

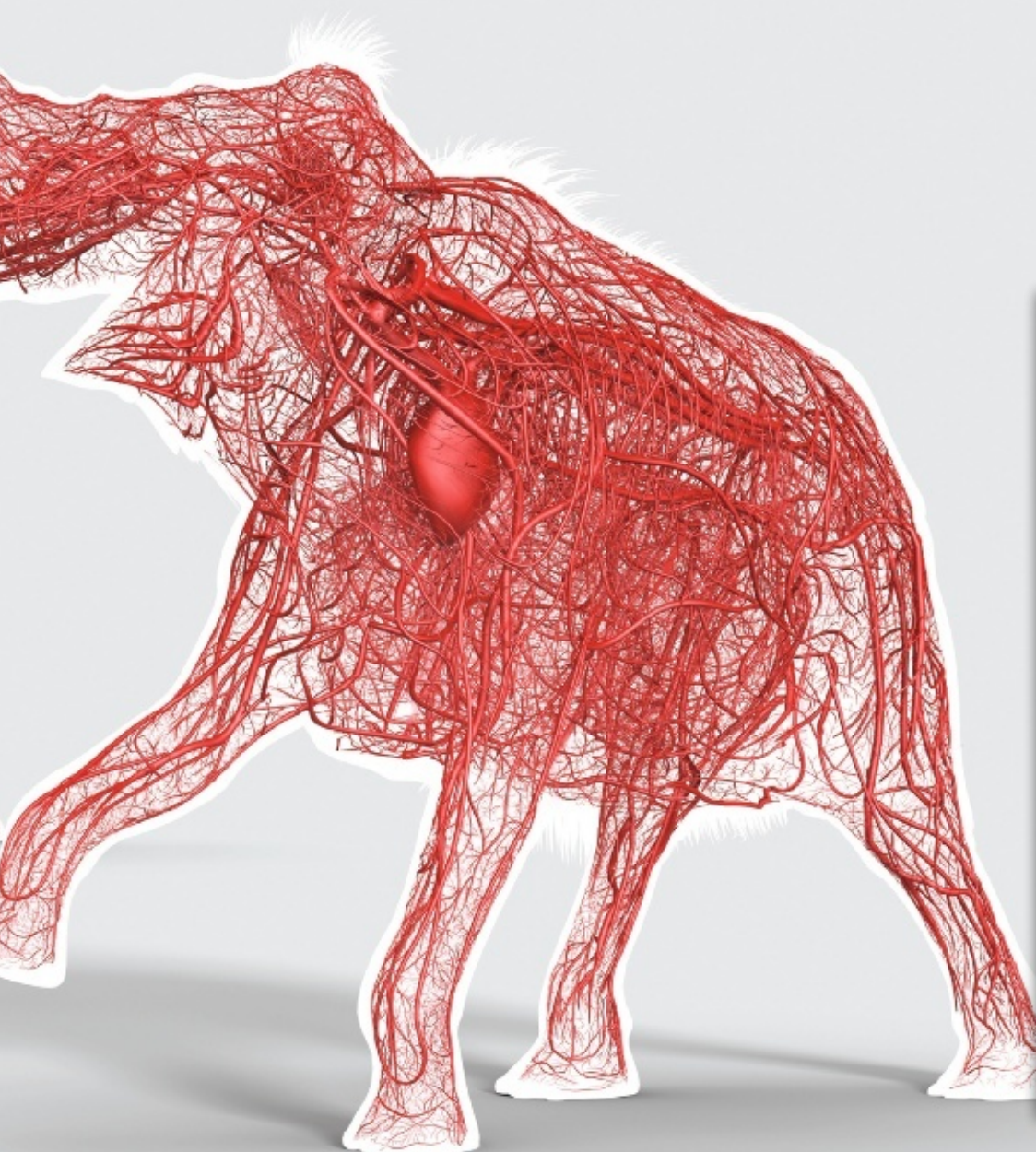
et bien plus accessible que cette entreprise colossale. Son ambition était de découvrir comment ces lointains ancêtres des éléphants d'Asie s'étaient adaptés au climat froid des hautes latitudes où ils vivaient.

