

## La Génétique humaine

- La génétique humaine est avant tout une discipline médicale.
- Le généticien expérimentateur peut mutagéniser, croiser....Le généticien humain observe la transmission des caractères et des mutations spontanées.
- Les espèces modèles ont une fécondité illimitée. Les fratries humaines sont de petite taille
- Bien qu'il existe de très nombreuses maladies génétiques, chacune prise isolément est une rareté. On ne les observe que dans des familles particulières (appel aux familles...)

1

## Une maladie congénitale

Une maladie congénitale est un trait présent à la naissance

La cause peut être:

- génétique (malformation due à un accident chromosomique éventuellement transmis)
- accidentelle (malformation due à une infection virale comme la rubéole)

2

Tongue rollers carry a dominant gene R

If you have a Widow's Peak, you have at least one dominant gene

Baldness will mask the expression of this gene

The inheritance of a dominant gene results in the unattached earlobe

Some individuals can bend the last joint of the thumb backwards at about 45°. They are homozygous for a recessive gene

A dominant gene causes the terminal bone of the little finger to angle toward the fourth finger

HUMAN PHENOTYPES 1.

3

## Constitution génétique/ environnement et maladies

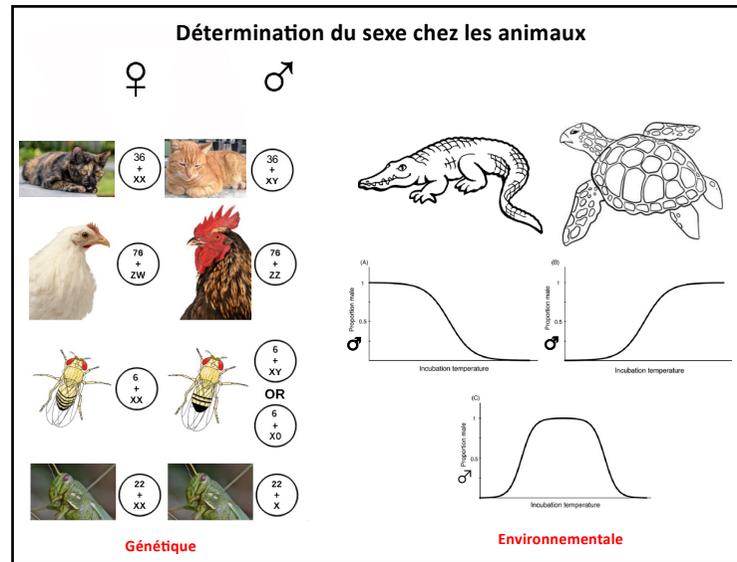
**Notre constitution génétique** détermine notre risque de maladie

- prédisposition aux maladies: cancer, diabète..
- notre réponse à l'environnement: alimentation, infections..

