

GÉNÉTIQUE

A

CTUALITÉS

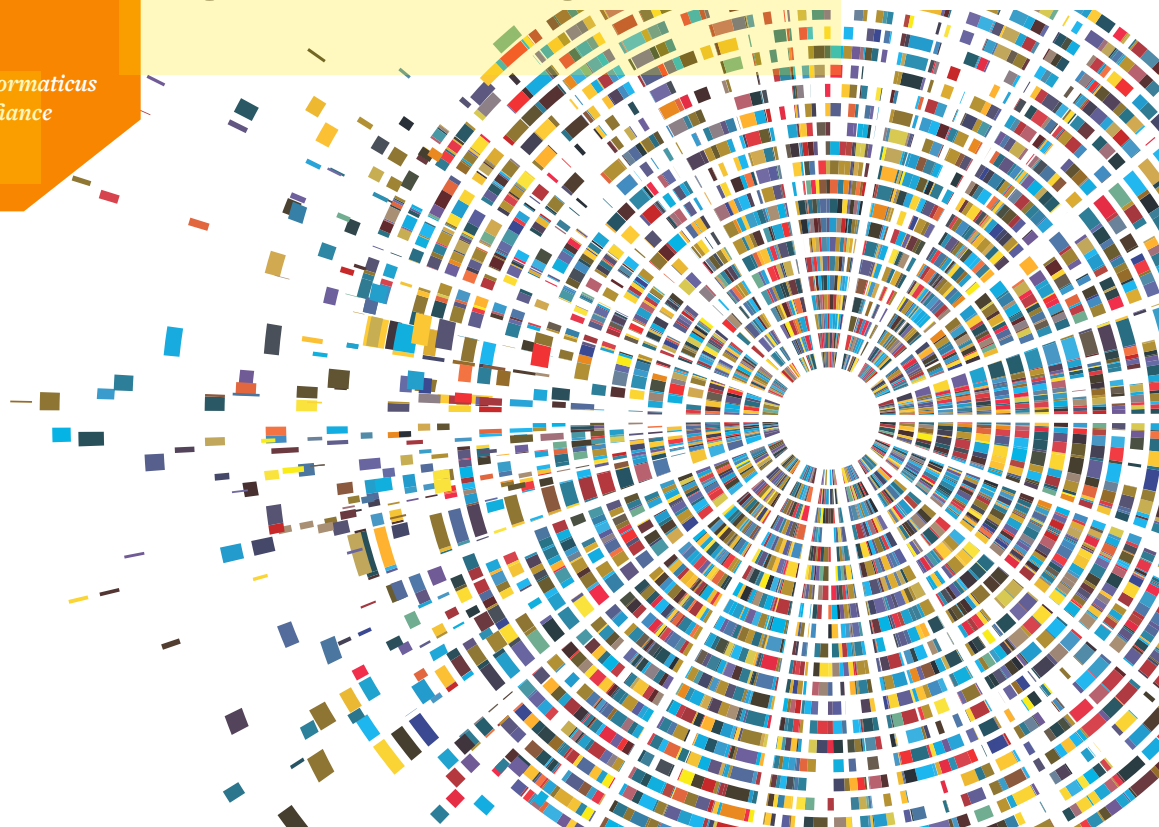
P.6 Échos des labos

P.18 Livres du mois

P.20 *Homo sapiens informaticus*

P.22 Questions de confiance

UN ATLAS DE L'EXPRESSION DES GÈNES CHEZ L'HUMAIN



D'un individu à l'autre, le génome humain présente de multiples variations, dont on commence à cartographier les effets sur la régulation de l'expression des gènes.

Un consortium international a cartographié l'expression des gènes dans plus de 50 tissus du corps humain et mis en évidence l'ensemble de ses variations d'un individu à l'autre.

