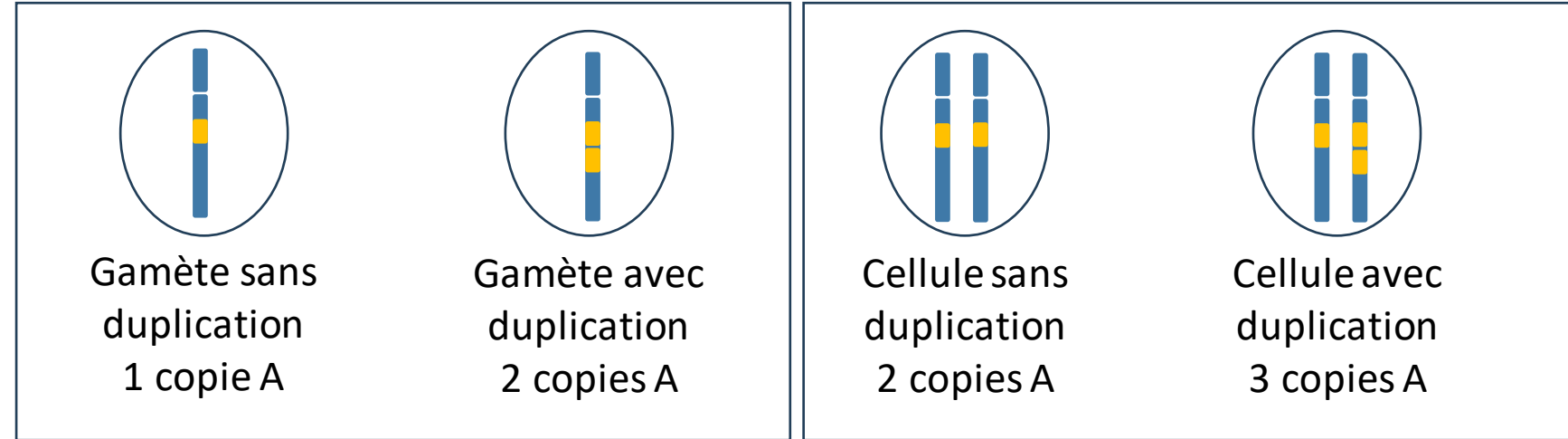
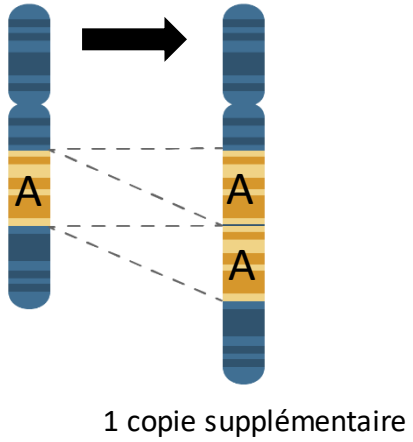
- **Gain** de la région C (1 à plusieurs copies, taille > 50pb) sur le même chromosome (en cis) mais pas en tandem



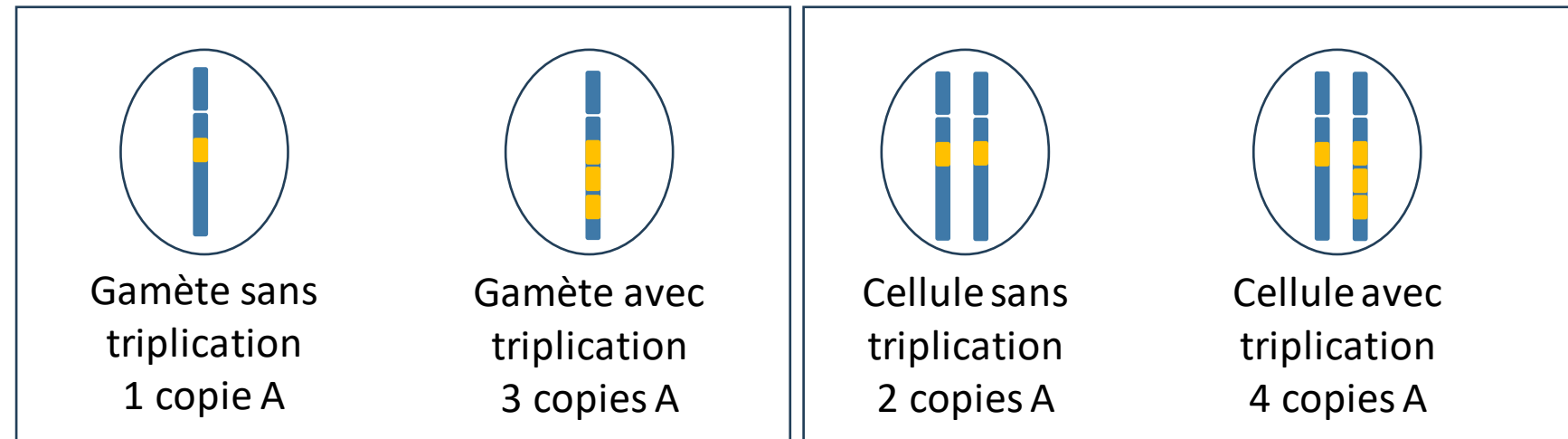
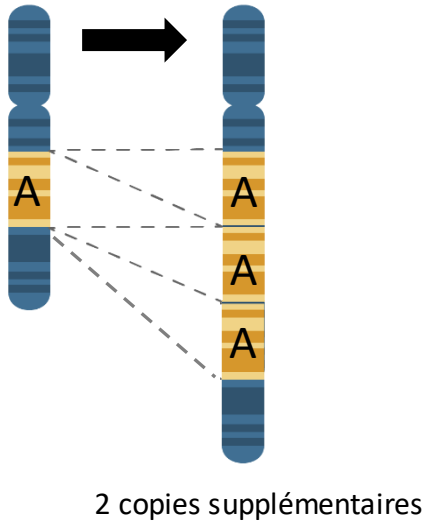
- **Gain** de la région C (1 à plusieurs copies, taille > 50pb) sur un autre chromosome (en trans)



Qu'est-ce qu'une duplication ?

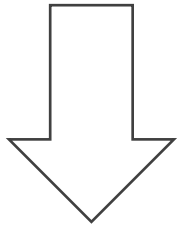
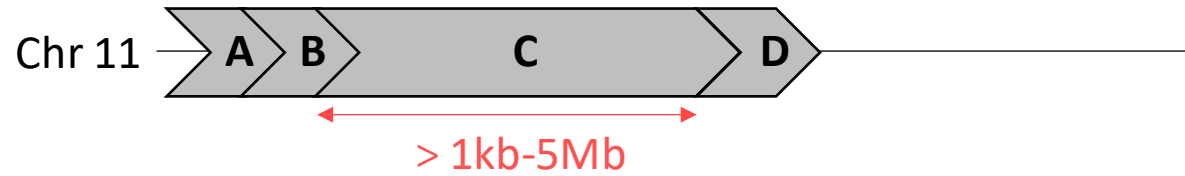


Qu'est-ce qu'une triplication ?

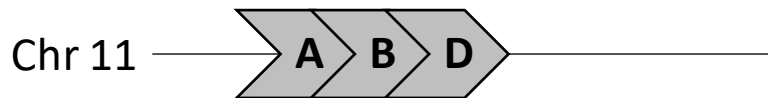


3.4 un sous-groupe de SV : les CNV (copy number variant)

Ce sont des pertes ou des gains de copies d'une séquence d'une taille > 1kb-5Mb



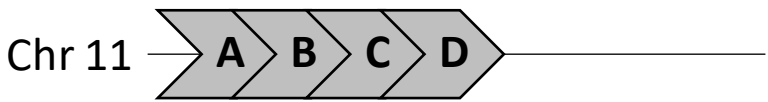
Exemples de CNV



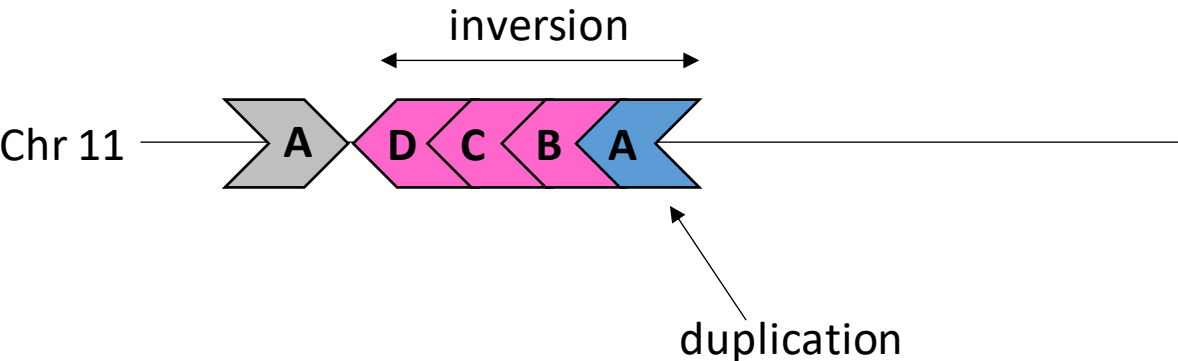
3.5 SV avec réarrangements complexes multiples

Exemple d'une situation

La séquence référence du génome humain est:

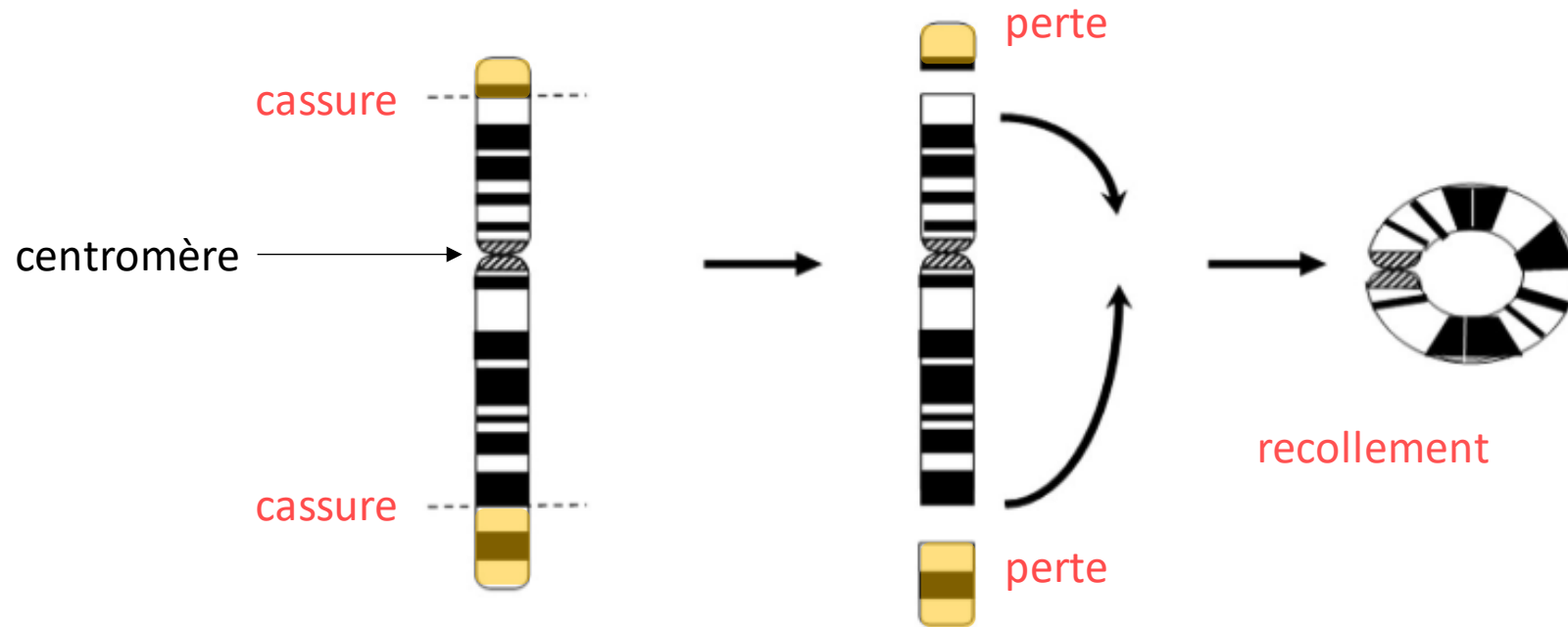


Détection dans le génome de certains individus:



