

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Matheron S, Pueyo S, Damond F, et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort. *AIDS* 2003 ; 17 : 2593-601.
2. Étienne L, Hahn BH, Sharp PM, et al. Gene loss and adaptation to hominids underlie the ancient origin of HIV-1. *Cell Host Microbe* 2013 ; 14 : 85-92.
3. Schaller T, Bauby H, Hue S, et al. New insights into an X-traordinary viral protein. *Front Microbiol* 2014 ; 5 : 126.
4. Goujon C, Jarrosson-Wuilleme L, Bernaud J, et al. With a little help from a friend: increasing HIV transduction of monocyte-derived dendritic cells with virion-like particles of SIV(MAC). *Gene Ther* 2006 ; 13 : 991-4.
5. Le Rouzic E, Belaidou N, Estrabaud E, et al. HIV1 Vpr arrests the cell cycle by recruiting DCAF1/VprBP, a receptor of the Cul4-DBB1 ubiquitin ligase. *Cell Cycle* 2007 ; 6 : 182-8.
6. Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, et al. SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature* 2011 ; 474 : 654-7.
7. Lahouassa H, Daddacha W, Hofmann H, et al. SAMHD1 restricts the replication of human immunodeficiency virus type 1 by depleting the intracellular pool of deoxynucleoside triphosphates. *Nat Immunol* 2012 ; 13 : 223-8.
8. Lahouassa H, Dragin L, Transy C, Margottin-Goguet F. SAMHD1 prive le VIH des nucléotides essentiels à la synthèse d'ADN viral. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 909-10.
9. Liu N, Lee CH, Swigut T, et al. Selective silencing of euchromatic L1s revealed by genome-wide screens for L1 regulators. *Nature* 2018 ; 553 : 228-32.
10. Tchasovnikarova IA, Timms RT, Matheson NJ, et al. Gene silencing. Epigenetic silencing by the HUSH complex mediates position-effect variegation in human cells. *Science* 2015 ; 348 : 1481-5.
11. Chougui G, Munir-Matloob S, Matkovic R, et al. HIV-2/SIV viral protein X counteracts HUSH repressor complex. *Nat Microbiol* 2018 ; 3 : 891-7.
12. Yurkovetskiy L, Guney MH, Kim K, et al. Primate immunodeficiency virus proteins Vpx and Vpr counteract transcriptional repression of proviruses by the HUSH complex. *Nat Microbiol* 2018 ; 3 : 1354-61.
13. Duggal NK, Emerman M. Evolutionary conflicts between viruses and restriction factors shape immunity. *Nat Rev Immunol* 2012 ; 12 : 687-95.
14. Lim ES, Fregoso OI, McCoy CO, et al. The ability of primate lentiviruses to degrade the monocyte restriction factor SAMHD1 preceded the birth of the viral accessory protein Vpx. *Cell Host Microbe* 2012 ; 11 : 194-204.

NOUVELLE

Les chitinases, témoins de la radiation des mammifères placentaires

Frédéric Delsuc¹, Christopher A. Emerling^{1,2}, Michael W. Nachman²

¹Institut des sciences de l'évolution de Montpellier (ISEM), CNRS, IRD, EPHE, université de Montpellier, Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier, France

²Museum of vertebrate zoology, university of California, Berkeley, Californie, États-Unis
frederic.delsuc@umontpellier.fr

> Les mammifères placentaires, auxquels nous appartenons en tant qu'espèce possédant un placenta, ont longtemps vécu dans l'ombre des dinosaures lorsque ces derniers dominaient la terre au cours du Crétacé. La paléontologie nous apprend ainsi, via l'étude des fossiles, que les mammifères ayant côtoyé les dinosaures étaient relativement petits et étaient très majoritairement insectivores, comme l'attestent leurs dents qui présentent de multiples cuspidés pointues adaptées à la consommation d'insectes [1]. Après l'extinction soudaine de la grande majorité des lignées de dinosaures – les dinosaures à plumes, que l'on appelle oiseaux, étant encore parmi nous ! – il y a 66 millions d'années, les mammifères placentaires se sont diversifiés rapidement en occupant les niches écologiques laissées vacantes. Cette radiation évolutive spectaculaire, étayée par le registre fossile, a

