

# **Chapitre 3: Génome humain et empreintes génétiques**

# Plan du cours

## **I- Génome humain**

**1- Caractéristiques généraux du génome humain**

**2- exploitation du génome humain**

## **II- Empreinte génétique**

**1- support d'une empreinte génétique**

**É-techniques d'un typage**

**3- exploitation de l'empreinte génétique**

# I- Génome humain

## 1- Caractéristiques généraux

Génome humain= l'ensemble de l'information génétique porté pour l'ADN sur nos 23 paires de chromosomes

### -Notion de loci et locus

Un locus ( correspond à un fragment séquentiel invariant (position fixe d'un gène ou d'un marqueur génétique ) sur un chromosome

-Les gènes d'un **locus** donné agissent sur un caractère précis

-Les régions d'un locus peuvent être visualisées et déterminées (microscope saufistiqué) par un modèle standart de bandes claires et sombres obtenues après techniques de coloration



#### • Bandes G

Déprotéinisation enzymatique ou chimique ménagée + giemsa

Extrémités claires

ADN riche en paires A – T

#### • Bandes R (reverse)

Dénaturation par la chaleur ménagée + giemsa

Extrémités foncées

ADN riche en paires G – C



## 1- Caractéristiques généraux

### nomenclature d'un locus

Les coordonnés d'un locus = paramètres précisant la position exacte de cette séquence

Un locus est déterminé de gauche à droite par plusieurs coordonnées:

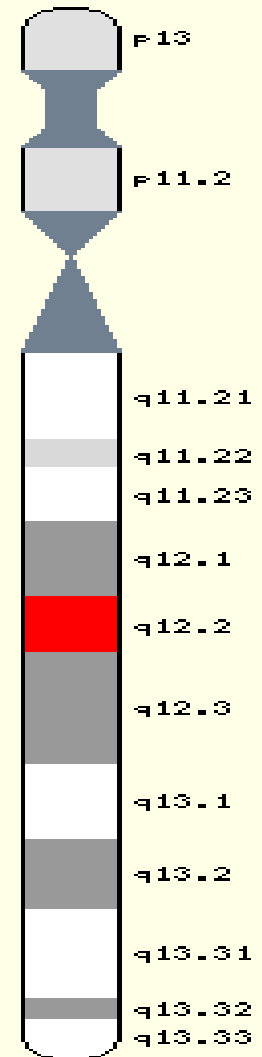
- numéros du chromosome autosomique ou les lettres X,Y pour les chromosomes sexuels
- lettre p (petit bras) ou lettre q (grand bras)
- deux chiffres successifs notifiant la région et la bande
- il existe parfois un point de suivi d'un ou de deux chiffres indiquant la sous bande

### Exemples

-le gène ABO: 9q34

-le locus: 22q12.2.

Chromosome 22



# I- Génome humain

## Chromosomes humains

Un caryotype humain normal doit contenir 46 chromosomes (22 paires d'autosomes et la paire de gonosomes XX ou XY).

Le chromosome est soit métacentrique, soit submétacentrique, ou acrocentrique

### A: Constrictions

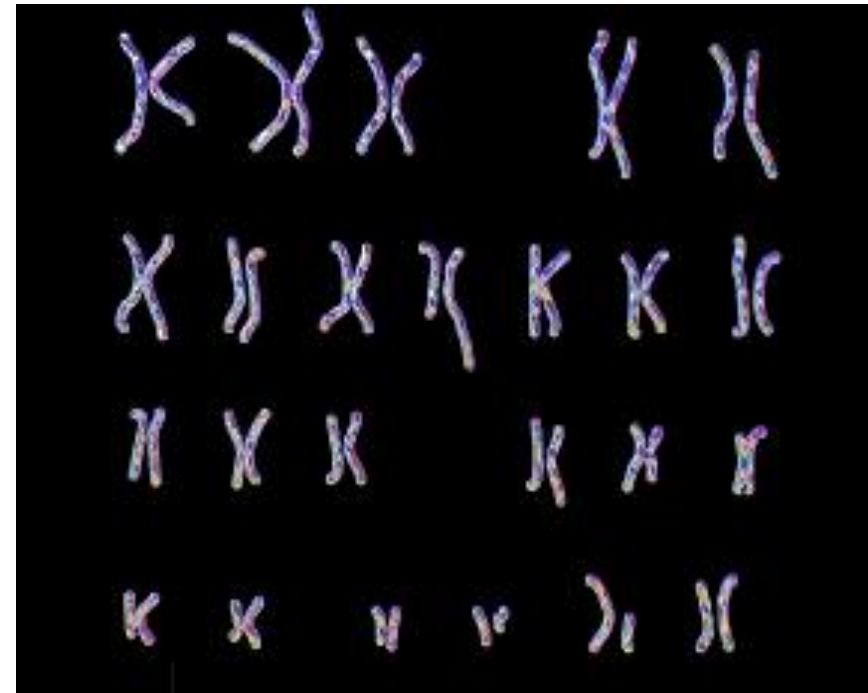


étranglements de la molécule d'ADN (ADN hautement répétitifs constituées par de l'hétérochromatine constitutive)

**Constrictions primaires** : ce sont les centromères.

**Constrictions secondaires** : retrouvées au niveau des bras (bras courts) de certains chromosomes acrocentriques(en particulier sur les chromosomes 1, 9, 16 et Y)

**NB/ les constrictions primaires et secondaires représente 10% du génome humain.**



## Chromosomes humains

### B-Centromère



- constriction primaire de tous les chromosomes mitotiques
- lié au kinétochore qui émet des microtubules sur lequel s'insèrent les fibres du fuseau lors de la métaphase
- Index centromérique =  $p/(p+q)$  → type de chromosome

### C. ADN satellites

Il existe plusieurs types d'ADN satellites

#### L'ADN $\alpha$ satellite

motif répété de 170pb situé sur toutes les paires chromosomiques (région centromérique).

#### L'ADN $\beta$ satellite

motif répété plus court localisé dans les régions péri-centromérique des chromosomes 1, 3, 9 et Y et sur les bras courts des chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22).

#### L'ADN sat 1 et 2

répartis sur de nombreux chromosomes.

