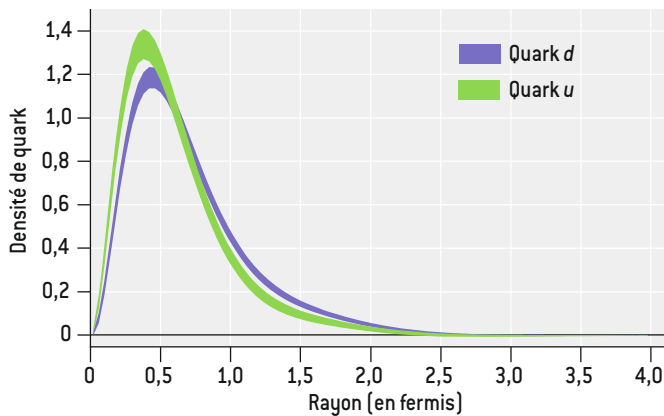
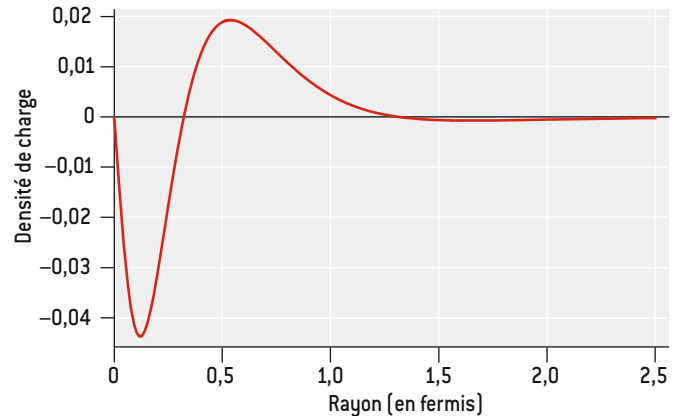




7. AU SEIN MÊME DU NEUTRON, les données indiquent que le quark u est près du centre, alors que les quarks d se situent davantage vers l'extérieur (à gauche). Mais cette représentation ne montre pas le neutron au repos, avant qu'il n'ait été sondé par le faisceau. Une procédure différente consiste à étudier le neutron dans un référentiel dans lequel il se déplacerait à une vitesse proche de celle de la lumière. Cependant, cette procé-



sure modifie le « centre » du neutron, qui est alors défini comme la zone de plus grande quantité de mouvement, et non plus comme le centre de masse. Dans ce référentiel nommé IMF, le neutron semble doté d'un cœur négatif plutôt que positif (à droite). Cette réponse est correcte, mais elle ne correspond pas à la question que les physiciens se posaient au départ : quelle est la structure du neutron au repos ?

neutron « normal », au repos. Or la transformée de Fourier est à mi-chemin entre le neutron de départ, au repos, et le neutron d'arrivée, après la collision. C'est un peu comme prendre une photo au flash, et s'apercevoir ensuite que les personnes ont les yeux rouges, ou ont sursauté à cause du flash. Nous aimerions penser que notre image est celle d'un neutron au naturel, mais c'est en fait celle d'un neutron subissant une exploration invasive, qui le perturbe.

Ces dernières années, les physiciens ont donc mis au point une procédure différente. Elle consiste à examiner le neutron dans un référentiel de moment infini (IMF pour *Infinite Momentum Frame*), ce qui équivaut à étudier le neutron comme s'il se propageait pratiquement à la vitesse de la lumière. Cette procédure est compatible avec la théorie de la relativité, elle est mathématiquement correcte, mais elle ne permet pas vraiment de répondre à notre question : à quoi ressemble un neutron au repos ? Le facteur de forme électrique comme le facteur de forme magnétique interviennent dans cette procédure, car ils se mélangent à ces vitesses. Étant donné que le facteur de forme magnétique est négatif, la distribution de charge résultante est modifiée (voir la figure 7). Dans ces conditions, le cœur du neutron est chargé négativement, un résultat qui gêne de nombreux physiciens.

En première analyse, on définit le cœur du neutron comme le centre de masse des trois quarks de valence. Ils sont tous en orbite autour d'un même point, situé quelque part au milieu du triangle qu'ils forment. Dans le référentiel IMF, le neutron a un mouve-

ment relativiste, à la vitesse de la lumière, si bien qu'il s'aplatit dans la direction du mouvement. Dans cette situation, la masse joue un rôle beaucoup moins important que la quantité de mouvement ; le centre, correspondant alors à la plus grande quantité de mouvement, est imposé par les quarks d . Puisque les quarks d sont négatifs, le centre est également négatif. Le modèle IMF est cohérent et correct, mais il répond à une question encore un peu différente. Le « centre », tel qu'il apparaît dans ce modèle, n'est pas le centre d'un neutron immobile, tel que nous voulions l'observer ; cela explique pourquoi les deux modèles donnent des résultats contradictoires.

Une vision encore floue

À quoi ressemble un neutron ? Ce n'est pas un minuscule caillou inerte, il est dynamique, constamment en train d'éjecter et d'absorber des mésons de toutes sortes. Sa surface est dominée par des quarks d négatifs. L'intérieur abrite un quark u positif. Son cœur, soumis à d'intenses effets relativistes, serait dominé par les quarks d .

Quelle sera la suite du programme ? Il reste beaucoup à apprendre sur la structure du neutron et la façon dont ses constituants lui confèrent son spin. Le neutron, en perpétuel renouvellement, crée et absorbe sans cesse des mésons. En précisant la nature et le comportement de ces particules, peut-être finirons-nous par retrouver le modèle élaboré par Heisenberg et Fermi dans les années 1940... ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

C. Crawford *et al.*, The role of mesons in the electromagnetic form factors of the nucleon, *Physical Review C.*, vol. 82, n° 4, 045211, 2010.

D. Hassel *et al.*, The BLAST experiment, *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research A*, vol. 603, n° 3, pp. 247-262, 2009.

