Chapitre 30

Paléogénétique des mammifères du Pléistocène : le cas du mammouth laineux et de l'ours des cavernes

Régis Debruyne
Muséum national d'Histoire naturelle, Service de Systématique Moléculaire, UMS2700, Paris, France

30.1 Introduction

La paléogénétique est née au milieu des années 1980 en s'intéressant indépendamment à l'histoire de l'Homme et à celle des organismes qui l'entourent [1, 2]. Elle s'est rapidement émancipée des limites temporelles de l'histoire récente et de l'Antiquité pour conquérir le vaste territoire temporel du Pléistocène, et plus particulièrement la dernière centaine de milliers d'années du Pléistocène supérieur, période la plus propice à la préservation d'ADN dans les tissus squelettiques subfossiles. Infinitésimale à l'échelle de l'évolution de la Vie sur Terre, cette fraction de temps a pourtant été marquée par d'intenses bouleversements écologiques qui ont conduit à des modifications significatives des formes de vie et ont contribué à des rééquilibrages importants des peuplements animaux, affectant durablement la structure de la biodiversité et les interactions des hommes avec la faune sauvage.

Le présent article se propose d'analyser les avancées obtenues du point de vue de notre compréhension de l'histoire évolutive de deux lignées charismatiques de la macrofaune sauvage pléistocène : le mammouth laineux (*Mammuthus primigenius*) d'une part, et l'ours des cavernes (*Ursus spelaeus*) d'autre part, tous deux largement étudiés par les équipes françaises de paléogénétique. Ces deux espèces présentent des caractéristiques favorables à leur exploitation paléogénétique : apparues dans le registre fossile d'Europe aux alentours de - 300 000 ans, elles sont particulièrement bien représentées dans les gisements du Pléistocène moyen et surtout supérieur. De plus, leur préservation moléculaire est favorisée par leur distribution : les restes d' *U. spelaeus* foisonnent dans les grottes froides et sèches d'Europe, tandis que le pergélisol sibérien recèle des milliers de restes de mammouths.

Plutôt que d'adopter un plan strictement chronologique des études menées sur ces groupes, cet article est organisé selon un découpage en trois ères qui correspondent aux trois principales stratégies analytiques, temporellement chevauchantes, mises en œuvre dans les analyses paléogénétiques réalisées à ce jour sur ces organismes. La première ère, chronologiquement comme conceptuellement, a vu la publication de données de séquences de taille très limitée et associées à un nombre restreint de spécimens anciens (le plus souvent un seul) du fait de la difficulté et du coût initialement associés aux analyses d'ADN ancien. L'élargissement des jeux de données et l'inclusion de spécimens bien préservés en nombre conséquent a conduit à une deuxième ère marquée par une stratégie verticale qui consiste à multiplier les données comparatives pour un grand nombre de spécimens anciens afin d'analyser l'évolution de leur distribution non seulement à travers l'espace (à l'instar des généticiens des populations modernes), mais aussi (et surtout) à travers le temps, introduisant de façon objective cette dimension dans les modélisations évolutives des populations. A l'opposé, la multiplication (dans une stratégie horizontale cette fois) du nombre de fragments génomiques disponibles pour maximiser l'information génomique relative à un même spécimen ancien a ouvert une troisième ère. Cette dernière stratégie est celle qui a le plus progressé de par la mise en œuvre des approches de séquençage de banques génomiques intronisées au milieu des années 2000, de sorte qu'elle laisse entrevoir aujourd'hui la possibilité de réaliser dans le futur des analyses de la variabilité génomique à large spectre entre de multiples spécimens éteints. L'ours des cavernes tout comme le mammouth laineux, de par leur charisme naturel et la disponibilité en grand nombre de spécimens potentiellement bien conservés, se sont toujours trouvés au centre de ces développements stratégiques et procurent deux expériences parallèles de l'histoire des idées dans une discipline qui tend désormais vers la maturité conceptuelle et expérimentale.

30.2 L'ère de la paléo-systématique moléculaire

30.2.1 Phylogénies moléculaires des éléphantidés

La lignée des mammouths, dont le dernier représentant : le mammouth laineux (*M. primigenius*) s'est éteint il y a moins de 4 000 ans, forme avec les deux lignées des éléphants modernes : le genre *Loxodonta* en Afrique et le genre *Elephas* en Asie, la famille des éléphantidés. Si la diagnose de ces trois genres apparaît évidente au vu des caractéristiques morphologiques de leurs plus récents et familiers représentants, cette question se corse lorsque l'on cherche à identifier leurs premiers représentants fossiles. De multiples caractères morphologiques semblent pointer une parenté entre les mammouths et les éléphants d'Asie, mais ils s'avèrent souvent convergents. En revanche, un examen des formes fossiles du Miocène terminal (7 - 5 Ma) met en évidence un manque patent de caractères morphologiques diagnostiques des formes primitives des trois genres dans leur berceau africain [3]. Après les travaux pionniers en paléogénétique des années 1980 [1, 2], le mammouth laineux a donc rapidement figuré parmi les cibles favorites des paléogénéticiens qui ont tenté d'éclaircir les relations de parenté au sein des éléphantidés [4, 5].

