

Partie 1 : Transmission, variation et expression du patrimoine génétique

Chapitre 6. L'histoire humaine lue dans son génome

La diversité allélique entre les génomes humains individuels permet de les identifier et, par comparaison, de reconstituer leurs relations de parentés. Grâce aux techniques modernes, on peut connaître les génomes d'êtres humains disparus à partir de restes fossiles. En les comparant aux génomes actuels, on peut ainsi reconstituer les principales étapes de l'histoire humaine récente. Certaines variations génétiques résultent d'une sélection actuelle (tolérance au lactose, résistance à la haute altitude) ou passée (résistance à la peste).

Objectifs : les élèves apprennent que les génomes portent en eux-mêmes les traces de l'histoire de leurs ancêtres. Ces traces s'altèrent avec le temps mais permettent néanmoins de remonter à un grand nombre de générations.

Capacités - Rechercher et exploiter des documents montrant comment a été déterminée la première séquence du génome humain.

- Explorer quelques stratégies et outils informatiques de comparaisons de séquences entre génomes individuels.
- Calculer le nombre de générations humaines successives en mille, dix mille et cent mille ans et en déduire le nombre théorique d'ancêtres de chacun d'entre nous à ces dates. Conclure.
- Rechercher et exploiter des documents sur les génomes de néandertaliens et/ou de denisoviens.
- Rechercher et exploiter des documents montrant l'existence d'allèles néandertaliens dans les génomes humains actuels.

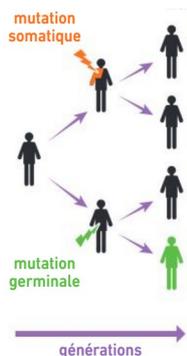
Précisions : les divers composants d'un génome (gènes, pseudo gènes, éléments mobiles, séquences répétées, etc.) ne sont pas exigibles.

Nous avons vu que le génome correspondait 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. Il est tout naturel pour l'humain de chercher à connaître les liens qui existent entre les individus actuels et de construire une connaissances des origines de chacun.

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

I- Transmission des mutations et horloge moléculaire.

1- L'apparition des différences

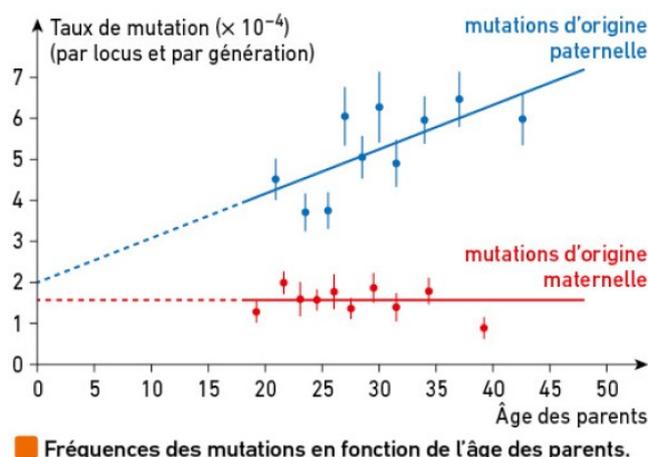


La molécule d'ADN subit des **lésions de façon aléatoire** qui sont en général éliminées. Cependant, certaines sont **conservées** : c'est ce qu'on appelle une **mutation**.

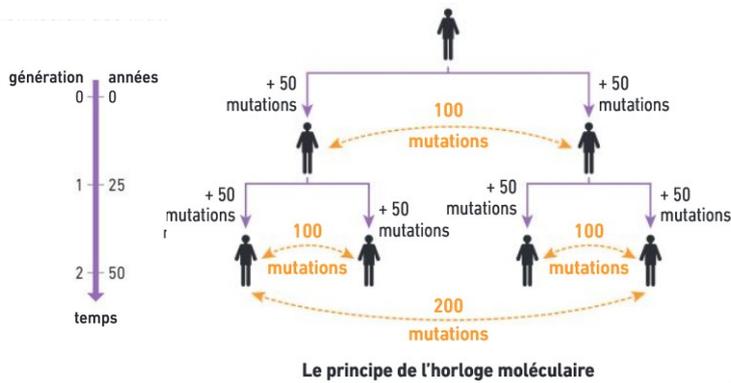
Les mutations ne sont **transmises que d'une cellule mère aux cellules filles**.

