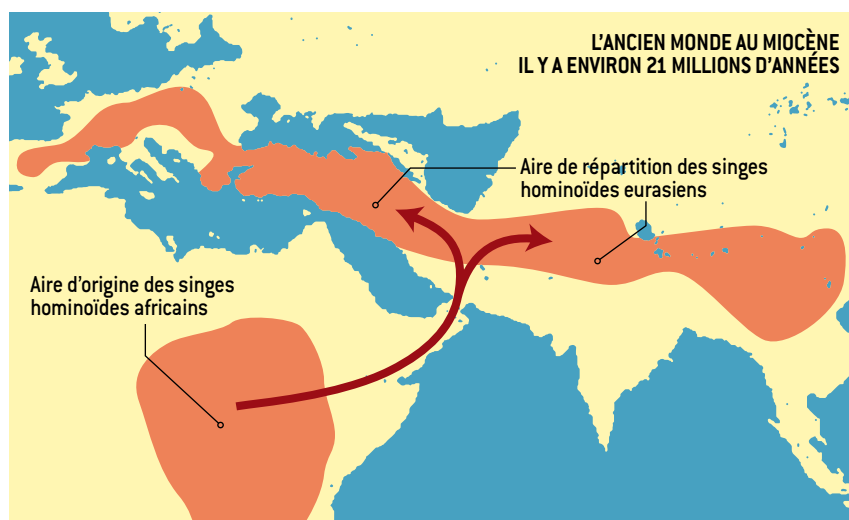




AU DÉBUT DU MIOCÈNE, il y a quelque 23 millions d'années, l'Afrique est insulaire, mais les forces tectoniques sont sur le point de la raccorder à l'Eurasie. De nombreuses espèces africaines migrent alors vers le nord, dont plusieurs espèces de grands singes hominoïdes. Une douzaine de millions d'années plus tard, certains de leurs descendants, qui se sont adaptés à un climat de plus en plus froid et sec en acquérant une meilleure capacité à stocker les graisses, migreront vers l'Afrique, où naîtra le genre humain.

de la faim en hiver. À Pasalar, Peter Andrews et Jay Kelley, aujourd'hui à l'université d'État de l'Arizona, ont découvert des fossiles de jeunes *Kenyapithecus kizili* dont les incisives présentent des striations révélatrices de périodes intermittentes de stress alimentaire ou de famine. D'autres paléontologues ont décrit ces mêmes striations dentaires sur *Dryopithecus*, un hominoïde qui, il y a entre 12 et 9 millions d'années, vivait dans le bassin de Vallès-Penedès en Espagne. Il s'est alors mis à faire de plus en plus froid, de sorte qu'il y a environ 7 millions d'années, les derniers grands singes eurasiatiques ont disparu.

Le gène d'épargne serait celui de l'uricase

C'est ce qu'il semblait du moins. Depuis, les indices fossiles nous suggèrent d'une part que certains grands singes européens auraient migré vers l'Asie, où ils sont devenus les ancêtres des gibbons et des orangs-outangs, et d'autre part que d'autres seraient retournés en Afrique, où ils auraient évolué pour donner les grands singes africains, puis les hominidés, puis les humains. *Kenyapithecus kizili* était peut-être une espèce de grand singe européen qui a migré d'Eurasie en Afrique. Ses dents et ses mâchoires sont en effet similaires à celles de *Kenyapithecus wickeri*, un grand singe qui a vécu en Afrique 2 millions d'années après *Kenyapithecus kizili*.

Les indices d'un grand refroidissement climatique en Europe il y a quelque 15 millions d'années et les constatations que l'on peut faire en génétique humaine nous ont conduits à relancer l'idée du gène

d'épargne. Nous proposons de l'identifier au gène qui, chez de nombreux animaux, code l'enzyme uricase. Ce gène est en effet muté chez tous les hominidés modernes (gorilles, orangs-outangs, chimpanzés, bonobos et humains), ce qui inhibe la synthèse de cette enzyme, aussi nommée urate oxydase. En outre, tous les hominidés ont la même forme mutante du gène, ce qui indique qu'ils l'ont hérité d'un ancêtre commun.

En se fondant sur la théorie de l'horloge moléculaire, c'est-à-dire sur l'idée que les mutations génétiques s'accumulent dans une lignée à un rythme constant, Naoyuki Takahata, du SOKENDAI (Collège doctoral de recherche avancée) à Hayama au Japon, et des collègues, ainsi qu'Eric Gaucher de l'Institut de technologie de Géorgie à Atlanta, ont estimé que cet ancêtre commun à tous les hominidés aurait vécu il y a entre 17 et 13 millions d'années – c'est-à-dire à l'époque où les grands singes européens luttèrent pour survivre aux famines hivernales.

