

TP 1 : Respirer là où l'oxygène manque : quand l'ADN raconte l'adaptation des Tibétains

Vivre à plus de **4 000 mètres d'altitude** impose une contrainte majeure à l'organisme humain : la **raréfaction de l'oxygène**. Chez la plupart des individus, cette situation provoque rapidement des troubles graves regroupés sous le nom de *mal des montagnes*. Pourtant, depuis des milliers d'années, les **Tibétains** vivent et se reproduisent durablement dans ces conditions extrêmes, sans présenter ces symptômes.

Au début du XXI^e siècle, les progrès spectaculaires du **séquençage des génomes** ont permis aux chercheurs de comparer précisément l'ADN de différentes populations humaines. En 2010, une équipe de scientifiques a ainsi analysé le génome de **Tibétains vivant à haute altitude** et celui de **Chinois Hans vivant au niveau de la mer**, deux populations pourtant **étroitement apparentées**. Leur objectif était clair : identifier dans le génome humain des **variations génétiques** susceptibles d'expliquer l'adaptation des Tibétains à l'hypoxie.

Leur attention s'est portée sur un gène particulier, **EPAS1**, impliqué dans la réponse de l'organisme au manque d'oxygène. L'étude a révélé des différences marquées de **fréquences de variants génétiques (SNP)** entre les deux populations, ainsi qu'un **haplotype** presque exclusif aux Tibétains. Plus surprenant encore, ce variant génétique semble absent chez la plupart des populations humaines... mais présent chez un **Homo fossile aujourd'hui disparu**.

Comment la variabilité génétique (SNP/haplotypes) permet-elle d'expliquer l'adaptation des Tibétains à la haute altitude, et que révèle-t-elle sur l'histoire du génome humain ?

Matériel et ressources

- Documents (1 à 3)
- Fichiers Anagène fournis :
 - TIB1-TIB2-Han
 - Haplotypes Epas1
 - Denisovien-Neandertalien-Tibétains
- Accès internet : [BLAST NCBI](#)

Vocabulaire :

SNP : (Single Nucleotide Polymorphism) variation d'un seul nucléotide de l'ADN à une position donnée du génome entre individus d'une population.

Un **SNP** est une **variation d'un seul nucléotide** dans la séquence de l'ADN, observée **au même endroit du génome** chez différents individus d'une population.

À une position donnée, plusieurs nucléotides peuvent exister (par exemple **A** ou **G**) : chaque nucléotide correspond alors à un **allèle** du **SNP**.

Un **SNP** est dit polymorphe lorsqu'au moins **deux allèles** sont présents dans la population à une fréquence significative.

- Les **SNP** peuvent se situer dans des **gènes** (exons ou introns).
- Ils constituent la **principale source de variabilité génétique** entre individus.
- Certains **SNP** peuvent influencer un caractère phénotypique, d'autres sont neutres.

Haplotype : association d'allèles de plusieurs SNP proches sur un même chromosome, transmise ensemble.

Un **haplotype** est une **association d'allèles de plusieurs SNP** situés **sur un même fragment de chromosome**, et **transmis ensemble** d'une génération à l'autre.

Un haplotype correspond donc à une **combinaison précise de nucléotides** à plusieurs positions variables d'une même région de l'ADN (par exemple : **GAGGAA**).

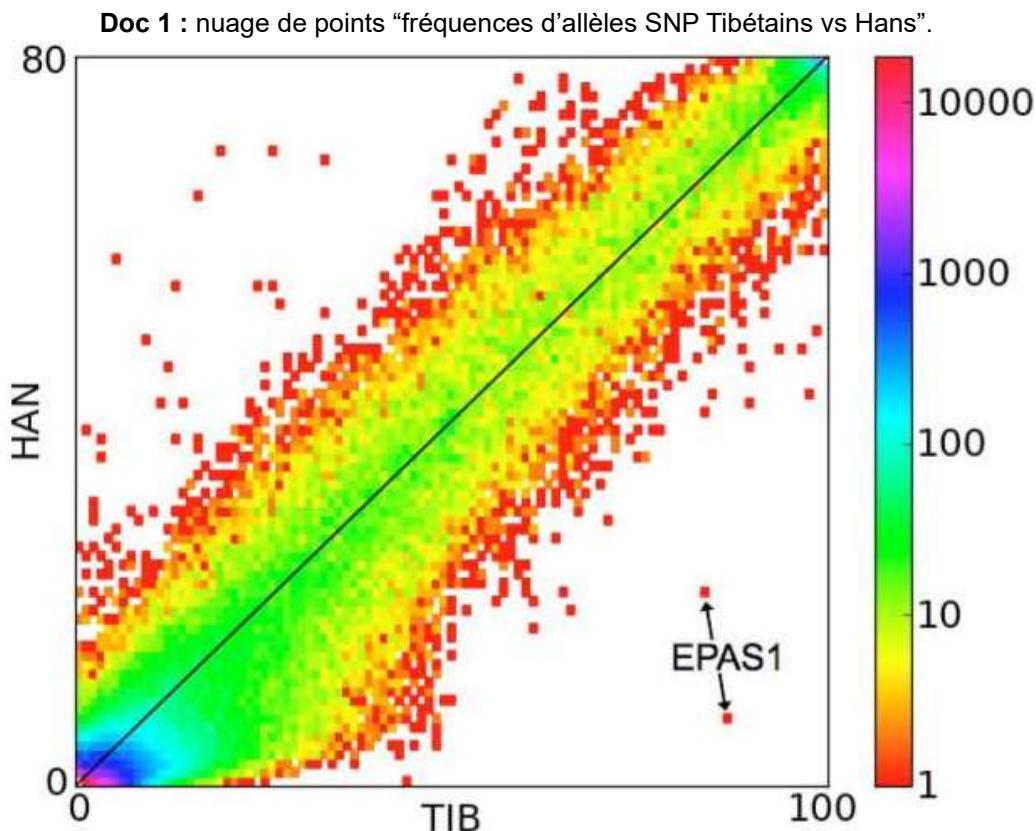
- Les **SNP** d'un haplotype sont **génétiquement liés** (proches sur le chromosome).
- Un haplotype permet de décrire une **variabilité plus globale** qu'un SNP isolé.
- L'étude des haplotypes est particulièrement utile pour retracer l'**histoire évolutive des populations**

