Vous avez dit paléogénomique ?

Recent advances in paleogenomics at the Musée de l'Homme

Céline Bon et Marie-Claude Marsolier-Kergoat

Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/ethnoecologie/6696>

DOI : 10.4000/ethnoecologie.6696

ISSN : 2267-2419

Éditeur

Laboratoire Éco-anthropologie

Référence électronique

Céline Bon et Marie-Claude Marsolier-Kergoat, « Vous avez dit paléogénomique ? », *Revue d'ethnoécologie* [En ligne], 19 | 2021, mis en ligne le 30 juin 2021, consulté le 18 décembre 2021. URL : <http://journals.openedition.org/ethnoecologie/6696> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/ethnoecologie.6696>

Ce document a été généré automatiquement le 18 décembre 2021.

Revue d'ethnoécologie est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Vous avez dit paléogénomique ?

Recent advances in paleogenomics at the Musée de l'Homme

Céline Bon et Marie-Claude Marsolier-Kergoat

Introduction

- 1 La paléogénomique, ou étude génomique de restes d'individus anciens, est une jeune discipline, dont on peut considérer qu'elle est née il y a moins de vingt ans avec la publication d'un article (Cooper *et al.* 2001) décrivant la séquence complète du génome mitochondrial de deux spécimens de moas, oiseaux fossiles dépourvus d'ailes, appartenant à deux espèces proches, *Emeus crassus* et *Dinornis giganteus*, et datant de quelques siècles (de 1 330 à 1 160 ans et de 700 à 520 ans, respectivement). Depuis, les analyses paléogénomiques se sont multipliées, sur des spécimens toujours plus anciens. Nous expliquerons les informations que peuvent apporter ces analyses, tant sur le plan de l'évolution des espèces que pour la compréhension de sites archéologiques, puis nous décrirons quelques études, soit déjà publiées et auxquelles nous avons contribué, soit qui sont en cours de réalisation au Musée de l'Homme.
- 2 Quelques rappels au sujet de l'ADN permettent de mieux comprendre la richesse de l'information contenue dans les séquences. L'ADN, ou acide désoxyribonucléique, est le support de l'information génétique de toutes les cellules. Les chromosomes sont des fragments d'ADN, linéaires ou circulaires. Ces molécules sont constituées de deux brins antiparallèles enroulés l'un autour de l'autre qui forment une double hélice. Chacun des brins de l'ADN est un polymère linéaire dont les monomères, ou nucléotides, se différencient par leur base nucléique, qui peut être une adénine (A), une cytosine (C), une guanine (G) ou une thymine (T). L'information des deux brins d'ADN est redondante, car les bases nucléiques des deux brins se correspondent de façon stricte : un A sur un brin est toujours associé en vis-à-vis à un T sur l'autre brin, formant une paire A/T, et un C toujours associé à un G, en une paire C/G. L'information génétique d'un fragment d'ADN est ainsi toute entière contenue dans l'ordre de succession des bases le long d'un seul de ces deux brins : c'est ce que l'on appelle la séquence de ce brin. Cette redondance de l'ADN explique que la taille des génomes soit exprimée en

nombre de paires de bases (pb) A/T et C/G. Les organismes dits eucaryotes, qui comprennent les animaux, les plantes et les champignons (mais pas les bactéries ni les archées), ont en général dans leurs cellules au moins deux types d'ADN : des molécules d'ADN localisées dans leur noyau, ou ADN nucléaire, qui sont de longs chromosomes linéaires (22 chromosomes en deux copies plus une paire de chromosomes sexuels, pour un total de 3,3 milliards de paires de bases chez *Homo sapiens*), et des molécules d'ADN localisées dans des organites cellulaires, les mitochondries, qui sont des chromosomes courts et circulaires, de 16 569 pb chez l'humain. Les mitochondries résultent de l'incorporation d'une bactérie, probablement une alpha-protéobactérie, par une cellule eucaryote primitive il y a environ deux milliards d'années, d'où la présence d'ADN interne. Une cellule humaine peut compter jusqu'à 2 000 mitochondries et une mitochondrie contient 2 à 10 chromosomes : les chromosomes mitochondriaux sont donc présents en un grand nombre de copies par cellule, comparé aux chromosomes nucléaires, présents au plus en deux copies seulement. L'ensemble des chromosomes contenus dans une structure cellulaire est dénommé un génome. Un humain possède ainsi deux génomes : un génome mitochondrial et un génome nucléaire (qui comprend un ensemble de chromosomes d'origine maternelle et un ensemble de chromosomes paternels).

