

## A LA RECHERCHE DU GÈNE PERDU

Le « perdu » est le résultat d'une délétion ou d'un accident chromosomique responsable d'une manifestation phénotypique ne portant le plus souvent que sur l'expression d'une seule enzyme non indispensable à la survie de l'espèce. Une fois la carence acquise, la loi de l'irréversibilité s'applique dans toute sa rigueur. L'individu et ses descendants resteront dans l'incapacité de retrouver le gène perdu.

Trois solutions sont alors possibles suivant le gène concerné :

v Dans un premier cas, la perte de ce caractère ne concerne qu'une chaîne enzymatique terminale et permet la reproduction des individus, donc la survie de l'espèce.

v Dans le deuxième cas, un autre système enzymatique « prend la relève » du système défaillant et assure un fonctionnement cellulaire différent mais suffisant.

v Dans le troisième cas, la substance indispensable à la vie doit être apportée par l'alimentation.

### = La goutte

Les bases puriques (adénosine et guanosine) issues de la dégradation de l'ATP et du GMP subissent dans l'organisme une double oxydation qui les transforme en xanthine, puis en acide urique. L'acide urique, produit terminal de cette réaction, est éliminé dans les urines. Chez l'homme toute augmentation de la concentration plasmatique (augmentation de synthèse ou diminution de l'élimination) et surtout articulaire de cette substance, aboutit à la goutte, maladie excessivement douloureuse bien connue des populations depuis des milliers d'années \*.

La crise de goutte reflète le caractère peu soluble de l'acide urique qui cristallise avec beaucoup de facilité dans les articulations du gros orteil, des doigts et des genoux. Cette pathologie stigmatise la disparition d'un codon dont nous disposions à un moment de notre évolution.

L'enzyme perdue, l'uricase ou urate oxydase (*que l'on sait aujourd'hui synthétiser de manière artificielle et qui est utilisée dans les traitements de l'hyperuricémie*) réalisait la dégradation complète de l'acide urique en gaz carbonique et en eau. Cette enzyme, qui existe chez les oiseaux actuels, les reptiles et la grande majorité des mammifères, correspond à une inversion de deux bases dans la séquence d'ADN. Connue chez l'homme mais aussi chez les Pongidés Pan, Pongo et Gorilla, cette mutation récente concerne le codon 33. D'un point

de vue sélectif cette carence enzymatique se situe en fin de chaîne et ne joue donc qu'un rôle de « confort », sans que sa disparition n'influe d'une manière ou d'une autre sur la capacité des individus à se reproduire. La perte du génome correspondant, s'il handicape les « gros mangeurs et buveurs », tels qu'aimait à les décrire notre confrère Rabelais, n'a sans aucun doute jamais constitué un caractère sélectif pour l'espèce.

*\* Les sujets gouteux ont fait l'objet de nombreuses descriptions en littérature ou en peinture. Les premières descriptions remontent au moyen empire égyptien. Une des œuvres les plus célèbres (dans le milieu médical) représente Louis XVIII, le Roi podagre, la jambe allongée, le pied posé sur un tabouret. Il n'existait à cette époque aucun moyen véritablement efficace de diminuer significativement la concentration plasmatique d'acide urique. La pharmacopée de l'époque se limitait à des tisanes de queues de cerises connues pour leur caractère diurétique et à une diète sévère.*

### **= L'intolérance au gluten**

Le gluten est une protéine de poids moléculaire élevé que l'on trouve en quantité importante dans les céréales. L'ingestion de cette protéine chez des individus présentant une maladie cœliaque (ou sprue) provoque un véritable état de toxémie. Un des mécanismes possibles serait l'absence d'une peptidase spécifique de la muqueuse intestinale destinée à hydrolyser ce « gros » peptide en acides aminés ou dipeptides. Sur le plan génétique, il pourrait s'agir d'une atteinte autosomique dominante de pénétrance incomplète dont les manifestations seraient plus importantes chez les femmes. Le traitement de ce déficit enzymatique consiste à proposer aux patients atteints un régime sans gluten. Dans ces conditions, les signes cliniques régressent et le sujet peut reprendre une vie normale. En l'absence de traitement et en cas de forte pénétrance, le sujet décède lors des premiers mois de la vie au moment de l'introduction du régime à base de bouillies.

