



Journal des anthropologues
Association française des anthropologues

84 | 2001
Anthropologie et économie

Vers une anthropologie biologique des mécanismes de la régulation génétique et de l'adaptation

Philippe Lefèvre-Witier



Édition électronique

URL : <http://journals.openedition.org/jda/2618>
DOI : 10.4000/jda.2618
ISSN : 2114-2203

Éditeur

Association française des anthropologues

Édition imprimée

Date de publication : 1 janvier 2001
Pagination : 205-216
ISSN : 1156-0428

Référence électronique

Philippe Lefèvre-Witier, « Vers une anthropologie biologique des mécanismes de la régulation génétique et de l'adaptation », *Journal des anthropologues* [En ligne], 84 | 2001, mis en ligne le 01 janvier 2002, consulté le 20 avril 2019. URL : <http://journals.openedition.org/jda/2618> ; DOI : 10.4000/jda.2618

Ce document a été généré automatiquement le 20 avril 2019.

Journal des anthropologues

Vers une anthropologie biologique des mécanismes de la régulation génétique et de l'adaptation*

Philippe Lefèvre-Witier

- 1 Les progrès de la biochimie moléculaire, de la génétique et de l'immunologie depuis trente ans ont considérablement modifié l'approche anthropologique.
- 2 Dès la fin de ma formation en médecine et hématologie, j'ai été « immergé » dans ces avancées biomédicales. Avec émerveillement j'ai appris que le changement d'un acide aminé, par-ci par-là, pouvait transformer une structure protéique et déréguler un métabolisme. En même temps des maîtres comme Jean Moulec, Jean Dausset, Claude Ropartz, Arthur Mourant et des chercheurs acharnés comme Nicolas Kossovitch, mort après près de 20 ans de travaux au Maroc, m'initiaient à la répartition populationnelle de ces mutations génétiques plus ou moins ponctuelles.
- 3 Des polymorphismes examinés depuis, nombreux sont ceux qui semblent échapper à toute sélection naturelle. Quel que soit leur caractère adaptatif, ces « marqueurs » ont abondamment occupé les anthropologues, et d'autres qui le sont moins, et livré un nombre imposant de publications synthétisées dans les « bibles » que sont les ouvrages de Arthur Mourant et de Luigi Lucas Cavalli-Sforza. Nous savons tous que ces travaux représentent un énorme effort de typologie des ensembles humains, venant en relais de la typologie morphologique, mais permettant, grâce à quelques élégances statistiques et informatiques, la production d'une intéressante cartographie géographique et phylogénétique et de passionnantes hypothèses sur le peuplement de notre planète. Des recherches plus sophistiquées ont permis d'évaluer la dynamique des échanges génétiques de génération à génération et de population à population et de mieux apprécier déjà les effets d'un environnement aussi bien socio-culturel que biophysique (Lefèvre-Witier, 1996, par exemple).
- 4 Les recherches en anthropologie biologique ont été constamment liées aux avancées en génétique médicale, de nombreuses pathologies par déficit métabolique révélant le polymorphisme des facteurs génétiques en cause. Ces travaux ont rapidement contribué à

révéler l'association entre génétique et environnement et on se souvient de l'échauffement des esprits lors de la mise en évidence de la résistance au paludisme des sujets hétérozygotes pour certaines hémoglobines anormales¹. Des liens plus étroits, plus directs entre variants alléliques et éléments extérieurs sont apparus lors des explorations des anémies hémolytiques dues aux glucose-6-phosphate dehydrogénases B- et A- dans les pays d'Afrique consommateurs de fèves ou soumis au traitement oxydatif de la primaquine ; comme du défaut en alcoolo-dehydrogénase par M. Fukui (1972) chez les buveurs au Japon.