3.6 Chromosomes en anneau

Les anneaux résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux



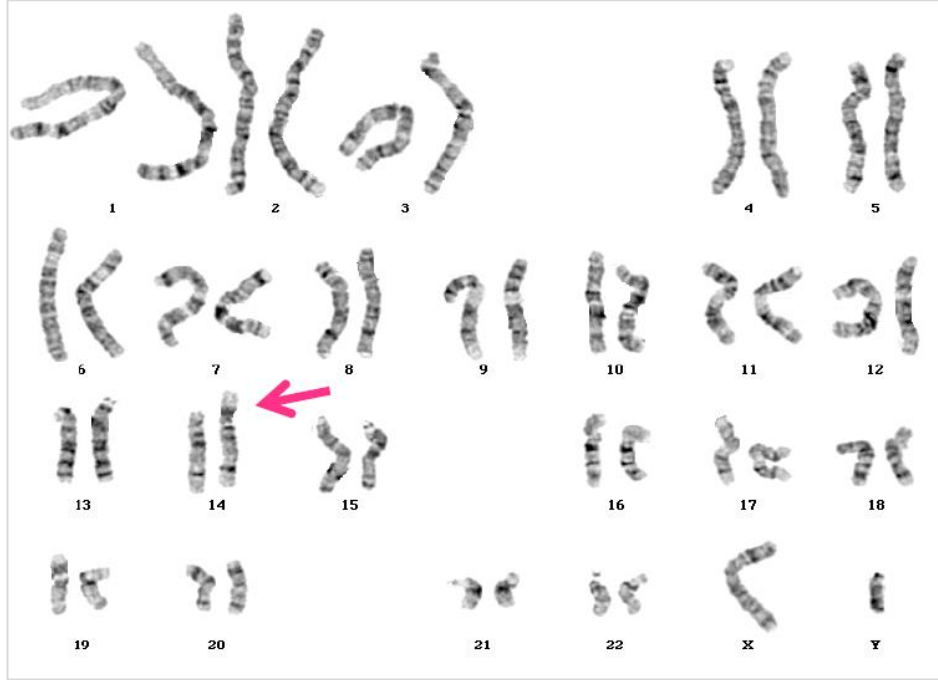
3.7 Isochromosome

Chromosome anormal formé **de deux bras q** ou **de deux bras p** d'un même chromosome avec perte de l'autre bras

Isochromosome avec deux bras q :



Déchiffrer ou écrire la formule du caryotype



Caryotype d'un noyau d'une cellule

46,XY,rob(14;21)(q10;q10),+21

Nombre total de chromosomes individualisés

Enumération des gonosomes

Type de réarrangement. Codé: rob, del, inv, t, r, i etc.

Les chromosomes impliqués dans le réarrangement

1^{er} point de cassure, ici du premier chromosome

2^{eme} point de cassure, ici du deuxième chromosome

Information supplémentaire

Web.speakup.info



Dérivatif 11

Dérivatif 22

Ecrire la formule du caryotype:

A- 46,XY,t(11;22)(q23;q11)

B- 46,XY,rob(11;22)(q23;q11)

C- 44,XY,+rob(11;q23) +rob(22;q11)

D- je ne sais pas

4- Les répétitions

5- Les variations < 50 pb

Le variant indel

L'insertion ou la délétion d'une paire de base ou de plusieurs (<50pb)

Séquence référence du génome humain
... ATTGGCCTTAACCCCGATTATCAGGAT ...

Ex1: La délétion de GA
... ATTGGCCTTAACCCCTTATCAGGAT ...
▲

Ex2 :L'insertion de TGACT
... ATTGGCCTTAAC**TGACT**CCCGATTATCAGGAT ...

L'inversion (≤ 50 pb)

Séquence référence du génome humain
... ATTGGCCTTAACCCCCCGATTATCAGGAT ...

Ex: une inversion de 7 paires de base
... ATTGGCCTTAAC**TAGCCC**TATCAGGAT ...

6- La substitution d'une paire de base:
SNV (single nucleotide variant)

La substitution d'une paire de base: SNV (single nucleotide variant)

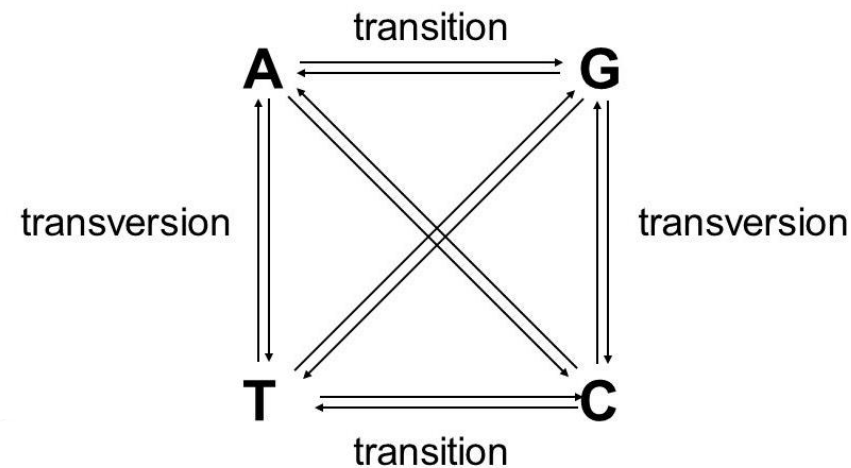
Séquence référence du génome humain

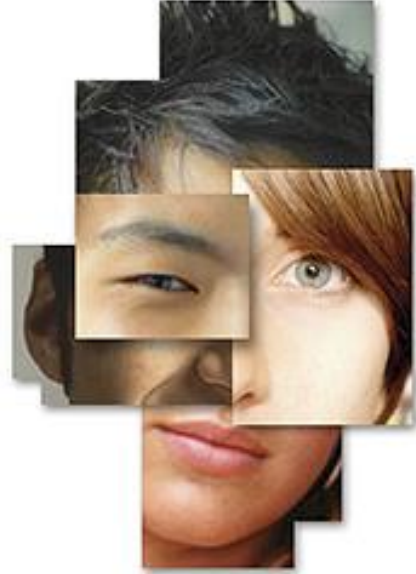
... ATTGGCCTTAACC**G**CCGATTATCAGGAT ...

La substitution d'une paire de base : un G en A

... ATTGGCCTTAACC**A**CCGATTATCAGGAT ...

