



en synergie pour stimuler l'érythropoïèse en activant les mêmes voies de signalisation. D'autre part, lorsque les concentrations de transferrine sont faibles, l'ajout d'IgAlp permet une prolifération accrue des érythroblastes. Ainsi, ces immunoglobulines sont d'importants inducteurs de l'érythropoïèse et pourraient pallier un manque d'apport en fer dans les stades précoces de carence martiale.

En conclusion, les IgAlp, par leur liaison au Rtf1, exercent une fonction inédite « potentialisatrice de l'érythropoïèse », en parallèle de leur action au niveau du système immunitaire. Elles agissent en coopération avec l'Épo et la transferrine afin d'assurer la production d'un nombre de globules rouges adéquat en cas d'anémie ou d'hypoxie. Cette découverte suggère de nouvelles approches thérapeutiques dans la prise en charge d'anémies associées à diverses étiologies et des dysérythropoïèses. ♦

### Regulation of erythropoiesis mediated by immunoglobulin A1

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Richmond TD, Chohan M, Barber DL. Turning cells red: signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol* 2005 ; 15 : 146-55.
- Koury MJ, Bondurant MC. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science* 1990 ; 248 : 378-81.
- Kelley LL, Koury MJ, Bondurant MC, et al. Survival or death of individual proerythroblasts results from differing erythropoietin sensitivities: a mechanism for controlled rates of erythrocyte production. *Blood* 1993 ; 82 : 2340-52.
- Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 ; 5 : 343-54.
- Levy JE, Jin O, Fujiwara Y, et al. Transferrin receptor is necessary for development of erythrocytes and the nervous system. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 396-9.
- Daniels TR, Delgado T, Rodriguez JA, et al. The transferrin receptor part I: Biology and targeting with cytotoxic antibodies for the treatment of cancer. *Clin Immunol* 2006 ; 121 : 144-58.
- Schmidt PJ, Toran PT, Giannetti AM, et al. The transferrin receptor modulates Hfe-dependent regulation of hepcidin expression. *Cell Metab* 2008 ; 7 : 205-14.
- Radoshitzky SR, Abraham J, Spiropoulos CF, et al. Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for New World haemorrhagic fever arenaviruses. *Nature* 2007 ; 446 : 92-6.
- Li L, Fang CJ, Ryan JC, et al. Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 3505-10.
- Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, et al. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med* 2001 ; 194 : 417-25.
- Moura IC, Arcos-Fajardo M, Sadaka C, et al. Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 622-34.
- Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 143-54.
- Duchez S, Amin R, Cogne N, et al. Premature replacement of mu with alpha immunoglobulin chains impairs lymphopoiesis and mucosal homing but promotes plasma cell maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 3064-9.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 28 : 4996-5010.
- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009 ; 373 : 1532-42.
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5960-72.
- Liang K, Esteve FJ, Albarracín C, et al. Recombinant human erythropoietin antagonizes trastuzumab treatment of breast cancer cells via Jak2-mediated Src activation and PTEN inactivation. *Cancer Cell* 2010 ; 18 : 423-35.
- Pasquier B, Launay P, Kanamaru Y, et al. Identification of FcalphaRI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of Fc gamma ITAM. *Immunity* 2005 ; 22 : 31-42.
- Nicolas G, Vaulont S. Le mécanisme d'action de l'hepcidine déchiffré. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 7-9.
- Coulon S, Dussiot M, Grapton D, et al. Polymeric IgA1 controls erythroblast proliferation and accelerates erythropoiesis recovery in anemia. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1456-65.

## NOUVELLE



### Les transferts horizontaux de gènes et l'arbre de la vie

Vincent Daubin<sup>1</sup>, Sophie Abby<sup>2</sup>

> Dans les années 1960, la phylogénie, discipline qui cherche à reconstruire l'histoire évolutive du vivant et les liens généalogiques entre espèces en les comparant, entra dans une nouvelle ère, celle du « moléculaire ». Basée sur la recherche de caractères dérivés partagés entre organismes, elle trouva en l'ADN

une matière abondante dont l'évolution se prêtait bien à la modélisation. Particulièrement chez les micro-organismes, où les critères de comparaisons manquaient cruellement pour comprendre leur histoire, la phylogénie moléculaire fut une révolution qui permit notamment la découverte des archées, le troisième grand domaine du vivant après les eucaryotes et les bactéries [1]. Pour reconstruire l'histoire des espèces, il suffisait ainsi de choisir une (ou plusieurs)

