



GENES ET EVOLUTION

Laurent Counillon, Fréjus, le 06 Avril 2012

GENES ET EVOLUTION

- **Quelques points importants :**
 - Evolution, sélection naturelle, sélection génétique
- **Gènes et Génomes :**
 - La molécule d'ADN et le stockage de l'information génétique.
 - Le code génétique et son universalité, conséquences évolutives.
- **Ce que les gènes nous apprennent (et ne nous apprennent pas) sur l'évolution :**
 - Les origines de la Vie
 - La filiation entre les espèces
 - L'évolution de l'espèce humaine

La notion d'évolution des espèces



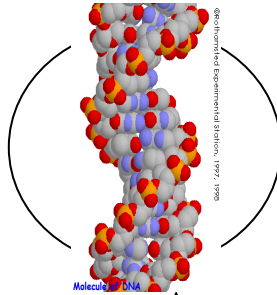
La découverte de fossiles montrant des formes de vie disparues et d'autres présentes depuis des millions d'années avec des ressemblances a conduit à la conclusion que les espèces vivantes n'ont pas toujours été identiques à ce qu'elles sont aujourd'hui

Le mécanisme de l'évolution n'est compris que depuis environ 150 ans



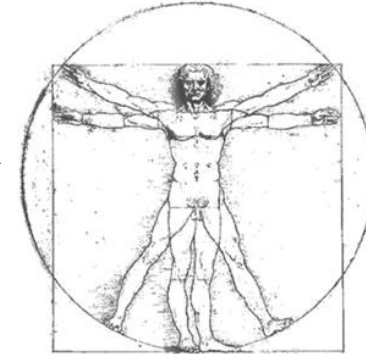
(1865)

Gènes



*Utilisation du Matériel
Génétique*

Individus



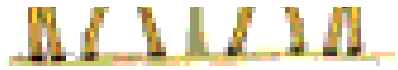
*Reproduction
avec variations*

Les gènes contiennent le plan permettant de fabriquer une machinerie (cellules, tissus, organes...) qui va leur permettre de se répliquer.

Cette machinerie permet l'accomplissement de fonctions biologiques qui résolvent un certain nombre de problèmes dans un environnement donné (se nourrir, se déplacer, se reproduire, résister aux agressions...)

Si le génome permet la construction d'une machinerie efficace dans un environnement donné, celle-ci pourra **survivre et se reproduire** ce qui va assurer le passage des gènes à la génération suivante

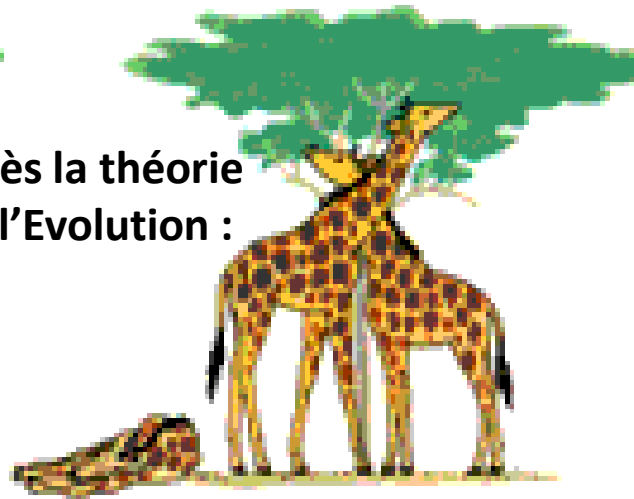
Dans sa version actuelle, la théorie de l'évolution ne met pas l'accent sur les individus mais sur les gènes



Si les feuilles sont trop hautes, l'espèce va s'adapter, c'est à dire que « quelque chose » va faire que l'environnement va produire des modifications génétiques allant vers une optimisation de la taille du cou. L'environnement modifie le génome de façon finaliste



Après la théorie de l'Evolution :



Les variations génétiques **préexistent** dans une population

L'environnement n'induit pas l'apparition de modifications génétiques bénéfiques, il élimine celles qui ne le sont pas.

Véritable date		Date Calendrier	Evènement
12 milliards d'années	JANV	1^{er} janvier à 0 heure	Création de l' Univers
	FEV		
	MARS		
	AVR		
7 Milliards d' années	MAI	1^{er} Mai	Naissance de la voie lactée
	JUIN		
	JUIL		
4,7 m			
4,5 m			
3,8 Mi			
1,7 milliards d' années	NOV	10 Novembre	Divergence procaryotes-eucaryotes
1.3 milliards d' années		20 Novembre	Premières plantes multicellulaires
500 millions d' années	DEC	15 Décembre	Apparition des premiers vertébrés
100 millions d' années		28 Décembre	Plantes à fleurs, mammifères
15 millions d' années		31 Décembre midi	Grands singes
500 000 ans		31 Décembre 23h40	Homo Sapiens
2000 ans		31 Décembre 23h59: 59	Ere actuelle

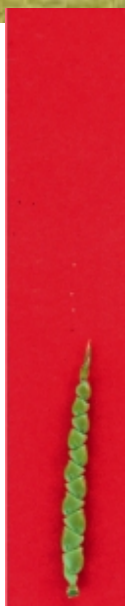
Nous avons du mal à accepter l'idée que des mutations aléatoires puisse aboutir à l'apparition de caractères complexes. C'est très difficile car nous fonctionnant sur une mauvaise base de temps

Notre environnement immédiat n'a pas été façonné par la sélection naturelle



Toutes les espèces que nous utilisons ont été sélectionnées génétiquement et n'existeraient pas dans la nature.

La construction et l'utilisation d'OGMs n'est qu'une extension de cette démarche



Teosinte



Maïs

Ce que nous appelons communément des « races » sont des groupes d'individus de la même espèce qui ont subi une sélection sur quelques caractères visibles



En quelques générations, les individus sélectionnés pour leur « race » vont perdre leurs caractères visibles s'ils se reproduisent sans sélection

Ce qu'on appelle une race est un sous ensemble d'individus différant sur quelques caractères apparents, tous les autres pouvant être égaux. Le maintien de ce qu'on appelle une race nécessite une sélection constante, le plus souvent artificielle

Quelques notions utiles

- Une espèce est l'ensemble des individus qui sont suffisamment proches génétiquement pour se reproduire entre eux et avoir des descendants pouvant à leur tour se reproduire.
- Comme il y a brassage génétique à l'intérieur d'une espèce, les différences entre individus y sont moyennées.
- Sur de grandes échelles de temps comme les conditions changent, les génomes les mieux adaptés ne sont plus les mêmes au sein d'une espèce, et on voit évoluer les espèces.

Carbonifère



Eocène



Quaternaire



Lorsque des individus d'une même espèce se trouvent séparés géographiquement en deux groupes, les génomes vont petit à petit diverger mais ne pourront plus se mélanger. Lorsqu'ils seront devenus suffisamment incompatibles on aura deux espèces différentes

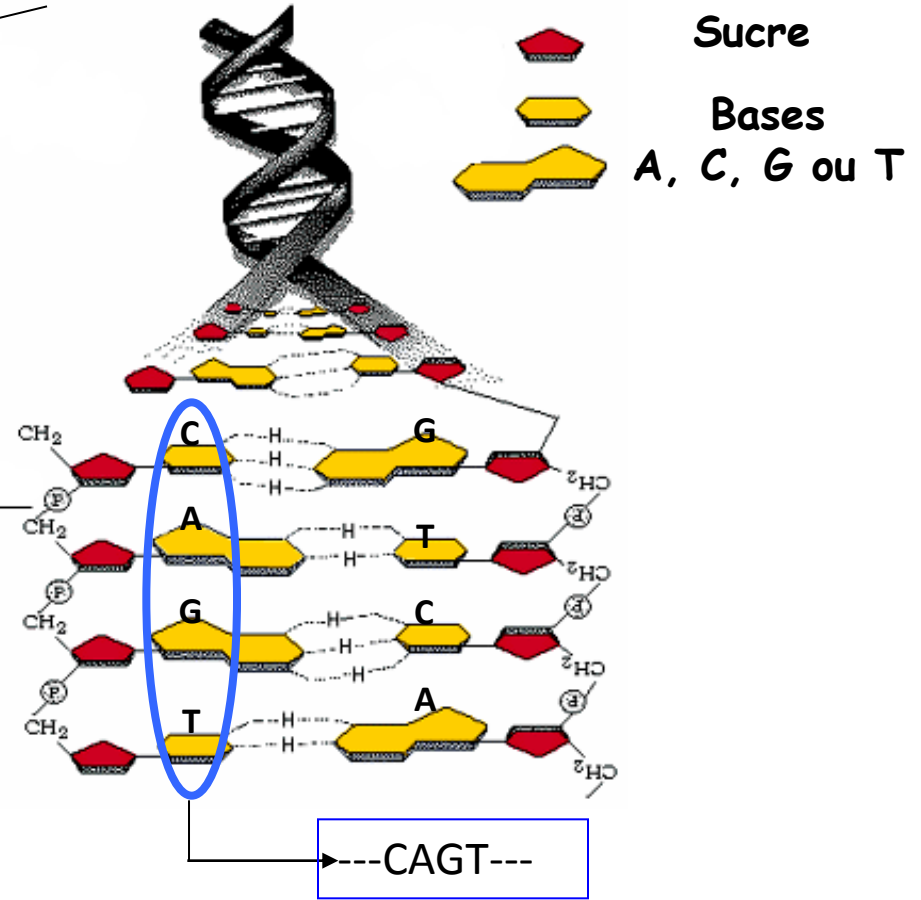
- **A ce stade on commence à avoir une idée globale de l'évolution mais on n'en comprend pas les mécanismes importants**
 - - Quelle est la nature de l'information génétique ?
 - Comment elle est-elle répliquée ?
 - Comment l'information génétique est-elle utilisée pour construire et faire fonctionner les systèmes biologiques ?
 - Peut-on utiliser l'information génétique des différentes espèces pour mieux comprendre leur évolution ?

