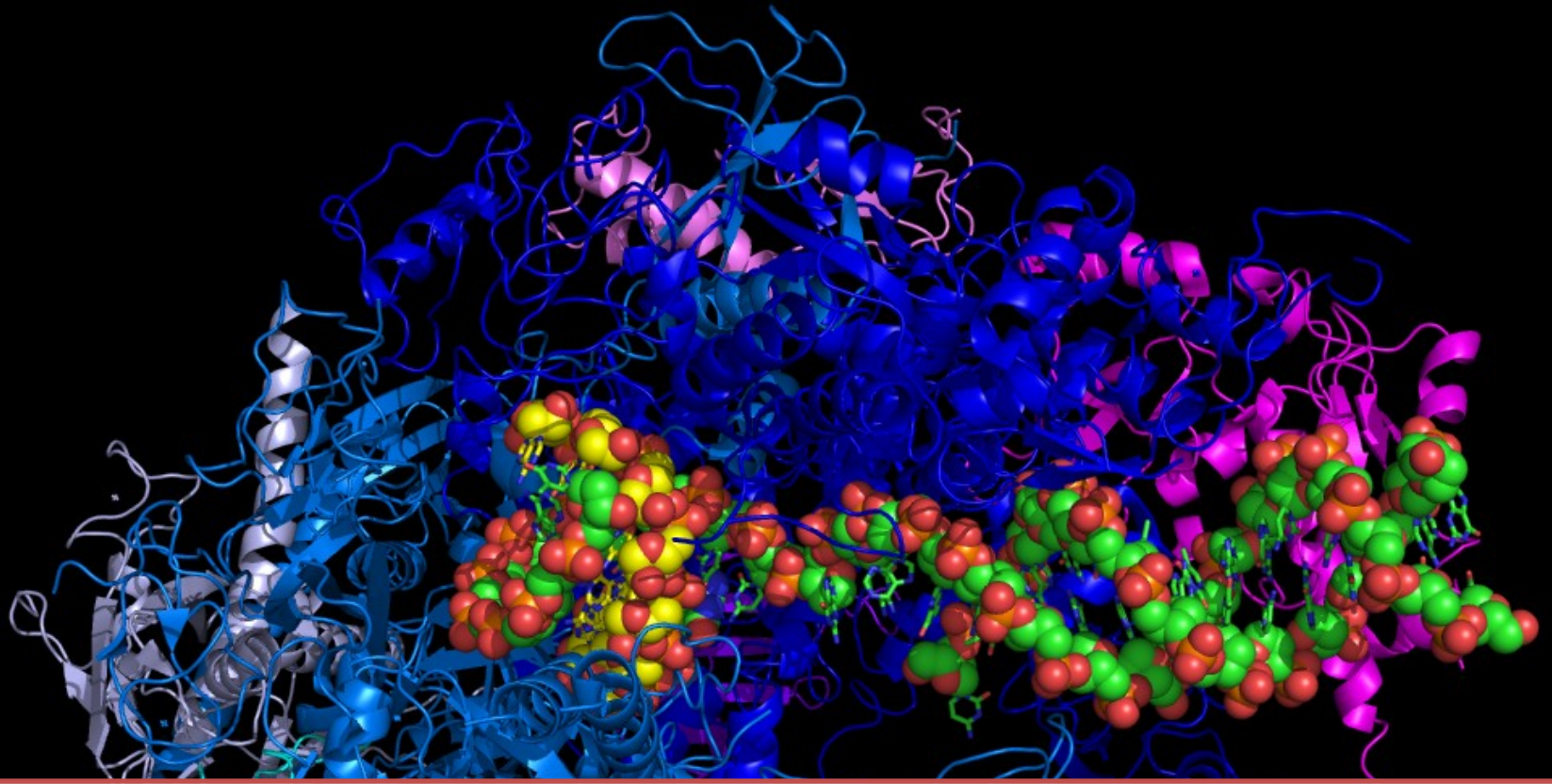




Chapitre 06

L'histoire humaine lue dans son génome

Introduction

Le **génom**e correspond à l'ensemble des séquences codantes et non codantes de l'ADN d'un individu ou d'un ensemble d'individus.

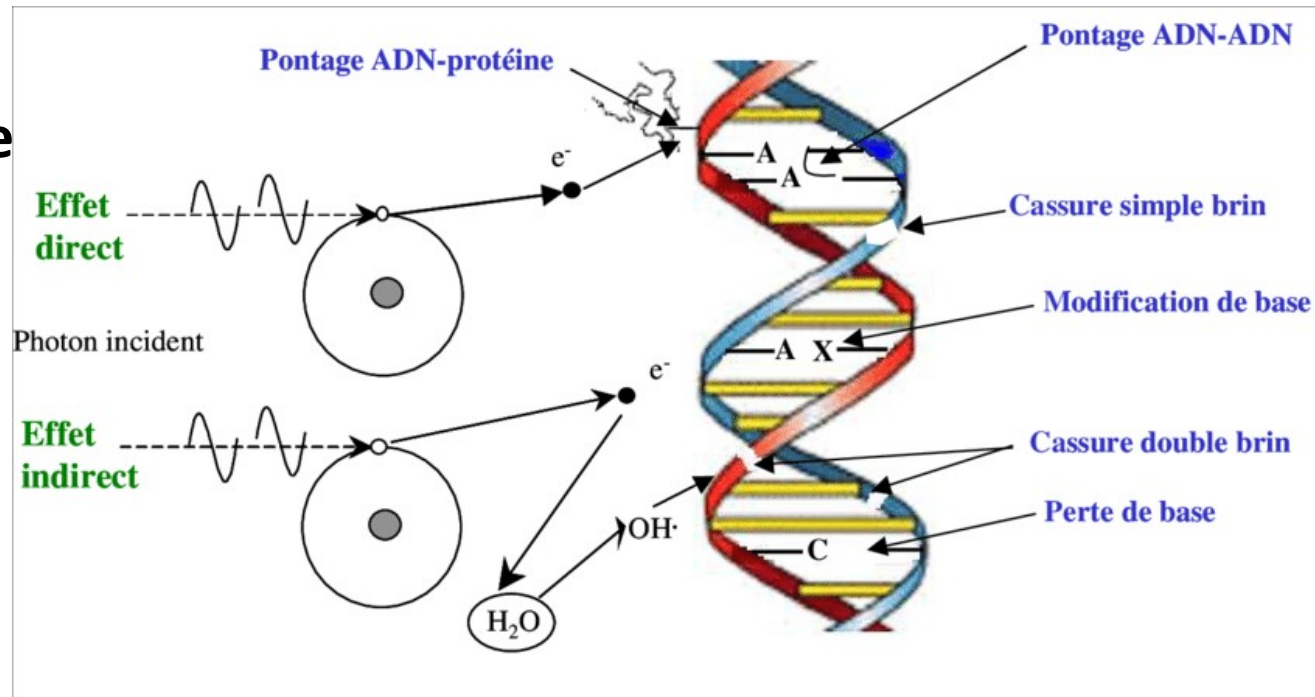
L'étude de ce génome permet de pousser plus loin l'investigation phylogénétique reposant sur les phénotypes des individus.

Notre but est de comprendre comment l'humain utilise les biotechnologies liées à la génétique pour préciser ses savoirs sur notre espèce. [TP09]

I- Transmission des mutations et horloge moléculaire.

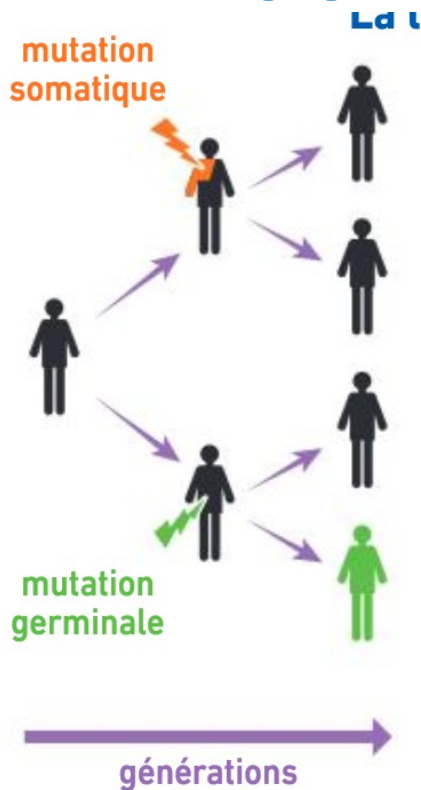
1- L'apparition des différences

La molécule d'**ADN** subit des **lésions de façon aléatoire** qui sont en général éliminées. Cependant, certaines sont **conservées** : c'est ce qu'on appelle une **mutation**.



