

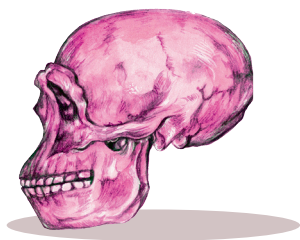
SVANTE PÄÄBO

PRÉFACE DE JEAN CLAUDE AMEISEN

NEANDERTAL

À LA RECHERCHE

DES GÉNOMES PERDUS



LLL

LES LIENS QUI LIBÈRENT

Neandertal : à la recherche des génomes perdus

Neandertal : à la recherche des génomes perdus est une magnifique odyssée qui commence au début de la carrière de l'auteur – alors qu'il étudiait l'ADN des momies égyptiennes dans les années 1980 – jusqu'au fameux séquençage du génome de Neandertal qu'il réalisa en 2009. Cette découverte constitue une véritable révolution scientifique.

Elle révèle notamment que de l'ADN de Neandertal est présent dans l'ADN d'une grande partie de l'humanité d'aujourd'hui. Soudain les femmes et les hommes de Neandertal ne sont plus nos cousins lointains mais aussi pour partie nos parents, nos ancêtres directs.

Ce livre non seulement redessine notre arbre généalogique, mais en plus remodèle les fondements de l'histoire de l'humanité – les débuts biologiques des *Homo sapiens* pleinement modernes, ancêtres directs de tous les humains aujourd'hui vivants.

« Ce livre est le beau récit d'une extraordinaire aventure scientifique... »

Il nous permet de ressentir ce que la recherche scientifique peut avoir de plus exaltant. Un étrange mélange d'intuition, de rêve, et de confrontation à la réalité. Fait d'attentes, d'obstination, de doutes, d'extrême rigueur, de plongées dans l'inconnu, de découvertes étonnantes. Et de rencontres. La vie intense des équipes, les discussions, les collaborations, les échanges et la compétition.

Et il est aussi, comme tous les grands récits d'aventure, un récit d'apprentissage. Un récit de vie »

Jean Claude Ameisen

Svante Pääbo

Svante Pääbo est un des plus grands scientifiques contemporains. Généticien évolutionniste suédois et directeur du département de Génétique de l'institut Max-Planck d'anthropologie évolutionniste de Leipzig, en Allemagne, il est un des pères fondateurs de la paléogénétique et publie régulièrement dans les revues *Sciences* ou *Nature*. Le *Times* l'a récemment classé parmi les 100 personnalités mondiales les plus influentes.

Illustration de couverture : © Visuals Unlimited/Corbis

Titre Original
Neanderthal Man: In Search of Lost Genomes
© 2014 by Svante Pääbo.

ISBN : 979-10-209-0344-0
© Les Liens qui Libèrent pour la traduction française, 2015

Svante Pääbo

NÉANDERTAL

À la recherche
des génomes perdus

Traduit de l'anglais par
FRANÇOISE, LISE et PAUL CHEMLA

ÉDITIONS LES LIENS QUI LIBÈRENT

À Linda, Rune et Freja

Préface de Jean Claude Ameisen

« Le passé n'est pas mort,
il n'est pas même passé. »
William Faulkner

Le passé de l'évolution du vivant n'est pas mort, parce qu'il continue de vivre en nous. Parce que nous sommes ce qu'il est devenu. Mais l'empreinte que nous en gardons nous a transformés. Depuis Darwin, les sciences du vivant ont acquis une dimension historique, une dimension de récit. Mais il s'agit d'un récit étrange : un « Il était une fois » dont aucun être humain n'a été le témoin.

Nous sommes devenus les héritiers d'un passé immense, et l'un des buts des sciences du vivant est de le reconstituer – de le réinventer – à partir des quelques vestiges qui en demeurent – les fossiles – et à partir des traces de parenté que cette immense généalogie commune a inscrites en nous et dans tous les êtres vivants qui nous entourent. Cette parenté que peut révéler l'analyse de la molécule invisible à l'œil nu, dont les variations et les mélanges, de génération en génération, sont le support

essentiel des variations de l'hérédité : l'ADN, l'acide désoxyribonucléique, composé de quatre éléments communs à l'ensemble du monde vivant.

Les sciences nous ont donné accès à une mémoire immense : le souvenir de ce que personne n'a jamais vécu. Mais il s'agit d'une mémoire en perpétuel devenir, que la recherche ne cesse de remanier.

« Vous mettez ensemble deux choses qui n'ont jamais été mises ensemble auparavant, dit Julian Barnes. Et le monde est transformé. »

Un jour, étrangement, l'étude de l'ADN – la génétique – et l'étude des fossiles – la paléontologie – se sont rejointes.

Et l'ADN ancien – un fossile invisible encore présent dans un fossile visible – a pu commencer à être déchiffré.

Il devenait désormais possible non seulement de comparer l'ADN entre des êtres vivants d'aujourd'hui pour en déduire les ancêtres communs : il devenait aussi possible de comparer l'ADN des êtres vivants d'aujourd'hui à l'ADN d'êtres disparus depuis longtemps.

« Pendant très longtemps, écrit Henry Gee dans *Nature* en 2014, nous avons dû nous contenter d'ossements et de pierres pour pouvoir construire un récit. Désormais nous pouvons extraire l'ADN des fossiles. Pas seulement sous forme de fragments et de morceaux, chacun aussi énigmatique qu'un morceau de dent brisée ou qu'un éclat ébréché de pierre, mais sous forme d'ADN entier, de génomes entiers. Et, contrairement aux fossiles, les génomes peuvent raconter des histoires. Ils peuvent relier des espèces distinctes, en tissant des liens entre leurs ancêtres et leurs descendants communs.

[Et] s'il y a un nom qui est associé à l'ADN ancien, c'est celui de Svante Pääbo. Il a été le pionnier de cette discipline et

l'a, pour une très grande part, animée durant les trois dernières décennies.»

Il a été le pionnier de cette réécriture du lointain passé dans ce qu'il a de plus intime pour nous : l'histoire de l'évolution de l'humanité qui nous a donné naissance.

Et c'est cette extraordinaire aventure que Svante Pääbo raconte dans *Neandertal. À la recherche des génomes perdus*.

Un livre qui nous emporte.

Il commence ainsi :

« Une nuit, tard dans la nuit, durant l'année 1996, alors que je m'étais endormi, le téléphone sonna. C'était Matthias Krings qui m'appelait, un étudiant en thèse de mon laboratoire, à l'institut de zoologie de l'université de Munich.

La seule chose qu'il me dit était : "Ce n'est pas humain."

Je bredouillai : "J'arrive." J'enfilai quelques vêtements et traversai la ville en voiture pour gagner le laboratoire. [...]

Était-il possible qu'il ait isolé de l'ADN d'un néandertalien? »

Pendant combien de temps l'ADN peut-il persister, une fois qu'un être a cessé de vivre? Pendant combien de temps l'ADN ancien peut-il échapper à la destruction et demeurer déchiffrable?

Le recueil, la purification, la reconstruction et l'analyse de l'ADN fossile posent des problèmes majeurs. Et, pendant très longtemps, ces problèmes ont rendu impossible toute étude fiable de l'ADN ancien.

