

Le Corps de l'Homme

Aspects moléculaires et cellulaires

Point de vue d'un biochimiste

Michel Monsigny

Jeudi 3 novembre 2016

Académie, 5, rue Antoine Petit

Le Corps de l'Homme

L'homme a évolué et continuera à évoluer
 L'homme est un primate mais pas un chimpanzé
 L'Homme peut être réparé (conditions) :
 transplantation, manipulations génétiques
 L'Homme et les microorganismes : un double jeu
 L'homme est un OGM
 L'homme a un cerveau aux capacités extensibles
 L'homme n'est pas immortel

Le Corps de l'Homme

A - Caractéristiques biologiques du corps de l'Homme

*B - Les cellules souches embryonnaires
 et les cellules souches induites*

C - L'eugénisme et le transhumanisme

D - Quelques questions d'éthique

*A - Caractéristiques biologiques du corps de
 l'Homme : Homo sapiens (Hs)*

*Spécificité :
 l'Homme / autres organismes vivants
 (virus, mammifères, primates, etc.)*

1° Caractéristiques génomiques

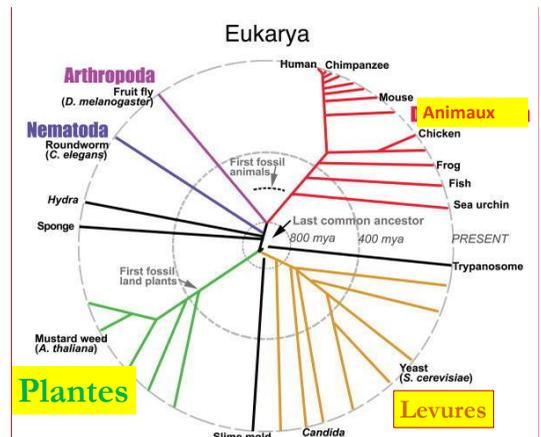
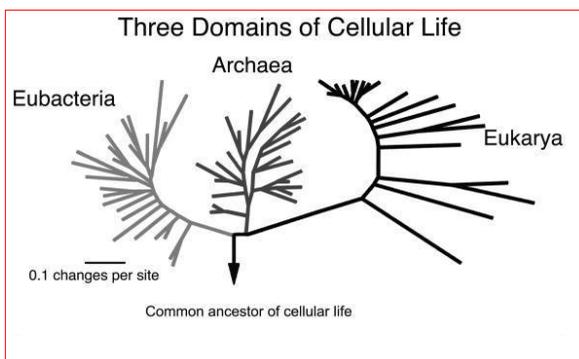
L'évolution : une notion d'humilité

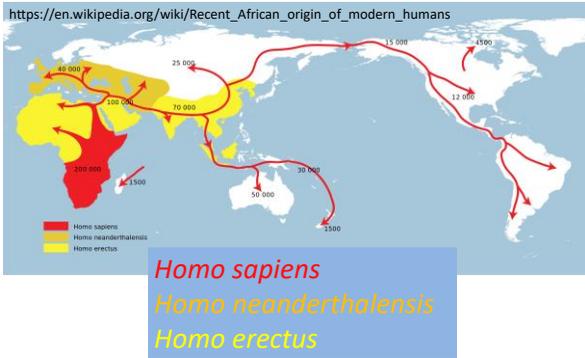
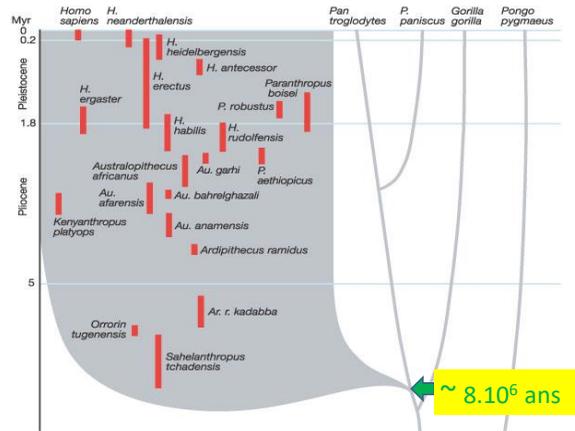
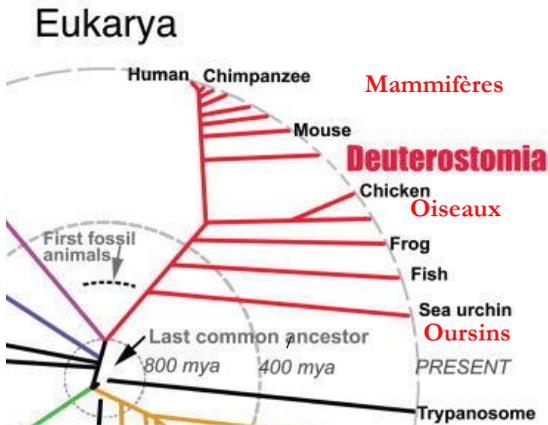
2° La transplantation d'organes

