



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

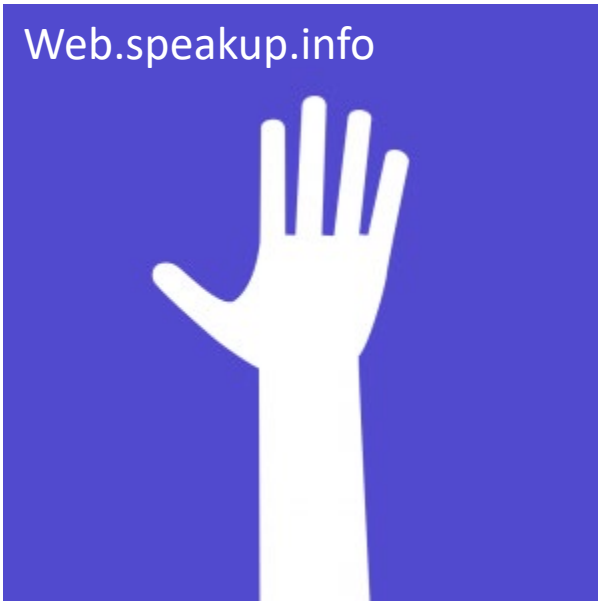


POUR LES SPECIALISTES



BIEN CONNAITRE LES DETAILS

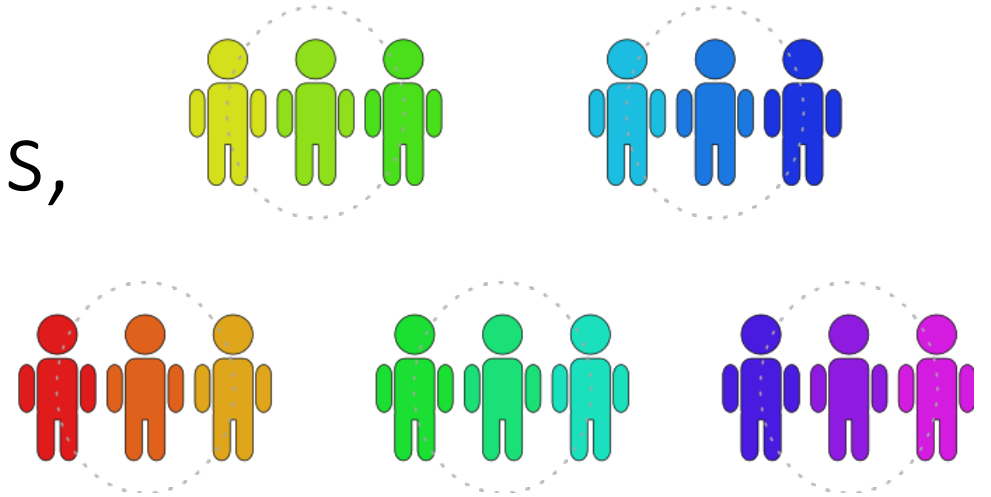
UNIQUEMENT PENDANT LE COURS



Site web:
<https://web.speakup.info/room/join/52753>
Numéro de salle speakup: 52753



La variabilité des génomes humains, source de la diversité humaine



Cours de 1^{ère} année Bachelor
Génétique et génomique humaine
Christelle Borel, PhD, P.D.



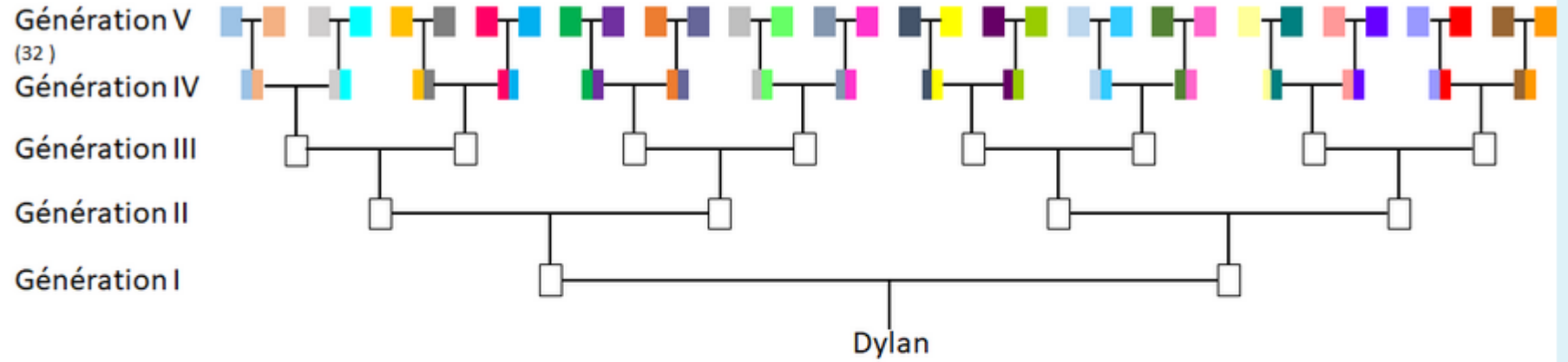
**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DE MÉDECINE

Comment expliquer la variabilité des génomes?





Quelle est la composition du génome de Dylan ?



Veillez choisir une réponse :

a.

N'est retrouvé dans le génome de Dylan que le génome de quelques-uns de ses ancêtres, en différentes proportions.

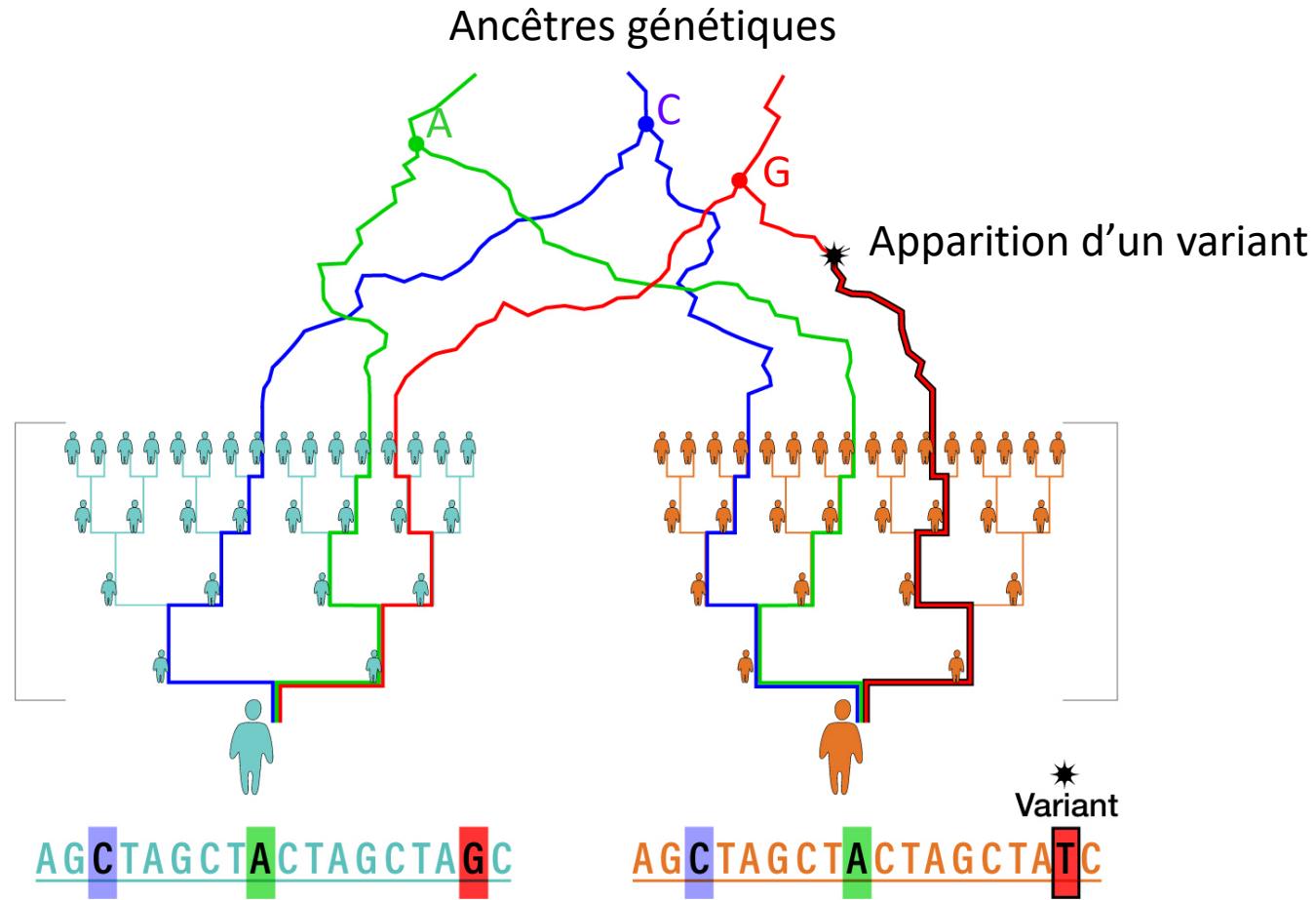


b.

Le génome de Dylan est composé de tous les génomes de ses ancêtres biologiques, en égales proportions.