#### L'ADN sat 3,

retrouvé sur les régions centromériques et hétérochromatiques des chromosomes 1, 9, 16 et Y

**NB: Le nombre de répétition de ces ADNs varie selon les individus**

# I- Génome humain

## Chromosomes humains

### D- Télomères

régions sont constituées d'une séquence de 6pb « 5' TTAGGG 3' » répétée sur une longueur de 2 à 30 kb, situées aux extrémités des chromatides.

- à chaque nouvelle division, les télomères se raccourcissent. → La cellule cesse ses divisions et meurt lorsque ses télomères ont disparu

### E- Régions non codantes

La taille du génome est proportionnel de la taille des régions non codantes (régions répétitives)  
-les exons représentent 1,5 % de la taille totale du génome

#### Introns

26% du  
génom  
humain

Pseudogènes  
(1,5%)

Répétitions en  
tendemes (5%)

Répétitions en  
dispersées (45%)

Hétérochromatine  
(10%)

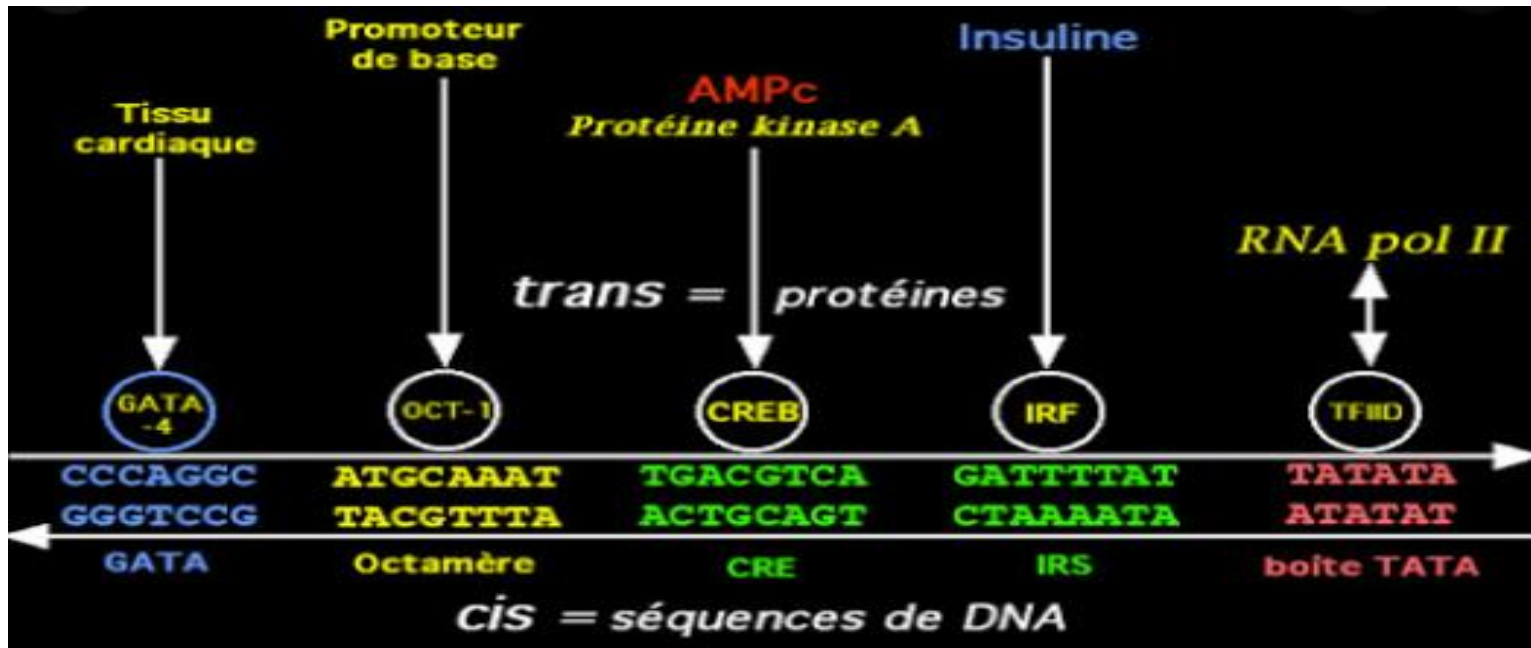
Autres régions  
non codantes  
(11%)

Remarque: -le cytochrome C possède plusieurs pseudo gènes en plus du gène fonctionnel

# Chromosomes humains

## F- Segments cis-regulateurs

- Situés dans 98,5% d'ADN non codant
- la plus longue distance entre un gène et un segment cis-regulateurs est de 4500pb
- certains gènes sont régulés par les mêmes segments alors que d'autres sont activés indépendamment dans plusieurs tissus

