

Scénarii pédagogiques possibles s’inscrivant dans la *partie Transmission, variation et expression du patrimoine génétique* et s’articulant autour de la « résistance à la haute altitude ».

Séquence 1

Points du programme abordés :

- Le phénotype [...] dépend du patrimoine génétique et de son expression. L’activité des gènes de la cellule est régulée sous l’influence de facteurs internes à l’organisme (développement) et externes (réponses aux conditions de l’environnement).
- Certaines variations génétiques résultent d’une sélection actuelle (tolérance au lactose, résistance à la haute altitude) ou passée (résistance à la peste).

Constats :

- Mal chronique des montagnes pour les personnes qui vient à des hautes altitudes avec polycythémie donc augmentation de la viscosité du sang et les risques associés (Cela augmente le risque d’accident vasculaire cérébral et de crise cardiaque, ainsi que d’œdème pulmonaire. En outre la vie permanente en altitude des gens issus de régions de basse altitude a des répercussions sur la reproduction notamment sur le développement des fœtus qui ont un poids plus faible à la naissance (possibilité d’étude documentaire). La mortalité infantile est accrue par rapport à celle des personnes restées à basse altitude)...
- En altitude, la pression partielle en O₂ diminue (60% restante à 4000 m) ce qui induit la production de globules rouges via l’expression de plusieurs gènes aboutissant à la production d’EPO.
- Les tibétains qui vivent dans les hauts plateaux à 4000 m d’altitude ne présentent pas ces symptômes car leur sang ne possède pas de surplus de globules rouges, ni d’hémoglobine. En conséquence le mal chronique des montagnes lié à la polyglobulie n’existe pas ou est très rare chez les Tibétains. Malgré cela ils sont capables d’activités intenses ce qui implique une capacité plus performante à utiliser le dioxygène.
Possibilité de comparaison de la concentration d’hémoglobine chez les Tibétains et les Chinois Hans (population très proche de celle des Tibétains) vivant à 4000m d’altitude

Problème 1 : comment expliquer l’absence de polyglobulie chez les tibétains vivants à haute altitude où la PP en O₂ est faible ?

Hypothèse 1 : On suppose qu’un ou plusieurs gènes impliqués dans la production de globules O₂ dépendante s’expriment moins ou pas.

Activité démarche scientifique historique pour identifier les gènes responsables et comprendre leur rôle dans la synthèse d’EPO

Quelques informations sur les études scientifiques réalisées.

- des chercheurs ont séquencé le génome entier de 50 Tibétains vivant à une altitude de 4300 mètres, et de 40 Chinois Hans de Beijing (Pékin) dont l'altitude est inférieure à 50 mètres, deux populations étroitement apparentées. La variabilité prise en compte par les chercheurs est celle des SNP (Single Nucléotide Polymorphism). Les différences éventuelles trouvées dans certaines parties du génome, entre ces deux populations seraient en relation avec l'adaptabilité des Tibétains à la haute altitude.
- Les études montrent l'existence de deux SNP, dans la région du génome correspondant au gène EPAS1, pour lesquels « un allèle » a une fréquence nettement plus élevée chez les Tibétains que chez les Hans : la fréquence de l'allèle « G » est de 87% (et donc celle de l'autre allèle « C » de 13%) contre 9% chez les Hans pour l'allèle « G » (91% pour l'allèle « C »).
- L'allèle G est dérivé.
- Pour tester l'hypothèse de l'implication du gène EPAS1 dans l'adaptation à l'altitude des Tibétains, les chercheurs ont déterminé le nombre d'hématies et la concentration d'hémoglobine chez les Tibétains en fonction de leur génotype (C/C, C/G et G/G).

| 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 |

Les Tibétains homozygotes pour « l'allèle » dérivé G possèdent le nombre d'hématies et la concentration d'hémoglobine les plus faibles, traits caractéristiques de l'adaptation à l'altitude des Tibétains. On constate que les différences avec les deux autres génotypes ne sont pas très importantes, mais les auteurs de l'étude estiment que cela confirme le rôle joué par EPAS1 chez les Tibétains.

Le polymorphisme du SNP caractéristique des Tibétains se trouve dans un intron. Les chercheurs n'ont pas encore déterminé comment il pouvait agir mais Ils pensent à une incidence sur l'épissage du gène.

- Une analyse plus poussée, a permis de séquencer de nouveau la région de l'ADN contenant la séquence entière de EPAS1 (région régulatrice en amont, exons et introns) chez des Tibétains et des Chinois Hans. Une région de 2500 nucléotides (dans un intron) remarquable par 5 sites, 5 SNP polymorphes, a été identifiée. L'association d'allèles de SNP situés sur la même portion de la molécule d'ADN forme un haplotype.

Les séquences de cette région de 2500 Kb sont disponibles (**Fichier TIB1-TIB2-Han.edi**) et leur comparaison permet de déterminer les haplotypes dans les deux populations. **LIEN avec le problème 2**

- On constatera notamment que Les tibétains possèdent une enzyme qui présente la même activité que celle d'individu vivant au niveau de la mer, même lorsque la PP en O₂ est faible, ce qui servira de base pour une problématique sur l'activité enzymatique ... **Possibilité de l'intégrer à la séquence 2, même si ce n'est pas exigible.**

Activité comparaison des séquences génétiques du gène EGLN1 chez des tibétains et un allèle majoritairement fréquent dans la population mondiale.
Introduire le rôle de la sélection naturelle.