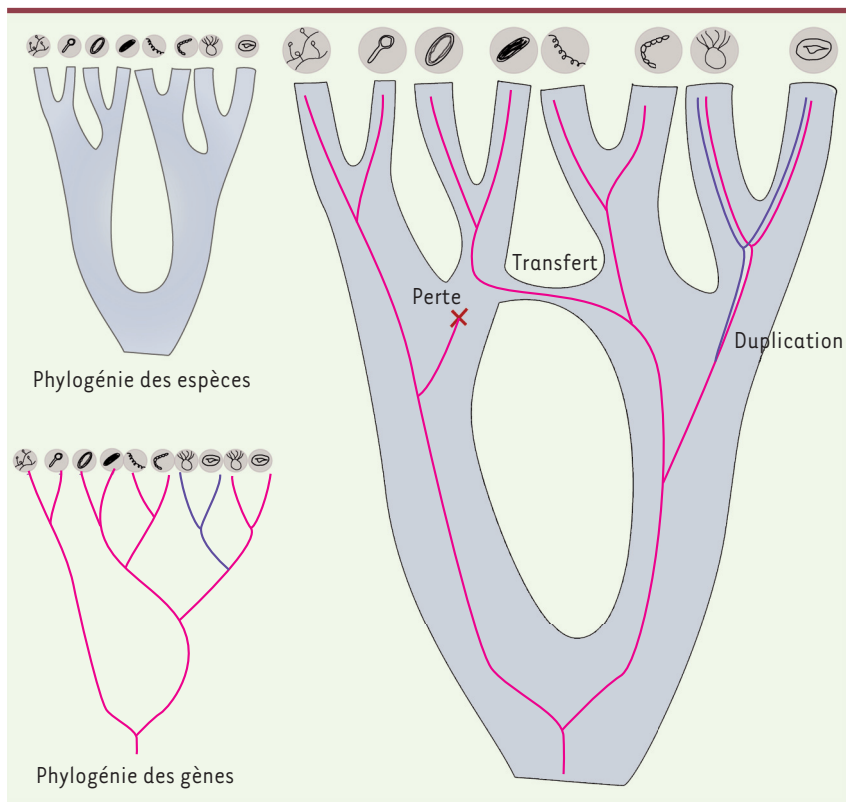
<sup>1</sup> UMR CNRS 5558-LBBE Biométrie et biologie évolutive, équipe bioinformatique et génomique évolutive, UCB Lyon 1, bâtiment Grégor Mendel, 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France ;

<sup>2</sup> *Microbial evolutionary genomics*, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

[vincent.daubin@univ-lyon1.fr](mailto:vincent.daubin@univ-lyon1.fr)

famille(s) de gènes, considérée comme « marqueur moléculaire » de l'histoire des espèces, et de reconstruire l'arbre qui expliquait au mieux les différences observées entre organismes. Enfin, idéalement... Car si les gènes conservent les traces des événements qui ont marqué l'histoire des organismes qui les portent, ils enregistrent surtout leur propre histoire qui est bien plus complexe (Figure 1). Outre les événements de spéciations, les gènes subissent bien d'autres

Photo : le grand arbre de la vie, réalisée par Samuel Laganiér (plasticien designer), Lenke Sifko (graphiste), Sylvain Charlat et Vincent Daubin (expertise scientifique), exposée à l'université Lyon 1.



**Figure 1. Arbre des espèces et arbre de gènes.** Les gènes sont portés par des espèces et suivent donc leur histoire, notamment les événements de spéciation qui font que les gènes d'une espèce ancestrale se retrouvent dans les lignées descendantes. Cependant, les gènes subissent aussi des événements d'évolution qui leur sont propres. Ils peuvent donc, dans certains cas, avoir une histoire plus complexe que celle des espèces. Ils peuvent être dupliqués, perdus, ou transférés d'une espèce à une autre. Ainsi, un arbre de gène reconstruit peut différer de l'arbre des espèces, car il est le résultat de différents mécanismes qu'il est nécessaire de prendre en compte. Mais si ces mécanismes complexifient les arbres de gènes, on peut aussi les considérer comme des marqueurs de l'évolution. Si deux espèces sont issues d'un ancêtre qui a reçu un gène par transfert, leurs génomes vont garder une trace de ce transfert commun à leur ancêtre, et donc conserver une preuve d'une ascendance partagée.

événements. Le mieux documenté d'entre eux est sans doute la duplication : au gré des remaniements des chromosomes qui les portent, certains gènes peuvent se retrouver en plusieurs copies au sein d'un génome. L'histoire du gène reconstruite est alors un mélange intriqué de deux types d'événements, duplication et spéciation, dont l'identification n'est pas toujours aisée, ce qui complique significativement leur interprétation. Mais déduire les liens de parenté entre espèces semble encore possible dans ce cas. C'est la découverte du transfert horizontal de gènes, et surtout de son ampleur, qui vint ébranler la confiance des phylogénéticiens en leurs méthodes.

