

CHROMATOGRAPHIE, SPECTROSCOPIE

- Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge
du 07/11/2016 au 09/11/2016
Villeurbanne - 2,5 jours 1 680 €
- Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
du 22/11/2016 au 24/11/2016
Villeurbanne - 3 jours 1 820 €

ENERGIE, ENVIRONNEMENT

- Electroanalyse appliquée : contrôle, environnement, agroalimentaire, bioanalyse
du 16/11/2016 au 17/11/2016
Villeurbanne - 2 jours 1 420 €
- LED, OLED et autres sources de lumière artificielle
du 21/11/2016 au 23/11/2016
Toulouse - 3 jours 1 100 €

EXPÉRIMENTATION ANIMALE

- L'isolateur : un outil précieux pour travailler en microflores contrôlée
le 04/11/2016
Orléans - 1 jour 400 €
- Formation spécifique destinée aux personnes appliquant des procédures expérimentales sur modèle rongeur
du 14/11/2016 au 18/11/2016
Meudon - 5 jours 1 280 €

GÉNIE LOGICIEL, MODÉLISATION, ROBOTIQUE

- Les systèmes multi-agents : concepts et pratique NETLOGO
du 17/11/2016 au 18/11/2016
Toulouse - 2 jours 650 €
- Le langage C
du 05/12/2016 au 09/12/2016
Orsay - 5 jours 1 650 €

MICROSCOPIE

- Cryo-microscopie électronique : bases et nouveautés, les caméras à détection directe
du 03/11/2016 au 04/11/2016
Gif-sur-Yvette - 2 jours 800 €
- La tomographie électronique : théorie et pratique
du 14/11/2016 au 18/11/2016
Strasbourg - 4 jours 1 500 €

- Microscopie électronique en transmission pour la biologie cellulaire
du 14/11/2016 au 18/11/2016
Gif-sur-Yvette - 4,5 jours 1 750 €
- Traitement d'images sous ImageJ et les nouveaux logiciels FIJI et ICY : bases conceptuelles et pratiques
du 29/11/2016 au 02/12/2016
Gif-sur-Yvette - 4 jours 1 280 €
- Fibres d'amiante par MET et EDX
du 01/12/2016 au 02/12/2016
Villeneuve D'Ascq - 2 jours 850 €

PHYSIQUE ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR

- Ondes THz : génération, détection et applications
du 21/11/2016 au 24/11/2016
Bordeaux - 3,5 jours 1 500 €
- Cryogénie : niveau ingénieur
du 21/11/2016 au 25/11/2016
Grenoble - 5 jours 1 700 €
- Tenue au flux laser des composants optiques
du 22/11/2016 au 24/11/2016
Marseille - 3 jours 1 400 €
- Détection de fuites
du 23/11/2016 au 24/11/2016
Orsay - 2 jours 800 €
- Impression 3D par CAO
du 28/11/2016 au 30/11/2016
Marseille - 3 jours 850 €

QUALITÉ, SÉCURITÉ

- Le risque chimique : connaissance et prévention Niveau 1
du 14/11/2016 au 15/11/2016
Gif-sur-Yvette - 2 jours 800 €
- Plateforme, mutualisation d'instruments scientifiques (mi-lourds) : création et développement d'un service
du 21/11/2016 au 23/11/2016
Marseille - 3 jours 1 280 €
- Transport de matière dangereuse : formation de base (chapitres 1.3 et 1.4 de l'ADR 2015)
du 21/11/2016 au 22/11/2016
Gif-sur-Yvette - 2 jours 700 €
- Les risques biologiques
le 29/11/2016
Gif-sur-Yvette - 1 jour 400 €

RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

- Imagerie par résonance magnétique
du 14/11/2016 au 18/11/2016
Bordeaux - 4,5 jours 1 400 €

SIG, GÉOGRAPHIE, ARCHÉOLOGIE

- SIG et archéologie : utilisation du logiciel libre QGIS pour le traitement de données archéologiques spatialisées
du 15/11/2016 au 17/11/2016
Dijon - 3 jours 720 €

SPECTROMÉTRIE DE MASSE

- Spectrométrie de masse FT-Orbitrap : principes et applications
du 03/11/2016 au 04/11/2016
Saint-Martin-d'Hères - 2 jours 800 €
- Caractérisation des protéines par spectrométrie de masse dans le contexte de la protéomique
du 14/11/2016 au 18/11/2016
Paris - 5 jours 2 300 €
- Le couplage GC- MS
du 06/12/2016 au 09/12/2016
Palaiseau - 4 jours 1 800 €

STATISTIQUES, BIOINFORMATIQUE, BIG DATA

- Python pour la biologie
du 15/11/2016 au 18/11/2016
Bordeaux - 4 jours 1 300 €
- Analyse avancée de séquences
du 28/11/2016 au 30/11/2016
Bordeaux - 3 jours 1 200 €
- Analyse statistique des réseaux
du 01/12/2016 au 02/12/2016
Paris - 2 jours 800 €
- Recherche de similitudes entre séquences et identification de caractéristiques biologiques
du 08/12/2016 au 09/12/2016
Paris - 2 jours 720 €

Découvrez l'ensemble des stages de formation sur cnrsformation.cnrs.fr
Ou contactez-nous à cfe.contact@cnrs.fr ou 01 69 82 44 55



le Palais DÉCOUVERTE

les conférences

au Palais de la découverte

Entrée libre dans la limite des places disponibles

Cycle de 4 conférences

Sous l'influence du hasard

Les mercredis 9, 16, 23, 30 novembre à 19h

Le hasard s'invite dans toutes les disciplines scientifiques, de l'infiniment petit à l'infiniment grand, des fluctuations quantiques à l'immense cosmos. Quel est son véritable rôle ?

Avec : Elise Janvresse, Andràs Paldi, Guillaume Lecointre, Aurélien Barrau.

programme complet sur palais-decouverte.fr

Avec le soutien de

SCIENCE **culture plus**



© Fotolia

la cité des sciences & de l'industrie

les conférences

à la Cité des sciences et de l'industrie

Entrée libre dans la limite des places disponibles

Cérémonie de clôture du 10^e festival

Les chercheurs font leur cinéma

Samedi 26 novembre à 14h30

Embarquez au cœur de la science ! De jeunes chercheurs vous font découvrir leur sujet de recherche au moyen de courts métrages de cinq minutes.

→ Projection des films, débat avec les réalisateurs, vote et remise des prix du public, des lycéens et du jury.

En partenariat avec

programme complet sur cite-sciences.fr

Avec le soutien de

doc **SCIENCE** **culture plus**



© Les chercheurs font leur cinéma

**Soigner
avec
des virus**

**Microbiote
et
santé**

**Origines
de la vie**

Le nouveau monde des microbes

**Tara
et le
plancton**

**Virus
géants**

**Résistance
aux
antibiotiques**

Grâce aux progrès du séquençage à haut débit, les biologistes ont aujourd'hui accès au génome entier des microorganismes (virus, bactéries, champignons, etc.) vivant dans l'intestin ou dans une poignée de terre. Ils découvrent ainsi que le monde microbien est d'une immense diversité, mais aussi que les microorganismes ont une influence considérable sur les milieux et les organismes qu'ils colonisent. La microbiologie moderne dévoile un nouveau monde dont les quelques territoires déjà entraperçus changent notre vision du vivant, des écosystèmes et de notre propre corps. Bienvenue dans ce nouveau monde.

La rédaction

La microbiologie en quelques dates

1 • 1674

Anton Van Leeuwenhoek observe des microorganismes.

2 • 1866

Ernst Haeckel rassemble dans un arbre tout le vivant, y compris les bactéries.

3 • 1876

Robert Koch montre que l'anthrax est due à une bactérie, ce qui valide la théorie des germes, causes des maladies.

4 • 1878

Joseph Lister isole et cultive la bactérie impliquée dans la fermentation lactique.

5 • 1880

Louis Pasteur atténue l'agent pathogène du choléra de la poule.

6 • 1881

Koch élabore un milieu de culture solide pour les bactéries.

7 • 1882

Élie Metchnikoff propose une théorie de l'immunité cellulaire.

8 • 1884

Koch prouve qu'une bactérie est responsable de la tuberculose, établissant un protocole applicable à toute maladie.

9 • 1885

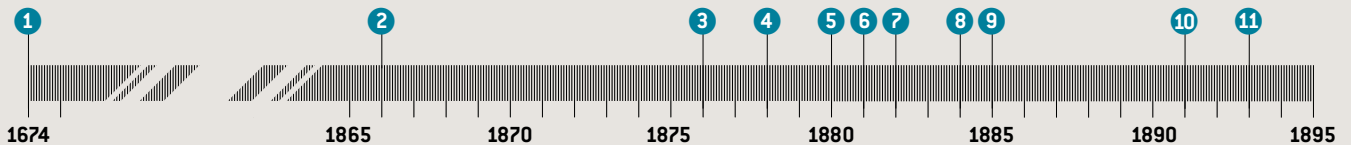
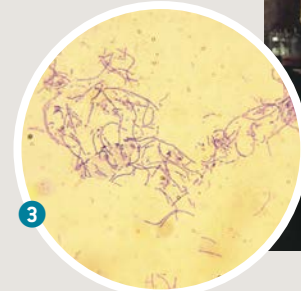
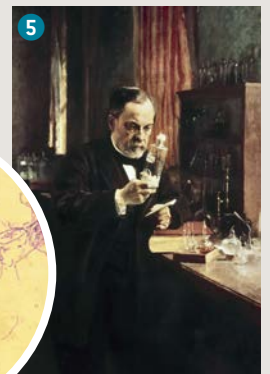
Louis Pasteur vaccine Joseph Meister contre la rage. Il désigne ce qu'il lui injecte sous le nom de virus, sans en connaître sa nature.

10 • 1891

Paul Ehrlich propose que les anticorps régissent l'immunité.

11 • 1892

Dmitri Ivanovski découvre l'agent responsable de la mosaïque du tabac.



19 • 1941

George Beadle et Edward Tatum montrent la relation entre gènes et protéines.

20 • 1943

Max Delbrück et Salvador Luria montrent que l'héritage génétique chez les bactéries suit les principes darwiniens.

21 • 1946

Joshua et Esther Lederberg et Tatum prouvent que les bactéries échangent des gènes.



22 • 1949

John Ender, Thomas Weller et Frederick Robbins isolent et étudient le poliovirus. Leur méthode est appliquée à d'autres virus.

23 • 1952

Lederberg et Norton Zinder montrent qu'un phage peut transporter de l'ADN d'une bactérie à une autre.

24 • 1953

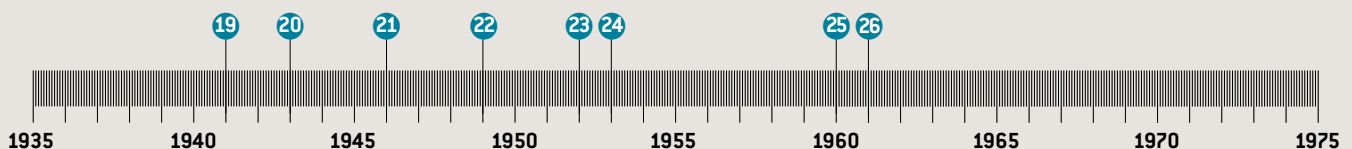
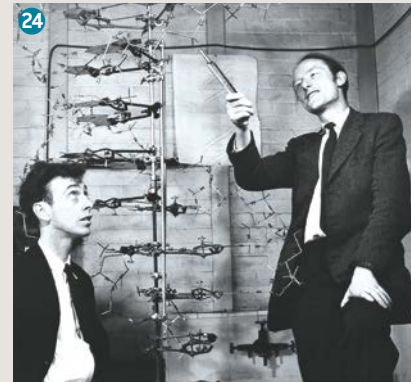
James Watson et Francis Crick découvrent la structure à double hélice de l'ADN.

25 • 1960

André Lwoff, François Jacob et Jacques Monod montrent que l'expression des gènes est contrôlée par des protéines.

26 • 1961

Débuts de l'ingénierie génétique.