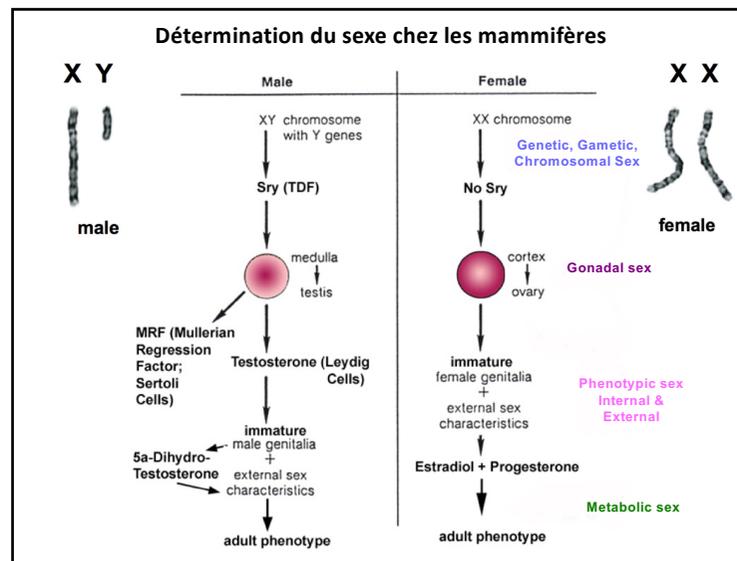
Santé
maladie

**Notre constitution génétique** détermine notre réponse aux traitements: Métabolisme des médicaments

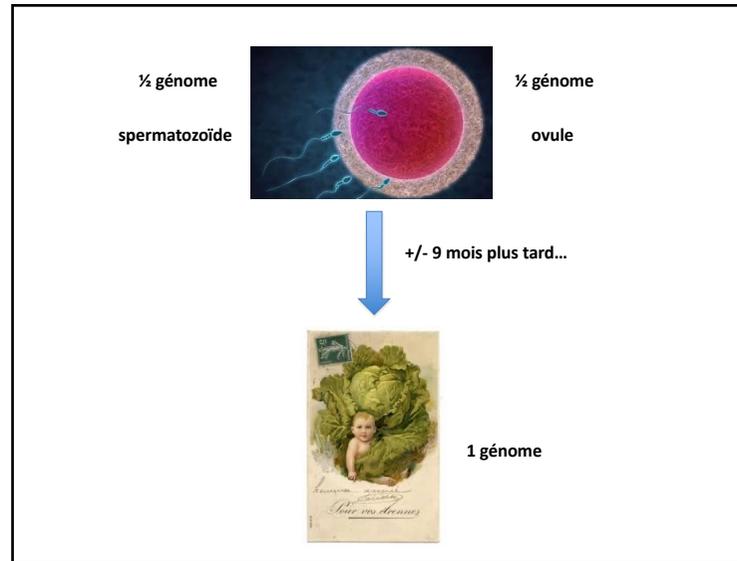
4



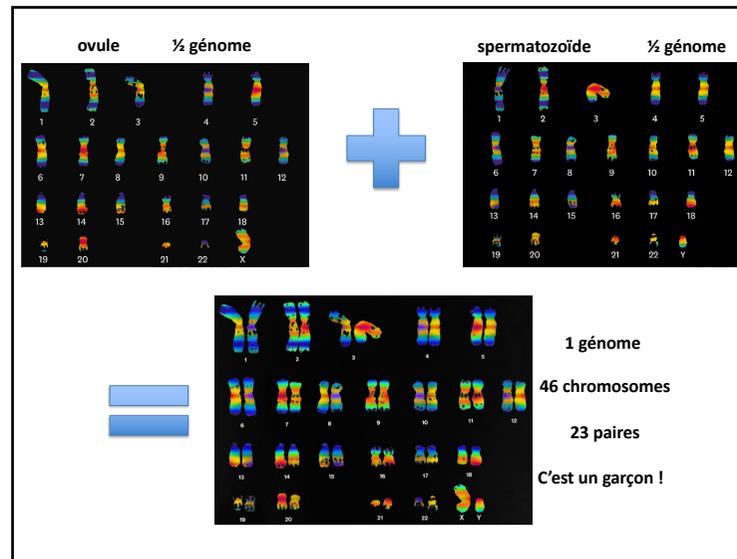
5



6



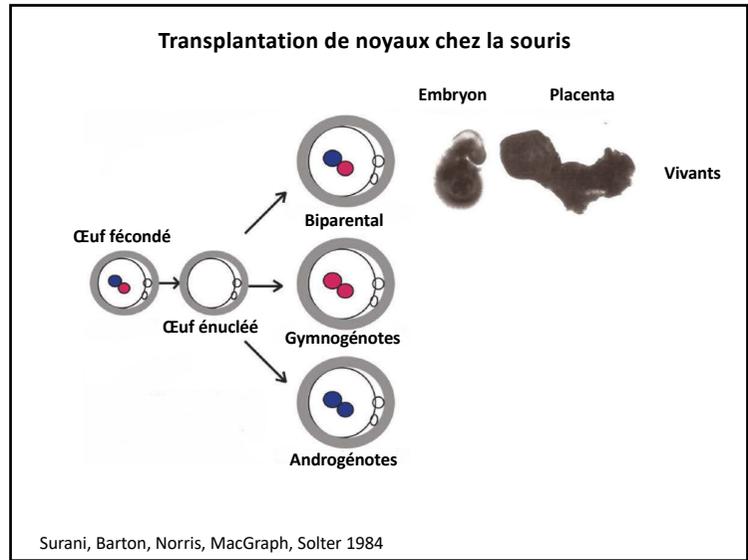
7



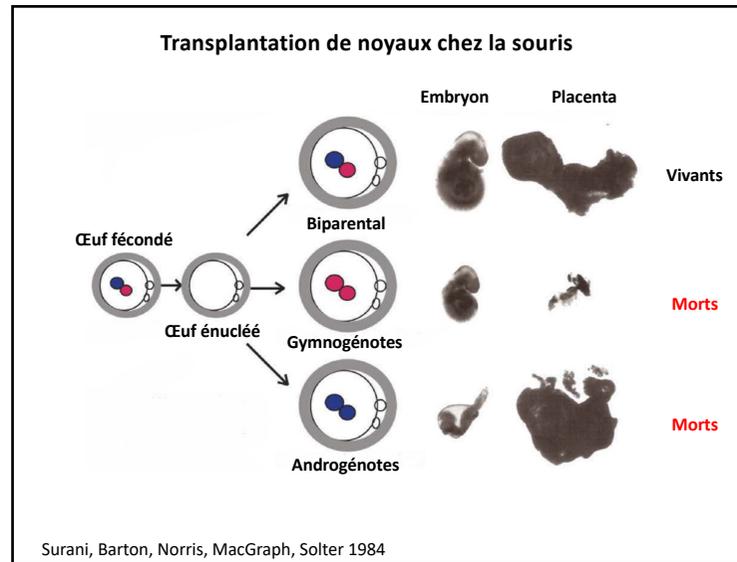
8

SI  
½ génome maternel  
&  
½ génome paternel  
sont physiquement EQUIVALENTS  
alors l'origine parentale maternelle ou paternelle n'a pas  
d'importance  
**VRAI ?**

9



10

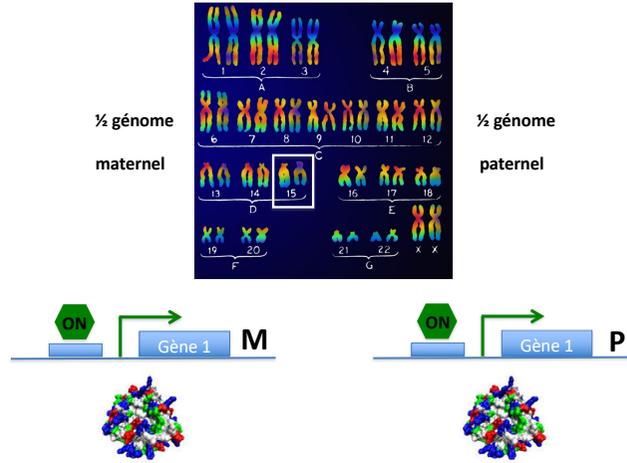


11

$\frac{1}{2}$  génome maternel  
 &  
 $\frac{1}{2}$  génome paternel  
 sont physiquement EQUIVALENTS  
 mais  
 NE sont PAS fonctionnellement EQUIVALENTS

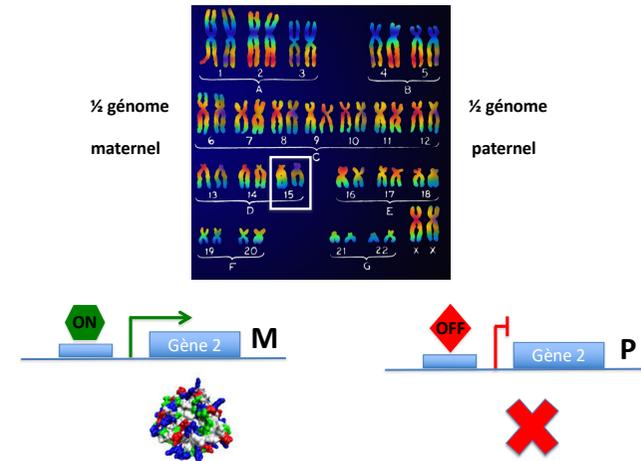
12

Expression à partir des deux chromosomes maternel & paternel :  
le cas général

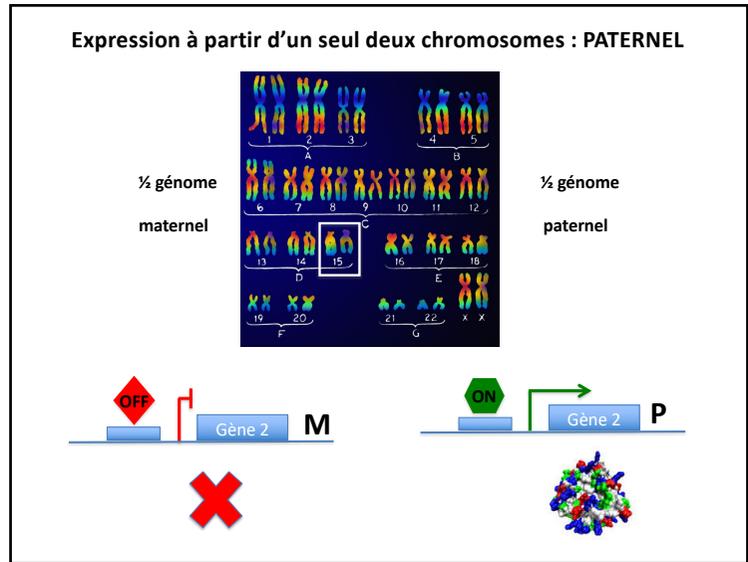


13

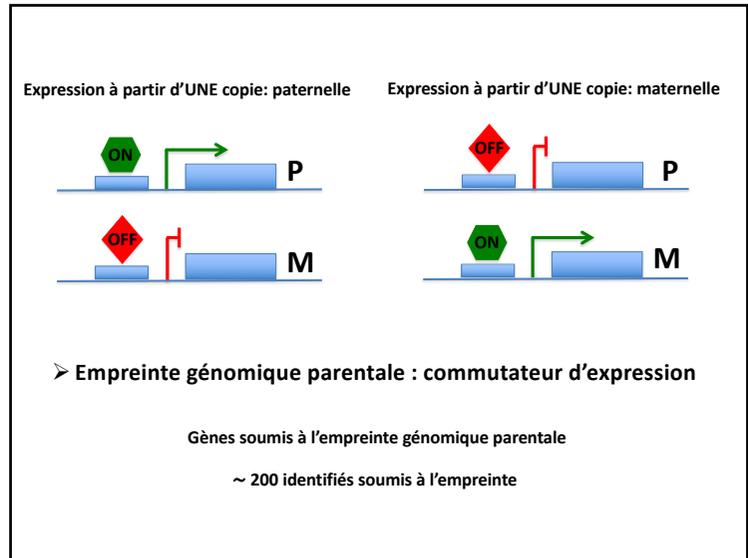
Expression à partir d'un seul des deux chromosomes : MATERNEL



14

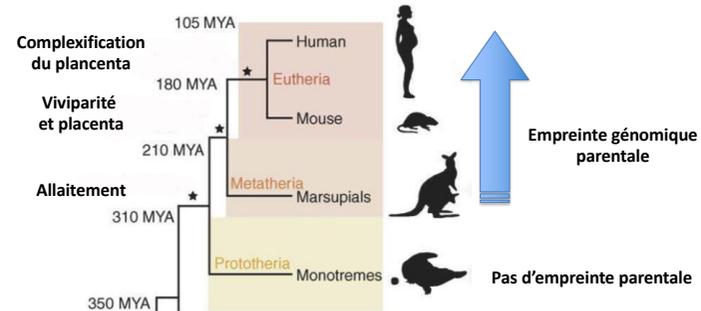


15



16

## Quand les gènes soumis à l’empreinte sont ils apparus ?



17

## Pourquoi l’empreinte ?

### Théorie du conflit parental : intérêts maternel et paternel antagonistes

Si polyandrie : les descendants peuvent être issus de mâles différents

➤ Intérêt maternel : tous les embryons sont de tailles équivalentes et se développent de la même manière

➤ Intérêt paternel : favoriser les embryons qui portent « ses gènes » au détriment des autres, embryons plus gros et plus compétitif

Ressources allouées par la mère gestante sont donc clefs pour la survie des embryons :