Les types de SNV (cours de G. Andrey): transition versus transversion



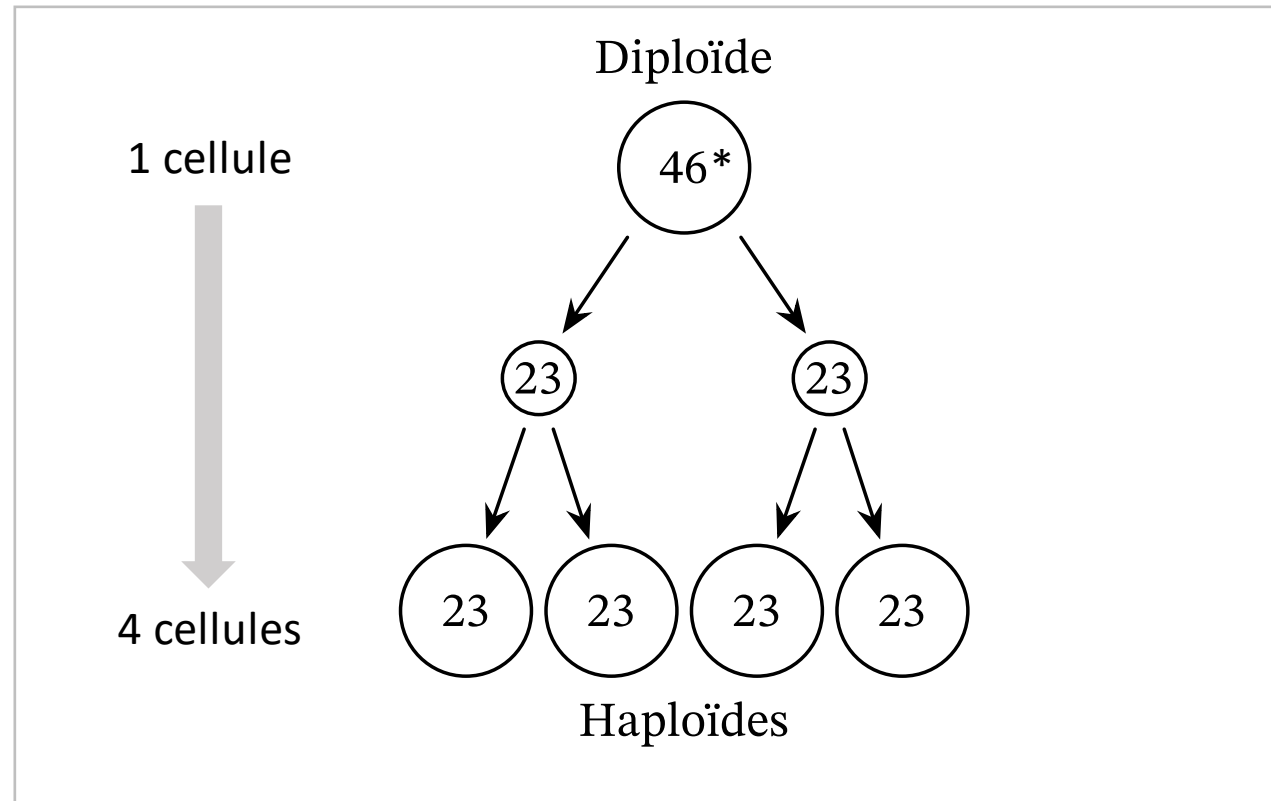


III- La méiose

La méiose



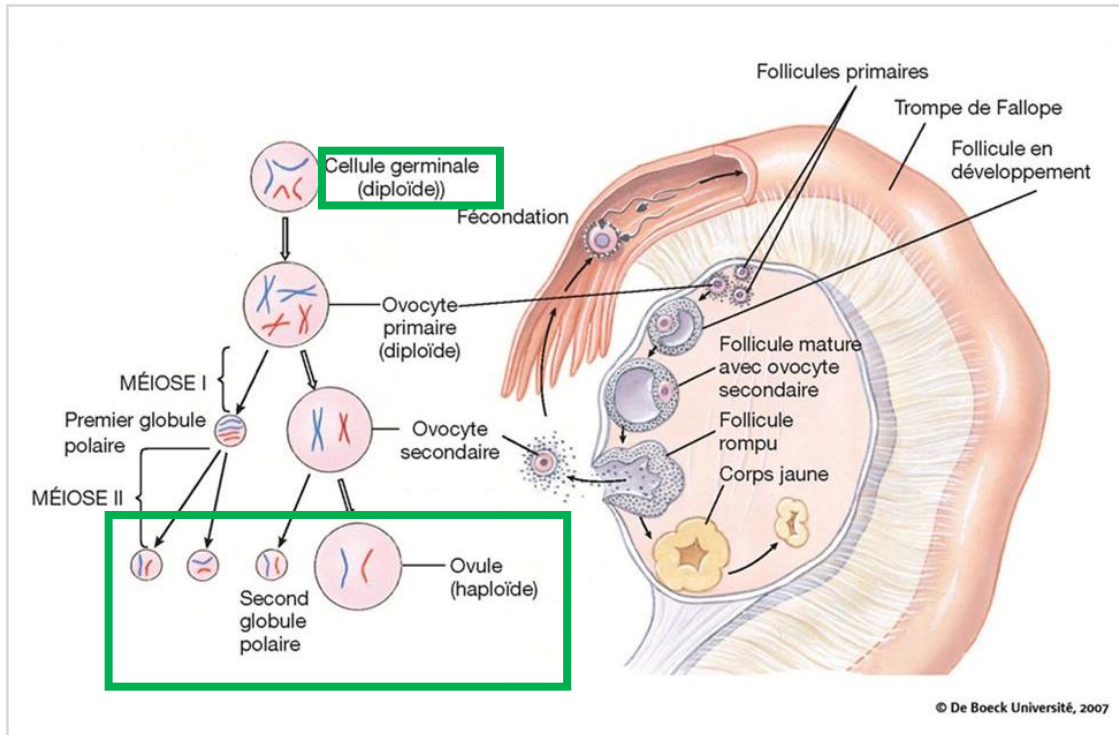
- Passage de 1 cellule germinale diploïde à 4 cellules gamètes haploïdes



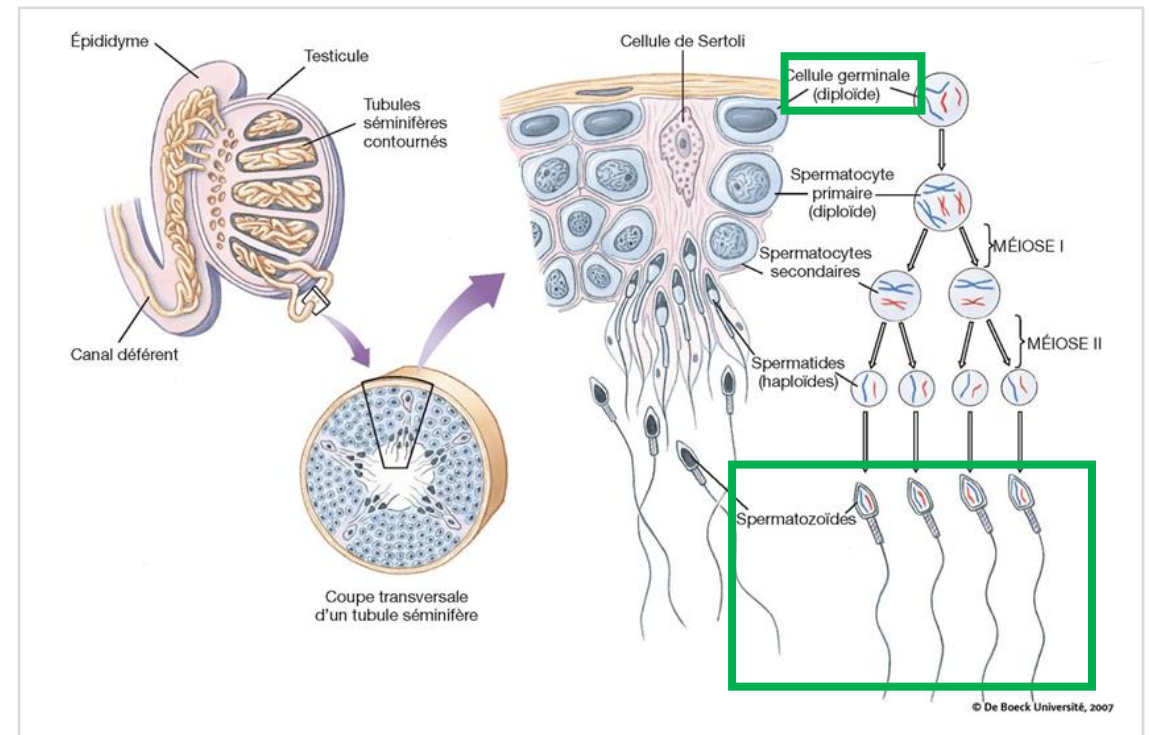
La méiose et la gamétogénèse

Cf. cours prof. Serge Nef

L'ovogénèse



La spermatogénèse



La méiose en 8 étapes

Méiose I - Division réductionnelle:

Phase 1 : prophase I.

Phase 2 : métaphase I.

Phase 3 : anaphase I.

Phase 4 : télophase I.

Méiose II - Division équationnelle:

Phase 5 : prophase II.

Phase 6 : métaphase II.

Phase 7 : anaphase II.

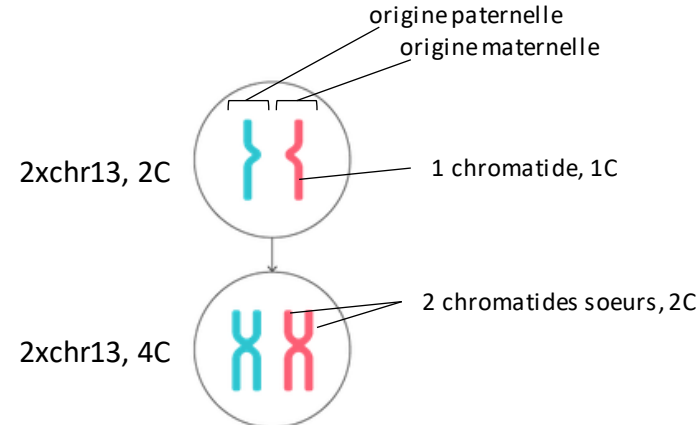
Phase 8 : télophase II.

La méiose

Exemple avec le chromosome 13

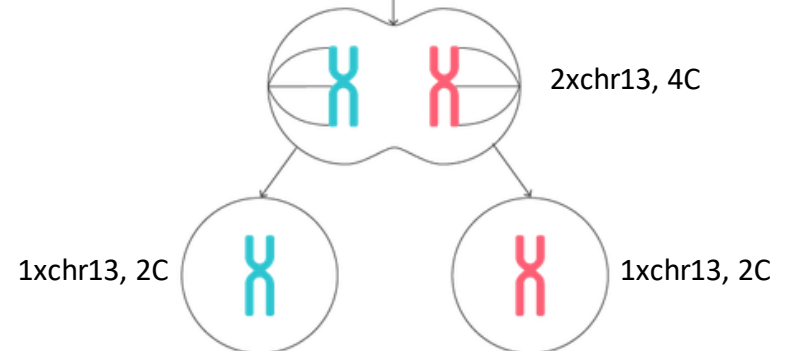


Réplication pré-méiotique de l'ADN



Méiose I - Division réductionnelle:

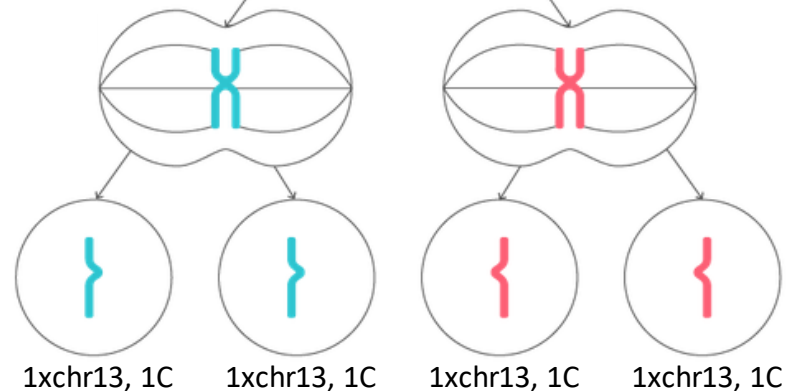
- Phase 1 : prophase I.
- Phase 2 : métaphase I.
- Phase 3 : anaphase I.
- Phase 4 : télophase I.