- 3 À travers d'innombrables réplifications, tout génome dérive ultimement du génome du plus lointain ancêtre de tous les organismes actuellement vivants, apparu il y a probablement entre 3 et 4 milliards d'années. À chacune de ces réplifications de l'ADN, des erreurs peuvent se produire ; si elles ne sont pas réparées, elles sont à l'origine des mutations. Dans l'espèce humaine, on compte en moyenne environ 70 mutations entre le génome d'un enfant et les séquences correspondantes de ses parents. L'ADN d'un individu contient donc les traces de toute son évolution et, sauf dans le cas particulier des jumeaux vrais ou des clones, le caractérise de façon unique. Les séquences d'ADN portent donc une information considérable, à tous les niveaux d'organisation du vivant. En fonction des génomes apparentés déjà connus, un spécimen dont le génome a été séquencé peut être placé dans des groupes plus ou moins larges : embranchement, classe, ordre, famille, genre, espèce, population. Un individu peut être caractérisé grâce à son génome comme un hybride entre deux espèces ou comme issu du métissage entre différentes populations, et, au sein d'une population même, on peut déterminer ses liens de parenté avec d'autres individus. Par ailleurs, des caractères phénotypiques déterminés génétiquement peuvent être diagnostiqués : sexe, couleur des yeux et de la peau, persistance de la lactase à l'âge adulte, etc. Que ce soit pour l'étude de l'évolution des espèces, des relations entre populations ou pour l'analyse de sites archéologiques, la paléogénomique apporte donc de multiples informations.
- 4 À partir de quels restes anciens peut-on extraire l'ADN ? Les restes calcifiés comme les ossements, les dents ou les coprolithes (excréments fossilisés) sont évidemment les matériaux les plus fréquemment utilisés puisque ce sont habituellement les seuls vestiges qui subsistent pendant des siècles ou des millénaires après la mort d'un organisme. Cependant, dans des cas particuliers de momification ou de conservation dans le permafrost, des tissus mous peuvent aussi être suffisamment préservés pour permettre l'analyse de l'ADN.
- 5 L'ADN endogène extrait de restes anciens présente deux particularités qui compliquent son analyse : il est souvent largement contaminé par de l'ADN exogène, provenant d'autres organismes (bactéries, etc.) et il est très dégradé. La mort des cellules entraîne

en effet une perte de contrôle de l'activité des nucléases endogènes, qui dégradent l'ADN. Par ailleurs, les tissus morts sont colonisés par des microorganismes dont les nucléases digèrent également l'ADN endogène. À cette phase de dégradation rapide succède une phase de dégradation plus lente au cours de laquelle les bases de l'ADN sont éliminées ou mutées. *In fine* l'ADN ancien endogène ne subsiste plus que sous la forme de courts fragments (de 20 à 100 pb, généralement de 50 pb en moyenne) dont les bases situées aux extrémités sont souvent mutées. La température est le paramètre le plus important pour la conservation de l'ADN ancien : l'ADN est en moyenne d'autant plus dégradé que les restes ont été soumis à des températures plus élevées (Smith *et al.* 2003).

- 6 À la dégradation de l'ADN ancien endogène s'ajoutent les problèmes de contamination. Les microorganismes qui prolifèrent sur les tissus morts laissent, en mourant à leur tour, leur propre ADN, qui subit les mêmes processus de dégradation mais qui peut être présent en quantités largement supérieures à celle de l'ADN endogène, en fonction de la porosité du tissu d'origine. C'est pourquoi, lorsqu'on étudie des restes humains, on privilégie maintenant pour l'extraction de l'ADN un fragment de l'os temporal appelé le rocher (correspondant à l'os tympanal et à une partie de l'os pétreux), qui est un tissu très dense, peu colonisé dans son épaisseur par des microorganismes, et dont l'ADN est par conséquent beaucoup moins contaminé par de l'ADN exogène que d'autres tissus comme les racines des dents (Gamba *et al.* 2014). L'ADN ancien endogène peut aussi être contaminé, au moment de la fouille, du stockage ou des analyses en laboratoire, par de l'ADN moderne provenant des chercheurs, de l'environnement ou même des réactifs d'analyse. Ce problème est particulièrement prégnant quand il s'agit d'analyser des restes humains. L'ensemble de ces difficultés rend nécessaire l'utilisation d'une salle blanche (Figure 1), c'est-à-dire d'un laboratoire spécifique et isolé, en surpression, dont les surfaces sont régulièrement stérilisées par des rayonnements UV, d'équipements spéciaux pour les opérateurs (combinaison, gants, masque, etc.) et de procédures particulières (stérilisation des instruments).

Figure 1 : La salle blanche du plateau de Paléogénomique du Musée de l'Homme, et les équipements utilisés pour éviter les contaminations par l'ADN des opérateurs

- 7 Après ces préliminaires sur l'intérêt et les méthodes de la paléogénomique, nous allons exposer les résultats de quelques études que nous avons menées dans ce domaine.

