

Thème A : Transmission, variation et expression du patrimoine génétique

Chapitre A3 :
L'histoire humaine
lue dans son génome

I. Le génome des hommes modernes

2004 : Le projet de séquençage de l'ADN humain

Pour connaître l'ensemble des allèles que possède un individu, il faut l'information des deux fois 3 milliards de paires de nucléotides de son génome.

Le premier **séquençage*** complet du génome humain a été achevé en 2003 après 13 années de recherches impliquant une vingtaine de laboratoires dans le monde, pour un coût de 3 milliards de dollars. La séquence publiée en 2004 est en fait une mosaïque de 5 individus (anonymes, de différentes origines et des deux sexes).

Ce projet a été suivi par le projet « 1 000 génomes » dont l'objectif était de cartographier la diversité génétique humaine en séquençant des génomes provenant de tous les continents. Les résultats publiés en 2015 montrent que les génomes de tous les humains sont identiques à 99,9 % environ, soit en moyenne une mutation de différence tous les 1 000 nucléotides. Comparée aux autres espèces d'hominidés*, l'espèce humaine possède la plus faible diversité génétique, ce qui témoigne d'une évolution à partir d'ancêtres communs plus récents.

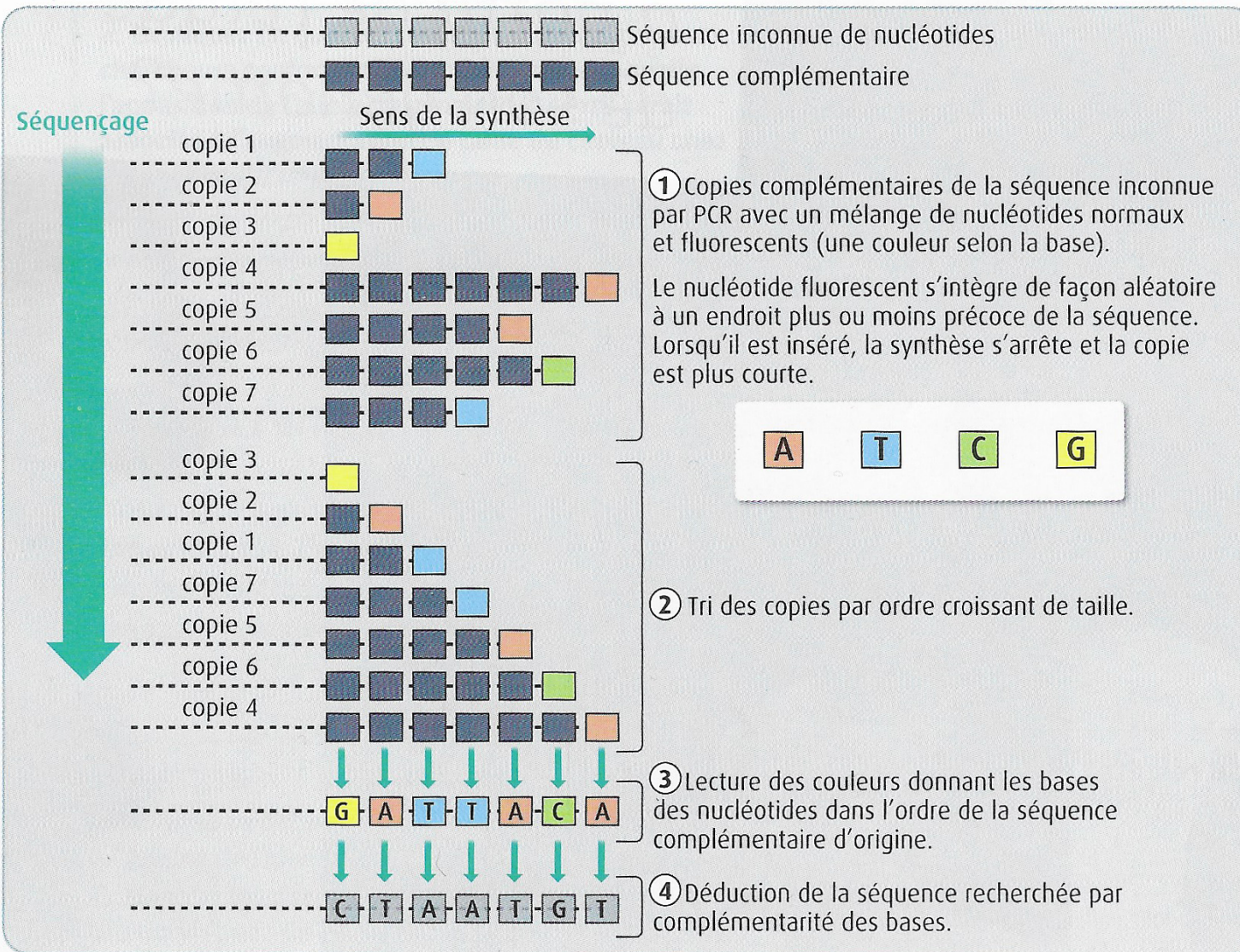
Espèce	Nombre de nucléotides variables par individu
Humain	$3 \cdot 10^6$
Chimpanzé	$5 \cdot 10^6$
Gorille	$6,5 \cdot 10^6$
Orang-outan	$9,3 \cdot 10^6$

