

Océan et recherche biomédicale

par Gilles Boeuf

Laboratoire Arago, UMR « Modèles en biologie cellulaire et évolutive », Université Pierre et Marie Curie-Paris 6/CNRS, Banyuls-sur-mer. E-mail : gboeuf@obs-banyuls.fr

Reçu le 2 mars 2007

RÉSUMÉ

Les océans constituent le plus grand volume vivant de la planète « bleue » et abritent environ 275 000 espèces vivantes décrites. Ceci représente quelque 15 % des espèces connues actuellement sur le globe mais les biomasses marines peuvent être considérables. La Vie est apparue dans les océans il y a plus de 3 800 millions d'années et il s'y est produit des événements déterminants pour le Vivant, de l'apparition du noyau de la cellule au développement de la sexualité, en passant par la « pluricellularité » et la capture des organites. Sur les 33 grands *phyla* actuels, 12 sont exclusivement marins et n'ont jamais quitté l'océan. Cette diversité spécifique et l'ancestralité des caractères ainsi que des schémas d'organisations et de comportements originaux ont fait des organismes marins d'excellents réservoirs pour y identifier et en extraire des molécules d'intérêt pharmacologique ou cosmétique (plus de 5 000 aujourd'hui) et/ou en faire des modèles d'étude particulièrement pertinents en recherche tant fondamentale que finalisée. Les rela-

tions entre océan et santé publique sont de divers ordres, tant physiques, chimiques que biologiques ou physiologiques. Certains modèles marins ont été à la base de découvertes essentielles en Sciences du vivant et à l'origine de l'obtention de Prix Nobel de physiologie et de médecine : de la découverte de la phagocytose, au choc anaphylactique en passant par la transmission de l'influx nerveux, les bases moléculaires de la mémoire, la découverte des cyclines, la mise en place des yeux, le rôle des récepteurs membranaires aux neurotransmetteurs, les bases du système immunitaire spécifique... Ils sont incontournables pour comprendre l'ancestralité et les mécanismes de fonctionnement de bien des systèmes chez l'humain et parfois en déduire des applications pour des traitements efficaces. L'océan fournit à l'humanité des ressources renouvelables, bien menacées aujourd'hui, qu'elle doit absolument mieux gérer en préservant les écosystèmes, les stocks et la biodiversité.

SUMMARY Ocean and bio-medical research

On the Planet Earth, oceans and seas today correspond to the largest volume offered to Life. Roughly, 275 000 species have been described from marine environments, only representing some 15 % of all the present known living. But marine biomass can be enormous. Life appeared in the ancestral ocean 3 800 million years ago and determining events occurred there: appearance of the nuclear membrane and cell nucleus, "pluricellularity", capture of bacteria transformed into organelles, then sexuality. On the 33 *phyla* existing today on the Earth, 12 never have left the ocean and are exclusively marine. Such biodiversity, archaism of characters, organisational and behavioural patterns make these marine organisms an excellent reservoir for identifying and extracting very interesting pharmacological and cosmetic molecules (> 5 000 today) and/or to represent very pertinent "models" for basic and applied research. Relationships between ocean and public health are physical, che-

mical, biological and physiological. A few marine species as "models" set the base for major advances in life sciences recognized by several Nobel Prizes: from the discovery of phagocytosis to anaphylactic shock, and including nervous influx transmission, memory molecular bases, cyclins discovery, eye organisation, neurotransmitter membrane receptors, bases of the specific immune system... These marine models are very useful to understand the origin and functioning of important living mechanisms in the human and sometimes to deduce applications for efficient treatments. Ocean supplies mankind with renewable living resources, much threatened today. We have to manage and protect these to maintain ecosystems, stocks and biodiversity. Only because of the greenhouse effect and anthropic emissions, temperature is globally increasing: and, what if (tomorrow?) one million species would disappear (before 2050) because of global warming?

Les océans constituent le plus grand volume de vie de la planète (1 370 millions de km³) et recouvrent à l'heure actuelle 70,8 % de la surface de la Terre, soit 361 millions de km². Leur profondeur moyenne est autour de 3 800 m et la principale caractéristique de ce gigantesque milieu est sa continuité. Un autre trait particulier est, par rapport au reste des eaux libres sur la planète, sa salinité. Celle-ci est extrêmement stable au large (35 psu (*)), 1 050 mOsm.l⁻¹) et la composition de l'eau océanique est la même partout, et ceci depuis des centaines de millions d'années.