donné naissance à de nombreux groupes qui ont adopté une diversité de régimes alimentaires, notamment carnivores et herbivores, à partir d'ancêtres qui étaient insectivores. Les fossiles ne sont pas les seuls indices témoignant de l'histoire évolutive des organismes. Les génomes des espèces actuelles constituent également des archives que l'on peut consulter aujourd'hui pour reconstruire l'évolution des mammifères placentaires. Il est en effet probable que cette radiation évolutive majeure a laissé son empreinte dans les génomes, notamment en termes d'adaptation à de nouveaux régimes alimentaires. Ainsi dès 1971, Charles Jerniaux [2] avait émis l'hypothèse que les mammifères auraient pu hériter d'un ancêtre vertébré insectivore de chitinases gastro-intestinales permettant de dégrader la chitine, qui constitue la cara-

pace des insectes. Ils les auraient ensuite perdues en s'adaptant à des régimes non insectivores. Des études moléculaires ont, par la suite, réussi à isoler une chitinase acide (CHIA ou AMCcase, pour *acidic mammalian chitinase*) qui est exprimée dans le tractus gastro-intestinal des mammifères, suggérant ainsi un rôle de cette enzyme dans la digestion de la chitine [3]. En l'absence de chitine dans le régime alimentaire, les pressions de sélection sur le gène *CHIA* sont relâchées. L'accumulation de mutations délétères, telles que des insertions/délétions causant un décalage du cadre de lecture, et/ou des mutations nucléotidiques qui conduisent à des codons stop prématurés, entraîne la perte de fonction du gène, qui devient alors un pseudogène. Une récente étude réalisée sur les primates a ainsi mis en évidence la présence de plusieurs pseudogènes *CHIA*