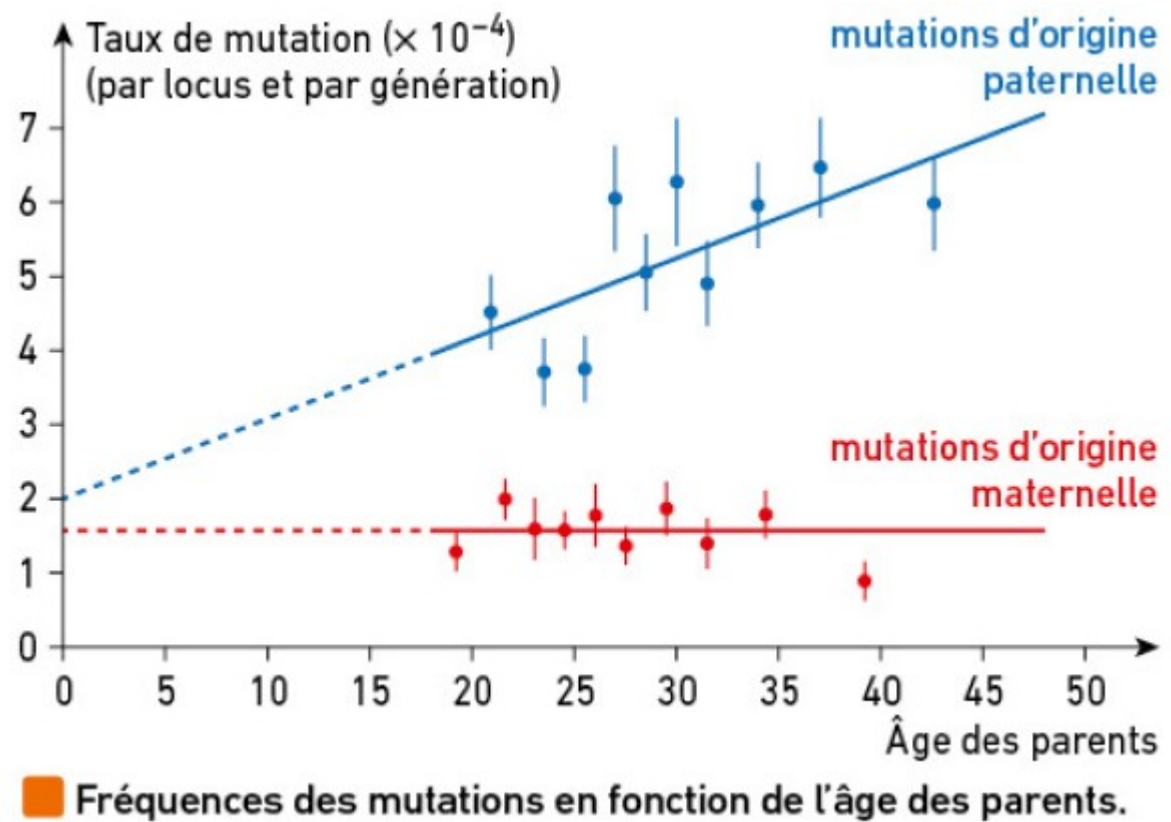
I- Transmission des mutations et horloge moléculaire.

1- L'apparition des différences



Les mutations ne sont transmises que d'une cellule mère aux cellules filles. Si elles touchent des **cellules somatiques**, ces nouvelles séquences d'ADN ne seront conservées que par l'individu mais **pas à sa descendance**: ce sont les **mutations somatiques**.

Si elles touchent des **cellules** reproductrices, ces nouvelles séquences d'ADN **pourront être** transmises par l'individu à sa descendance : ce sont les mutations de la lignée germinale.

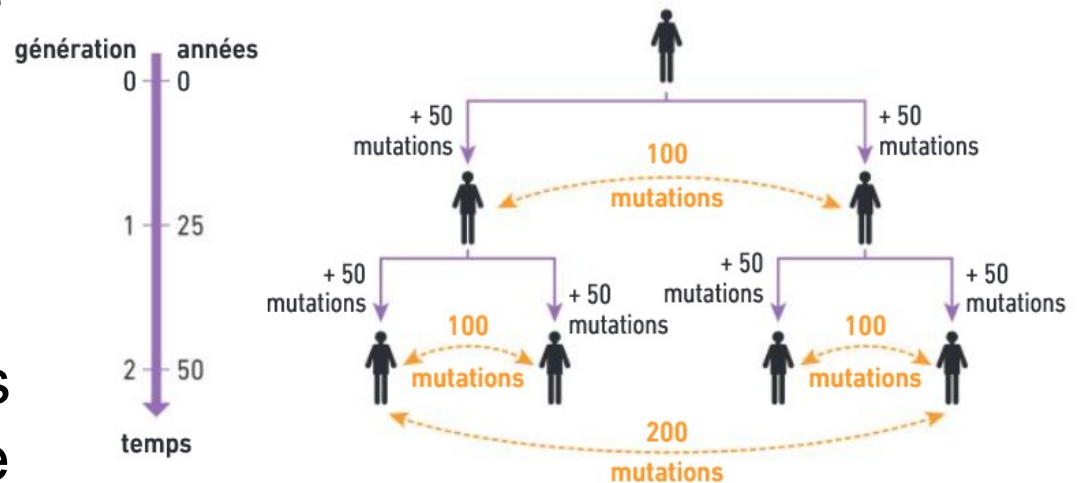


On estime qu'une **cinquantaine de mutations** sont transmises entre chaque **génération**.

I- Transmission des mutations et horloge moléculaire.

2-Des différences qui mesurent le temps de séparation.

Le principe de l'**horloge moléculaire** est d'étudier l'**abondance de différences entre deux génomes** pour **dater la séparation** des lignées auxquelles ils se rattachent. Elle repose sur la fréquence relativement stable d'apparition de mutations entre chaque génération.



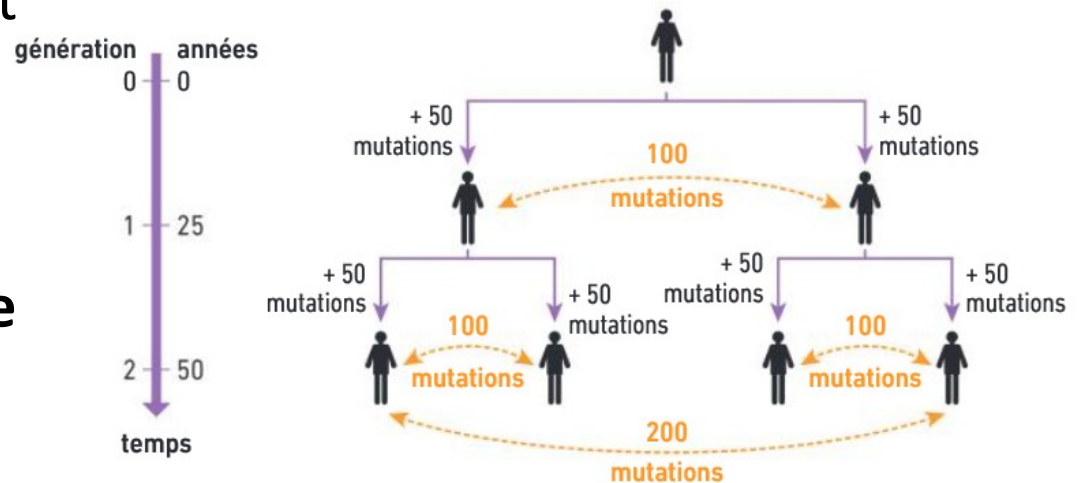
Le principe de l'horloge moléculaire

En évaluant le nombre de mutations qui existent entre le génome ancestral d'un ancêtre commun et deux individus actuels, on peut mesurer leur **distance génétique**.

II- Diversité des génomes et parentés entre les humains.

1- Séquençage du génome humain

L'**empreinte génétique** est une technique simple et rapide qui permet l'identité judiciaire d'un individu. Elle repose sur le **séquençage de 13 site du génome très variables chez l'humain** et permet d'identifier un humain par rapport à un autre.



