

Cette mutation qui a dopé notre matière grise

NEUROBIOLOGIE - Une simple variation protéique cérébrale pourrait être l'indice de capacités cognitives supérieures de « sapiens » par rapport à Neandertal

Le cerveau est un fragile amas de cellules, il ne reste donc des néandertaliens que des crânes vides : impossible de savoir directement comment était faite leur matière grise d'humain moderne s'en distingue. Mais des chercheurs des instituts Max-Planck, en Allemagne, ont identifié une différence entre notre génome et celui de Neandertal qui pourrait être un indice de capacités cognitives accrues par rapport à notre cousin disparu. Leurs travaux viennent d'être publiés dans la revue *Science*.

« En 2014, Svante Paabo [Institut Max-Planck, Leipzig], avec qui nous avons collaboré, a publié la séquence complète du génome d'une néandertalienne de Sibérie, dans lequel un gène avait été identifié comme un candidat possible pour expliquer un développement cérébral différent de celui d'*Homo sapiens* », retrace Wieland Huttner (Institut Max-Planck, Dresde), spécialiste du cerveau humain et dernier auteur de cette nouvelle étude. Ce gène est responsable de la production d'une protéine - nommée TKTL1 - présentant une seule différence entre ces deux espèces du genre *Homo* : dans la chaîne d'acides aminés qui constituent TKTL1, une lysine, présente chez Neandertal, a été remplacée, chez *sapiens*, par une arginine.

Beaucoup plus de neurones

Une mutation certes ponctuelle mais dont les conséquences ne sont pas à minimiser. Déjà, en 2020, l'équipe de Wieland Huttner avait publié le cas d'un autre gène qui ne présentait qu'un seul changement entre les espèces du genre *Homo* et les primates non humains. Or, cette simple variation protéique a permis d'expliquer la différence de taille entre les cerveaux humains, plus gros que ceux enfermés dans les crânes des neandertaliens.

Néanmoins, même s'ils ont des cerveaux de taille comparable, *sapiens* et Neandertal n'ont peut-être pas des capacités cognitives similaires. En effet, la protéine TKTL1 est particulièrement abondante dans la partie frontale du néocortex cérébral, aussi appelé plus communément « matière grise ». Et d'après les résultats obtenus par l'équipe allemande, la mutation observée chez TKTL1 favoriserait une production



Crânes d'« Homo sapiens » et de Neandertal, au Smithsonian National Museum of Natural History, à Washington. MANDEL NGAN/AFP

décuplée de neurones lors du développement de notre cerveau. Plus précisément, la protéine jouerait un rôle dans les voies métaboliques à l'origine des cellules progénitrices neurales, des cellules qui, en se divisant, forment les neurones.

« Il y a notamment deux classes de cellules progénitrices : les cellules intermédiaires et les cellules gliales radiales, détaille Anneline Pinson, postdoctorante et première autrice de l'étude. Alors que les premières ne se divisent qu'une fois pour conduire à deux neurones, les secondes se divisent de manière asymétrique en un neurone et une nouvelle cellule progénitrice. Elles prolifèrent ainsi pendant plusieurs cycles et permettent de produire beaucoup plus de neurones. »

« Chez la souris, on trouve 90 % de cellules progénitrices intermédiaires, et moins de 10 % de cellules gliales radiales, ce qui donne à la souris un cerveau rudimentaire, alors que chez l'humain, plus de la moitié des cellules progénitrices sont des cellules gliales radiales », illustre Wieland Huttner.

La protéine TKTL1 jouerait un rôle direct dans la production de

ces dernières. Pour le prouver, l'équipe allemande a observé l'effet des deux versions, humaine et néandertalienne, de la protéine sur des cerveaux de souris et de furets, et a surtout fait pousser des mini-cerveaux artificiels exprimant, au choix, une des variantes protéiques. « Nous avons utilisé des cellules souches d'embryons humains - il s'agit d'une lignée cellulaire bien connue qu'il est possible d'acheter - et nous avons modifié le génome de certaines de ces cellules par la technique *Crispr-Cas 9* afin qu'elles expriment la version néandertalienne de la protéine TKTL1 », décrit Anneline Pinson.

« Un avantage important »

La multiplication in vitro de ces cellules souches engendre des cerveaux embryonnaires. Les scientifiques ont pu constater l'influence directe de la mutation sur le développement de ces « organoïdes cérébraux ». « Avec une production de la protéine dans des cellules gliales radiales, nous avons compté moins de cellules gliales radiales que dans les organoïdes d'humain moderne. Les deux organoïdes

avaient la même apparence et la même taille, mais les cerveaux avec la protéine néandertalienne possédaient moins de cellules progénitrices conduisant à une production moins importante de neurones. »

Mais comment, à l'échelle moléculaire, une différence aussi minime peut-elle conduire à de telles conséquences ? « Nous ne savons pas encore comment fonctionne précisément cette protéine, répond la postdoctorante. Nous savons seulement qu'elle participe à la voie métabolique produisant l'acétyl-coenzyme A, un précurseur des voies de synthèse des acides gras. » Des acides gras qui forment, notamment, la membrane de nos cellules.

Enfin, la question se pose de savoir quand l'arginine a remplacé la lysine. D'après Wieland Huttner, cette substitution a pu intervenir « dans une fenêtre allant de - 500 000 à - 250 000 ans », au cours de laquelle l'homme moderne a émergé. « Mon hypothèse est que cette mutation aurait été un avantage important pour l'espèce humaine : elle l'aurait rendu plus intelligent et l'aurait aidé à se développer. » ■

PIERRE LALANNE

La « maladie du soda » en quête de traitements

MÉDECINE - Une soixantaine de molécules contre la stéatose hépatique sont évaluées dans le monde

Autrement appelée « maladie du foie gras » ou « maladie du soda », la NAFLD (non alcoholic fatty liver disease ou stéatose hépatique non alcoolique) est une accumulation de graisses dans le foie, principalement due à une alimentation trop riche et à une trop grande sédentarité. Selon une étude menée à partir de la cohorte de constances (Inserm), environ 18 % de la population adulte seraient concernés, soit entre 8 et 10 mil-

faut aussi sensibiliser les médecins généralistes », a expliqué Laurent Castera, du service d'hépatologie de l'hôpital Beaujon (AP-HP), à Clichy (Hauts-de-Seine), lors d'un point de presse à l'occasion du Paris NASH Meeting, qui s'est tenu à Paris, les 8 et 9 septembre. Si ce spécialiste rassure en disant que « la plupart des personnes qui ont un foie gras n'évolueront pas vers une forme grave, le dépistage est important, car ces maladies progressent lentement et

un dépistage chez les patients diabétiques, mais aussi chez les personnes obèses ou avec un syndrome métabolique et, inversement, de rechercher un diabète de type 2 chez les patients ayant une stéatose hépatique.

Quant au traitement, il n'existe aucun médicament disponible. La pierre angulaire repose sur des règles hygiéno-diététiques (activité physique, alimentation plus équilibrée), l'enjeu étant d'améliorer la santé cardio-métabolique

- une maladie du foie caractérisée par une inflammation des petites voies biliaires. Un essai de phase 3 a montré des résultats significatifs en ce qui concerne l'amélioration de la fibrose hépatique. Un bémol, « les effets indésirables du cholestérol sont trop importants », précise le professeur Serfaty. Ce produit est de nouveau en cours d'examen.

D'autres molécules sont en cours d'évaluation, dans le cadre de