Les archives fossiles indiquent que les ancêtres du mammouth laineux sont originaires des plaines africaines subtropicales et n'ont migré en Sibérie qu'il y a un peu moins de deux millions d'années, alors que la Terre venait d'entrer dans une des périodes les plus froides de son histoire : les glaciations du Pléistocène. Comme c'est encore le cas aujourd'hui pour les éléphants d'Afrique, éviter une surchauffe était le plus grand défi physiologique de l'ancêtre du mammouth tant qu'il résidait sur sa terre

d'origine. Mais lorsqu'il a migré vers le Nord et que la planète a commencé à se refroidir, conserver sa chaleur corporelle est devenu primordial.

Tout ce que nous savions, ou presque, sur la biologie des espèces éteintes avait été déduit de l'étude minutieuse des fossiles et autres restes congelés ou momifiés. Les discussions autour de l'adaptation au froid du mammouth se limitaient donc aux caractéristiques physiques observables sur les carcasses mises au jour, telle l'épaisse toison de laine qui les recouvrait. Mais les caractéristiques physiques ne constituent qu'une partie de l'histoire. Un ensemble de processus physiologiques a vraisemblablement aussi joué un rôle essentiel

dans la survie des mammouths au froid. Malheureusement, ces processus ne laissent aucune trace dans les archives fossiles. Notre seul espoir de les étudier était de retrouver des fragments d'ADN dans de telles archives, de reconstituer les gènes du mammouth, et de les introduire dans des cellules vivantes pour qu'elles synthétisent les protéines codées – avec, parmi elles, celles qui jadis ont contrôlé ces processus. En comparant le fonctionnement des protéines d'animaux disparus avec celui des protéines produites par leurs lointains parents toujours en vie, nous pourrions alors décrire les mécanismes moléculaires qui ont permis l'adaptation des mammouths au froid.



L'ESSENTIEL

■ Longtemps, l'étude des espèces animales disparues a reposé sur l'analyse de leurs os et dents fossilisés.

■ Depuis quelques d'années, cependant, grâce aux avancées des biotechnologies, les paléogénéticiens reconstituent les gènes de ces animaux et étudient les protéines qu'ils codent.

■ Ainsi, on comprend mieux, par exemple, quels processus physiologiques ont permis au mammouth de s'adapter au grand froid.

■ Cette nouvelle discipline est nommée la paléophysiologie.

Bryan Christie

Or, si cette technique paraissait plus simple que de ressusciter l'espèce disparue, elle nécessitait de nombreuses manipulations biotechnologiques des plus délicates. Par chance, plusieurs avancées majeures dans l'étude de l'ADN ancien ont rendu l'objectif accessible.

Même dans des circonstances exceptionnelles, l'ADN de spécimens morts depuis longtemps ne subsiste qu'en infimes quantités ; il est de plus fragmenté et endommagé. Les cellules d'un organisme vivant contiennent deux sortes d'ADN : des boucles d'ADN simples localisées dans les organites qui produisent l'énergie de la cellule, les mitochondries, et de l'ADN organisé de façon beaucoup plus complexe dans le noyau de la cellule.

Les premières études sur l'ADN ancien se sont concentrées sur l'ADN mitochondrial, bien plus abondant que l'ADN nucléaire : chaque cellule comporte des centaines de mitochondries, mais un seul noyau. Cependant, l'ADN mitochondrial ne représente qu'une infime partie du matériel génétique contenu dans une cellule. Il ne code qu'une poignée de protéines, toutes utilisées uniquement dans la mitochondrie. L'essentiel du code génétique est contenu dans l'ADN nucléaire.

Au départ, les scientifiques ont pensé qu'il était impossible de retrouver suffisamment d'ADN nucléaire ancien pour l'étudier. Pourtant, en 1999, Alex Greenwood

et ses collègues, actuellement à l'Institut Leibniz pour la recherche zoologique sur la vie sauvage, à Berlin en Allemagne, ont rapporté que, dans des restes issus du pergélisol, de petits fragments d'ADN nucléaire pouvaient subsister pendant des dizaines de milliers d'années en quantité suffisante pour être analysés.

A. Greenwood et son équipe avaient montré qu'il était possible d'obtenir de minuscules séquences d'ADN nucléaire – des fragments contenant moins de 70 nucléotides (les « lettres » du code génétique) – à partir d'organismes aussi anciens que le mammouth laineux. Mais on était encore loin de pouvoir séquencer les centaines ou milliers de nucléotides qui composent un gène complet. De plus, l'approche d'A. Greenwood nécessitait la destruction de grandes quantités d'ADN ancien, obtenu au prix d'efforts considérables.

