

Histoire évolutive des humains: ce que nous a appris l'ADN

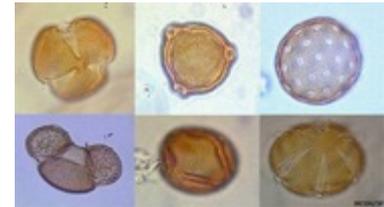


Laure Ségurel - CNRS
UMR 5558 LBBE
Biométrie et Biologie Evolutive, Lyon



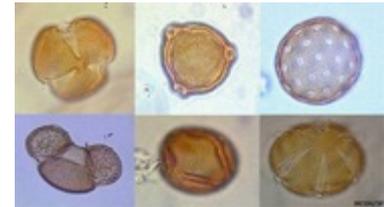
Génétique des populations

- La génétique des populations cherche, en complément de la paléontologie (restes fossiles) et de l'archéologie (vestiges passés), à retracer **l'histoire évolutive des espèces** à partir de données génétiques

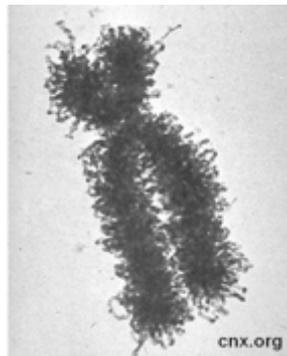


Génétique des populations

- La génétique des populations cherche, en complément de la paléontologie (restes fossiles) et de l'archéologie (vestiges passés), à retracer **l'histoire évolutive des espèces** à partir de données génétiques

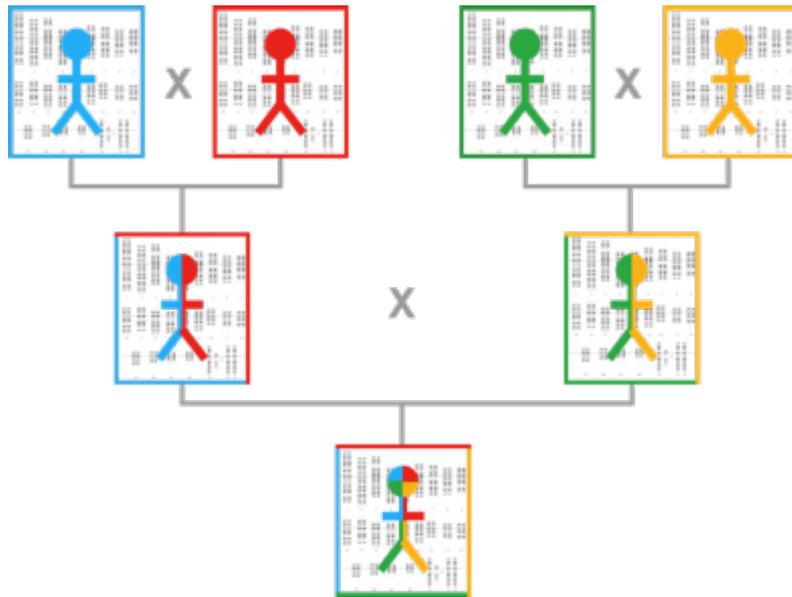


- Il s'agit de lire la séquence d'ADN d'individus (contemporains ou anciens) et de comprendre quelles forces évolutives ont engendré cette diversité

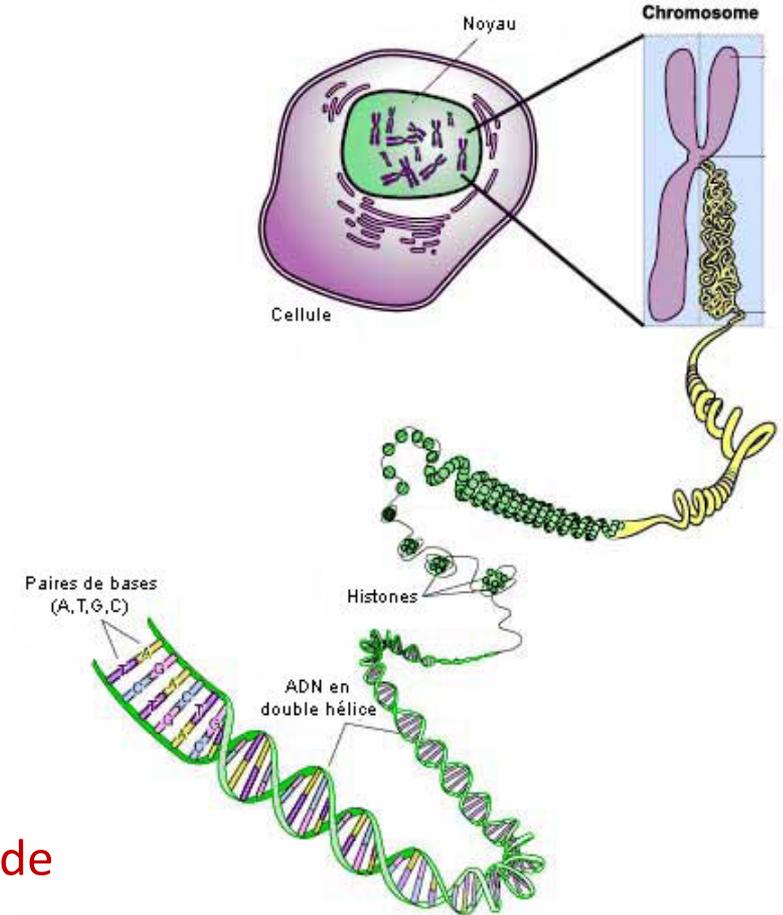


Ind1: ACGGTAGCGATGCCAACGCGTACGCAGCGGTACACGGCA
Ind2: ACGGTTGCGATGCCAACGCGTACGCAGCGGTACACGGTA
Ind3: ACGGTAGCGATGCCAACGCGTACGCAGCGGTACACGGTA
Ind4: ACGGTAGCGATGCCAACGCGTACGCAGCGGTGCACGGTA
Ind5: ACGGTAGCGATGCCAACGCGTACGCAGCGGTACACGGTA
Ind6: ACGGTTGCGATGCCAACGCCTACGCAGCGGTACACGGCA
Ind7: ACGGTAGCGATGCCAACGCGTACGCAGCGGTACACGGTA
Ind8: ACGGTTGCGATGCCAACGCCTACGCAGCGGTACACGGCA
Ind9: ATGGTAGCGATAACCATCGCGTAGGCAGGGGTACATGGTA

Génome humain



- 23 chromosomes (en deux exemplaires)
- nous sommes une mosaïque d'une multitude d'ancêtres
- 3 milliards de nucléotides / 25.000 gènes



Forces évolutives

Mutation,
Recombinaison



Histoire démographique
(expansion/
effondrement de
populations, migration,

↙ métissage)

Effet global
(tout le genome)

Histoire adaptative
(sélection naturelle)

Effet local (certains gènes)

Forces évolutives

Mutation,
Recombinaison

Histoire démographique
(expansion/
effondrement de
populations, migration,

métissage)
Effet global
(tout le genome)

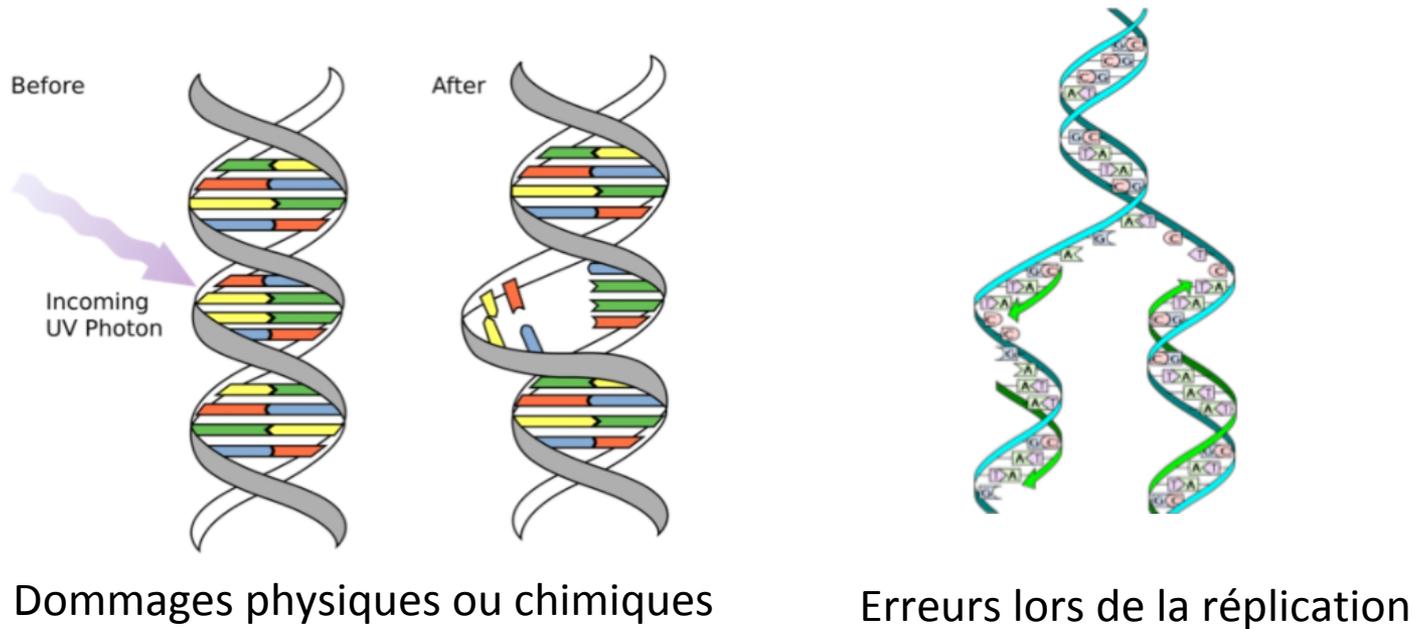


Histoire adaptative
(sélection naturelle)

Culture (choix du
partenaire, système
social, alimentation...)

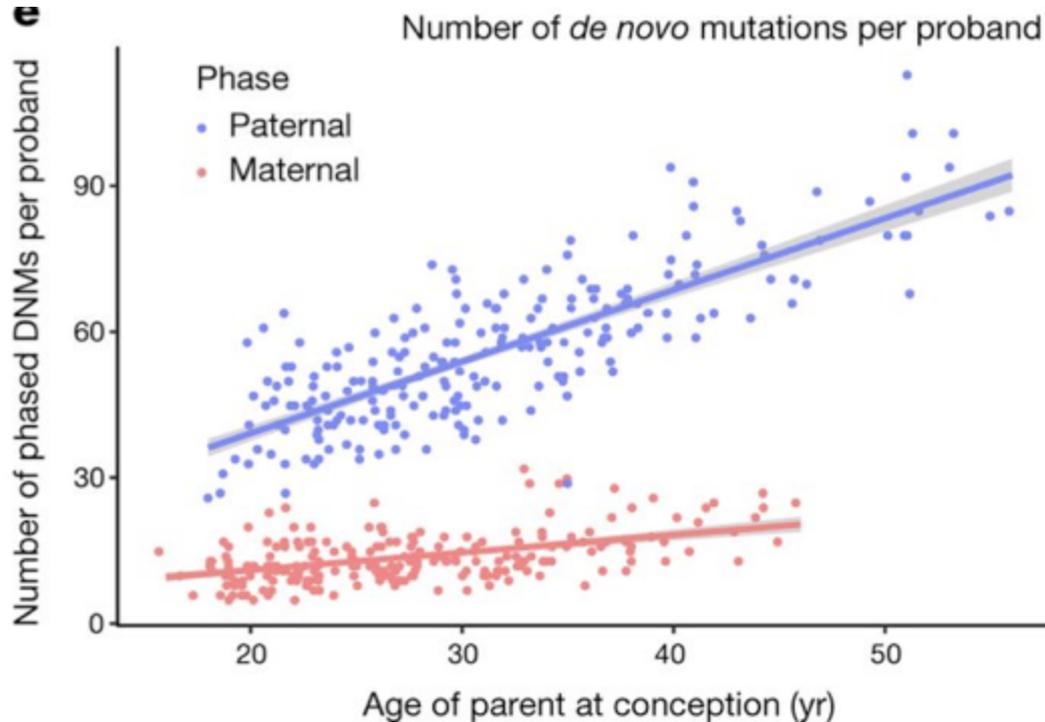
Effet local (certains gènes)

Mutations



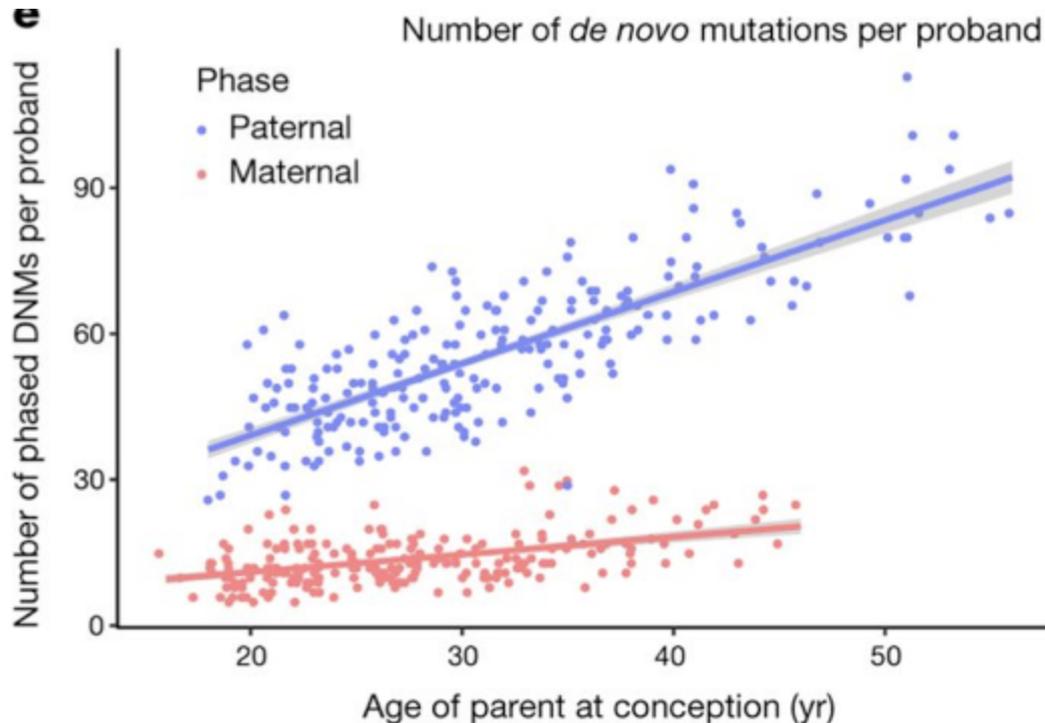
- Cellules germinales -> transmises à la descendance

Mutations



- En moyenne, 70 nouvelles mutations par individu, 15 de la mère et 55 du père (40 s'il a 20 ans, 90 s'il a 40 ans)

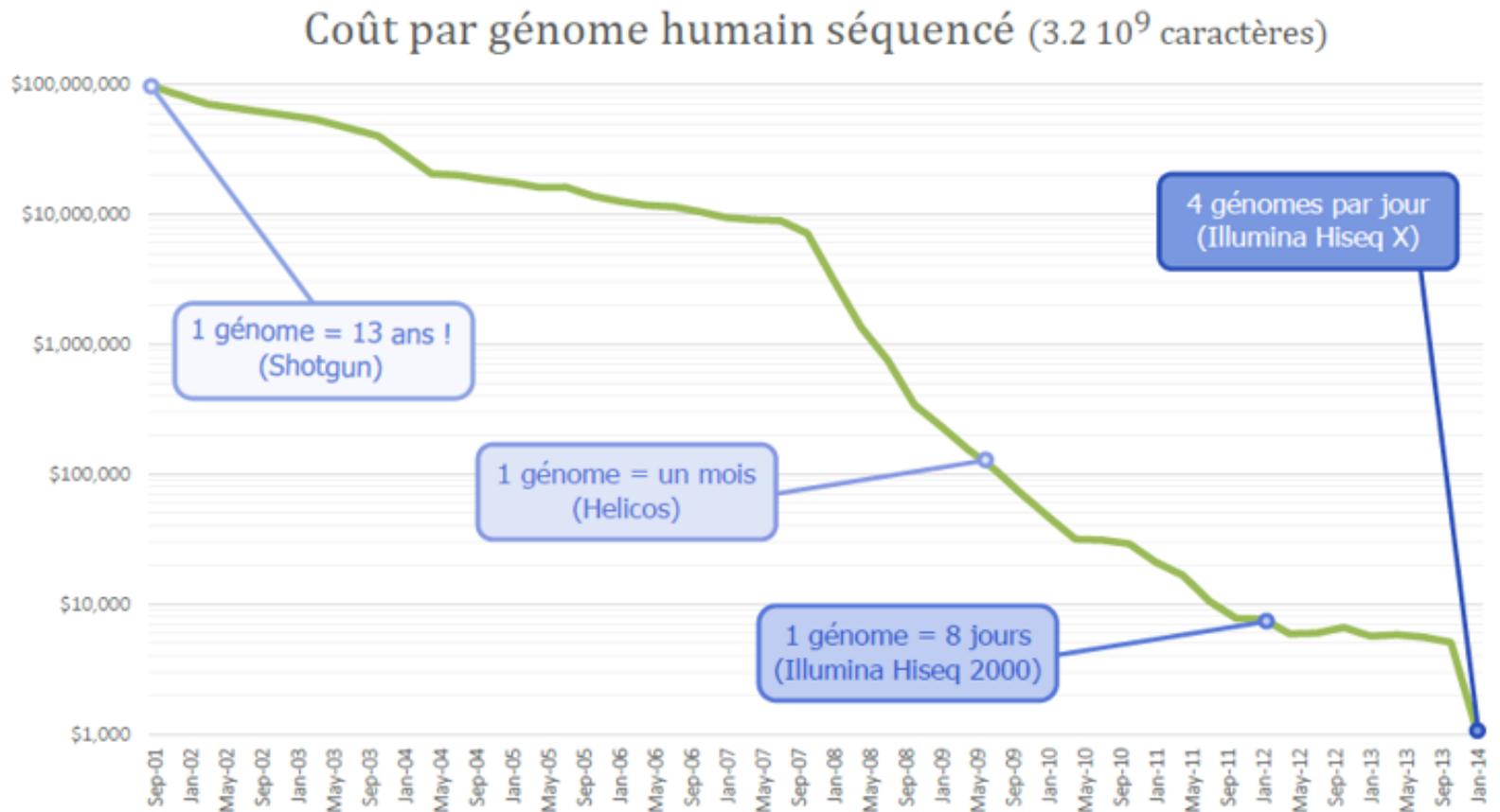
Mutations



- En moyenne, 70 nouvelles mutations par individu, 15 de la mère et 55 du père (40 s'il a 20 ans, 90 s'il a 40 ans)

→ Horloge moléculaire

Evolution des coûts de séquençage



Premier génome humain (2001) : 300 millions de dollars !
Aujourd'hui: 600\$

Accumulation rapide de données

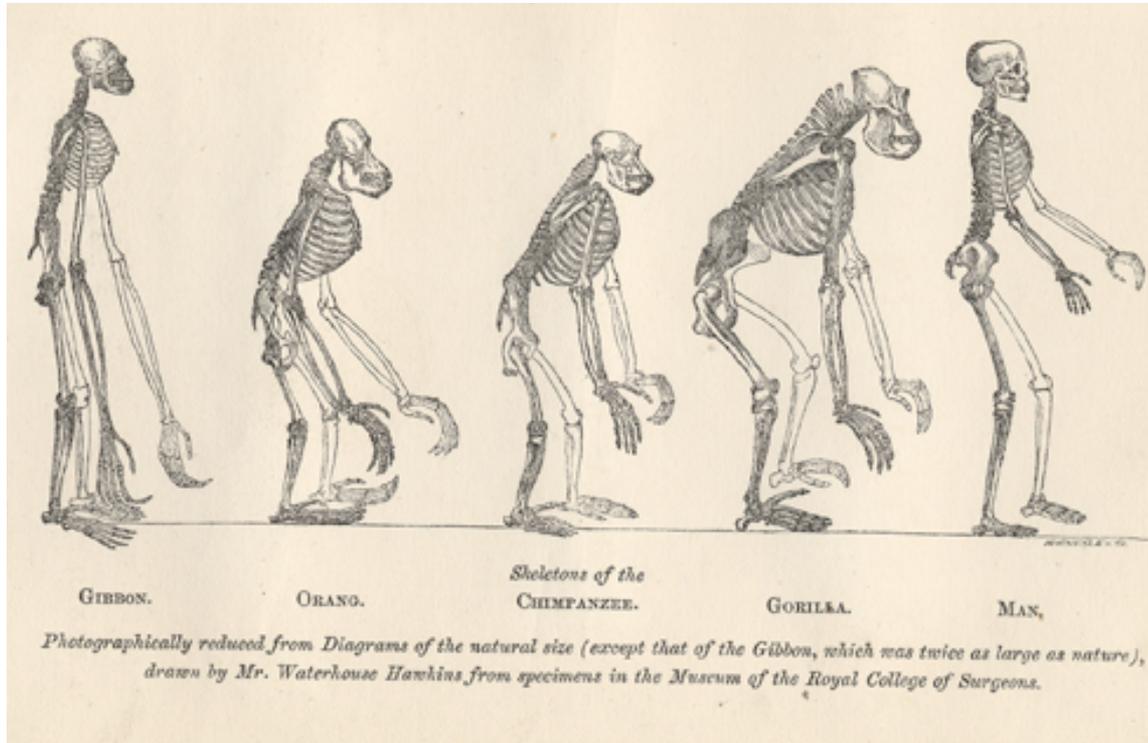
- 2001: 2 premiers génomes humains
- 2007: Projet HapMap (4 pops)
- 2010 : 1000G (26 pops)
- 2010: génome de Néandertal
- 2012: génome de Denisova
- 2017: SGDP (127 pops)
- 2005: génome chimpanzé
- 2007: génome macaque
- 2011: génome orangutan
- 2012: génome gorille, bonobo
- 2013: 79 individus PNH



Aujourd'hui: >3.500 espèces, >1M humains,
31 Néandertaliens, > 4.000 génomes humains anciens ...