« Je n'ai pas commencé par des néandertaliens, écrit Pääbo, mais avec des momies de l'Égypte antique. Depuis que ma mère m'a emmené en Égypte quand j'avais 13 ans, j'ai toujours été fasciné par son histoire ancienne. Mais quand je me suis mis à poursuivre sérieusement cette passion, [...] il devint de plus en

plus évident que ma fascination pour les pyramides des pharaons et les momies était un rêve romantique d'adolescent. [...] L'égyptologie avançait trop lentement à mon goût. Ce n'était pas le genre de vie professionnelle que j'imaginai pour moi. Et ce désenchantement me plongea dans une crise.»

Pääbo décide alors de commencer des études de médecine. Puis, il s'engage dans la recherche fondamentale et rejoint un laboratoire de biologie qui explore, en manipulant l'ADN, les interactions entre les virus et leurs hôtes.

«Mais, au milieu de toute cette fébrilité biologique, je ne parvenais pas à oublier complètement ma fascination romantique pour l'Égypte ancienne. Chaque fois que j'en avais le temps, j'assistais aux cours à l'institut d'égyptologie.»

Puis, un jour, il se demande s'il ne pourrait pas combiner ses deux passions. Serait-il possible que de l'ADN soit toujours présent dans des momies égyptiennes? «J'allais à la bibliothèque de l'université, me plongeais dans les revues et dans les livres, mais ne trouvais aucune publication mentionnant que de l'ADN ancien avait été jusque-là isolé.»

Svante Pääbo se lance alors dans l'aventure. En 1985, il publie l'analyse d'un petit fragment de l'ADN d'une momie datant d'il y a 2 400 ans. Mais il s'avérera qu'il s'agissait d'une contamination par de l'ADN moderne.

Au milieu des années 1990, Svante Pääbo a abandonné le rêve de lier ses recherches à sa passion d'adolescent, les momies de l'Égypte antique.

Il s'est engagé dans une tout autre quête.

Il est passé des temps historiques aux temps préhistoriques. Il tente d'isoler et de déchiffrer l'ADN des hommes et des femmes de Neandertal.

En 1997, les premiers résultats de son équipe sont publiés dans *Cell*. L'article est intitulé «Des séquences d'ADN de Neandertal

et l'origine des hommes modernes ». Et la première analyse d'une toute petite portion de l'ADN de Neandertal confirme l'idée qu'il n'y a rien de Neandertal en nous.

Après treize années d'efforts, en 2010, Pääbo et ses collaborateurs ont enfin réussi un exploit auparavant considéré comme impossible : ils publient dans *Science* la première séquence complète de l'ADN de néandertalien. Il s'agit d'une séquence composite, reconstituée à partir de molécules d'ADN isolées des os de trois néandertaliens qui vivaient il y a environ 40 000 ans.

Et l'étude révèle que d'1 à 3 % de l'ADN de Neandertal est présent dans l'ADN d'une grande partie de l'humanité d'aujourd'hui. « Cela contredisait ce que moi-même j'avais cru être vrai, écrira Pääbo. Les hommes et les femmes de Neandertal ne s'étaient pas totalement éteints. Leur ADN persistait aujourd'hui dans l'humanité. »

Encore quatre ans et, au début de l'année 2014, Pääbo et ses collaborateurs publient la première séquence complète de l'ADN d'une femme de Neandertal qui vivait il y a un peu plus de 50 000 ans. La précision de l'analyse de cet ADN est comparable à la précision que l'on obtient actuellement dans l'analyse de l'ADN d'une personne vivant aujourd'hui. Et la découverte est confirmée : d'1 à 3 % de l'ADN de Neandertal est présent dans l'ADN d'une grande partie de l'humanité d'aujourd'hui.

Il y a en nous une petite part de Neandertal. Quelques traces, qui ne persistent que sous la forme de séquences de leur ADN, dans notre ADN. Une présence de l'absence.

Une présence aussi étrange que le sourire du chat du Cheshire. Le chat qui s'efface lentement devant *Alice au pays des merveilles*, en commençant par la queue, puis qui disparaît, alors que son sourire demeure quelques instants, flottant seul dans les airs.

Comme un lointain sourire, longtemps après la disparition de celles et de ceux qui nous les ont léguées, certaines séquences de l'ADN de Neandertal persistent en nous. Des traces d'anciennes unions, que seule cette nouvelle alliance entre la paléanthropologie et la génétique moderne a permis de découvrir.

Depuis un peu plus d'un siècle et demi – depuis la découverte de leurs vestiges dans la petite grotte de Feldhofer, dans une carrière de la vallée de Neander – les femmes et les hommes de Neandertal étaient apparus comme un des rameaux du buisson de l'évolution qui nous avait donné naissance. Nous avons appris que nous n'étions pas la seule forme d'humanité à avoir émergé de nos lointains ancêtres hominines. Les femmes et les hommes de Neandertal étaient nos lointains cousins, aujourd'hui disparus.

Soudain, ils ne sont plus seulement nos lointains cousins, mais aussi, pour partie, nos parents, nos ancêtres directs. Et nous ne les voyons plus – et nous ne nous voyons plus – de la même manière. Et notre histoire apparaît comme un récit ouvert, qui ne cesse de se transformer, que nous ne cessons de découvrir et de réinventer.

Il y a environ 600 000 ans, deux lignées d'hominines s'étaient séparées. De l'une de ces deux lignées sont nés, en Afrique, il y a 200 000 ans, les premiers hommes et femmes dits modernes, c'est-à-dire anatomiquement modernes, dont l'anatomie est en tout point semblable à la nôtre. De l'autre lignée ont émergé, en Europe et en Asie, il y a 250 000 ans, les premiers hommes et femmes qui ont toutes les caractéristiques anatomiques des hommes et des femmes dits de Neandertal.

Mais quand se sont déroulées les premières unions entre ces deux lignées dont les traces persistent encore dans l'humanité d'aujourd'hui? Les comparaisons entre l'ADN ancien de

Neandertal et l'ADN de personnes vivant aujourd'hui suggèrent que ces unions auraient eu lieu durant une période comprise entre il y a 115 000 et 50 000 ans. Était-il possible d'en estimer la date avec plus de précision ?

Au nord-ouest de la Sibérie, en 2008, un graveur d'ivoire, parti à la recherche de défenses de mammoth sur les bancs de la rivière Irtych, découvre dans les sédiments un os fossile, noirci, qui dépasse le fil de l'eau, près du village d'Ust'-Ishim. Il le montre à des experts qui identifient cet os comme étant un fémur humain. Les analyses indiquent qu'il date d'il y a 45 000 ans. À l'automne 2014, Svante Pääbo et ses collègues décrivent dans *Nature* la séquence complète de l'ADN de cet homme moderne, appelé l'homme d'Ust'-Ishim, qui vivait en Sibérie il y a 45 000 ans. Son ADN porte déjà la trace du métissage avec des hommes ou des femmes de Neandertal. Et ces unions ont eu lieu à une période comprise entre il y a 58 000 ans et il y a 52 000 ans. Avant les plus anciens vestiges de l'arrivée, en Europe, des premiers hommes et femmes modernes.

Où ces unions ont-elles eu lieu ?

Le Moyen-Orient est la région actuellement considérée comme la plus probable. Des hommes et des femmes modernes, venus d'Afrique, et des hommes et des femmes de Neandertal, venus d'Europe ou d'Eurasie, se seraient d'abord rencontrés au Moyen-Orient, puis, plus tard, de l'autre côté de la Méditerranée, dans toute l'Europe, jusqu'en Sibérie. Combien de temps se sont-ils côtoyés ? Une étude, publiée à la fin de l'été 2014 dans *Nature* révèle que les hommes et les femmes de Neandertal se seraient éteints il y a 40 000 ans.