**Pour aller plus loin il faut regarder en détails la molécule d'ADN.
C'est parfois un peu compliqué, mais ça vaut le coup !**

Comment l'information génétique est elle stockée dans l'ADN ?

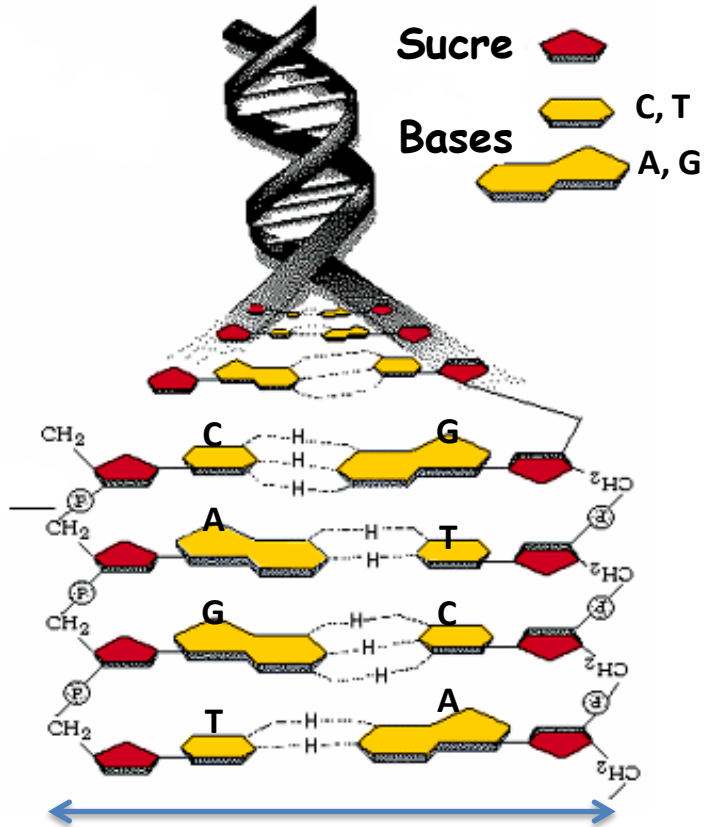


Phosphore

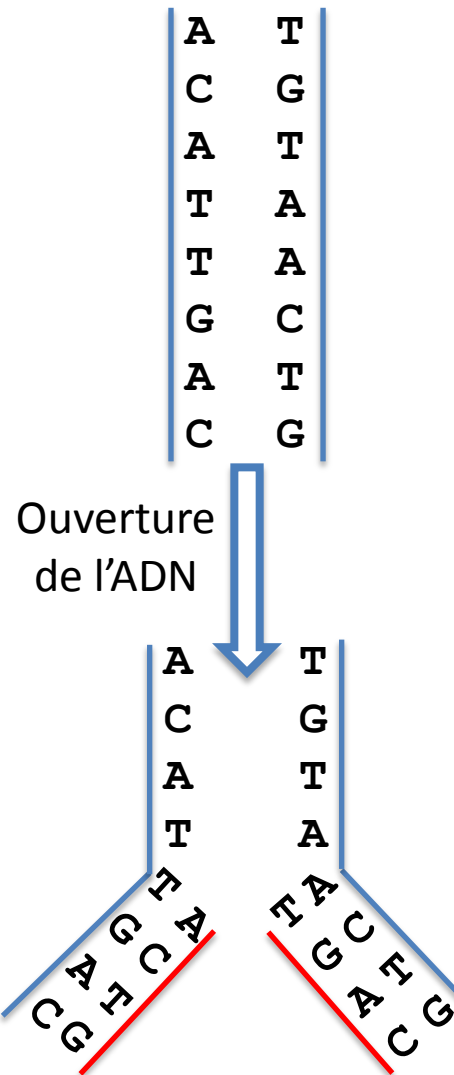


L'information génétique se lit comme un texte sur la molécule d'ADN

La structure en double hélice explique la réplication de l'information génétique

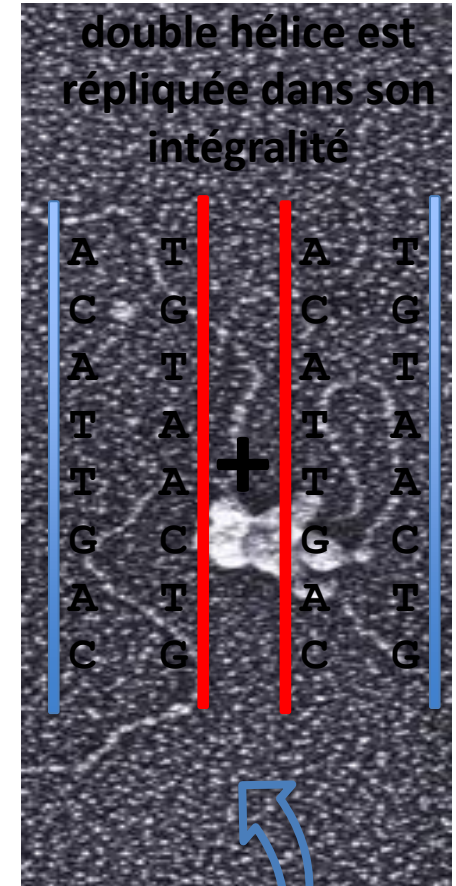


Watson et Crick ont découvert qu'à cause du diamètre constant de l'hélice, seule une petite base peut être positionnée en face d'une grosse base. Pour des raisons un peu compliquées on trouve toujours A en face de T et G en face de C



Appariement des bases + énergie : Nouveau brin

De proche en proche la double hélice est répliquée dans son intégralité



- ctctcatttgggtaaggctcgaggctggctctggaagcagcaccatggttctgcggtctggcatctgtggcc
tctcgagagtaaaccattccagctccgaccgagaccttcgctcgttggtaccaagacgccagaccgtagac
accggagagtccacatcggatcttccttccttactcgtgggtggttgctttgggtggggctgctgcctgttctc
aggagccatggaggtgtagcctagaagggaaggaatgagcaccaccaacgaaaccaccccgacgacg
gacaagagtcctcggtaaccaaggcctttccagtcctgggcatcgactacacacacgtgcgcacccccctt
cgagatctccctctggatccttctgttccggaaaggctcaggaccgtagctgatgtgtgtgcacgcgtggg
ggaagctctagagggagacctaggaagaggcctgcctcatgaagataggtttccatgtgatcccactat
ctcaagcatcgtcccggagagctgctgctgatccggacggagtacttctatccaaaggtaactagggg
tgatagagttcgtagcagggcctctcgacggacgactacaacaagttccgtatcgtgaagctgaccccca
aggaccagttcatcatcgcctatgggggctgagggggccatgttgttcaaggcatagcacttcgactg

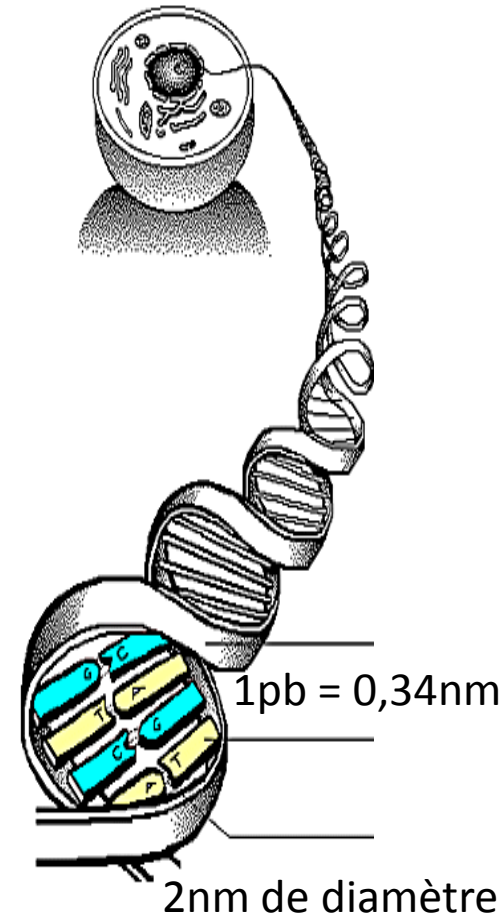
Petit extrait du génome humain (1500 bases)

ccccgtaccgllctaggggagatcggcagaggtggcagaggtacgllcttaggtgggagcctggad
cagatgctgctccggaggcagaaggcccggcagctggagcagaagatcaacaactacctgacggttcg
gaccttggcttacgacgaggcctccgtcttccgggccgtcgacctcgtcttctagttgttgatggactgcca
gccagcccacaagctggactcaccacatgtctcgggcccgcacggctcagaccactggcctatga
gccgaacggtcgggtgttcgacctgagtgggtggtacagagcccgggctagccgagtctgggtgaccg
gatactcggcttggaggacctgcctgtcatcaccatcgaccggcttccccgcagtcacccgagtctgtgg
acctggtgaatgaggacctcctggacggacagtagtggttagctgggcccgaagggggcgtgtgggctcag
acacctggaccacttactcctgctgaagggcaaagtcttagggttgagccgggatcctgcaaagggtggct
gaggaggacgaggacgacgatgggggacgacttcccgtttcagaatcccaactcggccctaggacgtttc
caccgactcctcctgctcctgctgctacccccgtactggccaatcagcctatatataacctgagtctac