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**.



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.

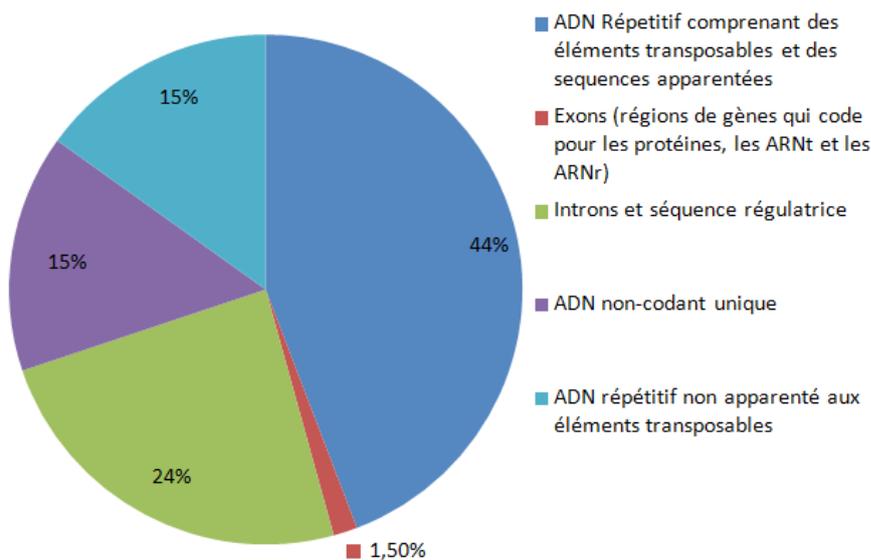
En évaluant le nombre de mutations qui existent entre le génome ancestral d'un ancêtre commun et deux individus actuels, on peut mesurer leur **distance génétique**. Ce nombre de mutation peut ensuite nous permettre d'estimer une durée...

II- Diversité des génomes et parentés entre les humains.

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

1- Séquençage du génome humain

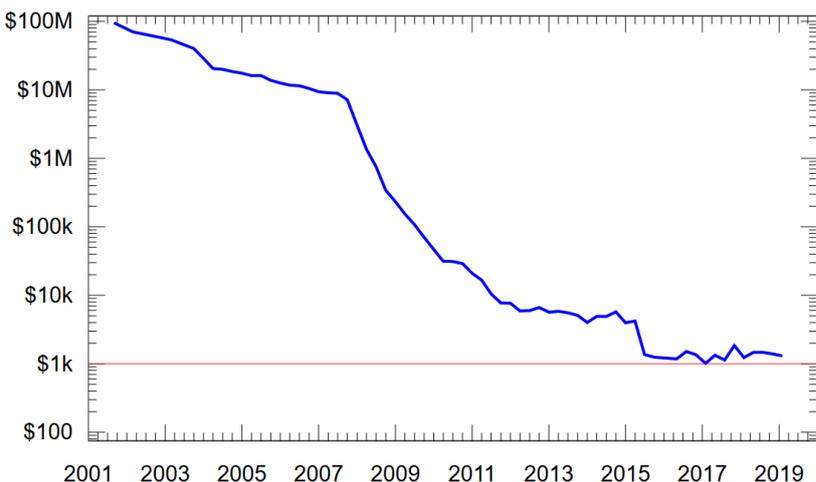
Type de séquences d'ADN dans le génome Humain



Le 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.

