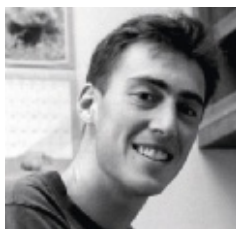


## L'AUTEUR



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*, *CCRS*, *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