

De part l'étude des génomes de nombreux individus humains actuels, il a été mis en évidence des différences de fréquences de certains allèles entre les différentes régions du globe en fonction de l'environnement.

Objectif : On cherche à expliquer l'origine des variations des fréquences des allèles observées entre les différentes populations humaines.

Activité 1 : La résistance à l'altitude des Tibétains (45 min)

Document ressource

Document 1 : Tous parents !

Laure Ségurel est anthropologue au Musée de l'Homme. Elle s'intéresse à la manière dont les populations humaines s'adaptent à leur environnement : «Voilà environ 200 000 ans qu'Homo sapiens est apparu en Afrique. Il suffit de diviser ce chiffre parce qu'on appelle le temps de génération. Chez les Homo sapiens chasseurs cueilleurs du XXI^{ème} siècle, ce temps de génération est d'environ 29 ans. Si l'on divise 200 000 par 29, on obtient alors près de 7 000 générations qui nous séparent du premier Homo sapiens, un ancêtre commun à tous les hommes modernes actuels. Cela représente 7 000 occasions de créer des nouvelles mutations génétiques et 7000 opportunités de sélectionner au cours des générations les allèles apportant un avantage de reproduction et de survie à l'Homme dans son environnement, selon le principe de la sélection naturelle.»

Document 2 : Des populations fossiles et actuelles résistantes à l'altitude

En 2019, une publication scientifique rapportait qu'une mâchoire (photo ci-contre) datée de 160 000 ans et appartenant à l'espèce des Denisoviens avait été découverte sur le plateau tibétain à plus de 3300 mètres d'altitude. Il s'agit du plus vieux fossile de la lignée humaine trouvé au Tibet. Cette découverte fut déterminante car on pensait jusqu'alors que seuls les Homo sapiens avaient habité ces hauts plateaux tibétains et il y seulement 40 000 ans.

La survie à très haute altitude des Denisoviens a interrogé les scientifiques qui ont cherché à établir des relations entre ces Hominidés fossiles et des populations actuelles soumises à ces mêmes conditions, comme les Tibétains et les Hans.

En effet, les Tibétains actuels vivent en permanence à 3000-4500 mètres d'altitude et présentent de remarquables adaptations. Ils sont ainsi capables de faire des efforts intenses et ne souffrent pas du mal chronique des montagnes, ensemble de symptômes qui apparaît lorsqu'une personne séjourne longtemps en altitude.

Les chinois Hans sont une population originaire de la plaine mais ayant migré récemment sur les hauts plateaux tibétains.

Document 3 : Comparaison de la concentration d'hémoglobine chez les Tibétains et les Chinois Hans vivant à 4000m d'altitude

La concentration d'hémoglobine trouvée chez les Tibétains des hauts plateaux (4000m) et les Chinois Hans qui se sont établis au Tibet aux mêmes altitudes au cours du XX^{ème} siècle est présentée dans les graphiques ci-contre. L'apparition du mal chronique des montagnes est liée notamment à un taux très élevé de globules rouges (et donc d'hémoglobine (>16g/100mL)) qui entraîne une plus grande viscosité du sang.

Les individus vivants au niveau des plaines ont un taux d'hémoglobine compris entre 13 et 16g/100mL

Pourcentage de la population

a

TIBÉTAINS

Concentration en hémoglobine (g/100 mL)

Pourcentage de la population

b

HANS

Concentration en hémoglobine (g/100 mL)

▲ Concentration sanguine d'hémoglobine à 4 000 m d'altitude chez les Tibétains **a** et chez les Hans **b**.

Document 4 : Caractéristiques génétiques et sanguines de la population tibétaine actuelle

Les chercheurs se sont intéressés à un gène particulier EPAS1, dont deux allèles ont été identifiés, A1 et A2. Ce gène pourrait être associé à l'adaptation à l'altitude.

En dehors des Tibétains, l'allèle A1 est absent des autres populations d'Homo sapiens actuels.