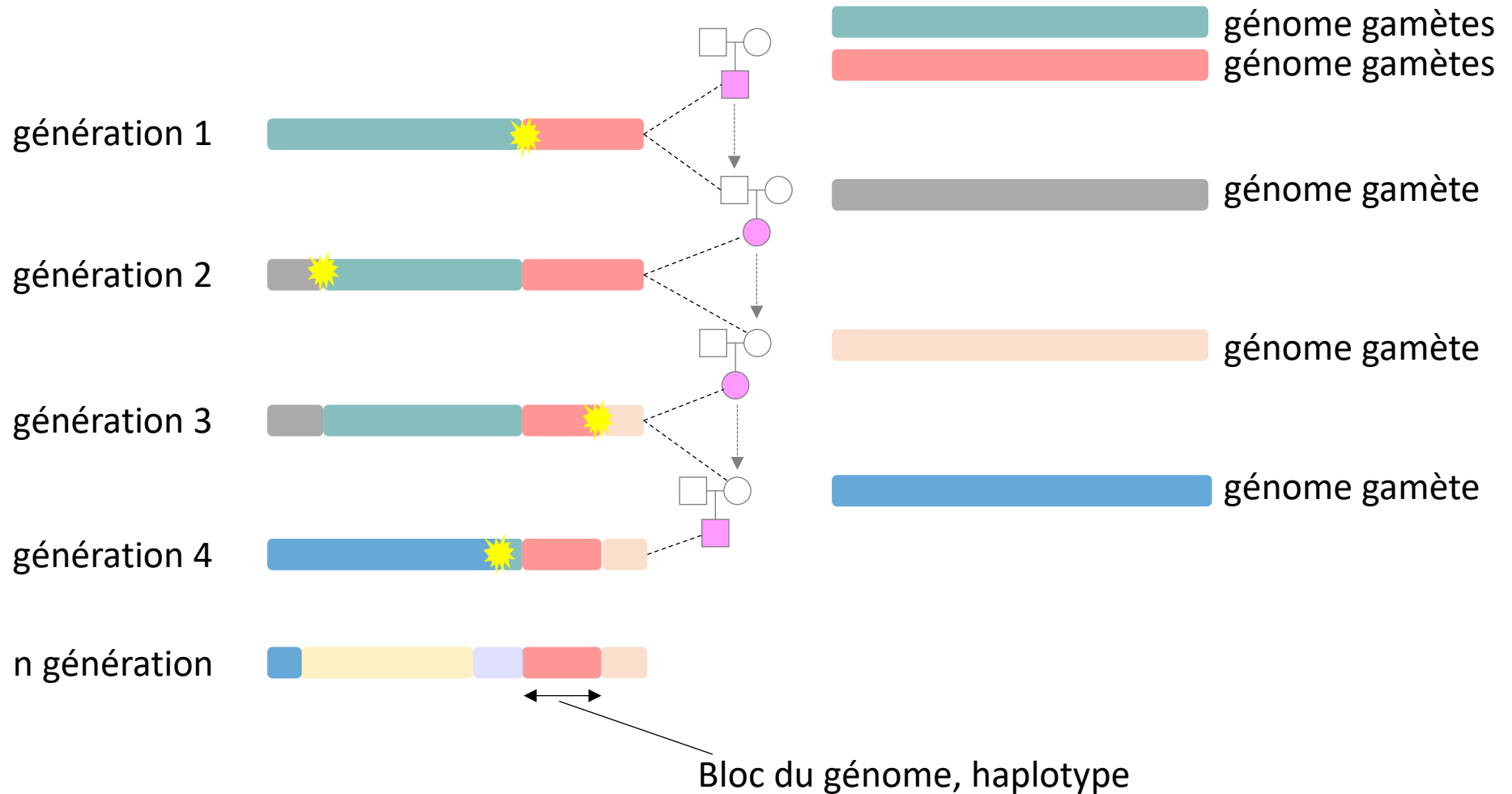


Par l'apparition de variants *de novo* et leur transmission

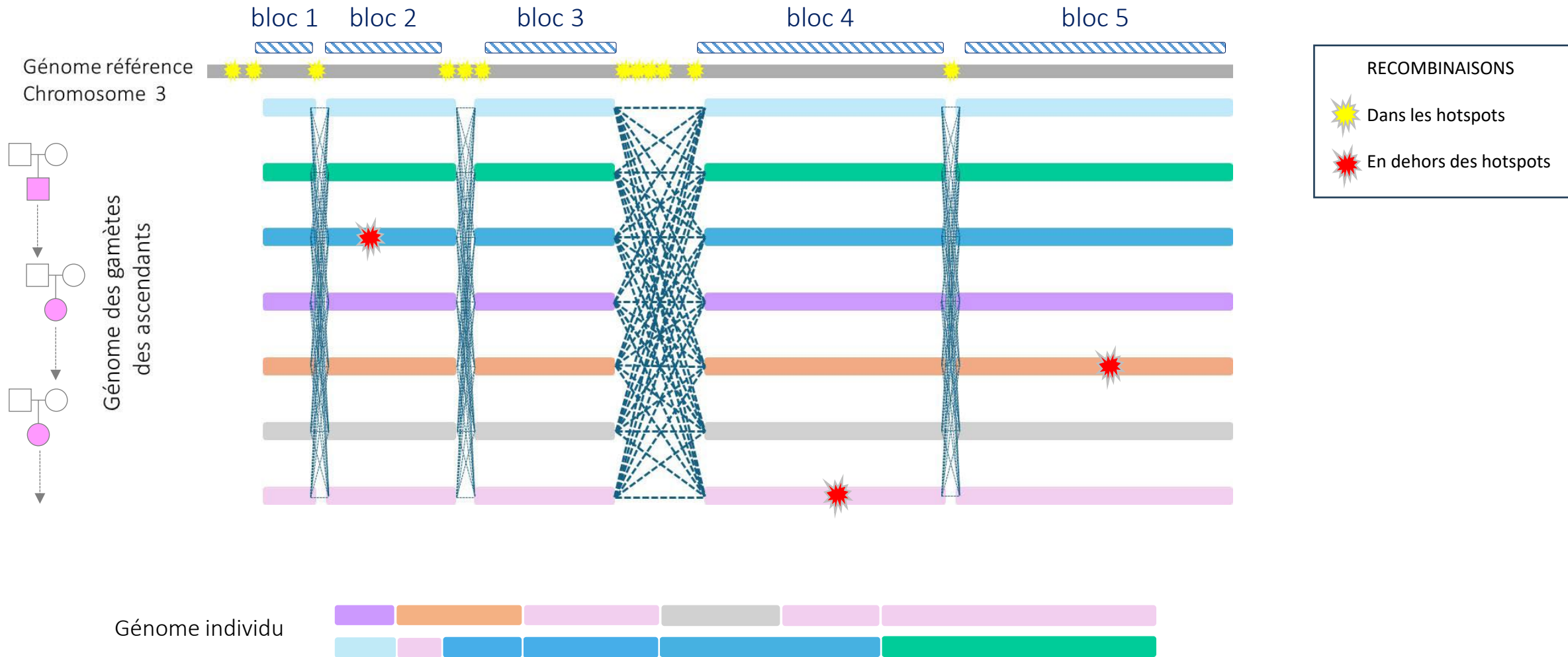


Par les recombinaisons méiotiques successives

Les chromosomes homologues échangent des segments d'ADN, générant de nouvelles combinaisons d'allèles.



La présence de «hotspot» de recombinaisons



Dans une population donnée, à une position donnée du génome

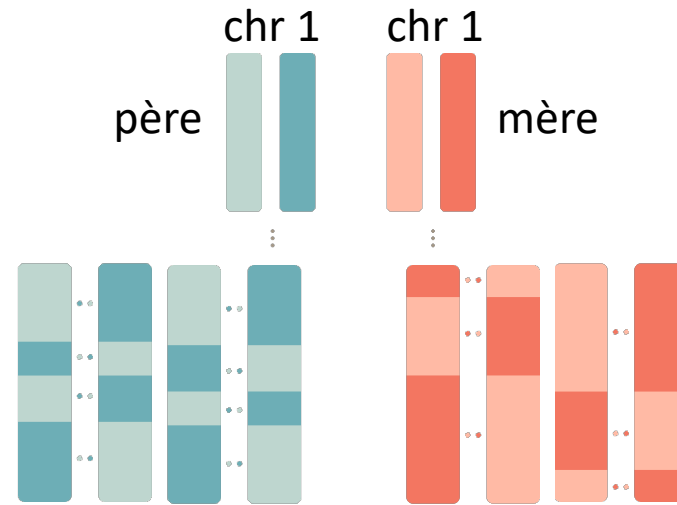


| | | |
|---|--|---------------|
| ACT T G...CCTGGAA T CCAAGGCA...GTCAGGGTGGGA A ACCC...TTTGG A A... | } 4 haplotypes dans la population pour le bloc 1 | } TTAG |
| AC A G...CCTGGAA C CCAAGGCA...GTCAGGGTGGGA T ACCC...TTTGG A A... | | |
| AC A G...CCTGGAA T CCAAGGCA...GTCAGGGTGGGA A ACCC...TTTGG C AA... | | |
| ACT T G...CCTGGAA C CCAAGGCA...GTCAGGGTGGGA T ACCC...TTTGG A A... | | |
| | | ACTG |
| | | ATAC |
| | | TCTG |

Par les gamétogénèses

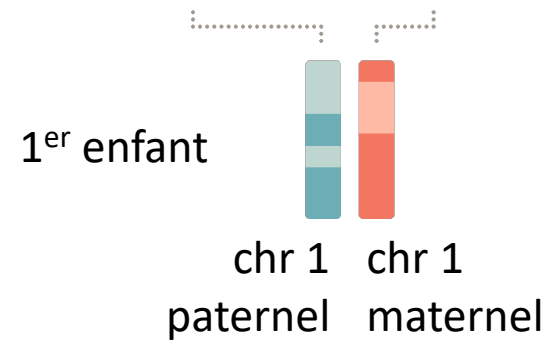
LES GAMÉTOGÉNÈSES
(recombinaison méiotiques)

Population de
gamètes paternels



Population de
gamètes maternels

UNE FÉCONDATION
(fusion de 2 gamètes)



