

Par **Marc-André Selosse**,
chercheur en biologie végétale ;
professeur au Muséum national
d'histoire naturelle, Paris ; professeur
invité aux universités de Gdańsk
(Pologne) et de Kunming (Chine)
et **Delphine Cuny**,
professeure agrégée de SVT ; référente
pédagogique, Réseau Canopé

MICROBIOTE ET IDENTITÉ

Le microbiote fait partie intégrante de l'identité de l'organisme-hôte, car il en assure certaines fonctions et en détermine le développement : c'est la réalité que recouvre l'holobionte.

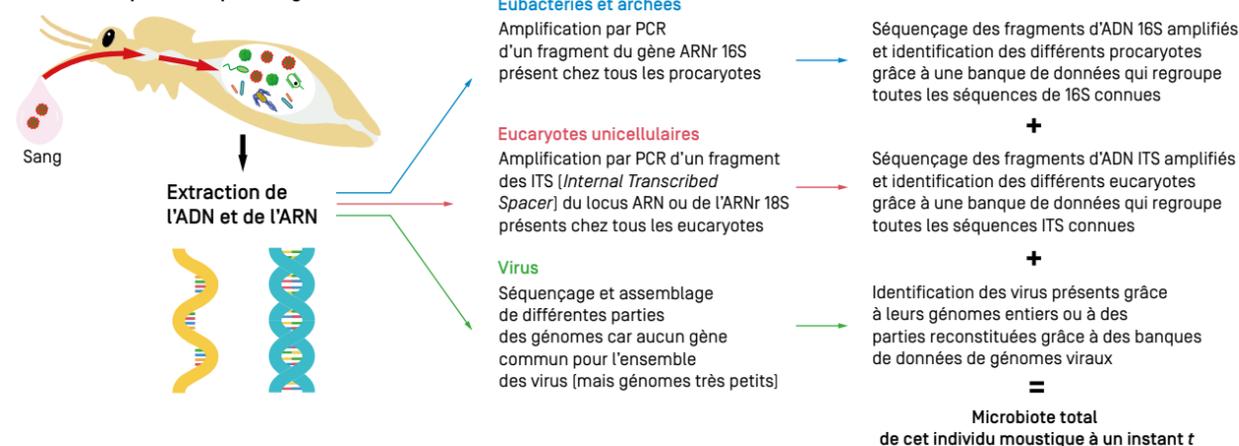
■ **NOTRE APPROCHE** du vivant s'est construite sur la caractérisation d'individus et d'organismes, vus comme des unités du vivant. Or, il apparaît aujourd'hui que le concept d'organisme doit être révisé en prenant désormais en compte les relations étroites qui unissent les plantes et les animaux aux micro-organismes qu'ils hébergent. La physiologie devient le résultat du fonctionnement écologique d'un écosystème « intérieur », impliquant des organismes vivant ensemble et dont les bénéfiques sont réciproques : cette relation est appelée « symbiose mutualiste » (► voir article p. 31).

Divers outils sont utilisés pour étudier la place et l'impact du microbiote (► voir doc. 1). Autrefois, seules la culture *in vitro* et l'observation en microscopie permettaient d'aboutir à une identification des micro-organismes. Aujourd'hui,

Le microbiote d'un individu à un instant *t* s'obtient grâce à l'extraction de l'ADN et de l'ARN, puis à leur séquençage. Les banques de données permettent ensuite d'identifier les eubactéries, les archées, les eucaryotes et les virus présents dans l'organisme et constituant le microbiote étudié.