HISTOIRE DE LA VIE DANS LES OCÉANS

La diversité spécifique reconnue dans les océans ne dépasse pas 15 % de l'ensemble des espèces vivantes actuelles décrites, soit environ 275 000. Ceci est peu et peut être lié à deux raisons. La première c'est que les connaissances, surtout pour les zones profondes et pour les micro-organismes, bactéries et micro algues, ne sont encore que très partielles (nous sous-estimons donc considérablement la biodiversité océanique). Les nouveaux moyens, comme le couplage entre la cytométrie en flux et les sondes moléculaires (mettant en évidence un organisme avec une grande spécificité), permettent la découverte d'une extraordinaire diversité biologique, absolument inattendue. Le « séquençage de mers » (C. Venter, séquençage de tout l'ADN dans un volume d'eau de mer filtrée) va dans le même sens, les données obtenues apparaissant pour la plupart inconnues. Pour tous les procaryotes et les très petits eucaryotes, les approches moléculaires récentes (séquençages de l'ARN ribosomal 16S ou 18S entre autres) apportent chaque jour des connaissances étonnantes. Par ailleurs, et c'est la seconde raison, il est aussi clair que les écosystèmes marins et le mode de vie dans un milieu continu (à travers la dispersion des gamètes et des stades larvaires) des espèces qui les peuplent prédisposent moins à l'endémisme strict que dans les biotopes terrestres. Il existe beaucoup plus de barrières et d'isolats favorables à la spéciation sur terre qu'en mer. Ceci entraîne des différences importantes en matière de diversité spécifique, les niches écologiques marines n'atteignant pas la richesse des terrestres, beaucoup plus morcelées et favorisant plus les spéciations nouvelles. Par contre, les biomasses marines peuvent être considérables.

La formation de la Terre est datée à 4 600 millions d'années (MA). La Vie est apparue dans les océans, finalement assez rapidement, après le refroidissement initial et la condensation des masses d'eau, il y a environ 3 800 millions d'années. C. de Duve, Prix Nobel 1974, dit dans « *Poussière de vie* » en 1996, que la Terre était si idéalement positionnée par rapport au soleil que la vie ne pouvait pas ne pas y apparaître. Les plus anciennes roches sédimentaires connues (île d'Akilia, au Sud du Groenland) contenant du carbone d'origine biologique

(*) psu : unité internationale de salinité, correspondant à 35 g de chlorure de sodium par litre.

sont datées à 3 850 MA. Il faut imaginer la vie primitive très simple au début, à partir d'un monde ARN et de protocellules (Maurel, 2003). Les gisements actuels de stromatolites sont très précieux car ils contiennent dans leurs parties silicifiées les plus anciens fossiles de micro-organismes, des cyanobactéries. Celles-ci sont parties à la conquête généralisée des océans vers 3 400-3 200 MA, alors sans aucun oxygène atmosphérique. Grâce aux pigments spécifiques des cellules, la photosynthèse produit de l'oxygène et des sucres à partir de lumière et de dioxyde de carbone (CO₂) et serait apparue vers 3 500 MA. L'oxygène a commencé à diffuser hors du milieu aquatique vers 3 200 MA (Duursma & Boisson, 1994), la composition de l'atmosphère actuelle avec ses 21 % d'oxygène datant d'environ 100 MA, au Crétacé.

Dans cet océan ancestral se sont produits des événements déterminants pour le vivant et la biodiversité : 1) l'apparition de la membrane nucléaire et du noyau individualisé (transition procaryote-eucaryote) vers 1 500 MA ; 2) la capture de cyanobactéries ambiantes qui deviendront des symbiotes et les organites de la cellule, la mitochondrie et le plaste, avec leur propre petit ADN, respectivement vers 1 400 et 900 MA ; 3) l'apparition des pluricellulaires et métazoaires vers 800-900 MA. Il s'y produira aussi un fait exceptionnel, dans cet océan ancestral, c'est l'apparition de la sexualité, qui se révélera si importante pour l'explosion de la biodiversité. La reproduction sexuée permet un brassage génétique créateur de nouveauté et d'une diversité sans précédent : tous les individus sont différents. Une population pourvue de sexualité évolue beaucoup plus vite. De plus, la prévalence de la sexualité permet le développement de la « course aux armements » des parasites et de leurs hôtes (co-évolution et dialogue moléculaire, Combes, 2001), le brassage génétique permettant à terme plus rapidement de « désarmer » le parasite et une sélection sexuelle, bien différente de la sélection naturelle (Dimijian, 2005).

