



## Chapitre 5 - L'histoire de l'Humanité lue dans son génome

### Introduction :

(Acc) Au cours de l'évolution, les espèces se forment, changent progressivement et disparaissent. Les espèces subissent les forces évolutives (mutations, sélection naturelle et dérive génétique) qui sont source de modifications des génomes. (Déf) Le génome est l'ensemble des gènes et allèles qui déterminent le phénotype d'un individu voire de l'espèce. L'Humanité correspond à l'ensemble des êtres humains correspondant au genre Homo, en particulier notre espèce : *Homo sapiens*. Ainsi, le génome humain actuel est le résultat de l'histoire évolutive et a enregistré les événements que nos ancêtres ont vécus.

Pb : Comment les génomes nous renseignent-ils sur l'histoire évolutive d'une espèce, en particulier l'espèce humaine (*Homo sapiens*) ?

(Plan)

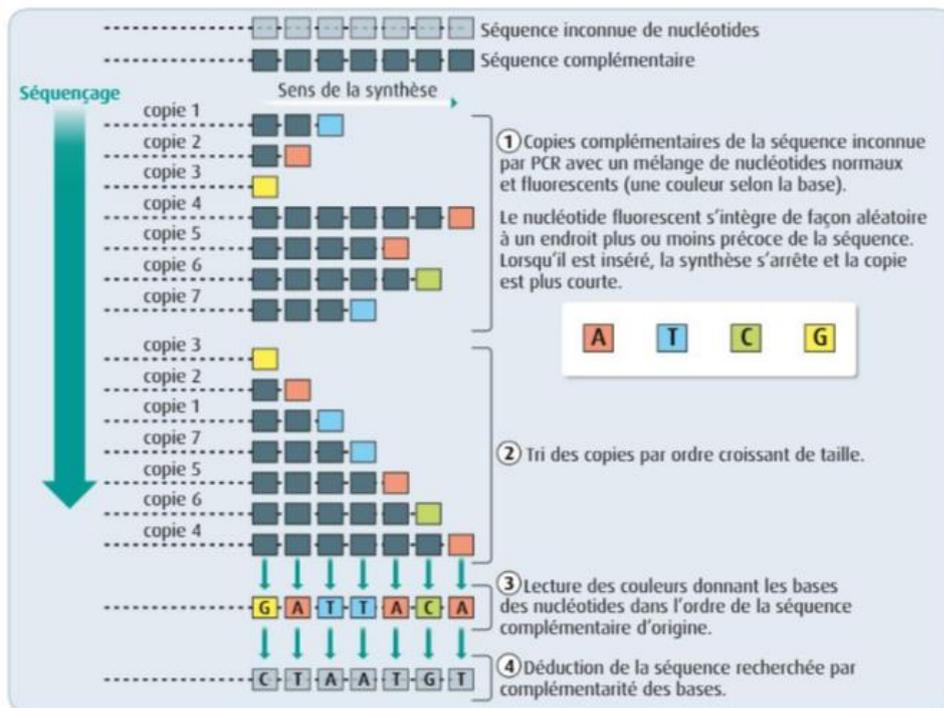
- 1- Le séquençage et les éléments caractéristiques du génome humain
- 2- La diversité génétique des humains actuels
- 3- Les grandes lignes de l'histoire de l'Humanité et les relations de parenté

[TP9 - L'histoire de l'humanité lue dans son génome](#)

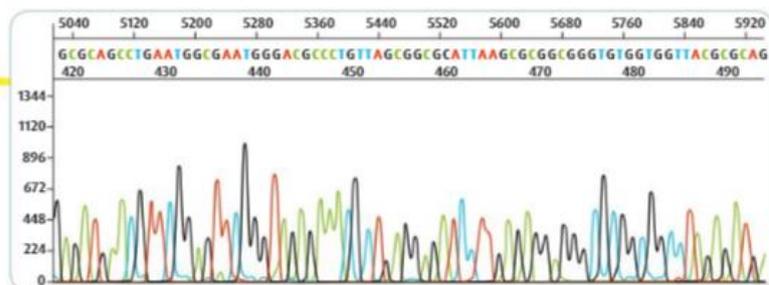
# I. Le séquençage du génome humain

## 1- Le principe du séquençage d'un génome (doc 2 et 3 p48)

Le principe du séquençage est de réaliser une PCR avec des nucléotides particuliers (*didesoxynucléotides ddNTP fluorescents*). Ceux-ci ne peuvent se fixer sur l'ADN mais ils bloquent la polymérisation. Ainsi, on produit des copies tronquées d'ADN qui sont terminées par des nucléotides fluorescents. On fait migrer ces molécules d'ADN sur un gel et on utilise une machine (séquenceur) pour scanner ce gel et identifier la fluorescence. Ceci permet de reconstituer la séquence d'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.



