

QUAND LA GÉNÉTIQUE ÉCLAIRE L'HISTOIRE DE L'HUMANITÉ

Comment la diversité génétique des populations humaines permet-elle de comprendre l'histoire démographique et adaptative de notre espèce et les différences actuelles face aux maladies infectieuses ? Réponse de **Luis Quintana-Murci**, au cœur d'une révolution scientifique.

Presque vingt ans après le séquençage du génome humain, l'arrivée de nouvelles technologies génomiques telles que le séquençage de nouvelle génération a permis des études comparatives au niveau de l'ensemble du génome entre des populations de différentes origines géographiques et ethniques à une échelle sans précédent. Ces études ont fourni des connaissances inestimables pour l'interprétation clinique des variants génétiques identifiés sur des patients et pour la compréhension de l'architecture génétique de traits complexes (morphologiques et physiologiques).

GÉNÉTIQUE

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, les académiciens nouvellement élus fin 2019 présentent un éclairage sur leur discipline et ses enjeux scientifiques, éthiques, politiques et sociétaux, à travers leur expérience personnelle.

Elles permettent également de mieux comprendre l'histoire démographique (changements de taille de populations et migrations) et adaptative (adaptation génétique à l'environnement) de notre espèce, Homo sapiens, ainsi que le métissage avec les hominines archaïques Neandertal ou Denisova, et le rôle de la sélection naturelle sur le génome humain. Car nous, hommes et femmes modernes, ne sommes pas autre chose que les héritiers de notre histoire. Nous sommes les descendants des premiers hommes qui ont quitté l'Afrique et ont survécu aux maladies comme la peste noire ou la grippe espagnole. L'étude de notre diversité génétique actuelle nous permet de

mieux comprendre qui nous sommes, en tout cas d'un point de vue biologique, et d'explorer le lien entre diversité génétique, mode de vie et maladies actuelles.

La caractérisation génétique d'un grand nombre de populations humaines a montré que les populations africaines sont celles qui possèdent le niveau de diversité génétique le plus élevé et que la diversité des non-Africains constitue simplement une sous-branche de la diversité observée en Afrique. Cela permet de conclure que l'homme moderne est d'origine africaine et récente, remontant à environ 200 000 ans.

Des études génomiques renseignent également sur l'époque à laquelle notre espèce a quitté l'Afrique. Elles semblent indiquer que cette dispersion à partir de l'Afrique, il y a environ 40 000 à 80 000 ans, a été suivie d'une colonisation rapide de l'Asie méridionale, de l'Australie, de l'Europe et de l'Asie orientale. L'homme a même atteint des lieux plus lointains, les Amériques, il y a environ 15 000 à 35 000 ans, et les îles reculées de l'Océanie où il s'est installé il y a seulement 1 000 à 4 000 ans.

ET L'HOMME S'ADAPTE À SON ENVIRONNEMENT

Au cours de ces dernières années, l'étude de l'importance de la sélection exercée sur le génome humain par l'environnement s'est avérée cruciale dans l'identification des gènes responsables de la diversité morphologique et physiologique des populations humaines. Des études récentes ont mis en lumière la manière dont l'histoire des populations pourrait altérer



PROFIL

Professeur au Collège de France et à l'Institut Pasteur, où il dirige l'Unité de génétique évolutive humaine, membre de l'Académie des sciences, **Luis Quintana-Murci** est généticien des populations. Ses travaux sur la diversité du génome humain ont permis des découvertes cruciales pour la compréhension de l'histoire de notre espèce ainsi que notre relation avec les agents pathogènes.

l'efficacité de la sélection purificatrice, c'est-à-dire le mode par lequel la sélection élimine les variants délétères. Les populations non-africaines présentent une plus forte proportion de variantes délétères que les Africains, un modèle cohérent avec une sélection purificatrice moins efficace au sein de petites populations. De même pour les populations fondatrices, tels les Québécois, ou issues d'un goulet d'étranglement, tels les Finnois. Ces études font ressortir la nécessité de comprendre l'histoire démographique des populations humaines dans le contexte de la recherche médicale.