Génotype des Tibétains	Nombre de Tibétains	Concentration en Hémoglobine (g.L ⁻¹)
(A1//A1)	272	167,5
(A1//A2)	84	178,9
(A2//A2)	10	178

Matériel à disposition	
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30
31	31
32	32
33	33
34	34
35	35
36	36
37	37
38	38
39	39
40	40
41	41
42	42
43	43
44	44
45	45
46	46
47	47
48	48
49	49
50	50
51	51
52	52
53	53
54	54
55	55
56	56
57	57
58	58
59	59
60	60
61	61
62	62
63	63
64	64
65	65
66	66
67	67
68	68
69	69
70	70
71	71
72	72
73	73
74	74
75	75
76	76
77	77
78	78
79	79
80	80
81	81
82	82
83	83
84	84
85	85
86	86
87	87
88	88
89	89
90	90
91	91
92	92
93	93
94	94
95	95
96	96
97	97
98	98
99	99
100	100

- Logiciel Anagène et sa fiche technique
- Fichier : « Allèles EPAS1 » dans « Mes documents, Devoirs, Vieillard » à ouvrir dans anagène

Ce fichier contient les séquences nucléotidiques du gène EPAS1 de 4 individus :

- tibétain 1 de génotype (A1//A1)
- tibétain 2 de génotype (A2//A2)
- néanderthalien
- dénisovien

L'allèle A1 correspond à l'allèle tibétain G et l'Allèle A2 à tibétain C

Activités proposées

On cherche à comprendre pourquoi la fréquence de l'allèle A1 du gène EPAS1 est très forte chez les tibétains et nulle chez les autres Homo sapiens actuels.

1- A partir de l'exploitation des documents ressource, **expliquer** pourquoi les Hans ont souvent le mal chronique de l'altitude et **déterminer** les caractéristiques des tibétains permettant d'expliquer leur résistance à l'altitude.

2- **Réaliser** la comparaison des allèles du gène EPAS1 avec le logiciel « anagène » et **communiquer** vos résultats sous forme d'une matrice de comparaison (voir indicateurs de réussite ci-dessous).

3- A partir de vos résultats et de la fiche technique, **construire** l'arbre phylogénétique correspondant dans votre cahier (voir indicateurs de réussite ci-dessous et fiche technique).

Rappel : Plus 2 séquences sont semblables, plus la séquence ancestrale commune aux 2 espèces est récente.

4- À partir de vos réponses précédentes et des documents ressources, **proposer** l'histoire de l'allèle A1 **en précisant** l'origine de cet allèle et le mécanisme évolutif ayant amené une forte différence de la fréquence de cet allèle entre les tibétains actuels et les autres Homo sapiens actuels.

5- Quelle donnée supplémentaire sur l'histoire humaine cette étude nous apporte-t-elle ?

INDICATEURS DE REUSSITE

Utilisation du logiciel Anagène	Fait/Non fait
- Afficher les séquences	
- Comparer les séquences en choisissant « alignement avec discontinuité »	
- Afficher les informations (ressemblances ou différences) entre les séquences en vérifiant la séquence mise en référence	
- Changer de séquence de référence avant chaque affichage d'informations	

Construction d'une matrice	Fait/Non fait
- Construire un tableau à double entrée avec autant de cases	
- Placer le nom de molécules dans les colonnes et les lignes afin de les comparer 2 à 2	
- Compléter les cases avec les valeurs obtenues lors de la comparaison (ne remplir que la moitié du tableau, ne pas écrire 2 fois les mêmes résultats de comparaison)	
- Mettre un titre	

Construction d'un arbre phylogénétique	Fait/Non fait
- Placer les espèces avec le moins de différences sur 2 branches reliées ensemble au point correspondant à la séquence ancestral commune	
- Placer l'espèce suivante qui a le moins de différences avec les espèces déjà placée et relier les branches	
- Refaire l'action précédente	
- Mettre un titre	

Document 1 : Les différents phénotypes de digestion du lactose :