La sortie des océans pour la vie métazoaire organisée se produira après l'explosion de Vie cambrienne (550 MA) et les premières formes végétales (premières plantes vasculaires au Silurien supérieur, vers 415 MA) et animales terrestres (arthropodes, vertébrés entre autres) laisseront des traces sur les continents (myriapodes, scorpions, dipneustes, rhipidistiens, *Ichthyostega*, vers 400 MA, au Dévonien). De très nombreuses nouvelles adaptations seront développées, autant par les végétaux que les animaux, le passage à la vie terrestre et à la respiration aérienne représentant un événement exceptionnel dans l'histoire de la Vie. Les différences sont fondamentales entre animaux aquatiques et terrestres. Les premiers tirent leur oxygène de l'eau par diffusion vers l'organisme profond pour les petites espèces ou grâce à la branchie pour les plus grands. Un volume d'eau de mer en équilibre avec l'air contient environ 30 fois moins d'oxygène que le même volume d'air. Les respirateurs aquatiques ne peuvent développer une trop grande surface d'échange (essentiellement la branchie) à cause des dangers inhérents aux « flux » physiques osmotiques (eau

et électrolytes), l'animal perdant son eau en mer, étant « envahi » par l'eau en rivière. En fait un poisson est constamment soumis à un délicat compromis, entre une surface maximale à développer pour aller capter l'oxygène dans un milieu pauvre et très changeant et par ailleurs une surface minimale pour éviter de graves déséquilibres hydro-minéraux. Les animaux aquatiques excrètent de l'ammoniaque et, pour leur immense majorité, ne thermorégulent pas. En opposition, les animaux terrestres devront faire face aux rayonnements UV, à la déshydratation, à l'expression d'une pesanteur bien différente (nécessitant un squelette beaucoup plus lourd et résistant et une masse musculaire en conséquence), et devront trouver des produits d'excrétion différents, peu ou pas toxiques (acide urique, urée). Bien plus tard, au Trias, vers 210 MA, après la troisième grande crise d'extinction, les prémices de la thermorégulation se sont développées et trouveront leur efficacité optimale chez les grands dinosaures, puis surtout chez les oiseaux et mammifères. Un très bel exemple de retour à l'océan est le cas des Cétacés, qui ont débuté cette ré-acclimatation à la vie marine à partir de formes terrestres d'artiodactyles primitifs, proches de *Diacodexis*) puis amphibiens (comme *Ambulocetus* ou *Pakicetus*...) vers 55-50 MA et chez lesquels les gigantesques formes actuelles (les plus grands animaux ayant peuplé la planète depuis les origines de la Vie et que l'homme a massacrés allègrement depuis 160 ans!) sont d'origine très récente. Aujourd'hui 12 phyla sont exclusivement marins et n'ont jamais quitté l'océan (Echinodermes, Brachiopodes, Chaetognathes,...). En opposition, il n'existe que deux groupes (pas des phyla) exclusivement terrestres, les myriapodes et les amphibiens. Par ailleurs, les biomasses peuvent être considérables en mer, les seules bactéries de la couche de sub-surface de l'océan représentant à elles seules 10 % de toute la biomasse carbonée de la planète (Parkes *et al.*, 1994). L'environnement marin a donc joué un rôle déterminant dans l'histoire de la Vie et l'océan actuel garde son rôle primordial dans l'évolution de la vie et du climat.

On recherche aujourd'hui des traces de Vie « extra-terrestre », en ciblant les efforts sur l'ADN, des acides aminés, l'ATP... sans oublier que la première molécule-clé du vivant, c'est... l'eau. Tout être vivant est constitué d'eau, de quelques % pour les « plus secs », les graines de végétaux par exemple, jusqu'à plus de 95 % pour certaines espèces aquatiques (entre autres, les algues, les méduses, les ascidies...). Le corps humain lui-même est constitué pour les deux tiers d'eau. L'eau, c'est la Vie : regardons une périphérie de désert chilien, qui en recevant des pluies tous les 10-12 ans, se couvre de fleurs (avec tout le cortège d'insectes qui va avec !) en quelques jours, et pour quelques semaines, et qui « repart » ensuite pour des années vers son aridité extrême. Ceci est naturel mais l'homme peut aussi déclencher des explosions de vie en irriguant le désert.