Lors de leurs migrations à travers le globe, les humains ont été confrontés à des conditions climatiques, nutritionnelles et pathogènes très diverses. Les approches pangénomiques ont permis d'identifier plusieurs centaines de régions génomiques candidates à la sélection positive (celle qui sélectionne les variants avantageux), et ainsi potentiellement impliquées

« La caractérisation génétique d'un grand nombre de populations a montré que les Africains possèdent le niveau de diversité génétique le plus élevé et que la diversité des non-Africains constitue simplement une sous-branche de la diversité observée en Afrique. »

dans l'adaptation de l'homme à son environnement. Parmi les cas iconiques de sélection positive figurent les gènes jouant sur le métabolisme et l'adaptation aux ressources nutritionnelles, comme la capacité à digérer le lait à l'âge adulte, les gènes liés aux variations de pigmentation de la peau et à l'adaptation à différents types d'habitats (de la forêt équatoriale à la vie en altitude) ainsi que... les gènes impliqués dans la réponse immunitaire !

RENCONTRE DE DARWIN ET PASTEUR : SÉLECTION NATURELLE ET IMMUNITÉ

Les fonctions de défense contre les agents infectieux sont parmi celles qui sont le plus fréquemment sujettes à la sélection naturelle. Les études génomiques montrent que les agents pathogènes sont les premiers moteurs de l'adaptation locale des populations humaines à leur environnement. En déterminant la forme et l'intensité de la sélection agissant sur les gènes de l'immunité, nous pouvons déterminer la pertinence biologique de ces gènes *in natura*. En effet, la façon dont la sélection naturelle a agi sur notre système immunitaire a été un des axes majeurs de la recherche de notre laboratoire « Génétique évolutive humaine » à l'Institut Pasteur au cours des quinze dernières années.

Une des études que nous avons menées a montré, par exemple, que les gènes de l'immunité innée – la première ligne de défense contre les pathogènes – ont évolué sous une plus forte sélection purificatrice que le reste du génome. Nos résultats viennent étayer l'hypothèse que les gènes sous fortes contraintes sélectives jouent un rôle biologique majeur dans la survie de l'hôte humain et leur variation peut conduire à des troubles sévères, tels que l'encéphalite herpétique ou les infections bactériennes pyogéniques.

Les gènes ayant connu une évolution adaptative par sélection positive montrent une variabilité fonctionnelle importante, qui a été bénéfique à des populations humaines spécifiques. Parmi les exemples les plus pertinents, citons les nombreux variants impliqués dans la résistance au paludisme chez les Africains ou encore ceux impliqués dans l'élimination spontanée du virus de l'hépatite C chez les Européens et les Asiatiques.

LE NEANDERTAL QU'IL Y A EN NOUS... ET SES AVANTAGES IMMUNITAIRES !

Grâce aux études de l'ADN fossile, nous savons aujourd'hui que notre espèce, *Homo sapiens*, est le produit d'un métissage avec d'autres formes humaines, comme les Néandertaliens. L'héritage)))

EN SAVOIR PLUS

Le site de l'Académie des sciences : www.academie-sciences.fr

« Les Eurasiens ont dans leurs génomes entre 2 et 4 % d'héritage néandertalien. Nos travaux révèlent que celui-ci concerne particulièrement les gènes de l'immunité innée, jusqu'à 65 % pour certains ! »

» de ce métissage dit « archaïque » s'observe sur les génomes des populations modernes. Les Eurasiens d'aujourd'hui ont ainsi dans leurs génomes entre 2 et 4 % d'héritage néandertalien. Nos travaux ont permis de révéler que celui-ci concernait tout particulièrement les gènes de l'immunité innée, jusqu'à 65 % pour certains ! Par ailleurs, certains gènes codant des récepteurs microbiens présentent les taux d'héritage néandertalien les plus élevés. En outre, nos travaux les plus récents ont montré que les variants régulateurs de l'expression génique, et tout particulièrement ceux associés à des réponses antivirales, sont enrichis en héritage néandertalien. Les segments néandertaliens chez l'homme moderne sont également enrichis en gènes codant des protéines interagissant avec les virus.

Ainsi, même si, probablement à cause de ses effets délétères, il y a eu une forte sélection contre cette « introgression » de matériel génétique d'autres hominines dans nos génomes, l'homme moderne semble avoir acquis – et conservé – des allèles avantageux pour son adaptation à l'environnement par ce métissage qui leur a transmis des mutations d'une importance clé pour le contrôle de la réponse immunitaire.

VERS UN FUTUR FASCINANT...