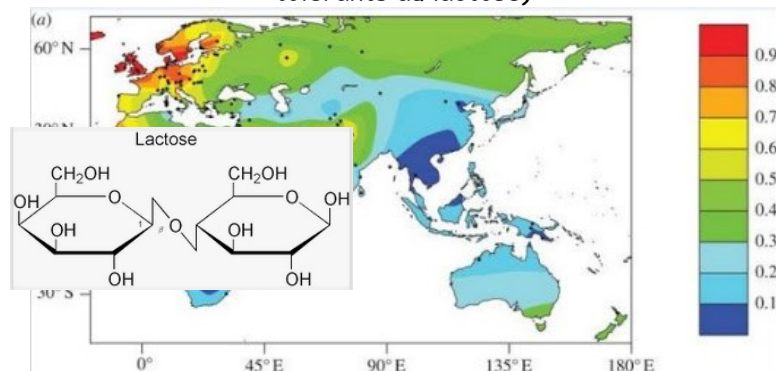
Au sein de la population humaine, on distingue 2 phénotypes concernant la capacité à digérer le lactose. Certains individus peuvent digérer le glucose, ils sont dits « **tolérants au lactose** ». D'autres ont une aptitude très faible à digérer le lactose, ils sont dits « **intolérants au lactose** ». La répartition de ces 2 phénotypes à la surface du globe est hétérogène (par ex, en Europe du Nord, 65% des individus sont tolérants au lactose (LP)).

Parallèlement les habitudes alimentaires sont différentes :

- dans le nord de l'Europe, actuellement, la consommation de lait et de produits laitiers est courante
- en Asie du Sud-Est, il n'y a pas de consommation de lait et de produits laitiers

CARTE DE REPARTITION DES TOLERANTS AU LACTOSE

(personnes pouvant digérer le lactose) Access Lyon (en rouge les plus tolérants au lactose)



Document 2 : Origine du lactose :

Le lactose est un sucre que l'on trouve dans le lait de vache et les produits laitiers (fromage, beurre, yaourt...).

Le lactose est hydrolysé par les cellules intestinales en glucose et galactose grâce à une enzyme : la **lactase**.

Le lait de vache est un liquide riche en eau et non pollué. C'est également une source de protéines, de matières grasses, de calcium et de vitamine D. La vitamine D joue un rôle essentiel dans la minéralisation des os. Pour être utilisable par l'organisme, elle doit être soumise à l'action des UV sur la peau.

Document 4 : Phénotype des Homo sapiens européens ancestraux :

Otzi, homme momifié naturellement, a été découvert fortuitement en 1991 dans le massif de l'Otzaï, à la frontière Italo-Autrichienne, par un couple de randonneurs allemands. Il gisait à 3210 m d'altitude. On a pu dater sa mort : 5300 ans. L'analyse de son ADN a permis d'obtenir les séquences du fichier à étudier avec anagène et de connaître son phénotype. L'ADN d'autres fossiles de la même époque (néolithique) révèlent le même phénotype qu'Otzi.

Le phénotype intolérants au lactose est par ailleurs très fréquent dans certaines populations humaines (plus de 95% chez les asiatiques) et chez les autres mammifères.

Remarque : Le **phénotype ancestral** est le phénotype présent au départ dans l'histoire d'une espèce. Quand le gène à l'origine du phénotype ancestral subit une/des mutations, il peut entraîner l'apparition d'un nouveau phénotype. On parle alors de **phénotype dérivé**.

Document 5 : Migration des Homo sapiens au cours du temps :

Il y a environ 11 000 - 10 000 ans, la culture néolithique* se développe au Moyen-Orient. C'est le début de l'agriculture et certainement de la domestication des animaux laitiers.

Il y a environ 8400 ans, le néolithique se propage en Grèce.

Il y a 8000 ans le néolithique atteint les Balkans

Document 3 : Description des phénotypes :

Chez les individus au phénotype « **intolérants au lactose** », durant les premières années de la vie, ils expriment le gène de la lactase donc ils sont tolérants au lactose. Les manifestations de l'intolérance au lactose débutent généralement vers 3-5 ans et se traduisent par un ballonnement abdominal, des douleurs abdominales, des borborygmes, et dans les cas les plus nets des diarrhées car les individus ne produisent plus de lactase (ou très peu), c'est pourquoi on les appelle « **lactase non persistant** ».

