

Génétique et paléanthropologie : deux approches pour un dialogue autour des Néandertaliens

Genetics and paleoanthropology: two approaches for one aim, the study of Neanderthals

A. Degioanni · V. Fabre · S. Conde mi

Reçu le 16 octobre 2009 ; accepté le 28 avril 2010
© Société d'anthropologie de Paris et Springer-Verlag France 2010

Résumé Depuis la première découverte de fossiles néandertaliens, les paléanthropologues se sont intéressés à ce taxon et ont apporté des réponses visant à expliquer son histoire et son extinction. À partir de 1997, la paléogénétique a commencé, elle aussi, à étudier la question, en s'appuyant sur l'analyse de l'ADN mitochondrial (l'ADNmt) puis sur celle de l'ADN nucléaire (l'ADNn) d'une quinzaine de fossiles répartis entre l'Europe et l'Asie. Dans cette courte synthèse, nous allons nous intéresser aux contributions respectives de ces deux disciplines, la paléanthropologie et la paléogénétique, contributions qui sous-tendent les quatre propositions suivantes : l'Homme de Néandertal est différent de l'Homme actuel ; la divergence entre la lignée de Néandertal et celle de l'Homme actuel est ancienne ; l'Homme de Néandertal n'a pas contribué au pool génétique mitochondrial de l'Homme actuel ; l'Homme de Néandertal est constitué d'une seule population de taille réduite. Cette analyse permet de faire le point sur nos connaissances concernant l'Homme de Néandertal et de prendre toute la mesure de l'importance d'une approche pluridisciplinaire sur un tel sujet.

Mots clés Paléodémographie · Populations fossiles · Paléogénétique · ADNmt · Phylogénèse · Hybridation

Abstract Since the initial discovery of the Neanderthal, these fossils have been subject to intense scrutiny by paleoanthropologists, and numerous hypotheses about their biological history and theories about their extinction have been proposed. Beginning in 1997, a dozen Neanderthal fossils, from sites in Europe through Asia, have been sequenced and partial mtDNA (mitochondrial DNA) and

ndNA (nuclear DNA) sequences have been obtained. By studying these sequences, paleogenetics has provided complementary explanations about Neanderthal life and disappearance. In this brief overview, we focus mainly on the contributions of these two disciplines in order to examine four points: the difference between Neanderthals and modern humans; how ancient the divergence was between the Neanderthal and modern human lineages; whether the Neanderthals contributed to the mtDNA of modern humans; and if the Neanderthals may be characterized as a single and small-sized Neanderthal population.

Keywords Paleodemography · Fossils populations · Paleogenetics · mtDNA · Phylogenetics · Admixture

La découverte du premier fossile néandertalien en 1856, suivie de l'acceptation de l'idée qu'il s'agissait bel et bien d'un fossile et non pas des ossements d'un homme actuel atteint d'une pathologie, va permettre, pour la première fois, de mettre en perspective l'histoire évolutive de l'Homme de manière concrète. Dès lors, de nombreuses études ont été réalisées sur chaque nouveau fossile découvert avec notamment comme objectif de les comparer aux ossements de l'Homme moderne. Ces travaux ont finalement donné naissance au taxon de l'Homme de Néandertal, qui s'est avéré être très informatif pour l'étude de l'Homme actuel et de son histoire évolutive.

La question du statut phylogénétique des Néandertaliens et de leurs relations de parenté avec l'Homme actuel est rapidement posée. Dans la décennie suivant la découverte du fossile de la vallée du Néander, les Néandertaliens sont considérés par les paléanthropologues comme une espèce : *Homo neanderthalensis* [1], distincte de l'espèce « *Homo sapiens* », à laquelle nous appartenons. Dans la vision de l'époque, les Néandertaliens étaient considérés comme un « chaînon manquant », représentant un moment de l'histoire évolutive humaine et ayant une répartition spatiale s'étendant sur l'ensemble de l'Ancien Monde.

A. Degioanni (✉) · V. Fabre · S. Conde mi
UMR 6578, unité d'anthropologie bioculturelle,
université de la Méditerranée-CNRS-EFS,
faculté de médecine secteur nord, CS80011,
bâtiment A, boulevard Pierre-Dramard,
F-13344 Marseille cedex 15, France
e-mail : anna.degioanni@univmed.fr

Cette vision a perduré jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, et ce n'est que pendant la seconde moitié du xx^e siècle que la grande majorité des chercheurs adopte un point de vue différent, point de vue selon lequel les Néandertaliens appartiennent à une sous-espèce de Sapiens, *Homo sapiens neanderthalensis*. Conformément à cette proposition, l'Homme actuel se rattache à une autre sous-espèce de Sapiens, *Homo sapiens sapiens*. Cette approche est soutenue par des caractéristiques anatomiques et culturelles communes à l'Homme de Néandertal et à l'Homme actuel ; par exemple, un grand volume crânien ainsi que la pratique de l'inhumation des morts. En outre, suite à la découverte d'un nombre important de fossiles, notamment en Afrique, les chercheurs ont pris conscience de la complexité de l'évolution humaine : du nord de l'Europe au Moyen-Orient et du Portugal à la Sibérie, les Néandertaliens présentent des caractéristiques bien distinctes de celles des autres fossiles humains contemporains qui commencent à être bien connus dans les différentes régions de l'Ancien Monde.

Au début des années 1990, certains paléanthropologues [2–4] ont contesté l'idée que les Néandertaliens puissent appartenir à une sous-espèce de Sapiens et ont relancé l'hypothèse selon laquelle les Néandertaliens constitueraient une espèce distincte, *Homo neanderthalensis*, non seulement par le fait qu'ils présentent de nombreux caractères particuliers, mais aussi par le fait que l'évolution et la différenciation des Néandertaliens ont eu lieu sur une longue période de temps (au moins depuis le stade isotopique 13) et sur un territoire restreint, l'Europe, où l'on observe toutes les étapes de la différenciation néandertalienne. Cela montre que le noyau central de cette population est européen, et c'est à partir de celui-ci que s'est effectuée l'expansion vers l'Est. Comme le montrent les données paléanthropologiques, notamment l'absence de préneandertaliens en dehors de ce noyau, l'expansion des Néandertaliens vers le Proche-Orient s'est faite assez tardivement, autour d'OIS 5 [5–8]. Se trouvent donc réunis tous les éléments qui sont à la base des hypothèses classiques de spéciation, à savoir : séparation de la population mère, faible flux génique, environnement particulier.

En 1997, la publication de l'article *Neanderthal DNA sequences and the origin of modern humans* de Krings et al. [9], dans la très prestigieuse revue *Cell*, apporte un soutien important à cette hypothèse. L'article en question annonce que l'analyse d'une séquence d'ADN mitochondrial (ADNmt) néandertalien peut désormais renseigner sur notre espèce et sur nos origines.

Dans cette étude, les réactions de PCR ont été réalisées en utilisant des amorces conçues pour amplifier un court segment de 105 bases de la partie hypervariable de la région de contrôle (HVR I) de l'ADNmt. Le produit de PCR a ensuite été cloné dans des vecteurs plasmidiques et 30 de ces clones ont été séquencés. Pour avoir la certitude que

cette séquence d'ADNmt était bel et bien dérivée du spécimen néandertalien et non d'une contamination par de l'ADN actuel, la séquence potentielle de Néandertalien a été reproduite de façon indépendante dans un autre laboratoire. L'alignement et la superposition de 123 séquences issues du clonage ont permis d'obtenir une séquence consensus de 379 bases. Suite à cette analyse, la revue *Cell*, dans laquelle était publié l'article, titrait en couverture : « Les Néandertaliens n'étaient pas nos ancêtres ».

Trois points importants sont discutés dans l'article de Krings et al. et dans les publications de paléogénétique qui suivront :

- l'Homme de Néandertal est différent de l'Homme actuel ;
- la divergence entre la lignée de Néandertal et celle de l'Homme actuel est ancienne ;
- l'Homme de Néandertal n'a pas contribué au pool génétique mitochondrial de l'Homme actuel.

À ces trois propositions, que nous allons reprendre et développer, nous ajoutons un quatrième point : « L'Homme de Néandertal est constitué d'une seule population de taille réduite ». Au cours de notre article, nous comparerons les données paléanthropologiques aux données provenant des études paléogénétiques de 1997 à 2009, en soulignant les points de convergence et/ou de divergence. Plusieurs auteurs ont déjà apporté des réponses ponctuelles en confrontant les informations produites par l'analyse d'une seule séquence aux données paléanthropologiques [10–13]. Dans cet article, notre démarche est d'analyser l'apport de 15 ans d'études génétiques, concernant non seulement l'ADNmt, mais aussi l'ADN nucléaire (ADNn) des Néandertaliens, à travers l'analyse de toutes les séquences publiées à ce jour.

L'Homme de Néandertal est différent de l'Homme actuel

Après plusieurs décennies d'études intensives sur les Néandertaliens et sur leurs relations avec les autres populations qui leur sont contemporaines ou qui leur succèdent, nous pouvons affirmer que cette population fossile est assez bien connue.

Trois groupes de caractères singularisent l'Homme de Néandertal :

- tout d'abord, des traits archaïques partagés par les Néandertaliens avec des formes ancestrales archaïques européennes et africaines telles qu'*Homo heidelbergensis*. Citons dans ce groupe, notamment, la forte robustesse des os, la voûte crânienne basse, l'absence de protubérance frontale et l'absence de menton ;
- ensuite, des traits dérivés, que l'Homme de Néandertal partage avec l'Homme actuel. Parmi ceux-ci est à noter

la remarquable capacité crânienne ($1\,518 \pm 169\text{ cm}^3$ en moyenne chez les Néandertaliens), comparable voire supérieure à la moyenne des Hommes actuels ;

- enfin, des traits propres aux Néandertaliens qui permettent leur diagnose même sur un simple fragment osseux, notamment au niveau du crâne et de la mandibule, et, dans une moindre mesure, au niveau du squelette infracrânien. Les caractéristiques concernant le crâne, la mandibule et les dents sont résumées dans le Tableau 1.

Depuis une vingtaine d'années, de nouvelles méthodes d'investigation empruntées à des domaines aussi variés que la médecine (CT Scan), la physique (accélérateur de particules) ou la génétique permettent d'affiner les observations anatomiques sur ces fossiles et surtout d'aborder, sous un autre angle, la question des relations de ces fossiles avec l'Homme actuel. Tous ces travaux, comme ceux qui utilisent les méthodes morphométriques plus classiques, montrent que les Hommes de Néandertal se distinguent des Hommes actuels par un ensemble de caractères dont une partie peut

certes se retrouver chez certains hommes actuels, mais à une bien moindre fréquence et, qu'en tout état de cause, aucun homme actuel ne présente la totalité de ces caractères simultanément. Dans le domaine de la paléogénétique, les études sur le séquençage de l'ADN des Néandertaliens (Tableau 2) peuvent caractériser la structure génétique de cette population et permettre de la comparer à celle de l'Homme actuel. La première séquence publiée (de 379 bases) [9] présente un nombre significatif de différences par rapport à la séquence de référence pour l'Homme actuel (séquence dite de « Cambridge ») [14]. En l'occurrence, 27 différences sont comptabilisées, alors que la moyenne des différences trouvées dans un échantillon aléatoire d'Hommes actuels est comprise entre 5 et 8 [15]. Des comparaisons détaillées de la séquence de l'ADNmt du Néandertalien avec 986 lignées d'ADNmt d'Homme actuel et 16 lignées d'ADNmt de chimpanzé commun indiquent que, tandis que les lignées d'ADNmt de l'Homme actuel diffèrent entre elles en moyenne par $8,0 \pm 3,0$ substitutions (1–24), la différence entre Hommes actuels et de Néandertal est de $25,6 \pm 2,2$ (20–34).