➤ Gènes soumis à l’empreinte à expression maternelle réduisent croissance



➤ Gènes soumis à l’empreinte à expression paternelle favorise la croissance



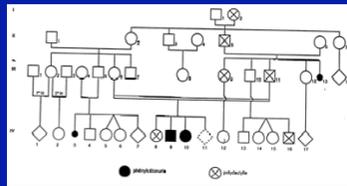
18

## Etude de généalogies

## Etudes d'associations génétiques

19

## Symboles



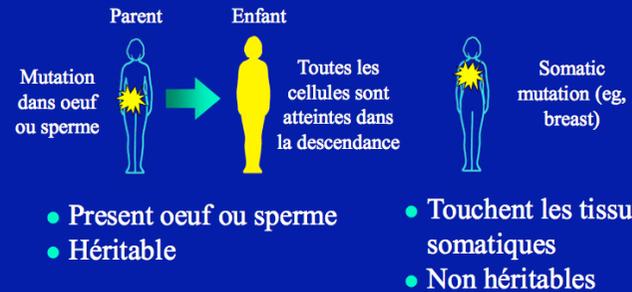
Fratrie: ensemble des enfants d'un couple  
Enfants= germains

- individu de sexe masculin, non atteint
- individu de sexe féminin, atteint
- individu de sexe masculin, décédé
- union
- premier et deuxième lit
- union entre apparentés
- 3
- 2
- trois individus de sexe masculin,  
deux individus de sexe féminin
- 3
- trois individus dont le sexe n'est pas précisé
- individu de sexe masculin,  
hétérozygote pour un caractère récessif autosomique
- individu de sexe féminin,  
hétérozygote pour un caractère récessif lié à l'X
- jumeaux dizygotes DZ (non identiques)
- jumeaux monozygotes MZ (identiques)
- avortement spontané ou enfant mort-né
- grossesse en cours
- interruption médicale de grossesse

20

# Les Maladies résultent de mutations géniques

## mutations germinales   mutations somatiques

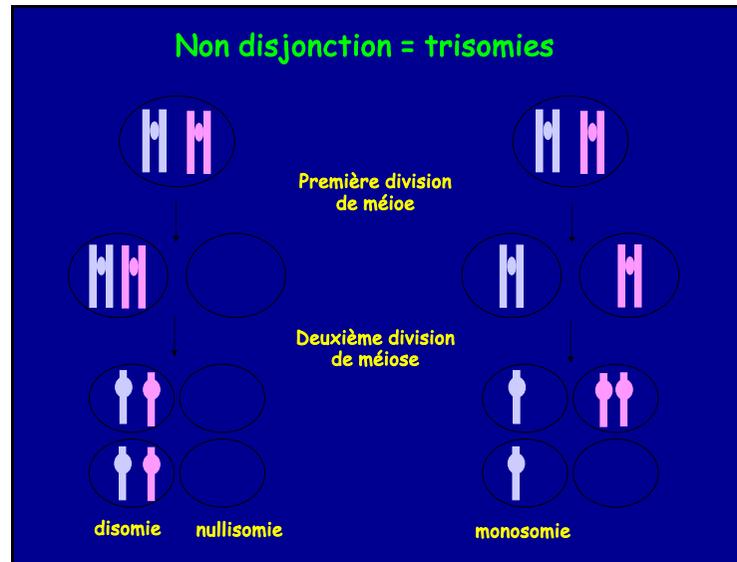


21

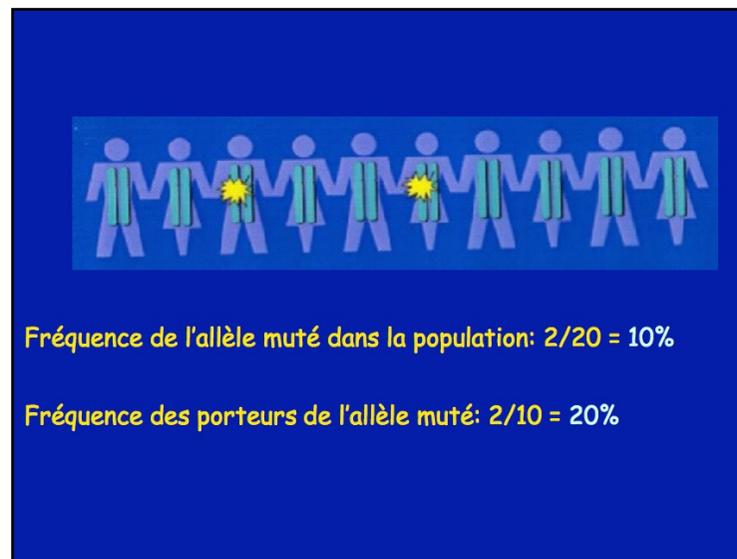
## Mosaic Down Syndrome

- Some of the cells of mosaic Down's syndrome are trisomy 21 but others are normal.
- This is due to nondisjunction that occurs during mitosis (after fertilization).
- Mosaic Down Syndrome is likely to be less severe because some of the cells are normal.

22

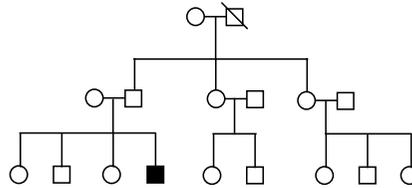


23



24

### Etude de pedigree

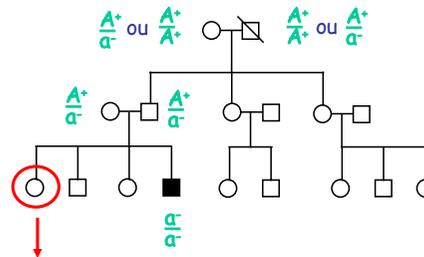


Hypothèse : 1 gène autosomal récessif, 2 allèles  
-> allèle sain  $A^+$   
-> allèle malade  $a^-$

Hypothèse la plus probable !

25

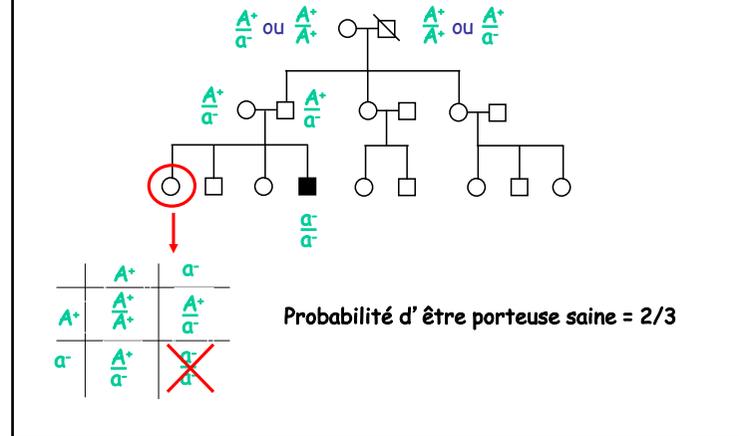
### Etude de pedigree



Probabilité pour cet individu de transmettre l'allèle délétère ?

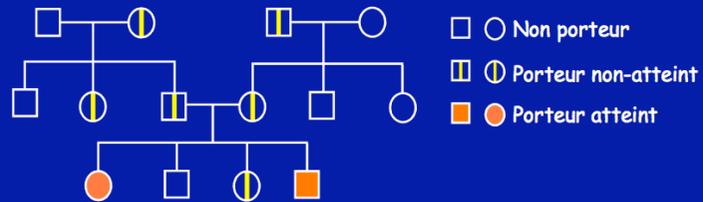
26

### Etude de pedigree



27

### Transmission autosomale récessive



- Deux mutations germinales (une de chaque parent) sont nécessaires pour que la maladie se déclare. Homozygotie ou hétérozygotie composite
- Transmission par les hommes et les femmes

28

## Ataxie de Friedreich : autosomale récessive

- Identification du gène impliqué par clonage positionnel
  - > Mutation du gène *X25* locus 9q13
  - > Petite protéine de fonction inconnue : frataxine

Défaut en frataxine =

- \* perturbe le métabolisme du fer au niveau mitochondrial
- \* membrane des nerfs et muscles endommagés

29

## Ataxie de Friedreich : autosomale récessive

- Identification du type de mutation
  - > Expansion de triplet *GAA* dans un intron
  - allèle sauvage : 7 - 25 répétitions
  - allèle mutant : 100 - 1000 répétitions

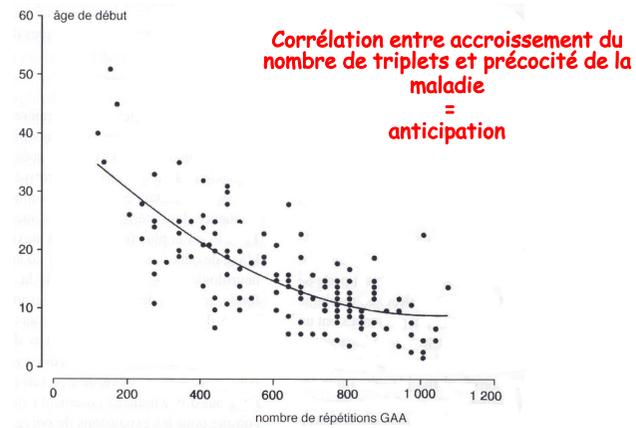
Conséquence de l'expansion de triplet => forte diminution de l'ARNm

- interférence transcription ?
- stabilité des ARNm ?

