

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 élevées 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 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.

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-