Reconstitution du génome mitochondrial d'une espèce éteinte du Pléistocène : l'ours des cavernes

- 8 Comme mentionné dans l'introduction, le génome mitochondrial d'un organisme est toujours beaucoup plus court que son génome nucléaire, et est présent en un nombre de copies très supérieur, ce qui explique que l'étude de ces génomes ait été initialement privilégiée. La caractérisation en 2001 des premiers génomes mitochondriaux de spécimens anciens, deux moas de Nouvelle-Zélande vieux de plusieurs siècles (Cooper *et al.* 2001) a été suivie par le séquençage du génome mitochondrial de plusieurs espèces éteintes, à partir de spécimens beaucoup plus anciens, datant du Pléistocène. Les deux génomes d'espèces du Pléistocène d'abord déchiffrés ont été ceux du mammouth laineux (*Mammuthus primigenius*) (Rogaev *et al.* 2006, Krause *et al.* 2006) et du mastodonte (*Mammuth americanum*) (Rohland *et al.* 2007), à partir de spécimens datant de 12 000 à 130 000 ans et ayant bénéficié des conditions de conservation exceptionnelles du permafrost.
- 9 En 2008, nous avons déterminé le génome mitochondrial complet d'un spécimen d'ours des cavernes (*Ursus spelaeus*) à partir d'un segment de sternum collecté dans la grotte de Chauvet-Pont d'Arc et daté de 32 000 ans par le carbone 14 (Bon *et al.* 2008). L'ours des cavernes, qui semble avoir évolué graduellement à partir de l'espèce *Ursus deningeri*, a vécu en Europe et au Proche-Orient il y a entre 300 000 et 15 000 ans avant de s'éteindre (Kurten 1976). La reconstitution de ce génome a été réalisée en amplifiant de multiples fragments d'ADN par PCR (polymerase chain reaction) avec un total de 245 paires d'amorces (une amorce est une courte séquence d'ADN simple brin, complémentaire de l'une des extrémités d'un fragment d'ADN simple brin – ou matrice –, et qui permet d'initier la polymérisation du brin complémentaire de cette matrice). Les premières amorces utilisées correspondaient à des séquences d'ADN présentes à la fois dans les génomes mitochondriaux des ours bruns (*Ursus arctos*) et polaire (*Ursus maritimus*) modernes, et dont on pouvait penser qu'elles se retrouveraient aussi dans le génome de l'ours des cavernes. De manière itérative, les premières séquences ainsi obtenues pour le génome du spécimen d'ours des cavernes ont ensuite permis de choisir des amorces correspondant à des séquences plus spécifiques. Le génome mitochondrial de l'ours des cavernes reconstitué *in fine* par l'assemblage de ces multiples fragments d'ADN produits par PCR correspond à un chromosome circulaire de 16 810 pb. Différentes méthodes de phylogénie appliquées aux génomes mitochondriaux des ours bruns, de l'ours polaire, de l'ours des cavernes et d'autres Ursinés ont permis d'établir sans ambiguïté que l'ours des cavernes forme un groupe frère du clade regroupant les ours bruns et l'ours polaire. La date de divergence de ces deux lignages a été estimée à environ 1,6 million d'années.

Les coprolithes comme source d'informations sur le génome et le régime alimentaire des hyènes des cavernes

- 10 Les coprolithes, ou excréments fossilisés, présentent l'avantage de contenir à la fois l'ADN de leur producteur et l'ADN des organismes digérés. Parmi les coprolithes retrouvés le plus fréquemment dans les grottes européennes figurent ceux des hyènes

des cavernes. L'hyène des cavernes (*Crocota crocuta*) était en effet très répandue dans toutes les régions de latitude moyenne dans le nord de l'Eurasie au Pléistocène moyen et supérieur (Kurten 1968). Cette espèce a disparu d'Europe il y a environ 30 000 ans (Stuart & Lister 2014) et ne subsiste plus qu'en Afrique subsaharienne. Nous avons reconstitué le génome mitochondrial complet (17 138 pb) de deux spécimens d'hyène en séquençant des banques de fragments d'ADN extraits de deux coprolithes collectés dans la grotte de Coumère, située en Ariège (Bon *et al.* 2012), et en comparant la séquence de ces fragments à la séquence du génome mitochondrial d'un spécimen actuel de *Crocota crocuta*. Bien que ces coprolithes n'aient pu être datés par la méthode du carbone 14, l'époque de disparition des hyènes en Europe indique un *terminus ad quem* de 30 000 ans. Comme mentionné précédemment, les fragments d'ADN extraits de ces coprolithes étaient présumés correspondre à des génomes d'hyène des cavernes, de proies ingérées, de microbiotes intestinaux et de divers organismes contaminants du sol. Dans les deux cas analysés, l'ADN d'hyène s'est trouvé représenter une fraction très importante du total de l'ADN extrait (43 % et 50 %, respectivement), ce qui nous a permis d'obtenir ces génomes mitochondriaux avec de très fortes couvertures, de 158x et de 35x (la couverture d'un génome correspond au nombre moyen de fragments d'ADN recouvrant – et donc donnant une information sur – une base donnée du génome : chaque base d'un génome est déterminée de façon d'autant plus fiable que la couverture est forte). Nous avons observé que les deux génomes mitochondriaux d'hyène des cavernes différaient du génome mitochondrial d'un spécimen actuel de *Crocota crocuta* par 115 différences, ce qui confirme bien l'appartenance des spécimens de *Crocota crocuta* actuel et du Pléistocène à la même espèce. Finalement, nous avons recherché dans les deux banques d'ADN de coprolithes des fragments d'ADN correspondant à des proies ingérées, en comparant ces fragments avec les génomes mitochondriaux d'espèces actuelles d'herbivores. Nous avons trouvé dans les deux cas un nombre significatif de fragments d'ADN correspondant au cerf élaphe (*Cervus elaphus*), ce qui nous a permis d'identifier celui-ci comme faisant partie du régime alimentaire des deux spécimens d'hyène des cavernes dont nous avons analysé les coprolithes.