T. P. Smith, Hidden Worlds : Hunting for Quarks in Ordinary Matter, Princeton University Press, 2002.

R. Kranner, La vie intérieure du proton, *Pour la Science*, n° 284, juin 2001.

R. Hofstadter *et al.*, Electromagnetic structure of the proton and neutron, *Review of Modern Physics*, vol. 30, pp. 482-497, 1958.

J. Chadwick, The existence of a neutron, *Proceedings of the Royal Society A*, vol. 136, pp. 692-708, 1932.

Les surprises de l'évolution humaine

Jonathan Pritchard

De nouvelles analyses génétiques suggèrent que l'évolution récente de l'homme a suivi un cours plus lent que celui prévu par les biologistes.

Il y a quelques milliers d'années, des hommes venant de Chine ont accédé pour la première fois au Plateau tibétain, vaste étendue de steppes qui culmine à quelque 4 200 mètres au-dessus du niveau de la mer, au Nord de l'Himalaya. Ces pionniers ont colonisé cet écosystème nouveau pour eux, mais ils n'étaient pas adaptés à la faible concentration d'oxygène régnant à cette altitude, qui devait entraîner un mal des montagnes chronique et une forte mortalité infantile.

En 2010, plusieurs études génétiques ont identifié des variants de gènes impliqués dans l'utilisation de l'oxygène. Ces variants, fréquents chez les Tibétains, mais rares dans les autres groupes humains, expliqueraient l'adaptation des pionniers aux rudes conditions du Plateau tibétain. C'est là un exemple spectaculaire d'une adaptation biologique rapide de l'homme à de nouvelles conditions environnementales, dans un passé récent. Une étude a estimé que l'un de ces variants s'est répandu chez près de 90 pour cent de la population tibétaine en moins de 3 000 ans

– un très bref instant à l'échelle des temps de l'évolution.

Le passage aux milieux d'altitude n'est qu'une des contraintes auxquelles notre espèce, *Homo sapiens*, a dû faire face quand elle a migré des chaudes savanes africaines vers les toundras glaciales, les forêts tropicales humides et les déserts brûlés par le soleil, il y a peut-être 60 000 ans (les estimations vont de 50 000 ans à 100 000 ans).

L'adaptation génétique

Bien sûr, une grande part de l'adaptation de l'homme à son milieu de vie a été technique, par exemple en luttant contre le froid par le feu et les vêtements. Mais les techniques n'ont pu suffire à l'adapter au manque d'oxygène en altitude, aux ravages des maladies infectieuses, au rayonnement ultraviolet et à d'autres contraintes de l'environnement. L'adaptation s'est aussi produite par le jeu de variations génétiques aléatoires qui ont ensuite été sélectionnées par l'environnement.

Il est donc raisonnable de s'attendre à ce que nos génomes révèlent des preuves de mutations génétiques que la sélection naturelle a répandues dans différentes populations : les individus porteurs des mutations protectrices ont, plus que les autres, des enfants en bonne santé qui deviennent à leur tour des adultes capables de se reproduire.

En 2004, mes collègues et moi avons entrepris de rechercher les empreintes des changements environnementaux dans le génome humain. Nous voulions comprendre comment les hommes ont évolué depuis que leurs ancêtres sont sortis d'Afrique. Dans quelle mesure les populations de diverses régions du monde diffèrent-elles génétiquement sous l'action de la sélection naturelle, due à différentes pressions environnementales ? En quelles proportions ces différences découlent-elles d'autres influences que la sélection naturelle ? Grâce aux progrès des techniques permettant d'étudier les variations ponctuelles des génomes, nous avons commencé à aborder ces questions.



L'ESSENTIEL

✓ Quand les premiers hommes ont quitté l'Afrique il y a environ 60 000 ans, ils ont dû relever des défis environnementaux qu'ils ne pouvaient pas affronter avec les seules techniques préhistoriques.

✓ On pensait donc que les études de nos génomes révéleraient des mutations adaptatives, qui se seraient répandues rapidement et largement dans diverses populations par le jeu de la sélection naturelle.

✓ Or, si le génome humain contient quelques exemples de sélection naturelle rapide, la plupart de ses changements semblent s'être produits à un rythme relativement lent.

Ces travaux sont encore en cours, mais les premiers résultats sont surprenants. Nos données suggèrent en effet que le scénario classique de la sélection naturelle, selon lequel une mutation avantageuse unique se répand rapidement dans une population donnée parce qu'elle est sélectionnée, a été peu fréquent au cours des 60 000 dernières années. Au lieu de cela, le changement évolutif semble exiger des pressions environnementales constantes durant des dizaines de milliers d'années. La plus grande partie des traces d'adaptation dans le génome s'y sont inscrites par le jeu de longs processus de sélection naturelle.

Aujourd'hui, il est certain que l'homme évolue toujours. Mais face aux problèmes auxquels l'être humain est confronté – le

changement climatique mondial et de nombreuses maladies infectieuses par exemple –, la sélection naturelle agirait trop lentement pour être d'un grand secours. Pour les résoudre, l'homme devra faire appel à la culture et à la technologie.

Il y a encore dix ans, les scientifiques ne pouvaient pas retracer les réactions génétiques de l'espèce humaine à l'environnement; les outils nécessaires n'existaient pas. La situation a changé avec l'achèvement du séquençage du génome humain, en 2001, et la production de bases de données publiques de variations génétiques, telle la base *HapMap*.

Le génome humain est constitué d'environ trois milliards de paires de nucléotides d'ADN, représentées chacune par

deux lettres parmi quatre possibles. Cette succession de nucléotides, qui comprend environ 20 000 gènes, sert de manuel d'instructions que la cellule décode pour synthétiser ses protéines. Ces quelque 20 000 gènes représentent environ deux pour cent du génome humain; une proportion similaire participe à la régulation

1. L'ÉTUDE DE VARIATIONS PONCTUELLES dans l'ADN d'individus de différentes populations du monde, telles celles représentées ici, montre que nos ancêtres se sont adaptés génétiquement aux environnements changeants qu'ils rencontraient, notamment lors de leurs migrations. Les traces d'évolution les plus fréquentes s'y sont inscrites au cours de processus de sélection naturelle qui ont duré parfois des dizaines de milliers d'années.

des gènes *via* de courtes séquences généralement situées à proximité des gènes. Et la plus grande partie du génome n'a pas de rôle connu.