On ne sait toujours pas quelle a pu être la cause de leur disparition.

Des anciennes unions entre la lignée disparue de Neandertal et les hommes et les femmes modernes, il reste aujourd'hui,

dans une grande partie de l'humanité, d'1 à 3 % d'ADN de Neandertal.

Mais cette donnée ne traduit pas l'ampleur de cet héritage.

Si l'on met bout à bout les portions d'1 à 3 % d'ADN de Neandertal que différentes personnes portent en elles aujourd'hui, l'ensemble de ces fragments permet de reconstituer de 20 % à 40 % de l'ADN de Neandertal.

Aucun de nous n'en porte plus qu'un tout petit fragment, une toute petite empreinte. Mais ces fragments, ces empreintes, sont différents d'un individu à une autre. Ce qui fait notre singularité, ce qui nous distingue les uns les autres, c'est aussi, en partie, la petite portion d'ADN de Neandertal dont nous avons hérité.

Et, collectivement, dans la population humaine dans son ensemble, sous une forme mosaïque, c'est entre un cinquième et près de la moitié de l'ADN de nos cousins et ancêtres disparus qui survit et continue de se propager aujourd'hui.

Mais les recherches de Svante Pääbo allaient conduire à une découverte encore plus surprenante.

L'ADN de la femme de Neandertal qui vivait il y a plus de 50 000 ans et dont la séquence complète avait été publiée au début de l'année 2014 avait été isolé à partir d'une phalange d'un orteil découverte dans la grotte de Denisova, dans les monts Altaï, en Sibérie. Et, dans cette même grotte, avait été découverte une phalange d'un doigt, «un tout petit fragment de la dernière phalange de l'auriculaire, de la taille de deux grains de riz». Les chercheurs pensaient qu'il provenait aussi d'un homme ou d'une femme de Neandertal.

En 2010, Pääbo et ses collègues publient la séquence d'une petite portion de cet ADN, puis en 2012, la séquence complète. Et ces publications vont causer une très grande surprise : elles indiquent que ce petit fragment de phalange provient d'une

lignée humaine jusqu'alors inconnue, contemporaine de celle des hommes et des femmes de Neandertal et de celle des hommes et des femmes modernes, mais différente.

On n'en connaît aucun fossile. Et à ce rameau humain inconnu on donnera le nom de la grotte où il a été trouvé – l'homme de Denisova – qui s'avère, en l'occurrence être une femme de Denisova.

Et ainsi, une même grotte, dans les monts Altaï en Sibérie, a été habitée, à quelques milliers d'années d'intervalle, par deux rameaux distincts de l'humanité : des hommes et des femmes de Neandertal et des hommes et des femmes de Denisova.

Un ADN ancien a fait surgir du passé un rameau disparu, jusque-là inconnu, de la généalogie de l'humanité. Et, à partir de l'analyse d'une molécule invisible à l'œil nu qui avait persisté dans un fragment de phalange, la lignée inconnue à laquelle appartenait la femme de Denisova est soudain apparue à nos yeux.

Quelque chose de cette lignée, dont nous n'imaginions même pas l'existence, avait persisté.

Dans l'ADN de la femme de Denisova, il y a environ 0,5 % de séquences d'ADN provenant de néandertaliens. Ainsi, il semble qu'il y ait eu d'anciennes unions entre des populations de Neandertal et des populations de Denisova. Et l'analyse de l'ADN de la femme de Denisova a aussi révélé une part inconnue de notre histoire : la présence de 0,2 % à 5 % d'ADN de Denisova dans l'ADN d'une partie de l'humanité d'aujourd'hui.

Et il semble donc que des unions – où? quand? on ne le sait pas – ont eu lieu entre des hommes ou de femmes de Denisova et des femmes ou des hommes modernes, dont certains d'entre nous portent encore aujourd'hui la trace.

Ces recherches nous permettent d'entrevoir des pans inconnus de l'immense histoire qui nous a donné naissance. Et, comme tout domaine de recherche qui est en train de naître et qui est en pleine expansion, les paysages étranges qu'il nous révèle pourront se révéler demain encore plus étranges que ceux que nous découvrons aujourd'hui.

À mesure que nous prenons de la distance et élargissons notre focale, à mesure que nous remontons dans le passé, à mesure que nous voyageons dans l'espace et le temps, nous découvrons que les rameaux qui nous ont donné naissance se sont séparés, éloignés les uns des autres, puis soudain, à certaines périodes, se sont rejoints, se réunissant, se bouturant, fusionnant, avant de se séparer à nouveau et, peut-être, de se rejoindre encore, plus tard, ailleurs.

Il y a, dans la quête des origines qui anime Svante Pääbo depuis longtemps, une dimension intime. Sa mère, chimiste estonienne, lui a donné la passion du passé. Il a très peu connu son père.

«J'ai grandi, dit-il, comme le fils illégitime et secret de Sune Bergström, biochimiste célèbre qui a partagé le Prix Nobel en 1982 pour la découverte des prostaglandines, groupe de substances naturelles qui exercent de nombreux effets importants dans notre corps. Je n'avais vu mon père que rarement, durant ma vie adulte.»

En 2009, Pääbo est hospitalisé pour une pneumonie. On découvre qu'il a des caillots sanguins dans les poumons. On lui prescrit des anticoagulants. Et il commence à s'intéresser à ces traitements, à lire des publications qui décrivent leurs effets.

«À ma surprise, écrit-il, je tombais sur des références aux travaux de mon père, datant de 1943. Il avait découvert la structure chimique de l'héparine, le traitement que mes médecins m'avaient donné lorsque j'étais entré à l'hôpital et qui m'avait probablement sauvé la vie.

PRÉFACE

Je trouvais cela amusant, mais j'étais aussi bouleversé. Le fait qu'il avait travaillé sur la structure de l'héparine était une des choses innombrables que j'ignorais de lui. La tristesse que je ressentais de ne pas avoir connu mon père me fit comprendre encore plus vivement que je voulais être là quand mon fils, âgé de 3 ans, allait grandir.

Et je voulais voir aboutir le projet *Neandertal*. Il était trop tôt pour que je meure. »

Ce livre est le beau récit d'une extraordinaire aventure scientifique.

Il nous parle de nous, de la trace qui persiste en nous de mondes depuis longtemps disparus.

Il nous permet de ressentir ce que la recherche scientifique peut avoir de plus exaltant. Un étrange mélange d'intuition, de rêve, et de confrontation à la réalité. Fait d'attentes, d'obstination, de doutes, d'extrême rigueur, de plongées dans l'inconnu, de découvertes étonnantes. Et de rencontres. La vie intense des équipes, les discussions, les collaborations, les échanges et la compétition.

Et il est aussi, comme tous les grands récits d'aventure, un récit d'apprentissage. Un récit de vie.

Jean Claude Ameisen
est l'auteur de l'émission de radio (France Inter)
et des trois livres *Sur les épaules de Darwin* (France Inter/LLL).

Préambule

Au départ, c'est John Brockman qui m'a donné l'idée d'écrire ce livre. Sans son initiative et ses encouragements, je n'aurais jamais pris le temps de rédiger un manuscrit beaucoup plus long que les courts articles scientifiques dont j'étais coutumier. Mais, une fois lancé, ce travail m'a plu. Merci de l'avoir suscité!