### Ressources complémentaires :

- [Article Planet Vie sur le séquençage des génomes](#)
- [Exercice : le séquençage du gène CFTR \(5p57\)](#)
- <https://www.youtube.com/watch?v=TCnG7R50IU>



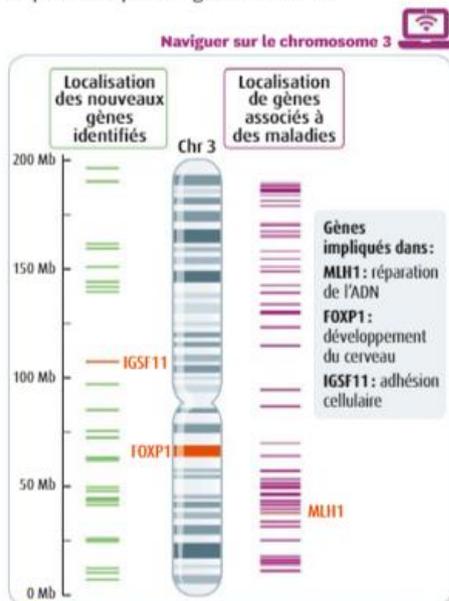
## 2- Les découvertes liées au séquençage de l'ADN humain (doc 6p49)

Le séquençage complet du génome humain, soit 3,2 milliards de paires de bases, s'est achevé en 2004 après 15 années d'une collaboration internationale.

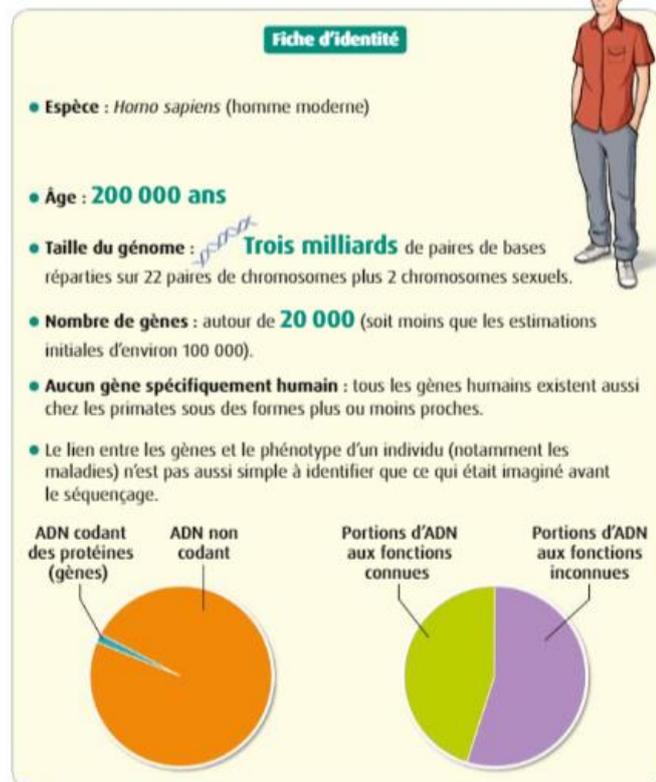
Le génome humain est composé d'environ 20 à 25 000 gènes répartis sur 23 paires de chromosomes. Il n'y a pas vraiment de gènes spécifiques de l'humain et beaucoup de gènes sont présents chez les autres Primates (en particulier Chimpanzé et Gorille). D'autres gènes proviennent également de virus ou de bactéries (de l'ordre de 5 à 7%) et suggèrent des transferts de gènes.

L'ensemble des gènes n'occupent que 1.5% de la totalité du génome (ADN codant) et la fonction de l'ADN non codant n'est pas encore très bien connue (télomère, centromère). Sur les 23 000 gènes identifiés, près de la moitié d'entre eux possèdent encore une fonction inconnue.