Dans l'ensemble, les génomes de deux individus sont similaires : ils ne diffèrent en moyenne que par une paire de nucléotides sur 10 000 environ. Les sites sur lesquels une paire de nucléotides se substitue à une autre sont désignés sous le terme de polymorphismes nucléotidiques simples (polymorphismes d'un nucléotide), abrégé SNP (*Single-Nucleotide Polymorphisms*). Les versions alternatives de cha-

tion. En théorie, un allèle utile peut être fixé en seulement quelques centaines d'années s'il confère un avantage très important, car la sélection naturelle le retient chez une plus grande proportion d'individus à chaque génération. Inversement, un allèle moins avantageux se répand en quelques dizaines de milliers d'années.

À l'aide d'échantillons d'ADN provenant d'ossements anciens, nous pourrions suivre les variations de fréquence des allèles au cours du temps. Mais en général, l'ADN se dégrade rapidement, et cette méthode reste d'utilisation limitée. C'est

tif (voir l'encadré page ci-contre). On comprend donc que les régions du génome peu variables dans une population soient les témoins d'un processus sélectif passé.

La propagation par sélection naturelle d'allèles avantageux, ou sélection positive, peut aussi laisser d'autres motifs distinctifs dans le génome : si un allèle se révèle soudain utile dans une population confrontée à de nouvelles conditions, cet allèle est sélectionné chez un grand nombre d'individus et peut atteindre rapidement une fréquence élevée, tout en restant rare dans les autres groupes, sans engendrer nécessairement un signal d'auto-stop, c'est-à-dire une augmentation de la fréquence de variations neutres. C'est ce qui s'est passé pour certains gènes des populations tibétaines.

De nombreuses études, dont celle que nous avons publiée en 2006, ont identifié plusieurs centaines de signaux de sélection naturelle qui se sont fixés dans le génome ces 60 000 dernières années, c'est-à-dire quasiment depuis qu'*Homo sapiens* a quitté l'Afrique. Dans quelques cas, les scientifiques ont déterminé quelles pressions sélectives se sont exercées et, donc, quel était l'avantage adaptatif de l'allèle sélectionné.

Par exemple, dans la plupart des populations humaines, les bébés digèrent bien le lactose, le sucre du lait, grâce à une enzyme, la lactase. Mais chez les mammifères, le gène codant la lactase ne s'exprime en général plus après le sevrage, si bien que la plupart des individus ne peuvent plus digérer le lactose une fois adultes. Cependant, des variants du gène de la lactase lui permettant d'être active à l'âge adulte sont apparus par hasard chez certains individus. Dans les populations élevant des vaches laitières, en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique de l'Est, la pression de sélection exercée par la consommation de lait a alors favorisé ces variants.

D'après l'équipe de Joel Hirschhorn, de l'Institut de technologie du Massachusetts aux États-Unis, ces variants ont atteint une fréquence d'environ 80 pour cent chez les Européens élevant des vaches laitières en seulement 5 000 à 10 000 ans, puisqu'ils fournissaient un avantage sélectif. De même, Sarah Tishkoff et ses collègues de l'Université du Maryland ont mis en évidence, chez des éleveurs de vaches laitières en Afrique de l'Est, trois SNP associés à la persistance de la lactase chez l'adulte, témoins d'un balayage sélectif opéré depuis 7 000 ans.

LORSQU'UNE MUTATION AVANTAGEUSE se propage vite dans un groupe humain, elle emporte avec elle un tronçon du chromosome environnant, par « auto-stop génétique ».

que SNP sont des allèles. Comme la plus grande partie du génome ne code pas de protéines et ne régule pas de gènes, la plupart des SNP n'ont probablement pas d'effet mesurable sur l'individu.

En revanche, lorsqu'un SNP apparaît dans une région du génome qui code une protéine ou qui régule un gène, il peut modifier la structure ou la fonction de la protéine et sa quantité synthétisée. Les mutations à l'origine de SNP peuvent donc changer presque tous les caractères, que ce soient la taille, la couleur des yeux, la capacité de digérer le lait ou la sensibilité à des maladies, telles que le diabète, la schizophrénie et les maladies infectieuses.

Quand la sélection naturelle favorise les individus porteurs d'un allèle particulier, celui-ci devient plus fréquent dans la population à chaque nouvelle génération, tandis que l'allèle défavorisé se raréfie. Finalement, si l'environnement reste stable, l'allèle avantageux se répand dans 100 pour cent de la population, tandis que l'autre allèle disparaît.

Ce mécanisme de fixation exige de nombreuses générations. En effet, imaginons qu'une personne portant deux allèles bénéfiques (un sur chaque chromosome homologue) engendre en moyenne dix pour cent de plus d'enfants que celles qui n'ont pas l'allèle avantageux, et qu'un porteur d'une seule copie avantageuse engendre cinq pour cent de plus d'enfants. Il faut alors à l'allèle près de 200 générations, soit environ 5 000 ans, pour que sa fréquence passe de un pour cent à 99 pour cent de la popula-

tion. En théorie, un allèle utile peut être fixé en seulement quelques centaines d'années s'il confère un avantage très important, car la sélection naturelle le retient chez une plus grande proportion d'individus à chaque génération. Inversement, un allèle moins avantageux se répand en quelques dizaines de milliers d'années.

Des empreintes de sélection rapide

En effet, lorsqu'une mutation avantageuse se propage vite dans un groupe humain sous l'action de la sélection naturelle, elle emporte avec elle un tronçon du chromosome environnant la mutation, selon un mécanisme nommé auto-stop génétique. Cet effet d'entraînement génétique est dû aux échanges de segments d'ADN entre chromosomes, ou recombinaisons, qui se produisent pendant la formation des cellules sexuelles et lors de la fécondation.