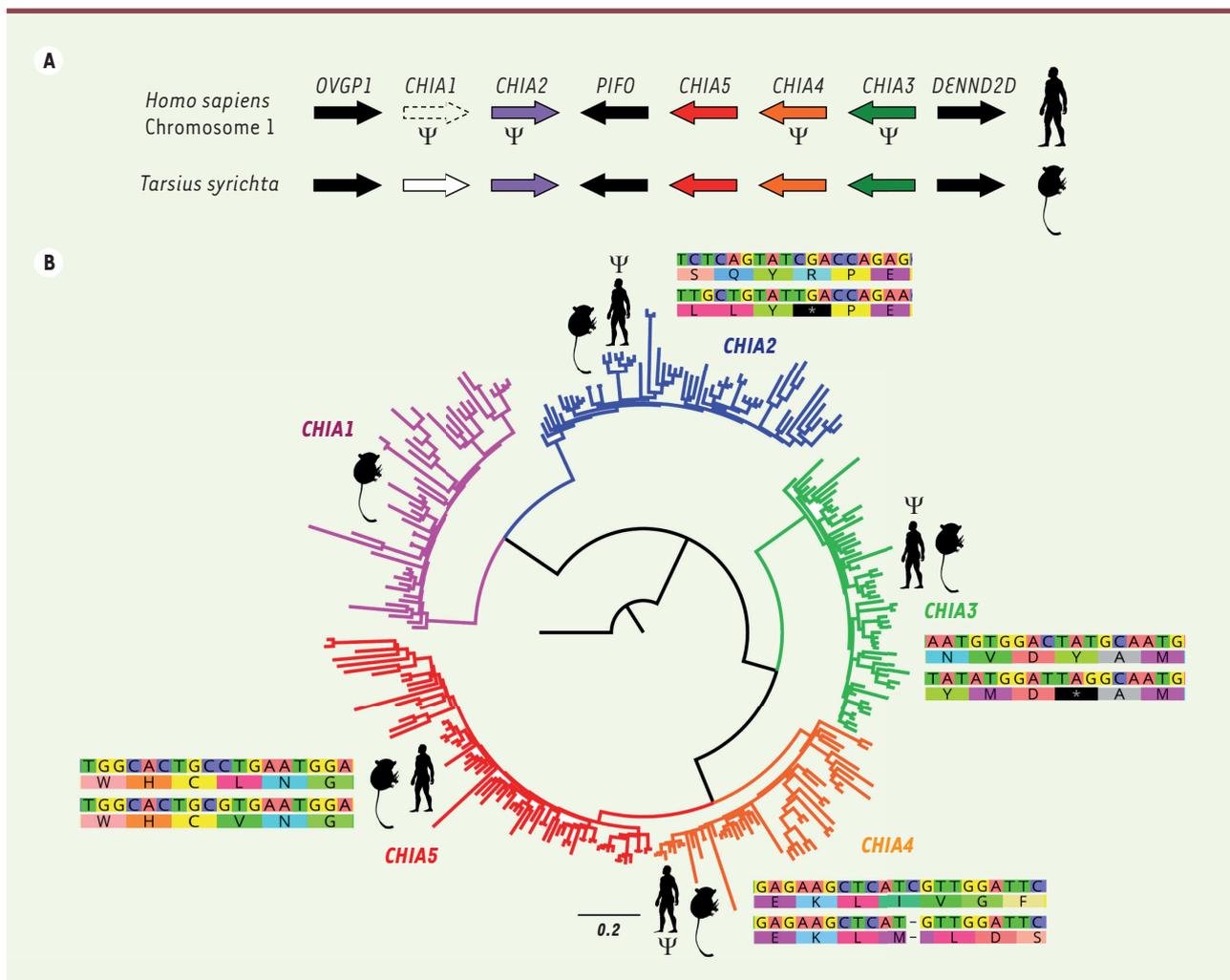


Figure 1. Structure génomique et phylogénie des gènes CHIA de mammifères placentaires. A. Organisation des gènes CHIA sur le chromosome 1 d'*Homo sapiens* et chez le tarsier (*Tarsius syrichta*). Les pseudogènes chez l'homme sont indiqués par le signe Ψ. B. Arbre de maximum de vraisemblance des séquences des gènes CHIA pour 107 espèces de mammifères représentant cinq groupes monophylétiques. La comparaison des séquences de l'homme et du tarsier illustre des mutations inactivatrices responsables de la pseudogénéisation des gènes CHIA2, CHIA3, et CHIA4 chez l'homme, par apparition de codons stop prématurés. Silhouettes disponibles sur PhyloPic (<http://phylopic.org/>).

chez les espèces herbivores et frugivores, alors que cinq gènes fonctionnels de *CHIA* ont été détectés dans le génome du tarsier, un petit primate d'Asie qui se nourrit exclusivement d'insectes [4]. Le génome humain ne comporte quant à lui qu'un seul gène de chitinase fonctionnel (*CHIA5*). Il comprend également trois pseudogènes (*CHIA2*, *CHIA3*, et *CHIA4*) qui sont tous situés en synténie¹ sur le chromosome 1 ; le gène *CHIA1* est, lui, absent (Figure 1A). Afin de tester l'hypothèse de Charles Jueniaux [2], nous avons étudié l'évolution

moléculaire des gènes *CHIA* en analysant les génomes de 107 espèces de mammifères [5].

Cinq gènes *CHIA* fonctionnels présents chez l'ancêtre commun des placentaires

L'analyse phylogénétique des séquences des gènes *CHIA* a permis de mettre en évidence cinq groupes monophylétiques² correspondant aux gènes *CHIA1*, *CHIA2*,

CHIA3, *CHIA4* et *CHIA5* (Figure 1B). Au sein de chacun de ces groupes, des séquences d'espèces appartenant aux quatre clades majeurs de mammifères placentaires (xénarthres, afrothériens, euarchontoglires et laurasiathériens) ont été identifiées, impliquant la présence de ces cinq gènes dans le génome du dernier ancêtre commun des mammifères placentaires [6] (→). (→ Voir la Synthèse de E.J.P. Douzery et al., m/s n° 4, avril 2006, page 374

Les séquences codantes fonctionnelles de ces gènes *CHIA* sont de longueur quasi identique. Ils comportent 11 exons

¹ Relation de proximité sur un chromosome.

² Un groupe monophylétique ou clade regroupe des individus descendant d'un même ancêtre. La classification des mammifères est décrite en [6].