Un pelage blond codé dans le génome

Or à l'aide d'une technique utilisée en biologie moléculaire pour créer de multiples copies de fragments d'ADN à partir d'organismes existants, la PCR en multiplex, l'un d'entre nous (Michael Hofreiter) a levé l'obstacle majeur à l'étude de la physiologie des animaux disparus. Pour montrer l'intérêt de la méthode, son équipe a assemblé en 2005 le premier génome d'ADN mitochondrial

complet (une séquence de 16 500 nucléotides) à partir d'une espèce datant des glaciations : le mammouth laineux.

Ayant affiné sa technique de séquençage de l'ADN ancien, l'équipe de M. Hofreiter, alors à Leipzig en Allemagne, l'a utilisée pour reconstruire le premier gène nucléaire complet à partir d'une espèce éteinte. Là encore, la source d'ADN était un mammouth – plus précisément le fémur fort bien conservé d'un spécimen vieux de 43 000 ans retrouvé dans une rivière de Sibérie. Les chercheurs ont sélectionné le gène *MC1R* (ce gène code le récepteur de la mélanocortine de type 1), qui intervient dans la coloration des plumes d'oiseaux et des poils de mammifères. L'intérêt de *MC1R* est que sa séquence est courte et que son activité est facile à analyser dans un tube à essai ; les biologistes peuvent ainsi relier les séquences d'ADN à des caractéristiques observables.

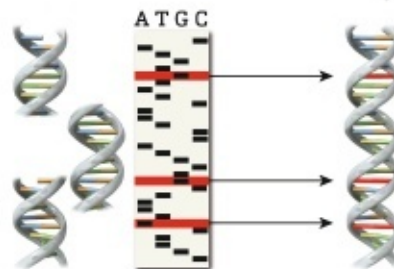
Les poils retrouvés sur les restes de mammouths conservés dans le pergélisol étant tantôt clairs, tantôt foncés, M. Hofreiter et ses collaborateurs ont émis l'hypothèse que ces deux couleurs de pelage étaient dues non pas à leur exposition, durant des dizaines de milliers d'années, à des facteurs chimiques présents dans les sédiments, mais à des fonctionnements différents des gènes. Le séquençage de l'ensemble des 1 236 nucléotides qui composent le gène *MC1R* complet a permis de découvrir deux variants distincts du gène – ou allèles. Le premier

REDONNER VIE AUX MAMMOUTHS

En reconstituant des gènes anciens, les scientifiques recréent les protéines qu'ils codent et observent comment elles se comportent, offrant un éclairage sur la physiologie d'animaux disparus. Ainsi, la reconstitution de l'hémoglobine d'un mammouth laineux, une protéine des globules rouges qui transporte l'oxygène dans le sang, a révélé des adaptations évolutives qui ont facilité le fonctionnement de la protéine – sensible à la température – dans un climat très froid.



① À partir de l'ADN du mammouth, on séquence des fragments de gènes qui codent l'hémoglobine.



② On reconstitue des gènes d'hémoglobine de mammouth fonctionnels en prélevant les gènes intacts correspondants sur un éléphant d'Asie et en altérant leurs séquences en trois endroits pour qu'elles coïncident avec les séquences du mammouth.

allèle diffère du gène correspondant chez l'éléphant d'Afrique par un seul nucléotide, tandis que dans le second apparaissent trois mutations supplémentaires, qui toutes entraînent des substitutions d'acides aminés (les éléments constitutifs des protéines) dans la protéine codée.

Curieusement, deux de ces substitutions s'étaient produites dans des régions de la protéine qui avaient rarement varié au cours de l'évolution. Il était donc impossible d'évaluer – par comparaison avec d'autres mammifères qui auraient présenté les mêmes mutations – si ces substitutions inhabituelles avaient modifié la couleur de la toison des mammoths. L'analyse fonctionnelle des gènes dans des cellules, toutefois, a montré que l'une des trois mutations du second allèle produit une version moins active du gène de pigmentation. À en juger par l'activité des gènes de pigmentation d'autres mammifères, les biologistes en ont conclu que ce variant moins actif contribuait probablement à éclaircir la toison des mammoths qui l'exprimaient.

