

génétique des populations actuelles, puis l'établissement d'arbres qui expliquent la répartition actuelle des gènes.

Pour une telle étude, nous avons utilisé le polymorphisme de l'ADN : certaines régions du génome humain diffèrent d'un individu à l'autre. La transmission de ces régions dépend de leur composition et de leur localisation sur le génome humain. Les polymorphismes des autosomes, ceux des séquences présentes sur les chromosomes non sexuels, sont d'excellents marqueurs, très polymorphes, car ces chromosomes sont en double exemplaire dans chaque cellule, et les brassages de gènes sont fréquents d'une génération à l'autre chez l'être humain.

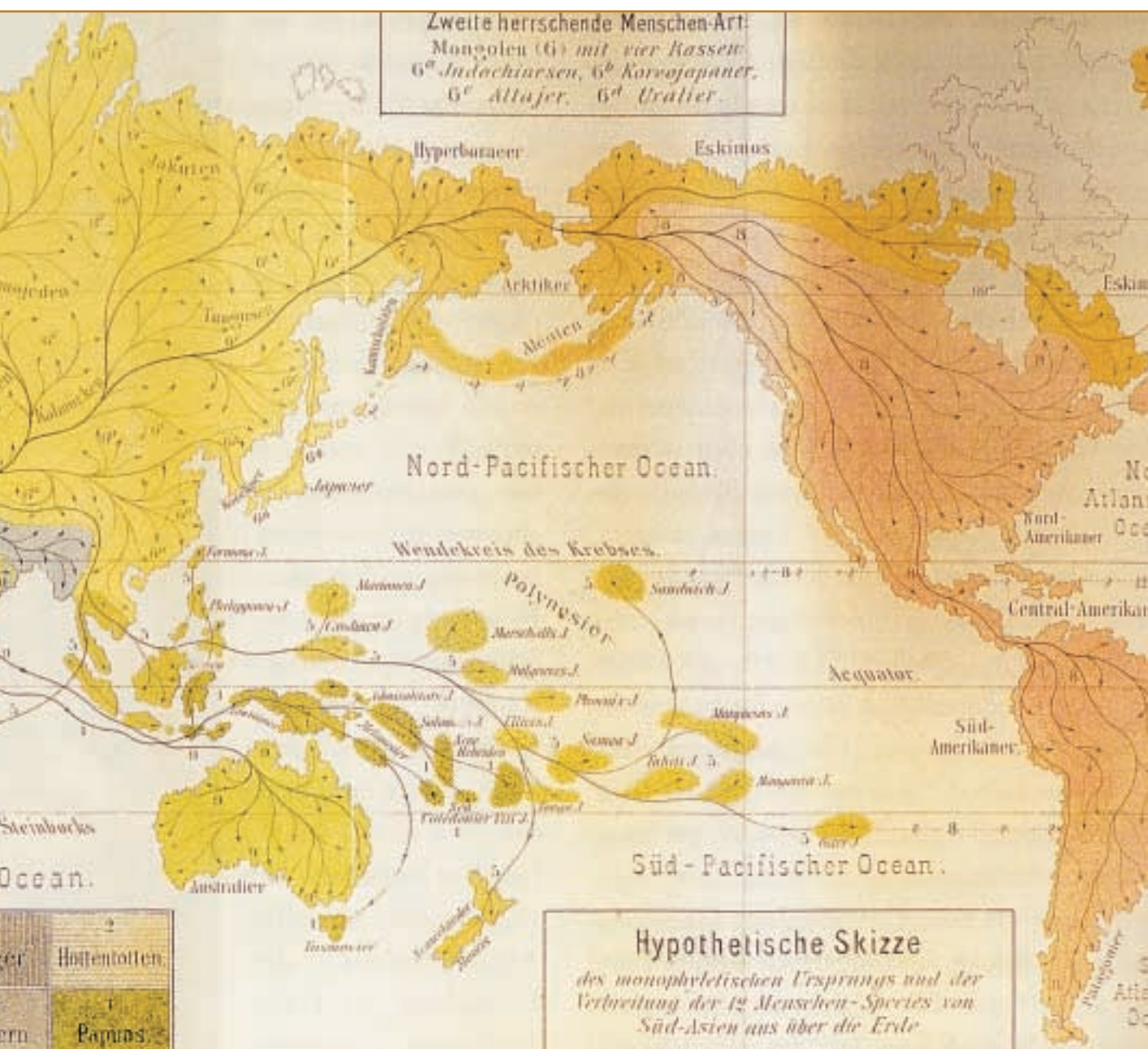
En revanche, le chromosome sexuel Y et l'ADN mitochondrial (contenu dans les mitochondries, petits organites intracellulaires qui fournissent l'énergie aux cellules) proviennent d'un seul géniteur ; le chromosome Y se transmet de père à fils, tandis que l'ADN mitochondrial passe de mère à fils et à filles. Ces ADN n'échangent pas de gènes avec d'autres segments génomiques ; autrement dit, ils ne se recombinent pas : les gènes du chromosome Y et de l'ADN mitochondrial se transmettent en blocs, nommés haplotypes.