A Variabilité individuelle pour différentes espèces d'hominidés.

Remarque : la taille du génome de ces 4 espèces est très proche, soit environ $3 \cdot 10^9$ paires de nucléotides par génome haploïde.

***Séquençage de l'ADN** : Opération permettant de déterminer le nombre et l'ordre des nucléotides dans une molécule d'ADN

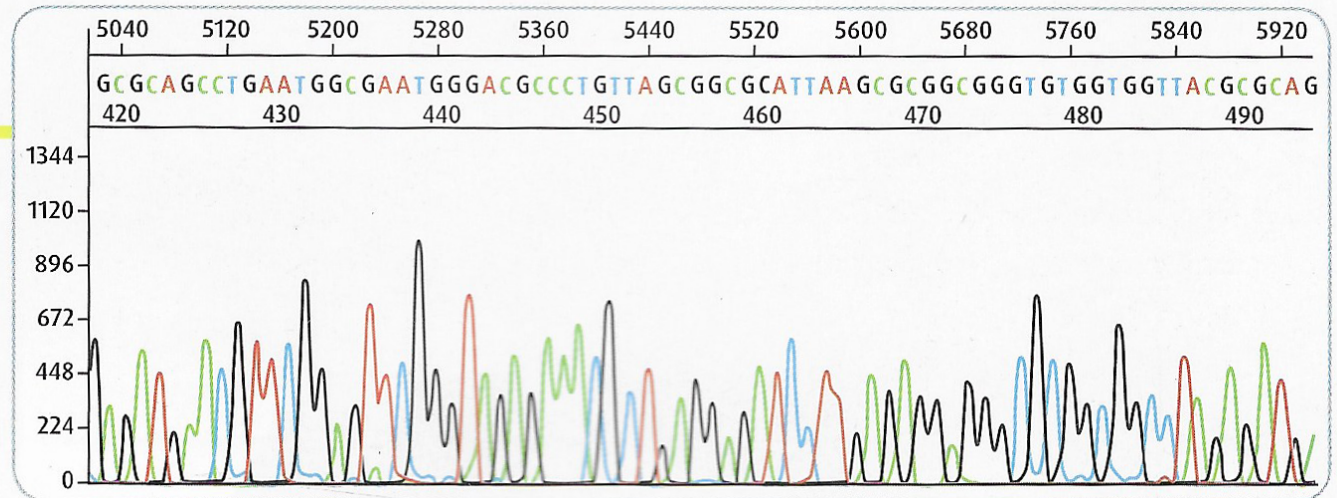
La méthode de séquençage de l'ADN de SANGER (prix Nobel de chimie en 1980)



