

Au-delà de l'organisme, l'holobionte

Marc-André Selosse

Le concept d'organisme montre aujourd'hui ses limites : il faut désormais prendre en compte le fait qu'un animal ou une plante ne peut vivre sans les multiples microorganismes qui l'habitent.

En 1931, l'université du Kentucky entama l'amélioration de fétuques (des graminées) pour enrichir les pâtures de l'ouest américain. Après sélection des individus les plus performants, la variété *Kentucky 31* fut commercialisée en 1943. Largement semée, la plante forma bientôt des prairies denses. Hélas, les bovins montrèrent bientôt d'étranges symptômes. Chute de la queue et des sabots, comportements de stress et activité nocturne, production de lait et de viande réduite de 30 %, avortements plus fréquents... *Kentucky 31* est aujourd'hui une peste envahissante, qui coûte cher à l'agriculture.

D'où provenaient ces nuisances ? On découvrit, un peu tard, le responsable : un champignon du genre *Neotyphodium*, qui vit dans la plante et produit des alcaloïdes. Certains sont toxiques pour les insectes, d'autres pour les mammifères. Un vasoconstricteur, l'ergovaline, explique la gangrène des extrémités des bovins ; l'acide lysergique (un stupéfiant dont dérive le LSD) altère le comportement. Ce champignon est cependant invisible, car il ne sort jamais de la plante ; il en colonise tous les tissus, et en particulier les graines. Il se reproduit donc en se propageant à la descendance. On avait involontairement sélectionné des champignons toxiques, parce qu'ils amélioraient

la croissance, mais sans se rendre compte qu'ils tuaient les herbivores.

Ainsi, les propriétés des grands organismes résultent parfois de microorganismes qui les habitent. L'apport est parfois décisif : si l'on prive *Kentucky 31* de champignon par un traitement antifongique, la plante, rendue comestible, est attaquée par les herbivores et ne s'installe pas durablement dans la nature. C'est le consortium plante-champignon qui est concurrentiel.