La microbiologie, l'étude des microorganismes et de leurs relations avec l'environnement, a vécu de profondes transformations au fur et à mesure que les outils des biologistes progressaient. À ses débuts, au XIX^e siècle, les travaux étaient surtout guidés par la recherche des causes des maladies humaines, animales ou végétales. Puis, avec l'avènement de la biologie moléculaire, dans les années 1960, les analyses des gènes et des protéines ont pris le dessus.

Au départ, ces analyses ne concernaient qu'une molécule à la fois, mais à partir des années 1970 et avec l'avènement de l'ère génomique dans les années 2000, les outils se sont améliorés et ont permis d'effectuer l'analyse exhaustive des molécules d'échantillons bien plus diversifiés que ceux produits en laboratoire. La microbiologie est passée à une autre échelle. Voici quelques dates clés qui ont marqué la discipline au fil de ses mutations.

12 • 1899

Martinus Beijerinck confirme que l'agent de la mosaïque du tabac n'est pas une toxine, mais un « virus filtrable ».

13 • 1900

Walter Reed montre que la fièvre jaune est due à un virus transmis par un moustique.

14 • 1911

Francis Rous découvre un virus qui peut causer un cancer chez le poulet.

15 • 1912

Paul Ehrlich met au point le premier traitement contre une maladie bactérienne, la syphilis.

16 • 1915

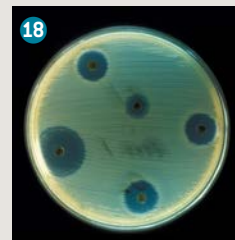
Frederick Twort découvre les bactériophages. Félix d'Hérelle les redécouvre quelques mois plus tard.

17 • 1928

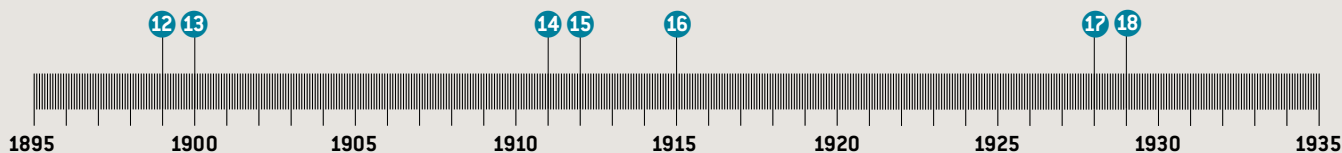
Frederick Griffith prouve que les bactéries se transforment. Ce sont les débuts de la génétique moléculaire.

18 • 1929

Alexander Fleming décrit la pénicilline, premier antibiotique.



CCO / Don Stalins



27 • 1977

Carl Woese identifie une troisième forme de vie aux côtés des eucaryotes et des bactéries : les archées.

28 • 1977

Walter Gilbert et Fred Sanger développent chacun une méthode pour séquencer l'ADN. Le génome du bactériophage est séquencé.

29 • 1979

La variole est éradiquée.

30 • 1983

Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier découvrent le virus du sida.

31 • 1986

Kary Mullis met au point la PCR, une technique d'amplification de l'ADN qui facilite son séquençage.

32 • 1995

Craig Venter et ses collègues séquencent le génome complet d'un microorganisme, la bactérie *Haemophilus influenzae*.

33 • 1999

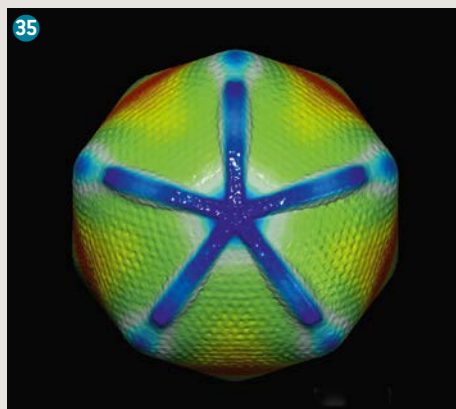
Ford Doolittle propose le concept de réseau du vivant.

34 • 2001

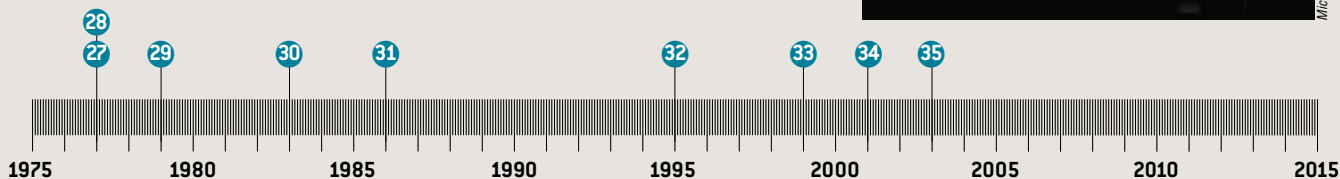
Publication de 90 % de la séquence du génome humain.

35 • 2003

Découverte d'un premier virus géant, le mimivirus.



Michael G. Rossmann et al., Plos Biology, vol. 7(4), e1000092, avril 2009



D'après la chronologie proposée par la Société américaine pour la microbiologie sur le site www.microbeworld.org/history-of-microbiology

« L'arbre du vivant cachait une forêt »

Avec les progrès de la biologie moléculaire, on s'aperçoit que l'arbre du vivant des microorganismes ressemble plutôt à un vaste réseau. Cette vision bouleverse de nombreux champs de la biologie.

Entretien avec **Hervé LE GUYADER**



Hervé LE GUYADER est professeur de biologie évolutive à l'université Pierre-et-Marie-Curie, à Paris.

Après la publication de la théorie de l'évolution de Charles Darwin, en 1859, le naturaliste allemand Ernst Haeckel poussa jusqu'au bout l'idée du Britannique : il construisit un arbre du vivant avec un tronc symbolisant l'ancêtre commun à tous les organismes vivants, et des ramifications correspondant aux lignées qui avaient conduit aux organismes modernes. À partir de là, les naturalistes, puis les biologistes de l'évolution n'ont cessé de chercher à décrire concrètement le vivant à l'aide d'un tel arbre, en s'appuyant sur les ressemblances entre espèces. Aujourd'hui, cependant, l'arbre semble une vision trop simpliste de la réalité. Et ce constat a des répercussions jusqu'en médecine et en agronomie. À qui la faute ? Aux microorganismes et à leurs mécanismes de survie. Et aux transformations de la microbiologie qui ont permis leur étude. Hervé Le Guyader, fondateur du laboratoire Évolution Paris-Seine (CNRS UMR 7138) à l'université Pierre-et-Marie-Curie, à Paris, nous explique comment on en est arrivé là et les implications de cette découverte.

POUR LA SCIENCE

Quand et comment les microorganismes sont-ils entrés dans les réflexions sur l'arbre du vivant ?

HERVÉ LE GUYADER : En 1866, le naturaliste allemand Ernst Haeckel a publié un arbre unique rassemblant l'ensemble des organismes vivants connus en trois grands règnes et non plus deux, comme dans la classification linnéenne : les animaux, les végétaux, mais aussi les protistes, nom sous lequel il a regroupé l'ensemble des organismes unicellulaires – flagellés, amibes, diatomées, éponges et bactéries (alors appelées monères). Toutefois, pour lui, les bactéries étaient à part, car contrairement aux autres protistes, elles n'ont pas de noyau. Il reprenait en fait ici les idées du botaniste allemand Ferdinand Cohn qui, dès 1854, avait proposé que les bactéries constituent un groupe distinct de microorganismes, à cause de la simplicité des cellules et de leur processus de division.

Ce faisant, Haeckel a soulevé le premier problème de la classification des microorganismes : la séparation des cellules à noyau (eucaryotes, dit-on aujourd'hui) et de celles sans noyau (procaryotes). Très vite, les microscopistes se sont rendu compte qu'il s'agissait là d'une différence importante, mais comme la biologie cellulaire

était toute jeune encore et la biologie moléculaire inexistante, ils ne sont pas allés plus loin. Puis toute la classification évolutive des mondes animal et végétal s'est mise en place. Et au début du XX^e siècle, alors que l'on commençait à connaître mieux les bactéries et à en avoir un bon catalogue, une nouvelle question s'est posée : comment les classer ?

PLS

Quel était le problème ?

H. L. G. : La discussion qui s'est mise en place à l'époque est la suivante : allait-on faire une classification strictement utilitaire, c'est-à-dire fondée sur des critères morphologiques (organisme en coque, en bâtonnet, etc.) et surtout métaboliques, ou essayait-on, comme les zoologistes et les botanistes, de faire une classification phylogénétique, c'est-à-dire concernant les relations de parenté entre les différents groupes de bactéries ? Mais la discussion a tourné court, car avec les moyens d'alors, il était impossible de faire une classification phylogénétique. On est donc parti sur une classification utilitaire, ce qui correspondait tout à fait aux attentes de l'époque dans les disciplines émergentes de la microbiologie : les grands noms de l'époque – Louis Pasteur et Robert Koch en microbiologie

médicale, Martinus Beijerinck en microbiologie agronomique (étude des maladies des plantes, des bactéries du sol, etc.) – se fichaient de l'évolution. Ils avaient besoin d'une classification utilitaire pour leurs disciplines. Mais l'idée d'une classification naturelle restait dans certaines têtes et l'on cherchait comment y parvenir.

Des éléments clés sont arrivés après la Seconde Guerre mondiale, vers les années 1950, en particulier quand on a précisé le concept de procaryote. Les procaryotes étaient bien séparés des eucaryotes, mais à un moment donné, on a considéré que les virus en faisaient partie.

PLS

En quoi cette idée fut-elle un élément clé ?

H. L. G. : Ce n'est pas tant cette idée que la réflexion qu'elle a suscitée. On pensait alors qu'il existait une sorte de continuum entre virus et bactéries. La différence entre eux portait surtout sur la taille, les virus traversant les filtres à bactéries tel le filtre Chamberland, mis au point dans le laboratoire de Pasteur par Charles Chamberland. Mais en 1957, dans un article passionnant, le microbiologiste français André Lwoff a défendu l'idée que « les virus devaient être traités comme des virus parce que les virus sont des virus ». En d'autres termes, le cycle du virus est tellement à part, avec notamment une phase parasitaire obligatoire, qu'il ne peut y avoir de forme de transition entre bactéries et virus. Pour Lwoff, l'élément déterminant n'était pas la taille, mais l'autonomie.

Les microbiologistes se sont ainsi retrouvés avec trois concepts biologiques définis de manière tranchée : les eucaryotes (qui apparaissent bien plus complexes que les autres au microscope électronique tout juste inventé), les procaryotes et les virus. La classification utilitaire a continué sur cette base, puis s'est produit le vrai déclic : l'avènement de la biologie moléculaire.

PLS

Les débuts du séquençage du matériel génétique ?

H. L. G. : Notamment, mais aussi celui des acides aminés qui composent les protéines. Très vite, certains, comme le microbiologiste allemand Ernst Pringsheim, ont pensé que la biologie moléculaire naissante allait peut-être fournir une classification

phylogénétique. De premiers essais, à partir des séquences de certaines protéines communes à différentes branches du vivant, ont cependant été peu concluants. La solution est venue en particulier du séquençage des ARN ribosomiques et d'un homme, Carl Woese.

Au début des années 1960, ce microbiologiste américain s'est penché sur le problème de l'origine du code génétique. Il s'intéressait alors à la machinerie moléculaire de la traduction des gènes en protéines et notamment aux ARN ribosomiques (des éléments constitutifs des ribosomes – les organites qui, dans les cellules, déchiffrent l'information portée par l'ARN messager et synthétisent les protéines correspondantes). Woese a séquencé bon nombre d'ARN ribosomiques de différents organismes et construit une phylogénie en les classant par ressemblances. Il l'a publiée en 1977 avec George Fox.