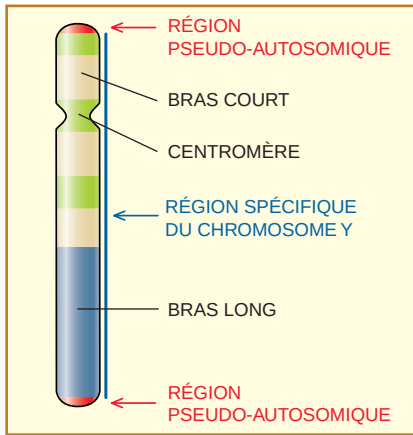
Seules les mutations modifient les haplotypes patrilinéaires (le chromosome Y) ou matrilinéaires (l'ADN mitochondrial). Ces haplotypes constituent

donc des marqueurs importants pour les reconstructions évolutives.

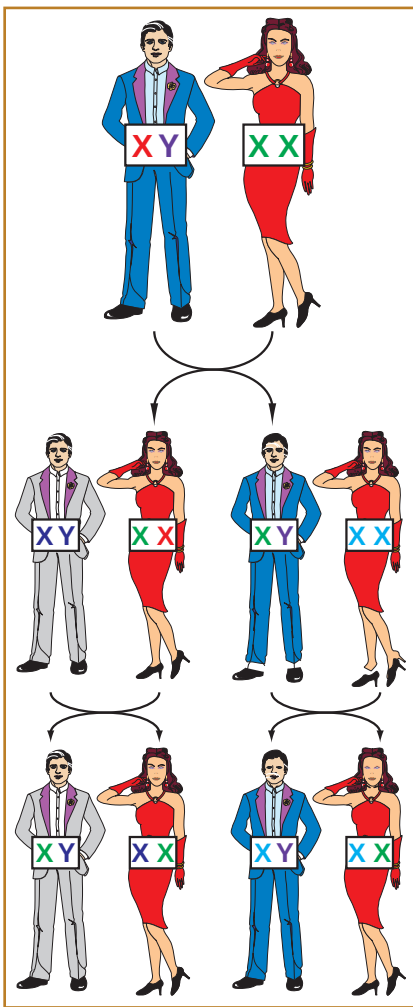
Un chromosome idéal

Le chromosome Y humain se compose de trois parties (voir la figure 2) : deux petites régions (nommées régions pseudo-autosomiques, car elles se recombinent parfois) occupent les extrémités des bras courts et longs et ressemblent à celles du chromosome X ; la troisième région, qui constitue plus de 90 pour cent du chromosome, est spécifique du chromosome Y et ne se recombine pas. Les haplotypes de cette dernière région se transmettent, inchangés, de





2. LE CHROMOSOME Y HUMAIN est divisé en trois parties. Deux régions pseudo-autosomiques (en rouge), ressemblent à celles du chromosome X, l'autre chromosome sexuel. Chez les hommes, ces régions s'apparient au cours de la méiose (la formation des gamètes) et échangent du matériel génétique. Le fragment spécifique du chromosome Y ne se recombine pas et se transmet en bloc (nommé **haplotype**) de père à fils.