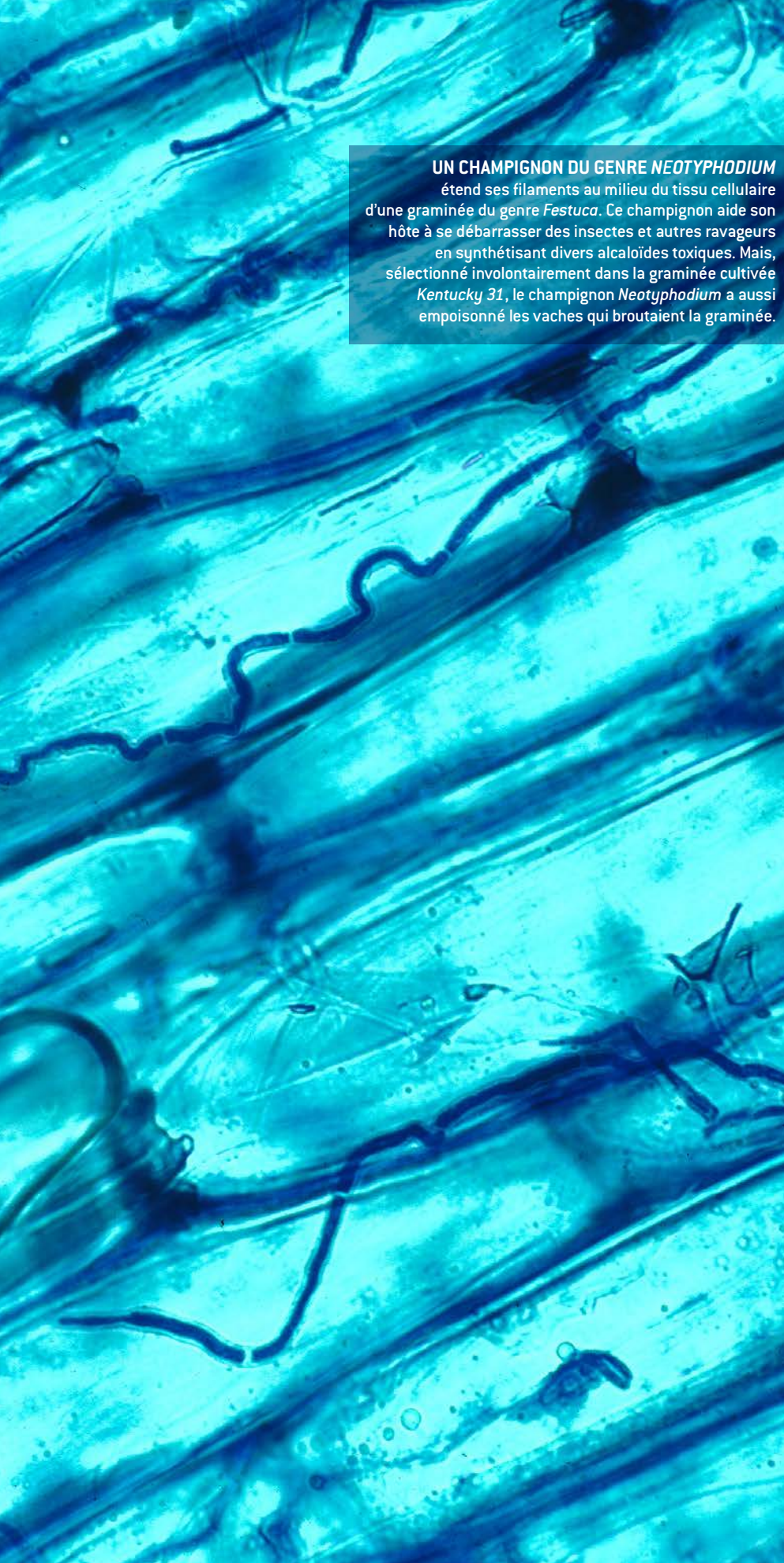
Une coexistence cruciale

Les plantes et les animaux sont habités de microbes qui façonnent leurs traits : cela a conduit au concept d'holobionte (du grec *holo*, tout, et *bios*, vie), qui désigne l'unité biologique composée de l'hôte (plante ou animal) et de tous ses microorganismes. De plus en plus de biologistes substituent ce concept à la vision d'organismes isolés, car tous sont accompagnés. Comment se mettent en place les holobiontes ? En quoi cela modifie-t-il l'hôte ? Nous allons voir que la coexistence au sein de l'holobionte détermine l'évolution des partenaires.

L'holobionte cumule les propriétés de l'organisme hôte et de ses passagers, dont il assemble tous les génomes. Cela a conduit à la notion d'hologéome, qui

L'ESSENTIEL

- L'holobionte désigne l'ensemble constitué par un organisme et les microorganismes qu'il héberge.
- Ces microorganismes, dont certains sont hérités de génération en génération, jouent un rôle essentiel dans la biologie d'un animal ou d'une plante.
- L'holobionte constitue un écosystème complexe qui façonne à la fois l'hôte et ses microorganismes.



UN CHAMPIGNON DU GENRE *NEOTYPHODIUM* étend ses filaments au milieu du tissu cellulaire d'une graminée du genre *Festuca*. Ce champignon aide son hôte à se débarrasser des insectes et autres ravageurs en synthétisant divers alcaloïdes toxiques. Mais, sélectionné involontairement dans la graminée cultivée *Kentucky 31*, le champignon *Neotyphodium* a aussi empoisonné les vaches qui broutaient la graminée.

étend le génome de l'organisme en lui adjoignant ceux de ses microbes.

En fait, l'holobionte est un peu comme un train très fréquenté : d'abord, il est très peuplé, car chaque organisme abrite de nombreux microbes. Ensuite, certains passagers sont des abonnés, d'autres le prennent juste une fois. En effet certains microbes, comme *Neotyphodium*, sont héréditaires, passagers de toujours qui persistent de génération en génération sans quitter l'hôte. Loin d'être les plus fréquents, ils sont souvent étroitement intégrés dans les fonctions de l'holobionte, si bien qu'on les a parfois repérés tardivement, comme chez *Kentucky 31*.

Microbes hérités ou passagers

Un autre exemple est fourni par la respiration. À l'échelle cellulaire, ce processus est assuré par les mitochondries, des organites qui produisent l'énergie dont a besoin la cellule. Or la mitochondrie s'est révélée être une bactérie qui vit depuis des lustres dans nos cellules. Les premiers observateurs l'avaient supposé parce que les mitochondries se divisent en deux, comme des bactéries. L'élucidation de la biochimie de la respiration, au début du XX^e siècle, a montré les liens étroits de la mitochondrie avec le reste du métabolisme cellulaire, rejetant une origine bactérienne dans l'ombre. Après les années 1960, la découverte d'ADN et d'un génome bactérien réduit dans les mitochondries a finalement établi leur nature de bactérie. La respiration est ainsi une propriété holobiontique des cellules adjointes aux mitochondries qu'elles nourrissent...

