

TD19- 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 ont exhumé dans la grotte de Denisova (Montagnes de l'Altaï 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 sous-entend que l'espèce était très robuste. Cet argument est utilisé par un certain nombre de scientifiques pour prétendre que l'Homme de Denisova est plus proche du néandertalien que celui d'*Homo sapiens*. Cet argument est réfuté par d'autres scientifiques qui prétendent l'inverse : l'Homme de Denisova est plus proche de d'*Homo sapiens* que du néandertalien.

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).

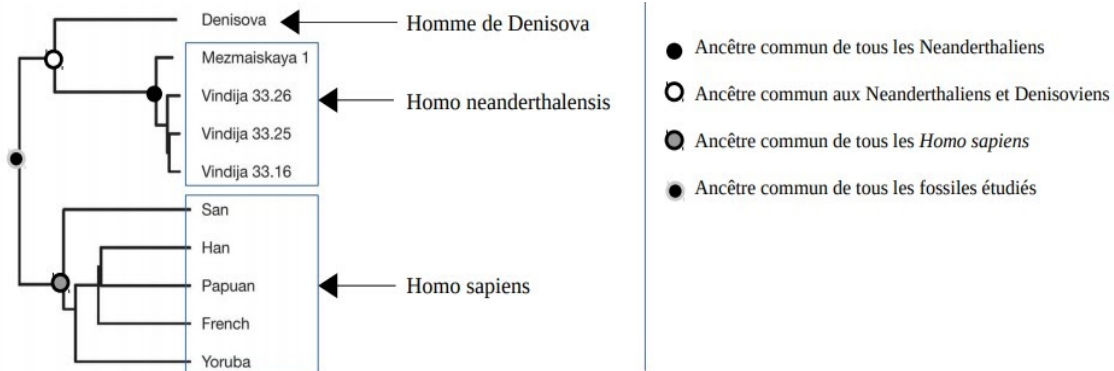
Objectif de connaissance: Comprendre comment les informations génétiques permettent de placer un fossile dans la lignée évolutive de l'Homme et comprendre les intérêts des données génétiques dans nos connaissances de l'histoire de la lignée humaine.

Objectifs de savoir faire: Explorer quelques stratégies et outils informatiques de comparaisons de séquences entre génomes individuels. Rechercher et exploiter des documents sur les génomes de néandertaliens et/ou de Denisoviens. Rechercher et exploiter des documents montrant l'existence d'allèles néandertaliens dans les génomes humains actuels



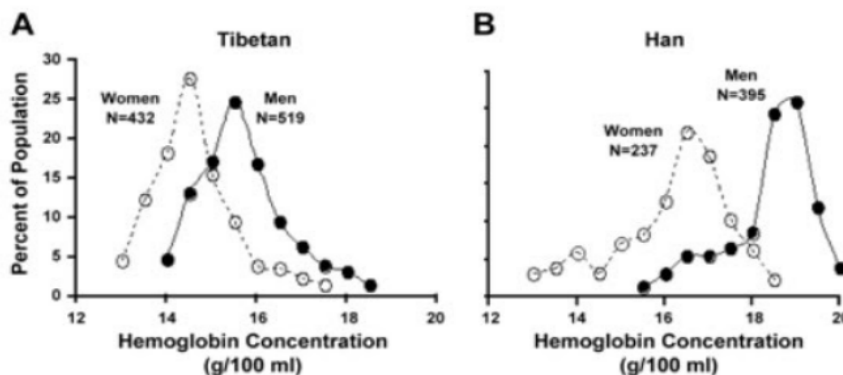
Documents de référence

Doc.1. Arbre phylogénétique obtenu avec le logiciel phylogène, à partir d'ADN nucléaire:



Doc2. Comparaison de la concentration d'hémoglobine chez les Tibétains et les Chinois Hans vivant à 4000m d'altitude:

La figure ci-dessous 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 XXème siècles.



Doc.3. 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. **En dehors des Tibétains, l'allèle A1 est absent des autres populations d'Homo sapiens actuels. Gènes à comparer avec GénieGen : Séquences nucléotidiques du gène EPAS1 chez des représentants de la lignée humaine.** Fichier « Denisovien-Neandertalien-Tibétains.edi » : *Ce fichier contient les séquences nucléotidiques du gène EPAS1 de 4 individus : tibétain 1, de génotype (A1//A1), neandertalien, tibétain 2, de génotype (A2//A2) et denisovien*

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

**Etablir des liens de parentés****Activité 1 : Comparer des séquences d'ADN avec GénieGen**

- Ouvrir le logiciel GénieGen (dans MCNL)
- Puis « Fichier », « Charger des séquences »

Les séquences à ouvrir sont : denisova1_mt.edi, neanderthalensis Les Cottés Z4-1514.edi, et Sapiens Rochedane.edi (dans le dossier « Public » « SVTFERRARIS » « TP19 »).

- Placez la séquence de Denisova en premier afin de la désigner comme séquence de référence.
 - Comparez les séquences de Denisova/Sapiens en cliquant sur « Action » puis « Alignement multiple ».
 - Affichez le pourcentage de ressemblance des séquences en allant dans « Informations ».
 - Sélectionnez « ressemblance » et « pourcentage » dans la nouvelle fenêtre.
 - Relevez cette valeur.
 - Suivez de nouveau ces étapes pour comparer Denisova/Néanderthalensis, et Néanderthalensis/Sapiens.
1. Analysez les trois valeurs obtenues.
 2. D'après ces trois comparaisons, quels liens de parentés pouvez-vous effectuer ?

**Retracer l'histoire de l'homme****Activité 2 : établir et comparer des arbres phylogénétiques à partir de données moléculaires d'ADN****1- Réaliser un arbre phylogénétique avec le logiciel phylogène en utilisant les données moléculaires issus de l'ADN mitochondrial.**

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.

- a- ouvrir le logiciel Phylogène,
- b- sélectionner une collection « Hominés », OK.
- c- Puis dans « Fichier », « Ouvrir », « Tableau de séquences », sélectionner « Lignée humaine_et_Chimpanzes.aln »
- d- Dans la matrice (partie basse de la page) Sélectionner: 3 Homo sapiens (Italien1, Français, Néerlandais), 3 Néanderthaliens (NEANDERTHAL_CROATIE, VINDIJA, ELSIDRON), 1 Denisovien (DENISOVA) et un Singe Bonobo (PAN_PANISCUS).
- e- Cliquer sur « Matrice des distances », puis sur « Arbre »

2- Comparer l'arbre obtenu avec l'ADN mitochondrial avec celui obtenu avec l'ADN nucléaire (Doc. 1) puis montrer que les résultats apportés par ces deux arbres ont abouti à une conclusion différente de celle envisagée initialement par les 2 groupes de scientifiques.**L'influence de la sélection naturelle sur le génome humain****Activité 3 : comprendre comment des données moléculaires montrant l'existence d'allèles néandertaliens dans les génomes humains actuels**

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 entre 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.

3- Exploiter les Doc. 2 et 3 et les séquences du gène proposé pour proposer une explication à la présence de l'allèle A1 chez de nombreux tibétains et à son abondance dans cette population.