Tableau 1 Quelques traits propres à l'Homme de Néandertal permettant sa diagnose / *Derived diagnostic features of Neanderthals*

Le crâne facial et cérébral

Norma facialis

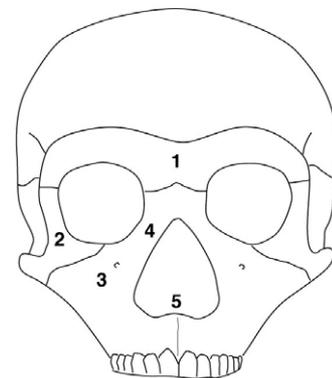
Torus supraorbitaire dont la partie ciliaire et la partie supraorbitaire sont totalement fusionnées (1)

Os zygomatique en position latérale (2)

Absence de fosse canine sur le corps de l'os maxillaire (3)

Apophyse frontale du maxillaire en position latérale (4)

Morphologie de la région nasale avec continuité de la crête nasale latérale qui est confluyente avec l'épine nasale formant un bord nasal externe (5)

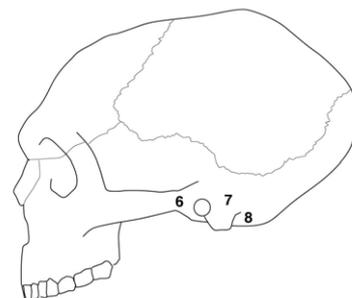


Norma lateralis

Meatus acusticus externus dans le prolongement du processus zygomatique ; canal semicirculaire postérieur petit et en position basse (6)

Présence sur l'apophyse mastoïde d'un *tuberculum mastoideus anterior* (7)

Région occipitomastoïdienne avec une éminence juxtamastoïdienne très développée, plus que le processus mastoïdien (8)

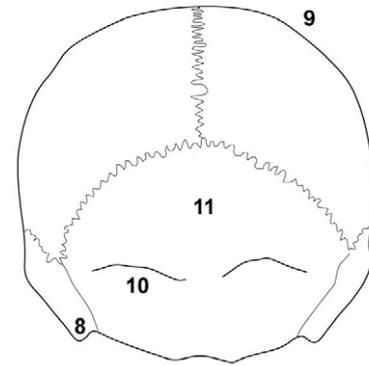


Norma occipitalis

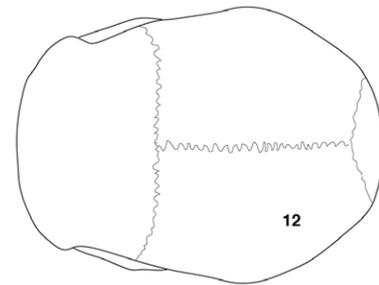
Forme « en bombe » du crâne (9)

Présence d'un torus occipital externe (TOT) biarqué à épaisseur maximale latérale (10)

Torus surmonté par une fosse supra-iniaque (11)

*Norma superior*

Position de la largeur maximum du crâne, dans le tiers arrière des pariétaux (12)

**La mandibule et les dents**

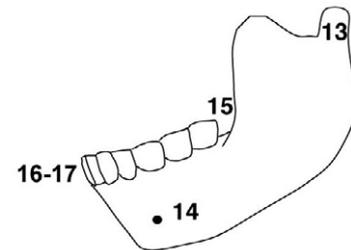
Développement latéral du condyle (13)

Trou mentonnier après les prémolaires (14)

Molaires inférieures avec crête transversale du trigonide et vaste espace rétromolaire (15)

Importante dentition antérieure par rapport à la dentition jugale (16)

Incisive inférieure à grand diamètre vestibulolingual (17)



La différence globale entre la séquence néandertalienne et celle de l'Homme actuel est environ trois fois plus importante que la différence moyenne existant entre les Hommes actuels, mais deux fois moins grande que la différence entre les Hommes actuels et les chimpanzés communs ($55,0 \pm 3,0$ [46–67]). Il faut néanmoins remarquer que si les valeurs moyennes sont différentes (huit substitutions en moyenne entre lignées d'Homme actuel et 25 en moyenne entre la séquence du Néandertalien et les lignées d'Homme actuel), il existe, il est vrai, un recouvrement entre les distributions (1–24 entre les lignées d'Homme actuel et 20–34 entre Hommes actuel et de Néandertal) ; cette observation n'a pas été prise en compte, seul le nombre moyen de substitutions étant mis en avant.

Les publications de séquences d'autres spécimens néandertaliens — Mezmaiskaya en Russie [16], Vindija 75 en Croatie [17], Feldhofer 2 en Allemagne [18] — corroborent ce premier résultat. En particulier, la séquence de Feldhofer 2 de 357 bases de la région HVR I montre 23 différences avec la séquence de référence de « Cambridge », une avec la séquence de Vindija 75 et trois avec la séquence du spécimen de Feldhofer 1. Ce résultat est surprenant : les séquences de deux individus géographiquement éloignés (Allemagne et Croatie) sont génétiquement plus proches que les séquences de deux individus du même lieu (Allemagne) et de la même période (environ 42 ka). La séquence du spécimen de Mezmaiskaya montre le plus grand nombre de différences par rapport aux autres trois

Tableau 2 Caractéristiques des fossiles séquencés avec les références / *Sequenced fossil characteristics and references*

Fossile	Origine	Datation (ka)	HVR ADNmt	HVR ADNmt référence	ADNmt complet référence	ADNn	Gènes
El Sidron 1252	Espagne	48					<i>MC1R</i>
El Sidron 1253	Espagne	48	HVR I 303	Lalueza-Fox et al. [22]	Briggs et al. [30]		<i>ABO</i> , <i>TAS2R38</i> , <i>FOXP2</i>
El Sidron 1351	Espagne	48					<i>ABO</i> , <i>FOXP2</i>
El Sidron 441	Espagne	48	HVR I 47	Lalueza-Fox et al. [21]			
Engis 2	Belgique	35	HVR I 31	Serre et al. [19]			
Feldhofer 1	Allemagne	42	HVR I 379	Krings et al. [9]	Briggs et al. [30]		
			HVR II 345	Krings et al. [17]			
Feldhofer 2	Allemagne	42	HVR I 357	Schmitz et al. [18]	Briggs et al. [30]		
La Chapelle-aux-Saints	France	45	HVR I 31	Serre et al. [19]			
Les Rochers-de-Villeneuve	France	45,2	HVR I 31	Beauval et al. [13]			
Mezmaiskaya	Russie	29	HVR I 345	Ovchinnikov et al. [16]	Briggs et al. [30]		
Monte Lessini	Italie	34	HVR I 378	Caramelli et al. [23]			<i>MC1R</i>
Okladnikov	Sibirie	40	HVR I 348	Krause et al. [27]			
Scladina	Belgique	100	HVR I 123	Orlando et al. [24]			
Teshik-Tash	Russie	45	HVR I 190	Krause et al. [27]			
Vindija 33.25	Croatie	38			Briggs et al. [30]		
Vindija 75	Croatie	38	HVR I 357	Krings et al. [17]			
			HVR II 288	Krings et al. [17]			
Vindija 77	Croatie	38	HVR I 31	Serre et al. [19]			
Vindija 80	Croatie	38	HVR I 357	Serre et al. [19]	Green et al. [29]	Green et al. [25] Noonan et al. [26]	

séquences (Tableau 3). La diversité génétique entre les séquences de ces spécimens néandertaliens est comparable à celle estimée chez l'Homme actuel. Toutefois, rappelons-le, la distance génétique séparant les Hommes actuels entre eux est très inférieure, quelles que soient leurs origines, à celle qui les sépare des Néandertaliens.

En 2004, Serre et al. [19] mettent en place une procédure visant à réduire le risque de contaminations, contaminations qui jusque-là étaient soupçonnées, du moins par certains, d'être à l'origine des résultats obtenus. Serre et al. effectuent des PCR avec deux types d'amorces différentes :

- des amorces « hominoïdes » qui permettent l'amplification de l'ADN des spécimens néandertaliens, de Cro-Magnon et même de six ours des cavernes ;
- des amorces avec une séquence « Néandertalien-spécifique », séquence observée exclusivement chez les séquences néandertaliennes publiées jusque-là.

Avec ces dernières amorces, les auteurs ont constaté qu'aucun produit d'amplification n'a pu être obtenu par

l'ADNmt des Hommes de Cro-Magnon ; en revanche, ils ont pu facilement amplifier de courtes séquences d'ADNmt de quatre Néandertaliens (Vindija 77 et Vindija 80 de Croatie, Engis 2 de Belgique, La Chapelle-aux-Saints de France). Les amorces spécifiques s'avèrent être des outils performants pour le séquençage sélectif de l'ADNmt néandertalien et un moyen pour réduire les artefacts et les contaminations. Dès lors, elles constituent un marqueur de choix dans la détermination de l'appartenance ou non d'un ossement à un spécimen néandertalien.

Sur la base de toutes les séquences étudiées jusqu'à maintenant, on constate que la distance génétique qui sépare un Homme de Néandertal d'un autre Homme de Néandertal, indépendamment de son origine géographique et de son âge géologique, est plus faible que celle qui la sépare de n'importe quel Homme de Cro-Magnon ou Homme actuel. Cela est contesté, car selon certains auteurs [20] on ne retrouve plus de « marqueurs » néandertaliens dans l'ADN de l'Homme actuel, tout simplement à cause de la dérive génétique, ces séquences ayant été perdues (ce point sera

Tableau 3 Comparaison des séquences néandertaliennes entre elles (nombre de bases différentes sur la longueur de la séquence). Les séquences des spécimens de Rochers-de-Villeneuve, de La Chapelle-aux-Saints et d'Engis 2 étant identiques, seule la séquence d'Engis 2 a été prise en compte dans le tableau / For all sequences two by two ratio between the number of nucleotide differences and the common length sequence. Rochers-de-Villeneuve, La Chapelle-aux-Saints and Engis 2 sequences being identical, only Engis 2 is described in the table

Séquences	« Cambridge »	Feldhofer 2	Feldhofer 75	Vindija 80	Monte Lessini 1	Feldhofer 1	Okladnikov	Mezmaiskaya	El Sidron 1253	TeshikTash	Scladina	Engis 2
Feldhofer 2	22/357											
Vindija 75	23/357	1/357										
Vindija 80	23/357	1/357	0/357									
Monte Lessini	19/357	9/357	8/357	8/357								
Feldhofer 1	27/357	7/357	6/357	6/357	14/357							
Okladnikov	21/357	7/357	8/357	8/357	12/357	10/357						
Mezmaiskaya	22/323	5/323	6/323	6/323	10/323	12/323	8/323					
El Sidron 1253	23/302	2/302	1/302	1/302	9/302	7/302	9/302	7/302				
Teshik Tash	13/189	4/189	5/189	5/189	7/189	5/189	5/189	4/189	5/189			
Scladina	12/121	3/121	4/121	4/121	6/121	4/121	4/121	3/121	4/121	3/109		
Engis 2	3/30	0/30	1/30	1/30	1/30	1/30	0/30	0/30	1/30	2/30	1/30	
Vindija 77	4/30	1/30	0/30	0/30	0/30	0/30	1/30	1/30	0/30	3/30	2/30	1/30

discuté plus longuement dans la partie 3. « L'Homme de Néandertal n'a pas contribué au pool génétique mitochondrial de l'Homme actuel. ». Mais les résultats de la publication de Serre et al. semblent contredire l'hypothèse de la dérive génétique, car les séquences « néandertaliennes » sont également absentes chez les Hommes de Cro-Magnon ; même si cette constatation ne porte que sur un échantillon limité de cinq spécimens découverts en France et en République tchèque.