**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.



**5 Extrait très simplifié du résultat du séquençage du chromosome 3 humain.** Après avoir séquencé un chromosome, il y a une longue phase d'annotation qui consiste à repérer dans les longues séquences de bases des séquences connues (gènes ou autre). C'est le travail des bioinformaticiens. La fonction de la plupart des nouveaux gènes découverts est inconnue.



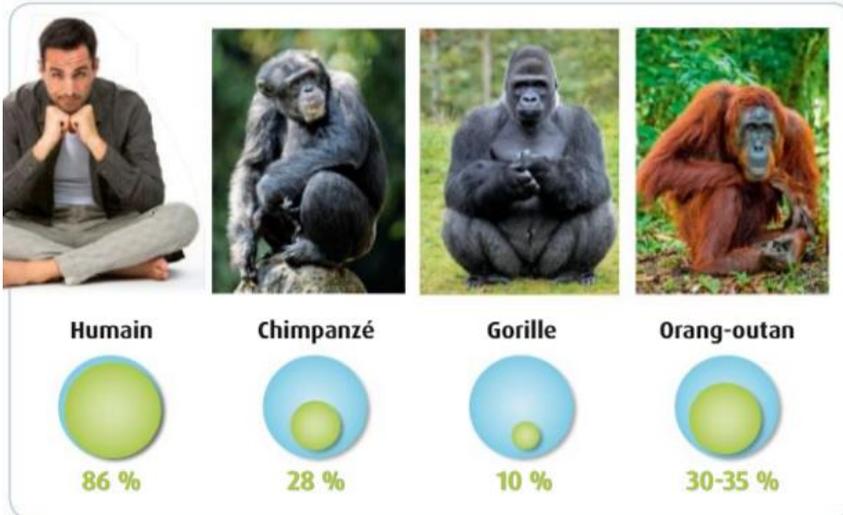
**6 Quelques caractéristiques du génome humain.** La connaissance du génome humain a confirmé certaines informations, mais également été source de plusieurs éléments inattendus.

## 3- Le séquençage de génomes individuels

Actuellement, les méthodes de séquençage sont beaucoup plus rapides et beaucoup moins coûteuses. Elles permettent donc d'étudier de nombreux génomes individuels (différences entre populations, maladies génétiques, risques de cancers, résistances à certaines maladies comme le VIH, la peste ... Voir II).

Les différences entre 2 humains choisis au hasard sont de l'ordre de 0.1%, ce qui prouve que les humains forment une seule et même espèce. Malgré tout, cela permet d'identifier chaque individu spécifique : chaque profil génétique est unique. La diversité génétique des humains s'explique par :

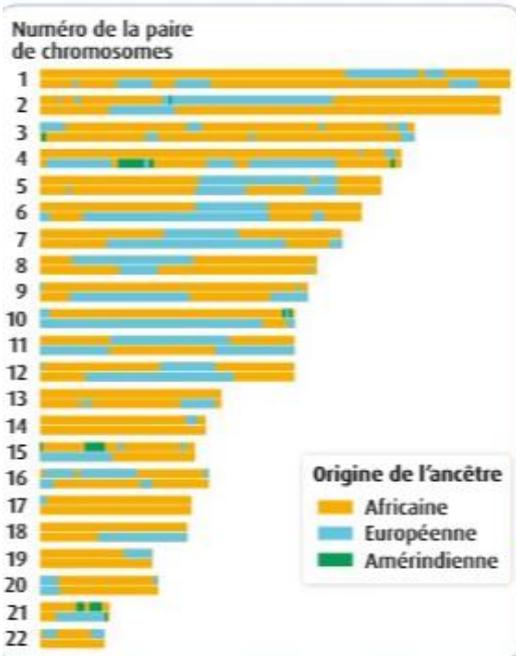
- La diversité des allèles des différents individus et leurs associations particulières (voir méiose et diversité chapitre 1).
- Des changements ponctuels de nucléotides appelées **SNP** (*Single Nucleotide Polymorphism*). Les SNP permettent même de distinguer des vrais jumeaux.