Ce type de pathologie est intéressant sur le plan de l'évolution à un double titre :

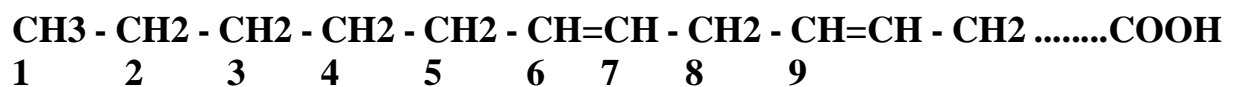
v D'une part, du fait de la pénétrance variable, certains des sujets porteurs peuvent atteindre l'âge de la reproduction et transmettre le caractère (perte d'une enzyme), sélectionnant d'une certaine façon les sujets les moins touchés.

v D'autre part, il faut noter que ce trouble n'a véritablement pu s'exprimer que relativement tardivement au moment où les céréales ont fait leur apparition dans la culture des sapiens. Les régimes frugivore, lacté et carné ne provoquent en effet aucun trouble.

La perte de cette enzyme peut être ainsi rapportée à un phénomène très ancien, mais neutre dans son phénotype dès l'instant où le régime alimentaire n'apporte pratiquement pas de gluten. Dans ces conditions les individus touchés ne furent sans doute pas soumis à une sélection particulière en rapport avec leur mutation, au point de compromettre la survie du groupe.

### = Les acides gras indispensables

Contrairement aux plantes et aux poissons, dont nous descendons pourtant, n'en déplaise à Voltaire, les mammifères sont dans l'incapacité de synthétiser des acides gras polyinsaturés au-delà du carbone n° 6 en partant du CH<sub>3</sub>.



#### *Acide gras poly-insaturés en 6 et en 9*

Cette incapacité nous oblige à trouver dans la nature les acides gras poly-insaturés dont nous avons absolument besoin pour notre métabolisme. L'acide linoléique et les acides gras issus de cette série (notamment l'acide arachidonique qui présentent 4 doubles liaisons) sont donc considérés comme indispensables. La perte du génome nous permettant de créer une liaison en 6 (ou en 3), nous mets donc dans la nécessité absolue de trouver dans notre alimentation ces substances. Sans attendre la pêche, technique relativement tardive, les premiers préhumains, comme les Australopithèques, pouvaient trouver l'acide linoléique dans les noix et les graines oléagineuses présentes en abondance dans leur milieu. Au fur et à mesure des déplacements vers le septentrion les acides linoléique et arachidonique purent être apportés grâce à la pêche de poissons gras (truites, saumons, maquereaux...), les noix et les noisettes. Outre leur rôle comme élément de structure, les acides gras poly-insaturés interviennent dans les processus de synthèse du cholestérol (on sait que les huiles d'olive, de colza ou de noix diminuent significativement le taux de cholestérol plasmatique), mais aussi comme précurseurs des prostaglandines, des leucotriènes et du thromboxane, produits impliqués dans les régulations hormonales, la coagulation et le processus inflammatoire.

### = Les acides aminés indispensables

Chez l'homme moderne, il existe huit acides aminés indispensables, c'est-à-dire non synthétisés par l'organisme, nécessitant obligatoirement un apport exogène (Leucine, thréonine, lysine, tryptophane, phényl-alanine, valine, méthionine, isoleucine \*). Or, l'étude du métabolisme des autres mammifère (rat, cobaye...)