D'autres séquences ont été publiées : El Sidron 441 et El Sidron 1235 en Espagne [21,22], Les Rochers-de-Villeneuve en France [13], Monte Lessini-Mezzena en Italie [23] et Scladina en Belgique [24]. La séquence de 123 bases de la région HVR I de l'ADNmt issue d'une dent d'un spécimen de Scladina (Belgique) daté de 100 ka est pour le moment une vraie prouesse technique. En effet, plus l'ADN est ancien, plus la probabilité qu'il se dégrade en petits fragments est élevée, ce qui rend son séquençage difficile.

Cette séquence de Scladina est très importante, car elle permet d'étudier l'évolution de l'ADNmt des Néandertaliens et d'avoir une séquence antérieure à l'arrivée de l'Homme moderne en Europe. Elle montre aussi, pour la première fois, trois polymorphismes (il s'agit de trois transitions) jamais observés auparavant. Les auteurs de la publication [24] soulignent que la variabilité entre la séquence de Scladina et celle de l'Homme actuel est très supérieure à la variabilité entre les autres séquences de Néandertaliens et celle de l'Homme actuel. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'existence d'un grand polymorphisme dans le passé (il y a 100 ka), polymorphisme qui s'est réduit, il y a 40 ka, à cause de la diminution de la population néandertalienne suite aux changements climatiques.

Une autre séquence intéressante est celle du fossile d'El Sidron 1253 ; fossile qui montre une substitution inédite. Cette séquence ressemble plus aux séquences allemandes de Feldhofer 1 et 2 et aux séquences croates de Vindija 75–80 qu'aux autres séquences méditerranéennes et orientales. Ces séquences partagent en particulier l'haplotype avec G en position 16078 et C en 16154. De plus, Feldhofer 1, Vindija 75–80 et El Sidron 1253 partagent même un G en position 16258.

Au mois de novembre 2006, deux articles sont publiés dans les revues *Nature* [25] et *Science* [26]. Les deux équipes ont utilisé des méthodes différentes pour séquencer des fragments de l'ADN du même spécimen : Vindija 80, dont une partie de l'ADNmt avait déjà été publiée [19]. Dans la première publication [25], les auteurs expliquent qu'ils ont utilisé la technique « séquençage 454 » qui permet d'analyser en même temps toutes les molécules de l'ADN après les avoir fragmentées. Cette méthode semble particulièrement adaptée à l'ADN ancien qui est généralement déjà fragmenté en courtes séquences de 100 à 200 bases. Les courtes

séquences ainsi obtenues ont été alignées et assemblées pour produire une séquence d'un million de bases. Les auteurs affirment qu'il existe environ 99,5 % d'identité avec le génome de l'Homme actuel.

La seconde équipe [26] a utilisé la technique métagénomique : dans cette méthode, les fragments d'ADN sont incorporés dans des plasmides qui sont amplifiés dans des bactéries. Les auteurs ont par la suite utilisé des séquences connues de gènes de l'Homme actuel pour « cibler » les séquences d'ADN néandertalien avant leur amplification et leur séquençage. Avec cette méthode, les auteurs ont pu séquencer 29 des 35 gènes ciblés pour un total de 65 000 bases qui concernent l'ensemble des chromosomes. Ils ont également démontré que le spécimen analysé était de sexe masculin, puisqu'ils ont retrouvé des séquences caractéristiques du chromosome Y.

Avec la publication de Krause et al. [27], un autre pas est franchi. Pour la première fois, la démarche est inversée : il s'agit de proposer, à partir de la séquence ADN, une diagnose pour laquelle les paléanthropologues étaient partagés.

Les restes fossiles d'un enfant de huit à dix ans découverts dans la grotte de Teshik-Tash en Ouzbékistan ne permettaient pas, à cause de leur immaturité, et par conséquent du moindre développement de certains traits néandertaliens bien reconnaissables chez les sujets adultes, d'établir avec certitude leur appartenance à la lignée néandertalienne. À partir d'amorces qui amplifient spécifiquement l'ADNmt néandertalien, les auteurs ont pu séquencer l'ADNmt extrait du fémur gauche, pouvant ainsi affirmer que l'enfant était bien un Néandertalien. Cette portion de la séquence de l'HVR I présente 22 substitutions par rapport à la séquence de « Cambridge » : 13 sont partagées par tous les Néandertaliens précédemment étudiés, six sont des sites polymorphes déjà observés, mais présents seulement chez certains Néandertaliens, et enfin trois qui sont nouvellement observés. Les auteurs ont également cherché à séquencer de l'ADNmt à partir d'ossements de plusieurs spécimens découverts dans la grotte d'Okladnikov en Sibérie, dont l'attribution aux Néandertaliens était encore plus contestée que pour le précédent fossile (de Teshik Tash), puisque dans ce cas, en effet, il s'agit d'un sujet encore plus jeune que Teshik Tash [28]. Toujours en utilisant des amorces spécifiques aux Néandertaliens, les auteurs n'ont pu obtenir de l'ADNmt que pour un seul individu subadulte. Cette séquence de l'HVR I présente 22 substitutions par rapport à la séquence de « Cambridge » ; dont 16 sont présentes chez tous les autres Néandertaliens, quatre sont des polymorphismes déjà connus chez certains Néandertaliens, et deux n'ont jamais été observées. Des comparaisons avec les fragments précédemment séquencés montrent que ces dernières séquences sont très proches des séquences des Néandertaliens européens ; en particulier, la séquence d'ADNmt de Teshik-Tash qui

semble être plus étroitement liée à la séquence de l'ADNmt de Scladina qu'à celle d'Okladnikov. Cela pourrait confirmer que l'Asie centrale a été colonisée relativement récemment par les Néandertaliens. Parallèlement, Green et al. poursuivent le travail de séquençage de Vindija 80. Ainsi, en 2008, est publiée la séquence complète de l'ADNmt [29], séquence obtenue en utilisant la même méthode de « séquençage 454 » [25]. L'alignement des 16 565 bases de l'ADNmt de Néandertal avec les 16 568 bases de la séquence mitochondriale de référence (« Cambridge ») a révélé 206 différences (195 transitions et 11 transversions). Dans la région de contrôle non codante, la séquence néandertalienne présente une délétion de quatre nucléotides en position 514 et une insertion d'un nucléotide après la position 16263. Les 13 gènes qui codent pour les protéines, les 22 gènes qui codent pour l'ARNt et les deux gènes qui codent pour l'ARNr de l'ADNmt de Néandertal montrent de grandes différences structurelles par rapport à la séquence mitochondriale de l'Homme actuel et du chimpanzé commun, ce qui place la variabilité néandertalienne à l'extérieur de la variabilité humaine actuelle.

L'équipe a constaté que les 13 protéines codées par l'ADNmt néandertalien montraient un nombre important de changements d'acides aminés par rapport à l'Homme actuel, changements apparus après la séparation entre les deux taxons : 44 substitutions silencieuses attribuées à la lignée néandertalienne contre 57 attribuées à la lignée de l'Homme actuel. Là encore, une grande différence entre Hommes actuels et de Néandertal est mise en évidence.

Grâce à la mise en place d'une nouvelle méthode plus économique de séquençage, cinq nouvelles séquences complètes d'ADNmt ont été publiées par Briggs et al. en 2009 [30]. Il s'agit des spécimens : Feldhofer 1 et 2, Vindija 33.25, Mezmaiskaya et El Sidron 1253. La comparaison de ces six séquences mitochondriales complètes a révélé un total de 55 positions variables sur les 16 565 nucléotides alignés. Le spécimen de Mezmaiskaya présente le plus grand nombre de différences, tandis que Feldhofer 1 et Vindija 33.25 ont des séquences identiques. En moyenne, les six ADNmt de Néandertaliens présentent 20,4 substitutions.

Toutes ces publications sur l'ADNmt nous confortent dans l'idée que les Néandertaliens étaient très semblables entre eux et différents de l'Homme actuel, mais bien plus proches de ce dernier que du chimpanzé commun. Elles confirment les données paléanthropologiques.

Ces dernières années, les études sur l'ADN néandertalien se sont d'avantage penchées sur la génomique fonctionnelle : le séquençage de l'ADNn commence à révéler les secrets de cette population éteinte. Depuis 2007, quatre gènes nucléaires ont été séquencés [31–34] :

- le gène *FOXP2* qui est impliqué chez l'Homme actuel dans la parole et le langage. De précédentes études avaient

montré que la protéine codée par ce gène était soumise à une sélection positive récente dans la lignée de l'Homme actuel, sélection datée de 120 ka [35] ;

- le gène *MC1R*, un récepteur membranaire des cellules qui aident à réguler l'équilibre entre le rouge-jaune de la phéomélanine et le noir-marron de l'eumélanine. Les personnes portant des variants qui réduisent l'action de ces récepteurs ont tendance à avoir des cheveux roux et une peau pâle ;
- l'allèle O du groupe sanguin ABO ;
- le gène *TAS2R38*. Ce gène, chez l'Homme actuel, code pour des protéines qui s'expriment sur la surface de la langue et permettent de détecter le goût amer de la phénylthiocarbamide et d'autres substances analogues. Le polymorphisme le plus fréquent chez l'Homme actuel qui est à l'origine des haplotypes « goûteur » et « non goûteur » concerne les positions 49, 262 et 296 de la protéine.

La différence la plus importante entre l'Homme actuel et l'Homme de Néandertal concerne le gène *MC1R*. Les chercheurs [32] ont étudié un spécimen néandertalien d'El Sidron 1252 daté de 43 ka et un spécimen de Monte Lessini-Mezzena daté d'environ 35 ka [36]. En utilisant la technique d'amplification par PCR, les chercheurs ont trouvé une mutation ponctuelle présente chez les deux Néandertaliens, mais qui n'a jamais été rencontrée chez l'Homme actuel. Lalueza-Fox et al. ont en effet travaillé sur environ 2 800 sujets d'Hommes actuels pour avoir la certitude que le variant était propre aux Néandertaliens.

Ensuite, la fonction de ce variant a été testée en le faisant s'exprimer dans des cellules humaines ; une altération dans l'activité des récepteurs a été constatée, altération qui aurait donné aux Néandertaliens une peau pâle et des cheveux roux. Selon les auteurs, au moins 1 % des Néandertaliens auraient été homozygotes pour ce caractère et donc auraient présenté une peau claire. Cela signifie qu'au cours de l'histoire, les deux lignées (Homme de Néandertal et Homme actuel) ont répondu à la même pression sélective, due au faible ensoleillement de l'Europe, par des mutations différentes. La séquence de *MC1R* a été clonée et transfectée dans des lignées cellulaires pour étudier la fonction de l'activation des récepteurs in vitro. Pour la première fois, et grâce à ce travail, on examine la fonction d'un gène de Néandertalien.

Concernant le groupe sanguin ABO, les chercheurs [33] ont testé la présence dans le gène d'une délétion à la position 261 de l'exon 6, ce qui, chez l'Homme actuel, confère l'allèle O. À partir d'amorces spécifiques au gène, une séquence a pu être obtenue pour les deux spécimens espagnols d'El Sidron 1253 et 1351, séquences qui montrent que ces deux individus étaient, pour cet allèle au moins, hétérozygotes, voire même, selon les auteurs, homozygotes. De plus, la présence en position 297 de la base A a permis

d'identifier avec plus de précision l'existence de l'haplotype O01. L'Homme actuel et les Néandertaliens partagent donc le même allèle O, qui d'ailleurs était déjà présent chez l'ancêtre commun, alors que cet allèle est différent chez le chimpanzé commun [37].