Il en va de même pour la photosynthèse : les algues et les plantes l'assurent grâce aux plastides, les organites cellulaires qui contiennent la chlorophylle. Or ceux-ci ont également un petit génome bactérien, ce qui en fait des bactéries photosynthétiques (plus exactement des cyanobactéries).

Certaines propriétés cellulaires vitales sont donc celles de passagers montés à bord il y a fort longtemps ; ils y restent parce qu'ils sont héréditaires, grâce à leur présence dans les cellules reproductrices – spores ou ovules.

Partie héréditaire de l'holobionte, les passagers de toujours demeurent moins divers que les passagers d'un jour, qui embarquent à chaque génération. En effet,

www.ars.misa.org

à la germination ou à la naissance, une foule microbienne colonise l'organisme, en particulier là où il se nourrit: racine et intestin se ressemblent donc par la grande diversité microbienne recrutée à chaque génération. Le sol qui entoure la racine, enrichi en cellules mortes et en sécrétions, attire moult champignons et bactéries (100 à 1 000 millions par gramme de sol). La consommation de ressources minérales par la racine et les molécules émises créent des conditions particulières, qui filtrent une communauté spécifique à partir du sol.

De même, l'intestin abrite une communauté abondante: chez l'homme, avec plus d'un millier d'espèces de bactéries et de levures par individu (plus d'un kilogramme), il compte autant de bactéries que notre organisme comporte de cellules. Se nourrissant des aliments ingérés, la communauté intestinale est aussi filtrée à partir de l'environnement par des comportements alimentaires, les conditions particulières (absence d'oxygène, abondance d'enzymes) et le système immunitaire de l'hôte.

Faut-il préférer les passagers d'un jour ou ceux de toujours? Tout dépend du critère. Les microorganismes recrutés à chaque génération sont très variés, et cette variété peut adapter l'hôte à un milieu différent ou à une alimentation nouvelle. Notre flore digestive nous adapte ainsi à notre régime alimentaire: par exemple, les Asiatiques hébergent des bactéries qui oxydent une toxine du soja (la daidzéine, un perturbateur endocrinien naturel), les Japonais en ont qui digèrent les parois des cellules d'algues rouges, telles que le nori, caractéristiques de leur cuisine.

En termes d'assurance en revanche, un microbe hérité est fiable, alors qu'un microbe à recruter peut faire défaut. Qui essaye de semer des orchidées en milieu naturel échouera en beaucoup d'endroits, par manque des champignons du sol adéquats pour nourrir la jeune plantule.

Éviter les partenaires défavorables

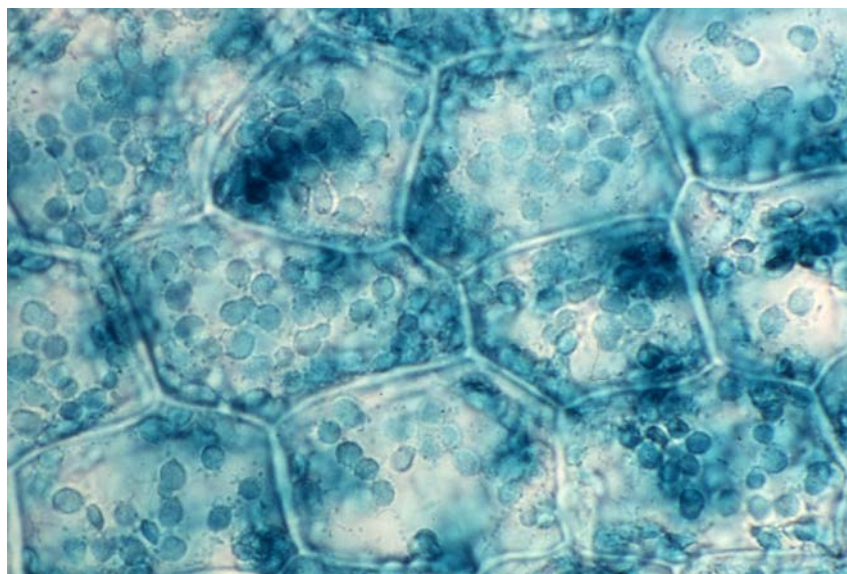
Ces deux types de transmission diffèrent enfin par un autre aspect, l'évitement des partenaires défavorables. Les partenaires hérités depuis longtemps tendent à être plus favorables à l'hôte: comme leur reproduction dépend de celle de l'hôte, ceux qui le favorisent sont naturellement sélectionnés. C'est ainsi qu'ont été sélectionnés les