La sortie de l'eau fut donc un événement réellement déterminant dans l'Histoire du Vivant. L'océan est salé, essentiellement par du chlorure de sodium, depuis très longtemps, et on parvient aujourd'hui à comprendre cette stabilité de la salinité : les milliards de tonnes de cations

(calcium, potassium, magnésium, sodium...) apportés par les fleuves depuis qu'ils coulent sont compensés pour le calcium par le piégeage par les sédiments marins et la formation des calcaires, pour le potassium par l'adsorption des argiles. Magnésium et sodium sont retenus au niveau des dorsales océaniques (serpentinisation et argilisation des pyroxènes et olivines). Pour les anions, les bicarbonates sont en échange permanent avec l'atmosphère et la biosphère et pour les chlorures, ne « rentrant » dans aucun grand cycle biogéochimique, on pense aujourd'hui que le chlore fut l'un des éléments volatils originels, qu'il s'est dissous dans l'eau de mer initiale et qu'il y est resté (pas d'apport non plus par les fleuves aujourd'hui). Cette salinité actuelle, d'environ 35 psu, développe une osmolarité (pour « pression osmotique ») de 1 050 mOsm.l⁻¹. La vie marine a toujours dû compter avec cela et a développé une stratégie universelle de régulation isosmotique intracellulaire pour laquelle l'immense majorité (pour ne parler que des animaux) des invertébrés et certains vertébrés a la même pression osmotique (milieu intérieur et cellules) que celle de l'eau de mer. Une autre stratégie, apparue avec certains crustacés, dénommée régulation anisosmotique extracellulaire, a permis de grandes capacités de migration et de changement de milieux, en maintenant une pression osmotique des cellules et fluides corporels dans une étroite fourchette (entre 300 et 400 mOsm.l⁻¹, l'homme est à 302), quelle que soit la salinité extérieure. En fait, dans ce dernier cas, on peut « mourir déshydraté » dans l'eau de mer, la présence de sels entraînant des flux d'eau de l'organisme vers le milieu extérieur à travers les surfaces d'échange en intime contact (sang-eau) avec l'eau salée, épithéliums de la bouche et la branchie (et les sels de l'eau de mer migrent dans l'autre sens). Les osmorégulateurs marins (les poissons osseux par exemple) ont dû mettre en place des stratégies de boisson permanente de l'eau de mer et d'excrétion des sels par la branchie, le rein s'avérant incapable d'assumer ce rôle. L'un des principaux problèmes posés par la vie terrestre est la conservation de l'eau et la lutte contre la déshydratation. Le rôle du rein est alors essentiel : penser au petit rat kangourou du désert, qui n'a jamais d'eau à boire à sa disposition et qui émet une urine « salée » comme 9 fois celle de l'eau de mer ! Pour sa part, la biodiversité « terrestre » explosera au Carbonifère à partir de 345 MA.

Notre propos ici est donc de tirer parti de deux aspects liés au vivant dans l'océan, d'une part son ancienneté et bien souvent sa plus grande simplification d'organisation, d'autre part sa diversité spécifique : 1) quelles molécules d'intérêt pourra-t-on extraire d'organismes marins ? 2) quels modèles marins seront pertinents pour une approche scientifique de base ou la résolution de questions fondamentales dans le domaine biomédical ?

OCÉAN ET SANTÉ PUBLIQUE

Les inter-relations peuvent être de divers ordres, nous en retiendrons cinq (Fenical *et al.*, 1999a).

Le rôle de l'océan dans les grands phénomènes physiques et l'évolution du climat

Ces inter-relations touchent aux phénomènes physiques des mouvements du « fluide eau de mer » : courants marins, vents violents créant des tempêtes, des vagues géantes, tsunamis... Par leurs effets mécaniques, ils peuvent être très destructeurs et blesser ou tuer beaucoup d'humains.

Le fluide et la physiologie

Ceci a également trait à des aspects physiques mais aussi physiologiques : asphyxie par noyade après irruption d'eau dans les voies respiratoires aériennes, accident de décompression après respiration d'air comprimé en cas de plongée hyperbare...

Les dangers de la faune et de la flore

Beaucoup d'espèces marines sont vénéneuses et produisent de puissantes toxines (ingestion ou contact), méduses, ciguatera (CFP), cônes, raies, poissons pierre, poissons scorpion... Certaines espèces de grande taille peuvent aussi s'attaquer à l'homme et mettre sa vie en danger (grands squales, barracudas, murènes, grands crocodiles marins,...).

Blooms de microalgues, marées rouges

Certaines espèces de microalgues peuvent (ou des bactéries symbiontes associées) contaminer par ingestion et/ou libérer dans le milieu des substances très toxiques (beaucoup de Dinoflagellés) qui « éliminent les concurrents » et ainsi créer de réels problèmes environnementaux. De plus, elles forment parfois de fortes biomasses lors d'événements prolifératifs (marées rouges) : les genres principaux impliqués sont *Pfiesteria*, *Alexandrium*, *Prorocentrum*, *Gymnodinium*, *Dinophysis*, *Pseudonitzschia*... Elles élaborent de redoutables toxines paralytiques (PSP), amnésiantes (ASP), neurotoxiques (NSP), diarrhéiques (DSP)...