La même conclusion est proposée après le séquençage du gène *FOXP2* : en effet, l'équipe [31] a constaté que le gène *FOXP2* des Néandertaliens codait pour une protéine identique à celle existant chez l'Homme actuel, avec seulement deux positions qui diffèrent de la protéine du chimpanzé commun : la position 911 de l'exon 7 du gène, où la thréonine est remplacée par l'acide aspartique, et à la position 977, où l'arginine remplace la sérine. Aujourd'hui, ce gène est le seul connu pour avoir une implication dans l'acquisition du langage articulé. Cette étude permet de confirmer les données paléanthropologiques qui attestent des capacités « anatomiques » nécessaires au langage chez les Néandertaliens, données observées notamment sur la morphologie du cortex cérébral avec la présence de l'aire de Broca et de Wernicke, sur l'anatomie de l'os hyoïde [38,39], sur la reconstitution de la position du larynx [40] et sur la capacité de percevoir des sons articulés à des fréquences comparables à celles que perçoivent les Hommes actuels [41]. Cependant, tous les anthropologues soulignent qu'il s'agit seulement de conditions nécessaires au langage et non pas suffisantes.

Enfin, concernant le gène *TAS2R38* [34], les auteurs ont testé la position 49 de la protéine chez le spécimen d'El Sidron 1253. Le séquençage des acides aminés codés par le gène *TAS2R38* conduit à 55,5 % d'haplotypes « goûteur » et 44,5 % de « non-goûteur ». Ce résultat montre que ces haplotypes, présents chez l'Homme actuel, étaient déjà présents chez l'Homme de Néandertal et que cet individu était hétérozygote pour ce caractère.

La divergence entre la lignée l'Homme de Néandertal et celle de l'Homme actuel est ancienne

En Europe occidentale, la différenciation et l'évolution de la lignée néandertalienne sont bien documentées, essentiellement grâce à la découverte de nombreux spécimens fossiles en France, en Espagne et en Italie [7,42–45]. Ces spécimens révèlent une séquence chronologique de plus de 450 ka, période suffisamment grande pour permettre de construire un modèle évolutif. En effet, l'évolution qui mène à l'Homme de Néandertal peut être retracée en identifiant les caractères diagnostiques de cette population (Tableau 4).

Ainsi, parmi les fossiles européens préwurmiens, du plus ancien au plus récent, on constate une augmentation progressive du nombre des caractères néandertaliens [7,44,46,47]. C'est cette « néandertalisation » progressive qui a été nommée « modèle d'accrétion » [45].

Tableau 4 Schéma montrant l'évolution des populations européennes / <i>Evolution of the European populations</i>			
Especes	Nom vernaculaire	Âge ($\delta 18$ O) principaux fossiles associés	Caractères néandertaliens
<i>Homo antecessor</i> ? ou <i>Homo cepranensis</i> ? ou <i>Homo heidelbergensis</i> ?		> 15 Atapuerca (GD) Ceprano	Aucun caractère néandertalien
<i>Homo heidelbergensis</i>	Fossiles « archaïques » européens	> 11 Boxgrove Mauer	Proportion des dents antérieures par rapport aux postérieures (Mauer)
<i>Homo sapiens</i> <i>neanderthalensis</i> ? ou <i>Homo neanderthalensis</i> ?	Prénéandertaliens	9–11 Arago Petralona Atapuerca (SH)	Apophyse frontale du maxillaire montre un « gonflement » (Arago, Petralona, Atapuerca SH) Face avec fosse canine atténuée (Arago, Atapuerca SH) Développement latéral du condyle sur la mandibule (Arago) Foramen mentonnier reculé sous les molaires (Arago)
		7–9 La Chaise Abri Suard Biache-St-Vaast	La région occipitomastoïdienne apparaît gonflée et proéminente (Abri Suard 2) Présence de fosse sus-iniaque au-dessus du TOT (Biache 1, Abri Suard 1) Torus occipital transverse (TOT) avec points de saillies maximales bilatérales (Abri Suard 1) Position basse des bosses pariétales (Biache 1, Casal de pazzi, Svancombe) Position latérale de l'os zygomatique avec effacement de la convexité horizontale (Biache 2) Un torus supraorbitaire dont la partie ciliaire et la partie supraorbitaire sont totalement fusionnées (Abri Suard, Steinheim)
	Néandertaliens	5 Saccopastore La Chaise Abri Bourgeois- Delaunay	Caractères sur l'os temporal notamment dans la région glénoïde (La Chaise, Bourgeois Delaunay ; Saccopastore 1) Face en extension avec concavité malaire encore présente (Saccopastore 1 et 2)
		3–4 St-Césaire La Chapelle- aux-Saints	Extension complète de la face, absence totale des trois concavités (inframalaire, verticale et horizontale) Grande augmentation de la capacité crânienne (sur l'ensemble des Néandertaliens) Processus zygomatique au même niveau que le canal acoustique externe
<i>Homo sapiens sapiens</i> ? ou <i>Homo sapiens</i> ?	Hommes de Cro-Magnon	2–3 Cro-Magnon	Aucun caractère néandertalien

Sur les fossiles les plus archaïques (avant le stade isotopique de l'oxygène 9) que l'on nomme *Homo heidelbergensis* [48–50], les traits néandertaliens sont rares, et on peut les observer sur le maxillaire essentiellement (par exemple Arago XXI). Les autres régions du crâne demeurent archaïques, notamment en ce qui concerne la morphologie de l'os pariétal et de l'os occipital. Les fossiles provenant

des stades isotopiques 9 à 6 révèlent une présence systématique de caractéristiques néandertaliennes supplémentaires, notamment dans la région occipitale, dans la région mastoïdo-occipitale et dans la région frontale. C'est au stade isotopique 5 que l'on observe des fossiles qui ne se distinguent quasiment plus des fossiles néandertaliens dits « classiques » (stade 4).

De cette brève analyse, nous pouvons affirmer que l'ensemble des fossiles découverts en Europe appartiennent à une population homogène : la population de Néandertal, avec une évolution continue sur une longue période de temps — 350 ka — mais dont les premiers traits apparaissent déjà à une époque antérieure — 100 ka auparavant — qui correspond à la datation du fossile d'Arago (Tableau 4).

L'analyse des premières données paléogénétiques publiées [9] permet de supposer une date de divergence entre l'Homme actuel et l'Homme de Néandertal située autour de 555 et 690 ka (Tableau 5). Cette date est quatre fois plus ancienne que celle connue pour l'ancêtre des Hommes actuels. Deux ans après ces premières analyses paléogénétiques, la même équipe, dirigée par S. Pääbo, publie une seconde séquence de 340 bases de la région HVR II de l'ADNmt du même spécimen Feldofer 1 [51]. Cette séquence diffère de celle des Hommes actuels, qu'ils soient européens ou non, s'opposant de ce fait à ce qui est attendu par le modèle multirégional. Les auteurs proposent une date de divergence phylogénétique légèrement plus récente (465 ka), en comparaison à celle obtenue par Krings et al. en 1997 [9] sur la base de la première séquence, plus courte. Cette date est encore trop ancienne pour soutenir l'hypothèse d'une ascendance néandertalienne aux Hommes actuels, fussent-ils européens. L'analyse de nouvelles séquences permet d'estimer de façon plus fiable la date de divergence au fil des publications (Tableau 5).

Le nombre de séquences de portions de l'HVR I de l'ADNmt des Néandertaliens augmentant au fil des analyses, il devient possible d'estimer la date de l'ancêtre commun le plus récent (ACPR) : 151–352 ka sur la base de deux séquences [16], 152–238 ka sur la base de cinq séquences [21] et enfin 185–315 ka sur la base de sept séquences [22]. En 2008, Green et al. [29] utilisent la séquence complète de l'ADNmt et situent la date de divergence moyenne entre l'Homme de Néandertal et l'Homme actuel à 660 ka ; ce résultat est comparable aux estimations antérieures basées sur les séquences de HVR I et II. La date de l'ACPR proposée

en 2009 par Briggs et al. [30], suite au séquençage complet de l'ADNmt de six fossiles néandertaliens, est de 109,8 ka.

Selon les deux publications sur le séquençage de l'ADNn, l'ACPR des gènes nucléaires de l'Homme actuel et des Néandertaliens se situerait entre 1 015 et 465 ka (avec 95 % de confiance pour les deux articles) ; Noonan et al. [26] proposent une moyenne de 706 ka, tandis que Green et al. [25], en utilisant une plus grande partie du génome, l'estiment à 516 ka. Ces valeurs sont similaires aux estimations dérivées de l'ADNmt, sur le même spécimen (461–825 ka) et aux conclusions des travaux antérieurs (317–741 ka) [9]. L'estimation la plus précise de la séparation entre les ancêtres des Hommes actuels et les ancêtres des Néandertaliens est de 370 ka. À partir des données paléo-anthropologiques, il est généralement admis que les Hommes actuels et les Néandertaliens ont commencé une évolution indépendante entre un quart et un demi-million d'années (voir supra et Tableau 5). La date obtenue par l'analyse génétique se situe donc quasiment au milieu de cette période, mais la marge d'incertitude est telle qu'on ne peut pas vraiment se prononcer.

L'étude des gènes nucléaires a également permis de proposer pour chaque gène une date de l'ACPR :

- pour le gène *FOXP2*, les auteurs avancent l'idée que la pression sélective récente sur ce gène a vraisemblablement eu lieu chez l'ancêtre commun aux deux taxons (Homme de Néandertal et Homme actuel), soit il y a plus de 300 ka. La date proposée par Enard et al. en 2002 [35] semble donc incorrecte (120 ka) ;
- pour l'haplotype O01 du gène *ABO*, les résultats obtenus laissent suggérer que cet allèle était présent chez l'ancêtre commun (à l'Homme de Néandertal et à l'Homme actuel) et confirment ainsi que l'émergence de l'allèle O01 a vraisemblablement eu lieu avant la divergence des deux lignées, il y a plus d'un million d'années ;
- pour le gène *TAS2R38*, la découverte de variants identiques du gène dans les deux espèces montre qu'elles les ont

Tableau 5 Datation de la divergence entre l'Homme actuel et de Néandertal et l'ACPR (ancêtre commun le plus récent) de l'ADNmt des Néandertaliens / *Dating of the divergence between Modern humans and Neanderthals and MRCA (most recent common ancestor) of Neanderthals mtDNA*

La divergence Homme actuel–Néandertal	Référence	ACPR de l'ADNmt (ka)	Référence
555–690 ka	Krings et al. [9]	151–352	Ovchinnikov et al. [16]
465 ka	Krings et al. [51]	238–152	Lalueza-Fox et al. [21]
365–853 ka	Ovchinnikov et al. [16]	185–315	Lalueza-Fox et al. [22]
660 ka	Green et al. [29]	109,8	Briggs et al. [30]
706 ADNn	Noonan et al. [26]		
516 ADNn	Green et al. [25]		

hérités d'un ancêtre commun qui vivait plus d'un demi-million d'années avant leur divergence. Le chimpanzé commun présente aussi un polymorphisme pour la détection du goût amer, mais d'autres gènes y sont impliqués.