■ L'AUTEUR



Marc-André SELOSSE, chercheur en biologie végétale, est professeur au Muséum national d'histoire naturelle, à Paris, et professeur invité aux universités de Gdansk, en Pologne, et de Viçosa, au Brésil.

LES CHLOROPLASTES sont des organites des cellules végétales. Grâce à la chlorophylle qu'ils contiennent, ils captent l'énergie lumineuse pour synthétiser des sucres à partir d'eau et du dioxyde de carbone atmosphérique. Les cellules végétales contiennent aussi des mitochondries qui, à partir des sucres produits par photosynthèse, synthétisent de l'ATP, le carburant de la cellule. Mitochondries et chloroplastes sont en fait des bactéries vestigiales, nourries par les cellules qu'elles aident à vivre.



© M.-A. Selosse/Miniv

mitochondries, les plastes ou les champignons de *Kentucky 31*.

Du milieu, en revanche, il peut venir le meilleur comme le pire, parasite racinaire ou maladie intestinale. Des mécanismes de type « carotte et bâton » aident l'hôte.

Côté carotte, les microbes favorables sont activement attirés. La racine végétale émet par exemple des strigolactones, reconnues par des champignons favorables du sol: ils colonisent la racine de 90 % des plantes en formant un organe mixte, la « mycorhize ». Là, ils échangent des sucres contre des sels minéraux collectés dans le sol. Les racines des légumineuses émettent des flavonoïdes qui attirent les rhizobiums, des bactéries du sol, lesquels colonisent des nodosités des racines où ils transforment l'azote atmosphérique en ressources azotées pour la plante. Cet apport fait des légumineuses des « engrais verts », même si leur apport azoté est en fait... holobiontique.

Chez l'homme, le lait maternel favorise la colonisation de l'intestin du nourrisson par des bactéries, qui aident à la digestion et protègent des agents des diarrhées. Le lait humain contient en effet des sucres complexes qui sont, par leur concentration (15 grammes par litre), le troisième constituant du lait, derrière le lactose et les lipides, mais devant les protéines. Comme l'enfant ne les digère pas, on les a omis des laits maternisés. Dommage, car ils sont digestes pour des bactéries favorables, telles certaines bifidobactéries qui se sont spécialisées dans leur utilisation.

Côté bâton, des réactions immunitaires rejettent les pathogènes qui lésent les tissus, et des mécanismes trient les meilleurs

partenaires. Par exemple, sur les racines, tous les champignons capables de former des mycorhizes ne sont pas favorables au même degré à la plante, qui risque donc de nourrir des partenaires inutiles. Après que la plante a formé diverses mycorhizes, elle alimente sélectivement les champignons qui lui apportent le plus de phosphore et d'azote, et moins ceux qui se révèlent inutiles. Ainsi, une longue coévolution avec les microorganismes a façonné, chez les animaux et les plantes, des mécanismes qui optimisent le partenariat.

Alimentation, immunité, développement...

Partenaires de toujours et d'un jour ont fini par occuper des rôles bien définis dans l'holobionte. Ces dernières décennies, des plantes cultivées en sol stérile et des rongeurs élevés en bulle sans microbes (on les dit axéniques) ont permis de révéler *a contrario* des rôles variés, là encore comparables dans l'intestin et sur la racine.

L'alimentation est affaire d'holobionte. Autour de la racine, les champignons mycorhiziens rabattent des sels minéraux du sol, des bactéries solubilisent le fer ou le phosphate ou, comme les rhizobiums, mobilisent l'azote atmosphérique. Aussi, beaucoup de plantes, tels les pins, poussent très mal en sol stérile. Dans l'intestin, les bactéries aident à la digestion par leurs enzymes; elles fabriquent des vitamines (K et B12) et diverses molécules essentielles: privées de bactéries, les souris axéniques requièrent, à croissance égale, une nourriture plus abondante.