3. LE CHROMOSOME Y se transmet de père à fils, de sorte que les généticiens l'utilisent pour retrouver des filiations patrilinéaires. Les individus en bleu appartiennent à une même filiation patrilinéaire.

père à fils jusqu'à ce qu'apparaisse une mutation. Ainsi, on obtient des filiations patrilinéaires en remontant des dizaines de générations dans le passé. En revanche, les haplotypes du chromosome Y, inchangés, ne représentent la contribution génétique que d'une très petite partie des ancêtres d'un individu (on ne parcourt que la branche qui va au père du père du père... du père).

Les deux types de polymorphisme les plus utilisés dans les études de génétique évolutive sont les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP pour *single nucleotide polymorphism*) et les polymorphismes de microsatellites. Les SNP sont des sites de l'ADN où alternent deux bases (les molécules, nommées bases, que sont l'adénine A, la thymine T, la cytosine C et la guanine G sont les composants élémentaires de l'ADN) avec des fréquences supérieures à un pour cent dans les chromosomes d'une population. Ce polymorphisme est plus commun.

Une unité génétique

Les SNP mutent rarement : ils constituent donc des marqueurs moléculaires d'évolution lente ; chaque mutation correspond à un seul épisode évolutif.

Les polymorphismes d'un seul nucléotide sur le chromosome Y, faciles à analyser, ont été décrits pour la première fois en 1994. Puis, récemment, Peter Underhill et ses collègues de l'Université de Stanford ont montré comment étudier systématiquement le chromosome Y au moyen des SNP.

D'autre part, les microsatellites sont des répétitions de motifs qui comprennent une à six bases. La fréquence de mutation des microsatellites est quatre à cinq fois supérieure à celle des SNP : ces microsatellites sont donc des marqueurs d'évolution rapide. Ainsi, les SNP fournissent une information moléculaire sur les épisodes évolutifs les plus anciens, tandis que les microsatellites renseignent sur des événements récents.

En 1992, Jörg Epplen et ses collègues de l'Université de Munich ont décrit le premier microsatellite polymorphique du chromosome Y humain. Nommé *DYS19*, il est composé de répétitions du motif GATA. Nous avons démontré la présence de cinq allèles (des variantes d'un même microsatellite, qui diffèrent par le nombre de répétitions) dans la population brésilienne, avec de nombreuses petites variations (une seule base) d'un individu à un autre.

À la même époque, Roewer et ses collègues ont étudié le microsatellite *DYS19* sur un échantillon de 11 Indiens yanomamos, parmi lesquels 10 avaient le même allèle nommé A (13 répétitions du motif GATA). Or, chez les Européens, l'allèle B (14 répétitions GATA) domine, alors que, chez les Africains et les Asiatiques, les allèles C et D sont les plus fréquents. Ainsi, l'analyse du microsatellite *DYS19* révèle une homogénéité de la population amérindienne.

Parallèlement, nous avons étudié un polymorphisme « alphasid » du centromère du chromosome Y (la région resserrée du chromosome). Ce nouveau type de polymorphisme a été découvert à Oxford par l'un d'entre nous (F. Santos) et par Chris Tyler-Smith, à l'aide d'une technique d'amplification de gènes fondée sur l'emploi d'ADN polymérase (l'enzyme qui duplique l'ADN). Aujourd'hui, le nombre de polymorphismes alphasides décrits dépasse la cinquantaine.

À partir du microsatellite *DYS19* et des polymorphismes alphasides, nous avons mis en évidence 46 haplotypes distincts dans les populations de divers continents.

En collaboration avec des collègues d'Argentine, du Brésil et du Chili, nous avons établi les haplotypes de 73 Amérindiens originaires de douze tribus d'Amérique du Sud : les Mapuches, les Wichitas, les Chorotis, les Chulupis, les Tobas, les Huilliches, les Atacames, les Suruís, les Caritianas, les Quechuas, les Aucas et les Mayas. L'haplotype nommé IIA (une combinaison du type alphasid II et de l'allèle A du microsatellite *DYS19*), était présent dans 74 pour cent des échantillons. En éliminant les Mapuches, qui se sont beaucoup mêlés aux Européens, on obtient une fréquence de l'haplotype IIA qui atteint 91 pour cent. Nous avons alors conclu que l'haplotype IIA était un bon marqueur génétique des Amérindiens du Sud. Puis nous avons confirmé cette conclusion en étudiant 37 Amérindiens originaires de cinq tribus d'Amazonie et du centre du Brésil : les Waiwais, les Gaviãos, les Zorós, les Suruís et les Xavantes : là encore, l'haplotype IIA était prépondérant (87 pour cent).