Le principe de l'horloge moléculaire

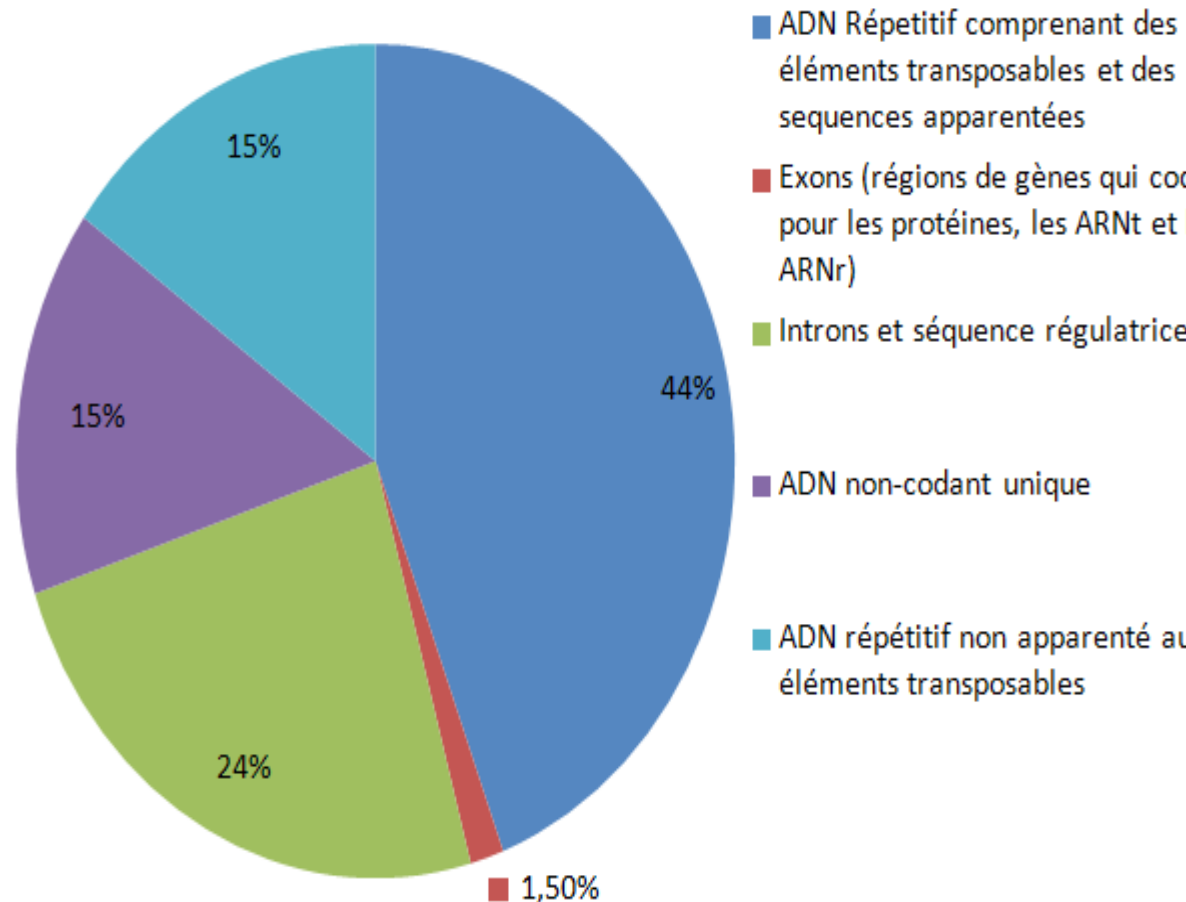
Cependant, cette technique ne donne **pas d'information** sur le génotype de l'individu : c'est à dire **sur les allèles** qu'il possède.

II- Diversité des génomes et parentés entre les humains.

1- Séquençage du génome humain

génome des Homo sapiens a été complètement séquencé en 2004 après 15 ans de collaboration mondiale de plusieurs équipes. Chaque cellule comporte environ **3,10⁹ pdb** dans son génome et compte environ **20 000 gènes** qui n'occupent que **1,5 % du génome**.

Type de séquences d'ADN dans le génome Humain

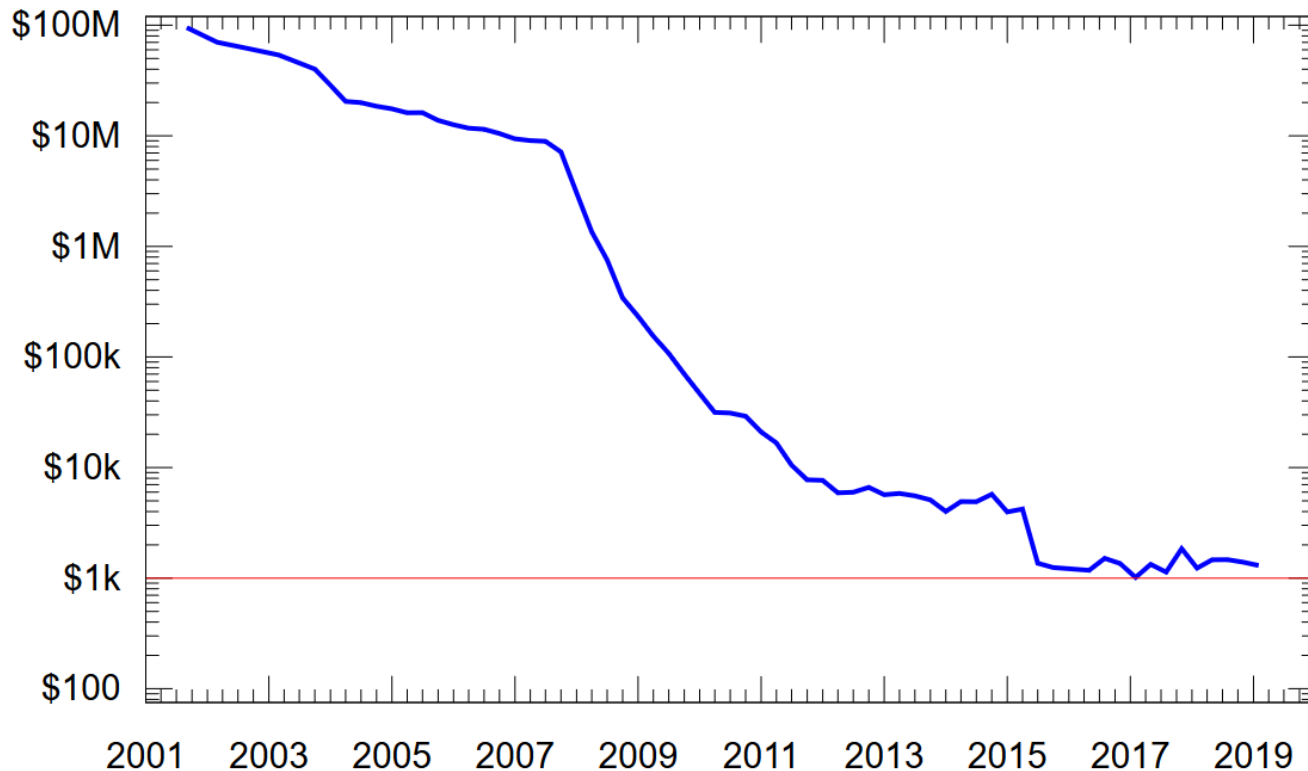


II- Diversité des génomes et parentés entre les humains.

1- Séquençage du génome humain

Depuis, les techniques ne cessent d'**évoluer** et l'on peut à présent **séquencer un génome entier d'un humain en quelques heures** pour un **coût financier dérisoire**!

Coût de séquençage d'un génome humain (USD)



1- Séquençage du génome humain/ Pour réaliser ce séquençage, deux méthodes sont utilisées :

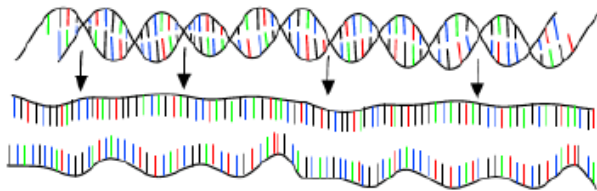
a- PCR + Sanger

PCR : Polymerase Chain Reaction

30 - 40 cycles of 3 steps :

Step 1 : denaturation

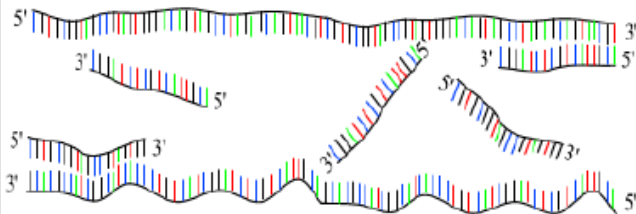
1 minut 94 °C



Step 2 : annealing

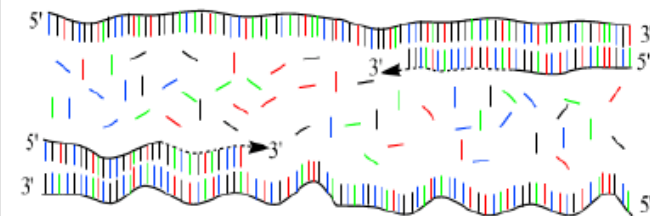
45 seconds 54 °C

forward and reverse primers !!!