© Mathieu Sicard

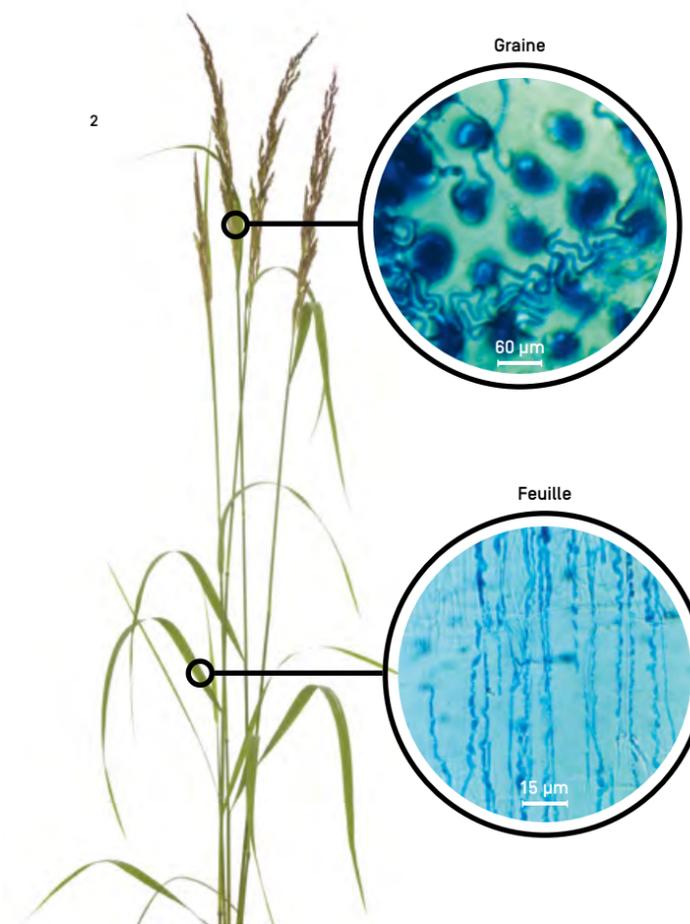
1 Une femelle moustique collectée après un repas sanguin



des analyses génétiques s'appuient sur l'étude du génome complet ou de certaines de ses parties (ADN ribosomal, par exemple). Pour comprendre le rôle de ces micro-organismes, on peut aussi analyser d'autres gènes codant des protéines ou des produits du métabolisme du microbiote.

LE RÔLE DU MICROBIOTE AU SEIN DE SON HÔTE

Plusieurs projets de recherche ont étudié des plantes cultivées en sol stérile ou des animaux élevés en bulle stérile, c'est-à-dire sans que ceux-ci soient colonisés par des micro-organismes. Ces êtres vivants sont dits « axéniques », dépourvus de germes (*germ-free*). D'autres travaux utilisent des organismes gnotobiotiques, c'est-à-dire dont la composition du microbiote est strictement contrôlée, afin de déterminer l'effet de la composition du microbiote sur leurs fonctions. Ces observations montrent que, privé du microbiote qui le colonise habituellement, l'organisme présente des fonctions altérées à tous les niveaux.



Une association graminée-champignon. La fétuque Kentucky 31, issue de la sélection agronomique, abrite dans ses cellules le mycélium d'un champignon du genre *Neotyphodium*. La présence du mycélium dans les cellules de la graine assure la pérennité de l'association, de génération en génération.

Un exemple de rôle du microbiote nous vient de l'agronomie : Kentucky 31 est une graminée qui pousse généreusement, sélectionnée dans les années 1930 pour enrichir les pâtures de bovins de l'Ouest américain (► voir doc. 2). Elle s'est avérée causer des symptômes dramatiques chez les bovins qui la broutaient. Son succès dans la colonisation de la prairie comme son impact sur les bovins sont liés à la présence, dans ses tissus, d'un champignon du genre *Neotyphodium*, producteur d'alcaloïdes toxiques. Fait intéressant : privée de son champignon (par un traitement fongicide), la plante n'est plus compétitive et ne réussit pas à s'installer durablement dans la prairie. Ainsi, la variété sélectionnée est le résultat d'une association étroite de deux espèces, et ce sont les propriétés de cette association qui lui permettent de prospérer.

Le monde animal fournit de nombreux exemples de fonctions qui nécessitent la présence du microbiote. Chez des souris axéniques, on montre par exemple que le système immunitaire se développe moins. Elles possèdent moins de lymphocytes (globules blancs) du type *natural killers*, et présentent une expression atténuée des gènes du système immunitaire. Le développement de leur propre système

immunitaire est ainsi réprimé en raison de l'absence de colonisation de leur organisme par un microbiote. De la même façon, on montre que le microbiote est impliqué dans le bon développement du système immunitaire chez l'humain, ainsi que dans le fonctionnement du système nerveux.

On peut considérer que le microbiote fait partie intégrante de l'organisme sain et de son fonctionnement. Ainsi s'impose le concept d'holobionte du grec *holo*, « tout », et *bios*, « vie » (► voir article p. 31). L'holobionte désigne ainsi l'ensemble constitué par le macro-organisme (plante ou animal) et les micro-organismes qui l'habitent. Il possède les propriétés cumulées de chacune de ses parties, et même certaines propriétés nouvelles liées à l'association. La fixation d'azote, par exemple, n'est réalisée par les rhizobiums que dans le cadre de leur association avec les plantes de la famille des Fabacées, plus connues sous le nom de légumineuses (des « engrais verts » comme le trèfle, les haricots ou la luzerne). La morphologie d'un lichen, constitué de l'association d'une algue et d'un champignon, émerge quand les deux partenaires se rencontrent. L'ensemble de l'hôte et de son microbiote possède les génomes de tous ses individus : on parle d'« hologénome » pour désigner ce génome étendu (► voir doc. 3).