Séquencer le génome humain est une chose. Cartographier quels gènes sont exprimés dans quelles cellules de l'organisme, recenser les différences d'un individu à l'autre et repérer comment cette expression différentielle est orchestrée en sont une autre. C'est pourtant le défi relevé par plusieurs projets internationaux d'envergure comme *Encode*, lancé en 2003 dans la continuité du séquençage du génome humain, le *Human Cell Atlas*, lancé en 2016, ou encore le projet *Genotype-Tissue Expression (GTEx)*.

Démarré en 2010 avec pour objectif d'établir un catalogue des effets des variations génétiques sur l'expression des gènes dans de nombreux tissus humains, ce dernier vient d'achever sa troisième et dernière phase.

Dès que l'on a su séquencer le génome humain, on a commencé à examiner les variations génétiques d'un individu à l'autre. Toutefois, on s'est vite aperçu que cartographier ces variations ne suffisait pas pour comprendre leur implication dans le fonctionnement de l'organisme et, notamment, leur influence sur le risque de développer des maladies.

D'autant que la plupart des variations concernaient des régions non codantes du génome, qui ne produisaient pas de protéines et intervenaient donc vraisemblablement dans la régulation de cette production. On s'est donc lancé dans l'analyse fonctionnelle du génome.

Une méthode consiste à partir en quête de séquences dont la variation d'un individu à l'autre expliquerait celle du profil d'expression d'un ou plusieurs gènes. Pour répertorier ces séquences régulatrices, nommées eQTL, on compare le profil d'expression des gènes chez plusieurs dizaines voire centaines d'individus et l'on recherche si des variations dans le génome sont associées à tel ou tel profil.

C'est ce que le consortium GTEx a fait pour chacun des 17382 échantillons

de 54 tissus différents qu'il a prélevés *post mortem* sur 838 donneurs. Pour chaque échantillon, il a séquencé d'une part le génome, à la recherche de variations génétiques, et d'autre part le transcriptome, c'est-à-dire l'ensemble des ARN messagers produits (les intermédiaires de fabrication des protéines), dont il a repéré et quantifié chacun : plus un ARN messager était présent, plus le gène associé avait été exprimé. Le consortium a ainsi relié le niveau d'expression de quelque 20 000 gènes humains à des variations sur plusieurs millions de séquences – les fameux eQTL recherchés. Puis le consortium a commencé à exploiter cette base de données.

Dans une étude sur quelque 15 000 échantillons issus de 49 tissus, il a ainsi observé que l'expression de la quasi-totalité des gènes était associée à une ou plusieurs séquences eQTL. Dans une autre, il propose une méthode pour extraire des données la composition cellulaire des tissus et en déduire la régulation de l'expression des gènes spécifique à certains types de cellules. Dans une autre encore, le consortium a identifié des variants génétiques rares associés à un profil particulièrement anormal d'expression des gènes, comme un variant d'APOE, un gène impliqué dans diverses maladies neurologiques. Il s'est aussi lancé dans l'exploration des différences liées au sexe : dans presque tous les tissus, il a observé des différences d'expression de gènes entre les hommes et les femmes. Plusieurs centaines à plusieurs milliers de gènes sont concernés selon les tissus, même si l'effet est léger.

Ces études ne sont que quelques exemples de l'horizon ouvert par cette base de données. Évidemment, elle a ses limites. Les donneurs sont pour la plupart des Américains d'origine européenne, les deux tiers sont des hommes et plus de la moitié des échantillons proviennent de personnes âgées de 50 ans et plus. Néanmoins, en accès libre, elle reste un outil précieux que de nombreuses équipes utilisent déjà pour y tester des hypothèses ou répondre à des questions précises, comme montrer que de telles données aideraient à prédire les effets secondaires d'un médicament lors d'un essai clinique. ■

MARIE-NEIGE CORDONNIER

The GTEx Consortium, *Science*, vol. 369, Special section, 2020

La fonte des calottes glaciaires réestimée

L'évolution de la cryosphère reste difficile à préciser.

Pour la deuxième fois, des glaciologues du monde entier font le point dans une série d'articles sur ce que l'on peut dire aujourd'hui de la fonte des calottes groenlandaise et antarctique, qui représentent 99 % de la glace terrestre. Nicolas Jourdain, qui a participé à ces travaux, nous explique leur démarche.