Mutation = PERTE de fonction

30

## Amplification de triplets et apparition de l'ataxie



31

### Intérêt identification gène muté et type de mutation

1- Diagnostique

2 - Recherche -> thérapie ?

### Mécanisme ???

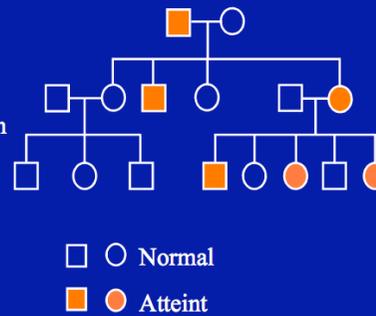
- Mais pourquoi extension plutôt que contraction ???

- Comment le nombre seuil est-il déterminé ???

32

## Transmission autosomale dominante

- Chaque enfant a un risque de 50% d'avoir hérité la mutation
- Pas de saut de génération
- Transmission par les hommes et les femmes



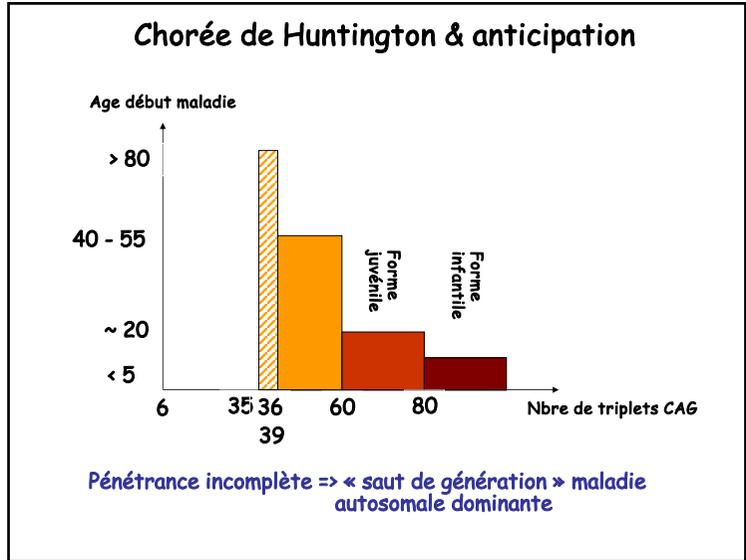
33

## Chorée de Huntington : autosomale dominante

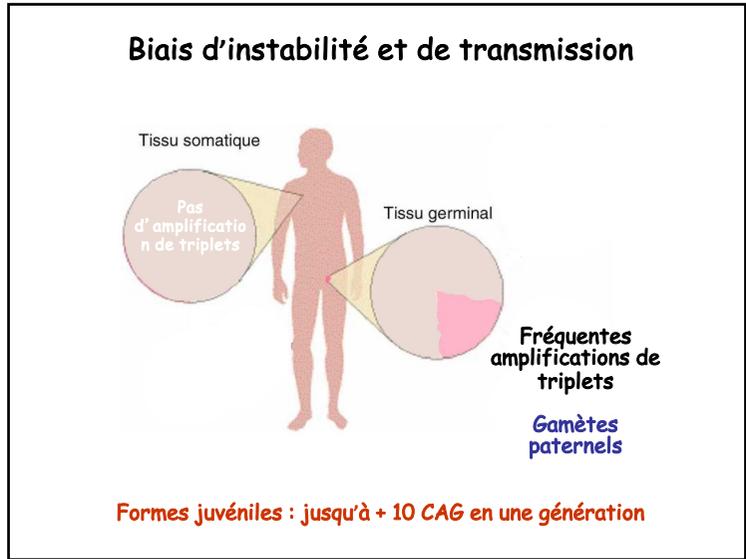
- Identification du gène impliqué par clonage positionnel
  - > Mutation du gène *IT15 (HD)* locus 4p16.3
  - > Très grande protéine de fonction inconnue :  
huntingtine contient segment polyglutamine
- Identification du type de mutation
  - > Expansion de triplet CAG 1er exon
  - allèle sauvage : 6 - 35 répétitions
  - allèle mutant : 36 - 120 répétitions

Mutation = GAIN de fonction

34



35



36

## Conséquences physiologiques de l'amplification CAG

-> Lésions dans le cerveau = atrophie et perte de neurones dans une région particulière (striatum)

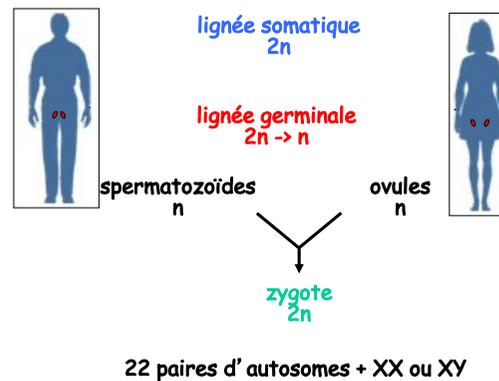
-> Au microscope : inclusions dans le cytoplasme et les noyaux cellulaires contenant de la huntingtine.

Certains prions possèdent des segments de polyglutamine qui permettent justement l'agrégation de la forme prion infectieuse...

Au moins 6 autres maladies génétiques neurodégénératives à expansion de triplets identifiées

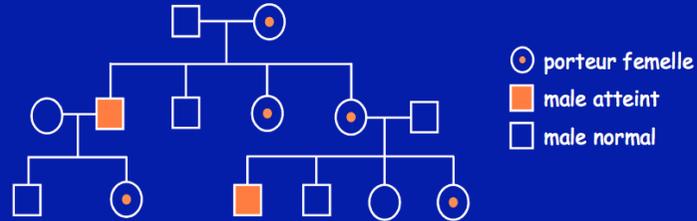
37

## Lignée germinale & lignée somatique



38

## Transmission Recessive liée au chromosome X



- gènes mutants sont sur le chromosome X: Les femmes doivent hériter de 2 copies mutées pour être atteintes
- Tous les hommes qui ont hérité de la mutation sont atteints

39

## Transmission liée à l'X

Exemples : **daltonisme** (dans les formes les plus courantes: déficits du rouge et du vert), **hémophilie**.... Les femmes sont conductrices, et les hommes présentent **la maladie**.

Parfois les femmes conductrices  $X_mX$  ont quelques signes cliniques à cause de la **lyonisation** (situation d'inactivation du X sauvage).

En France, la proportion de daltoniens est d'environ 8% chez les hommes et 0,45% chez les femmes

40

## X inactivation

**A**

The diagram illustrates the process of X inactivation. On the left, a vertical column of five cells shows the progression from XY (male) to XX (female) to XXX (triple X) to XXXX (tetraploid), with the number of X chromosomes increasing. To the right, X chromosomes are shown being inactivated (shaded grey) in a stepwise manner: first the paternal X, then the maternal X, and finally the remaining X chromosomes in a random order. Below this, two oocytes are shown, each containing one active X chromosome (white) and one inactivated X chromosome (grey), representing the random inactivation of one X chromosome in each cell.

41

## Attention!!! Transmission dépendante du sexe

- Les caractères influencés par le sexe peuvent être dominant chez un sexe mais récessifs chez l'autre
- Cette différence peut être due aux différences d'environnements hormonaux entre les deux sexes.
- Les gènes dont l'expression est différentielle entre les deux sexes ne sont pas *nécessairement* localisés sur le chromosome X. Ne pas confondre avec la transmission liée au chromosome X.