Ainsi, lorsque l'allèle avantageux devient plus fréquent dans une population au fil du temps, les allèles voisins « neutres », qui n'affectent pas la structure ou la quantité de protéines de façon notable, mais qui accompagnent l'allèle sélectionné, le deviennent aussi dans ce même groupe. Résultat : la région du génome contenant l'allèle avantageux diffère moins d'un individu à un autre qu'une autre région. Cette diminution du nombre de variations des SNP dans cette région est nommée balayage sélec-

On a aussi découvert des signaux de sélection positive dans une demi-douzaine de gènes impliqués dans la détermination de la couleur de la peau, des cheveux et des yeux chez les populations non africaines. Quand les hommes ont quitté leurs habitats tropicaux, ils ont été moins exposés au rayonnement ultraviolet du Soleil. Or le corps humain a besoin de ce rayonnement pour synthétiser la vitamine D, nutriment nécessaire à l'absorption du calcium. Sous les tropiques, le rayonnement ultraviolet est assez intense pour pénétrer une peau très pigmentée et activer la synthèse de cette vitamine. Ce n'est pas le cas sous les climats tempérés. Là, le besoin de quantités suffisantes de vitamine D aurait sélectionné les individus à couleur de peau plus claire (voir la figure 2).

Des signaux de sélection sont aussi visibles dans divers gènes conférant une résistance à des maladies infectieuses. Par exemple, Pardis Sabeti et ses collègues de l'Université Harvard ont découvert en 2007 une mutation dans le gène *LARGE*, qui s'est récemment répandue à une fréquence élevée chez les Yorubas du Nigeria. Cette variation serait une adaptation à l'émergence récente de la fièvre de Lassa dans cette région.

Une évolution plus lente que prévu

Ces exemples et d'autres illustrent une sélection naturelle positive agissant rapidement. Mais pour la plupart des signaux de sélection, nous ignorons quelles cir-

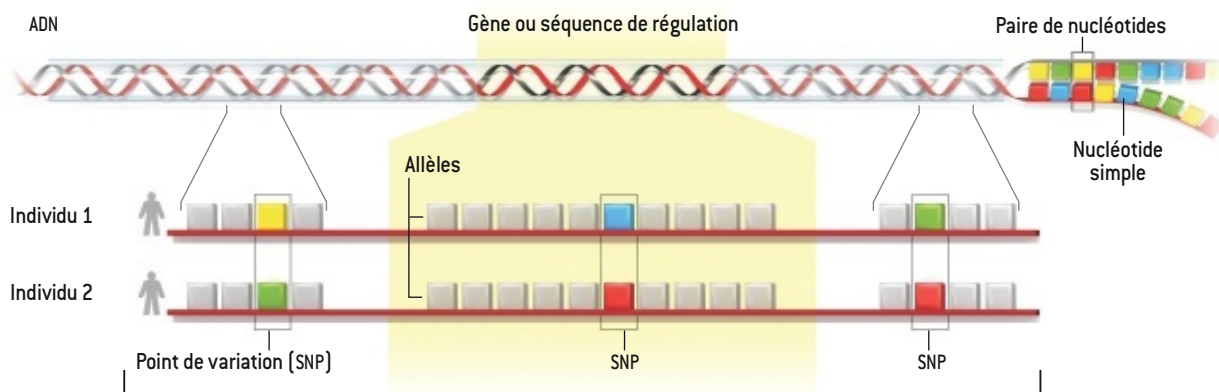
constances ont fait se propager l'allèle sélectionné, et quel effet exerce cet allèle. Jusque récemment, nous pensions que ces signaux candidats étaient les témoins de balayages sélectifs qui se seraient produits très rapidement ces 15 000 dernières années dans plusieurs populations humaines. Mais nous avons découvert que la plupart de ces signaux ne résultent pas d'une adaptation récente et rapide à l'environnement local.

Avec des chercheurs de l'Université Stanford, nous avons étudié un énorme ensemble de données SNP issues de quelque 1 000 individus de différents pays. En examinant les répartitions géographiques des allèles sélectionnés, nous avons découvert que les signaux, c'est-à-dire les balayages sélectifs, les plus prononcés

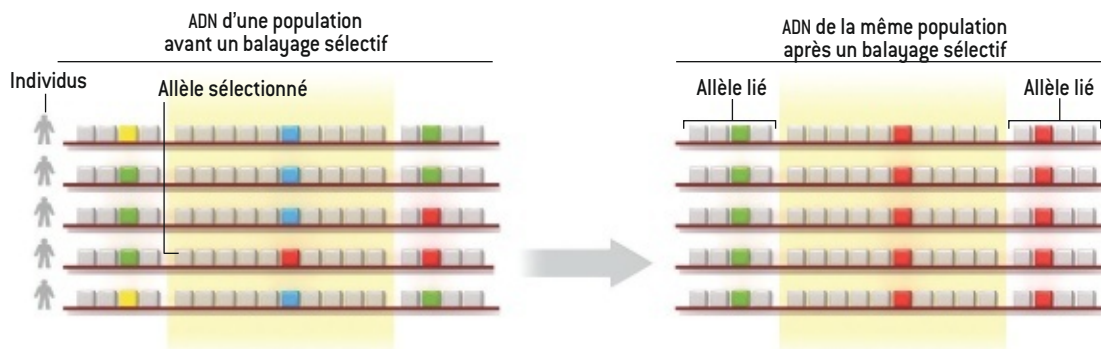
DES SIGNAUX DE SÉLECTION

Les scientifiques peuvent savoir que la sélection naturelle a agi sur une région de l'ADN s'ils observent peu de variations dans cette région d'un individu à l'autre. Voyons pourquoi. Les génomes de deux individus quelconques ne diffèrent que par une paire de nucléotides de l'ADN sur 1 000. Ces points de différence sont nommés polymorphismes nucléotidiques simples (SNP). Les versions alternatives de chaque SNP sont des allèles. Quand un allèle améliore le succès reproductif d'un individu, il se répand dans la population : on dit qu'il fait l'objet d'une sélection

positive puisque les individus qui en sont porteurs se reproduisent davantage que les autres. En même temps, comme la portion de chromosome qui le contient est échangée entre chromosomes d'une même paire, lors de la formation des cellules sexuelles et à la fécondation, les allèles voisins voyagent en compagnie de l'allèle sélectionné et deviennent également plus fréquents dans cette population. Il en résulte une diminution de la variation dans cette partie du génome au sein de la population, un phénomène nommé balayage sélectif.