Les individus « **tolérants au lactose** » dits « **lactase persistants** » gardent l'aptitude à digérer le lactose durant toute leur vie car leurs cellules intestinales continuent à produire de la lactase.

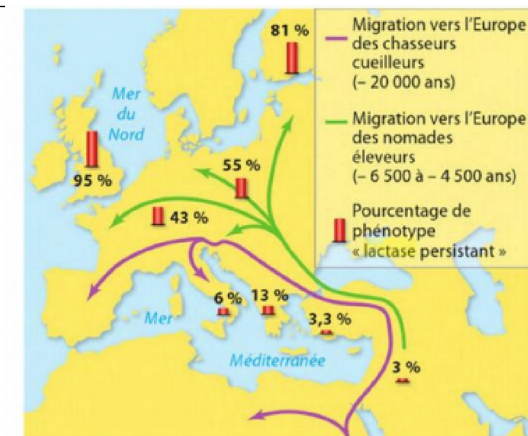
Les deux phénotypes sont dus à une mutation dans la **séquence d'ADN régulant la transcription du gène de la lactase**. La mutation empêche le gène de la lactase de s'exprimer et de produire la lactase.

La mutation est datée entre -10 000 et -5 000 ans.

Il y a 7500 ans, la persistance de la lactase atteint l'Europe centrale
 Il y a 6500 ans, une économie laitière bien développée est établie en Europe centrale puis s'est progressivement étendue

*Néolithique : Le **Néolithique**, qui succède au Mésolithique, est une période marquée par de profonds changements techniques et sociaux, liés à l'adoption par les groupes humains d'un modèle de subsistance fondé sur l'agriculture et l'élevage, et impliquant le plus souvent une sédentarisation. (Wikipedia)

Carte des migrations de l'Homo sapiens



Activité 2 : La tolérance au lactose (45 min)

Matériel à disposition

- Logiciel Anagène et sa fiche technique

- Fichier : «TP7 lactose famille.edi » dans « Mes documents, Devoirs, vieillard » à ouvrir dans anagène

Ce fichier présente les séquences de la région régulatrice du gène de la lactase chez une famille avec 2 parents et un enfant « tolérant au lactose » et un enfant « intolérant au lactose »

- Fichier : «Reg-Neo-Lct-Europ.edi» dans « Mes documents, Devoirs, vieillard » à ouvrir dans anagène

Ce fichier présente les séquences de la région régulatrice du gène de la lactase des membres de la famille précédente et de Ötzi.

Activités proposées

Objectif : On cherche à comprendre l'origine des 2 phénotypes et pourquoi la répartition des individus tolérants au lactose n'est pas homogène sur le globe.

Un couple « tolérant au lactose » a 2 enfants : « un tolérant » et l'autre « intolérant au lactose ».

1- A partir des documents ressource 1 à 3 et du matériel à disposition, **proposer une stratégie de résolution réaliste** afin de savoir quel enfant de la famille est intolérant au lactose. **Une présentation orale est attendue.**

Une mutation au 25^{ème} nucléotide C à la place de T, dans la zone contrôlant l'expression du gène codant la lactase diminue à partir de 5 ans l'expression de ce gène

2- Réaliser votre protocole et **déterminer** quel est l'enfant « intolérant au lactose ».

On cherche à savoir si cette capacité à digérer le lait est « ancestrale » et qu'elle a disparu chez certaines populations, ou si c'est une innovation de certains individus. Pour cela, on va étudier le phénotype des premiers européens du Néolithique comme Ötzi (document 4).