Exemples:

- calvitie, essentiellement mâle
- susceptibilité au cancer du sein
- index plus long que l'annulaire est un caractère 'femelle' (modifié par testostérone *in utero*)

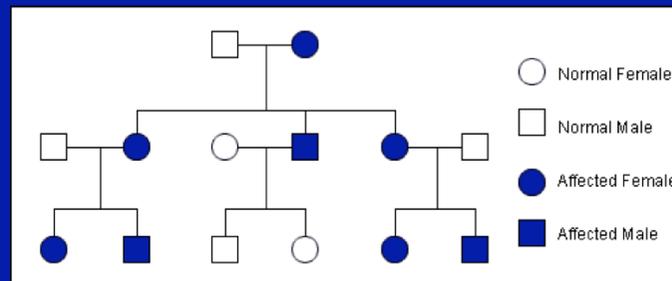
42

## Hérédité mitochondriale

- le matériel génétique mitochondrial de tout individu est entièrement d'origine maternelle.
- C'est la raison pour laquelle des syndromes de ce type ne sont transmis que par la lignée maternelle. La maladie est souvent de plus en plus marquée à mesure que le nombre de générations au cours desquelles se sont produites les mutations mitochondriales augmente.
- Les filles d'une conductrice sont elles-mêmes conductrices du gène. Leurs fils jamais.

43

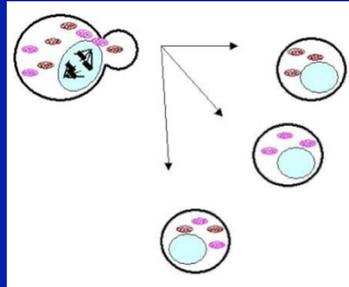
## Transmission maternelle ou hérédité mitochondriale



44

Pourquoi tous les enfants ne sont pas affectés?

Répartition asymétrique des mitochondries au cours des divisions cellulaires :



Hétéroplasmie

45

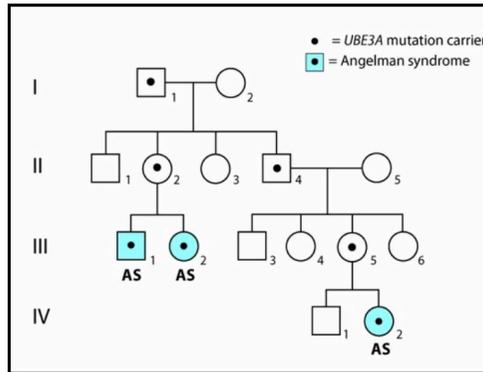
## Empreinte parentale

Les génomes paternels et maternels ne fonctionnent pas toujours de façon interchangeable.

- La délétion 15q12 produit un syndrome de Prader-Willi sur le chromosome paternel (retard mental, hypotonie, obésité..)
- un syndrome d'Angelman sur le chromosome maternel (retard mental, retard de croissance, hyperactivité, rire inapproprié..)

46

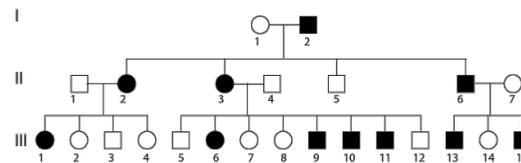
## Empreinte génomique parentale



*UBE3A* inactivé/éteint lignée germinale mâle  
Exprimé lignée germinale femelle

47

## Etude de pedigree

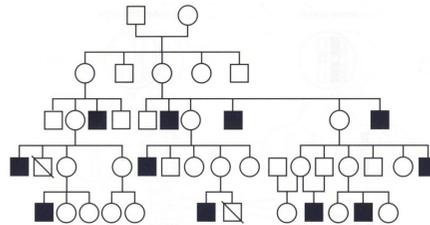


Hypothèse : 1 gène autosomal dominant, 2 allèles  
→ allèle sain  $A^+$   
→ allèle malade  $a^-$

Hypothèse la plus probable !

48

### Etude de pedigree

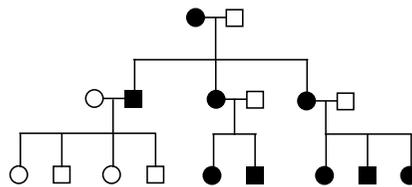


Hypothèse : 1 gène porté par X récessif, 2 allèles  
-> allèle sain A<sup>+</sup>  
-> allèle malade a<sup>-</sup>

**Hypothèse la plus probable !**

49

### Etude de pedigree



Hypothèse : hérédité non mendélienne, cytoplasmique  
1 gène porté par l'ADN mitochondrial, 2 allèles  
-> allèle sain A<sup>+</sup>  
-> allèle malade a<sup>-</sup>

**Hypothèse la plus probable !**

50

## LOCALISER UN NOUVEAU GÈNE

- Obtenir une carte balisant le génome avec un ensemble de **marqueurs** connus.

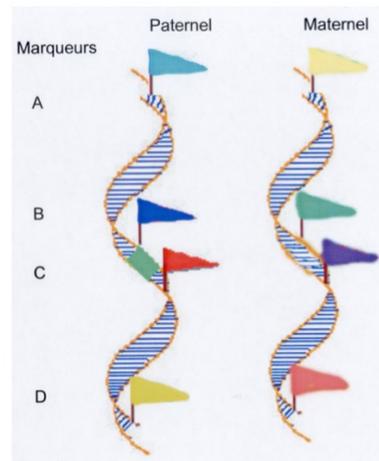
→ Carte génétique

- Dans un modèle mendélien, plus un marqueur est proche du gène responsable de la maladie, plus il est fréquemment co-transmis avec la maladie... →

Etudes de liaison  
Etudes d'association

51

## Marqueurs



52

## Single Nucleotide Polymorphism

**SNiPs or SNPs =**

sites of variation in the genome  
(spelling mistakes)

Karen	AGCTTGAC	TCCA	TGATGATT
Debo	AGCTTGAC	GCCA	TGATGATT
Jose	AGCTTGAC	TCCC	TGATGATT
Thomas	AGCTTGAC	GCCC	TGATGATT
Anupriya	AGCTTGAC	TCCA	TGATGATT
Robert	AGCTTGAC	GCCA	TGATGATT
Michelle	AGCTTGAC	TCCC	TGATGATT
Zhijun	AGCTTGAC	GCCC	TGATGATT

In human genome: 1 SNP every 500 bp → ~6 million

[cpmc.coriell.org/Sections/Medical/Genelnterac](http://cpmc.coriell.org/Sections/Medical/Genelnterac)

53

**The DNA of any two people is 99.9% identical**



A	A
G	G
C	C
⋮	⋮
T	T
G	C
A	A
⋮	⋮
G	G
A	C



54

### Human Diversity: each variant arose only once



A	A	A	A	A	A	A	A	A
T	G	G	G	G	G	T	G	T
C	C	C	C	C	C	C	C	C
...	...	...	...	...	...	...	...	...
T	T	T	T	T	T	T	T	T
G	C	G	G	C	G	G	G	G
A	A	A	A	A	A	A	A	A
...	...	...	...	...	...	...	...	...
G	G	G	G	G	G	G	G	G
C	C	A	A	C	A	C	A	C



### Grouping people based on common haplotypes



A	A	A	A	A	A	A	A	A
G	G	G	G	G	T	T	T	T
C	C	C	C	C	C	C	C	C
...	...	...	...	...	...	...	...	...
T	T	T	T	T	T	T	T	T
C	C	G	G	G	G	G	G	G
A	A	A	A	A	A	A	A	A
...	...	...	...	...	...	...	...	...
G	G	G	G	G	G	G	G	G
C	C	A	A	C	A	C	A	C



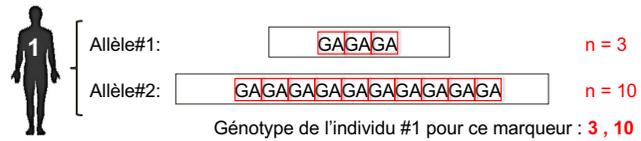
## microsatellites

( ou STR: Short Tandem Repeats)

**Définition** : un motif nucléotidique, composé de 1 à 10 nucléotides, répété plusieurs fois en tandem et localisé dans un point unique du génome.

**Exemple :**

- Le marqueur D21 localisé sur le bras court du **chromosome 21**
- Contient le motif **(GA)<sub>n</sub>**



57

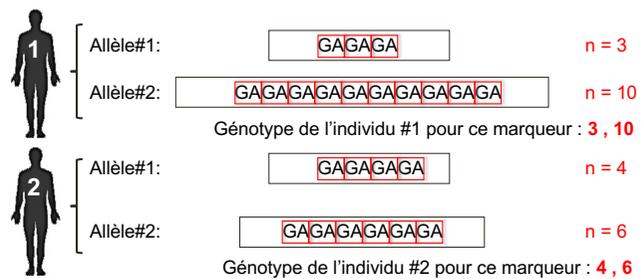
## microsatellites

( ou STR: Short Tandem Repeats)

**Définition** : un motif nucléotidique, composé de 1 à 10 nucléotides, répété plusieurs fois en tandem et localisé dans un point unique du génome.