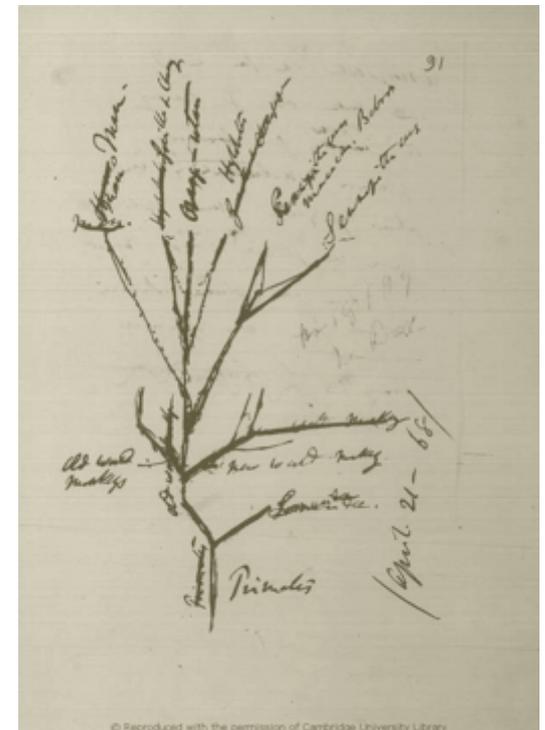
Place de l'humain au sein des grands singes (Homínidés)

Données morphologiques



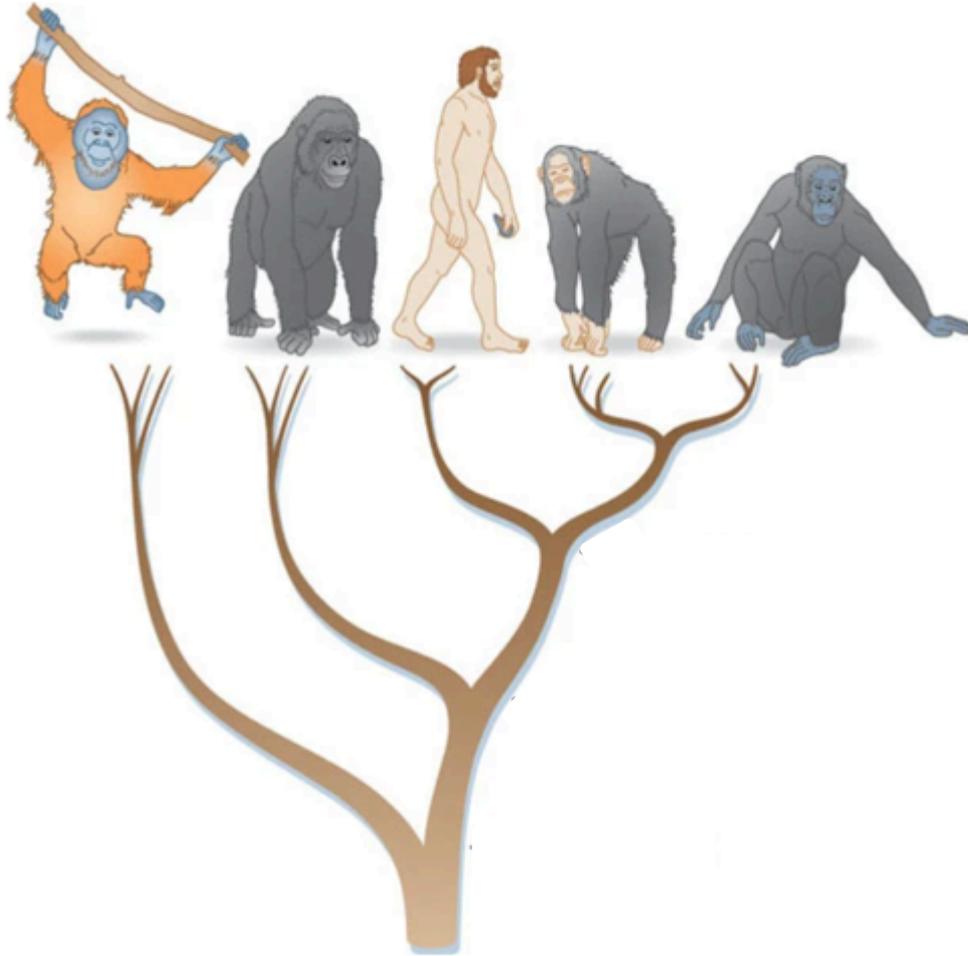
Huxley's 1863 'Evidences as to Man's Place in Nature'

Man, (Gorilla/Chimp, Orang-utan, Gibbons)

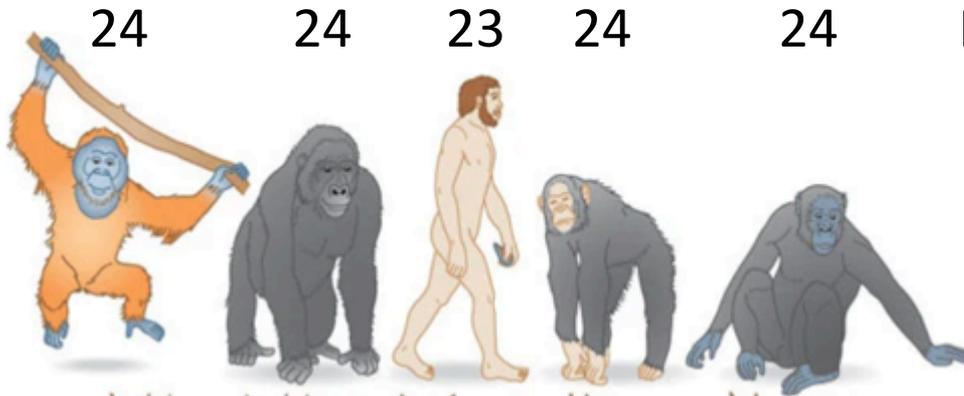


Darwin, 1868

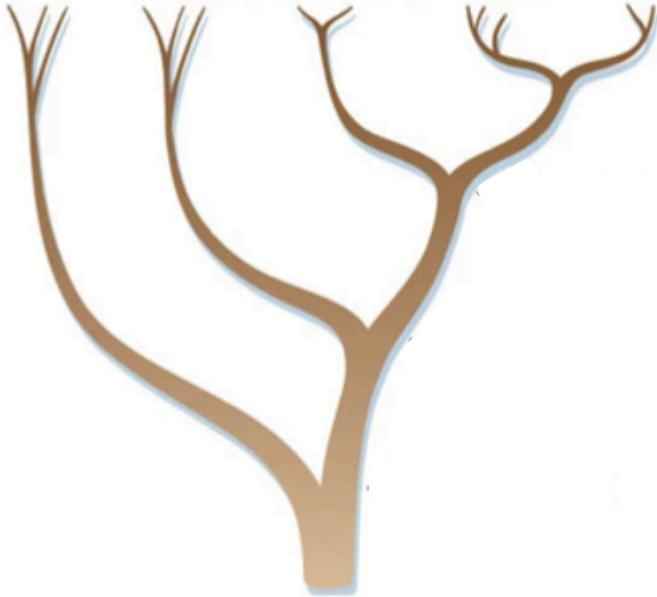
Divergence génétique



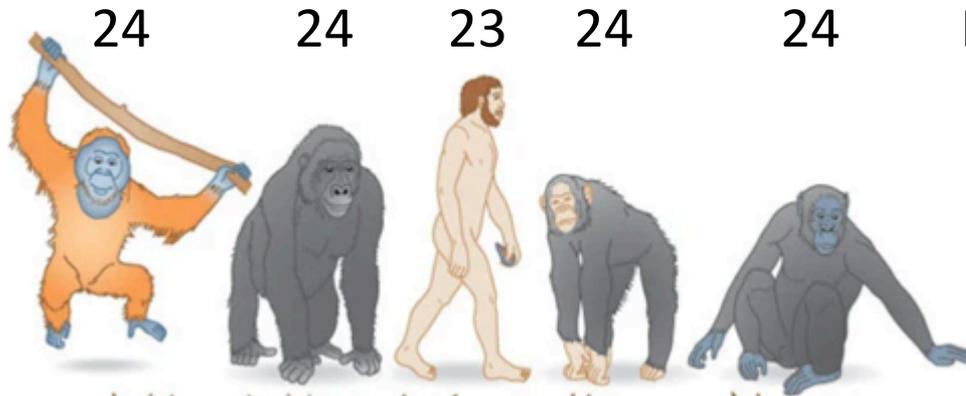
Divergence génétique



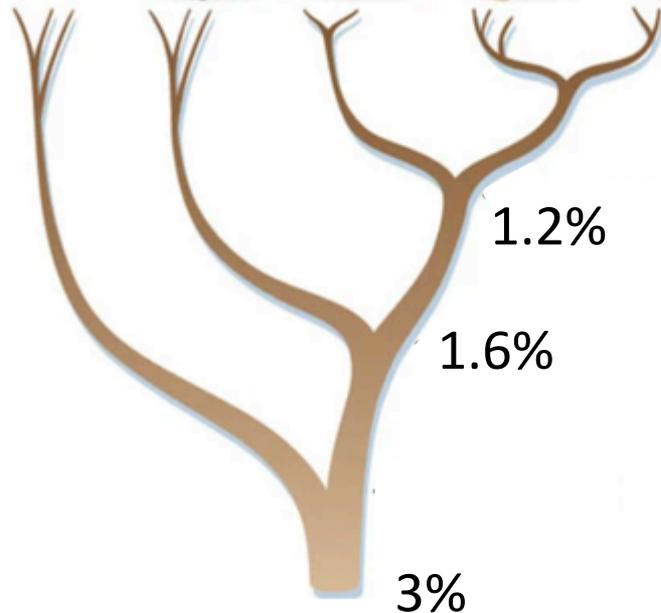
→ Fusion du chromosome 2a et 2b
chez l'humain



Divergence génétique



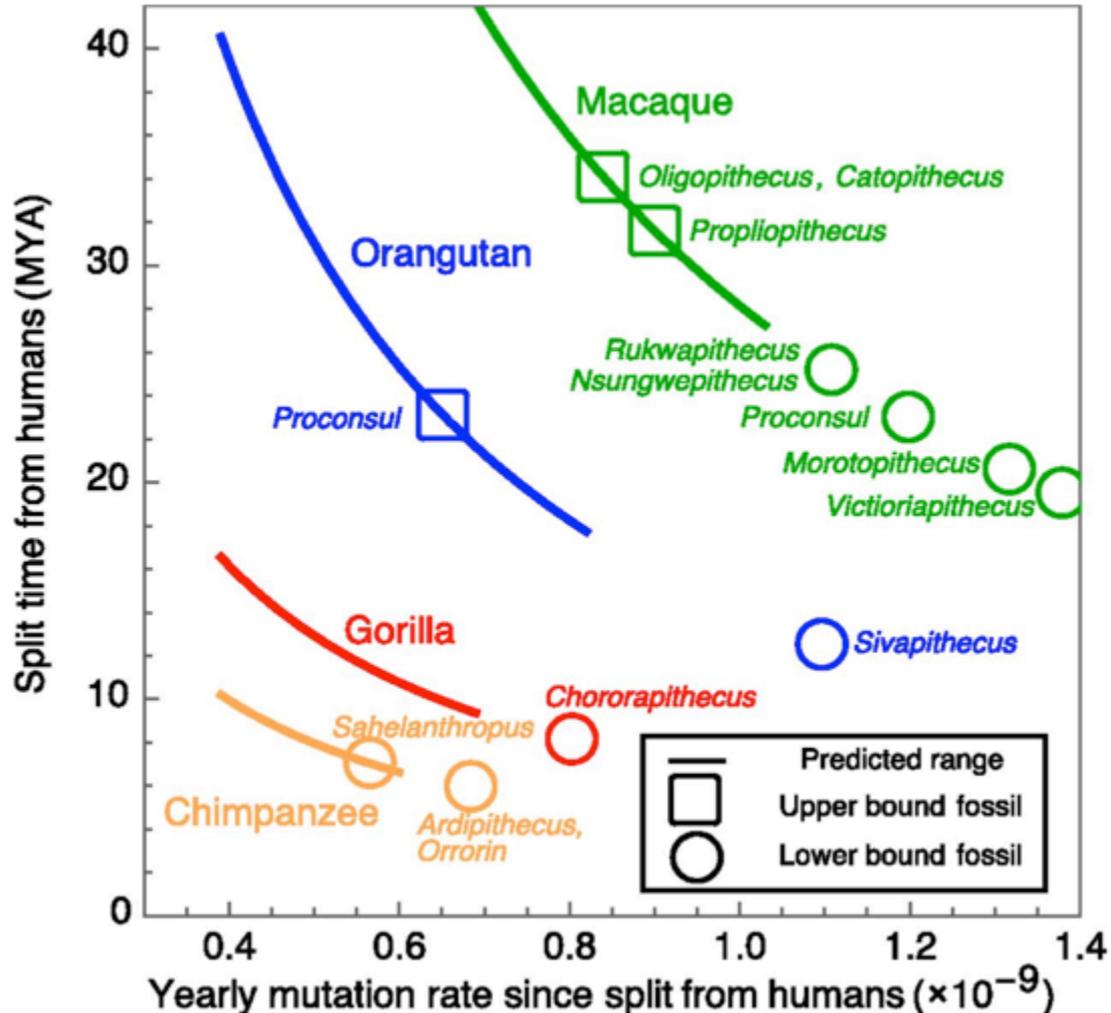
→ Fusion du chromosome 2a et 2b chez l'humain



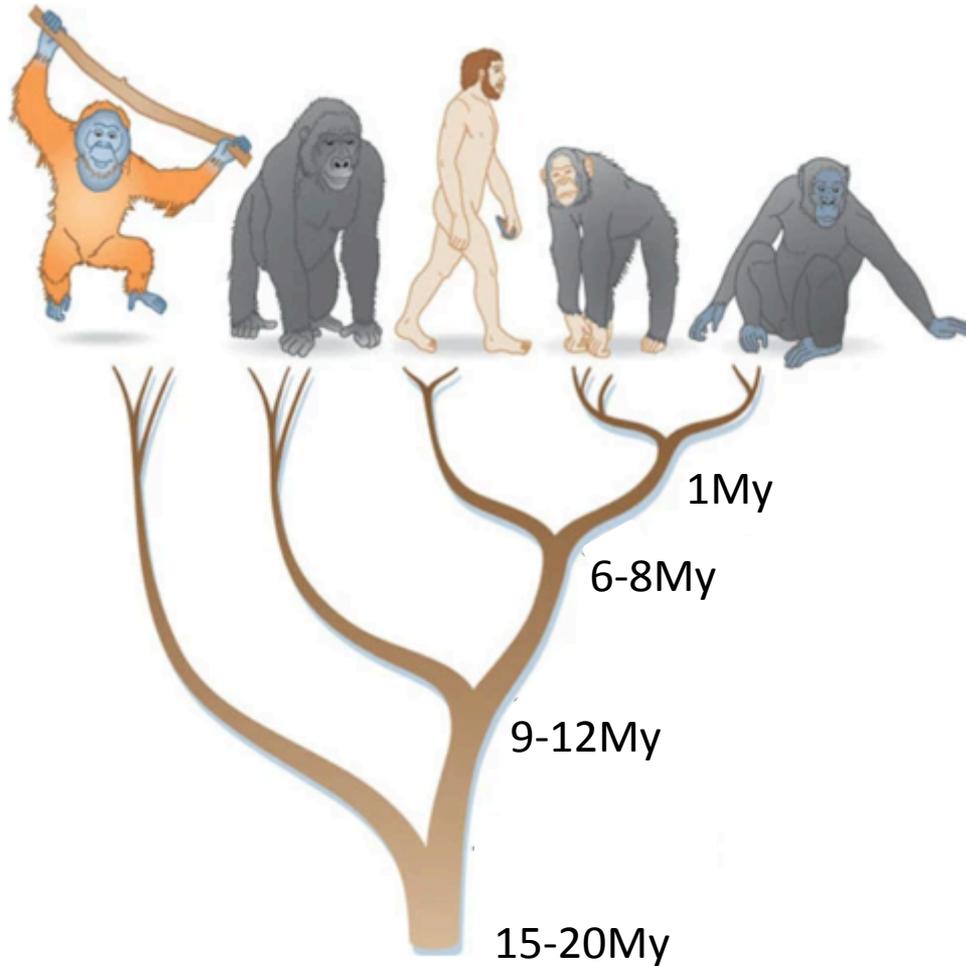
→ 1 différence toutes les 100bp entre humain et chimpanzé/bonobo

Divergence proche entre G/H/C/B
→ 25% de notre génome est plus proche du gorille que du chimpanzé

Horloge moléculaire

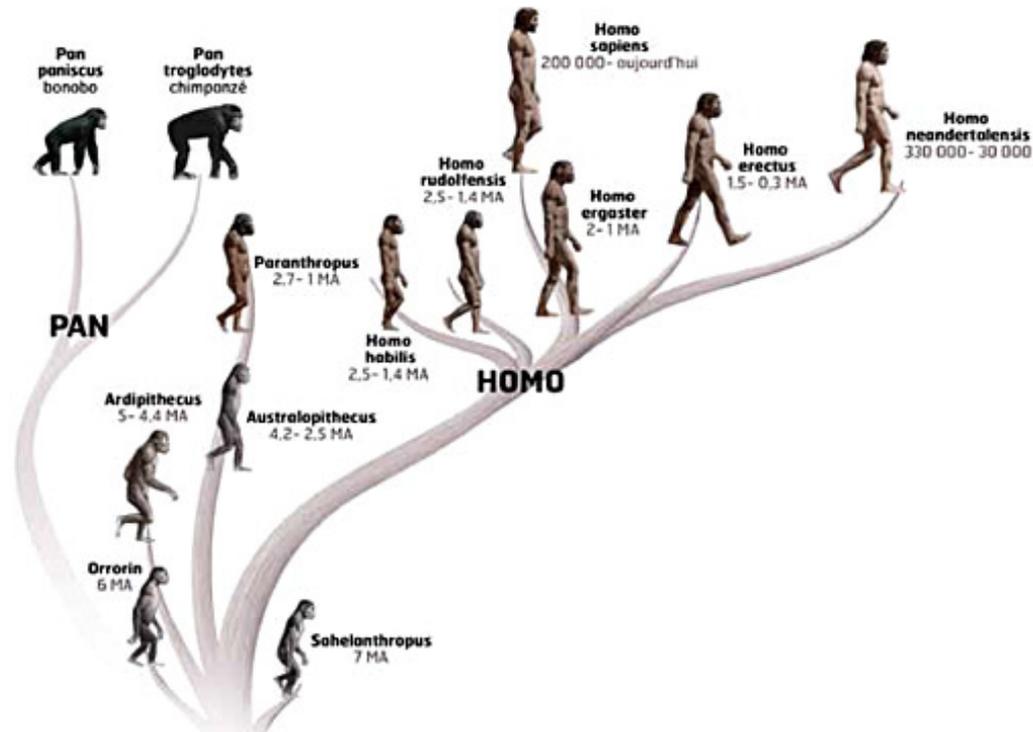


Divergence génétique et temps de spéciation



Emergence d'Homo sapiens
unique ou multiple ?