Par un heureux hasard, Hopi Hoekstra, à l'Université de Californie à San Diego, et ses collègues ont découvert au même moment que le variant du gène *MC1R* de certaines populations de souris des dunes présente la même substitution clé d'acides aminés que celle repérée chez le mammoth dans le second allèle du gène. Mieux, la souris porteuse de ce variant a un pelage

de couleur claire, camouflage naturel qui lui permet de se fondre dans le paysage sablonneux où elle vit.

Pour les mammoths, l'avantage évolutif du poil clair est moins évident : même blond, comment un tel mastodonte aurait-il pu passer inaperçu dans les vastes plaines dénudées de la Sibérie primitive ? Il est possible, cependant, qu'une toison de couleur pâle ait permis à ces animaux d'avoir plus chaud dans cet environnement froid et battu par les vents, comme c'est le cas aujourd'hui pour les oiseaux et les mammifères peu colorés. Certes, le pelage clair est plutôt connu pour réfléchir les rayons du Soleil. Toutefois, il diffuse une partie du rayonnement vers la peau, où il est absorbé sous forme de chaleur. Au contraire, un pelage foncé absorbe le rayonnement en surface, et le vent dissipe rapidement la chaleur qu'il procure.

Des Néandertaliens rous ?

Forte de ce succès, l'équipe de M. Hofreiter s'est intéressée à l'homme de Neandertal, une espèce parente de *Homo sapiens*, qui a vécu en Eurasie et s'est éteint il y a environ 28 000 ans. À partir des restes d'un Néandertalien exhumés à Monti Lessini, en Italie, l'équipe a extrait et amplifié un fragment de 128 nucléotides du gène *MC1R* qui code une substitution d'acides aminés

LES AUTEURS

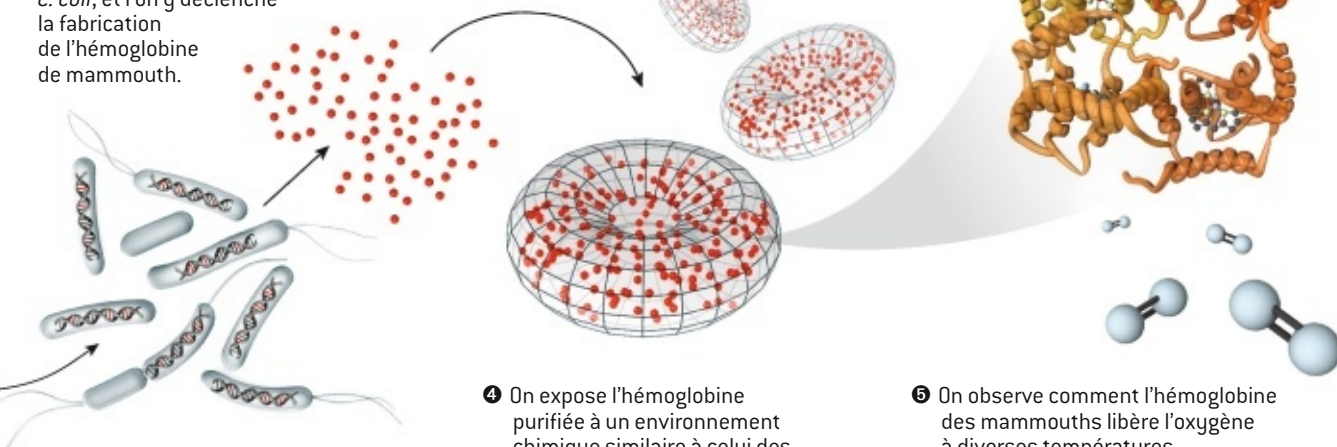


Kevin CAMPBELL est professeur de physiologie à l'Université du Manitoba, au Canada.



Michael HOFREITER est professeur de biologie à l'Université de York, en Angleterre.

③ On insère les gènes obtenus dans la bactérie *E. coli*, et l'on y déclenche la fabrication de l'hémoglobine de mammoth.



④ On expose l'hémoglobine purifiée à un environnement chimique similaire à celui des globules rouges.

⑤ On observe comment l'hémoglobine des mammoths libère l'oxygène à diverses températures.

Emily Cooper