### La phylogénie des gènes à l'épreuve des transferts de gènes horizontaux

Connue depuis les premières heures de la biologie moléculaire (l'expérience de Griffith [2] puis celle d'Avery [3] sur la transformation des pneumocoques sont dans tous les livres de génétique), la capacité de nombreux microorganismes à intégrer de l'ADN étranger dans leur génome, parfois « emprunté » à des espèces très éloignées, est devenue évidente avec le séquençage de génomes complets. Le rôle adaptatif et l'abondance de ce transfert horizontal de gènes apparaissent comme fondamentaux : que ce soit pour l'adaptation à des niches écologiques particulières,

l'acquisition de facteurs de virulence ou de résistance aux antibiotiques, ou simplement la réparation de fonctions endommagées, la plupart des bactéries, archées et eucaryotes unicellulaires semblent utiliser ce mécanisme. En fait, l'importance de ces transferts est telle qu'il est possible qu'ils concernent toutes les histoires de gènes.

Ainsi, lorsque l'on choisit l'un ou l'autre des milliers de marqueurs moléculaires disponibles pour reconstruire l'histoire d'un groupe de bactéries, les relations décrites sont presque toujours différentes. En effet, lorsqu'un arbre de gène contient des transferts, ceux-ci vont positionner l'espèce receveuse du gène étranger à côté de l'espèce donneuse, et non pas à côté de ses espèces sœurs, ce qui crée une incohérence entre la phylogénie du gène et celle des espèces (Figure 1). Mais alors, à qui faire confiance ? Si tous les gènes sont potentiellement affectés, quel crédit accorder à cet arbre du vivant reconstruit sur des caractères moléculaires ? Et si, chez les microorganismes, tout le monde échange des gènes avec tout le monde, au mépris du concept d'espèce, cette idée d'arbre a-t-elle seulement un sens ? Ainsi, on pourrait se représenter la diversité du vivant comme un grand réseau d'organismes connectés par des transferts de gènes [4]. Cependant, si cette idée est attirante, elle n'aide pas vraiment à replacer cette diversité dans une perspective d'évolution. Il est crucial de garder à l'esprit que parmi les relations décrites par une phylogénie de gènes, certaines représentent des transmissions de parents à descendants et d'autres des transferts horizontaux [5]. Et c'est dans cette nuance que résident les traces de l'histoire du vivant.

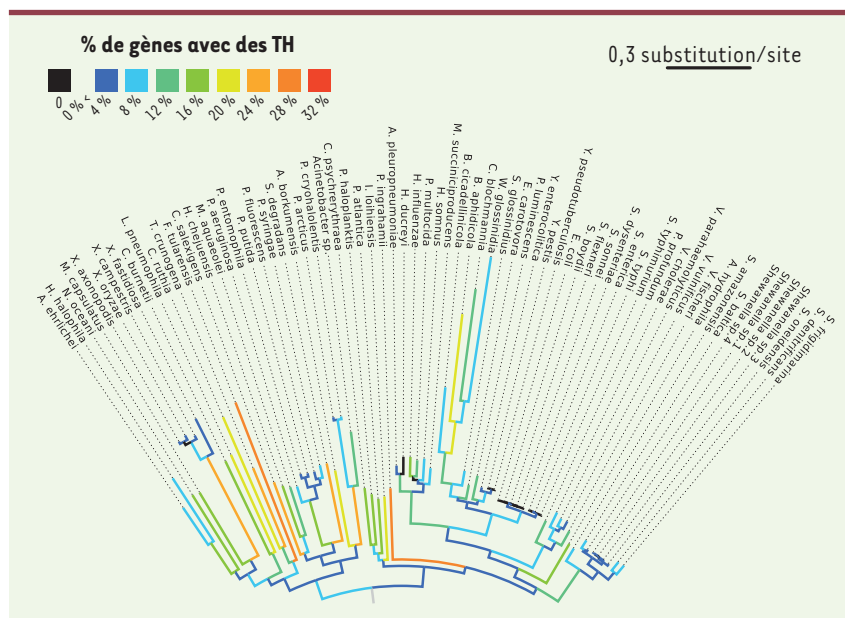
### Transfert horizontal de gène : un outil précieux pour la reconstitution de l'histoire du vivant

Finalement, si l'on revient à la notion de marqueurs moléculaires, on réalise que la phylogénie moléculaire ne raconte que des histoires... de gènes. On peut



cependant voir le transfert horizontal comme un évènement évolutif classique. Et en cela, un caractère utile pour la phylogénie. Si des espèces actuelles partagent un ancêtre commun qui a reçu un gène par transfert, elles gardent la trace de cet évènement dans leurs génomes. Et ce type de caractères partagés peut donc être utilisé pour reconstruire les liens entre espèces.