Caractérisation des bisons du Pléistocène

- 11 Au Pléistocène moyen et supérieur, deux espèces de bison, le bison des steppes (*Bison priscus*) et le bison des bois (*Bison schoetensacki*), faisaient partie des grands bovidés eurasiatiques. *Bison priscus*, très abondant, était présent de l'Europe occidentale à l'Amérique du Nord. De nombreuses représentations de bisons aux traits compatibles avec sa morphologie ont été trouvées dans des grottes ornées telles que Chauvet, les Trois-Frères ou Lascaux (Soubrier *et al.* 2016). Il a disparu d'Europe il y a environ 12 000 ans (Kurten 1968). *Bison schoetensacki* se distinguait de *Bison priscus* par des cornes plus courtes et des membres plus élancés. Son habitat s'étendait de l'Europe occidentale au sud de la Sibérie. Parallèlement, deux espèces de bison sont décrites aujourd'hui : le bison américain (*Bison bison*), en Amérique du Nord, et le bison européen (*Bison bonasus*), que l'on trouve en Europe et dans le Caucase, où il a été réintroduit après son extinction en tant qu'espèce sauvage au début du xx^e siècle. Les génomes de *Bison bonasus* reflètent une ascendance complexe. En effet, le génome nucléaire de *Bison bonasus* est très proche de celui de *Bison bison* (Verkaar *et al.* 2004, Nijman *et al.* 2008,

Hassanin *et al.* 2013), en accord avec la proximité morphologique des deux espèces et le fait qu'elles peuvent produire des hybrides fertiles. Cependant, le génome mitochondrial de *Bison bonasus* est phylogénétiquement plus proche de celui du bœuf (*Bos primigenius* moderne) que de celui de *Bison bison* (Verkaar *et al.* 2004, Zeyland *et al.* 2012). Ces observations pourraient s'expliquer soit par une répartition biaisée au niveau des lignages de *Bison bonasus* et de *Bison bison* des différents types de génomes mitochondriaux qui coexistaient dans les populations ancestrales, soit par un scénario selon lequel le génome nucléaire d'une ancienne population de bovins proches de *Bos primigenius* aurait été modifiée par introgression avec des *Bison bison* mâles (Verkaar *et al.* 2004, Bibi 2013).

- 12 À l'époque à laquelle nous avons commencé nos analyses, il avait été établi que les génomes nucléaires de *Bison priscus* et de *Bison bison* formaient un clade (Decker *et al.* 2009). Cependant, seule une petite fraction du génome mitochondrial de *Bison priscus*, moins de 5% du total, avait été caractérisée (Shapiro *et al.* 2004, Llamas *et al.* 2012). En ce qui concerne *Bison schoetensacki*, ses relations phylogénétiques avec *Bison priscus* et *Bison bonasus* étaient largement débattues, l'absence de données génétiques interdisant toute conclusion définitive.
- 13 Nous avons commencé par établir la première séquence complète d'un génome mitochondrial de *Bison priscus* (Marsolier-Kergoat *et al.* 2015). Cette séquence a été déterminée à partir d'une côte datant de 19 000 ans, collectée dans la grotte des Trois-Frères en Ariège. Une banque de fragments d'ADN extraits de cette côte a été séquencée, et le génome mitochondrial de *Bison priscus* a été reconstitué avec environ 4 000 de ces fragments d'ADN (sur un milliard qui avaient été séquencés) en les comparant avec la séquence du génome mitochondrial de *Bison bison*. *In fine*, nous avons obtenu un génome mitochondrial de *Bison priscus* de 16 318 pb avec une couverture de 10x, qui présentait 114 différences par rapport au génome mitochondrial de référence de *Bison bison*. Les analyses phylogénétiques ont confirmé que les génomes mitochondriaux de *Bison priscus* et de *Bison bison* formaient un clade, ce qui, combiné avec les informations sur les génomes nucléaires, a permis d'établir définitivement que *Bison priscus* et *Bison bison* correspondaient en fait à la même espèce.
- 14 L'obtention de données sur les génomes de *Bison schoetensacki* a commencé de façon indirecte par l'analyse de l'ADN extrait d'un coprolithe d'hyène collecté dans le site de la Grotte-aux-Ours, situé dans le Lot. Ce coprolithe n'avait pu être daté au carbone 14, mais, comme expliqué précédemment, date d'au moins 30 000 ans. Le séquençage des banques de fragments d'ADN extraits de ce coprolithe et la comparaison de ces fragments avec des génomes mitochondriaux d'hyène des cavernes et d'herbivores modernes révéla la présence de séquences correspondant non seulement à l'hyène des cavernes (confirmant l'identité de l'organisme défécateur), mais aussi à un bovidé proche de *Bison bonasus*. Utilisant le génome mitochondrial de *Bison bonasus* comme référence, nous avons finalement reconstitué le génome mitochondrial complet (16 325 pb) d'un bovidé avec une couverture de 32x. Le fait que cet ADN de bovidé ne soit pas associé à un os identifiable mais ait été retrouvé dans un coprolithe interdisait la détermination morphologique de son espèce. Nous avons alors analysé un fragment osseux d'un spécimen de *Bison schoetensacki* daté de 36 000 ans au carbone 14 et collecté dans la grotte de Siréjol, à proximité du site où avait été trouvé le coprolithe. Cet os contenait peu d'ADN et il a fallu procéder par PCR pour reconstituer une courte séquence de 609 pb d'ADN mitochondrial. Cette séquence s'est trouvée ne différer que