**1 Comparaison de la diversité génétique humaine par rapport aux autres espèces.** On représente la variabilité à l'intérieur d'une population (vert) par rapport à la variabilité totale de l'espèce (bleue). Lecture: en moyenne, 86 % de toute la diversité humaine est contenue à l'intérieur d'une population donnée (les Européens par exemple).

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.**



Explorer une base de données

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	36993455	G	A	Cancer colorectal
3	rs1540354	37002998	T	A	Risque plus élevé de mortalité du cancer du foie
3	rs1799977	37012077	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.

**4 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.

## II. La diversité humaine lue dans les génomes

### 1- La lactase et l'apparition de l'élevage

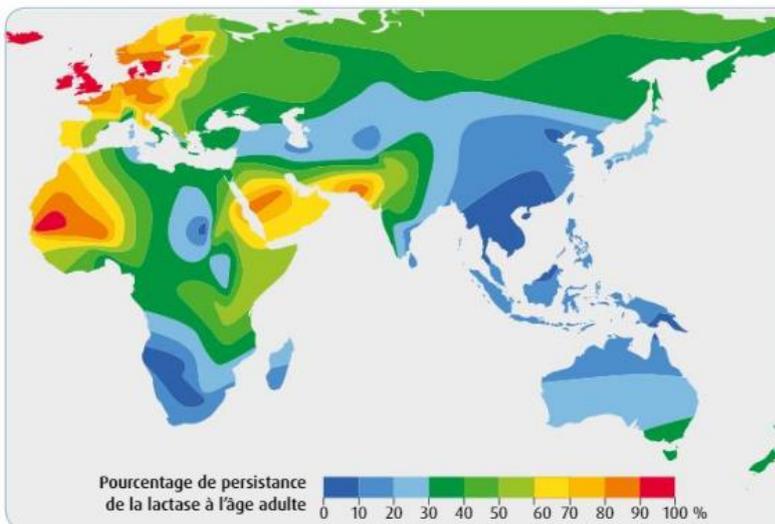
Certains allèles sont plus fréquents dans certaines populations humaines à qui ils ont pu apporter un avantage sélectif. Ainsi, certaines variations génétiques résultent de la sélection naturelle.

Dans le cas de la lactase, une mutation est apparue (au hasard) sur le promoteur du gène produisant la lactase. Normalement, ce gène est réprimé (bloqué) après l'âge de 6 ans, période où la consommation de lait est censée être très réduite. Cette mutation rend le promoteur insensible aux facteurs de transcription (répresseurs), ce qui permet la production de la lactase même après 6 ans.

Une telle mutation donne donc un avantage sélectif aux individus qui peuvent boire du lait (apports nutritifs) : c'est la sélection naturelle. Ainsi, l'apparition de la tolérance au lactose coïncide avec l'apparition de la pratique de l'élevage (vers -5000 à - 6000 ans). Cette mutation est très présente chez les Européens mais aussi les Africains de l'ouest mais absente chez les peuples d'Asie et d'Australie.

La pression de sélection sur ce gène est toujours d'actualité : c'est un exemple de sélection naturelle actuelle (et passée).

Source : [Acces ENS Lyon](#)



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

#### 5 Proportion de la population de différentes régions du monde ayant une persistance de la lactase à l'âge adulte.

La lactase est une enzyme qui digère le lactose (un sucre du lait frais). Présente naturellement chez les enfants, elle peut être perdue ou maintenue à l'âge adulte. Dans ce dernier cas le lait est donc bien digéré. La persistance de la lactase à l'âge adulte a pu apporter un avantage sélectif dans les périodes de famine.

6 Extraits des chromosomes 2 de deux individus au niveau des séquences régulatrices de la lactase. L'individu 1 présente une persistance de la lactase contrairement à l'individu 2.

Identification	Base sous le curseur : 1
<input checked="" type="checkbox"/> Individu1_Chr2a	5' GGCAATACAGATAAGATAAATGTAAGTCCCTGGCCTCA
<input checked="" type="checkbox"/> Individu1_Chr2b	5' GGCAATACAGATAAGATAAATGTAAGTCCCTGGCCTCA
<input checked="" type="checkbox"/> Individu2_Chr2a	5' GGCAATACAGATAAGATAAATGTAAGCCCCTGGCCTCA
<input checked="" type="checkbox"/> Individu2_Chr2b	5' GGCAATACAGATAAGATAAATGTAAGCCCCTGGCCTCA

Comparer des séquences avec Genigen

## 2- Le gène FPR1 et la peste

Les populations dont les ancêtres ont connu la Grande Peste Noire de 1347 présentent des fréquences alléliques particulières, c'est le cas pour un gène nommé FPR1.