➔ Ségrégation (séparation) des deux chromosomes homologues

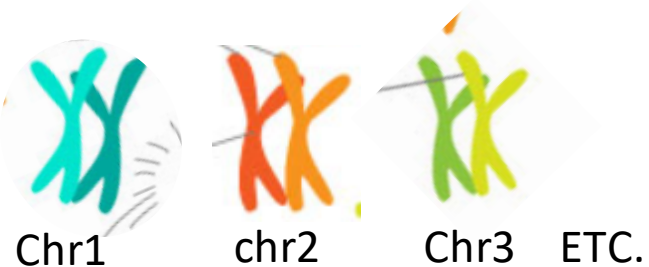
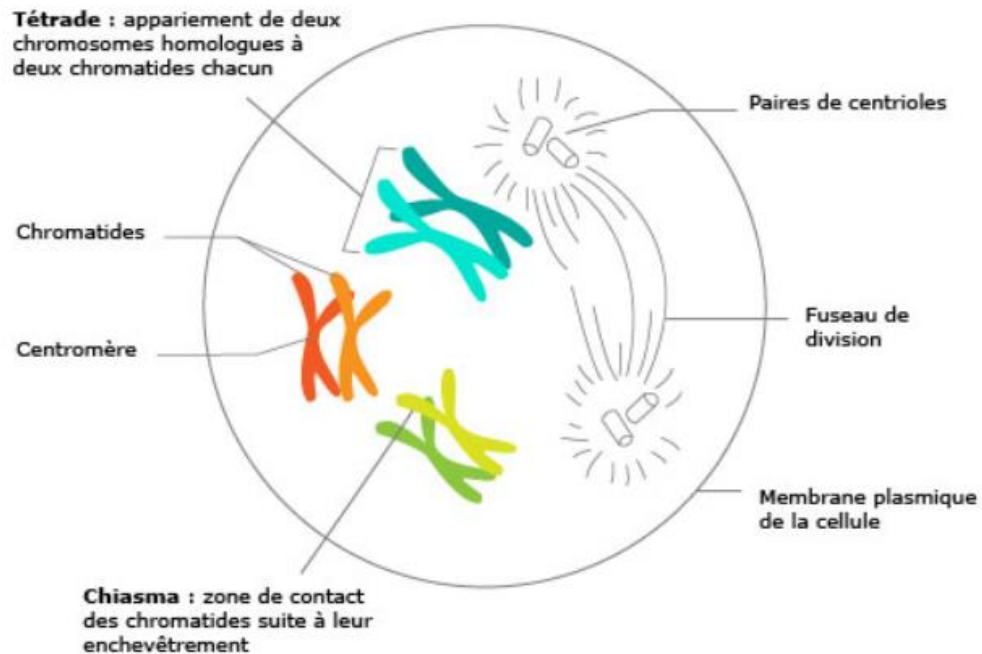
Méiose II - Division équationnelle:

- Phase 5 : prophase II.
- Phase 6 : métaphase II.
- Phase 7 : anaphase II.
- Phase 8 : télophase II.



➔ Ségrégation des deux chromatides soeurs

1- prophase I

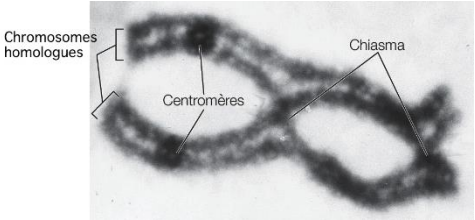
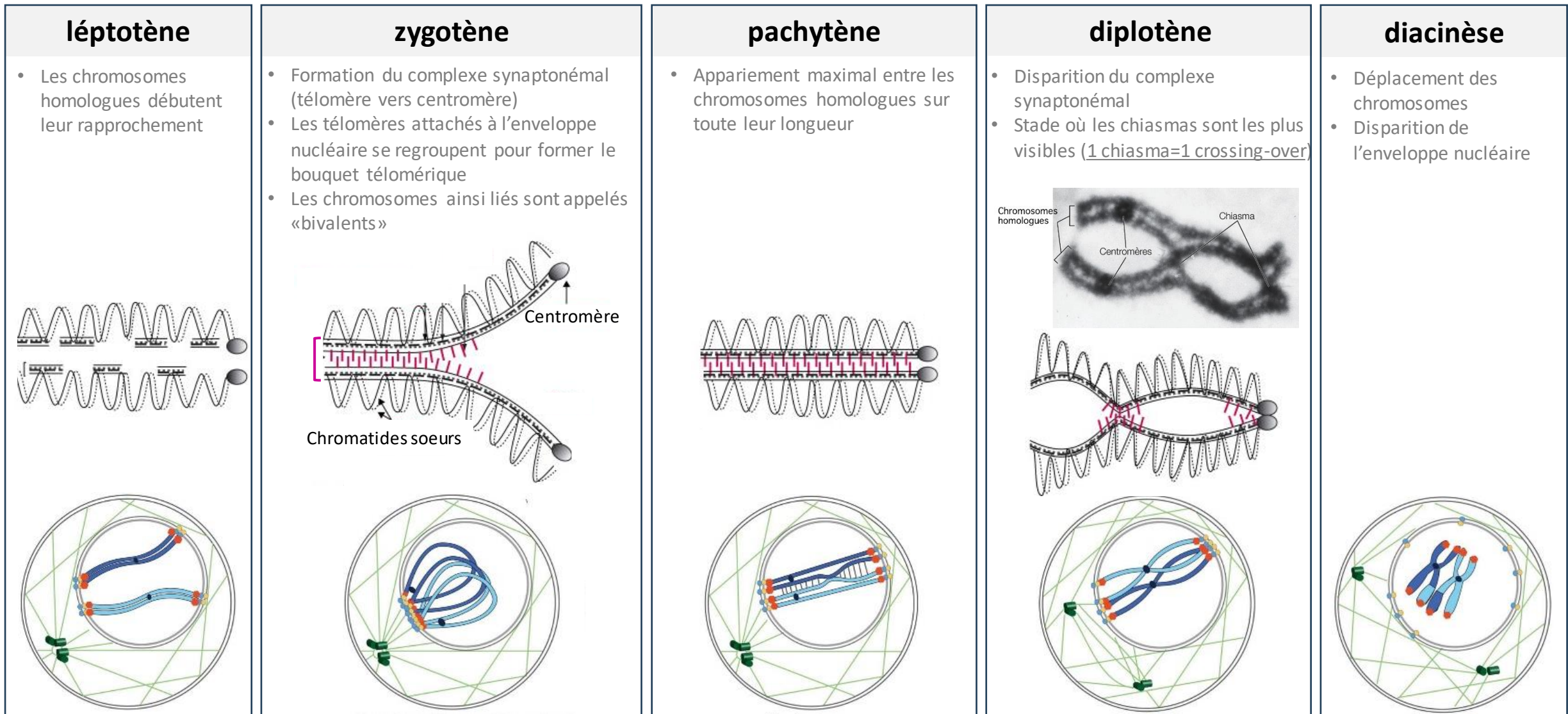


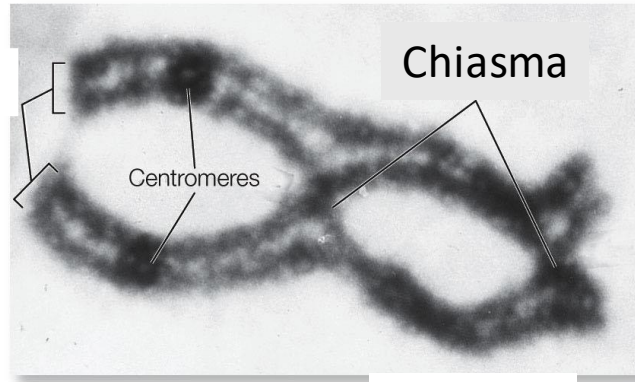
- **Réplication** de l'ADN préméiotique
- La prophase I se déroule en **5 étapes** (léptotène-diacinèse)

Cette prophase I comprend les 3 indispensables au bon déroulement de la méiose:

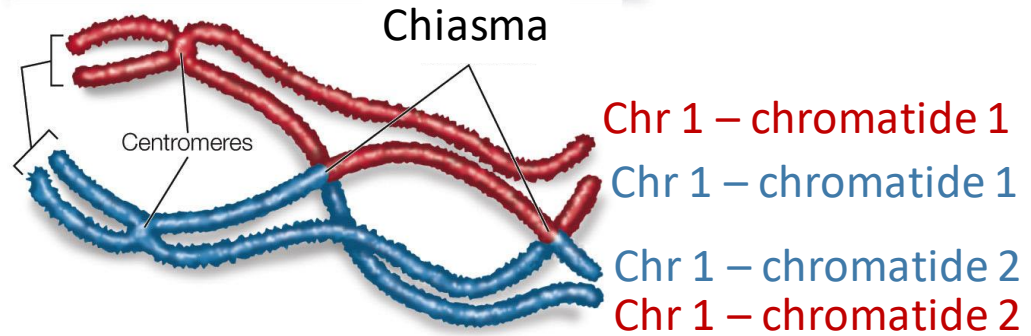
- 1- Individualisation et identification des chromosomes homologues.
- 2- Appariement de paires de chromosomes d'homologues en bivalents (tétrade de chromatides).
- 3- Favorisant les recombinaisons méiotiques au niveau des chiasmas qui donneront lieu aux crossing-over. Ce qui est essentiel à la ségrégation future des chromosomes.

Les 5 étapes de la prophase I





Chromosomes 1 homologues

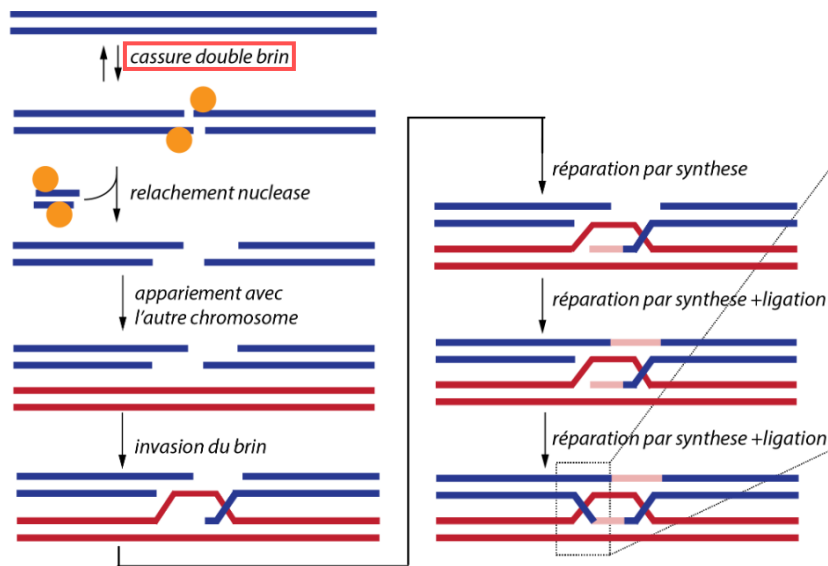


Les recombinaisons méiotiques

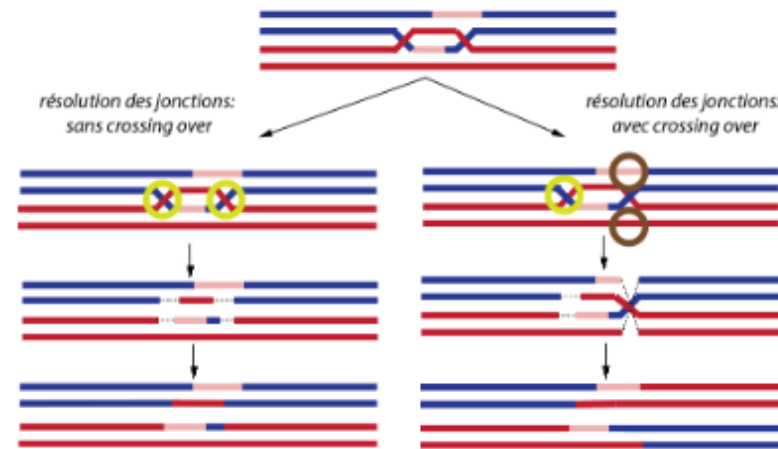
= recombinaison homologue, recombinaison réciproque, échange chromosomique, crossing-over -> restaure l'information endommagée en utilisant le brin homologue
≠ NHEJ (non-homologous end joining, recombinaison non-homologue ou illégitime) qui digère et «recolle» les extrémités séparées par la cassure

Cf. cours du prof. G. Andrey

Le crossing-over



Le crossing-over



90% des cassures:
la conversion génique

10% des cassures:
le crossing-over



Les recombinaisons méiotiques entre chromosomes homologues s'effectuent pendant le stade:

Plusieurs réponses:

A- léptotène

B- zygotène

C- pachytène

D- diplotène

E- diacinèse

F- prophase II

G- je ne sais pas

Les points chauds de recombinaison (hotspot)

1- La recombinaison homologue méiotique n'est pas équiprobable

Théorie: les cassures peuvent se produire n'importe où dans le génome

Observation: certaines régions du génome pouvant être plus fréquemment impliquées que d'autres dans des événements de recombinaison

- Les « points chauds » du génome présentent une plus grande fréquence de cassures double-brins avec crossing-over
- Les « points froids » du génome ne présentent pas de cassures double-brins avec crossing-over (ex: gènes, éléments régulateurs, centromère, télomère)

2- Le nombre de crossing-over

Théorie: au minimum 1 chiasma par paire de chromosome homologue pour permettre la ségrégation des chromosomes.

