

VIE DE LA SOCIÉTÉ

Conférences–Année 2006

Sur les 10 conférences de l'année 2006, 3 seulement ont fait l'objet d'un compte rendu remis au rédacteur.

Séance du 8 février 2006

La cellule minimale

par Céline BROCHIER

Case courrier 36, université de Provence, 3 place
Victor Hugo, 13331 MARSEILLE cedex 3.

Le problème de la définition de la cellule minimale est intimement lié à celle de la vie. Les recherches tournant autour de ce qui est vivant sont multiples : vie artificielle, vie prébiotique, modèles cellulaires, etc. Or paradoxalement, il n'existe pas de définition consensuelle de ce qui est vivant. Les définitions de ce qu'est la vie sont rares et ont souvent changé au cours du temps. Le problème majeur rencontré est que cette définition doit (1) être applicable largement (aux objets terrestres mais aussi à l'infinité des objets extra-terrestres), (2) être suffisamment précise pour permettre une distinction fine entre ce qui est vivant et ce qui ne l'est pas (un virus, une cellule morte, un cristal en croissance), et (3) ne pas être trop restrictive car elle doit inclure tout ce qui est vivant actuellement ainsi que les formes de vie hypothétiques antérieures.

On pourra néanmoins retenir cette définition proposée par la NASA en 1997 : est vivant « *Un système qui est délimité sur le plan spatial par une membrane semi-perméable de sa propre fabrication, qui est capable de s'auto-entretenir et de se reproduire en fabriquant ses constituants à partir d'énergie et/ou de matériaux bruts extérieurs.* ». Toutes les cellules, considérées comme des

systèmes vivants, possèdent les trois caractéristiques du vivant : l'**autoconservation** (récupérer des éléments du milieu et les transformer en produits nécessaires à la survie), l'**autorégulation** (régir la fabrication de ces produits) et l'**autoreproduction** (produire un système ayant ces 3 caractéristiques).

La question de la définition d'une cellule minimale peut se résumer ainsi : « Quel est le plus petit set de gènes nécessaires et suffisants pour maintenir une forme de vie cellulaire moderne, c'est-à-dire capables d'assurer toutes les fonctions cellulaires décrites (utilisation de l'ADN comme support de l'information génétique, transmission de l'information génétique par une réplication semi-conservative de l'ADN, expression de l'information génétique ADN → ARN → protéines via la transcription et la traduction, délimitation spatiale par une membrane semi-perméable composée de phospholipides, utilisation d'énergie libre et de composants bruts issus du milieu) et possédant les 3 caractéristiques du vivant ». Les tentatives de réponses se sont limitées à la définition du protéome minimal (c'est-à-dire à l'ensemble des protéines nécessaires à la cellule minimale) en ne tenant pas compte des systèmes de régulations et des régions non codantes existant dans les chromosomes dont toute la complexité n'est pas encore comprise. Implicitement on suppose que cette cellule minimale est placée dans les conditions les plus favorables : (1) en présence de tous les nutriments essentiels dont elle pourrait avoir besoin (i.e. cette cellule n'a donc pas besoin de les fabriquer) et (2) en absence de tout stress environnemental. Ceci implique qu'elle n'est pas censée survivre à tous les changements de l'environnement auxquels serait confrontée une cellule réelle. Intuitivement on s'attend à ce que ce set de gènes recouvre l'ensemble des grandes fonc-

tions communes à toutes les cellules sans pour autant savoir combien de gènes sont nécessaires au maintien de chaque fonction.

La recherche de la cellule minimale a commencé à la fin des années 60. Depuis deux grands axes de recherche ont été développés pour appréhender cette question : (1) les méthodes expérimentales (*in vivo*) et (2) les méthodes de bioinformatique de comparaison du contenu en gènes des génomes cellulaires (*in silico*).

Méthodes expérimentales (*in vivo*)

Ces méthodes consistent à identifier les gènes indispensables dans des conditions de croissance particulières chez des organismes modèles en générant des mutations classées en fonction de leur létalité : un gène qui, lorsqu'il est muté, donne un phénotype léthal sera qualifié d'indispensable et de non-indispensable dans le cas contraire.