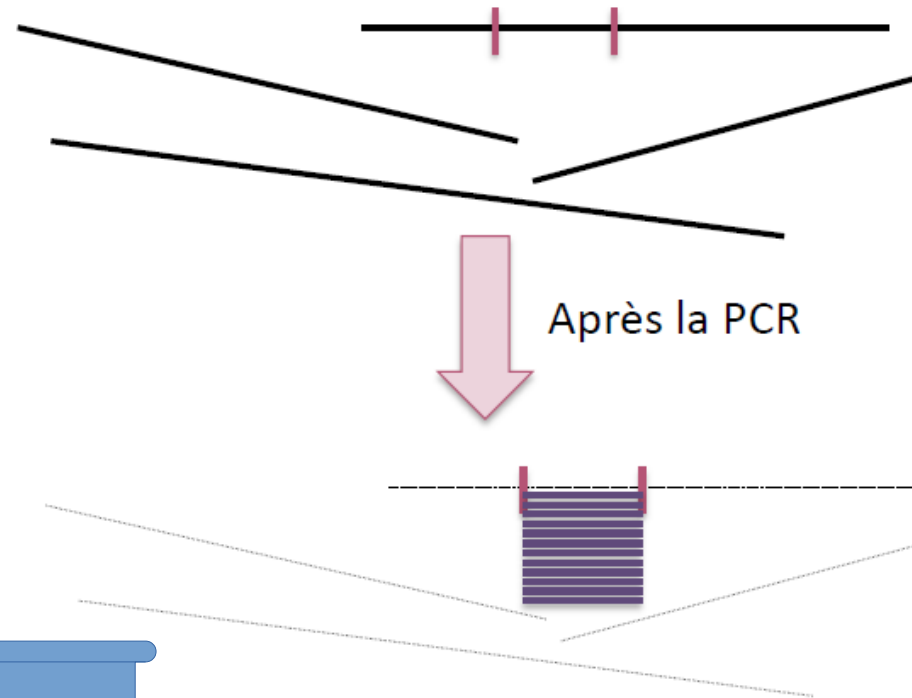
Step 3 : extension

2 minutes 72 °C
only dNTP's



(Andy Vlierstraete 1999)

Le ciblage est permis par l'existence d'amorces complémentaires des bords de la région ciblée.



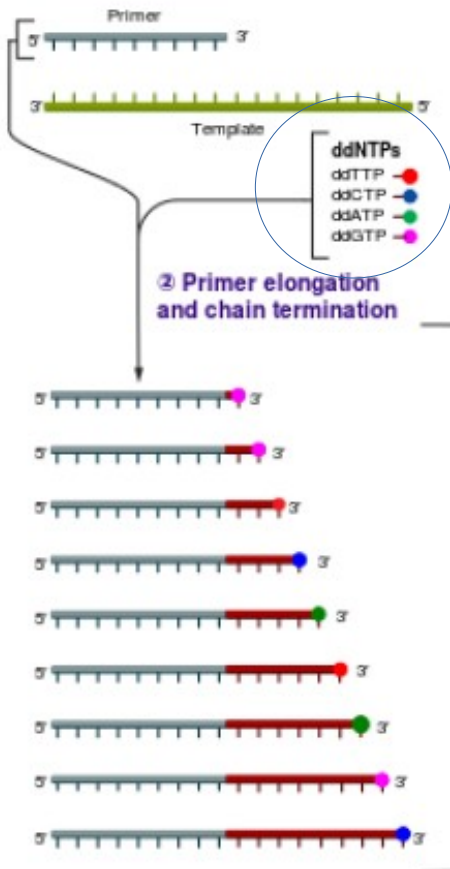
VIDEO

1- Séquençage du génome humain/ Pour réaliser ce séquençage, deux méthodes sont utilisées :

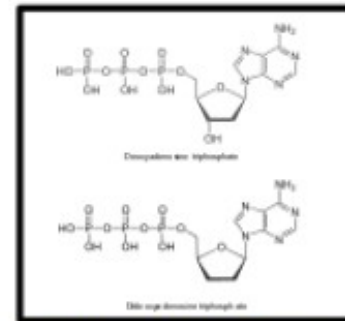
a- PCR + Sanger

① Reaction mixture

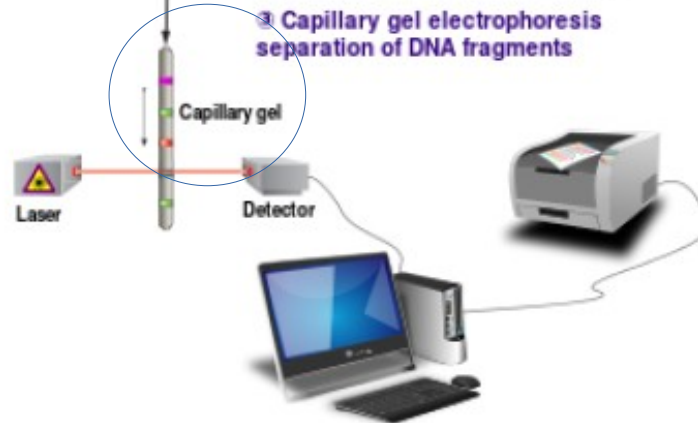
- ▶ Primer and DNA template
- ▶ DNA polymerase
- ▶ ddNTPs with flouochromes
- ▶ dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, and dTTP)



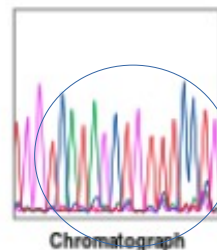
② Primer elongation and chain termination



③ Capillary gel electrophoresis separation of DNA fragments



④ Laser detection of flouochromes and computational sequence analysis



séquençage, deux méthodes sont utilisées :

b- La technique Next Generation Sequencing

VIDEO

on utilise une longue séquence que l'on **découpe en morceaux** de tailles de quelques centaines de bases. On place ensuite des **amorces aux extrémités** des « morceaux », ces amorces permettent de **fixer les « morceaux » sur les matrices.**

Rq : dans le cadre de la paléontologie, on ne retrouve souvent que des morceaux d'ADN endommagés, on n'a donc pas à découper mais il faut tout de même réparer les extrémités décalées grâce à la complémentarité des bases.

séquençage, deux méthodes sont utilisées :

b- La technique Next Generation Sequencing

L'étape suivante consiste à **amplifier les morceaux** et à ne garder que les copies à extrémité 5' fixés aux matrices.

On va ensuite engendrer une polymérisation de brin complémentaire grâce à des nucléotides non sens réversibles qui possèdent une **fluorescence différente selon leur nature(4 couleurs)** :

- 1- on place les nt fluo
- 2- on laisse s'associer les Ntfluo
- 3- on rince
- 4- on lit
- 5- on rend le NT non « non sens »

et on recommence... jusqu'à absence totale de fluorescence.

séquençage, deux méthodes sont utilisées :

b- La technique Next Generation Sequencing

L'étape suivante ne garde que les matrices.

On va ensuite compléter les séquences de manière réversible qui dépendent de leur position.

1- on place les matrices

2- on laisse les matrices

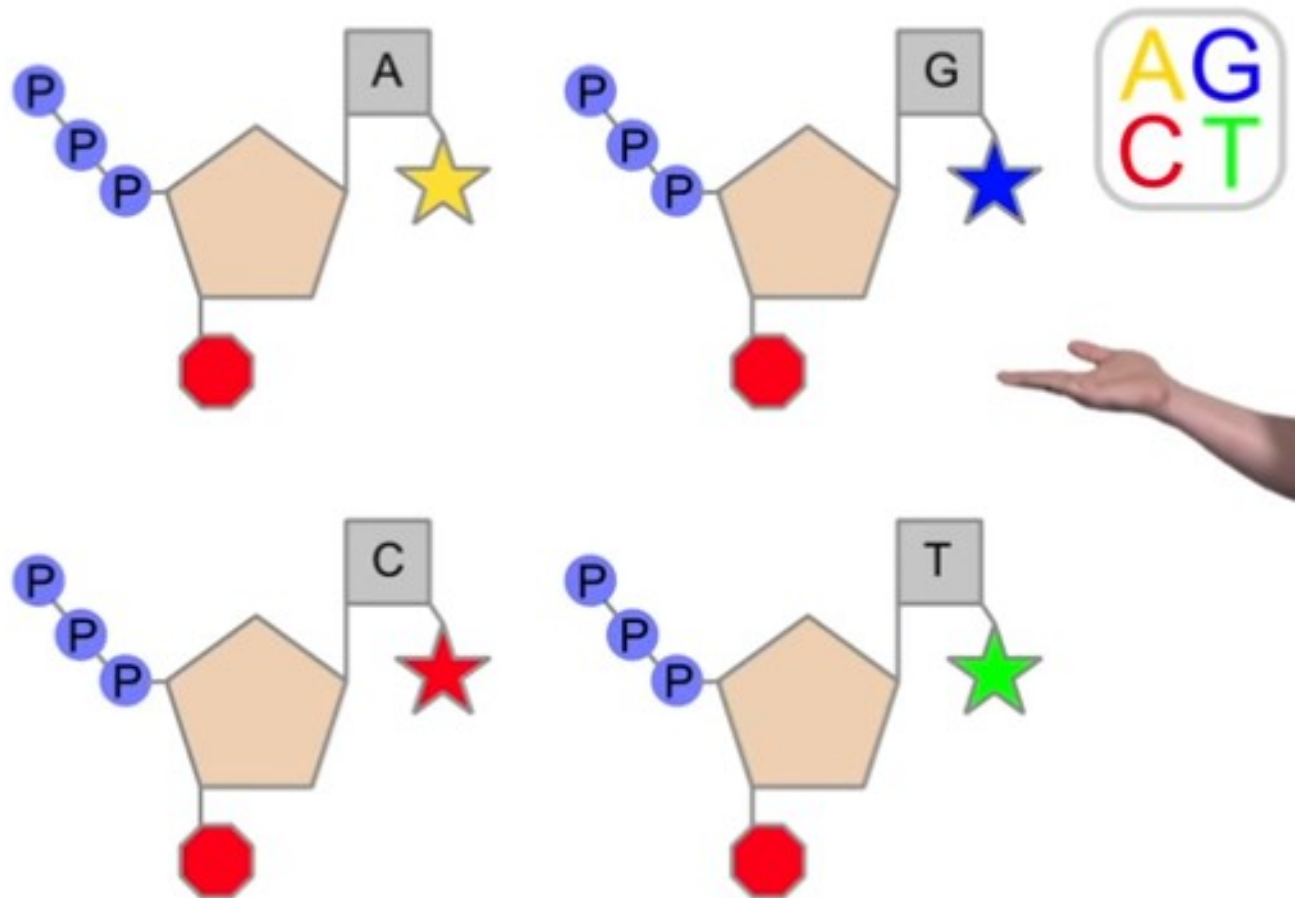
3- on rince les matrices

4- on lit les matrices

5- on rend les matrices

et on recommence la fluorescence.

