Chapitre 33

Les génomes des lignées humaines archaïques

Eva-Maria Geigl et Thierry Grange
Institut Jacques Monod, Equipe « Epigénome et Paléogénome », CNRS, UMR 7592, Paris, France

33.1 Introduction

Les années 2012 à 2014 auront vu une avancée scientifique majeure dans le domaine de l'évolution humaine : le déchiffrage du génome du Néandertalien, population humaine éteinte depuis 30.000 ans, et du génome du Dénisovien, population humaine contemporaine aux Néandertaliens vivant en Asie. Dans les deux cas, une équipe internationale dirigée par Svante Pääbo (Institut Max-Planck, Leipzig) a publié les séquences nucléotidiques obtenues à partir de fragments d'os, de la base d'une phalange de la main d'une fillette exhumée à partir d'une couche stratigraphique sans date précise de la grotte de Dénisova dans la montagne Altaï en Sibérie [1-2] et d'une phalange du pied d'une femme néandertalienne de la même grotte [3].

Auparavant, en 2010, des génomes partiels ont déjà été séquencés à partir de trois fragments d'os longs néandertaliens originaires de la grotte de Vindija en Croatie et datés entre 38.000 et 44.500 ans et de trois autres Néandertaliens provenant de trois gisements distincts : El Sidron (Espagne), Feldhofer (Allemagne), Mezmaïskaïa (Caucase russe) [4]. Green et collaborateurs ont assemblé les 3 milliards de nucléotides qui constituent le génome néandertalien pour aboutir à un premier jet de ce génome. Bien que le séquençage de nouveaux génomes soit devenu presqu'une routine grâce aux évolutions rapides des techniques de séquençage et d'analyse bioinformatique, ce travail représente un véritable tour de force car l'ADN de ces spécimens anciens est très dégradé, qu'il n'en reste plus que des traces de très petite taille et qu'il est fortement contaminé par de l'ADN environnemental provenant des bactéries, champignons et autres organismes qui se sont infiltrés dans l'os. De plus, rares sont les fossiles qui contiennent suffisamment d'ADN endogène préservé pour qu'une analyse génétique soit possible. Il faut donc cribler un grand nombre d'ossements pour en trouver quelques-uns pour lesquels l'ADN est préservé.

Les séquences de ces génomes sont une très riche source d'informations qui seront l'objet d'analyses poussées pendant encore plusieurs années avant de pouvoir en

tirer toutes les conclusions que de telles données peuvent apporter sur l'évolution récente des génomes des homininés et particulièrement celle qui concerne la lignée des êtres humains modernes. On ne pouvait auparavant que comparer le génome humain avec celui des primates vivants, comme le chimpanzé, notre plus proche parent, et des cousins plus éloignés comme l'orang-outan et le gorille (Figure 1). La possibilité d'avoir un accès direct à des étapes intermédiaires de l'évolution humaine ouvre des horizons totalement nouveaux. Le Néandertalien est une des dernières branches humaines à s'être séparée de la lignée moderne. La comparaison des deux génomes nous permet donc d'identifier des changements survenus et fixés dans le génome humain au cours des dernières 300 à 600.000 ans depuis l'ancêtre le plus récent commun aux deux lignées (MRCA). Certains de ces changements sont potentiellement responsables de nos idiosyncrasies biologiques.

Les deux génomes de la grotte de Dénisova, celui de la fillette de Dénisova, une population humaine archaïque connue uniquement par cette petite phalange et par deux molaires, et de la Néandertalienne de l'Altaï, sont, quant à eux, d'une qualité exceptionnelle qui nous donne une vision très claire des génomes de deux lignées humaines éteintes. Il fut ainsi possible d'établir un catalogue presque complet de toutes les mutations ponctuelles distinguant les Néandertaliens, les Dénisoviens et les êtres humains actuels, une sorte de « recette génétique des êtres humains actuels », comme l'exprimait Svante Pääbo [5].

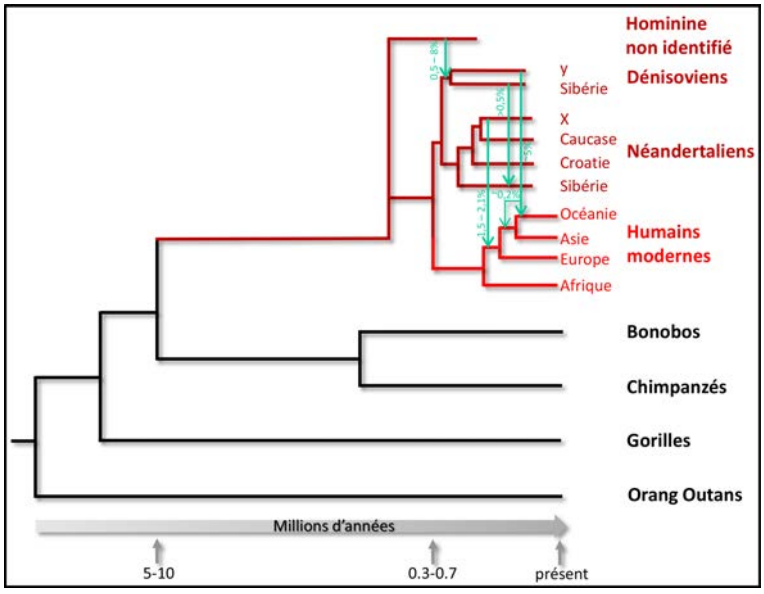


Figure 1 – Arbre phylogénétique des grands singes et des populations humaines, dénisoviennes, néandertaliennes et inconnues. L'échelle du temps et la longueur des branches sont approximatives. Les flèches indiquent les flux génétiques identifiés dans les génomes séquencés. Adapté d'après S. Pääbo [53].

33.2 Approches méthodologiques

33.2.1 Séquençage du génome néandertalien

Le premier génome néandertalien qui a été séquencé était le génome mitochondrial. Les séquences ont été obtenues à partir de cinq ossements différents originaires d'Espagne, d'Allemagne, de Croatie et du Caucase [6]. L'analyse de ces cinq génomes a montré que, environ 10.000 ans avant leur extinction, il y a 38 à 49.000 ans, les populations des Néandertaliens étaient caractérisées par une très faible taille effective, c'est-à-dire qu'il y avait peu d'individus se reproduisant [6]. De plus, les séquences des génomes mitochondriaux de deux ossements du même site (Vindija), espacés de 6.000 ans étaient identiques, ce qui indique une continuité des lignées maternelles dans une aire géographique donnée. La faible différence entre les séquences mitochondriales des différents ossements qui pourtant étaient répartis sur une aire géographique vaste (de l'Espagne jusqu'en Croatie) ne laisse pas apparaître une structure de population prononcée [6]. Finalement, la séquence du génome mitochondrial du Néandertalien de Mezmaïskaïa, daté de 60 à 70.000 ans, révèle une différence plus forte, ce qui suggère soit que les populations néandertaliennes soient passées par un goulot d'étranglement vers la fin de leur existence, soit qu'il y a eu des extinctions locales de populations [6].

Les dernières avancées du séquençage de l'ADN à haut débit permettent le déchiffrage de génomes entiers d'organismes complexes en peu de temps. Alors que le séquençage du premier génome humain par la communauté scientifique internationale qui a abouti en 2000 a demandé 15 ans et 3 milliards de dollars, il est actuellement possible de séquencer le génome d'un individu en moins d'une semaine pour quelques milliers de dollars à l'aide d'une seule machine grâce aux progrès stupéfiants des technologies. Le principe du séquençage massivement parallèle est expliqué dans l'encart et dans le chapitre « Les stratégies et enjeux de l'analyse de l'ADN ancien».

Ce travail est néanmoins un tour de force technique puisque l'analyse de l'ADN ancien est rendu très délicate par l'état de dégradation de l'ADN (voir chapitre « Les stratégies et enjeux de l'analyse de l'ADN ancien », cet ouvrage). La plupart du temps, dès que les os sont assez anciens, l'ADN endogène encore analysable a une taille comprise entre 25 et 100 nucléotides, les molécules plus petites échappant à la caractérisation et les plus grandes devenant rarissimes. Cette petite taille est à mettre en regard de la taille originale de ces molécules, chez les êtres humains de 50 à 250 millions de nucléotides selon les différents chromosomes, à l'exception de l'ADN mitochondrial qui a une taille initiale à peine supérieure à 16.000 nucléotides. Cet ADN endogène résiduel est dilué dans une importante quantité d'ADN environnemental contaminant provenant des microorganismes qui vivent dans le sol et s'infiltrent dans l'os. L'ADN endogène, quand il en reste, peut ne représenter que quelques pourcents de l'ADN total comme dans le cas de la plupart des os néandertaliens analysables, qui ne représentent qu'une fraction des os disponibles. L'ADN obtenu, même contaminé, étant généralement peu abondant, il a d'abord été amplifié de manière globale en utilisant l'amplification par PCR après avoir ajouté aux extrémités de tous les fragments des séquences d'ADN permettant cette amplification

(voir Figure 1, chapitre 29). Pour enrichir en séquences d'origine néandertalienne l'équipe de S. Pääbo a utilisé aussi une stratégie d'enrichissement de régions génomique d'intérêt, ici les quelques pourcents du génome codant pour des protéines [7]. Cette stratégie, appelée capture de séquence, consiste à utiliser des fragments d'ADN synthétiques correspondant aux régions d'intérêt pour capturer par hybridation les brins d'ADN complémentaires originaires de l'extrait fossile (voir encart technique 2c). Ceci leur a permis d'obtenir une bonne vision des régions codantes de deux spécimens provenant des grottes de Vindija en Croatie et d'El Sidron en Espagne [8]. Pour le séquençage de ces génomes, le groupe de Leipzig a utilisé une méthode de séquençage (Solexa/Illumina), qui permet de faire en une fois plusieurs dizaines de millions de lecture d'une centaine de bases. Une fois les séquences obtenues, les fragments étant très courts, il ne sera possible que de les cartographier sur le génome le plus proche, celui de l'humain moderne, mais pas de reconstituer le génome ancien en effectuant un assemblage *de novo*. Les séquences pouvant contenir des erreurs à cause des dommages subis par l'ADN au cours du temps, pour pouvoir identifier avec fiabilité les séquences portées par les deux copies de chaque chromosome, il faut séquencer plusieurs fois chaque séquence, ce qui veut dire qu'il faut obtenir une « couverture » d'au moins une trentaine de fois. La cartographie de ces petits fragments sur le génome humain fait l'approximation que les génomes humain et néandertalien étaient organisés selon le même arrangement. Une telle stratégie permet de détecter les différences de séquences d'un nucléotide (single nucleotide polymorphism : SNP), ainsi que les régions dont le nombre de copies varie (copy number variation : CNV) entre ces génomes, mais ne permet pas d'apprécier d'éventuels réarrangements chromosomiques qui changeraient l'ordre des gènes sur les chromosomes et pourraient être responsables de changements de la régulation de l'expression des gènes.