Par ailleurs, une mutation différente a aussi réduit au silence le gène de l'uricase chez les ancêtres des gibbons, qui vivaient à la même époque, en Europe comme en Asie probablement. Ces constatations laissent penser que l'inactivation de l'uricase a favorisé la survie des anciens grands singes européens au cours des famines. Mais de quelle façon ?

Un élément de réponse provient de recherches sur l'origine de l'hypertension artérielle et des maladies cardiaques. Quelle est la fonction biologique de l'uricase ? Chez la plupart des animaux, cette enzyme catalyse la décomposition de l'acide urique. Cette molécule, de formule brute

$C_5H_4N_4O_3$, est l'un des déchets organiques produits au cours de la métabolisation des aliments, c'est-à-dire de leur conversion en énergie et en nutriments cellulaires. Chez les grands singes, la mutation du gène codant l'uricase aurait modifié l'enzyme de telle façon qu'elle serait devenue non fonctionnelle. La conséquence en est une accumulation d'acide urique dans le sang.

Une mutation qui favorise l'acide urique

Dans les conditions normales de vie, cette accumulation peut devenir pathologique, puisque l'acide urique excédentaire peut précipiter et former des cristaux dans les articulations (ce qui est à l'origine de la goutte) ou dans les reins (ce qui produit des calculs rénaux). Toutefois, comme ceux des autres hominidés, les organismes humains sont normalement capables d'évacuer assez efficacement l'acide urique par les urines, de sorte que la mutation du gène en question n'a pour effet que d'augmenter modérément le taux d'acide urique. De fait, les grands singes africains ont des taux d'acide urique légèrement supérieurs à ceux des autres animaux, tout comme les ethnies ayant conservé leur mode de vie traditionnel, tels les Yanomamis, une population indigène d'Amazonie.

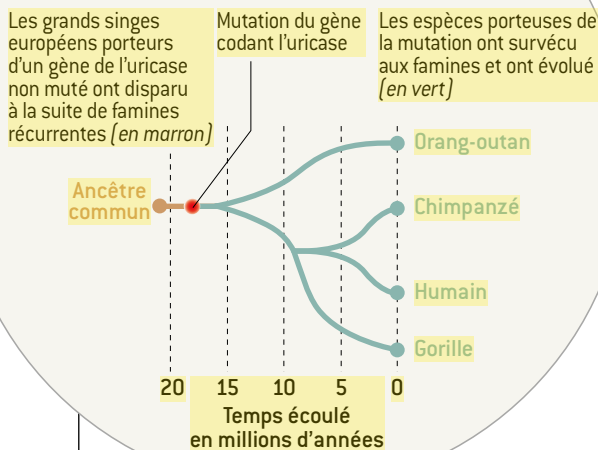
Dans les sociétés où prévalent des régimes alimentaires occidentaux et des habitudes sédentaires, les taux moyens d'acide urique sont en augmentation. Les personnes obèses ou cardiaques présentent aussi des taux sanguins d'acide urique supérieurs à ceux de personnes minces et en bonne santé ; elles ont aussi des taux

LA LOINTAINE MUTATION QUI A SAUVÉ NOS ANCÊTRES HOMINOÏDES

D'après les auteurs, la mutation du gène codant l'enzyme uricase s'est produite il y a des millions d'années chez une espèce ancestrale de grands singes européens. Cette mutation aurait aidé cette espèce à survivre aux famines qui se multipliaient à cause d'un refroidissement climatique, tandis que les autres espèces de grands singes européens s'éteignaient. Les survivants ont fini par quitter l'Europe pour se réfugier en Afrique et en Asie du Sud-Est, où ils ont