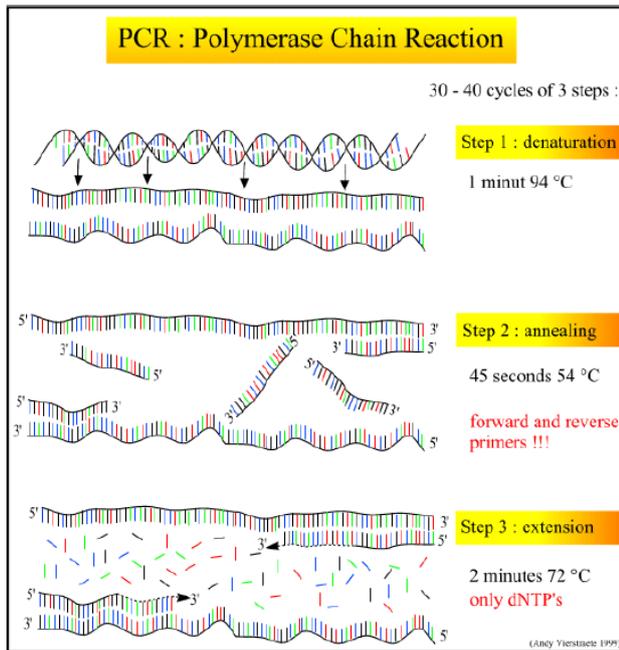
Coût de séquençage d'un génome humain (USD)

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!

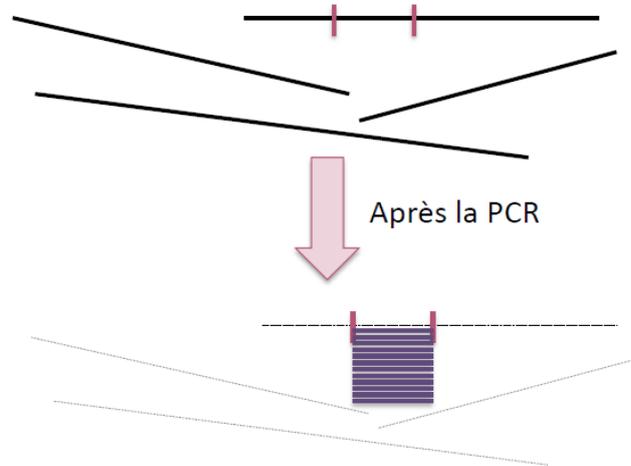


Pour réaliser ce séquençage, deux méthodes sont utilisées :

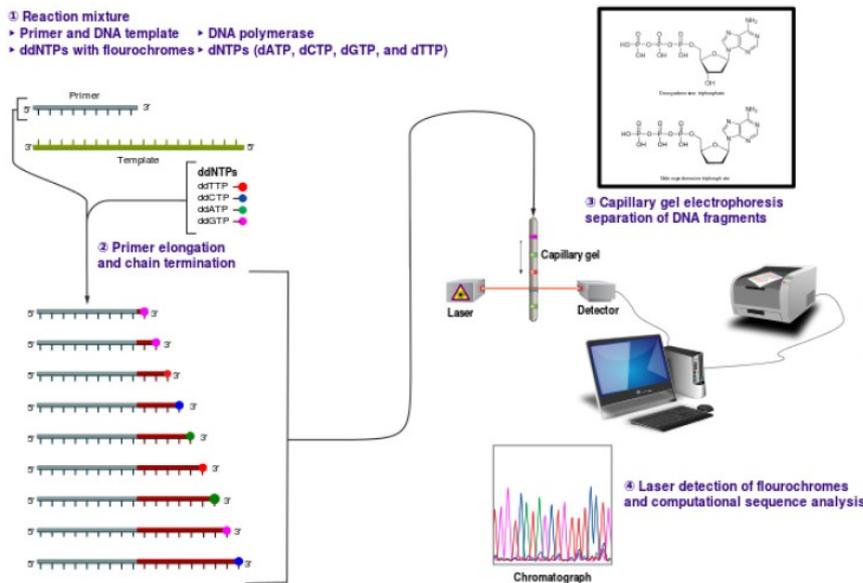
a- PCR + Sanger



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



C'est très efficace et précis mais lent et il faut connaître à l'avance ce que l'on veut séquencer (au moins les extrémités des amorces.....)