3° La susceptibilité aux maladies

4° La taille du cerveau et le nombre de neurones

Le vivant





Origine des hommes modernes
Göran Burenhult: Die ersten Menschen, Weltbild Verlag, 2000. ISBN 3-8289-0741-5



Chimpanzé / Humain
 Règne Animal
 Phylum Chordé
 Classe Mammifère
 Ordre Primate
 Famille Hominidé
 Genre Pan / Homo
 Espèce Troglodytes / Sapiens



2008 NATURE 418 | 29 AUGUST 2002
 Hominoides
 •Hylobatidae (gibbon)
 •Hominae
 •Hominidae
 •Paninae Pan (orang-outan)
 •Homininae
 •Gorillini Gorilla (gorille)
 •Hominini
 •Panina Pan (chimpanzé, bonobo)
 •Hominina Australopithecus et Homo (humain actuel)

Le Corps de l'Homme

Génomes

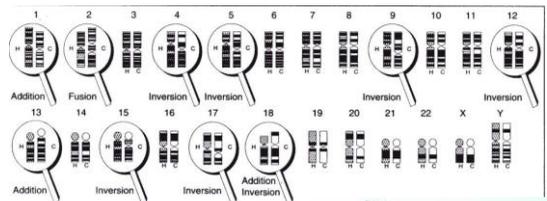
** *Homo sapiens* / *Pan troglodytes*

23 paires Chromosomes = 24 paires
 Chr 2 = Chr 2a + Chr 2b

** *Homo sapiens* / *homo neanderthalensis*

Génome mitochondrial : 100 % / 0 %
 Génome nucléaire :
 Européens : 96 % / 4 %
 Africains : 100% / 0%

Chromosomes humains : H / chromosomes simiens : C



Hs est un OGM
 Rétrovirus →
 8 % génome humain



Le Corps de l'Homme

A - Caractéristiques biologiques du corps de l'Homme

1° Caractéristiques génomiques

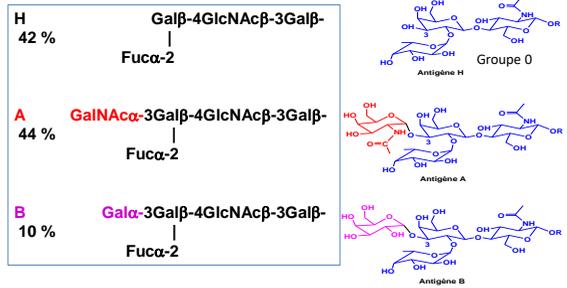
2° La transplantation d'organes

Problèmes d'histocompatibilité

3° La susceptibilité aux maladies

4° La taille du cerveau et le nombre de neurones

Substances de groupes sanguins humains

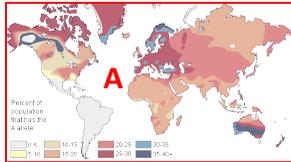


Karl Landsteiner 1900

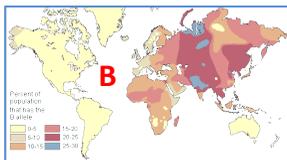
Prix Nobel 1930

Répartition des groupes sanguins ABO dans le monde

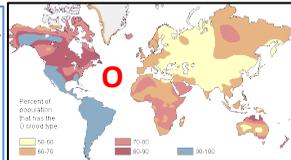
Copyright © 1998-2012 by Dennis O'Neil. All rights reserved.



