

DES DÉCOUVERTES SURPRENANTES ISSUES DES ÉTUDES DE POPULATION

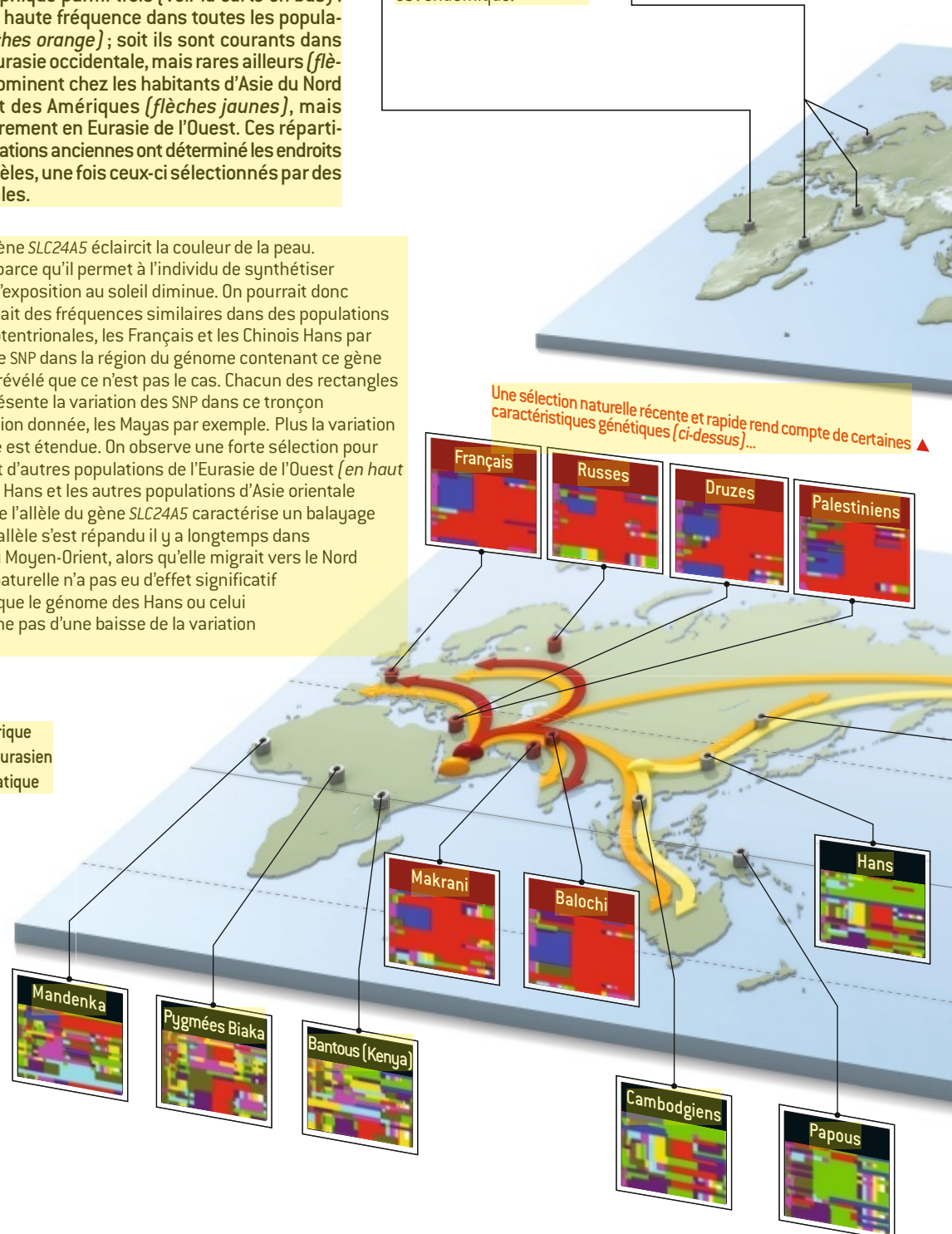
Les chercheurs ont identifié quelques variations génétiques avantageuses qui se sont répandues à une fréquence élevée parce qu'elles ont été sélectionnées rapidement par des pressions environnementales locales s'exerçant sur des individus (*voir la carte en haut*). Cependant, une analyse récente de plusieurs 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