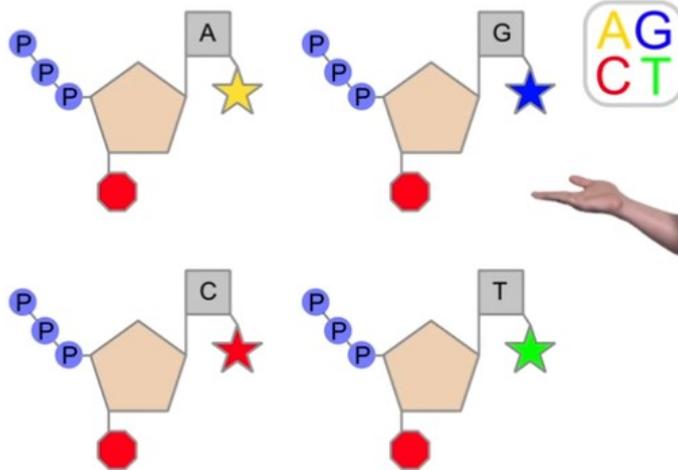
[voir la vidéo](#)

b- La technique Next Generation Sequencing

Cette fois, 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.

Fluorescent Reversible Terminator Chemistry



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.

→ [voir la vidéo](#)

Puis un ordinateur va joindre les lectures des morceaux...(il faudra plusieurs lectures pour connaître l'ordre d'agencement des morceaux...)

2- Le polymorphisme génétique humain.

La comparaison des génomes 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 %!!!**

Rq : ce taux de similitude est beaucoup plus élevé que chez nos cousins primates d'un même groupe.

L'ancêtre commun le plus récent de tous les humains présents sur Terre (ACPR) a été daté à environ 100 générations avant nous. Ce temps a été estimé en prenant en compte la consanguinité, l'isolement géographique, les migrations....

Le **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. Ces variations sont très fréquentes (environ une paire de bases sur mille dans le génome humain).

Les SNP représentent 90 % de l'ensemble des variations génétiques humaines, et des SNP avec une fréquence allélique supérieure à un pour cent sont présents toutes les cent à trois cents paires de bases en moyenne dans le génome humain, où deux SNP sur trois substituent la cytosine avec la thymine.

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!!!)

Un outil en ligne permet de visualiser et de comparer des séquences anciennes et actuelles, et des SNP sont signalés. Un clic donne accès à des informations sur chaque variant, y compris des fréquences d'allèles.

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. Il faut ainsi faire des choix lorsqu'on crée des haplogroupes quant aux SNP de référence. 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.

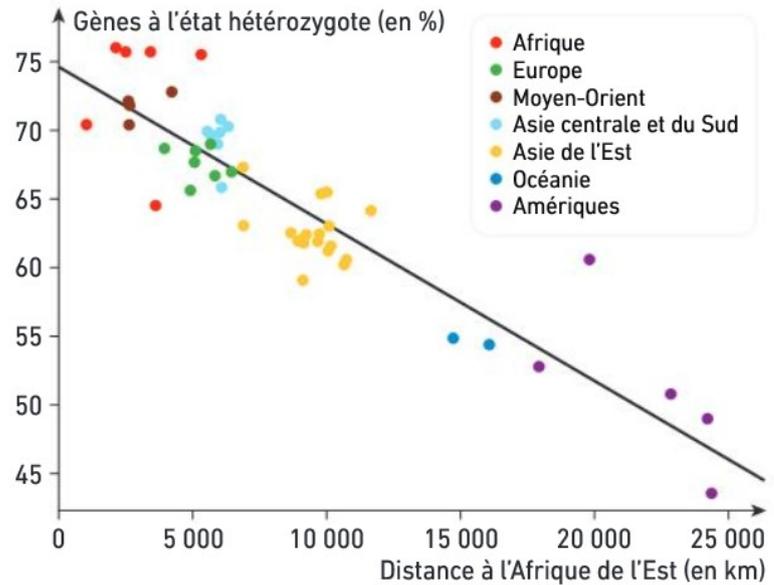
Rq : on trouvera de temps en temps le terme « haplotype » : L'ensemble des gènes (et donc d'allèles) situés sur un même chromosome et dont les allèles ségrègent ensemble lors de la méiose constituent un **haplotype**. Ces gènes sont dits « génétiquement liés », **à ne pas confondre avec l'haplogroupe qui est un grand groupe d'haplotypes...**

