

## L'exemple de l'intolérance au lactose: une histoire lue dans le génome humain

Justifier que les génomes actuels portent des marques de l'histoire humaine et des changements de société et montrer que ces changements sont le résultat de la sélection naturelle

Le lactose est le principal glucide du lait.

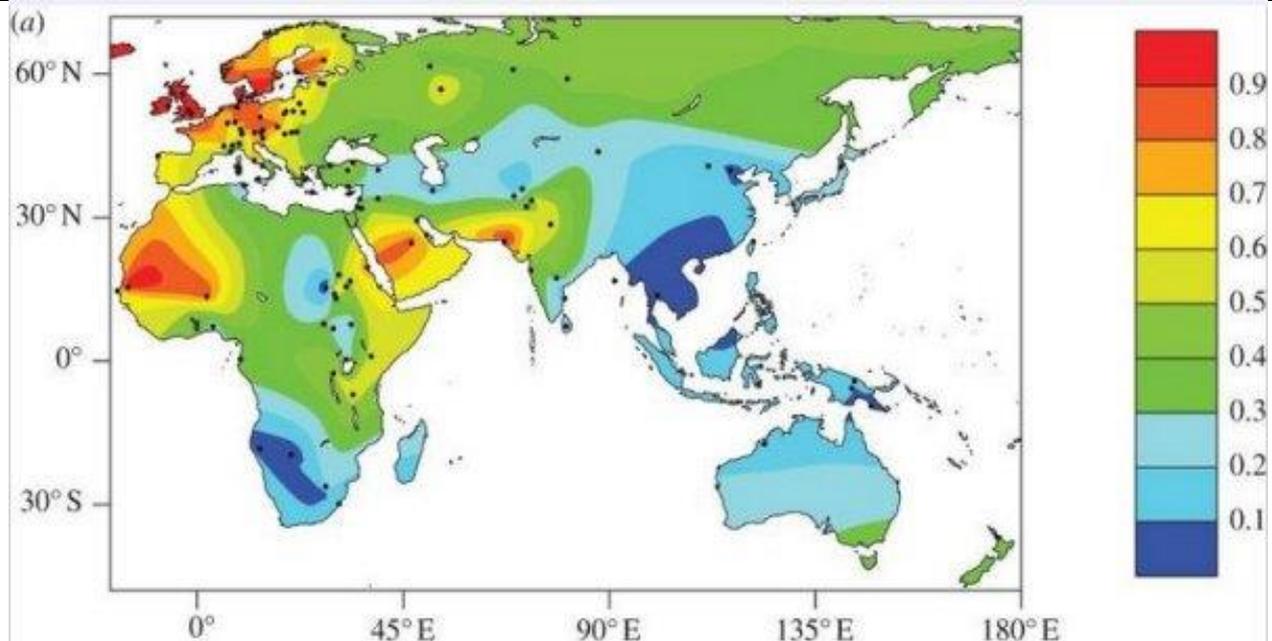
Son absorption nécessite au préalable une hydrolyse réalisée par la **lactase (voir TP)**, une enzyme potentiellement présente ou pas dans les cellules intestinales.

Les adultes humains se répartissent en **deux phénotypes** en ce qui concerne l'aptitude à digérer le lactose. Les uns n'ont qu'une aptitude très faible à digérer le lactose car ils ne produisent plus de lactase (ou très peu). Ils sont dits « **lactase non persistants LNP** » ou intolérants au lactose. Les autres dits « **lactase persistants LP** » gardent l'aptitude à digérer le lactose durant toute leur vie car leurs cellules intestinales continuent à produire de la lactase.

Tous ces individus **LP** ou **LNP** durant les premières années de la vie produisaient de la lactase.

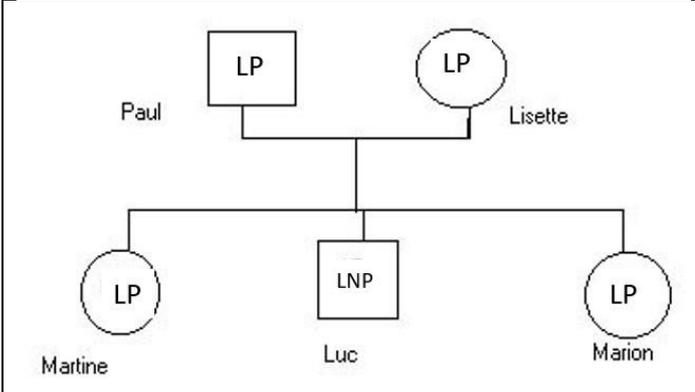
### Activité 1 : Caractériser des phénotypes différents liés à la tolérance au lactose

**Document 1** Carte mondiale de la répartition du phénotype LP dans les populations humaines



**Aide à la résolution** : montrer à l'aide de cette carte, les principales régions où la fréquence du phénotype LP est la plus élevée et à l'inverse où cette fréquence est la plus faible.