Avant de passer à une analyse détaillée, il a d'abord été démontré que les séquences obtenues n'étaient pas polluées par des contaminations avec de l'ADN humain moderne. Pour montrer que la contamination avec l'ADN humain moderne était inférieure à 1 %, les auteurs ont analysé trois types de marqueurs génétiques indépendants : le génome mitochondrial, le chromosome Y (les spécimens analysés étant des femmes, les séquences provenant du chromosome Y ne pouvait venir que de la contamination) et quelques marqueurs autosomaux caractéristiques permettant de distinguer sans ambiguïté les génomes néandertaliens et sapiens. Les jeux de données obtenus paraissent donc suffisamment fiables et extensif pour fournir une base expérimentale robuste aux interprétations qui en ont été faites.

33.2.2 Séquençage des génomes des homininé́s de la grotte de Dénisova

Une phalange provenant de la grotte de Dénisova dans l'Altaï, dont l'ADN était exceptionnellement bien préservé, a tout d'abord permis d'obtenir un génome mitochondrial très particulier, différent du Néandertalien et dont la séparation avec le génome mitochondrial d'*H. sapiens* datait d'environ un million d'années [9]. Puis, une avancée méthodologique a permis d'obtenir un génome d'exceptionnelle qualité à partir de cette même phalange avec une couverture de 31 fois [2]. Cette avancée reposait sur l'observation que la voie majeure de dégradation de l'ADN ancien est la dépurination suivie de l'hydrolyse spontanée des sites abasiques (voir chapitre « Les

stratégies et enjeux de l'analyse de l'ADN ancien », cet ouvrage). Cette observation permet de déduire que les extrémités des fragments d'ADN ancien sont sous forme simple brin et qu'une partie des extrémités possède un phosphate à l'extrémité 3', ce qui les rend réfractaires à la procédure qui permet de construire les banques permettant le séquençage. Les technologies classiques de construction de ces banques aboutissent donc d'une part à la perte d'une partie des molécules possédant ces extrémités particulières, d'autre part à la perte d'une partie des extrémités simple brin. La nouvelle technologie résout ces deux problèmes, d'une part en éliminant les groupements phosphates aux extrémités, d'autre part en construisant les banques à partir d'ADN simple brin. La méthode consiste à séparer les brins de l'ADN, les déphosphoryler, lier à une de leur extrémité un premier adaptateur nucléotidique portant une modification chimique et à immobiliser les molécules simples brins sur des billes magnétiques qui reconnaissent la modification de l'adaptateur. Ces molécules immobilisées sont ensuite converties en double brin, un nouvel adaptateur est ajouté à l'autre extrémité et les molécules sont amplifiées avec une ADN polymérase grâce à des amorces correspondant aux adaptateurs liés. Cette méthode a augmenté très significativement le rendement en ADN extrait, jusqu'à un facteur de 22 [10], et a permis de séquencer le génome entier du Dénisovien à partir d'un échantillon osseux de 10 mg et de couvrir une fois 99,9 % de toutes les positions nucléotidiques, et 99,4 % au moins dix fois [2]. Cette couverture de 31 fois des 1,86 gigabases (10^9 nucléotides) de séquences non-dupliquées alignées au génome humain est exceptionnelle pour un génome ancien et elle permet de considérer ces données comme très fiables. Bien entendu, ce résultat extraordinaire tient à la fois aux progrès réalisés pour préparer les banques d'ADN ancien et à la préservation exceptionnelle et non-expliquée de l'ADN endogène dans cette phalange dans lequel il représente 70 % de l'ADN total. Un taux d'ADN environnemental de seulement 30 % n'a jamais été rencontré dans un autre fossile jusqu'alors en dehors du permafrost.

Le séquençage en 2013 du génome d'une phalange du pied d'une néandertalienne de la même grotte de Dénisova a permis d'obtenir une couverture de 50 fois d'un génome néandertalien grâce à une même préservation exceptionnelle de l'ADN et à l'utilisation de la nouvelle méthode de la construction de banques d'ADN simple brin [3].

33.3 Apport pour la compréhension de l'évolution du génome des êtres humains modernes et des relations *Homo sapiens sapiens* – Néandertaliens - Dénisoviens

33.3.1 Estimation des dates de divergence des lignées et populations

Tout d'abord, la séquence du génome néandertalien a été utilisée pour apprécier l'étendue globale des différences de séquence qui permettent de dater l'ancêtre commun aux deux populations. Cette datation repose sur des modèles d'un taux d'évolution de la séquence génomique constant au cours du temps (horloge moléculaire) mais aussi sur la calibration relative par rapport à une date de séparation d'une autre branche plus ancienne estimée par ailleurs. Ces modèles ont des sérieuses limites, car les dates peuvent fluctuer selon les références utilisées et selon les régions géno-

miques considérées. De plus, plus la date de séparation de la branche de référence est ancienne, plus les modèles utilisés induisent des erreurs. Les modèles ont été affinés en se basant sur le taux de mutation intergénérationnel tel qu'il a pu être déduit des séquençages de plusieurs génomes de parents et de leurs enfants [11-12]. Selon les données et les modèles utilisés, les dates varient jusqu'à un facteur 2, et il vaut mieux considérer ces dates avec prudence. En comparant la séquence du génome néandertalien et du génome dénisovien à celle des humains modernes, des chimpanzés et de l'ancêtre commun humain-chimpanzé modélisé, le nombre de mutations spécifiques à chaque lignée a été mesuré. En se basant sur une estimation de la date de divergence humain-chimpanzé de 6,5 millions d'années, mais en intégrant aussi le taux de mutation intergénérationnel, on arrive à des fenêtres très large : la divergence entre la lignée humaine d'un côté et celle des ancêtres des Néandertaliens et Dénisoviens de l'autre aurait eu lieu il y a entre 300 et 750.000 ans. Les lignées néandertalienne et dénisovienne se seraient quant à elles séparées plus récemment, il y a 200 à 470.000 ans [3].

Quand les auteurs ont comparé le nombre de substitutions qui auraient eu lieu entre l'ancêtre commun Homo – chimpanzé et le génome humain d'une part et dénisovien d'autre part, ce nombre est plus petit de 0.81 % pour le génome dénisovien et 1.02 % pour le génome néandertalien [3]. Cette différence a été interprétée comme résultant de l'âge des os analysés puisque les individus associés avaient moins de temps pour accumuler des mutations que les humains actuels. La lignée néandertalienne s'est avérée 20 % plus courte que la lignée dénisovienne suggérant que la phalange du pied est plus ancienne que la phalange de la main ce qui est en accord avec la stratigraphie de la grotte. Les dates que l'on peut avancer sur la base de ces calculs dépendent de la qualité des génomes anciens et modernes. Pour l'instant, les incertitudes liées à l'estimation du nombre de substitutions ayant eu lieu sur la lignée menant aux humains actuels et au taux de mutation par génération ne permettent pas d'avancer une date absolue pour les deux phalanges de la grotte de Dénisova, mais cela laisse espérer qu'il sera possible, dans le futur, d'inférer l'âge direct d'un fossile à partir de sa séquence génomique dans les cas exceptionnels où l'ADN est si bien conservé.

L'exceptionnelle qualité des deux génomes de l'Altaï a permis de mesurer l'hétérozygotie, c'est-à-dire, la fraction de sites nucléotidiques qui sont différents entre le génome maternel et paternel d'un individu. Différents calculs indiquent que l'hétérozygotie de la fille de Dénisova dont le génome était préservé dans cette phalange était d'environ 0.022 %. Ceci ne représente qu'une petite fraction de l'hétérozygotie trouvée chez les humains modernes, c'est-à-dire environ 20 % de l'hétérozygotie des Africains, 26 à 33 % de celle des Eurasiatiques et 36 % de celle des Karitianas, une population d'Amérique du Sud dont l'hétérozygotie est extrêmement réduite. Ce taux d'hétérozygotie indique que la diversité génétique de la population à laquelle appartenait l'individu de Dénisova était très faible comparée avec celle des humains actuels. L'hypothèse alternative de croisements consanguins dans les ancêtres immédiats de cet individu peut être exclue car une telle situation aurait entrainé des longues régions homozygotes qui n'ont pas été observées. Ceci suggère que les Dénisoviens soient issus d'une toute petite population et que la taille de cette population n'a jamais été très importante. Cette faible diversité génétique est étonnante quand on

prend en compte la large aire de distribution de cette population qui a probablement couvert une région allant de la Sibérie à l'Asie du Sud-Est où ils se sont métissés avec les ancêtres des Mélanésiens actuels (voir plus loin). Il sera nécessaire d'identifier de nouveaux spécimens de Dénisoviens pour clarifier la distribution spatio-temporelle de cette lignée archaïque.