Pathologies infectieuses générées ou transmises par l'eau de mer

Certains pathogènes (*Vibrio*, *Mycobacterium marinum*...) sont issus du milieu marin. D'autres apportés par les eaux usées en mer s'y maintiennent sans difficultés *Salmonella*, *Legionella*, *E. coli*, *Shigella*, *Leptospira*, *Listeria*, *Morganella*, virus d'hépatites, *Poliiovirus*, *Calcivirus*... *V. cholerae* peut facilement être transmis par des organismes du zooplancton marin. Certains parasites, issus de la faune marine, sont transmissibles à l'homme s'il consomme des aliments crus (*Anisakis simplex*...). En fait l'océan peut être la cause de toute une série de pathologies au sens très large et certaines implications médicales existent depuis que l'homme fréquente la mer. On pourrait aussi ajouter aujourd'hui les effets de la pollution littorale qui peuvent parfois être très délétères pour

la santé, mais ceci reste lié aux activités humaines et aux déchets produits, l'océan n'étant que le véhicule contraint, car tout arrive en final au littoral !

Dans un autre ordre d'idées, que l'océan peut-il apporter à l'humanité ? En premier lieu des ressources alimentaires, les derniers chiffres disponibles (FAO, 2006 pour l'année 2004) donnent 156 millions de tonnes de produits aquatiques, tous milieux, groupes vivants (végétaux et animaux) et techniques de production (pêche et aquaculture) confondus. Ce ne sera pas le propos de cette revue et nous allons nous attarder à ce que nous développons en fin de chapitre précédent.

RECHERCHE DE MOLÉCULES D'ORIGINE MARINE

Plus de 50 % des médicaments vendus en pharmacie correspondent à des produits naturels (ou issus de synthèses à partir de produits naturels) et plus de 5 000 de ces molécules sont issues d'organismes marins. Certaines sont passées en utilisation courante : anticancer Ara-C (contre leucémie myélocytaire aigüe et lymphome non-Hodgkin), anti-viral Ara-A (anti herpès), nucléosides isolés d'éponges, bryostatine (de bryozoaire) activateur de la protéine kinase C (contre leucémies et myélomes), antiviraux bactériens (anti-HIV)... (Fenical *et al.*, 1999b). 30 % des substances ont été trouvées chez les spongiaires. A partir d'algues micro- et macrophytes, on pourrait rajouter des protéoglycans, immunostimulants, antiviraux, des polymères à forte capacité de chélation, des polysaccharides anti-fécondation, des géloses et gélifiants, des substances en cosmétique, des anti-UV aux dermo-régénérateurs... Des microalgues, OGM ou non, sont cultivées en photoréacteurs et permettent la production efficace de divers types de molécules. A partir d'une bactérie marine, l'exopolysaccharide HE 800 est utilisé en régénération osseuse. On pourrait ainsi multiplier les exemples et tous les jours, de nouvelles molécules d'intérêt « sortent », des criblages systématiques étant en cours. On pourrait citer par exemple : ecteinascidine 743, alcaloïde complexe (anti-cancer de l'ovaire et des tumeurs solides), discodermolide, puissant immunosuppresseur et anti cancer (sein, interactions avec le réseau microtubulaire), halichondrine B, pseudoptéroïnes (anti-inflammatoire, Fenical *et al.*, 1999b), antibiotiques et antiviraux chez les bactéries marines... Le *National Institute of Health*, aux États-Unis, mène une politique agressive dans ce sens en recherchant en permanence de nouveaux principes actifs.

Dans un autre ordre de produits, diverses neurotoxines, tétrodotoxine, saxitoxine, conotoxine, lophotoxine, acide okadaïque (inhibition de phosphatases), d'autres molécules comme les jaspamide, swinholide A (liants de l'actine intracellulaire), adociasulfate 2 (inhibiteur de kinésine) ont été isolées et sont utilisées en pharmacologie. Des outils moléculaires ont également été identifiés et mis sur le marché, la phycoérythrine (liée à un anticorps en cytométrie en flux), l'aéquorine (émet de la

lumière en présence de Ca^{2+}), la GFP (protéine de fluorescence verte de méduse, qui fluoresce dans les tissus vivants), les *vent ADN polymérase* (hydrothermalisme)...

Beaucoup d'espèces vivent en grande densité en mer, sont sessiles et ont dû maintenir un polymorphisme génétique considérable. Elles ne peuvent échapper aux conditions défavorables par la fuite, réaction la plus immédiate et efficace du « vivant mobile », et ont ainsi au cours des temps dû développer de très efficaces méthodes de défense (molécules de l'immunité non spécifique permettant le clonage et le séquençage de défensines et de peptides antimicrobiens). Les moules en sont un très bon exemple, vivant très souvent dans des environnements très fluctuants (température, salinité, fluides variés, lumière...) et, bien souvent, contaminés.