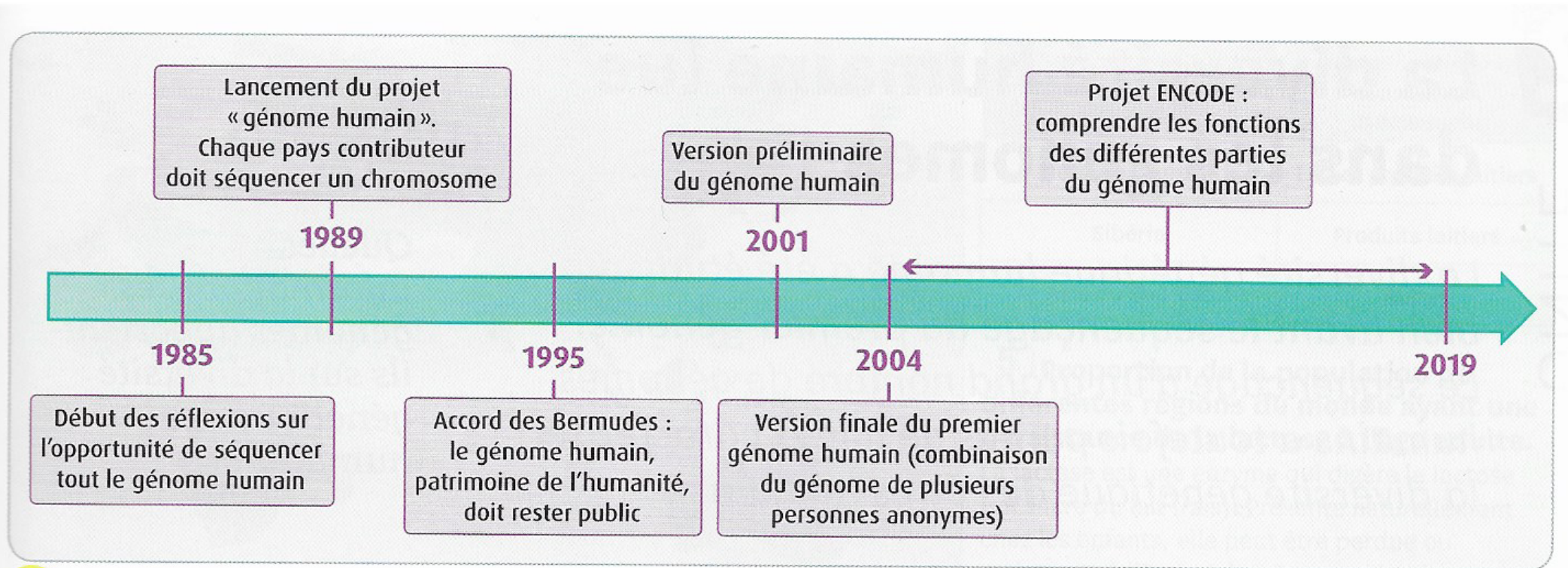
2 La méthode de séquençage de Sanger. En 1977, Frederick Sanger invente une méthode de séquençage de l'ADN par synthèse enzymatique. L'ADN polymérase va progressivement synthétiser un nouveau brin en utilisant des nucléotides normaux ou fluorescents. D'abord utilisée pour des petits fragments d'ADN, cette méthode sera progressivement améliorée pour gagner en rapidité et analyser des génomes entiers. Les premiers génomes entiers ont été séquencés avec la méthode de Sanger.

L'automatisation du séquençage de l'ADN

Exemple de séquence. La méthode **3** a pu être automatisée dans des machines appelées séquenceurs analysant 1000 séquences à la fois. Les séquences obtenues peuvent se présenter comme une succession de pics de fluorescence. L'ordre de ces pics donne la séquence.




Un projet sur quinze ans




4 Les étapes du premier séquençage de génome humain. Quinze ans d'une importante collaboration internationale ont été nécessaires pour séquencer le premier génome humain.

Quelques caractéristiques du génome humain

Fiche d'identité

- **Espèce** : *Homo sapiens* (homme moderne)

- **Âge** : **200 000 ans**

- **Taille du génome** :  **Trois milliards** de paires de bases réparties sur 22 paires de chromosomes plus 2 chromosomes sexuels.

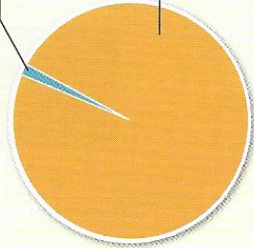
- **Nombre de gènes** : autour de **20 000** (soit moins que les estimations initiales d'environ 100 000).

- **Aucun gène spécifiquement humain** : tous les gènes humains existent aussi chez les primates sous des formes plus ou moins proches.

- Le lien entre les gènes et le phénotype d'un individu (notamment les maladies) n'est pas aussi simple à identifier que ce qui était imaginé avant le séquençage.

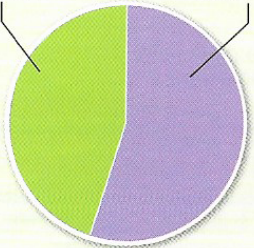
ADN codant des protéines (gènes)

ADN non codant



Portions d'ADN aux fonctions connues

Portions d'ADN aux fonctions inconnues



6 **Quelques caractéristiques du génome humain.**
La connaissance du génome humain a confirmé certaines informations, mais également été source de plusieurs éléments inattendus.

II. La diversité humaine lue dans les génomes

La diversité allélique lue dans les génomes

Entre deux génomes humains tirés au hasard, 99,9 % de la séquence d'ADN est identique. Les 0,1 % restants correspondent pour l'essentiel à des différences ponctuelles d'un nucléotide appelées SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*). Les parents transmettent à leurs enfants leurs SNP. Ces SNP constituent les différences génétiques principales entre les allèles d'un même gène. Ils sont 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.