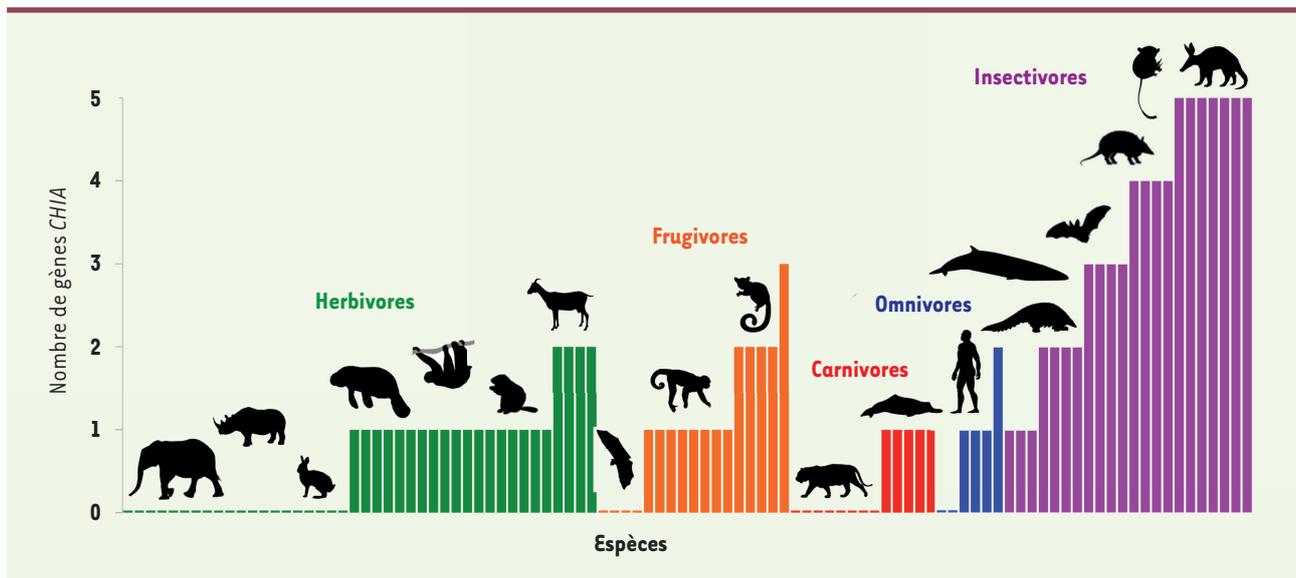


Figure 2. Nombre de gènes CHIA en fonction du régime alimentaire des espèces de mammifères placentaires. Silhouettes disponibles sur PhyloPic (<http://phylopic.org/>).

comportant un domaine catalytique dans l'exon 5 et un domaine de liaison à la chitine dans l'exon 11, ce qui suggère qu'ils codent réellement des enzymes capables de lyser la chitine.

Ainsi, les espèces exclusivement insectivores comme les tarsiers, les toupayes³, l'oryctérope⁴, et certains tatous possèdent cinq gènes CHIA qui sont tous fonctionnels. Cependant, chez les espèces carnivores et les herbivores, la quasi-totalité de ces gènes se retrouvent à l'état de pseudogènes qui représentent autant de « fossiles moléculaires » témoignant de leur fonction chitinolytique passée. Il en résulte une excellente correspondance entre nombre de gènes CHIA fonctionnels et régime alimentaire des espèces actuelles de placentaires (Figure 2). L'analyse statistique de ces données, en prenant en compte la phylogénie des espèces, retrouve la corrélation positive entre le nombre de gènes CHIA fonctionnels et le pourcentage d'invertébrés dans le régime alimentaire précédemment observée chez les primates [4]. Ces

³ Ressemblant à des écureuils, les toupayes sont proches des primates.

⁴ Une espèce africaine spécialisée dans la consommation de fourmis et termites.

résultats déduits de la génomique comparative suggèrent ainsi fortement que les premiers mammifères placentaires qui ont vécu à l'ère des dinosaures possédaient cinq gènes CHIA fonctionnels et étaient donc très probablement insectivores, ce qui vient corroborer les interprétations issues du registre fossile.

Pseudogénéisation massive des gènes CHIA après l'extinction des dinosaures

L'étude détaillée de l'apparition et de la distribution des mutations qui ont rendu certains de ces gènes CHIA non fonctionnels a révélé que leurs pertes de fonction ont eu lieu très précocement dans l'histoire évolutive de nombreux groupes de placentaires. Ces observations suggèrent donc que de nombreuses espèces actuelles ont hérité de pseudogènes CHIA d'un ancêtre commun. Par exemple, chez les herbivores, les génomes du rhinocéros et du cheval présentent des pseudogènes CHIA comportant des mutations inactivatrices identiques sur quatre des cinq gènes. De même, dans le génome des carnivores étudiés, quatre des cinq gènes CHIA sont non fonctionnels et présentent les mêmes mutations inactivatrices. La datation de ces événements de pertes de gènes CHIA par l'étude du rythme d'ac-

cumulation des mutations délétères⁵ a permis de montrer que la perte de fonction de ces gènes est apparue très rapidement après l'extinction des dinosaures à la fin du crétacé. Ces modèles d'inactivation et leur datation fournissent donc la preuve que certaines lignées de mammifères, notamment carnivores et herbivores, ont commencé à perdre leurs gènes codant les chitinases juste après l'extinction des dinosaures qui occupaient ces mêmes niches alimentaires.