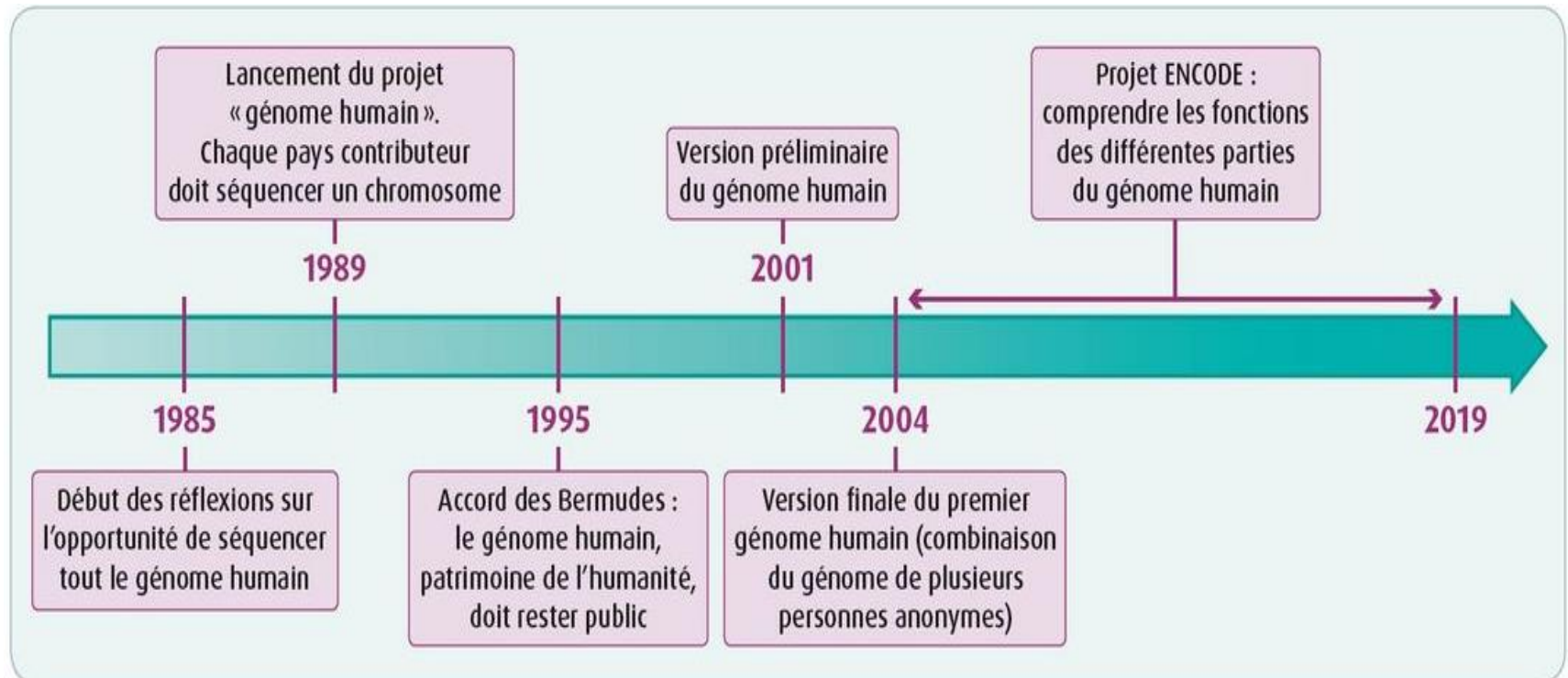




## 2-Séquençage du génome humain

### A- historique du séquençage

- fin 2000, première séquence du génome humain sans annotation
- 2003, seuls les séquences de 7 chromosomes sont complètement annotés
- 2004 séquençage complet du génome et démarrage du projet pour comprendre les fonctions des différents parties du génome humain



# I- Génome humain

## 2-Séquençage du génome humain

### B- exploitations du séquençage du genome humain

(diverses exemples):

diversité génétique  
des êtres humains

L'histoire de l'humanité

**Production des  
puces a ADN**  
pour études  
transcriptomiques  
au dela de celles du  
génome

Localisation de  
nouveaux gènes

Identification des individus  
(catastrophes, seisme, feux.....)

Diagnostic des  
maladies génétiques  
prénatales ou post-natales  
et prédisposition

Criminologie  
(identifier ou  
innocenter un  
individu)

Tests de paternité  
(Problèmes d'héritage)

# I- Génome humain

## B- exploitations du séquençage du genome humain

### 1-Diversité génétique des êtres humains

#### La diversité humaine lue dans les génomes

*Les SNP constituent les différences génétiques principales entre chaque 2 individus (0,1%) et entre les allèles d'un même gène.*

*- parfois associés à la diversité phénotypique entre populations ou individus (couleur des yeux, des cheveux, de la peau), une différence de sensibilité à des maladies et aux médicaments.*

**Exemple: Quelques SNP du gène *MLH1*, impliqués dans certains cancers (colon).**

Chromosome	Code du SNP	Position sur le chromosome en nombre de base	Base la plus fréquente	Base modifiée pour ce SNP	Associé à
3	rs1800734	36 993 455	G	A	Cancer colorectal
3	rs1540354	37 002 998	T	A	Risque plus élevé de mortalité du cancer du foie
3	rs1799977	37 012 077	A	G	Cancer colorectal et de la prostate

# I- Génome humain

## B- exploitations du séquençage du genome humain

### 2-L'histoire de l'humanité

#### Différentes espèces du genre Homo

Homme moderne



***Homo sapiens***

*(Homme d'aujourd'hui)*

L'Homme de Néandertal,  
ou Néandertalien,



***Homo neanderthalensis***

*(30.000 ans avant le présent)*

Mâle: 1,6 – 1,7 m (Adulte),

Femelle: 1,5 – 1,6 m (Adulte)

L'Homme de Denisova,  
ou Dénisovien,



***Homo denisovensis***

*30 000 à 125 000 ans*

# I- Génome humain

## B- exploitations du séquençage du genome humain

### Découverte de nouvelles homo-especes

#### Découverte de l'homme Néandertal

Génome Néandertal  $\neq$  génome  
*Homo sapiens*

Le premier échantillon de l'homme de Néandertal.

-1856, un fragment de crâne est découvert en Allemagne

-découverte des ossements équivalents dans de nombreuses régions d'Eurasie

-En 2014, le génome complet de Néandertal est séquencé partir de l'échantillon de 1856



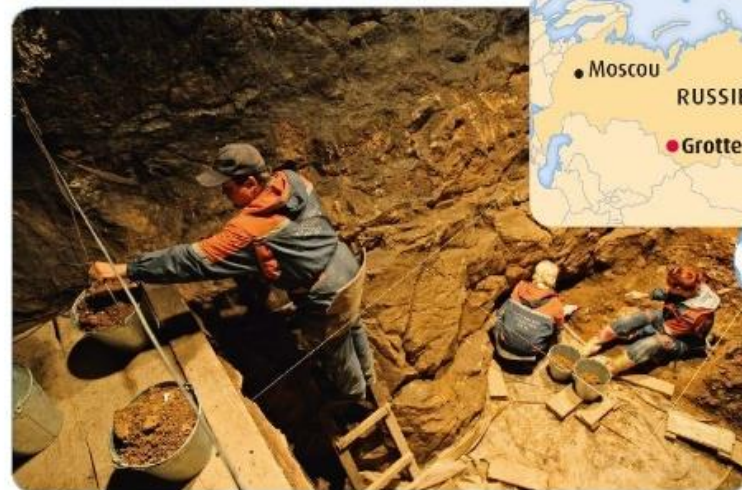
#### Découverte de l'homme Denisovien

Génome Denisovien  $\neq$  Génome Néandertal  
génome *Homo sapiens*

L'analyse du genome de petits fragments d'os et des dents (trouvés

Dans une grotte de l'Altai, riche en fossiles de Néandertal a montré la présence d'un autre genome