Beaucoup de gens m'ont aidé en lisant le texte et en suggérant des améliorations. Je remercie d'abord mon épouse, Linda Vigilant, qui, de plus, a toujours soutenu le projet, même quand il m'a éloigné de la famille. Sarah Lippincot, Carol Rowney, Christine Arden et surtout Tom Kelleher chez Basic Books ont été d'excellents éditeurs. J'espère avoir retenu ce qu'ils m'ont appris. Carl Hannestad, Kerstin Lexander, Viola Mittag et quelques autres ont lu tout ou partie du texte et m'ont fait d'utiles suggestions. Souken Danjo m'a accordé quelque temps l'hospitalité à Saikouji quand j'ai dû me retirer du monde.

Je raconte les événements de mémoire. J'ai pu confondre ou fusionner certains détails ici et là – par exemple, sur des visites et des réunions différentes à Berlin, chez 454 Life Sciences, etc. Il est évident aussi que mon récit est subjectif, qu'il présente les choses de mon point de vue et s'efforce de reconnaître les mérites

NÉANDERTAL

(et leur contraire) là où je les vois. Je suis bien conscient que cette présentation de ce qui s'est passé n'est pas la seule possible. Pour ne pas surcharger le texte de trop de noms et de détails, je me suis abstenu de mentionner bien des personnes qui n'en ont pas moins joué un rôle important. Je m'en excuse auprès de qui s'estime indûment ignoré!

CHAPITRE I

Néandertal ex machina

Je m'étais couché tard, cette nuit de 1996, et je venais de m'endormir quand mon téléphone a sonné. C'était Matthias Krings, un étudiant de mon laboratoire de l'Institut zoologique de l'université de Munich. Il a été bref :

– Ce n'est pas humain.

– J'arrive, ai-je répondu d'une voix ensommeillée.

Je me suis habillé à la hâte, j'ai pris ma voiture et j'ai traversé la ville jusqu'au labo. Dans l'après-midi, Matthias avait lancé nos séquenceurs en les alimentant de fragments d'ADN qu'il avait lui-même extraits et amplifiés : ils provenaient d'un petit bout d'humérus néandertalien conservé au Rheinisches Landesmuseum de Bonn. Des années de résultats en général décevants m'avaient appris à modérer mes attentes. Ce que nous avions extrait était, selon toute vraisemblance, de l'ADN bactérien ou humain moderne qui s'était infiltré dans l'os : cela faisait cent quarante ans qu'on l'avait déterré ! Mais, au téléphone, Matthias avait paru tout excité. Se pouvait-il qu'il eût récupéré du matériel génétique de Néandertal ? Cela semblait trop beau pour être vrai.

Au labo, j'ai trouvé Matthias en compagnie de Ralf Schmitz, le jeune archéologue qui nous avait aidés à obtenir l'autorisation de

prélever cette petite section d'humérus sur le fossile de l'homme de Néandertal conservé à Bonn. Dissimulant mal leur exaltation, ils m'ont montré la suite de A, C, G et T qui sortait de l'un des séquenceurs. Ni eux ni moi n'avions jamais rien vu de tel de notre vie.

Ce qu'un non-initié perçoit comme une succession aléatoire de quatre lettres est en fait un condensé de la structure chimique de l'ADN, le matériel génétique entreposé dans chaque cellule du corps, ou presque. Les deux brins de sa célèbre double hélice sont constitués d'unités qui contiennent les nucléotides adénine, thymine, guanine et cytosine, abrégés en A, T, G et C. L'ordre dans lequel surviennent ces nucléotides apporte l'information génétique nécessaire pour constituer notre corps et assurer son fonctionnement. Le fragment précis d'ADN que nous examinions appartenait au génome mitochondrial – en abrégé : ADNmt –, que toutes les mères transmettent dans leurs ovules à leurs enfants. L'ADNmt est entreposé en plusieurs centaines de copies dans les mitochondries, minuscules structures internes aux cellules ; il spécifie l'information dont ces structures ont besoin pour remplir leur fonction : produire de l'énergie. Chacun de nous n'est porteur que d'un seul type d'ADNmt, qui constitue 0,0005 % seulement de notre génome. Puisque nous portons dans chacune de nos cellules plusieurs milliers de copies de ce seul et unique type, il est particulièrement facile à étudier – à la différence du reste de notre ADN, dont deux copies seulement sont entreposées dans le noyau de la cellule, l'une venue de notre mère et l'autre de notre père. En 1996, on avait déjà étudié les séquences d'ADNmt de plusieurs milliers d'êtres humains du monde entier. On les avait généralement comparées à la première séquence d'ADNmt humain à avoir été déterminée, et, sur la base de cette référence commune, on avait compilé une liste indiquant quelles différences avaient été constatées à quels emplacements. Or la séquence que nous venions d'obtenir à partir de l'os de Néandertal contenait des changements que l'on n'avait vus

chez aucun de ces milliers d'humains, d'où notre émoi. J'avais du mal à en croire mes yeux.

Comme toujours quand je me trouve face à un résultat excitant ou inattendu, j'ai vite été harcelé par le doute. J'ai cherché toutes les raisons possibles pour que ce que nous voyions pût être faux. Peut-être quelqu'un, un jour, avait-il traité ces os avec de la colle à base de peau de vache, auquel cas l'ADNmt que nous avions sous les yeux pouvait venir de l'animal. Mais non : nous avons immédiatement vérifié l'ADNmt de la vache (que d'autres avaient déjà séquencé), et il était tout à fait différent. Manifestement, cette nouvelle séquence d'ADNmt était proche des séquences humaines, et pourtant elle se différenciait légèrement de toutes. J'ai commencé à m'en persuader : il s'agissait bel et bien du premier fragment d'ADN jamais extrait et séquencé d'une forme éteinte de l'humain.

Nous avons débouché une bouteille de champagne, que nous gardions dans le réfrigérateur de la cafétéria du labo. Si nous tenions vraiment de l'ADN néandertalien, d'immenses possibilités s'ouvraient à nous, nous le savions. Peut-être allait-on pouvoir comparer des ensembles de gènes ou tel gène précis de Néandertal aux gènes correspondants des humains aujourd'hui en vie. En m'en revenant à pied à travers Munich obscure et paisible (j'avais bu trop de champagne pour conduire), j'avais peine à réaliser ce qui s'était passé. De retour au lit, impossible de dormir. Je ne faisais que penser aux Néandertaliens, et au spécimen dont nous venions apparemment de capter l'ADNmt.