L'hétérozygotie du génome néandertalien de l'Altaï s'est montrée encore plus faible avec 84 % du nombre de sites hétérozygotes dans le génome dénisovien, 22-30 % du nombre dans les génomes des humains actuels non-africains, et 16-18 % de celui des génomes d'Africains actuels. Puisqu'il y avait de grandes régions homozygotes, il a été possible de montrer que cet individu était issu d'une union consanguine, avec un coefficient de consanguinité de 1/8, c'est-à-dire correspondant à des situations comme une union entre un grand-père et sa petite fille, ou entre un oncle et une nièce, ... [3]. De plus, le degré de parenté des régions non homozygotes a permis la reconstruction de l'histoire démographique des deux populations archaïques basée sur un modèle de coalescence utilisant une approche Markovienne et de les comparer avec celle des hommes modernes. Ceci montre que les populations actuelles d'*H. sapiens* ont toutes subi des changements similaires de taille de population, en particulier un doublement de taille entre 125 000 et 250 000 ans, donc avant leur exode de l'Afrique. Par contre, la taille des populations dénisovienne et néandertalienne de l'Altaï aurait décliné dramatiquement lorsque l'expansion des populations humaines actuelles a commencé, sans que ces deux événements ne soient nécessairement liés. Les données de la génétique des populations ont montré que dans des populations plus petites, les mutations faiblement délétères ne sont pas soumises aussi efficacement à la sélection de purification ce qui conduit à un taux entre substitutions non-synonymes (qui ont un effet sur la fonction des protéines) et substitutions synonymes (qui ne changent pas les acides aminés) plus élevé. C'est exactement ce qui a été trouvé dans les génomes analysés car ce taux était de 1.5 à 2.5 fois plus élevé dans les génomes dénisovien et néandertaliens que dans les génomes des autres humains actuels indiquant que les Dénisoviens et Néandertaliens avaient une taille de population plus petite que les humains actuels et que les mutations délétères ont été ôtées moins efficacement au cours de l'évolution de ces petites populations. L'analyse des régions codantes des deux autres Néandertaliens de Croatie et d'Espagne confirme aussi que les populations néandertaliennes ont accumulé plus de mutations délétères que les humains modernes, et que toutes les populations avaient une petite taille, mais aussi que les différentes populations néandertaliennes d'Europe avaient peu d'échanges génétiques entre elles (sachant toutefois que les os analysés n'étaient pas contemporains, ce qui limite la robustesse de cette dernière conclusion) [8]. On pourrait alors spéculer que la disparition de ces populations aurait pu trouver son origine dans cette accumulation de mutations délétères. Quoi qu'il en soit, une petite population est plus sensible aux aléas et donc à l'extinction.

33.3.2 Identification des gènes qui ont évolués

La séquence des génomes néandertaliens et dénisovien a été analysée pour essayer d'identifier les changements de séquences uniques au génome humain. La difficulté que pose la recherche de sens dans la variation génétique est qu'un grand nombre

des mutations accumulées sont neutres, c'est-à-dire ne causent pas de changement de caractères, voire peuvent avoir des effets légèrement délétères qui n'auraient pas été contre-sélectionnés du fait de la très petite taille des populations humaines. Tout d'abord, seulement 1,5 % du génome humain code pour des protéines, alors que c'est la variation génétique dans ces régions codantes pour laquelle la probabilité qu'elles aient un effet phénotypique est la plus élevée. Les mutations dans les 98,5 % restant peuvent aussi avoir un effet phénotypique en modifiant la régulation de l'expression des gènes, ce qui est potentiellement très important car l'évolution des protéines est très contrainte et que les changements de régulation peuvent permettre plus aisément l'apparition graduelle de nouveaux caractères. Par contre, il est plus difficile de s'assurer qu'une mutation dans une région non codante affecte une région régulatrice car de telles régions sont beaucoup plus difficiles à définir que les régions codantes, même si des progrès considérables dans l'identification fonctionnelle des séquences régulatrices ont été réalisés ces dernières années.

La stratégie a donc consisté à identifier dans le génome humain actuel les mutations dérivées qui sont apparues spécifiquement depuis la séparation avec le chimpanzé, c'est-à-dire identifier les positions où le génome humain diffère des génomes de chimpanzé, orang-outan et macaque (car si ces trois dernières espèces partagent la même séquence, c'est qu'elle doit être ancestrale). Puis, l'état des allèles correspondants dans les génomes néandertalien et dénisovien a été caractérisé. Un catalogue de sites distribués sur tout le génome identiques chez tous les humains actuels mais différent chez les Néandertaliens, le Dénisovien et les grands singes a été établi [3]. Ainsi ont été trouvés 31.389 substitutions nucléotidiques, 4.113 insertions et délétions courtes qui sont partagés par tous les humains actuels analysés mais différents chez les Néandertaliens, Dénisoviens et grands singes, ce qui correspond à une liste relativement courte de changements distinguant les humains actuels. Tous les autres sites sont identiques entre humains actuels, Néandertaliens et Dénisoviens, c'est-à-dire que les allèles humains qui diffèrent des allèles ancestraux partagés par tous les grands singes sont apparus avant la divergence de ces populations. Parmi les variations génétiques spécifiques aux humains modernes, 3.117 se localisent dans des séquences régulatrices caractérisées et seulement 96 se situent dans les régions codantes, correspondant à 87 protéines. Il y a donc eu très peu de changement d'acides aminés qui ont été fixés chez tous les humains modernes depuis qu'ils se sont séparés des Néandertaliens. Seules cinq protéines ont été modifiées à plus d'une position : une code pour une protéine impliquée dans la mobilité des spermatozoïdes, une pourrait être impliquée dans la cicatrisation, une est présente particulièrement dans les glandes sudoripares et les poils, une a une fonction générale essentielle et la dernière n'a pas de fonction connue [3]. Deux gènes codant pour des protéines portent des modifications qui affectent la longueur des protéines, ce qui est un changement radical. Hormis la protéine exprimée dans les poils mentionnée auparavant, une protéine impliquée dans la pigmentation de la peau est aussi affectée par un tel changement radical. Il y a donc un enrichissement frappant en gènes impliqués dans la fonction et l'apparence de la peau qui pourrait avoir été l'objet de modifications importantes dans les phases finales de notre évolution, sans qu'il soit clair s'il s'agit d'une variation qui a été fixée du fait de la petite taille des populations humaines initiales ou

parce qu'elles ont été sélectionnées, en particulier car elles conféraient un avantage reproductif. Finalement, parmi ces 87 gènes dont la capacité codante aurait évolué spécifiquement chez les humains modernes, on note un enrichissement frappant en gènes exprimés dans la zone ventriculaire du cortex cérébral, qui pourraient avoir joué un rôle dans le développement de capacités cognitives propres à la lignée humaine moderne. Ces derniers gènes sont au nombre de 5, dont 3 sont associés avec le fuseau mitotique, dont on peut spéculer qu'ils pourraient jouer un rôle dans la spécification de l'identité de certains neurones à la suite de la division cellulaire, tandis qu'un autre de ces gènes est impliqué dans la maintenance des cellules souches neuronales dans cette région du cortex.

Le groupe de Svante Pääbo s'est attaché pendant de nombreuses années à impliquer dans l'apparition de nouvelles capacités cognitives au cours de l'évolution humaine un gène codant pour un facteur de transcription, qui s'appelle *FOXP2*, qui jouerait un rôle dans le développement de la capacité de parler et de maîtriser le langage. Le gène *FOXP2* a évolué spécifiquement dans la lignée humaine et porte deux mutations qui sont présentes dans les génomes humains, néandertaliens, dénisoviens et qui les distinguent des autres primates [13]. Lorsque ces deux mutations ont été réintroduites dans le gène *FOXP2* de souris afin d'humaniser cette version du gène, des effets sur la plasticité neuronale des ganglions basaux ont été observés ce qui suggère que ces mutations auraient pu jouer un rôle dans l'évolution du langage dans la lignée humaine [14]. D'autre part, des mutations affectant des régions non-codantes du gène *FOXP2* distinguent les génomes humain, dénisovien et néandertalien [15]. Une de ces mutations modifie les propriétés d'une séquence régulant l'expression de ce gène ce qui suggère l'hypothèse d'une nouvelle évolution des capacités linguistiques déterminées par *FOXP2* spécifiquement dans la lignée humaine après la divergence avec les Néandertaliens/Dénisoviens.

Il faut toutefois garder à l'esprit que la quête de gènes responsables des capacités cognitives spécifiquement humaines qui a animé le groupe de Svante Pääbo dès le début des analyses des génomes archaïques a donné lieu à des spéculations régulières sur l'implication de variations génétiques affectant des gènes jouant un rôle dans le développement cérébral, mais que l'identité des gènes candidats privilégiés a considérablement évolué au gré de l'amélioration de la qualité des données produites. Il sera peut-être très difficile de s'assurer que ces variations génétiques aient vraiment joué un rôle clef dans l'apparition de nouvelles capacités cognitives, à moins que l'on identifie par chance des humains modernes portant des mutations restaurant les séquences ancestrales.