Quand la sélection naturelle fixe un SNP dans le génome, les allèles voisins se déplacent avec lui en bloc vers la génération suivante.



Emily Cooper

DES DÉCOUVERTES SURPRENANTES ISSUES DES ÉTUDES DE POPULATION

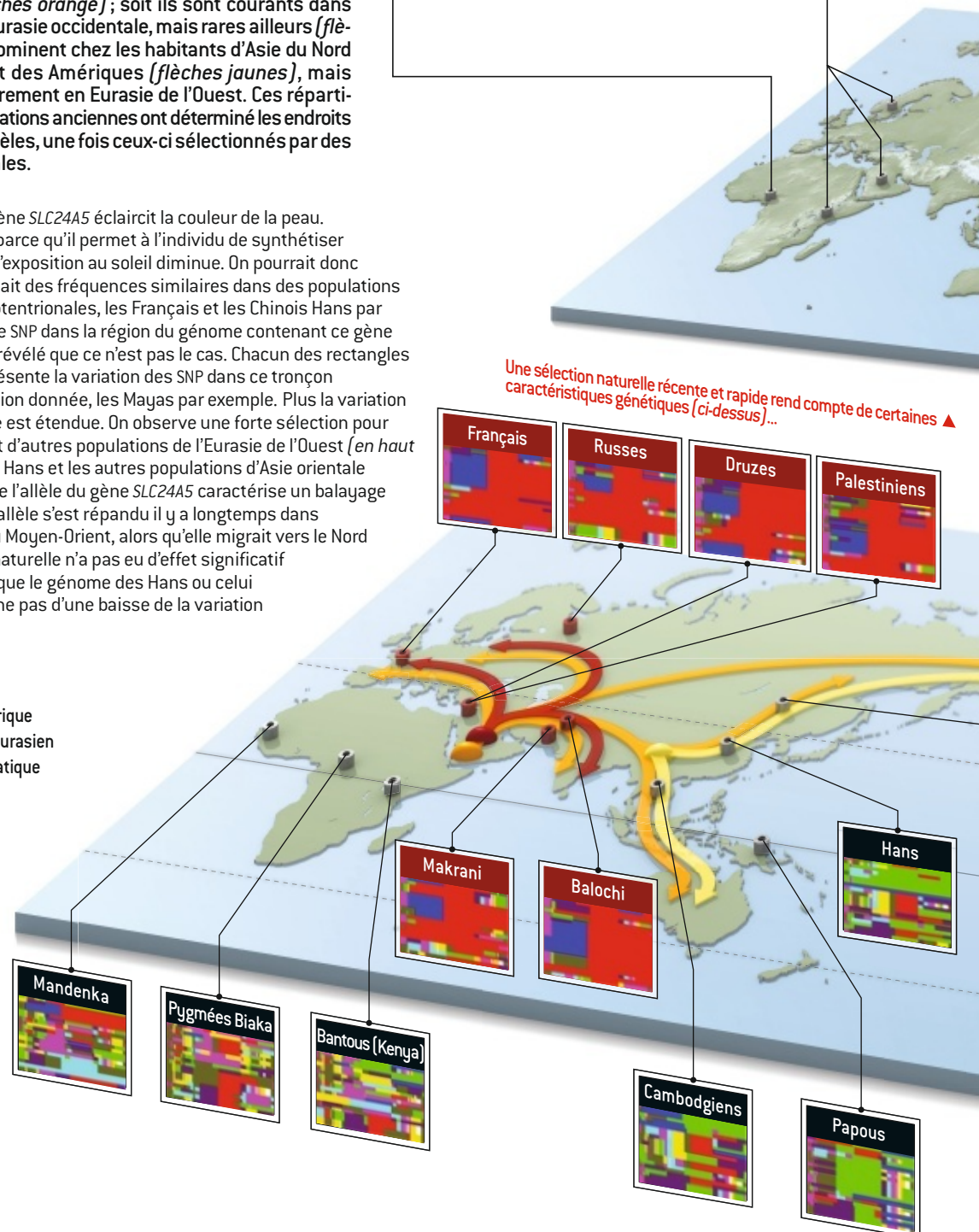
Les chercheurs ont identifié quelques variations génétiques avantageuses qui se sont répandues à une fréquence élevée parce qu'elles ont été sélectionnées rapidement par des pressions environnementales locales s'exerçant sur des individus (*voir la carte en haut*). Cependant, une analyse récente de plusieurs centaines de signaux génétiques apparents de la sélection naturelle, tels les balayages sélectifs, suggère que la plupart des variations génétiques ne représentent pas des adaptations récentes. La plupart des allèles sélectionnés détectés ont une répartition géographique parmi trois (*voir la carte en bas*) : soit ils se sont répandus à haute fréquence dans toutes les populations, sauf en Afrique (*flèches orange*) ; soit ils sont courants dans les populations de toute l'Eurasie occidentale, mais rares ailleurs (*flèches rouges*) ; soit ils prédominent chez les habitants d'Asie du Nord et de l'Est, de l'Océanie et des Amériques (*flèches jaunes*), mais n'apparaissent que très rarement en Eurasie de l'Ouest. Ces répartitions suggèrent que les migrations anciennes ont déterminé les endroits où se sont répandus ces allèles, une fois ceux-ci sélectionnés par des pressions environnementales.