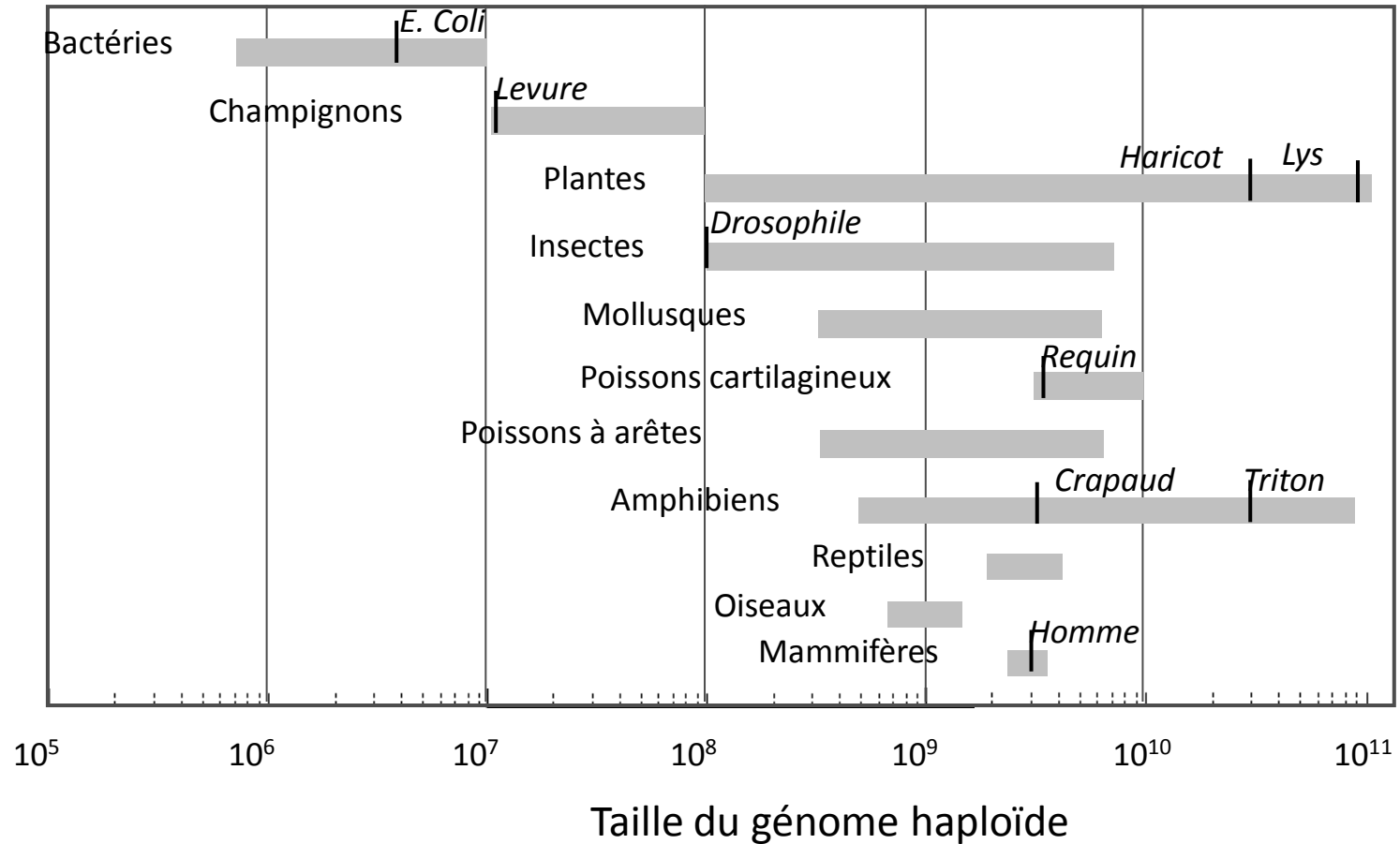
Un génome est une longue séquence d'ADN

Des dimensions astronomiques

- Le Génome humain fait **6 milliards** de paires de bases, soit **4 millions de pages** comme la diapositive précédente.
- Chacune de nos cellules contient l'intégralité de notre génome. Ce génome est stocké dans 23X2 chromosomes. Chaque chromosome est une molécule d'ADN linéaire. A chaque division cellulaire, l'intégralité de ce texte est dupliquée.
- Physiquement, 1 paire de base occupe **0,34 nm** sur la double hélice d'ADN
- Le résultat est que chacune de nos cellules contient **$0,34 \cdot 10^{-9} \times 610^9 = 2\text{m}$** d'ADN !
- Un corps humain contenant **100 000 milliards de cellules**, mis bout à bout tous les fragments d'ADN d'un être humain couvriraient une distance de $2 \text{ m} \times 10^{14}$ soit **200 milliards de km**.



Il y a une corrélation globale entre quantité d'ADN et complexité biologique

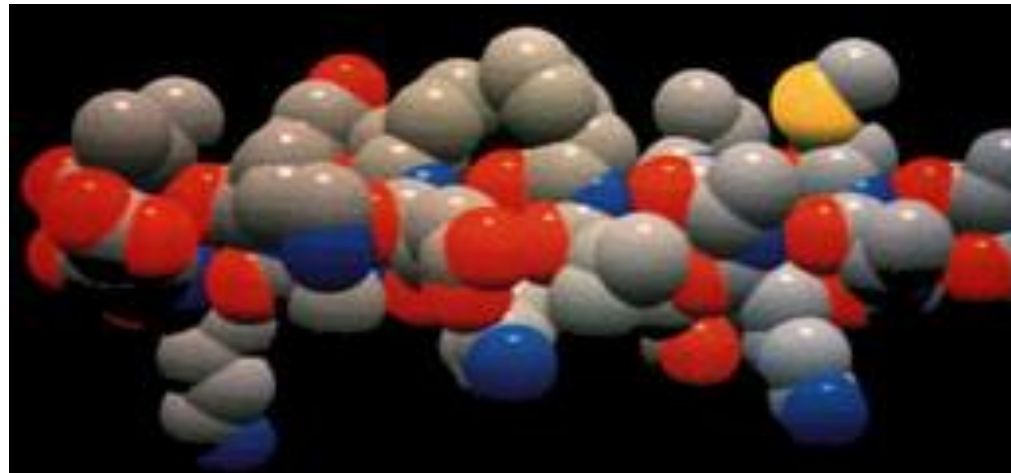
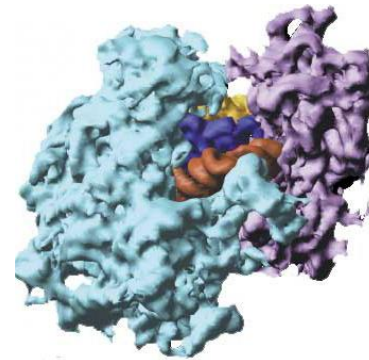
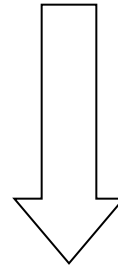


Si l'on regarde en détails il y a de quoi se poser des questions, nous en reparlerons plus tard...

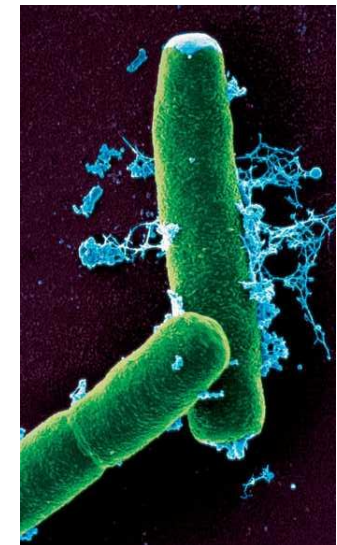
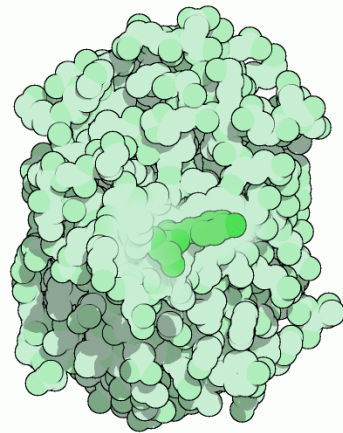
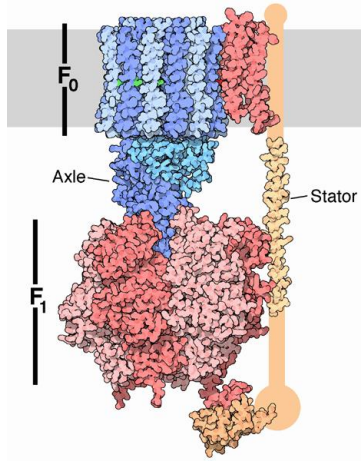
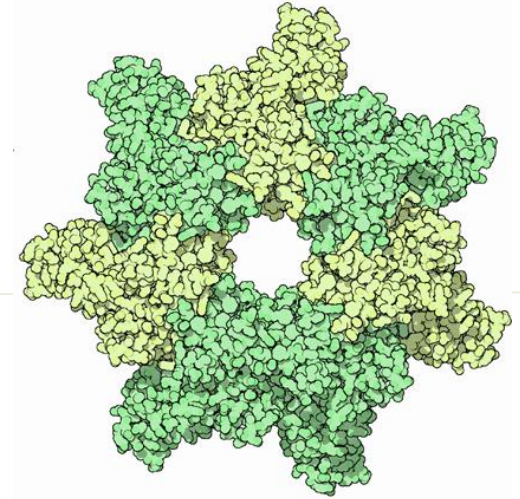
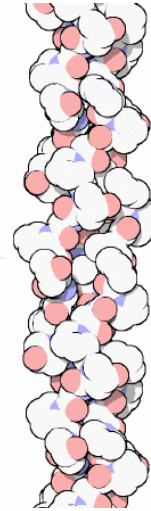
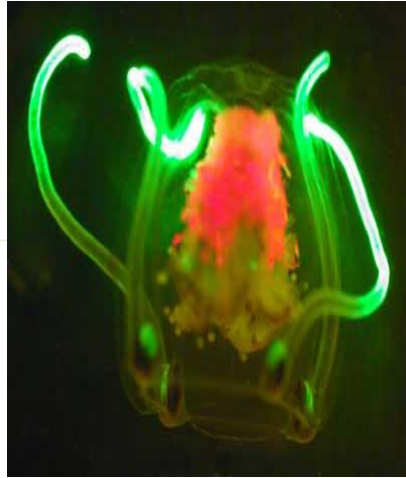
Les gènes contiennent l'information pour fabriquer des protéines