33.3.3 Les échanges génétiques entre les populations archaïques

Les analyses du génome de ces deux lignées humaines archaïques ont apporté des arguments forts au débat sur la diversité des êtres humains modernes. Deux hypothèses s'opposent depuis longtemps, l'hypothèse d'une origine africaine des populations actuelles, dite « Out of Africa » et l'hypothèse de la multirégionalité des origines des êtres humains. Selon la première, les êtres humains modernes auraient évolué à partir d'une petite population en Afrique et aurait remplacé toutes les autres populations humaines lors de leur expansion (par ex. [16-17]. A la fin des années 1980, cette hy-

pothèse a trouvé un soutien important dans les données génétiques obtenues à partir de l'ADN mitochondrial et du chromosome Y des populations humaines actuelles [18-20]. Ces données ont été interprétées selon la formule d'une « Eve mitochondriale africaine » qui aurait vécu il y a 200.000 ans ainsi que d'un « Adam africain » qui aurait vécu il y a 130 à 150.000 ans. Leurs descendants se seraient répandus partout dans le monde remplaçant les populations humaines archaïques qui s'y trouvaient. Dans sa forme la plus simple, cette hypothèse postule qu'aucune hybridation entre ces migrants et les populations autochtones qu'ils ont rencontrées n'aurait eu lieu. La deuxième hypothèse plaide pour une évolution contemporaine des êtres humains modernes dans plusieurs parties du monde [21]. Ce modèle postule que le flux génique entre les populations d'Afrique, d'Europe et d'Asie ait conduit à l'évolution de *l'Homo sapiens* moderne à partir de populations locales. Les données génétiques modernes indiquent clairement que pour l'essentiel le modèle « Out of Africa » avec dilution importante ou totale des contributions génétiques des populations autochtones plus anciennes est le plus probable. La diversité génétique africaine est beaucoup plus importante que dans le reste du monde [22]. La diversité génomique la plus importante caractérisée actuellement se trouve au Sud de l'Afrique, chez les Khoisans [23]. Cette population pourrait être la plus proche de celle qui est à l'origine des êtres humains modernes, et sa diversité placerait son ancêtre commun à mi-chemin de la distance qui nous sépare de l'ancêtre commun avec le Néandertalien. Il a été récemment proposé sur la base d'un petit nombre de marqueurs que la diversité pourrait être encore plus importante en Afrique de l'Est [24]. La proximité génétique des différentes populations africaines et non-africaines indique que ce serait une population de l'Afrique de l'Est qui aurait migré « Out of Africa » il y environ 100.000 ans par l'Asie du Sud-Ouest et se serait répandu en Europe et en Asie il y a environ 40.000 ans. Par contre, une discussion active opposait les généticiens des populations les plus pointus sur les modèles génétiques qui indiqueraient des apports génétiques provenant de populations autochtones plus anciennes. Selon les modèles utilisés, la fraction du génome qui pourrait avoir une origine néandertalienne, voire de l'*Homo erectus*, est plus ou moins importante, voire nulle. Une analyse formelle d'un petit nombre de marqueurs génétiques avait conclu il y a plus de dix ans en faveur d'un modèle impliquant plusieurs migrations successives hors d'Afrique au cours des un à deux derniers millions d'années suivies de métissages permettant de réintroduire quelques allèles ancestraux dans les génomes des populations issues de la vague de migration plus récente de la population qui a contribué la majeure partie du matériel génétique humain moderne [25]. Cette proposition ne faisait pas l'unanimité.

Si la dominance de la contribution de la population africaine d'il y a 200.000 ans au patrimoine génétique de l'humanité est claire, l'importance d'un flux génique en provenance d'autres populations ayant quitté l'Afrique auparavant était difficile à approcher en se basant uniquement sur des modèles mathématiques dont les conclusions dépendaient des modèles et des paramètres. L'apport de données génomiques anciennes donne un support matériel essentiel pour tester les hypothèses et les génomes néandertaliens et dénisoviens ont permis d'établir solidement le concept de métissage entre populations humaines modernes et archaïques.

Le séquençage de ces deux paléogénomes a mis en évidence un flux génétique entre Néandertaliens et *Homo sapiens* non-africains et entre Dénisoviens et *Homo sapiens* asiatique. Ce résultat infirme le résultat obtenu à partir de certaines études morphologiques qui n'avaient pas montré qu'il y ait eu métissage (par ex. [16] et confirme d'autres qui ont suggéré métissage (par ex. [26-27]. Rappelons que l'analyse de l'ADN mitochondrial des Néandertaliens et Dénisoviens avait mis en évidence l'existence de deux lignées mitochondriales distinctes, toutes deux éteintes dans la population humaine actuelle [6, 9]. Le fait que ces lignées mitochondriales archaïques ont été perdues suggérait qu'il n'y avait pas eu de croisements productifs entre femmes néandertaliennes/dénisoviennes et hommes *sapiens*. L'analyse des génomes nucléaires de ces humains archaïques raconte une autre histoire.

En comparant la distance génétique entre la première version du génome nucléaire néandertalien et celui de cinq êtres humains modernes, il a été montré que pour les variations de type SNP pour lesquelles les génomes humains modernes différaient et pour lesquelles le génome du néandertalien portait un allèle dérivé, les SNPs du génome néandertalien étaient partagées plus souvent avec les génomes d'un Français, d'un Chinois ou d'un Papou, qu'avec ceux d'un San ou d'un Yoruba [4]. Le calcul de la distance entre néandertaliens et n'importe lequel des êtres humains modernes démontre aussi que le flux génétique est allé dans la direction du Néandertalien vers l'ancêtre commun aux êtres humains modernes non-Africains. De plus, chez les êtres humains modernes, les régions susceptibles d'avoir une origine néandertalienne sont aussi celles où il y a une diversité très importante au sein des populations non-africaines (car certains individus porteraient des séquences d'origine néandertalienne et d'autres des séquences provenant des humains modernes). La fraction du génome d'un individu non-africain affectée par cette origine néandertalienne serait de 1 à 2 % [3, 28]. Un scénario plus complexe de métissage a ensuite été mis en évidence en intégrant les données du génome dénisovien ainsi que des données plus riches d'êtres humains modernes (voir plus loin et Figure 1).

Quand et où, cette hybridation aurait-elle eu lieu ? Les archives fossiles n'ont pas fourni des témoins de la présence des Néandertaliens en Asie de l'Est et en Papouasie Nouvelle Guinée. D'autre part, le fait que la contribution des Néandertaliens aux génomes des Européens, Asiatiques et Papous soit similaire suggère que cette contribution a concerné l'ancêtre commun à toutes ces populations (mais voir nuances plus loin). L'hybridation entre Néandertaliens et ancêtres des êtres humains actuels a donc dû avoir lieu avant la migration des humains modernes dans le continent asiatique. Une possible coexistence entre Néandertaliens et ancêtres des êtres humains modernes est supposée au Proche et Moyen Orient entre -100.000 et -50.000 ans. C'est à ce moment et à cet endroit que l'hybridation aurait pu avoir lieu, ce qui est compatible avec l'origine africaine orientale des populations non-africaines. En effet, l'ADN d'origine néandertalienne chez les non-Africains actuels est plus proche de l'ADN du Néandertalien du Caucase que de l'ADN des Néandertaliens de l'Altaï et de Croatie [3]. L'analyse du déséquilibre de liaison dans les génomes des populations européennes actuelles (qui détermine s'il y a association préférentielle entre deux allèles) a permis d'estimer la dernière date de flux génique entre Néandertaliens et ancêtres des Européens à la période entre 37.000 et 65.000, et plus

probablement entre 47.000 et 65.000 ans avant nos jours [29]. Ils se seraient donc rencontrés en Asie du Sud-Ouest où des vestiges archéologiques et fossiles indiquent que les *sapiens* seraient arrivés il y a plus de 100.000 ans (comme en témoignent les fossiles *sapiens* des grottes de Skhul et Qafzeh), les Néandertaliens il y a 70.000 ans (comme en témoignent les fossiles néandertaliens de la grotte de Tabun) et les Sapiens seraient revenus il y a 50.000 ans. L'estimation génétique de 47.000 à 65.000 ans est trop récente pour pouvoir correspondre à la première trace fossile d'êtres humains modernes en dehors de l'Afrique. Ceci implique que le matériel génétique chez les êtres humains actuels ne peut pas être exclusivement le résultat d'un seul événement de flux génique entre les Sapiens de Skhul/Qafzeh et les Néandertaliens, mais indique plutôt qu'il y avait flux génique aussi (ou exclusivement ?) pendant une période plus récente, peut-être lorsque les *sapiens* sont sortis de l'Afrique avec leurs technologies du Paléolithique supérieur. Des traces néandertaliennes ont toutefois été retrouvées dans le génome d'une population africaine, les Massaïs, ce qui a été expliqué plutôt par un contact secondaire avec une population non-Africaine que par une immigration des Néandertaliens en Afrique [30]. Cette interprétation est compatible avec les traces génétiques de métissage entre populations africaines et celles du Moyen Orient et de l'Europe du Sud [31] ainsi qu'avec une similitude plus élevée entre les génomes d'individus non-Africains avec ceux des individus de l'Afrique de l'Est plutôt que de l'Afrique de l'Ouest [32]. Il y aurait donc eu non seulement plusieurs migrations « out of Africa » mais aussi des migrations « back to Africa ».