Les microorganismes protègent l'holobionte, qui est leur gîte et leur garde-manger. Ils tiennent les pathogènes à distance en les concurrençant localement, et au prix d'une guerre d'antibiotiques qui fait rage dans l'intestin ou autour de la racine. Mais leur effet protecteur passe aussi par l'hôte. Ainsi, les souris axéniques ont un système immunitaire moins développé (moins de lymphocytes, expression atténuée des gènes du système immunitaire), tant au niveau de l'intestin que dans le reste de l'organisme. De même, des plantes dépourvues de microbes racinaires réagissent moins vite et moins intensément aux attaques parasitaires, et subissent des dégâts accrus.

Les microorganismes interviennent en outre dans le développement de l'hôte. En colonisant ce dernier, ils induisent une maturation de son système immunitaire – non pas

seulement une réaction immunitaire, mais une capacité à mieux réagir qui ne serait pas acquise sans eux. L'immunité n'est pas seulement activée, elle est reprogrammée: certains de ses composants sont réprimés, tels que des lymphocytes activateurs de l'inflammation, les *natural killers*, chez les souris. L'explosion actuelle des allergies, situations où le système immunitaire réagit de façon disproportionnée, résulterait d'une vie occidentale trop aseptisée, où la diversité microbienne arrive trop tard dans le développement pour jouer ce rôle de maturation. De fait, les allergies sont moins fréquentes à la campagne, et peuvent être prévenues par des apports de bactéries ciblées dans l'alimentation infantile.

Enfin, les souris axéniques présentent des altérations comportementales: activité accrue, timidité et anxiété réduite, mauvaise mémorisation... Leur système nerveux révèle des différences avec celui des souris holobiontiques, notamment dans le fonctionnement des synapses ou dans l'expression de gènes majeurs. Ces traits reviennent à la normale après colonisation microbienne, mais uniquement dans le jeune âge, donc tant que le développement est en cours.

La présence bactérienne induit donc aussi, d'une façon encore inconnue, le développement correct du système nerveux. Ce dernier entretient un dialogue complexe avec les microorganismes, qui persiste chez l'adulte, dont le comportement peut être affecté par les bactéries. Par exemple, des bactéries altèrent l'humeur chez les rongeurs et chez l'homme. Les *Campylobacter* favoriseraient des états dépressifs; les lactobacilles et les bifidobactéries réduisent la dépression et le stress: elles miment partiellement l'effet d'anxiolytiques sur le comportement mais aussi, chez l'homme, sur l'activité cérébrale!

Un jour peut-être, des bactéries choisies nous soigneront. En attendant, on s'étonne d'autant d'intrusions dans des fonctions que nous imaginions (à tort) autonomes.

Les microbes s'insinuent jusque dans la reproduction. Quand on stérilise une fleur de sureau (une espèce odorante, utilisée dans des boissons parfumées), elle cesse de synthétiser certains composés attirant les pollinisateurs, et produit trois fois moins de terpènes volatils. Chez les animaux, des interférences microbiennes jouent même avec le choix du partenaire sexuel. Ainsi, quand on mélange des drosophiles nourries de mélasse à d'autres nourries d'amidon, les accouplements



© J.-L. Lamy

LES RACINES DES PLANTES sont souvent des mycorhizes, c'est-à-dire un complexe formé par les racines et par des filaments de champignon, les hyphes (*ci-dessus*, les hyphes noires ayant colonisé une racine de hêtre). Les mycorhizes relient la racine à un réseau qui trouve dans le sol voisin des nutriments; de plus, les hyphes forment, en couvrant la racine, un manchon qui la protège des agressions du sol.

ne se font qu'entre individus ayant reçu la même nourriture. Or, après traitement antibiotique, cette préférence disparaît. Mais elle réapparaît lorsqu'on recontamine ces animaux avec des excréments : l'origine de ceux-ci détermine alors le choix sexuel. L'explication est simple : des lactobacilles

traîne déjà un parfum désuet. En effet, les interactions, en particulier microbiennes, nient la pertinence d'une vision autonome de l'organisme. Certes, l'holobionte fait survivre l'organisme en une unité élargie. Mais dans un monde d'interactions, y a-t-il encore vraiment des « unités » ? Considérons un instant une interaction qui occupe mon équipe de recherche.