En 1856, trois ans avant la publication de *L'Origine des espèces* de Darwin, des ouvriers qui nettoyaient une petite grotte dans une carrière de la vallée de Neander, à une dizaine de kilomètres à l'est de Düsseldorf, ont découvert une calotte crânienne et quelques ossements qui, se sont-ils dit, devaient venir d'un ours. Mais, quelques années plus tard, ces restes ont été identifiés comme ceux d'une forme d'être humain éteinte, et peut-être

ancestrale. C'était la première fois que des restes de ce genre étaient décrits, et la découverte a ébranlé le monde des naturalistes. Au fil des ans, on a poursuivi les recherches sur ces os et sur beaucoup d'autres du même type trouvés ensuite. On se posait de multiples questions. Qui étaient les Néandertaliens? Comment vivaient-ils? Pourquoi avaient-ils disparu il y a environ 30 000 ans? Quelles avaient été leurs interactions avec nos ancêtres, les humains modernes, pendant leurs milliers d'années de coexistence en Europe? Étaient-ils des amis ou des ennemis, nos aïeux ou de simples cousins depuis longtemps perdus de vue (*voir Figure 1.1*)? Les sites archéologiques ont livré des indices fascinants de comportements qui nous sont familiers – ils soignaient les blessés, procédaient à des enterrements ritualisés, et même, peut-être, jouaient de la musique. Autant dire que les Néandertaliens nous ressemblaient beaucoup plus que n'importe quelle espèce de grand singe aujourd'hui vivante. Mais jusqu'à quel point? Savaient-ils parler? Constituent-ils dans l'arbre généalogique des hominins une branche sans descendance? Ou bien certains de leurs gènes sont-ils tapis au fond de nous? Autant de questions qui font à présent partie intégrante de la paléanthropologie, discipline universitaire qui est née, pourrait-on dire, avec la découverte de ces os de la vallée de Neander dont nous étions désormais capables, semblait-il, d'extraire de l'information génétique.

Ces questions étaient en elles-mêmes fort intéressantes, mais, à mon sens, le fragment d'os néandertalien promettait de nous en apprendre encore plus. L'homme de Néandertal est le parent éteint le plus proche des humains d'aujourd'hui. Si nous pouvions étudier son ADN, nous allions sûrement trouver que ses gènes étaient très semblables aux nôtres. Quelques années plus tôt, mon équipe avait séquencé un grand nombre de fragments d'ADN du génome du chimpanzé et montré que, dans les séquences que nous partageons avec lui, à peine plus de 1 % des nucléotides sont différents. Manifestement, les Néandertaliens

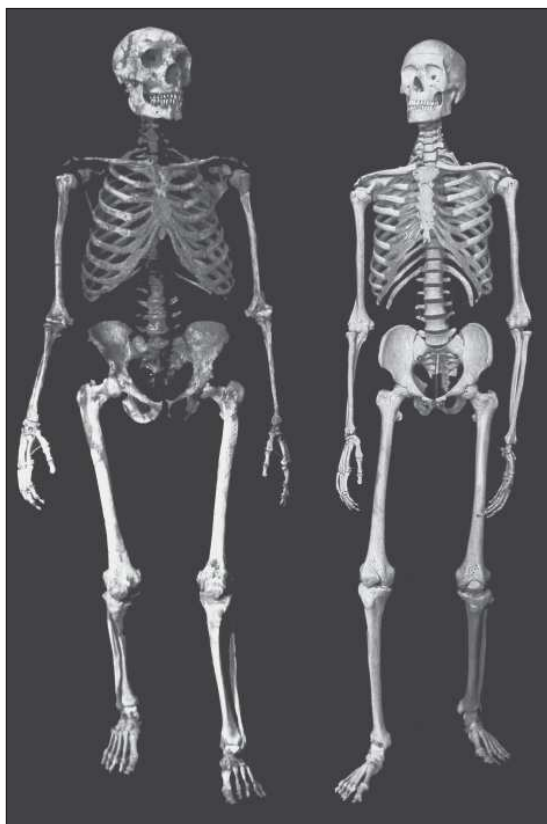


Figure 1.1. – Squelette néandertalien reconstitué (à gauche) et squelette humain moderne (à droite). *Crédit :* Ken Mowbray, Blaine Maley, Ian Tattersall, Gary Sawyer, American Museum of Natural History.

devaient être bien plus proches de nous. Et c'est justement ce qui était immensément excitant ! Parmi le petit nombre de différences qu'il fallait s'attendre à trouver dans le génome de Néandertal, il y aurait celles qui nous ont distingués de tous les précurseurs antérieurs des humains modernes : pas seulement les Néandertaliens, mais aussi le Turkana Boy, qui a vécu il y a environ 1,6 million d'années ; Lucy, éloignée de nous de

3,2 millions d'années; et l'homme de Pékin, vieux de plus d'un demi-million d'années. Ces quelques différences constituent nécessairement les fondements biologiques de l'orientation radicalement neuve prise par notre histoire avec l'émergence des humains modernes : l'avènement d'une technologie en progression rapide, de l'art sous une forme qui nous apparaît immédiatement comme de l'art, et peut-être du langage et de la culture tels que nous les connaissons. Si nous pouvions étudier l'ADN de Néandertal, tout cela serait à notre portée. bercé par ces rêves (ou par cette folie des grandeurs), j'ai enfin trouvé le sommeil au lever du jour.

Le lendemain, Matthias et moi sommes arrivés tard au labo. Après avoir vérifié la séquence d'ADNmt de la nuit précédente pour être sûrs de n'avoir commis aucune erreur, nous avons discuté de la suite des opérations. Nous avons tiré du fossile de Néandertal la séquence d'un petit fragment d'ADNmt qui paraissait intéressant, soit; mais nous convaincre nous-mêmes, sans parler du reste du monde, qu'il s'agissait bien de l'ADNmt d'un individu qui vivait (dans ce cas précis) il y a environ 40 000 ans, c'était une autre affaire. Mes propres travaux au fil des douze années précédentes indiquaient clairement comment nous devions procéder. Il nous fallait d'abord répéter l'expérience, dans toutes ses étapes et pas seulement la dernière, en partant d'un nouveau fragment d'os, pour montrer que la séquence que nous avions obtenue n'était pas le fruit d'un hasard inouï, dû à la présence dans l'os d'une molécule d'ADNmt moderne très endommagée et modifiée. Deuxièmement, nous devions étendre la séquence d'ADNmt obtenue en récupérant dans l'extrait d'os les fragments d'ADN qui la chevauchaient. Nous pourrions ainsi reconstruire une séquence d'ADNmt plus longue, et commencer à prendre la mesure des différences entre l'ADNmt des Néandertaliens et celui des humains actuels. Après quoi une troisième opération serait nécessaire. J'avais moi-même souvent suggéré que les assertions hors norme sur des séquences d'ADN

extraites d'os anciens nécessitaient une preuve hors norme : la répétition des résultats dans un autre laboratoire, procédure inhabituelle dans un champ scientifique où la concurrence est généralement vive. Quand nous allions dire que nous avions récupéré de l'ADN de Néandertal, notre assertion serait sûrement jugée hors norme. Pour exclure l'éventuelle présence dans notre labo de sources d'erreur inconnues, il nous fallait donc partager un peu de notre précieux matériau osseux avec un laboratoire indépendant, en espérant qu'il parviendrait à répéter notre résultat. J'ai discuté de tout cela avec Matthias et Ralf. Nous avons planifié le travail en nous jurant mutuellement le secret absolu hors de nos équipes de recherche. Nous ne voulions pas attirer la moindre attention tant que nous ne serions pas sûrs de tenir de l'authentique.

Matthias s'est mis au travail sur-le-champ. Après trois ans ou presque de tentatives souvent infructueuses pour extraire de l'ADN de momies égyptiennes, la perspective du succès lui donnait des ailes. Ralf était visiblement frustré de devoir rentrer à Bonn, où il ne pourrait rien faire d'autre qu'attendre avec impatience des nouvelles de nos résultats. Je m'efforçais, pour ma part, de me concentrer sur mes autres projets, mais j'avais du mal à détacher ma pensée des expériences de Matthias.