D'autres événements d'hybridation entre populations archaïques et humaines modernes ont été mis en évidence. L'analyse du génome dénisovien et la comparaison avec les génomes de onze humains actuels a révélé que les Dénisoviens ont contribués jusqu'à 8 % du génome des Mélanésiens, des Papoues de la Nouvelle Guinée, des Aborigènes australiens et d'autres habitants des Iles de l'Asie du Sud-Est [1-3, 33-34] (Figure 1). Par contre, l'apport génétique des Dénisoviens aux Asiatiques du Nord actuels et aux populations autochtones amérindiennes est d'environ 0.2 % et donc 25 fois plus faible que pour les populations mélanésiennes. Il en était apparemment de même pour les populations nord-asiatiques passées comme l'a montré l'analyse du génome mitochondrial et de portions du génome nucléaire d'un humain anatomiquement moderne de la région de Beijing vieux de 40.000 ans (grotte de Tianyuan) [35]. La distribution des populations d'Asie portant ou non une portion du génome dénisovien suggère que l'événement de métissage aurait eu lieu en Asie du Sud-Est, et donc que l'aire géographique occupé par les Dénisoviens aurait été très large [33]. Une analyse statistique poussée sur les allèles qui ne sont pas présents dans 35 génomes africains a confirmé ces résultats [2]. Un sous-groupe de la population *sapiens* qui s'est croisée avec les Néandertaliens lors de la migration vers l'Est se serait donc ensuite croisé avec la population dénisovienne en Asie du Sud-Est.

La proportion d'allèles partagés entre Dénisoviens et Mélanésiens n'est pas distribuée de manière homogène à travers tous les chromosomes car il y en a moins sur le chromosome X des Papoues [2]. Ceci pourrait indiquer que le flux génique entre Dénisoviens et les ancêtres des Papoues impliquaient surtout des hommes dénisoviens. Alternativement, ce résultat pourrait être la conséquence d'une sous-structure de la population combiné avec une migration impliquant surtout des femmes *sa-*

piens. Le fait que certains chromosomes autosomaux contiennent eux aussi moins d'allèles dénisoviens pourrait toutefois indiquer que d'autres facteurs sont entrés en jeu, par exemple certains allèles auraient pu être défavorables aux hybrides comme les allèles portés par le chromosome X qui affecteraient la fécondité mâle. Une telle hypothèse a aussi été avancée pour expliquer la distribution de la contribution néandertalienne aux génomes humains modernes (voir plus loin). Par contre, il semblerait que l'apport de génomes ancestraux ait aussi donné quelques avantages sélectifs aux nouvelles populations humaines en expansion. Par exemple, le métissage entre ces différentes lignées humaines a laissé des traces au niveau du système immunitaire. Grâce au métissage avec les Dénisoviens et les Néandertaliens, les ancêtres des êtres humains actuels ont acquis des allèles différents du complexe majeur d'histocompatibilité HLA de classe I qui est fortement polymorphe et soumis à une pression de sélection balancée [36]. Ces allèles représentent plus de la moitié des allèles HLA chez les Eurasiatiques actuels, et semblent avoir été réintroduits ultérieurement dans les populations africaines [36]. Cette surreprésentation indique que ces allèles doivent être sous sélection positive et donc confèrent un avantage sélectif au moins dans les environnements concernés. Ceci suggère que lorsque les *H. sapiens* ont migré hors d'Afrique et sont arrivés dans des nouveaux environnements, ils auraient pu récupérer au travers du métissage des allèles favorables qui résultaient de l'adaptation des populations archaïques aux pathogènes présents dans ces environnements.

Finalement, les trois populations des Dai, Han (Asie de l'Est) et Karitiana (Amérique du Sud) partagent plus d'allèles avec les Dénisoviens que les Sardes et les Français actuels, mais les régions génomiques correspondantes étant plus proches de celles des Néandertaliens que des Dénisoviens, ces données mettent en évidence une plus grande proportion d'apport génétique néandertalien dans le génome des populations asiatiques et amérindiennes qu'européennes. Une deuxième étude confirme cette observation. En effet, une comparaison des génomes néandertalien, dénisovien et de 42 génomes de diverses populations humaines modernes, propose que le taux de métissage avec les néandertaliens est 40 % plus élevé chez les Asiatiques de l'Asie de l'Est (Chinois Han et Japonais) que chez les Européens [30]. D'autres analyses utilisant l'excellente version du génome du Néandertalien de l'Altaï et les données du projet 1000 génomes en arrive à des chiffres plus faibles de 1 à 1,2 % de génome néandertalien chez les européens, selon les populations européennes considérées et 1,4 % chez les Asiatiques, ce qui corrobore aussi l'interprétation de plusieurs flux géniques entre Néandertaliens et humains modernes affectant des sous-populations différentes [28, 37]. Il y aurait donc eu au moins deux événements de métissage, un concernant les ancêtres communs aux Européens et aux Asiatiques et un second concernant seulement les ancêtres des populations asiatiques. Ces événements de métissage se seraient produits il y a 80 à 50.000 ans [38-39] (voir Figure 1). La séparation entre Européens et Est-Asiatiques aurait donc dû avoir lieu avant l'extinction des Néandertaliens, c'est-à-dire, il y a plus de 30.000 ans, ce que conforte la découverte dans la grotte de Tianyuan en Chine d'un fossile humain moderne de 40.000 ans [35]. Des fractions différentes du génome néandertalien seraient éparpillées chez les individus d'origine européenne ou asiatique : jusqu'à 20 % du génome néandertalien serait ainsi encore présent chez l'ensemble des humains modernes [37]. Des grandes

régions du génome moderne non-africain sont dépourvues d'ADN néandertalien, tandis que pour d'autres, l'héritage du Néandertalien est plus riche que prévu, certains allèles néandertaliens étant représentés à une fréquence jusqu'à 60 % dans les populations européennes et asiatiques [28, 37]. Ces résultats indiquent que certaines régions du génome Néandertalien ont été contre-sélectionnées dans les hybrides, tandis que d'autres conféraient un avantage sélectif tels qu'ils sont devenus dominant dans les populations des êtres humains modernes. Par exemple, les gènes liés au développement des kératinocytes et à la formation de la fibre de kératine qui confère sa résistance à la peau, aux cheveux et aux ongles et permet une meilleure protection dans des environnements plus froids sont davantage d'origine néandertalienne [28, 37]. Ceci suggère que les Néandertaliens étaient déjà adaptés à un environnement non-africain et ont transmis cette adaptation génétique aux êtres humains modernes. Par contre, certains allèles néandertaliens présents à une fréquence importante dans certaines populations, et qui ont donc du conférer une avantage sélectif auparavant, peuvent s'avérer moins favorables dans le monde moderne. Par exemple, un allèle du gène SLC16A11, présent à une fréquence de 50 % dans les populations autochtones d'Amérique et résultant d'une introgression néandertalienne chez les ancêtres des populations nord-asiatiques, serait associé à une plus grande sensibilité au diabète de type 2 chez ces populations [40]. Les régions du génome néandertaliens qui ont été perdues et qui, quant à elles, ont dû être contre-sélectionnées chez les hybrides sont fortement enrichies sur le chromosome X et/ou sont enrichis en gènes exprimés dans les testicules, ce qui suggère que les mâles hybrides avaient une fécondité moindre, comme cela a été proposé pour les hybrides entre humains modernes et dénisoviens [2, 28].

Le métissage avec des populations archaïques n'est pas limité aux populations qui auraient migré « out of Africa », mais a aussi été observé lors de l'analyse des génomes des populations africaines modernes. La découverte d'une lignée du chromosome Y dans 6,3 % des individus testés de la population africaine des Mbo (Cameroun), très différente du reste de la population humaine actuelle, les Khoisans et Pygmées inclus, a bouleversé l'idée que l'ancêtre de tous les hommes actuels, Adam, aurait vécu il y a 140.000 ans en Afrique. En effet, les calculs basés sur cette lignée Y impliquent que l'ancêtre dont sont issus le chromosome Y de tous les hommes actuels et le chromosome Y Mbo vivait en Afrique il y a près de 340.000 ans [41]. Cette date est largement antérieure aussi bien à la date de « l'Eve mitochondriale », la mère de toutes les lignées maternelles actuelles, qu'aux plus vieux fossiles de *l'Homo sapiens*. Comment ce résultat surprenant peut-il être expliqué ? Il peut, encore une fois, être le résultat d'une ancienne structure des populations de *l'H. sapiens* en Afrique, ou bien le résultat d'une introgression archaïque d'un ancêtre *d'H. sapiens* [41]. Est-ce que les squelettes humains trouvés à Iwo Eleru, un site archéologique au Niger à 800 km de la population Mbo, datés de 13.000 ans et qui montrent des caractéristiques modernes et archaïques, seraient des descendants d'un métissage entre êtres humains modernes et archaïques [42] ? Le séquençage de 15 génomes de trois populations de chasseur-cueilleurs africains, les pygmées du Cameroun et les Hadza et Sandawe de Tanzanie, a aussi mis en évidence des métissages des ancêtres communs à ces trois populations avec une population archaïque s'étant séparée de la lignée moderne il y

a 1,2 à 1,3 millions d'années [43]. L'Afrique aussi a donc été le théâtre de mélanges entre différentes populations archaïques. Des recherches paléogénomiques futures permettront peut-être d'identifier la, ou les, population(s) archaïque(s) impliquée(s) et de rendre plus robuste cette conclusion.

