

TP6 – Le génome de l'Homme de Denisova dévoile ses secrets

Jusque dans les années 2010, une simple découverte de fossiles permettait d'identifier d'anciennes espèces aujourd'hui disparues. *Homo erectus*, *Sahelanthropus tchadensis*, *Homo neanderthalensis*, *Paranthropus boisei*, *Australopithecus afarensis*,... Toutes ces espèces ont été connues par la découverte de squelettes fossilisés plus ou moins complets... En comparant avec les autres squelettes on pouvait ainsi caractériser une espèce.

En 2008, des chercheurs avaient exhumé dans la grotte de Denisova (Montagnes de l'Altai en Sibérie) des traces d'activités et des ossements datés sur une période comprise entre -30000 et - 40000 ans. Cependant, ces quelques ossements (une phalange, un orteil et deux dents - dont une molaire), ne permettaient pas de déterminer l'aspect et le squelette de cet individu. Toutefois les éléments dentaires et auriculaires montrent que l'espèce était très robuste, certainement plus proche du physique néandertalien que celui d'*Homo sapiens*.

A défaut de données anatomiques riches, les chercheurs se sont tournés vers des informations génétiques. L'équipe du généticien Svante Pääbo (Institut Max-Planck, Leipzig en Allemagne) a réalisé une extraction d'ADN à partir de la phalange, puis a séquencé l'ADN mitochondrial ou ADNmt (c'est une molécule d'ADN circulaire localisée dans la mitochondrie, organe fréquent des cellules).

Objectif : on cherche à comprendre les intérêts des données génétiques, en particulier provenant des fossiles de Denisova, dans nos connaissances de l'histoire de la lignée humaine.

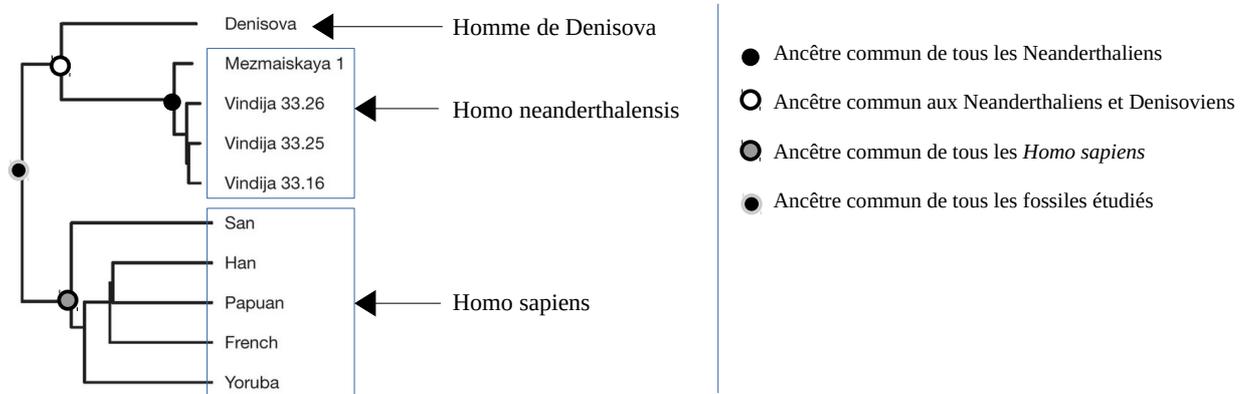
- quelle est la place des Denisoviens dans l'histoire de la lignée humaine ?
- les données génétiques des Denisoviens nous permettent-elles de mieux comprendre l'évolution de populations humaines actuelles ?

Activités à réaliser

1. Comparer des séquences d'ADN et établir des liens de parenté avec le logiciel Phylogène

Ce logiciel contient des bases de données, en particulier moléculaires, qui peuvent être comparées pour établir des arbres phylogénétiques. Un arbre phylogénétique est une représentation des liens de parenté entre les espèces établie à partir de la comparaison entre des séquences de mêmes molécules. Dans un arbre phylogénétique, deux espèces seront d'autant plus proches que leur ressemblance moléculaire sera importante.