Des études statistiques ont montré qu'une mutation particulière du gène FPR1 est présente dans les populations européennes. Des études en laboratoire ont montré que des souris possédant cette mutation sont partiellement résistantes à la peste (30% de survie contre 0%). On peut ainsi supposer que seuls les individus résistants ont survécu à l'épidémie et donc transmis à leurs descendants leurs allèles.

Actuellement, la pression de sélection ne s'applique plus sur ce gène, c'est un exemple de sélection naturelle passée.

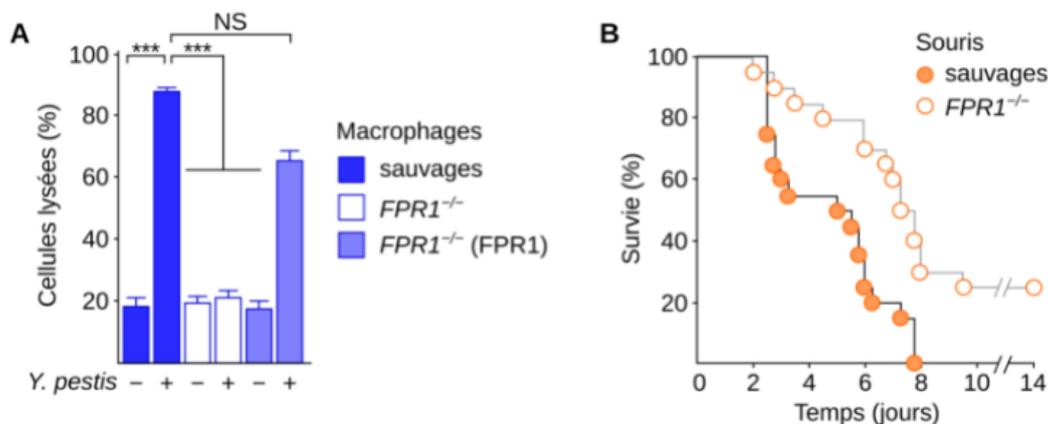


Figure 2 - Effets de l'infection par *Yersinia pestis* sur des cellules ou des souris mutantes *FPR1*

A. Différents types de macrophages (sauvages, mutants pour le gène *FPR1* ou mutants mais transfectés avec un plasmide codant *FPR1*) sont infectés (+) ou non (-) par *Yersinia pestis*. On mesure le pourcentage de cellules lysées. Les données sont représentées sous la forme de moyennes associées à des barres d'erreur représentant les erreurs types de la moyenne. \*\*\* :  $p < 0,001$ .

B. Des souris sauvages ou mutantes pour le gène *FPR1* sont inoculées avec 600 unités formant colonies de *Y. pestis*. La survie est suivie sur 14 jours.  $n = 10$  mâles et 10 femelles pour chaque condition.

Source : [Planet Vie](#)

Source annexe : [Un autre gène \(ERAP2\) pourrait également être impliqué.](#)

## 3- Générations et diversité génétique

En biologie des populations, on estime le temps de génération qui correspond à la durée comprise entre 2 générations successives. Dans l'espèce humaine, ce temps est de l'ordre de 22 à 32 ans (et n'est pas similaire chez les femmes et les hommes).

Si on utilise une durée moyenne de l'ordre de 25 ans, cela signifie qu'il y a environ 4 générations par siècles, 40 par millénaires et ainsi de suite (400 pour 10 000 ans et 4000 générations pour 100 000 ans). Dans le cas de la lactase (8000 ans avant nous), le nombre de générations est de l'ordre de 320.

Un individu présente 2 parents (ancêtres immédiats), à chaque génération, soit 4 grands-parents, puis 8 arrière-grands-parents ... Ceci signifie que le nombre d'ancêtres total correspond à  $2^n$  où  $n$  correspond au nombre de générations. Pour remonter à la période de la Grande Peste (1347), il faut 675 ans, soit 27 générations et donc  $2^{27}$  ancêtres = 134,2 millions d'ancêtres !