L'analyse des génomes néandertalien et dénisovien de l'Altaï a aussi permis de montrer qu'il y avait flux génique des Néandertaliens de l'Altaï, mais pas de ceux de Croatie ou du Caucase, vers les Dénisoviens car des allèles dérivés dans le génome dénisovien sont plus proches de ceux du Néandertalien de l'Altaï que des autres Néandertaliens analysés [3]. Au moins 0.5 % du génome dénisovien proviendrait de Néandertal de l'Altaï. Ce signal de flux génique est particulièrement élevé pour les allèles HLA et le cluster CRISP, impliqués dans l'immunité et la fonction du sperme, respectivement. Pour l'instant, il n'y a pas d'indication pour une réciprocité de ce flux génique. Le métissage des populations dénisoviennes avec une population plus archaïque a aussi été postulé à la suite des analyses comparatives des génomes dénisovien et néandertalien de l'Altaï avec de nombreux génomes modernes [3]. En effet, alors qu'il est clair que l'ancêtre commun des Néandertaliens et Dénisoviens s'est d'abord séparé de celui des humains modernes, avant que les lignées néandertaliennes et dénisoviennes ne se séparent (voir arbre Figure 1), les génomes africains partagent jusqu'à 7 % d'allèles en plus avec le génome néandertalien qu'avec le génome dénisovien. Le scenario qui rend le mieux compte de la structure exacte des données est celui d'un flux génétique chez les Dénisoviens en provenance d'une population archaïque qui se serait séparé des humains modernes il y a 1 à 4 million d'années et qui aurait contribué de 1 à 8 % du génome dénisovien [3] (voir Figure 1). Une phylogénie complexe des Dénisoviens avait déjà été envisagée à cause du décalage entre la date de divergence de la lignée humaine moderne du génome mitochondrial dénisovien, estimée à plus d'un million d'années [9], et la date plus récente estimée pour le génome nucléaire [2-3]. De plus, une lignée mitochondriale relativement proche de la dénisovienne a été identifiée dans un fémur de 30 à 40.000 ans retrouvé dans une grotte de « Sima de los Huesos », située sur le site d'Atapuerca en Espagne et dont l'attribution phylogénétique à *H. heidelbergensis*, le prédécesseur du Néandertalien, reste contestée [44]. Est-ce que cette lignée mitochondriale est la signature d'une population européenne archaïque qui y aurait précédé l'ancêtre des Néandertaliens et Dénisoviens en provenance d'Afrique ? S'agit-il de populations ancestrales locales appartenant à l'*H. erectus*, comme celles dont les ossements vieux de 800.000 ans ont été préservés dans un site proche de « Sima de los Huesos » et qui ont été appelés *H. antecessor* ? La rencontre des ancêtres des Dénisoviens avec d'autres populations d'*H. erectus* en Asie aurait-elle laissé ces traces dans le génome des Dénisoviens ? La conclusion devra attendre le séquençage du génome nucléaire des individus de Sima de los Huesos.

Ces données indiquent aussi que l'on peut considérer que les Néandertaliens et les Dénisoviens appartenaient encore à la même espèce que les êtres humains modernes relativement peu de temps avant leur extinction : les individus des trois populations étaient capables de se reproduire entre eux dans des conditions naturelles (ce qui correspond à la définition du terme « espèce » selon Wallace, reprise par Ernst Mayr [45-46], même s'il est délicat de se limiter à cette définition (voir [47-48]). Il faut toute-

fois prendre en compte la possibilité que la fertilité des hybrides ne fût pas optimale, en particulier en ce qui concerne celle des individus mâles, comme il a été discuté auparavant. Bien qu'il affecte une très grande partie des populations actuelles, le flux est toutefois resté limité en ampleur. Ceci peut être dû à des phénomènes de taille relative des populations archaïques et des populations modernes en expansion. Il n'est pas nécessaire que les croisements entre Néandertaliens et ancêtres des êtres humains modernes eut été très fréquents pour expliquer qu'une partie du génome néandertalien ait pu survivre si longtemps car les populations humaines issues de ce croisement se sont ensuite développés de manière très efficace à la suite de la migration « Out of Africa » ce qui aurait permis la fixation de ces allèles dans la population. Quelques croisements auraient pu suffire, ce qui pourrait expliquer la difficulté à mettre en évidence des traces fossiles d'hybrides entre ces populations, surtout si les caractères phénotypiques néandertaliens sont rapidement dilués par des croisements successifs avec d'autres êtres humains modernes. Il est aussi possible que les métis Néandertaliens-Sapiens des premières générations avaient une robustesse moindre et ne produisaient pas autant de descendants que leur confrères Sapiens, mais que l'apport de quelques allèles avantageux provenant des populations archaïques ait donné un avantage sélectif à leur descendance lorsque des croisements successifs auraient dilué les contributions des génomes néandertaliens et dénisoviens qui étaient moins avantageuses. Est-ce qu'il y aurait eu des croisements entre Néandertaliens et êtres humains modernes en Europe ? On ne voit pas de traces claires d'un apport génétique néandertalien supplémentaire dans les génomes européens, donc si croisement il y a eu, la descendance n'aura pas connu une expansion aussi réussie que celle des hybrides proche-orientaux et des hybrides ancêtres des populations asiatiques. Cette population d'êtres humains modernes européens contemporains des Néandertaliens aurait pu aussi être sévèrement réduite pour différentes raisons, entre autres climatiques. De plus, il n'a pas été trouvé de traces de flux génétique provenant des Sapiens dans les Néandertaliens. Par contre, le fait que la population néandertalienne était en phase d'extinction plutôt que d'expansion peut masquer des croisements à faible fréquence. Mais quelques données paléoanthropologiques suggèrent que de tels croisements auraient pu avoir lieu aussi en Europe [26].

En résumé, il y aurait donc eu au moins quatre à cinq événements de métissage entre humains modernes et archaïques, un ou deux en Afrique impliquant une ou des population(s) archaïque(s) pas encore décrite(s) par la paléogénomique, deux en Asie du Sud-Ouest avec les Néandertaliens et un en Asie du Sud-Est avec les Dénisoviens, et au moins deux autres événements de métissage entre Humains archaïques, d'une part entre Néandertaliens et Dénisoviens dans l'Altaï et, d'autre part, entre Dénisoviens et un autre Humain archaïque qui pourrait correspondre à *H. erectus* (voir Figure 1). Il semble donc que le chemin de la spéciation de la population humaine qui peuple la terre seule depuis environ 30.000 ans fut plus complexe qu'on ne le pensait auparavant compte tenu du nombre de croisements avec d'autres populations archaïques qui se sont produits quand l'humain moderne n'était pas encore la seule population humaine. Le fait que ces données donnent de la place à une vision nuancée plutôt que dichotomique de l'évolution humaine est assez satisfaisant intellectuellement.

33.4 Perspectives

Pour aller plus loin, apporter un meilleur support aux hypothèses ou les reformuler, il faudrait ajouter de nouveaux génomes aussi bien modernes actuels qu'anciens, qui proviennent d'autres populations que des Néandertaliens. De nouvelles séquences de génomes d'anciens habitants de l'Asie et de l'Europe, montrent que les ancêtres des Européens actuels étaient originaires de trois populations : des chasseur-cueilleurs mésolithiques arrivés de l'Afrique il y a plus de 40.000 ans [49-50], des agriculteurs du Moyen Orient qui ont migré vers l'Europe depuis il y a environ 7.000 ans et une ancienne population qui a peuplé le Nord de l'Europe et la Sibérie et dont le génome est connu par un enfant sibérien de 24.000 ans [51]. De plus, on dispose maintenant de nombreuses séquences de génomes individuels humains différents et l'évolution de la performance des techniques et la baisse des coûts entraine une augmentation vertigineuse de la masse d'information qui va être disponible pour éclairer la compréhension de l'évolution humaine. Dans peu de temps, on va disposer de séquences complètes des génomes de 1.000 individus, et rapidement, de beaucoup plus encore. En séquençant de nouveaux génomes africains et chinois et en n'utilisant pas le génome humain de référence pour assembler les données, c'est-à-dire en s'affranchissant de l'idée qu'il y a un génome humain unique partagé par tous, le Beijing Genomics Institute de Shenzhen en Chine s'est aperçu qu'il y avait effectivement des fragments de génome qui n'étaient pas partagés par tous, et que ces fragments pouvaient contenir des gènes [52]. Quand on comprendra mieux la diversité des génomes humains actuels, on comprendra mieux les flux génétiques qui ont eu lieu au cours de l'évolution humaine et on pourra mieux les dater. L'anthropologie biologique, la paléoanthropologie et la génétique moléculaire ont un avenir commun et les succès scientifiques comme ceux obtenus par l'équipe dirigée par S. Pääbo ouvrent des perspectives extraordinaires sur la compréhension de nos origines et de notre nature.

Bibliographie

[1] D. Reich, R. E. Green, M. Kircher, J. Krause, N. Patterson, E. Y. Durand, B. Viola, A. W. Briggs, U. Stenzel, P. L. Johnson, T. Maricic, J. M. Good, T. Marques-Bonet, C. Alkan, Q. Fu, S. Mallick, H. Li, M. Meyer, E. E. Eichler, M. Stoneking, M. Richards, S. Talamo, M. V. Shunkov, A. P. Derevianko, J. J. Hublin, J. Kelso, M. Slatkin, S. Paabo, Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. Nature. 468, 1053-1060, 2010.

[2] M. Meyer, M. Kircher, M. T. Gansauge, H. Li, F. Racimo, S. Mallick, J. G. Schraiber, F. Jay, K. Prufer, C. de Filippo, P. H. Sudmant, C. Alkan, Q. Fu, R. Do, N. Rohland, A. Tandon, M. Siebauer, R. E. Green, K. Bryc, A. W. Briggs, U. Stenzel, J. Dabney, J. Shendure, J. Kitzman, M. F. Hammer, M. V. Shunkov, A. P. Derevianko, N. Patterson, A. M. Andres, E. E. Eichler, M. Slatkin, D. Reich, J. Kelso, S. Paabo, A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. Science. 338, 222-226, 2012.