AATAAGGACCTTCGTACTATACGG

Une succession donnée de bases 3 bases sur l'ADN code un acide aminé particulier. Un gène est donc une succession de triplets sur l'ADN qui sera lue par la machinerie cellulaire pour fabriquer une chaîne d'acides aminés, c.a. d. une protéine



Les protéines sont les matériaux intelligents et les nanomachines qui construisent et font fonctionner cellules et tissus



Moteur rotatif

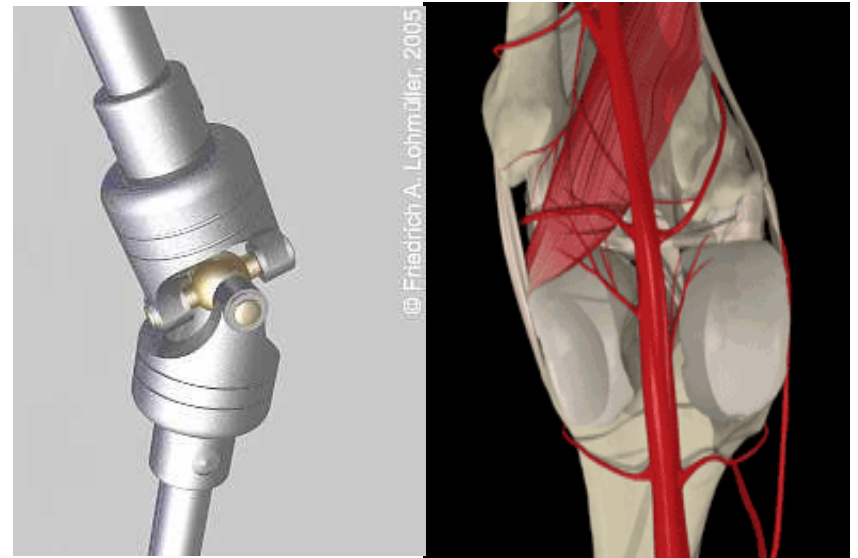
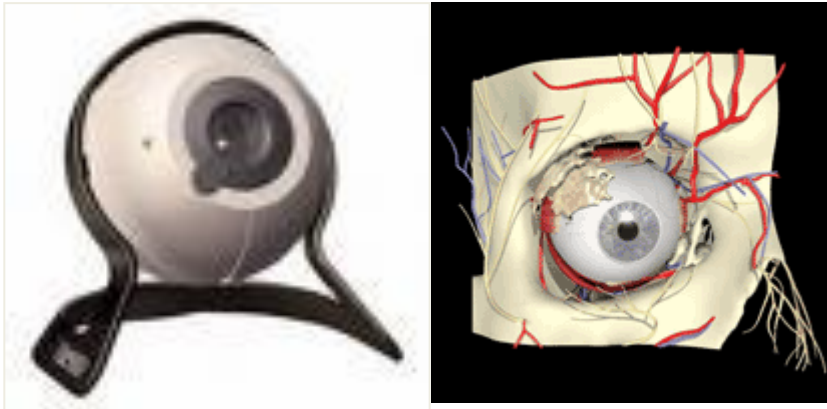
Protéine Fluorescente

Fibre de collagène

**Toxine bactérienne
(Bacillus Anthracis)**

Les cellules fonctionnent grâce à des dizaines de milliers de protéines différentes. Certaines jouent le rôle de matériaux intelligents (pour leur structure) et les autres celui de micromachines travaillant en réseau (pour leurs fonctions)

Les protéines permettent la construction et le fonctionnement des cellules qui sont assemblées en tissus et organes qui, à l'échelle de l'organisme entier, fonctionnent aussi comme des matériaux intelligents (os, cartilage, fourrure...) et/ou comme des machines



La biologie montre que nous sommes une machinerie codée par nos gènes sur plusieurs niveaux de complexité, ce qui est 100% en adéquation avec la théorie de l'évolution

L'ADN se lit de la même façon chez toutes les espèces vivantes

Le même triplet code toujours le même acide-aminé

Par exemple:

TTT code toujours la Phenylalanine

ATG la Méthionine

GAT l'Aspartate

Cela a trois conséquences

		Second Position of Codon				
		T	C	A	G	
F i r s t	T	TTT Phe [F]	TCT Ser [S]	TAT Tyr [Y]	TGT Cys [C]	T
		TTC Phe [F]	TCC Ser [S]	TAC Tyr [Y]	TGC Cys [C]	C
		TTA Leu [L]	TCA Ser [S]	TAA <i>Ter</i> [end]	TGA <i>Ter</i> [end]	A
		TTG Leu [L]	TCG Ser [S]	TAG <i>Ter</i> [end]	TGG Trp [W]	G
P o s i t i o	C	CTT Leu [L]	CCT Pro [P]	CAT His [H]	CGT Arg [R]	T
		CTC Leu [L]	CCC Pro [P]	CAC His [H]	CGC Arg [R]	C
		CTA Leu [L]	CCA Pro [P]	CAA Gln [Q]	CGA Arg [R]	A
		CTG Leu [L]	CCG Pro [P]	CAG Gln [Q]	CGG Arg [R]	G
P o s i t i o	A	ATT Ile [I]	ACT Thr [T]	AAT Asn [N]	AGT Ser [S]	T
		ATC Ile [I]	ACC Thr [T]	AAC Asn [N]	AGC Ser [S]	C
		ATA Ile [I]	ACA Thr [T]	AAA Lys [K]	AGA Arg [R]	A
		ATG Met [M]	ACG Thr [T]	AAG Lys [K]	AGG Arg [R]	G

Lorsqu'on lit une séquence d'ADN on connaît automatiquement la composition de la protéine correspondante. On peut donc lier l'information (ADN) à la fonction (les protéines)


Ce code génétique est **Universel**, ce qui signifie que tous les êtres vivants sur terre sont apparentés et **ont le même ancêtre commun**

Cette découverte permet de déchiffrer la filiation entre les espèces actuelles

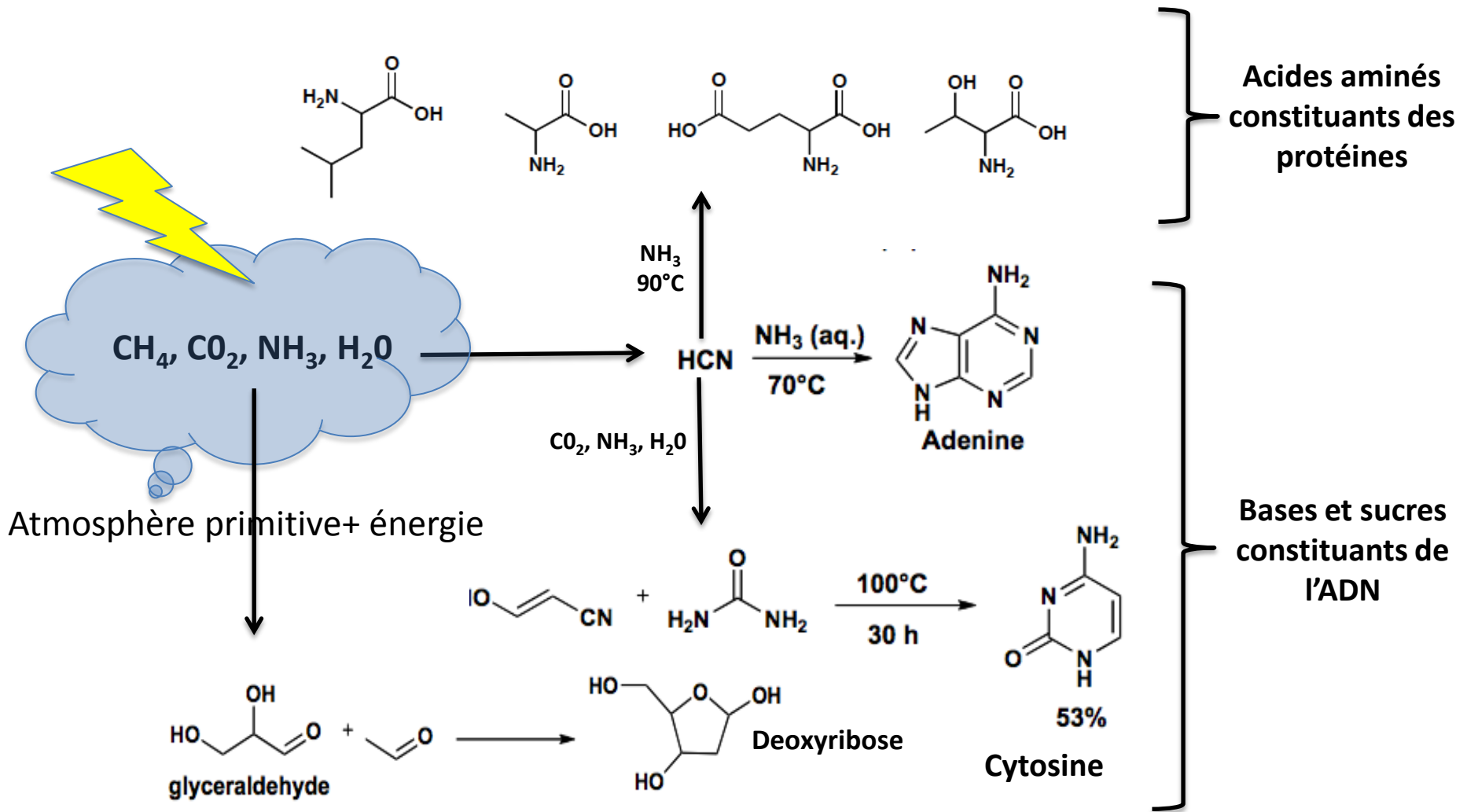
Elle pose par contre une question très épineuse sur les origines de la vie