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

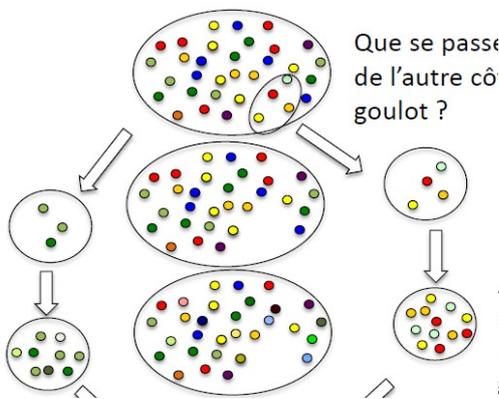
1- Une histoire migratoire.

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

Cette origine commune des humains et confirmée par un fait notoire : **plus on s'éloigne de l'Afrique de l'Est, plus les diversités alléliques des populations étudiées décroît...**

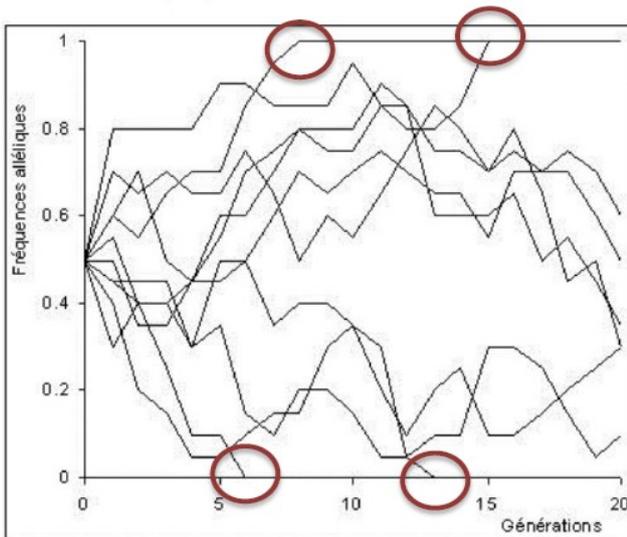


En effet, lorsqu'une population migre, elle emporte avec elle une petite diversité par rapport à celle du groupe d'origine.

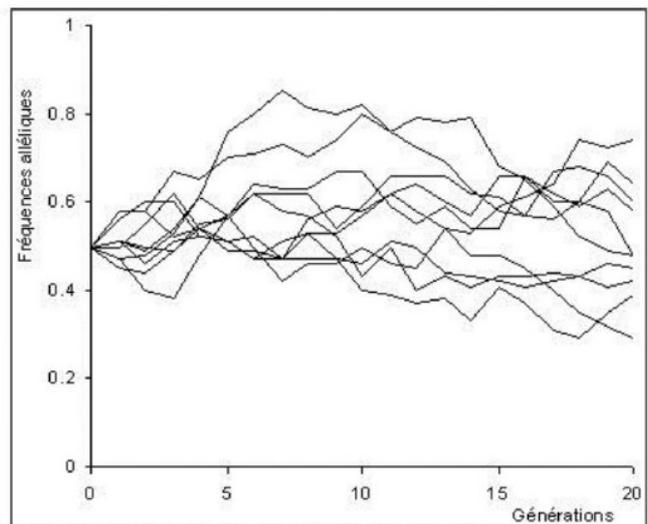


Après quelques générations, une population de migrants possédera donc une diversité allélique assez faible par rapport à celle de la grande population d'origine. De plus, un petit groupe va connaître une **dérive génétique très importante** et voir disparaître encore certains allèles....

Dans une population de 10 individus



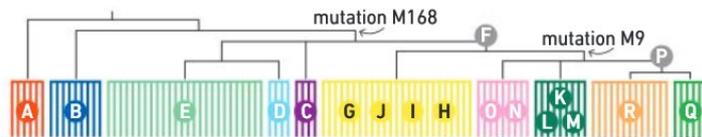
Dans une population de 100 individus



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.

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.

