



THÈME : TRANSMISSION, VARIATION ET EXPRESSION GÉNÉTIQUE
Chapitre : L'histoire de l'humanité lue dans son génome

1
1ère spé

Séquencer et comparer les génomes humains

➤ **Objectifs** **Rechercher et exploiter des documents montrant comment a été déterminée la première séquence du génome humain.**

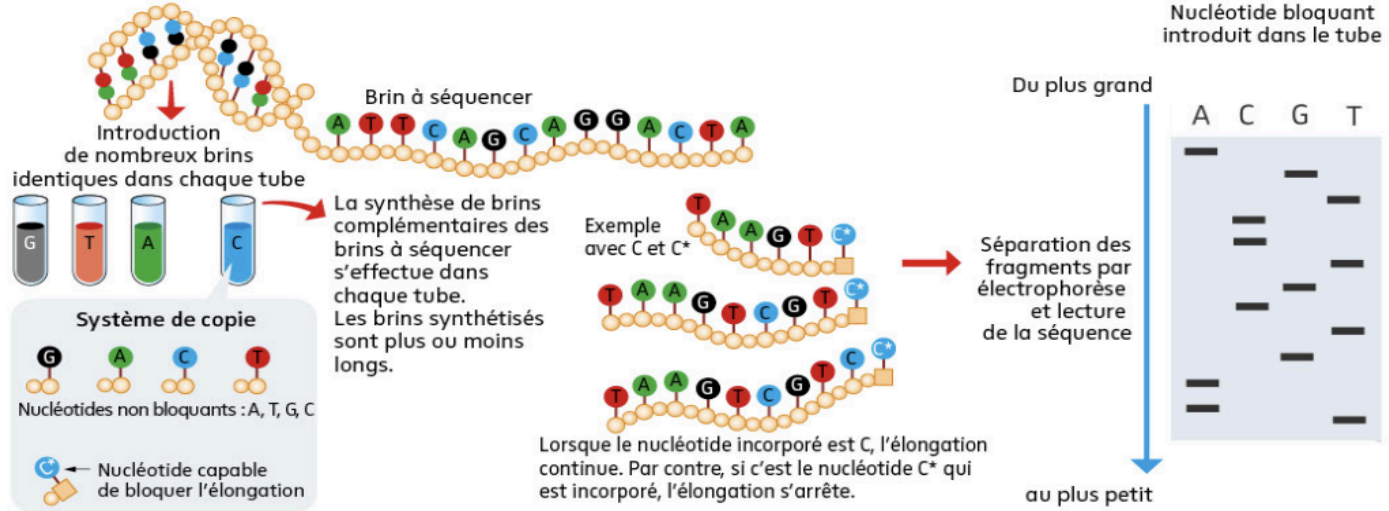
➤ Compétences et capacités travaillées	Fragile	Intermédiaire	Avancé	Expert
	PRATIQUER DES DÉMARCHES SCIENTIFIQUES	1 critère sur 3	2 critères sur 3	3 critères sur 3 (avec aide)
3. Raisonner, argumenter conclure en exerçant des démarches scientifiques et un sens critique	<ul style="list-style-type: none"> - Des faits sont identifiés mais n'ont pas été transformés en arguments. - Réponse explicative absente ou incohérente 	<ul style="list-style-type: none"> - Quelques arguments sont construits à partir des faits (informations et/ou connaissances). - Absence de réponse ou réponse non cohérente avec le problème posé. 	<ul style="list-style-type: none"> - Des arguments sont construits à partir des faits (informations et/ou connaissances). - Réponse explicative cohérente avec le problème posé. 	<ul style="list-style-type: none"> - Suffisamment d'arguments sont construits à partir des faits, pour répondre à la question posée. - Réponse explicative cohérente avec le problème scientifique et complète.

Mise en situation : L'ensemble de l'information contenue dans la succession des nucléotides de l'ADN présent dans chaque cellule d'un organisme constitue son génome. Le séquençage d'un génome consiste à déterminer la totalité de cette séquence nucléotidique.