L'ORIGINE DE LA VIE

Le problème de l'ancêtre commun



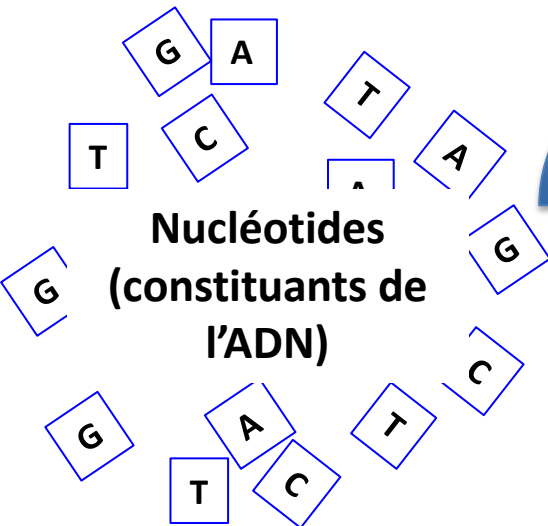
Une chimie simple permet de comprendre l'origine des molécules biologiques



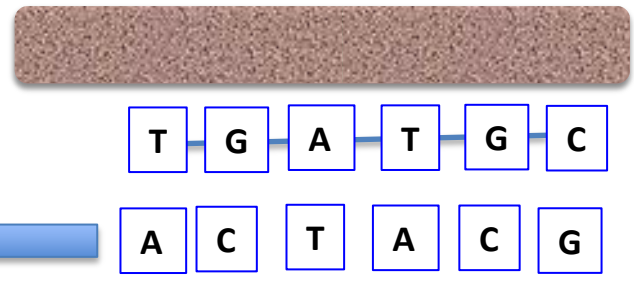
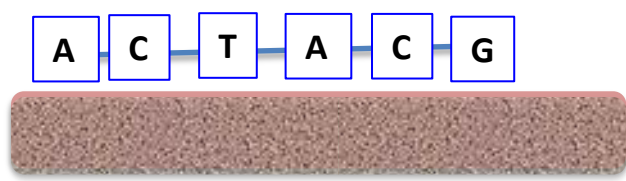
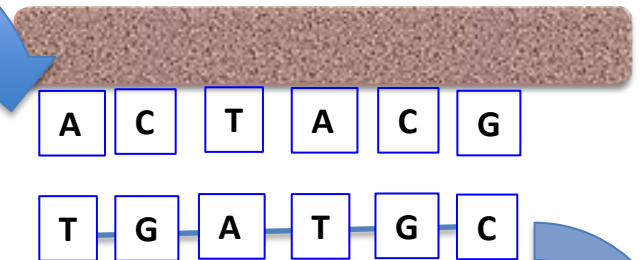
Des réactions chimiques se produisant spontanément peuvent donner toutes les molécules de la vie dans une atmosphère primitive ou sur des astéroïdes ou comètes

Des molécules complexes capables de s'autorépliquer apparaissent facilement de façon spontanée à partir des composants précédents

Fixation de nucléotides sur une surface solide



Argiles, cavités des roches volcaniques



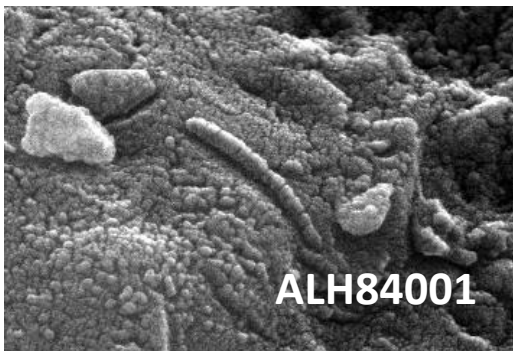
Comme la quantité de molécules de nucléotides est limitée, il y aura nécessairement compétition entre plusieurs molécules autorépliquatrices

Les êtres vivants actuels seraient les descendants de ces complexes moléculaires qui dès le départ sont des répliqueurs soumis à la sélection naturelle

Ce scénario fonctionne bien mais ne permet pas facilement de comprendre comment on se retrouve actuellement avec un seul ancêtre commun pour tous les êtres vivants.

- Plusieurs hypothèses (faute de mieux) actuellement :

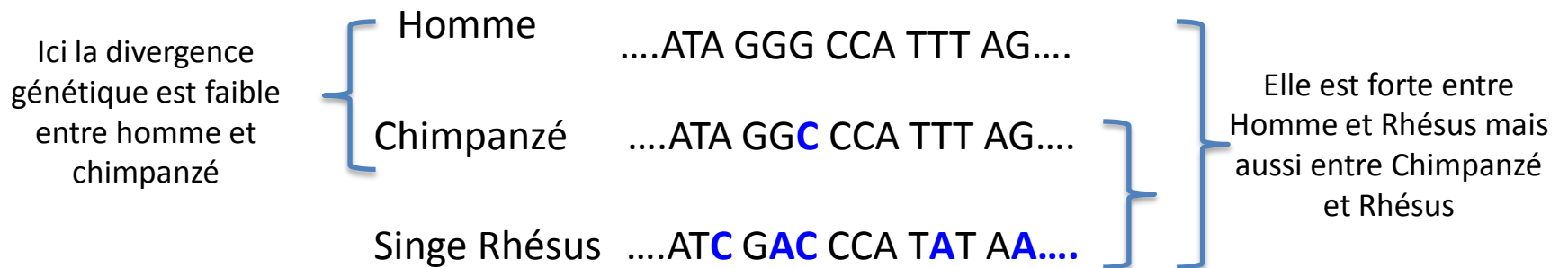
- L'ancêtre commun à toute la vie était bien plus performant que tous les autres systèmes et les a éliminés
- Un événement catastrophique a tué tous les répliqueurs initiaux sauf un qui a ensuite recolonisé toute la planète
- Ce scénario s'est déroulé sur une autre planète et un fragment de météorite extraterrestre ne contenant qu'un type de répliqueur est tombée sur la terre. Celui-ci a ensuite colonisé celle-ci avant que d'autres systèmes n'aient eu le temps d'apparaître



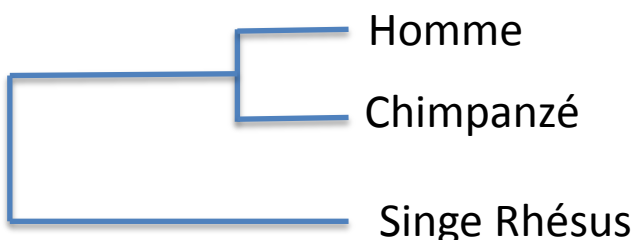
Seule la troisième hypothèse est expérimentalement testable, et explique pourquoi des efforts importants sont investis pour trouver des traces de vie extraterrestre, notamment sur des roches martiennes

**COMMENT LES COMPARAISONS DE
SEQUENCES d'ADN NOUS RENSEIGNENT
SUR LA FILIATION ENTRE LES ESPECES**

Les mutations s'accumulent au cours des générations dans l'ADN. **Plus deux séquences d'ADN sont différentes, plus les organismes qui les portent sont ils éloignés génétiquement** et plus les espèces auxquelles ils appartiennent auront divergé il y a longtemps à partir du même ancêtre (c'est à dire sont devenues incapables de moyenner leur information génétique).