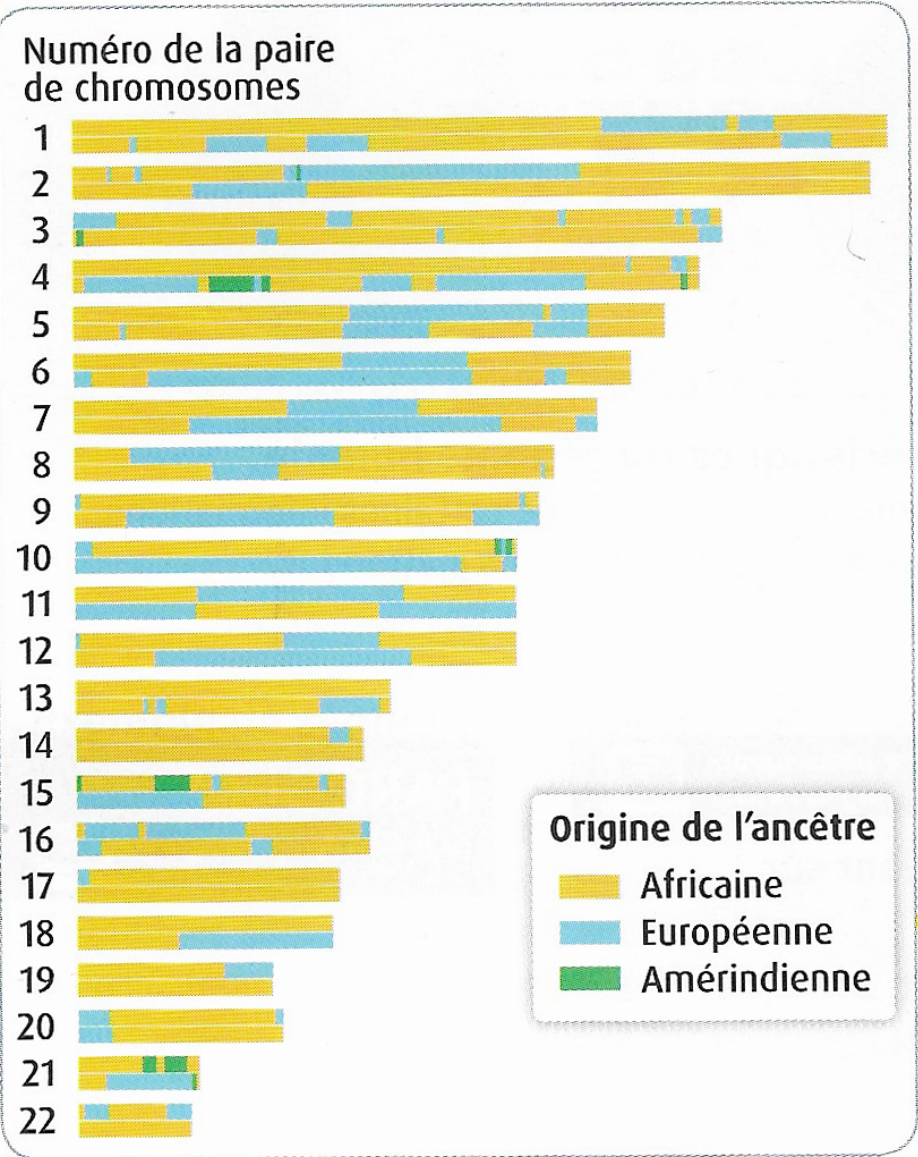
2 Les différences génétiques entre êtres humains.

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

3 Quelques SNP du gène **MLH1**, impliqués dans certains cancers. Les SNP sont responsables des différents allèles de ce gène et sont associés à des risques plus ou moins importants de cancer du côlon.
«rsID» = code d'identification du SNP.

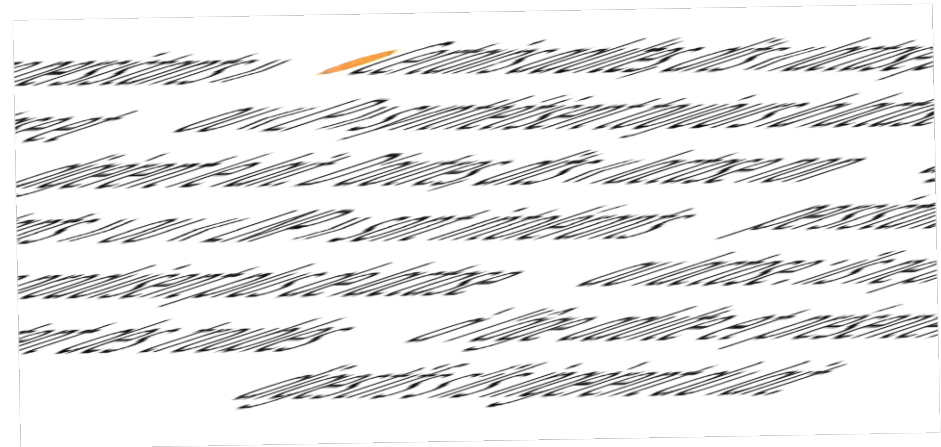
L'origine géographique lue dans le génome

Les différentes 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.