Répartition du groupe A : de 0 à > 40



Répartition du groupe B : de 0 à 30



Répartition du groupe O : de 50 à 100

http://anthro.palomar.edu/vary/vary_3.htm

Transplantation d'organes Homme / Homme

Problèmes immunologiques Antigènes d'histocompatibilité

Complexe majeur d'histocompatibilité CMH 1 / CMH 2

Jean Dausset

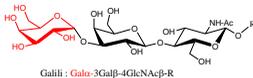
HLA A, B, C en 1958

Prix Nobel 1980 avec [Baruj Benacerraf](#) et [George Snell](#)

Transplantation d'organes Mammifères / Homme

Galili et al. 1988

Réjection hyperaiguë due à



Structures Humaines	Structures Porcines
Galβ-4GlcNAcβ-R	Galβ-4GlcNAcβ-R
ABH:(Fucα-2)Galβ-4GlcNAcβ-R*	Galα-3Galβ-4GlcNAcβ-R
Neu5Acα-3Galβ-4GlcNAcβ-R	Neu5Gcα-3Galβ-4GlcNAcβ-R
	Neu5Acα-3Galβ-4GlcNAcβ-R

R* : groupes sanguins ABO

A - Caractéristiques biologiques du corps de l'Homme

1° Caractéristiques génomiques

2° La transplantation d'organes

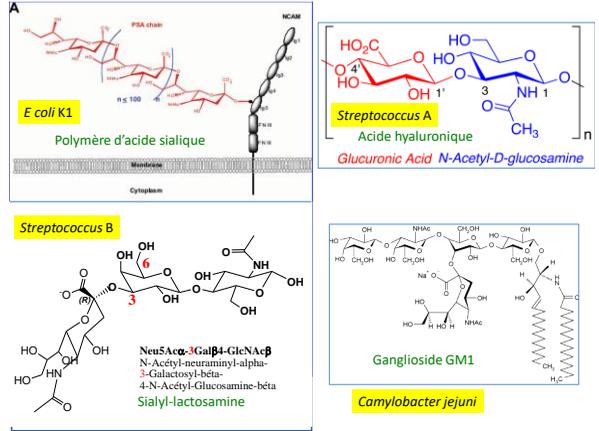
3° La susceptibilité aux maladies

4° La taille du cerveau et le nombre de neurones

Susceptibilité aux maladies

Structures glycaniques communes aux animaux et à certains agents pathogènes (mimes moléculaires)

Organismes	Glycannes animaux correspondants
<i>E. coli</i> K1, Meningocoque B	Polymère d'acide sialique
<i>E. coli</i> K5	Héparosanne (~ héparosanne sulfate)
<i>Streptococcus A</i>	Acide hyaluronique
<i>Streptococcus B</i>	Sialyl-N-acétyllactosamines
<i>Campylobacter jejuni</i>	Gangliosides sialylés



Susceptibilités différentielles : humains et chimpanzés

Différences	Nature	Humains	Chimpanzés
Établies	Virus HIV → Sida	commun	très rare
	Virus Grippe A	modéré/sévère	faible
	Virus Hépatites B/C	modéré /sévère	faible
	Paludisme <i>P. falciparum</i>	susceptible	résistant
	Ménopause	universelle	rare
Probables	Virus : gastroentérite	résistant	sensible
	athérosclérose	commun	peu commun
	Cancers épithéiaux	commun	rare