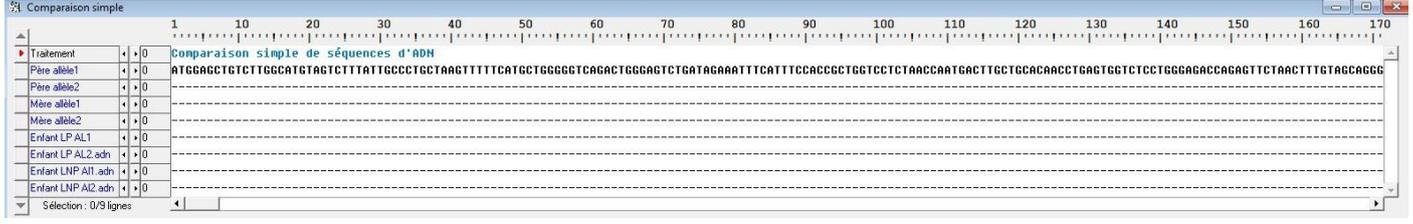
**Document 2** Arbre généalogique de la famille de Monsieur X (voir TP)



Aide à la résolution : déterminer à l'aide de cet arbre généalogique le mode de transmission de l'intolérance : les parents sont-ils intolérants au lactose ? Sont-ils homozygotes ? hétérozygotes ? l'allèle responsable de l'intolérance au lactose est-il récessif ? dominant ?  
 Recopier alors cet arbre généalogique, en indiquant les phénotypes et les génotypes de chacun des individus (réinvestissement des notions des chap. VII et VIII).  
 Calculer ensuite la probabilité pour ce couple d'avoir un enfant [LNP]=> demander de l'aide !

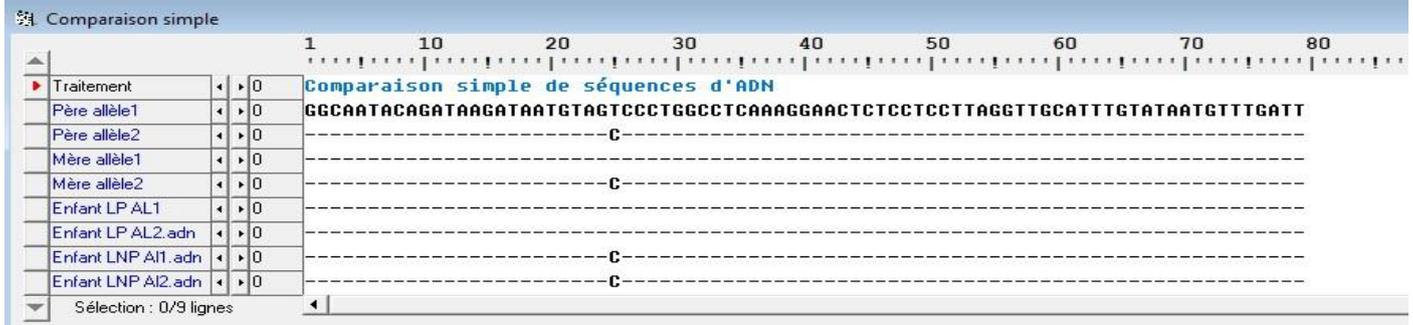
**Document 3** Comparaison des séquences d'ADN intervenant dans la synthèse de la lactase

Fichier anagène de la **région strictement codante** du gène de la lactase de la famille de Monsieur X



Les différentes séquences nucléotidiques du gène comportent toutes 5784 nucléotides et identiques à la séquence de référence.