Un exemple : un variant du gène *SLC24A5* éclaire la couleur de la peau. Ce variant a été sélectionné parce qu'il permet à l'individu de synthétiser assez de vitamine D lorsque l'exposition au soleil diminue. On pourrait donc s'attendre à ce que cet allèle ait des fréquences similaires dans des populations vivant sous des latitudes septentrionales, les Français et les Chinois Hans par exemple. Mais la recherche de SNP dans la région du génome contenant ce gène dans diverses populations a révélé que ce n'est pas le cas. Chacun des rectangles multicolores (*ci-contre*) représente la variation des SNP dans ce tronçon du génome dans une population donnée, les Mayas par exemple. Plus la variation est faible, plus la partie rouge est étendue. On observe une forte sélection pour cet allèle chez les Français et d'autres populations de l'Eurasie de l'Ouest (*en haut à gauche*), mais pas chez les Hans et les autres populations d'Asie orientale (*à droite*). Cette répartition de l'allèle du gène *SLC24A5* caractérise un balayage spécifique ouest-eurasien : l'allèle s'est répandu il y a longtemps dans une population ancestrale au Moyen-Orient, alors qu'elle migrerait vers le Nord et vers l'Ouest. La sélection naturelle n'a pas eu d'effet significatif sur ce gène depuis lors, puisque le génome des Hans ou celui des Cambodgiens ne témoigne pas d'une baisse de la variation dans la région de ce SNP.

- Balayage sélectif hors Afrique
- Balayage sélectif ouest-eurasien
- Balayage sélectif est-asiatique

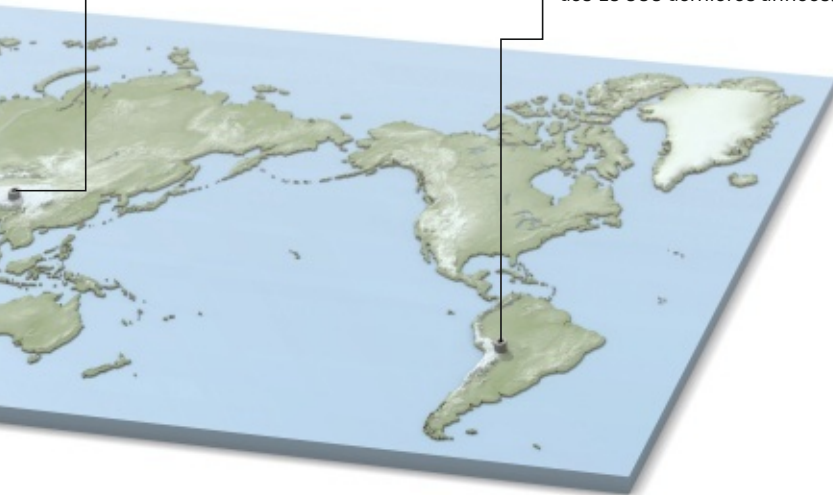
Le gène *LARGE* participe à la réaction du corps contre la fièvre de Lassa. Il a subi récemment une forte sélection naturelle dans une population du Nigeria, où le virus de cette maladie est endémique.

Le gène de la lactase, l'enzyme qui dégrade le sucre du lait, a été rapidement sélectionné parmi les populations élevant des vaches laitières en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique de l'Est ces 5 000 à 10 000 dernières années.

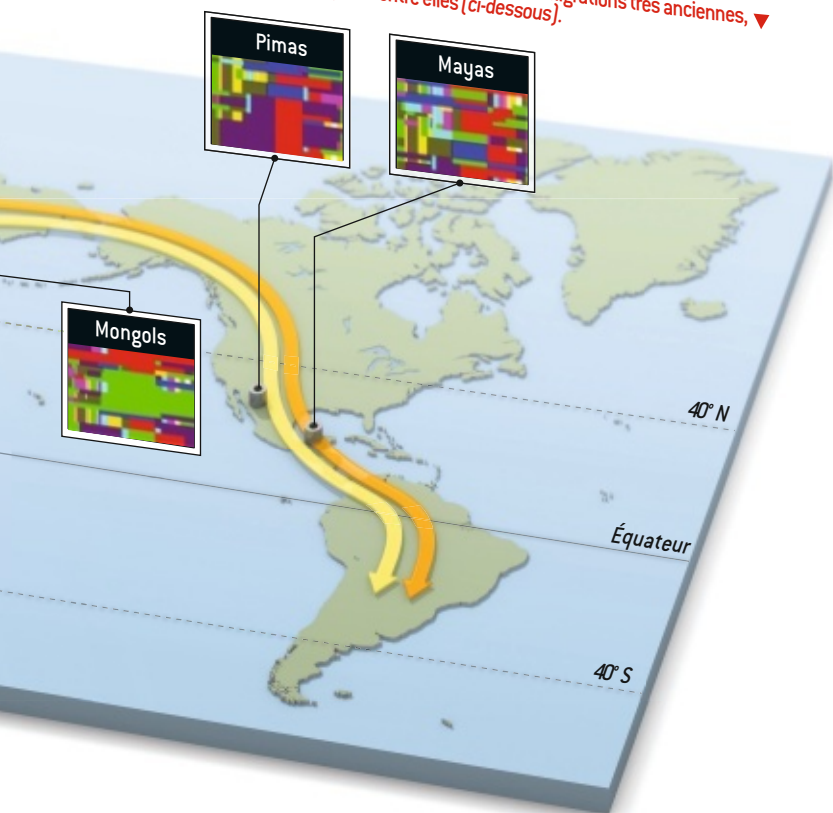


Un variant rare du gène du facteur 2-alpha inductible par l'hypoxie (*HIF-2*) s'est répandu avec une fréquence élevée chez les Tibétains depuis 3 000 ans. Il a permis, en ajustant la production de globules rouges, d'atténuer les effets de la raréfaction de l'oxygène aux altitudes élevées, atteignant les 4 200 mètres.

Chez les femmes qui habitent dans l'Altiplano bolivien, qui culmine à environ 3 700 mètres au-dessus du niveau de la mer, l'artère utérine subit une croissance accélérée durant la grossesse, comparée à la croissance observée chez les femmes vivant à des altitudes moins élevées – une adaptation qui s'est mise en place au cours des 10 000 dernières années.



mais... une sélection lente, associée à des migrations très anciennes, explique la plupart d'entre elles (ci-dessous). ▼



avaient tendance à entrer dans un seul «schéma géographique» parmi trois (voir l'encadré ci-contre).