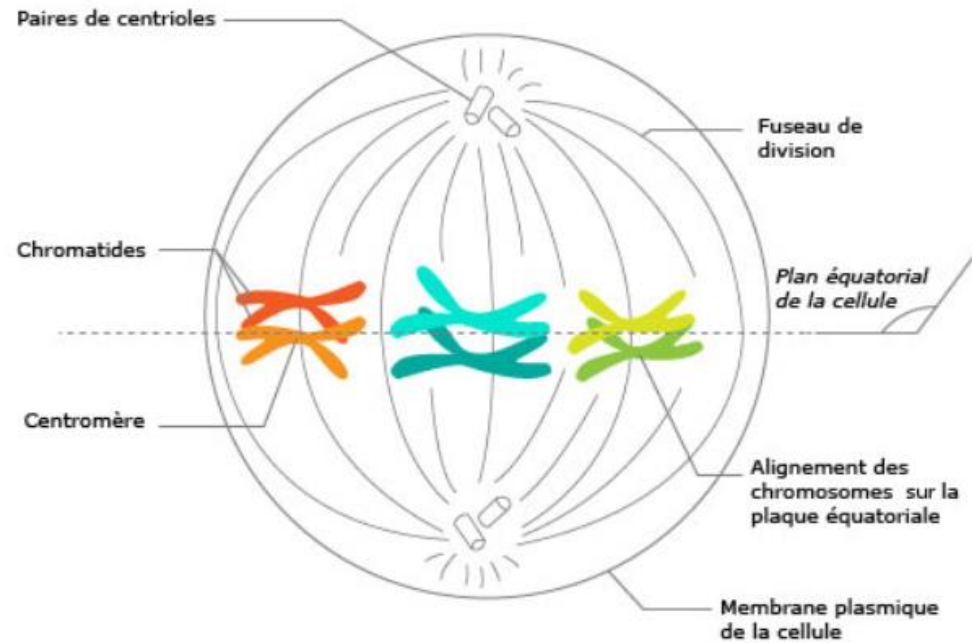
Observation: 30-60 crossing-over / génome humain

3- Les différences homme /femme

Théorie: le taux de crossing-over entre homme et femme devrait être identique

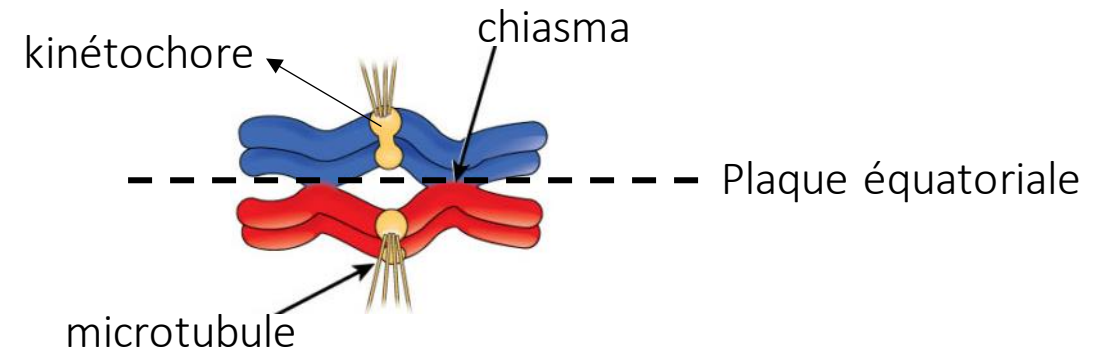
Observation: ce taux est ≈50% plus haut chez les femmes, à tous les âges

2- métaphase I

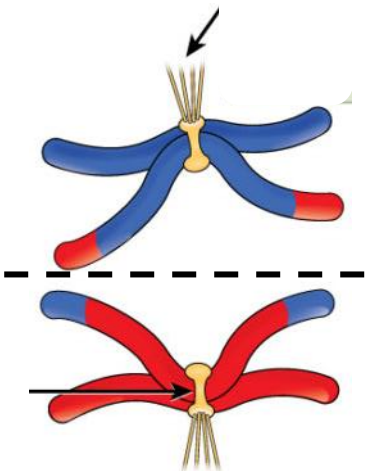
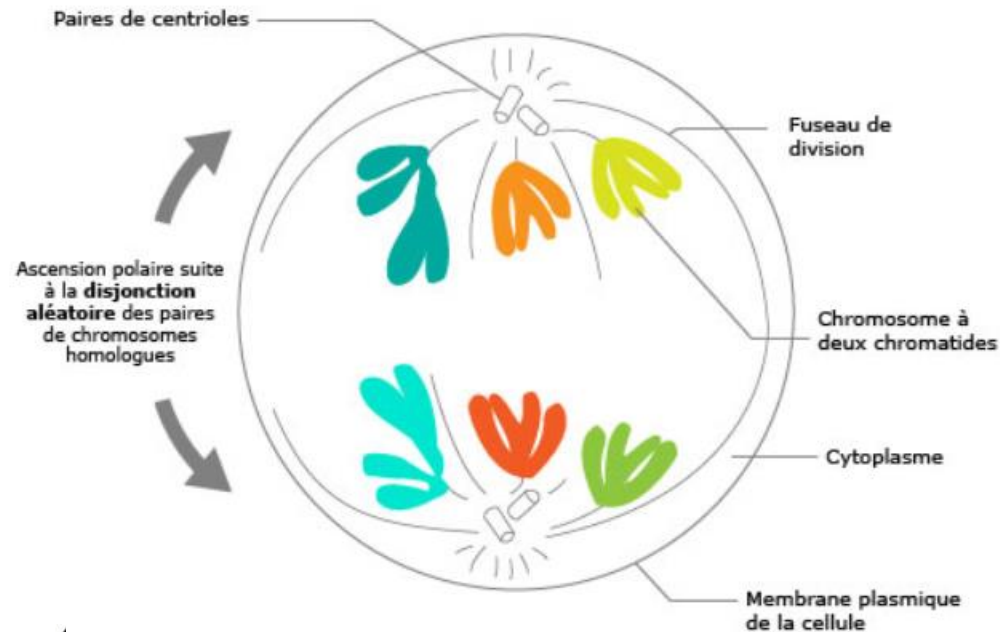


- Formation du fuseau méiotique (microtubules) indispensable à la ségrégation future des chromosomes

- Alignement aléatoire « dos à dos » des bivalents au niveau de la plaque équatoriale via leur centromère et grâce aux kinétochores (plaques de protéines) qui les relient aux microtubules du fuseau.

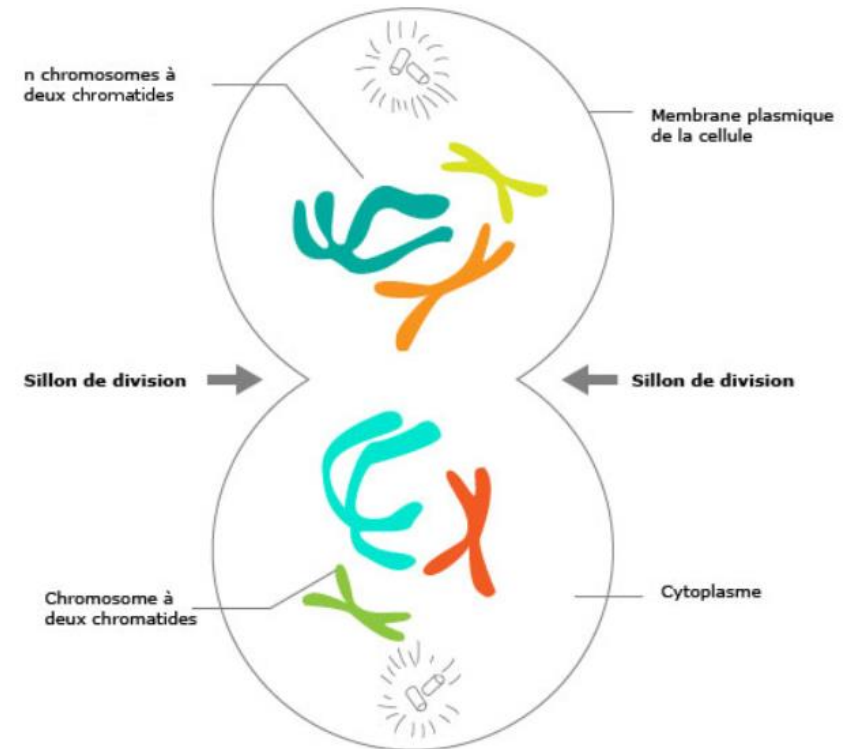


3- anaphase I



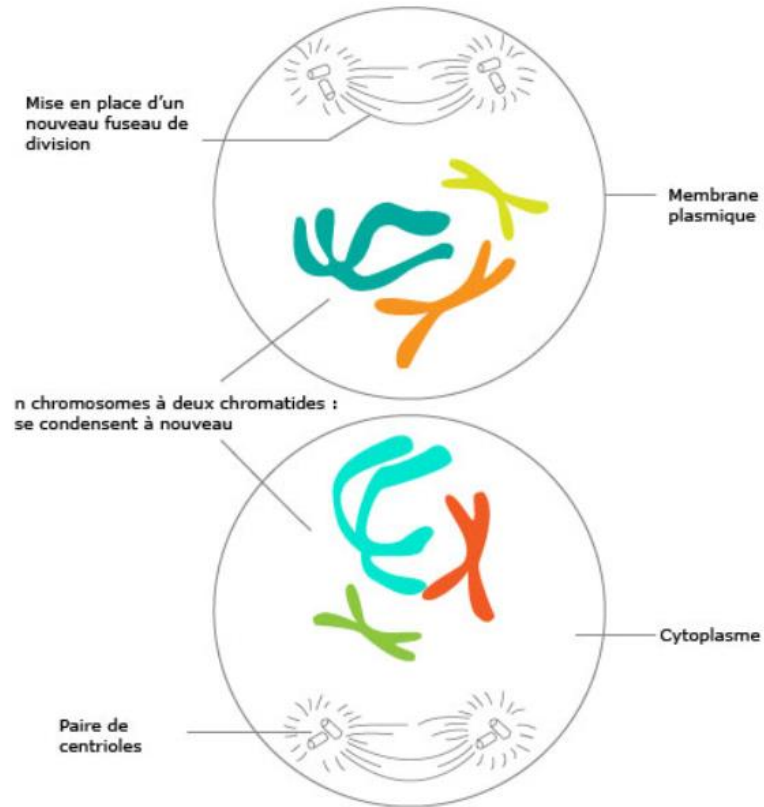
- Résorption des chiasmas qui permet la disjonction des chromosomes homologues à chaque pôle.
- Disjonction **aléatoire** des paires.

