



Apport du séquençage du génome humain à la toxicologie: Toxicogénomique

Jean-Louis Bergé-Lefranc

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

Human Genome Projet : détermination de la séquence nucléotidique du génome humain

- 1) Le niveau de variabilité de séquences est très important.
- 2) Une faible partie (moins de 5%) du matériel génétique est codante.
- 3) Seulement 30 000 gènes

1) Variabilité génétique dans l'espèce humaine:

Taille d'un génome haploïde: 3×10^9 paires de bases.

Présences de répétitions polymorphes.

Variation de séquence: 200 à 2000 paires de bases.

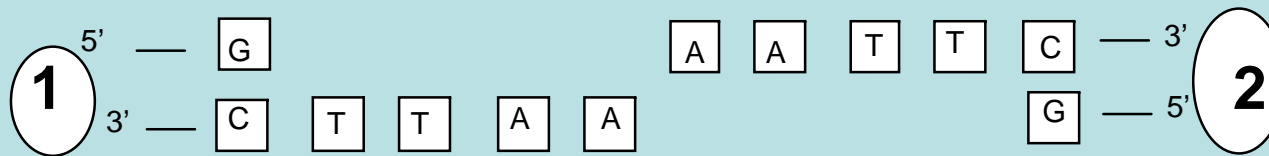
La notion de variabilité de séquences de l'ADN est très ancienne

Premières descriptions dans les années 1980:

Les RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphisme

Enzymes de restriction

CUT: acggatcaGAATTCgtgtgtatta



UNCUT: acggatcaGACTTCgtgtgtatta

Les RFLP sont transmis héréditairement
selon le mode mendélien

Ils ne sont pas associés à une pathologie
Ils sont le reflet de la diversité des êtres vivants

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

MUTATIONS ET POLYMORPHISMES

Les mutations des gènes codant les produits de réparation de l'ADN sont associés à des pathologies cancéreuses

BRCA1, BRCA2: Cancer sein
ovaire

Gènes FAN: anémie de Fanconi

Gènes XP: xéoderma pigmentosum

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

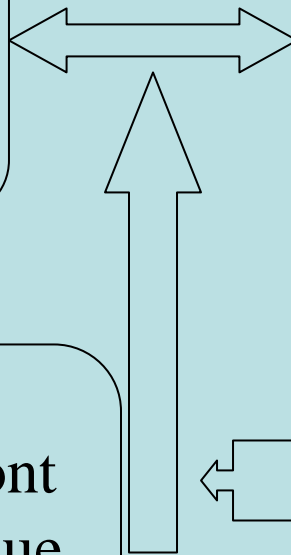
Peut on opposer RFLP et mutation?

Polymorphismes:
Diversité
Absence de pathologie

Mutation: Pathologie
Mutation du gène β -globine
Drépanocytose

En cancérologie:
Moins de 5% des cancers ont
une origine génétique connue.
Origine pluri-factorielles dans
La majorité des cas

Gènes de susceptibilité



Les informations
De biologie
moléculaire
Sont centralisées
Sur un serveur:
NCBI

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

Le séquençage des génomes complexes a révélé le haut niveau de variations de séquences appelées:
SNP: Single Nucléotide Polymorphismes

-Elles peuvent siéger à différents endroits du génome

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

Les associations significatives SNP/exposition
sont centralisées sur un certain nombre de
serveurs

<http://www.genome.utah.edu>



About

Sponsored by The
[National Institute of Environmental Health Sciences](#)
Developed by The
[University of Utah Genome Center Contact Us](#)

This [Environmental Genome Project](#) web resource integrates gene, sequence and polymorphism data into individually annotated gene models. The human genes included are related to DNA repair, cell cycle control, cell signaling, cell division, homeostasis and metabolism, and are thought to play a role in susceptibility to environmental exposure.