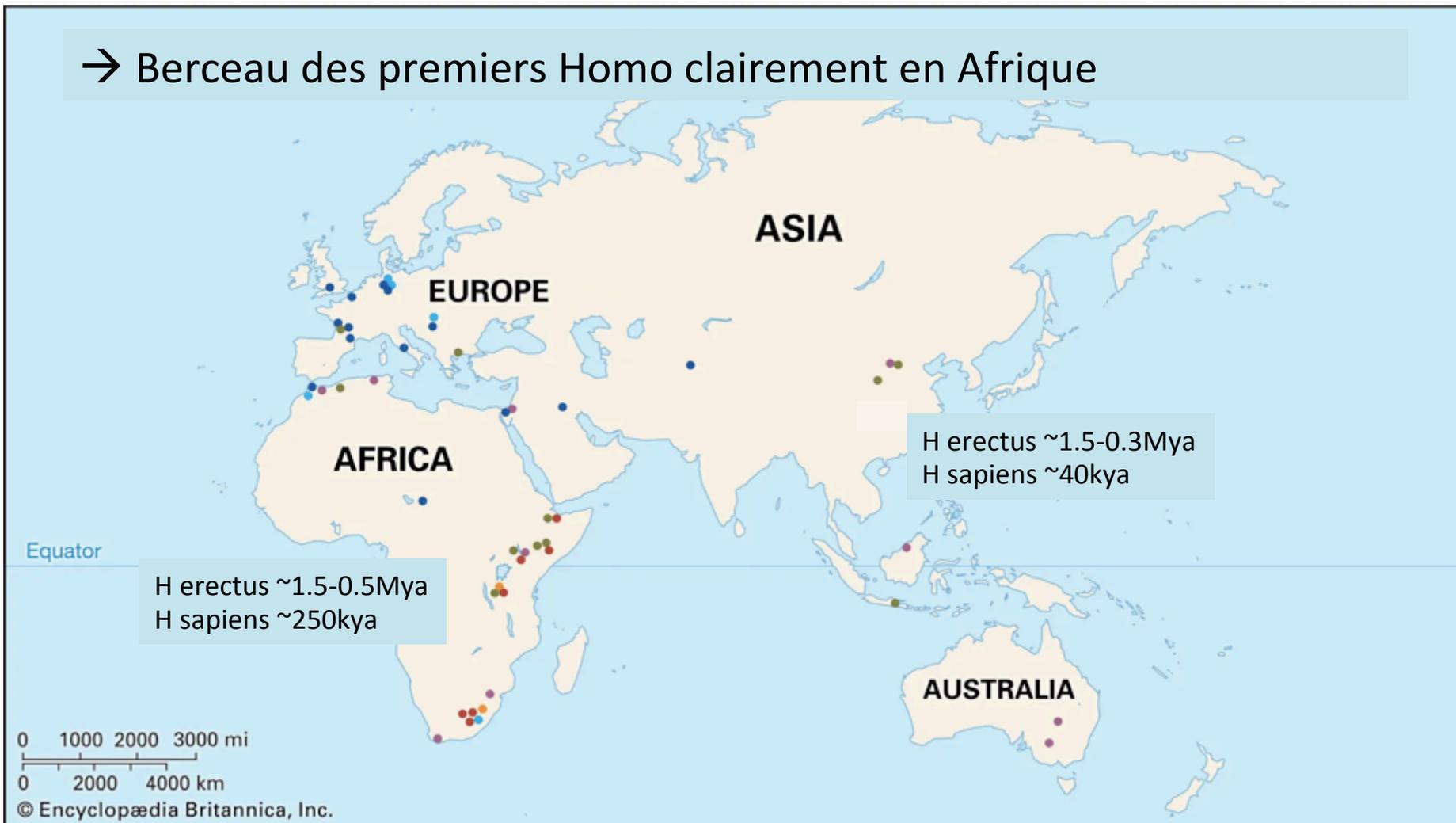
L'humain dans l'arbre des Hominines



Données en paléanthropologie: depuis 30.000 ans, *Homo sapiens* est la seule espèce d'hominines présente à la surface du globe

Emergence d'Homo sapiens

→ Berceau des premiers Homo clairement en Afrique

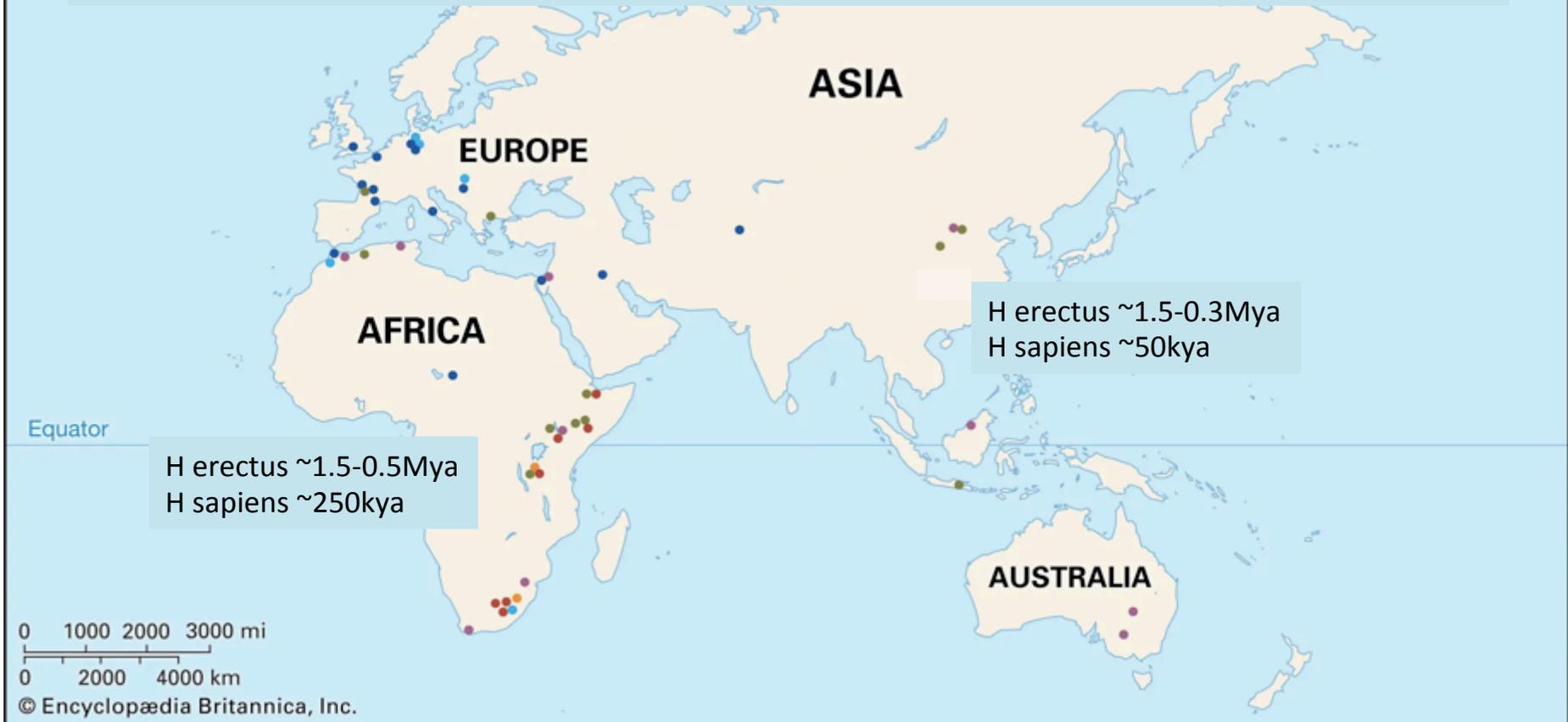


Sites of important hominid excavations

- Australopithecus
- Homo habilis
- H. erectus
- H. sapiens neanderthalensis
- H. sapiens sapiens
- Sites of other fossils not definitely classified

Emergence d'Homo sapiens

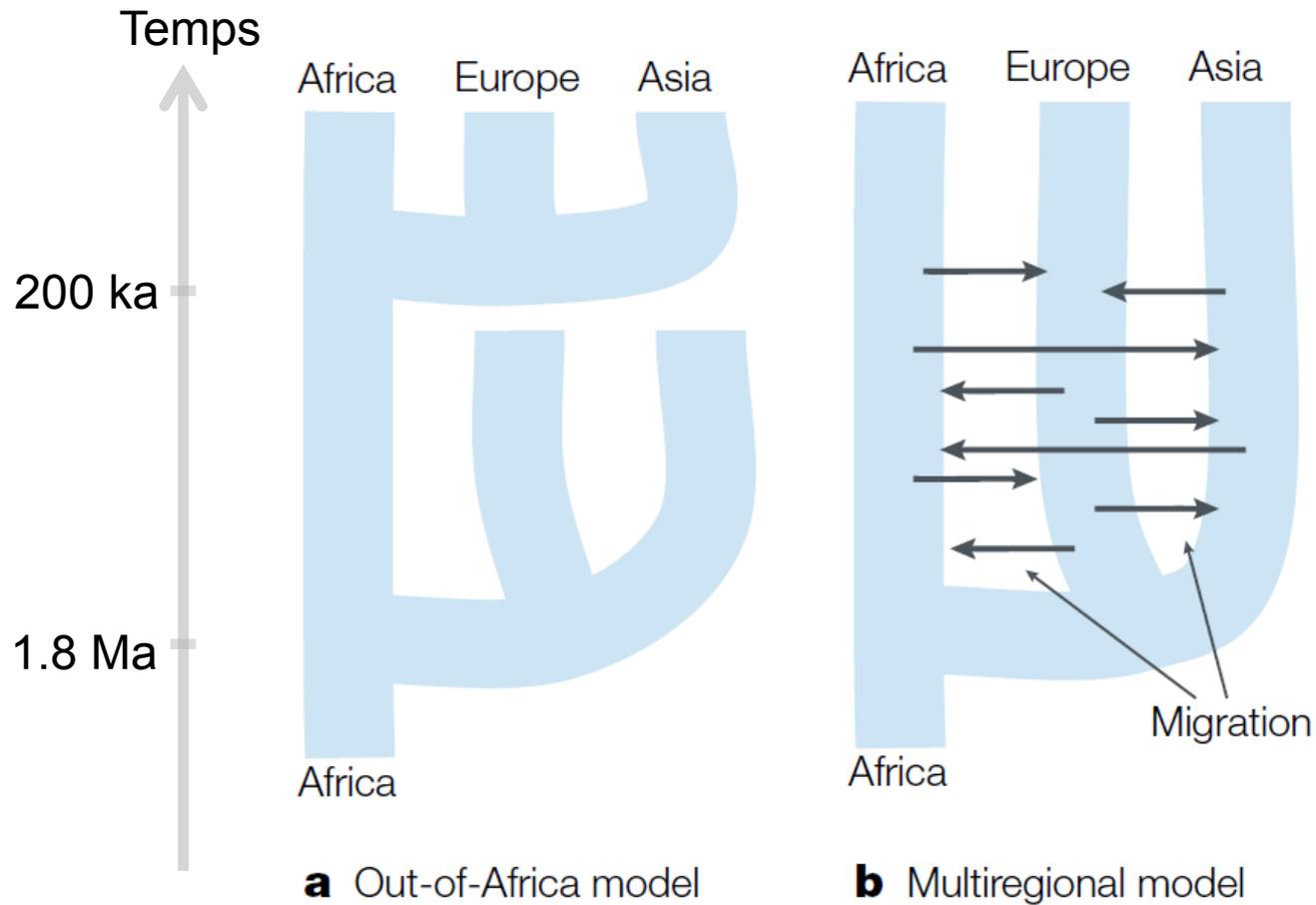
→ Berceau des premiers Homo clairement en Afrique, mais quel(s) berceau(x) pour Homo sapiens ?



Sites of important hominid excavations

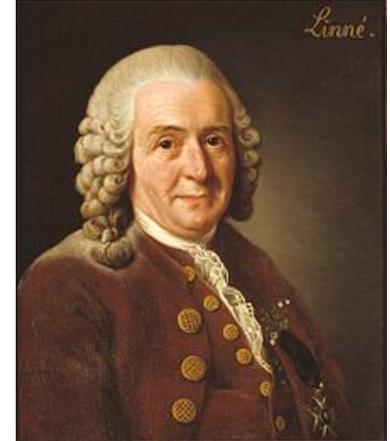
- Australopithecus
- Homo habilis
- H. erectus
- H. sapiens neanderthalensis
- H. sapiens sapiens
- Sites of other fossils not definitely classified

Origine d'Homo sapiens : deux modèles concurrents

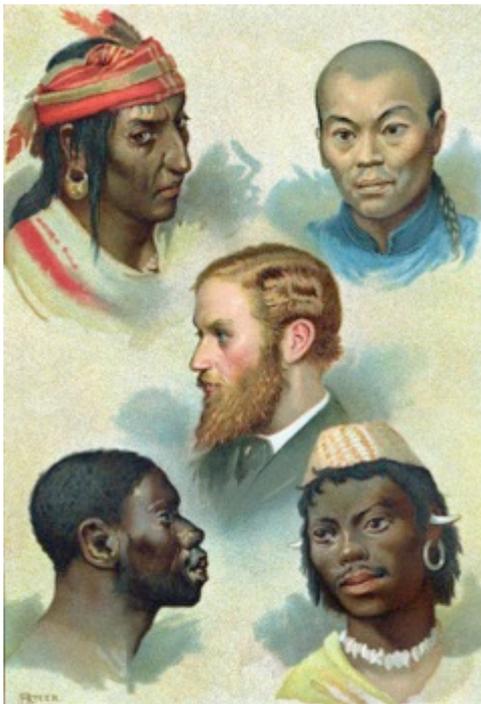


Catégorisation des humains

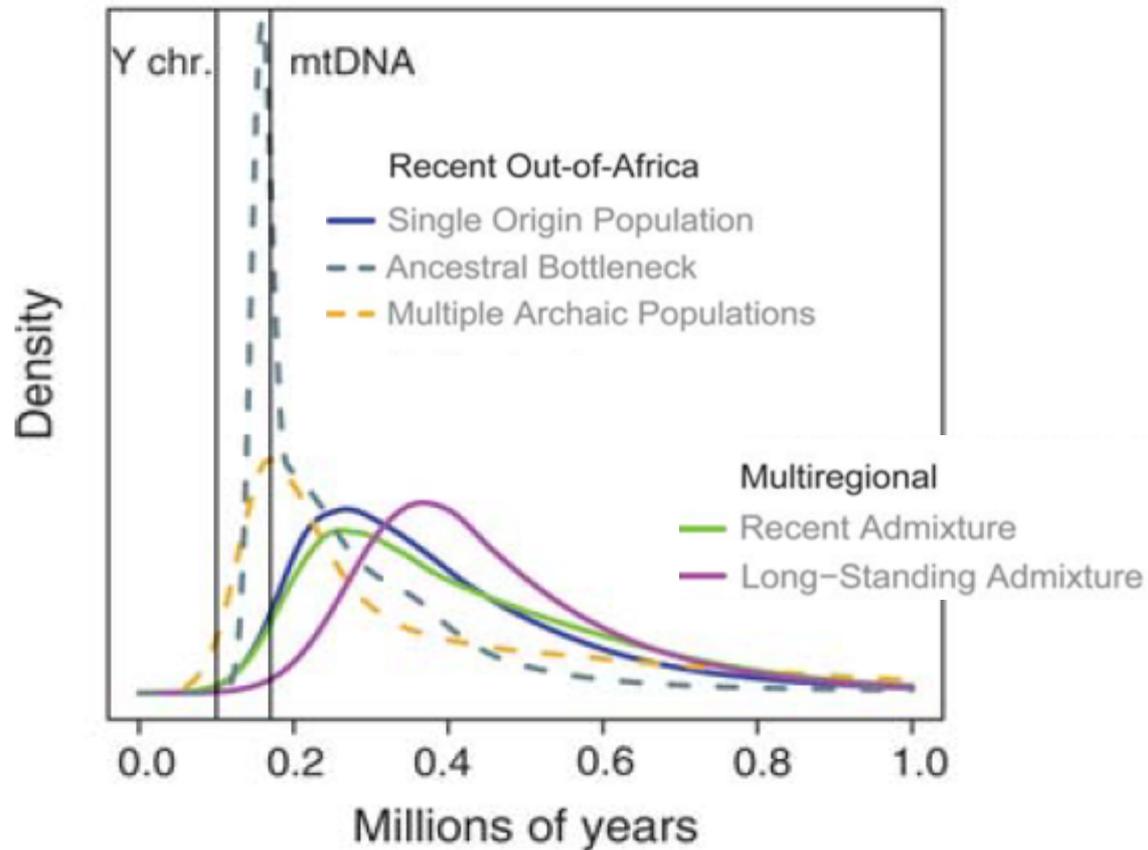
- *Systema Naturae* (1735), dernière édition :
Les Hommes sont subdivisés en 4 « variétés » basées sur le continent d'origine, la couleur de peau, les tempéraments
- JF Blumenbach (1752-1840): cinq types de races différentes



Carl von Linné (1707-1778)



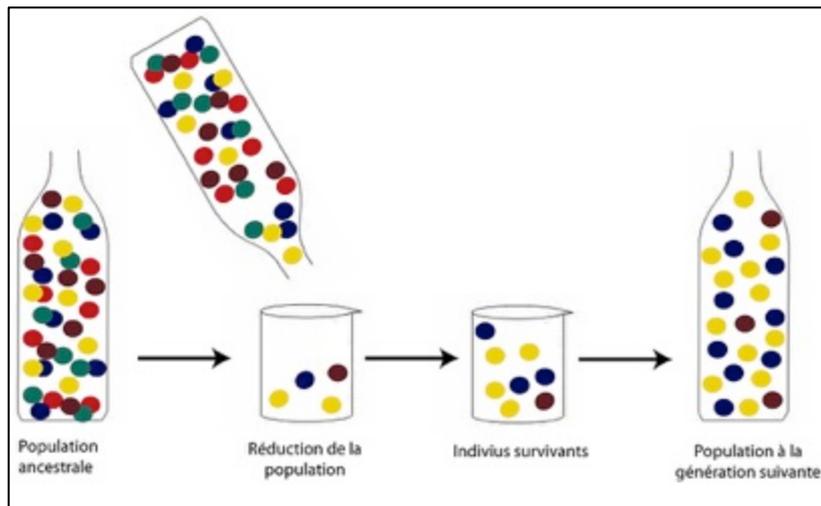
TMRCA attendu selon les deux modèles (approche de simulation)



Blum et al (2011) MBE

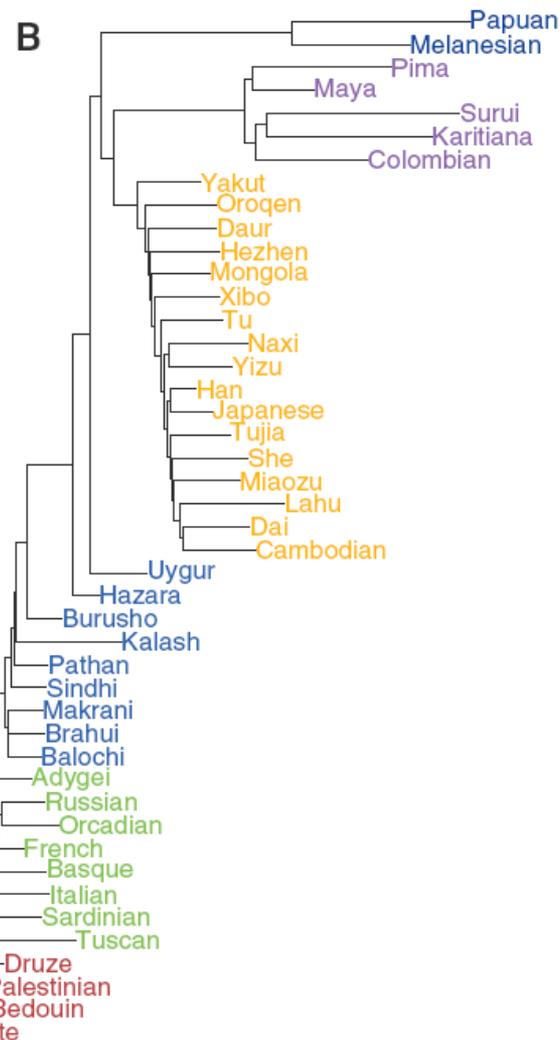
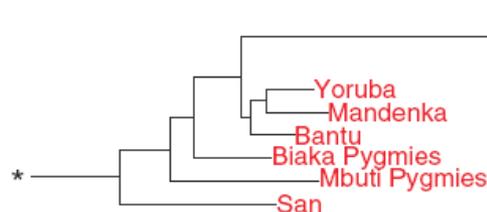
→ TMRCA = 100-200.000 ans