L'arbre phylogénétique ci-dessous a été établi à partir de l'ADN nucléaire de différentes formes fossiles :



En utilisant le logiciel Phylogène, vous allez faire apparaître un arbre phylogénétique à partir de données moléculaires issues de l'ADN mitochondrial. Ces données moléculaires sont présentées dans un tableau appelé matrice des distances, qui indique le nombre de différences entre les séquences étudiées.

- Ouvrir le logiciel **Phylogène** (dans rac-logiciels svt), puis sélectionner une collection « **Homininés** », OK.
- Puis « Fichier », « Ouvrir », « Tableau de séquences ». Le fichier à ouvrir est « **Lignee-humaine_et_Chimpanzes.aln** » (dans le dossier « **TP6_ADN_lignee_humaine** » de la clé USB).
- Sélectionner, dans la matrice (partie basse de la page) : 3 *Homo sapiens* (Italien1, Français, Néerlandais), 3 Néandertaliens (NEANDERTHAL_CROATIE, VINDIJA, ELSIDRON), 1 Denisovien (DENISOVA) et un Singe Bonobo (PAN_PANISCUS).
- Cliquer sur « Matrice des distances », puis sur « Arbre ».

Voir fiche technique : Phylogène

a. Montrer que les résultats apportés par ces deux arbres ont abouti à une conclusion différente de celle envisagée initialement par les chercheurs dont l'objectif initial était de déterminer si l'espèce d'hominidé qui avait séjourné dans la grotte de Denisova était un *Homo neanderthalensis* ou un *Homo sapiens*.

b. Discuter de la place des Denisoviens dans la lignée humaine.

2. Des populations fossiles et actuelles adaptées à l'altitude

En 2019, une publication scientifique rapportait qu'une mâchoire datée de 160000 ans et appartenant à un Denisovien avait été découverte sur le plateau tibétain à plus de 3280 mètres d'altitude. Il s'agit du plus vieux fossile de la lignée humaine trouvé au Tibet.

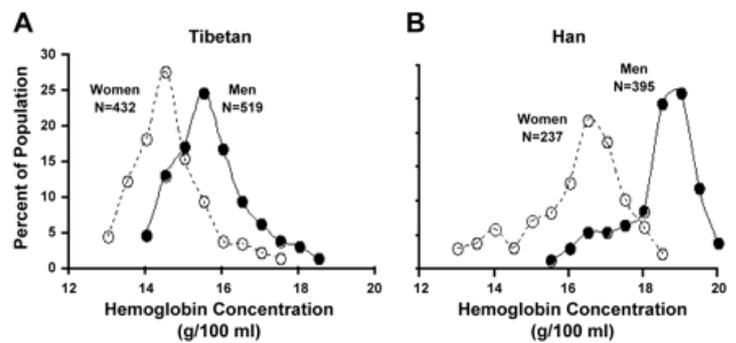
La survie à très haute altitude des Denisoviens a interrogé les scientifiques qui ont cherché à établir des relations entre ces Hominidés fossiles et des populations actuelles soumises à ces mêmes conditions, comme les Tibétains.



En effet, les Tibétains vivent en permanence à 3000-4500 mètres d'altitude et présentent de remarquables adaptations. Ils sont ainsi capables de faire des efforts intenses et ne souffrent pas du **mal chronique des montagnes**, ensemble de symptômes qui apparaît lorsqu'une personne séjourne longtemps en altitude. L'apparition de ce mal chronique des montagnes est liée notamment à un taux très élevé de globules rouges (et donc d'hémoglobine) qui entraîne une plus grande viscosité du sang.

- **Document 2.1 : Comparaison de la concentration d'hémoglobine chez les Tibétains et les Chinois Hans vivant à 4000m d'altitude**

La figure ci-contre renseigne sur la concentration d'hémoglobine trouvée chez les Tibétains des hauts plateaux (4000m) par rapport à celle de Chinois Hans qui se sont établis au Tibet aux mêmes altitudes au cours du XX^{ème} siècle.



- **Document 2.2 : Caractéristiques génétiques et sanguines de la population tibétaine actuelle**

Les chercheurs se sont intéressés à un gène particulier EPAS1, dont deux allèles ont été identifiés, A1 et A2. Ce gène pourrait être associé à l'adaptation à l'altitude.