Dans des balayages sélectifs dits «hors d'Afrique», l'allèle favorisé et des allèles auto-stoppeurs sont présents à une fréquence élevée dans toutes les populations non africaines. Cela suggère que cet allèle adaptatif a commencé à se répandre peu de temps après que les hommes ont quitté l'Afrique, mais pendant qu'ils étaient confinés au Moyen-Orient – donc il y a peut-être environ 60 000 ans – et qu'il a été par la suite disséminé tout autour du globe, quand les hommes ont migré vers les régions septentrionales et orientales.

Deux autres configurations géographiques sont plus restreintes : dans l'une, un allèle favorisé apparaît avec une fréquence élevée dans toutes les populations de l'Europe, du Moyen-Orient et de l'Asie centrale et du Sud, mais pas ailleurs ; dans l'autre, l'allèle favorisé est le plus courant chez les Asiatiques de l'Est, ainsi que chez les Indiens d'Amérique, les Mélanésiens et les Papous. Ces répartitions caractérisent probablement des allèles qui ont commencé à se répandre après que les Eurasiens de l'Ouest et les Asiatiques de l'Est ont pris des routes différentes. On ignore quand cela s'est produit, sans doute il y a 20 000 à 30 000 ans.

Un allèle dispersé par les migrations

Ces différents balayages sélectifs révèlent que les anciens mouvements de population ont fortement influé sur les répartitions des allèles favorisés à travers le globe. La sélection naturelle a ensuite peu joué pour ajuster ces répartitions aux pressions environnementales modernes.

Par exemple, l'un des acteurs les plus importants de la pigmentation est le gène *SLC24A5*, identifié en 2005 chez le poisson zèbre. Un variant de ce gène constitue une adaptation à une faible exposition aux ultraviolets. On pourrait donc s'attendre à ce que sa fréquence augmente avec la latitude et soit similaire chez les individus vivant en Asie du Nord et en Europe du Nord. En réalité, nous observons une variation propre à l'Eurasie occidentale : le variant du gène et l'ADN «auto-stoppeur» qui se propage avec lui sont fréquents du Pakistan jusqu'à la France, mais pour l'essentiel absents en Asie de l'Est, y compris sous les latitudes septentrionales.

G. Coop et al., The role of geography in human adaptation, *PLoS Genetics*, vol. 5, juin 2009

L'AUTEUR



Jonathan PRITCHARD est professeur de génétique humaine à l'Université de Chicago et chercheur à l'Institut médical Howard Hughes, aux États-Unis.

Cette répartition indique que le variant «peau claire» du gène *SLC24A5* est apparu dans la population ancestrale des Eurasiens occidentaux après qu'ils se sont séparés des ancêtres des Est-Asiatiques. Les Eurasiens l'ont ensuite disséminé dans leur région. Ainsi, la sélection naturelle a augmenté la fréquence de l'allèle du gène *SLC24A5*, mais c'est l'histoire de la population qui a déterminé quelles populations ont ou non cet allèle aujourd'hui.

Une autre configuration curieuse a été remarquée. La plupart des allèles dont la fréquence diffère beaucoup d'une population à l'autre – par exemple, ceux qui apparaissent chez presque tous les Asiatiques, mais pas chez les Africains – ne sont pas associés à des variations neutres, les signaux d'auto-stop que l'on s'attendrait à observer si la sélection naturelle avait rapidement augmenté la fréquence de ces allèles. Cela signifie que ces derniers se sont pro-

pagés peu à peu au cours des 60 000 ans qui ont suivi le départ d'Afrique.

À la lumière de ces observations, nous pensons que les balayages sélectifs classiques, dans lesquels la sélection naturelle entraîne rapidement la fixation d'une nouvelle mutation avantageuse, sont apparus assez rarement depuis le début de la dispersion d'*Homo sapiens* à travers le monde. En général, la sélection agit peu sur les allèles individuels, elle les favorise lentement. En conséquence, la plupart des allèles subissant une pression de sélection n'atteignent une fréquence élevée que si cette pression persiste des dizaines de milliers d'années.

Nos conclusions peuvent sembler paradoxales : s'il faut 50 000 ans, et non pas 5 000, pour qu'un allèle avantageux se répande dans une population, comment les hommes ont-ils réussi à s'adapter à de nouvelles conditions environnementales ?

Évolution humaine et maladies infectieuses

L'exposition des populations humaines aux différents pathogènes, donc aux maladies infectieuses, a été un facteur de sélection majeur dans l'évolution de l'homme. La réponse de l'organisme à une infection résulte de plusieurs facteurs. Ces derniers incluent la souche de l'agent infectieux, mais aussi l'historique infectieux de l'hôte, son patrimoine génétique et, probablement, sa population d'origine, qui a dû s'adapter au fil de diverses épidémies meurtrières.

La plupart des caractères dépendent de plusieurs gènes. Mais les adaptations génétiques les mieux comprises restent celles où n'intervient qu'un seul gène. De nombreuses études ont ainsi mis en évidence l'action de la sélection sur des gènes humains impliqués dans l'immunité ou dans les relations hôte-pathogène (par exemple les gènes *G6PD*, *CCR5*, *Duffy*, etc.). L'un des exemples les plus connus porte sur la mutation qui conduit à une forme anormale, notée HbS, de l'hémoglobine.

L'état homozygote (où les deux allèles du gène sont identiques et portent la mutation) de

HbS est associé à la drépanocytose, ou anémie falciforme, une maladie grave. Les individus porteurs de la mutation HbS dans l'état hétérozygote (où un seul allèle est muté) n'en sont pas atteints et sont résistants au paludisme dû au parasite *Plasmodium falciparum*. Ainsi, malgré ses effets néfastes dans l'état homozygote, la mutation est fréquente en Afrique, car elle a conféré un avantage évolutif : une résistance au paludisme.

Des études plus récentes ont montré que la pression de sélection exercée par le paludisme a été si vigoureuse qu'elle a joué sur un autre gène à différentes reprises au cours de notre histoire. En effet, deux mutations différentes du gène *G6PD* protègent du paludisme ; la version africaine de la mutation protège contre le paludisme dû à *Plasmodium falciparum*, tandis que la version trouvée en Asie du Sud-Est protège contre la forme due à *Plasmodium vivax*. Les deux mutations ont été sélectionnées parallèlement dans différentes régions du monde, et les études génétiques indiquent que

cela a commencé avec les débuts de l'agriculture.