- 5 Ces premiers travaux sur certains variants génétiques des populations humaines révélaient d'une part les différences entre des génotypes tous apparentés et d'autre part leurs liens de cause à effet, ou trop souvent encore, de corrélation, avec l'environnement global ; dans les deux cas ils traduisaient une véritable complicité ou plutôt complémentarité entre anthropologie et médecine.
- 6 A l'évidence, à ce stade historique, on était encore dans le simple, pour ne pas dire le caricatural et la biologie moléculaire de ces récentes années a sonné le clairon du réveil. Un exemple suffira : les ténébreuses et mirifiques hypothèses sur les migrations et les répartitions en Afrique et en Orient de l'hémoglobine anormale S et la relecture à laquelle nous a contraint la découverte des variants géniques multifoyers de ce pigment !²
- 7 Les études actuelles nous plongent souvent dans le désarroi par leur complexité mais nous révèlent un nouvel univers de relations entre gènes et environnements. Dans cette richesse on ne peut souvent se permettre de poser de faciles équations ou de trancher entre anthropologie des phénotypes et des génotypes. De plus en plus on doit considérer tous les niveaux de commande et de fonctionnement de l'organisme : mutations géniques, expressions géniques, régulations géniques, environnement génique et cellulaire, médiateurs et récepteurs cellulaires, tissulaires, ainsi que l'ensemble du contexte humain physique et social.
- 8 Quelques modèles nous rappelleront les avancées biologiques pleines de révélations et d'espoirs que nous touchons maintenant du doigt... ou plutôt de la pipette.

Expression

- 9 Nous ouvrirons pour nos premiers exemples la boîte de Pandorre de l'expression génique dont la connaissance est encore actuellement bien limitée et floue.
- 10 Depuis 10 ans les recherches de Robert Bailey (Department of Anthropology-University of California) sur les Pygmées EFE constituent une excellente approche de la génétique de la stature. Dès 1987, l'équipe de L. L. Cavalli-Sforza à Stanford avait mis en évidence chez les Pygmées EFE une déficience isolée en IGF-1 (Merimee, 1987)³. L'étude des variants alléliques⁴ d'IGF-1 ne montre aucune différence de fréquence entre Africains noirs pygmées ou non pygmées et aucune altération de la région génique n'a pu être détectée. Quelques temps après, les résultats obtenus sur les anomalies du récepteur à l'hormone de croissance (GH) dans les défauts de croissance du Syndrome de Laron, avaient déjà fait suspecter un défaut similaire chez les Pygmées.
- 11 En fait en 1995 et 1996, Robert Bailey découvrait une déficience identique pour le récepteur d'IGF-1 (Hattori, 1996). Ce récepteur apparaît très diminué chez tous les Pygmées à la surface des T-lymphoblastes⁵ sans modification de structure de son gène. L'hypothèse alors formulée serait un défaut d'expression du gène et de son signal par

réduction de transcription. Robert Bailey évoque le fait qu'on n'est pas ici devant une déficience pathologique mais plus vraisemblablement devant une variation adaptative favorable à une population soumise à une végétation « écrasante » et à une hyponutrition régulière, interprétation depuis longtemps évoquée par les anthropologues mais sans preuve directe.

- 12 Un mécanisme d'expression génique très différent nous confronte à toute l'aventure de la différenciation humaine dont on ne peut encore savoir si elle a été totalement aléatoire : il s'agit de la méthylation de l'ADN.
- 13 La transcription d'un gène dépend de la structure de la chromatine⁶ qui l'entoure et de la méthylation des séquences cytosine-guanine⁷ de l'ADN bloquant l'action des protéines facteurs de cette transcription. Les répartitions spatiales en motifs de ces radicaux méthyles sont différentes d'un gène à l'autre, d'une cellule à l'autre et d'un tissu à l'autre **et pour cause** car ils participent à la programmation des gènes et donc à leur expression pour chaque fonction du vivant, comme hépatique, pulmonaire, rénale, etc. Ainsi dans chaque tissu spécialisé 80% des séquences cytosine-guanine sont méthylées et inactivées. On peut donc considérer ces sites et leurs motifs comme des sites régulateurs.
- 14 La méthylation impose le silence du gène. On est bien devant une des clés de l'expression génique mais on reste sans explication sur la répartition et la diversité des motifs « méthyle ». Ces motifs sont certainement hérités des parents mais surtout liés au programme général de l'espèce et aux programmes particuliers des populations dans lesquels sont exprimés des gènes favorables ou défavorables à l'adaptation. Des travaux récents sur des tumeurs cancéreuses démontrent que silence ou expression dépendent de deux enzymes ADN-Méthyl-transférase et Déméthylase dont l'action antagoniste assure ce puissant système régulateur (Szyf, 1999).
- 15 L'exploration de ces motifs de méthylation pourrait-elle servir, dans un avenir proche, à la compréhension des différenciations morphologiques les plus évidentes des grands rameaux humains ?