par six positions de la séquence homologue du génome mitochondrial du bovidé inconnu, établissant que celui-ci correspondait au génome d'un spécimen de *Bison schoetensacki*. La comparaison avec les génomes mitochondriaux d'autres spécimens d'anciens bisons publiés par d'autres équipes (Soubrier *et al.* 2016, Massilani *et al.* 2016) a confirmé cette conclusion.

- 15 En résumé, les restes les plus anciens identifiés comme des spécimens de *Bison schoetensacki* datent du début du Pléistocène moyen, il y a 750 000 ans. Nos analyses, combinées à celles d'autres groupes (Soubrier *et al.* 2016, Massilani *et al.* 2016), ont montré que cette espèce était toujours présente au Pléistocène supérieur. Par ailleurs, nous avons pu clairement établir l'émergence de *Bison bonasus* comme dérivant de *Bison schoetensacki* et non de *Bison priscus*.

Analyse du génome mitochondrial de populations humaines du Néolithique moyen

- 16 L'étude du génome mitochondrial permet également d'observer les relations entre populations. Une population est définie en génétique des populations comme un ensemble d'individus ayant une plus grande probabilité de se reproduire les uns avec les autres, qu'avec les membres d'autres populations. Ainsi, partageant un plus grand nombre d'ancêtres en commun et donc de variants génétiques hérités de ces ancêtres, il est attendu que les membres d'une même population soient plus proches génétiquement les uns des autres.
- 17 Ainsi, l'arrivée de populations issues d'Anatolie lors de la transition néolithique a pu être mise en évidence génétiquement, d'abord via l'étude de l'ADN mitochondrial (Brandt *et al.* 2013), puis de l'ADN nucléaire (Skoglund *et al.* 2012). Ces populations de fermiers anatoliens ne remplacent pas complètement celles issues des derniers chasseurs-cueilleurs mésolithiques européens : elles finissent par se métisser (Lipson *et al.* 2017).
- 18 L'hypothèse d'interactions entre les descendants des chasseurs-cueilleurs « locaux » et des agriculteurs « migrants » avait déjà été suggérée par des données culturelles. Au Néolithique moyen, la présence d'artefacts associés à la chasse et au monde sauvage avait conduit certains archéologues à suggérer l'hypothèse d'une « résurgence du Mésolithique » dans le monde Néolithique. Ce phénomène a en particulier été suggéré pour la culture Cerny, une culture du Néolithique moyen dans le Bassin Parisien, pour laquelle ont été retrouvées des sépultures contenant des individus de sexe masculin inhumés avec des arcs et des flèches, ainsi que des objets en os d'animaux sauvages (Thomas 2011).
- 19 La question se pose donc de savoir si cette population de culture Cerny a été le produit d'un métissage entre des agriculteurs d'origine anatolienne et des descendants des chasseurs-cueilleurs mésolithiques. Nous avons extrait l'ADN d'une quarantaine d'échantillons pour séquencer une vingtaine de génomes mitochondriaux complets. Nous avons déterminé l'haplogroupe, c'est-à-dire la lignée maternelle, à laquelle ces individus appartenaient. La comparaison avec les bases de données générées sur diverses populations européennes a montré que deux d'entre eux appartiennent à une lignée descendante des chasseurs-cueilleurs mésolithiques européens. Cette proportion est habituellement observée chez les populations du Néolithique moyen et ne montre

donc pas de lignée maternelle d'origine mésolithique plus importante dans les populations de culture Cerny que dans d'autres populations contemporaines dépourvues de traces de résurgence mésolithique sur le plan culturel.