Quelques apports scientifiques :

- Il ya plusieurs gènes impliqués dans la résistance à la haute altitude, en particulier les gènes EPAS1 et EGLN1.
- L'expression du gène **EPAS1** entraîne la synthèse d'un polypeptide **HIF2A** qui est une sous unité (la sous unité beta est constitutive) d'un facteur de transcription, qui contrôle l'expression d'autres gènes parmi lesquels se trouvent des gènes impliqués dans le métabolisme énergétique des cellules et le gène **EPO**. Il existe des mutations **familiales** du gène EPAS1 qui entraînent une augmentation **HIF2A**, à l'origine d'une polyglobulie (hématocrite supérieur à 50%) et taux d'hémoglobine élevé.
- L'expression du gène **EGLN1** entraîne la synthèse d'une protéine **PHD2** qui est une enzyme **provoquant la dégradation** de **HIF2A**. Il existe des mutations familiales du gène **EGLN1** conduisant à une activité plus faible de PHD2 et donc qui se traduisent par une augmentation de la production d'EPO et donc une polyglobulie.
- L'action de l'enzyme **PHD2** sur le facteur de transcription **HIF2A** est influencée par l'oxygénation des cellules où s'exprime le gène **EGLN1**. Lorsque la pression partielle est O₂ est normale, l'enzyme PHD2 dégrade **HIF2A**. IL y a une production basale d'EPO car la dégradation n'est jamais totale. Lorsque la pression partielle en O₂ est plus faible, l'activité enzymatique est réduite.
- Chez les individus vian habituellement à basse altitude et qui séjournent à haute altitude, la concentration en EPO augmente. Cette augmentation résulte d'une diminution de l'activité de l'enzyme PHD2 en condition hypoxique, ce qui provoque une diminution de la dégradation de HIF2A. De nombreux gènes sont alors stimulés ce qui active la multiplication des cellules souches d'hématies et entraîne donc une polyglobulie.

Chez les Tibétains, l'enzyme PHD2 (**Asp4Glu ; Cys127Ser**), a une activité plus importante que l'enzyme PHD2 majoritairement présente dans les populations mondiales, lorsque le taux d'oxygénation des cellules est faible. Ainsi, chez les Tibétains, la dégradation de HIF2A est plus importante d'où la concentration en EPO est plus faible, d'où l'absence de polyglobulie.

Séquence 2

Points du programme abordés :

Grâce aux techniques modernes, on peut connaître les génomes d'êtres humains disparus à partir de restes fossiles. En les comparant aux génomes actuels, on peut ainsi reconstituer les principales étapes de l'histoire humaine récente.

Problème 2 : comment expliquer la présence de l'haplotype AGGAA chez les tibétains par rapport à l'haplotype GAAGG chez le reste de la population mondiale ?

Quelques apports scientifiques :

L'haplotype (AGGAA) est différent de ceux de l'haplotype très majoritaire dans les autres populations (GAAGG) (documents disponibles) ; cet haplotype est donc ancestral.

On peut classiquement supposer que 5 mutations indépendantes soient survenues sur la même molécule d'ADN et que la fréquence de l'haplotype se soit ensuite étendue à la population des Tibétains sous l'action de la sélection naturelle. Cependant la comparaison de cet haplotype avec les génomes d'autres individus du genre Homo a amené une autre explication.

On dispose des séquences homologues des haplotypes des sapiens chez des individus du genre Homo fossiles comme les Néandertal (depuis 2010), les Denisoviens (depuis 2012)... On peut alors les comparer avec celles des Tibétains (Fichier [Denisovien-Néandertalien-Tibétains.edi](#)). On constate que l'haplotype trouvé chez les denisoviens séquencés est identique à celui l'haplotype fréquent chez les Tibétains et absent chez les autres populations de sapiens et chez les néandertaliens (GGGAG). On suppose, il y a plus de 30000 ans que des rencontres suivies d'hybridations, en Asie entre des denisoviens et des sapiens, ont conduit à l'intégration de fragments d'ADN de denisoviens chez cette population de sapiens. Les denisoviens devaient donc posséder les caractéristiques génétiques du gène EPAS1 permettant l'adaptation de l'organisme à la haute altitude.

Cette introgression a dû se produire avant la séparation de ce groupe humain en deux populations, celle des Hans et celle des Tibétains, il y a 20000 ans environ. L'allèle EPAS1 spécifique devait être peu fréquent au début dans la population de Tibétains, mais s'est progressivement répandu sous l'action de la sélection naturelle chez les Tibétains vivant à haute altitude. En revanche, dans la population des Chinois Hans restés à basse altitude, la possession de cet allèle n'apportait aucun avantage sélectif et a quasiment disparu.

Activité possible : comparaison des séquences homologues des haplotypes des Denisoviens, des Tibétains et Néandertals et exploitation. Fichier Denisovien-Néandertalien-Tibétains.edi

Réutiliser le rôle de la sélection naturelle.

Pistes de réflexions didactiques – Première enseignement de spécialité SVT - Transmission, 4 variation et expression du patrimoine génétique. GALY F. et PHILIPPON A.

Séquence 3

Points du programme abordés :

Les protéines enzymatiques sont des catalyseurs de réactions chimiques spécifiques dans le métabolisme d'une cellule.

La structure tridimensionnelle de l'enzyme lui permet d'interagir avec ses substrats et explique ses spécificités en termes de substrat et de réaction catalytique

Problème 3: comment expliquer que la modification de la séquence polypeptidique de l'enzyme PHD2 chez les tibétains induise la modification de sa fonction ?

Hypothèse : on suppose que l'action de l'enzyme sur son substrat dépend de sa configuration spatiale.