Posons-nous à présent la question de l'acquisition du microbiote : quand et comment intervient-elle ? Pour y répondre, il nous faut distinguer deux types de micro-organismes : ceux transmis de manière verticale – de génération en génération – et ceux transmis de manière horizontale – au cours du développement.

UN MICROBIOTE HÉRÉDITAIRE

Certains micro-organismes sont tellement intimement et anciennement associés aux macro-organismes qu'ils sont désormais considérés comme des éléments faisant « naturellement » partie des cellules. Il s'agit, par exemple, des mitochondries et des chloroplastes. En effet, ces éléments sont constitutifs des cellules des plantes et des animaux, les cellules eucaryotes : ils font partie des organites, les compartiments de la cellule. Les mitochondries sont le siège de la respiration cellulaire, c'est dans leur membrane que s'opèrent les réactions d'oxydo-réduction qui permettent de fabriquer la molécule d'ATP, le véhicule d'énergie utilisable par la cellule. Dans les années 1960, la découverte d'un génome réduit d'origine bactérienne dans les mitochondries a démontré la nature bactérienne de ces dernières. Les mitochondries s'avèrent ainsi être issues de bactéries ayant colonisé des cellules ancestrales, avec lesquelles elles ont établi une relation symbiotique. La respiration est donc une propriété holobiontologique des cellules eucaryotes, associées aux mitochondries qu'elles nourrissent...

De la même manière, les chloroplastes, qui assurent la photosynthèse en oxydant la molécule d'eau grâce à l'énergie de la lumière, possèdent leur propre ADN qui montre leur

origine bactérienne. Ils sont issus de cyanobactéries ancestrales, un groupe de bactéries photosynthétiques qui existent aussi à l'état libre, sur les falaises ou les façades par exemple.

Dans ces deux cas, on ne nomme plus les espèces en présence : on conçoit l'être humain et non l'être humain et ses mitochondries. Il faut bien comprendre qu'il s'agit d'un choix pratique, qui souligne le côté arbitraire de la définition de l'espèce. Cette partie du microbiote est directement transmise par les cellules reproductrices (spores ou gamètes). C'est, comme nous l'avons vu, le cas des mitochondries et des chloroplastes, hérités tous deux des gamètes maternels (plus rarement paternels). C'est aussi le cas pour les champignons de Kentucky 31, la fétuque sélectionnée par l'université du Kentucky et porteuse d'un *Neotyphodium* : présent dans tous les tissus, y compris dans la graine, le champignon colonise les graines et le nouvel individu, dès les premières étapes de la croissance.

Cette transmission est dite « verticale ». Présent de génération en génération, ce microbiote est relativement peu diversifié et véritablement intégré à l'espèce-hôte.

UNE TRANSMISSION HORIZONTALE D'UN MICROBIOTE PLUS PERSONNALISÉ

Une autre partie du microbiote s'acquiert plus tard, au cours du développement, à partir du milieu environnant : on parle de transmission « horizontale ». Il en est ainsi du microbiote intestinal et des bactéries responsables de la formation des nodosités ou des champignons des mycorhizes chez les végétaux.

Ces micro-organismes ne sont pas présents lors du développement embryonnaire, mais arrivent à la naissance (ou à la germination) : le jeune individu est dès lors mis en contact

avec une multitude de bactéries et de champignons, dont certains s'installent plus ou moins durablement, généralement filtrés à partir de la diversité du milieu. Une fois en place, le microbiote contribue aux fonctions de son hôte.

À sa naissance, le nouveau-né mammifère entre ainsi en contact avec les micro-organismes autour de lui, en particulier ceux présents sur la peau des adultes qui prennent soin de lui; il ingère aussi ceux qui se trouvent sur le sein maternel ou sur d'autres objets qu'il porte à sa bouche. Certains de ces micro-organismes se développent alors sur sa peau ou sur ses muqueuses où ils rencontrent un environnement propice. Des facteurs favorisent plus spécifiquement l'implantation de l'une ou l'autre espèce. Le lait maternel, par exemple, contient des sucres complexes en grande quantité (15 g par litre). Ces sucres ne sont pas digérés par le nourrisson, ils sont métabolisés par des bifidobactéries qui s'installent et contribuent à aider l'enfant à digérer les autres aliments et à se défendre contre l'entrée de bactéries indésirables. Ainsi, au fil du temps, le jeune organisme en développement héberge un nombre croissant de colonies de micro-organismes, et développe l'abondance et la diversité de ce microbiote qui lui seront propres. Chez l'humain, le microbiote atteint sa diversité adulte vers l'âge de 3 ans. Tout ce qui influence les conditions du milieu (pH, température, oxygénation, abondance d'enzymes, etc.) est susceptible d'influencer la colonisation de l'organisme : l'alimentation, l'activité, l'état de santé, le stress... mais aussi des facteurs génétiques. Les « vrais » jumeaux (monozygotes), qui partagent une information génétique identique, ont ainsi des microbiotes plus semblables que deux autres personnes issues pourtant de la même famille elles aussi.

