

# Des nouvelles du passé Histoires de paléogénétique La paléogénétique ou de l'intérêt de l'exploration génétique du passé

Céline Bon

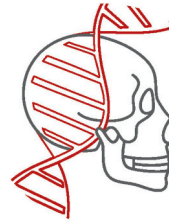
Qu'ils explorent les phénomènes évolutifs ou qu'ils décrivent la structure génétique du monde vivant, le travail des généticiens des populations n'est pas très différent de celui des archéologues : à partir des indices laissés, pour les uns dans le sol, pour les autres dans le génome, ils sondent le passé et tentent de comprendre les mécanismes qui expliquent le monde actuel.

Chaque événement démographique (croissance ou décroissance des tailles de populations, divergence ou métissage entre populations) modifie la façon dont les variants génétiques sont transmis de génération en génération et donc la diversité génétique à l'échelle de la population. Via l'analyse des génomes, il est actuellement possible de reconstituer l'histoire des populations, des espèces – ou plutôt des fragments d'ADN qui composent leur information génétique.

La découverte en 1984 [1] que l'ADN pouvait se conserver quelques décennies dans des restes issus d'organismes vivants, hébergés dans des musées, a ouvert la porte à l'exploration de la diversité génétique dans le passé et introduit cette discipline parmi les archéologues, révolutionnant l'étude du passé : non seulement, l'ADN ancien fournit un panorama de la diversité génétique dans un cadre géographique, temporel (grâce aux analyses conjointes de datation du carbone 14) et culturel (grâce aux travaux de l'archéologie) précis, mais il donne aussi accès à la diversité génétique de populations ou d'espèces éteintes aujourd'hui, ayant ou n'ayant pas contribué au génome de celles vivant actuellement sur Terre.

## Progrès, limites et apports de la paléogénétique

L'essor de la paléogénétique, c'est-à-dire l'étude de l'ADN ancien, n'a été possible que grâce aux nombreux développements techniques et informatiques qui ont



UMR7206 Éco-Anthropologie (EA), CNRS, Muséum national d'Histoire naturelle, Université Paris-Cité, Paris, France.  
[celine.bon@mnhn.fr](mailto:celine.bon@mnhn.fr)

permis, à partir du milieu des années 1980, de réduire les contraintes liées à l'étude de ces échantillons particulièrement fragiles.

### Les progrès techniques

Tout d'abord, l'étude des mécanismes de dégradation de l'ADN a permis de comprendre quelles étaient les limites de la paléogénétique [2, 3] : même dans des conditions froides et stables, l'ADN peut difficilement se conserver au delà du million d'années, et de quelques centaines d'années dans les climats tropicaux. Le plus ancien ADN séquencé a effectivement été retrouvé au Groenland et date de 2 millions d'années [4] ; et le génome le plus vieux est celui d'un mammoth sibérien âgé de 1,2 million d'années [5].

La prise en considération du caractère hautement dégradé de l'ADN ancien ainsi que l'augmentation de la puissance des techniques de séquençage a conduit à la mise en place de règles strictes pour éviter, ou du moins limiter, les contaminations par de l'ADN moderne [6] : ainsi, des protocoles de prélèvement sont établis dès les fouilles archéologiques, et les échantillons d'ADN ancien sont traités uniquement dans des salles blanches dédiées, évitant toute intrusion d'ADN moderne ou amplifié par PCR (*polymerase chain reaction*) (Figure 1).

*A posteriori*, le taux de contamination par de l'ADN moderne est quantifié lors de l'analyse des séquences afin d'éliminer les échantillons les plus pollués [7, 8].

Vignette. (© Céline Bon).

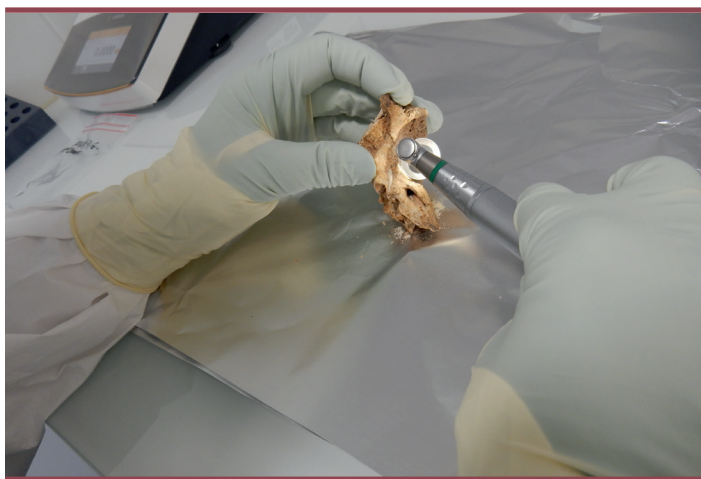


Figure 1. Extraction d'ADN à partir d'un échantillon archéologique.