[3] K. Prufer, F. Racimo, N. Patterson, F. Jay, S. Sankararaman, S. Sawyer, A. Heinze, G. Renaud, P. H. Sudmant, C. de Filippo, H. Li, S. Mallick, M. Dannemann, Q. Fu, M. Kircher, M. Kuhlwilm, M. Lachmann, M. Meyer, M. Ongyerth, M. Siebauer, C. Theunert, A. Tandon, P. Moorjani, J. Pickrell, J. C. Mullikin, S. H. Vohr, R. E. Green, I. Hellmann, P. L. Johnson, H. Blanche, H. Cann, J. O. Kitzman, J. Shendure, E. E. Eichler, E. S. Lein, T. E. Bakken, L. V. Golovanova, V. B. Doronichev, M. V. Shunkov, A. P. Derevianko, B. Viola, M. Slatkin, D. Reich, J. Kelso, S. Paabo, The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. Nature. 505, 43-49, 2014.

[4] R. E. Green, J. Krause, A. W. Briggs, T. Maricic, U. Stenzel, M. Kircher, N. Patterson, H. Li, W. Zhai, M. H. Fritz, N. F. Hansen, E. Y. Durand, A. S. Malaspinas, J. D. Jensen, T. Marques-Bonet, C. Alkan, K. Prufer, M. Meyer, H. A. Burbano, J. M. Good, R. Schultz, A. Aximu-Petri, A. Butthof, B. Hober, B. Hoffner, M. Siegemund, A. Weihmann, C. Nusbaum, E. S. Lander, C. Russ, N. Novod, J. Affourtit, M. Egholm, C. Verna, P. Rudan, D. Brajkovic, Z. Kucan, I. Gusic, V. B. Doronichev, L. V. Golovanova, C. Lalueza-Fox, M. de la Rasilla, J. Fortea, A. Rosas, R. W. Schmitz, P. L. Johnson, E. E. Eichler, D. Falush, E. Birney, J. C. Mullikin, M. Slatkin, R. Nielsen, J. Kelso, M. Lachmann, D. Reich, S. Paabo, A draft sequence of the Neandertal genome. Science. 328, 710-722, 2010.

[5] A. Gibbons, Ancient DNA. A crystal-clear view of an extinct girl's genome. Science. 337, 1028-1029, 2012.

[6] A. W. Briggs, J. M. Good, R. E. Green, J. Krause, T. Maricic, U. Stenzel, C. Lalueza-Fox, P. Rudan, D. Brajkovic, Z. Kucan, I. Gusic, R. Schmitz, V. B. Doronichev, L. V. Golovanova, M. de la Rasilla, J. Fortea, A. Rosas, S. Paabo, Targeted retrieval and analysis of five Neandertal mtDNA genomes. Science. 325, 318-321, 2009.

[7] H. A. Burbano, E. Hodges, R. E. Green, A. W. Briggs, J. Krause, M. Meyer, J. M. Good, T. Maricic, P. L. Johnson, Z. Xuan, M. Rooks, A. Bhattacharjee, L. Brizuela, F. W. Albert, M. de la Rasilla, J. Fortea, A. Rosas, M. Lachmann, G. J. Hannon, S. Paabo, Targeted investigation of the Neandertal genome by array-based sequence capture. Science. 328, 723-725, 2010.

[8] S. Castellano, G. Parra, F. A. Sanchez-Quinto, F. Racimo, M. Kuhlwilm, M. Kircher, S. Sawyer, Q. Fu, A. Heinze, B. Nickel, J. Dabney, M. Siebauer, L. White, H. A. Burbano, G. Renaud, U. Stenzel, C. Lalueza-Fox, M. de la Rasilla, A. Rosas, P. Rudan, D. Brajkovic, Z. Kucan, I. Gusic, M. V. Shunkov, A. P. Derevianko, B. Viola, M. Meyer, J. Kelso, A. M. Andres, S. Paabo, Patterns of coding variation in the complete exomes of three Neandertals. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 111, 6666-6671, 2014.

[9] J. Krause, Q. Fu, J. M. Good, B. Viola, M. V. Shunkov, A. P. Derevianko, S. Paabo, The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia. Nature. 464, 894-897, 2010.

[10] E. A. Bennett, D. Massilani, G. Lizzo, J. Daligault, E. M. Geigl, T. Grange, Library constructions for ancient genomics : Single strand or double strand ? BioTechniques. 2014.

[11] A. Kong, M. L. Frigge, G. Masson, S. Besenbacher, P. Sulem, G. Magnusson, S. A. Gudjonsson, A. Sigurdsson, A. Jonasdottir, A. Jonasdottir, W. S. Wong, G. Sigurdsson, G. B. Walters, S. Steinberg, H. Helgason, G. Thorleifsson, D. F. Gudbjartsson, A. Helgason, O. T. Magnusson, U. Thorsteinsdottir, K. Stefansson, Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature. 488, 471-475, 2012.

[12] J. C. Roach, G. Glusman, A. F. Smit, C. D. Huff, R. Hubley, P. T. Shannon, L. Rowen, K. P. Pant, N. Goodman, M. Bamshad, J. Shendure, R. Drmanac, L. B. Jorde, L. Hood, D. J. Galas, Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing. Science. 328, 636-639, 2010.

[13] J. Krause, C. Lalueza-Fox, L. Orlando, W. Enard, R. E. Green, H. A. Burbano, J.-J. Hublin, C. Hänni, J. Fortea, M. de la Rasilla, J. Bertranpetit, A. Rosas, S. Pääbo, The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neandertals. Current Biology. 17, 1908-1912, 2007.

[14] W. Enard, S. Gehre, K. Hammerschmidt, S. M. Holter, T. Blass, M. Somel, M. K. Bruckner, C. Schreiweis, C. Winter, R. Sohr, L. Becker, V. Wiebe, B. Nickel, T. Giger, U. Muller, M. Groszer, T. Adler, A. Aguilar, I. Bolle, J. Calzada-Wack, C. Dalke, N. Ehrhardt, J. Favor, H. Fuchs, V. Gailus-Durner, W. Hans, G. Holzlwimmer, A. Javaheri, S. Kalaydjiev, M. Kallnik, E. Kling, S. Kunder, I. Mossbrugger, B. Naton, I. Racz, B. Rathkolb, J. Rozman, A. Schrewe, D. H. Busch, J. Graw, B. Ivandic, M. Klingenspor, T. Klopstock, M. Ollert, L. Quintanilla-Martinez, H. Schulz, E. Wolf, W. Wurst, A. Zimmer, S. E. Fisher, R. Morgenstern, T. Arendt, M. H. de Angelis, J. Fischer, J. Schwarz, S. Paabo, A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice. Cell. 137, 961-971, 2009.

[15] T. Maricic, V. Gunther, O. Georgiev, S. Gehre, M. Curlin, C. Schreiweis, R. Naumann, H. A. Burbano, M. Meyer, C. Lalueza-Fox, M. de la Rasilla, A. Rosas, S. Gajovic, J. Kelso, W. Enard, W. Schaffner, S. Paabo, A Recent Evolutionary Change Affects a Regulatory Element in the Human FOXP2 Gene. Molecular Biology and Evolution. 30, 844-852, 2013.

[16] C. B. Stringer, P. Andrews, Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans. Science. 239, 1263-1268, 1988.

[17] C. Stringer, Palaeoanthropology. Coasting out of Africa. Nature. 405, 24-25, 27, 2000.

[18] R. L. Cann, M. Stoneking, A. C. Wilson, Mitochondrial DNA and human evolution. Nature. 325, 31-36, 1987.

[19] F. R. Santos, N. O. Bianchi, S. D. Pena, Worldwide distribution of human Y-chromosome haplotypes. Genome Research. 6, 601-611, 1996.

[20] R. Thomson, J. K. Pritchard, P. Shen, P. J. Oefner, M. W. Feldman, Recent common ancestry of human Y chromosomes : evidence from DNA sequence data. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 97, 7360-7365, 2000.

[21] M. H. Wolpoff, J. N. Spuhler, F. H. Smith, J. Radovcic, G. Pope, D. W. Frayer, R. Eckhardt, G. Clark, Modern human origins. Science. 241, 772-774, 1988.

[22] J. Z. Li, D. M. Absher, H. Tang, A. M. Southwick, A. M. Casto, S. Ramachandran, H. M. Cann, G. S. Barsh, M. Feldman, L. L. Cavalli-Sforza, R. M. Myers, Worldwide human relationships inferred from genome-wide patterns of variation. Science. 319, 1100-1104, 2008.

[23] S. C. Schuster, W. Miller, A. Ratan, L. P. Tomsho, B. Giardine, L. R. Kasson, R. S. Harris, D. C. Petersen, F. Zhao, J. Qi, C. Alkan, J. M. Kidd, Y. Sun, D. I. Drautz, P. Bouffard, D. M. Muzny, J. G. Reid, L. V. Nazareth, Q. Wang, R. Burhans, C. Riemer, N. E. Wittekindt, P. Moorjani, E. A. Tindall, C. G. Danko, W. S. Teo, A. M. Buboltz, Z. Zhang, Q. Ma, A. Oosthuysen, A. W. Steenkamp, H. Oostuisen, P. Venter, J. Gajewski, Y. Zhang, B. F. Pugh, K. D. Makova, A. Nekrutenko, E. R. Mardis, N. Patterson, T. H. Pringle, F. Chiaromonte, J. C. Mullikin, E. E. Eichler, R. C. Hardison, R. A. Gibbs, T. T. Harkins, V. M. Hayes, Complete Khoisan and Bantu genomes from southern Africa. Nature. 463, 943-947, 2010.

[24] N. Elhassan, E. I. Gebremeskel, M. A. Elnour, D. Isabirye, J. Okello, A. Hussien, D. Kwiatksowski, J. Hirbo, S. Tishkoff, M. E. Ibrahim, The Episode of Genetic Drift Defining the Migration of Humans out of Africa Is Derived from a Large East African Population Size. PLoS One. 9, e97674, 2014.