Les approches expérimentales ont été réalisées principalement sur des cellules bactériennes car elles possèdent déjà des petits génomes. En dépit des limitations de ces approches, une cellule minimale semble émerger : c'est **une cellule bactérienne simple** consistant en un compartiment délimité par une membrane et réalisant les fonctions caractéristiques des cellules : (1) la réplication, (2) la division du compartiment, (3) la fabrication de protéines, (4) un métabolisme sommaire pour la production d'énergie (la glycolyse). Il est important de noter la totale absence de facteurs de régulation de l'expression des gènes. Selon les études le nombre de gènes indispensables estimés varie de 168 à 500. Par exemple, chez *Mycoplasma genitalium*, une bactérie pathogène qui possède l'un des plus petits génomes cellulaires connus (480 gènes pour une taille de 540 kb), 180–215 gènes présents seraient non indispensables, ce qui représente 1/3 à 1/2 de ses gènes. Comme attendu, les catégories fonctionnelles contenant la plus forte proportion de gènes indispensables sont celles liées aux processus cellulaires fondamentaux (fabrication des protéines, métabolisme des lipides, production d'énergie, reproduction, transport, etc.). Il est intéressant de noter que 67 gènes indispensables ont des fonctions inconnues, impliquant que (1) tous les processus cellulaires fondamentaux n'ont pas encore été identifiés et/ou (2) que ces gènes correspondent à des fonctions connues mais n'y ont pas été reliés.

Il résulte également de ces études que les gènes indispensables sont très souvent présents en un seul exemplaire dans les génomes alors que ceux qui pré-

sentent le plus fort taux de redondance sont souvent non indispensables. Ceci peut paraître paradoxal car on pourrait s'attendre à ce que les gènes impliqués dans des fonctions cellulaires indispensables soient fortement redondants (ce qui permettrait de limiter les dégâts en cas de perte de l'un d'entre eux). Ceci suggère que la stratégie adoptée par ces organismes concernant la redondance des gènes est plus axée sur l'adaptation à des changements de conditions environnementales que sur la « sauvegarde » des gènes assurant des fonctions cellulaires indispensables.

Même si ces méthodes expérimentales donnent des résultats intéressants, elles possèdent un certain nombre de limites. La plus importante est qu'elles permettent de définir le set de gènes essentiels à un organisme précis dans des conditions environnementales fixées. **D'un environnement à l'autre et d'un organisme à l'autre, la composition de ce set minimal de gènes peut varier.** De même, le fait qu'un gène soit indispensable ou non dépend du contexte génomique dans lequel il se trouve. Il existe des inactivations mutuellement exclusives. Par exemple la délétion du gène X ou du gène Y peut être tolérée individuellement suggérant que ni X ni Y n'est indispensable, mais pas la délétion simultanée de X et Y qui induit un phénotype léthal. Ceci illustre que le set minimal de gènes indispensables à un organisme n'est pas exactement équivalent au génome minimal car des gènes non essentiels individuellement ne le sont pas collectivement.

Comparaison du contenu en gènes des génomes

Ces approches reposent sur l'idée simple et astucieuse que toutes les cellules actuelles possèdent une caractéristique commune : ce sont des cellules. Cette caractéristique a été héritée d'un même ancêtre commun, le dernier ancêtre commun à toutes les cellules actuelles qu'on appelle LUCA. Il semble donc logique de supposer que toutes les cellules ont également hérité de LUCA l'ensemble des gènes nécessaires à la fabrication et au fonctionnement d'une cellule (ces derniers ainsi que de nombreux gènes accessoires variables d'une cellule à l'autre constituent les génomes modernes). Donc, en comparant le contenu en gènes des génomes modernes, il est théoriquement possible d'identifier tous les gènes hérités de ce dernier ancêtre commun et qui ont été retenus par toutes les cellules au cours de l'évolution. Compte tenu de la grande capacité des procaryotes à perdre des gènes au cours de l'évolution, il est très probable que ces gènes conservés chez tous les

êtres vivants sont majoritairement ceux qui définissent l'essence de la cellule. Cependant les choses ne sont pas aussi simples car au cours de l'évolution peuvent se produire ce qu'on appelle des remplacements non homologues de gènes. Ceci a pour conséquence que des gènes non homologues (ayant des origines évolutives différentes) peuvent assurer des fonctions similaires au sein des cellules, compliquant l'identification de ce qui est conservé entre les génomes.