Les populations non-africaines s'enracinent dans les populations africaines



Effet fondateur / Goulot d'étranglement

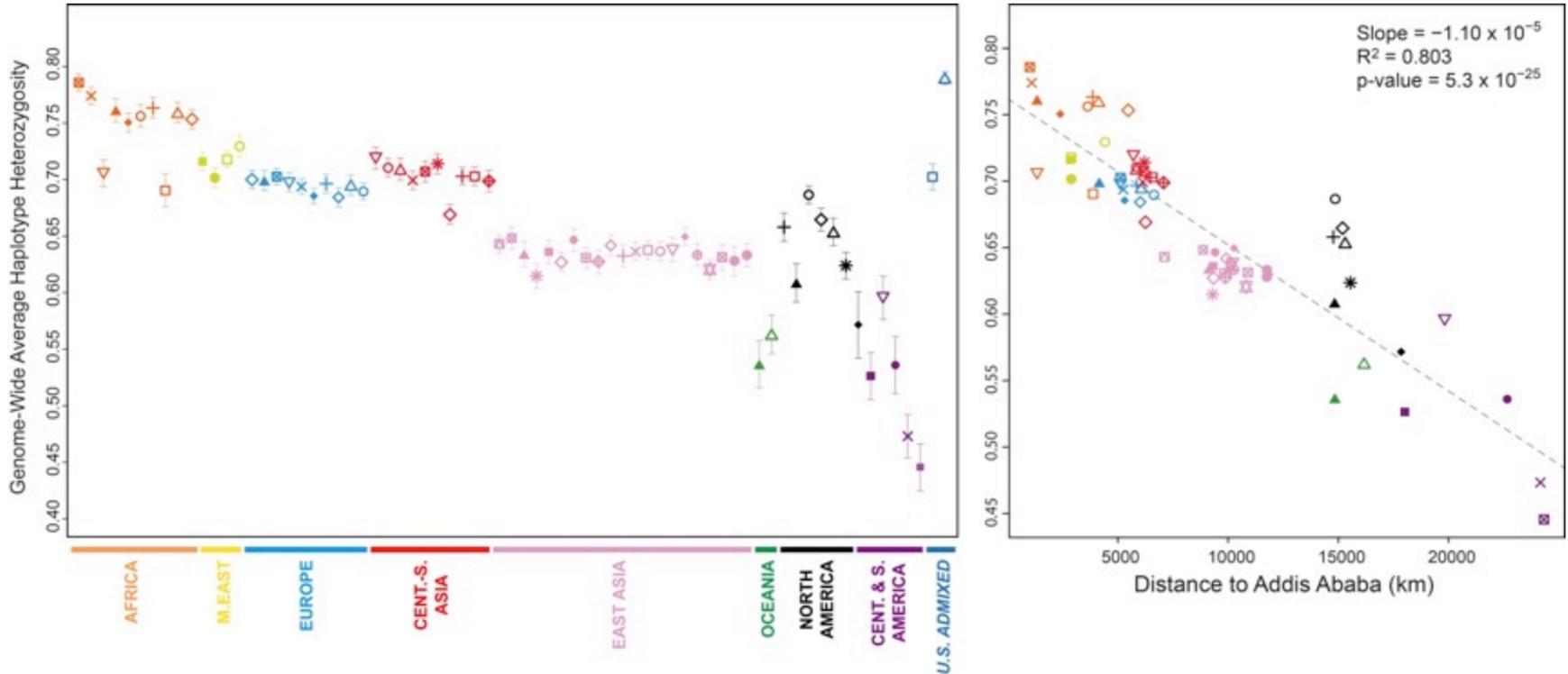
→ La diversité observée en Afrique est une sous-partie de celle observée en Afrique



650.000 marqueurs génomiques

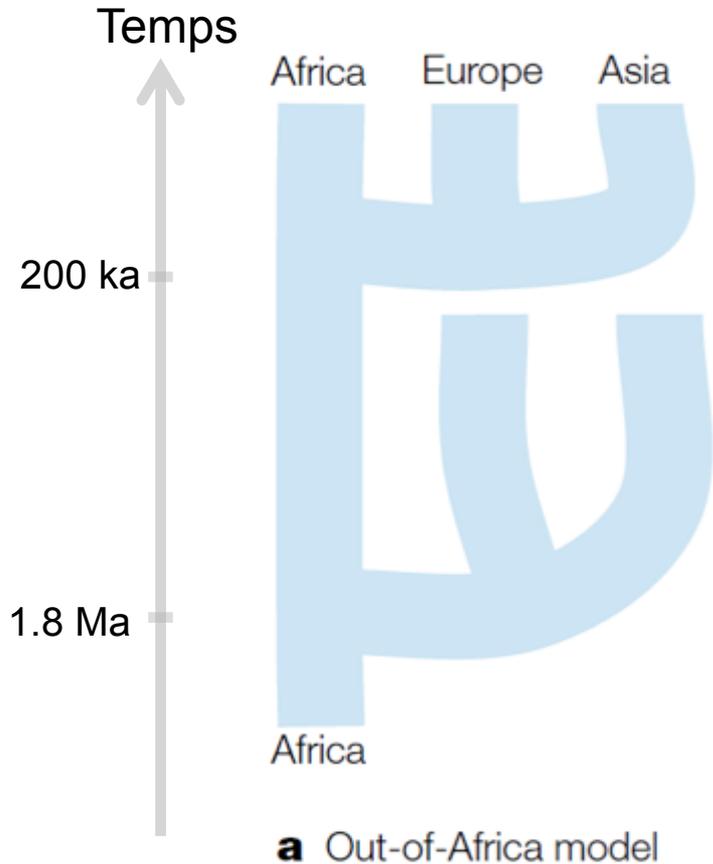
Li et al, 2008

Diversité génétique mondiale



→ La diversité génétique décroît à mesure qu'on s'éloigne d'Afrique

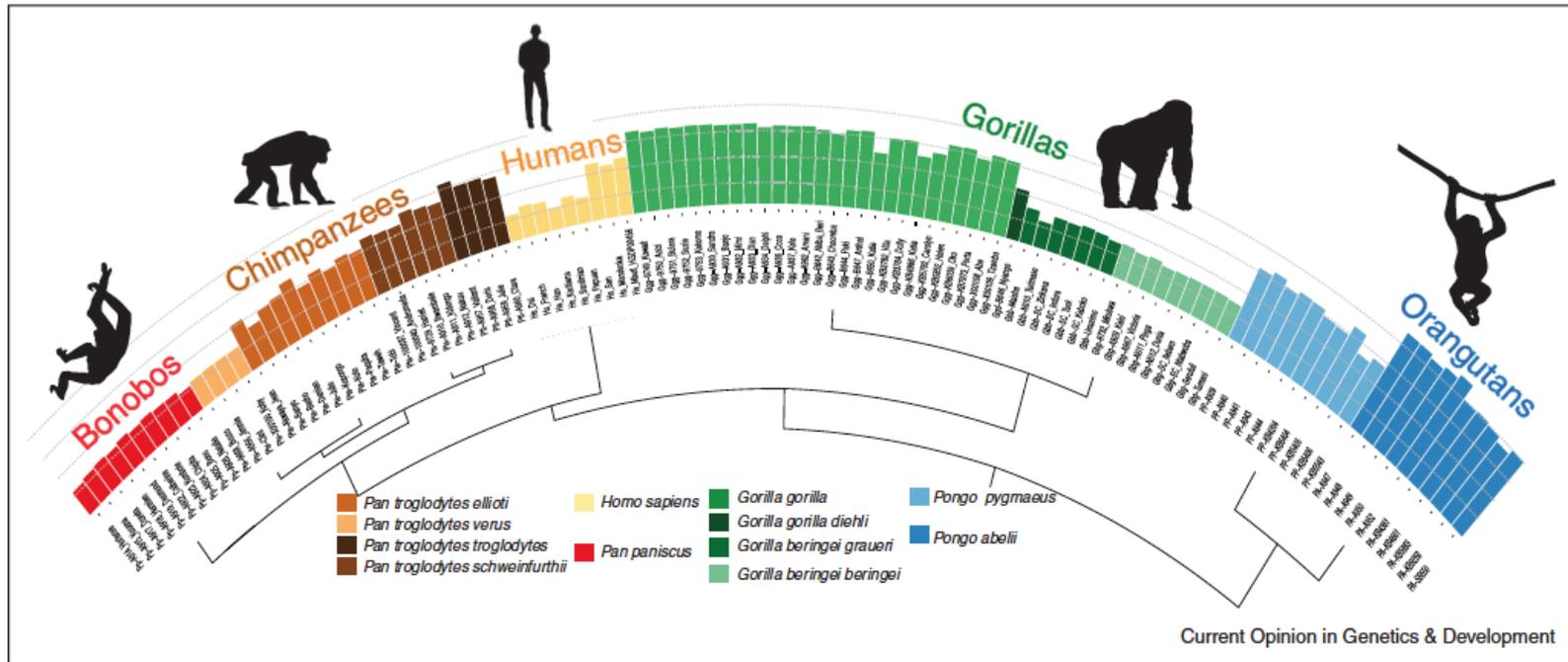
Ces observations soutiennent le modèle d'une origine africaine récente



- Emergence d'*Homo sapiens* il y a environ 250.000 ans en Afrique
- Effets fondateurs en série, hors d'Afrique, accompagnant la migration rapide (environ 70.000 ans) de l'humain aux quatre coins de la planète

Diversité génétique humaine

Figure 1

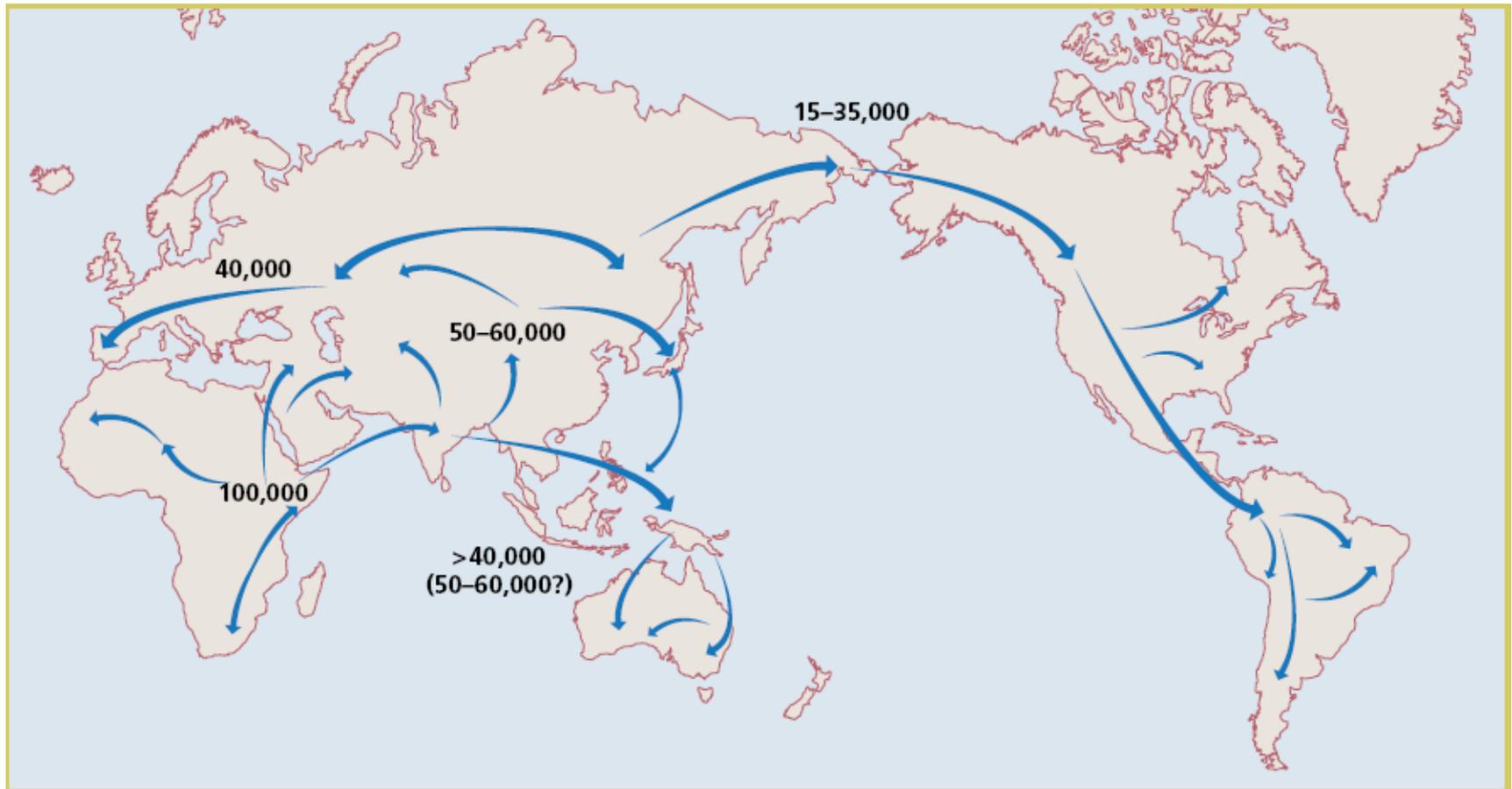


Phylogenetic relationships and variation of genetic diversity among the great apes. The height of the bars represents genome-wide diversity. Source: Data from Locke *et al.* (2012), Prado-Martinez *et al.* (2013), and Xue *et al.* (2015) were re-analysed based on sequence read mapping to their respective species reference genomes.

Kuhlwilm et al, 2016

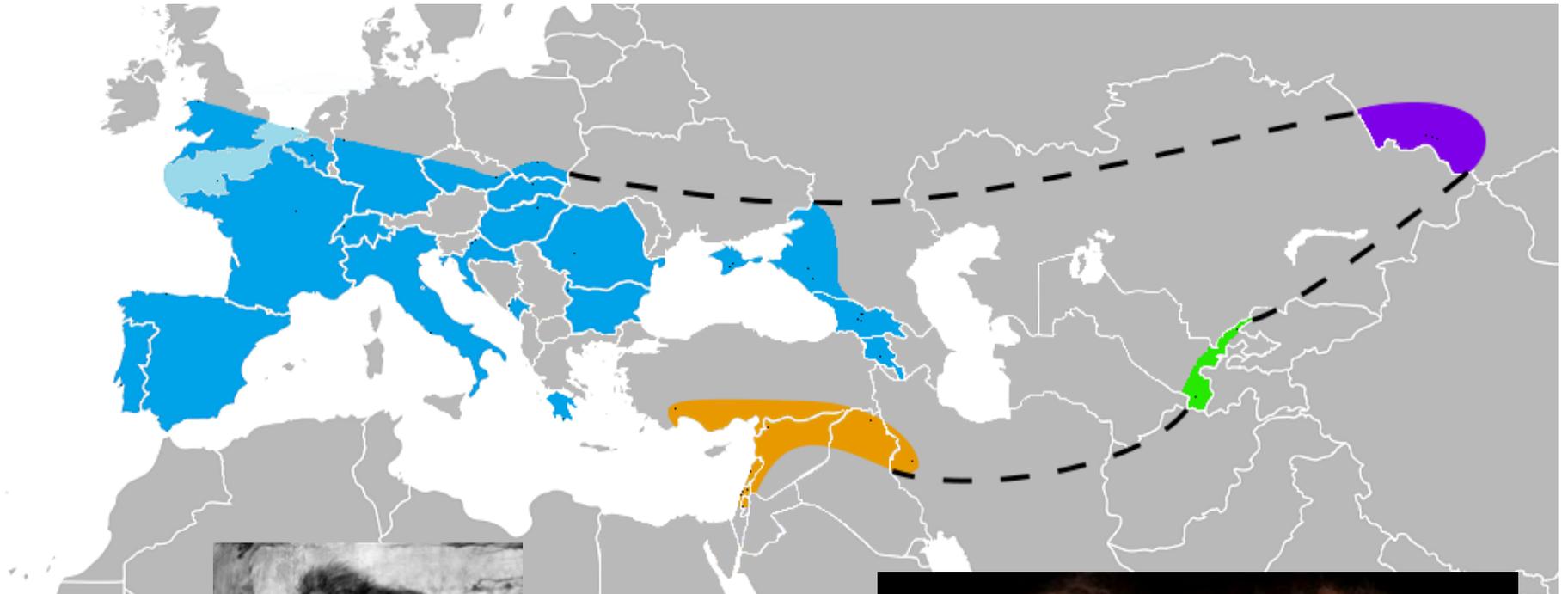
- Faible diversité génétique (surtout hors Afrique): 1‰ entre deux humains
- 2x plus chez les chimpanzés de l'Est, 3x fois plus chez les orang-outang de Bornéo

Colonisation par effets fondateurs successifs à partir de l'Afrique



Aire de répartition de Néandertal

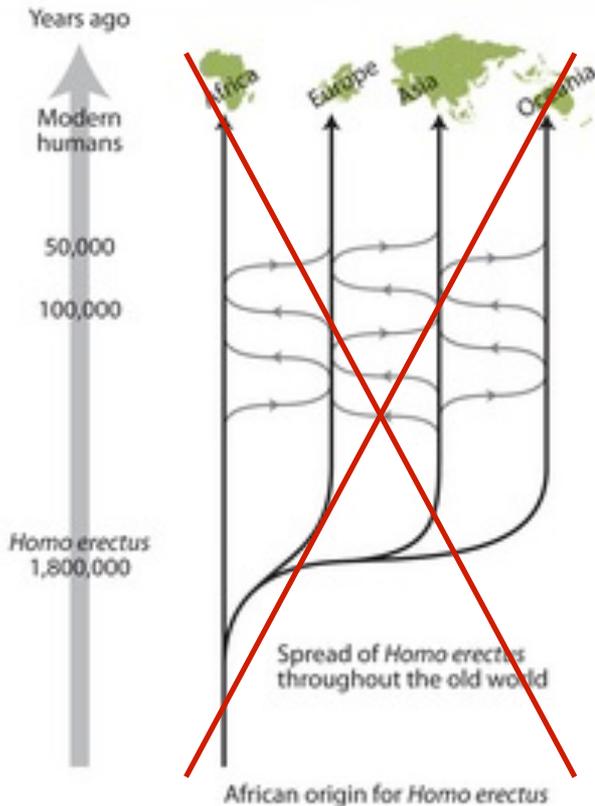
(450.000 – 35.000 ans)



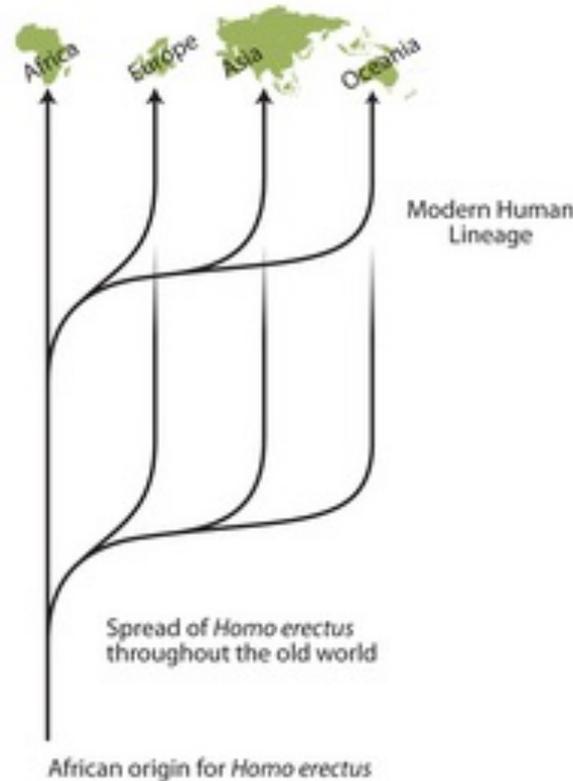
Contribution des espèces
archaïques à Homo sapiens ?