Une hypothèse confirmée

Évidemment, nous avons alors cherché qu'elle était la fréquence de cet haplotype chez les Amérindiens d'Amérique du Nord. Avec Kenneth

Weiss, de l'Université d'État de Pennsylvanie, et John Moore, de l'Université de Floride, nous avons étudié les échantillons d'ADN d'Amérindiens Muskokes, qui vivent aujourd'hui dans l'Oklahoma. L'haplotype le plus fréquent est encore l'haplotype IIA, mais il n'est présent que chez 38 pour cent des individus étudiés. Cette faible fréquence s'explique par l'histoire de la tribu Muskoke : elle est entrée pour la première fois en contact avec les Européens en 1541 et s'est ensuite croisée largement avec des populations européennes et avec des esclaves noirs.

Au total, la prédominance de l'haplotype IIA confirme que les Amérindiens des trois Amériques proviennent d'une même onde migratoire, d'origine asiatique.

À Stanford, Peter Underhill et Luca Cavalli-Sforza ont corroboré nos résultats en étudiant également l'haplotype *DYS19* et aussi un SNP nommé *DYS199* : en ce site de l'ADN, les individus ont soit une base C, soit une base T.

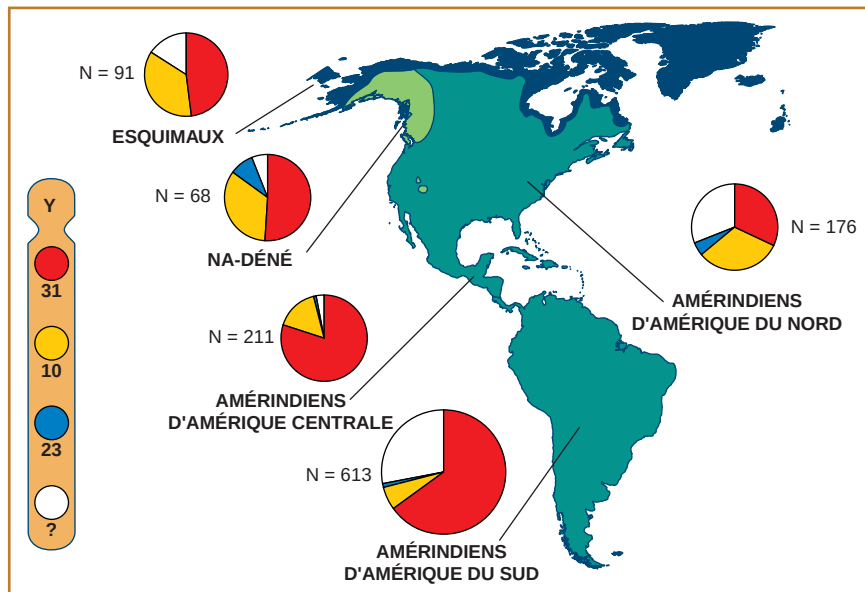
On trouve l'allèle C de *DYS199* chez tous les Européens, les Asiatiques, les Africains et les primates supérieurs étudiés. En revanche, l'allèle T apparaît chez 91 pour cent des 54 individus d'Amérique du Nord étudiés, soit 15 Cartianos, 17 Suruís, 8 Mayas, 2 Colombiens, 6 Esquimaux et 6 Navajos. De plus, une trentaine des 46 individus qui avaient l'allèle T de l'haplotype *DYS199* étaient porteurs de l'allèle A de l'haplotype *DYS19*.

Puis nous avons confirmé que tous les Amérindiens IIA que nous avons étudiés portaient également l'allèle T de l'haplotype *DYS199*. Toutefois, cet allèle était absent des échantillons provenant de Mongolie ou de Sibérie : la mutation de C en T a probablement eu lieu au cours de la migration des peuples asiatiques qui ont peuplé l'Amérique, ou immédiatement après celle-ci.