Question scientifique : Comment est-on parvenu à séquencer l'intégralité du génome humain ?

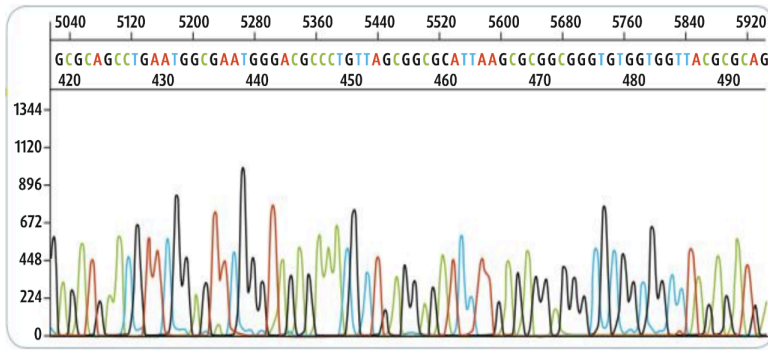
PARTIE 1 : LE PREMIER SÉQUENÇAGE DU GÉNOME HUMAIN

En 1977, Frederick Sanger invente une méthode de séquençage de l'ADN (séquences de nucléotides des chromosomes). 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 afin d'analyser les génomes entiers.



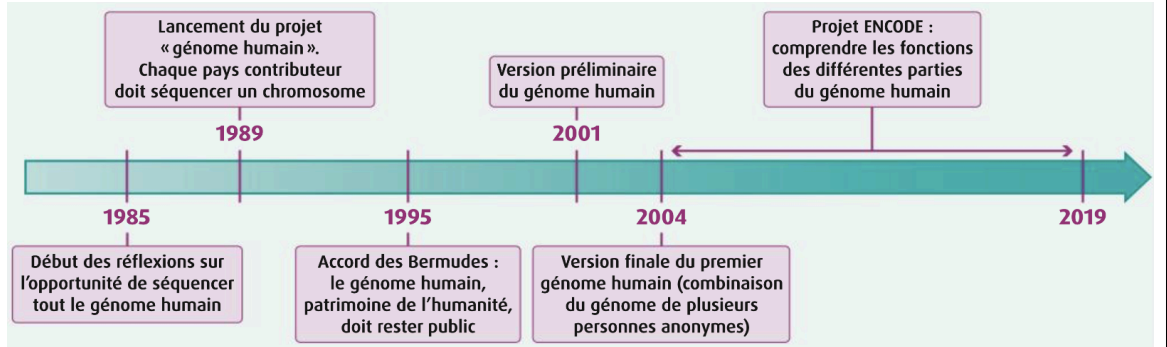
Document 1 : Le premier séquençage : la méthode de Sanger.

1. À partir du fichier Excel, séquencer le brin d'ADN grâce à la méthode de Sanger.



En 1990, la méthode de Sanger 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 fluorescence. L'ordre des pics donne la séquence nucléotidiques exactes.

Document 2 : Le séquençage automatisé grâce aux séquenceurs.



Document 3 : Les étapes du premier séquençage du génome humain.

En 2013, Angelina Jolie a dévoilé avoir subi une ablation des seins. Elle venait de découvrir qu'elle était porteuse d'un allèle du gène brca-1 responsable de cancers du sein et des ovaires. Selon les médecins, elle avait 87 .% de risque de développer le cancer dont est morte sa propre mère.

Protection des données, commerce de l'ADN, risque de discrimination par les assurances, les employeurs... Les inquiétudes sont légitimes. D'où un encadrement très strict en France des tests réalisés dans le cadre médical. Parallèlement, les enjeux financiers liés aux données génétiques récupérées sont importants (dépôts de brevets, nouvelles thérapies, etc...).

Document 4 : Une technique avec de multiples applications.

2. À partir des différents documents, expliquer l'intérêt pour l'Humanité du programme "génome humain". Discuter des limites éthiques de ce programme.