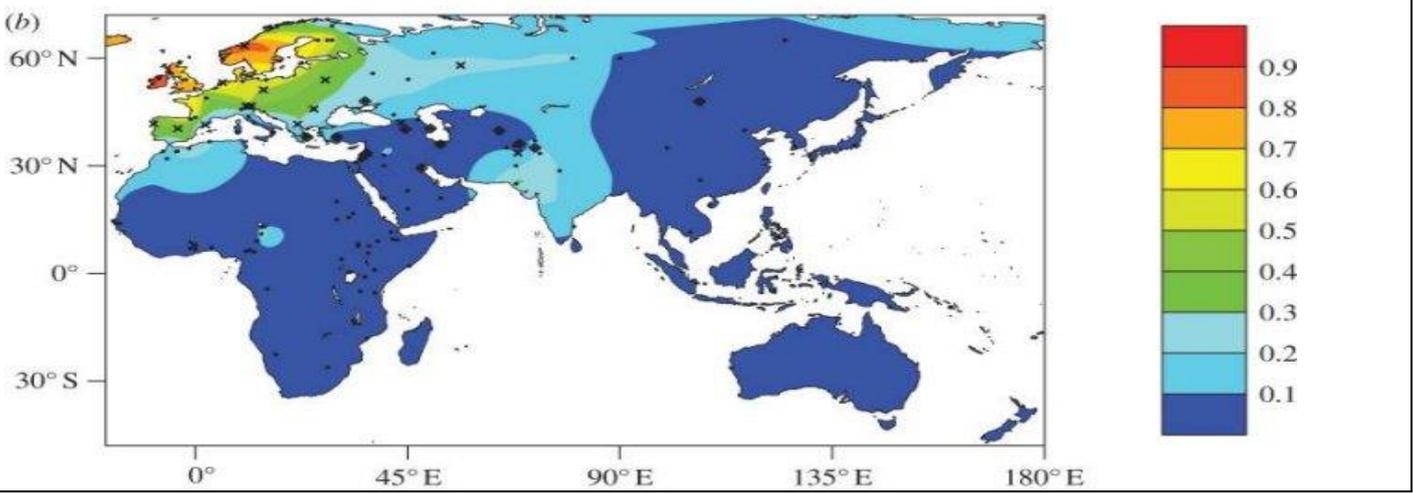
Fichier anagène de la **région régulatrice** du gène de la lactase de la famille de Monsieur X



La région régulatrice comprend pour chaque séquence 79 nucléotides.

Aide à la résolution: une séquence d'ADN régulatrice intervient sur l'expression d'un gène. Cette séquence régulatrice active la transcription du gène par exemple ; l'ARNm est alors synthétisé puis est traduit dans le cytoplasme en protéine. Mais, si la séquence régulatrice est mutée, l'activation du gène ne se fait pas. L'allèle 1 du père de cette séquence régulatrice est aussi appelé allèle 13910T et l'allèle 2 du père sera 13910C

**Document 4** Fréquence de l'allèle 13910T



Aide à la résolution : comparer la fréquence du phénotype LP du document 1 avec la fréquence de l'allèle 13910T puis émettre une hypothèse.

## Activité 2 : identification de l'allèle ancestral

Dans l'activité 1, on a montré qu'il existait au moins deux allèles pour la séquence régulatrice du gène lactase. L'allèle 13910T responsable du phénotype LNP et l'allèle responsable du phénotype LP. On recherche maintenant lequel de ces deux allèles étaient présents « en premier », c'est-à-dire quel allèle est le plus anciens.

Dans une publication de 2007, Burger et al. relatent les résultats obtenus à partir de l'ADN extrait de 8 squelettes de sites archéologiques d'Allemagne, de Hongrie, de Pologne et de Lituanie.

L'âge de ces os est compris entre 5800 et 5000 ans avant J.C. Ils ont recherché la présence de l'allèle 13910T dans chacun des échantillons ainsi que l'allèle 13910C.

NB: Les mammifères adultes et notamment les grands Singes ont tous le phénotype LNP, comme 65% des humains

### Document 5 Résultats des séquençages d'ADN sur différents fossiles humains

Culture	Archaeological or radiocarbon dating	Génotype 13910
Neolithic Linear Pottery	5500–5000 B.C.	(C//C)
Neolithic Körös	5840–5630 B.C.	(C//C)
Middle Neolithic Narva	5350 ± 130 B.C.	(C//C)
Middle Neolithic Narva	5580 ± 65 B.C.	(C//C)
Momie Otzi	mort: 5300ans.	(C//C)



**Aide à la résolution :** d'après ces résultats, indiquez à quelle époque l'allèle 13910C était présent et indiquez alors si les populations humaines étaient de phénotype LP ou LNP.

La mutation 13910T des européens serait apparue entre -12300 ans -7000 ans avant J.C. La datation pour les mutations africaines serait du même ordre, peut-être un peu moins anciennes. De toute façon, à l'échelle de temps de l'évolution, ce sont des mutations récentes.