Réparation

- 16 Dans l'exemple suivant nous évoquerons un autre compartiment de la régulation génétique : celui des processus de réparation et de maintenance de l'intégrité cellulaire et moléculaire commandant leur homéostasie⁸ et donc leur capacité de réponse aux agressions environnementales.
- 17 Les altérations du matériel génétique apparaissent à tous les temps de la vie et s'aggravent avec l'âge. Il s'agit de mutations ou de modifications des structures de l'ADN entraînant des erreurs de transcription, de traduction, de codage de lecture des messages. Ces altérations sont dues à l'exposition à des radiations ou le plus souvent à des agents genotoxiques comme les Radicaux libres de l'oxygène (RLO), certaines bactéries, des virus ou des produits chimiques de l'environnement.
- 18 Un système de réparation assure en permanence la stabilité génomique : la Poly Adénosine Diphosphate ribosylation. Dans un premier temps la synthèse des PolyADP-riboses est réalisée par une enzyme présente en grande quantité dans les noyaux cellulaires, environ un million de molécules ; cette PolyADP-ribose polymerase (PARP) est composée d'un site AB (motifs en doigts de zinc) permettant la fixation à un brin d'ADN, un site EF catalytique et un site d'automodification C-D pour le transport des

chaînes ADP-riboses (Kameshita, 1984). L'ADP ribosylation entraîne dans la chromatine, en combinaison avec les histones⁹, des changements structuraux permettant l'accès et l'action des gènes de réparation (protéine kinases ADN dépendantes, par exemple). Deux observations sont très intéressantes pour nous anthropologues :

- le site EF catalytique est une séquence inchangée chez tous les vertébrés et stable à 92% dans l'ensemble des espèces. On est donc bien en présence d'une réponse capitale pour le fonctionnement génomique.
 - Une corrélation positive existe entre l'activité PARP et la longévité des espèces et, pour Marie-Laure Muiras (1997) qui a soutenu récemment à Paris VI une thèse de doctorat sur le vieillissement humain, l'activité spécifique de la PARP est significativement plus élevée dans les lignées lymphoblastoïdes¹⁰ d'individus centenaires que chez les témoins.
- 19 Si l'on considère la longévité comme un bonne adaptation, on est ici devant une de ses composantes génétiques d'autant plus importante, à l'évidence, que nous vieillissons beaucoup dans nos pays développés alors que les agressions génomiques s'y multiplient.
- 20 Des études comparatives de l'activité PARP seraient souhaitables dans plusieurs tranches d'âge d'autres populations à longévités et environnements différents.

Protection

- 21 Un troisième exemple de mécanismes régulateurs jouant un rôle primordial dans la relation gène(s)-environnement(s) nous est donné par l'action des protéines de stress (HSP) et des enzymes du métabolisme des drogues (EMD). Il s'agit là encore de régulations intervenant dans la protection de l'intégrité cellulaire.
- 22 Nous évoquerons d'abord les enzymes métabolisant les drogues (EMD) et, en particulier, la Debrisoquine/spartéine 4 hydroxylase et la N-acétyl-transférase.
- 23 On sait bien à quel point le polymorphisme génétique des enzymes contrôle leur activité et est donc lié aux réponses métaboliques vis-à-vis de certains composés chimiques de l'environnement. Nous l'avons déjà mentionné pour les variants déficients de la Gluco-6-phosphate-déhydrogénase et de l'alcool-déhydrogénase. Beaucoup de gènes polymorphes sont donc impliqués de façon permanente dans la détoxification de corps chimiques étrangers à l'organisme et dits xenobiotiques.
- 24 Sans connaître parfaitement les structures enzymatiques impliquées dans la détoxification, leurs variants alléliques et leurs fonctionnements exacts dans les métabolismes, on peut, au moins, s'en tenir à l'identification des phénotypes¹¹ en cause. On distingue ainsi les :
- métabolismes normaux ;
 - métabolismes faibles exprimant sans doute des variants récessifs homozygotes ;
 - métabolismes augmentés exprimant plutôt des mutations autosomiques dominantes.
- 25 En ce qui concerne la Debrisoquine/spartéine 4 hydroxylase, les phénotypes normaux se traduisent par une capacité à bien supporter la douleur ; par contre les phénotypes faibles la supportent mal et démontrent des taux bas de morphine endogène ainsi qu'une médiocre capacité à utiliser les analgésiques comme la codéine ou son équivalent le dextrometorphane. L'efficacité métabolique s'exprime par un taux (*metabolic ratio*) qui diffère souvent de population à population. Ainsi pour la Debrisoquine/spartéine 4 hydroxylase les métabolismes faibles présentent des fréquences variables de 5 à 15% en Europe et Amérique du Nord.