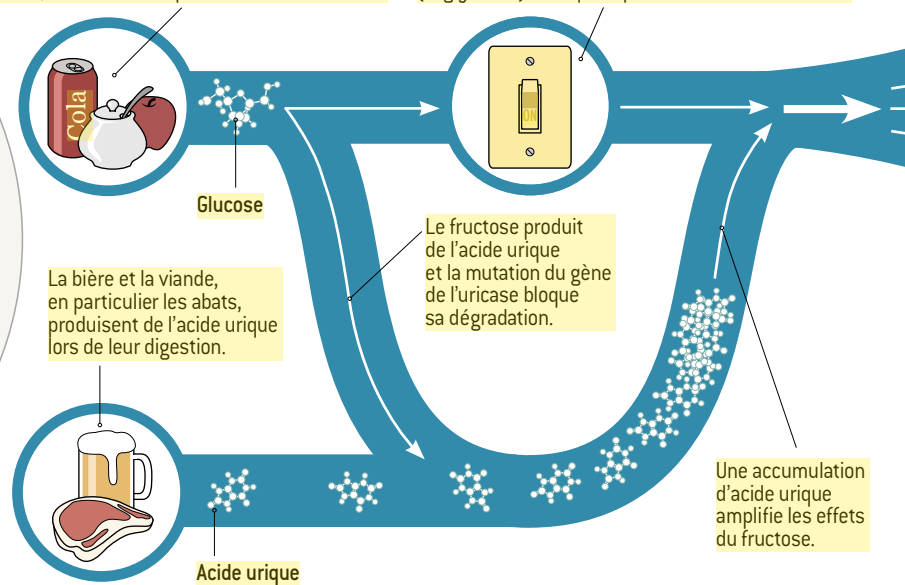
transmis la mutation à leurs descendants, dont les humains font partie. La mutation du gène codant l'uricase a favorisé la survie lors des périodes de famine parce qu'elle amène l'organisme à stocker des calories sous la forme de graisses plutôt que de les brûler tout de suite. Lorsque la nourriture est disponible en abondance, comme aujourd'hui, cette mutation contribuerait à l'obésité et aux maladies qui lui sont associées, tel le diabète de type 2.

Le « gène d'épargne » est apparu chez les grands singes



La consommation de fruits augmente les niveaux de fructose dans le sang et le foie ; les aliments riches en saccharose ou le sirop de maïs, riche en fructose, entraînent des pics de concentration.

Des niveaux élevés de fructose actionnent un mécanisme qui déclenche le stockage des graisses et augmente la concentration de glucose dans le sang (la glycémie) ainsi que la pression artérielle.



sanguins élevés de cholestérol et de triglycérides (graisses).

Afin d'identifier statistiquement lesquelles de ces substances entraînent des pathologies cardiovasculaires, les auteurs de la très influente étude de Framingham (*Framingham Heart Study*), aux États-Unis, ont suivi les mêmes patients pendant des décennies. En 1999, ils rapportaient qu'un niveau élevé d'acide urique ne provoque pas, en soi, de maladie. Selon eux, la responsable serait plutôt l'hypertension artérielle, une pathologie qui, en plus d'augmenter le risque cardiaque, accroîtrait par ailleurs le taux d'acide urique.

Richard Johnson, l'un de nous, était gêné par cette conclusion, car les auteurs de l'étude de Framingham ont omis d'appliquer un principe de base de la méthodologie biologique : ils n'ont pas vérifié leur thèse sur des animaux de laboratoire. Marilda Mazzali, une collaboratrice de Richard Johnson, a comblé cette lacune expérimentale.

L'équipe de ce dernier avait établi il y a quelques années que l'apparition chez le rat de microlésions rénales peut provoquer de l'hypertension artérielle. À l'aide d'une substance bloquant l'uricase, Marilda Mazzali a cherché à savoir si une hausse des niveaux d'acide urique augmente la pression artérielle et nuit à la fonction rénale. Lors d'expériences précédentes, aucune microlésion rénale n'était apparue. Nous nous attendions donc à ce que l'augmentation du taux sanguin d'acide urique n'ait pas d'effet sur les reins, ni sur la tension artérielle.

L'acide urique, facteur d'hypertension

Aussi est-ce avec beaucoup de surprise que nous avons appris que les rats de Marilda Mazzali avaient développé de l'hypertension. L'équipe de Richard Johnson a alors mené toute une série d'études afin de le

vérifier. Les chercheurs ont identifié deux mécanismes qui contribuent à l'hypertension. Ils ont tout d'abord constaté que l'acide urique entraîne rapidement un stress oxydatif, un ensemble de réactions biochimiques provoquant une vasoconstriction des vaisseaux sanguins et, ainsi, une augmentation de la pression artérielle. Une diminution du niveau d'acide urique inverse cet effet.

L'autre mécanisme identifié est le suivant : un excès prolongé d'acide urique entraîne une lésion et inflammation légères, mais durables, des reins. Cela les rend moins aptes à évacuer les sels, ce qui a pour effet d'augmenter la pression artérielle. Cet effet peut être inversé par un régime pauvre en sel, mais pas en diminuant le niveau d'acide urique.

Afin de savoir si l'organisme humain réagit de la même façon à un taux élevé d'acide urique, Richard Johnson et Daniel Feig, un néphrologue pédiatrique travaillant