Nouveaux modèles évolutifs

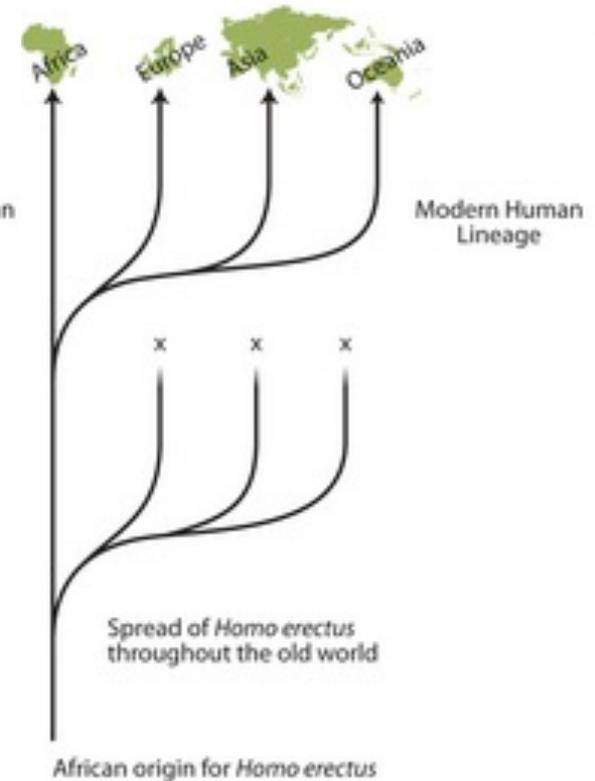
Multiregional Evolution



Assimilation



Out of Africa



100%

Contribution archaïque

0%

Multiregional

Métissages

Remplacement

Nouveaux modèles évolutifs

Multiregional Evolution

Assimilation

Out of Africa



100%

Contribution archaïque

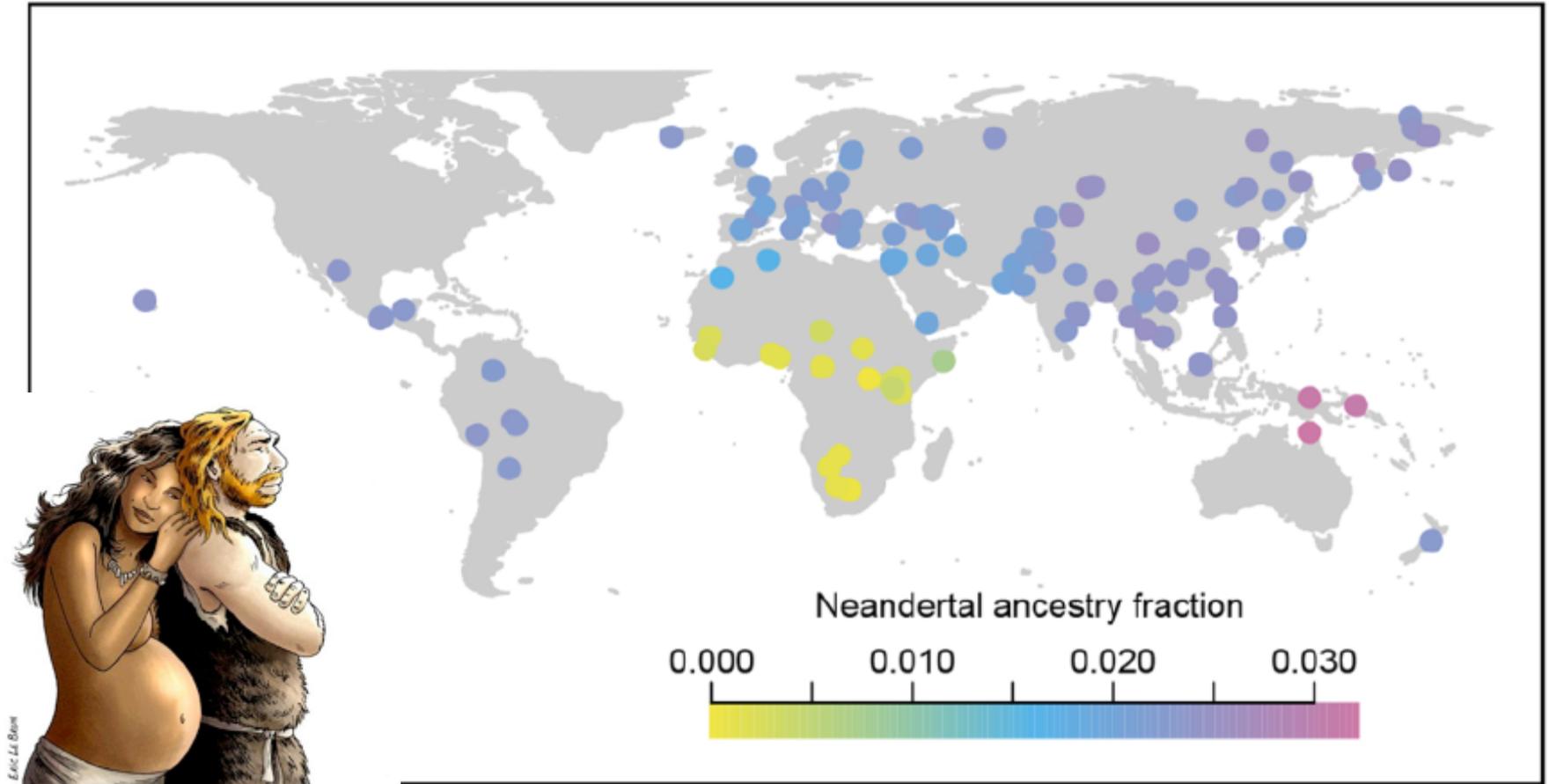
0%

Candelabra / Multiregional

Métissages

Remplacement

Contribution de Néandertal



- Oui ! Dans toutes les populations non-africaines (1-3%)
- Dernier métissage il y a environ 50.000 ans...

Prufer (2014), Prufer (2017), Racimo (2015)

La famille s'agrandit



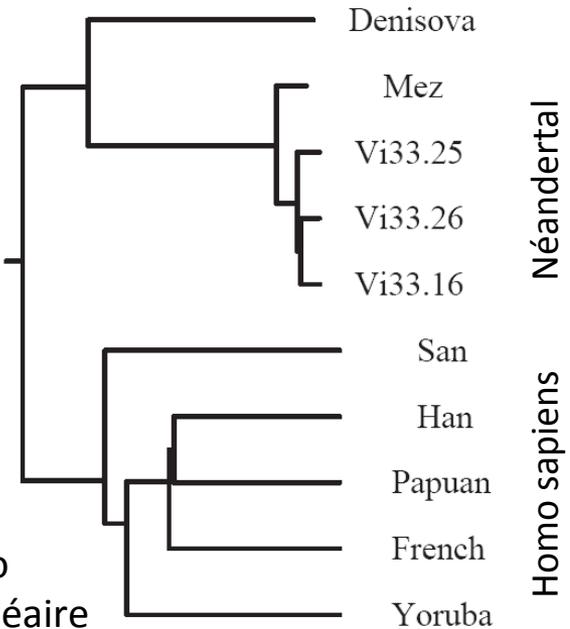
2010 séquençage ADN mito
2012 séquençage ADN nucléaire

Le séquençage d'une phalange de la grotte de
Denisova datée de 50.000 ans ...

La famille s'agrandit

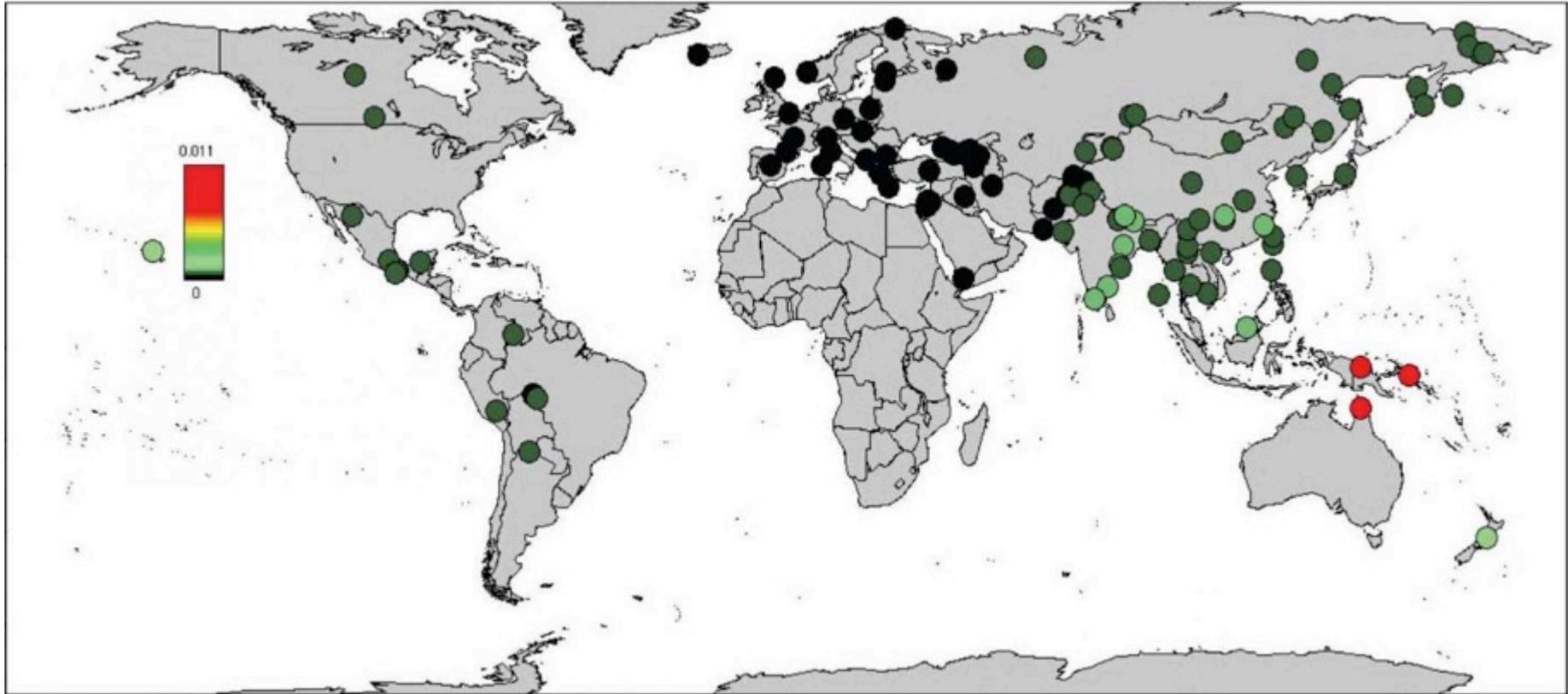


2010 séquençage ADN mito
2012 séquençage ADN nucléaire



Le séquençage d'une phalange de la grotte de Denisova datée de 50.000 ans a révélé l'existence d'une nouvelle espèce archaïque: **Denisova**, une espèce sœur de Néandertal !

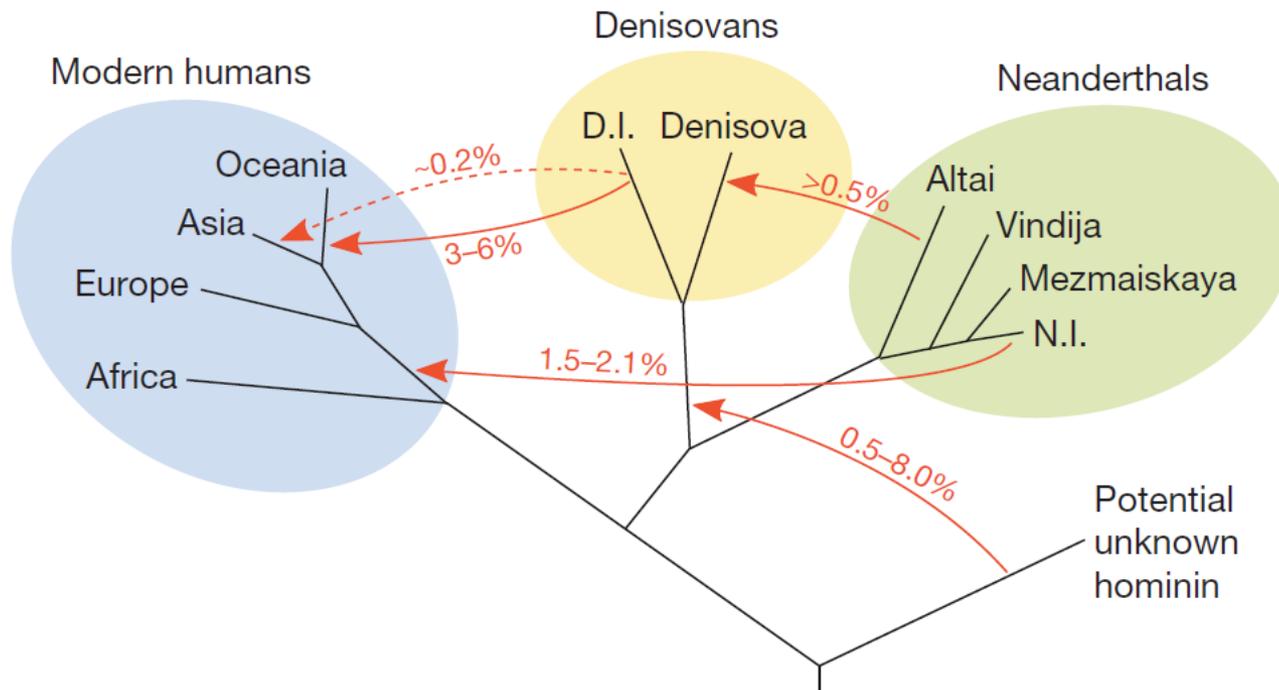
Contribution de Denisova



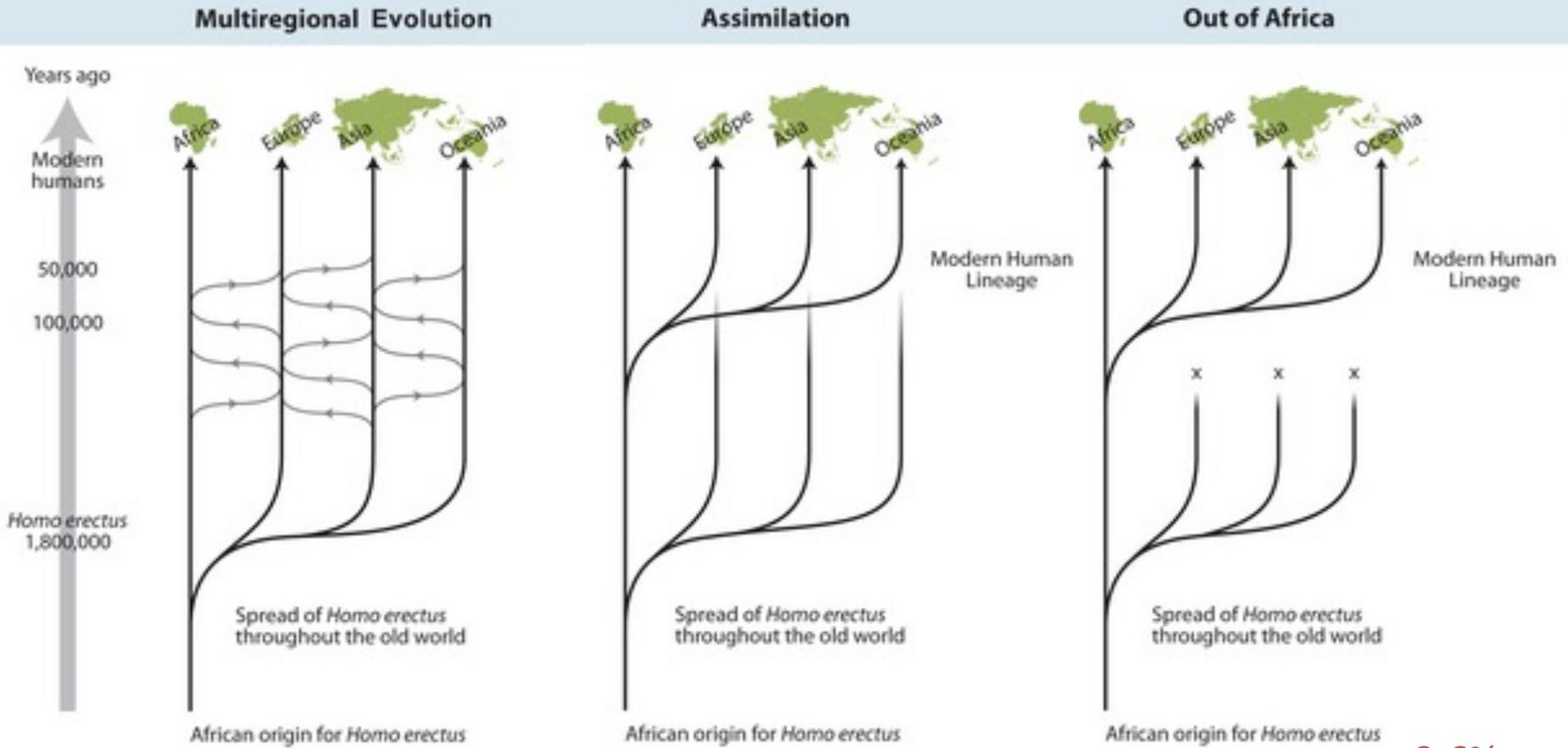
- Principalement en Océanie (loin de la cave de Denisova)...
- Autres espèces inconnues ressemblant à Denisova ou aire de répartition mal estimée (mandibule au Tibet, molaire au Laos?)

En résumé...

- Beaucoup de métissages complexes et récurrents avec (et entre) Néandertal et Denisova



Emergence d'Homo sapiens



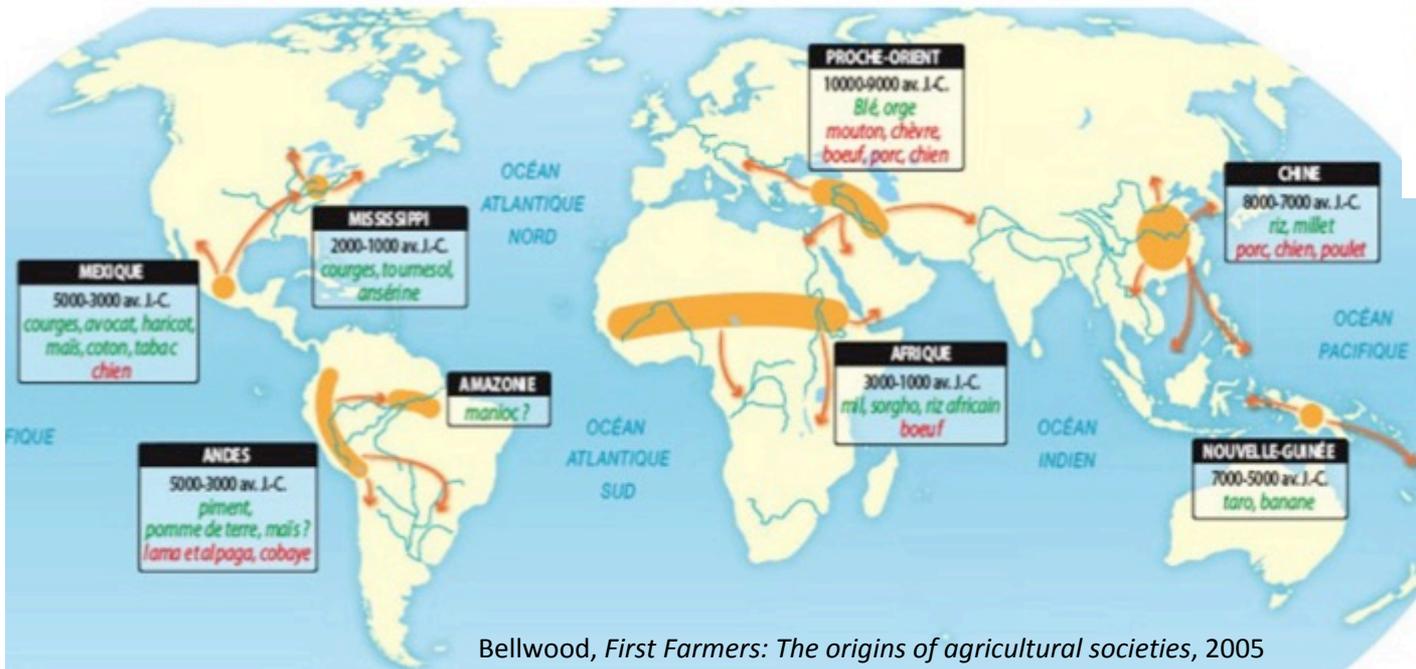
Multiregional

Assimilation

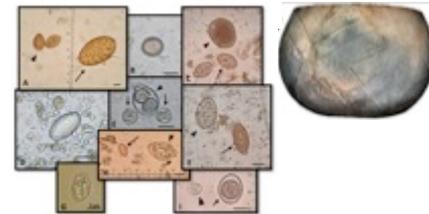
Remplacement avec métissage

Quelle continuité génétique
d'Homo sapiens
après la sortie d'Afrique

Révolution Néolithique



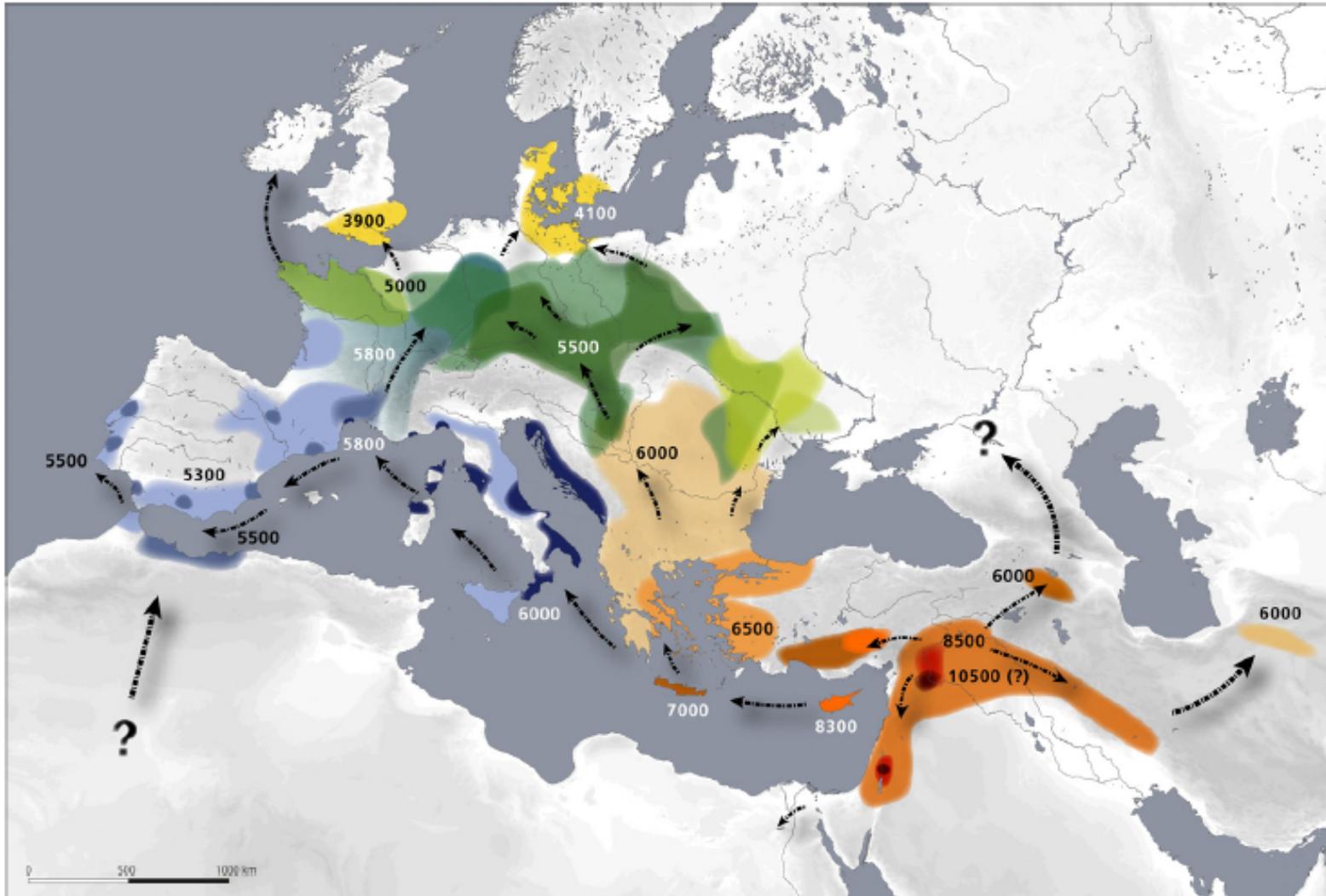
Bellwood, *First Farmers: The origins of agricultural societies*, 2005