- 20 Trois hypothèses peuvent donc être émises à ce stade de l'étude. (1) L'apparition de traits culturels relatifs à la chasse et au monde sauvage peut n'avoir aucun lien avec le Mésolithique ; il s'agit d'une convergence culturelle, sans relation avec les pratiques des chasseurs-cueilleurs mésolithiques. (2) Cette résurgence culturelle peut être liée au Mésolithique européen, mais via une transmission horizontale et non verticale ; dans ce cas, les liens de parenté biologiques, identifiables via la génétique, ne sont pas des traceurs pertinents de cette transmission. (3) Enfin, cette transmission peut être verticale, mais passer par la voie paternelle, qui n'est pas connue via l'analyse du génome mitochondrial ; la place centrale des hommes dans les sépultures Cerny et le fait que seuls les individus de sexe masculin soient inhumés avec des objets faisant référence à la chasse appuient cette dernière théorie. Pour le tester, il faut maintenant séquencer le génome complet, ce qui constituera la suite de ce projet.
- 21 En effet, l'analyse du génome mitochondrial n'éclaire qu'une partie restreinte de l'histoire génétique d'une population : la lignée maternelle. Or, des événements aléatoires ou biaisés par le sexe peuvent conduire l'analyse de l'ADN mitochondrial à être en contradiction avec l'information portée par le génome nucléaire. C'est pour cette raison que les projets actuellement en cours de réalisation au Musée de l'Homme portent sur l'analyse du génome complet, nucléaire comme mitochondrial.

Analyse génomique diachronique de populations humaines du Bassin Parisien du Néolithique au XVII^e siècle

- 22 De multiples événements modèlent l'évolution des populations humaines : de nouveaux individus s'y adjoignent à la suite d'invasions ou de migrations plus pacifiques, des phénomènes environnementaux (changements climatiques, épidémies...) ou culturels (dissensions internes ou externes...) en font disparaître. L'évolution des populations correspond à des changements dans les fréquences alléliques que l'on peut mesurer en séquençant les génomes d'ensembles d'individus dont l'ADN du squelette a été suffisamment conservé. De nombreuses études paléogénomiques ont montré que le Néolithique et la Protohistoire ont été le théâtre de profonds remaniements populationnels (Lazaridis 2018), dont les modalités changent localement. Les données correspondant au territoire couvert par la France contemporaine restent encore rares et ne permettent pas d'appréhender les spécificités régionales de ces transformations. Par ailleurs, l'impact des événements historiques (moins de 2000 ans) sur la diversité génétique en Europe de l'ouest est très mal connu.
- 23 Nous proposons d'étudier l'évolution des populations humaines du Bassin Parisien sur un transect de 7 000 ans découpé en huit périodes, en analysant pour chaque période 20 génomes qui seront ultimement séquencés avec une couverture de 1 à 10X. Les huit périodes ont été déterminées de façon à correspondre à des phases culturelles bien définies ou à encadrer des épidémies majeures (la peste de Justinien entre 541 et 767 et la peste noire qui a frappé l'Europe essentiellement entre 1347 et 1352). En voici la liste :

- le Néolithique ancien (5200-4700 avant notre ère)
 - le Néolithique moyen (4700-4300 avant notre ère)
 - le Néolithique récent et final (3500-2300 avant notre ère)
 - l'Âge du Bronze (2300 à 800 avant notre ère)
 - l'Âge du Fer (-800 jusqu'au début de notre ère)
 - l'époque gallo-romaine (III^e-IV^e siècle de notre ère)
 - l'époque carolingienne
 - le XVII^e siècle.
- 24 L'objectif majeur de cette étude est l'analyse globale d'un transect diachronique. On testera en particulier, par des analyses de génétique des populations, la continuité des populations échantillonnées aux différentes périodes. Une question majeure consiste à déterminer pour chaque transition culturelle observée si elle résulte d'un processus d'acculturation (diffusion de techniques par contact de proche en proche sans mouvement migratoire patent) ou de migration avec un changement populationnel qui se reflètera dans les génomes. Dans ce dernier cas, les métissages qui auront pu se produire entre populations migrantes et locales seront à examiner. On pourra aussi tester l'impact de certains événements (épidémies de peste) sur les génomes des populations qui y ont survécu : comment a évolué la diversité génétique ? Certains allèles ont-ils été sélectionnés ou contre-sélectionnés par ce processus ? La présence d'allèles liés à des phénotypes connus, comme celui de la persistance de la lactase chez les adultes sera systématiquement analysée.
- 25 Très peu d'études ont, à notre connaissance, procédé à ce type d'analyse diachronique (voir par exemple Gamba *et al.* (2014), Valdiosera *et al.* (2018)) et jamais sur un espace chronologique de cette ampleur (7 000 ans). Par ailleurs les génomes nucléaires des anciennes populations humaines sur le territoire français ont été jusqu'à présent très peu analysés.

BIBLIOGRAPHIE

- Bibi F. 2013 – A multi-calibrated mitochondrial phylogeny of extant Bovidae (*Artiodactyla*, *Ruminantia*) and the importance of the fossil record to systematics. *BMC Evol. Biol.* 13 : 166-180.
- Bon C., Berthoud V., Maksud F., Labadie K., Poulain J., Artiguenave F., Wincker P., Aury J.-M. & Elalouf J.-M. 2012 – Coprolites as a source of information on the genome and diet of the cave hyena. *Proc. Biol. Sci.* 279 : 2825-2830.
- Bon C., Caudy N., Dieuleveult M. de, Fosse P., Philippe M., Maksud F., Beraud-Colomb E., Bouzaid E., Kefi R., Laugier C., Rousseau B., Casane D., van der Plicht J. & Elalouf J.-M. 2008 – Deciphering the complete mitochondrial genome and phylogeny of the extinct cave bear in the Paleolithic painted cave of Chauvet. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105 : 17447-17452.
- Brandt G., Haak W., Adler C. J., Roth C., Szécsényi-Nagy A., Karimnia S., Möller-Rieker S., Meller H., Ganslmeier R., Friederich S., Dresely V., Nicklisch N., Pickrell J.K., Sirocko F., Reich D., Cooper