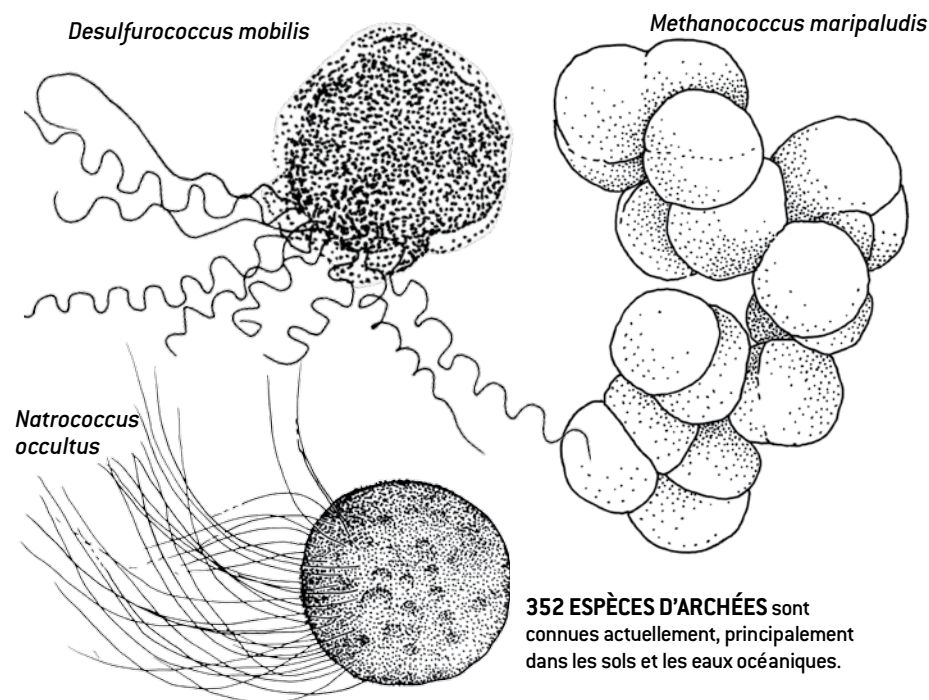
Surprise : premièrement, construire une phylogénie à partir des ARN ribosomiques est possible. Deuxièmement, les procaryotes se retrouvent non pas en un groupe, mais deux : les archéobactéries (aujourd'hui les archées) et les eubactéries (aujourd'hui les bactéries). La découverte est considérable. En effet, jusqu'alors on définissait les procaryotes sur des critères négatifs : pas de noyau, pas de cytosquelette, pas de vraie sexualité, pas de vraie mitose, etc. Or on savait très bien que construire une classification

sur des caractères négatifs ne reposait sur rien et risquait de donner des groupes non naturels. Or avec les ARN ribosomiques, Carl Woese a obtenu trois domaines *a priori* monophylétiques, c'est-à-dire constitués d'un ancêtre commun et de l'ensemble de ses descendants. L'étude des ARN ribosomiques fournissait ainsi une vraie phylogénie définie par des relations de parenté. Enfin, pas tout à fait complète tout de même.

PLS

Que manquait-il ?

H. L. G. : La phylogénie des trois domaines de Carl Woese n'avait pas de racine, pas d'orientation. On ne savait pas où mettre l'ancêtre commun de ces trois domaines. Alors on a commencé à y réfléchir. Habituellement, pour trouver la racine d'un arbre, on recherche un groupe extérieur à l'arbre qui présente avec le groupe étudié un ancêtre commun plus ancien. Or l'arbre de Carl Woese rassemblait tous les organismes vivants. Il était donc impossible de trouver un groupe extérieur, et donc *a priori* une racine. Sauf en utilisant des gènes qui se sont dupliqués et dont la duplication est plus ancienne que la racine, c'est-à-dire issue d'un ancêtre plus ancien. C'est l'idée qui est apparue lorsqu'on a compris, avec les génomes que l'on connaissait alors, qu'il existait des gènes communs aux archées et



aux bactéries, qui intervenaient en particulier dans la transcription et la réplication de l'ADN.

Trouver la racine s'est cependant révélé impossible. Chez les eucaryotes, un gène était plus proche des archées, un autre des bactéries. Les discussions n'en finissaient pas.

PLS

A-t-on invoqué les virus comme groupe extérieur possible ?

H. L. G. : Absolument pas à ce niveau-là. On les considérait comme différents. Les virus n'ont pas d'ARN ribosomique, donc on ne pouvait pas les ajouter à l'arbre. On construisait séparément des groupes de virus à l'aide des séquences

virales que l'on connaissait. À cette époque, quasi personne ne pensait que les virus pouvaient être un groupe extérieur ou un vestige d'un groupe extérieur disparu, comme certains le proposent aujourd'hui (voir les articles de Patrick Forterre, pages 42 à 49, et de Chantal Abergel et Jean-Michel Claverie, pages 50 à 53). De toute façon, l'information contenue dans les virus alors connus n'était pas assez importante pour que l'on puisse en déduire un groupe extérieur.

PLS

Qu'a donné la recherche de la racine ?

H. L. G. : Deux choses sont apparues. D'une part, l'idée que si on trouve une racine à cet arbre, il

existe un dernier ancêtre commun à tous ces groupes, LUCA (*Last Universal Common Ancestor*), nom proposé par les biologistes grecs Christos Ouzounis et Nikos Kyrpides en 1994. D'autre part, en 1998, Woese a avancé le concept de progénote : l'idée que les trois groupes proviendraient non pas d'un ancêtre commun unique, mais d'un ensemble de précellules, des cellules qui n'ont pas les caractéristiques des cellules actuelles, procaryotes ou eucaryotes, mais qui ont des génomes très labiles et qui échangent énormément de gènes. Les trois phylums archées, bactéries, eucaryotes auraient pris source dans cette soupe de progénotes. En d'autres termes, LUCA ne serait pas un organisme précis, mais quelque chose de très diffus.

PLS

Carl Woese pensait-il ici déjà à l'idée que les chloroplastes et les mitochondries puissent provenir de bactéries ?

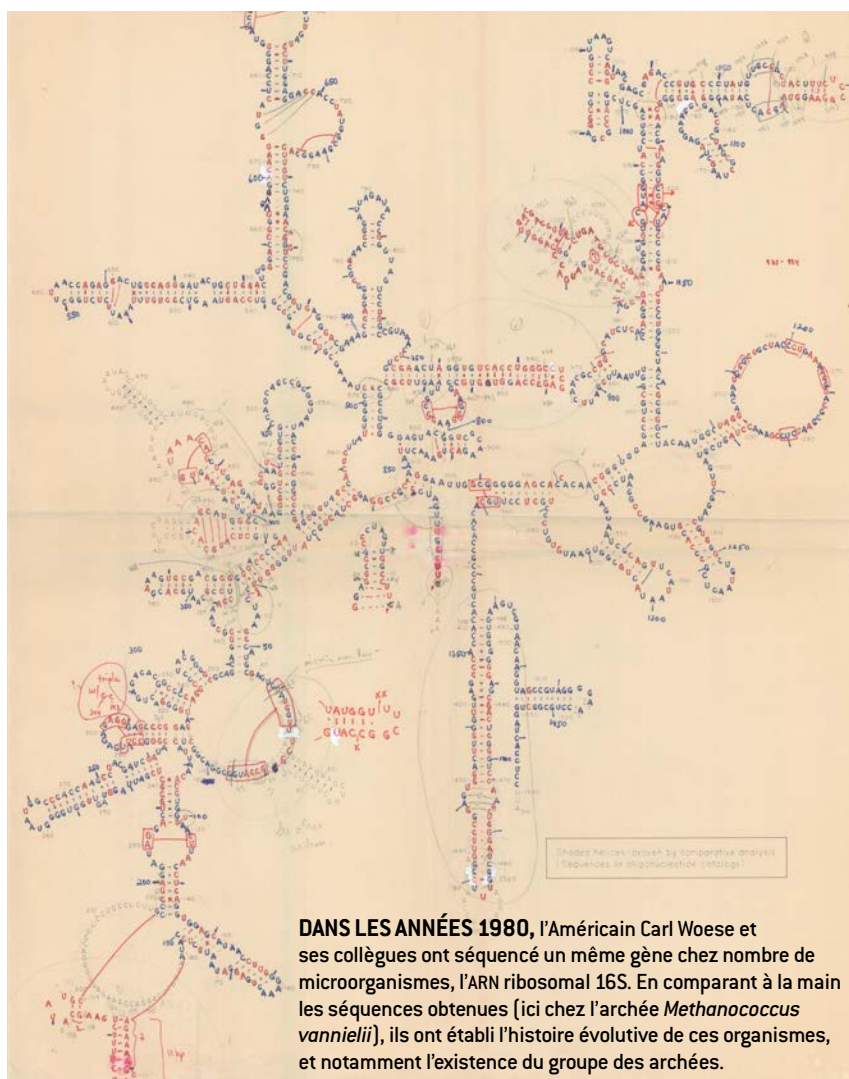
H. L. G. : Déjà au XIX^e siècle, des microbiologistes y pensaient. Mais Woese l'a montré avec brio. En partant d'ARN ribosomiques de maïs issus de la mitochondrie, du chloroplaste et du cytoplasme des cellules (donc purement eucaryote), il a montré que dans sa phylogénie, l'ARN ribosomique mitochondrial se plaçait dans les alpha-protéobactéries et l'ARN ribosomique des chloroplastes dans les cyanobactéries. Cela signifiait que les mitochondries et les chloroplastes étaient des vestiges de bactéries anciennes. Woese a donc fait là une découverte fantastique : la cellule eucaryote est chimérique.

PLS

Que s'est-il passé ensuite ?

H. L. G. : Des biologistes moléculaires tels que Ford Doolittle, de l'université Dalhousie, au Canada, se sont aussi aperçus, en comparant les séquences des génomes des chloroplastes et des mitochondries avec celles de leurs bactéries sources et des cellules eucaryotes qui les hébergent, qu'il y a aussi eu exportation, vers le noyau des cellules, de nombre de gènes des chloroplastes et des mitochondries. Tout d'un coup, la vision s'est élargie : le génome eucaryote était encore plus chimérique qu'on ne le pensait !

À ce moment-là, les biologistes ont eu l'impression d'avoir résolu un problème, mais pas pour



www.micr.oxfordjournals.org/ J. Camone et al., BioMed Central Bioinformatics, 3:2 (2002)

longtemps. Une multitude de génomes entiers de bactéries et d'archées ont été séquencés. Quand on a comparé le génome d'une espèce bactérienne à celui de nombreux clones provenant de celle-ci, on s'est aperçu qu'il existe beaucoup plus de gènes au niveau de l'espèce qu'au niveau de l'organisme. Tout se passe comme si une bactérie comportait d'une part des gènes essentiels – des gènes informationnels clés pour la réplication, la transcription et la traduction – et, d'autre part, des gènes qui changent d'un individu à l'autre, agissant plus sur le métabolisme et la pathogénicité.

Ainsi est apparue une notion ahurissante, qui n'existe pas chez les eucaryotes *a priori* : le pangénome – l'ensemble de ces gènes changeants [voir l'article de Bianca Sclavi et John Herrick, pages 34 à 41]. Cette notion contient celle de transfert horizontal, c'est-à-dire d'échanges de gènes entre organismes. L'idée existait déjà pour les chloroplastes et les mitochondries, mais tout à coup, on se rendait compte que ce phénomène se produit peut-être en permanence. Comment se font ces transferts horizontaux ? Via les virus, probablement, ou au moins en grande partie. Les virus sont ainsi de retour dans l'histoire du vivant...

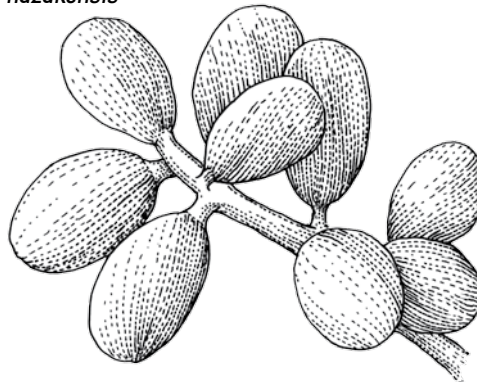
La notion de transfert horizontal a amené à penser le vivant en termes non plus de phylogénie, mais de réseau. On a commencé à comprendre pourquoi trouver une racine à l'arbre du vivant de Woese était impossible : on imaginait que les gènes étaient obtenus par descendance, par transfert vertical, alors que sans doute beaucoup provenaient de transferts horizontaux. L'arbre du vivant cachait en fait une forêt.