Les champignons mycorhiziens colonisent les racines de plusieurs plantes, parfois d'espèces différentes. De même, chaque plante s'associe à différents champignons, de dizaines d'espèces. Les mycorhizes créent donc un réseau de plantes connectées par des champignons, et vice-versa. Or certaines plantes se nourrissent de ce réseau : leurs champignons leur fournissent des sucres qu'ils ont acquis sur les plantes voisines. Des espèces de la famille des orchidées et des bruyères ont parfois perdu la chlorophylle, et sont entièrement nourries par le réseau. D'autres, en revanche, sont encore vertes et nourries par la photosynthèse et par le réseau. Bien plus, ce réseau peut transmettre des signaux : quand une plante est attaquée par un parasite, les plantes connectées au même réseau mycorhizien réagissent à cette attaque, par exemple en fabriquant des tannins qui les prémunissent.

Des réseaux encore plus vastes

Dans cet exemple, où délimiter des unités ? Où s'arrête l'holobionte ? Qui plus est, il existe d'autres réseaux d'interaction : les insectes pollinisateurs interagissent avec plusieurs plantes qui, chacune, interagissent avec plusieurs insectes, nos propres pathogènes interagissent chacun avec plusieurs hôtes, qui subissent chacun plusieurs microbes...

La notion d'holobionte actualise la notion d'organisme, mais dissimule l'importance des interactions elles-mêmes. La science moderne a transposé une philosophie occidentale fondée sur l'individu en une biologie fondée sur l'organisme. Une vraie rupture donnerait aux interactions la place centrale. Une toile d'araignée n'est pas un ensemble de points, mais surtout les fils les reliant. De façon semblable, le vivant est fait d'organismes et surtout de liens entre eux. La notion d'organisme, en deux siècles de recherches, a donné ce qu'elle pouvait en termes de compréhension et de connaissance. Place désormais aux interactions ! ■

La notion d'holobionte actualise la notion d'organisme, mais dissimule l'importance des interactions, qui brouillent les frontières

favorisées par la consommation d'amidon modifient les phéromones sexuelles qui attirent le partenaire.

Pourquoi ces intrusions de microorganismes dans des processus qui pourraient être autonomes ? Avec des collègues, nous avons proposé deux idées simples expliquant cette évolution vers la dépendance. La première est que les microbes peuvent apporter à l'hôte une innovation évolutive qui lui est favorable, par exemple un nouveau parfum floral. La seconde idée est que s'il se trouve des microorganismes réalisant l'une des fonctions de l'hôte, par exemple la synthèse d'une vitamine, ils peuvent s'y substituer au cours de l'évolution.

De tels événements sont sans doute rares, mais des millions d'années de coévolution en ont multiplié la probabilité. De surcroît, quand des fonctions sont perdues chez un partenaire, les mutations qui les restaureraient sont peu probables. Cette dérive vers la dépendance fonde la pertinence du concept d'holobionte. Elle a d'ailleurs des effets symétriques pour les microbes, et fait des fonctions réalisées dans l'holobionte d'authentiques produits de coévolution.

La leçon est terrible pour ceux qui ne voulaient enseigner l'écologie que sur le tard, parce qu'elle exigerait d'abord de maîtriser la physiologie, le développement, la reproduction... bref, de connaître la biologie des organismes. Or voilà que les interactions des microbes entre eux et avec l'hôte dessinent la biologie des organismes, qui apparaît donc comme un écosystème complexe. Comme la poule et l'œuf, les disciplines que sont la biologie et l'écologie se sous-tendent donc mutuellement. L'enseignement de l'écologie doit donc se faire assez tôt dans la formation des biologistes.

Terminons par les limites de l'holobionte. Concept moderne et en vogue, il

■ BIBLIOGRAPHIE

F. Thomas *et al.*, *Biologie évolutive* [2^e édition], De Boeck, 2016.

S. R. Bordenstein et K. R. Theis, *Host biology in light of the microbiome : Ten principles of holobionts and hologenomes*, *PLoS Biology*, vol. 13(8), e1002226, 2015.

M.-A. Selosse *et al.*, *Microbial priming of plant and animal immunity : symbionts as developmental signals*, *Trends in Microbiology*, vol. 22, pp. 607-613, 2014.

M.-A. Selosse, *La symbiose : structures et fonctions, rôle écologique et évolutif*, Vuibert, Paris, 2000.

R. Diaz Heijtz *et al.*, *Normal gut microbiota modulates brain development and behavior*, *PNAS*, vol. 108, pp. 3047-3052, 2011.