### III. Génomes fossiles et histoire de l'humanité

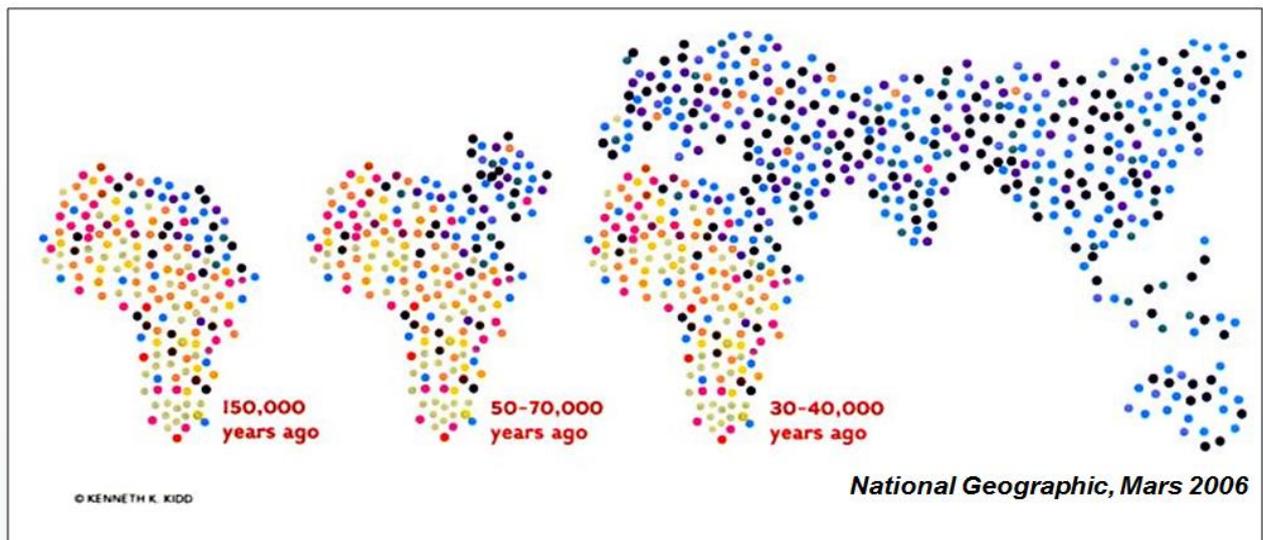
#### 1- Le séquençage de génomes fossiles

Le séquençage permet également de connaître les génomes d'êtres humains disparus, à partir de restes fossiles. On extrait l'ADN contenu dans les fossiles mais on n'obtient souvent que des fragments étant donné que l'ADN se dégrade au cours du temps. Ensuite, on les amplifie par PCR et on séquence l'ADN. En les comparant aux génomes actuels, on peut ainsi reconstituer les principales étapes de l'histoire humaine.

#### 2- L'ADN mitochondrial et l'origine de l'espèce humaine

Les mitochondries sont des organites qui contiennent de l'ADN (*théorie endosymbiotique*). Le génom mitochondrial (ADN mt) subit davantage de mutations et permet d'obtenir des différences sur des individus très proches (cas de la lignée humaine). Par exemple, les différences entre *Homo sapiens* sont de l'ordre de 0,15% avec l'ADN du noyau (ADN nucléaire) mais de l'ordre de 8 à 10% avec l'ADN mitochondrial. L'analyse génétique est donc plus précise avec l'ADNmt.

D'autre part, l'ADN mitochondrial n'est transmis que par les mères (les spermatozoïdes perdent leurs mitochondries lors de la fécondation). Ceci permet d'identifier la lignée maternelle et de déterminer l'origine des populations humaines.