PLS

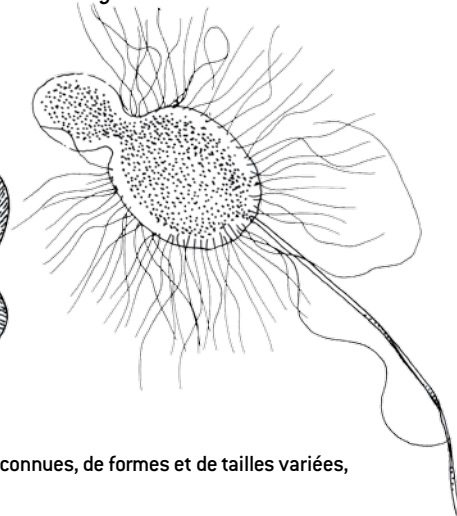
Si l'arbre du vivant est un réseau, peut-on encore l'étudier ?

H. L. G. : Il y a deux écoles. La première considère qu'il est toujours possible de faire une phylogénie des archées et des bactéries : l'idée est que si l'on est capable de repérer les gènes transférés horizontalement, il suffit de les éliminer et de ne garder que les gènes informationnels, qui ont beaucoup plus de chance d'être transmis verticalement. C'est alors ceux-là que l'on utilise pour faire une phylogénie, sans être brouillé par les gènes transmis horizontalement. C'est ce que font par exemple Céline Brochier-Armanet à l'université Lyon-1 ou Simonetta Gribaldo à l'institut Pasteur.

Thermosporothrix hazakensis



Planctomyces maris



LE GROUPE DES BACTÉRIES compte 16 760 espèces connues, de formes et de tailles variées, et de voies métaboliques très diversifiées.

L'autre école est celle de Bill Martin, de l'université de Düsseldorf, en Allemagne, que résume bien le titre d'un article qu'il a publié en 2006, *The tree of one percent* (L'arbre de 1%). Si vous enlevez tous les gènes que vous pensez transmis horizontalement, vous ne gardez que 1 % du génome et vous construisez votre phylogénie avec 1 % des gènes. Est-ce vraiment raisonnable ? L'idée est de dire que les phylogénies ne tiennent pas la route. Les arbres que l'on construit sur les archées ou les bactéries servent à faire une classification, mais pas une phylogénie. Ils ne reflètent pas l'histoire puisque celle-ci est plus compliquée. Il faut utiliser les réseaux.

PLS

Concrètement, comment étudie-t-on les réseaux ?

H. L. G. : Ce champ d'étude mêle trois domaines : la biologie moléculaire pour collecter des génomes à comparer, la bio-informatique pour la gestion des données et les mathématiques pour l'interprétation. Il a explosé avec le séquençage à haut débit. La biologie moléculaire a engrangé beaucoup de séquences de gènes et d'ARN à la fin des années 1980 et au début des années 1990, mais à l'époque, tout était encore fait à la main. Puis, dans les années 1990, on a commencé à avoir des génomes entiers, notamment le génome humain à la fin des années 1990 et au début des années 2000.

Aujourd'hui, obtenir le génome d'une bactérie ne coûte que 1 000 euros. D'énormes quantités de séquences sont ainsi engrangées. Dans notre

laboratoire, par exemple, Philippe Lopez et Éric Baptiste traitent ainsi des millions de séquences. Il y a quelques années, le goulet d'étranglement était l'obtention des séquences, maintenant c'est le traitement de l'information, tant son volume est grand.

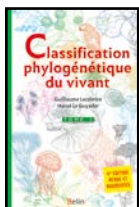
L'interprétation des données, quant à elle, n'est pas plus simple. Elle fait appel à l'étude des réseaux d'un point de vue mathématique, notamment à la théorie des graphes. Il s'agit d'un domaine extrêmement ardu des mathématiques, aussi les biologistes travaillent-ils avec des mathématiciens purs. Le domaine n'avance pas vite, mais il rassemble une communauté de plus en plus importante de chercheurs, notamment canadiens, américains, irlandais, anglais et allemands.

PLS

Qu'a apporté cette notion de réseau ?

H. L. G. : Elle a montré que la vie est beaucoup plus complexe qu'on ne le pensait. Le point clé est que les transferts horizontaux continuent toujours à se produire. Cela change complètement la vision des microorganismes. Si vous imaginez des archées dans les sédiments marins ou ailleurs, il faut les penser avec des échanges de gènes. Les chercheurs essaient ainsi de tirer des enseignements de ces échanges actuels pour reconstituer une histoire des bactéries et des archées. L'idée est la suivante : si les transferts horizontaux sont aussi importants aujourd'hui, ils l'étaient certainement davantage auparavant. Cette idée a permis de clarifier notre compréhension des eucaryotes.

■ POUR EN SAVOIR PLUS



G. Lecointre et H. Le Guyader, **Classification phylogénétique du vivant**, Belin, 2016.

Entièrement revue, cette

quatrième édition apporte la vision que l'on a actuellement de l'ensemble du vivant. Elle fait notamment la part belle aux microorganismes et aux débats qu'ils suscitent depuis l'avènement de l'ère génomique.

Maintenant que l'on regarde les génomes entiers d'eucaryotes, d'archées et de bactéries, on comprend que les génomes eucaryotes comportent des gènes provenant d'archées, d'autres de bactéries. Les gènes de type archée sont surtout importants pour la réplication, la transcription et la traduction, et proviennent d'un groupe particulier d'archées, le superphylum TACK. On découvre aussi que des gènes impliqués dans la dynamique du squelette des cellules eucaryotes sont également chez les archées. L'exploration de ces gènes provenant d'archées et de bactéries a conduit à l'idée que l'eucaryote serait une fusion d'au moins une archée et une bactérie, lesquelles ont ensuite formé un organisme qui a été capable d'accepter une mitochondrie et un chloroplaste. Une chimère avant la chimère, en somme.

De plus, on s'aperçoit que les gènes des archées et des bactéries sont très différents. L'idée actuelle est donc que les phylums de ces deux domaines sont sortis d'une soupe de progénètes de façon indépendante et qu'ils n'ont jamais eu d'ancêtre commun. Ils se sont individualisés dans ce monde où il y avait déjà des transferts horizontaux, puis les eucaryotes ont émergé d'une chimère d'archées et de bactéries, sans doute plus proche des archées que des bactéries puisqu'ils comportent plus de gènes d'archées. C'est l'idée de Bill Martin, Ford Doolittle, Philippe Lopez et Éric Bapteste, par exemple.

PLS

La notion de réseau aide-t-elle à dater ces événements ?

H. L. G. : Le réseau des premiers microorganismes, les échanges de gènes, apportent des possibilités statistiques fantastiques qui pourraient expliquer une découverte récente. Il y a quelques mois, une équipe australienne a mis en évidence des traces de vie remontant à 3,7 milliards d'années, alors que les plus anciennes connues jusqu'alors dataient de 3,2 milliards d'années. Il y a 3,7 milliards d'années, cela ne faisait *grossa modo* que quelques centaines de millions d'années que la Terre était devenue habitable. À l'échelle géologique, tout se passe comme si la vie est apparue dès que les conditions physicochimiques d'apparition de la vie ont été réunies sur Terre. Les échanges de gènes pourraient expliquer une telle rapidité.

PLS

La notion de réseau a-t-elle aussi modifié notre vision des organismes macroscopiques et de leur évolution ?

H. L. G. : En effet, diverses études visent à pousser la notion de réseau microbien jusqu'au bout, à appliquer l'outil réseau à d'autres échelles. Cet outil est déjà utilisé par les écologues pour étudier les écosystèmes. Éric Bapteste, par exemple, cherche à l'utiliser pour relier des niveaux d'organisation différents – des groupes de gènes et des organismes, des groupes de gènes et des communautés, etc. – et pour essayer de voir comment ces interactions et ces échanges se produisent dans le vivant.

PLS

Les études récentes sur le microbiote, l'ensemble des microorganismes d'un environnement, par exemple l'intestin, descendent-elles de cette idée de réseau ?

H. L. G. : Au départ, étudier le microbiote consistait à déterminer quels organismes le composaient : on séquençait les ARN de l'échantillon et on déterminait les organismes associés. C'est le principe de la métagénomique : vous séquencez le génome total d'un échantillon – une poignée de terre, une goutte d'eau de mer, un extrait de salive – et vous l'examinez de façon exhaustive. Cela a permis de mettre en évidence des organismes que l'on ne connaissait pas, car on ne pouvait pas les cultiver. On s'est ainsi aperçu que l'on n'arrivait à cultiver qu'un très faible pourcentage des bactéries qui existent dans la nature.

Mais on se rend compte à présent qu'il existe des échanges de gènes au sein des microbiotes, et qu'il faut les voir en réseau. Il ne s'agit pas juste d'une juxtaposition de bactéries, mais d'une communauté dont les membres interagissent constamment. D'où l'idée que si cette communauté n'est pas « stable », des dérèglements peuvent survenir, qu'il s'agisse d'obésité (voir l'article de Joël Doré et ses collègues, pages 54 à 59) dans le cas du microbiote intestinal ou de maladies des plantes (voir l'article de Stéphane Uroz et ses collègues, pages 74 à 79). ■

Propos recueillis par Marie-Neige CORDONNIER

Deux nouveautés pour les amoureux des mathématiques !

Mathématiques et Mystères

De Jean-Paul Delahaye

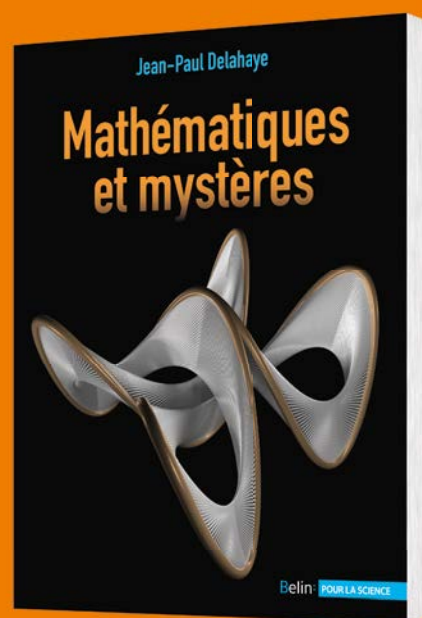
Conjectures, paradoxes, objets ou situations aux propriétés bizarres... Les mathématiciens explorent des sujets aussi passionnants que déconcertants.

En partenariat avec **SCIENCE**

Derniers livres parus du même auteur :

Merveilleux nombres premiers

La logique, un aiguillon pour la pensée



18,5 x 24,5 cm - 224 pages - 25 €



15 x 22 cm - 224 pages - 19 €

Le choix du meilleur urinoir

Et 19 autres problèmes amusants qui prouvent que les maths servent à quelque chose !

De Jérôme Cottanceau

Des réponses avec un brin de mauvaise foi et beaucoup de second degré, mais accessible à tous, à LA grande question : mais à quoi ça sert, les maths ?

LA référence pour décrypter l'arbre du vivant, entièrement actualisé !

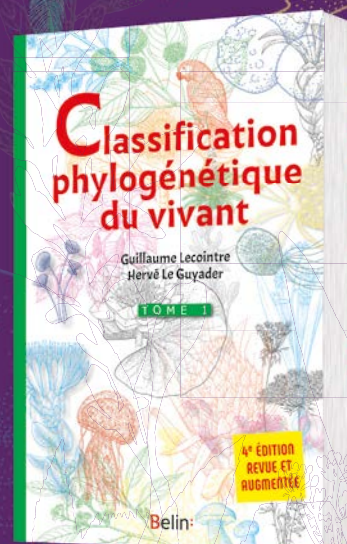
La classification phylogénétique du vivant

Tome 1 - 4^e édition

De Guillaume Lecointre et Hervé Le Guyader

Cette nouvelle édition d'un livre devenu une référence, véritable incursion dans l'arbre du vivant, a été profondément remaniée et actualisée. Ce tome 1 compte 13 arbres, des bactéries aux angiospermes.