Ces travaux ont abouti à la fin des années 1990 à une situation paradoxale, relevée par Barriel *et al.* [6] : au vu des séquences publiées, les mammouths semblaient divisés en deux groupes, chacun d'entre eux étant phylogénétiquement plus proche d'une espèce moderne d'éléphant que de ses congénères. Seules deux hypothèses pouvaient expliquer ce résultat : soit les données de séquences utilisées n'étaient pas intrinsèquement diagnostiques pour séparer les mammouths de leurs cousins modernes, soit certaines au moins de ces séquences devaient résulter de contaminations par des ADNs d'éléphants modernes. La position dans les phylogénies de quelques spécimens était notamment sujette à caution. Parmi eux, le mammouth de Lyakhov : un spécimen complet conservé dans les collections du Muséum national d'Histoire naturelle et exposé depuis un demi-siècle dans la galerie de paléontologie [1]. Malgré des efforts répétés, l'équipe de Barriel n'était pas parvenue à reproduire (et par là-même authentifier) la séquence publiée plus tôt par Yang *et al.* [7] à partir d'un échantillon de sa peau.

Les travaux de Debruyne *et al.* [8] ont permis de trancher cette question en montrant que les deux sources d'erreur proposées par Barriel *et al.* [6] étaient conjointement responsables du paradoxe moléculaire. Plutôt que de tenter de reproduire l'amplicon de plus de 300 nucléotides initialement publié, ils ont adopté une stratégie différente : l'ADN de Lyakhov extrait cette fois à partir d'un os [2] et non plus de sa peau a servi de matrice à l'amplification de plusieurs fragments d'ADN de petite taille (moins de 200 nucléotides) afin de recomposer la plus grande séquence possible du gène du cytochrome b. Les résultats ainsi obtenu ont permis de démontrer que les séquences d'ADN de Yang *et al.* [7] étaient le produit d'artefacts, de chimères d'ADN plutôt que d'ADN de mammouth. La séquence cette fois obtenue pour le mammouth de Lyakhov permettait de le ranger avec tous ses autres congénères. Quant à la parenté de tous les mammouths vis-à-vis des éléphants modernes, cette étude insistait à la fois sur l'apparente parenté moléculaire entre *Mammuthus* et *Loxodonta* [3], et sur le risque réciproque d'accorder une confiance abusive en un seul fragment court d'ADN en insistant sur la stochasticité des résultats phylogénétiques obtenus à partir de l'analyse des fragments d'ADN ancien de quelques dizaines à centaines de nucléotides au mieux, en vogue à l'époque.

30.2.2 Phylogénies moléculaires des ours européens

Les premiers travaux paléogénétiques dédiés à l'ours des cavernes trahissent les mêmes faiblesses que celles constatées sur les mammouths [9]. En séquençant quelques 139 nucléotides du génome mitochondrial, l'équipe de Hänni est certes parvenue à démontrer la singularité génétique d'un (unique) spécimen d'*Ursus spelaeus* vis-à-vis des deux groupes d'ours bruns européens modernes (*Ursus arctos*), mais sans pou-

1. Le mammouth de Lyakhov appartient à la poignée de carcasses complètes exhumées entre le dix-neuvième et le début du vingtième siècle en Sibérie. Découvert en 1906 par Vollossovitch , il fut offert à la France peu de temps avant la révolution soviétique par le tsar, constituant ainsi la seule carcasse complète issue du pergélisol sibérien et conservée en dehors du territoire russe.

2. En l'occurrence, un simple sésamoïde de quelques grammes d'une des pattes, par ailleurs totalement dépourvu d'intérêt anatomique propre, et qui n'a donc pas entamé l'intégrité morphologique du spécimen de collection.

3. Une proposition longtemps considérée comme blasphématoire par certains qui voyaient là l'hégémonie des molécularistes (négligeant par là même qu'une part non négligeable des paléogénéticiens a émergé d'une culture mixte morphologique et moléculaire) tenter de bousculer des dizaines d'années de savoir morpho-anatomique et paléontologique.

voir conclure sur l'inclusion éventuelle de cet ours des cavernes dans l'ensemble des ours bruns. A l'instar des premières séquences de mammouth, la faible taille du fragment séquencé a limité la portée de l'inférence phylogénétique. Cette question n'était pourtant pas triviale : d'un point de vue paléontologique, l'ours des cavernes était considéré comme apparenté à l'ours brun moderne, et classiquement représenté comme un descendant direct de l'ours de Deninger (*U. deningeri*) au Pléistocène moyen, mais les parentés des ours européens entre eux et avec les formes plus anciennes tel que *U. etruscus* étaient incertaines.