4- télophase I



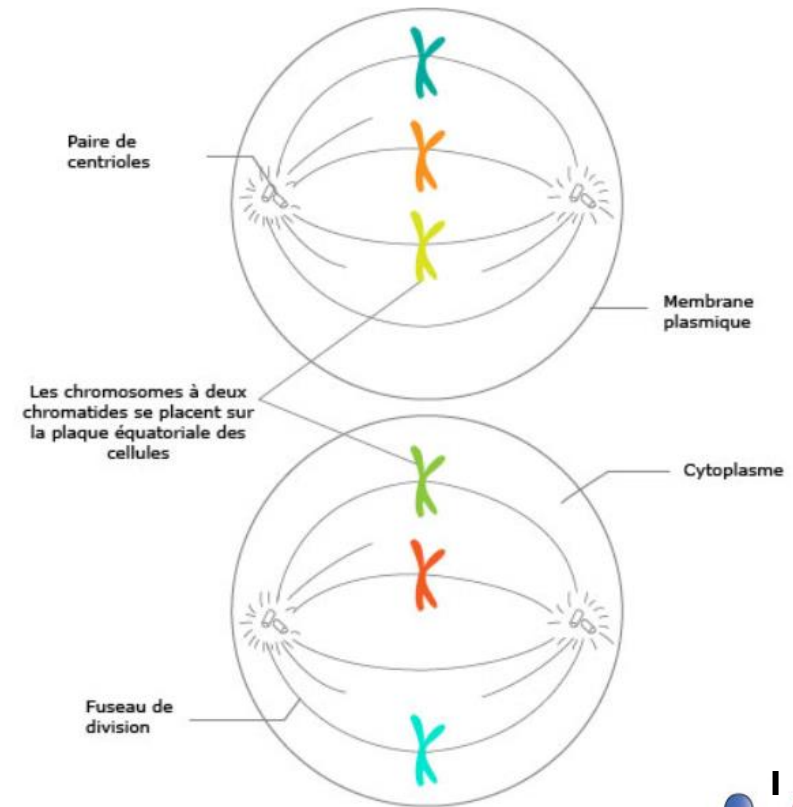
- Division de la cellule en 2 cellules
- Disjonction aléatoire des paires de chromosomes homologues
- Chaque cellule doit en théorie contenir 23 chromosomes à 2 chromatides.

5- prophase II

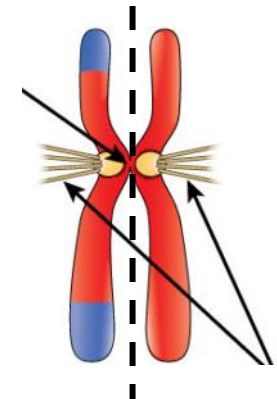


- Se différencie de la prophase I car :
 - . non précédée d'une réplication d'ADN
 - . pas d'appariement de chromosomes homologues et donc pas de crossing-over

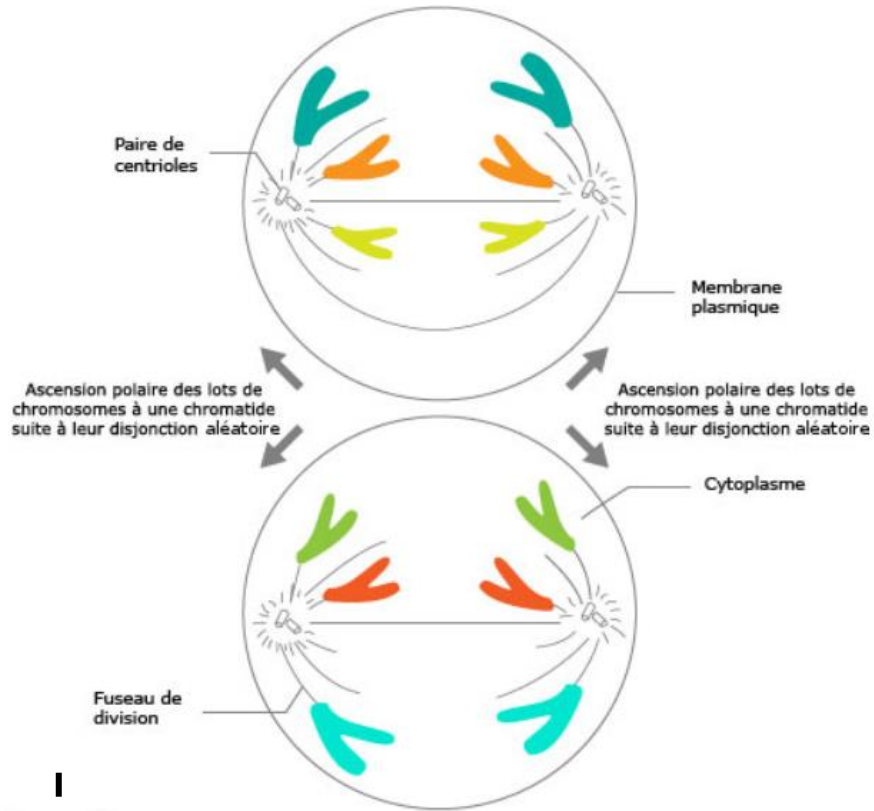
6- métaphase II



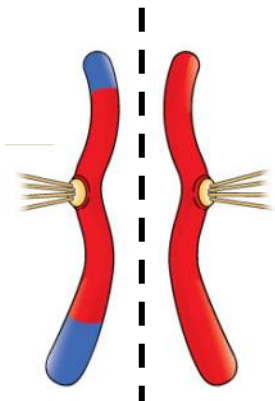
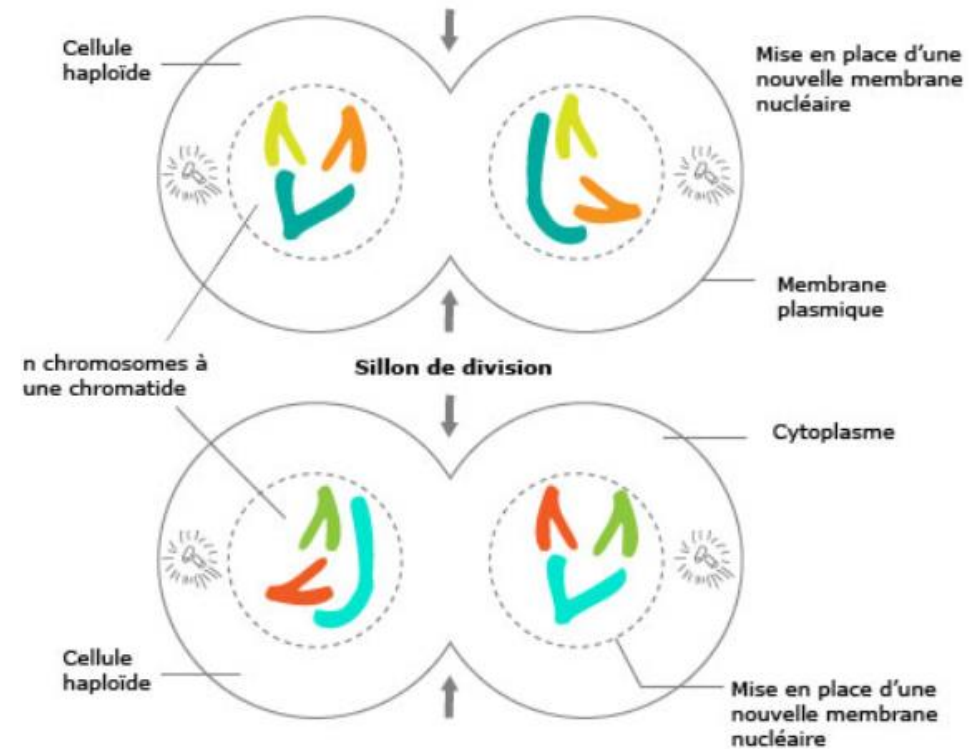
- Alignement des centromères sur la plaque équatoriale.



7- anaphase II



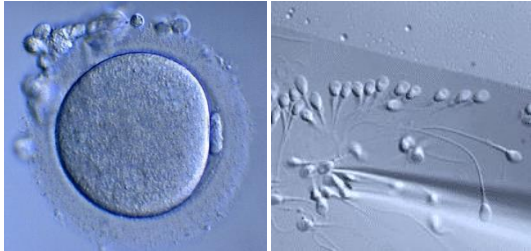
8- télophase II



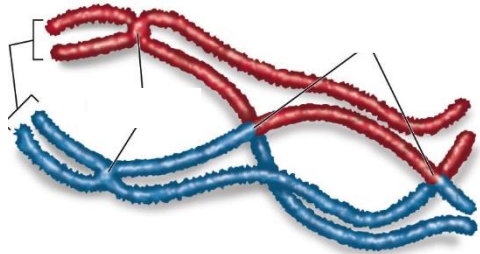
- Disjonction des chromatides à chaque pôle.

- Division des 2 cellules en 4 cellules
- Disjonction des paires de chromatides
- Chaque cellule doit en théorie contenir 23 chromosomes à 1 chromatide.

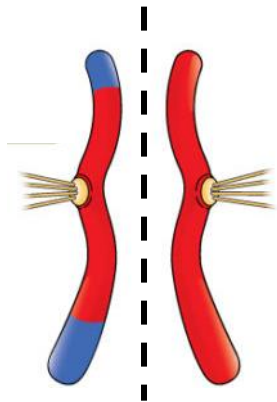
La méiose permet



1- La production de gamètes avec un génome haploïde



2- Le brassage génétique entre chromosomes maternels et paternels grâce aux recombinaisons méiotiques

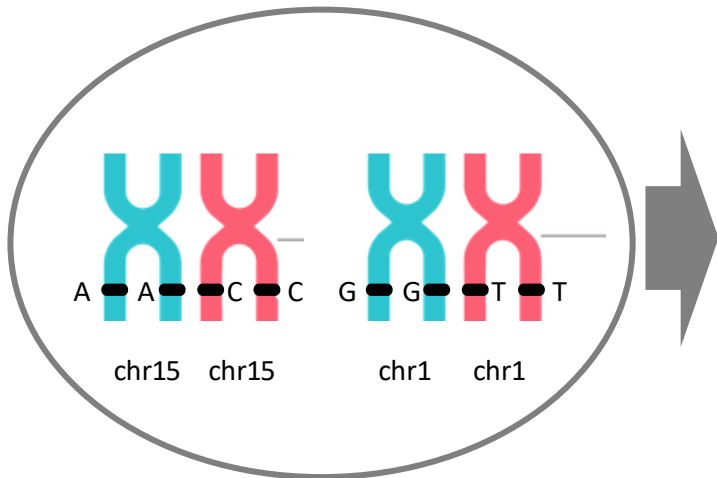


3- La ségrégation indépendante des chromatides



Quelle est la probabilité d'hérité du A du chr15 et du G du chr1?

