

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



2. LES DIFFÉRENTES POPULATIONS HUMAINES se distinguent notamment par la couleur de la peau. La répartition des gènes conférant une peau claire résulte en partie d'une adaptation à la faible exposition aux rayons ultraviolets du soleil, dans les latitudes élevées.

tion sur chaque gène impliqué dans la taille est faible. Comme la sélection agissant sur tout gène individuel est faible, les adaptations polygéniques ne se présentent pas comme un signal classique de sélection dans les études du génome. Ainsi, il est possible que les génomes humains aient subi récemment plus de changements adaptatifs que ne peuvent en identifier les scientifiques en recherchant des signes de balayage sélectif.

L'homme évolue toujours

Il est difficile d'observer la sélection naturelle en train de modeler les populations actuelles. Cependant, les quelques variants de gènes qui procurent une certaine protection contre des maladies infectieuses y seraient soumis, car les individus qui en sont dotés ont plus de chances de survivre et d'avoir une descendance que ceux qui en sont dépourvus.

Ainsi, un variant génétique qui protège de la forme à *Plasmodium vivax* du paludisme est devenu omniprésent en Afrique subsaharienne. De même, des mutations atténuant l'infection par le VIH, le virus du sida, pourraient se répandre en quelques centaines d'années dans toute l'Afrique subsaharienne si ce virus devait persister. Toutefois, comme le VIH évolue plus vite que l'homme, nous en viendrons plus probablement à bout grâce à la technologie, par exemple sous la forme d'un vaccin.

Dans les pays industrialisés, les pressions de sélection les plus fortes agiraient sur les gènes qui modifient le nombre d'enfants auquel on peut donner naissance. En 2009, Stephen Stearns et ses collègues de l'Université Yale ont identifié six caractères morphologiques et physiologiques qui, chez les femmes, sont associés à un nombre d'enfants plus élevé. Les femmes sont légèrement plus petites et plus corpulentes que la moyenne et sont ménopausées plus tard.

En conséquence, si l'environnement reste stable, ces caractères devraient se répandre sous l'action de la sélection naturelle : l'âge moyen à la ménopause augmenterait alors d'environ un an dans les dix prochaines générations, soit 200 ans. Il est aussi plausible que les variations génétiques influençant le comportement sexuel, voire l'utilisation de contraceptifs, soient soumises à la sélection, bien que l'on ignore jusqu'à quel point les gènes changent de tels comportements complexes.

Cependant, les changements adaptatifs majeurs nécessitent des conditions stables pendant des millénaires, et évoluent bien plus lentement que la vitesse à laquelle nous modifions notre culture, notre technologie et notre environnement. Dans 5000 ans, le milieu de l'homme sera sans aucun doute différent. En revanche, en l'absence d'ingénierie génomique à grande échelle, les individus seront probablement, pour l'essentiel, toujours les mêmes. ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

P. C. Sabeti *et al.*, Positive natural selection in the human lineage, *Science*, vol. 312, pp. 1614-1620, 2006.

S. A. Tishkoff *et al.*, Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe, *Nature Genetics*, vol. 39, pp. 31-40, 2007.

G. Coop *et al.*, The role of geography in human adaptation, *PLoS Genetics*, vol. 5, e1000500, 2009.

X. Yi *et al.*, Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude, *Science*, vol. 329, pp. 75-78, 2010.

S. C. Stearns *et al.*, Measuring selection in contemporary human populations, *Nature Rev. Genet.*, vol. 11, pp. 611-622, 2010.