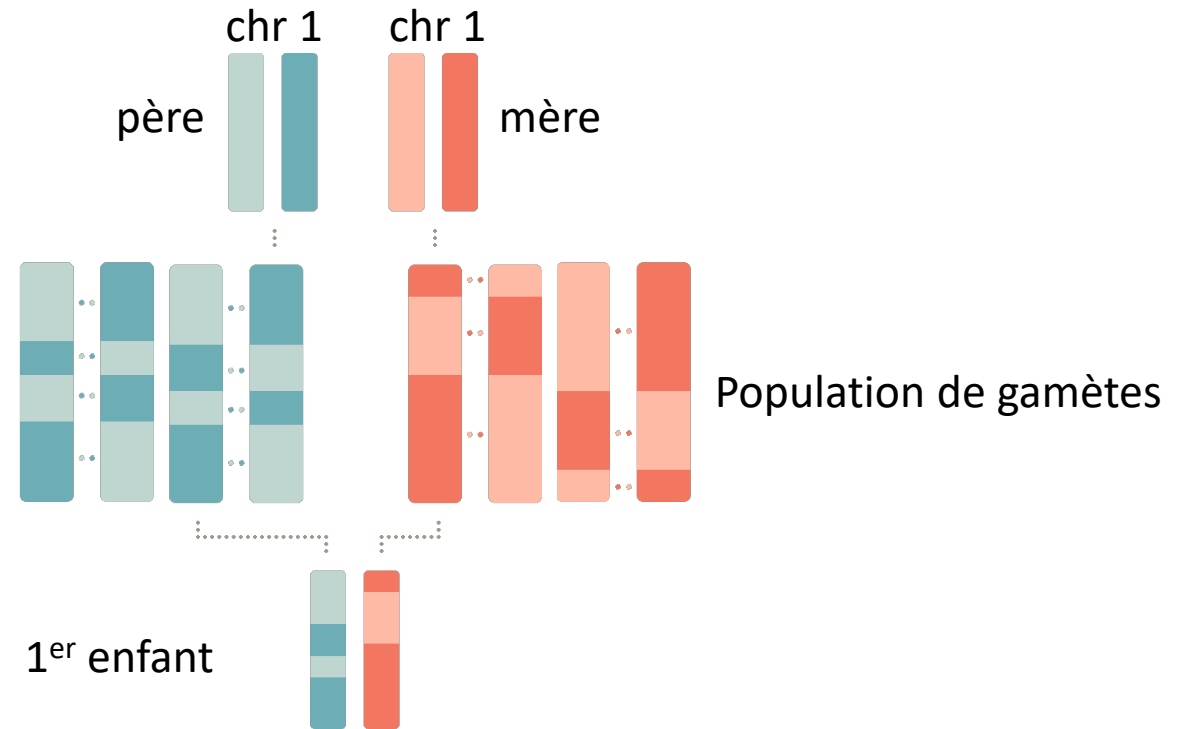
Par les gamétogénèses et les fécondations successives

LES GAMÉTOGÉNÈSES
(méiose)

UNE FÉCONDATION
(fusion de 2 gamètes)

LES GAMÉTOGÉNÈSES

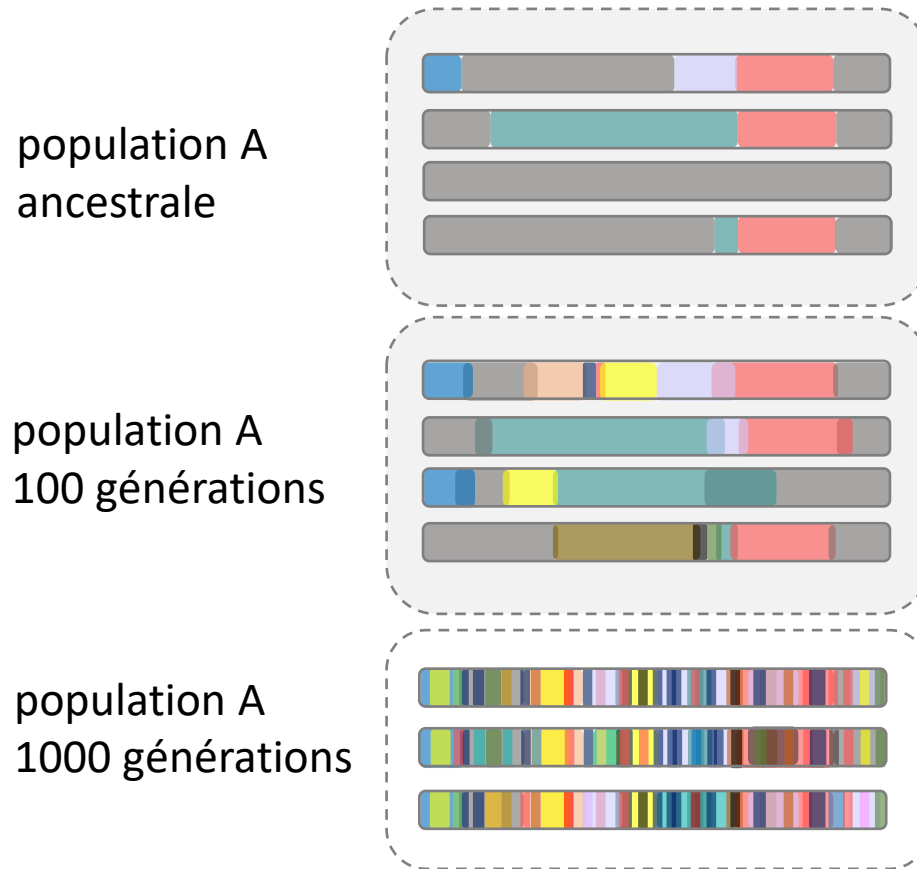
UNE FÉCONDATION



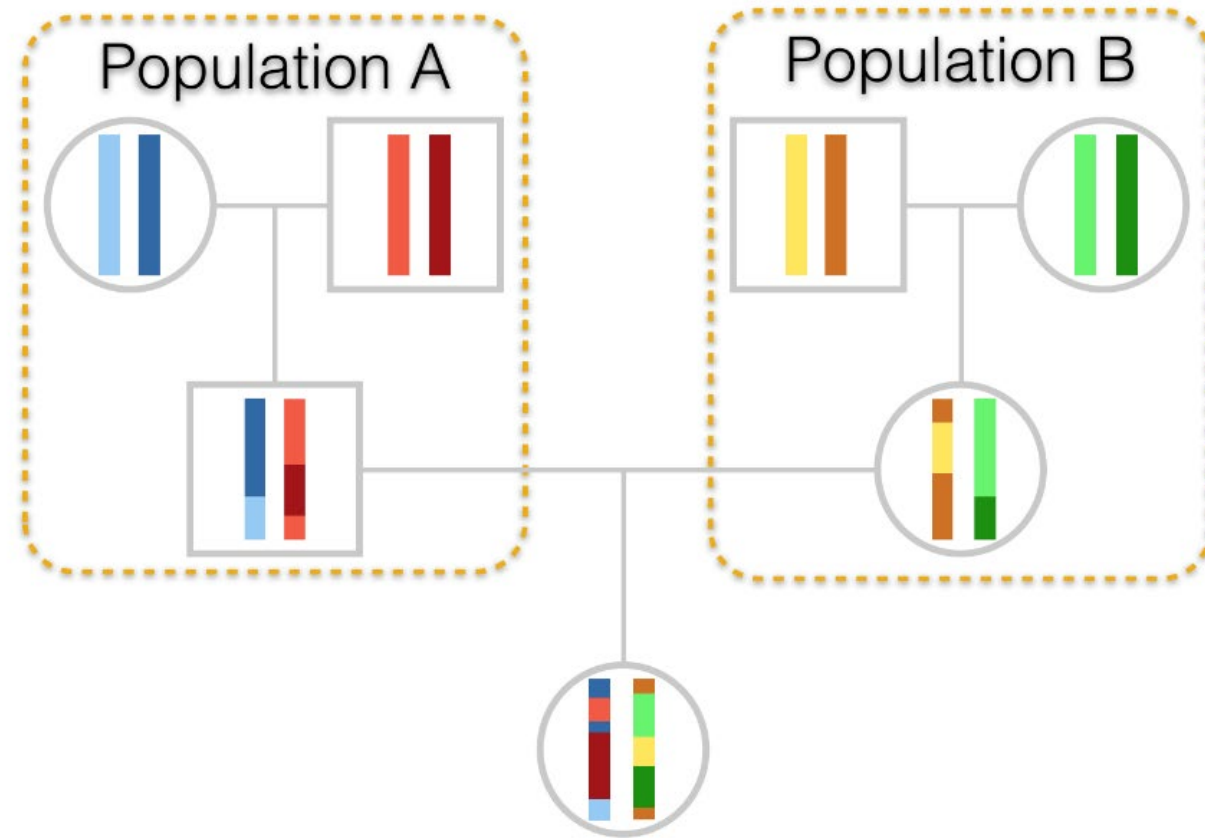
Nouvelle production de gamètes
Nouveau choix de gamètes lors de la fécondation



Cette diversité est amplifiée par le brassage des génomes au sein d'une population



Et par le brassage des populations entre elles





4 paramètres biologiques qui contribuent à la diversité génétique :

- Variants de novo → apparition de nouveaux allèles
- Recombinaisons méiotiques → apparition d'haplotypes
- Gamétogenèse → formation de gamètes avec des haplotypes différents
- Fécondation → rencontre aléatoire de deux génomes haploïdes, combinant leurs haplotypes pour former un génome unique.

+ Cette diversité est amplifiée par les brassages au sein d'une population et entre les populations

+ Dimensions géographiques et temporelles

qui ont modifié la fréquence des variants, des génotypes dans les populations de la planète



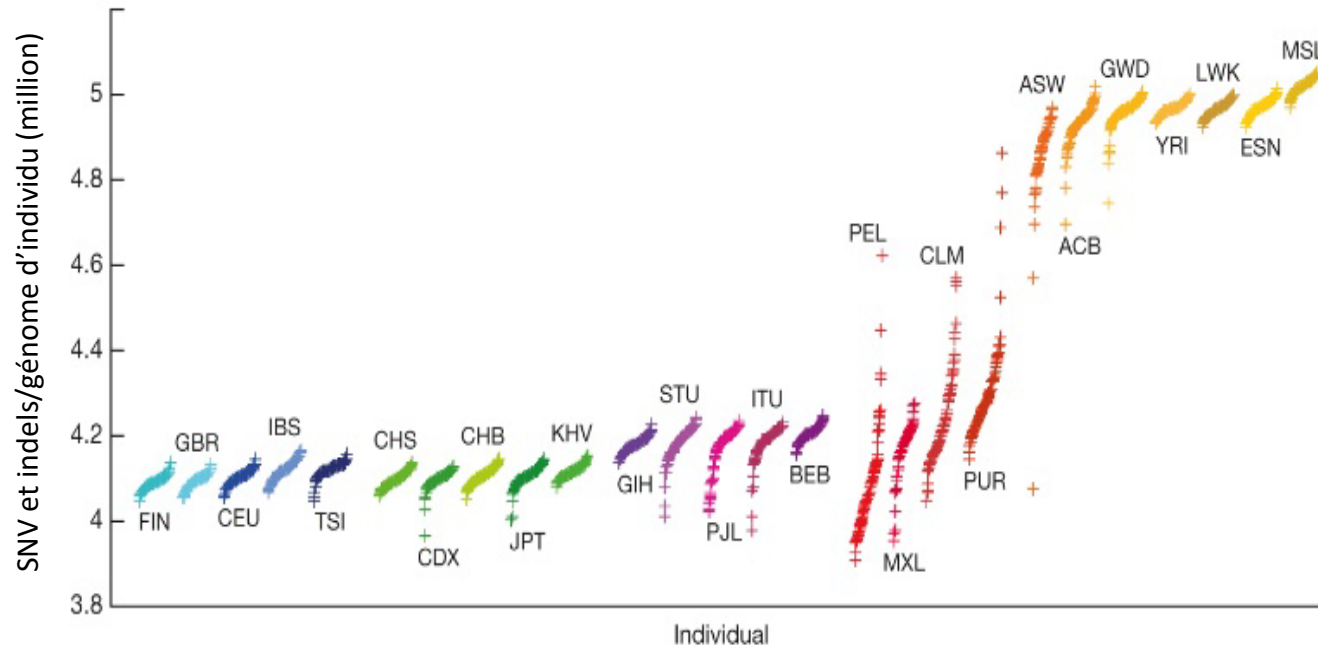
Question type K'