Fluorescent Reversible Terminator Chemistry



2- Le polymorphisme génétique humain.

génomés humains provenant du monde entier a permis de montrer que les différences entre deux individus aux origines très différentes sont de l'ordre de 3 millions de paires de bases sur les 3 milliards de notre génome : une **ressemblance de 99,9 %!!!**

'ancêtre commun le plus récent de tous les humains présents sur Terre (**ACPR**) a été daté à environ **100 générations**

polymorphisme nucléotidique (PN) ou polymorphisme d'un seul nucléotide (PSN) (single-nucleotide polymorphism en anglais : **SNP**) est, en génétique, la **variation (polymorphisme) d'une seule paire de bases du génome, entre individus d'une même espèce**. La variation doit être située à un endroit spécifique du génome et apparaître sur une proportion supérieure à 1 % de la population pour être caractérisée comme SNP.

2- Le polymorphisme génétique humain.

Les **SNP** sont à la base de l'existence des différents allèles d'un gène. Il existe en moyenne **2,7 Millions de différences ponctuelles** entre deux **individus pris au hasard**.(ça fait bien 0,1 % des pdb!!!).

LIEN VERS SITE BDD

Un **haplogroupe** réunit **les humains qui partagent un ensemble de mêmes SNP**. Ce partage montre une origine commune. Ainsi, l'étude des haplogroupes montrent comment des groupes de population se sont déplacés sur la terre.

Un des types d'études repose sur l'étude des SNP du chromosome Y afin d'étudier les transmissions de père à descendants ou bien les SNP mitochondriaux pour faire de même avec les transmissions maternelles... C'est complexe mais passionnant.

on trouvera de temps en temps le terme « haplotype » : L'ensemble des gènes (et donc d'allèles) situés sur un même chromosome et dont les allèles ségrègent ensemble lors de la méiose constituent un **haplotype**

III- Reconstituer l'histoire de l'humanité grâce aux génomes

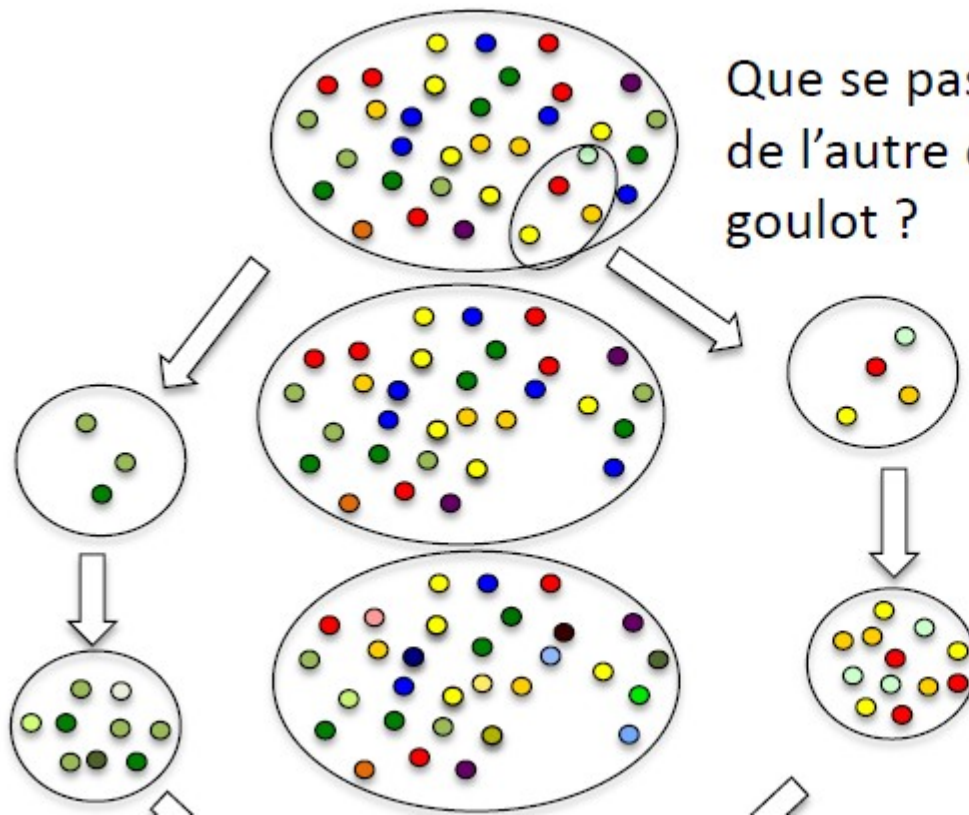
1- Une histoire migratoire.

L'étude des **haplogroupes** « mitochondriaux » et du chromosome Y montrent une **origine géographique africaine** datée (pour le plus récent ancêtre) à **-200 000ans**.

III- Reconstituer l'histoire de l'humanité grâce aux génomes

1- Une histoire migratoire.

population migrante emporte avec elle une petite diversité par rapport à celle du groupe d'origine. → diversité allélique assez faible



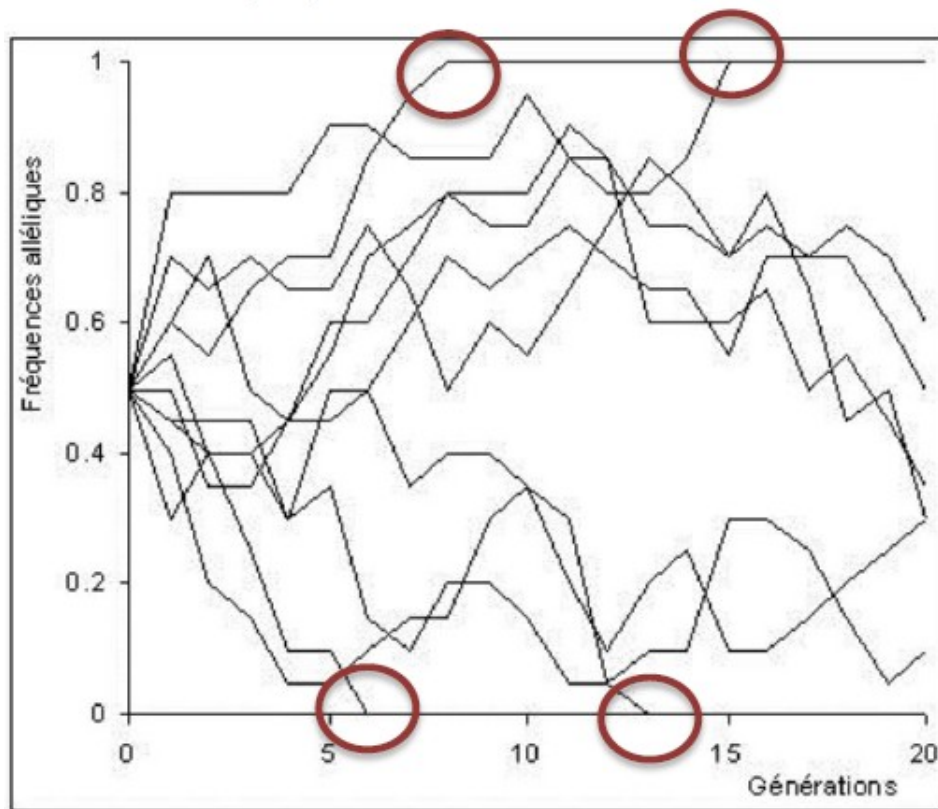
*On passe par une population de très petite taille.
Très peu de diversité génétique*