Activités nombreuses pour montrer l'importance de la configuration spatiale dans l'activité d'une enzyme, la notion de site actif, de double spécificité.

Nécessité de considérer une autre enzyme que celle impliquée dans la résistance à la haute altitude, pour cette étude.

Apports scientifiques : la structure actuelle disponible de l'enzyme PHD2 ne contient que le domaine catalytique donc on ne peut pas modéliser les conséquences des deux mutations présentes chez la majorité de Tibétains. Cependant, les données suggèrent que PDH2 des Tibétains modifie la liaison à l'O₂ (co-substrat) et la liaison au substrat HIF2A

Séquence 4

Points du programme abordés :

- Le code génétique est un système de correspondance, universel à l'ensemble du monde vivant, qui permet la traduction de l'ARN messager en protéines. L'information portée par une molécule d'ARN messager (le message génétique) est ainsi convertie en une information fonctionnelle (la séquence des acides aminés de la protéine).
- Le phénotype résulte de l'ensemble des produits de l'ADN (protéines et ARN) présents dans la cellule

Constats :

La mutation du gène EGLN1 en position 10 provoque une modification de la séquence de la protéine PHD2 à la position 4.

La mutation du gène EGLN1 en position 380 provoque une modification de la séquence de la protéine PHD2 à la position 127.

Possibilité dès le départ (mis on peut le faire en différé), de faire un ratio pour constater qu'il s'approche de 3.

Problème 4 : comment expliquer qu'une modification de la séquence nucléotidique du gène EGLN1 induise une modification de la séquence polypeptidique à une position plus élevée ?

Hypothèse : On suppose qu'il existe un système de correspondance entre la séquence nucléotidique et la séquence d'acides aminés.

Nombreuses activités possibles (Anagene, exploitation de documents historiques...)

Quelques documents complémentaires pouvant être utilisés. Liste non exhaustive.

Figure 1 : Birth weight plotted against altitude of residence for Tibetans and Han Chinese, showing a significantly smaller birth weight fall with increasing altitude in Tibetans than in Han Chinese. Values are means \pm SE. [From Moore et al.]

D'après *Human adaptation to the hypoxia of high altitude: The Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era*

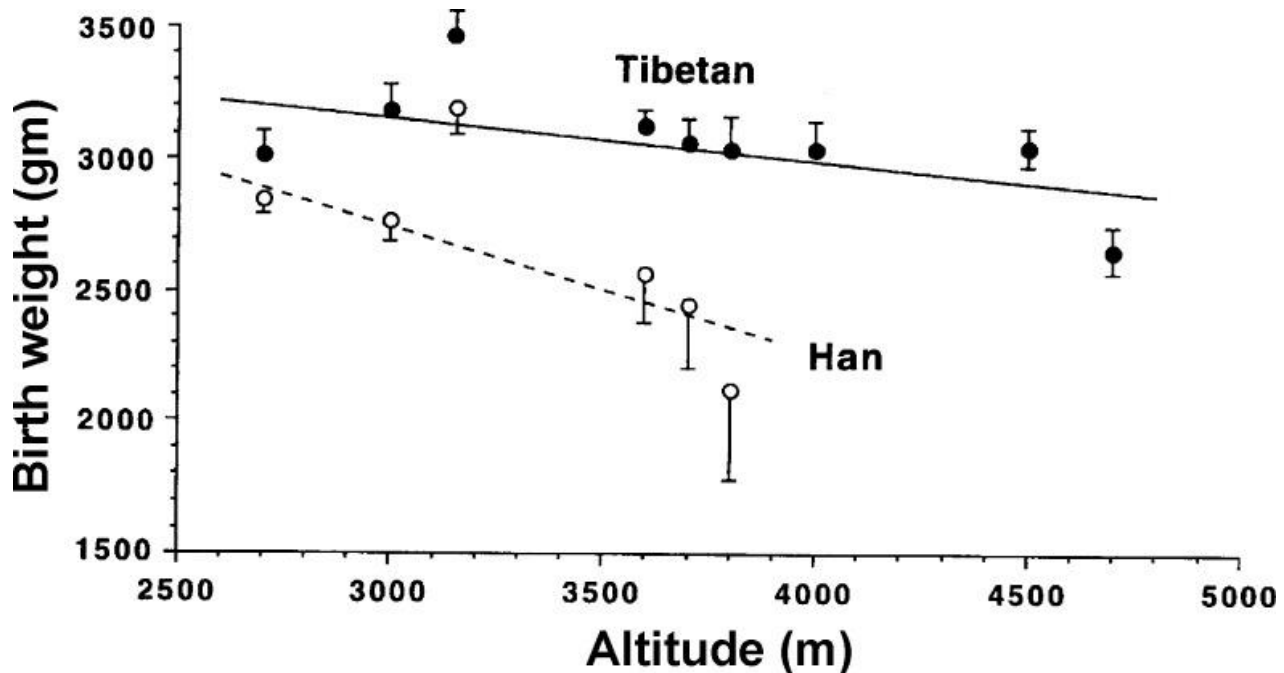


Figure 2 : comparaison de la concentration d'hémoglobine chez les Tibétains et les Chinois Hans vivant à 4000m d'altitude

La figure renseigne sur la concentration d'hémoglobine trouvée chez les Tibétains des hauts plateaux (4000m) par rapport à celle de Chinois Hans établis au Tibet aux mêmes altitudes depuis plusieurs années.