Veillez interpréter les données du graphique ci-dessous:

- A- Le nombre total de SNV et indel par génome est variable suivant l'origine génétique des personnes
- B- 5 millions de personnes vivant en Afrique ont des variants SNV et indels dans leurs génomes
- C- Les personnes dont l'origine génétique est le continent européen ont entre 4 et 4,2 millions de variants SNV et indels
- D- Les personnes dont l'origine génétique est le continent africain ont plus de variants SNV et indels dans leurs génomes que les personnes dont l'origine génétique est le continent européen



ACTUELLEMENT



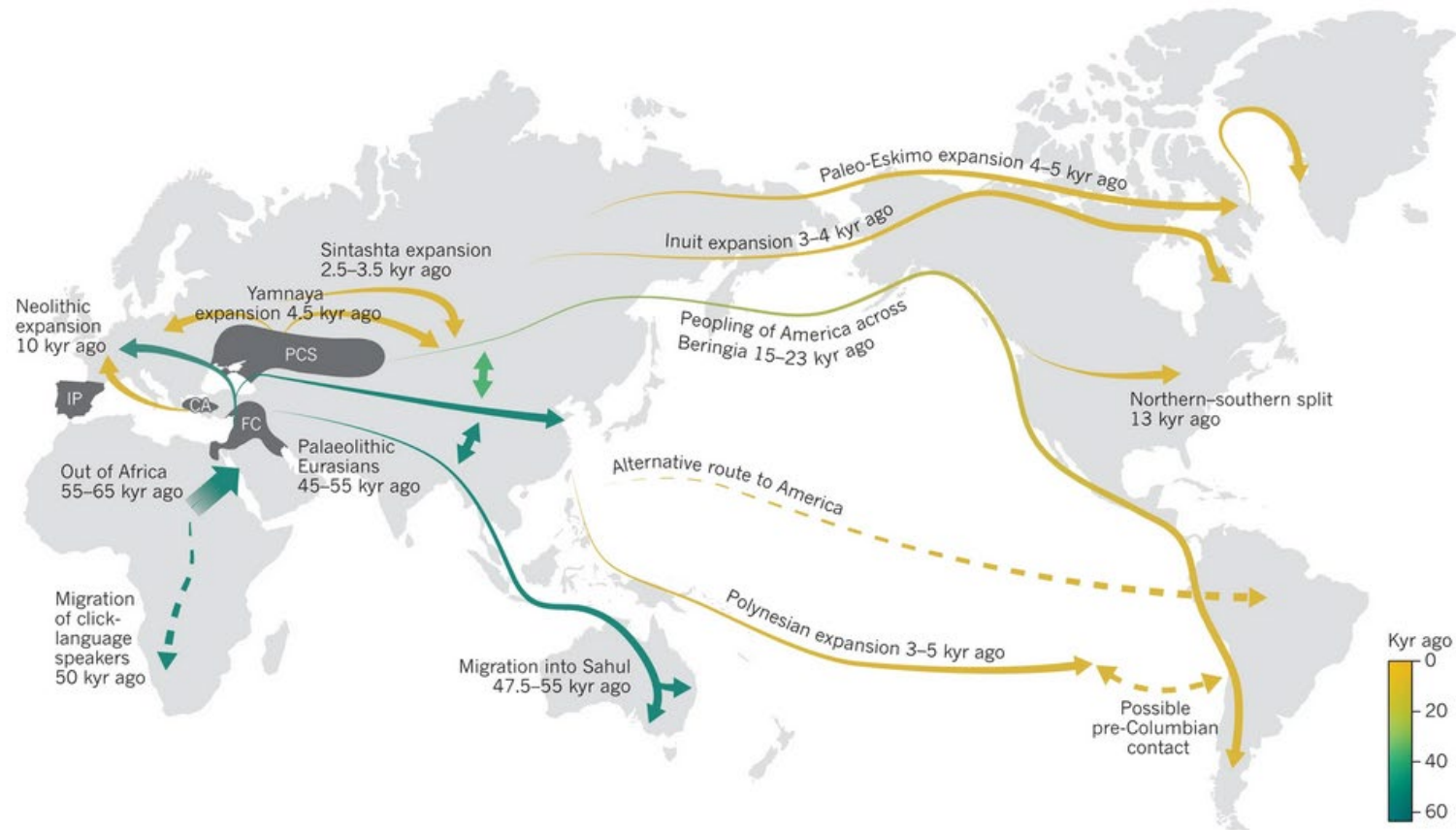
| Population | | Code | Population Color | Continental Group Color |
|---|----------------------|------|------------------|-------------------------|
| African ancestry | | | | |
| Esan in Nigeria | Esan | ESN | | |
| Gambian in Western Division, Mandinka | Gambian | GWD | | |
| Luhya in Webuye, Kenya | Luhya | LWK | | |
| Mende in Sierra Leone | Mende | MSL | | |
| Yoruba in Ibadan, Nigeria | Yoruba | YRI | | |
| African Caribbean in Barbados | Barbadian | ACB | | |
| People with African Ancestry in Southwest USA | African-American SW | ASW | | |
| Americas | | | | |
| Colombians in Medellin, Colombia | Colombian | CLM | | |
| People with Mexican Ancestry in Los Angeles, CA, USA | Mexican-American | MXL | | |
| Peruvians in Lima, Peru | Peruvian | PEL | | |
| Puerto Ricans in Puerto Rico | Puerto Rican | PUR | | |
| East Asian ancestry | | | | |
| Chinese Dai in Xishuangbanna, China | Dai Chinese | CDX | | |
| Han Chinese in Beijing, China | Han Chinese | CHB | | |
| Southern Han Chinese | Southern Han Chinese | CHS | | |
| Japanese in Tokyo, Japan | Japanese | JPT | | |
| Kinh in Ho Chi Minh City, Vietnam | Kinh Vietnamese | KHV | | |
| European ancestry | | | | |
| Utah residents (CEPH) with Northern and Western European ancestry | CEPH | CEU | | |
| British in England and Scotland | British | GBR | | |
| Finnish in Finland | Finnish | FIN | | |
| Iberian Populations in Spain | Spanish | IBS | | |
| Toscani in Italy | Tuscan | TSI | | |
| South Asian ancestry | | | | |
| Bengali in Bangladesh | Bengali | BEB | | |
| Gujarati Indians in Houston, TX, USA | Gujarati | GIH | | |
| Indian Telugu in the UK | Telugu | ITU | | |
| Punjabi in Lahore, Pakistan | Punjabi | PJL | | |
| Sri Lankan Tamil in the UK | Tamil | STU | | |
| Total | | | | |



La paléogénétique de l'histoire des Humains

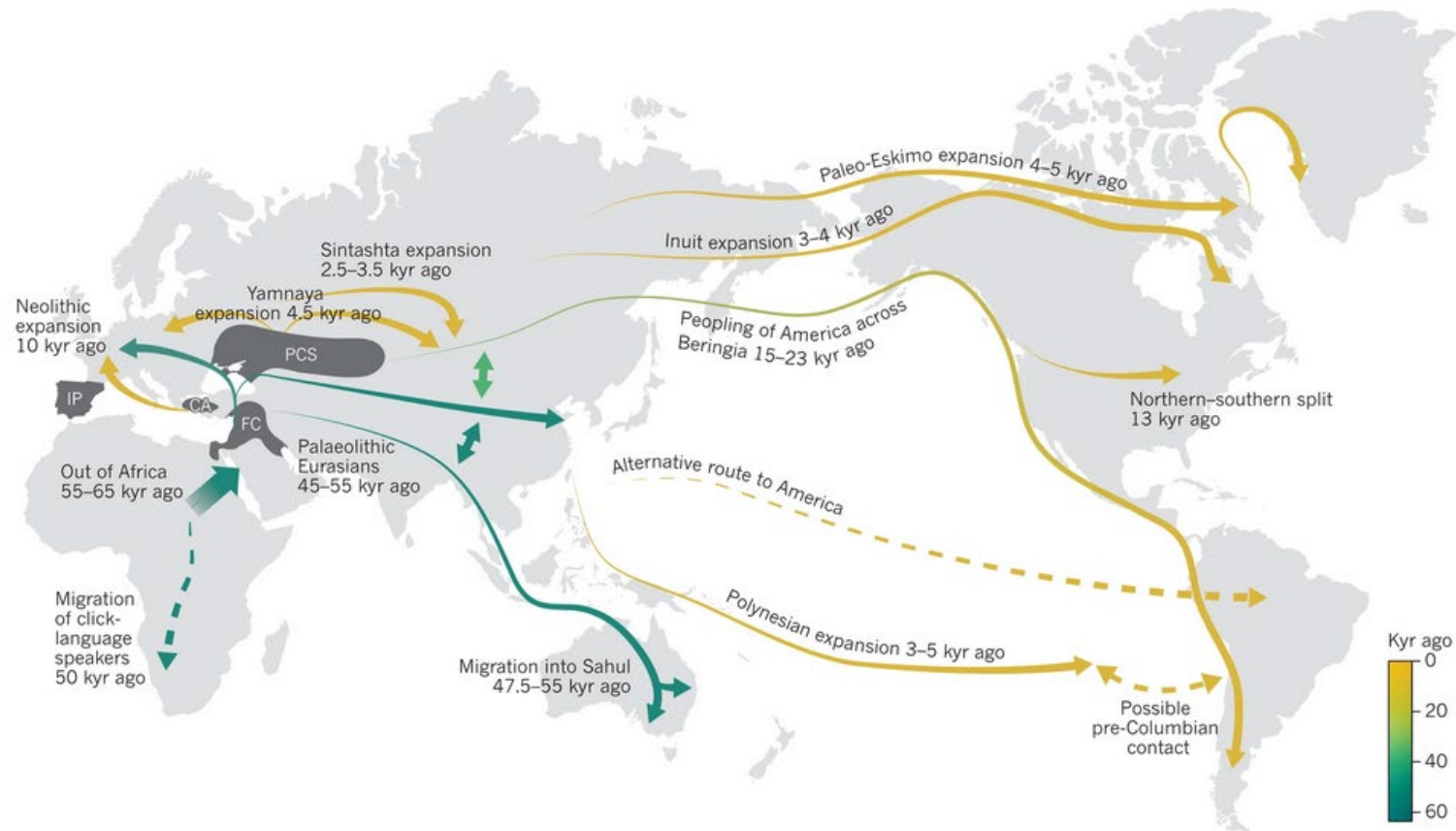
L'étude de la séquence de milliers de génomes ont permis de retrouver la trace d'anciens ancêtres et de recomposer leur parcours migratoire en étudiant les variations de séquences entre de multiples populations