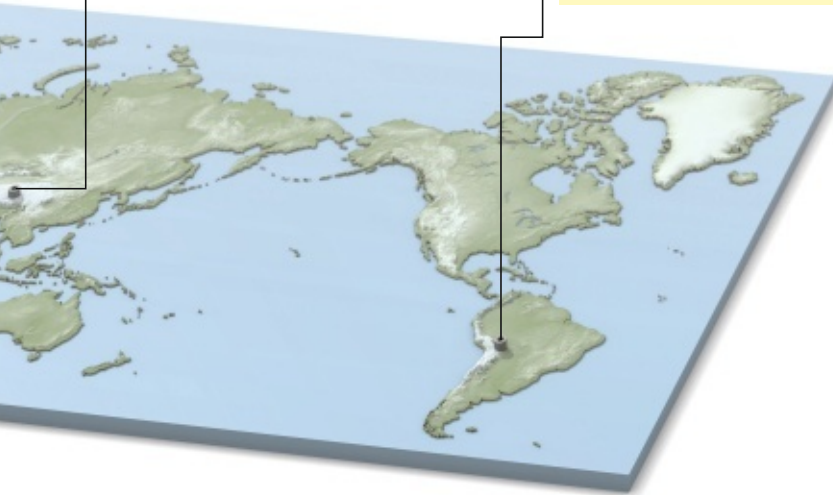
Le gène *LARGE* participe à la réaction du corps contre la fièvre de Lassa. Il a subi récemment une forte sélection naturelle dans une population du Nigeria, où le virus de cette maladie est endémique.

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.

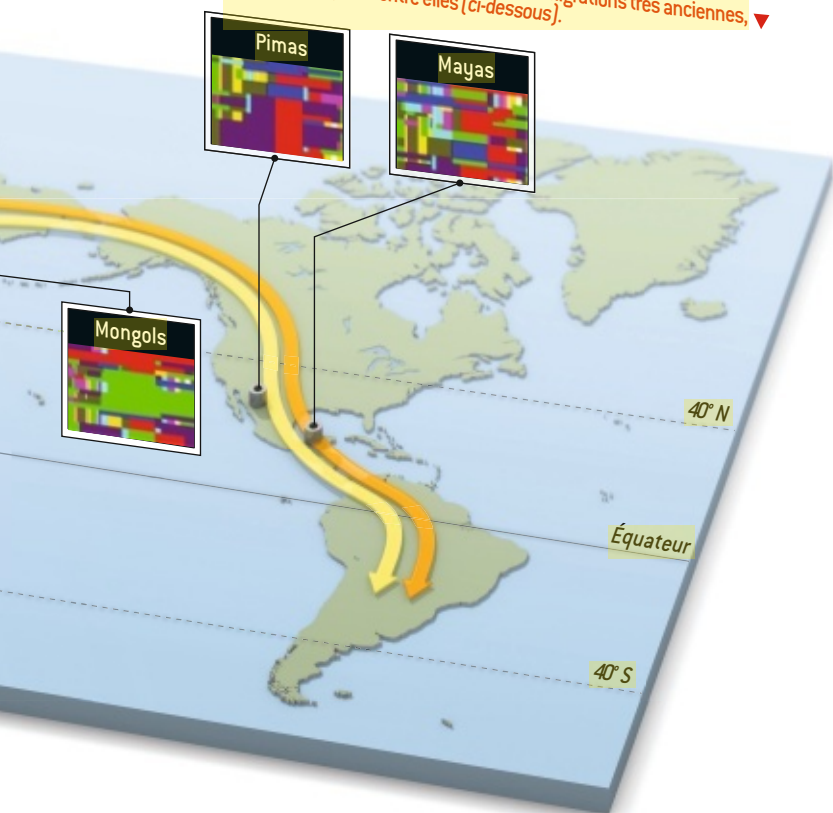


Un variant rare du gène du facteur 2-alpha inductible par l'hypoxie (HIF-2) s'est répandu avec une fréquence élevée chez les Tibétains depuis 3 000 ans. Il a permis, en ajustant la production de globules rouges, d'atténuer les effets de la raréfaction de l'oxygène aux altitudes élevées, atteignant les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