7. Olson, M.V. *Am. J. Hum. Genet.* 64, 18-23 (1999).

Susceptibilités différentielles Structures protéiques

** Virus du Sida : HIV / SIV
Récepteurs des lymphocytes, monocytes ...
CD4 et CCR5

Structures glycaniques

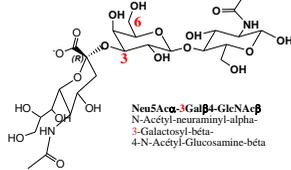
** la grippe : Virus humains / aviaires
Neu5Acα-6Gal / Neu5Acα-3Gal

** Virus humains / mammifères
Neu5Ac / Neu5Gc

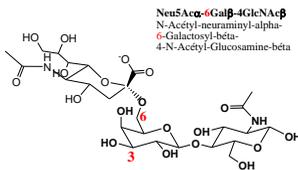
Susceptibilités différentielles

Virus de la grippe A
Susceptibilité différentielle liée aux structure glycaniques des tractus aériens supérieurs

Aviaire



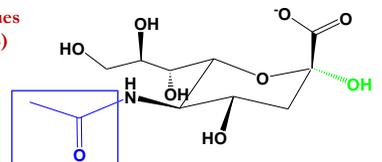
Humain



Acides neuraminiques (acides sialiques)



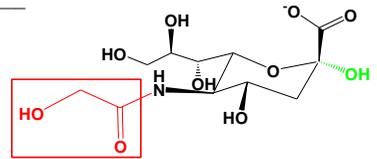
Homo sapiens



Neu5Ac-α : acide alpha-N-Acetyl neuraminique



Pan troglodytes



Neu5Gc-α : acide alpha-N-Glycolyl neuraminique

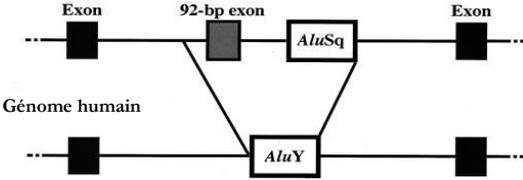
Inactivation médiatisée (par Alu) du gène de l'hydroxylase de l'acide CMP-N-acétyl-neuraminique humaine

Neu5Ac → Neu5Gc

Toshiyuki Hayakawa *et al.*, 2001

Il y a environ 10⁶ ans

Génome du chimpanzé



Encéphalisation

M Goodman & KN Sterner PNA

Mammifères	Gestation	Vie durée	Masse corps	Masse cerveau	Encéphalisation
	Jours	années	kg	g	QE
Éléphants	650	60	3 500	4 420	1,6
Humains	270	75	75	1 300	8,7
Chimpanzés	220	60	45-80	380	2,5

QE serait 1 si Hs était un mammifère ordinaire
Le cerveau humain est 8,7 fois plus gros qu'attendu