- 1^{ère} trace d'Homo sapiens en Afrique, il y a ~200 000 ans
- Homo sapiens sort d'Afrique, il y a ~ 60 000 ans puis s'installe en Asie du Sud et arrive en Europe il y a ~ 50 000 ans



“Lorsque les populations humaines ont migré hors d'Afrique, elles ont emporté avec elles une partie, mais pas la totalité, de la variation génétique ancestrale. En conséquence, les variantes génétiques observées hors d'Afrique tendent à être des sous-ensembles des variantes génétiques observées en Afrique, et la diversité ou l'hétérogénéité génétique est donc plus élevée pour des individus d'ethnicité du continent d'Afrique que d'Europe par exemple.”

Lors de sa migration à travers le globe, les populations se sont trouvées confrontées à des environnements divers (climat, ressources nutritionnelles, pathogènes)

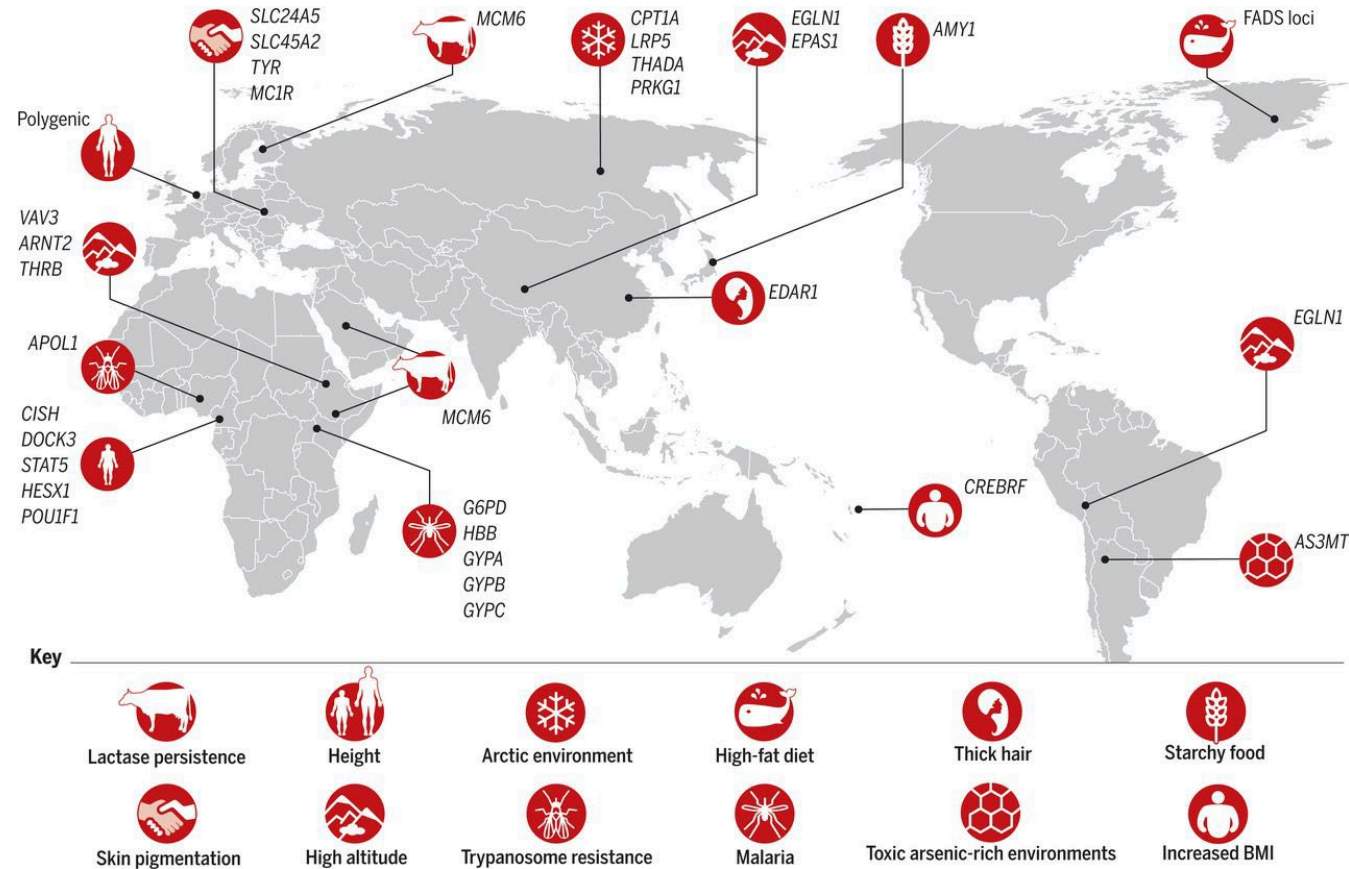


➤ Les changements environnementaux / géographiques ont contraint les populations à s'adapter et à évoluer.

L'effet de sélection et d'adaptation à l'environnement

Nous retrouvons ces marques d'adaptation de notre espèce dans nos génomes.

Ex: adaptation à la vie en haute altitude en condition d'hypoxie, au froid, à la vie en milieu tropical etc.

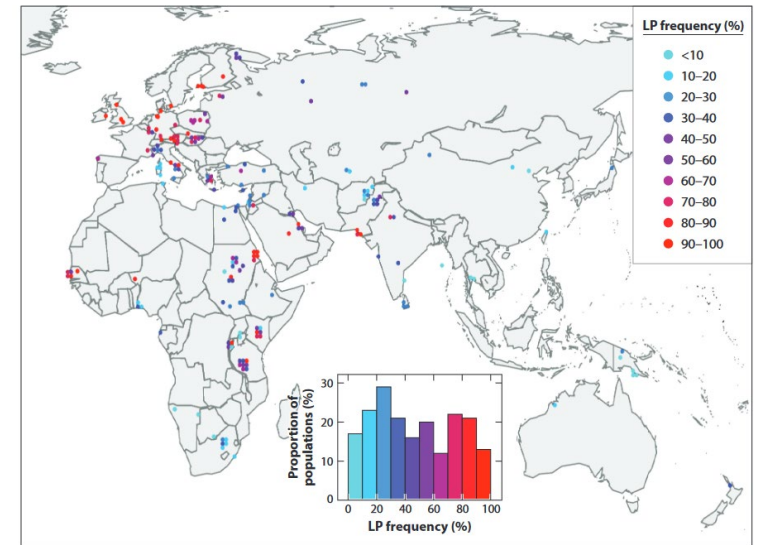


Allèles de persistance de la lactase et avantage nutritionnel



LP: bébé, petite enfance

1/3 adultes de la planète sont LP



DOI: 10.1146/annurev-genom-091416-035340



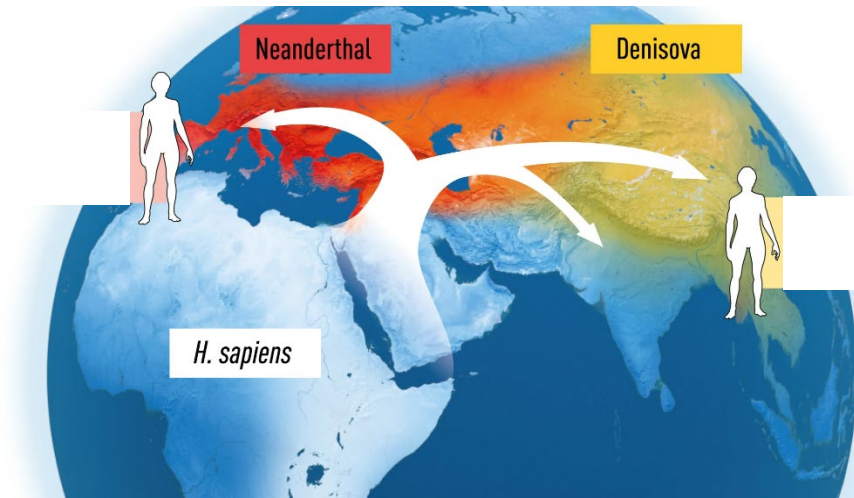
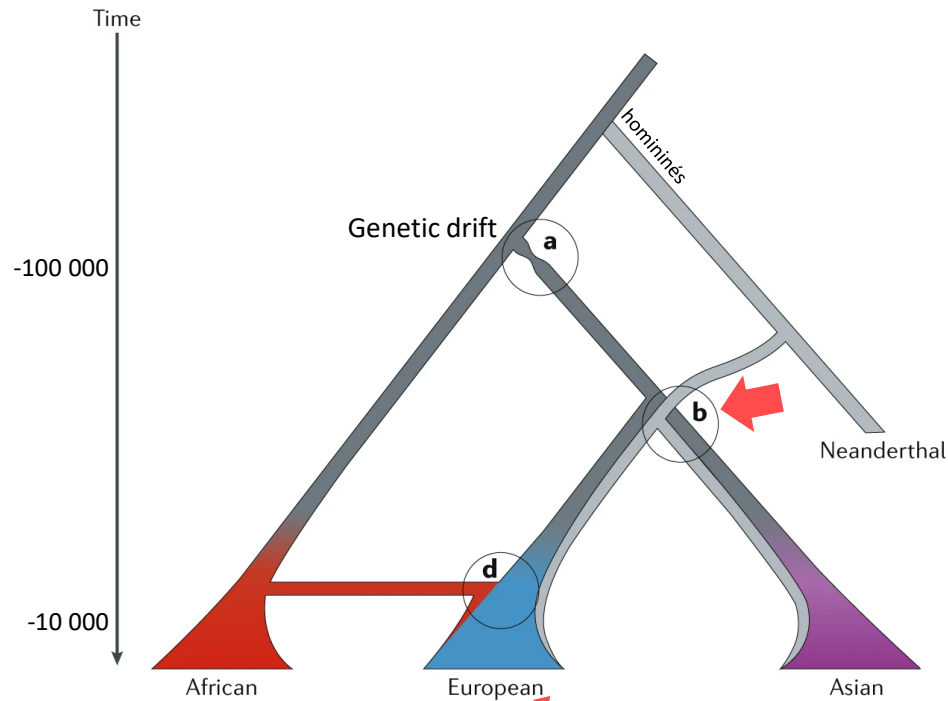
Avantages adaptatifs pour nos ancêtres Lactase Persistants (LP) :