L'Homme de Néandertal n'a pas contribué au pool génétique mitochondrial de l'Homme actuel

Après avoir occupé l'Europe, une partie de l'Asie et du Proche-Orient, à la fin du stade 3, les Hommes de Néandertal semblent reculer dans des zones refuges (Espagne, Italie) devant l'avancée de l'Homme moderne venant de l'est de l'Europe. Puis, vers environ 28 ka, ils semblent disparaître [52]. Cependant, pendant plusieurs milliers d'années, des sites dont la culture (aurignacienne) est attribuée à l'Homme de Cro-Magnon ont coexisté avec d'autres sites dont les cultures (moustérienne et/ou de « transitions » notamment châtelperroniennes) sont rapportées aux Néandertaliens. Se pose alors la question de l'existence ou non d'une relation entre ces deux taxons. Du point de vue morphologique, certains spécimens de Cro-Magnon du stade isotopique 3 du Portugal, de Roumanie et de Moravie présentent des caractères qui s'observent chez les Néandertaliens et qui incitent certains chercheurs à envisager l'hypothèse d'un mélange entre les deux populations. Toutefois, cette question ne fait pas l'unanimité parmi les paléanthropologues. Au débat s'associent également des préhistoriens qui remettent en cause les attributions des cultures de « transitions » aux fossiles qui y sont associés [53].

C'est dans ce climat scientifique que se réalisent les études sur le mélange Homme de Néandertal–Homme

moderne par deux approches différentes : l'analyse nucléotidique et la modélisation bio-informatique (Tableau 6).

Dès les premières publications sur des parties de séquences de l'ADNmt néandertalien, les généticiens ont en effet étudié la possibilité d'une hybridation génétique entre les deux taxons (Homme de Néandertal et Homme moderne). Outre le premier modèle statistique de Nordborg en 1998 [20], qui excluait une panmixie complète entre Néandertaliens et Hommes modernes, nous pouvons constater qu'à la publication de chaque nouvelle séquence, les chercheurs ont essayé de mettre en relation diversité génétique néandertalienne et diversité génétique actuelle, comme nous l'avons déjà abordé dans la première partie de cet article [16,18,51], etc.

Le séquençage de plusieurs fragments d'ADNmt de fossiles d'Hommes de Cro-Magnon va permettre une analyse plus précise du mélange entre les deux populations. En effet, il semble toujours délicat de comparer des éléments issus de contextes très différents (que ce soit temporel, évolutif ou environnemental). L'examen génétique de ces premiers Hommes modernes va permettre de contrer ce biais, de rendre l'analyse plus pertinente, même si le spectre de la contamination demeure immuablement présent. Les études qui s'en suivent intègrent donc souvent des comparaisons nucléotidiques comme l'étude de Caramelli et al. qui, en 2003, [54] montrent que si l'on peut observer une grande continuité génétique au sein de la population de l'Homme moderne, celle-ci ne se retrouve pas entre Néandertaliens et Hommes modernes. Le travail de Caramelli et al. [54] a été fortement critiqué [19,55], et la suspicion de contamination a été invoquée pour expliquer le résultat. En 2008, Caramelli et al. ont publié une portion de la séquence HVR I d'un autre Homme de Cro-Magnon mis à jour en Italie (Paglicci 23)

Tableau 6 Estimations du mélange entre l'Homme actuel et de Néandertal / *Admixture estimations between Modern human and Neanderthal*

Taux de mélange estimé/conclusions	Méthode	Référence
Pas de panmixie complète	Modèle statistique	Nordborg et al. [20]
Absence de continuité génétique	Analyse des distances génétiques	Caramelli et al. [54]
25 % d'hybridation maximum	Modèle statistique	Serre et al. 2004 [19]
Entre 0,02 et 0,09 % d'hybridation	Simulations sphère d'expansion + coalescence	Currat, Excoffier [58]
Possible hybridation	Introgression de l'haplotype H2 du MPAT	Hardy et al. [73]
Possible hybridation	Introgression de l'haplotype D du microcéphaline	Evans et al. 2006 [72]
Environ 5 % d'hybridation	Étude des déséquilibres de liaison	Plagnol, Wall [59]
0,001 % d'hybridation maximum	Simulations de coalescence de série	Belle et al. [60]
Difficile de rejeter complètement l'admixture	Modèle statistique d'introgression génétique	Forhan et al. [61]
Pas d'hybridation	Revue de la littérature	Hodgson, Disotell [70]
2 possibilités	Revue de la littérature	Herrera et al. [75]
Néandertal = race humaine	Introgression génétique	Wolpoff [76]
6 % de loci actuels avec origine archaïques	Étude des déséquilibres de liaison	Wall et al. [78]

[56]. Dans cette étude, tout a été mis en place pour s'affranchir de la contamination par l'ADNmt actuel. La séquence de Paglicci 23 ainsi obtenue s'est révélée être identique à la séquence de « Cambridge » et différente des séquences de toutes les personnes intervenues dans l'étude (qu'elles soient impliquées dans la fouille ou dans l'analyse en laboratoire). Il s'agit, il est vrai, d'une seule séquence, mais elle est néanmoins importante parce qu'elle est différente des séquences néandertaliennes.

Dernièrement, une nouvelle méthode a été mise en place pour éviter les erreurs d'analyse liées au phénomène de contamination d'ADN des spécimens de Cro-Magnon. Krause et al. démontrent, en 2010, [57] qu'il est possible de distinguer l'ADN contaminant de l'ADN endogène. L'ADN ancien, plus fragmenté, présente un excès de purines en 5' et un excès de pyrimidines en 3' ; de plus, des résidus thymine à la partie 5 terminale de l'ADN sont observés au lieu de résidus cytosine présents dans l'ADN actuel. Krause et al. appliquent donc leur méthode à un spécimen russe de Kostenki daté de 30 ka ; ils en séquencent l'ADNmt complet. Cet ADNmt se révèle être différent des ADNmt complets de Néandertal [25,30] et présente l'haplogroupe U2 que l'on retrouve aujourd'hui en Europe, en Asie de l'Ouest et en Afrique du Nord.

Toutefois, même si la possibilité d'une hybridation semble peu vraisemblable, plusieurs auteurs considèrent qu'une faible contribution des Néandertaliens au pool génétique moderne aurait pu avoir lieu, puis être effacée par la dérive génétique ou par des influx constants d'ADN moderne. Pour examiner la question de l'hybridation, différents modèles statistiques sont proposés. Ainsi, Serre et al., en 2004, [19] démontrent que pour une taille constante de la population moderne, aucun apport de plus de 25 % ne peut être envisagé, ce taux de mélange se réduisant significativement si l'on considère une croissance démographique de la population de l'Homme moderne invasive. Currat et Excoffier, la même année, [58] utilisent une simulation basée sur l'étude de la sphère d'expansion des Hommes modernes et sur la coalescence génique pour déterminer un taux de mélange éventuel. Cette approche, différente des précédentes, s'appuie sur des outils bio-informatiques ; elle ne se base plus sur l'analyse des séquences mais sur des paramètres démographiques et génétiques. Cette étude intègre également deux faits peu documentés dans les études précédentes, à savoir : la diffusion progressive des Hommes modernes, ainsi que leur croissance. C'est une des premières études qui se consacre exclusivement à l'examen du mélange possible intrataxon. Les conclusions qui en découlent amenuisent considérablement les possibilités d'un flux génétique entre les deux taxons, puisque le taux avancé par ces auteurs se situe entre 0,02 et 0,09 %. Ces taux de mélange sont très faibles et peuvent s'expliquer par l'existence de barrières culturelles ou écologiques, par l'absence d'hybrides

fertiles ou encore par l'expansion homogène et rapide au Néolithique.

Les études spécifiques continuent à voir le jour ; en 2006, avec une autre équipe, celle de Plagnol et Wall, qui examine les déséquilibres de liaison dans les séquences géniques actuelles pour détecter des signes d'un ancien mélange éventuel avec le pool génétique néandertalien [59]. Les auteurs aboutissent à l'existence d'une hybridation par l'observation de déséquilibres de liaison d'une longueur comprise entre 5 et 50 kb. Là encore, paramètres et hypothèses démographiques sont considérés : à partir d'un modèle de spéciation simple incluant deux « îles », l'Europe et l'Afrique ; les auteurs proposent une croissance démographique dans les deux dèmes, un goulot d'étranglement dans la population européenne et des migrations interdèmes. Les auteurs modulent les valeurs de ces paramètres démographiques en fonction des taux de mélange considérés et observent la distribution des allèles qui auraient pu muter dans une population archaïque, la distribution différente constatée constituant la mesure du déséquilibre de liaison. Ainsi, ils concluent en la vraisemblance d'un taux de mélange autour de 5 % mais nuancent leurs propos en n'excluant pas un scénario démographique alternatif.

En 2008, une approche basée sur des méthodes bio-informatiques tente à son tour d'appréhender la question du mélange entre l'Homme de Néandertal et l'Homme moderne. Belle et al. [60] proposent notamment une modélisation par simulations de coalescence de série. Ce type de modélisation intègre un grand nombre de paramètres aussi bien génétiques (taux de mutation, taux d'hétérogénéité, longueur des séquences, biais de transition/transversion) que démographiques (taille de la population, taux de croissance, subdivision de la population, datation des séquences). Trois populations sont utilisées : deux populations ancestrales, à savoir les Hommes de Néandertal et les premiers Hommes modernes, et une population dérivée, en l'occurrence la population humaine actuelle. Les modèles d'interfécondité issus de cette étude devenant plus complexes et plus variés, les auteurs peuvent analyser nombre de phénomènes pertinents, par exemple les expansions possibles, la taille relative des groupes en question, l'homogénéité des phénomènes, les éventuelles migrations, etc. En outre, de cette façon il est possible de comparer directement les résultats à l'observation nucléotidique des séquences disponibles. Les conclusions de ce travail ne font que renforcer les constatations précédentes, puisque le modèle le plus proche de la réalité, établi à partir des séquences géniques, est le modèle proposant un taux de mélange nul, le taux maximum compatible étant de 0,001 % par génération.

D'autres types de modélisation ont été proposés pour étudier l'hybridation possible entre Homme de Néandertal et Homme moderne. Citons par exemple le cas de l'analyse

déterministe basée sur des équations répétées indéfiniment et des équations différentielles ordinaires publiées par Forhan et al. en 2008 [61]. Ce modèle ajoute la notion d'introgression génétique aux analyses statistiques afin de savoir si l'on peut rejeter ou non un mélange ancien. Cette étude considère à la fois le niveau de mélange et, paramètre important, la taille respective de chacune des populations. Les auteurs travaillent sur des allèles Néandertal-spécifiques et observent la vitesse de passage dans le pool génétique de l'Homme actuel en cas de mélange ancien. Ce modèle tient compte du phénotype des hybrides ainsi que de la viabilité de chacune des espèces. Les auteurs considèrent la probabilité de survie d'un l'Homme actuel comme étant supérieure à celle d'un Néandertalien.

Ils n'expliquent pas les raisons de ce choix, mais on peut supposer qu'ils se basent sur des études paléanthropologiques [62,63] qui font état de pathologies, telles que l'hypoplasie de l'émail dentaire [64], pouvant être rapportées à de fréquentes carences alimentaires chez les Néandertaliens par rapport aux populations récentes [65] ou à une plus grande fréquence de traumatisme [66,67] qui auraient pu affecter leur survie par rapport aux Hommes actuels. Certaines de ces hypothèses sont néanmoins remises en cause à l'heure actuelle [68,69]. Notons, fait assez rare, que ce modèle est réduit à l'étude des seuls autosomes. Pour les auteurs, le rejet du mélange est très difficile à établir, il nécessite une certaine proportion d'hybrides et une population néandertalienne initiale très supérieure à celle de l'Homme moderne (au moins 300 fois). Du dire même de ces chercheurs, pour utiliser correctement cette méthode, il faudrait disposer d'un nombre plus important de séquences néandertaliennes ; il n'en reste pas moins que ce travail permet de mettre en évidence l'importance et l'influence des estimations concernant la taille des populations.