Complexité du cerveau

Nombre de neurones

10¹¹ : 100 milliards / 10¹⁰ : 10 milliards

Les synapses

10¹⁵ : un million de milliards / 10¹³ : mille milliards



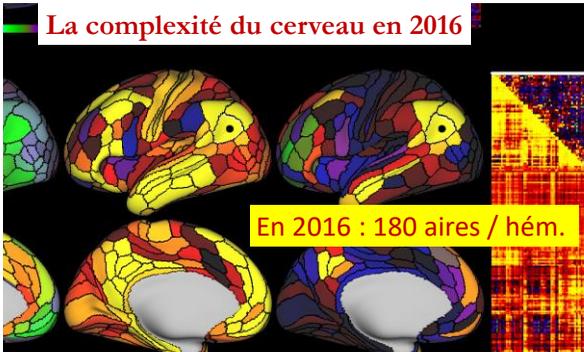
Brodman 1909

87 aires

Broca
Brodman 44, 45
La parole

Wernicke :
Brodman 39, 40
La compréhension du langage

La complexité du cerveau en 2016

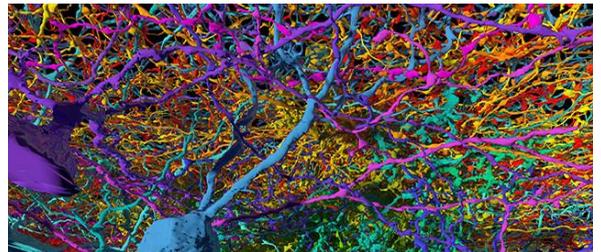


Parcellisation multi-modale du cortex cérébral humain par IRM

Matthew F. Glasser *et al.*, 2016 Nature 536, 171-178

180 aires par hemisphere, liées à des changements abruptes de l'architecture corticale quant à la fonction, la connectivité et/ou la topographie : 97 en plus

Juin 2016



Neuronal Connectivity in Brain Function and Disease:
Novel Mechanisms and Therapeutic Targets

<http://www.nyas.org/Publications/Ebriefings/Detail.aspx?cid=b054610e-2542-4e99-bad3-3af508dc83dd>

Mémoire spatiale, épisodique, contextuelle
Régulation de l'humeur : cible de dépression

Hippocampe atrophié par

- Dépression
- Diabète Type 2
- Stress post-traumatique
- Maladie de Cushing
- *****
- Stress
- Décalage horaire
- Manque d'exercice
- Inflammation
- Chroniques

Hippocampus

L'hippocampe augmenté par

- Exercices réguliers
- Traitement anti-dépressif
- Apprentissage intense

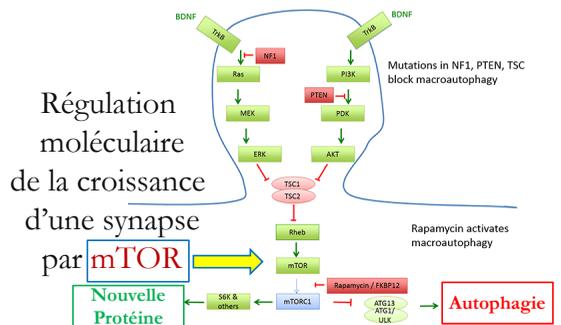
Neuronal Connectivity in Brain Function and Disease: Novel Mechanisms and Therapeutic Targets

Juin 2016

Cushing : Excès de corticoïde

(ACTH en excès)

<http://www.nyas.org/Publications/Ebriefings/Detail.aspx?cid=b054610e-2542-4c99-bad3-3af508de83dd>



Neuronal Connectivity in Brain Function and Disease: Novel Mechanisms and Therapeutic Targets

Molecular regulation of synapse growth (new protein) and shrinkage (autophagy) by mTOR. (Image courtesy of David Sulzer)

B - Les cellules souches embryonnaires et les cellules souches induites

1° La fécondation in vitro (FIV)

La FIV (couples infertiles)

L'enfant médicament

L'enfant aux trois parents

Le clonage thérapeutique : tissus biologiques sur mesure

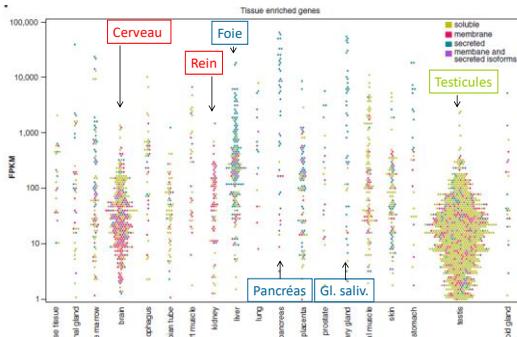
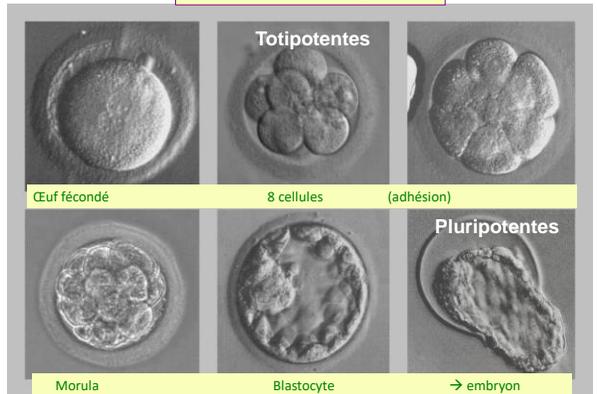
Le clonage reproductif