Exemple 1 : **La tolérance au lactose : une sélection associée aux changements de société**

- Le lactose est le composant principal du lait qui constitue le régime alimentaire du nouveau-né. Sa digestion nécessite une enzyme, la lactase, présente dans le tube digestif de tous les enfants jusqu'à l'âge de 6-7 ans.

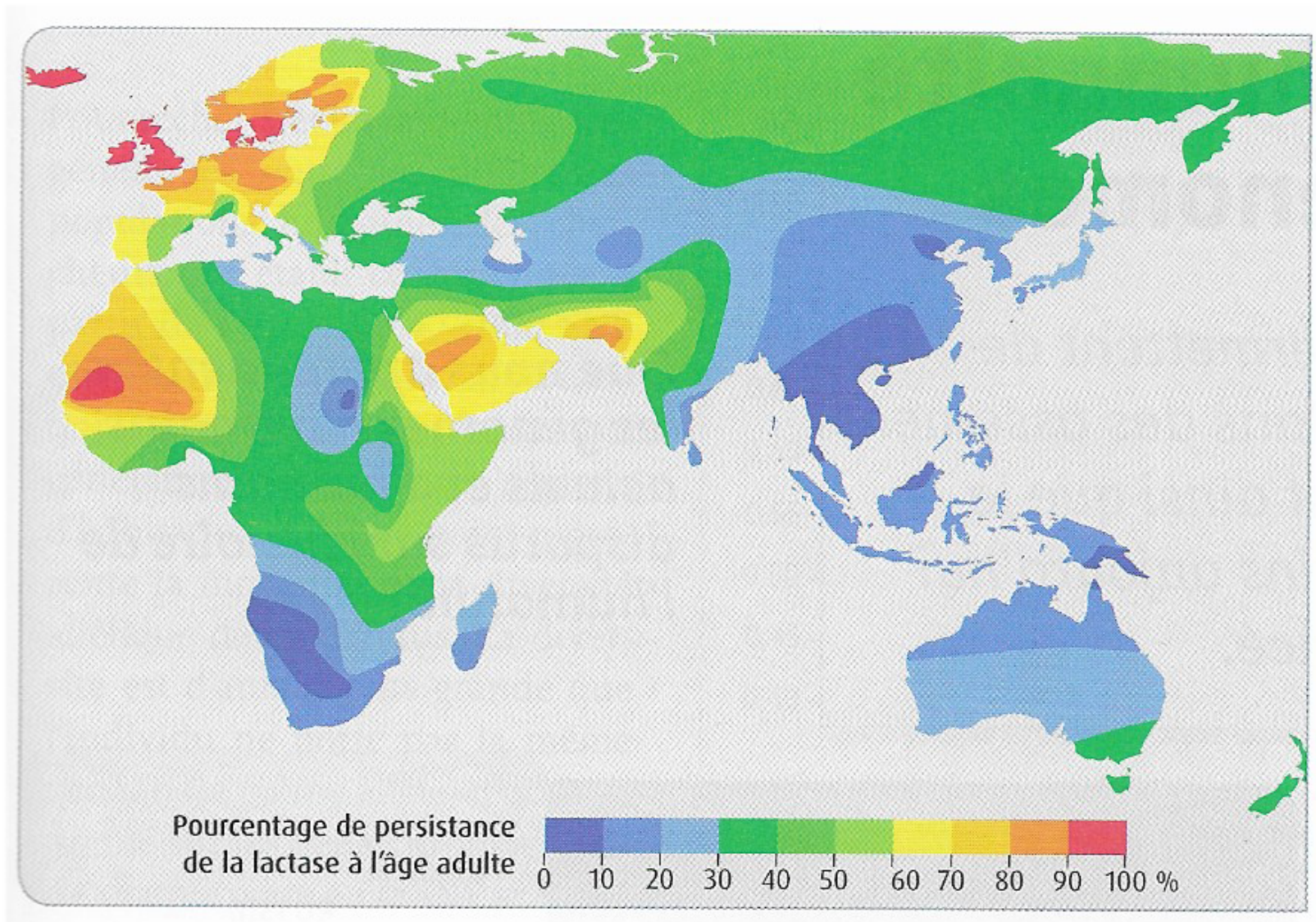


- La comparaison des allèles codant la lactase chez des individus LP et des individus LNP ne montre aucune différence. Par contre, on a pu montrer qu'il existe plusieurs allèles pour le gène *MCM6*, qui contrôle l'expression du gène de la lactase et donc la production ou non de l'enzyme.