Propos recueillis par FRANÇOIS SAVATIER

NICOLAS JOURDAIN
glaciologue au CNRS
et à l'Institut
des géosciences
de l'environnement,
à Grenoble

La collaboration de glaciologues dont vous faites partie travaille-t-elle pour le Giec, le Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat ?

Pas directement. Nous inscrivons notre travail dans le cadre du projet d'intercomparaison des modèles d'inlandsis, connu en anglais sous le sigle ISMIP (*Ice sheet model intercomparison project*). Ultérieurement, le Giec fera une analyse critique des prédictions de l'ISMIP.

Qu'est-ce qu'une intercomparaison ?

Les glaciologues modélisent les calottes polaires par diverses approches, qui sont différentes car nous ignorons encore beaucoup des processus de fonte à l'œuvre. Dans l'ISMIP, nous utilisons des approches multiples pour établir une fourchette de prédictions. Les chercheurs de deux grands laboratoires français de glaciologie – l'IGE à Grenoble et le LSCE près de Paris – ont contribué à plusieurs articles, dont deux synthétisent les prédictions pour 2100.

Quelles sont ces prédictions ?

Au Groenland, le comportement de la calotte dépend surtout du réchauffement de l'atmosphère lié aux émissions de gaz à effet de serre. Dans le scénario bas, celui où l'humanité parviendrait à faire des efforts drastiques de réduction d'émission d'ici à la fin du siècle, nous prévoyons une hausse du niveau marin due aux calottes groenlandaises comprise entre 1,5 et 4,5 centimètres ; dans le scénario haut, avec beaucoup d'émissions, nous arrivons à une élévation comprise entre 4 et 14 centimètres. Quant à la contribution de la calotte antarctique, elle dépend à la fois de l'accélération de l'écoulement des glaciers et des précipitations qui augmentent dans une atmosphère plus chaude, donc plus humide. Ces effets

contraires expliquent que la fourchette encadrant la contribution plausible de l'Antarctique à la hausse du niveau de la mer est large : de – 7,8 centimètres à + 30 centimètres d'ici à la fin du siècle !

Pourquoi une incertitude aussi grande ?

Parce que nous devons tenir compte de ce que nous ne comprenons pas bien : en Antarctique, les glaciers se prolongent sur la mer en y flottant. Exactement comme dans le cas d'un glaçon dans un verre d'eau, si elles fondent, ces parties flottantes ne feront pas directement monter le niveau de la mer. Cependant, sans elles, l'écoulement des glaciers ne serait plus freiné, et plus de glace arriverait dans la mer. Nous ne savons pas bien quelle quantité, car nous ignorons à quelle vitesse les glaciers s'écouleraient si ces parties flottantes se réduisaient. Nous avons donc fait une expérience, qui est l'objet de l'un de nos articles : nous avons simulé dans nos modèles la disparition complète des parties flottantes, puis évalué l'élévation de l'océan mondial qui en résulterait. Cette hausse serait comprise entre 1 et 8 mètres au bout de 200 ans. Mais il ne s'agit là que d'un exercice de pensée, car les glaciers flottants ne vont pas disparaître du jour au lendemain.

La question de leur fonte est donc cruciale pour déterminer l'élévation de la mer ?

Exactement. C'est pourquoi nous avons fait le point là-dessus dans l'un des articles. Le point crucial est la pénétration de l'eau océanique chaude sous les glaciers flottants. L'intercomparaison nous fait comprendre qu'une priorité est de préciser comment les parties flottantes des glaciers antarctiques fondent. Afin d'en savoir plus, plusieurs équipes internationales envoient sous la glace des robots instrumentés. Avec les résultats de leurs observations, on espère mieux comprendre la fonte des glaciers par l'océan. ■

The Cryosphere, numéro spécial, 17 septembre 2020 (<https://bit.ly/3n6Tzel>)