- Transition culturelle majeure: sédentarisation, domestication d'espèces animales et végétales, changements démographiques, émergence de nouvelles maladies (zoonoses)
- Emergence au Proche-orient (croissant fertile) (10.000ya) puis diffusion en Europe et en Asie du Sud
- Emergence en Chine (8.000ya) puis diffusion...



Révolution Néolithique en Europe

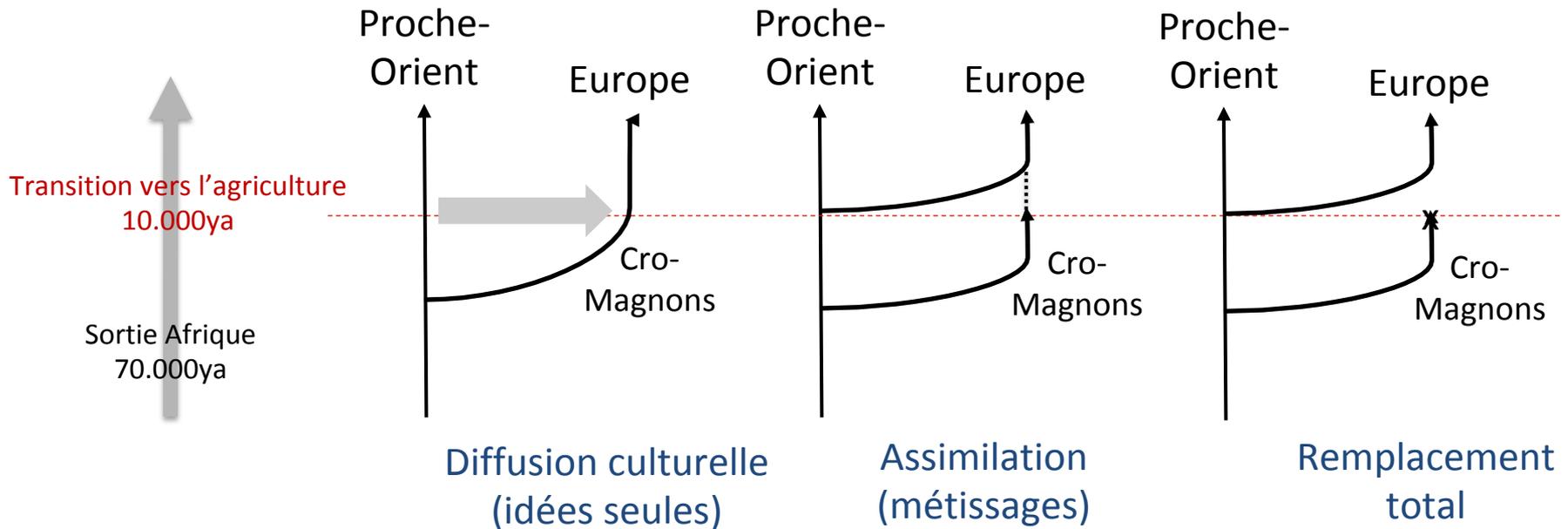


Diffusion méditerranéenne
Culture cardiale

Diffusion continentale
Culture rubannée

Diffusion démique ou culturelle ?

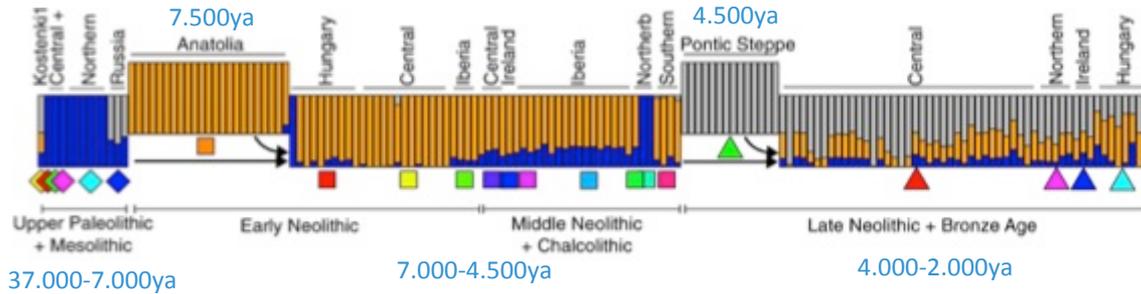
Contribution des chasseurs-cueilleurs locaux



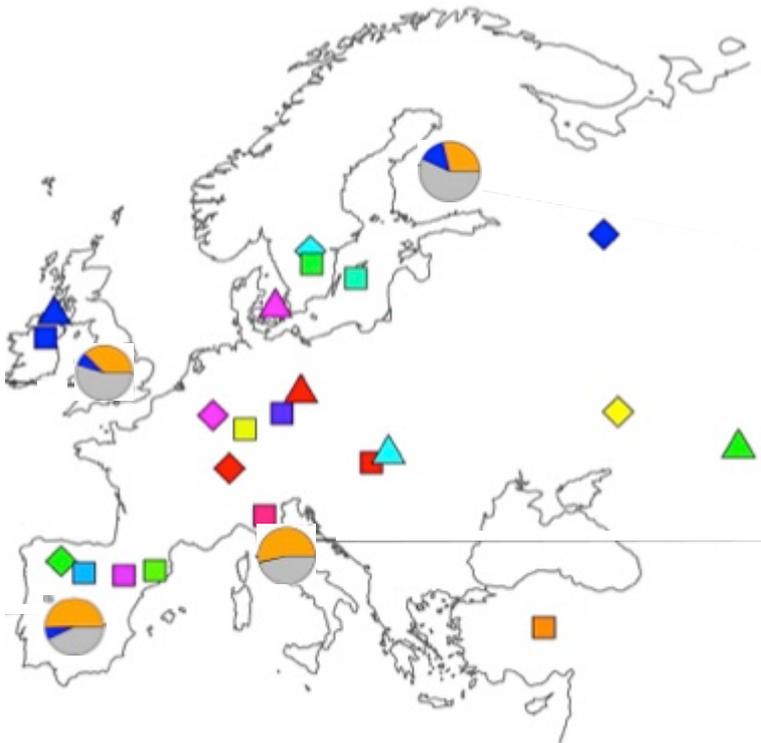
→ Les Cro-Magnons sont-ils les ancêtres des populations contemporaines Européennes ?



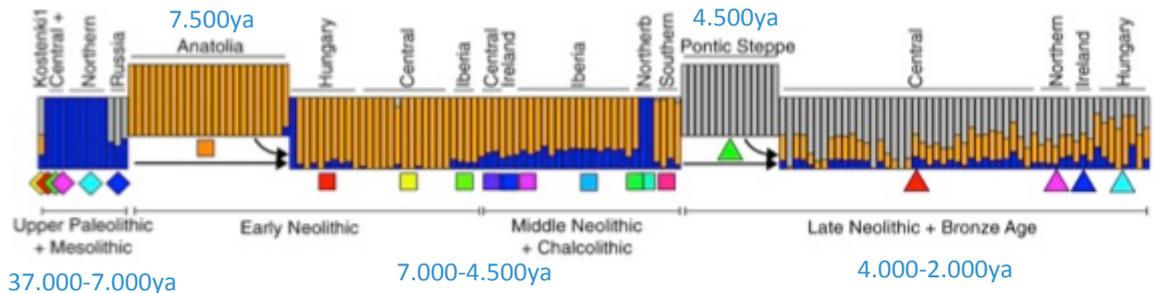
Discontinuité génétique en Europe



Pas vraiment !



Discontinuité génétique en Europe

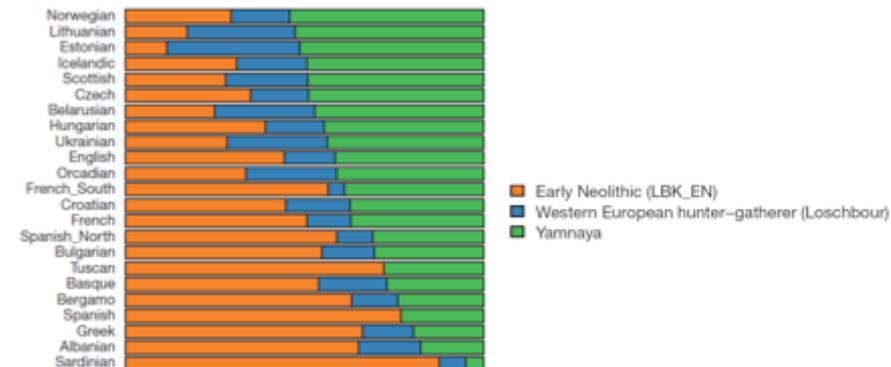
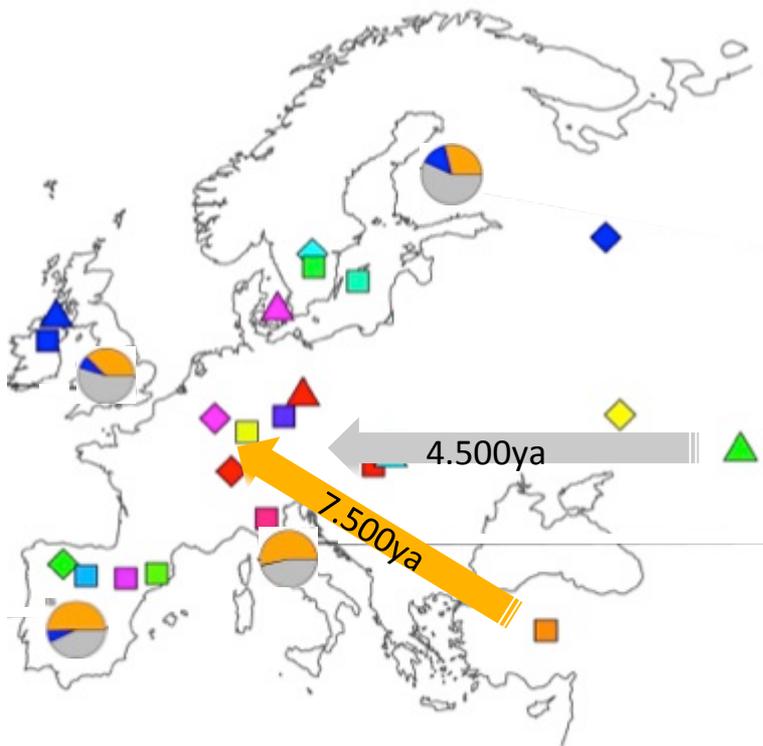


Pas vraiment !

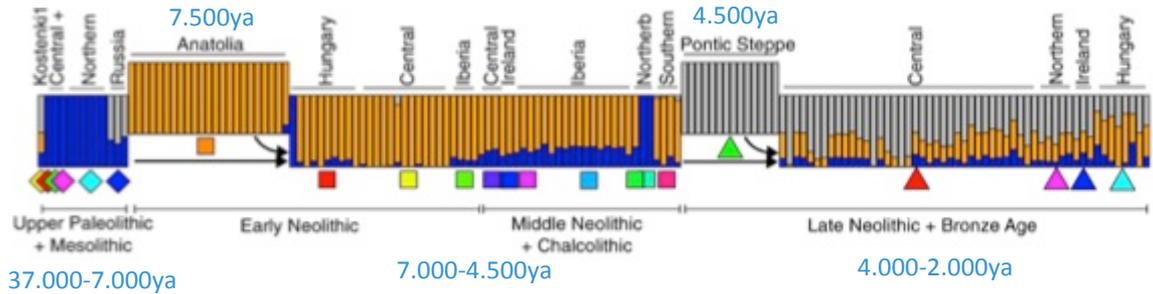
Les populations européennes sont un mélange de trois sources:

- chasseurs-cueilleurs locaux (50.000ya)
- agriculteurs du Proche-Orient (7.500ya)
- éleveurs nomades Yamnaya des steppes (4.500ya)

[populations pastorales de la steppe pontique élevant des chevaux et ayant inventé les chars à roue]



Discontinuité génétique en Europe

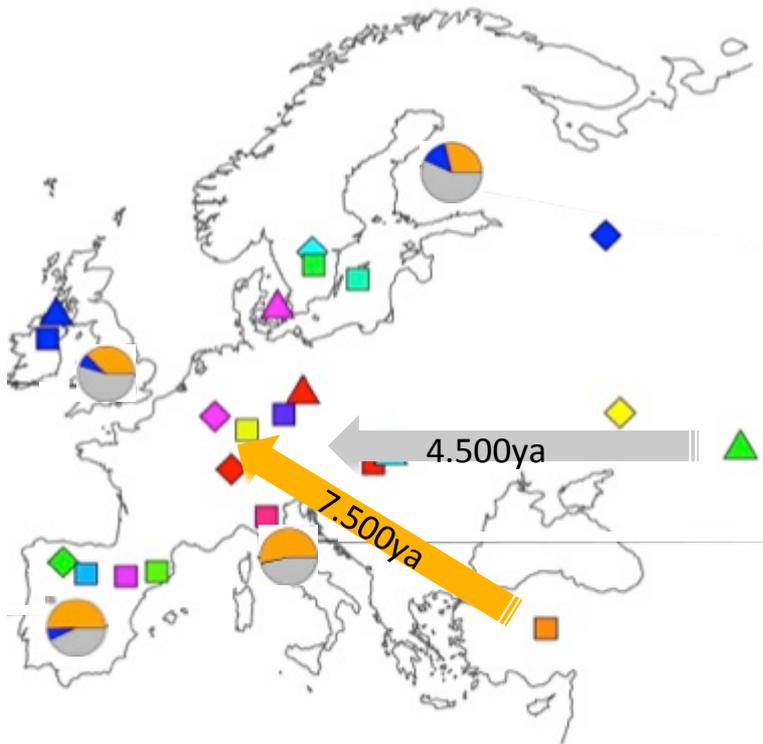


Pas vraiment !

Les populations européennes sont un mélange de trois sources:

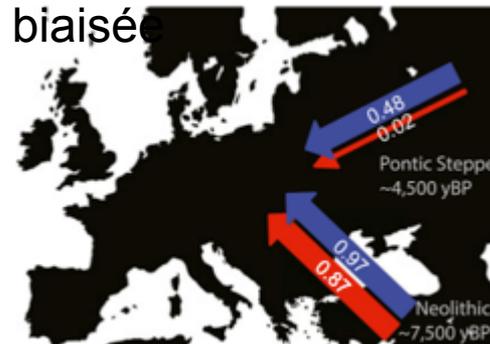
- chasseurs-cueilleurs locaux (50.000ya)
- agriculteurs du Proche-Orient (7.500ya)
- éleveurs nomades Yamnaya des steppes (4.500ya)

[populations pastorales de la steppe pontique élevant des chevaux et ayant inventé les chars à roue]