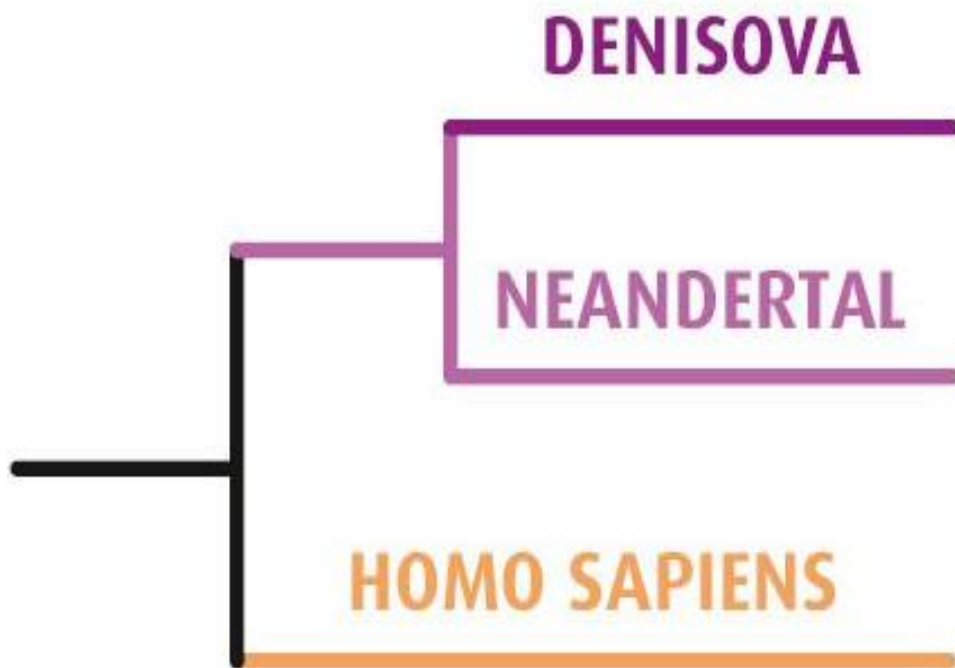
**Ces humains appelés Denisoviens, se sont reproduits avec *Homo sapiens*.**



# I- Génome humain

## B- exploitations du séquençage du genome humain

### Découverte de nouvelles homo-especes



#### Remarque:

actuellement dans l'histoire évolutive de la lignée humaine, 12 espèces classées du plus moderne au plus ancien selon les dates des fossiles retrouvés jusqu'à présent)

- Homo Sapiens, appelé "homme moderne", seule espèce encore en vie depuis - 300 000 ans.

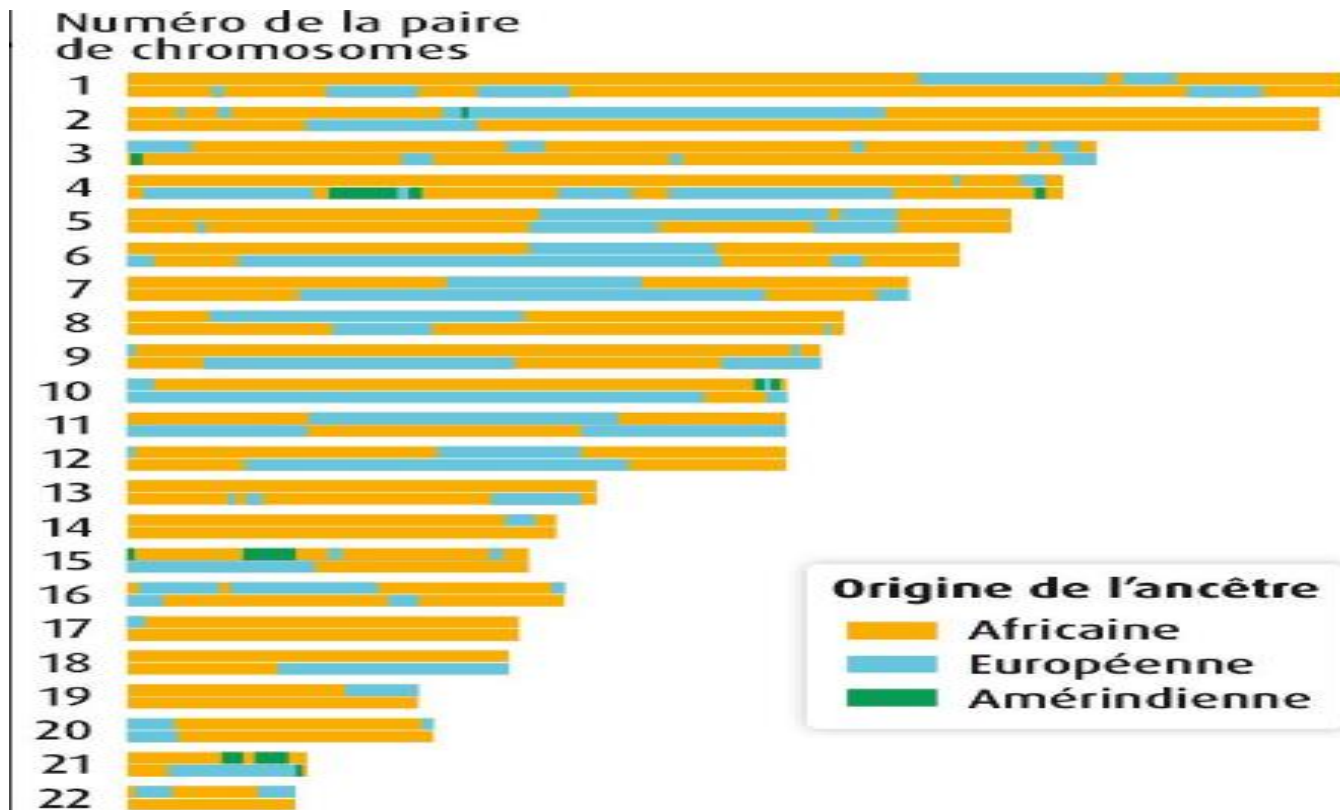
Arbre phylogénétique de trois espèces homo

# I- Génome humain

## B- exploitations du séquençage du genome humain

### Découverte des contributions génétiques au génome d'une personne afro-américaine des États-Unis.

- Les SNP permettent de suivre la transmission des fragments d'ADN d'une génération à l'autre.
- Certains ensembles de SNP sont caractéristiques des populations européennes, africaines ou amérindiennes.