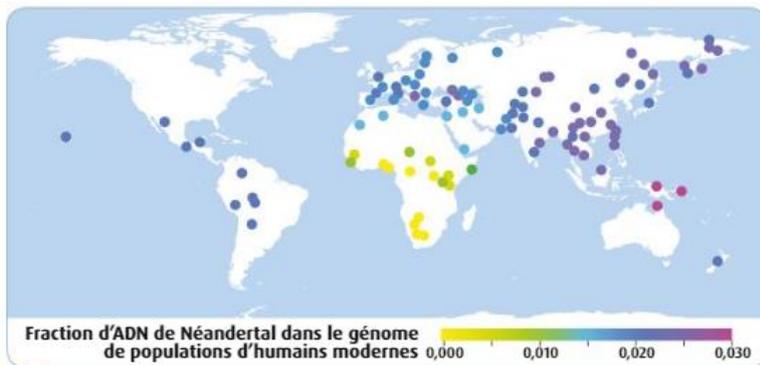
Chaque point de couleur correspond à une variation d'un marqueur génétique mitochondrial identifié sur les humains actuels. Grâce à ce marqueur, on détecte que la diversité génétique est très forte en Afrique actuellement, ce qui suggère une longue présence en Afrique (nombreuses mutations, phénomène de sélection naturelle...). Ainsi, le berceau de l'Humanité est l'Afrique.

D'autre part, la diversité plus faible sur les autres continents permet d'envisager qu'un petit groupe d'humains (probablement moins de 1000 personnes) aurait migré hors d'Afrique il y a 50 000 ans environ. Avec si peu d'individus, il y a une forte dérive génétique et également un effet fondateur.

### 3- L'apport des génomes fossiles sur l'histoire du genre Homo (p52-53)

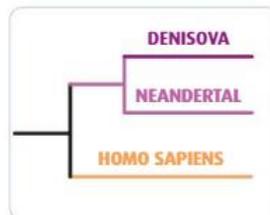
Les génomes (nucléaire et extra-nucléaire : ADNmt) contiennent les traces de l'histoire de leurs ancêtres. On peut ainsi déterminer :

- Les migrations des populations (origine de l'espèce humaine en Afrique)
- Les relations de parenté (proximité). Par exemple, la proximité entre *Homo denisova* et *Homo neanderthalensis*.
- Les hybridations entre populations ou espèces (croisements entre *Homo neanderthalensis* et *Homo sapiens* et même *Homo denisova*).
- Les caractéristiques principales des espèces (*Homo neanderthalensis* adapté aux grands froids et caractéristiques transmises aux populations du Tibet)



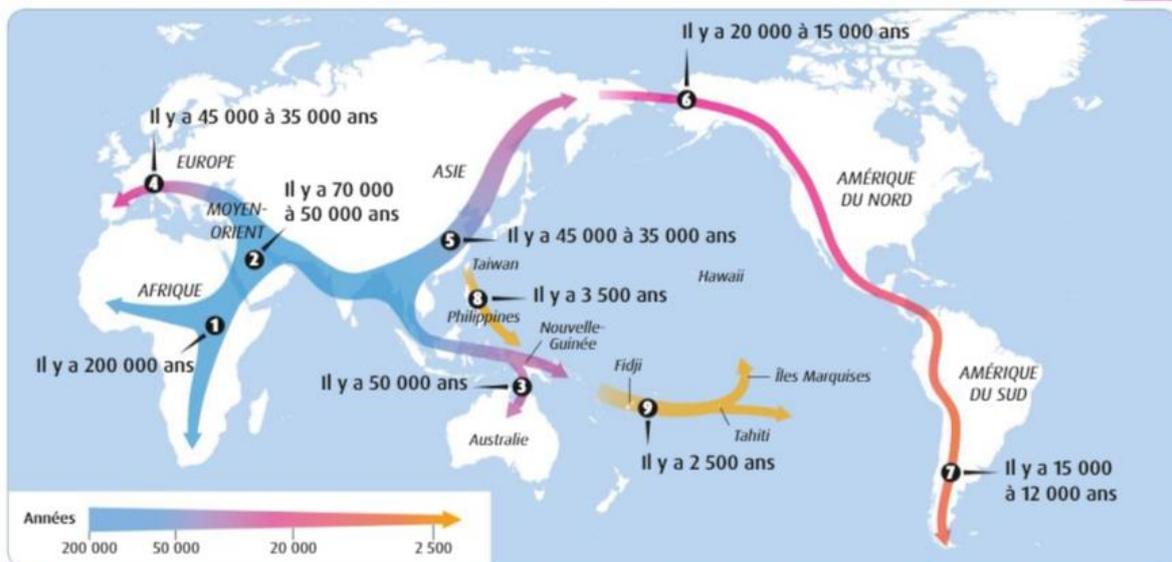
Lors de leur migration vers l'est, il y a environ 50 000 ans, les *Homo sapiens* arrivant dans l'Himalaya ont été confrontés à de forts facteurs de sélection: le manque de dioxygène en altitude et le froid. Chez les populations tibétaines actuelles, on observe une meilleure adaptation au manque d'oxygène. Elle est due notamment à la présence d'un allèle particulier d'un gène (EPAS1). Des analyses génétiques ont montré que cet allèle était présent chez les Denisoviens, mais pas chez les Han, des populations actuelles génétiquement proches des Tibétains, mais vivant en plaine.