La gestation pour autrui (GPA), Les enfants d'homos

2° Les cellules souches induites

Intérêt de la recherche sur les cellules souches embryonnaires

De l'œuf à l'embryon

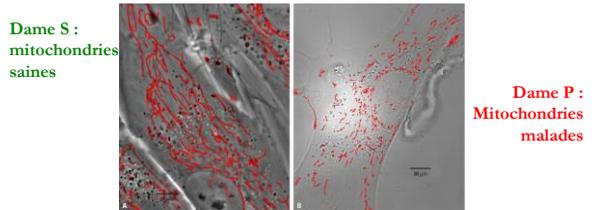


Solubles
 Membranaires
 Sécrétées
 Membranaires & sécr.

Expression préférentielle des protéines dans divers tissus

M Uhlen et al. Science 2015;347:1260419

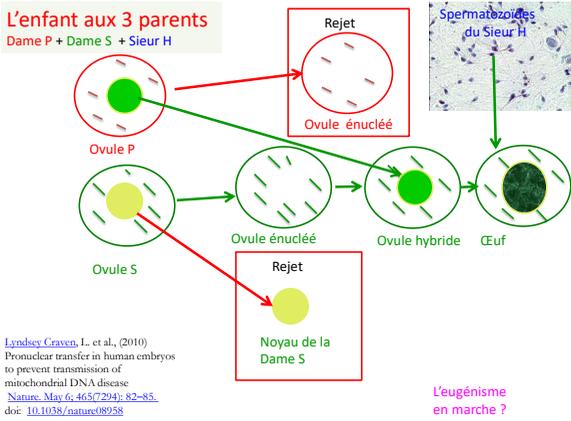
Les enfants à 3 parents au RU
Mitochondries pathologiques
Remplacement



Dame S : mitochondries saines

Dame P : Mitochondries malades

→ vers la modification de lignées germinales humaines !
 En Angleterre, légal depuis février 2015
 puis ...



B - Les cellules souches embryonnaires et les cellules souches induites

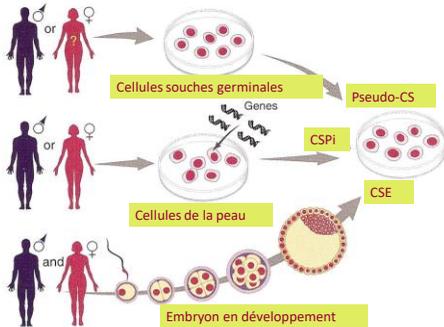
1° La fécondation in vitro (FIV)

- La FIV (couples infertiles)
- L'enfant médicament
- L'enfant aux trois parents :
- Le clonage thérapeutique : tissus biologiques sur mesure
- Le clonage reproductif
- La gestation pour autrui (GPA), Les enfants d'hommes

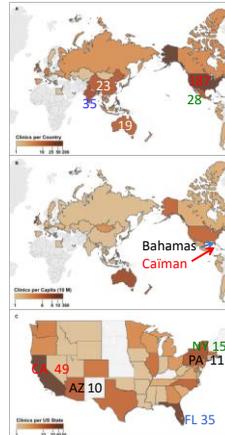
2° Les cellules souches induites

Intérêt de la recherche sur les cellules souches embryonnaires

Trois voies d'obtention de cellules embryonnaires

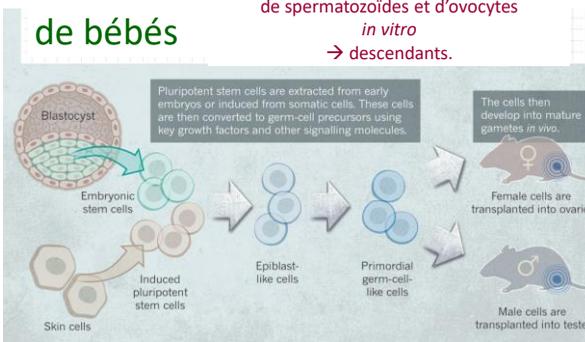


Emplacements des cliniques utilisant des cellules souches en 2016 dans le monde



Fabrique de bébés

Des chercheurs japonais Développement et production de spermatozoïdes et d'ovocytes in vitro → descendants.