# I- Génome humain

## B- exploitations du séquençage du génome humain

### 3-Diagnostique des maladies génétiques

-Chez l'homme, l'analyse du génome est très avancée puisqu'on connaît à ce jour plus de 5 000 marqueurs génétiques.

-La carte génétique met notamment en évidence les liaisons génétiques entre ces marqueurs et des gènes intervenant dans les maladies héréditaires.

-Localisation sur les chromosomes de certains gènes dont les mutations, associées ou non à d'autres mutations et mécanismes, sont impliquées dans l'apparition, l'évolution et la gravité de certaines maladies.

**Les SNP**  
(Single Nucleotide Polymorphism)

**Diversité des individus**  
(0,1% de variation entre 2 individus)



**LES MUTATIONS /POLYMORPHISMES/ VARIATIONS DE SEQUENCE DU GENOME HUMAIN**



**Pathologies**  
(mutation SNP si Fréquence >1% dans la population)



# I- Génome humain

## B- exploitations du séquençage du génome humain

### Diagnostic des maladies génétiques

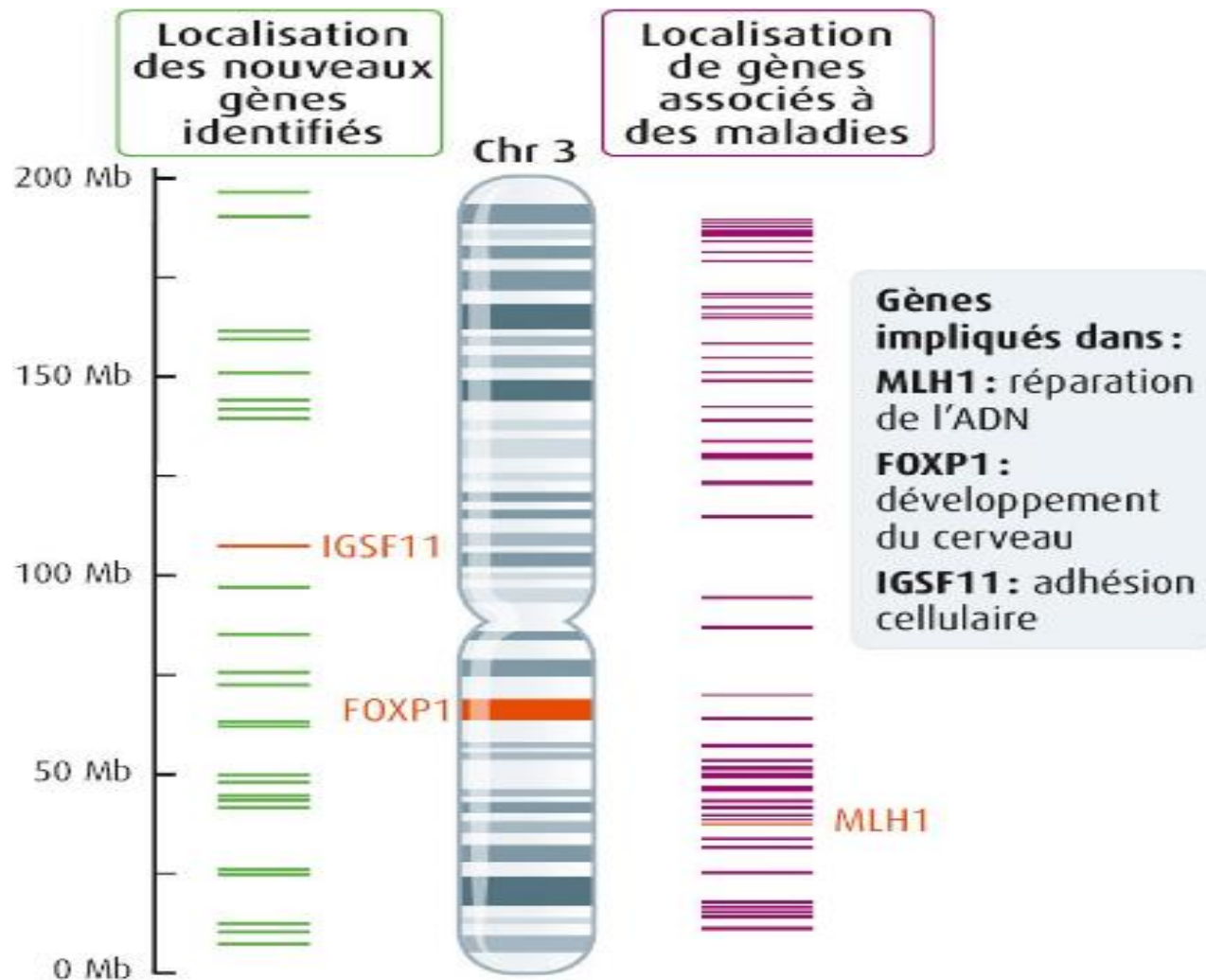
Localisation sur les chromosomes de certains gènes dont les mutations donne des maladies

<b>Chromosome 1</b>	<b>Chromosome 2</b>	<b>Chromosome 3</b>
Cataracte congénitale	Glaucome congénital	Prédisposition à la schizophrénie
Maladie de Charcot (atrophie musculaire progressive)	Cancer du côlon (forme non polyposique)	Cancer du côlon (forme non polyposique)
Maladie de Charcot (atrophie musculaire progressive)	Gène freinant la croissance musculaire	Cécité nocturne congénitale stationnaire
Maladie de Charcot (atrophie musculaire progressive)	Prédisposition au diabète sucré insulino-dépendant	Cancer familial du rein
Facteur rhésus	Cataracte congénitale dominante	Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn)
Surdité de perception dominante	Diabète sucré non insulino-dépendant	Surdité de perception récessive
Prédisposition au cancer du poumon à petites cellules	Cécité nocturne congénitale	Alcaptonurie (première maladie métabolique décrite)
Prédisposition au cancer de la prostate		Obésité sévère
Urticaire familial au froid		Intolérance au saccharose
Glaucome primaire à angle ouvert (forme précoce)		
Maladie d'Alzheimer		
Susceptibilité à la dyslexie		