**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).



**5** Arbre d'apparentement entre *Homo sapiens*, Néandertaliens et Denisoviens.

**4** L'adaptation des Tibétains à l'altitude.

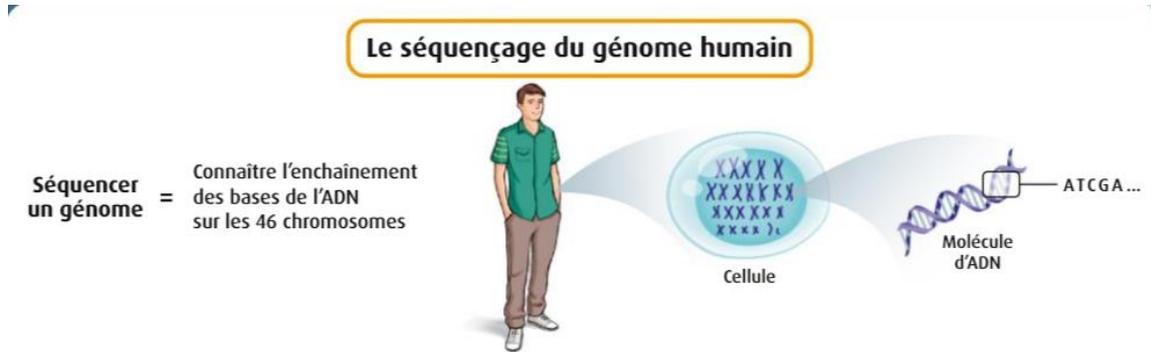


**7** Carte des migrations humaines. À partir du travail des paléontologues spécialistes des humains (qui recherchent, analysent et datent des fossiles d'origine humaine) ainsi que des études génétiques, on peut aujourd'hui reconstituer une histoire possible des migrations humaines depuis les plus anciennes 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.

## CONCLUSION : Schéma bilan p55

Le génome humain nous renseigne au moyen de sa transmission et de l'accumulation de mutation sur l'histoire de la lignée humaine et plus précisément de notre espèce afin de retrouver :

- Les relations de parenté
- Les événements marquants (migration, agriculture, maladies ...)



Quelques caractéristiques du génome humain	Date du premier séquençage complet	Taille du génome	Nombre de gènes	Proportion de gènes codants	Proportion de gènes à la fonction connue
	2004	3 milliards de paires de bases	= 20 000	1,5% ADN codant 98,5% ADN non codant	Portions d'ADN aux fonctions connues Portions d'ADN aux fonctions inconnues

### Les êtres humains sont très proches génétiquement

Différence d'un individu à l'autre : 0,1 % du génome au maximum

... AATGCTAGT... ≠ ... AATGCCAGT...

Les différences sont principalement des différences ponctuelles du génome

**Différences génétiques résultant d'une sélection différentielle liée à l'histoire évolutive (ancienne ou récente)**

- Persistance de la lactase
- Pas de persistance de la lactase
- Pas d'adaptation à la haute altitude
- Adaptation à la haute altitude

### Le génome d'êtres humains disparus peut aussi être séquencé

ATCTT... ATGTT... ATCTT... ATGTT... TTATT...

**Séquençage du génome d'êtres humains disparus à partir de restes fossiles**

**Comparaison du génome d'êtres humains disparus avec des génomes actuels**

**Reconstitution des principales étapes de l'histoire récente**

*Homo denisova*

*Homo neanderthalensis*

*Homo sapiens*

Vidéo youtube (Mathrix) : <https://www.youtube.com/watch?v=gfTksG3kxE>