III- Reconstituer l'histoire de l'humanité grâce aux génomes

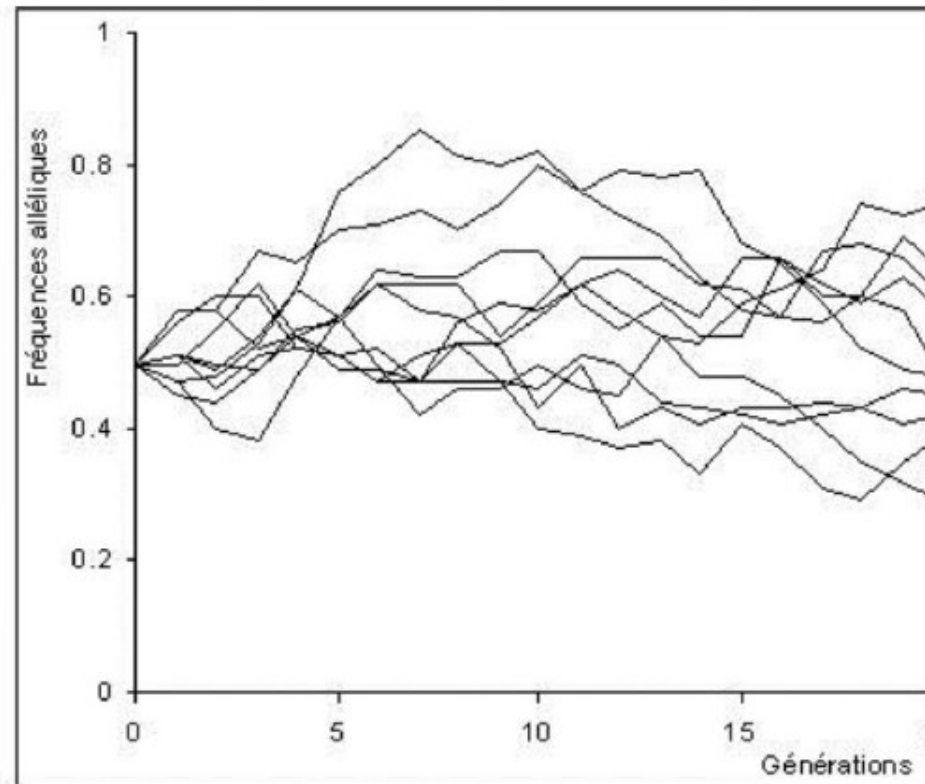
1- Une histoire migratoire.

De plus, un petit groupe va connaître une **dérive génétique** très **importante** et voir disparaître encore certains allèles....

Dans une population de 10 individus

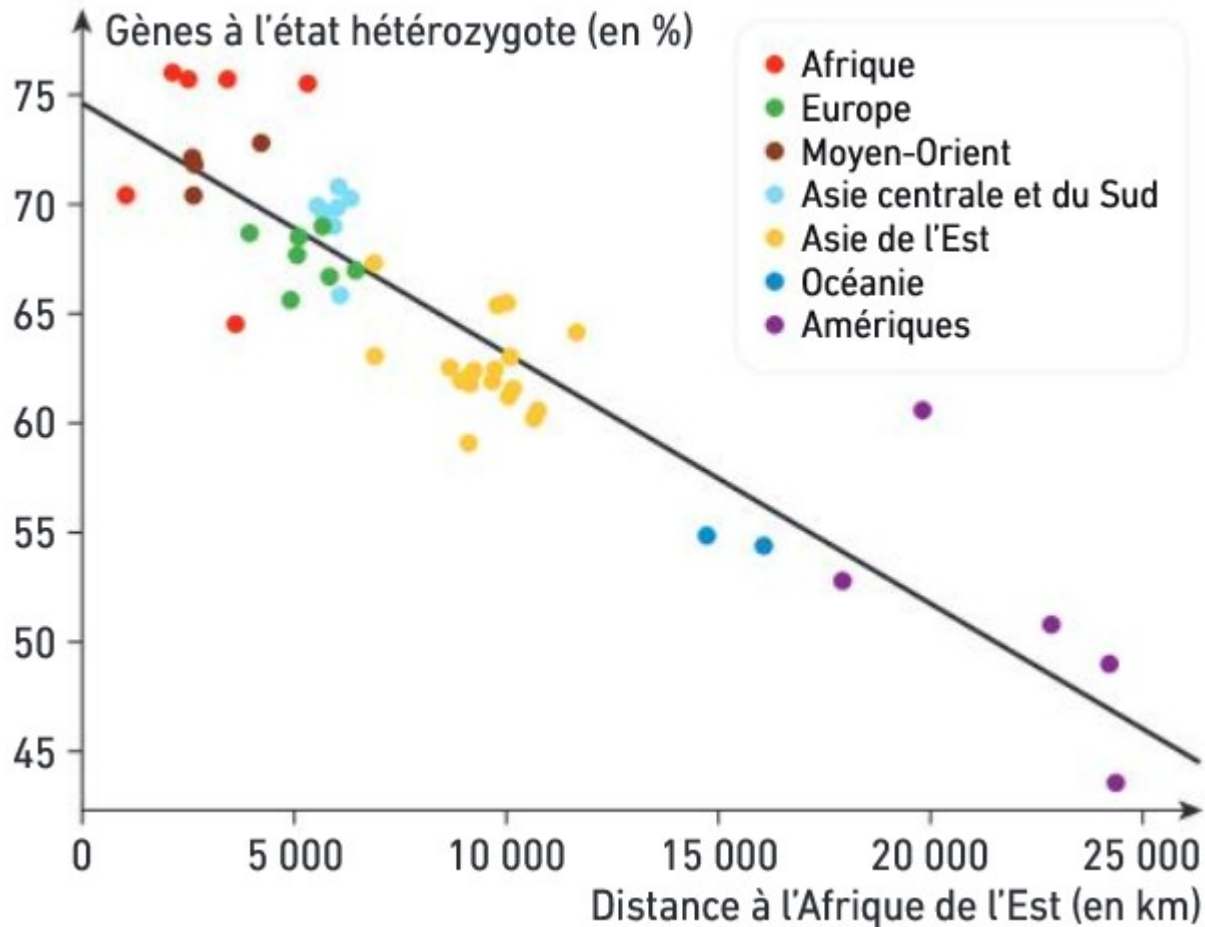


Dans une population de 100 individus



III- Reconstituer l'histoire de l'humanité grâce aux génomes

1- Une histoire migratoire.



→ Origine commune confirmée par un fait notoire : **plus on s'éloigne de l'Afrique de l'Est, plus les diversités alléliques des populations étudiées décroît**

III- Reconstituer l'histoire de l'humanité grâce aux génomes

1- Une histoire migratoire.

L'étude de l'apparition de nouveaux haplogroupes (liée à de nouvelles mutations et donc à l'apparitions de nouveaux haplotypes) permet de suivre les **migrations passées**. Il est assez aisé de trouver de quel haplogroupe plus ancien provient un haplogroupe étudié grâce à l'existence d'une importante base de données.

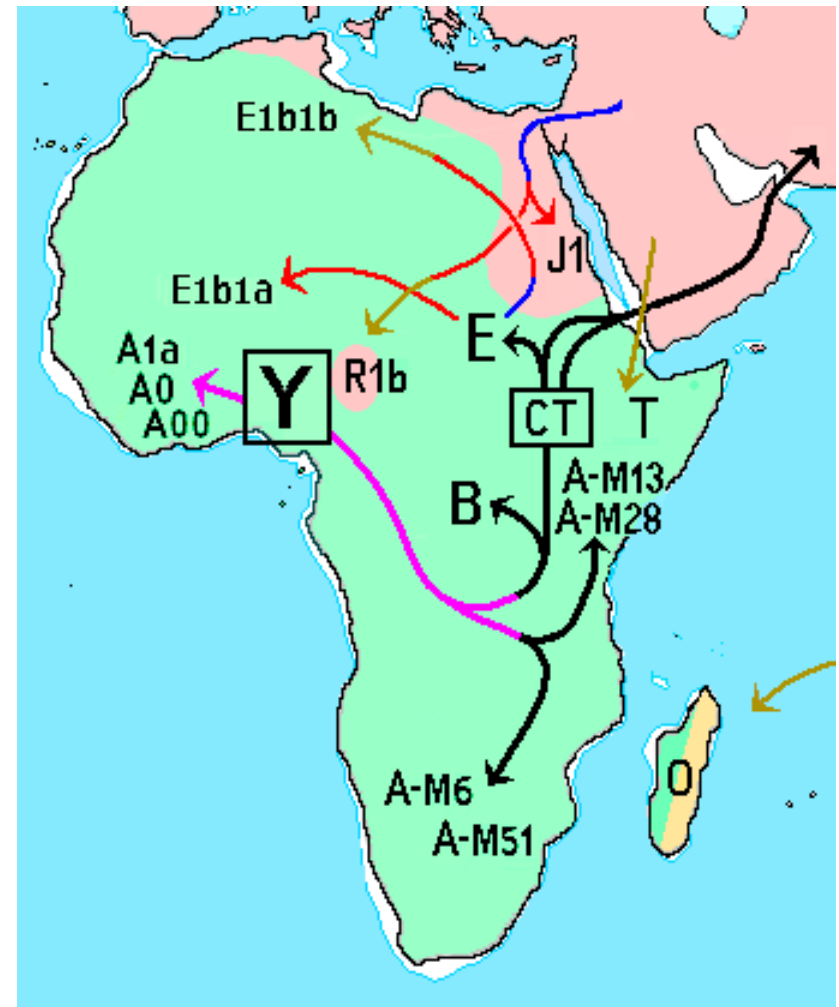
Mutation Haplogroupe	M168 12702062 C → T	M145 19555322 C → T	M174 12842354 T → C	P143 12077161 G → A	M130 28668113 C → T	M89 19755427 C → T	F1329 8720990 C → T	M201 12915617 G → T
C	X			X	X			
D	X	X	X					
E	X	X						
F	X			X		X		
G	X			X		X	X	X
H	X			X		X	X	

III- Reconstituer l'histoire de l'humanité grâce aux génomes

1- Une histoire migratoire.