- A., Alt K.W. & Genographic Consortium 2013 – Ancient DNA reveals key stages in the formation of central European mitochondrial genetic diversity. *Science* 342 : 257-261.
- Cooper A., Lalueza-Fox C., Anderson S., Rambaut A., Austin J. & Ward R. 2001 – Complete mitochondrial genome sequences of two extinct moas clarify ratite evolution. *Nature* 409 : 704-707.
- Decker J.E., Pires J.C., Conant G.C., McKay S.D., Heaton M.P., Chen K., Cooper A., Vilki J., Seabury C.M., Caetano A.R., Johnson G.S., Brennen R.A., Hanotte O., Eggert L.S., Wiener P., Kim J.-J., Kim K.S., Sonstegard T.S., Van Tassell C.P., Neibergs H.L., *et al.* 2009 – Resolving the evolution of extant and extinct ruminants with high-throughput phylogenomics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106 : 18644-18649.
- Gamba C., Jones E.R., Teasdale M.D., McLaughlin R.L., Gonzalez-Fortes G., Mattiangeli V., Domboróczki L., Kővári I., Pap I., Anders A., Whittle A., Dani J., Raczky P., Higham T.F.G., Hofreiter M., Bradley D.G. & Pinhasi R. 2014 – Genome flux and stasis in a five millennium transect of European prehistory. *Nat Commun* 5 : 5257.
- Hassanin A., An J., Ropiquet A., Nguyen T.T. & Couloux A. 2013 – Combining multiple autosomal introns for studying shallow phylogeny and taxonomy of Laurasiatherian mammals: Application to the tribe Bovini (*Cetartiodactyla*, Bovidae). *Mol. Phylogenet. Evol.* 66 : 766-775.
- Krause J., Dear P.H., Pollack J.L., Slatkin M., Spriggs H., Barnes I., Lister A.M., Ebersberger I., Pääbo S. & Hofreiter M. 2006 – Multiplex amplification of the mammoth mitochondrial genome and the evolution of Elephantidae. *Nature* 439 : 724-727.
- Kurten B. 1968 – *Pleistocene Mammals of Europe*. Chicago, Aldine Transaction, 326 p.
- Kurten B. 1976 – *The Cave Bear Story: Life and Death of a Vanished Animal*. New York, Columbia University Press, 176 p.
- Lazaridis I. 2018 – The evolutionary history of human populations in Europe. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 53 : 21-27.
- Lipson M., Szécsényi-Nagy A., Mallick S., Pósa A., Stégmár B., Keerl V., Rohland N., Stewardson K., Ferry M., Michel M., Oppenheimer J., Broomandkhoshbacht N., Harney E., Nordenfelt S., Llamas B., Gusztáv Mende B., Köhler K., Oross K., Bondár M., Marton T., *et al.* 2017 – Parallel palaeogenomic transects reveal complex genetic history of early European farmers. *Nature* 551 : 368-372.
- Llamas B., Holland M.L., Chen K., Cropley J.E., Cooper A. & Suter C.M. 2012 – High-resolution analysis of cytosine methylation in ancient DNA. *PLoS ONE* 7 : e30226.
- Marsolier-Kergoat M.-C., Palacio P., Berthonaud V., Maksud F., Stafford T., Bégouën R. & Elalouf J.-M. 2015 – Hunting the Extinct Steppe Bison (*Bison priscus*) Mitochondrial Genome in the Trois-Frères Paleolithic Painted Cave. *PLoS ONE* 10 : e0128267.
- Massilani D., Guimaraes S., Brugal J.-P., Bennett E. A., Tokarska M., Arbogast R.-M., Baryshnikov G., Boeskorov G., Castel J.-C., Davydov S., Madeline S., Putelat O., Spasskaya N.N., Uerpman H.-P., Grange T. & Geigl E.-M. 2016 – Past climate changes, population dynamics and the origin of Bison in Europe. *BMC Biol.* 14 : 93.
- Nijman I. J., Van Bostel D.C.J., Van Cann L.M., Marnoch Y., Cuppen E. & Lenstra J.A. 2008 – Phylogeny of Y chromosomes from bovine species. *Cladistics* 24 : 723-726.
- Rogaev E.I., Moliaka Y.K., Malyarchuk B.A., Kondrashov F.A., Derenko M.V., Chumakov I. & Grigorenko A.P. 2006 – Complete Mitochondrial Genome and Phylogeny of Pleistocene Mammoth *Mammuthus primigenius*. *PLoS Biol.* 4 : e73.