Cette question a pu être tranchée quelques années plus tard par Loreille *et al.* [10] qui ont démontré que les ours des cavernes s'étaient séparés des ours bruns longtemps avant la divergence des différents groupes d'ours bruns modernes. Si l'homogénéité génétique de leur échantillon de dix spécimens d'ours de cavernes a permis de conclure à l'authenticité des séquences, l'amélioration de la robustesse du résultat phylogénétique doit, elle, surtout à un allongement significatif des séquences : en doublant leur longueur par rapport à Hänni *et al.* [9], la divergence précoce entre *U. spelaeus* et *U. arctos* est devenue manifeste, et une datation de cet évènement à environ 1.2 Ma a même pu être avancée.

30.2.3 Ouverture de nouveaux choix stratégiques

La faible quantité d'informations disponible, bien plus encore que les problèmes de contamination, est rapidement apparue comme la limitation la plus sérieuse et la plus généralement partagée par les travaux de paléogénétique des années 1990. Avec le progrès des moyens techniques et en choisissant de façon adaptée les échantillons anciens, il a été possible d'augmenter la quantité d'information recueillie selon deux stratégies diamétralement opposées : soit en multipliant le nombre de PCRs pour le même spécimen, dans une approche visant à reconstituer *a posteriori* de plus larges fragments génomiques voire des génomes mitochondriaux complets, soit au contraire en multipliant le nombre de spécimens analysés pour des séquences homologues de taille relativement modeste, mais en s'intéressant aux changements de séquences observés en fonction de leurs distributions géographique et temporelle.

30.3 L'ère des phylogéographies diachroniques

30.3.1 Populations de mammouths au quaternaire : une évolution en mosaïque

L'étude menée par Debruyne *et al.* [11] présente l'analyse de la diversité moléculaire d'un fragment mitochondrial de 780 nucléotides [4] pour 160 spécimens de mammouths distribués largement à travers toute la Béringie (la Sibérie, mais aussi le nord du continent américain) et couvrant une période qui englobe toute l'échelle des datations radiocarbone jusqu'à l'extinction finale des mammouths à l'aube de l'Antiquité. Elle a mis en évidence que pas moins de cinq groupes génétiques peuvent être reconnus dans cet échantillon, et que leur variation de distribution à travers l'espace et le temps suggère une évolution en mosaïque des mammouths : les innovations génétiques atteignant à des périodes différentes les régions d'Eurasie où étaient distribués les mammouths selon un gradient nord-est / sud-ouest. Surtout, cette étude a sou-

4. Soit un vingtième seulement du génome mitochondrial complet.

ligné l'importance de la séparation (non continue au cours du Pléistocène) entre les continents eurasiatique et américain, et démontré la contribution évolutive primordiale des populations de mammouths d'Amérique du nord à la diversité génétique des mammouths d'Eurasie au cours du Pléistocène supérieur.

Il est intéressant de constater des bénéfices accessoires à ce genre d'étude à large spectre spatio-temporel : elles replacent la dynamique évolutive au sein de questionnements parfois rendus statiques par les outils maniés ; dans ce registre, ce type d'étude paléogénétique s'intercale d'un point de vue conceptuel entre les études de génétique des populations (de process) et les études de phylogéographie (de patron) classiques (bidimensionnelles) et offre des arguments objectifs là où les néontologistes sont contraints de développer des modèles.

30.3.2 Phylogéographie diachronique des ours des cavernes

Pour les ours des cavernes, le travail remarquable d'Orlando *et al.* [12] est à l'origine notamment des séquences de régions de contrôle mitochondriale pour 21 échantillons collectés dans 5 grottes d'Europe d'âges très variables. Leur analyse combinée avec les données précédemment publiées a permis de constituer un jeu de données de 41 séquences de spécimens issus de 18 grottes et a établi le rôle déterminant des variations climatiques des périodes glaciaires successives du Pléistocène moyen et supérieur sur la diversité génétique de leurs populations à différentes échelles géographiques. Au niveau régional, les analyses ont suggéré un flux de gènes important entre les populations, à l'origine d'une large distribution de chacun des 4 haplogroupes mis en évidence. Ce résultat moléculaire était inattendu au vu de la multitude de formes régionales décrites dans le registre fossile du Quaternaire d'Europe.