Tome 2 à paraître en 2017 : en 16 arbres, l'ensemble des animaux (métazoaires).



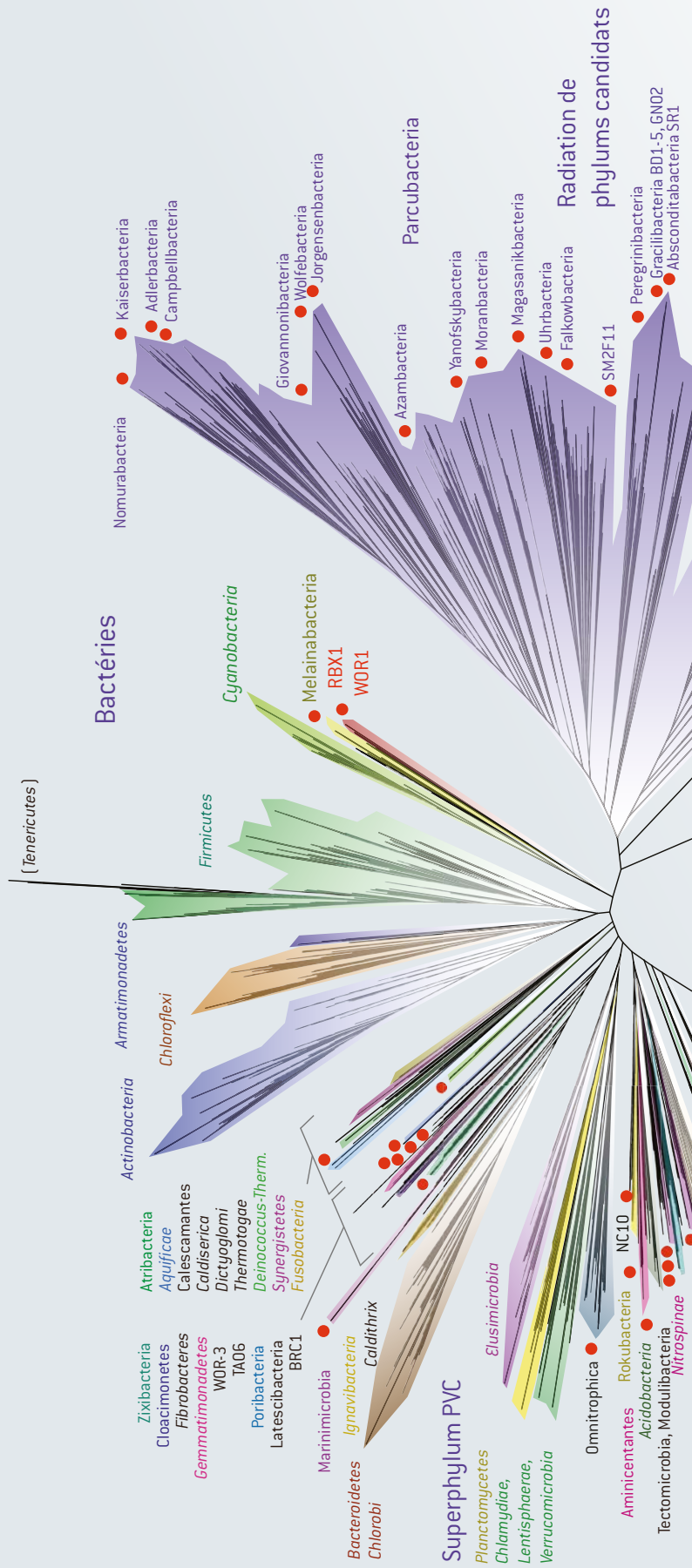
18 x 28 cm - 584 pages - 43 €

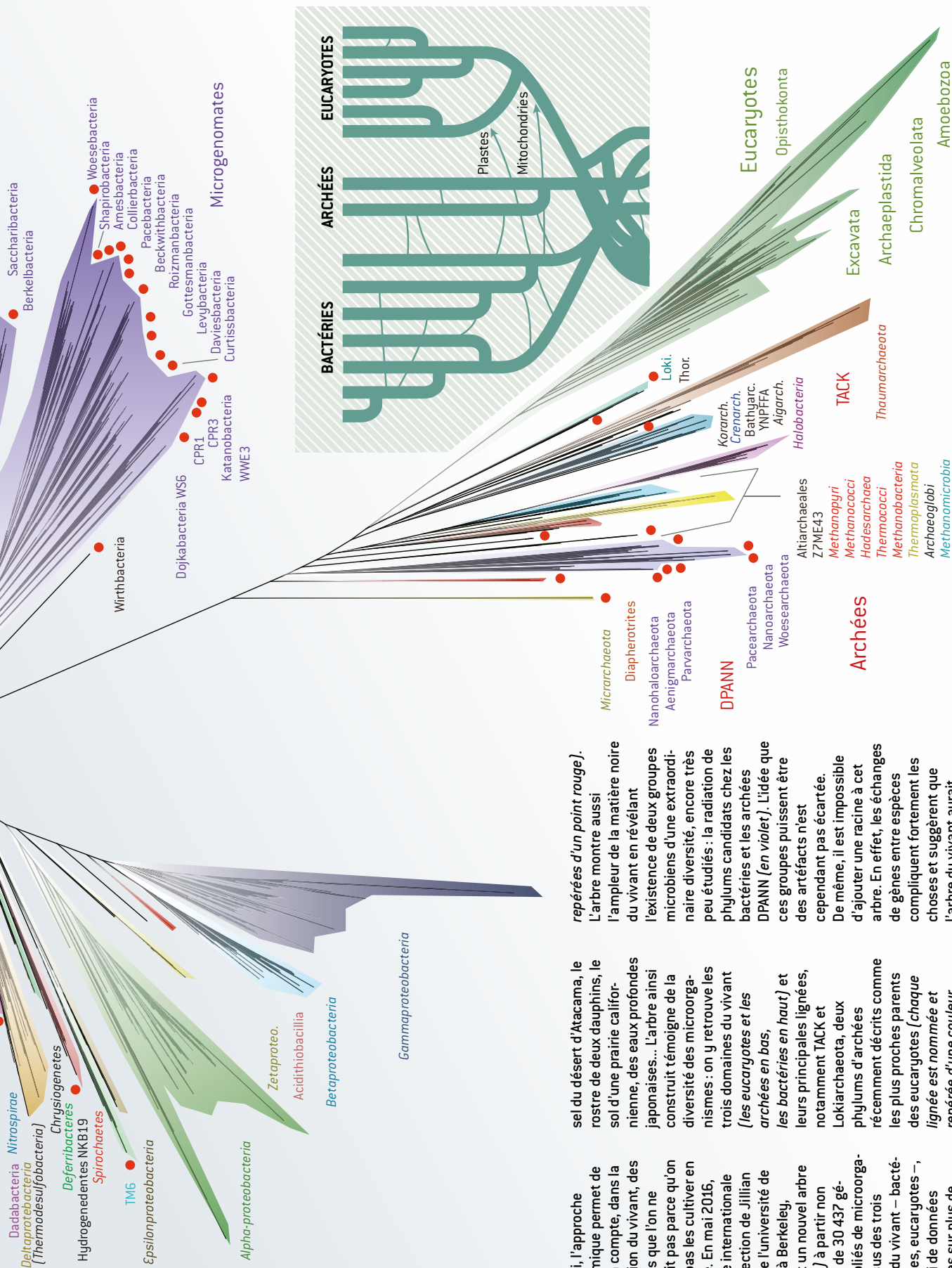
Belin:

Inscrivez-vous à la newsletter sciences sur
editions-belin.com

La matière noire du VIVANT

Un nouvel arbre du vivant construit à partir de l'étude des génomes de plus de 3 000 espèces de microorganismes a révélé l'existence d'une grande diversité de bactéries et d'archées encore mal connues.





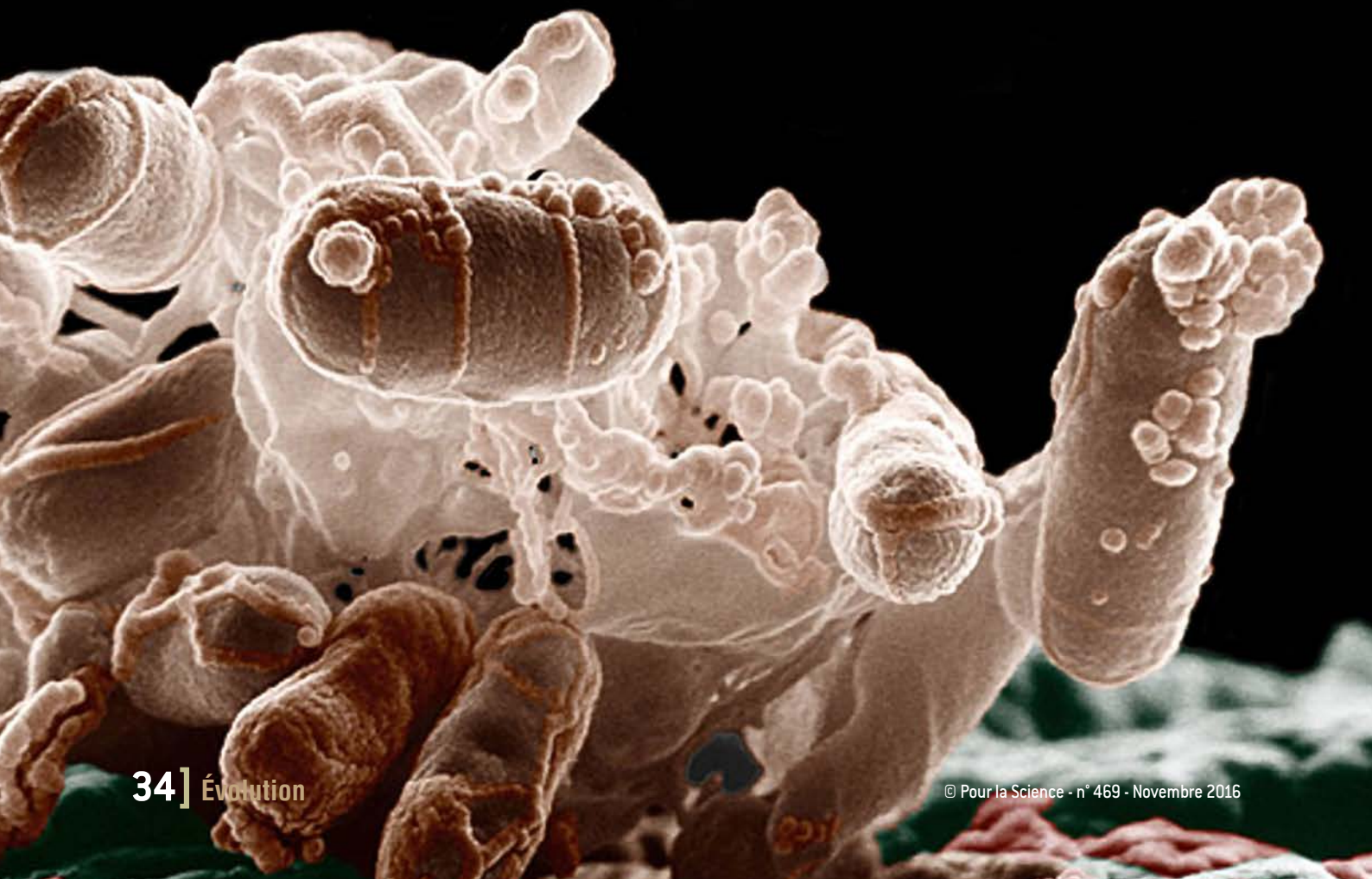
Aujourd'hui, l'approche métagénomique permet de prendre en compte, dans la classification du vivant, des organismes que l'on ne connaissait pas parce qu'on ne savait pas les cultiver en laboratoire. En mai 2016, une équipe internationale sous la direction de Jillian Banfield, de l'université de Californie, à Berkeley, a construit un nouvel arbre (*ci-dessus*) à partir non seulement de 30 437 génomes publiés de microorganismes issus des trois domaines du vivant – bactéries, archées, eucaryotes –, mais aussi de données génomiques sur plus de 1 000 autres jamais cultivés, obtenus à partir d'environnements variés : une croûte de sel du désert d'Atacama, le rostre de deux dauphins, le sol d'une prairie californienne, des eaux profondes japonaises... L'arbre ainsi construit témoigne de la diversité des microorganismes : on y retrouve les trois domaines du vivant (les eucaryotes et les archées en bas, les bactéries en haut) et leurs principales lignées, notamment TACK et Lokiarchaeota, deux phylums d'archées récemment décrits comme les plus proches parents des eucaryotes (chaque lignée est nommée et repérée d'une couleur arbitraire. Celles qui sont bien caractérisées sont en italique, les autres sont repérées d'un point rouge).