L'étude de l'ADN ancien a également bénéficié du développement des techniques de séquençage de seconde génération à partir du milieu des années 2000, particulièrement adaptées à l'analyse de courts fragments d'ADN, une caractéristique de l'ADN ancien [9]. En même temps que les progrès des techniques de séquençage, les capacités de calcul des ordinateurs se sont développées, permettant l'essor de la bioinformatique, et fournissant les outils et les capacités pour traiter les données ainsi massivement produites. Enfin [22] (→), l'enrichissement toujours croissant des bases de données de référence, en particulier pour l'espèce humaine, qu'elles soient modernes (comme les projets *1 000 Genomes* [10] ou *Simons Genome Diversity Project* [11]) ou anciennes (*Allen Ancient DNA Resource* [AADR] [12]), permet une description de plus en plus fine des phénomènes démographiques ou culturels à l'origine de la diversité génétique actuelle.

C'est l'ensemble de ces progrès qui a permis le développement de la paléogénomique, c'est-à-dire l'étude de l'ADN ancien à l'échelle du génome entier.

### Les limites liées à l'échantillonnage

Malgré ces avancées techniques, des difficultés subsistent. La première est inhérente à l'ensemble des études archéo-anthropologiques : les analyses ne peuvent être effectuées que sur les restes humains ou animaux ayant été fouillés. Les paléogénéticiens sont donc tributaires de l'activité archéologique : plus elle y est dense sur un territoire, plus il y a de chances de retrouver des traces des individus qui y ont vécu, et donc d'obtenir des échantillons exploitables en paléogénomique. Ce biais d'échantillonnage peut se retrouver à toutes les échelles : certains pays consacrent beaucoup plus d'argent à la recherche archéologique, qui s'en trouve ainsi dynamisée, permettant l'accroissement du corpus potentiel d'étude. Des biais existent aussi à des échelles locales : la plupart des fouilles archéologiques sont des fouilles préventives afin d'analyser un site avant sa destruction lors de travaux d'aménagement : par conséquent, nous fouillons là

où nous vivons aujourd'hui, et donc principalement dans les plaines et les vallées fertiles où vivaient nos ancêtres dont le mode de vie était agricole et sédentaire. Nous avons donc moins de chance de retrouver des données génétiques sur des individus chasseurs-cueilleurs, ou nomades, des éleveurs de montagne, que sur des agriculteurs de fonds de vallées.

Le mode de traitement du cadavre influe également sur la possibilité d'effectuer des analyses paléogénétiques : les corps des personnes inhumées sont mieux conservés dans le temps que ceux exposés à l'air libre ; quant à la crémation, elle dégrade la majeure partie de l'ADN, rendant l'échantillon inexploitable [13]. Les échantillons provenant de cultures où les corps étaient majoritairement, voire systématiquement inhumés, sont donc plus fréquemment analysés. Les échantillons provenant de populations qui favorisaient la crémation (par exemple, durant l'antiquité romaine), l'exposition (cultures zoroastriennes du sud-ouest asiatique), voire l'absence de traitement particulier sont beaucoup moins accessibles. Au sein d'un même groupe chrono-culturel, il est également possible que différents modes de traitement funéraires co-existent : nourrissons décédés jetés avec les ordures tandis que certains adultes seront inhumés ou brûlés comme dans la Grèce antique.

Par conséquent, le registre paléogénomique est parcelaire, intrinsèquement biaisé, et parfois selon des critères qui ne nous sont pas pour l'instant accessibles : si aucun reste humain atteint de la peste n'est dans ce cimetière, est ce parce que la population en était indemne ou parce que ceux qui en étaient atteints étaient inhumés ou brûlés ailleurs ?