# I- Génome humain

## B- exploitations du séquençage du génome humain

### 4- Localisation des nouveaux gènes identifiés

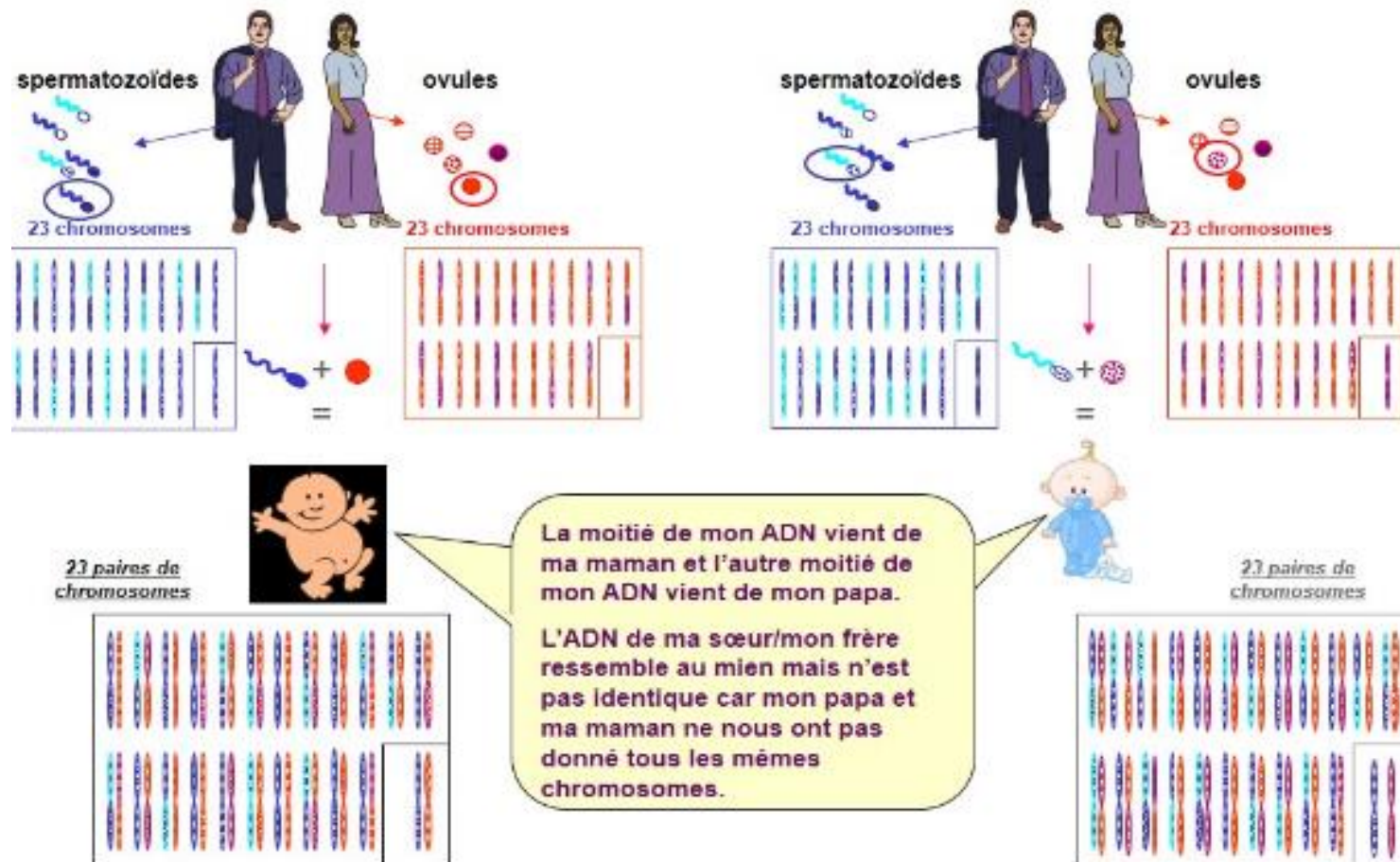


# I- Génome humain

## B- exploitations du séquençage du génome humain

### 5-Détermination du lien de parenté

Test ADN → Diagnostic de Paternité – Autre lien



# I- Génome humain

## B- exploitations du séquençage du génome humain

### Détermination du lien de parenté

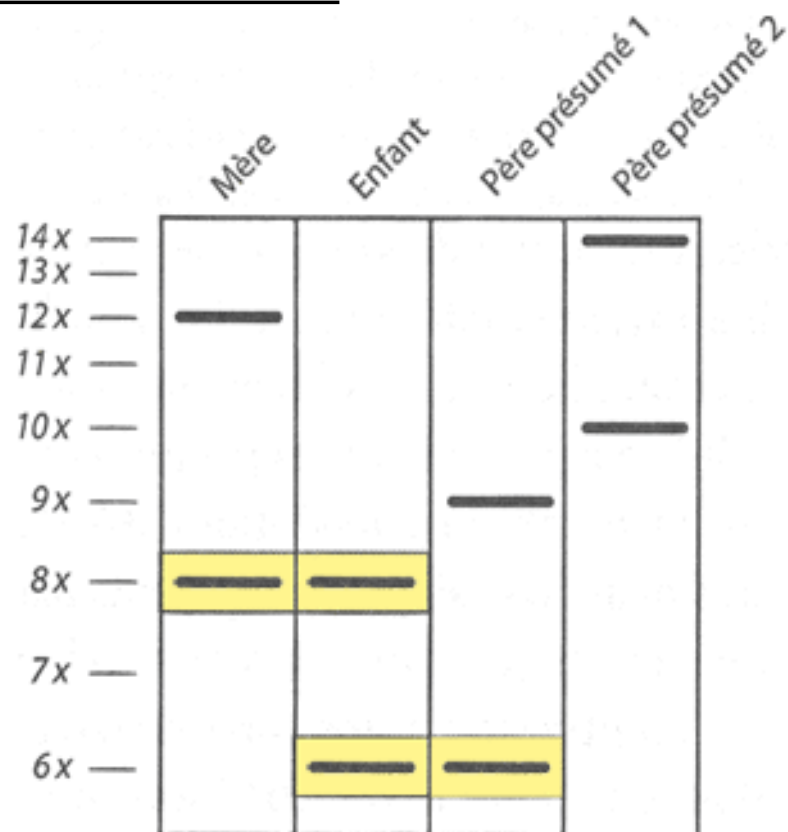
#### Exemples de résultats obtenus

Exemple d'un profil d'ADN\* :