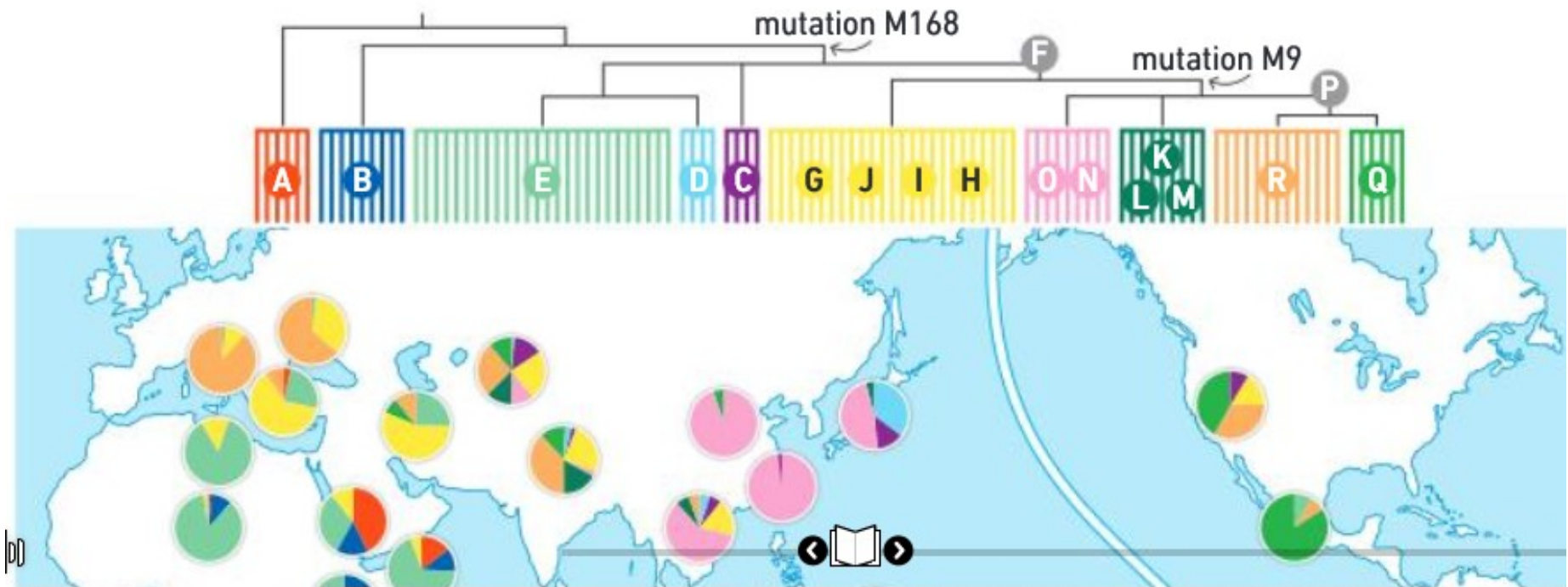
Exemple : →

Y : chromosome Y ancestral,
A1a, A-M6, B, E : nouveaux
haplogroupes.



III- Reconstituer l'histoire de l'humanité grâce aux génomes

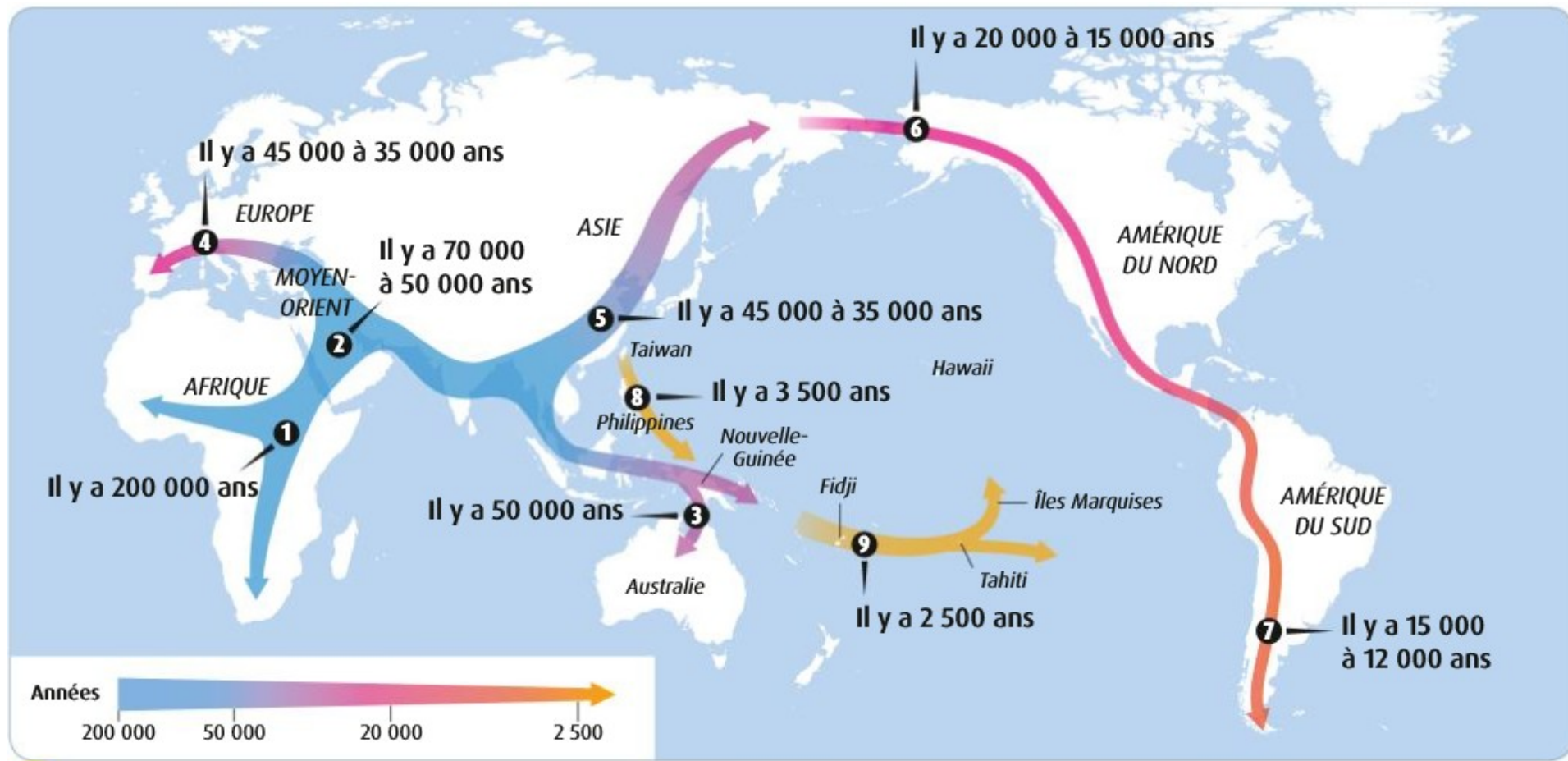
1- Une histoire migratoire.



Les datations basées sur les haplogroupes retrouvés hors d'Afrique datent les **premiers flux migratoires des humains modernes vers -100 000 à -50 000ans**. Ces dates concordent avec les fossiles retrouvés.

III- Reconstituer l'histoire de l'humanité grâce aux génomes

1- Une histoire migratoire.