Génotype des Tibétains	Nombre de Tibétains	Concentration en Hémoglobine (g.L ⁻¹)
(A1//A1)	272	167,5
(A1//A2)	84	178,9
(A2//A2)	10	178

En dehors des Tibétains, l'allèle A1 est absent des autres populations d'Homo sapiens actuels.

- **Document 2.3 : Séquences nucléotidiques du gène EPAS1 chez des représentants de la lignée humaine.**

Fichier « **Denisovien-Neandertalien-Tibétains.edi** » dans le dossier « **TP6_ADN_lignee_humaine** » à exploiter avec le logiciel **GenieGen**.

Ce fichier contient les séquences nucléotidiques du gène EPAS1 de 4 individus :

- tibétain 1, de génotype (A1//A1)
- tibétain 2, de génotype (A2//A2)
- neandertalien
- denisovien

c. Exploiter les documents ci-dessus et les séquences du gène pour proposer une explication à la présence de l'allèle A1 chez de nombreux tibétains et à son abondance dans cette population.

Correction

a. Montrer que les résultats apportés par ces deux arbres ont abouti à une conclusion différente de celle envisagée initialement par les chercheurs dont l'objectif initial était de déterminer si l'espèce d'hominidé qui avait séjourné dans la grotte de Denisova était un *Homo neanderthalensis* ou un *Homo sapiens*.

La matrice des distances ci-dessous indique le nombre de différences entre les séquences de l'ADNmt des 8 individus étudiés (la séquence entière contient 16592 nucléotides).

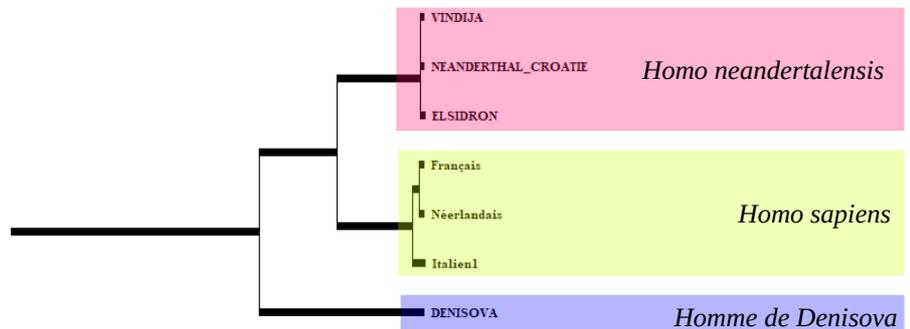
	Italien1	Français	Néerlandais	VINDIJA	NEANDERTHAL_CROATIE	ELSIDRON	DENISOVA	PAN_PANISCUS	
Italien1	0	25	30	206	207	202	390	1.46E3	<i>Homo sapiens</i>
Français		0	11	196	197	192	384	1.45E3	
Néerlandais			0	201	202	197	385	1.46E3	
VINDIJA				0	9	10	376	1.43E3	<i>Homo neandertalensis</i>
NEANDERTHAL_CROATIE					0	9	377	1.43E3	
ELSIDRON						0	374	1.44E3	
DENISOVA							0	1.46E3	<i>Homme de Denisova</i>
PAN_PANISCUS								0	<i>Bonobo</i>

On constate une homogénéité des séquences d'une part entre tous les *H.sapiens* (nombre de différences compris en 11 et 30) et d'autre part entre tous les *H.neandertalensis* (nombre de différences compris entre 9 et 10).

Or, l'Homme de Denisova présente plus de 370 différences avec les 3 *H. neandertalensis* et plus de 380 différences avec les 3 *H. sapiens*. Ce nombre élevé de différences nous montre que l'Homme de Denisova est très différent d'une part des *H. neandertalensis* et d'autre part des *H. sapiens*. De fait, il ne peut être rattaché à aucune de ces deux espèces (comme l'avait initialement envisagé l'équipe de chercheurs). L'Homme de Denisova est donc le représentant d'une autre espèce.

b. Discuter de la place des Denisoviens dans la lignée humaine.