Ce que Matthias devait accomplir n'était pas si simple. Nous avions affaire à tout autre chose qu'à l'ADN intact et pur qu'apporte un prélèvement sanguin effectué sur une personne vivante. La molécule à double hélice des manuels, claire et nette – avec ses nucléotides A, T, G et C attachés en paires complémentaires (l'adénine avec la thymine, la guanine avec la cytosine) aux deux montants phosphate-sucres –, n'est pas une structure chimique statique quand elle est entreposée dans les noyaux et les mitochondries de nos cellules. En fait, l'ADN subit continuellement des dommages chimiques, repérés et réparés par des mécanismes complexes. De plus, ses molécules sont extrêmement longues. Chacune des vingt-trois paires de chromosomes dans le noyau

constitue une énorme molécule d'ADN ; la longueur totale d'un jeu de vingt-trois chromosomes se monte à environ 3,2 milliards de paires de nucléotides. Puisque le noyau contient deux copies du génome (dont chacune est entreposée dans un jeu de vingt-trois chromosomes, l'un légué par notre mère, l'autre par notre père), il comporte environ 6,4 milliards de paires de nucléotides. En comparaison, l'ADN mitochondrial est minuscule : il compte un peu plus de 16 500 paires de nucléotides. Toutefois, comme l'ADNmt que nous avions était ancien, le séquencer était un défi redoutable.

Le type de dommage le plus courant se produisant spontanément dans les molécules d'ADN, qu'il s'agisse d'ADN nucléaire ou d'ADNmt, est la perte d'un composant chimique – un groupe amino – du nucléotide cytosine (C) ; celui-ci se transforme alors en un nucléotide qui ne se rencontre pas naturellement dans l'ADN : l'uracile (en abrégé : U). Il existe dans les cellules des systèmes enzymatiques qui retirent ces U et les remplacent par le nucléotide correct, C. Les U rejetés finissent comme déchets cellulaires ; en analysant les nucléotides endommagés excrétés dans notre urine, on a calculé que, chaque jour, environ 10 000 C par cellule se transforment en U, après quoi ils sont retirés puis remplacés. Et ce n'est que l'un des nombreux types d'agression chimique que subit notre génome. Par exemple, il perd des nucléotides, ce qui crée des vides qui conduisent vite à des cassures de brins dans les molécules d'ADN. Des enzymes s'y opposent en comblant ces vides avant qu'une rupture ait pu se produire. Et, si elle se produit, d'autres enzymes ressoudent les molécules d'ADN. En fait, sans ces systèmes de réparation qui les entretiennent, les génomes de nos cellules ne resteraient pas intacts une heure.

Ces systèmes de réparation ont évidemment besoin d'énergie pour fonctionner. Quand nous mourons, nous cessons de respirer ; les cellules de notre corps se trouvent à court d'oxygène, et par conséquent leur énergie s'épuise. Donc, la réparation de

l'ADN s'interrompt. Divers types de dommages s'accumulent alors rapidement. Outre les dégâts chimiques spontanés qui se produisent continuellement dans les cellules vivantes, d'autres formes de dégradation ont lieu après la mort, quand les cellules commencent à se décomposer. L'une des fonctions cruciales des cellules vivantes est d'entretenir des compartiments où les enzymes et d'autres substances sont maintenues bien séparées les unes des autres. Certains de ces compartiments contiennent des enzymes capables de couper les brins d'ADN – elles sont nécessaires pour quelques types précis de réparation. D'autres abritent des enzymes qui décomposent l'ADN issu des divers microorganismes que la cellule peut rencontrer et absorber. Lorsqu'un organisme meurt et se trouve privé d'énergie, les membranes des compartiments se détériorent. Les enzymes s'échappent et provoquent une dégradation incontrôlée de l'ADN. En quelques heures ou parfois quelques jours après la mort, les brins d'ADN de notre corps sont coupés en fragments de plus en plus petits, tandis que diverses autres formes de dommages s'accumulent. Simultanément, les bactéries qui vivent dans nos intestins et dans nos poumons commencent à se multiplier sans contrôle, notre corps ayant cessé d'entretenir les barrières qui en temps normal les endiguent. Conjointement, tous ces phénomènes finissent par dissoudre l'information génétique entreposée dans notre ADN – celle qui avait permis à notre corps de prendre forme, de se maintenir et de fonctionner. Lorsque ce processus s'achève, la dernière trace de notre unicité biologique a disparu. En un sens, notre mort physique est alors complète.

Néanmoins, chacune, ou presque, des milliers de milliards de cellules qui constituent notre corps contient l'intégralité de notre ADN. Donc, si, dans un coin perdu de notre corps, ne serait-ce que dans quelques cellules, l'ADN échappe à une décomposition complète, une trace de notre constitution génétique survivra. Par exemple, les processus enzymatiques qui dégradent et modifient l'ADN ont besoin d'eau pour fonctionner. Si certaines parties de

notre corps s'assèchent avant que la dégradation de l'ADN soit arrivée à son terme, ces processus s'arrêteront et des fragments de notre ADN pourront subsister plus longtemps. C'est ce qui se passe, notamment, quand un corps est déposé dans un lieu sec où il se momifie. La dessiccation d'un corps entier peut se produire par accident, à cause de l'environnement où le hasard a voulu qu'il finisse. On peut aussi la réaliser délibérément. Comme chacun sait, la momification rituelle des morts était souvent pratiquée dans l'Égypte antique, où les corps de centaines de milliers de personnes qui ont vécu il y a 1 500 à 5 000 ans ont été momifiés pour servir de demeure *post mortem* à leur âme.

Même en l'absence de momification, certaines parties du corps, comme les os et les dents, peuvent subsister longtemps après l'inhumation. Ces tissus durs contiennent des cellules insérées dans des trous microscopiques : elles sont chargées de tâches comme la formation d'os neuf en cas de fracture. Quand ces cellules osseuses meurent, leur ADN peut s'échapper et se lier au composant minéral de l'os, où il sera peut-être protégé de toute attaque enzymatique ultérieure. Donc, avec de la chance, un peu d'ADN peut survivre à la grande vague de dégradations et de ravages qui déferle au lendemain immédiat du décès.

Cependant, même si un peu d'ADN survit au chaos qui suit la mort dans notre corps, d'autres processus vont continuer, certes plus lentement, à dégrader notre information génétique. Par exemple, le fond diffus cosmologique, ce rayonnement continu qui atteint la Terre en provenance de l'espace, crée des molécules réactives qui modifient et brisent l'ADN. De plus, les processus qui nécessitent de l'eau – comme la perte des groupes amino des nucléotides C, qui donne les nucléotides U – se poursuivent même quand l'ADN est conservé en milieu relativement sec. Pour une raison simple : l'ADN a une telle affinité avec l'eau que, même dans les environnements secs, les molécules d'eau se fixent presque toujours dans les rainures entre les deux brins de l'ADN, ce qui permet aux réactions chimiques spontanées qui

dépendent de l'eau de se produire. L'une des plus rapides est la perte du groupe amino – ou désamination – du nucléotide C, qui va déstabiliser l'ADN à tel point que ses brins finiront par se rompre. Ces processus et bien d'autres, dont la plupart sont encore inconnus, ne cessent de rogner notre ADN, même quand il a survécu au chaos que la mort provoque dans nos cellules. Bien que le rythme du démantèlement dépende de nombreuses conditions – la température, l'acidité, etc. –, il est clair que, au bout du compte, même dans des conditions favorables, les derniers fragments d'information issus du programme génétique qui a rendu possible l'existence d'une personne finiront par être détruits. Apparemment, dans l'os néandertalien que mes collègues et moi avons analysé, tous ces processus, en 40 000 ans, n'avaient pas encore pleinement achevé leur tâche destructrice.