La première mise en œuvre date de 1996 et recherchait les gènes conservés chez deux bactéries pathogènes *M. genitalium* et *Haemophilus influenzae* (468 gènes pour 0,58 Mb et 1700 gènes pour 1,83 Mb, respectivement) qui ont divergé à partir d'un ancêtre commun il y a plus de 1,5 milliard d'années. Cette étude a permis d'identifier dans ces deux bactéries un ensemble de 256 gènes conservés supposés être nécessaires et suffisants pour permettre une vie cellulaire moderne et être proche du set minimal de gènes. Il est important de noter que ce chiffre est assez compatible avec ceux obtenus par les méthodes expérimentales. En particulier la cellule théorique contient : (1) un système presque complet de traduction ; (2) une machinerie de réplication de l'ADN ; (3) un système rudimentaire de réparation et de recombinaison de l'ADN ; (4) un système de transcription presque complet mais sans facteur de régulation ; (5) des protéines chaperonnes ; (6) un métabolisme intermédiaire anaérobie virtuellement restreint à la glycolyse ; (7) pas de système de synthèse des acides aminés ; (8) pas de système de synthèse *de novo* des nucléotides ; (9) une voie de biosynthèse des lipides limitée (absence de synthèse des acides gras) ; (10) un système d'exportation des protéines et (11) un répertoire limité de protéines de transport de métabolites. Les besoins nutritifs d'une telle cellule sont assez considérables si on considère qu'elle aurait besoin d'importer tous ses acides aminés, tous ses nucléotides, tous ses acides gras et ses coenzymes complexes.

Cependant, il est probable que ce qui a été reconstruit par cette approche est probablement plus un génome bactérien minimal (puisque cette analyse compare deux génomes bactériens) qu'un génome minimal cellulaire en général car il est très probable que ce génome minimal comporte des solutions bactériennes pour certaines fonctions. De plus certains de ces gènes prédits comme indispensables ont pu être inactivés expérimentalement suggérant que certains de ces gènes ne sont pas aussi indispensables que ce qui avait été prévu. De plus, selon les organismes comparés, le set de gènes peut varier de

manière considérable. En particulier, l'inclusion d'un plus grand nombre de génomes très divergents dans ce style d'analyse diminue très fortement la taille du set de gènes conservés entre les génomes. Par exemple, la même étude appliquée aux sets de protéines codées par 21 génomes microbiens et archébactériens, aboutit à une liste de 52 gènes. Cette liste de protéines n'est pas suffisante pour construire une cellule cohérente. En effet, un biais important a été introduit dans cette étude : l'inclusion de plusieurs parasites obligatoires, qui ont une biochimie extrêmement simplifiée.

C'est pourquoi des approches légèrement différentes et surtout moins restrictives ont été proposées : les **recherches de fonctions universelles conservées** qui ne se focalisent plus sur la recherche de gènes conservés entre les génomes mais sur l'identification de fonctions conservées. Cette approche a permis d'identifier 327 gènes ayant des annotations fonctionnelles similaires. Parallèlement, ce sont les groupes d'organismes (et non plus des organismes individuels) qui sont considérés ce qui limite considérablement l'impact des multiples auxotrophies des organismes parasites. La cellule inférée par la recherche de fonctions universelles conservées posséderait quelques 320 gènes, pourrait synthétiser *de novo* ses acides aminés, ses nucléotides, des hydrates de carbone complexes et quelques coenzymes et ne dépendre plus que d'un petit nombre de précurseurs prélevés dans l'environnement. Le nombre de gènes inféré apparaît plus compatible avec une vie cellulaire.

Conclusion

Les différentes approches développées pour définir une cellule minimale sont relativement compatibles avec le contenu moyen en gènes. Un consensus autour de 250–300 gènes semble se dégager. Ce nombre semble plus compatible avec une vie cellulaire dans un environnement autre qu'un laboratoire.

Il est intéressant de noter que, plusieurs fois au cours de l'évolution, des phénomènes de réduction génomique se sont produits indépendamment et aboutissent à des génomes très réduits et différents selon les lignées considérées. La perte de gènes peut être vue d'un point de vue évolutif comme l'engagement dans des voies à sens unique : la perte d'un ou de plusieurs gènes peut entraîner des changements irréversibles que même l'acquisition de nouveaux gènes ne saurait compenser. Par exemple, les mycoplasmes ont perdu de nombreux gènes impliqués dans la régulation de la transcription.