- Apport de glucose et autres -> ↑ énergie -> ↑ survie et reproduction de l'espèce Humaine
- Apport en calcium -> prévention du rachitisme dans les régions nordiques où le soleil est plus rare
- Source d'eau non-contaminée et d'électrolytes



La rencontre de Homo sapiens et de Neandertal

A eu lieu hors d'Afrique, probablement dans le sud-ouest de l'Asie, mais aussi en Europe, territoires partagés.

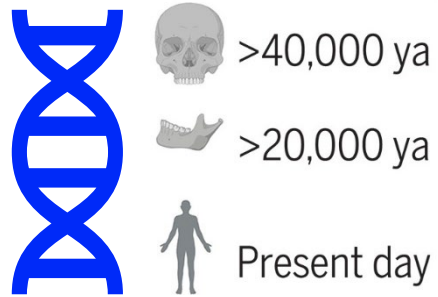


Les populations génétiquement originaires des continents Europe et Asie ont ~2-3% de leur génome qui vient des Néandertalien-nes



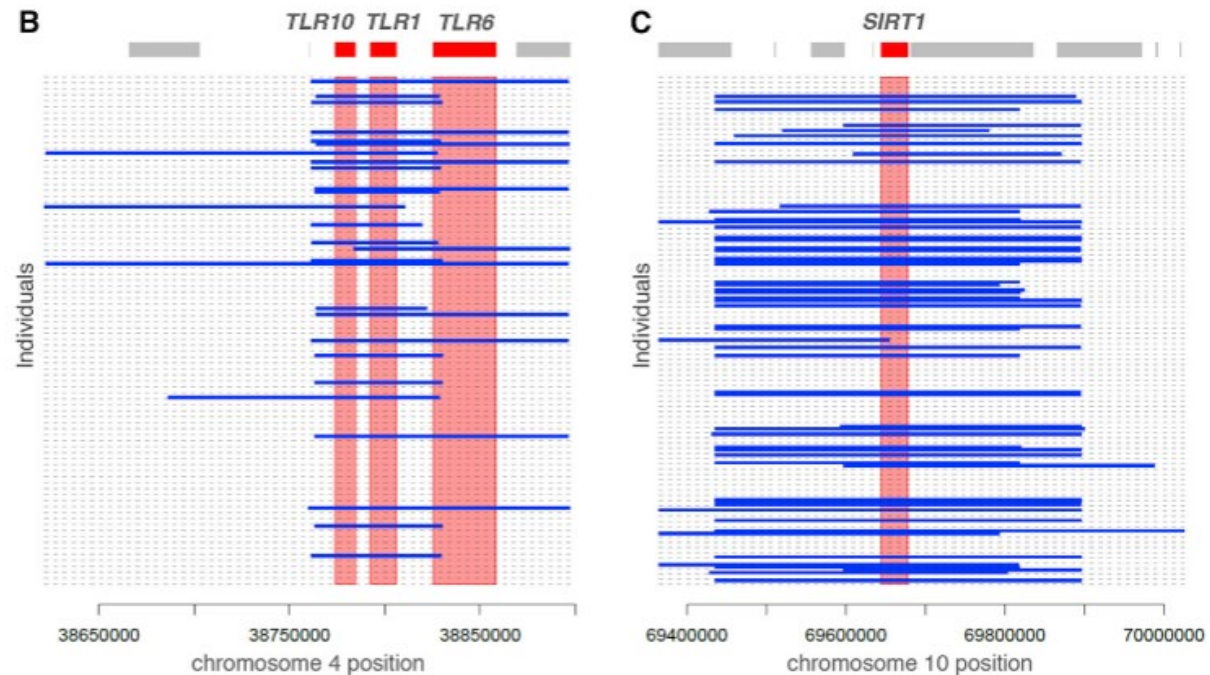
Ces variants qui ont aidé Néandertal à survivre

- Ces variants ont permis à Néandertal de s'adapter aux agents pathogènes et toxiques
- localisés dans les gènes du système immunitaire qui boostent le système immunitaire



Genomic Signatures of Selective Pressures and Introgression from Archaic Hominins at Human Innate Immunity Genes

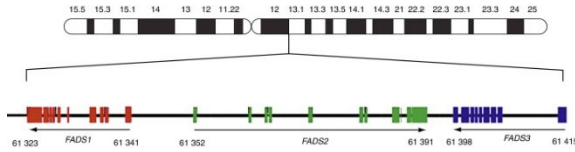
Matthieu Deschamps,^{1,2,3} Guillaume Laval,^{1,2} Maud Fagny,^{1,2,3} Yuval Itan,⁴ Laurent Abel,^{4,5,6} Jean-Laurent Casanova,^{4,5,6,7,8} Etienne Patin,^{1,2} and Lluís Quintana-Murci^{1,2,*}



➤ Tellement efficaces que ces variants de nos jours nous rendent davantage susceptibles à développer des allergies

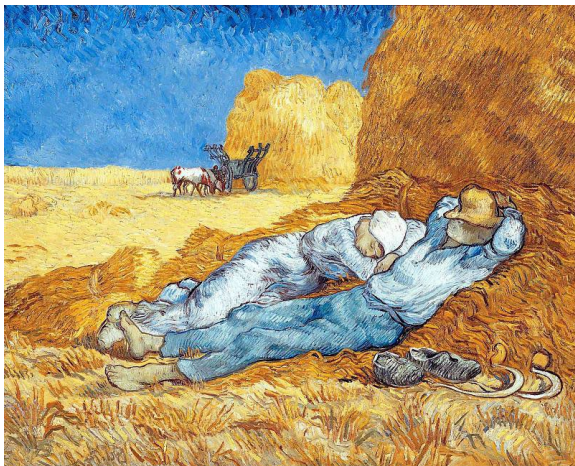
Exemple des variants des gènes *FADS1*, *FADS2* et *FADS3*

désaturases, enzymes qui transforment les acides gras



Variants apparus il y a 20 000 ans, présents dans les génomes des inuites du Groenland :

- rendent ces enzymes **moins efficaces**, réduisant la conversion des acides gras -> ↓ taux de concentration de lipides et de cholestérol dans le sang
- ont permis d'adopter un **régime très gras et riche en protéines marines** sans souffrir de complications cardiovasculaires
- Sont **protecteurs** si régime trop gras et riche

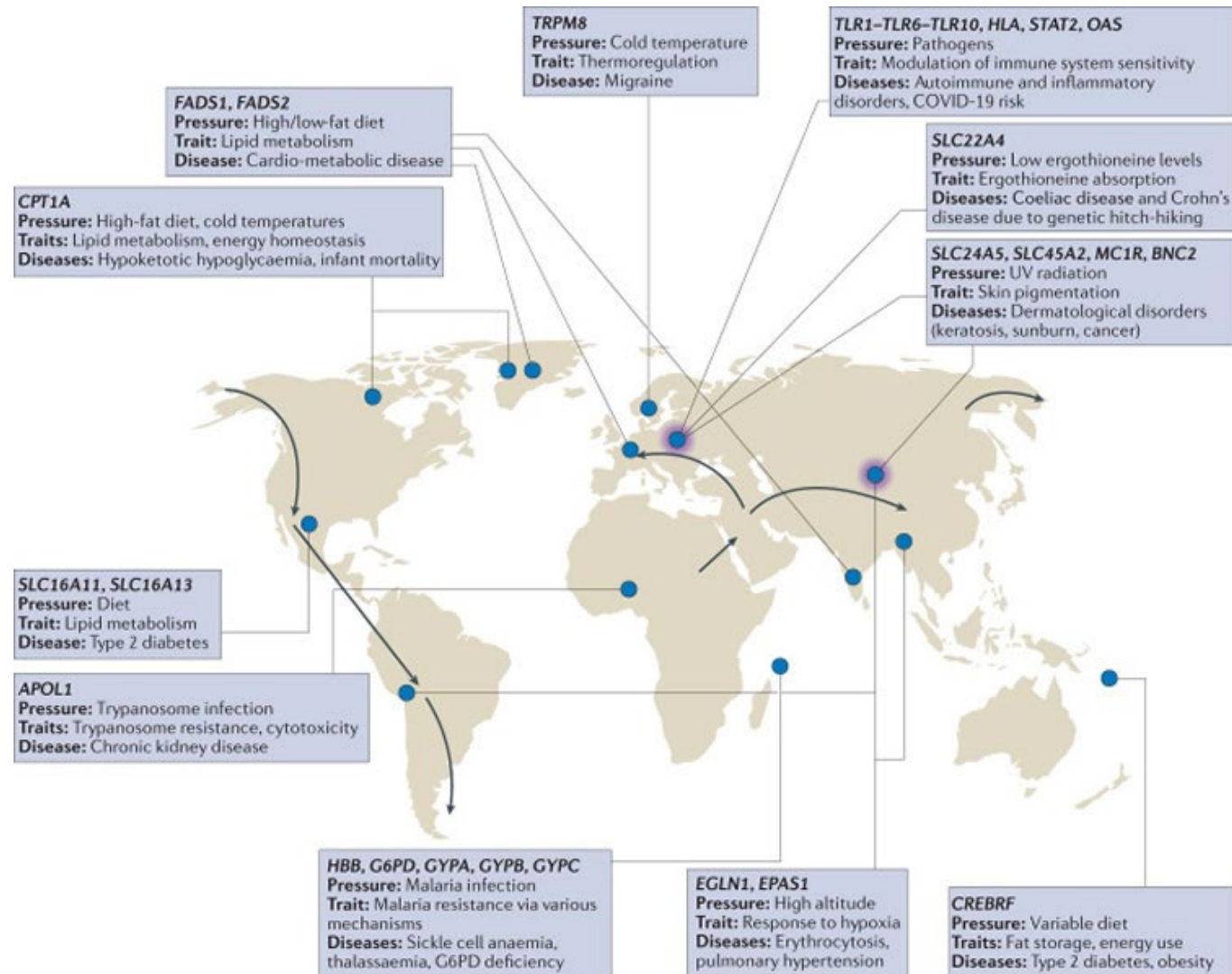


Variants absents dans le génome des personnes d'origine génétique européenne :

- risque élevé de complications cardiovasculaires si régime trop gras et riche



Cette adaptation, permise par des variants, a une contrepartie : l'apparition de maladies dans certains milieux.