- 26 L'action détoxiquante de la N-acétyl-transférase 2 (NAT-2) concerne davantage les colorants, les pesticides, les substances carcinogènes. On distingue ici des phénotypes acétyleurs lents et rapides, commandés certainement par des variants alléliques qu'on commence tout juste à explorer. NAT-2 joue donc un rôle important dans l'efficacité de certains médicaments, comme l'isoniazide, et fait barrage à la susceptibilité aux cancers. La répartition populationnelle des acétyleurs devrait être complétée ; on sait qu'elle présente des variations de fréquences fortes, par exemple pour les acétyleurs lents : 10% au Japon, 90% en Méditerranée (Harvonen, 1995).
- 27 On comprend l'importance de la connaissance génétique, physiologique et anthropologique de ces métabolismes de détoxification et de leurs agents (EMD) qui jouent à l'évidence un rôle déterminant dans notre qualité de vie, dans notre résistance aux agressions et dans l'efficacité de nos thérapies.
- 28 Les Protéines de Stress (Heat shock proteins - HSP) ou protéines de choc thermique nous offrent un modèle hautement complexe et encore peu exploré de régulation génétique, de réponse moléculaire et donc de protection aux agressions environnementales telles que : élévation thermique, infections, métaux lourds, radicaux libres de l'oxygène, etc. On leur prête actuellement au moins trois rôles différents :
- 29 a) depuis 10 ans on sait qu'elles protègent, qu'elles chaperonnent les protéines nouvellement synthétisées et aident à leur déplacement transmembranaire (par exemple vers les mitochondries ou le reticulum endothélial).
- 30 b) Plus récemment ce rôle de chaperon moléculaire a été étendu à des mécanismes beaucoup plus compétents dans la réponse à l'environnement. En effet les protéines de stress interviendraient dans la stabilisation de protéines ou de complexes peptidiques endo ou exogènes et dans l'apprêtement, c'est-à-dire la mise en forme de leurs récepteurs. Pour des protéines transportant un message, cet apprêtement du récepteur associe des protéines de stress à d'autres protéines dont le rôle et la composition sont encore inconnus. Le schéma joint nous montre cette association. L'apprêtement par HSP90 permet l'activation et donc la transmission du message ou du signal ; ici il s'agit d'une hormone. Dans le cadre de la réponse immune, les Protéines de stress agiraient à différents niveaux : bien sûr elles contrôlent la protéolyse des antigènes exogènes et endogènes et favorisent la formation des complexes peptidiques mais ici les molécules d'association sont les HLA-II ou I. Les HSP participent ensuite au transfert membranaire et à la présentation aux récepteurs des T-lymphocytes impliqués (TCD4 ou TCD8).
- 31 c) Enfin les travaux publiés l'an dernier par nos deux collègues Suzan Rutherford et Suzan Lindquist grandissent encore le rôle de ces protéines en les faisant intervenir dans l'embryogenèse et dans la régulation de la transcription de l'ADN et donc dans le choix de l'expression des gènes. Ainsi seraient-elles capables de **masquer** de nombreuses mutations existantes dans le génôme, de ce fait, là encore, réduites au silence, tout en fiabilisant le programme, disons « officiel », transmis par les parents. Résultat impressionnant de ces recherches : la mutation ou l'inactivation de la protéine de stress HSP 90, ou au contraire son hypermobilisation sous stress, libère, au moins chez la drosophile, de nombreuses mutations « planquées » dont la présence dans le génôme était insoupçonnée !
- 32 Grâce aux Protéines de stress et peut-être au complexe méthylase-déméthylase, les chocs de l'environnement, ou d'autres facteurs, entraîneraient une réponse mieux adaptée à partir de programmes disponibles.