Les milieux extrêmes ont également permis l'émergence d'une extraordinaire biodiversité, beaucoup de ces espèces très particulières offrant des caractéristiques tout à fait intéressantes : vie à haute ou très haute température, ou en milieux froids sur le plancher océanique (2-3 °C), hautes pressions (minimum – 1800 m, 180 ata), absence de lumière, d'oxygène, présence de soufre et de métaux, chimiosynthèse, nombreuses symbioses bactériennes, ADN « protégé »... En sont sorties certaines enzymes polymérase hyperthermostables, remarquables et fiables. Les organismes de la mer ont donc ainsi fourni d'innombrables molécules d'intérêt y compris de précieuses sondes moléculaires. Aujourd'hui, des programmes de criblages systématiques d'activités biologiques sont poursuivis par différents pays ou grands laboratoires pharmaceutiques.

RECHERCHE DE MODÈLES MARINS

Dès 1865, C. Bernard exprimait «...il y a des expériences qui seraient impossibles chez certaines espèces animales et le choix intelligent d'un animal qui présente une disposition heureuse est souvent la condition essentielle du succès et de la solution d'un problème physiologique très important... la physiologie comparée est une mine des plus fécondes pour la physiologie générale... ». Plus près de nous, les propos d'A. Krogh (Prix Nobel en 1920) étaient érigés en « principe » : «...pour chaque problème de physiologie, il y a un modèle vivant idéal... ». Et enfin, en 1997, F. Jacob (Prix Nobel en 1965) ajoutait «...pour s'attaquer à un problème important, pour avoir une chance raisonnable de lui trouver une solution, le biologiste doit s'adresser à un matériel convenable... ». L'océan mondial offre beaucoup de possibilité d'espèces « à disposition heureuse » ou de « matériel convenable » ! De nombreuses espèces animales et végétales (pour l'instant, moins en mer) ont été utilisées et nous allons en première approche nous intéresser aux divers Prix Nobel de physiologie et de médecine obtenus à partir de travaux sur des espèces marines. Les diverses disciplines touchées correspondent à l'immunologie (cnidaires, annélides, mollusques, échinodermes, tuniciers, poissons...), la biologie cellulaire et la cancérologie (mol-

lusques, échinodermes, arthropodes, poissons...), la neurobiologie (mollusques, arthropodes, poissons...) et la physiologie au sens large (arthropodes, poissons...).

En 1882, Elie Metchnikoff, en utilisant des larves d'étoiles de mer, avait fait une observation très intéressante sur l'universalité d'un mécanisme qu'il dénommera phagocytose. Il jetait les bases de la défense immunitaire non-spécifique et soulignait l'importance de ce mécanisme comme la plus ancienne stratégie de l'immunité. Il ouvrait la voie à des recherches en immunologie cellulaire et comparée qui seront déterminantes pour la compréhension de la réaction à l'infection et aux maladies infectieuses chez l'homme. Il recevra le Prix Nobel pour ses travaux en 1908.

La même année, Otto von Warburg (Prix Nobel en 1931) démontrait l'augmentation de la consommation d'oxygène consécutive à la fécondation d'un ovocyte d'oursin : les échinodermes, groupe marin exclusif très ancien (ils sont présents déjà bien différenciés lors de l'explosion de vie cambrienne, datée à 550 MA), émettent des quantités gigantesques (millions à milliards) de gamètes conduisant après fécondation *in vitro* à des embryons tous synchronisés, transparents et aptes à la micro-injection. Tim Hunt et ses collaborateurs (Evans *et al.*, 1983) y identifieront une protéine essentielle dans le contrôle de la régulation du cycle cellulaire, la cycline B, synthétisée et détruite régulièrement lors de chaque cycle de division de la cellule. Associée à la kinase Cdc2, découverte chez la levure par Nurse *et al.* (1976), elle forme un dimère (Lee & Nurse, 1987) qui constitue le fameux MPF (*Meiosis promoting factor* devenu ensuite *M-phase promoting factor*). Ce fut la purification à partir d'ovocytes d'étoile de mer de ce facteur universel qui apporta la preuve de la composition de l'hétérodimère. MPF est actif dans toute cellule en phase M, son inactivation en anaphase nécessite des protéolyses et sa réactivation des synthèses protéiques. Tim Hunt et Paul Nurse partageront (avec L. Hartwell) le prix Nobel en 2001 pour l'identification de ce complexe, qui sera renommé Cdk1/cycline B lorsque l'on réalisera qu'il est le premier élément d'une plus large famille de kinases contrôlant tant le cycle cellulaire que l'expression des gènes (Doree & Hunt, 2002).