D'après *Wu et al. : Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs. Han.*

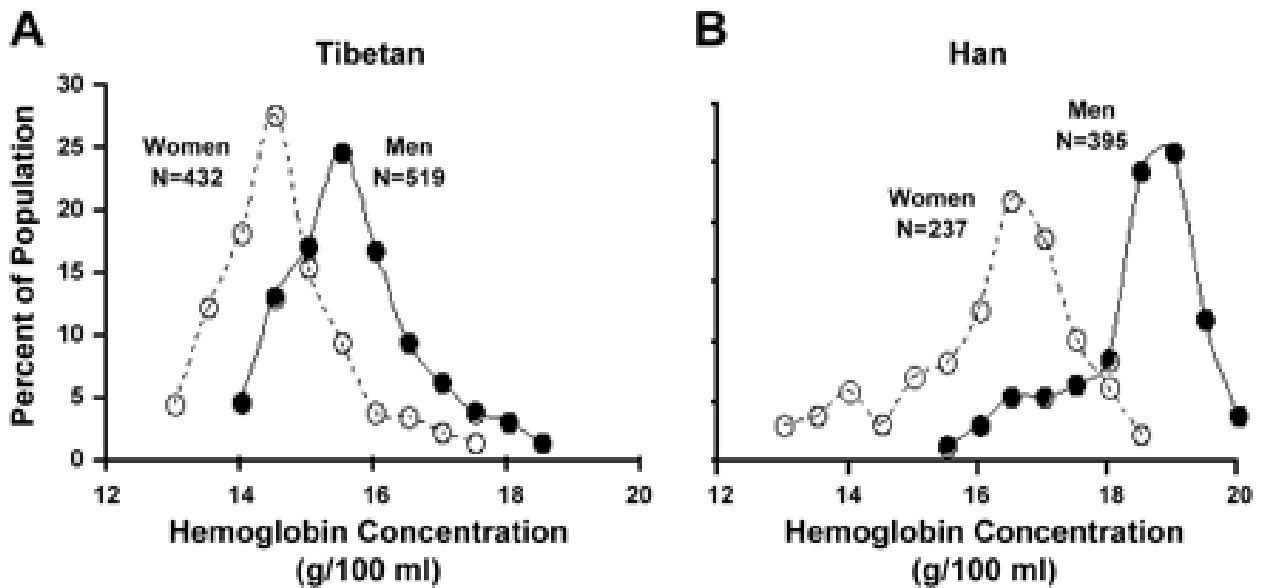


Figure 3 : fréquence cumulée de la concentration d'hémoglobine dans 3 populations : résidents US vivant au niveau de la mer, Tibétains et Boliviens Aymara vivant à 4000m.

D'après *Wu et al.* : **Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs. Han.**

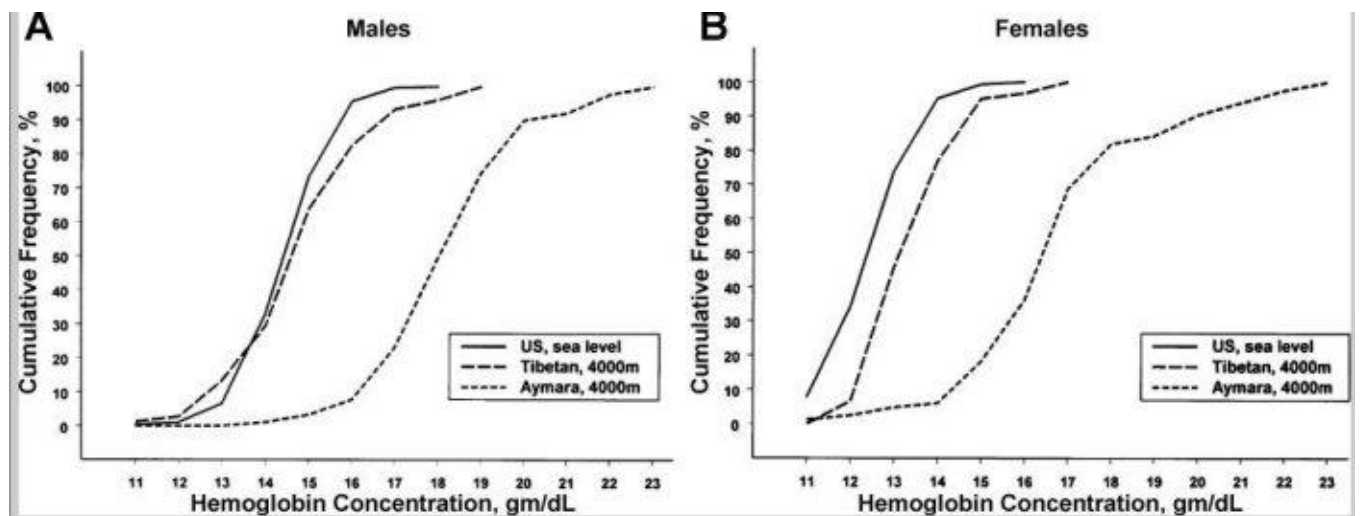


Figure 4 : spectre de fréquence de site non plié bidimensionnel pour les SNP dans des échantillons de population tibétaine (axe des x) et han (axe des y). Le nombre de SNP détectés est coloré en fonction de l'échelle logarithmique tracée à droite. Les flèches indiquent une paire de SNP introniques du gène *EPAS1* qui montrent des fréquences d'allèles dérivés étonnamment élevées dans l'échantillon tibétain par rapport à Han.