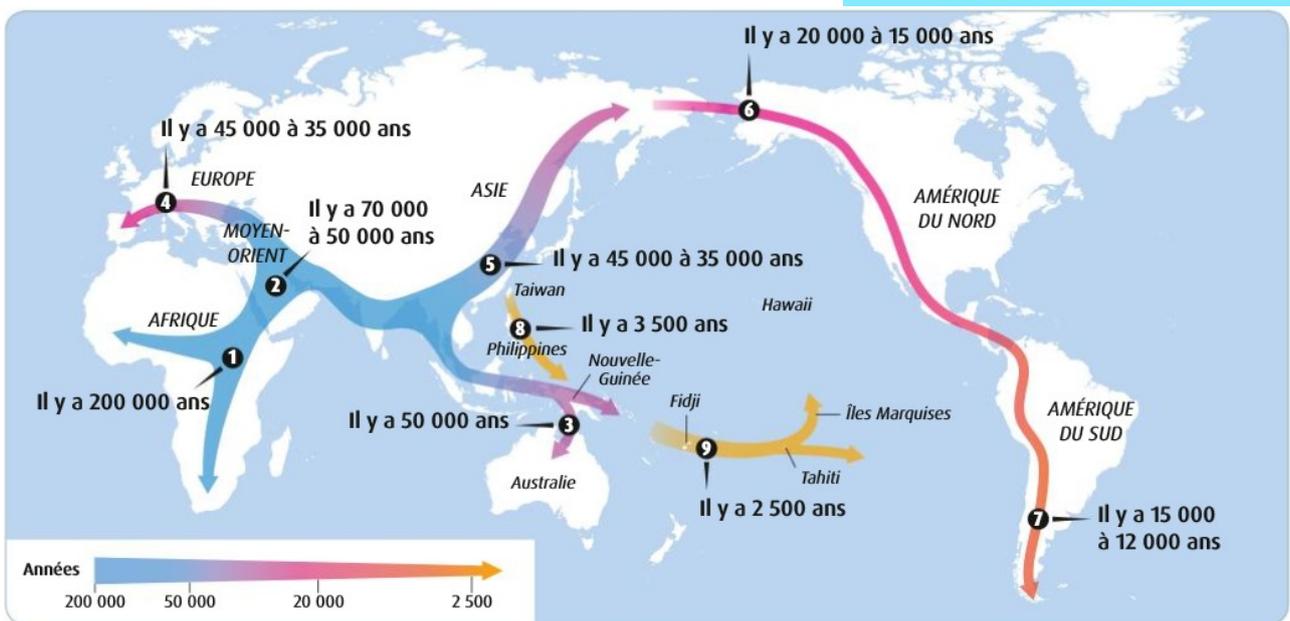
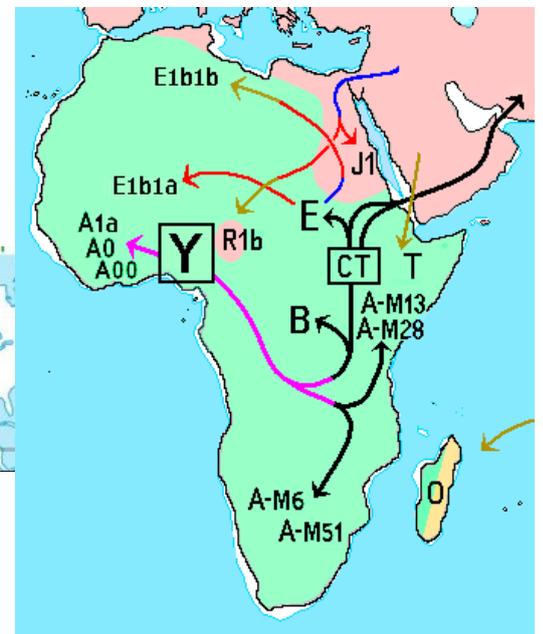
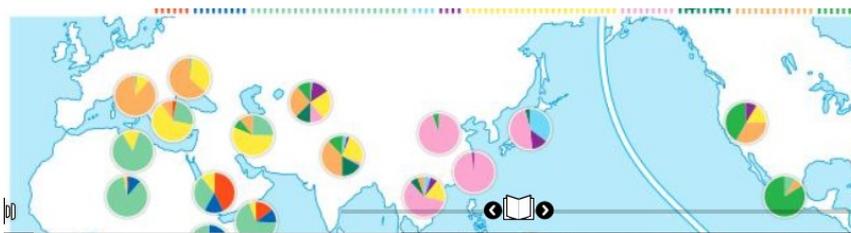
Mutation	M168 12702062 C → T	M145 19555322 C → T	M174 12842354 T → C	P143 12077161 G → A	M130 28668113 C → T	M89 19755427 C → T	F1329 8720990 C → T	M201 12915617 G → T
Haplogroupe								
C	X			X	X			
D	X	X	X					
E	X	X						
F	X			X		X		
G	X			X		X	X	X
H	X			X		X	X	