Matthias avait récupéré la séquence d'un fragment d'ADNmt long de 61 nucléotides. Pour y parvenir, il avait dû faire de nombreuses copies de ce fragment, par un procédé qu'on appelle la réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Lorsqu'il a entrepris de confirmer nos résultats, il a commencé par répéter son expérience de PCR exactement comme il l'avait réalisée la première fois. Il s'agit d'utiliser deux courts fragments d'ADN de synthèse appelés « amorces » et conçus pour se lier à deux emplacements de l'ADNmt séparés, en l'occurrence, par 61 paires de nucléotides. Ces amorces sont mêlées à une minuscule quantité d'ADN extrait de l'os et à une enzyme, l'ADN polymérase, capable de synthétiser de nouveaux brins d'ADN qui commenceront et se termineront aux amorces. On chauffe le mélange pour permettre aux deux brins d'ADN de se séparer; quand il refroidira, les amorces pourront trouver leurs séquences cibles et s'y fixer en associant les A avec les T et les G avec les C. L'enzyme utilisera ensuite les amorces liées aux brins d'ADN comme points de départ pour synthétiser deux nouveaux brins, en dupliquant les deux brins originels de l'os, si bien que ces deux brins deviendront quatre.

Ce processus d'amplification sera répété pour produire huit brins, puis répété encore pour en produire seize, trente-deux, et ainsi de suite. Il y aura au total trente ou quarante duplications successives.

Technique simple mais élégante inventée en 1983 par un scientifique non conformiste, Kary Mullis, la PCR est extrêmement puissante. À partir d'un seul fragment d'ADN, elle permet, en principe, d'obtenir environ mille milliards de copies au bout de quarante cycles. C'est ce qui a rendu possible notre travail, aussi le prix Nobel de chimie qu'on a décerné à Mullis en 1993 était-il à mon avis bien mérité. Mais la PCR est également ultrasensible, ce qui nous a compliqué les choses. Dans un extrait d'os ancien – qui contient parfois très peu de molécules survivantes d'ADN ancien, voire aucune –, une ou plusieurs molécules contaminantes d'ADN humain moderne risquent fort d'être présentes : elles peuvent venir des produits chimiques utilisés, du matériel en plastique du laboratoire, de la poussière en suspension. Dans les locaux où vivent ou travaillent des hommes et des femmes, les grains de poussière sont très souvent des fragments de peau humaine qui contiennent des cellules pleines d'ADN. Ou alors de l'ADN humain a pu contaminer l'échantillon quand quelqu'un l'a manipulé – par exemple dans un musée ou sur un chantier de fouilles. C'est parce que nous avions des inquiétudes à ce sujet que nous avons choisi d'étudier la séquence du segment le plus variable de l'ADNmt néandertalien. Puisque, dans cette section particulière, les humains sont souvent différents entre eux, nous pourrions au moins dire si plusieurs personnes avaient contribué à l'ADN présent dans notre expérience : cela nous aurait signalé que quelque chose ne tournait pas rond. C'est pourquoi nous avons été si excités de découvrir une séquence d'ADN portant des changements que l'on n'avait jamais vus chez aucun humain actuel. Si la séquence avait ressemblé à celle d'une personne vivante, nous n'aurions eu aucun moyen de savoir s'il fallait en conclure que le Néandertalien avait

bel et bien un ADNmt identique à celui de certains d'entre nous aujourd'hui, ou si au contraire nous étions simplement en train d'examiner un fragment d'ADNmt moderne qui s'était insidieusement infiltré dans nos expériences à partir d'une source quelconque, par exemple un grain de poussière.

À cette date, la réalité de la contamination ne m'était que trop familière. Cela faisait plus de douze ans que je pratiquais l'extraction et l'analyse de l'ADN ancien de mammifères éteints, comme les ours des cavernes, les mammoths laineux et les paresseux terrestres. Après une série de résultats frustrants (je détectais de l'ADNmt humain dans la quasi-totalité des os d'animaux que j'analysais par la PCR), j'avais passé beaucoup de temps à concevoir et mettre en place des moyens de réduire la contamination au minimum. Matthias avait donc exécuté toutes les extractions et autres expériences, jusqu'au premier cycle de température de la PCR, dans une petite «salle blanche» maintenue scrupuleusement propre et totalement séparée du reste de notre laboratoire. Une fois l'ADN ancien, les amorces et les autres composants nécessaires à la PCR rassemblés dans un tube, ce dernier était scellé, puis les cycles de température et toutes les expériences suivantes étaient effectués dans le laboratoire normal. En salle blanche, toutes les surfaces étaient lavées à l'eau de Javel une fois par semaine, et, chaque nuit, la pièce était soumise à un rayonnement ultraviolet permettant de détruire tout ADN porté par la poussière. Matthias et tous ceux qui travaillaient en salle blanche y entraient en passant à travers un sas où ils revêtaient blouse de protection, masque, résille et gants stériles. Tous les réactifs et les instruments étaient livrés directement en salle blanche; tout ce qui provenait du reste de l'institut était interdit d'entrée. Matthias et ses collègues devaient commencer leur journée de travail en salle blanche et non dans d'autres locaux de notre laboratoire, où de grosses quantités d'ADN étaient analysées. Une fois qu'ils étaient entrés dans un local de ce type, l'accès à la salle blanche leur était interdit pour

le reste de la journée. Pour le dire gentiment, j'avais la paranoïa de l'ADN contaminant, et j'estimais avoir de bonnes raisons pour cela.

Malgré tout, dans les expériences initiales de Matthias, nous avons vu des preuves d'une contamination humaine de l'os. Après avoir recouru à la PCR pour amplifier un fragment d'ADNmt issu de l'os, Matthias avait cloné dans des bactéries le lot de copies d'ADN, en principe identiques, qu'il avait obtenu. L'objectif était de voir s'il y avait plusieurs types de séquences d'ADNmt parmi les molécules clonées : chaque bactérie n'allait prendre en charge qu'une seule molécule de 61 nucléotides, jointe à une molécule vecteur appelée plasmide ; elle deviendrait ensuite un clone de millions de bactéries dont chacune allait porter des copies de la molécule de 61 nucléotides prise en charge par la première ; nous pourrions ainsi obtenir, en séquençant un certain nombre de clones, une vue d'ensemble des éventuelles séquences d'ADN différentes qui pouvaient exister dans la population de molécules. Dans la toute première expérience de Matthias, nous avons vu dix-sept molécules similaires ou identiques les unes aux autres tout en étant différentes des plus de 2 000 ADNmt d'humains modernes que nous utilisions pour la comparaison – mais nous en avons vu aussi une qui était identique à une séquence constatée chez certains humains aujourd'hui. Cela montrait clairement la présence d'une contamination, peut-être venue des conservateurs du musée ou d'autres personnes qui avaient manipulé l'os dans les cent quarante années écoulées depuis sa découverte.