A - Caractéristiques biologiques du corps de l'Homme

B - Les cellules souches embryonnaires et les cellules souches induites

C - L'eugénisme et le transhumanisme

D - Quelques questions éthiques

1 - L'eugénisme et ses outils

• L'eugénisme négatif:

- élimination des embryons ou des fœtus non conformes :
- Choix du sexe
- Recherche de gènes de susceptibilité
- Diagnostic préimplantatoire
- Diagnostic prénatal

- **L'eugénisme positif**
- Sélection d'embryons possédant des gènes plus performants :
- performances sportives, force physique, longévité, capacités intellectuelles ?
- Le corps amélioré
- Le corps inaltérable
- **Le Crispr-cas9** : Insertion d'un gène à un endroit précis du génome
- <http://www.sigmalditch.com/content/dam/sigma-aldrich/articles/biology/crispr-genomic-target-site.jpg>
- Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system [L. Ann Ran, Patrick D. Hsu, Jason Wang, Vincent Anandala, David A. Scott & Feng Zhang](https://doi.org/10.1038/nprot.2013.143) Nature Protocols 8, 2281–2308 (2013); doi:10.1038/nprot.2013.143

1 - L'eugénisme et ses outils

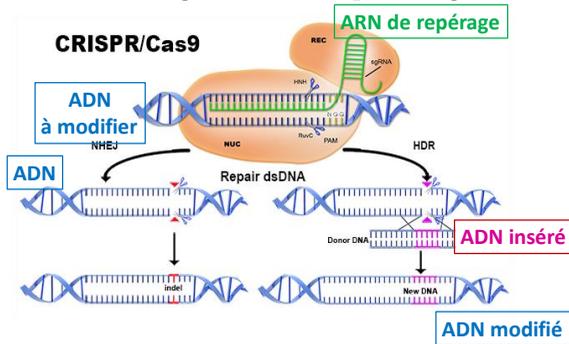
• L'eugénisme positif

- Sélection d'embryons possédant des gènes plus performants :
prouesses sportives, force physique, longévité, capacités intellectuelles ?
- Le corps amélioré
- Le corps inaltérable

- **Le Crispr-cas9** : Insertion d'un gène à un endroit précis du génome
- <http://www.sigmalditch.com/content/dam/sigma-aldrich/articles/biology/crispr-genomic-target-site.jpg>
- Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system [L. Ann Ran, Patrick D. Hsu, Jason Wang, Vincent Anandala, David A. Scott & Feng Zhang](https://doi.org/10.1038/nprot.2013.143) Nature Protocols 8, 2281–2308 (2013); doi:10.1038/nprot.2013.143

1 - L'eugénisme et ses outils

Insertion d'un gène à un endroit précis du génome



<http://www.sigmalditch.com/content/dam/sigma-aldrich/articles/biology/crispr-genomic-target-site.jpg>
Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system [L. Ann Ran, Patrick D. Hsu, Jason Wang, Vincent Anandala, David A. Scott & Feng Zhang](https://doi.org/10.1038/nprot.2013.143) Nature Protocols 8, 2281–2308 (2013); doi:10.1038/nprot.2013.143

2 – le transhumanisme

- Évolution historique
- Évolution accélérée
- Intelligence artificielle
- Cybernétique
- Cerveau connecté
- Prothèses informatiques



Prométhée

NBIC

Nanotechnologie / Biotechnologie / Informatique / Sc. Cognitives
Abolition des genres