A un niveau géographique local, mais transversalement au temps cette fois, l'étude d'Orlando *et al.* [12] sur la population d'ours de la grotte de Scladina entre - 130 000 et - 40 000 ans, a permis d'établir une corrélation nette entre leur diversité génétique et l'intensité de la glaciation : la diversité constatée était la plus faible quand la période de glaciation voisinait son maximum. Ce résultat peut être comparé à celui de Bon *et al.* [13] qui ont analysé la variabilité génétique des ours résidents des grottes Chauvet et Deux Ouvertures en Ardèche entre - 32 000 et - 28 000 ans. Seuls deux haplotypes ont été détectés chez les 11 spécimens qui couvraient la période de 4 000 ans analysée, suggérant une très faible diversité génétiques des populations d'ours des cavernes en Ardèche à cette époque approchant le dernier maximum glaciaire qui aurait sonné le glas des l'ours de cavernes, dont on peut penser qu'il était écologiquement moins résistant aux périodes les plus froides et arides des glaciations que son cousin l'ours brun qui lui a survécu.

30.4 L'ère des paléo-mitogénomes

30.4.1 La course aux mitogénomes de mammouths

Le séquençage du génome mitochondrial du mammouth laineux a donné lieu a une véritable ruée. Deux équipes ont ainsi publié indépendamment un génome mitochondrial la même année [14, 15]. Si les résultats opérationnels de ces deux études

se révèlent très similaires, leurs approches expérimentales diffèrent sensiblement. Tandis que l'étude de Rogaev *et al.* [15] est le simple produit de la multiplication de PCRs individuelles réalisées à partir d'un échantillon biologique conséquent d'une patte congelée de mammouth, l'étude menée par Krause *et al.* [14] a, elle, permis de minimiser la quantité d'ADN initial nécessaire [5] à la réalisation du génome mitochondrial complet. Pour accomplir ce résultat, cette équipe a tiré parti du multiplexage des réactions de PCR en mélangeant, dans un seul tube réactionnel, les amorces de PCR permettant d'amplifier simultanément plus de trente produits de PCR. Les réactions de pré-amplification ainsi réalisées ont fourni la matrice de molécules exploitées secondairement pour produire séparément les PCRs individuelles de chaque fragment. Cette étude a permis de mettre l'accent sur la déperdition énorme d'ADN ancien réalisée dans les études classiques de paléogénétique par PCR ciblée monoplex (*cf.* encart technique N°2), puisqu'un seul minuscule fragment est alors exploité dans un volume d'extrait qui contient potentiellement le génome complet de l'organisme d'intérêt.

En dépit de leur intérêt moléculaire intrinsèque, ces mitogénomes de mammouth n'ont pas permis d'avancées très significatives quant à la compréhension de l'histoire évolutive des éléphantidés. Pour ce faire, il manquait encore un groupe externe auquel comparer les génomes mitochondriaux d'éléphants et de mammouths pour pouvoir en dériver une phylogénie orientée dans le temps : l'équipe dirigée par M. Hofreiter a publié la séquence mitochondriale complète d'un mastodonte américain [16]. Là encore, cette équipe s'est reposée sur l'approche de PCR-multiplex qu'elle avait précédemment développée sur le mammouth [14]. Néanmoins, elle a dû y apporter des modifications significatives : s'il est possible d'utiliser presque aveuglément des amorces de PCR dessinées à partir du génome mitochondrial d'un éléphant moderne pour amplifier celui d'un mammouth (phylogénétiquement très proche), il est beaucoup plus difficile d'obtenir des produits de PCR positifs si l'on s'intéresse à un organisme phylogénétiquement plus distant, comme c'est le cas pour le mastodonte qui a divergé des éléphantidés il y a plus de 20 Ma. Cette étude a donc pointé du doigt une limite à une approche de génomique par PCR ciblée : la disponibilité d'amorces efficaces qui nécessite de connaître sinon la séquence ciblée elle-même, du moins une référence phylogénétiquement proche pouvant être utilisée comme modèle, une situation qui n'est pas nécessairement le cas de tous les organismes éteints.

L'examen simultané de ces génomes a causé un nouveau changement de paradigme moléculaire dans les relations de parenté entre les mammouths et les éléphants : le génome mitochondrial complet a rétabli l'hypothèse d'une parenté entre *Mammuthus* et *Elephas* à l'exclusion de *Loxodonta*, conformément aux données morpho-anatomiques et en opposition avec les conclusions moléculaires de Debruyne *et al.* [8].