Capacités évaluées :

- Proposer une stratégie complète
 (ce que je fais, comment je fais, ce que j'attends)

- Utilisation du logiciel anagène avec comparaison de molécules

- Exploiter des résultats en

<p>3- A partir du document 4 et du fichier « TP19 lactose Otzi.edi, déterminer en argumentant le phénotype d'Ötzi vis-à-vis de sa tolérance au lactose.</p> <p>4- A partir de l'ensemble des documents et de vos résultats, expliquer pourquoi le phénotype « tolérant au lactose » est actuellement fortement présent en Europe. Vous préciserez quel mécanisme évolutif peut être à l'origine de cette répartition actuelle des phénotypes en Europe.</p>	<p>vue de répondre à une situation- problème</p>
---	---

Remarques sur les tests ADN en vente libre pour connaître ses origines :

Ces tests ADN posent un certain nombre de questions, qu'il pourrait être intéressant d'aborder avec les élèves :

ces tests sont illégaux en France (3 750 euros d'amende), bien qu'il ne soit guère compliqué d'en commander sur Internet. La loi prévoit que ce type de test ne puisse être réalisé qu'à la demande de la police, d'un juge ou d'un médecin.

les compagnies qui mettent en vente ces kits lorgnent sur le marché de la santé, en faisant le lien entre allèles et risque de maladie. Se pose alors la question d'un individu qui reçoit cette information en dehors de tout cadre médical, sans accompagnement pour la comprendre et en cerner les limites (par exemple influence de l'environnement) dans les maladies multifactorielles.

A voir : [exemple de rapport sur le site de 23andme](#) - [Rapport avec un variant lié à la maladie de Parkinson](#)

ces mêmes compagnies, au fur et à mesure qu'elles ont des clients, remplissent leurs bases de données et pourraient les monnayer, par exemple [à des organismes de recherche médicale publics ou privés](#).

la fiabilité de l'interprétation donnée sur les origines dépend du nombre de SNP analysés et de la base de données utilisé. Ainsi deux compagnies ou la même compagnie à deux temps différents ne vont pas fournir le même résultat

FICHE TECHNIQUE - Construire un arbre phylogénétique

L'arbre phylogénétique montre la succession des groupes d'organismes vivants au cours du temps.

Il présente les liens de parenté entre les organismes. Il montre qui est proche de qui, et non pas qui descend de qui. Il permet d'identifier les homologies. Plus l'ancêtre est proche et plus la parenté est grande.

L'arbre phylogénétique nous montre quels caractères sont vraiment les mêmes chez plusieurs espèces (hérités d'un ancêtre commun) et quels sont ceux qui, initialement vus comme les mêmes, ne le sont en fait pas (ailes chez chauve souris et mouche).

▢ Les principes de construction d'un arbre phylogénétique :

Un arbre est fondé sur l'analyse de nombreux caractères ou de données moléculaires chez les espèces étudiées. Pour traduire les relations de parenté par un arbre, il faut :

rechercher les pourcentages de ressemblances ou de différences entre les molécules étudiées

remplir une matrice de ressemblances ou de différences,

- tracer l'arbre correspondant sachant que **plus 2 séquences sont semblables, plus la séquence ancestrale commune aux 2 espèces est récente**.

Chercher deux espèces (ou groupe) apparentés revient à chercher deux espèces (ou groupes) qui partagent 2 séquences très similaires.

Pour représenter un arbre phylogénétique, on utilise des branches et des nœuds. Les nœuds représentent les molécules ancestrales communes (ancêtres hypothétiques). Les branches représentent les liens évolutifs qui relient les nœuds et aboutissent à des espèces connues (actuelles ou fossiles).

Exemple de construction d'un arbre phylogénétique :

▢ Tout d'abord il faut observer les individus présentant des séquences les plus semblables et les placer sur 2 branches se rejoignant au niveau d'un ancêtre commun qui portait la séquence ancestrale commune.

Espèce A Espèce B

▢ **Repérer** ensuite la séquence la plus semblable à celles déjà placées puis ajouter une branche à l'arbre (espèce C ici) :

Espèce C Espèce A Espèce B

▢ Cette méthode est poursuivie jusqu'à obtention de l'intégralité de l'arbre