Immortalité

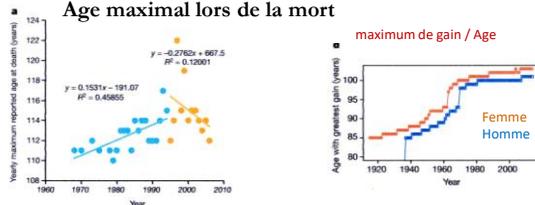
John Burdon Sanderson Haldane, 1923 : *Daedalus: Science and the future*
Julian Huxley, 1951 - *Richard Phillips Feynman*, 1959
Eric Drexler, 1986, *Engines of Creation. The Coming Era of Nanotechnology*

L'homme est mortel

La longévité de l'homme est limitée

Allongement de la vie depuis 1900

Age maximal lors de la mort

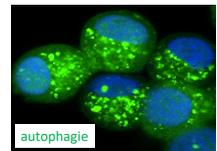


Evidence for a limit to human lifespan Xiao Dong et al. 2016
Nature 538, 257 doi:10.1038/nature19793

Plotting the rate of change (coefficients resulting from regression of log-transformed data) reveals that gains in survival peak around 100 years of age and then rapidly decline.

L'homme est mortel

le vieillissement est lié
à l'homéostasie
à l'autophagie
et
aux dommages
(accumulés pendant toute la vie)



autophagie

par la toxicité des sous-produits normaux du métabolisme
ou par l'inefficacité des systèmes de réparation / défense,

- 1° Dommages sur les protéines et autophagie : Orgel
- 2° Métabolisme énergétique
- 3° Radicaux libres
- 4° Les dommages sur l'ADN

http://www.senescence.info/causes_of_aging.html

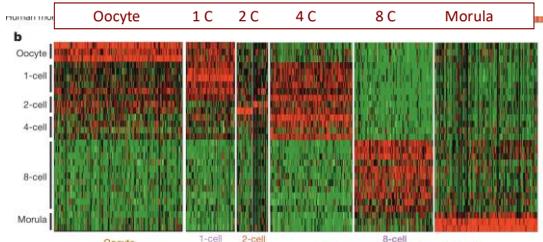
Épigénétique

Dès la conception, les protéines ont une durée de vie dramatiquement courtes

L'œuf primitif : 1 cellule à 2 n chromosomes

→ 220 types cellulaires ayant (presque) le même génome

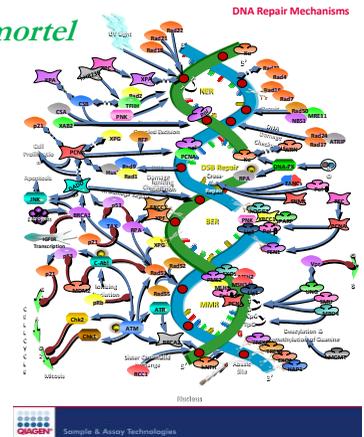
→ Modulation de l'expression des gènes : Exemple d'embryons humains
Analyse des protéines de l'embryon précoce : **abondantes rares très rares**



L'homme est mortel

Systèmes de réparation de l'ADN

Excisions de
* base
* nucléotide
Mis-appariement
etc.



Le Corps de l'Homme

A - Caractéristiques biologiques du corps de l'Homme

B - Les cellules souches embryonnaires et les cellules souches induites

C - L'eugénisme et le transhumanisme

D - Quelques questions d'éthique

D - Quelques questions d'éthique

1 - L'eugénisme

L'eugénisme négatif

L'eugénisme positif

2 - le transhumanisme

Réification de l'homme

3 - Clonage thérapeutique clonage reproductif

4 - La GPA

Le Corps de l'Homme

Aspects moléculaires et cellulaires

Point de vue d'un biochimiste

A - Caractéristiques biologiques du corps de l'Homme

B - Les cellules souches embryonnaires et les cellules souches induites

C - L'eugénisme et le transhumanisme

D - Quelques questions éthiques