[25] A. Templeton, Out of Africa again and again. Nature. 416, 45-51, 2002.

[26] C. Duarte, J. Mauricio, P. B. Pettitt, P. Souto, E. Trinkaus, H. van der Plicht, J. Zilhao, The early Upper Paleolithic human skeleton from the Abrigo do Lagar Velho (Portugal) and modern human emergence in Iberia. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 96, 7604-7609, 1999.

[27] E. Trinkaus, European early modern humans and the fate of the Neandertals. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 104, 7367-7372, 2007.

[28] S. Sankararaman, S. Mallick, M. Dannemann, K. Prufer, J. Kelso, S. Paabo, N. Patterson, D. Reich, The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. Nature. 507, 354-357, 2014.

[29] S. Sankararaman, N. Patterson, H. Li, S. Paabo, D. Reich, The date of interbreeding between Neandertals and modern humans. PLoS Genet. 8, e1002947, 2012.

[30] J. D. Wall, M. A. Yang, F. Jay, S. K. Kim, E. Y. Durand, S. Stevison, C. Gignoux, A. Woerner, M. F. Hammer, M. Slatkin, Higher levels of Neanderthal ancestry in East Asians than in Europeans. Genetics. 194, 199-209, 2013.

[31] P. Moorjani, N. Patterson, J. N. Hirschhorn, A. Keinan, L. Hao, G. Atzmon, E. Burns, H. Ostrer, A. L. Price, D. Reich, The history of African gene flow into Southern Europeans, Levantines, and Jews. PLoS Genet. 7, e1001373, 2011.

[32] S. A. Tishkoff, F. A. Reed, F. R. Friedlaender, C. Ehret, A. Ranciaro, A. Froment, J. B. Hirbo, A. A. Awomoyi, J. M. Bodo, O. Doumbo, M. Ibrahim, A. T. Juma, M. J. Kotze, G. Lema, J. H. Moore, H. Mortensen, T. B. Nyambo, S. A. Omar, K. Powell, G. S. Pretorius, M. W. Smith, M. A. Thera, C. Wambebe, J. L. Weber, S. M. Williams, The genetic structure and history of Africans and African Americans. Science. 324, 1035-1044, 2009.

[33] D. Reich, N. Patterson, M. Kircher, F. Delfin, M. R. Nandineni, I. Pugach, A. M. Ko, Y. C. Ko, T. A. Jinam, M. E. Phipps, N. Saitou, A. Wollstein, M. Kayser, S. Paabo, M. Stoneking, Denisova admixture and the first modern human dispersals into Southeast Asia and Oceania. American Journal of Human Genetics. 89, 516-528, 2011.

[34] M. Rasmussen, Y. Li, S. Lindgreen, J. S. Pedersen, A. Albrechtsen, I. Moltke, M. Metspalu, E. Metspalu, T. Kivisild, R. Gupta, M. Bertalan, K. Nielsen, M. T. Gilbert, Y. Wang, M. Raghavan, P. F. Campos, H. M. Kamp, A. S. Wilson, A. Gledhill, S. Tridico, M. Bunce, E. D. Lorenzen, J. Binladen, X. Guo, J. Zhao, X. Zhang, H. Zhang, Z. Li, M. Chen, L. Orlando, K. Kristiansen, M. Bak, N. Tommerup, C. Bendixen, T. L. Pierre, B. Gronnow, M. Meldgaard, C. Andreasen, S. A. Fedorova, L. P. Osipova, T. F. Higham, C. B. Ramsey, T. V. Hansen, F. C. Nielsen, M. H. Crawford, S. Brunak, T. Sicheritz-Ponten, R. Villems, R. Nielsen, A. Krogh, J. Wang, E. Willerslev, Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. Nature. 463, 757-762, 2010.

[35] Q. Fu, M. Meyer, X. Gao, U. Stenzel, H. A. Burbano, J. Kelso, S. Paabo, DNA analysis of an early modern human from Tianyuan Cave, China. Proc Natl Acad Sci U S A. 110, 2223-2227, 2013.

[36] L. Abi-Rached, M. J. Jobin, S. Kulkarni, A. McWhinnie, K. Dalva, L. Gragert, F. Babrzadeh, B. Gharizadeh, M. Luo, F. A. Plummer, J. Kimani, M. Carrington, D. Middleton, R. Rajalingam, M. Beksac, S. G. Marsh, M. Maiers, L. A. Guethlein, S. Tavoularis, A. M. Little, R. E. Green, P. J. Norman, P. Parham, The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans. Science. 334, 89-94, 2011.

[37] B. Vernot, J. M. Akey, Resurrecting Surviving Neandertal Lineages from Modern Human Genomes. Science. 2014.

[38] P. Skoglund, M. Jakobsson, Archaic human ancestry in East Asia. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 108, 18301-18306, 2011.

[39] M. Currat, L. Excoffier, Strong reproductive isolation between humans and Neanderthals inferred from observed patterns of introgression. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 108, 15129-15134, 2011.

[40] S. T. D. Consortium, A. L. Williams, S. B. Jacobs, H. Moreno-Macias, A. Huerta-Chagoya, C. Churchhouse, C. Marquez-Luna, H. Garcia-Ortiz, M. J. Gomez-Vazquez, N. P. Burtt, C. A. Aguilar-Salinas, C. Gonzalez-Villalpando, J. C. Florez, L. Orozco, C. A. Haiman, T. Tusie-Luna, D. Altshuler, Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. Nature. 506, 97-101, 2014.

[41] F. L. Mendez, T. Krahn, B. Schrack, A. M. Krahn, K. R. Veeramah, A. E. Woerner, F. L. Fomine, N. Bradman, M. G. Thomas, T. M. Karafet, M. F. Hammer, An african american paternal lineage adds an extremely ancient root to the human y chromosome phylogenetic tree. American Journal of Human Genetics. 92, 454-459, 2013.

[42] K. Harvati, C. Stringer, R. Grun, M. Aubert, P. Allsworth-Jones, C. A. Folorunso, The Later Stone Age calvaria from Iwo Eleru, Nigeria : morphology and chronology. PLoS one. 6, e24024, 2011.

[43] J. Lachance, B. Vernot, C. C. Elbers, B. Ferwerda, A. Froment, J. M. Bodo, G. Lema, W. Fu, T. B. Nyambo, T. R. Rebbeck, K. Zhang, J. M. Akey, S. A. Tishkoff, Evolutionary history and adaptation from high-coverage whole-genome sequences of diverse African hunter-gatherers. Cell. 150, 457-469, 2012.

[44] M. Meyer, Q. Fu, A. Aximu-Petri, I. Glocke, B. Nickel, J. L. Arsuaga, I. Martinez, A. Gracia, J. M. de Castro, E. Carbonell, S. Paabo, A mitochondrial genome sequence of a hominin from Sima de los Huesos. Nature. 505, 403-406, 2014.

[45] A. R. Wallace, On the Phenomena of Variation and Geographical Distribution as illustrated by the Papilionidæ of the Malayan Region. Transactions of the Linnean Society of London. 25, 1–71, 1865.

[46] E. Mayr, The New versus the Classical in Science. Science. 141, 765, 1963.

[47] K. de Queiroz, Ernst Mayr and the modern concept of species. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 102 Suppl 1, 6600-6607, 2005.

[48] K. de Queiroz, Species concepts and species delimitation. Syst. Biol. 56, 879-886, 2007.

[49] I. Olalde, M. E. Allentoft, F. Sanchez-Quinto, G. Santpere, C. W. Chiang, M. Degiorgio, J. Prado-Martinez, J. A. Rodriguez, S. Rasmussen, J. Quilez, O. Ramirez, U. M. Marigorta, M. Fernandez-Callejo, M. E. Prada, J. M. Encinas, R. Nielsen, M. G. Netea, J. Novembre, R. A. Sturm, P. Sabeti, T. Marques-Bonet, A. Navarro, E. Willerslev, C. Lalueza-Fox, Derived immune and ancestral pigmentation alleles in a 7,000-year-old Mesolithic European. Nature. 2014.

[50] P. Skoglund, H. Malmstrom, M. Raghavan, J. Stora, P. Hall, E. Willerslev, M. T. Gilbert, A. Gotherstrom, M. Jakobsson, Origins and genetic legacy of Neolithic farmers and hunter-gatherers in Europe. Science. 336, 466-469, 2012.

[51] M. Raghavan, P. Skoglund, K. E. Graf, M. Metspalu, A. Albrechtsen, I. Moltke, S. Rasmussen, T. W. Stafford, Jr., L. Orlando, E. Metspalu, M. Karmin, K. Tambets, S. Rootsi, R. Magi, P. F. Campos, E. Balanovska, O. Balanovsky, E. Khusnutdinova, S. Litvinov, L. P. Osipova, S. A. Fedorova, M. I. Voevoda, M. DeGiorgio, T. Sicheritz-Ponten, S. Brunak, S. Demeshchenko, T. Kivisild, R. Villems, R. Nielsen, M. Jakobsson, E. Willerslev, Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. Nature. 505, 87-91, 2014.

[52] Y. Li, H. Zheng, R. Luo, H. Wu, H. Zhu, R. Li, H. Cao, B. Wu, S. Huang, H. Shao, H. Ma, F. Zhang, S. Feng, W. Zhang, H. Du, G. Tian, J. Li, X. Zhang, S. Li, L. Bolund, K. Kristiansen, A. J. de Smith, A. I. Blakemore, L. J. Coin, H. Yang, J. Wang, Structural variation in two human genomes mapped at single-nucleotide resolution by whole genome de novo assembly. Nature Biotechnology. 29, 723-730, 2011.

[53] S. Paabo, The Human Condition - A Molecular Approach. Cell 157. 157, 216-226, 2014.