Des exceptions remarquables à analyser

Si la relation entre le nombre de gènes CHIA fonctionnels et la consommation d'insectes est largement vérifiée à l'échelle des placentaires, il existe néanmoins quelques exceptions remarquables. Par exemple, bien qu'ils se nourrissent essentiellement de fourmis et de termites, les pangolins⁶ ne

⁵ L'hypothèse de l'horloge moléculaire suggère que la vitesse d'accumulation des changements dans les macromolécules biologiques est en moyenne constante sur de longues périodes. La comparaison de séquences d'ADN et de protéines chez les espèces vivantes peut nous renseigner sur la chronologie des différents événements évolutifs. [6]

⁶ Mammifère insectivore dont le corps est recouvert d'écaillures. Il a des similitudes morphologiques avec le fourmilier et l'oryctérope.



possèdent qu'un seul gène *CHIA* fonctionnel (*CHIA5*) alors que les autres mammifères myrmécophages⁷, comme le fourmilier tamandua ou l'oryctérope, présentent respectivement quatre et cinq gènes *CHIA* fonctionnels (Figure 2). Ce paradoxe pourrait être le résultat de contraintes phylogénétiques portant sur le nombre de gènes *CHIA* chez l'ancêtre commun direct que partagent pangolins et carnivores. En effet, les mutations inactivatrices partagées dans certains gènes de chitinases entre ces deux groupes suggèrent que les pangolins descendent d'ancêtres qui étaient déjà carnivores et qu'ils n'ont adopté que plus tardivement leur régime strictement insectivore, malgré l'héritage d'un seul gène *CHIA* fonctionnel.

Le même raisonnement s'applique au cas du petit rorqual (*Balaenoptera acutorostrata*) qui ne possède qu'une seule chitinase fonctionnelle, malgré la consommation de quantités importantes de crustacés qui sont riches en chitine (Figure 2). Sur la base de mutations inactivatrices partagées, quatre gènes *CHIA* semblent donc avoir été « pseudogénésés » chez l'ancêtre commun que les baleines à fanons partagent avec les baleines à dents (piscivores) et leurs proches parents artiodactyles (herbivores), tels que l'hippopotame et la vache. Dans ce cas précis, le microbiote

intestinal des baleines à fanons se nourrissant de krill comporte des bactéries capables de digérer la chitine [7], ce qui pourrait compenser la présence d'un seul gène de *CHIA* fonctionnel dans leur génome.

Certains gènes *CHIA* semblent être fonctionnellement conservés plus fréquemment que d'autres. Près de 50 % des 107 espèces étudiées présentent un gène *CHIA5* fonctionnel, contre seulement 12 % pour le gène *CHIA1*. Ce biais dans la perte de fonction des gènes *CHIA* pourrait trouver sa source dans leur expression différentielle dans des tissus spécifiques, et/ou dans des différences d'activité enzymatique liées aux conditions environnementales (comme des pH optimaux qui seraient différents). Les pangolins fournissent un modèle de choix pour tester si l'absence de gènes *CHIA* fonctionnels pourrait être compensée par une expression plus forte de *CHIA5*, par exemple dans les glandes salivaires qui sont hypertrophiées chez ces espèces, ou par des bactéries du microbiote gastro-intestinal capables de dégrader la chitine, comme

(→) Voir la Nouvelle de M. Groussin et F. Mazel, m/s n° 12, décembre 2017, page 1038

chez les baleines à fanons [8] (→). De futures études comparatives de l'expression spécifique dans différents tissus du tractus digestif et des tests fonctionnels de leur activité à différents pH seront nécessaires pour

mieux comprendre la fonction de ces gènes *CHIA* et leur rôle dans l'adaptation au régime alimentaire des mammifères. ♦

Chitinase genes provide insights into the radiation of placental mammals

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Archibald JD. *Extinction and radiation: how the fall of dinosaurs led to the rise of mammals*. Baltimore : Johns Hopkins University Press, 2011 : 122 p.
2. Jeuniaux C. On some biochemical aspects of regressive evolution in animals. In : Schoffeniels E, ed. *Biochemical evolution and the origin of life*. Amsterdam : North Holland Publishing Co, 1971 : 304-13.
3. Boot RG, Blommaert EF, Swart E, et al. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 6770-8.
4. Janiak MC, Chaney ME, Tosi AJ. Evolution of acidic mammalian chitinase genes (*CHIA*) is related to body mass and insectivory in Primates. *Mol Biol Evol* 2018 ; 35 : 607-22.
5. Emerling CA, Delsuc F, Nachman MW. Chitinase genes (*CHIAs*) provide genomic footprints of a post-Cretaceous dietary radiation in placental mammals. *Sci Adv* 2018 ; 4 : eaar6478.
6. Douzery EJP, Delsuc F, Philippe H. La datation moléculaire à l'heure de la génomique. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 374-80.
7. Sanders JG, Beichman AC, Roman J, et al. Baleen whales host a unique gut microbiome with similarities to both carnivores and herbivores. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 8285.
8. Groussin M, Mazel F. Évolution des microbiotes intestinaux de mammifères et ses conséquences sur la santé humaine. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 1038-42.

⁷ Qui se nourrissent de fourmis et termites.

LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