Malgré les avancées gigantesques et surprenantes de ces dernières années sur la compréhension de l'histoire démographique et adaptative de notre espèce, beaucoup de questions restent en suspens. Le séquençage d'autres échantillons d'anciens hominines et de multiples populations humaines, ainsi que le développement de méthodes statistiques pour détecter d'autres formes de sélection naturelle seront notamment cruciaux : ils permettront de mieux connaître la contribution des hominines archaïques aux traits humains et plus généralement l'histoire démographique de notre espèce, avec les parcours et les chronologies de ses grandes migrations et du métissage.

La recherche consacrée à la façon dont la sélection naturelle a ciblé certains gènes et fonctions biologiques s'est révélée un outil indispensable pour comprendre les liens entre diversité génétique, phénotypes (1) et maladies. Il s'agit maintenant de mieux comprendre les phénotypes sous-jacents, qu'ils soient bénins ou reliés à des maladies. Nous trouverons des réponses à travers des approches globales, intégrant les données de génétique des populations, d'épigénétique et de génétique épidémiologique dans des populations aux modes de vie différents (agriculteurs, chasseurs-cueilleurs, sédentaires, nomades) ou vivant dans des environnements différents (urbain, rural, forestier). Ces efforts pluridisciplinaires sont cruciaux pour éclaircir le lien entre histoire migratoire, sélection naturelle, facteurs culturels et maladies et pour mieux comprendre les mécanismes évolutifs à la base des différences actuelles en matière de prédisposition, résistance ou progression des maladies observées entre les différentes populations humaines à travers le monde. ★

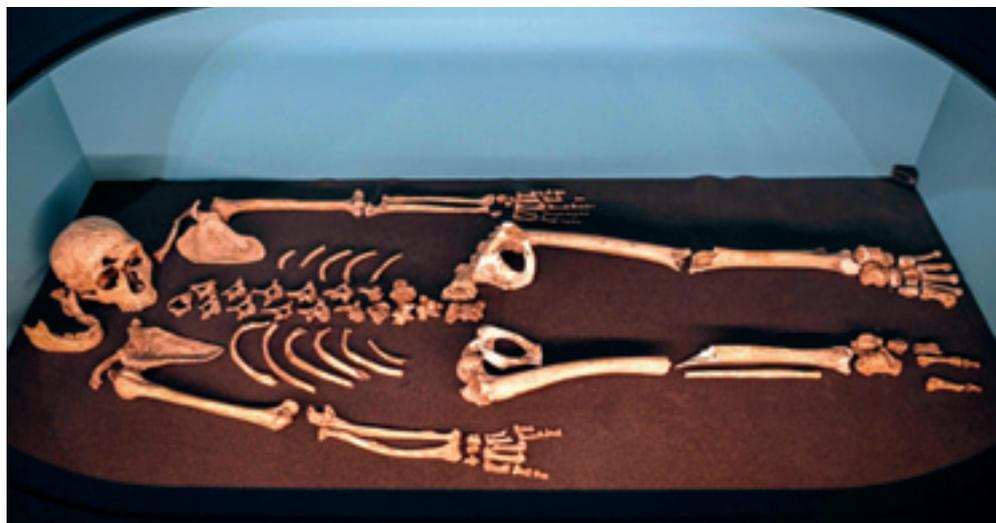
(1) Le phénotype est l'ensemble des caractères observables, apparents, d'un individu, d'un organisme dus aux facteurs héréditaires (génotype) et aux modifications apportées par le milieu environnant (définition du CNRTL).

« **La Génétique des populations. Histoire d'une découverte** », de Luca Cavalli-Sforza et Francesco Cavalli-Sforza. Odile Jacob, 2008.

« **L'Aventure de l'espèce humaine. De la génétique des populations à l'évolution culturelle** », de Luca Cavalli-Sforza. Odile Jacob, 2011.

Lluis Quintana-Murci prononcera sa leçon inaugurale au Collège de France (Paris), « **Une histoire génétique : notre diversité, notre évolution, notre adaptation** », le 6 février 2020, à 18 heures. La vidéo sera disponible sur www.college-de-france.fr

L'ADN fossile révèle qu'Homo sapiens est le « produit d'un métissage avec d'autres formes humaines », comme les Néandertaliens (dont voici un spécimen au musée de l'Homme).



AFP PHOTO / STEPHANE DE SAKUTIN