- Rohland N., Malaspinas A.-S., Pollack J.L., Slatkin M., Matheus P. & Hofreiter M. 2007 – Proboscidean Mitogenomics: Chronology and Mode of Elephant Evolution Using Mastodon as Outgroup. *PLoS Biol.* 5 : e207.
- Shapiro B., Drummond A.J., Rambaut A., Wilson M.C., Matheus P.E., Sher A.V., Pybus O.G., Gilbert M.T.P., Barnes I., Binladen J., Willerslev E., Hansen A.J., Baryshnikov G.F., Burns J.A., Davydov S., Driver J.C., Froese D.G., Harington C.R., Keddle G., Kosintsev P., *et al.* 2004 – Rise and fall of the Beringian steppe bison. *Science* 306 : 1561-1565.
- Skoglund P., Malmström H., Raghavan M., Storå J., Hall P., Willerslev E., Gilbert M.T.P., Götherstrom A. & Jakobsson M. 2012 – Origins and genetic legacy of Neolithic farmers and hunter-gatherers in Europe. *Science* 336 : 466-469.
- Smith C.I., Chamberlain A.T., Riley M.S., Stringer C. & Collins M.J. 2003 – The thermal history of human fossils and the likelihood of successful DNA amplification. *Journal of Human Evolution* 45 : 203-217.
- Soubrier J., Gower G., Chen K., Richards S.M., Llamas B., Mitchell K.J., Ho S.Y.W., Kosintsev P., Lee M.S.Y., Baryshnikov G., Bollongino R., Bover P., Burger J., Chivall D., Cregut-Bonnouere E., Decker J.E., Doronichev V.B., Douka K., Fordham D.A., Fontana F., *et al.* 2016 – Early cave art and ancient DNA record the origin of European bison. *Nat Commun* 7 : 13158.
- Stuart A.J. & Lister A.M. 2014 – New radiocarbon evidence on the extirpation of the spotted hyaena (*Crocota crocuta* (Erxl.)) in northern Eurasia. *Quaternary Science Reviews* 96 : 108-116.
- Thomas A. 2011 – *Identités funéraires, variants biologiques et facteurs chronologiques : une nouvelle perception du contexte culturel et social du Cerny (Bassin parisien, 4700-4300 avant J.-C.)*. Thèse. Université Bordeaux 1.
- Valdiosera C., Günther T., Vera-Rodríguez J.C., Ureña I., Iriarte E., Rodríguez-Varela R., Simões L.G., Martínez-Sánchez R.M., Svensson E.M., Malmström H., Rodríguez L., de Castro J.-M. B., Carbonell E., Alday A., Vera J.A.H., Götherstrom A., Carretero J.-M., Arsuaga J.-L., Smith C.I. & Jakobsson M. 2018 – Four millennia of Iberian biomolecular prehistory illustrate the impact of prehistoric migrations at the far end of Eurasia. *PNAS* 115 : 3428-3433.
- Verkaar E.L.C., Nijman I.J., Beeke M., Hanekamp E. & Lenstra J.A. 2004 – Maternal and paternal lineages in cross-breeding bovine species. Has wisent a hybrid origin? *Mol. Biol. Evol.* 21 : 1165-1170.
- Zeyland J., Wolko L., Lipiński D., Woźniak A., Nowak A., Szalata M., Bocianowski J. & Słomski R. 2012 – Tracking of wisent-bison-yak mitochondrial evolution. *J. Appl. Genet.* 53 : 317-322.

RÉSUMÉS

La paléogénomique est une discipline récente qui étudie les génomes d'individus anciens. Depuis son apparition en 2001, elle a connu une forte expansion abordant des thématiques de plus en plus ambitieuses, depuis la reconstruction de génomes d'animaux disparus jusqu'à l'inférence des processus de migration et de métissage chez les humains. Nous expliquons ses apports à différentes disciplines (étude de l'évolution, archéologie...) puis nous décrivons quelques unes des études passées ou en cours auxquelles nous avons participé ou que nous menons actuellement.

Palaeogenomics is a recent discipline that studies the genomes of ancient individuals. Since its appearance in 2001, it has widely expanded, addressing increasingly ambitious themes, from the

reconstruction of extinct animals' genomes of to the inference of migration and mixing processes among humans. We explain its contributions to different disciplines (study of evolution, archaeology, etc.) and then describe some of the past or current studies we have participated in or are currently conducting.

INDEX

Keywords : palaeogenomics, ancient DNA, mitochondrial genome, nuclear genome, Neolithic

Mots-clés : paléogénomique, ADN ancien, génome mitochondrial, génome nucléaire, Néolithique

AUTEURS

CÉLINE BON

Maîtresse de Conférences, CNRS-MNHN-Université Paris Diderot, UMR 7206 Eco-Anthropologie, Paris, France
celine.bon@mnhn.fr

MARIE-CLAUDE MARSOLIER-KERGOAT

Chercheure, Institute for Integrative Biology of the Cell (I2BC), CEA, CNRS, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 91198, Gif-sur-Yvette cedex, France ; CNRS-MNHN-Université Paris Diderot, UMR 7206 Eco-Anthropologie, Paris, France