Afin de mettre en pratique cette idée, nous avons tout d'abord développé une méthode efficace permettant d'identifier les transferts horizontaux dans une histoire de gène, étant donné une histoire hypothétique des espèces [6]. Cette méthode bioinformatique permet d'analyser les séquences d'un grand nombre de génomes afin de rechercher, pour chacun des gènes qu'ils contiennent, le scénario de transfert le plus parcimonieux permettant d'expliquer les différences entre l'arbre des espèces et l'arbre des gènes. L'originalité de cette méthode est qu'elle s'appuie non seulement sur les différences de formes de ces arbres, mais également sur la confiance statistique que nous pouvons avoir dans ces différences. Le résultat est, pour chaque gène, la description complète de la manière dont il a été transmis au cours de son histoire, soit de parents à descendants, soit par transfert horizontal. En se basant donc sur les phylogénies de milliers de familles de gènes reconstruites par des méthodes de phylogénie moléculaire, nous avons pu tester la capacité de différentes histoires d'espèces candidates à expliquer ces histoires de gènes par des scénarios de transferts [7]. Le résultat est alors sans appel : les scénarios de transferts montrent une forte discrimination entre les possibles histoires d'espèces, c'est-à-dire que selon l'histoire des espèces considérée, le nombre de transferts horizontaux qu'il faut invoquer pour expliquer le contenu en gènes des espèces diffère fortement. Ceci démontre qu'il existe une histoire des espèces qui permet de minimiser le nombre de transferts horizontaux, et



**Figure 2. Les transferts horizontaux chez les gamma-protéobactéries.** Cet arbre, choisi grâce à l'information des transferts horizontaux (TH) de gènes, représente les relations de parenté supposées entre les espèces de gamma-protéobactéries analysées. La couleur des branches reflète le pourcentage de familles pour lesquelles un transfert a été inféré au niveau de celles-ci.

donc de mieux expliquer les répertoires de gènes des génomes actuels. Ainsi, dans la plupart des grands groupes bactériens et archéens testés, il est possible, grâce au transfert horizontal, de reconstruire simultanément une histoire des espèces et des scénarios de transferts permettant d'expliquer au mieux l'ensemble des histoires de gènes présents dans les génomes. Le transfert horizontal se révèle donc être non pas un obstacle, mais un outil précieux pour la reconstruction de l'histoire du vivant.

### Aspects quantitatifs et qualitatifs des transferts horizontaux

Notre méthode a cet avantage que tout en permettant de reconstruire un arbre de la vie, elle permet l'identification des évènements de transfert qui ont marqué l'évolution du vivant. Il est alors possible d'étudier le rôle du transfert horizontal dans l'évolution des grandes lignées bactériennes.

Le taux de transfert global sur l'arbre du vivant reste relativement faible : nous estimons que dans une histoire de gènes, en moyenne 5 % des branches corres-

pondent à des transferts horizontaux, le reste correspondant à de la transmission verticale, de parents à descendants. Il est donc faux de considérer que la plupart des branches d'un arbre de gène sont affectées par le transfert. Mais ce taux de transfert peut varier de manière importante entre lignées : la Figure 2 représente une partie de l'arbre du vivant, les gamma-protéobactéries, où les variations de taux de transfert sont particulièrement marquantes. On y voit que sur certaines branches, 20 à 30 % des gènes ont pu être transférés ! Ces taux extrêmes représentent essentiellement des évènements de transferts récents, les branches internes de l'arbre présentant des taux beaucoup plus faibles. Ceci suggère que si l'évolution fait l'expérience de nombreux transferts, ceux qui sont conservés à long terme et qui deviennent indispensables à la vie de grands groupes d'organismes restent rares.

Il est également intéressant de regarder quelles fonctions sont particulièrement affectées ou au contraire résistantes au transfert. Nos résultats

confirment que tous les types de fonctions cellulaires sont affectés par des transferts. Cependant, les gènes dont les fonctions sont liées à des processus centraux de la vie de la cellule, notamment la transmission et la traduction de l'information génétique montrent des taux nettement plus faibles que les gènes aux fonctions plus périphériques, tels que des facteurs de virulence par exemple.