D'après Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. **Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude.** *Science*. 2010 Jul 2;329(5987):75-8. doi:10.1126/science.1190371

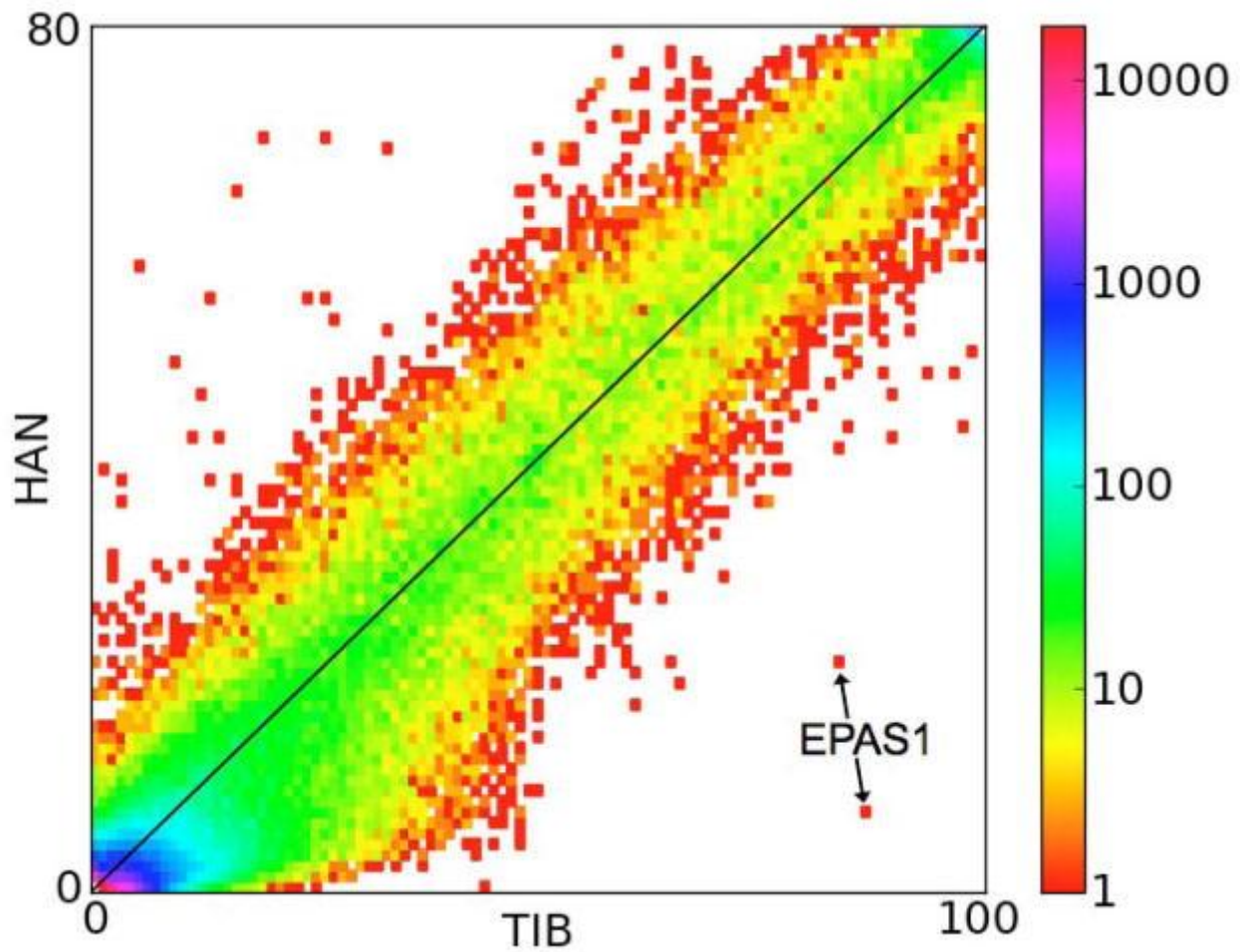
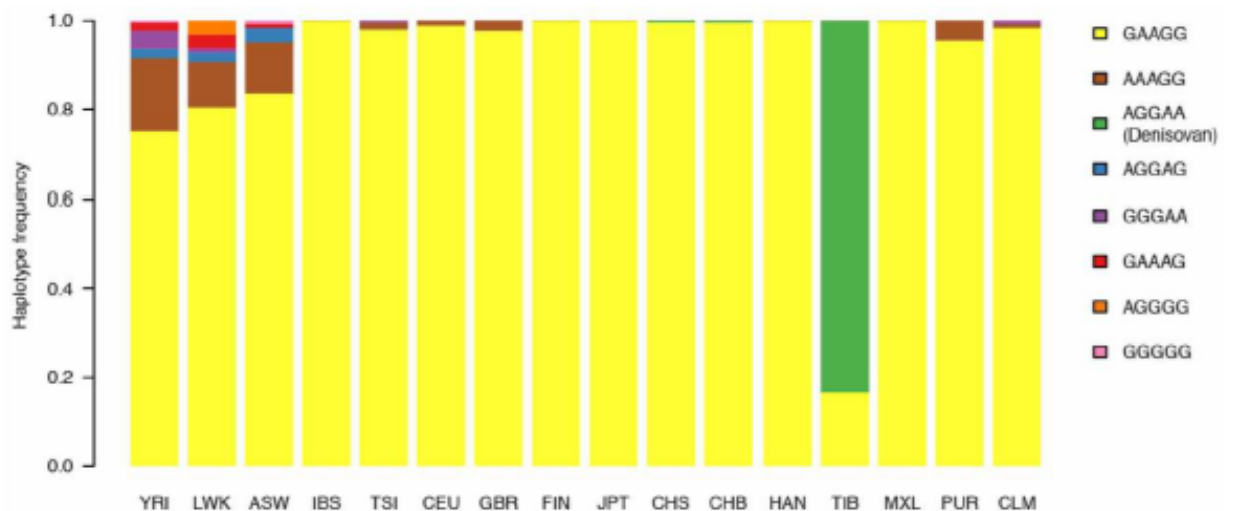
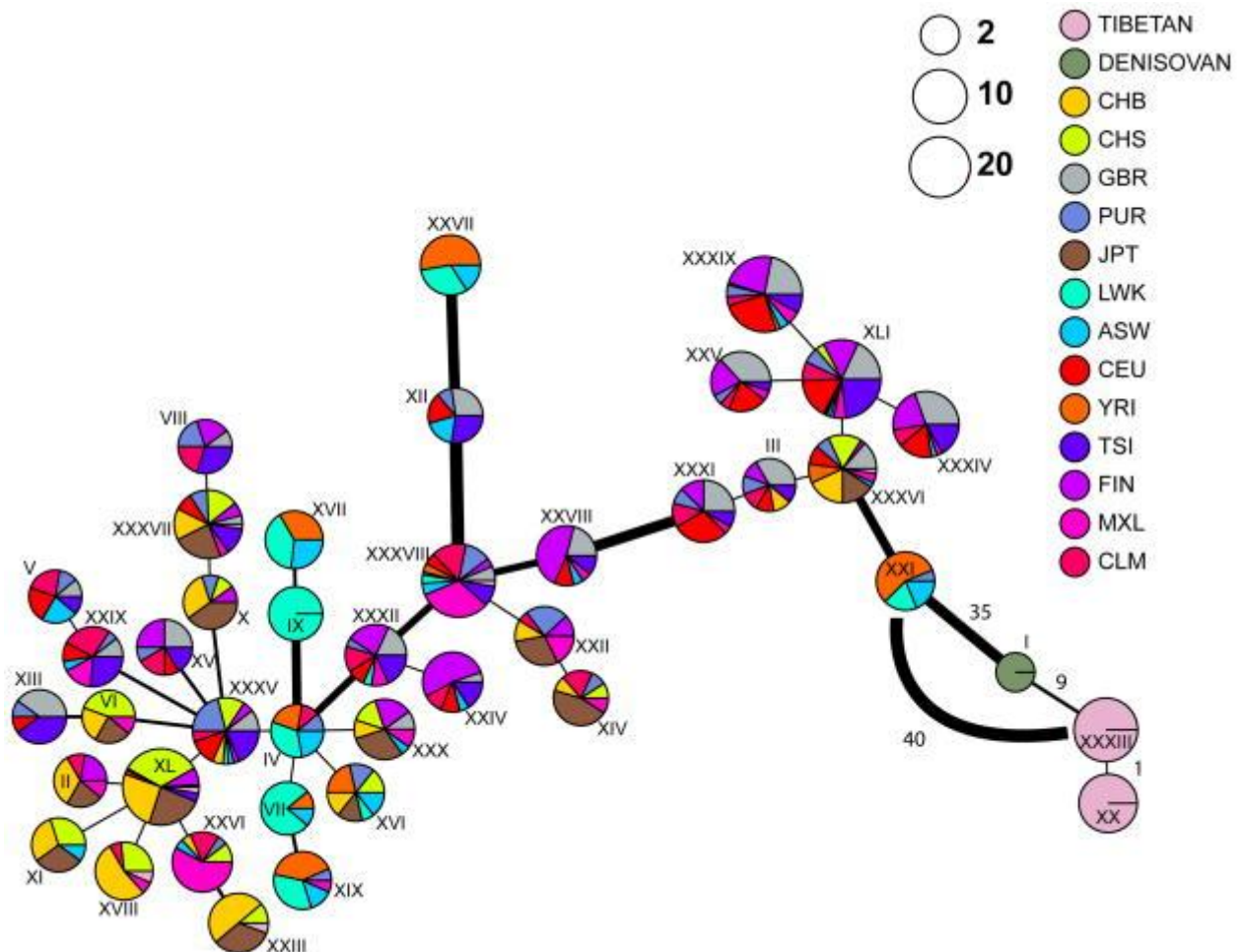