Le zygote d'oursin servira également à l'élucidation des vagues calciques post-fécondation, dépendantes de messagers chimiques intracellulaires interdisant la polyspermie (Lee, 1997) et des variations du Ca^{2+} intracellulaire post-fécondation nécessaires au déclenchement du développement du zygote (vagues cADP-ribose et NAADP). Beaucoup de cellules mammaliennes répondent au cADP ribose qui se lie aux récepteurs à la ryanodine (troubles neuromusculaires en cas de dysfonctionnement). Les échinodermes gardent tout leur grand intérêt aujourd'hui en physiologie comparée, encore plus depuis l'obtention très récente d'un génome complet (Genevière *et al.*, cette même revue).

Paul Portier et Charles Richet, embarqués sur le navire océanographique du Prince Albert 1^{er} de Monaco en 1901 expérimentaient sur la toxicité des venins secrétés

par les filaments pêcheurs de grandes méduses physalies océaniques. Ils mirent en évidence la survenue de la mort rapide de chiens après une seconde injection (au moins 15 jours d'intervalle) de doses non létales. Ils découvraient ainsi la réaction immunitaire exacerbée, le choc anaphylactique (Richet, 1998). C. Richet recevra le Prix Nobel pour ses travaux en 1913.

Plus proche de nous, au début des années 50, Alan Hodgkin et Andrew Huxley expérimentaient sur la transmission de l'influx nerveux. Ils eurent l'idée géniale d'utiliser un axone de calmar, environ 1 000 fois plus large en section que celui des mammifères, ce qui leur permit, à une époque où la microscopie électronique et les moyens informatiques n'existaient pas, l'utilisation de leurs électrodes de verre. Ils mirent en évidence les mouvements d'ions de part et d'autre de la membrane plasmique du neurone et ont proposé un modèle mathématique toujours d'actualité permettant la compréhension du fonctionnement de la cellule nerveuse. Ils parvinrent à analyser les propriétés de conductance de plusieurs canaux fonctionnant en même temps et démontraient comment un influx d'ions Na^+ dépolarise la membrane de manière transitoire et comment un efflux de K^+ la repolarise. Ils obtiendront le Prix Nobel en 1963.

Encore plus près de nous, à la fin des années 80, E. Kandel travaillait sur les bases moléculaires de la mémoire et s'est, lui aussi, intéressé à un modèle marin, un mollusque gastropode, l'aplysie. Son centre nerveux le plus développé ne regroupe pas plus de 20 000 neurones. Ceux-ci sont de grande taille et reconnaissables individuellement et les animaux avaient été entraînés à mémoriser certains comportements. Il démontrera que le passage d'une mémorisation de quelques minutes à une autre de quelques jours à quelques semaines est conditionné par l'établissement de nouvelles connexions synaptiques, elles-mêmes liées à des activations ou des répressions de protéines spécifiques (CREB 1 et 2) sous le contrôle de protéines-kinases AMPc-dépendantes. Ces travaux sont fondamentaux pour des applications ciblées vers les troubles de neurodégénérescence (Kandel *et al.*, 1986). Il obtiendra le Prix Nobel en 2000.

D'autres découvertes très importantes ont été possibles chez les élasmobranches (requins et raies), comme les caractéristiques du système immunitaire (Litman, 1996), finalement proche de celui du fœtus humain (IgM, anticorps anti-microbiens innés, récepteurs cellulaires aux cellules T et antigènes du principe majeur d'histocompatibilité, MHCs). Ceci a amené à des stratégies originales de traitement du lupus érythémateux et de l'arthrite rhumatoïde. La squalamine, stéroïde extrait de ces animaux, est un puissant immunomodulateur et antimicrobien. Ces mêmes modèles ont également amené à des applications intéressantes contre le glaucome. La glande rectale des requins a permis le clonage rapide de diverses protéines comme le canal Cl^- et la Na^+/K^+ -ATPase tant elle est riche en ces constituants.

Chez une ascidie, Scofield en 1997 décortique les bases de la reconnaissance immunitaire du soi et du non-soi. Ces animaux sont hermaphrodites concomitants et

pourtant il ne se produit jamais d'autofécondation. Cette auteur démontrait certains mécanismes moléculaires à la base de la compatibilité tissulaire et cellulaire grâce à des cellules spécialisées et à des molécules d'auto-reconnaissance. La séroagglutination entre hémocytes et spermatozoïdes se produit chez le même individu. Ces résultats auront des retombées dans la compréhension du ciblage du HIV vers ses cellules infectées.