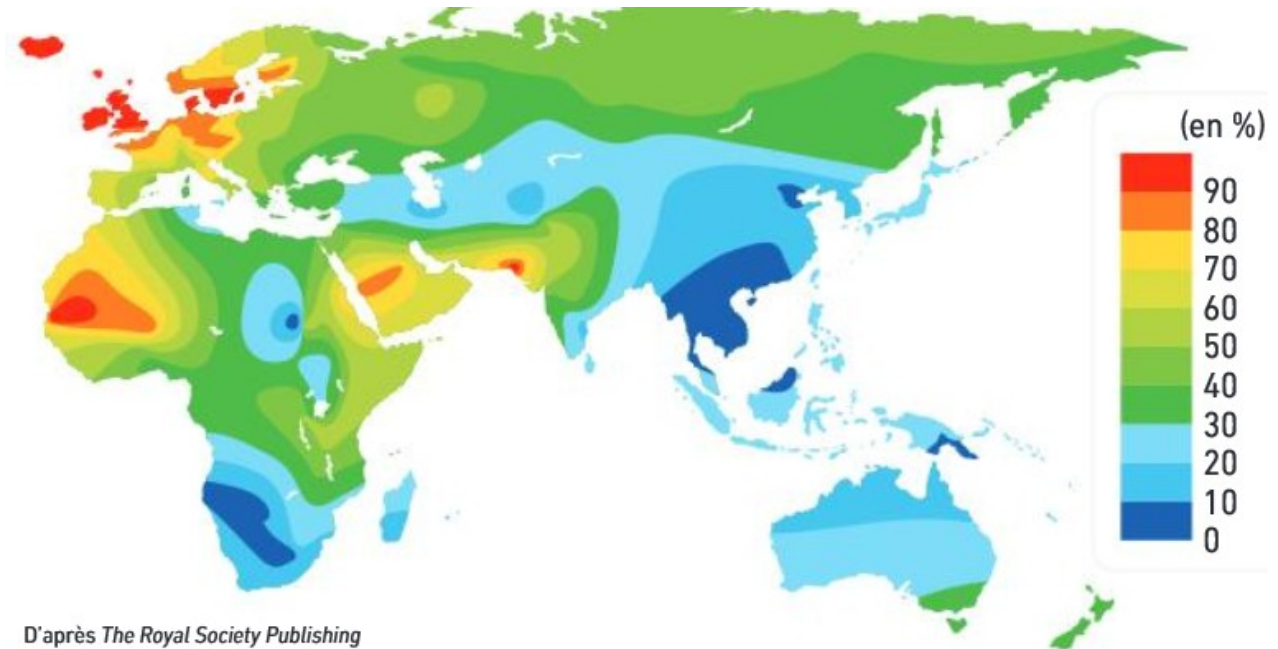


III- Reconstituer l'histoire de l'humanité grâce aux génomes

2- Des traces de sélection naturelle.

... → **sélection naturelle.** On peut donc **analyser la possession d'allèles dans la population mondiale** afin de comprendre l'apparition et l'expansion de ses allèles.

phénotype
lactase
persistante,
La lactase
continue d'être
produite après
5 ans...



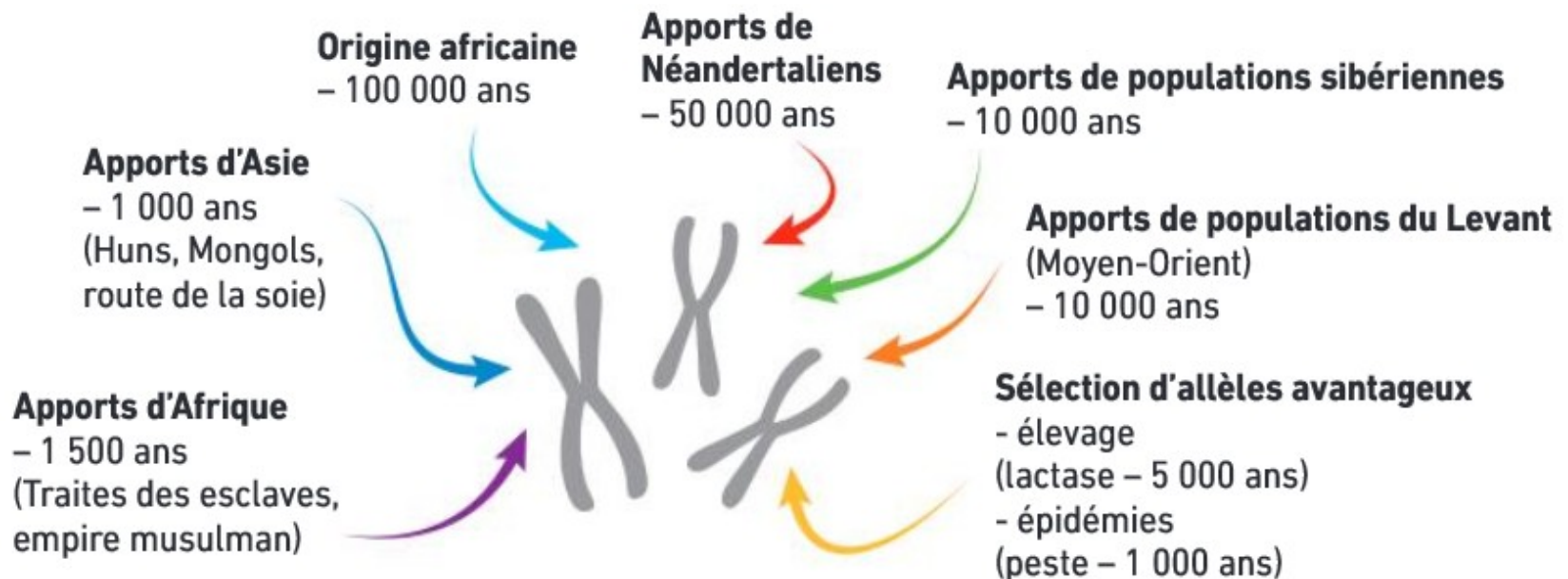
D'après The Royal Society Publishing

A Fréquence du phénotype LP dans « l'ancien monde ».

III- Reconstituer l'histoire de l'humanité grâce aux génomes

2- Des preuves d'hybridations.

Nous portons tous des traces génétiques de nos ancêtres. Plus l'ancêtre est récent, plus ces traces sont abondantes dans notre génome, au fur et à mesure des générations, ses traces se diluent...

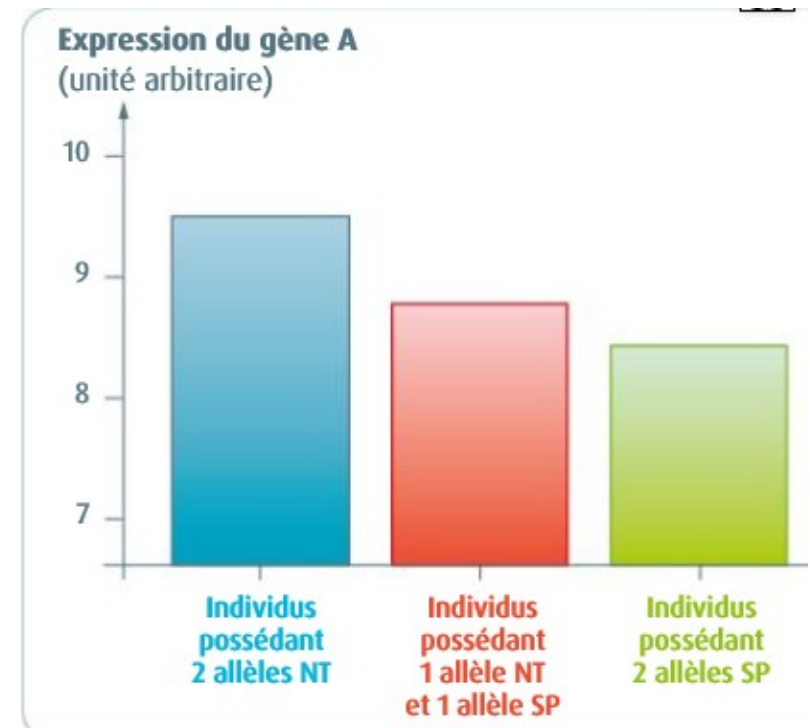


Exemple de quelques origines possibles des principales composantes d'un génome « Européen »

Une **séquence d'ADN d'origine néandertalienne** a été identifiée dans le génome de certaines populations actuelles. Cette séquence correspond à **un allèle d'un gène nommé A qui régule l'expression des récepteurs TLR6** rendant une réponse immunitaire plus performante :

Allèles	Origine de l'allèle	Répartition géographique	Fréquence moyenne dans les populations
V	<i>H. sapiens</i>	Partout dans le monde	39–88 %
VI, VIII et IX	<i>H. sapiens</i>	Essentiellement en Afrique	< 1 %
III	néandertalienne	Essentiellement hors d'Afrique	11–51 %

▲ 1. Fréquence et origine de 5 allèles du gène A dans les populations actuelles. L'analyse de la répartition et de la fréquence des allèles est effectuée sur 1 000 génomes de populations réparties dans le monde.



Il y a donc bien eu hybridation et la sélection naturelle a permis de conserver certaines séquences avantageuses.

Des hybridations entre les deux groupes aux alentours de -50 000 ans ont eu lieu mais la(les) femelle(s) n'étaient pas néandertaliennes...(les raisons de ce « sens unique » de reproduction ne sont qu'hypothétiques...)



- **Origine d'*Homo sapiens* :**
il y a 200 000 ans, en Afrique
- **Migrations hors d'Afrique :**
à partir de - 100 000 ans environ