**Exemple :**

- Le marqueur D21 localisé sur le bras court du **chromosome 21**
- Contient le motif **(GA)<sub>n</sub>**



58

# microsatellites

( ou STR: *Short Tandem Repeats* )

**Définition :** un motif nucléotidique, composé de 1 à 10 nucléotides, répété plusieurs fois en tandem et localisé dans un point unique du génome.

**Exemple :**

- Le marqueur D21 localisé sur le bras court du **chromosome 21**
- Contient le motif **(GA)<sub>n</sub>**



Génotype de l'individu #1 pour ce marqueur : **3 , 10**



Génotype de l'individu #2 pour ce marqueur : **4 , 6**

Le nombre **n** de répétitions du motif **(GA)** dans le marqueur D21 permet de discriminer génétiquement l'individu #1 de l'individu #2

59

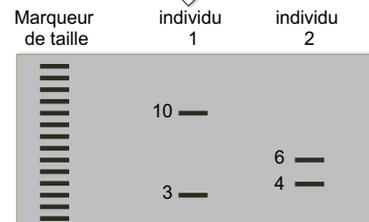


Allèle#1: GAGAGA n = 3  
Allèle#2: GAGAGAGAGAGAGAGAGA n = 10



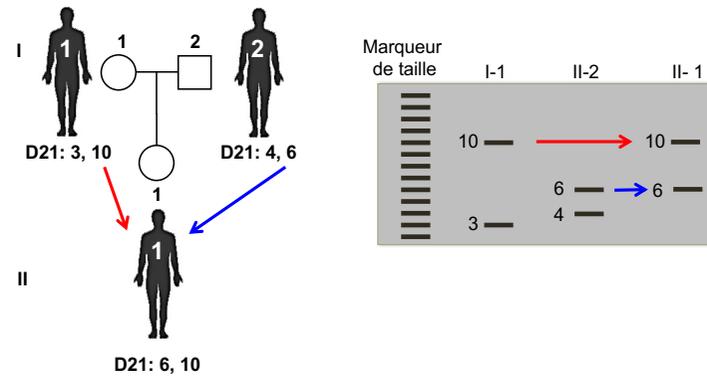
Allèle#1: GAGAGAGA n = 4  
Allèle#2: GAGAGAGAGAGA n = 6

Amplification par PCR et Migration sur gel



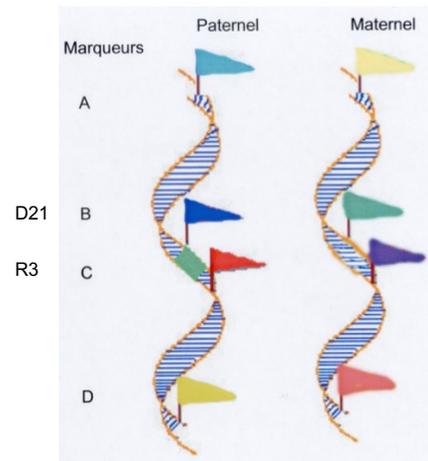
60

## Hérédité des microsatellites



61

## Marqueurs

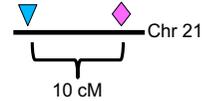


62

## Hérédité des microsatellites : haplotypes

Deux marqueurs associés = génétiquement lié (soit  $d \ll 50\text{cM}$ )  
 Le marqueur **D21** et **R3** sont localisés sur le bras court du **chromosome 21**

- D21 = (GA)<sub>n</sub> ▽
- R3 = (TC)<sub>n</sub> ◆



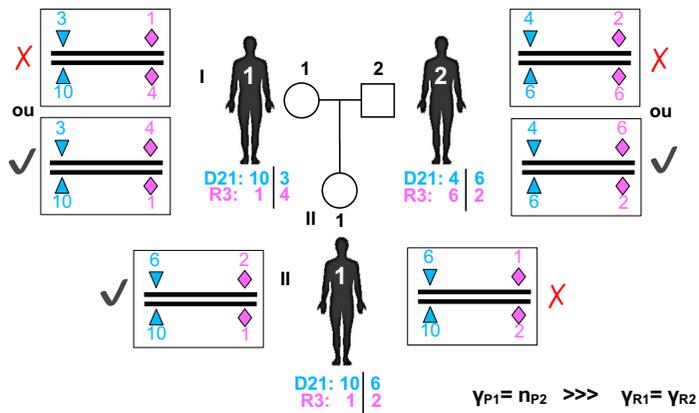
$\gamma_{P1} = \pi_{P2} \gg \gg \gamma_{R1} = \gamma_{R2}$  (Voir chapitre liaison génétique)

	I-1	I-2	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6
<b>D21</b> ▽	3, 10	4, 6	6, 10	2, 5	5, 6	5, 10	2, 6	2, 6	2, 10	5, 10
<b>R3</b> ◆	1, 4	2, 6	1, 2	3, 5	2, 5	1, 5	2, 3	2, 3	1, 3	1, 3

**Haplotypes** : associations des allèles de marqueurs génétiquement liés, le long d'un segment de chromosome (= 'phase')

63

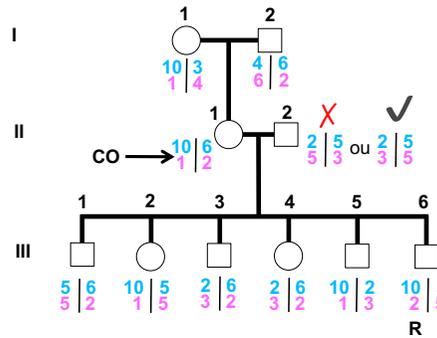
	I-1	I-2	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6
<b>D21</b> ▽	3, 10	4, 6	6, 10	2, 5	5, 6	5, 10	2, 6	2, 6	2, 10	5, 10
<b>R3</b> ◆	1, 4	2, 6	1, 2	3, 5	2, 5	1, 5	2, 3	2, 3	1, 3	1, 3



64

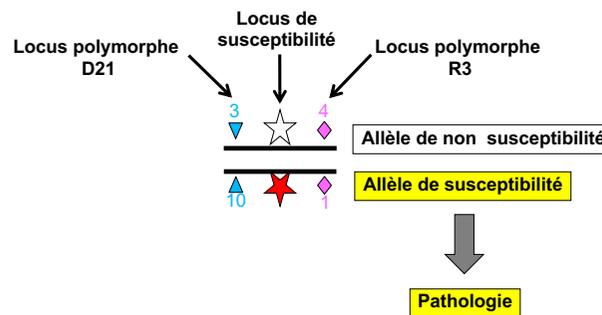
# Haplotypes

	I-1	I-2	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6
D21 ▽	3, 10	4, 6	6, 10	2, 5	5, 6	5, 10	2, 6	2, 6	2, 10	5, 10
R3 ◇	1, 4	2, 6	1, 2	3, 5	2, 5	1, 5	2, 3	2, 3	1, 3	2, 5



65

## Haplotypes et gènes de susceptibilité à des maladies génétiques

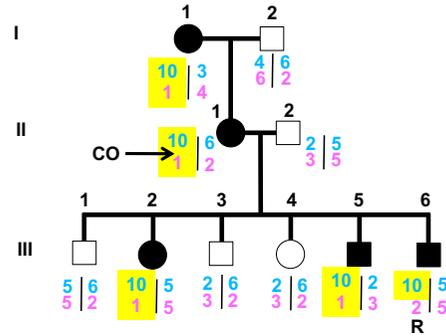


Etudes de liaison génétique : localisation d'un locus de susceptibilité et pronostic génétique en fonction des haplotypes