Marqueur STR	Échantillon	
TH01	8	9,3
D7S820	8	12
D8S1179	13	13
FGA	20	25
D3S1358	17	18
vWA	15	15
D18S51	13	12
D5S818	9	11
PentaD	11	12
TPOX	6	6

Dans cette colonne, on représente les régions d'ADN (marqueurs STR ou loci) analysées.

On a deux allèles dans chaque région. Les allèles sont représentés avec des numéros qui indiquent combien de fois une séquence spécifique d'ADN se répète.



# **II- Empreinte génétique**

# Empreinte génétique

(profil génétique, typage d'un individu)



résultat d'une analyse génétique, qui permet à chaque être humain d'être génétiquement unique.

**Principe:** Comparaison des séquences répétées en tandem (marqueurs génétiques), dont le nombre de répétitions est variable suivant les individus.

L'analyse du nombre de répétitions de plusieurs régions chromosomiques distinctes



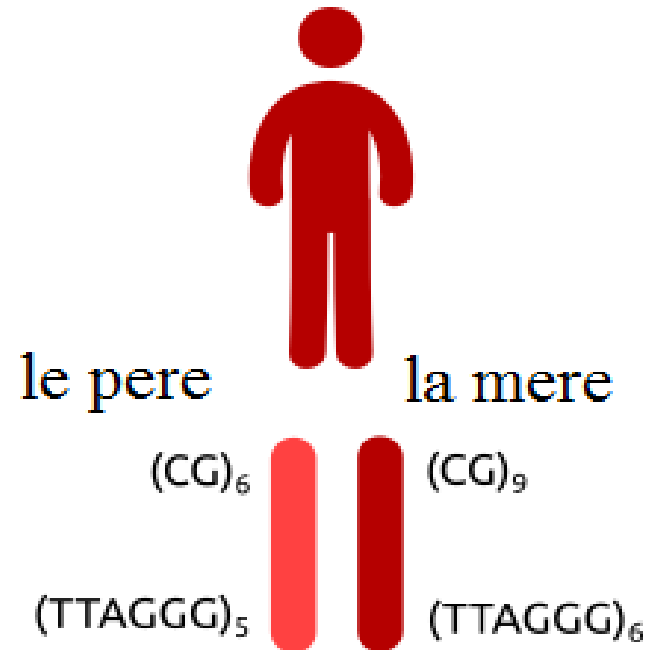
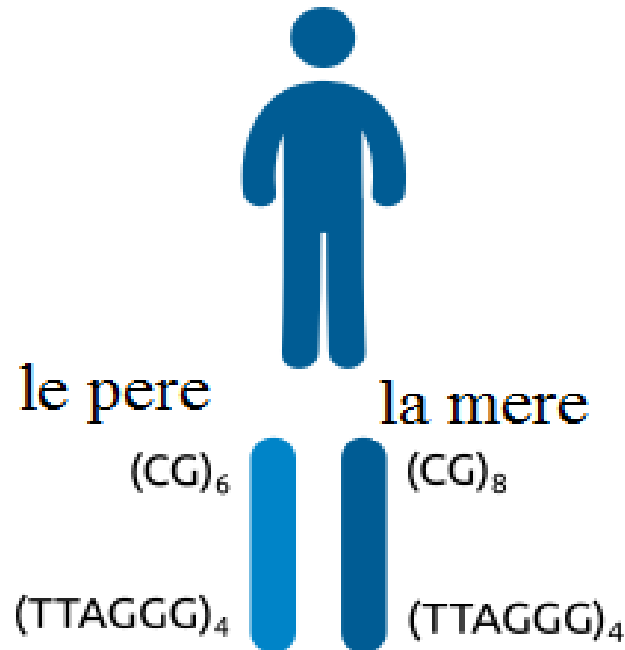
permet de déterminer avec certitude que deux profils génétiques sont identiques ou différents (le risque d'erreur est de 1 sur 100 milliards).

NB: Actuellement le processus est automatisé et informatisé, ➡ permet de comparer facilement deux individus, ou de rechercher dans les fichiers un individu possédant le même profil génétique.

# Support d'une empreinte génétique



L'empreinte génétique d'un individu repose sur la détermination du polymorphisme existant dans son génome



# Support d'une empreinte génétique polymorphisme existant dans le génome



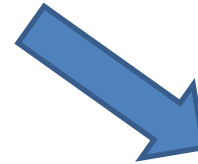
## Polymorphisme de l'ADN nucléaire



- Plus de 95% de l'ADN nucléaire
- non codantes
- fonction précise inconnue



Servent pour le typage de l'individu



## Polymorphisme de l'ADN mitochondriale



Présence de **2 régions hypervariable**  
(en composition de nucléotides)



- haute résistance de la mitochondrie  
(50genomes mitochondriaux=1gene nucléaire  
(traces anciennes ou fortement dégradés
- expertise des tissus dépourvus d'ADN nucléaire  
(tige de cheveux)



## Utilisation du polymorphisme de l'ADN nucléaire



### Motifs répétés en tandem

(« noyaux », « motifs » ou encore « unités de répétition »)

(10 % du génome humain)



Centromère



à proximité de gènes codants



télomère

Noyau : 2 bases

CG

(CG)<sub>6</sub>

CGCGCGCGCGCG

Noyau : 6 bases

TTAGGG

(TTAGGG)<sub>4</sub>

TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG

# Utilisation du polymorphisme de l'ADN nucléaire



## Motifs répétés en tandem

une modification du nombre de répétitions peut alors entraîner des répercussions cliniques. L'exemple type est la [maladie de Huntington](#). (atteinte neurodégénérative héréditaire = une expansion de triplets CAG supérieure à 30 dans le gène HTT de l'[huntingtine](#)).