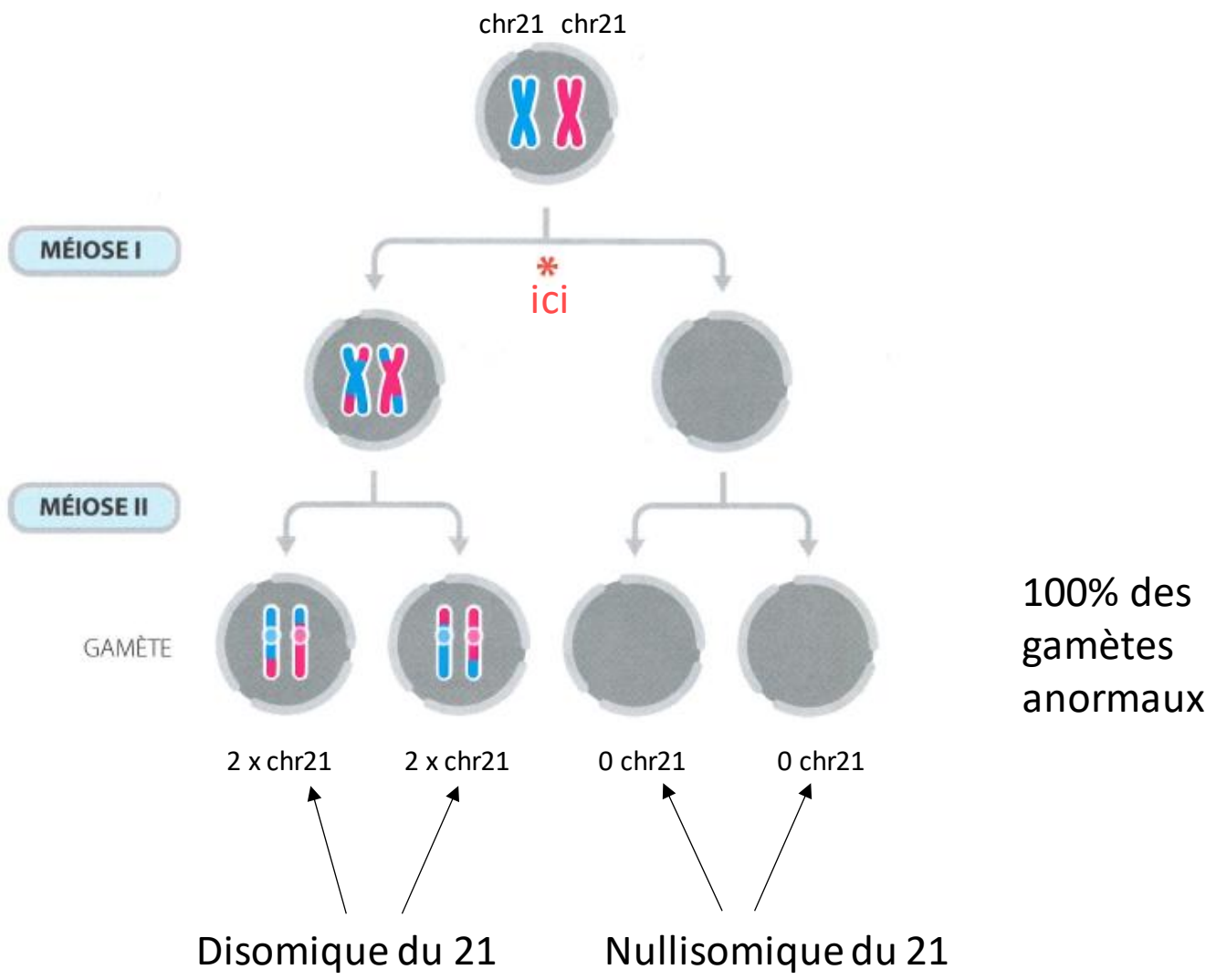
- A- 100%
- B- 50%
- C- 25%
- D- 1/8
- E- je ne sais pas



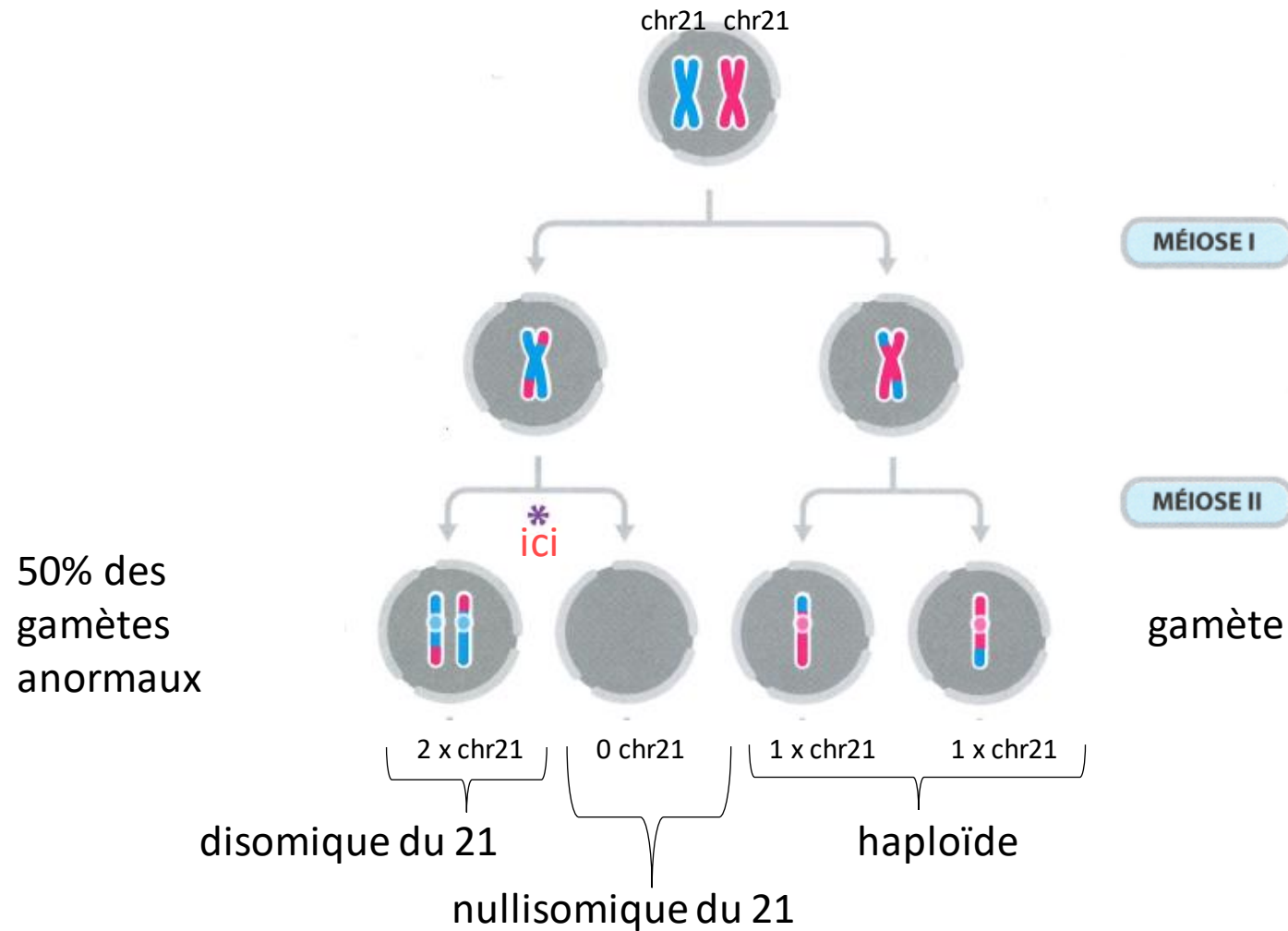
IV- Les erreurs de méiose

- Les non-disjonctions pendant la méiose
- La séparation prématurée d'une chromatide pendant la méiose

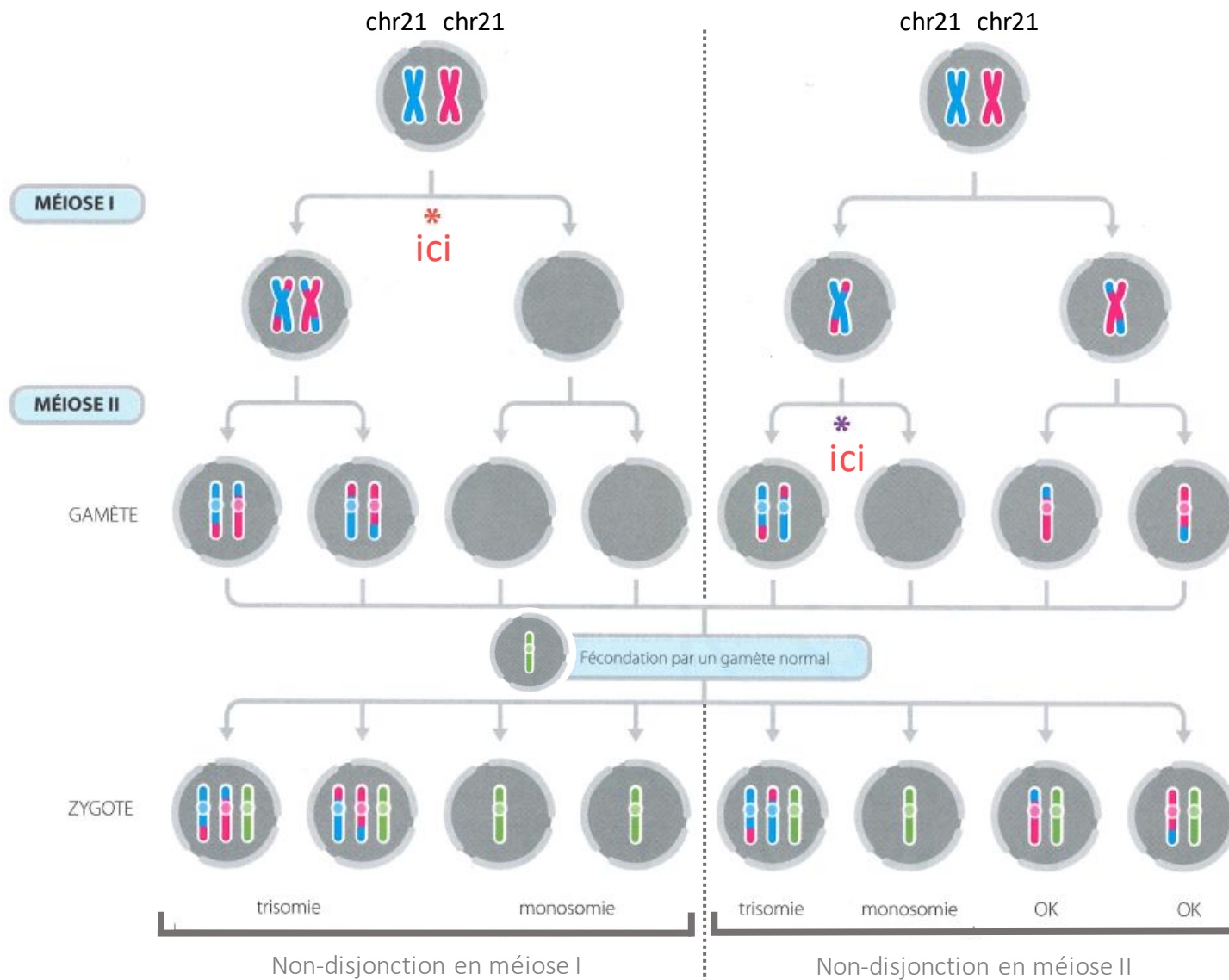
Les non-disjonctions pendant la méiose I