66

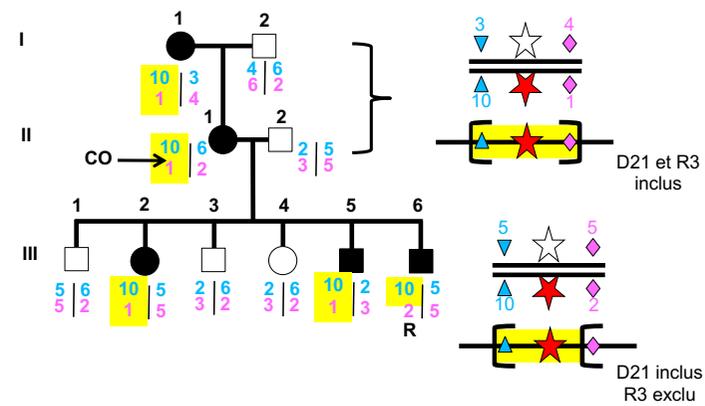
### Haplotypes et gènes de susceptibilité à des maladies génétiques

	I-1	I-2	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6
D21	3, 10	4, 6	6, 10	2, 5	5, 6	5, 10	2, 6	2, 6	2, 10	5, 10
R3	1, 4	2, 6	1, 2	3, 5	2, 5	1, 5	2, 3	2, 3	1, 3	2, 5



67

### Haplotypes et gènes de susceptibilité à des maladies génétiques



68

## Liaison génétique : suivre la co-localisation des marqueurs

### Populations expérimentales

- Lignées pures = génotypes parentaux connus
- Croisements dirigés
- Possibilité d'obtenir un grands nombres de descendants
- Possibilité d'enchaîner les générations

### Populations naturelles

- Pas de lignées pures = haplotypes parentaux inconnus
- Pas de croisements dirigés
- Effectifs des descendance faibles
- Pas de possibilité d'enchaîner les générations

### Liaison génétique ? → LOD scores (logarithms of odds)

Les loci sont liés, avec  $\theta$ , la fréquence de recombinaison

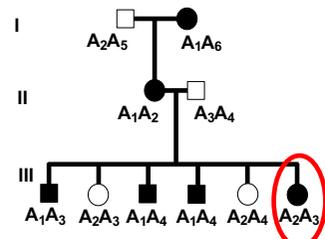
- Probabilité de méiose sans recombinaison ( $1-\theta$ )
- Probabilité de méiose avec recombinaison  $\theta$

Si les loci ne sont pas liés, équiprobabilité de méiose sans recombinaison ( $1/2$ ), avec recombinaison ( $1/2$ )

69

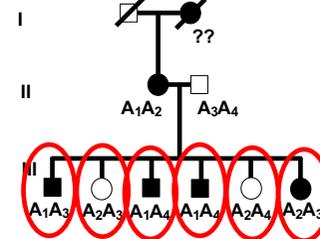
## Maladie dominante autosomale

**A : phase connue**  
A<sub>1</sub> → lié à maladie



5 non recombinants (parentaux III-1 → III-5)  
1 recombinant (non parental III-6)

**B : phase inconnue**  
A<sub>1</sub> ou A<sub>2</sub> → lequel est lié à maladie ?

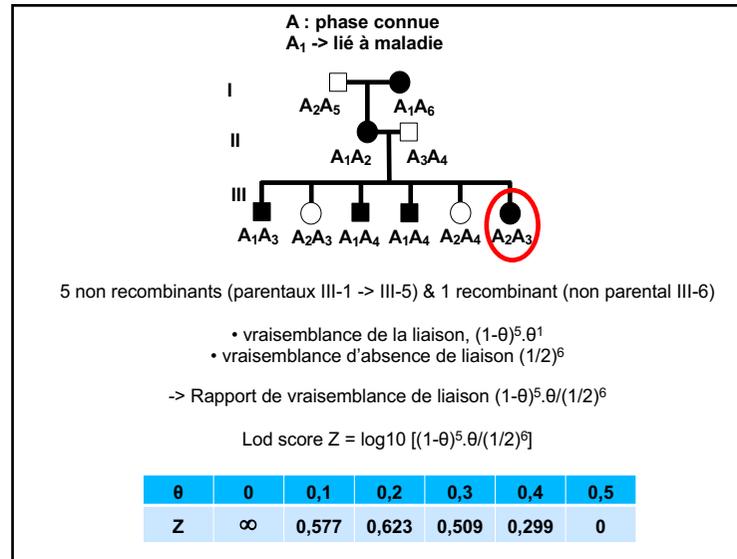


• Si A<sub>1</sub> est affecté :  
5 non recombinants et 1 recombinant

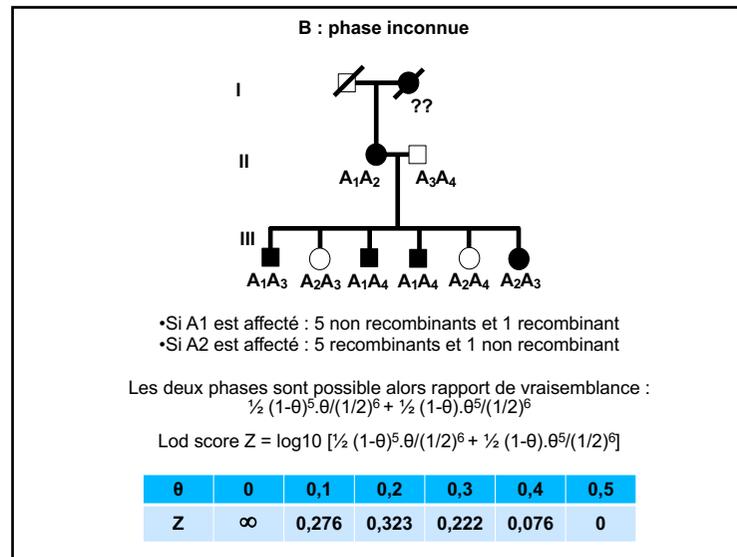
• Si A<sub>2</sub> est affecté :  
5 recombinants et 1 non recombinant

Lod score =  $\log_{10}$  (vraisemblance liaison / vraisemblance absence de liaison)

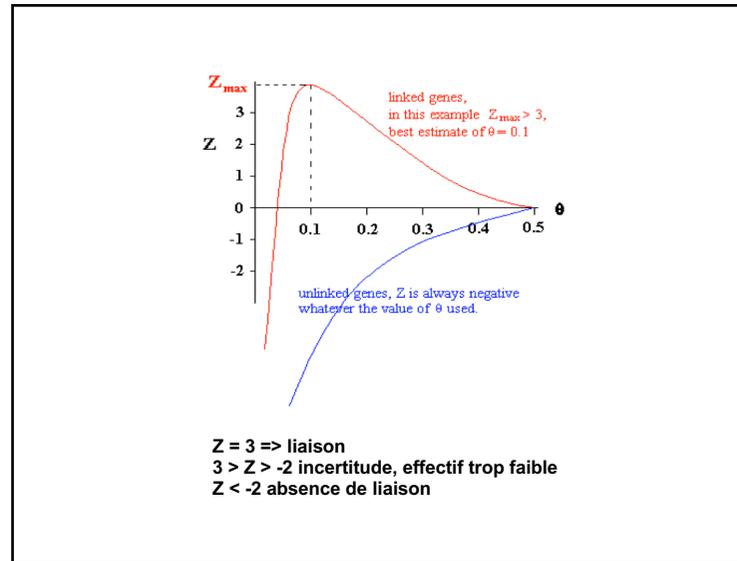
70



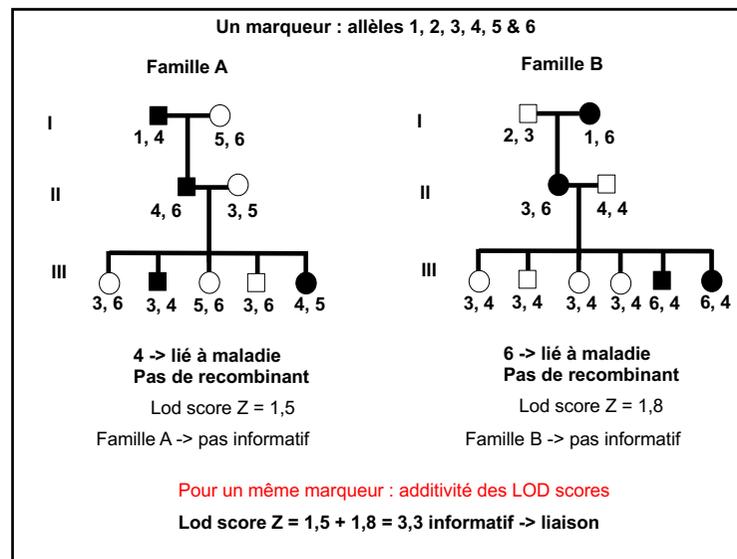
71



72

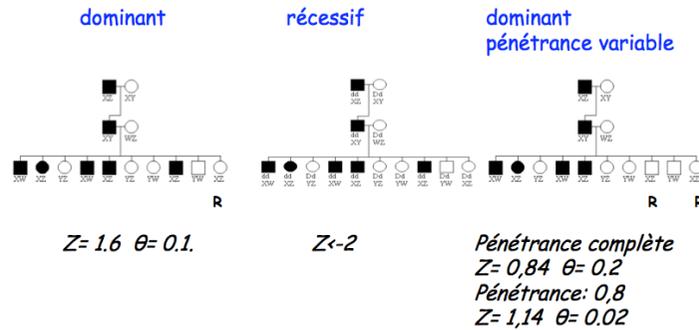


73



74

## EFFET DU MODÈLE DE TRANSMISSION SUR LE LOD SCORE



75

### Le déséquilibre de liaison, ou déséquilibre gamétique est l'association privilégiée d'allèles à des loci différents dans une population.