Effet de sélection sur une population

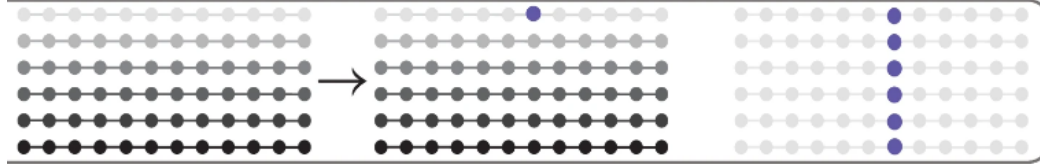


TYPE de sélection

SELECTION POSITIVE
Variant de novo

génomme individu
génomme individu
génomme individu
génomme individu
génomme individu

TEMPS / HEREDITE: de génération en génération

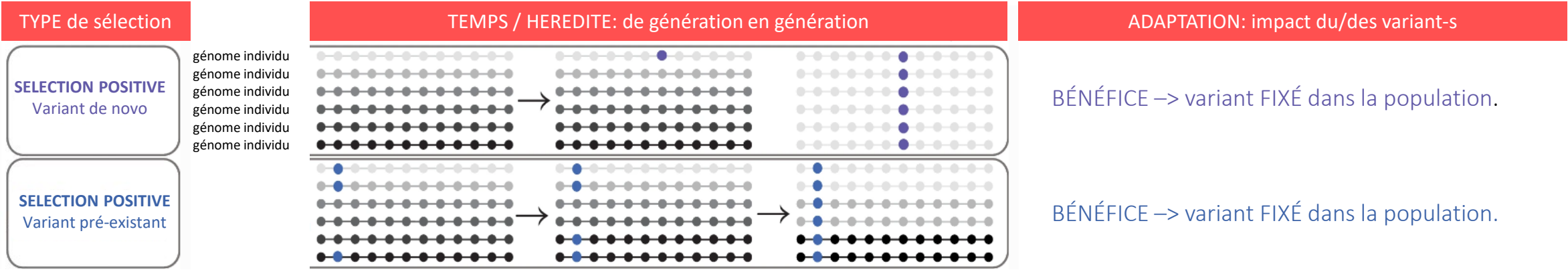


ADAPTATION: impact du/des variant-s

BÉNÉFICE → variant FIXÉ dans la population.

cercle de couleur = un variant

Effet de sélection sur une population



Effet de sélection sur une population



TYPE de sélection

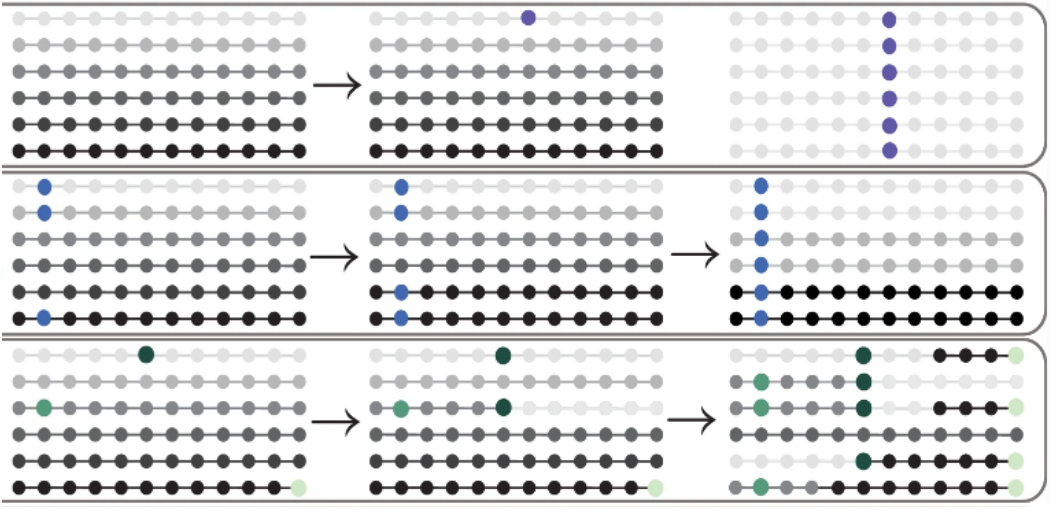
SELECTION POSITIVE
Variant de novo

SELECTION POSITIVE
Variant pré-existant

SELECTION POSITIVE
Plusieurs variants

génomme individu
génomme individu
génomme individu
génomme individu
génomme individu

TEMPS / HEREDITE: de génération en génération



ADAPTATION: impact du/des variant-s

BÉNÉFICE → variant FIXÉ dans la population.

BÉNÉFICE → variant FIXÉ dans la population.

BÉNÉFICE de la coexistence simultanée de plusieurs variants sur plusieurs gènes, apportant à eux tous la contribution nécessaire à une meilleure adaptation.



Effet de sélection sur une population



TYPE de sélection

SELECTION POSITIVE
Variant de novo

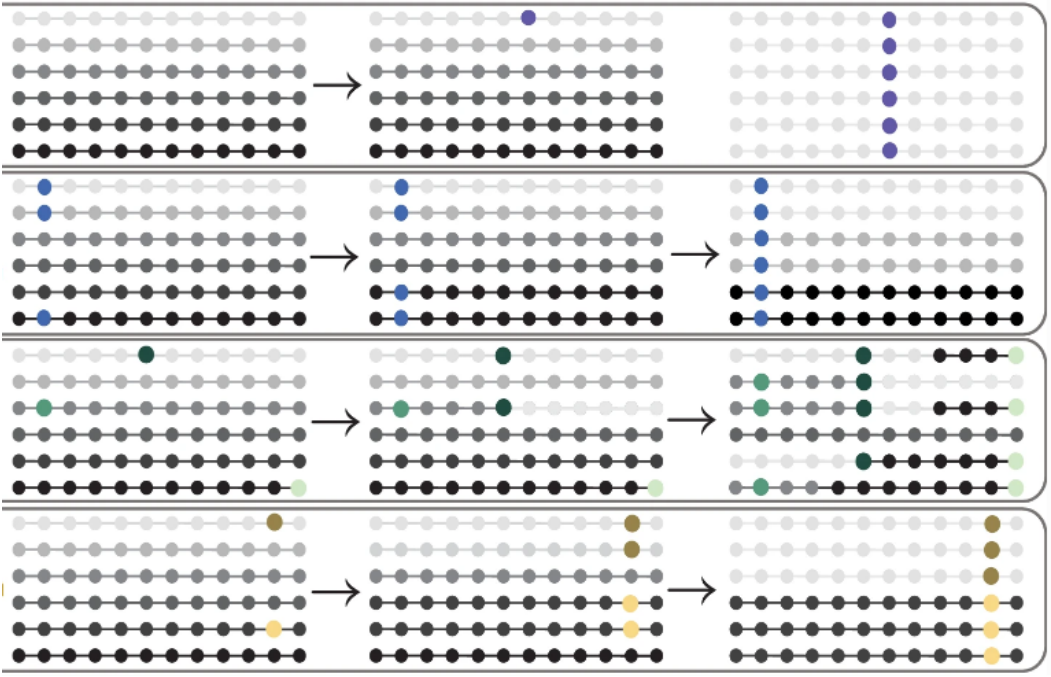
SELECTION POSITIVE
Variant pré-existant

SELECTION POSITIVE
Plusieurs variants

SELECTION EQUILIBRANTE

génomme individu
génomme individu
génomme individu
génomme individu
génomme individu

TEMPS / HEREDITE: de génération en génération



ADAPTATION: impact du/des variant-s

BÉNÉFICE → variant FIXÉ dans la population.

BÉNÉFICE → variant FIXÉ dans la population.

BÉNÉFICE de la coexistence simultanée de plusieurs variants sur plusieurs gènes, apportant à eux tous la contribution nécessaire à une meilleure adaptation.

BÉNÉFICE de l'allèle à l'état hétérozygote (délétère à l'état homozygote).



Effet de sélection sur une population



- VARIATION ET HEREDITE: à chaque génération les génomes changent (moins si consanguinité) -> variants *de novo* et hérités.
- SELECTION: effet de la sélection sur les individus (survie et/ou reproduction) en lien avec leur environnement.
- TEMPS ET ADAPTATION : l'adaptation est apportée par un variant « avantageux » apportant un avantage sélectif pour un groupe d'individus.