La multiplication des articles concernant l'existence ou non d'une hybridation entre l'Homme de Néandertal et l'Homme moderne mène Hodgson et Disotell à rédiger, en 2008, une synthèse, la première du genre [70]. Ces auteurs concluent que cette hybridation n'a vraisemblablement pas eu lieu. Les études sur l'ADNmt ne pouvant pas réellement répondre à la question, Hodgson et Disotell s'appuient principalement sur les études concernant le génome nucléaire et notamment sur le fait que très peu de variants actuels étaient présents dans le pool génétique néandertalien [26]. Ainsi, ils écartent les conclusions obtenues par Green et al. en 2006 [25] suggérant une hybridation possible, conclusions également contestées par Wall et Kim [71] qui pensent que la séquence publiée par Green et al. a été contaminée. Dans leur étude, Hodgson et Disotell rappellent également que même un faible flux génique pourrait être à l'origine d'une introgression génétique entre espèces différentes. Afin d'appuyer l'existence d'un flux génique entre Hommes moderne et de Néandertal, ils citent en exemple plusieurs

publications qui mettent en évidence cette introgression [72–74]. Selon Hodgson et Disotell, une telle introgression, si elle a existé, aurait été de très faible ampleur.

En 2009, Herrera et al. font une nouvelle synthèse qui traite de l'éventualité d'un mélange entre les deux taxons et remarquent que l'analyse de la dispersion des haplotypes de certains gènes, comme le gène microcéphaline, pourrait être très pertinente, ouvrant ainsi un nouveau champ d'analyse [75].

En 2009, Wolpoff propose que les Néandertaliens puissent constituer une race d'*Homo sapiens* [76]. Selon l'auteur, l'espèce humaine devait être constituée dans le passé de petites populations isolées, avec un flux génique faible, ce qui peut expliquer les différences morphologiques et génétiques entre les Hommes de Néandertal et les Hommes modernes. Dans cette proposition, l'auteur envisage l'existence — certes faible — d'un flux génique bilatéral entre Homme de Néandertal et Hommes modernes. Il reprend les explications de Hawks et Cochran [74] qui stipulent que l'introgression très faible d'un allèle soumis à un avantage adaptatif de l'ordre de 5 % peut porter à la fixation de l'allèle si la population s'accroît. Dans cette hypothèse, les gènes néandertaliens se seraient dispersés dans le pool génique de l'Homme moderne, et sous l'effet de la sélection, ils auraient entraîné des changements importants (introgression adaptative [72,77].)

En 2009, Wall et al. [78] reprennent un précédent travail [59] basé sur des modèles étudiant la variation génétique et le déséquilibre de liaison au sein des polymorphismes actuels et l'améliorent en utilisant davantage de séquences. Dès lors, ils affinent le taux de mélange potentiel entre l'Homme moderne et les populations archaïques (*Neanderthal, erectus/ergaster, florensis*...) et aboutissent à la conclusion que 6 % des loci trouvent vraisemblablement leur origine dans lesdites populations archaïques. En outre, et toujours selon les auteurs, ce flux génique interpopulationnel pourrait constituer une constante dans l'évolution de la lignée humaine.

Toutes les équipes citées soulignent l'importance fondamentale du séquençage du génome complet de plusieurs spécimens d'Homme de Néandertal et d'Homme de Cro-Magnon pour traiter la question de l'hybridation, puisque la comparaison des séquences actuelles avec celles d'individus disparus, il y a environ 30 ka, présente évidemment un biais, les populations actuelles ayant continué d'évoluer depuis. Ces dernières années, un nombre croissant de recherches ont mis en évidence le fait que le pool génétique actuel diffère probablement de celui des Hommes préneolithiques (une synthèse très intéressante est publiée par Laland et al. en 2010 [79]) et que plusieurs centaines de gènes et plusieurs polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) ont été soumis à une sélection positive récente [80].

Les raisons principales de cette évolution du pool génétique proviennent de la « révolution » néolithique :

- croissance importante de la taille de la population humaine [81–83] ;
- introduction de l'élevage et de l'agriculture qui a déterminé des changements importants dans l'alimentation ;
- enfin, action sélective des maladies infectieuses suite au contact avec les animaux domestiques [84].

Il faudra donc prendre en compte ce phénomène d'évolution rapide dans la lignée qui porte à l'Homme actuel au cours des analyses de comparaison avec les Néandertaliens.

L'Homme de Néandertal est constitué d'une seule population de taille réduite

La taille des populations préhistoriques, et a fortiori celle des populations paléanthropologiques, est très difficile à estimer ; elle dépend, en outre, de nombreux facteurs : facteurs climatiques, écologiques ou encore « économiques » (économie de subsistance).

Les estimations sur la taille de la population néandertalienne varient de 21 000 individus [85] à 200 000 individus [81].

Cette population était présente en Europe, en Asie et au Proche-Orient. En se basant sur l'évolution européenne des Néandertaliens et sur l'absence de prénéandertaliens reconnus en dehors de l'Europe, l'expansion des Néandertaliens à partir de l'Europe vers le Proche-Orient a été datée soit au stade 4 [86–88], soit au stade 5 [5–8]. Du point de vue anthropologique, la population néandertalienne du Proche-Orient semble conserver un certain nombre de traits archaïques, alors qu'ils vont disparaître en Europe, se transformant en caractères néandertaliens dérivés plus marqués, du moins dans les populations les plus occidentales, dites « classiques » [6–8,89]. Cette distinction morpho-géographique semble donc correspondre à deux sous-populations de Néandertaliens dont l'une se différencie dans un plus grand isolement. Pour rendre compte de cette distinction, une autre explication, analogue à la spéciation par la distance de Wright (1943) [90], est proposée pour les Néandertaliens, avec un gradient ouest-est [91].

L'analyse de la séquence d'une partie de la région HVR I de l'ADNmt du deuxième fossile retrouvé à Feldhofer (Allemagne) [18] permet une découverte surprenante : cette séquence présente une seule différence avec la séquence de Vindija (Croatie) et trois différences avec celle de l'autre spécimen de Feldhofer. En d'autres termes, les séquences de deux individus géographiquement éloignés sont génétiquement plus proches que les séquences de deux individus du même lieu et de la même période. Même si les auteurs

proposent d'attendre un nombre plus important de séquences avant de se prononcer sur ce résultat, cette découverte entraîne quelques conjectures sur la variabilité génétique, la définition de groupes distincts, la nature et le volume des migrations, etc. Avec l'augmentation du nombre de séquences à disposition, certaines hypothèses seront consolidées, et d'autres surgiront.

Les séquençages de Teshik-Tash (Ouzbékistan) et d'Okladnikov (Sibérie) ouvrent des perspectives nouvelles : la dispersion géographique des Néandertaliens serait plus importante que celle proposée jusqu'alors par les études paléanthropologiques, augmentant ainsi le territoire occupé par l'Homme de Néandertal de plus de 2 000 km à l'Est, jusqu'au Sud de la Sibérie. De plus, la plus forte ressemblance entre la séquence de Teshik-Tash et celle de Scladina (Belgique), par rapport à la séquence géographiquement plus proche d'Okladnikov, semble privilégier l'hypothèse selon laquelle il n'y aurait pas eu de séparation ancienne entre Néandertaliens d'Europe et Néandertaliens d'Asie, et semble montrer que la colonisation de l'Asie centrale a été relativement récente ; dans cette perspective, ladite recolonisation serait probablement située vers 130 ka avant notre ère (OIS 5), époque qui correspond à la baisse du niveau de la mer Caspienne due au réchauffement climatique et permettant ainsi l'occupation de la Russie. Cette hypothèse vient conforter les données paléanthropologiques qui soutiennent une expansion récente vers l'Est. Cette période est doublement importante, car elle correspondrait également à la date de l'expansion des Néandertaliens en Europe : dans la publication de la séquence d'El Sidron [21], les auteurs proposent un ACPR à 130 ka pour quatre spécimens séquencés (Vindija, Feldhofer 1 et 2 et El Sidron) ; cet ACPR correspond à la fin de la glaciation Riss (stade isotopique 6). Les auteurs concluent que les séquences étudiées ont vraisemblablement appartenu à des individus issus d'une population relativement récente et en expansion pendant la période interglaciaire Riss–Würm (130–80 ka). Cette proposition a été reprise en 2006, quand la totalité de l'HVR I a été séquencée. Dans le même article, les auteurs proposent une estimation de la population efficace féminine se situant entre 5 000 et 9 000 individus ; ils avancent en outre que cette population serait constante dans le temps. Une petite population aurait donc colonisé — ou recolonisé — une très vaste région. Plusieurs publications se concentrent sur la question de la taille de la population. Elles concordent toutes sur le fait que la population devait être de taille réduite. Noonan et al. [26] (à partir de l'analyse de l'ADNn) proposent une estimation de la taille efficace de la population des Néandertaliens comprise entre 3 000 et 12 000 individus, taille efficace qui se révèle être similaire à celle proposée pour la population de l'Homme moderne [92], et bien inférieure à celle estimée pour l'ancêtre d'*Homo* et *Pan* [93]. L'Homme de Néandertal et l'Homme moderne auront donc vu tous

deux leur évolution respective marquée par ce caractère de « population de taille réduite ».

Suite au séquençage complet de l'ADNmt, l'hypothèse d'une taille réduite pour la population néandertalienne est également défendue par Green et al., puis par Briggs et al., ces derniers évaluant un nombre de femmes inférieur à 3 500. Une petite population, avec des séquences si proches (du moins pour la dernière période) et répartie sur un territoire si vaste, incite Briggs et al. à proposer la thèse d'une population unique, sans subdivision. Cette proposition contraste avec les résultats de notre récent travail [94], réalisé sur un nombre plus important de séquences distribuées sur une surface géographique plus grande, puisqu'elle inclut en outre l'Italie, la France, la Belgique et la Sibérie. Dans cette étude, à partir des fragments des séquences de l'HVR I de l'ADNmt de 12 Néandertaliens, plusieurs scénarios démographiques ont été testés en combinant plusieurs paramètres : population unique ou répartie en deux, voire trois groupes, population de taille stable ou croissante, présence ou absence de migration, etc. Le scénario le plus vraisemblable se révèle être celui d'une population répartie en trois sous-groupes — un sous-groupe en occident, un autre en région méditerranéenne et un dernier en orient (Fig. 1) — avec des échanges migratoires entre sous-

groupes limitrophes, une taille qui va croître jusqu'à une date de 50 ka avant notre ère, puis décroître lentement jusqu'à l'extinction.

Conclusion

Les études de paléogénétique de cette décennie ont permis d'apporter des confirmations et des précisions sur l'étude de la population néandertalienne. Après un début difficile, les résultats du séquençage étant systématiquement mis en doute, la communauté scientifique est aujourd'hui confiante sur le complément d'information que la génétique apporte à l'étude des Néandertaliens. Deux disciplines qui apparemment avaient peu de chance de pouvoir travailler sur le même sujet ont réussi à ouvrir un dialogue qui commence, comme nous l'avons souligné, à porter ses fruits.

