

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-

pourquoi beaucoup de généticiens, dont ceux de mon équipe à Chicago, ont choisi de rechercher des signes passés de la sélection naturelle dans le génome de différentes populations actuelles. Pour ce faire, ils ont passé au crible les variations génétiques d'un grand nombre de personnes d'une même population, afin d'y trouver les séquences d'ADN comprenant peu de SNP différents.

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-