### Les limites dans la définition d'une population sur la base de l'ADN ancien

Une autre difficulté liée à l'étude de l'ADN ancien réside dans la catégorisation des individus étudiés. En génétique des populations modernes, il est possible de demander aux personnes échantillonnées le groupe ethnique auquel elles se réfèrent. Les critères de catégorisation utilisés en archéologie pour distinguer les différentes cultures reposent sur un éventail de caractéristiques : mode de subsistance, pratiques artistiques et artisanales (en particulier la céramique), pratiques funéraires, etc. Cependant, « *pots are not people* »<sup>1</sup>, et cette catégorisation ne permet que d'approcher très imparfaitement la notion de groupe ethnique. Par ailleurs, la génétique est également victime de biais : en biologie, la notion de population recouvre

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, page ??? de ce numéro

<sup>1</sup> « Les céramiques ne sont pas des gens ».

l'ensemble des individus d'un groupe se reproduisant plus fréquemment les uns avec les autres qu'avec des membres d'un autre groupe. Ce qui constitue la population, c'est l'existence d'une barrière plus ou moins poreuse au flux de gènes, qu'elle soit d'ordre géographique (distance, montagne, fleuve) ou culturelle (langue, religion, classe sociale). De ce fait, ni la population génétique, ni la culture archéologique ne recouvrent la notion d'ethnie telle qu'elle est définie pour les populations actuelles.

Cette barrière au flux de gènes nécessite de nombreuses générations pour produire une différenciation génétique observable. C'est d'autant plus vrai dans le cadre de populations en croissance démographique dans lesquelles la dérive génétique est faible. Par conséquent, des groupes anciens pourront sembler indiscernables sur le plan génétique – mais appartenir à des communautés différentes. C'est le cas par exemple des courants de néolithisation de l'Europe de culture Cardiale (au sud) et Rubanée (à l'est)<sup>2</sup>, exprimant des cultures lithiques et céramiques, des modes de vie radicalement différents, mais très similaires sur le plan génétique [14].

C'est donc en croisant les données issues de différentes archéosciences que les données paléogénétiques pourront contribuer à éclairer l'évolution des populations humaines, pour approcher leur structuration ethnique, dans une approche clairement interdisciplinaire. Et, éclairer le passé, elles le font. Les apports de la paléogénomique depuis une quinzaine d'années sont légions, et il suffit de constater la frustration des chercheurs travaillant sur des régions ou des périodes où ces données ne sont que peu disponibles pour se rendre compte de leur importance !

## Des études multi-échelles

### À l'échelle de l'espèce

En donnant accès au génome d'espèces éteintes, la paléogénomique permet de mieux comprendre les mécanismes de spéciation, d'introgession<sup>3</sup>, et d'extinction. Même si d'autres groupes ont été étudiés, c'est surtout dans l'étude de l'évolution de la lignée humaine que la paléogénomique a été la plus prolifique. Il y a 70 000 ans, au moment où *Homo sapiens* sort d'Afrique, au moins quatre autres espèces humaines peuplent la Terre : *Homo neandertalensis*, *Homo longi*, *Homo florensiensis* et *Homo luzonensis*. Malheureusement, l'analyse paléogénétique des trois dernières, des espèces d'origine tropicale n'a pas été possible à cause de la mauvaise préservation de leur ADN. Cependant, en cherchant de nouveaux échantillons néandertaliens dans une grotte sibérienne, Svante Pääbo et son équipe ont découvert un autre groupe humain, les Denisoviens, un groupe frère des Néandertaliens [15, 23] (→). La comparaison de ces différents génomes avec ceux, contemporains et anciens, provenant d'*Homo sapiens* a montré que de nombreux flux de gènes s'étaient produits entre ces groupes

(→) Voir le Repères de E. Heyer, m/s n° 2, février 2023, page 181

[16]. L'analyse des traces laissées par ces introgessions, dans les génomes actuels, suggère que les descendants, en particulier les mâles, de ces croisements n'étaient pas parfaitement fertiles, et qu'une barrière au flux de gènes, une barrière d'espèce, était en train de se mettre en place, mais n'a pas pu aboutir suite à la disparition des Néandertaliens et des Denisoviens [17]. Ces études montrent aussi que des variants archaïques, Néandertaliens ou Denisoviens, existent encore dans le génome des populations humaines actuelles, ayant permis leur adaptation à des changements d'environnement.