L'arbre montre aussi l'ampleur de la matière noire du vivant en révélant l'existence de deux groupes microbiens d'une extraordinaire diversité, encore très peu étudiés : la radiation de phylums candidats chez les bactéries et les archées DPANN (en violet). L'idée que ces groupes puissent être des artéfacts n'est cependant pas écartée. De même, il est impossible d'ajouter une racine à cet arbre. En effet, les échanges de gènes entre espèces compliquent fortement les choses et suggèrent que l'arbre du vivant aurait en fait plusieurs racines et des passerelles entre les branches (médaillon)...

Microorganismes : une évolution collective

Bianca Sclavi et John Herrick

Les récentes avancées des techniques de séquençage de l'ADN donnent désormais accès à des génomes entiers d'organismes. Leur analyse a radicalement changé notre vision de la diversité des microorganismes et de leur évolution.



CET AMAS DE COLIBACILLES
(Escherichia coli), vu en microscopie électronique, révèle la forme en cylindres oblongs des individus de cette famille de bactérie. Très commune dans la flore intestinale aérobie des mammifères, cette famille de bactéries est constituée surtout de souches inoffensives et de quelques souches pathogènes. Ces bactéries vivaient avec nous depuis l'aube de l'évolution.

L'ESSENTIEL

- **Le séquençage d'ADN à haut débit a révélé la diversité insoupçonnée des bactéries et des archées.**
- **Les eucaryotes, ou organismes à cellules dotées d'un noyau, sont issus de l'endosymbiose d'une bactérie avec une cellule procaryote proche des archées.**
- **Beaucoup de gènes sont capables de sauter d'une cellule à l'autre, de même espèce ou pas.**
- **Ces gènes sauteurs sont au fondement de la capacité des bactéries et des archées à s'adapter et à évoluer.**

Qui a vécu sur Terre en premier ? Les procaryotes ! Ces organismes constitués d'une seule cellule dépourvue de noyau – les bactéries et les archées – ont été les seuls habitants de notre planète pendant presque un milliard d'années. Les eucaryotes unicellulaires, qui ont un noyau dans leur cellule, sont apparus bien après, peut-être il y a quelque deux milliards d'années.

Selon toute vraisemblance, la cellule eucaryote est issue de l'intégration de cellules procaryotes dans une autre, un événement appelé endosymbiose. Une fois intégrés au sein d'une cellule, ces procaryotes internes ont continué à évoluer pour devenir des organites, c'est-à-dire des composants de la cellule qui accomplissent certaines fonctions, notamment la production d'énergie. C'est cette machinerie cellulaire qui a rendu les eucaryotes capables d'investir de nombreux milieux inaccessibles aux procaryotes et, ensuite, de participer à la formation des organismes multicellulaires complexes.

Pour autant, les eucaryotes multicellulaires s'entourent de nombreux microorganismes et en contiennent. Cette interaction intime joue-t-elle un rôle dans l'évolution ? Nous venons de faire des progrès majeurs dans l'élucidation de cette question. D'une part, une nouvelle description de l'incroyable diversité des procaryotes fournit de nouveaux indices sur les liens de parenté entre procaryotes et eucaryotes. D'autre part, nous avons compris que les populations d'unicellulaires procaryotes ont évolué en partageant des gènes et qu'elles utilisent cet échange d'information génétique pour continuer à évoluer avec notre corps.

Très tôt, les humains ont su que les animaux et les végétaux changent de forme pour s'adapter, ce qu'ils ont mis à profit en domestiquant certains. Pour élaborer la théorie de l'évolution, Charles Darwin est justement parti des connaissances ancestrales acquises sur la sélection : le concept de « sélection naturelle » traduit l'idée que l'organisme mieux adapté à son environnement survit et se reproduit plus facilement. La théorie de l'évolution a d'abord été naturaliste, procédant de la comparaison minutieuse entre les formes vivantes actuelles ou fossiles. Elle le reste aujourd'hui, mais à une nouvelle échelle, car les progrès immenses de la microscopie et de la biologie moléculaire permettent

désormais d'envisager une classification des organismes à partir d'observations faites au niveau cellulaire et moléculaire, notamment grâce au séquençage de l'ARN et de l'ADN.

Des indices précieux sur les liens de parenté entre organismes sont en effet transmis par l'ADN depuis l'aube de la vie. Leur exploitation a commencé dès les années 1970, lors des débuts du séquençage de l'ADN. Le microbiologiste américain Carl Woese et des collègues ont alors proposé de subdiviser les procaryotes en « archées » et en « bactéries », alors que, jusque-là, on les confondait sous le nom unique de « bactéries ».

Depuis ces années pionnières, les chercheurs ont séquençé toujours plus de gènes, même si le processus restait coûteux et lent. Cela a changé vers 2006-2007 : les coûts du séquençage se sont mis à plonger si vite que l'on a pu commencer à séquençer de façon routinière des génomes entiers. Environ 30 000 génomes sont aujourd'hui enregistrés dans des bases de données partagées.

À la recherche du métagénome

Or l'une des méthodes de séquençage – le séquençage à haut débit – permet de lire en une passe et à faible coût les millions de fragments d'ADN se trouvant dans un échantillon d'eau de mer, de terre de jardin, d'extrait intestinal, de sédiment de source hydrothermale... Les bio-informaticiens ont mis au point des algorithmes exécutés sur des calculateurs massivement parallèles (de nombreux processeurs travaillent simultanément) afin de superposer et raccorder toutes les séquences (on superpose les parties communes) et ainsi réassembler des génomes entiers. Ces techniques de séquençage rapide sont très sensibles et fonctionnent avec des échantillons pauvres en matériel génétique, voire ne contenant que celui d'une unique cellule... L'assemblage de tous les rubans d'ADN contenu dans un échantillon produit son « métagénome », c'est-à-dire le génome global de tous les organismes présents.

On comprend aisément que le séquençage à haut débit rende possible l'identification par l'ADN de souches de microorganismes impossibles à isoler et à cultiver en laboratoire, ce qui ne peut qu'élargir nos vues sur la diversité de la vie. C'est

ce que viennent de faire Jill Banfield et ses collègues, de l'université de Californie à Berkeley, dans une étude publiée en mai 2016. Après avoir établi les métagénomes contenus dans des échantillons tirés d'endroits aussi divers que le sol d'un pré, la bouche d'un dauphin ou encore les étangs d'eau chaude jouxtant les geysers volcaniques, ils ont décrit pas moins d'un millier de nouvelles espèces.

Ces résultats ont changé l'«arbre de la vie», la représentation arborescente issue du célèbre *tree of life* imaginé par Darwin où les liens de parenté entre espèces sont représentés par des segments – des «branches». Les résultats de Jill Banfield montrent que des familles de bactéries auparavant inconnues dotent l'arbre de la vie d'une nouvelle branche (voir la figure ci-dessous). Or, à elles seules, ces familles représentent autant de biodiversité que l'ensemble des bactéries déjà décrites!

Ces nouvelles bactéries ont de tout petits génomes, contenant moins de gènes que les bactéries mieux connues. Cela indique qu'elles vivent probablement à proximité d'autres organismes qui leur fournissent la protection et les nutriments qu'elles ne peuvent se procurer seules. S'agit-il là du type de mode de vie qui a facilité, voire provoqué, les endosymbioses à l'origine des eucaryotes?

Les procaryotes vivant dans des conditions qui seraient mortelles pour beaucoup

■ LES AUTEURS



Bianca SCLAVI dirige une équipe de recherche sur les interactions ADN-protéines au Laboratoire de biologie et de pharmacologie appliquée, à l'École normale supérieure de Cachan.

John HERRICK enseigne la biologie des génomes à l'université Simon Fraser, au Canada.

CET ARBRE DE LA VIE revu et simplifié traduit le fait que les eucaryotes, dont nous faisons partie, ne représentent qu'une minuscule partie de la biodiversité, tandis que les archées et les bactéries en représentent la plus grande part. Les eucaryotes seraient issus des archées et des bactéries : ils seraient apparus il y a quelque deux milliards d'années, quand des bactéries ont intégré en leur sein une autre cellule procaryote. Puis une autre endosymbiose analogue aurait apporté à ces eucaryotes primitifs les chloroplastes, et donc la photosynthèse, ce qui aurait donné les végétaux.

d'autres organismes – les extrémophiles – sont l'exemple même d'organismes difficiles à cultiver en laboratoire. Le plus souvent, il s'agit d'archées, qui se sont adaptées à des températures de 60 °C, voire 100 °C, à des concentrations en sel ou en acide très élevées, ou encore aux pressions énormes régnant près des fonds océaniques et en l'absence d'oxygène.

Le séquençage génomique à haut débit a mis au jour des centaines de nouvelles espèces de telles archées, et leurs gènes livrent des indices sur la nature des mécanismes qui leur ont permis de s'adapter à des conditions extrêmes. L'étude de ces mécanismes est très intéressante dans le cadre de la quête des origines de la vie, tant la Terre était un endroit peu hospitalier pour la vie il y a deux milliards d'années.

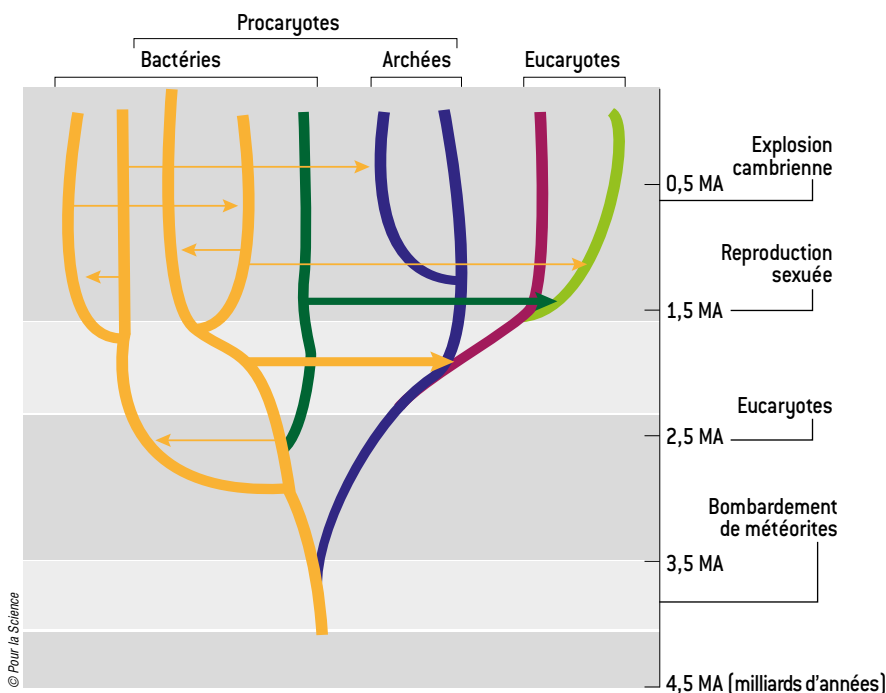
Quoi qu'il en soit, l'étude des extrémophiles a révélé que les eucaryotes sont bien plus proches des archées qu'on ne le pensait, et c'est là déjà un résultat très important (voir l'entretien avec Simonetta Gribaldo, page 38).