P. Underhill a mis en évidence les allèles A de l'haplotype *DYS19* et T de l'haplotype *DYS199* chez 66 pour cent des Esquimaux et chez 33 pour cent des Navajos. Or, les trois groupes linguistiques proviendraient de trois vagues migratoires différentes.

D'autres études ont confirmé la présence de l'allèle T chez les Na-Déné et chez les Esquimaux Nord-américains : cette présence est-elle due au croisement de ces peuples avec des Amérindiens ? L'hypothèse précédente est-elle fautive ?

Par ailleurs, la faible fréquence de l'allèle T dans les populations sibé-



4. LES PRINCIPAUX GROUPES D'INDIGÈNES AMÉRICAINS ont été identifiés par des analyses génétiques. Pour chaque groupe, les principaux types de chromosomes Y sont indiqués (haplotypes 31, 10 et 23). L'haplotype 31 est l'haplotype fondateur le plus important. L'haplotype 10 est l'haplotype fondateur secondaire, ancêtre de l'haplotype 31, duquel il diffère par une base C sur le site *DSY199*. L'haplotype 23 diffère des haplotypes 10 et 31 par une mutation sur le site *RPS4Y*. Quelques individus représentent des chromosomes qui n'ont pas encore été caractérisés (en blanc) ou qui proviennent d'autres groupes ethniques (Européens, Africains, etc.).

riennes (Esquimaux de Sibérie, Chukchis et Evens) est surprenante : y a-t-il eu des migrations inverses, de l'Amérique vers l'Asie ?

Environ 90 pour cent des Amérindiens d'Amérique du Sud et 50 à 70 pour cent des Amérindiens d'Amérique du Nord ont un même haplotype principal de chromosome Y. Peut-on alors identifier la population asiatique à l'origine de la majorité des Amérindiens ?

Pour répondre à cette question, nous avons étudié 306 hommes de diverses populations du monde entier, en mettant l'accent sur celles originaires de Mongolie et de Sibérie. Nous avons enquêté sur cinq groupes linguistiques différents parmi les Sibériens : les Bouriates, les Yakoutes, les Evenkis, les Altaïens et les Kètes. Nous avons employé sept types de polymorphismes et identifié 30 polymorphismes sur le chromosome Y humain.

Les populations asiatiques les plus proches génétiquement des Amérindiens sont les groupes originaires de Sibérie, les Kètes (de la vallée de l'Ienisseï) et les Altaïens (des monts Altaï). Les trois autres groupes sibériens sont regroupés avec les Mongols.

Un haplotype du chromosome Y observé chez les Altaïens et les Kètes conserve une proche parenté avec le principal chromosome Y des Amérindiens. Les haplotypes similaires à celui-ci sont rares dans la plus grande partie

de l'Asie (Chine, Japon, Indonésie), mais ils sont abondants dans toute l'Europe. Ainsi un type de chromosome Y ancestral, vieux de plus de 30 000 ans en Eurasie, serait à l'origine de la majorité des chromosomes Y européens, des chromosomes Y des Kètes et des Altaïens de Sibérie et des chromosomes Y des indigènes américains. Autrement dit, des peuples auraient migré vers l'Amérique en passant par le Nord de l'Asie, à travers la Sibérie et la Béringie.

Sergio PENA et Fabrício SANTOS sont professeurs à l'Université fédérale de Minas Gerais.

S.D. PENA, F.R. SANTOS, N.O. BIANCHI, C.M. BRAVI, F.R. CARNESE, F. ROTH-HAMMER, T. GERELSAIKHAN et al., *A Major Founder Y-Chromosome Haplotype in Amerindians*, in *Nature Genetics*, n° 11, pp. 15-16, 1995.

P.A. UNDERHILL, L. JIN, R. ZEMANS, P.J. OEFNER et L.L. CAVALLI-SFORZA, *A Pre-Columbian Y Chromosome-Specific Transition and Its Implications for Human Evolutionary History*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.*, n° 93, pp. 196-200, 1996.

F.R. SANTOS, A. PANDYA, C. TYLER-SMITH, S.D. PENA, M. SCHANFIELD, W.R. LEONARD, L. OSIPOVA et al., *The Central Siberian Origin for Native American Y Chromosome*, in *American Journal of Human Genetics*, n° 64, pp. 619-628, 1999.

