

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 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-

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-

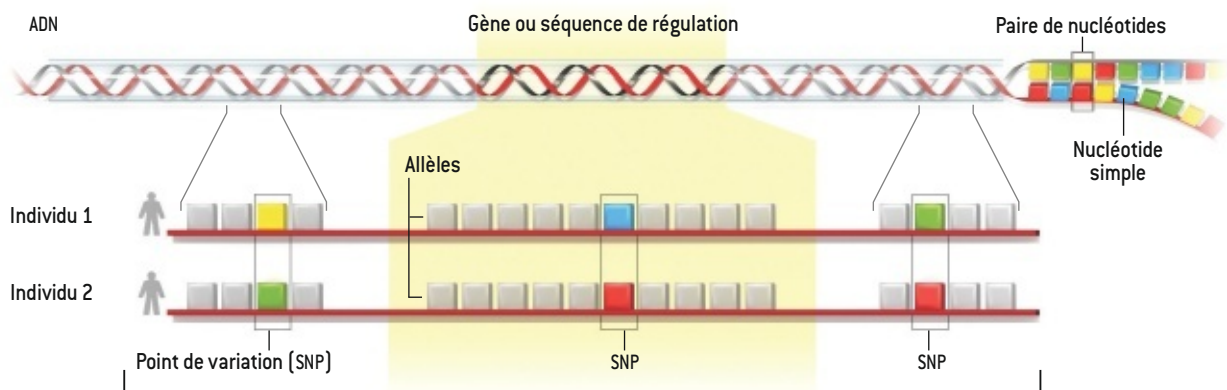
constances ont fait se propager l'allèle sélectionné, et quel effet exerce cet allèle. Jusque récemment, nous pensions que ces signaux candidats étaient les témoins de balayages sélectifs qui se seraient produits très rapidement ces 15 000 dernières années dans plusieurs populations humaines. Mais nous 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

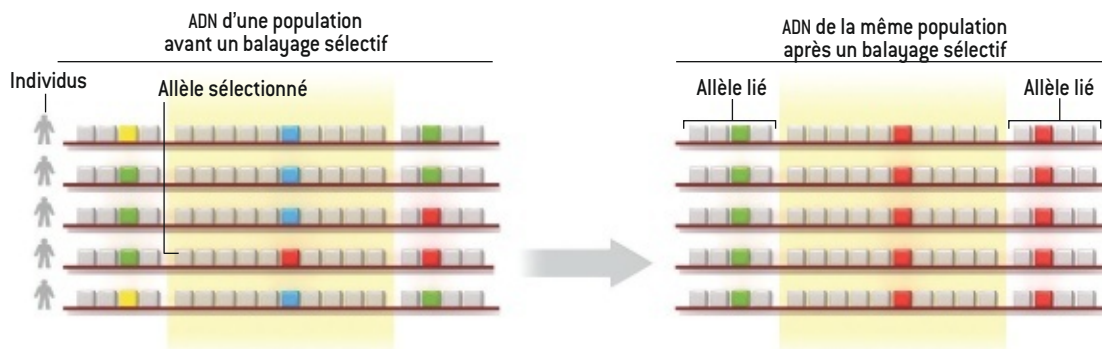
DES SIGNAUX DE SÉLECTION

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