30.4.2 Le mitogénome de l'ours des cavernes

Bon *et al.* [17] ont publié le premier mitogénome d'ours des cavernes, réalisé à partir de fragments osseux du sternum d'un spécimen découvert dans la grotte Chauvet

5. Et par là même la quantité de matériel biologique.

en Ardèche et daté de 32 000 ans par datation ^{14}C. Cette étude a entériné la position (proposée par Loreille *et al.* [10]) de l'ours des cavernes comme groupe frère du clade formé par les ours bruns et les ours polaires (*U. maritimus*), la date de divergence proposée étant plus précoce que celle précédemment publiée : aux alentours de 1.6 Ma. Elle a même contribué à affiner cette hypothèse : l'ours blanc y apparaît désormais comme le fruit d'une différenciation récente, à partir de la fraction occidentale des ours bruns (et non comme le groupe frère de tous les ours brun actuels). En se plaçant au voisinage phylogénétique des ours bruns et blancs modernes, l'ours des cavernes a également fourni un matériel de choix pour inférer les dates de divergence en leur sein. Ainsi les auteurs proposent que la séparation entre les deux grands groupes d'ours bruns occidentaux et orientaux en Europe date d'au moins – 550 000 ans tandis que la différenciation des ours polaires à partir du stock des ours bruns occidentaux serait aussi tardive que – 350 000, un résultat remarquable au vu de leur divergence morphologique et écologique extensives.

La majorité des échantillons biologiques dont héritent les paléogénéticiens ne sont pas aussi bien préservés que les mammouths du sous-sol circumpolaire. La possibilité d'obtenir un génome complet d'ours des cavernes à partir de matériel moins bien préservé a donc constitué un véritable encouragement aux développements d'études similaires sur d'autres taxons animaux communément retrouvés dans les grottes de milieu tempéré, en montrant que de tels jeux de données n'étaient pas inéluctablement limités [6] à Néandertal ou plus généralement à la lignée humaine. Parmi ceux-ci, on notera le séquençage récent du génome mitochondrial complet de la hyène des cavernes [18] et celui du mammouth de Colomb [19], mammouth des prairies tempérées d'Amérique du nord [7].

30.5 L'avènement des nouvelles techniques de séquençage : une nouvelle ère ?

L'opposition formelle entre stratégie horizontale et stratégie verticale exposées plus haut n'a longtemps existé que du fait de considérations financières et opérationnelles : le temps et le coût associés à des analyses comparatives de grande envergure à l'échelle paléogénomique étant restés hors de portée par une approche de PCR ciblée / séquençage Sanger. L'avènement des nouvelles méthodes de séquençage (*cf.* encart technique N°2) a remodelé le paysage expérimental de la paléogénétique en général, et celui des travaux menés sur les mammouths et les ours des cavernes tout particulièrement.

30.5.1 Vers une paléo-phylogénomique comparative

En produisant quinze nouveaux mitogénomes de mammouths laineux, Gilbert *et al.* [20] ont produit la première phylogénie d'envergure fondée sur l'analyse complète de la mitochondrie pour des représentants de la mégafaune glaciaire. Si cette étude s'est révélée un bond en avant en termes de quantité d'information comparative, il faut garder à l'esprit que ces génomes mitochondriaux n'étaient en eux-mêmes

6. Pour des raisons financières.

7. Deux études toutes les deux menées en employant des techniques de séquençage dites de seconde génération plutôt qu'une approche par PCRs ciblées / séquençage Sanger.

qu'une fraction des données génétiques produites : il s'agit en fait du sous-produit de l'analyse visant à établir dans un échantillon d'une vingtaine de mammouths laineux, le ou lesquels pouvaient le mieux se prêter à une étude visant à produire leur génome nucléaire complet. Tels que, ces génomes ont donc coûté largement plus d'argent à produire que n'importe quel autre paléogénome mitochondrial dont cette séquence aurait été l'objectif princeps. Et au regard des millions de dollars dépensés, il est légitime de se demander si le jeu en valait bien la chandelle. Que nous apprend en effet cette étude ? Pas grand-chose de plus que ce que l'on savait déjà, si ce n'est que le cadre chronologique des évènements de divergence observés chez les mammouths du Pléistocène supérieur renvoie jusqu'aux profondeurs du Pléistocène inférieur. Là encore, pourtant, une autre étude [21] a démontré que ce résultat n'est pas le bénéfice direct du séquençage du génome mitochondrial complet, mais plutôt celui du choix de la méthode de calibration de l'horloge moléculaire mise en œuvre.

Il ne s'agit pas ici de remettre en cause la pertinence du séquençage de paléogénomes mitochondriaux complets : on l'a dit plus haut, la paléogénétique a trop longtemps souffert d'une disette d'information moléculaire pour se priver de telles données. Pour autant, l'illusion quantitative réciproque qui consisterait à prétendre que toute analyse fondée sur un plus grand fragment d'ADN est (par essence) plus fiable est, elle aussi, caricaturale. A cet égard, la paléogénomique comparative est énormément prometteuse, mais ses premiers bénéfices se limitent encore principalement au niveau de l'étude de l'évolution de la lignée humaine.