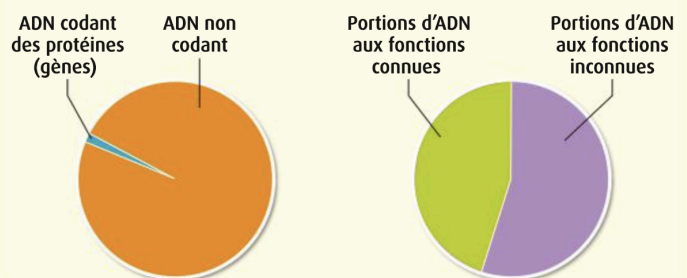
PARTIE 2 : LES INFORMATIONS PRÉSENTENT DANS LE GÉNOME HUMAIN

Fiche d'identité

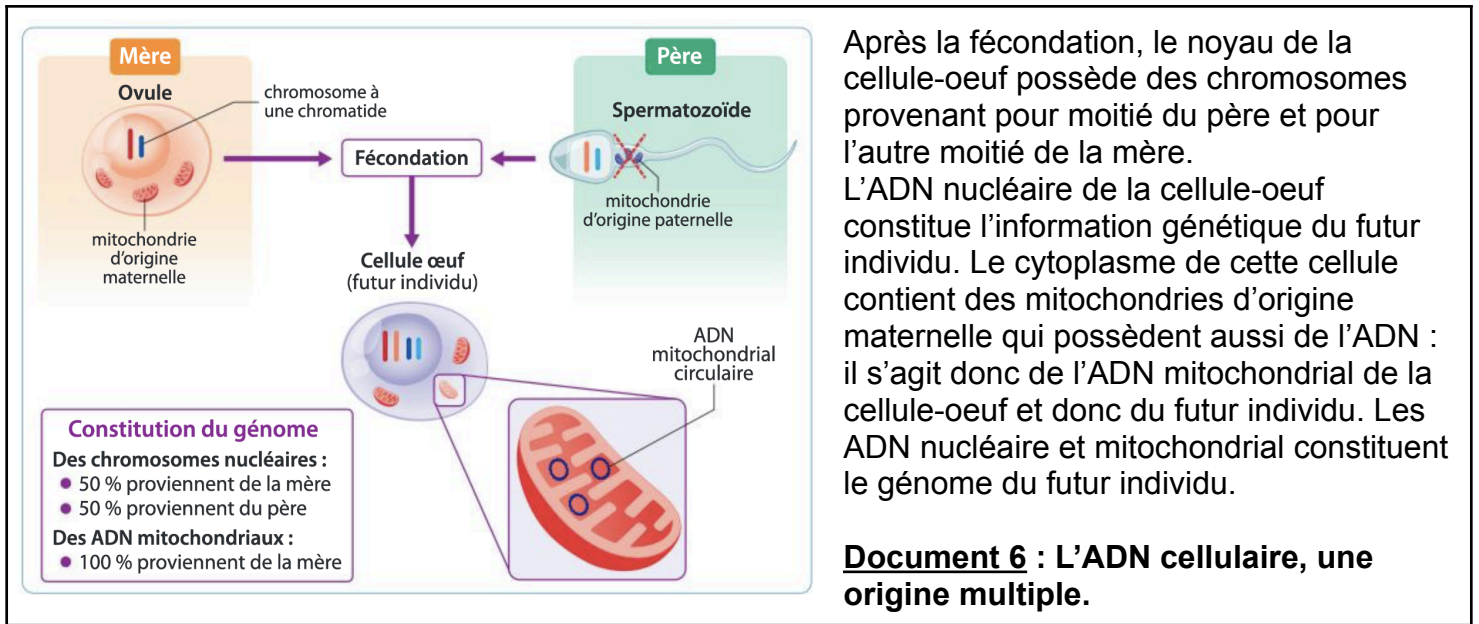
- **Espèce** : *Homo sapiens* (homme moderne)
- **Âge** : 200 000 ans
- **Taille du génome** : Trois milliards de paires de bases réparties sur 22 paires de chromosomes plus 2 chromosomes sexuels.
- **Nombre de gènes** : autour de 20 000 (soit moins que les estimations initiales d'environ 100 000).