Pourtant, les relations phylogénétiques entre l'Homme actuel et l'Homme de Néandertal restent toujours sujettes à discussion, et la question de la disparition des Néandertaliens reste ouverte. Les données génétiques confirment que la divergence entre ces deux groupes est très inférieure à celle rencontrée entre espèces de chimpanzés, néanmoins

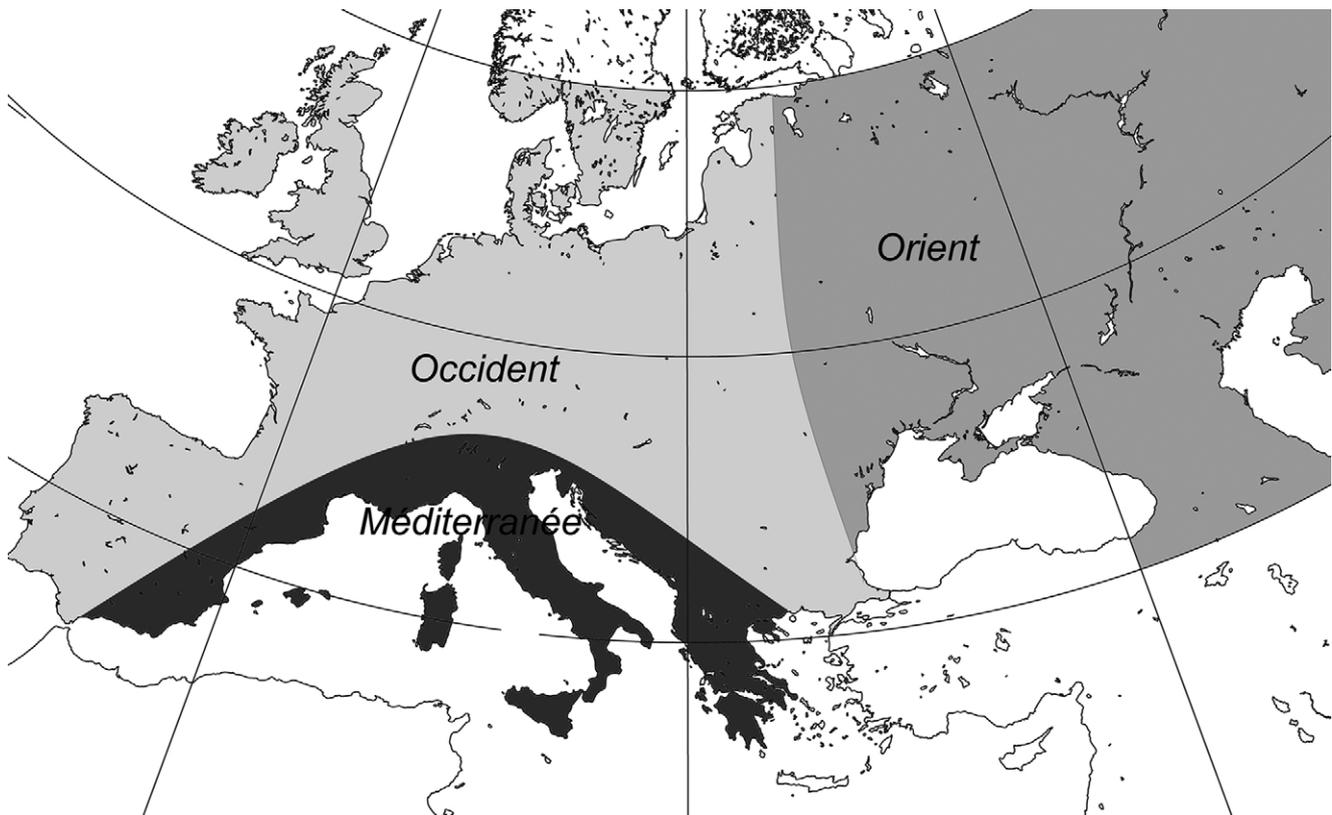


Fig. 1 Les trois groupes géographiques (méditerranéen, occidental et oriental) de Néandertaliens proposés par Fabre et al. [94] / *The three geographical groups (Mediterranean, occidental, oriental) of Neanderthals proposed by Fabre et al. [94]*

elle est proche de celle rencontrée entre sous-espèces [95,96]. La banque de données en libre accès *Nucleotide* du National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) qui répertorie les séquences publiées semble être d'accord avec cette possibilité : toutes les séquences de Néandertal sont classées sous le nom d'*Homo sapiens neanderthalensis*. Néandertal serait donc une sous-espèce de l'espèce Sapiens mais pour laquelle les analyses génétiques suggèrent une absence de mélange et d'hybrides.

Néanmoins, l'analyse morphologique des fossiles et l'analyse génétique des séquences d'ADNmt concordent sur deux points : les différents spécimens de Néandertaliens étudiés partagent les mêmes caractères (morphologiques et/ou génétiques) et sont différents de l'Homme actuel. Il y a également un accord concernant la divergence entre la lignée de l'Homme de Néandertal et celle de l'Homme actuel qui est très ancienne.

La question de l'hybridation entre Homme moderne et Homme de Néandertal est une question complexe. Du point de vue morphologique, certains spécimens peuvent présenter des caractères moins clairement identifiables comme néandertaliens, ce qui permet un débat sur un possible mélange avec l'Homme moderne. L'analyse génétique propose des estimations du taux de mélange, en règle générale, assez faibles, mais variables et très dépendantes du type d'analyse réalisée. En effet, il ressort de l'ensemble des publications sur le sujet que des paramètres tels que la taille des groupes, la dynamique des populations ou encore la longueur et le nombre des séquences analysées sont des facteurs cruciaux quant à l'obtention d'un taux d'hybridation potentiel fiable. Néanmoins, il est intéressant de constater la très grande variété d'approches qui existe pour ce type d'étude. La bio-informatique est en train de devenir un outil d'avenir au potentiel énorme. C'est grâce aux résultats des modèles élaborés à partir des séquences nucléotidiques que de nouvelles estimations sur l'expansion du peuplement de l'Homme de Néandertal et sur la taille de cette population ont pu être obtenues. Celles-ci apportent ainsi un complément d'information précieux qui, jusqu'à présent, manquait à cause du faible nombre de fossiles disponibles.

De nombreuses questions restent donc sans réponse consensuelle, et cela est vraisemblablement dû au fait qu'il est difficile d'avoir une confiance totale dans des études populationnelles se basant sur le nombre réduit de séquences disponibles.

Il est vrai aussi que les progrès techniques à venir nous font espérer pouvoir, dans un futur proche, augmenter le nombre de séquences pour des fossiles européens et même, peut-être, pour des fossiles du Proche-Orient. Les projets engagés ces dernières années sont les premiers pas d'une coopération dont la paléanthropologie classique ne peut sortir que renforcée.

Références

- King W (1864) The reputed fossil man of the Neanderthal. *Q J Sci* 1:88–97
- Rak Y (1990) On the differences of two pelvises of mousterian context from the Qafzeh and Kebara Caves, Israël. *Am J Phys Anthropol* 81:323–32
3. Rak Y (1998) Does any mousterian cave present evidence of two hominid species? In: Akazawa T, Aoki K, Bar Yosef O (eds) Neanderthals and modern humans in Western Asia. Plenum Press, New York and London, pp 353–65
4. Stringer C, Gamble C (1993) In search of the Neanderthals, Thames and Hudson, New York, 248 p
5. Bar-Yosef O, Vandermeersch B (1991) Premiers hommes modernes et Néandertaliens au Proche-Orient : chronologie et culture. In: Hublin JJ, Tillier AM (eds) Aux origines d'*Homo sapiens*. PUF, Paris, pp 217–50
6. Condemi S (1988) A review and analysis of the Riss-Würm Saccopastore Skulls: can they provide evidence in regard to the origin of Near Eastern Neanderthals? In: Otte M, Trinkaus E (eds) L'Homme de Néandertal, l'anatomie, vol 3. ERAUL, n° 30, Liège, pp 39–48
7. Condemi S (1992) Les hommes fossiles de Saccopastore (Italie) et leurs relations phylogénétiques. *Cahiers de paléanthropologie*, CNRS Editions, Paris, 190 p
8. Condemi S (2007) Are there Neanderthals in the levant? In: Faerman M, Kolska Horvitz L, Kahana T, Zilberman U (eds) Diachronic patterns in the biology and health status of human populations in the Eastern Mediterranean. *Feitschrift in honour of Patricia Smith*. ArchaeoPress, Oxford, pp 28–35
9. Krings M, Stone A, Schmitz RW, et al (1997) Neanderthal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell* 90:19–30
10. Condemi S (2000) The Neanderthals: *Homo neanderthalensis* or *Homo sapiens neanderthalensis*? Is there a contradiction between the paleogenetic and the paleontological data? In: Orschiedt J, Weniger GC (eds) Neanderthals and modern humans — discussing the transition Central and Eastern Europe from 50,000–30,000 B.P. *Wissenschaftliche Schriften n°2 des Neanderthal-Museums*, Mettmann, pp 111–25
11. Hawks J, Wolpoff MH (2001) Paleanthropology and the population genetics of ancient genes. *Am J Phys Anthropol* 114:269–72
12. Barriel V, Tillier AM (2002) L'enfant de Mezmaiskaya (Caucase) examiné dans une double perspective paléogénétique et paléanthropologique. *Bull Soc Anthropol Paris* 14:163–91
13. Beauval C, Maureille B, Lacrampe-Cuyaubère F, et al (2005) A late Neanderthal femur from Les Rochers-de-Villeneuve, France. *Proc Natl Acad Sci U S A* 10220:7085–90
14. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 5806:457–65
15. Ward R, Stringer C (1997) A molecular handle on the Neanderthals. *Nature* 6639:225–6
16. Ovchinnikov IV, Gotherstrom A, Romanova GP, et al (2000) Molecular analysis of Neanderthal DNA from the northern Caucasus. *Nature* 6777:490–3
17. Krings M, Capelli C, Tschentscher F, et al (2000) A view of Neanderthal genetic diversity. *Nat Genet* 26:144–6
18. Schmitz RW, Serre D, Bonani G, et al (2002) The Neanderthal type site revisited: interdisciplinary investigations of skeletal remains from the Neander Valley, Germany. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13342–7
19. Serre D, Langaney A, Chech M, et al (2004) No evidence of Neanderthal mtDNA contribution to Early modern humans. *PLoS Biol* 23:e57