Allèle 1 :	un individu homozygote ne synthétise plus de lactase après 6 ans. ... GATAAGATAATGTAG C CCCTGGCCT ...
Allèle 2 :	un individu qui porte cet allèle synthétise de la lactase après 6 ans. ... GATAAGATAATGTAG T CCCTGGCCT ...

b Les allèles du gène *MCM6*.

Fréquence du
phénotype LP dans
différentes populations



En Europe, la fréquence des phénotypes LP augmente du sud vers le nord pour atteindre 90% dans les pays nordiques.

Le lait est riche en **eau**, est source de protéines, de matières grasses, de calcium et de glucides (le lactose). Il contient de la vitamine D. Cette vitamine peut être synthétisée sous la peau sous l'action des UV et sa synthèse est moindre dans les régions à faible exposition solaire. Dans les régions nordiques, la consommation de lait permet de contrebalancer les déficits en vitamine D.

Région	Quelques aliments consommés usuellement
Nord de l'Europe	Lait et produits laitiers
Sibérie	Produits laitiers
Asie du Sud-Est	Aucun

Exemple 2 : Effet de la peste sur les populations de Roumanie

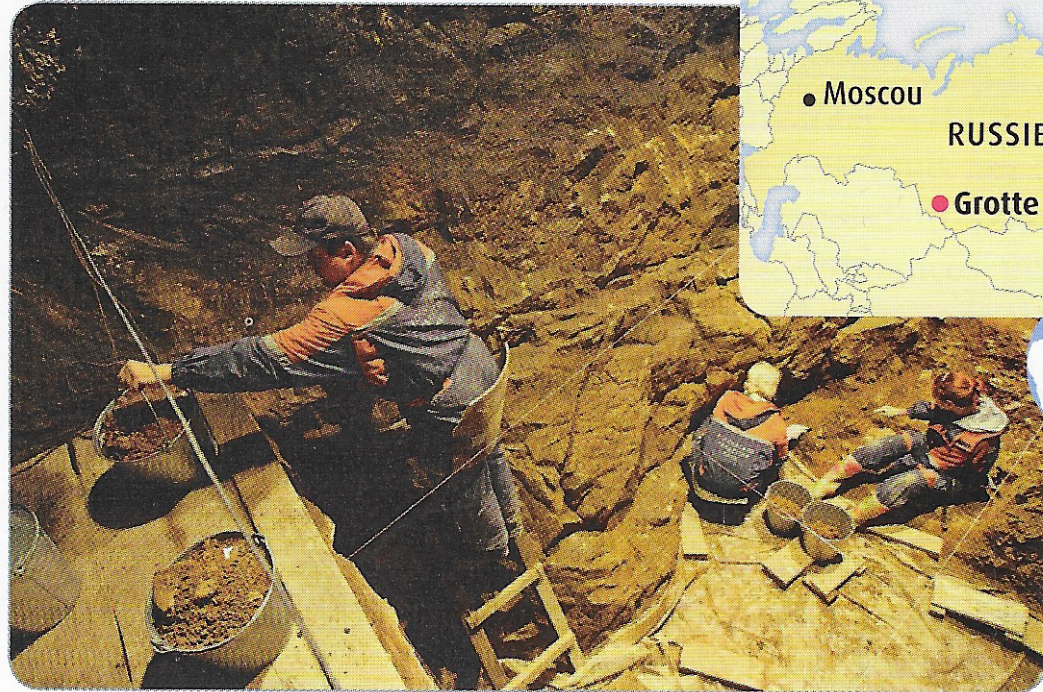
Au XI^e siècle, des populations originaires du nord de l'Inde – les Roms – ont migré vers la Roumanie. En 1347, elles vont subir, comme tous les Européens, la peste noire qui tuera 30 % de la population européenne en cinq ans. Des chercheurs ont comparé l'ADN des Roumains, des Roms de Roumanie et des Roms restés en Inde. Les Roumains et les Roms de Roumanie possèdent des allèles particuliers de trois gènes, qui déclenchent une réaction immunitaire très forte contre la bactérie responsable de la peste. Ces allèles n'existent pas chez les Roms d'Inde, qui n'ont jamais connu d'épidémie de peste si violente.