- **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.



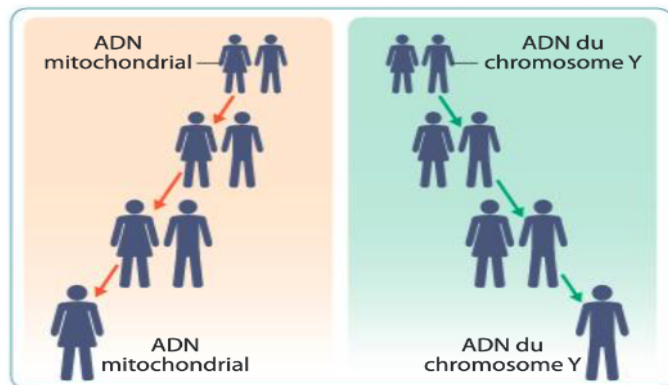
Document 5 : Les étapes du premier séquençage du génome humain.



Après la fécondation, le noyau de la cellule-œuf possède des chromosomes provenant pour moitié du père et pour l'autre moitié de la mère. L'ADN nucléaire de la cellule-œuf constitue l'information génétique du futur individu. Le cytoplasme de cette cellule contient des mitochondries d'origine maternelle qui possèdent aussi de l'ADN : il s'agit donc de l'ADN mitochondrial de la cellule-œuf et donc du futur individu. Les ADN nucléaire et mitochondrial constituent le génome du futur individu.

Document 6 : L'ADN cellulaire, une origine multiple.

De nombreuses entreprises sont spécialisées dans la généalogie génétique. Elles commercialisent 3 types de test : un test mitochondrial, un test autosomal exploitant les chromosomes nucléaires à l'exception du chromosome Y, et un test exploitant seulement le chromosome Y.



Document 7 : Les tests génétiques et la parenté entre les individus.

Nature du test	Caractéristiques
Test mitochondrial	Objectif : remonter au plus ancien ancêtre commun de la lignée maternelle. L'ADN mitochondrial présente un très faible taux de mutation. Son analyse permet de retrouver la plus ancienne ancêtre féminine (lignée matrilineaire) : la mère de la mère de la mère de la mère. Le dernier test le plus complet permet de retrouver des cousines génétiques, en remontant sur 400 ans.
Test autosomal	Objectif : déterminer une origine ethnique. Il consiste en l'analyse de l'ADN des chromosomes nucléaires, à l'exception du Y. Les cousins génétiques, partageant des mêmes segments d'ADN, peuvent être identifiés jusqu'à (potentiellement) la 8^e génération.
Test sur le chromosome Y	Objectif : remonter au plus ancien ancêtre commun de la lignée paternelle et retrouver tous les membres masculins issus de la même branche. Cette fois c'est l'ADN du chromosome Y qui est analysé. Il permet de retrouver le plus ancien ancêtre de la lignée paternelle (lignée patrilinéaire). Cette analyse permet également de retrouver l'ensemble des cousins généalogiques issus de cet ancêtre.

On peut trouver de nombreuses différences si on compare l'ADN de deux individus. Les variations les plus abondantes ne portent que sur un seul nucléotide. On les appelle des SNP (single-nucleotide polymorphism). Elles sont le résultat de mutations ponctuelles passées. Elles peuvent être présentes dans les gènes mais aussi en dehors. Elles peuvent survenir dans l'ADN nucléaire ou l'ADN mitochondrial. Elles sont assez fréquentes (tous les 100 à 300 nucléotides environ) et sont relativement stables dans le temps, sur plusieurs générations. C'est pourquoi on peut les utiliser dans la phylogénie humaine.