30.6 Les paléogénomes nucléaires : une nouvelle ère ?

Il n'aura pas échappé au lecteur attentif que tous les travaux susmentionnés se sont focalisés sur le génome mitochondrial. Dans ce registre aussi les mammouths et les ours des cavernes n'ont pas fait exception aux règles en vigueur dans toute la discipline paléogénétique, et pendant près de 20 ans, la quasi-totalité des travaux qui leur ont été dédiés ont porté sur ce minuscule génome d'organite. Pourtant ces deux lignées ont également été associées aux travaux précurseurs de l'approche de séquençage à haut débit qui se développe depuis le milieu des années 2000. L'étude de Noonan *et al.* [22] sur l'ours des cavernes, si elle précède l'avènement des méthodes de séquençage à haut débit, comporte déjà les ferments de ce changement de paradigme méthodologique. A l'aide d'une banque d'ADN ancien générée à partir de restes d'ours des cavernes, les auteurs sont parvenus à isoler et séquencer près de 30 000 nucléotides de son génome, démontrant par là même la prévalence de l'ADN nucléaire dans les restes anciens contrairement à la croyance largement ancrée [8].

Quelques mois plus tard à peine, l'équipe de Poinar *et al.* [23] produisait, à l'aide du séquençage d'une simple ligne d'une banque génomique d'une symphyse mandibulaire de mammouth fraîchement sortie du pergélisol, plus de 13 millions de nucléotides de son génome nucléaire. En une seule étude, ils multipliaient par 1 000

8. Cette croyance étant surtout le fruit d'un malentendu puisque, si les paléogénéticiens se sont focalisés sur l'ADN mitochondrial lorsqu'ils employaient une méthodologie par PCR ciblée (du fait de la plus grande représentation en nombres d copies cellulaires du génome mitchondrial), l'adoption de techniques d'amplification non ciblées leur ouvrait les portes en grand de l'exploitation des ADNs nucléaires jusque là difficile d'accès du fait de leur représentation en seulement une ou deux copies génomiques par cellule.

la quantité d'information moléculaire qui avait été accumulée sur le mammouth laineux en une quinzaine d'années.

Les génomes nucléaires anciens seraient-ils donc à portée de main ? Les récents déboires associés à la publication d'un génome nucléaire de mammouth bancal et inachevé [24] (avec environ 50% du génome représenté par des fragments inassemblables d'une centaines de nucléotides chacun) a vacciné la communauté contre l'illusion de la facilité et de l'immédiateté d'une telle entreprise. Qu'importe : la disponibilité du matériel génétique nucléaire est, elle, réelle, même si la préservation relative des génomes nucléaires et mitochondriaux, étudiée à partir de différents restes de mammouths, a là encore montré de larges disparités [25]. Et s'il n'est pas forcément facile (ni toujours recommandable) de s'atteler à la production de paléogénomes complets, tout du moins peut-on aujourd'hui travailler avec ardeur sur les caractéristiques de ce génome pour comprendre l'évolution de ces organismes. Loin de la fantaisie de la re-création éventuelles d'organismes disparus, ces travaux fournissent les fondations nécessaires à une compréhension non seulement des différences phylogénétiques entre les organismes mais aussi des divergences phénotypiques et fonctionnelles associées à la divergence du génome. C'est en substance le message des travaux récents de paléophysiologie de Campbell *et al.* [26] sur les particularités fonctionnelles des globines des mammouths ou (à un niveau para-génétique) ou ceux de Capellini *et al.* [27] sur la composition protéique de leurs os.

30.7 Conclusion

En une vingtaine d'année, la paléogénétique est passée du statut de discipline émergente et tempétueuse où obtenir un infime fragment d'ADN ancien requérait des semaines de labeur, à une discipline mature aussi bien sur le plan technologique qu'au niveau conceptuel. En perpétuel appétit pour les développements les plus modernes en biologie moléculaire, la paléogénétique alimente aujourd'hui ces développements dans un cercle vertueux qui permet à notre connaissance non plus d'avancer laborieusement le long des nucléotides du chromosome mitochondrial, mais bien d'ambitionner de manipuler des données génomiques aussi complexes que celles dont on dispose aujourd'hui uniquement pour les espèces actuelles.

Dans ce même intervalle de temps, la quantité d'information génétique disponible aussi bien pour le mammouth laineux que pour l'ours des cavernes a été multipliée par plusieurs ordres de grandeur, en même temps que le domaine du génome nucléaire qui résistait fermement aux tentatives d'analyse par les méthodes traditionnelles s'est ouvert à l'étude des paléogénéticiens. A ce titre, ces deux espèces apparaissent comme les deux principaux hérauts moléculaires de la mégafaune glaciaire. Les travaux qui leur sont dédiés se focalisent aujourd'hui sur plusieurs aspects : obtenir de l'ADN de spécimens moins bien préservés et / ou plus anciens que ceux dont on dispose à ce jour, et obtenir des informations génomiques plus complètes en ce qui concerne les spécimens déjà connus afin de participer à l'amélioration de notre connaissance de leur singularité biologique. Nul doute que ces développements réservent encore aux paléogénéticiens français quelques décennies de travail.