**Mini satellites ou VNTR**  
(Variable number of Tandem Repeats)



Séquences de 9-80

bases

Remarque: mais parmi des centaines des microsatellites qui existent seulement

-qui sont aisément **amplifiables**

-qui présentent **un fort taux d'hétérozygotie**

sont les plus appliquées

**Microsatellites ou STR**  
(Short Tandem Repeats)

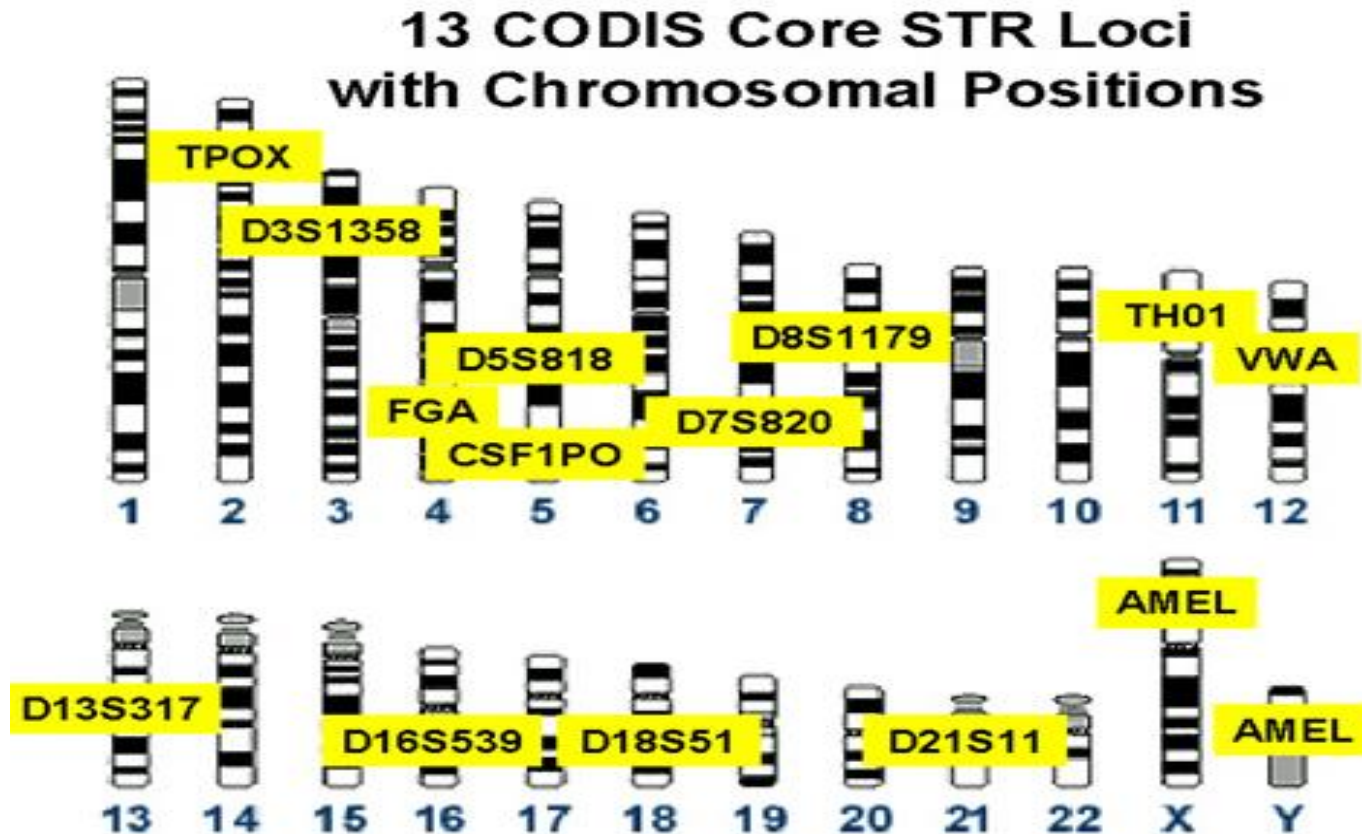


Séquences de 2-5 bases

# Utilisation du polymorphisme de l'ADN nucléaire



## Microsatellites ou STR (Short Tandem Repeats)



## Techniques pour typage d'un individu

### Amplification des STR (sélectionnées)

Techniques basées sur hybridation moléculaire (southern blot)  
-sondes (multilocus ou monolocus)  
-deux allèles de chaque locus

RFLP  
(polymorphisme de longueur de fragments de digestion)

Séquençage  
-très difficile  
-ADN mitochondrial  
-mitotype= détermination d'environ 700 nucléotides  
-exclusion (plus de 3 nucléotides différents entre 2 ADN)

Comparaison avec les données références présentes ( la banque de données)  
-nombre de répétition  
-homozygote ou hétérozygote

typage d'un individu

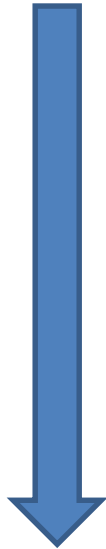
**Remarque:** à un individu est associée une combinaison unique  $\longrightarrow$  Une palette de 13 loci (autosomiques) + 2 loci (sexuels)  $\longrightarrow$  profil génétique (typage)

## Exploitation des empreintes génétiques



### Criminalistique

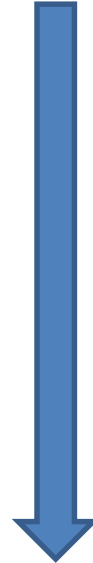
Identifier ou innocenter  
des suspects



Identifier les restes humains  
(Lors des catastrophes)

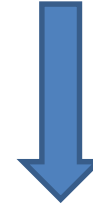
-Séismes

--accidents.....



### Maladies génétiques

(cas de maladie de Huntington).



Tests de paternité

**Merci**