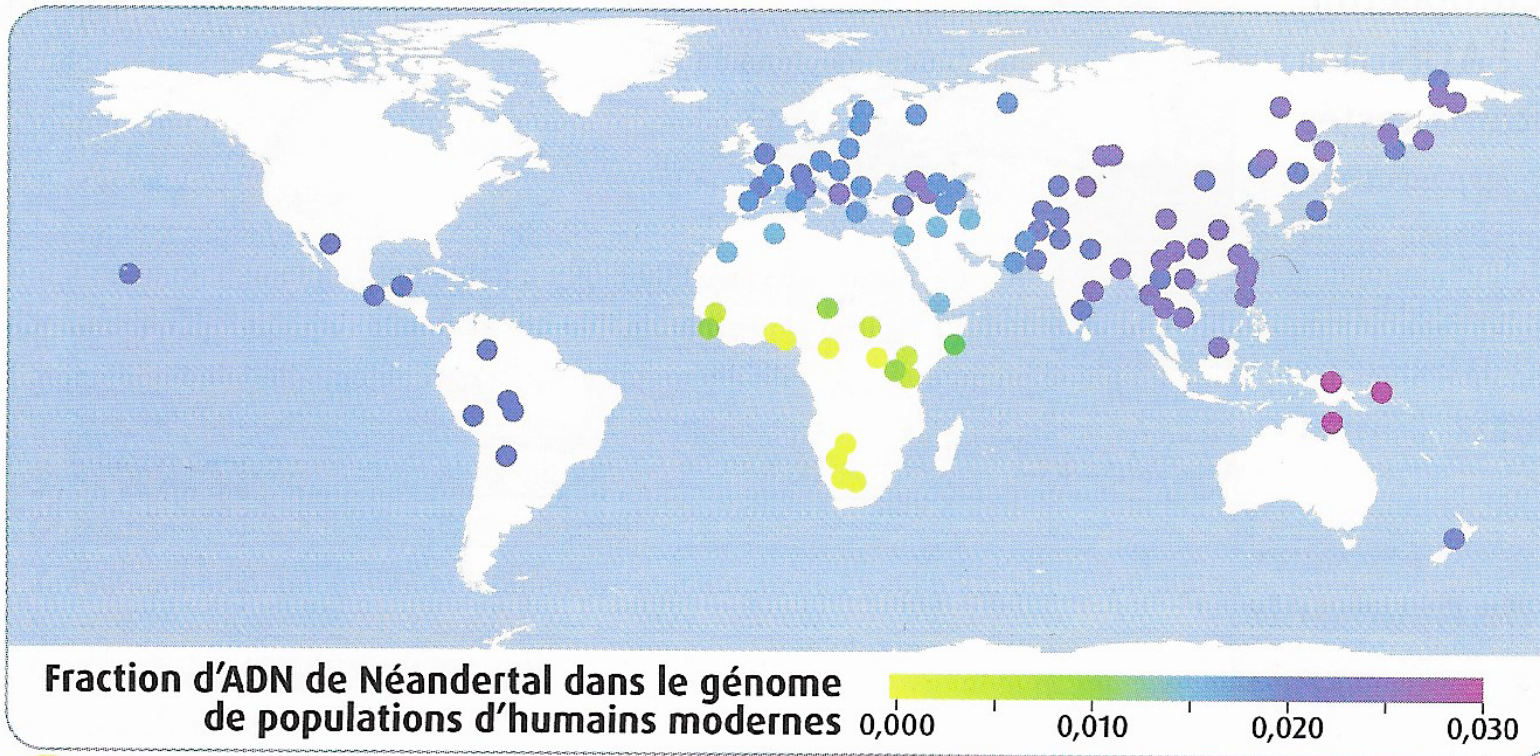
III. L'histoire de l'humanité lue dans les génomes