La cartographie des SNP, précise car ils sont nombreux, permet de les utiliser comme marqueur génétique pour identifier le génotype des individus. On définit un haplotype comme un ensemble d'allèles tendant à être transmis ensemble. Un haplogroupe est un groupe d'individus qui ont la même combinaison d'allèles de SNP sur leur ADN.

Document 8 : Les différences génétiques entre les humains.

3. À partir des documents de la partie 2 et du protocole à votre disposition, établir les origines de Bernabé.

LES ORIGINES DE BARNABÉ

Barnabé a commandé sur internet un kit de test ADN pour déterminer ses origines. Les résultats reçus indiquent qu'il a une origine européenne avec une forte probabilité, d'après son ADN mitochondrial.

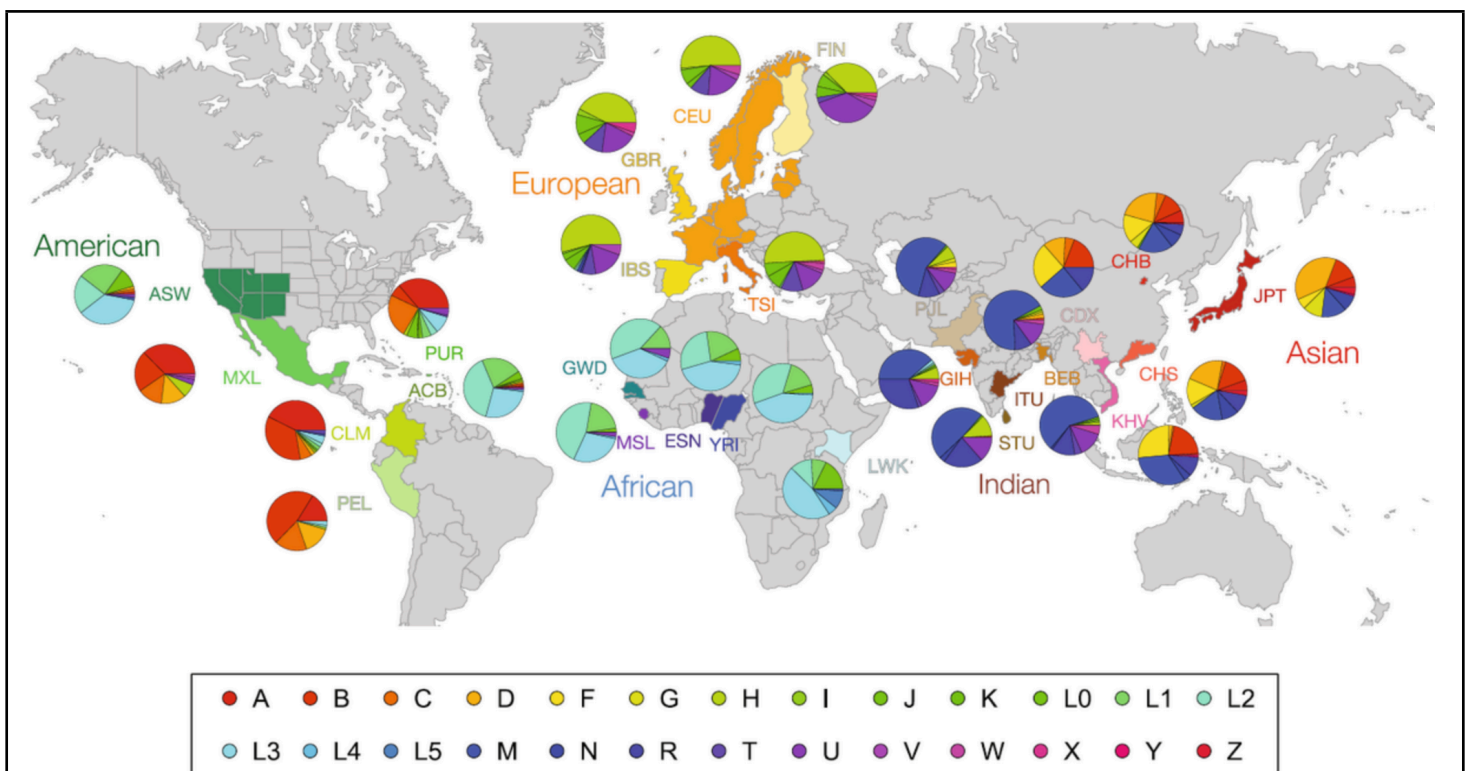
→ À partir des documents ci-dessous, justifier cette conclusion.