Figure 5 : les haplotypes relatifs à cette séquence EPAS1 de 2,5 kb présents dans différentes populations mondiales, grâce aux données du *1000 genomes project*



D'après : **Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA.** *Nature* 512, 194–197 (14 August 2014)

Figure 6 : un réseau d'haplotypes basé sur le nombre de différences par paires entre les 40 haplotypes les plus courants



Traduction d'explication de cette figure.

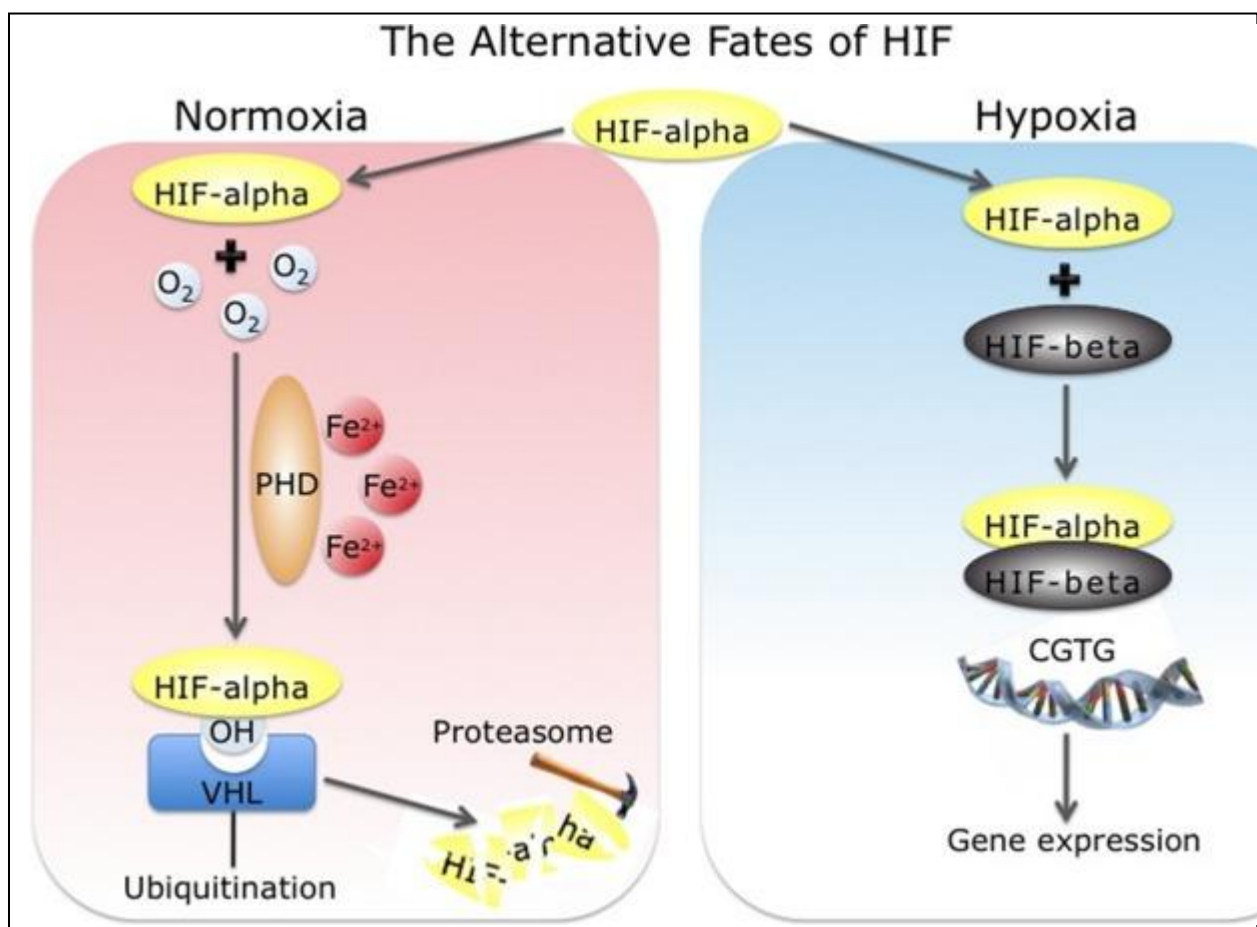
Les haplotypes ont été définis à partir de tous les SNP présents dans les échantillons combinés de 1000 génomes et tibétains: 515 SNP au total dans la région *EPAS1* de 32,7 kb. Les haplotypes de Denisovan ont été ajoutés à l'ensemble des haplotypes communs. Le logiciel R, le *pegas* a été utilisé pour générer la figure, en utilisant les différences par paires comme distances. Chaque graphique à secteurs représente un haplotype unique, identifié par des chiffres romains, et le rayon du graphique à secteurs est proportionnel au \log_2 (nombre de chromosomes avec cet haplotype) plus une taille minimale afin de mieux voir l'haplotype de Denisovan. Les sections du graphique fournissent une ventilation de la représentation de l'haplotype parmi les populations. La largeur des arêtes est proportionnelle au nombre de différences par paires entre les haplotypes joints; le bord le plus mince représente une différence de 1

mutation. La légende montre tous les haplotypes possibles parmi ces populations (voir Méthodes de définition des sigles des populations). Les nombres à côté d'un bord en bas à droite sont le nombre de différences par paires entre les haplotypes correspondants. Nous avons ensuite ajouté un contour entre l'haplotype tibétain XXXIII et son plus proche haplotype non Denisovan (XXI) pour indiquer sa divergence par rapport aux autres groupes humains modernes.

D'après Huerta-Sánchez E1, Jin X et al., **Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA**, *Nature*. 2014 Aug 14;512(7513):194-7. doi: 10.1038/nature13408. Epub 2014 Jul 2.

Figure 7 : représentation schématique de la régulation du facteur induit par l'hypoxie (HIF) - α