La première opération accomplie par Matthias dans sa tentative pour reproduire notre résultat initial a donc été de répéter la PCR et le clonage. Cette fois, il a trouvé dix clones portant la séquence exceptionnelle qui nous avait tant excités et deux qui, apparemment, auraient pu provenir de n'importe quel individu moderne. Il a ensuite repris l'os, effectué un nouveau prélèvement, recommencé la PCR et le clonage, et obtenu dix clones

du type intéressant et quatre qui avaient tout l'air de l'ADNmt de nos contemporains. Nous étions maintenant satisfaits : notre résultat initial avait passé avec succès les premiers tests – nous pouvions les répéter et voir la même séquence d'ADN inhabituelle à chaque fois.

Puis Matthias a commencé à « longer » l'ADNmt, en utilisant d'autres amorces conçues pour amplifier des fragments chevauchants qui recouvraient une partie du premier fragment mais s'étendaient au-delà dans d'autres régions de l'ADNmt (*voir Figure 1.2*). Là encore, nous avons observé que certaines séquences de ces fragments avaient des changements nucléotidiques jamais constatés chez les humains d'aujourd'hui. Dans les mois qui ont suivi, Matthias a amplifié treize fragments d'ADN différents, de taille différente, chacun au moins deux fois. Ce qui compliquait l'interprétation de la séquence, c'est que toute molécule d'ADN peut être porteuse de mutations qui peuvent être dues à diverses causes : des modifications chimiques anciennes, des erreurs de séquençage, ou même une variation – rare mais naturelle – parmi les molécules d'ADNmt que l'on trouve dans les cellules d'un individu. Nous avons donc utilisé une stratégie que j'avais élaborée précédemment pour l'ADN animal ancien (*voir Figure 1.2*). Pour chaque position, dans chaque expérience, nous avons considéré comme authentique le nucléotide dit « de consensus » – c'est-à-dire le nucléotide (A, T, G ou C) que portent à cet emplacement la plupart des molécules que nous avons examinées. Nous avons aussi exigé que chaque position soit identique dans deux expériences indépendantes au moins, puisqu'une PCR pouvait, dans un cas extrême, être partie d'un seul brin d'ADN – auquel cas tous les clones, en raison d'une erreur dans le premier cycle de la PCR ou d'une modification chimique dans ce brin particulier d'ADN, seraient porteurs du même nucléotide au même emplacement. Si deux PCR étaient différentes, même sur une seule position, nous répétions la PCR une troisième fois pour voir lequel des deux

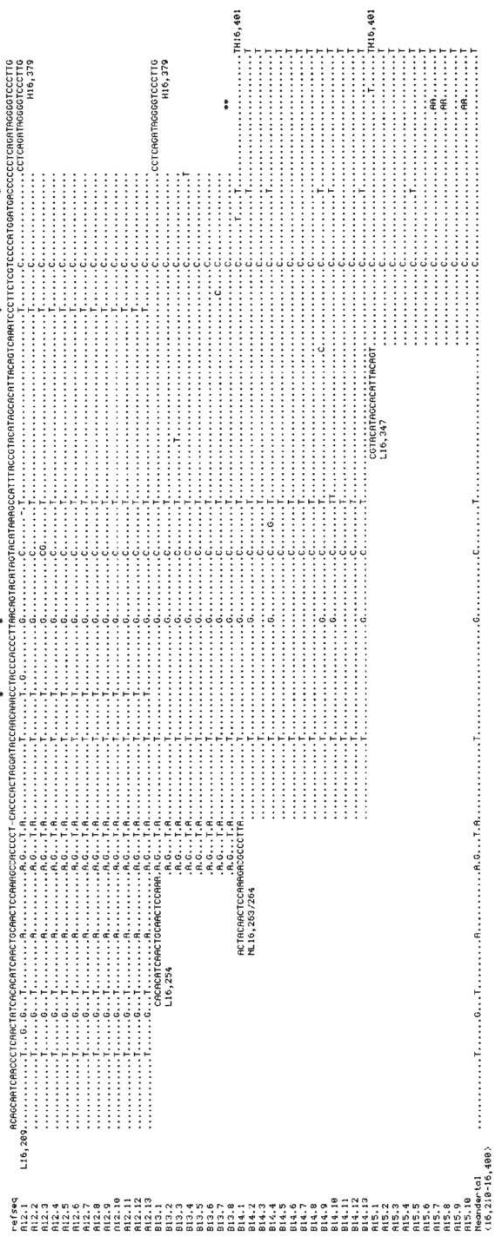


Figure 1.2 – Reconstruction d'un fragment d'ADNmt du Néandertalien de la vallée de Neander. En haut, une séquence de référence moderne. Chacune des lignes qui suivent représente une molécule clonée amplifiée à partir du spécimen-type de l'homme de Néandertal. Là où ces séquences sont identiques à la séquence de référence, j'ai mis un point; là où elles s'en distinguent, j'ai écrit le nucléotide en toutes lettres. La dernière ligne, tout en bas, présente la séquence nucléotidique néandertalienne reconstruite. À chaque position, pour inscrire un changement par rapport à la séquence de référence, nous exigeons qu'il ait été constaté dans la majorité des clones et dans deux expériences de PCR indépendantes au moins (celles qui apparaissent ici ou d'autres). *Souree* : Matthias Krings *et al.*, « Neanderthal DNA sequences and the origin of modern humans », *Cell*, vol. 90, 1997, p. 19-30.

nucléotides était reproductible. En définitive, Matthias a utilisé 123 molécules d'ADN clonées pour reconstituer le puzzle d'une séquence de 379 nucléotides dans la région la plus variable de l'ADNmt. Si l'on se fie aux critères que nous avons retenus, c'était la séquence d'ADN dont ce Néandertalien était porteur quand il ou elle était en vie. Une fois en possession de cette séquence plus longue, nous avons pu entamer une phase passionnante du travail : la comparer aux variations constatées chez les humains actuels.

Nous avons donc comparé notre séquence de 379 nucléotides d'ADNmt néandertalien aux séquences correspondantes extraites de 2051 humains actuels de toute la planète. En moyenne, nous avons relevé vingt-huit positions différentes entre l'homme de Néandertal et un individu de notre époque, alors que les humains aujourd'hui en vie n'ont entre eux, en moyenne, que sept différences. L'ADNmt néandertalien était quatre fois plus différent.

Nous avons ensuite cherché des indices d'une plus forte ressemblance de l'ADNmt néandertalien avec celui des Européens modernes. On pouvait s'attendre à en trouver, puisque les Néandertaliens ont évolué et vécu en Europe et en Asie occidentale; certains paléontologues sont d'ailleurs persuadés qu'ils comptent parmi les ancêtres des Européens actuels. Nous avons comparé l'ADNmt néandertalien à celui de 510 Européens et avons découvert, en moyenne, vingt-huit différences. Nous l'avons ensuite comparé à l'ADNmt de 478 Africains et de 494 Asiatiques. Le nombre moyen de différences avec les ADNmt de ces personnes a été le même : vingt-huit. Cela signifiait qu'en moyenne les ADNmt européens ne ressemblaient pas davantage à celui de l'homme de Néandertal que les ADNmt d'Africains et d'Asiatiques actuels. Mais peut-être les ADNmt néandertaliens étaient-ils semblables à ceux de certains Européens seulement, comme ce serait prévisible si les Néandertaliens avaient apporté un peu d'ADNmt aux Européens. Nous avons vérifié, et nous