- Ouvrir sur Genieen 2 la séquence d'ADN de Barnabé.
- Faire un clic droit sur la séquence et Rechercher sur BLAST.

BLAST (acronyme de basic local alignment search tool) est une méthode de recherche utilisée en bioinformatique. Il permet de trouver les régions similaires entre deux ou plusieurs séquences de nucléotides ou d'acides aminés, et de réaliser un alignement de ces régions homologues. Étant donné une séquence introduite par l'utilisateur, BLAST permet de retrouver rapidement dans des bases de données, les séquences répertoriées ayant des zones de similitude avec la séquence d'entrée.

Document : Base de données génétique BLAST.

- Déterminer le gène correspondant à la séquence de Barnabé.
- Ouvrir sur Genieen 2 la séquence génétique de référence avec celle de Barnabé.
- Aligner les séquences et réaliser un tableau de comparaison afin de déterminer le pourcentage de différences entre les 2 séquences.
- Ouvrir les haplogroupes pour cette séquence.
- Aligner les séquences et réaliser un phénogramme (arbre de parentés entre individus d'une espèce à partir de données génétiques ou moléculaires).



Document : Carte des haplogroupes mitochondriaux.

- Déterminer l'haplogroupe de Barnabé et les informations qui en découlent.

Barnabé a aussi dans ses résultats les SNP pour son chromosome Y.

→ À partir des documents et ressources ci-dessous, indiquer si les données du chromosome Y indiquent aussi une origine européenne.

Chromosome	Position	Variant	Allèle de Barnabé
Y	15174113	rs17307398	T
Y	20588697	rs1558843	A

Document : Extrait des résultats de Barnabé pour le chromosome Y.

- Ouvrir la base de données génétiques "Ensembl".

The screenshot displays the Ensembl genome browser interface for a specific variant. Key sections include:

- Gene and Transcript consequences:** Shows the gene *ANKK1* and transcript *ENST00000369667.5* with a missense variant (C>T) at position 843. The variant is highlighted in yellow.
- Population genetics:** Displays 1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies for populations: ALL (C: 17%, T: 83%), AFR (C: 7%, T: 93%), AMR (C: 11%, T: 89%), EAS (C: 23%, T: 77%), EUR (C: 20%, T: 80%), and SAS (C: 24%, T: 76%).
- Genomic context tools:** A grid of tools including Genomic context, Genes and regulation, Flanking sequence, Population genetics, Phenotype data, Sample genotypes, Linkage disequilibrium, Phylogenetic context, Citations, and 3D Protein model.
- Phenotype Data:** Lists significant associations such as Coronary Artery Disease, Hypertension, Essential, Susceptibility to, Mean arterial pressure, and Preeclampsia, susceptibility to.

Red annotations on the screenshot highlight specific features:

- Conséquences sur l'expression du gène:** Points to the 'Genes and regulation' tool.
- Fréquences des allèles par population:** Points to the 'Population genetics' tool.
- Phénotypes associés:** Points to the 'Phenotype data' tool.
- Echantillons du génotype (populations et individus analysés):** Points to the 'Sample genotypes' tool.

Document : Fiche technique Ensembl.

- Préciser un des variants de Barnabé et faire une recherche.
- Déterminer la population génétique de ce variant en vérifiant la fréquence des allèles par population.
- Faire de même pour l'autre variant.
- Déterminer l'origine de Barnabé.