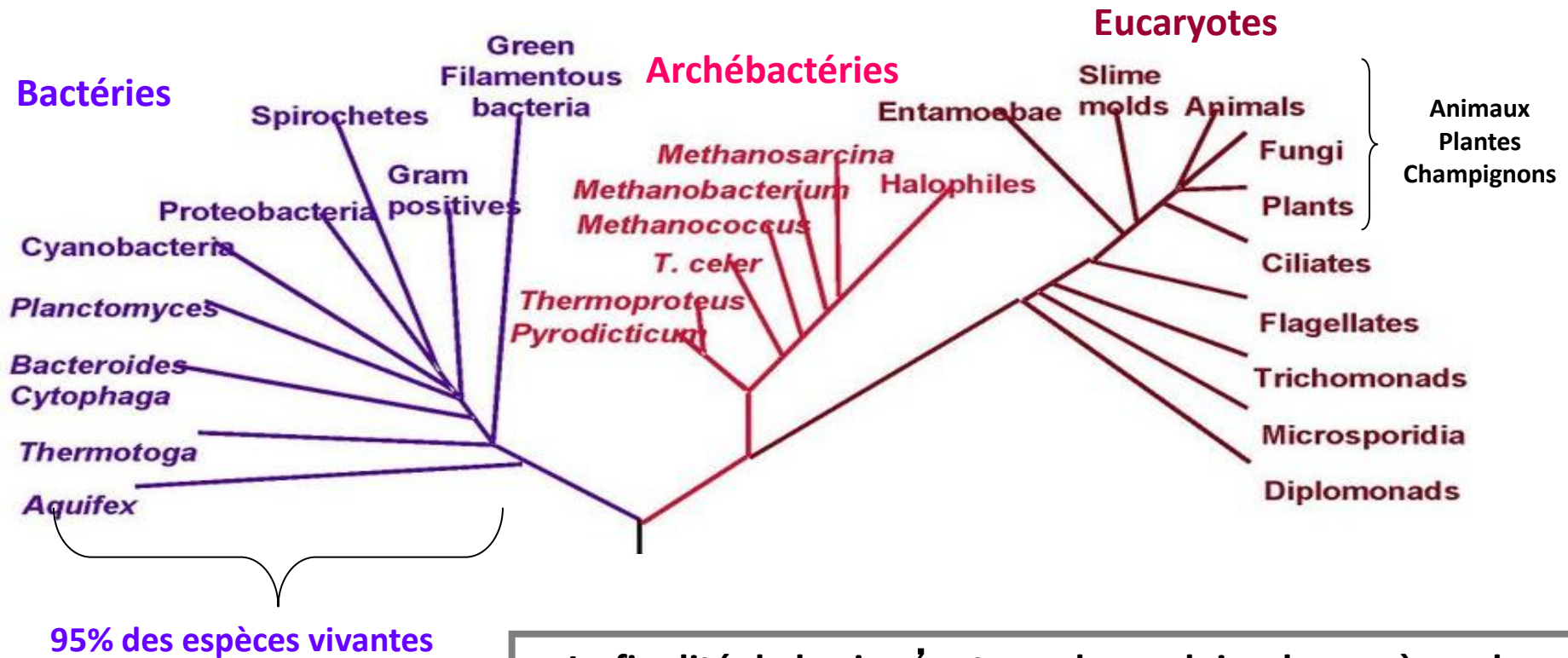


Cela signifie que homme et chimpanzé ont divergé depuis moins longtemps dans l'évolution que le Singe Rhésus avec leur ancêtre commun



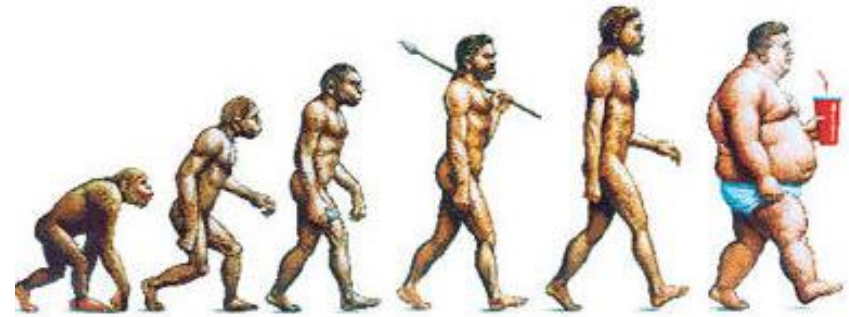
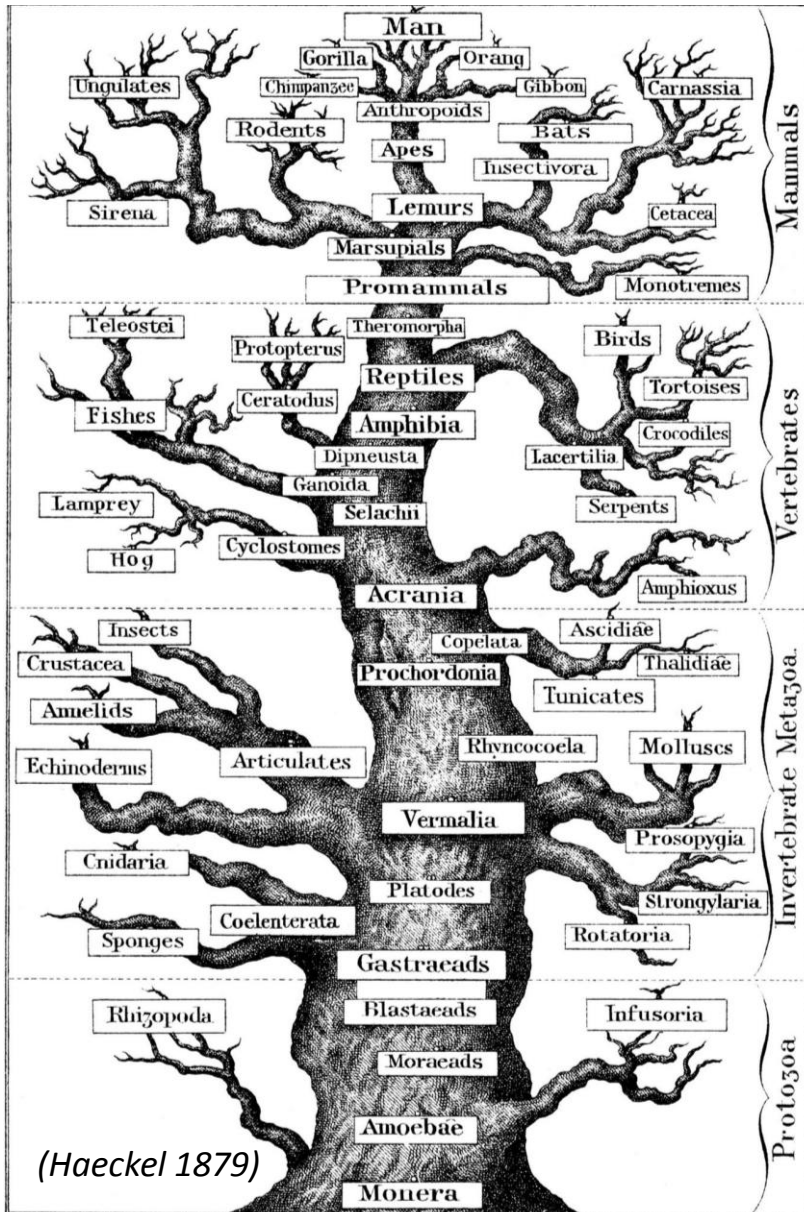
De proche en proche, les grands programmes de séquençage des génomes des différentes espèces arrivent à établir une filiation extrêmement précise entre toutes les espèces connues actuellement

L'analyse des séquences montre que la très grande majorité des espèces est unicellulaire



La finalité de la vie n'est pas de produire des espèces de plus en plus complexes. Génomes simples et complexes apparaissent aléatoirement et sont sélectionnés ensuite. Les systèmes les plus simples sont les grands gagnants de la sélection naturelle

L'idée que l'homme est au sommet de l'évolution est fausse, nous sommes une des rares espèces complexes pour lesquelles cela a (pour le moment) bien marché



Que nous apprend l'analyse de notre génome sur l'évolution humaine ?



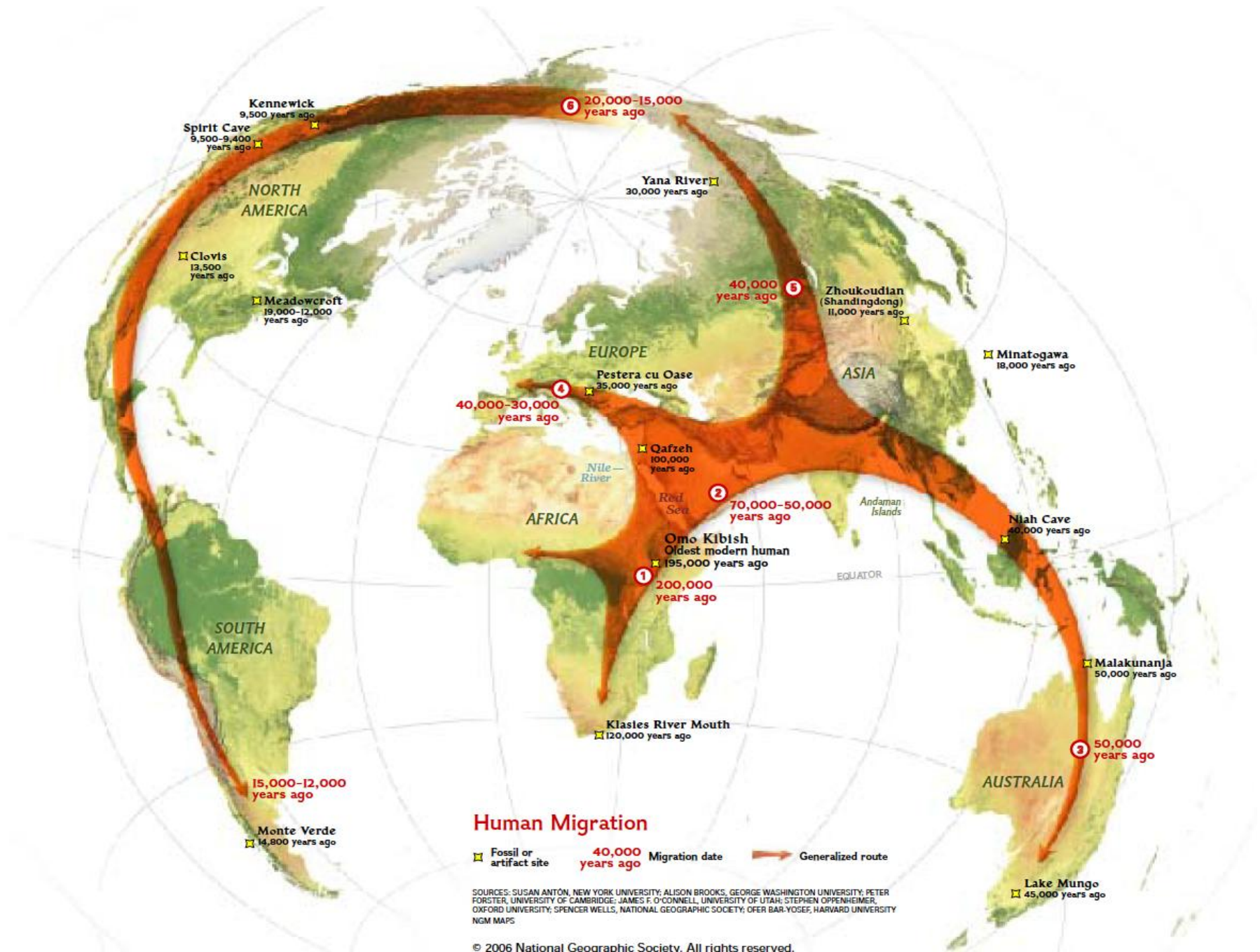
- **La séquence complète du génome humain** a été terminée **en Avril 2003** après **13 années de travail** de nombreux groupes dans le monde et un coût global d' environ **3 Milliards de Dollars**.
- Les machines de séquençage ont tellement progressé qu'il est maintenant possible de faire la séquence **d'un génome humain complet en une journée pour quelques milliers d'Euros**. Aucune technologie (informatique y compris) n'a progressé à ce point ces 20 dernières années.