Dispositifs commerciaux

L'analyse des SNPs des gènes impliqués dans la réaction de détoxification permet d'évaluer la réactivité aux thérapeutiques qui nécessitent une étape de bio activation

Analyse des SNPs des cytochromes (en particulier: CYP2D6)

Analyse des SNP des MDR (canaux membranaires d'élimination)

Permet une analyse précise des capacités de métabolisation d'un individu (notions anciennes de: « poor metaboliser » ou « extensive metaboliser »)

La PCR (polymerase chain reaction)

Clonage « in vitro »

dénaturation

hybridation




polymérisation

Amplification

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Les sondes d'hybridations permettent le génotypage allélique pendant la réaction PCR

A ou G

-  A/A
-  G/A
-  G/G

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

Bleu: homozygote allèle majoritaire

Rouge: homozygote allèle rare

Jaune: hétérozygote

Gris: indéfini

2) Le génome humain contient environ 30.000 gènes

La détermination de la séquence du génome humain:

Organisation de gènes connus

Présence de gènes groupés en familles multi-géniques

Détermination des homologues de:

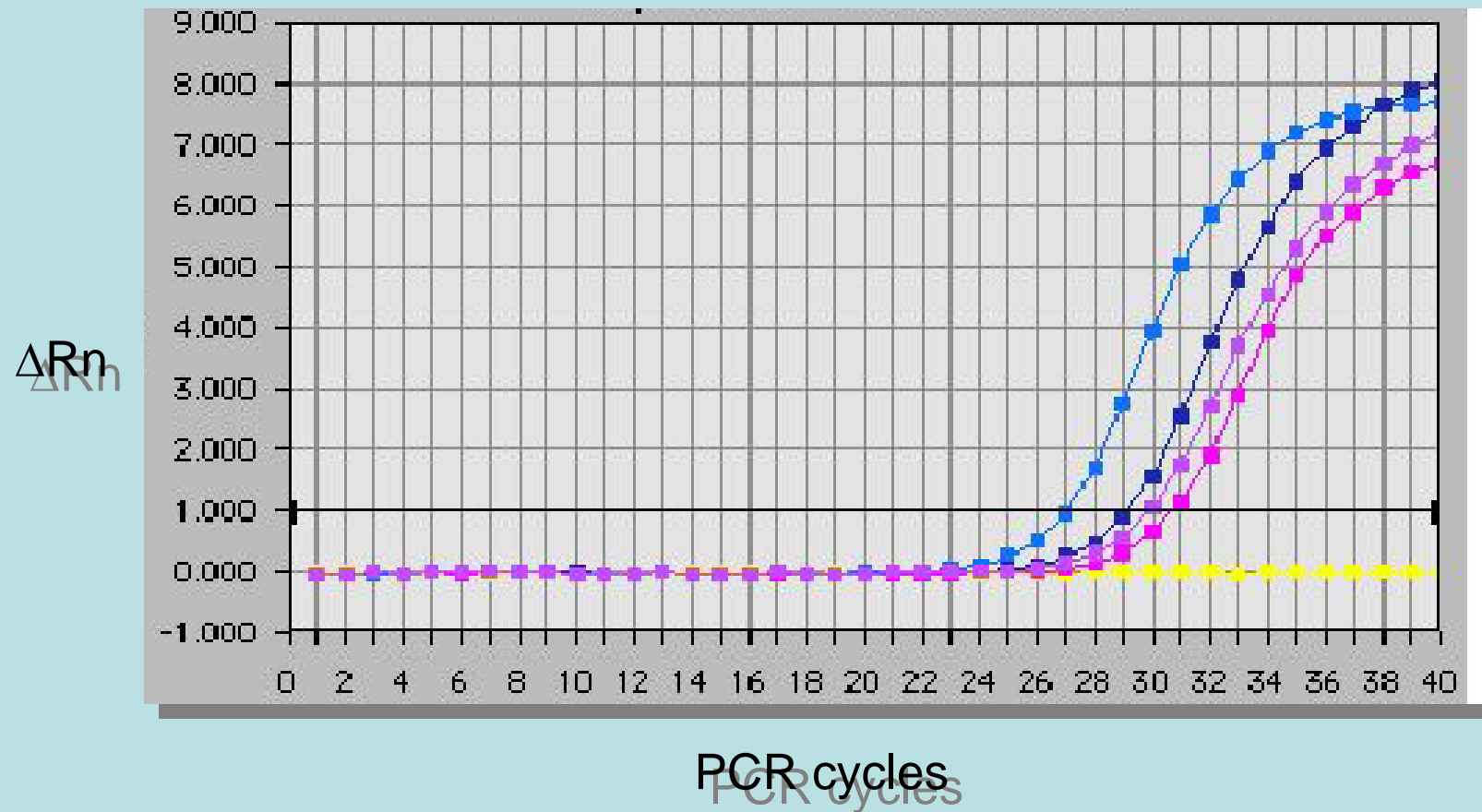
Souris

drosophiles

levure

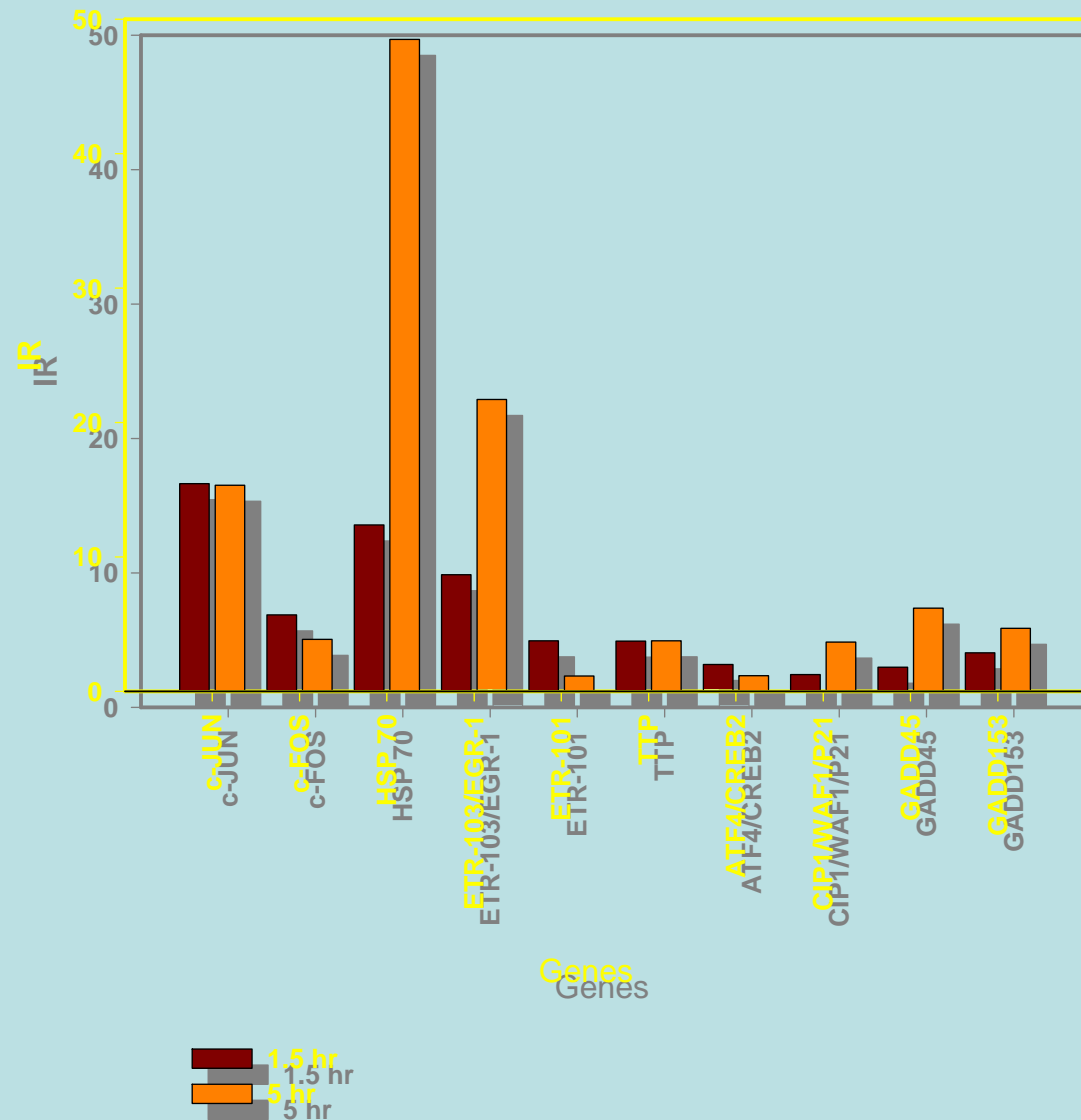
Renseigne sur la fonction des produits
codés par ces gènes