Enfin, au-delà de son intérêt pour reconstruire les liens de parentés entre espèces, notre étude démontre également le potentiel du caractère « transfert horizontal » pour résoudre la difficile question du positionnement de la racine, c'est-à-dire de la position de l'ancêtre le plus ancien dans l'arbre. En effet, la plupart des changements moléculaires classiquement modélisés en phylogénie ne sont pas orientés dans le temps, c'est-à-dire qu'ils permettent de révéler la forme d'un arbre (quelles

espèces doivent être regroupées avec quelles autres), mais n'indiquent pas dans quel sens le temps s'est écoulé. Au contraire, le transfert horizontal peut aisément être orienté dans le temps car il implique que les espèces donneuse et receveuse du transfert étaient contemporaines. Ainsi, tout scénario de transfert est relatif à la manière dont les événements de spéciation de l'arbre des espèces sont ordonnés dans le temps. Ces résultats suggèrent ainsi qu'en modélisant le phénomène de transfert horizontal, on pourra bientôt utiliser ces caractères pour reconstruire une chronologie précise de l'histoire du vivant. Autrefois cauchemar des phylogénéticiens, le transfert horizontal doit aujourd'hui être considéré non seulement comme un moteur essentiel de l'évolution, mais aussi comme une clé pour sa compréhension [8]. ♦

**Healing the tree of life with lateral gene transfers**

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74 : 5088-90.
2. Griffith F. The significance of pneumococcal types. *J Hyg (Lond)* 1928; 27 : 113-59.
3. Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type iiii. *J Exp Med* 1944; 79 : 137-58.
4. Doolittle WF. Phylogenetic classification and the universal tree. *Science* 1999; 284 : 2124-9.
5. Gribaldo S, Brochier C. Phylogeny of prokaryotes: does it exist and why should we care? *Res Microbiol* 2009; 160 : 513-21.
6. Abby SS, Tannier E, Gouy M, Daubin V. Detecting lateral gene transfers by statistical reconciliation of phylogenetic forests. *BMC Bioinformatics* 2010; 11 : 324.
7. Abby SS, Tannier E, Gouy M, Daubin V. Lateral gene transfer as a support for the tree of life. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 : 4962-7.
8. Boussau B, Daubin V. Genomes as documents of evolutionary history. *Trends Ecol Evol* 2010; 25 : 224-32.

## NOUVELLE

### Le cytomégalovirus dit stop à l'autophagie

#### Un mécanisme de défense antivirale

Marion Lussignol, Magali Chaumorcel, Lina Mouna, Audrey Esclatine

Inserm UMR 984, Université Paris Sud, Faculté de Pharmacie, 5, rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France.

[audrey.esclatine@u-psud.fr](mailto:audrey.esclatine@u-psud.fr)

[marion.lussignol@u-psud.fr](mailto:marion.lussignol@u-psud.fr)

### L'autophagie est un mécanisme complexe de défense antivirale

L'autophagie - du grec αυτο (soi-même) et φαγειν (manger) - est avant tout un mécanisme constitutif de dégradation des protéines de longue durée de vie et des organites, comme les mitochondries endomagées. Elle se déroule en plusieurs étapes : une membrane préautophagosomale ou phagophore se forme notamment à partir des membranes du réticulum endoplasmique et séquestre une partie du cytoplasme (Figure 1). Cette structure membranaire se courbe en faisant intervenir des protéines

Atg (*autophagy related genes*) spécifiques de l'autophagie, puis se ferme pour donner l'autophagosome, une vésicule à double membrane caractéristique de la voie autophagique. L'autophagosome fusionne ensuite avec un lysosome pour donner l'autolysosome dans lequel le contenu est dégradé par les enzymes lysosomales. Une protéine de la machinerie autophagique, bécline 1, qui est une protéine hautement régulée, intervient dans les étapes de formation et de maturation des autophagosomes (Figure 1).

Depuis quelques années, il a été montré que l'autophagie peut également partici-

per à la protection de la cellule vis-à-vis des infections, notamment des infections virales. Ce mécanisme antiviral semble revêtir plusieurs aspects. Il pourrait s'agir de capturer des virus ou des protéines virales dans les autophagosomes pour cibler leur dégradation par la voie autophagique. On parle alors de xénophagie. Par exemple, au cours de l'infection par le virus Sindbis, le stress engendré par l'accumulation des protéines virales dans les neurones est contrecarré par la dégradation autophagique de ces agrégats [1, 13]. L'autophagie participe aussi à l'im-