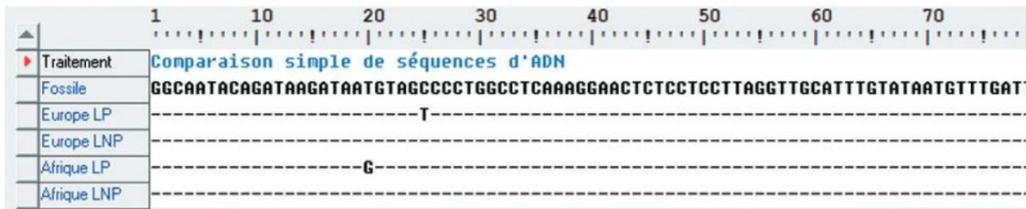
Exemple : →

Y : chromosome Y ancestral,

A1a, A-M6, B, E : nouveaux haplogroupes.



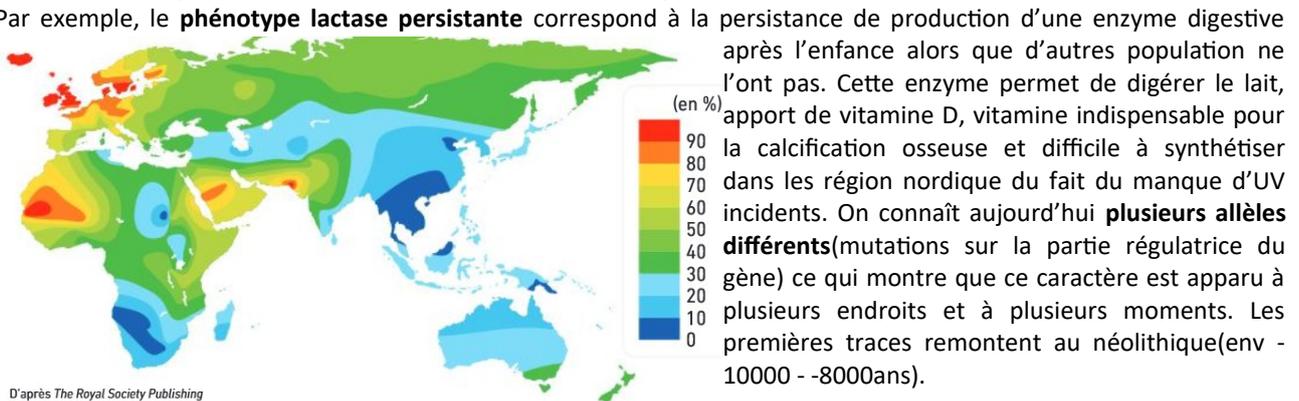
2- Des traces de sélection naturelle.



B Comparaison des séquences d'ADN responsables de la persistance de la production de lactase.

Rappelez vous, les **mutations** se font de manière **aléatoire**, si elle apporte un avantage par la nouvelle expression génétique qu'elle engendre, la population va peu à peu s'enrichir en ce nouvel allèle : c'est le processus de **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.