De la même manière, à la germination, la racine de la plante rencontre de nombreux êtres vivants présents dans le sol. Elle établit des relations qui relèvent soit de la

lutte, soit de la coopération. Autour de la racine, il s'établit un environnement favorable à la présence de micro-organismes : le végétal absorbe certaines molécules; du fait de son métabolisme, il en émet d'autres dans le milieu, celles-ci sont toxiques ou nutritives selon le micro-organisme qui les rencontre. Il libère aussi des cellules mortes dans son environnement racinaire. Cet ensemble crée des conditions biochimiques particulières qui attirent des micro-organismes, mais sont répulsives pour d'autres : un filtre s'opère dans le recrutement des espèces qui s'établissent autour de la racine (un compartiment appelé « rhizosphère »). Ainsi, les racines des légumineuses émettent des flavonoïdes qui attirent les rhizobiums, provoquant la formation des nodosités fixatrices d'azote. Chez la plupart des végétaux, la racine émet des strigolactones reconnus par des champignons du sol, qui colonisent alors la racine pour former une association entre racine et champignon appelée « mycorhize ». Ces mycorhizes sont le siège d'échanges où la plante fournit au champignon des composés organiques synthétisés grâce à la photosynthèse, tandis que le champignon apporte à la plante les sels minéraux et l'eau puisés dans le sol.

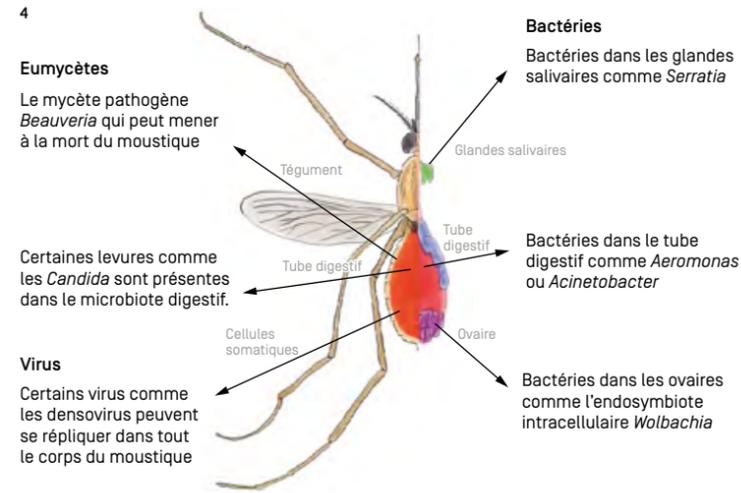
Les micro-organismes qui colonisent l'individu (plante ou animal) à chaque génération sont d'une grande diversité (plus d'un millier d'espèces sur un adulte). Contrairement au microbiote ancestral transmis de génération en génération, ce microbiote, spécifique à l'individu, dépend de nombreux facteurs : il est en constante évolution au cours de la vie de l'individu et peut permettre une adaptation au milieu et à ses changements.

La notion d'holobionte commence donc à remplacer la notion d'organisme, qui ne tient pas compte de la présence et du rôle du microbiote (voir doc. 4).

AU-DELÀ DE L'HOLOBIONTE, LE VIVANT EN INTERRELATIONS MULTIPLES

Il faut réaliser un nouveau pas de côté pour prendre en compte l'importance des interactions entre individus au sein d'un écosystème, et comprendre le fonctionnement de chacun des constituants de cet écosystème.