Les non-disjonctions pendant la méiose II



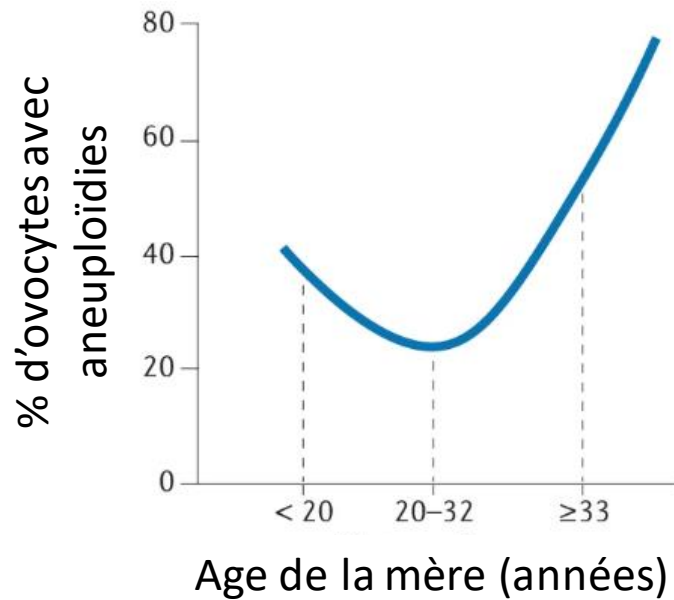
Les non-disjonctions et ses conséquences



ZYGOTES: 50% trisomies 21 et 50% monosomies 21

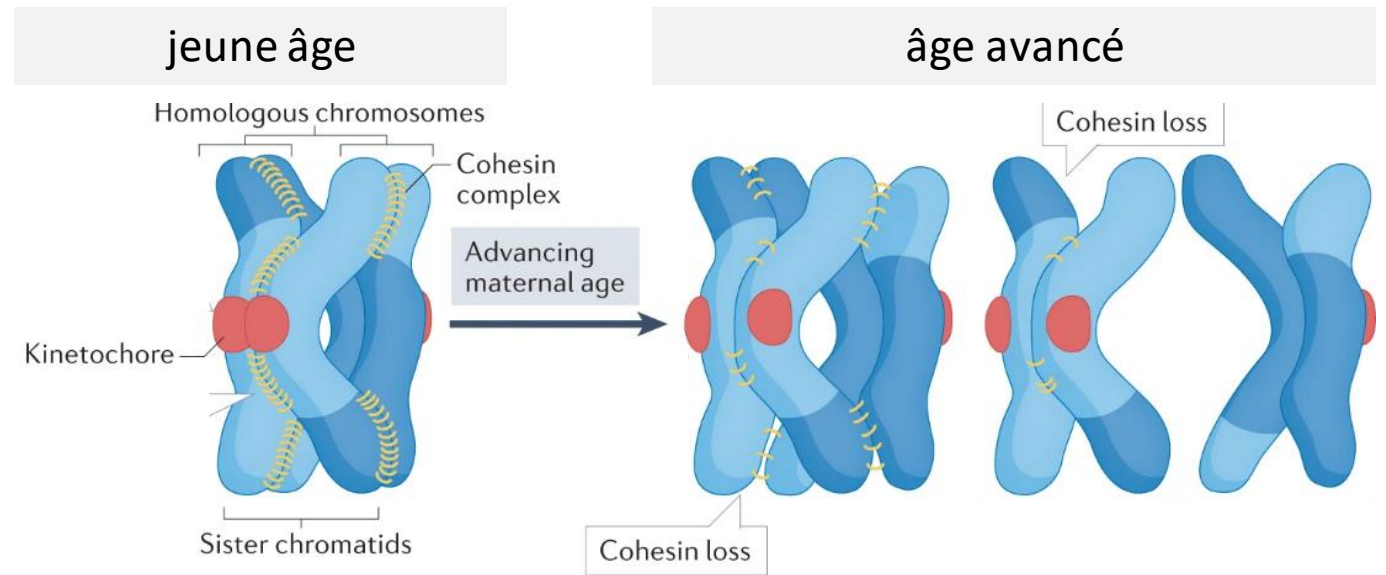
25% trisomies 21 et 25% monosomies 21

Les non-disjonctions et l'âge maternel



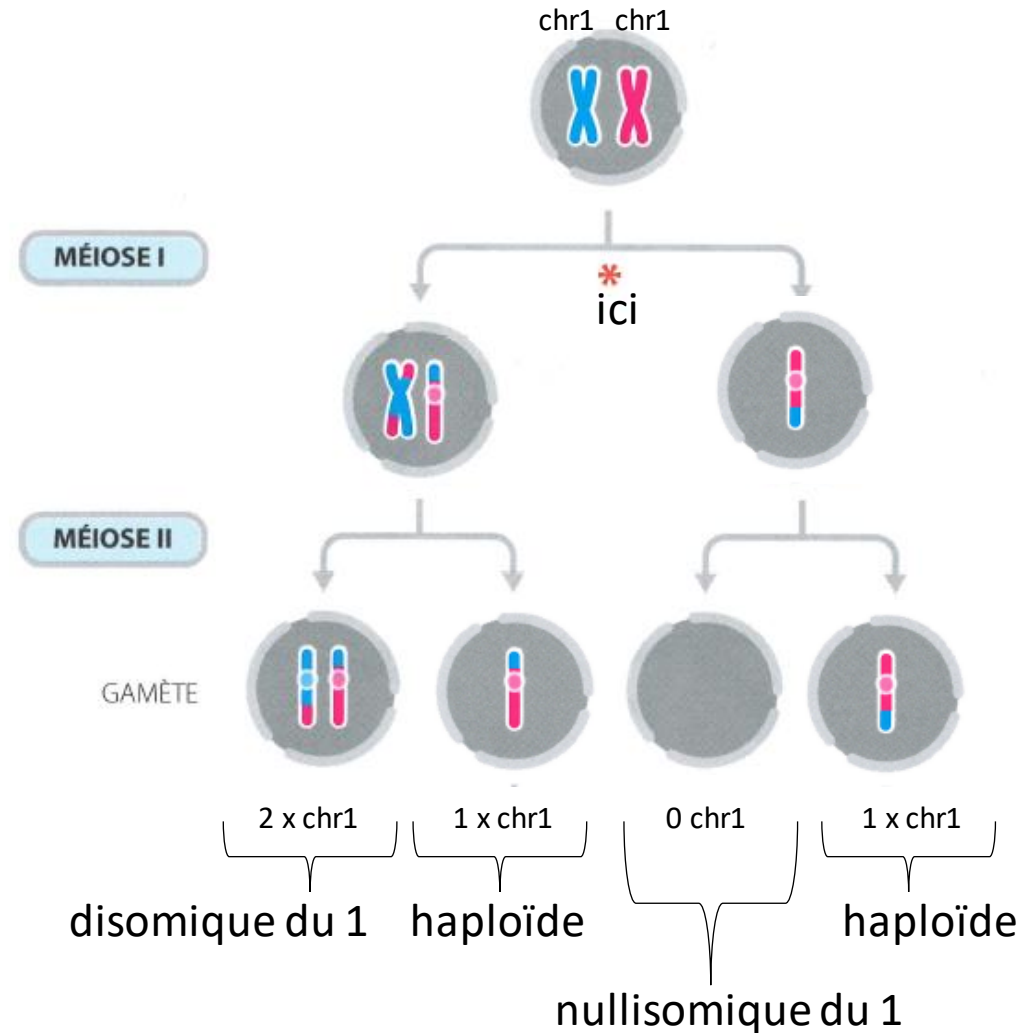
-> Le nombre d'ovocytes avec des aneuploïdies augmente avec l'âge de la mère

Disjonction des chromatides pendant la méiose I



-> La cohésion chromosomique diminue avec l'âge maternel

La séparation prématurée d'une chromatide en méiose





Une non-disjonction en méiose I ou II cause aussi :
Plusieurs réponses:

- A- une inversion
- B- une trisomie 18
- C- une trisomie 13
- D- une disomie uniparentale
- E- une aneuploïdie
- F- je ne sais pas

Objectifs des 2 séances de la partie 1

- Expliquer la différence entre haploïde et diploïde
- Donner la taille du génome humain
- Expliquer la différence entre génotype, allèle, haplotype
- Expliquer la séquence référence du génome humain et son utilité
- Se situer dans le génome à partir de coordonnées chromosomiques et de coordonnées génomiques
- Citer les chromosomes acrocentriques
- Définir tous les types de variations du génome
- Décrire les anomalies numériques les plus fréquentes
- Expliquer la formule d'un caryotype et l'interpréter
- Expliquer les différentes étapes de la méiose
- Expliquer pourquoi la méiose est essentielle à la survie de l'espèce Humaine
- Expliquer la ségrégation indépendante des chromatides
- Expliquer la recombinaison homologe méiotique
- Expliquer les points chauds de recombinaison
- Connaître les erreurs de méiose et ses conséquences sur les gamètes produites et les zygotes
- Expliquer l'importance de l'âge maternel dans les non-disjonctions de méiose I

silvia.filippi@unige.ch

Qu'est-ce que cela signifie d'être étudiant.e aujourd'hui ?

What's it like to be a student
today?



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE PSYCHOLOGIE
ET DES SCIENCES DE L'ÉDUCATION



Swiss National
Science Foundation