Cet exemple conforte une fois de plus l'hypothèse que la transition vers l'agriculture s'est accompagnée d'une exposition accrue aux maladies infectieuses et qu'elle a instauré de nouvelles relations hôte-pathogènes. En effet, la taille des populations humaines a augmenté avec l'agriculture, un facteur bénéfique pour la virulence et la propagation de certains microbes. Et les hommes, devenus sédentaires, ont commencé à cohabiter avec des animaux, ce qui a favorisé la propagation de pathogènes entre espèces. À l'ère où le séquençage du génome humain à l'échelle des populations humaines devient une réalité, il est possible d'identifier des gènes (seuls ou en combinaison) de la réaction immunitaire ayant été modifiés par la sélection naturelle. Cela devrait apporter de nouvelles connaissances sur les processus immunologiques dirigés contre les pathogènes.

Lluís Quintana-Murci

Directeur de recherche, Institut Pasteur-CNRS, Paris

Une pression répartie sur des dizaines de gènes

La réponse repose sur l'idée suivante : la plupart des caractères dépendent de plusieurs gènes et non d'un seul. Si les adaptations les mieux comprises résultent de changements dans un seul gène, la plupart sont sans doute polygéniques : elles proviennent de variants de centaines de gènes dont chacun a un effet modéré. On a ainsi identifié plus de 50 gènes ayant une influence sur la taille humaine, et il en reste beaucoup à découvrir. Chaque allèle fait augmenter la taille moyenne de trois à cinq millimètres seulement, comparé à l'autre forme possible du gène.

Chez les populations de Pygmées vivant dans la forêt humide en Afrique, dans le Sud-Est asiatique et en Amérique du Sud, une petite taille est une adaptation aux faibles ressources alimentaires disponibles. La sélection naturelle peut opérer en grande partie en modifiant un peu les fréquences alléliques de certains gènes parmi des centaines possibles. Si la version «taille petite» de chaque gène impliqué dans la taille devient plus fréquente de dix pour cent seulement, alors la plupart des individus de la population auraient rapidement plus d'allèles «taille petite», et la population dans son ensemble serait de plus petite taille.

Même si le caractère d'ensemble est soumis à une forte sélection, la pression de sélection



2. LES DIFFÉRENTES POPULATIONS HUMAINES se distinguent notamment par la couleur de la peau. La répartition des gènes conférant une peau claire résulte en partie d'une adaptation à la faible exposition aux rayons ultraviolets du soleil, dans les latitudes élevées.

tion sur chaque gène impliqué dans la taille est faible. Comme la sélection agissant sur tout gène individuel est faible, les adaptations polygéniques ne se présentent pas comme un signal classique de sélection dans les études du génome. Ainsi, il est possible que les génomes humains aient subi récemment plus de changements adaptatifs que ne peuvent en identifier les scientifiques en recherchant des signes de balayage sélectif.

L'homme évolue toujours

Il est difficile d'observer la sélection naturelle en train de modeler les populations actuelles. Cependant, les quelques variants de gènes qui procurent une certaine protection contre des maladies infectieuses y seraient soumis, car les individus qui en sont dotés ont plus de chances de survivre et d'avoir une descendance que ceux qui en sont dépourvus.

Ainsi, un variant génétique qui protège de la forme à *Plasmodium vivax* du paludisme est devenu omniprésent en Afrique subsaharienne. De même, des mutations atténuant l'infection par le VIH, le virus du sida, pourraient se répandre en quelques centaines d'années dans toute l'Afrique subsaharienne si ce virus devait persister. Toutefois, comme le VIH évolue plus vite que l'homme, nous en viendrons plus probablement à bout grâce à la technologie, par exemple sous la forme d'un vaccin.

Dans les pays industrialisés, les pressions de sélection les plus fortes agiraient sur les gènes qui modifient le nombre d'enfants auquel on peut donner naissance. En 2009, Stephen Stearns et ses collègues de l'Université Yale ont identifié six caractères morphologiques et physiologiques qui, chez les femmes, sont associés à un nombre d'enfants plus élevé. Les femmes sont légèrement plus petites et plus corpulentes que la moyenne et sont ménopausées plus tard.

En conséquence, si l'environnement reste stable, ces caractères devraient se répandre sous l'action de la sélection naturelle : l'âge moyen à la ménopause augmenterait alors d'environ un an dans les dix prochaines générations, soit 200 ans. Il est aussi plausible que les variations génétiques influençant le comportement sexuel, voire l'utilisation de contraceptifs, soient soumises à la sélection, bien que l'on ignore jusqu'à quel point les gènes changent de tels comportements complexes.

Cependant, les changements adaptatifs majeurs nécessitent des conditions stables pendant des millénaires, et évoluent bien plus lentement que la vitesse à laquelle nous modifions notre culture, notre technologie et notre environnement. Dans 5000 ans, le milieu de l'homme sera sans aucun doute différent. En revanche, en l'absence d'ingénierie génomique à grande échelle, les individus seront probablement, pour l'essentiel, toujours les mêmes. ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

P. C. Sabeti *et al.*, **Positive natural selection in the human lineage**, *Science*, vol. 312, pp. 1614-1620, 2006.

S. A. Tishkoff *et al.*, **Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe**, *Nature Genetics*, vol. 39, pp. 31-40, 2007.

G. Coop *et al.*, **The role of geography in human adaptation**, *PLoS Genetics*, vol. 5, e1000500, 2009.

X. Yi *et al.*, **Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude**, *Science*, vol. 329, pp. 75-78, 2010.

S. C. Stearns *et al.*, **Measuring selection in contemporary human populations**, *Nature Rev. Genet.*, vol. 11, pp. 611-622, 2010.

Robotique

La guerre des machines

L'arrivée des robots sur les champs de bataille bouleverse la pratique de la guerre. Comme l'avènement des armes nucléaires, elle suscite aussi des questions d'ordre politique, juridique ou éthique.

Peter Singer