Soit le cas simple de deux sites génomiques A et B, existant chacun sous deux formes alléliques, respectivement A1 et A2, et B1 et B2, dont les fréquences alléliques sont égales  
 $f(A1)=f(A2)$  et  $f(B1)=f(B2)$

Si les deux sites ne sont pas en déséquilibre de liaison, il y a dans la population, autant de A1B1 que de A1B2, et que de A2B1 et A2B2.  
 $f(A1B1)=f(A2B2)=f(A1B2)=f(A2B1)$

Si il existe un déséquilibre de liaison, l'allèle A1 sera plus souvent associé à l'allèle B1, par exemple, qu'à l'allèle B2.

On trouvera, dans la population, plus souvent l'haplotype A1B1, que l'haplotype A1B2.

76

**Le déséquilibre de liaison sert à cartographier des traits, puisque, si une mutation est récente dans une population, elle sera apparue dans un haplotype donné, et se transmettra avec lui pendant un certain temps.**

**Un déséquilibre de liaison entre loci peut aussi ne pas signifier leur liaison génétique, en cas d'épistasie entre allèles.**

77

**Une fois apparus, que deviennent les nouveaux allèles dans une population d'individus ?**

Glycophorine A (GPA) -> porte les antigènes M ou N

Populations	Génotypes			Fréquences alléliques	
	M/M	M/N	N/N	p(M)	q(N)
Esquimaux	0,835	0,156	0,009	0,913	0,087
Aborigènes	0,024	0,304	0,672	0,176	0,824
Nigériens	0,301	0,495	0,204	0,548	0,452

$$\left. \begin{array}{l} \text{Fréquence de M} \quad p(M) = 0,835 + 0,156/2 = 0,913 \\ \text{Fréquence de N} \quad q(N) = 0,009 + 0,156/2 = 0,087 \end{array} \right\} p(M) + q(N) = 1$$

78

## Evolution de la fréquence des polymorphismes au cours des générations ?

**=> Loi d'Hardy-Weinberg**

**Hypothèse de panmixie** : lors de la reproduction sexuée (2n), les croisements s'effectuent au hasard pour les génotype considérés (1 locus à 2 allèles dont les fréquences alléliques sont identiques chez les mâles et les femelles.)

**Ecart à la panmixie => consanguinité**

**Génération n**

✓ Fréquences alléliques des gamètes :  $f_n(M) = p$  &  $f_n(N) = q = 1 - p$

	M (p)	N (q)	
M (p)	MM (p <sup>2</sup> )	MN (pq)	Si évènements indépendants
N (q)	MN (pq)	NN (q <sup>2</sup> )	

✓ Fréquences des zygotes :  $f_n(MM) = p^2$     $f_n(MN) = 2pq$     $f_n(NN) = q^2$

79

**Génération n + 1**

**Fréquences**

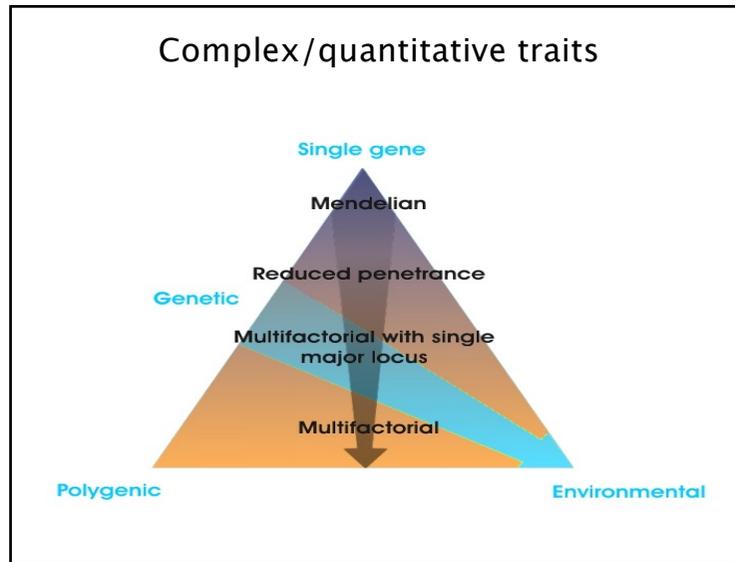
Individus :	MM = p <sup>2</sup>	MN = 2pq = 2(p*1-p)	NN = q <sup>2</sup> = (1-p) <sup>2</sup>
Gamètes :	100% M	50% M 50% N	100% N
<div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <span style="font-size: 2em;">}</span> <span style="font-size: 2em;">}</span> </div>			
Allèles :	$f_{n+1}(M) = (p^2 + 0,5*(2pq))$	$f_{n+1}(N) = (q^2 + 0,5*(2pq))$	
	$f_{n+1}(M) = (p^2 + 0,5*(2p(1-p)))$	$f_{n+1}(N) = (q^2 + 0,5*(2(1-q)q))$	
	$f_{n+1}(M) = p$	$f_{n+1}(N) = q$	
	$f_{n+1}(M) = f_n(M)$	$f_{n+1}(N) = f_n(N)$	

**=> en 1 génération : population en équilibre de Hardy-Weinberg**

En absence de phénomène de sélection, de migration ou d'apparition de nouvelles mutations, les fréquences alléliques des polymorphismes **ne varient pas** au cours des générations

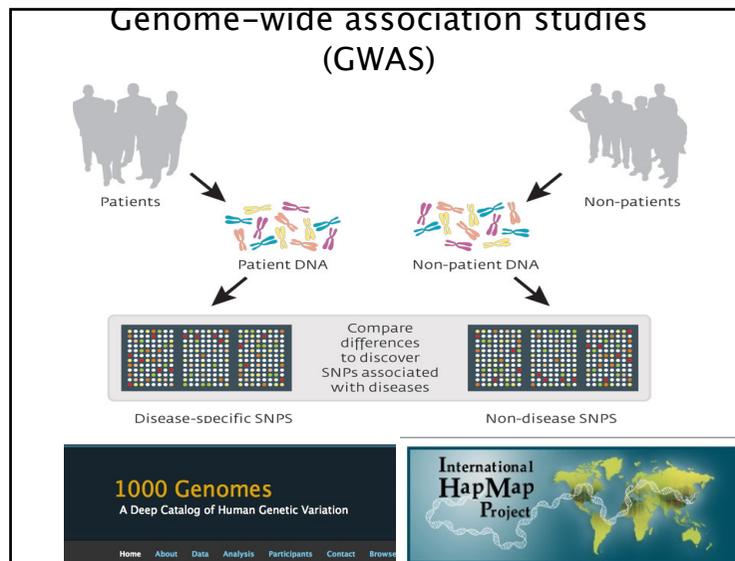
80

## Complex/quantitative traits



81

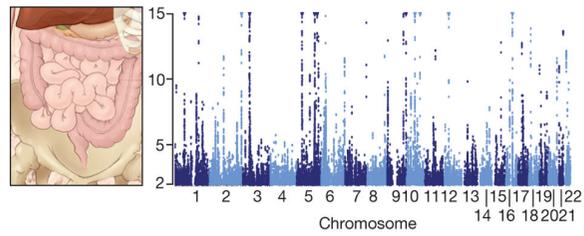
## Genome-wide association studies (GWAS)



82

## GWAS: Disease association maps

Irritable Bowel syndrome



E S. Lander. Nature **470**, 187–197 (2011) doi:10.1038/nature09792

=> Thérapie génique ?

nature

83

Un grand merci à vous !

84