- 33 Les protéines de stress sont nombreuses et certaines de leurs familles présentent de multiples variants. Leur rôle important dans les relations gènes-environnement est conforté par deux arguments :
- d'une part leur localisation génique, au moins pour la famille des HSP 70, est étroitement liée à celle des gènes HLA et TNF dans le Complexe majeur d'histocompatibilité¹² du chromosome 6.
 - D'autre part leur présence est constitutive dans les cellules et leur structure moléculaire est pratiquement stable dans les différentes espèces.
- 34 Par contre leur modes d'action, leur sollicitations sont encore mal connus et dépendent certainement de l'importance et des types de stimulations ou de stress dont les caractères agressifs, les répartitions sont encore insuffisamment répertoriés dans les populations humaines... mais apparemment ne font que se multiplier avec la croissance démographique, les avances technologiques et l'urbanisation galopante.

Conclusions

- 35 La Maladie d'Alzheimer représenterait une bonne synthèse de ces travaux récents avec ses expressions géniques variables, ses commandes multigéniques et la diversité des facteurs environnementaux provoquant son apparition tels que mis en évidence par l'étude épidémiologique française en Aquitaine (PAQUID). Mais ce serait un complément bien trop long à cette présentation.
- 36 Les différents modèles de régulation génétique et de relations entre génétique et environnement que nous venons d'entrevoir, nous contraignent à relire certains de nos concepts familiers : en particulier la « pré-adaptation génétique » des individus et des population. Les résultats actuels nous conduisent à glisser vers une conception nouvelle de cette pré-adaptation, conception plus flexible, plus riche, où les mécanismes en cause dans la commande et la régulation géniques suggèrent davantage un « tampon évolutif » aux variations environnementales, pilotant ainsi une utilisation « opportuniste » et « inventive » du génome humain : inventivité par les capacités et les moyens de réponses observés, les façons dont le lapin sort du chapeau, opportuniste par les combinaisons retenues entre messages (mutations ou mécanismes) et stress environnementaux ou autres inducteurs, combinaisons dont on pourrait dire dans le français en vogue qu'elles sont « adaptativement correctes ».
- 37 Antoine Danchin, dans le *Monde des Débats* de ce mois d'octobre 1999, nous dit clairement « la constitution du génome fait qu'il assure d'une part l'hérédité de son texte de génération en génération, voilà pour la constance, et qu'il assure d'autre part l'hérédité de ses moyens d'expression selon tel ou tel environnement, voilà pour les situations imprévisibles ».
- 38 Ainsi cette souplesse adaptative d'un potentiel donné, pourrait conduire à concevoir une évolution à amplitude et vitesse variables dont l'image moderne rallie de plus en plus les esprits.

BIBLIOGRAPHIE

- BOSE S., WEIKL T., BUGL H. & BUCHNER J., 1996. « Chaperone Function of Hsp90-Associated Proteins », *Science*, 274 : 1715-1717.
- CAMPBELL R.D., TROWSDALE J., 1993. « Map of the Human Major Histocompatibility Complex », *Immunol. Today*, 14 : 349-352.
- DANCHIN A., 1999. « La lecture du génome est une exégèse », *Le Monde des Débats*, 7 (oct.) : 23.
- DE MURCIA G., SCHREIBER V., MOLINETE M., SAULIER B., POCH O., MASSON M., NIEDERGANG C. & MENISSIER-DE MURCIA J., 1994. « Structure and Function of PARP », *Mol. Cell. Biochem*, 138 : 15-24.
- FUKUI M., WAKASUGI C., 1972. « Live Alcoholdehydrogenase in Japanese Population », *Japanese Journal of Legal Medicine*, vol. 26, 1 : 46-51.
- GROB M., 1999. « Le double jeu d'une protéine », *La Recherche*, 321 (juin) : 42-45.
- HARVONEN A., 1995. « Genetic Factors in Individual Response to Environmental Exposures », *JOEM*, 37 : 37-43.
- LANGANEY A., 1998. « Ce que l'on ne sait pas de l'évolution », *La Recherche*, 296 (mars) : 118-124.
- LEFEVRE-WITIER Ph., 1996. *Idelès du Hoggar – Biologie et écologie d'une communauté saharienne*. Paris, Editions du CNRS.
- MARIETHOZ-ZBRODOWSKI E., 1996. *Induction et localisation des protéines de choc thermique dans les cellules immunocompétentes et le rôle de ces protéines dans la réponse immunitaire*. Thèse de doctorat en sciences, Genève, université de Genève.
- MERIMEE T.J., ZARF J., HEWLETT B., CAVALLI-SFORZA L. L., 1987. « Insuline-like Growth Factor in Pygmies. The Role of Puberty in Determining Final Stature », *N. England J. Med.*, Apr. 9, vol. 316, 15 : 906-911.
- MUIRAS M. L., 1997. *Polymorphisme génétique et longévité humaine*. Thèse de doctorat en sciences, Paris, université Paris VI.
- SZYF M., 1999. « L'enzyme qui contrôle le silence des gènes », *La Recherche*, 324 (oct.) : 57-62.