TYPE de sélection

SELECTION POSITIVE
Variant de novo

SELECTION POSITIVE
Variant pré-existant

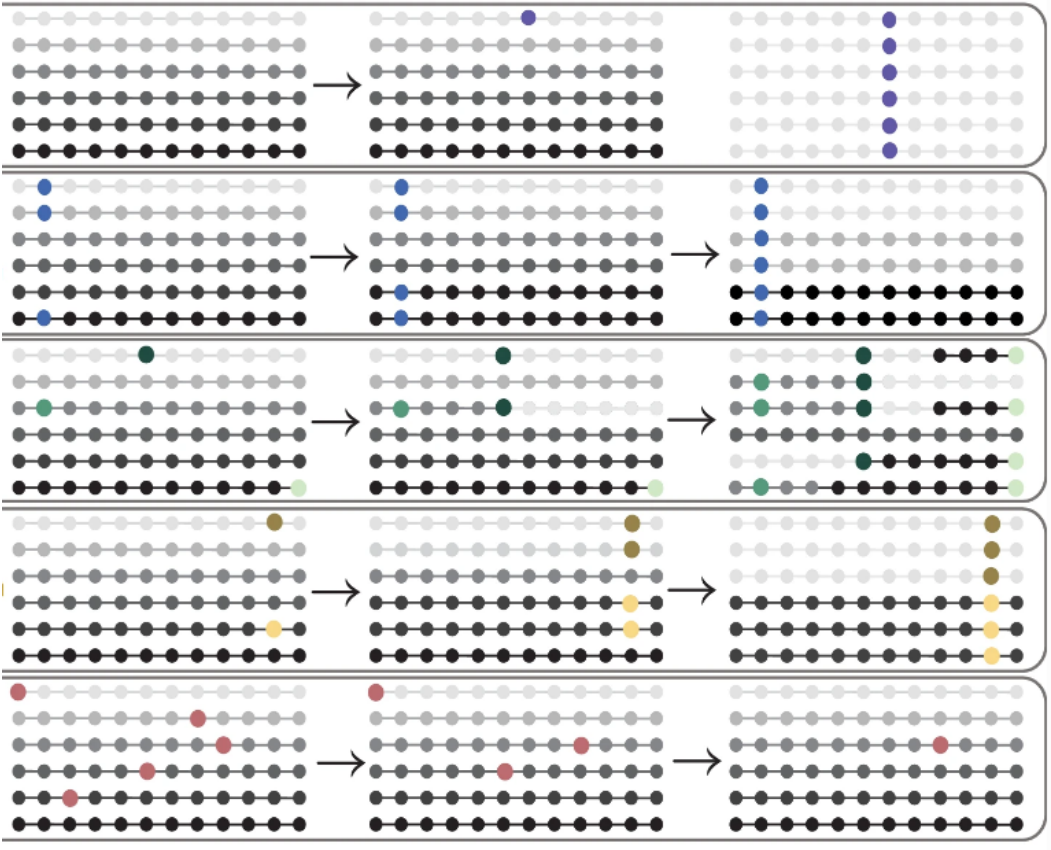
SELECTION POSITIVE
Plusieurs variants

SELECTION EQUILIBRANTE

SELECTION NEGATIVE

génomme individu
génomme individu
génomme individu
génomme individu
génomme individu

TEMPS / HEREDITE: de génération en génération



cercle de couleur = un variant

ADAPTATION: impact du/des variant-s

BÉNÉFICE → variant FIXÉ dans la population.

BÉNÉFICE → variant FIXÉ dans la population.

BÉNÉFICE de la coexistence simultanée de plusieurs variants sur plusieurs gènes, apportant à eux tous la contribution nécessaire à une meilleure adaptation.

BÉNÉFICE de l'allèle à l'état hétérozygote (délétère à l'état homozygote).

DÉLÉTÈRE- variant qui tend à être ÉLIMINÉ de la population.

Les maladies génétiques sont le prix à payer de notre évolution



© iStock/PeopleImages

Les variants de nos génomes apparaissent de manière aléatoire:

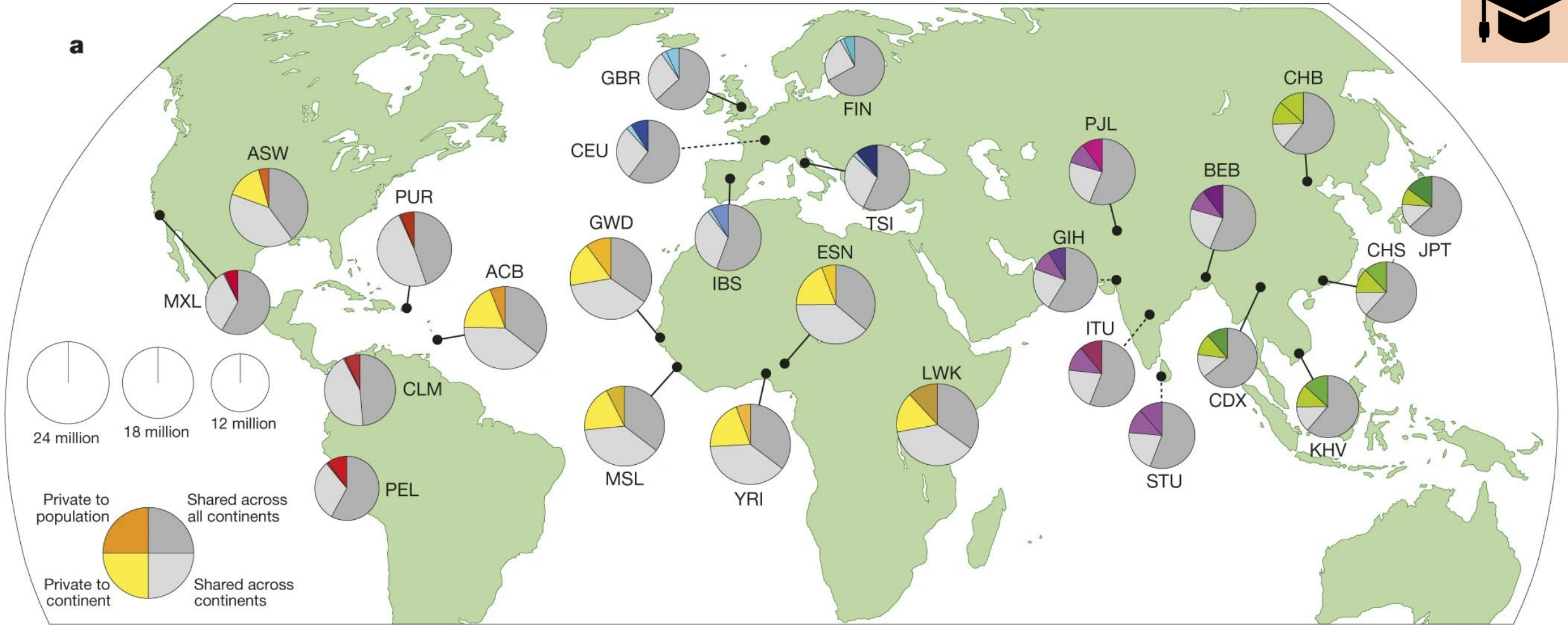
1- Si corrigés par la cellule -> participent à la stabilité du génome

2- Si non-corrigés par la cellule:

- 95% des variants sont neutres (sans effet)

-> reflet de la migration des populations à travers le monde

Variants identifient l'origine de vos ancêtres génétiques



Les maladies génétiques sont le prix à payer de notre évolution



© iStock/PeopleImages

Les variants de nos génomes apparaissent de manière aléatoire:

1- Si corrigés par la cellule -> participent à la stabilité du génome

2- Si non-corrigés par la cellule:

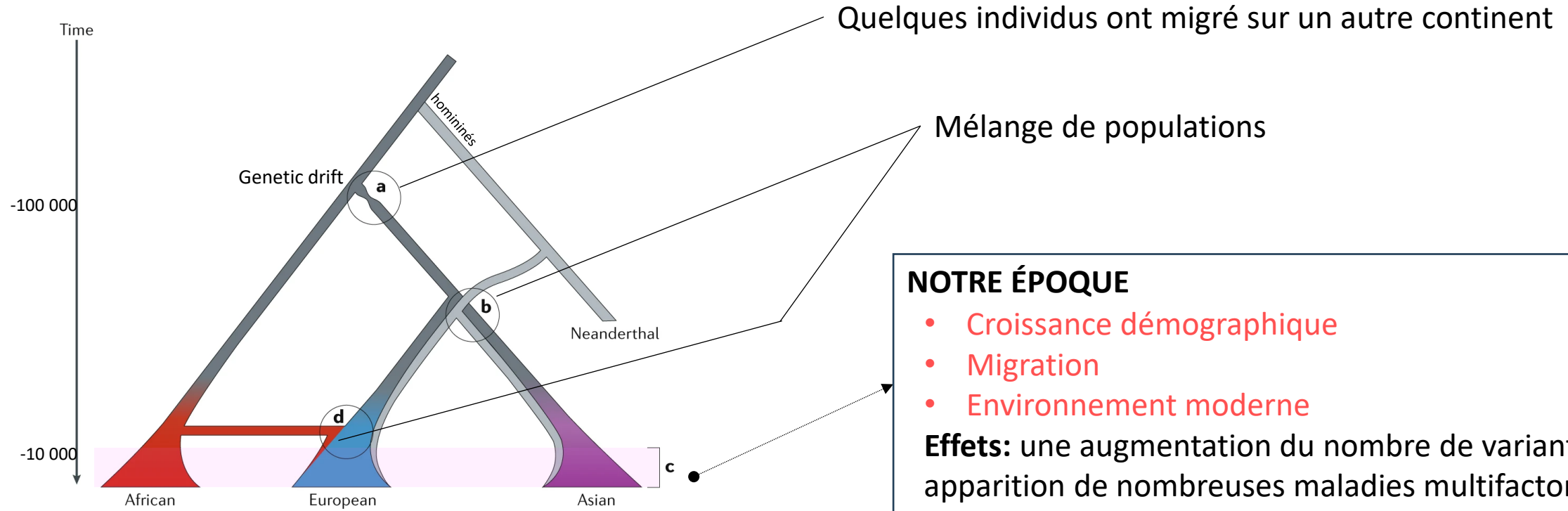
- 95% des variants sont neutres (sans effet)

- > reflet de la migration des populations à travers le monde

- variants conférant un avantage -> permet aux populations d'évoluer et de s'adapter à un environnement, des agents infectieux, un régime alimentaire etc. - > effet sélection positive

- les variants délétères apparaissent puis disparaissent des populations

Et maintenant ?



L'activité humaine influence également notre évolution

Des changements environnementaux trop importants et rapides ne laisseront pas le temps aux populations humaines de s'adapter génétiquement aux nouvelles situations. L'extinction des espèces animales et de la faune, actuellement observée, démontrent que les changements vont trop vite et qu'ils ne laissent pas le temps aux espèces de s'adapter.

Health for Future

Aemg-santeclimat@unige.ch



COURS PSS 1^{ère} année SANTE PLANÉTAIRE le 11.02.2026

Savoir expliquer

- Les étapes qui permettent aux génomes humains de varier
- Pourquoi le nombre de variants par génome diffère entre ethnicités
- Les types de sélection en lien avec l'adaptation