Des gènes sauteurs

Les techniques de séquençage à haut débit nous ont aussi donné une nouvelle perspective sur l'évolution des archées et des bactéries. On construit l'arbre de la vie en comparant les versions d'un ou de plusieurs gènes dans différentes espèces. Aussi, il n'est pas étonnant que depuis les années 1970 les arbres de la vie se soient succédé, à mesure que l'on séquençait davantage de gènes de davantage d'espèces. Or, régulièrement, on a produit pour le secteur des procaryotes (bactéries et archées) des arbres très dissemblables.

Cette constatation nous a révélé qu'un gène peut très bien ne pas avoir la même histoire évolutive que les autres appartenant au même génome. Le séquençage de génomes entiers a non seulement confirmé cela, mais il a aussi révélé à quel point le phénomène est fréquent chez les procaryotes. Comment est-ce possible, alors que l'on pensait que les gènes se transmettaient de génération en génération, c'est-à-dire «verticalement», de cellule mère à cellule fille, à travers les milliers et les millions d'années?

Manifestement, cette règle ne tient plus chez les procaryotes. De fait, la



comparaison des génomes d'un grand nombre d'espèces a mis en évidence des gènes ayant tendance à « sauter » entre cellules de même espèce ou d'espèces différentes, notamment de bactéries à archées. Il existe ainsi des « gènes sauteurs ».

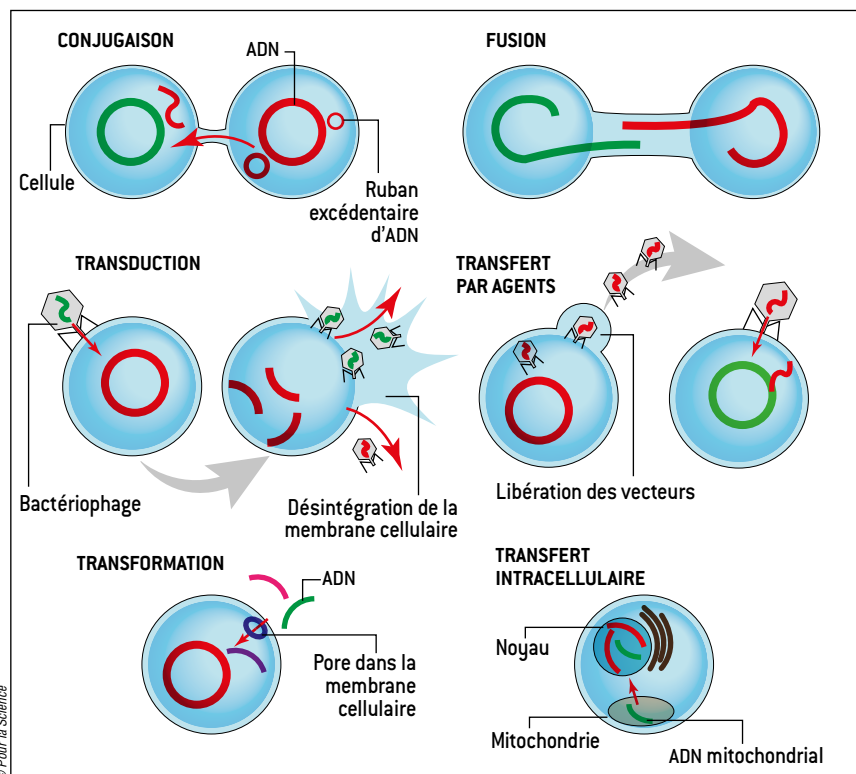
La prise de conscience de l'existence de tels gènes a de très fortes implications quant à la nature du processus évolutif : celui-ci ne saurait être seulement arborescent (produire un arbre de vie), mais résulterait aussi de flux géniques à chaque génération : des transferts de gènes entre espèces que l'on qualifie d'« horizontaux ». Dans certains cas, ces transferts horizontaux entraînent l'acquisition de nouveaux gènes et, ainsi, de nouvelles fonctions ; dans d'autres cas, le transfert apporte un gène déjà présent dans le génome, ce qui peut se traduire par des innovations dues à la redondance des fonctions.

Des entretoises dans l'arbre de la vie

Ainsi, s'agissant des immenses branches maîtresses correspondant aux archées et aux bactéries, l'arbre de la vie est bien étrange, puisqu'on y trouve de très nombreuses « entretoises » reliant les branches entre elles, tandis que la définition même d'espèce devient problématique (*voir la figure page 36*). En fait, il semble que la structure arborescente de l'arbre de la vie ne garde sa pertinence que sur la branche eucaryote. S'agissant des embranchements dominants des archées et des bactéries, il faut désormais considérer la filiation des gènes en plus de celle des espèces. On nomme pangénome l'ensemble des gènes qui peuvent être échangés entre espèces procaryotes.

Une comparaison avec un téléphone portable moderne peut nous aider à saisir la situation. Avec le génome, tout se passe comme lorsqu'on nous livre un téléphone. Ce genre de petit ordinateur portable est livré avec des applications de base permettant de téléphoner, de prendre ses rendez-vous, de gérer un agenda, d'envoyer des textos, de surfer sur Internet, d'avoir l'heure, etc. Il peut aussi progressivement s'enrichir de nouvelles applications, comparables à des gènes sauteurs, qui lui confèrent de nouvelles fonctions utiles à son utilisateur.

Le premier avantage de ce partage est que chaque cellule n'a pas besoin de



PLUSIEURS MODES DE TRANSFERT HORIZONTAL DE GÈNES COEXISTENT. Conjugaison : deux cellules se conjuguent, c'est-à-dire qu'elles établissent un canal temporaire par lequel vont circuler certains des rubans excédentaires d'ADN qui flottent à l'intérieur de leurs cytoplasmes. Fusion : des cellules fusionnent, c'est-à-dire qu'elles ajoutent leurs génomes et forment un nouveau génome plus grand. Transduction : quand un virus – un bactériophage – infecte une bactérie, il se multiplie en la détruisant ; mais il arrive qu'il emporte avec lui des fragments de l'ADN cellulaire, qu'il peut donc transférer à une autre cellule lors d'une nouvelle infection : on parle alors de transduction. Transfert par agents : la cellule produit ses propres agents de transfert de gènes. Transformation : des pores s'ouvrent dans la cellule et laissent pénétrer des rubans d'ADN provenant d'organismes morts. Transfert intracellulaire : des gènes d'une bactérie intégrée dans la cellule (ici une bactérie devenue mitochondrie, comme on suppose que cela s'est produit pour les premières cellules eucaryotes) sont transférés vers le noyau cellulaire.

stocker tous les gènes existant dans la communauté, tandis qu'il y aura toujours dans la communauté bactérienne où elle vit la fraction des gènes éventuellement utiles à la survie de tous. Dès lors, ces gènes nécessaires à l'adaptation à un éventuel changement environnemental pourront être acquis par l'un des mécanismes de « transfert horizontal ».

C'est ce qui explique que certaines souches de bactéries pathogènes, auparavant sensibles aux antibiotiques, ont trouvé dans l'environnement les gènes nécessaires à la survie en présence des molécules thérapeutiques. Par conséquent, ce qui est le plus souvent un avantage pour une bactérie peut devenir un danger pour les organismes complexes.

De même, un microbe jusque-là inoffensif pourra se muer en un agent pathogène

par acquisition d'une série de gènes se trouvant dans les « îlots de pathogénicité ». Ces régions du génome ont la particularité de pouvoir sortir en un bloc du génome sous la forme d'un ADN circulaire, ce qui favorise leur maintien en état jusqu'à leur arrivée dans une cellule voisine.

Dès lors, se demande-t-on, quels sont les mécanismes des transferts horizontaux de gènes ? Il en existe plusieurs (*voir la figure ci-dessus*). Pour protéger les systèmes d'information cellulaires, sont apparus plusieurs mécanismes de reconnaissance et de destruction des séquences d'ADN provenant de sources trop éloignées, par exemple des virus. Rien d'étonnant à ce que les procaryotes aient développé des défenses, car l'expression impromptue d'un gène nouvellement arrivé peut coûter cher en termes d'énergie cellulaire.

Lokiarchaeon, un chaînon manquant entre archées et eucaryotes ?

Entretien avec Simonetta Gribaldo



Simonetta GRIBALDO, biologiste de l'évolution, dirige à l'institut Pasteur une équipe étudiant l'évolution des microorganismes et l'arbre du vivant.

Une équipe de chercheurs vient de séquencer le génome d'une lignée d'archées non cultivées vivant dans les sédiments froids et anoxiques entourant le château de Loki, une source hydrothermale située sous l'Atlantique norvégien. Or les chercheurs ont découvert dans le génome de cet organisme nommé *Lokiarchaeon* (de la famille *Lokiarchaeota*) un grand nombre de gènes que l'on ne trouve normalement que chez les eucaryotes. En outre, quand ils ont placé *Lokiarchaeon* dans l'arbre du vivant, ils ont trouvé que cet organisme y apparaît comme le parent le plus proche des eucaryotes. Cette constatation a amené les chercheurs à voir dans *Lokiarchaeon* une forme intermédiaire entre archées et eucaryotes.

POUR LA SCIENCE

Quel est le contexte épistémologique de la découverte des *Lokiarchaeota* ?

SIMONETTA GRIBALDO : L'origine de la première cellule eucaryote est depuis longtemps l'une des grandes questions de la biologie évolutive. Or les chercheurs ont remarqué depuis les années 1970 une très grande similarité entre les mécanismes cellulaires fondamentaux des archées et ceux des eucaryotes : même type de réplication du matériel génétique ou encore de traduction des gènes en protéines... Deux écoles de pensée se sont développées afin de rendre compte de ces ressemblances. Dans la première, on soutient que les eucaryotes et les archées dérivent d'un ancêtre commun, dont la nature reste à déterminer ; dans la seconde, que les eucaryotes seraient véritablement

apparentés à une lignée spécifique d'archées. Au cours des dernières années, les résultats de l'exploration de la biodiversité des archées et de l'amélioration des méthodes de reconstruction des liens de parenté au sein du vivant ont plutôt été en faveur du second scénario. Pour autant, la distance évolutive entre archées et eucaryotes demeure très grande, et il reste à comprendre comment et dans quel ordre les traits caractéristiques de la cellule eucaryote – noyau, mitochondrie, phagocytose, compartimentage complexe, etc. – ont émergé.

PLS

Pourquoi *Lokiarchaeon* a-t-il suscité un tel intérêt ?

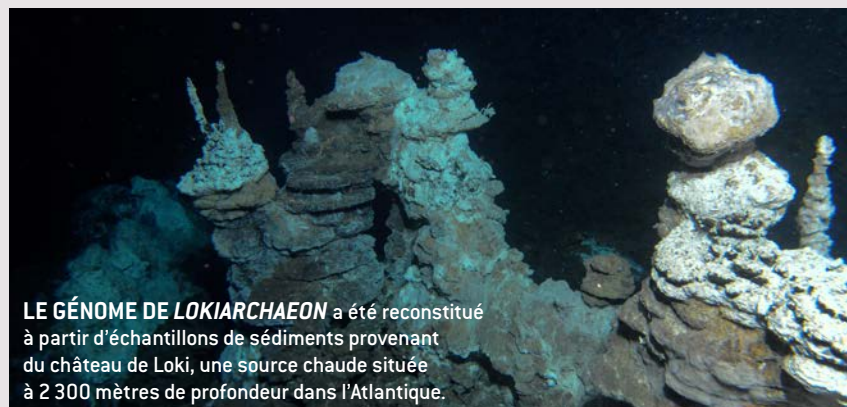
S.G. : Parce qu'il pourrait représenter le point de départ du processus évolutif qui a mené à la toute première cellule eucaryote. Sa caractérisation peut donc fournir des informations précieuses sur l'origine, il y a deux milliards d'années, de la lignée à laquelle nous appartenons. Par exemple, certains des

gènes identifiés dans le génome de *Lokiarchaeon* sont impliqués chez les eucaryotes dans la formation du cytosquelette (polymères conférant de la rigidité à la cellule) et la phagocytose (l'ingestion de particules étrangères). Loin de suggérer que *Lokiarchaeon* est une cellule de type eucaryote capable d'englober d'autres cellules, cette découverte laisse penser que le potentiel génétique qui a servi à développer certains caractères eucaryotes était déjà présent chez les archées.

