

Les nouveaux aspects de la microbiologie moléculaire

par Monique Capron

U547 Inserm, Université de Lille 2, Institut Pasteur de Lille, BP 245, 59019 Lille Cedex, France

Reçu le 30 août 2003

En dépit de l'existence de stratégies thérapeutiques et vaccinales efficaces, les infections virales, bactériennes et parasitaires constituent toujours une des principales causes de mortalité et de morbidité à l'échelon mondial, ce constat justifiant à lui seul l'importance des recherches dans le domaine de la microbiologie. Mais il est intéressant de souligner aussi combien les recherches menées sur certains agents pathogènes ont permis de déboucher sur l'amélioration des connaissances générales en biologie, conduisant à des applications potentielles dans d'autres domaines de la pathologie que la pathologie infectieuse.

L'explosion des données consécutive au séquençage des génomes va nécessairement solliciter le développement de nouveaux modèles d'étude des gènes identifiés et, c'est dans ce contexte que doivent être définis les avantages et les limites des modèles existants.

Des bactéries aux parasites, quatre types d'organismes modèles ont été choisis afin d'illustrer « Les nouveaux aspects de la Microbiologie moléculaire », présentés lors de la séance du 18 juin 2003 de la Société de Biologie.

Les parasites comme les Schistosomes ou les Trypanosomes sont responsables de grandes endémies parasitaires, notamment en Afrique, où ils infectent l'homme et aussi de nombreuses espèces animales, et ces infections parasitaires comptent parmi les principales causes de mortalité et de morbidité. Mais leur statut même de parasite, qui leur a permis de co-évoluer avec leurs hôtes vertébrés ou invertébrés pendant des millénaires, rend les parasites extrêmement intéressants pour l'étude de problèmes aussi fondamentaux que la constitution des protéines du cytosquelette (chez le trypanosome par exemple) ou les mécanismes de la reproduction (chez les schistosomes, trématodes sexués).

Les modèles parasitaires, sont présentés tout d'abord par Jérôme Vicogne (U Inserm 547, à l'Institut Pasteur de Lille) qui a étudié la structure et les fonctions de récepteurs Tyrosine kinase originaux, identifiés chez le parasite *Schistosoma mansoni* et pouvant représenter de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Philippe Bastin (U Inserm 565, Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris) présente ensuite une étude réalisée grâce à des outils moléculaires comme l'ARN interférence, de la morphogenèse de *Trypanosoma brucei*, qui illustre comment les protéines contrôlant le transport intraflagellaire peuvent intervenir dans le contrôle de la taille cellulaire, ce qui pourrait être applicable au cas d'autres cellules ciliées.

Il n'est plus besoin de présenter *Caenorhabditis elegans*, nématode libre se nourrissant de bactéries, dont

l'établissement du modèle expérimental a valu leur prix Nobel à S. Brenner, R. Horvitz et J. Sulston en 2002. Ce modèle élégant est idéal pour des études de génomique fonctionnelle : son génome est connu et annoté et la fonction de ses gènes peut être étudiée de manière systématique par manipulation génétique (1). Ce modèle est essentiellement utilisé par Jonathan Ewbank (U Inserm 136, CIML, Marseille-Luminy) pour étudier les facteurs de virulence bactériens universels, retrouvés chez différentes espèces (Souris, Drosophile, etc.). Les mutations de ces gènes de virulence induites chez la bactérie *Serratia* par exemple diminuent considérablement la virulence chez *C. elegans*, chez la mouche et même *in vitro* sur des cellules. Une méthode de criblage automatique de *C. elegans* a été mise au point, ce qui représente une approche tout à fait originale d'utilisation de *C. elegans*.

Les bactéries et notamment *Escherichia coli*, modèle étudié depuis plus de 100 ans, occupent une place unique parmi les organismes modèles. Si elles ont permis le développement initial de la Biologie moléculaire, les bactéries n'ont pas fini de révéler des surprises (1). Environ 40 % du génome d'*E. coli* est composé de gènes codant pour des protéines dont on ignore la fonction. François Taddéi (U Inserm 571, CHU Necker, Paris) étudie les mécanismes moléculaires de la variabilité génétique, afin de comprendre les mécanismes favorisant l'adaptation des bactéries dans l'organisme. Chez *Escherichia coli*, les bactéries « mutatrices », c'est-à-dire qui mutent fréquemment, possèdent une capacité d'adaptation plus rapide aux conditions environnementales, résultat qui permet d'expliquer l'émergence de pathogènes toujours plus résistants aux antibiotiques. Ces travaux, susceptibles de mieux combattre l'émergence de la résistance aux antibiotiques chez les pathogènes, pourraient également ouvrir d'importantes perspectives pour le diagnostic et le traitement des tumeurs, les cellules tumorales étant également mutatrices.

Ces exemples illustrent quelques-unes des potentialités multiples offertes par ces modèles, qu'ils soient classiques ou plus récemment développés. Ce qu'il est important de souligner, c'est la nécessité d'établir des analyses comparatives des résultats obtenus avec chacun des différents modèles, seul moyen de progresser vers une meilleure compréhension des phénomènes fondamentaux de la Biologie.

(1) Model organisms (2003) In *The Scientist*, supplement 1, June 2, 5-40 www.the-scientist.com