20. Nordborg M (1998) On the probability of Neanderthal ancestry. *Am J Hum Genet* 63:1237–40
21. Lalueza-Fox C, Sampietro ML, Caramelli D, et al (2005) Neanderthal evolutionary genetics: mitochondrial DNA data from the Iberian peninsula. *Mol Biol Evol* 22:1077–81
22. Lalueza-Fox C, Krause J, Caramelli D, et al (2006) Mitochondrial DNA of an Iberian Neanderthal suggests a population affinity with other European Neanderthals. *Curr Biol* 16:R629–R30
23. Caramelli D, Lalueza-Fox C, Condemi S, et al (2006) A highly divergent mtDNA sequence in a Neanderthal individual from Italy. *Curr Biol* 16:R630–R2
24. Orlando L, Darlu P, Toussaint M, et al (2006) Revisiting Neanderthal diversity with a 100,000 year old mtDNA sequence. *Curr Biol* 16:11:R400–R2
25. Green RE, Krause J, Ptak SE, et al (2006) Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. *Nature* 444:330–6
26. Noonan JP, Coop G, Kudaravalli S, et al (2006) Sequencing and analysis of Neanderthal genomic DNA. *Science* 312:1113–8
27. Krause J, Orlando L, Serre D, et al (2007) Neanderthals in central Asia and Siberia. *Nature* 448:902–4
28. Derevanko AP, Shimkin DB, Powers WR (1998) The Paleolithic of Siberia: new discoveries and interpretations. University of Illinois Press, Urbana, 406 p
29. Green RE, Malaspina AS, Krause J, et al (2008) A complete Neanderthal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing. *Cell* 134:416–26
30. Briggs AW, Good JM, Green RE, et al (2009) Targeted retrieval and analysis of five Neanderthal mtDNA genomes. *Science* 326:318–21
31. Krause J, Lalueza-Fox C, Orlando L, et al (2007) The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neanderthals. *Curr Biol* 17:1908–12
32. Lalueza-Fox C, Römpler H, Caramelli D, et al (2007) A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals. *Science* 315:1453–5
33. Lalueza-Fox C, Gigli E, de la Rasilla M, et al (2008) Genetic characterization of the ABO blood group in Neanderthals. *BMC Evol Biol* 8:342–6
34. Lalueza-Fox C, Gigli E, de la Rasilla M, et al (2009) Bitter taste perception in Neanderthals through the analysis of the *TAS2R38* gene. *Biol Lett* 5:809–11
35. Enard W, Przeworski M, Fisher SE (2002) Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language. *Nature* 418:869–72
36. Longo L, Boaretto E, Condemi S, Caramelli D, et al (2011) Direct dating on the Mezzena Neanderthals Monte Lessini (soumis)
37. Kermarrec N, Roubinet F, Apoil PA, et al (1999) Comparison of allele O sequences of the human and non-human primate ABO system. *Immunogenetics* 49:517–26
38. Arensburg B, Tillier AM, Vandermeersch B, et al (1989) A middle palaeolithic human hyoid bone. *Nature* 338:758–60
39. Arensburg B, Schepartz LA, Tillier AM, et al (1990) A reappraisal of the anatomical basis for speech in Middle paleolithic hominids. *Am J Phys Anthropol* 83:137–46
40. Lieberman P, Laitman JT, Reidenberg JS, et al (1992) The anatomy, physiology, acoustics and perception of speech: essential elements in analysis of the evolution of human speech. *J Hum Evol* 23:447–67
41. Martínez I, Quam R, Arsuaga JL, et al (2009) Approche paléontologique de l'évolution du langage : un état des lieux. *Anthropologie* 113:255–64
42. Vandermeersch B (1978) Quelques aspects du problème de l'origine de l'homme moderne. In: Col. Int. Fondation Singer-Polignac, Paris (ed) Les origines humaines et les époques de l'intelligence. Masson, Paris, pp 251–60
43. Trinkaus E (1988) L'homme de Néanderthal 3: l'anatomie. In: Otte M, Trinkaus E (eds) Études Rech. Archéol. Univ. Liège 30, Liège, pp 11–29
44. Condemi S (2001) Les Néanderthaliens de La chaise, Éditions du Comité des travaux historiques et scientifiques (CTHS), Documents préhistoire, 15, Paris, 178 p
45. Dean D, Hublin JJ, Holloway R (1998) On the phylogenetic position of the pre-Neanderthal specimen from (Reilingen Germany). *J Hum Evol* 34:485–508
46. Maureille B (1994) La face chez *Homo erectus* et *Homo sapiens* : recherche sur la variabilité morphologique et métrique. Thèse de l'université de Bordeaux-I, 472 p
47. Nara T (1994) Étude de la variabilité de certains caractères métriques et morphologiques des Néanderthaliens. Thèse de l'université de Bordeaux-I, 197 p
48. Arsuaga JL, Martínez I, Gracia A, et al (1997) The Sima de los Huesos crania (Sierra de Atapuerca, Spain). A comparative study. *J Hum Evol* 33:219–81
49. Rosas A, Bermudez de Castro JM (1998) The Mauer mandible and the evolutionary significance of *Homo heidelbergensis*. *Geobios* 31:687–97
50. Mounier A, Marchal F, Condemi S (2009) Is *Homo heidelbergensis* a distinct species? New insight on the Mauer mandible. *J Hum Evol* 56:219–46
51. Krings M, Geisert H, Schmitz RW, et al (1999) DNA sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the Neanderthal type specimen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:5581–5
52. Finlayson C, Pacheco FG, Rodríguez-Vidal J, et al (2006) Late survival of Neanderthals at the southern most extreme of Europe. *Nature* 443:850–3
53. Bar-Yosef O (2006) Cro-Magnons and Neanderthals: a different interpretation. In: Conard NJ (ed) When Neanderthals and modern humans met. Tübingen Publications in Prehistory, Kerns Verlag, Tübingen, pp 467–82
54. Caramelli D, Lalueza-Fox C, Vernesi C, et al (2003) Evidence for a genetic discontinuity between Neanderthals and 24,000 year-old anatomically modern Europeans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:11:6593–7
55. Abbott A (2003) Anthropologists cast doubt on human DNA evidence. *Nature* 423:468
56. Caramelli D, Milani L, Vai S, et al (2008) A 28,000 years old Cro-Magnon mtDNA sequence differs from all potentially contaminating modern sequences. *PLoS One* 3:e2700
57. Krause J, Briggs AW, Kircher M, et al (2010) A complete mtDNA genome of an early modern human from Kostenki, Russia. *Curr Biol* 20:231–6
58. Currat M, Excoffier L (2004) Modern humans did not admix with Neanderthals during their range expansion into Europe. *PLoS Biol* 2:12:e421
59. Plagnol V, Wall JD (2006) Possible ancestral structure in human populations. *PLoS Genet* 2:e105
60. Belle E, Benazzo A, Ghirotto S, et al (2008) Comparing models on the genealogical relationships among Neanderthal, Cro-Magnon and modern Europeans by serial coalescent simulations. *Heredity* 102:218–25
61. Forhan G, Martiel JL, Blum MGB (2008) A deterministic model of admixture and genetic introgression: the case of Neanderthal and Cro-Magnon. *Math Biosci* 216:71–6
62. Trinkaus E (1995) Neanderthal mortality patterns. *J Archaeol Sci* 22:121–42
63. Trinkaus E (2007) Activité, stress et survie chez les Néanderthaliens. In: Vandermeersch B, Maureille B (eds) Les Néanderthaliens : biologie et cultures. Comité des travaux historiques et scientifiques, documents préhistoriques, Paris, pp 131–7

64. Ogilvie MD, Curran BK, Trinkaus E (1989) The incidence and patterning of dental enamel hypoplasias among the Neanderthals. *Am J Phys Anthropol* 79:25–41
65. Guatelli-Steinberg D, Larsen CS, Hutchinson DL (2004) Prevalence and the duration of linear enamel hypoplasia: a comparative study of Neanderthals and Inuit foragers. *J Hum Evol* 47:65–84
66. Berger TD, Trinkaus E (1995) Patterns of trauma among the Neanderthals. *J Archaeol Sci* 22:841–52
67. Schultz M (2006) Results of the anatomical-palaeopathological investigations on the Neanderthal skeleton from Kleine Feldhofer Grotte (1856) including the new discoveries from 1997/200. In: Schmitz RW (ed) *Neanderthal 1856–2006*. Verlag Philipp von Zabern, Mainz, pp 277–318
68. Franciscus RG (2009) When did the modern human pattern of childbirth arise? New insights from an old Neanderthal pelvis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:9125–6
69. Weaver TD, Hublin JJ (2009) Neanderthal birth canal shape and the evolution of human childbirth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:8151–6
70. Hodgson JA, Disotell TR (2008) No evidence of a Neanderthal contribution to modern human diversity. *Genome Biol* 9:206
71. Wall JD, Kim SK (2007) Inconsistencies in Neanderthal genomic DNA sequences. *PLoS Genet* 10:1862–6
72. Evans PD, Mekel-Bobrov N, Vallender EJ (2006) Evidence that the adaptive allele of the brain size gene *microcephalin* introgressed into *Homo sapiens* from an archaic *Homo* lineage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:18178–83
73. Hardy J, Pittman A, Myers A, et al (2005) Evidence suggesting that *Homo neanderthalensis* contributed the H2 MAPT haplotype to *Homo sapiens*. *Biochem Soc Trans* 33:582–5
74. Hawks J, Cochran G (2006) Dynamics of adaptive introgression from archaic to modern humans. *PaleoAnthropology* 101–15
75. Herrera KJ, Somarelli JA, Lowery RK, et al (2009) To what extent did Neanderthals and modern humans interact? *Biol Rev* 84:245–57
76. Wolpoff MH (2009) How Neanderthals inform human variation. *Am J Phys Anthropol* 139:91–102
77. Hawks J, Cochran G, Harpending HC, et al (2007) A genetic legacy from archaic *Homo*. *Trends Genet* 24:19–23
78. Wall JD, Lohmueller KE, Plagnol V (2009) Detecting ancient admixture and estimating demographic parameters in multiple human populations. *Mol Biol Evol* 26:1823–7
79. Laland KN, Odling-Smee J, Myles S (2010) How culture shaped the human genome: bringing genetics and the human sciences together. *Nat Rev Genet* 11:137–48
80. López Herráez D, Bauchet M, Tang K, et al (2009) Genetic variation and recent positive selection in worldwide human populations: evidence from nearly 1 million SNPs. *PLoS One* 11:e7888
81. Biraben JN (1979) Essai sur l'évolution du nombre des hommes. *Population* 1:13–25
82. Bocquet-Appel JP, Bar-Yosef O (2008) The neolithic demographic transition and its consequences. Springer, Netherlands, 544 p
83. Bocquet-Appel JP (2009) The demographic impact of the agricultural system in Human history. *Curr Anthropol* 50:657–60
84. Bellwood P, Oxenham M (2008) The expansions of farming societies and the role of the neolithic demographic transition. In: Bocquet-Appel JP, Bar-Yosef O (eds) *The neolithic demographic transition and its consequences*. Springer, Dordrecht, pp 13–34
85. Bocquet-Appel JP, Demars PY, Noiret L, et al (2005) Estimates of upper palaeolithic meta-population size in Europe from archaeological data. *J Archaeol Sci* 32:1656–68
86. Bar-Yosef O (1988) The date of the south-west Asian Neanderthal. In: Otte M (ed) *L'Homme de Néanderthal*. ERAUL, Liège, pp 31–8
87. Bar-Yosef O (1995) The lower and middle palaeolithic in the mediterranean levant: chronology, and cultural entities. In: Ullrich H (ed) *Man and environment in the palaeolithic*. ERAUL, Liège, pp 247–63
88. Kozłowski J (2005) Les premières migrations humaines et les premières étapes du peuplement de l'Europe. *Diogenes* 211:9–25
89. Condemi S (2002) Une origine européenne pour les Néanderthaliens du Proche-Orient? L'apport des nouvelles données chronologiques. In: Vandermeersch B (ed) *Échanges et diffusion dans la préhistoire méditerranéenne*. Édition du CTHS, Paris, pp 51–60
90. Wright S (1943) Isolation by distance. *Genetics* 282:114–38
91. Voisin JL (2006) Speciation by distance and temporal overlap: a new approach to understanding Neanderthal evolution. In: Harvati K, Harrison T (eds) *Neanderthals revisited: new approaches and perspectives*. Springer, Dordrecht, pp 299–314
92. Harpending HC, Batzer MA, Gurven M, et al (1998) Genetic traces of ancient demography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:1961–7
93. Chen FC, Li WH (2001) Genomic divergences between humans and other hominoids and the effective population size of the common ancestor of humans and chimpanzees. *Am J Hum Genet* 68:444–56
94. Fabre V, Condemi S, Degioanni A (2009) Genetic evidence of geographical groups among Neanderthals. *Plos One* 44:e5151
95. Barriel V (2005) La paléogénétique. In: Dutour O, Hublin JJ, Vandermeersch B (eds) *Objet et méthodes en paléanthropologie*. CTHS, Paris, pp 363–94
96. Barriel V (2007) L'ADN, Néandertal et *Homo sapiens*. In: Vandermeersch B (ed) *Les Néandertaliens, biologie et cultures*. Éditions du CTHS, documents préhistoriques, Paris, pp 151–59