L'étude des génomes de ces espèces disparues permet également de comprendre les raisons de leurs extinctions – ou plutôt de la survie d'*Homo sapiens*. En effet, les génomes des Néandertaliens et les Denisoviens montrent de la consanguinité, suggérant que les unions se faisaient entre personnes plus ou moins apparentées, alors que, pour des raisons probablement d'ordre culturel, les Sapiens recherchaient des conjoints en dehors de leur groupe familial [18].

### À l'échelle de la population

La paléogénomique permet également d'étudier les mouvements de population au cours du temps, et de comprendre le rôle des migrations et des mélanges dans l'établissement de la diversité génétique, mais aussi de la diversité linguistique ou culturelle, actuelles. Les applications sont innombrables : par exemple, l'étude de l'ADN ancien a permis de montrer que l'expansion du Néolithique était souvent – mais pas toujours – le résultat de la diffusion de populations à partir de leurs foyers primaires [19]. D'autres migrations se sont produites, comme celles de populations provenant des steppes centasiatiques, participant probablement à la diffusion des langues de la famille indo-européenne [20]. Des mouvements de plus petite ampleur ont eu lieu à la faveur de transformations environnementales comme culturelles : la mise en place de l'Empire romain est ainsi accompagné d'un brassage des populations à l'intérieur de l'Empire [21], tandis que sa chute s'accompagne des migrations de populations venues d'Europe Centrale, voire d'Asie.

Grâce à ces mouvements, les populations ont rencontré de nouveaux environnements, tant géographiques, qu'infectieux ou culturels, auxquels elles se sont adaptées : grâce à l'ADN ancien, il devient ainsi possible de suivre les mécanismes par lesquels l'adaptation biologique s'est effectuée.

### À l'échelle de la famille

À une échelle plus petite, l'étude de l'ADN ancien permet de reconstituer les liens familiaux biologiques.

<sup>2</sup> En référence aux techniques de poterie pratiquées par des populations du néolithique (ndlr).

<sup>3</sup> Transfert de matériel génétique d'une espèce à une autre espèce suffisamment proche pour qu'elles soient interfertiles (ndlr).

Ce faisant, elle permet de comprendre quel a été le rôle de l'appareil biologique dans la structuration des sociétés du passé, et comment la notion de famille a pu évoluer. Sur le plan biologique, ces études donnent accès aux modalités par lesquelles les personnes pouvaient avoir des descendants et transmettre leur patrimoine génétique, modelant ainsi la diversité génétique actuelle.

## La paléogénétique au-delà de l'archéologie

En offrant une autre archéoscience à la disposition des chercheurs, les études paléogénétiques ont d'abord intéressé les archéologues, en fournissant des données archéobiologiques permettant une meilleure compréhension de la structuration des sites archéologiques et de l'état de santé des individus du passé. À plus large échelle, les analyses paléogénétiques offrent aux archéoanthropologues et aux paléoanthropologues une source de données complémentaires pour la compréhension de l'évolution de l'humanité.

Mais les généticiens des populations humaines contemporaines se sont également saisis de l'outil paléogénomique, qui offre à leurs analyses la profondeur temporelle qui leur manquait, et permet aussi de fixer plus facilement dans l'espace et dans le temps les grands événements démographiques de l'espèce humaine. De part leur aspect diachronique, les études paléogénétiques sont également utiles dans l'étude des pressions de sélection, en donnant une estimation précise de la fréquence allélique dans chaque population à chaque pas temporel : il est ainsi plus simple de déterminer la puissance de la pression de sélection associée. D'autres disciplines commencent aussi à comprendre l'intérêt d'intégrer des données paléogénomiques dans leurs analyses. En biologie de la conservation<sup>4</sup>, la compréhension de la réponse des espèces aux changements environnementaux dans le passé fournit des clés pour mieux appréhender les transformations actuelles de la biodiversité. En microbiologie, l'ADN ancien permet non seulement d'identifier l'occurrence d'une infection par un agent pathogène, mais en reconstituant la séquence de ce pathogène à travers le temps, elle donne accès à son évolution génomique, elle permet d'appréhender les mécanismes d'acquisition ou de perte de facteurs de virulence ainsi que leur interaction avec les processus de défense anti-microbiens. Ainsi, *via* la compréhension des pressions de sélection exercées dans le passé, et la réponse des hôtes humains, l'étude de l'ADN ancien permet de mieux comprendre l'émergence des susceptibilités génétiques aux maladies du présent. ♦

### Palaeogenetics or the interest of genetic exploration of the past

#### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Higuchi R, Bowman B, Freiberger M, *et al.* DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family. *Nature* 1984 ; 312 : 282–4.