Gunther & Jakobsson, 2016; Goldberg et al, 2017

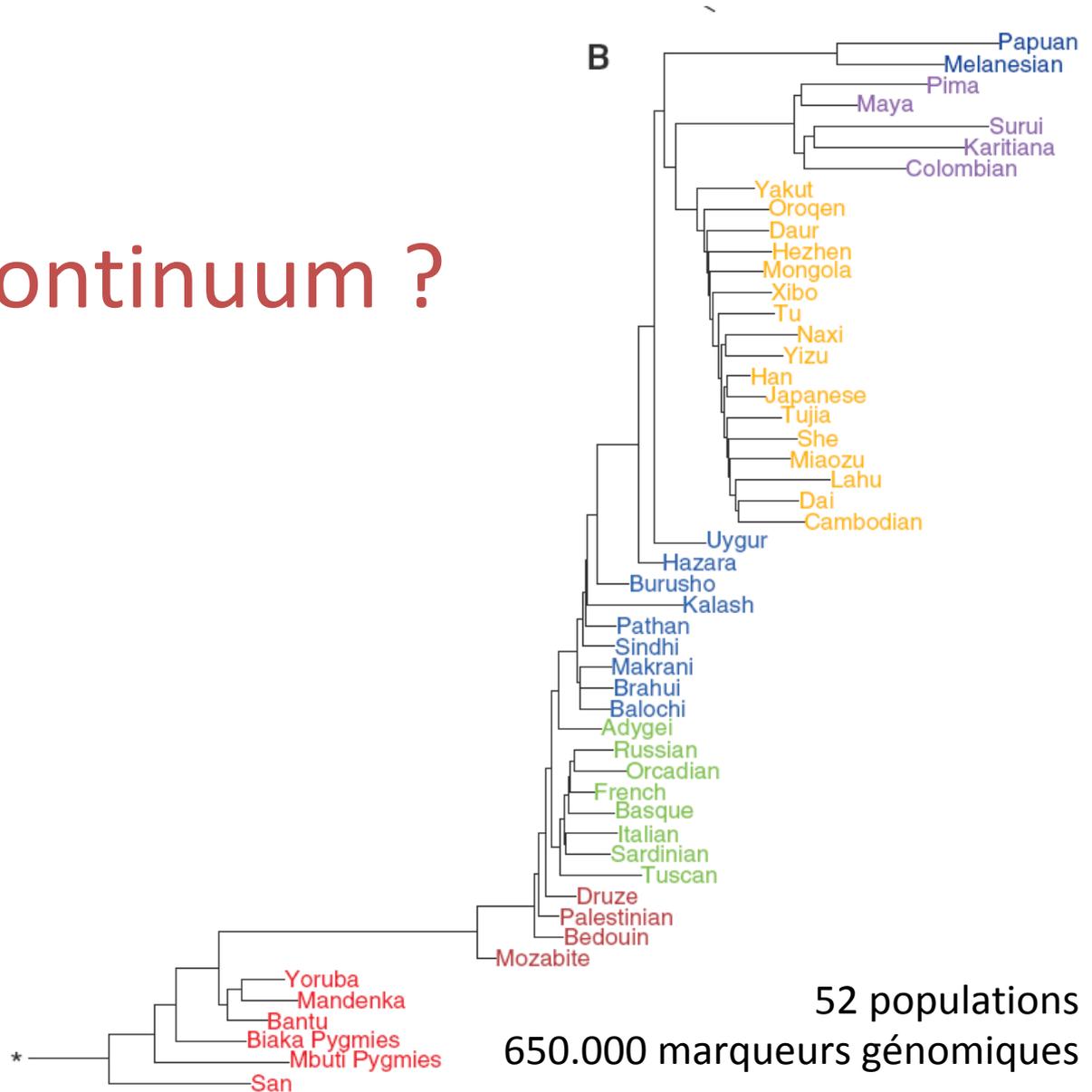
Une migration homme-biaisée



Hommes
Femmes

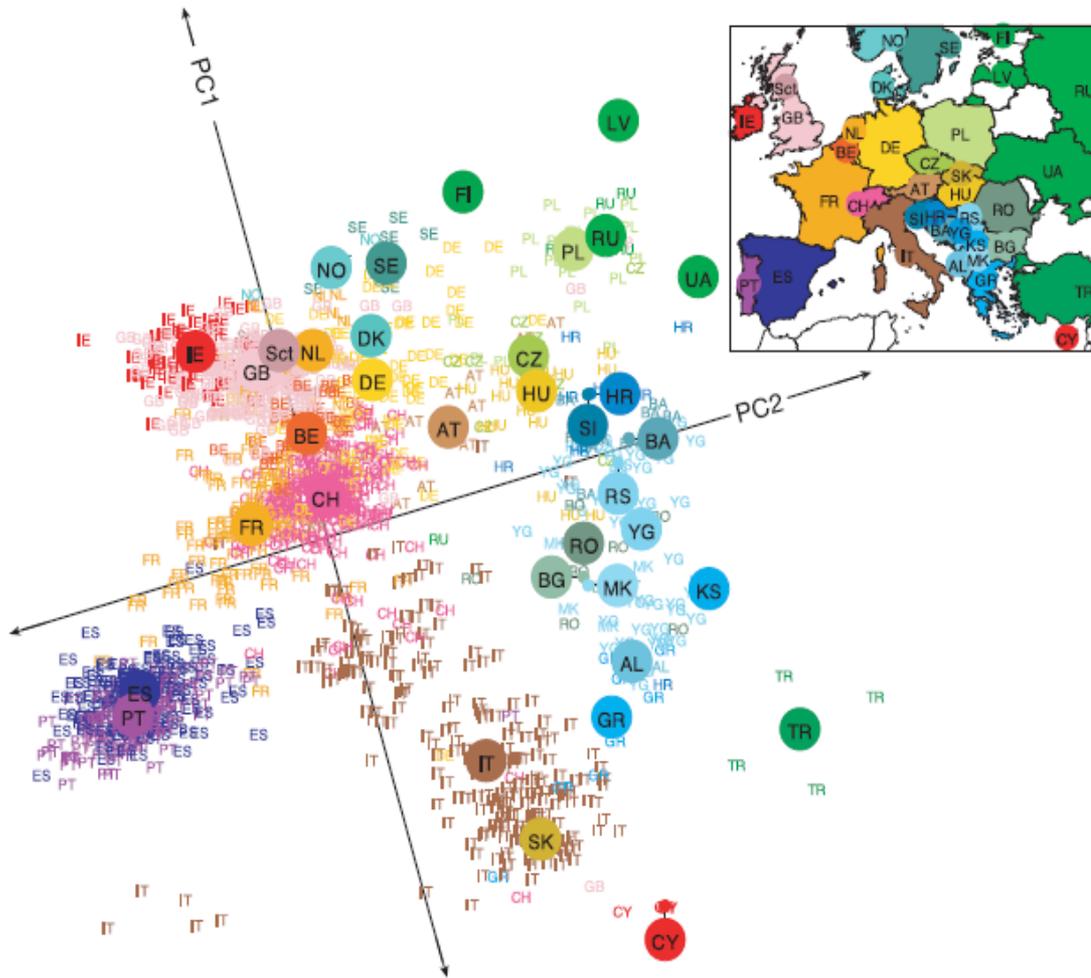
Structuration génétique contemporaine

Clusters ou continuum ?



52 populations
650.000 marqueurs génomiques
Li et al (2008) Nature

La géographie, un bon prédicteur des différences génétiques

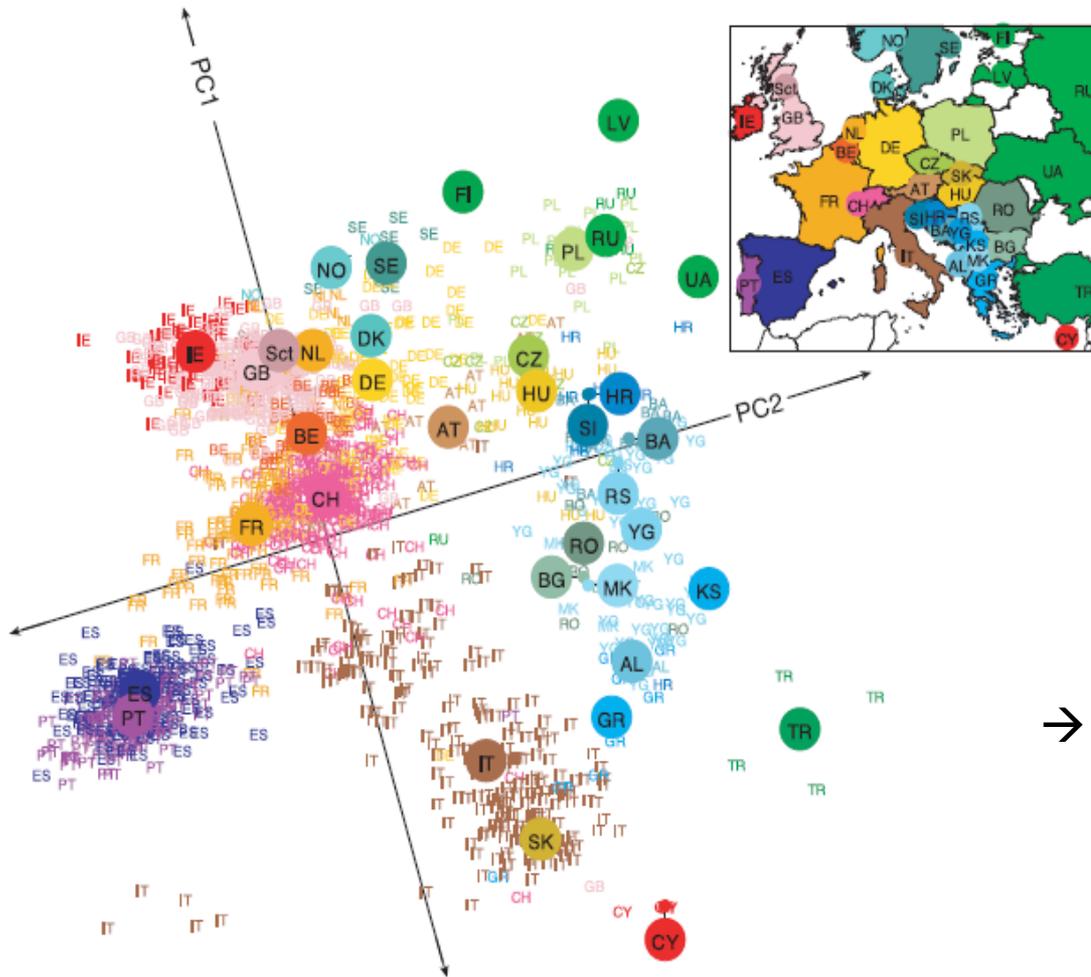


Etude de 200,000 SNPs chez 1387 individus européens.

→ Les individus plus proches géographiquement sont plus proches génétiquement

→ Les mariages sont plus fréquents entre voisins

La géographie, un bon prédicteur des différences génétiques



Etude de 200,000 SNPs chez 1387 individus européens.

→ Les individus plus proches géographiquement sont plus proches génétiquement

→ Les mariages sont plus fréquents entre voisins

→ **Individus dont les 4 grands-parents sont issus de la même région...**

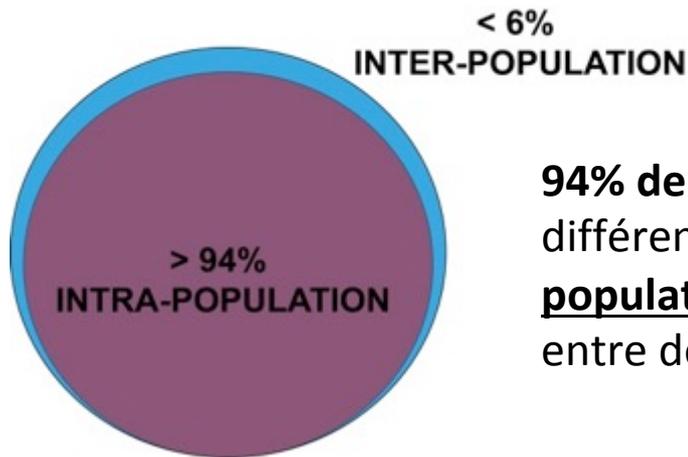
La quête de nos origines: tout un commerce !

The screenshot shows the 23andMe website interface. At the top, there's a navigation bar with the 23andMe logo and the tagline "genetics just got personal." Below this is a green navigation bar with links for "welcome", "ancestry", "health", "how it works", and "store". The main content area features a circular diagram illustrating the process: 1. Get Your Kit (with a calendar icon for "JUL new discoveries about you"), 2. Provide Saliva (with a test tube icon), and 3. View Results and Learn About Yourself (with a laptop icon showing a graph). To the right, a section titled "Learn From Your DNA" explains the benefits of the test, such as discovering risk factors for 95 diseases and uncovering ancestral origins. A pricing box highlights a "New Low Price For All!" of \$199, down from \$499, with a note that it requires a Personal Genome Service subscription at \$5/month. A prominent red "Order Now" button is displayed. At the bottom, three columns provide more details: "Your Health" (discovering disease risk factors, screening for carrier status, and knowing predicted response to drugs), "Your Ancestry" (tracing lineage, connecting with family members, and uncovering heritage), and a note about exclusive access to groundbreaking genetic research.



Pourtant, très peu de différences génétiques entre continents...

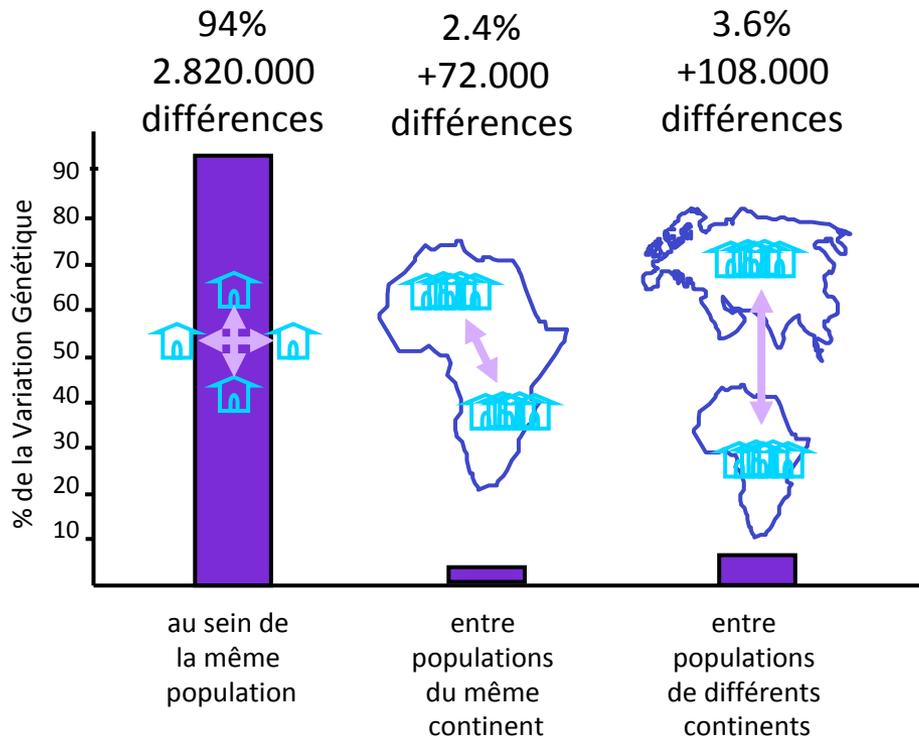
Sample	Number of regions	Number of populations	Variance components and 95% confidence intervals (%)		
			Within populations	Among populations within regions	Among regions
World	1	52	94.6 (94.3, 94.8)	5.4 (5.2, 5.7)	
World	5	52	93.2 (92.9, 93.5)	2.5 (2.4, 2.6)	4.3 (4.0, 4.7)
World	7	52	94.1 (93.8, 94.3)	2.4 (2.3, 2.5)	3.6 (3.3, 3.9)



94% de la diversité génétique mondiale s'explique par des différences entre deux individus pris au hasard **dans la même population**, tandis que 6% s'explique par des différences entre deux individus de populations différentes

Répartition de la diversité génétique entre populations

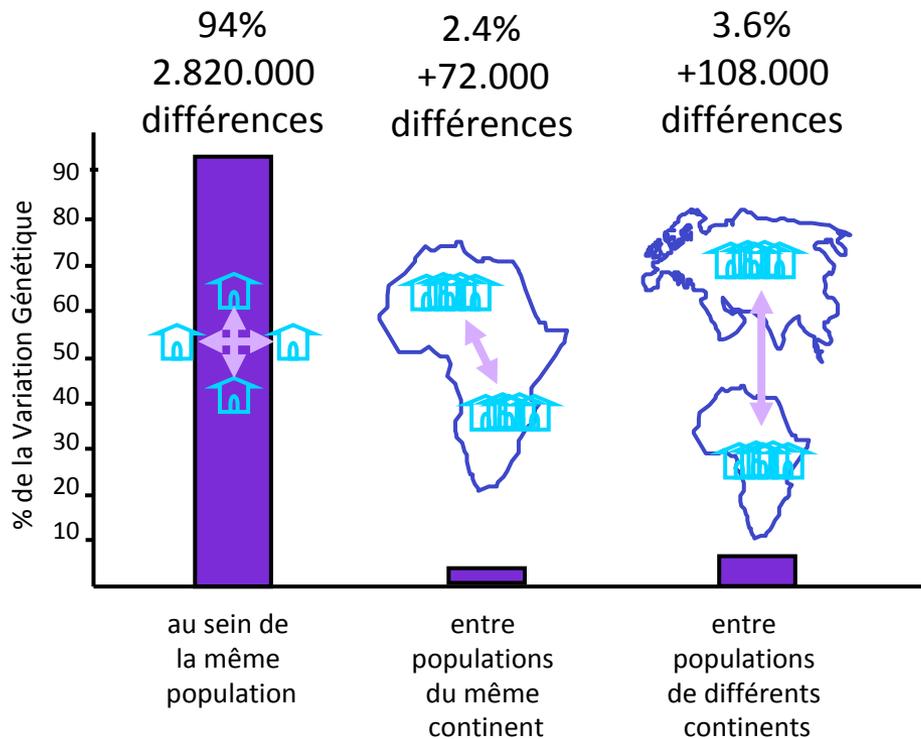
Part de la variation génétique expliquée par des différences entre populations



Rosenberg et al, 2002

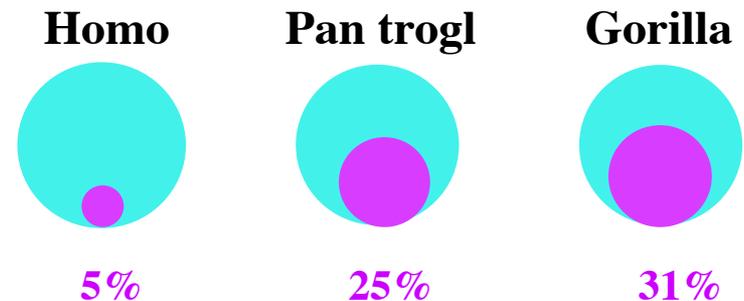
Répartition de la diversité génétique entre populations

Part de la variation génétique expliquée par des différences entre populations



Rosenberg et al, 2002

- 31% gorilles
- 25% chimpanzés
- 5% humains



Calculs d'après Prado-Martinez et al, 2012

→ L'espèce humaine est très homogène (faiblement structurée)

Quelles adaptations génétiques à
notre environnement ?

Quelles adaptations génétiques à notre environnement ?

Environnement climatique

→ Rayons UV du soleil / Altitude élevée / Climat particulièrement froid

Environnement alimentaire

→ Consommation de lait, de céréales, de graisses animales, d'alcool

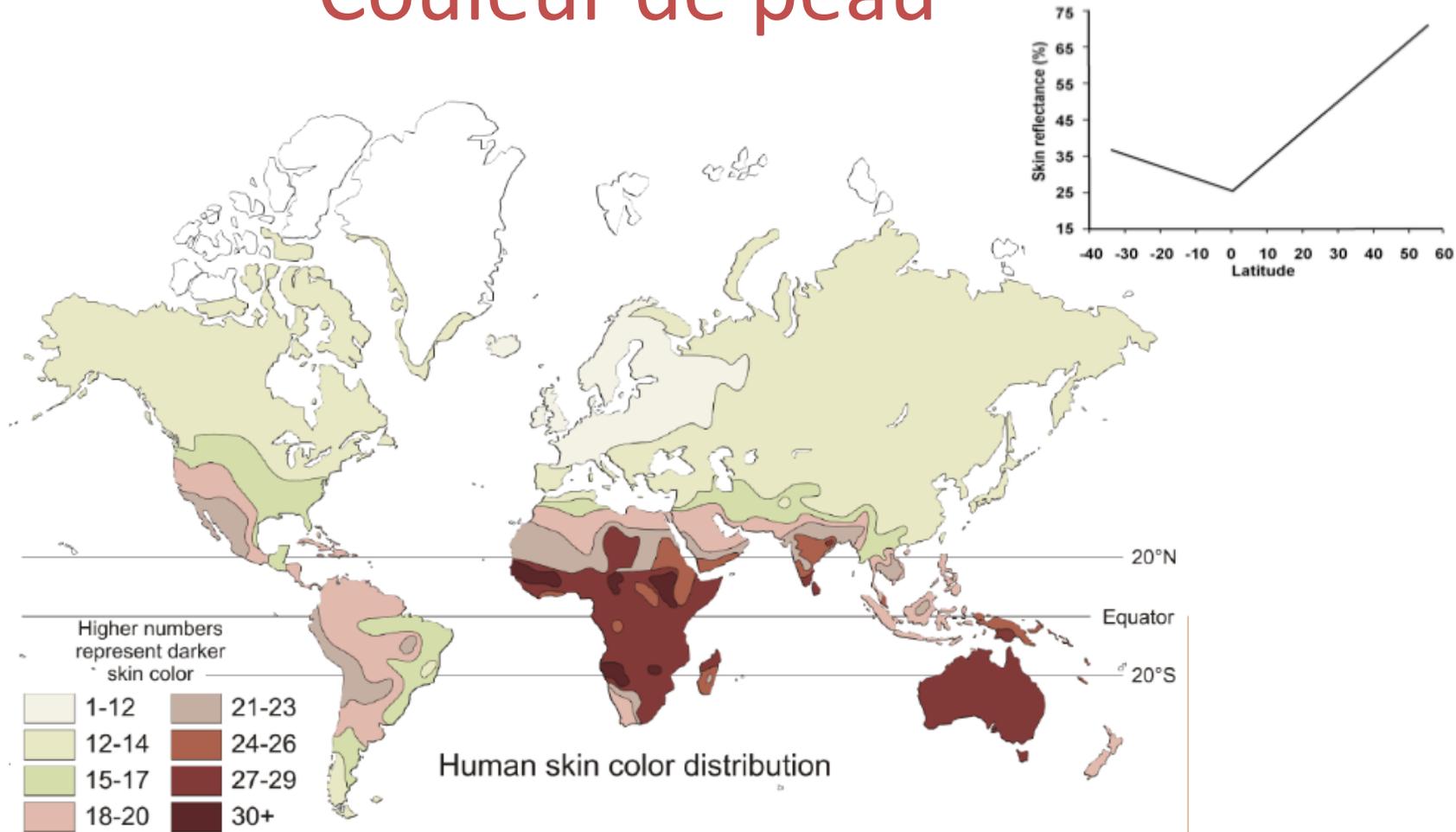
Environnement pathogénique

→ *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Vibrio cholerae*, immunité

Autres

→ Taille, épaisseur cheveux

Couleur de peau



Régions ensoleillées :

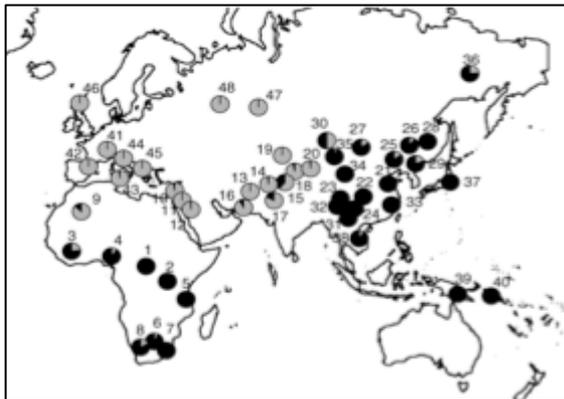
Protège contre le cancer la peau et/ou contre la photolyse des folates