PLS

Certains chercheurs doutent de ces résultats. Pourquoi ?

S.G. : Le génome de *Lokiarchaeon* a été réassemblé par voie bio-informatique à partir d'un métagénome, c'est-à-dire de l'assemblage de tous les fragments d'ADN provenant d'organismes non cultivés se trouvant dans cet échantillon de sol océanique. Il est donc possible que des gènes d'eucaryotes présents dans le même échantillon aient été introduits



LE GÉNOME DE *LOKIARCHAEON* a été reconstitué à partir d'échantillons de sédiments provenant du château de Loki, une source chaude située à 2 300 mètres de profondeur dans l'Atlantique.

© Université de Bergen, Norvège

par erreur dans le génome de *Lokiarchaeon*. Les chercheurs qui l'ont reconstruit ont écarté cette crainte en montrant que sur les segments d'ADN séquencés et réassemblés, les gènes de type eucaryote voisinent avec des gènes typiques des archées tout en ne contenant pas d'introns eucaryotes, c'est-à-dire de rubans d'ADN non codant intercalés entre les gènes spécifiques des eucaryotes. Cela dit, reconstruire pour la première fois le génome d'un organisme inconnu définissant une lignée nouvelle est une affaire délicate, de sorte que la possibilité d'un certain degré d'erreur ne peut être totalement écartée.

PLS

Que faire pour mieux nous fixer les idées ?

S. G. : Il va falloir avancer sur plusieurs fronts. D'un côté, il sera important d'essayer d'isoler un membre des *Lokiarchaeota*. Cela permettra d'une part d'obtenir un génome complet et vérifié, d'autre part d'observer ses cellules par microscopie afin de déterminer à quel point elles ressemblent à des cellules eucaryotes, par exemple si elles ont un cytosquelette développé. Il sera aussi essentiel d'obtenir des nouveaux génomes de *Lokiarchaeota* ainsi que de lignées d'archées proches. Cela permettra de mieux définir la présence de gènes eucaryotes chez ces archées, et de préciser les relations de parenté les reliant aux eucaryotes.

PLS

Quelles nouvelles questions poser à ces données, une fois que nous les aurons ?

S. G. : Le portrait de la cellule hôte qui a accueilli la bactérie à l'origine des mitochondries reste énigmatique. S'agissait-il d'une simple cellule d'archée ou d'une forme déjà intermédiaire entre procaryote et eucaryote ? Combien de gènes à l'origine des innovations spécifiques aux eucaryotes proviennent des archées ? Et par ailleurs, quel est le rôle de ces gènes de type eucaryote chez les archées, et pourquoi seulement certaines lignées en contiennent-elles ? Trouvera-t-on une archée encore plus proche des eucaryotes que *Lokiarchaeon* ? Quoi qu'il en soit, nous ne sommes qu'au début d'une grande quête scientifique. Les archées n'ont pas fini de nous surprendre ! ■

Les eucaryotes sont-ils aussi concernés par les sauts de gènes ? Comme nous l'avons déjà dit, la cellule eucaryote est pourvue d'un noyau. Contenant le génome, c'est-à-dire tous les gènes, ce noyau est séparé du cytoplasme par une membrane jouant un rôle fondamental dans la régulation du fonctionnement du génome et de la cellule eucaryote.

Le noyau cellulaire est par ailleurs l'exemple même de la tendance évolutive vers une compartimentation de la cellule. L'apparition de compartiments à l'intérieur de la cellule a favorisé la spécialisation de complexes enzymatiques qui ont fini par

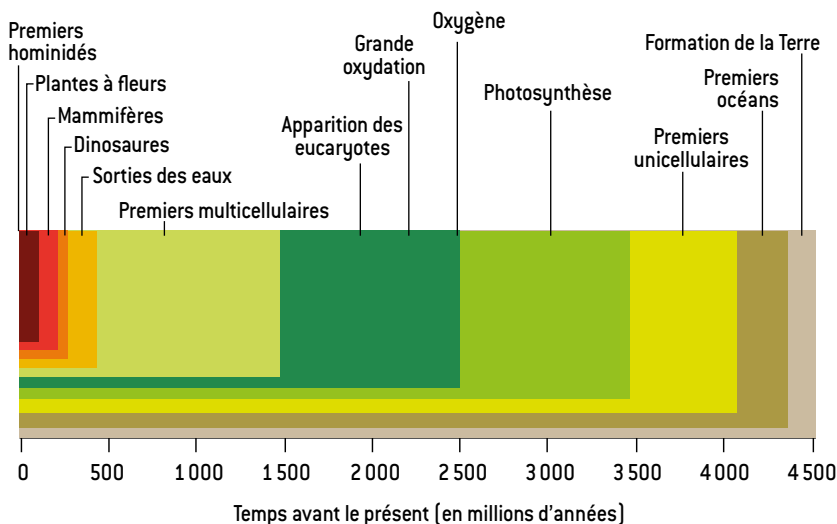
L'apparition de compartiments à l'intérieur de la cellule a augmenté l'efficacité métabolique et structurelle

donner des organites. Ces sous-structures cellulaires spécialisées dans certaines fonctions augmentent l'efficacité métabolique et structurelle de la cellule. C'est la compartimentation au sein de la cellule qui explique l'explosion de complexité qui s'est produite chez les eucaryotes il y a environ 1,8 milliard d'années. Cette radiation évolutive a d'abord produit des organismes unicellulaires eucaryotes, tels que les amibes et levures, et enclenché l'évolution vers les eucaryotes multicellulaires.

Or le fonctionnement de ces structures cellulaires plus complexes requiert davantage d'énergie. Celle-ci est produite par des organites qui ont sans doute des origines endosymbiotiques. En effet, à l'intérieur de toutes les cellules eucaryotes, il existe des organites ayant leur propre membrane et leur propre génome : les mitochondries. La mitochondrie est spécialisée dans la production de l'adénosine triphosphate (ATP), une molécule qui contient l'énergie chimique à l'origine du métabolisme, nécessaire à la croissance et à la division cellulaire. Cet organite serait le vestige d'une alpha-protéobactérie (un type de bactérie mobile) ingérée par une autre cellule, par phagocytose probablement, ce qui aurait créé une relation mutuellement profitable entre les deux espèces.

Cette relation d'origine écologique aurait ensuite évolué pour devenir physiologique, au point d'entraîner l'apparition puis l'évolution d'une nouvelle branche de la vie, celle des eucaryotes. Comment tout cela a-t-il pu avoir lieu ?

Les mitochondries seraient apparues avec le transfert de la plupart des gènes de l'alpha-protéobactérie vers le génome de son hôte phagocyte (voir la figure page 37). Ce transfert de type horizontal, accompagné de la perte des gènes ne conférant pas un avantage sélectif, aurait entraîné une réduction de la taille et de la complexité du génome mitochondrial, qui est passé de 1 600 gènes dans l'alpha-protéobactérie



LES HISTOIRES DE LA TERRE ET DE LA VIE sont résumées ci-dessus par quelques étapes essentielles : soit des événements géologiques fondateurs pour le milieu de vie qu'est la Terre, soit des innovations majeures apparues dans le monde vivant. Il apparaît que la vie a été très longtemps uniquement bactérienne et qu'elle est presque aussi ancienne que la Terre.

ancestrale à environ 67 dans la mitochondrie moderne. Conséquence : l'asservissement de l'alpha-protéobactérie et son incorporation comme organite dans la cellule eucaryote.

Le transfert des gènes bactériens vers le génome du noyau eucaryote s'explique par un taux de mutations supérieur dans le génome bactérien, comparé au génome nucléaire, dont la stabilité dans le temps est essentielle pour l'héritage de l'information génétique. Cette stabilité a rendu avantageux le transfert de la plupart des gènes mitochondriaux vers le génome nucléaire. Ce type de transfert horizontal de gènes s'est probablement produit plusieurs fois au cours de l'évolution des eucaryotes.

Même si les transferts de gènes horizontaux chez les eucaryotes sont rares, ils jouent un rôle évolutif significatif. Même si chez les bactéries, environ 80 % des gènes ont été acquis par transfert horizontal, chez les eucaryotes les transferts de ce type restent des événements très anciens et dont l'ampleur est difficile à estimer. On trouve cependant des exceptions chez des espèces dont les œufs sont exposés à des microorganismes, ce qui est le cas de différents insectes, vers, poissons ou plantes. Toutefois, chez ces eucaryotes, les transferts horizontaux de gènes se limitent à un ou deux gènes par espèce, qui apportent un avantage bien spécifique.

L'observation que des gènes provenant de différentes branches de l'arbre de la vie font partie des génomes eucaryotes a bouleversé l'idée reçue suivant laquelle l'évolution des eucaryotes, et en particulier

celle des animaux, procède exclusivement par transmission verticale des mutations et par des remaniements génétiques au cours de la reproduction. Or c'est cette idée reçue qui est compatible avec l'arbre de la vie tel que l'a imaginé Darwin, où les diverses branches proviennent d'un seul tronc commun. En réalité, l'arbre phylogénétique des plantes et des animaux ressemble, surtout à sa base, plutôt à une sorte de vigne buissonnante imbriquant et reliant les trois grandes branches du vivant (voir la figure pages 32-33). Les mécanismes de ces transferts génétiques latéraux restent à préciser.

D'autres voies de transfert horizontal ?

Lors de l'évolution des plantes et des animaux, certains compartiments de ces organismes, tels que les systèmes digestif et reproductif, ont été colonisés par des communautés étendues de bactéries et de champignons (entre autres). Les plantes et les animaux vivent en symbiose avec ces microbiotes, qui leur donnent plusieurs avantages, notamment sur le plan immunitaire et digestif. Le transfert horizontal des gènes est particulièrement important au sein des microbiotes, qui évoluent ainsi en réponse aux conditions environnementales offertes par l'organisme hôte.

Réciproquement, le transfert de gènes au sein des microbiotes peut aussi faciliter l'adaptation de l'organisme hôte à un environnement incertain et fluctuant. Ainsi, un transfert des gènes entre un parasite microbien des algues et une bactérie du microbiote intestinal caractéristique de la population japonaise a favorisé la digestion des algues par les Japonais. Le transfert des gènes et son rôle dans l'évolution des eucaryotes existent donc à deux échelles : au niveau cellulaire par l'endosymbiose et au niveau du microbiote par la symbiose entre l'organisme et les microbes qu'il héberge.

Tout ce que nous venons d'évoquer montre que, désormais, l'évolution des espèces doit être envisagée en tenant compte de la proximité dans laquelle les formes vivantes ont toujours évolué et continuent à le faire. Cette proximité est particulièrement forte avec les microorganismes, dont nous commençons à peine à connaître l'immense diversité. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

L. A. Hug *et al.*, A new view of the tree of life, *Nature Microbiology*, vol. 1, pp. 1-6, 2016.

A. Spang *et al.*, Complex archaea that bridge the gap between prokaryotes and eukaryotes, *Nature*, vol. 521, pp. 173-179, 2015.

N. Shterzer et I. Mizrahi, The animal gut as a melting pot for horizontal gene transfer, *Can. J. Microbiol.*, vol. 61, pp. 603-605, 2015.

S. M. Soucy *et al.*, Horizontal gene transfer: building the web of life, *Nature Reviews Genetics*, vol. 16, pp. 472-482, 2015.

Complétez votre collection!



Retrouvez tous les numéros depuis 1996 !

Commandez vos numéros sur
www.pourlascience.fr

POUR LA
SCIENCE | **ARCHIVES**