La seule dérive génétique ne permet pas d'expliquer qu'elles aient pu se répandre à un tel degré dans les populations en si peu de temps.

Cela suggère l'intervention de la sélection naturelle.

#### RAPPEL SECONDE:

La diversité des allèles est l'un des aspects de la biodiversité.

La dérive génétique est une modification aléatoire de la diversité des allèles. Elle se produit de façon plus marquée lorsque l'effectif de la population est faible.

La sélection naturelle et la dérive génétique peuvent conduire à l'apparition de nouveaux individus et de nouvelles espèces.

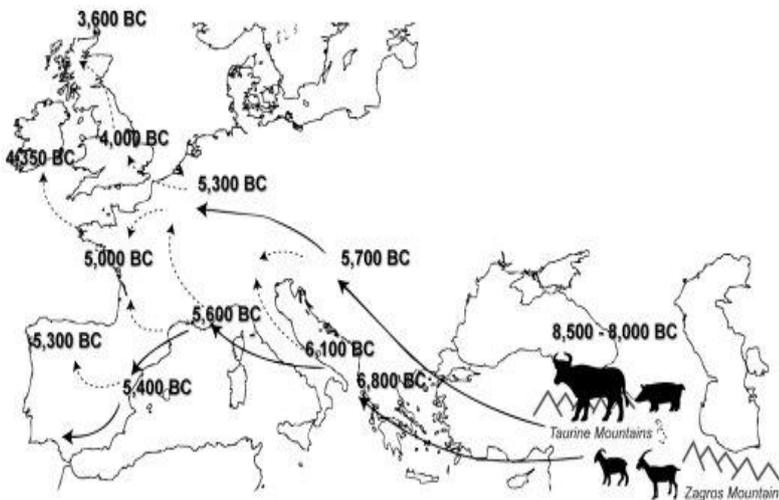
### Document 6 Fréquence du phénotype LP

POPULATIONS ET MODE DE VIE	% phénotypes LP
Bédouins jordaniens ou saoudiens	76%
Jordaniens ou saoudiens non nomades (villes notamment )	25%
Beja du nord du Soudan à mode de vie nomade et pastoral	87%
Nilotes du sud du soudan consommant peu de lait	25,5 %
Masaï du Kenya	71 %
Masaï de Tanzanie	59 %
Sandawe, population de chasseurs cueilleurs de Tanzanie	22%

## Document 7 Domestication et élevage

### Quelques dates:

- \* vers – 10 000 ans : début de domestication des animaux: chèvre, mouton, porc et bœuf / Proche-Orient
- \* - 9000 ans: traces de lipides laitiers dans les poteries /Turquie
- \*- 7500 ans: traces de lipides laitiers dans des poteries percées de trous interprétées comme des faisselles ayant servi à égoutter les caillots de lait pour faire du fromage/ Pologne



### Des pistes d'avantages sélectifs face à des pressions sélectives

Le fromage est nettement moins riche que le lait en lactose ce qui fait qu'il peut être consommé par les personnes LNP sans inconvénient majeur.

Apport énergétique du lait: on estime que la production de lait par une vache préhistorique devait être entre 400 et 600 kg suite à une gestation. Après avoir soustrait la quantité de lait nécessaire au jeune veau, il reste 150 à 200kg. Ceci est presque équivalent à l'apport énergétique obtenu à partir de la viande d'une vache. Or, il y a toujours eu des périodes de disette entre les périodes de récolte des cultures céréalières.

Lait et assimilation du calcium: la vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium. La production cutanée de ses précurseurs de la vitamine D est dépendante de l'action des UV; c'est pour cela qu'on fournit de la vitamine D dans les régions peu ensoleillées ou l'hiver pour les enfants en pleine croissance. Si l'apport alimentaire des éleveurs du néolithique fournissait peu de vitamine D, il en résultait des risques de rachitisme.

Une autre explication est en rapport avec le climat. Dans les régions où sévit la sécheresse, le lait représente une source d'eau non polluée. Les personnes LNP ne pouvaient bénéficier de cette source d'eau et au contraire, les diarrhées en cas de consommation de lait pouvaient entraîner une déshydratation pouvant être mortelle. Bien entendu les explications peuvent être différentes suivant les régions. En Afrique où le rayonnement UV est fort, il est peu probable que l'explication faisant intervenir la vitamine D ait joué un rôle important. Inversement, l'explication relative à l'apport d'eau a certainement eu peu d'impact dans les régions nordiques.