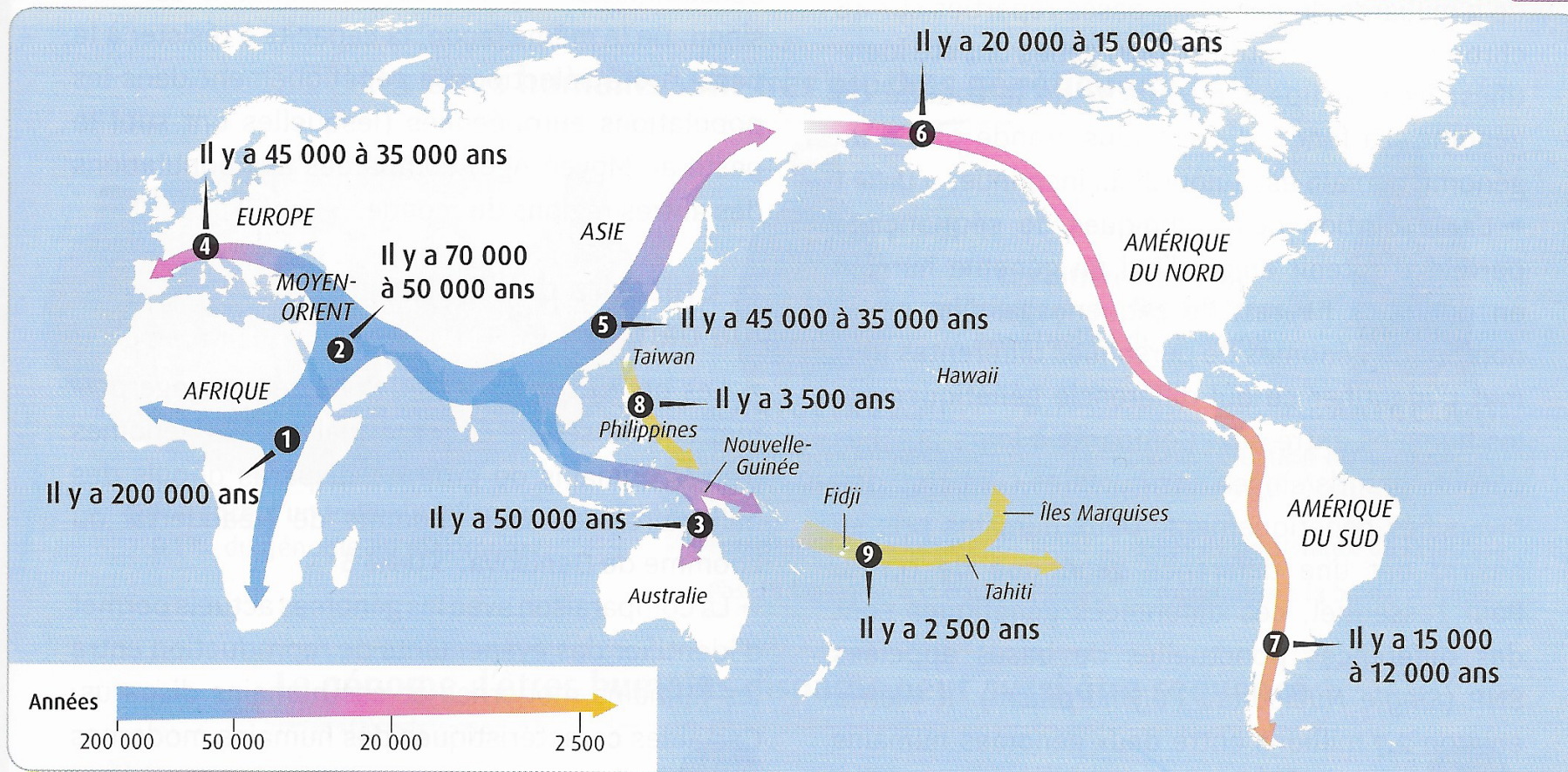
1 Le premier échantillon de l'homme de Néandertal. En 1856, un fragment de crâne est découvert en Allemagne. Il présente des différences par rapport au crâne d'*Homo sapiens*. C'est «l'homme de Néandertal». Depuis, on a découvert des ossements équivalents dans de nombreuses régions d'Eurasie. En 2014, on a pu séquencer le génome complet de Néandertal à partir de l'échantillon de 1856.



2 Les Dénisoviens découverts grâce à la génétique. Dans une grotte de l'Altai, riche en fossiles de Néandertal, des chercheurs ont trouvé des petits fragments d'os et des dents. L'analyse de leur génome a montré qu'il ne s'agissait pas de restes d'hommes de Néandertal, ni d'*Homo sapiens*. Ces humains appelés Dénisoviens, se sont reproduits avec *Homo sapiens*.



3 Estimation de la fraction d'ADN de Néandertal dans le génome de populations d'humains modernes. On a pu localiser dans les génomes d'humains actuels des portions de génome correspondant au génome de Néandertal (en couleur).



7 Carte des migrations humaines. À partir du travail des paléontologues spécialistes des humains (qui recherchent, analysent et datent des fossiles d'origine humaine) ainsi que des études génétiques, on peut aujourd'hui reconstituer une histoire possible des migrations humaines depuis les plus anciennes traces connues de notre espèce il y a environ 200 000 ans en Afrique. L'apport de la génétique est le suivant: lors des migrations, un groupe d'humains qui s'en va n'emporte qu'une partie de la diversité génétique de sa population d'origine. Au contraire, dans des populations sédentaires depuis longtemps la diversité génétique a eu le temps d'apparaître. La génétique permet également de donner le degré de parenté entre les populations humaines.