2. Allentoft ME, Collins M, Harker D, *et al.* The half-life of DNA in bone: measuring decay kinetics in 158 dated fossils. *Proc Biol Sci* 2012 ; 279 : 4724–33.
3. Overballe-Petersen S, Orlando L, Willerslev E. Next-generation sequencing offers new insights into DNA degradation. *Trends Biotechnol* 2012 ; 30 : 364–8.
4. Kjær KH, Winther Pedersen M, Sanctis B De, *et al.* A 2-million-year-old ecosystem in Greenland uncovered by environmental DNA. *Nature* 2022 ; 612 : 283–91.
5. Valk T van der, Pečnerová P, Díez-del-Molino D, *et al.* Million-year-old DNA sheds light on the genomic history of mammoths. *Nature* 2021 ; 591 : 265–9.
6. Hofreiter M, Serre D, Poinar HN, *et al.* Ancient DNA. *Nat Rev Genet* 2001 ; 2 : 353–9.
7. Renaud G, Slon V, Duggan AT, *et al.* Schmutzi: Estimation of contamination and endogenous mitochondrial consensus calling for ancient DNA. *Genome Biol* 2015 ; 16 : 1–18.
8. Peyrégne S, Peter BM. AuthenticCT: a model of ancient DNA damage to estimate the proportion of present-day DNA contamination. *Genome Biol* 2020 ; 21 : 246.
9. Sarkissian C Der, Allentoft ME, Ávila-Arcos MC, *et al.* Ancient genomics. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2015 ; 370.
10. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, *et al.* A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015 ; 526 : 68–74.
11. Mallick S, Li H, Lipson M, *et al.* The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations. *Nature* 2016 ; 538 : 201–6.
12. Mallick S, Micco A, Mah M, *et al.* The Allen Ancient DNA Resource (AADR) a curated compendium of ancient human genomes. *Sci Data* 2024 ; 11 : 182.
13. Ottoni C, Koon HEC, Collins MJ, *et al.* Preservation of ancient DNA in thermally damaged archaeological bone. *Naturwissenschaften* 2009 ; 96 : 267–78.
14. Olalde I, Schroeder H, Sandoval-Velasco M, *et al.* A common genetic origin for early farmers from mediterranean cardial and central european LBK cultures. *Mol Biol Evol* 2015 ; 32 : 3132–42.
15. Meyer M, Kircher M, Gansauge MT, *et al.* A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science* 2012 ; 338 : 222–6.
16. Green RE, Krause J, Briggs AW, *et al.* A draft sequence of the neandertal genome. *Science* 2010 ; 328 : 710–22.
17. Sankararaman S, Mallick S, Dannemann M, *et al.* The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. *Nature* 2014 ; 507 : 354–7.
18. Skov L, Peyrégne S, Popli D, *et al.* Genetic insights into the social organization of Neanderthals. *Nature* 2022 ; 610 : 519–25.
19. Feldman M, Gnecci-Ruscione GA, Lamnidis TC, *et al.* Where Asia meets Europe – recent insights from ancient human genomics. *Ann Hum Biol* 2021 ; 48 : 191–202.
20. Allentoft ME, Sikora M, Sjögren KG, *et al.* Population genomics of Bronze Age Eurasia. *Nature* 2015 ; 522 : 167–72.
21. Antonio ML, Gao Z, Moots HM, *et al.* Ancient Rome: A genetic crossroads of Europe and the Mediterranean. *Science* 2019 ; 366 : 708–14.
22. Jordan B. L'ADN ancien parle de plus en plus. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : ???.
23. Heyer E. Prix Nobel de physiologie ou médecine 2022 – Svante Pääbo, précurseur de la paléogénomique. *Med Sci (Paris)* 2023 ; 39 : 181–3.

<sup>4</sup> La biologie de la conservation est la discipline scientifique qui étudie et vise à protéger la biodiversité (ndlr).