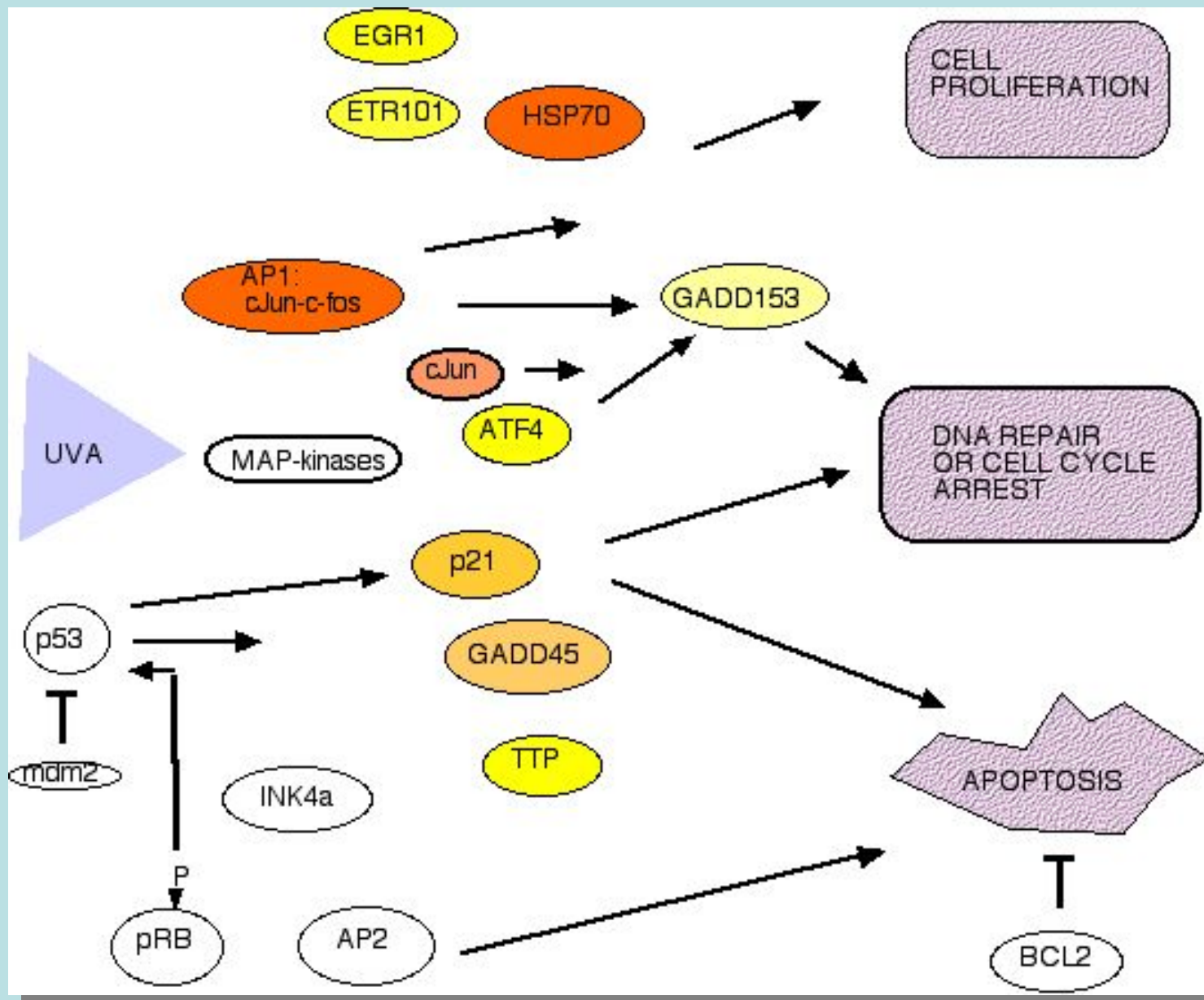
Real-time quantitative RT-PCR



La quantification des ARN messagers permet la mesure de
L'activité transcriptionnelle des gènes

Gene induction 1.5h and 5h after UVA irradiation using quantitative RT-PCR





Les micro arrays (DNA chips ou puce à ADN) permettent
De disposer de séquences des gènes d'un génome entier

dépôts ordonnés sur
Lame de verre
30 000 séquences différentes
Sans redondance

Permet de quantifier
l'expression d'un nombre
important de gène

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

La comparaison des profils
d'expression de gènes
Permettra l'évaluation
de l'effet toxique
par l'étude des régulations
géniques

CONCLUSION

Post génome: période d'exploitation d'une quantité importante de données pour tous.

Place nouvelle des sciences environnementales
En particulier la toxicologie

Nouvelles applications médicales en thérapeutique
Quelle utilisation pouvons en faire dans la prévention?

Quelles réponses en prévention:
« Que faire à tel poste »
et pas « Qui, à quel poste »