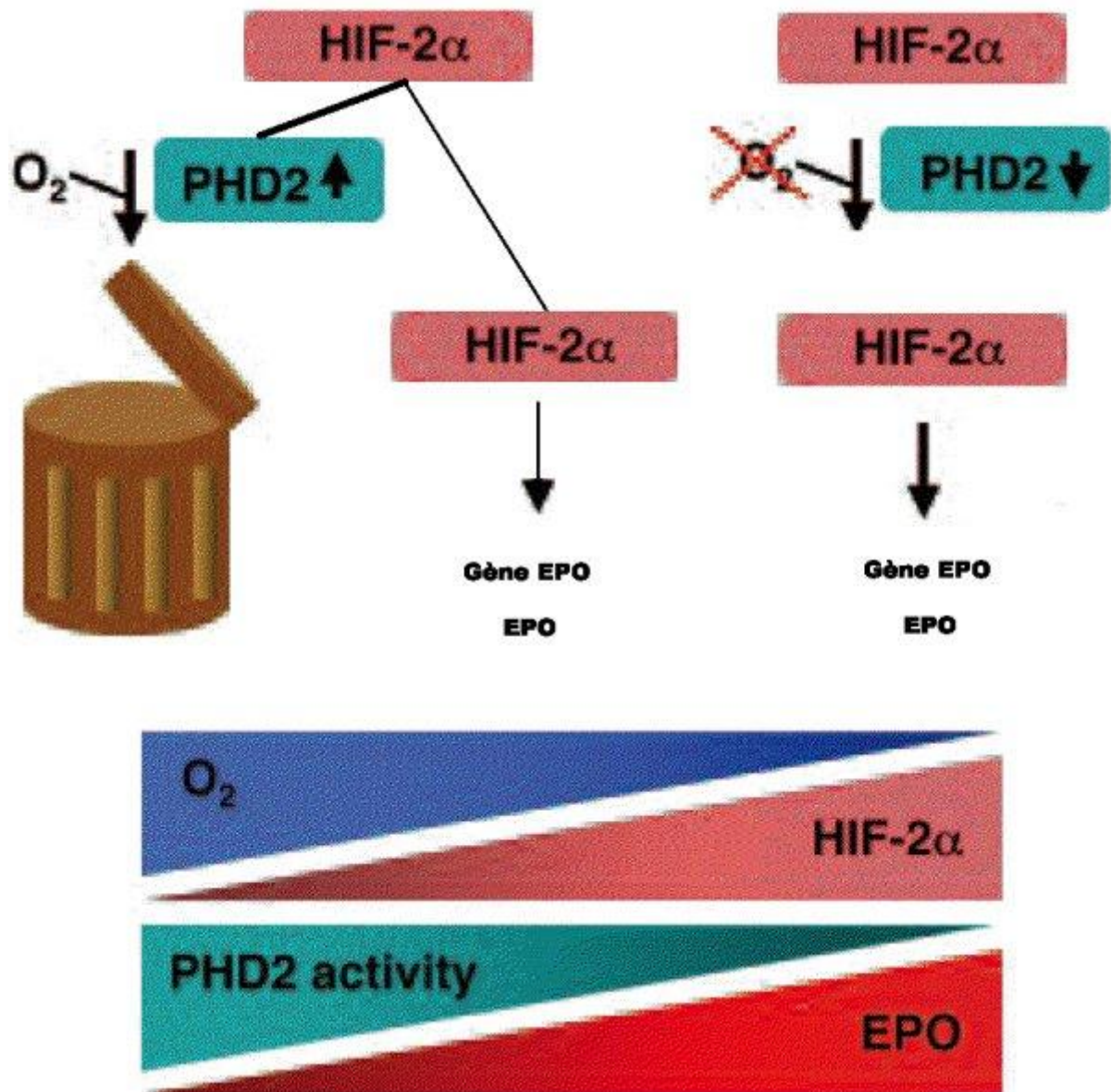
D'après Nayia Petousi et Peter A ; Robbins, *J Appl Physiol* (1985). **Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era**. 1er avril 2014; 116 (7): 875-84. doi: 10.1152 / japplphysiol.00605.2013. Epub 2013 7 novembre



Pistes de réflexions didactiques – Première enseignement de spécialité SVT - Transmission, 10 variation et expression du patrimoine génétique. GALY F. et PHILIPPON A.

En présence d'oxygène (O_2) et de fer (Fe^{2+}), les enzymes du domaine de la prolyl hydroxylase (PHD) hydroxylient les résidus de la proline spécifique dans HIF- α , augmentant ainsi la liaison de la protéine suppresseur de tumeur de Von Hippel-Lindau (VHL). Cela cible HIF- α pour l'ubiquitination et médie sa dégradation protéosomale. Dans l'hypoxie, HIF- α s'accumule, se dimérise avec HIF- β , se lie à l'ADN et régule de manière transcriptionnelle les gènes sensibles à l'hypoxie. [cours de M. Federico Formenti, Université d'Oxford, Oxford, Royaume-Uni.]

Figure 8 : schéma simplifié représentant les fonctions des gènes EPAS1 et EGLN1 selon les conditions d'oxygénation du milieu.



D'après <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/terminale-2012/un-regard-sur-levolution-de-lhomme/evolution-dans-la-lignee-humaine/quelques-aspects-genetiques-de-levolution-des-populations-humaines-homo-sapiens-sapiens/la-contribution-des-autres-homo->

[aux-caracteristiques-biologiques-des-populations-d2019homo-sapiens/les-fonctions-des-genes-epas1-et-eqln1](#)

Sitographies :

<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/terminale-2012/un-regard-sur-levolution-de-lhomme/evolution-dans-la-lignee-humaine/quelques-aspects-genetiques-de-levolution-des-populations-humaines-homo-sapiens-sapiens/la-contribution-des-autres-homo-aux-caracteristiques-biologiques-des-populations-d2019homo-sapiens>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4134395/>

https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2010/11/medsci20102612p1038/medsci20102612p1038.html

https://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/0_0_0/huertasanchez_07

<https://www.dovepress.com/oxidative-stress-at-high-altitude-genotypendashphenotype-correlations-peer-reviewed-fulltext-article-AGG>

<http://news.doccheck.com/fr/2299/gene-du-sherpa-comment-etre-a-la-hauteur/>

<https://translate.google.com/translate?hl=fr&sl=en&u=http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3332&prev=search>

<https://www.nature.com/articles/ng.3067/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25129147>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043035>

https://www.researchgate.net/publication/232959549_EGLN1_variants_influence_expression_and_SaO2_levels_to_associate_with_highaltitude_pulmonary_oedema_and_adaptation