NOTES

*. Ce texte est issu de la séance inaugurale du 24^e colloque du Groupement des anthropologistes de langue française (Sinaia, Roumanie, nov. 1999) sur le thème : « L'anthropologie au XXI^e siècle : projets et perspectives ».

1. La drépanocytose est une anémie grave due à une mutation génique donnant naissance à une hémoglobine anormale dite S. Cette mutation co-dominante peut exister sur deux chromosomes de la même paire chez un individu dit homozygote ou sur un seul chromosome chez un individu dit hétérozygote. Les homozygotes HbSS présentent, souvent dès l'enfance, une anémie mortelle. Les hétérozygotes BbAS font une anémie variable mais surtout semblent mieux résister aux hématozoaires du paludisme qui se développent et se multiplient facilement dans les globules rouges contenant l'hémoglobine S.

2. La biochimie des protéines avait mis en évidence pour l'hémoglobine S le changement de position d'un seul acide aminé et les études épidémiologiques et anthropologiques tentaient de reconstituer la diffusion de cette anomalie de population à population, de l'Inde à l'Afrique, et de retrouver le point géographique de son origine. Les découvertes plus récentes de la biologie moléculaire ont prouvé que la modification de la chaîne protéique étaient dues à des mutations génomiques variées et multicentriques : au moins trois en Afrique (Algérie et Bénin, Centrafrique, Sénégal) et une en Inde.
 3. IGF 1 : l'insuline-like-growth factor 1 est une hormone de croissance sécrétée surtout par le foie sous le contrôle de l'hormone principale de croissance (Growth hormon, GH).
 4. Allèles ou allélique : des messages ou gènes de structure légèrement différente mais assurant une même fonction peuvent se remplacer en un point précis, ou locus, d'un chromosome. On les dit allèles en ce locus. Les locus où existent une série d'allèles (ou alléliques) sont dits polymorphiques.
 5. T-lymphoblastes : cellules jeunes de la lignée lymphoïde responsable de la réponse immunitaire « à mémoire ». Les lignées jeunes des cellules T ou B lymphocytes sont parfois désignées par le terme de cellule lymphoblastoïdes.
 6. Chromatine : désigne l'association dans les chromosomes de molécules d'ADN et de protéines basiques dites histones.
 7. Méthylation des séquences cytosine-guanine : l'acide désoxyribonucléique ou ADN est le support des gènes de l'hérédité dont les codes sont assurés par un enchaînement de bases nucléiques, adénine, guanine, cytosine et thymine. Ces bases sont associées par deux (adénine et thymine, cytosine et guanine) pour relier les deux brins de la molécule d'ADN. Chaque gène, chaque message, peut comporter une ou plusieurs séquences cytosine-guanine. La méthylation est le transfert par l'enzyme methyl-transférase d'un radical méthyle (CH₃) sur la cytosine associée à la guanine.
 8. Homéostasie : tendance des organismes vivants à maintenir en équilibre leurs divers composants pour garantir leur survie.
 9. Voir note 6.
 10. Voir note 5.
 11. Phénotype, génotype : chez un individu et en un locus chromosomique, le phénotype est la résultante de l'action de deux gènes hérités des parents et constituant le génotype.
 12. Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : ensemble de gènes situé sur le chromosome 6 et commandant les mécanismes de la réponse immunitaire, en particulier la synthèse des molécules HLA.
-

AUTEUR

PHILIPPE LEFÈVRE-WITIER

CNRS