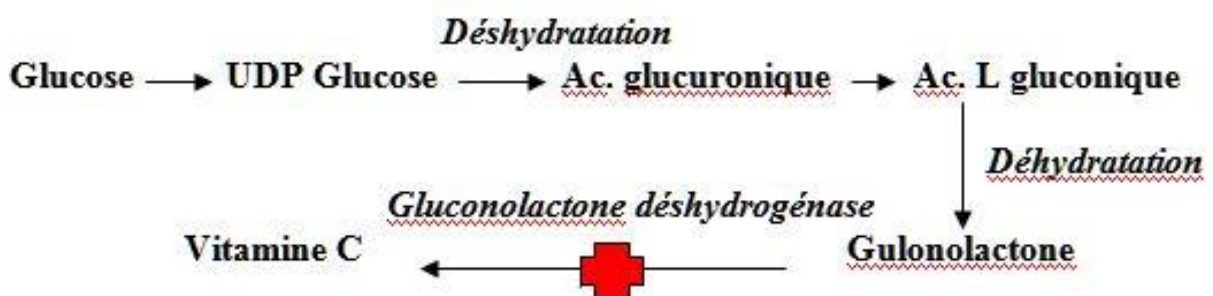
montre que certains de ces acides aminés (thréonine chez le rat) pouvaient être synthétisés par nos ancêtres et ne constituaient donc en rien une entrave à la croissance et au développement de l'individu.

Ainsi la thréonine peut-elle, chez de très nombreux mammifères, être synthétisée à partir de l'acide aspartique. Un cas semblable peut être mis en évidence pour la phényl-alanine. Acides aminés considérés comme non indispensables, l'histidine et l'arginine peuvent être synthétisées chez l'homme mais en quantité nettement insuffisante ce qui oblige souvent à une complémentation. La médecine moderne, au même titre que l'haltérophile dans sa salle de musculation, dispose maintenant de produits savamment dosés en acides aminés, équilibrés, ajustés en fonction des besoins et dont la composition varie en fonction des indications. Si ces « pertes » de gènes codant pour les enzymes concernés ne constituent pas dans les régions où l'alimentation est abondante en produits lactés et/ou carnés et en œufs (on utilise aujourd'hui le blanc d'œuf comme référence pour l'équilibre alimentaire des acides aminés) un facteur limitant, elles entraînent dans d'autres régions moins favorisées des carences graves susceptibles de provoquer la mort ou de diminuer la fertilité des individus. Dans ce cas, la perte enzymatique ne joue donc un rôle sélectif qu'en fonction des contraintes alimentaires de la niche écologique concernée.

*\* Pour mémoriser cette liste quelque peu rébarbative les étudiants en médecine utilisent la phrase suivante tirée comme on pourra le constater de la légende arthurienne « Le (Leu) très (Thr) lyrique (Lys) Tristan (Tryp) fait (Phé) vachement (Val) marcher (Mét) Iseut (Iso leuc) ».*

### = L'acide ascorbique

L'acide ascorbique, ou vitamine C est synthétisé par la grande majorité des mammifères à l'exception de l'homme, des primates et du cobaye. Cette synthèse est réalisée à partir de l'UDP-glucose. Ce métabolite est transformé en acide glucuronique par déshydrogénation, puis en acide L gulonique qui donne du L gulonolactone par déshydratation.



L'enzyme qui permet la déshydrogénation de ce substrat en acide ascorbique n'existait vraisemblablement plus chez les ancêtres des primates, c'est-à-dire il y a 70 millions d'années (Crétacé supérieur). La perte du codon permettant de synthétiser de la gulonolactone déshydrogénase n'a certainement pas constitué un facteur sélectif primordial puisque les primates se sont diversifiés et développés de façon excessivement rapide à partir du milieu du Paléocène (60 millions d'années) pour donner trois sous-ordres (les prosimiens, simiens et hominiens). Cependant cette incapacité à fabriquer la vitamine C a obligé nos ancêtres à trouver dans leur alimentation la quantité nécessaire d'acide ascorbique afin d'éviter la carence dont l'expression clinique est le scorbut.

## **CONCLUSION**

Le « perdu », au même titre que l'inné et l'acquis joue donc un rôle essentiel dans les capacités d'une espèce à poursuivre son évolution. Si les exemples exposés dans ce travail concernent principalement des enzymes, c'est en raison du rôle clé que jouent ces structures protéiques dans le bon fonctionnement de notre métabolisme. Cependant le processus aboutissant à la perte d'une enzyme peut également s'appliquer à d'autres systèmes physiologique ou anatomique (la grande inconstance de certains muscles comme le plantaire grêle, présent chez environ la moitié des individus, montre bien que ces phénomènes concernent également d'autres systèmes).