Un SNP correspond à une variation ponctuelle de l'ADN,
tandis qu'un haplotype correspond à l'association de plusieurs SNP sur une même région du chromosome.

Introgression : transfert durable de gènes d'une population ou d'une espèce vers une autre, à la suite d'hybridations puis de reproductions successives, conduisant à l'intégration de ces gènes dans le génome de la population.

L'introgression correspond à un échange de fragments d'ADN entre populations, qui peut ensuite être conservé ou favorisé par la sélection naturelle.

Partie A : Repérer un signal de sélection dans un génome (SNP) :



Sur ce graphique, chaque point représente un SNP ou plus exactement un « allèle » de ce SNP. En abscisse se trouve la fréquence de cet allèle chez les Tibétains (de 0 à 100%) et en ordonnée celle chez les Hans (de 0 à 80%). L'échelle montre que les points rouges représentent des allèles unitaires (1 seul allèle d'un SNP). Les SNP dans les régions violettes, bleues, vertes, jaunes ne sont pas individuellement identifiables vu leur nombre. La couleur violette par exemple indique qu'un très grand nombre d'allèles de SNP ont une très faible fréquence dans les deux populations.

D'après [Yi X, Liang Y, Huerta-Sánchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude.](#)

1. Expliquer ce que représente **un point** sur le graphique (abscisse / ordonnée).
2. Justifier que **Tibétains et Hans sont proches** génétiquement.
3. Repérer la zone correspondant à **EPAS1** : que remarque-t-on ?
4. Pour le SNP le plus discriminant : fréquence allèle **G = 87%** chez Tibétains et **9%** chez Hans.
 - a) Interpréter cette différence.
 - b) Expliquer pourquoi une forte différence de fréquence peut être un **indice de sélection**.

Partie B : Relier génotype et phénotype : l'adaptation

| Génotype | Nombre de Tibétains présentant le génotype | Concentration moyenne en Hémoglobine (g/l) | Nombre moyen d'hématies |
|----------|--|--|-------------------------|
| CC | 10 | 178 | 5,3 |
| CG | 84 | 178,9 | 5,6 |
| GG | 272 | 167,5 | 5,2 |

Doc 2 : le nombre d'hématies et la concentration d'hémoglobine chez les Tibétains en fonction de leur génotype.

1. Comparer les valeurs des génotypes CC / CG / GG.
2. Quel génotype est associé aux valeurs les plus faibles de concentration d'hémoglobine et d'hématies ?
3. Rappeler pourquoi, à haute altitude, une concentration d'hémoglobine trop élevée peut être défavorable (viscosité sanguine, risques).
4. Conclure : en quoi l'allèle (ou haplotype) associé à GG peut-il être **avantageux** à haute altitude ?

Partie C : Haplotype EPAS1 : comparer des séquences avec Anagène

Objectif : identifier les **SNP** puis déterminer les **haplotypes** (5 sites) et discuter leur origine.

Travail 1 : comparaison Tibétains / Hans

1. Ouvrir le fichier
2. Réaliser une **comparaison/alignement** (si nécessaire).
3. Repérer les **5 positions polymorphes** (SNP) dans la région intronique (2,5 kb).
4. Compléter un tableau d'haplotypes

| Population | SNP1 | SNP2 | SNP3 | SNP4 | SNP5 | Haplotype |
|-----------------------|------|------|------|------|------|-----------|
| Tibétain (individu 1) | | | | | | |
| Tibétain (individu 2) | | | | | | |
| Han (individu) | | | | | | |

5. Comparer avec le doc "fréquences d'haplotypes" : quel haplotype est **majoritaire** chez les Tibétains ?

Travail 2 : comparaison avec Homo fossiles (introgression)

1. Ouvrir le fichier Denisovien-Neandertalien-Tibétains.
2. Identifier l'haplotype (mêmes 5 sites) chez :
 - Denisovien
 - Néandertalien
 - Tibétain
3. Conclure : quel scénario est le plus cohérent ?
 - 5 mutations indépendantes + sélection
 - **introgression denisovienne + sélection chez les Tibétains**

Partie D : Identifier la séquence par BLAST (Basic Local Alignment Search Tool)

1. Copier un fragment (\approx 800 pb) de la région EPAS1 de Denisovien.
2. Utiliser **Nucleotide BLAST**, voir fiche méthode
3. Relever :
 - l'organisme et la région génomique identifiée
 - un indicateur de similarité (identité %, E-value)
4. Interpréter : que permet BLAST dans ce TP (validation/identification/parentés) ?

Questions de synthèse :

1. Résumer en 6–8 lignes : **comment la sélection naturelle** a pu modifier les fréquences d'un variant d'EPAS1 chez les Tibétains.
2. Expliquer en quoi l'étude d'EPAS1 illustre **à la fois** :
 - la **variabilité génétique** (SNP, haplotypes)
 - l'**histoire du génome humain** (introgression)