Régions peu ensoleillées :

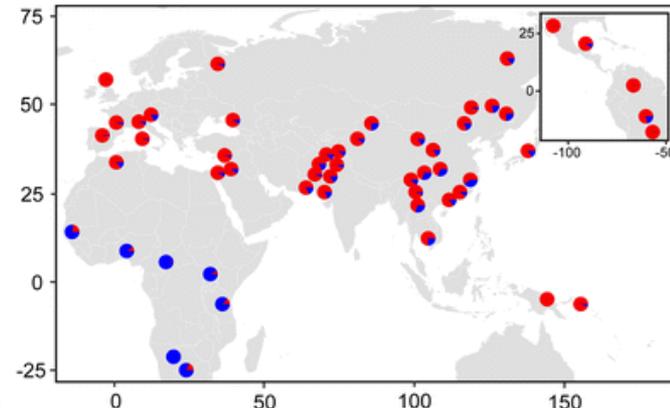
Favorise la synthèse cutanée de vitamine D (développement osseux et réponse immunitaire)

Couleur de peau: évolution convergente en Europe et Asie

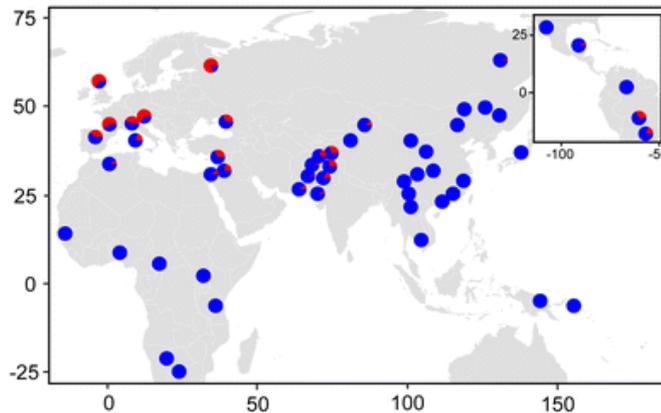
SLC24A5 A111G



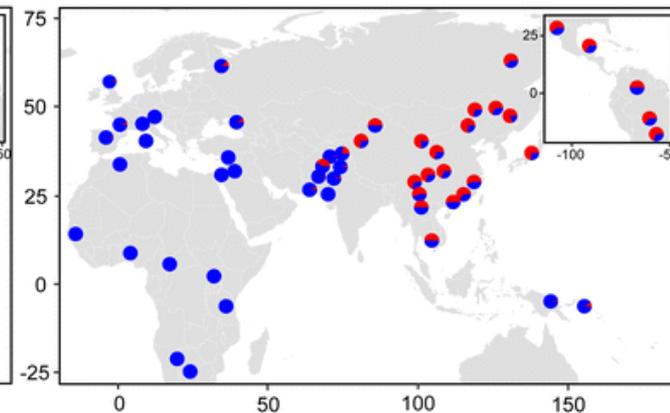
① *KITLG* (rs1881227)



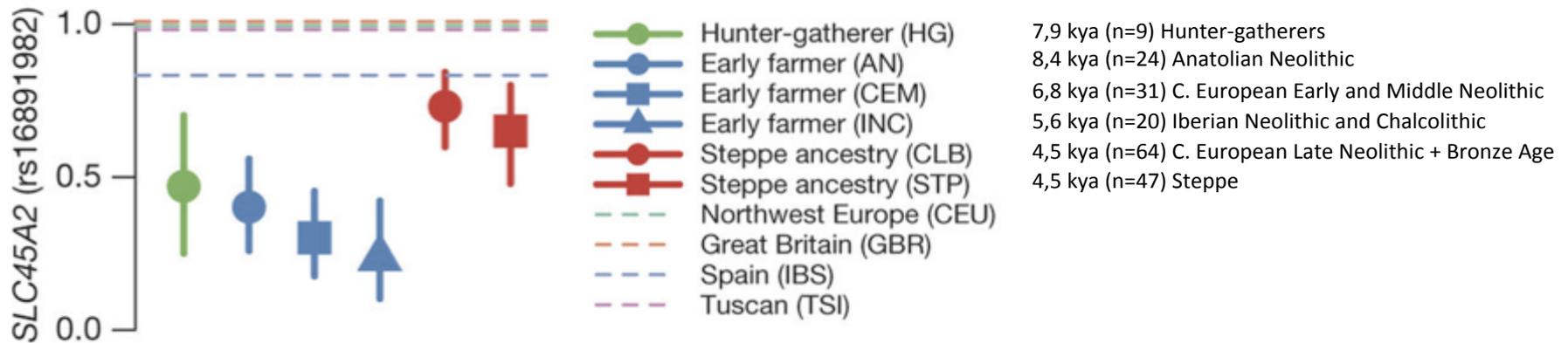
② *OCA2* (rs12913832)



③ *MC1R* (rs885479)

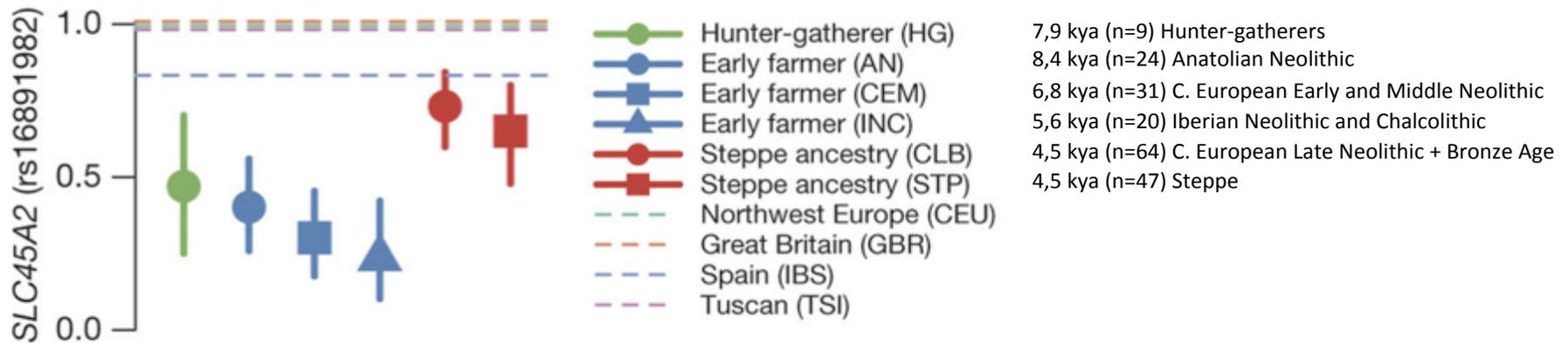


Couleur de peau et ADN ancien



- Le variant SLC45A2 associé à la peau claire en Europe est en fréquence faible jusqu'à il y a 5.000 ans

Couleur de peau et ADN ancien



- Le variant SLC45A2 associé à la peau claire en Europe est en fréquence faible jusqu'à il y a 5.000 ans
→ Les ancêtres Européens ont probablement eu la peau foncée jusqu'à la transition Néolithique

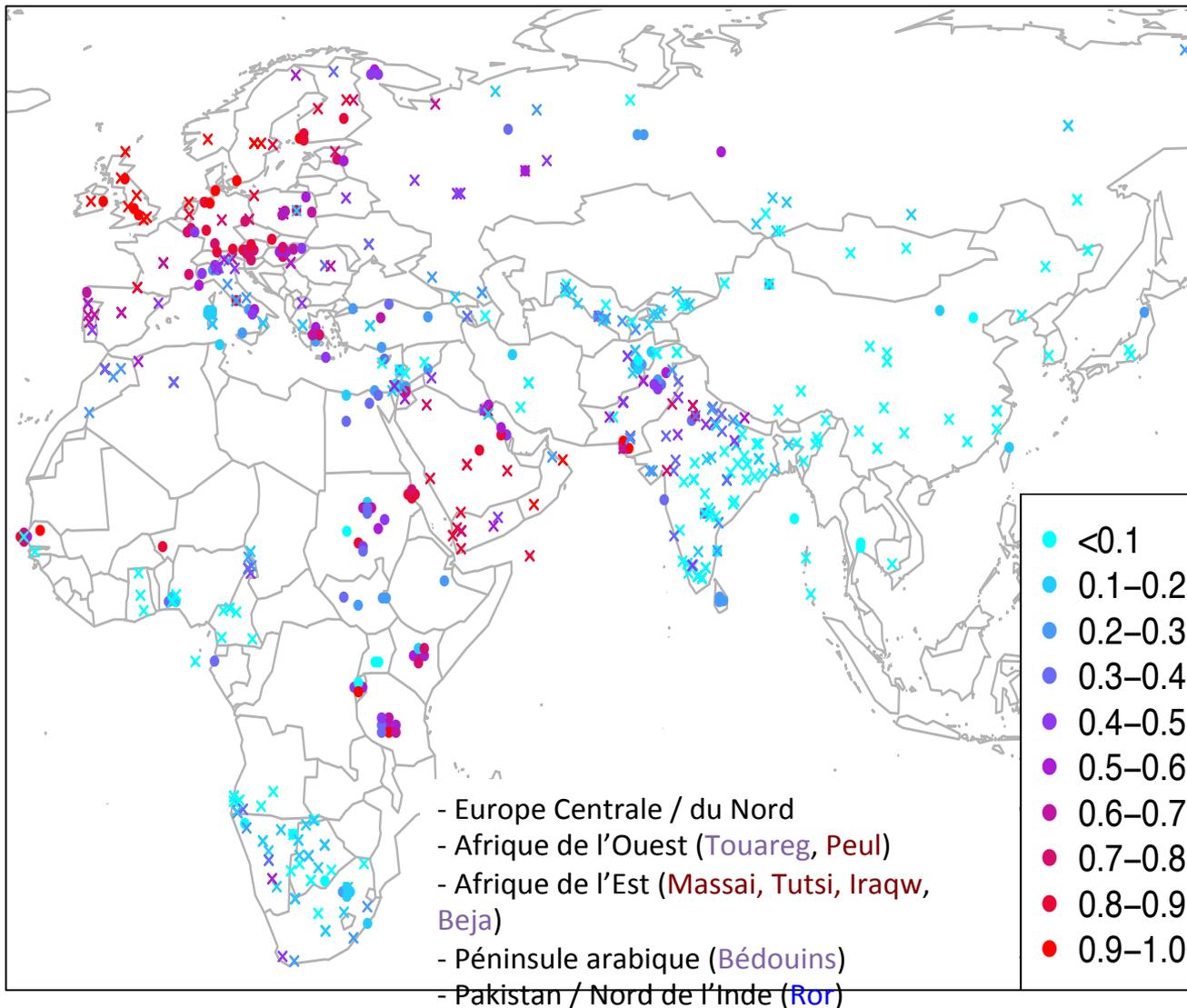
Persistance de la lactase



LP: apport de glucose à partir de lactose

Non-LP: crampes, diarrhées, pas d'apport de glucose

Persistance de la lactase



LP: apport de glucose à partir de lactose

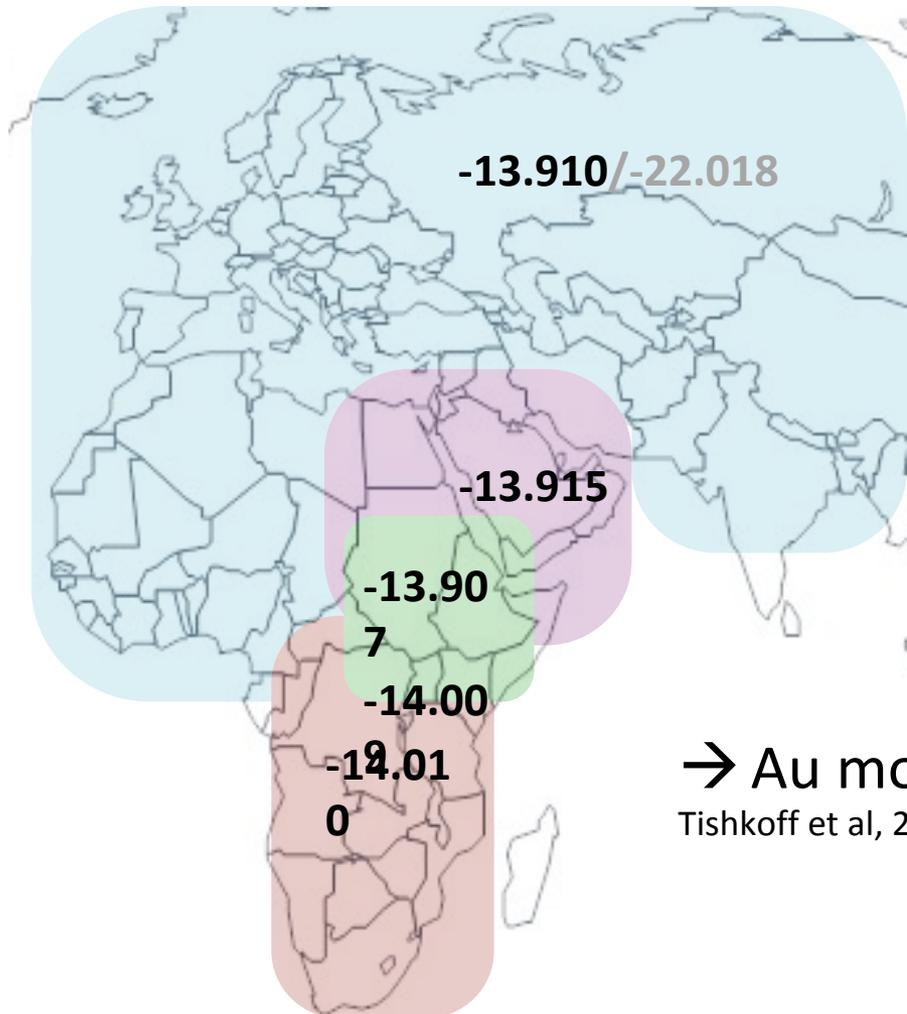
Non-LP: crampes, diarrhées, pas d'apport de glucose

Éleveurs de **vaches**,
de **chameaux**,
de **buffles**

Ségurel, 2017

Persistance de la lactase

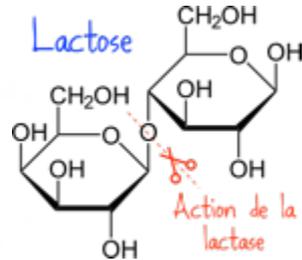
Evolution convergente en Europe/Afrique/Arabie



→ Au moins 5 mutations indépendantes
Tishkoff et al, 2007

Persistance de la lactase

Quelles pressions de sélection ?



- Apport de glucose (famines)
- Evitement de diarrhées
- Apport de vitamine D (hautes latitudes)
- Protection contre paludisme (ou pathogènes)
- Augmentation du BMI
- Apport calorifique chez les jeunes enfants

Persistance de la lactase

Exceptions à la règle



- Fréquences faibles en Asie Centrale / Mongolie (14%, Ségurel et al, 2020) malgré une forte consommation de produits laitiers
- Fréquences faibles en Europe du Sud malgré une consommation de produits laitiers plus précoce qu'en Europe du Nord

Persistance de la lactase

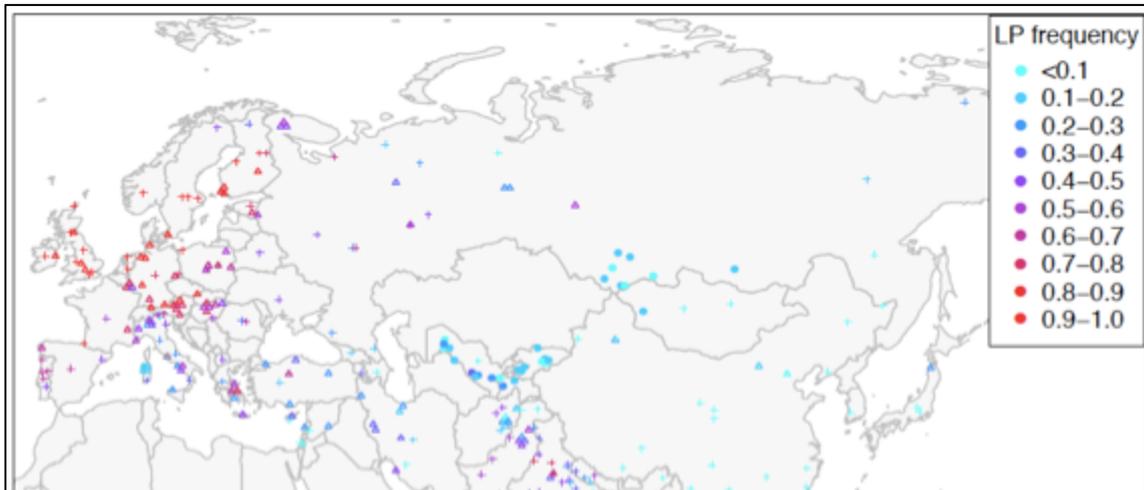
Exceptions à la règle



- Fréquences faibles en Asie Centrale / Mongolie (14%, Ségurel et al, 2020) malgré une forte consommation de produits laitiers
 - Elevage de chevaux et consommation exclusive de produits transformés + digestes
- Fréquences faibles en Europe du Sud malgré une consommation de produits laitiers plus précoce qu'en Europe du Nord
 - Elevage de brebis/chèvres versus vaches → usages différents (+ fromages, - lait)

Persistance de la lactase

Exceptions à la règle



- Fréquences faibles en Asie Centrale / Mongolie (14%, Ségurel et al, 2020) malgré une forte consommation de produits laitiers
 - Elevage de chevaux et consommation exclusive de produits transformés + digestes
 - Fréquences faibles en Europe du Sud malgré une consommation de produits laitiers plus précoce qu'en Europe du Nord
 - Elevage de brebis/chèvres versus vaches → usages différents (+ fromages, - lait)
- Adaptation culturelle possible en contournant le lactose (et ses symptômes)

A MAP OF ANCIENT GENES



→ La diversité génétique de Néandertal et Denisova a principalement été éliminée mais certains allèles avantageux ont été conservés: couleur peau, altitude, système immunitaire, alimentation...

Conclusion

- Faible diversité génétique humaine (1‰), d'autant plus qu'on s'éloigne d'Afrique
- Divergence entre grands singes africains il y a 6-12 Mya
- Origine unique récente d'Homo sapiens en Afrique 250kya puis sortie d'Afrique 70kya et (re)colonisation de tous les continents
- Métissages complexes avec Néandertal (hors d'Afrique) et Denisova (Asie) il y a environ 50-30kya
- Peu de continuité génétique dans le temps... l'histoire humaine est faite de migrations et de mélanges !

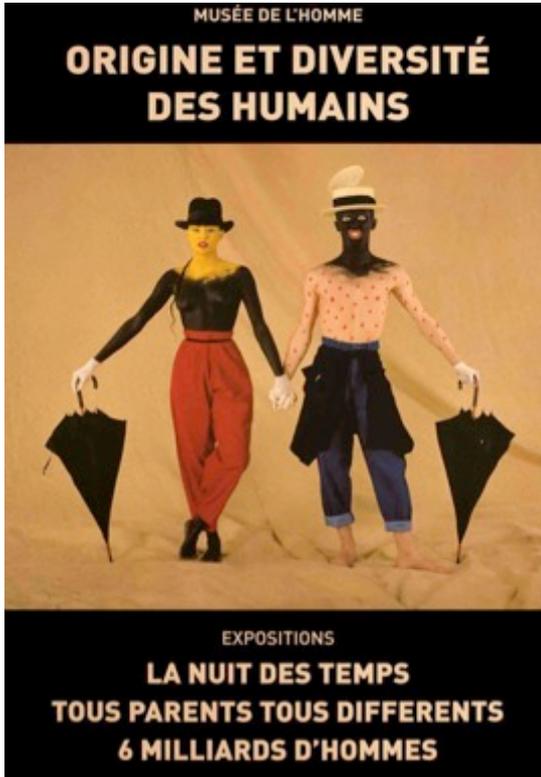
Nous sommes tou.te.s des métisses

Conclusion

- Il existe des différences génétiques, principalement entre individus (94%), mais aussi dans une moindre mesure entre populations (6%), ce qui nous permet d'inférer l'origine géographique des gens
- Il n'y a pas de catégories génétiques humaines (continuum)
- Adaptations génétiques locales au climat, à l'alimentation, aux pathogènes, avec souvent de l'évolution convergente
- Diversité archaïque principalement délétère mais aussi adaptative



Remerciements



1990-2015

Eco-anthropologie, Paris

Evelyne Heyer
Raphaëlle Chaix
Paul Verdu
Céline Bon

LBBE, Lyon

Laurent Duret
Mark Stoneking
Bastien Boussau