Les scientifiques ont ensuite commencé le **séquençage systématique des différents humains** identifiés communément comme appartenant à différentes « races » (couleur de la peau, taille, forme du visage, morphologie...)

Entre deux êtres **humains non apparentés** (Amérique, Europe, Asie, Australie) , la différence est d'environ **1 base** (1 lettre dans la séquence) **sur 1000**. Nous sommes donc à **99,9% génétiquement identiques**.

Le seul continent où l'on trouve des groupes humains présentant une diversité (un peu) supérieure est l'Afrique





Kennewick
9,500 years ago

Spirit Cave
9,500-9,400 years ago

Clovis
13,500 years ago

Meadowcroft
19,000-12,000 years ago

⑥ 20,000-15,000 years ago

Yana River
30,000 years ago

⑤ 40,000 years ago

Zhoukoudian (Shandong)
11,000 years ago

Minatogawa
18,000 years ago

④ 40,000-30,000 years ago

Pestera cu Oase
35,000 years ago

Nile-River

Qafzeh
100,000 years ago

② 70,000-50,000 years ago

Omo Kibish
Oldest modern human
195,000 years ago

① 200,000 years ago

Niah Cave
40,000 years ago

SOUTH AMERICA

15,000-12,000 years ago

Monte Verde
14,800 years ago

AFRICA

Klasies River Mouth
120,000 years ago

Andaman Islands

EQUATOR

ASIA

Malakunanja
50,000 years ago

③ 50,000 years ago

AUSTRALIA

Lake Mungo
45,000 years ago

Nos différences d'aspect sont dues à des modifications qui touchent très peu de gènes



Plusieurs dizaines de gènes contrôlent la taille et la corpulence.

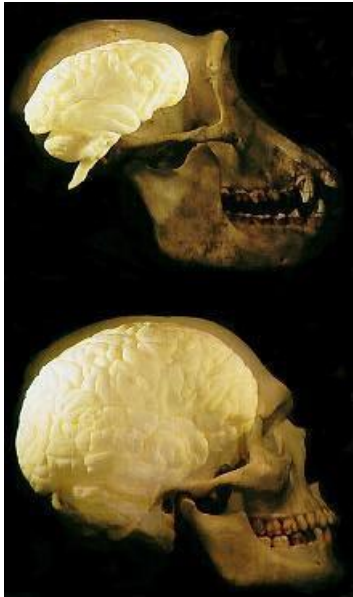
6 gènes contrôlent la couleur de la peau.

*Si l'on se fie uniquement à l'aspect extérieur, deux blancs, l'un grand et mince et l'autre petit et enveloppé ont génétiquement plus de différences qu'un noir et un blanc de même morphologie. **La couleur de peau n'est pas un indicateur de divergence génétique.***

- **Un trait donné est donc lié à quelques allèles et peut donc devenir prépondérant en quelques générations dans une petite population si la situation s'y prête.**
 - *La faible pigmentation chez habitants des pays peu ensoleillés a été sélectionnée très rapidement car elle permet de recevoir suffisamment d'UV pour fabriquer de la vitamine D et éviter le rachitisme.*
 - *On a découvert récemment avec une fréquence élevée des allèles mutés qui donnent une **résistance à certaines maladies infectieuses**. Il s'agit de maladies qui se propagent dans les groupes humains pratiquant l'agriculture et l'élevage. Avoir ces allèles à l'état homozygote provoque parfois des maladies génétiques (mucoviscidose-cholera, anémie falciforme-malaria).*
 - *Les yeux bridés que l'on trouve dans les populations asiatiques et chez les indiens d'Amérique seraient dues à la préférence (mode) pour les yeux en amande dans le petit sous-groupe humain qui a essaimé pour peupler l'Asie et ensuite l'Amérique.*

De très petites modifications génétiques nous différencient des autres primates

Notre génome est identique à 98% avec celui du chimpanzé



Chimpanzé



Orang Outan



Homo Sapiens



Des résultats récents de séquençage de différents primates indiquent que nous aurions perdu des séquences qui pourraient contrôler l'acquisition d'une morphologie de primate adulte, notamment pour la boîte crânienne

*(Human Specific Loss of regulatory DNA and the evolution of human specific traits
Nature Mars 2011)*

Notre ADN est très grand par rapport au nombre de gènes qu'il contient

Les premières estimations ont donné le nombre de gènes humains à 100 000 puis à 30 000.

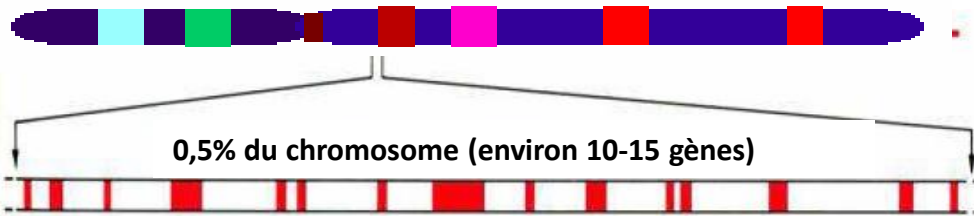
Depuis la fin du séquençage du génome humain on arrive à un total **de 22 000 gènes**. Ce nombre est globalement **identique** pour les **vertébrés**, les **plantes à fleur** et **supérieur de 9000 gènes** à celui des insectes.

Cela remet en question l'idée que nous avons de notre propre complexité : finalement il suffit des plans pour un peu plus de **20 000 pièces** pour faire un être humain.



S'il y a aussi peu de gènes, pourquoi tout cet ADN ?

Le paradoxe de la taille de notre génome

Chromosome (environ 100 MB, 3000 gènes)

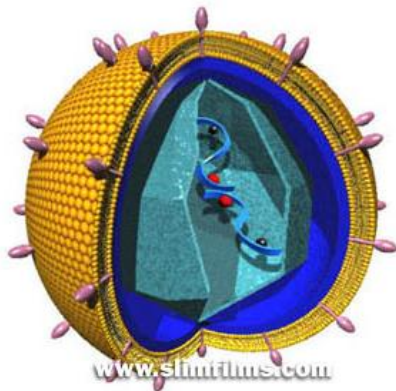


0,5% du chromosome (environ 10-15 gènes)

-  Gène
-  Régions non-codantes
Contenant une très grande proportion de séquences répétées un grand nombre de fois. (Environ 50 % de tout l'ADN)

Notre génome (comme celui de nombreuses espèces) est envahi à environ 50% par des séquences d'ADN parasite qui se font reproduire à chaque génération. Ces séquences n'étant pas situées dans nos gènes, elle sont silencieuses pour nous.

Séquence voisine de certaines séquences trouvées chez les rétrovirus



Barbara McClintock a découvert ces éléments chez le Maïs dans les années 1940 et a eu le prix Nobel en 1983. Ces éléments ont été découverts dans les années 90 dans le génome humain. Ils représentent une des illustrations les plus éclatantes de la théorie de l'évolution

Quelques éléments de réflexion pour finir

- **L'évolution des espèces est actuellement de mieux en mieux comprise car nous disposons pour cela**
 - D'une compréhension générale grâce au mécanisme de la sélection naturelle
- De toutes nouvelles possibilités d'analyser la filiation entre les espèces par comparaison des séquences d'ADN et analyses génétiques
 - **Cela permet de se débarrasser d'idées fausses telles que**
 - Le mécanisme de la sélection naturelle est controversé
 - L'espèce humaine est d'une nature différente des autres espèces présentes sur terre
 - L'homme descend des singes actuels
 - L'homme est le sommet d'une évolution qui graduellement conduit jusqu'à la perfection.
 - Ce que nous appelons des races recouvre des différences génétiques significatives
- **Il reste heureusement de nombreuses questions intéressantes pour lesquelles nous n'avons pas de réponse actuellement**, notamment celle de l'origine de la vie et de l'unicité de l'ancêtre commun révélée par l'universalité du code génétique.