L'arbre ci-contre, construit avec la matrice des distances précédente basée sur l'ADN mt, montre qu'il existe une parenté plus étroite entre le groupe des Néanderthaliens et des Sapiens qu'entre les Néanderthaliens et Denisova. Cela signifie que la séparation entre les Néanderthaliens et les Sapiens est plus récente que la séparation avec Denisova.



Dans l'arbre fourni, établi avec des séquences d'ADN nucléaire, nous voyons qu'il existe une parenté plus étroite entre le groupe des Néanderthaliens et Denisova qu'entre les Néanderthaliens et les Sapiens. Cela signifie que la séparation entre les Néanderthaliens et Denisova est plus récente que la séparation avec les Sapiens.



Donc, nous constatons que selon les molécules prises en compte, les liens de parenté entre les trois groupes sont différents.

c. Exploiter les documents ci-dessus et les séquences du gène pour proposer une explication à la présence de l'allèle A1 chez de nombreux tibétains et à son abondance dans cette population.

Nous essayons de comprendre la fréquence très élevée de l'allèle A1 chez les Tibétains et son origine.

Tout d'abord, nous apprenons que les Tibétains sont adaptés à la vie en altitude et ne sont donc pas confrontés au mal chronique des montagnes qui est lié à un taux élevé de globules rouges dans le sang.

Le document 2.1 nous montre que les Tibétains possèdent une concentration en hémoglobine qui est comprise entre 15 et 16g/100mL pour la majorité des hommes et des femmes. Ces valeurs sont inférieures à celles des Hans, population chinoise installée en haute altitude depuis 1 siècle, chez lesquels la concentration en hémoglobine est de 17 à 19g/100mL pour la majorité des individus. Ainsi, les Tibétains présentent une adaptation de leur teneur en hémoglobine.

Le document 2.2 nous indique les proportions des 3 génotypes pour le gène EPAS1 chez ces Tibétains. Nous constatons que le génotype A1//A1 est très largement majoritaire au contraire du génotype A2//A2 qui est beaucoup plus rare alors même qu'il caractérise tous les autres Sapiens. Nous pouvons donc nous interroger sur cette répartition très particulière.

Le document 2.3 nous fournit des indications sur les allèles portés par plusieurs formes humaines.

Le traitement des données moléculaires nous permet de constater que l'allèle A1, seul allèle présent chez le Tibétain 1 est identique à celui porté par l'Homme de Denisova. En revanche, les séquences portées par le Tibétain 2 et le Néanderthalien sont différentes.

Séquences	Tibétain1	Tibétain2	Denisovien	Néandertalienne
Tibétain1	0	5	0	2
Tibétain2		0	5	3
Denisovien			0	2
Néandertalienne				0

*Ainsi, un même allèle A1 est présent de manière très majoritaire dans deux populations (Tibétains et Denisoviens) soumises aux mêmes conditions (haute altitude). Cette répartition ne semble donc pas être aléatoire et nous pouvons envisager un exemple de **sélection naturelle**. Selon cette hypothèse, les individus porteurs de cet allèle A1 sont favorisés en conditions de haute altitude (par exemple en produisant moins de globules rouges). Ils se reproduisent donc mieux et la transmission de l'allèle A1 est favorisée dans leur descendance. Si les populations se sont maintenues plusieurs générations dans ce même environnement, cela a conduit à une augmentation importante de la fréquence de l'allèle A1.*

La présence de l'allèle A1 chez les Denisoviens et chez les Tibétains, mais son absence chez les autres Sapiens permet d'éliminer l'idée que l'ancêtre commun des Denisoviens et des Sapiens ait possédé cet allèle A1 car dans ce cas cet allèle aurait une distribution beaucoup plus large parmi les Sapiens. Les chercheurs optent alors pour l'existence de croisements (ou hybridations) entre des Sapiens et des Denisoviens, alors même qu'ils appartiennent à deux espèces différentes.

Ainsi, la présence d'un allèle chez des Homo sapiens ainsi que chez des formes d'hominidés fossiles permet de reconstituer une partie de l'histoire évolutive de la lignée humaine.