Remerciements

J'adresse mes remerciements les plus chaleureux à Eva-Maria Geigl et Thierry Grange. La paléogénétique française leur doit sans conteste de s'être enfin démocratisée et ouverte à la discussion transdisciplinaire. D'un point de vue personnel, leurs conseils et encouragements sont au cœur de mon engagement scientifique actuel. Je remercie également Pascal Tassy et Hendrik Poinar qui ont fait de moi le chercheur que je suis aujourd'hui. Puissent-ils ne pas avoir à en rougir.

Bibliographie

[1] S. Pääbo, Molecular cloning of Ancient Egyptian mummy DNA. Nature. 314, 644–645, 1985.

[2] R. Higuchi, B. Bowman, M. Freiberger, O. A. Ryder, A. C. Wilson, DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family. Nature. 312, 282–284, 1984.

[3] P. Tassy, « Elephantoidea from Lothagam », dans Lothagam. The Dawn of Humanity in Eastern Africa, eds. M. G. Leakey, J. M. Harris, Columbia University Press, New York. p. 331–358, 2003.

[4] M. Höss, S. Pääbo, N. K. Vereshchagin, Mammoth DNA sequences. Nature. 370, 333, 1994.

[5] E. Hagelberg, M. G. Thomas, C. E. Cook Jr, A. V. Sher, G. F. Baryshnikov, A. M. Lister, DNA from ancient mammoth bones. Nature. 370, 333–334, 1994.

[6] V. Barriel, E. Thuet, P. Tassy, Molecular phylogeny of Elephantidae. Extreme divergence of the extant forest African elephant. Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie. 322, 447–454, 1999.

[7] H. Yang, E. M. Golenberg, J. Shoshani, Phylogenetic resolution within the Elephantidae using fossil DNA sequence from the American mastodon (Mammut americanum) as an outgroup. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 93, 1190–1194, 1996.

[8] R. Debruyne, V. Barriel, P. Tassy, Mitochondrial cytochrome b of the Lyakhov mammoth (Proboscidea, Mammalia) : new data and phylogenetic analyses of Elephantidae. Molecular Phylogenetics and Evolution 26, 421–434, 2003.

[9] C. Hänni, V. Laudet, D. Stehelin, P. Taberlet, Tracking the origins of the cave bear (Ursus spelaeus) by mitochondrial DNA sequencing. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 91, 12336–12340, 1994.

[10] O. Loreille, L. Orlando, M. Patou-Mathis, M. Philippe, P. Taberlet, C. Hänni, Ancient DNA analysis reveals divergence of the cave bear, Ursus spelaeus, and brown bear, Ursus arctos, lineages. Current Biology. 11, 200–203, 2001.

[11] R. Debruyne, G. Chu, C. E. King, K. Bos, M. Kuch, C. Schwarz, P. Szpak, D. R. Gröcke, P. Matheus, G. Zazula, D. Guthrie, D. Froese, B. Buigues, C. de Marliave, C. Flemming, D. Poinar, D. Fisher, J. Southon, A. N. Tikhonov, R. D. E. MacPhee, H. N. Poinar, Out of America : ancient DNA evidence for a new world origin of late quaternary woolly mammoths. Current Biology. 18, 1320–1326, 2008.

[12] L. Orlando, D. Bonjean, H. Bocherens, A. Thenot, A. Argant, M. Otte, C. Hänni, Ancient DNA and the population genetics of cave bears (Ursus spelaeus) through space and time. Molecular Biology and Evolution. 19, 1920–1933, 2002.

[13] C. Bon, V. Berthonaud, P. Fosse, B. Gély, F. Maksud, R. Vitalis, M. Philippe, J. van der Plicht, J.-M. Elalouf, Low regional diversity of late cave bears mitochondrial DNA at the time of Chauvet Aurignacian paintings. Journal of Archaeological Science. 38, 1886–1895, 2011.

[14] J. Krause, P. H. Dear, J. L. Pollack, M. Slatkin, H. Spriggs, I. Barnes, A. M. Lister, I. Ebersberger, S. Pääbo, M. Hofreiter, Multiplex amplification of the mammoth mitochondrial genome and the evolution of Elephantidae. Nature. 439, 724–727, 2006.

[15] E. I. Rogaev, Y. K. Moliaka, B. A. Malyarchuk, F. A. Kondrashov, M. V. Derenko, I. Chumakov, A. P. Grigorenko, Complete mitochondrial genome and phylogeny of Pleistocene mammoth Mammuthus primigenius. PLoS Biol. 4, e73, 2006.

[16] N. Rohland, D. Reich, S. Mallick, M. Meyer, R. E. Green, N. J. Georgiadis, A. L. Roca, M. Hofreiter, Genomic DNA Sequences from Mastodon and Woolly Mammoth Reveal Deep Speciation of Forest and Savanna Elephants. PLoS Biol. 8, e1000564, 2010.