Merci de votre attention

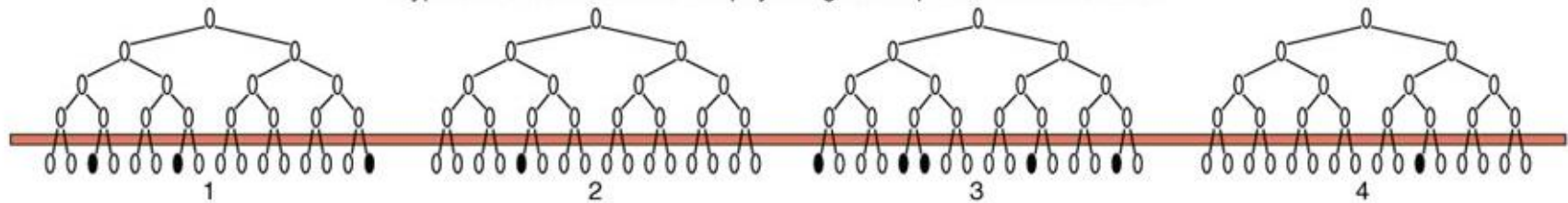
Are Neanderthals part of modern human ancestry?

Neanderthals inhabited Europe and parts of western Asia starting about 230,000 years ago. They cohabited with modern humans for thousands of years before becoming extinct about 29,000 years ago. Since 1999, several DNA samples have been extracted from Neanderthal fossils and sequenced, allowing scientists to compare large sections of the Neanderthal genome with that of modern humans. This is possible because DNA fragments can survive for 50,000 to 100,000 years. Neanderthal DNA sequences were found to be about 99.5% similar to the modern human genome, indicating that modern humans and Neanderthals had a common ancestor about 700,000 years ago. The genetic difference between Neanderthals and modern humans, however, was on average about three times greater than the genetic difference between any two modern humans. Studies of the mtDNA of nearly 80,000 people found no traces of mutations known to be common in Neanderthal mtDNA. These differences indicate no significant interbreeding between Neanderthals and modern humans after the two species diverged.

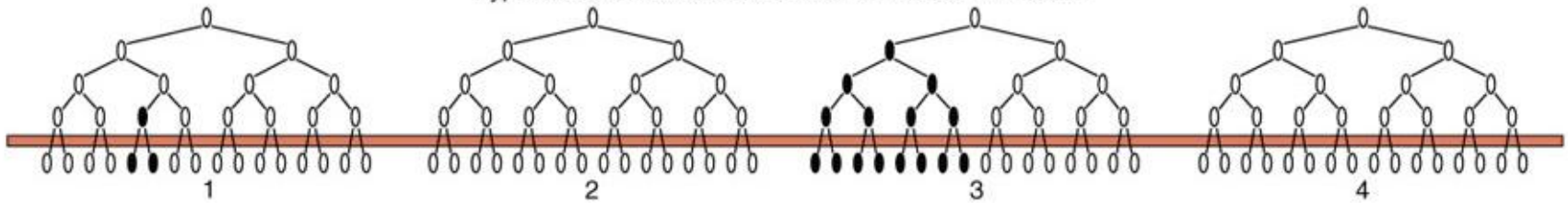
La première preuve expérimentale de la théorie de l'évolution : l'expérience de Luria et Delbrück (1943)

(a) Two hypotheses for the origin of bactericide resistance

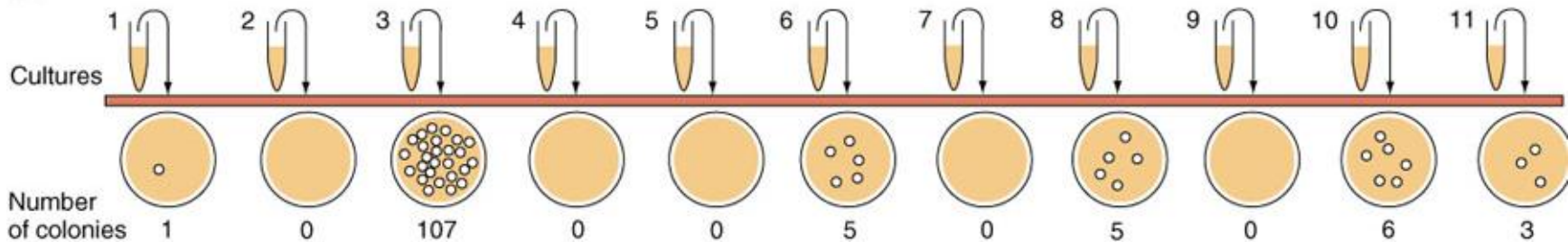
Hypothesis 1: Resistance is a physiological response to a bactericide



Hypothesis 2: Resistance arises from random mutation



(b) Fluctuation test results

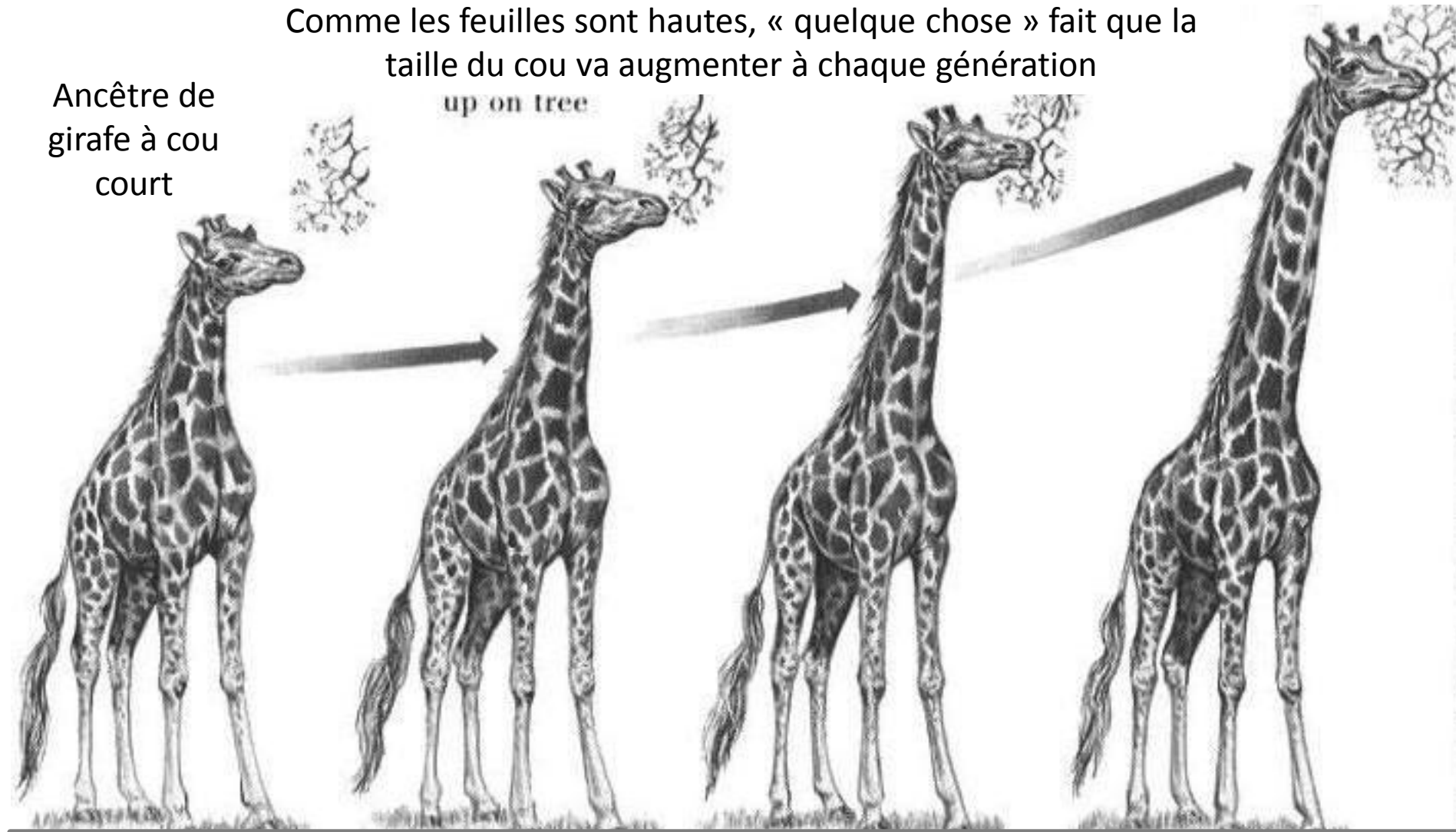


Deux idées fausses sur l'évolution

Comme les feuilles sont hautes, « quelque chose » fait que la taille du cou va augmenter à chaque génération

Ancêtre de girafe à cou court

up on tree



L'erreur courante est de penser que les gènes qui dictent la taille du cou évoluent à cause de la hauteur des feuilles.

La comparaison des crânes de primates actuels et fossiles et un anthropocentrisme évident on amené à l'idée que l'évolution va vers des formes de plus en plus complexes, dont nous sommes les sommet



- (A) *Pan troglodytes*, chimpanzé, moderne
- (B) *Australopithecus africanus*, STS 5, 2.6 My
- (C) *Australopithecus africanus*, STS 71, 2.5 My
- (D) *Homo habilis*, KNM-ER 1813, 1.9 My
- (G) *Homo erectus*, Dmanisi cranium D2700, 1.75 My
- (J) *Homo sapiens neanderthalensis*, La Ferrassie 1, 70,000 y
- (N) *Homo sapiens sapiens*, moderne