Prenons l'exemple des plantes forestières en association avec leurs mycorhizes. L'holobionte ainsi considéré ne pourrait pas se développer s'il était isolé des végétaux chlorophylliens de son environnement. Les mycorhizes créent en effet un réseau de plantes connectées, qui ont en commun d'être colonisées par un ou plusieurs champignons identiques. Par ces relations, des entraides existent : soit indirectement (quand une plante nourrit davantage le champignon commun que sa voisine), soit même par échange de diverses molécules à travers les filaments du champignon. Certains végétaux du sous-bois forestier ont évolué pour optimiser ce mécanisme, et captent des apports de matière organique par ce type de réseau. C'est le cas de plusieurs orchidées de nos forêts qui croissent sans chlorophylle.



Le microbiote du moustique.
Le microbiote n'est pas que digestif - il est présent dans tout l'organisme - et n'est pas constitué que de bactéries.

Source : Adapté par Mathieu Sicard, d'après Han Gao et al., « Mosquito microbiota and implications for disease control », in *Trends in Parasitology*, vol. 36, n° 2, février 2020, p. 98-111.

Les molécules qui transitent par les champignons partagés peuvent aussi être des signaux. On a ainsi observé que lorsqu'une plante est attaquée par un parasite, les plantes connectées au même réseau mycorhizien développent une réaction de lutte préventive face à cette attaque : elles fabriquent par exemple des tanins qui les prémunissent, avant même d'être attaquées.

L'organisme doit donc être considéré en tenant compte des interrelations qu'il établit avec tout son environnement, afin de saisir l'ensemble des fonctions qui lui permettent de se développer. La notion d'holobionte a le grand intérêt de montrer que l'organisme est habité et qu'il dépend de microbes. Il ne doit pas cacher cependant les interdépendances plus larges et plus générales qui existent au sein des écosystèmes et qui contribuent à faire de l'organisme non pas une entité autonome, mais un système connecté au reste de la biosphère. ■■

SAVOIR +

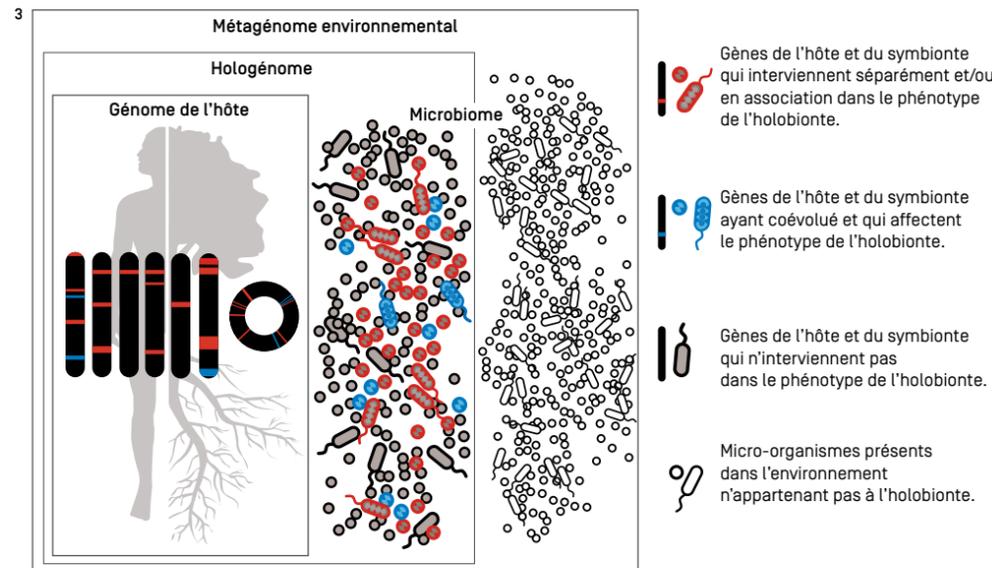
Baptiste Éric, *Tous entrelacés ! Des gènes aux super-organismes : les réseaux de l'évolution*, Belin, Paris, 2018.

Garbaye Jean, *La Symbiose mycorhizienne. Une association entre les plantes et les champignons*, Éditions Quæ, Versailles, 2013.

Selosse Marc-André, *Jamais seul. Ces microbes qui construisent les plantes, les animaux et les civilisations*, Actes Sud, Arles, 2017.

Suty Lydie, *Les Végétaux. Des symbioses pour mieux vivre*, Éditions Quæ, Versailles, 2015.

Yong Ed, *Moi, microbiote, maître du monde*, Dunod, Malakoff, 2017.



L'holobionte et son génome (l'hologénome). Les gènes de l'individu, de son microbiote et de son environnement contribuent - ou non - au phénotype de l'holobionte.
Source : Kevin R. Theis et al., « Getting the hologenome concept right: an evolutionary framework for hosts and their microbiomes », in *mSystems*, mars 2016, CC BY 4.0.