[17] C. Bon, N. Caudy, M. de Dieuleveult, P. Fosse, M. Philippe, F. Maksud, E. Beraud-Colomb, E. Bouzaid, R. Kefi, C. Laugier, B. Rousseau, D. Casane, J. van der Plicht, J.-M. Elalouf, Deciphering the complete mitochondrial genome and phylogeny of the extinct cave bear in the Paleolithic painted cave of Chauvet. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 105, 17447–17452, 2008.

[18] C. Bon, V. Berthonaud, F. Maksud, K. Labadie, J. Poulain, F. Artiguenave, P. Wincker, J.-M. Aury, J.-M. Elalouf, Coprolites as a source of information on the genome and diet of the cave hyena. Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences. 279, 2825–2830, 2012.

[19] J. Enk, A. Devault, R. Debruyne, C. E. King, T. Treangen, D. O'Rourke, S. L. Salzberg, D. Fisher, R. Macphee, H. Poinar, Complete Columbian mammoth mitogenome suggests interbreeding with woolly mammoths. Genome Biology. 12, R51, 2011.

[20] M. T. P. Gilbert, D. I. Drautz, A. M. Lesk, S. Y. W. Ho, J. Qi, A. Ratan, C.-H. Hsu, A. Sher, L. Dalen, A. Gotherstrom, L. P. Tomsho, S. Rendulic, M. Packard, P. F. Campos, T. V. Kuznetsova, F. Shidlovskiy, A. Tikhonov, E. Willerslev, P. Iacumin, B. Buigues, P. G. P. Ericson, M. Germonpre, P. Kosintsev, V. Nikolaev, M. Nowak-Kemp, J. R. Knight, G. P. Irzyk, C. S. Perbost, K. M. Fredrikson, T. T. Harkins, S. Sheridan, W. Miller, S. C. Schuster, Intraspecific phylogenetic analysis of Siberian woolly mammoths using complete mitochondrial genomes. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105, 8327–8332, 2008.

[21] R. Debruyne, H. N. Poinar, Time Dependency of Molecular Rates in Ancient DNA Data Sets, A Sampling Artifact ? Systematic Biology. 58, 348–360, 2009.

[22] J. P. Noonan, M. Hofreiter, D. Smith, J. R. Priest, N. Rohland, G. Rabeder, J. Krause, J. C. Detter, S. Pääbo,E. M. Rubin, Genomic Sequencing of Pleistocene Cave Bears. Science. 309, 597–599, 2005.

[23] H. N. Poinar, C. Schwarz, J. Qi, B. Shapiro, R. D. E. Macphee, B. Buigues, A. Tikhonov, D. H. Huson, L. P. Tomsho, A. Auch, M. Rampp, W. Miller, and S. C. Schuster, Metagenomics to paleogenomics : large-scale sequencing of mammoth DNA. Science. 311, 392–394, 2006.

[24] W. Miller, D. I. Drautz, A. Ratan, B. Pusey, J. Qi, A. M. Lesk, L. P. Tomsho, M. D. Packard, F. Zhao, A. Sher, A. Tikhonov, B. Raney, N. Patterson, K. Lindblad-Toh, E. S. Lander, J. R. Knight, G. P. Irzyk, K. M. Fredrikson, T. T. Harkins, S. Sheridan, T. Pringle, S. C. Schuster, Sequencing the nuclear genome of the extinct woolly mammoth. Nature. 456, 387–390, 2008.

[25] C. Schwarz, R. Debruyne, M. Kuch, E. McNally, H. Schwarcz, A. D. Aubrey, J. Bada, H. Poinar, New insights from old bones : DNA preservation and degradation in permafrost preserved mammoth remains. Nucleic Acids Research. 37, 3215–3229, 2009.

[26] K. L. Campbell, J. E. E. Roberts, L. N. Watson, J. Stetefeld, A. M. Sloan, A. V. Signore, J. W. Howatt, J. R. H. Tame, N. Rohland, T.-J. Shen, J. J. Austin, M. Hofreiter, C. Ho, R. E. Weber, A. Cooper, Substitutions in woolly mammoth hemoglobin confer biochemical properties adaptive for cold tolerance. Nature Genetics. 42, 536–540, 2010.

[27] E. Cappellini, L. J. Jensen, D. Szklarczyk, A. Ginolhac, R. A. R. da Fonseca, T. W. Stafford, S. R. Holen, M. J. Collins, L. Orlando, E. Willerslev, M. T. P. Gilbert, J. V. Olsen, Proteomic Analysis of a Pleistocene Mammoth Femur Reveals More than One Hundred Ancient Bone Proteins. Journal of Proteome Research. 11, 917–926, 2011.