Par exemple, le **phénotype lactase persistante** correspond à la persistance de production d'une enzyme digestive après l'enfance alors que d'autres population ne l'ont pas. Cette enzyme permet de digérer le lait, apport de vitamine D, vitamine indispensable pour la calcification osseuse et difficile à synthétiser dans les région nordique du fait du manque d'UV incidents. On connaît aujourd'hui **plusieurs allèles différents**(mutations sur la partie régulatrice du gène) ce qui montre que ce caractère est apparu à plusieurs endroits et à plusieurs moments. Les premières traces remontent au néolithique(env - 10000 - -8000ans).



D'après The Royal Society Publishing

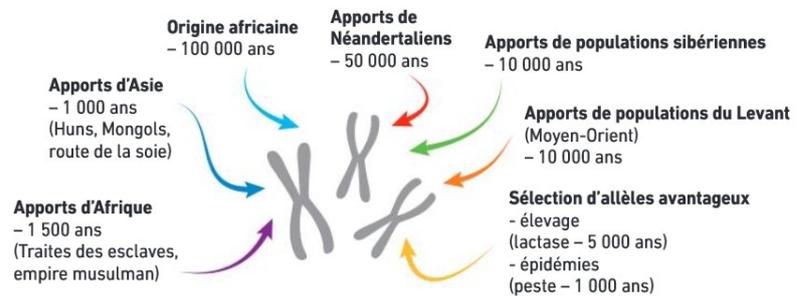
A Fréquence du phénotype LP dans « l'ancien monde ».

Il existe bien d'autres exemples comme les allèles permettant des résistances à de grandes épidémies(peste, alu...)

3- 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...

Le génome de chaque individu est une mosaïque qui garde les traces de son histoire

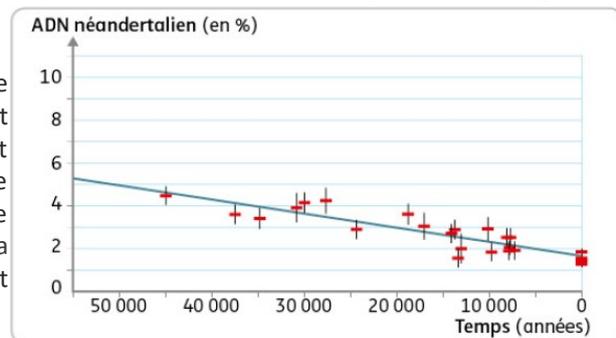


Exemple de quelques origines possibles des principales composantes d'un génome « Européen »

L'étude des **génomés mitochondriaux** montrent une **séparation absolue du groupe Néandertal** du groupe sapiens depuis au moins **500 000ans**, c'est à dire bien avant la sortie d'Afrique de sapiens.

L'étude des **génomés chromosomiques** et notamment du **chromosome Y** montre cependant des **hybridations beaucoup plus récentes** :

Les premiers *Homo sapiens* arrivés en Europe ont fait face à un environnement différent pour lequel on peut supposer que les Néandertaliens étaient déjà adaptés et possédaient des allèles spécifiques: pigmentation claire de la peau, stockage de graisse pendant l'hiver ... Le séquençage de génomes complets de Néandertaliens a permis de préciser si certains de leurs allèles sont présents dans les génomes des hommes actuels.

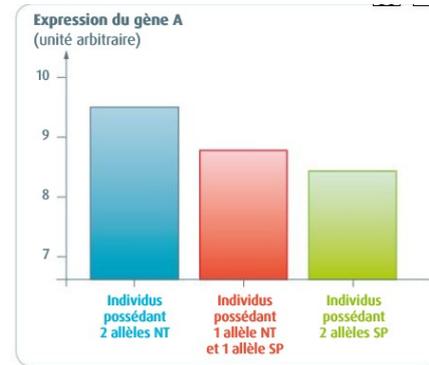


d Pourcentage d'ADN néandertalien identifié dans le génome de 50 fossiles d'hommes modernes datés de -45 000 à -7 000 ans.

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.



▲ 2. **Expression du gène A en fonction des allèles de ce gène.** Chaque individu possède 2 exemplaires du gène de régulation. NT est l'allèle d'origine néandertalienne et SP est un des allèles d'origine *Homo sapiens*.

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

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