Ceci a peut-être été rendu possible par un déplacement de la régulation de l'expression des gènes au niveau de la traduction. De même, la perte d'un très grand nombre de transporteurs chez *M. genitalium* a peut-être accru la pression de sélection pour la conservation des transporteurs ayant une large spécificité de substrat. De même, la perte de gènes peut limiter le nombre et le type de pertes qui seront tolérées dans le futur, c'est pourquoi **la définition d'un génome minimal à partir de l'expérimentation sur du matériel vivant va donc aboutir à des résultats différents selon les organismes considérés**, car selon les lignées, ce n'est pas le même répertoire de gènes qui est présent. De même, la relation étroite entre environnement et génome va influencer sur la réponse en définissant ce qui est indispensable et ce qui ne l'est pas : selon l'environnement, différentes solutions au problème du génome minimal pourront être proposées.

Malgré une réduction génomique parfois très importante, les plus petits génomes actuels, comme ceux des mycoplasmes, contiennent beaucoup plus de gènes que les génomes minimaux prédits par des méthodes bioinformatiques (même si l'on retire les 10 % de gènes spécifiques liés au mode de vie parasitaire des mycoplasmes). La différence qui reste entre ces génomes réduits et les génomes minimaux inférés reflète probablement la différence qui existe entre les génomes résultant de l'interaction de gènes pendant des millions d'années d'évolution et ayant subi une histoire évolutive, et un génome qui serait fabriqué *de novo* par un ingénieur en rassemblant artificiellement des choses qui ont été inventées indépendamment dans différentes lignées évolutives (mélange de solutions eucaryotes, bactériennes et archéobactériennes) et pouvant même aller jusqu'à inventer de nouvelles solutions de toutes pièces pour contourner un problème donné.

Quoiqu'il en soit, il ressort des nombreuses études réalisées qu'il est très probable qu'en pratique nous ne pourrions jamais proposer une réponse unique au problème de la cellule minimale car c'est en réalité une construction purement théorique, une abstraction. Ce n'est pas quelque chose qui a été expérimenté par la nature, car cette cellule requiert un environnement idéal, libre de toute pression de sélection et pourvoyant à tous ses besoins. En pratique il existe un grand nombre de solutions possibles au problème de la cellule minimale qui dépendent du type de cellule considéré : on peut définir un génome minimal pour chaque type de métabolisme : quel est le génome minimal pour

une cellule phototrophe capable de croître uniquement en présence de CO₂, de lumière et sels inorganiques, quel est le génome minimal pour une cellule hétérotrophe simple (capable de croître uniquement en présence d'un milieu de base contenant une seule source de carbone organique comme le glucose et des sels inorganiques, quel est le génome minimal d'une cellule hétérotrophe plus complexe nécessitant des milieux de culture plus riches (parfois même incomplètement caractérisés, comme du sérum), quel est le génome minimal d'un parasite cellulaire obligatoire ?, etc.

Séance du 17 mai 2006

La phytoremédiation ou l'utilisation des plantes pour la dépollution

Isabelle LAFFONT-SCHWOB

Équipe de recherche biodiversité et environnement, université de Provence, 3, place Victor Hugo, 13331 MARSEILLE cedex 3.

Si le terme « pollution » est d'usage courant, il est cependant nécessaire de le redéfinir avant d'aborder des notions de dépollution par les plantes. « La pollution est une modification défavorable du milieu naturel qui apparaît en totalité ou en partie comme un sous-produit de l'action humaine, au travers d'effets directs ou indirects altérant les critères de répartition des flux d'énergie, des niveaux de radiation, de la constitution physico-chimique du milieu naturel et de l'abondance des espèces vivantes. Ces modifications peuvent affecter l'homme directement ou au travers les ressources agricoles, en eau et autres produits biologiques. Elles peuvent aussi l'affecter en altérant les objets physiques qu'il possède, les possibilités récréatives du milieu ou encore en enlaidissant la nature ». Cette définition a été publiée dans un rapport rédigé en 1965 par le comité scientifique officiel de la Maison-Blanche intitulé « Pour restaurer la qualité de notre environnement ».

Ainsi, les activités humaines ont généré de nombreuses pollutions affectant l'air, l'eau et le sol et de nombreux travaux de recherche ont été menés en vue