On pourrait encore citer les approches du système vestibulaire/otolithe et des troubles de l'équilibre grâce à un petit poisson, *Opsanus*, de la fonction rétinienne et de la vision grâce aux photorécepteurs de crabe (Passaglia *et al.*, 1997), du cancer avec des bases infectieuses (neurofibromatose rétrovirale, Schmale *et al.*, 1996) chez le petit poisson demoiselle, des formes o-acétylées de gangliosides hépatiques (marqueurs de tumeurs, mélanomes et neuroblastome du nourrisson...) chez la truite, de la plasticité du tissu excréteur à produire de l'ammoniaque ou de l'urée chez les tilapias, ou encore chez *Opsanus* des gènes codant l'aldoréductase (expression inappropriée dans les cas de diabète) ou les ORE (*osmotic response element*) chez certains poissons (Ferraris *et al.*, 1996)...

Par ailleurs, l'expression continue, tout au long de la vie, de récepteurs à l'IGF de type I, dans divers tissus cibles expliquerait la croissance continue des ectothermes aquatiques (Eliès *et al.*, 1997), sans aucune marque d'arrêt de croissance sur les pièces calcifiées (travaux chez le turbot). Le canal chlore a été cloné et séquencé à partir de glande rectale de rousette, puis de branchie de saumon atlantique (deux gènes présents) et l'utilisation des comparaisons de séquences a été fructueuse pour aborder les conséquences du génotype de la mutation sur le phénotype de la mucoviscidose (Chen *et al.*, 2001). L'isolement et la caractérisation du premier récepteur membranaire de neurotransmetteur, le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, ont été réalisés chez la raie torpille (Changeux & Edelstein, 1998). Ces recherches trouveront des applications pour d'éventuels traitements ou prévention de la myasthénie congénitale, l'épilepsie nocturne du lobe frontal ou encore le syndrome de la mort subite du nourrisson.

L'implication du gène Pax6 a été soulignée dans les années 90 dans la mise en place du rostre et des yeux chez de nombreux modèles biologiques, de la drosophile à la souris. Son invalidation conduit à l'absence d'yeux et sa surexpression à la différenciation de nombreux yeux ectopiques. Par la suite, des séquences similaires seront trouvées chez d'autres groupes d'invertébrés plus ancestraux (tuniciers, mollusques lamellibranches, némerthes...) ou même, sous forme de précurseur, chez les méduses. Une protéorhodopsine a été identifiée chez les cyanobactéries, les algues rouges et chez un dinoflagellé tel *Erythroopsis* (Gehring, 2002, 2005). La « saga de l'œil » est donc une histoire très ancienne probablement remontant à la première explosion de vie précambrienne (800 MA ?), en tout cas bien antérieure à la mise en place de centres nerveux développés (« cerveaux »). Récemment, un intéressant travail d'investigation sur du corail a permis la mise en évidence de peptides type

GnRH : seraient-ils finalement présents depuis les origines des métazoaires (Twan *et al.*, 2006) ? Ces peptides ont été clonés chez les bivalves.

Un autre aspect intéressant en matière d'utilisation de matériau marin correspond à l'usage de nacre de coquilles de bivalves (grande huître perlière) ou de gastropodes (ormeau) ou encore de fragments de corail. Ils ont été utilisés en régénération osseuse avec succès : ils comportent des facteurs de croissance efficaces et ne donnent pas lieu à rejet. On observe très bien en microscopie les nodules osseux en formation sur tapis dense d'ostéoblastes activés par la nacre (Debacker *et al.*, 2005).

Très récemment quelques génomes de groupes marins majeurs ont été entièrement séquencés (fugu, ascidie, oursin, amphioxus... très bientôt *Oikopleura*) et apportent des éléments de comparaison passionnants. Amphioxus est à la base des vertébrés avec les tuniciers (ascidies, Delsuc *et al.*, 2006) et représente un excellent modèle charnière, diploïde, avant les polyploidies plus tardives qui ont affecté les vertébrés : par exemple, le même récepteur lie IGF-1, IGF-2 et insuline mais hormone de croissance (GH) et prolactine (PRL) ne sont pas encore produites. L'intérêt de l'amphioxus est relancé actuellement et il pourrait devenir incontournable pour les approches de type «évo-dévo» (Bertrand *et al.*, 2007). *Ostreococcus tauri*, une petite Prasinophycée eucaryote a été séquencée (12,6 mégabases) en 2006 et représente un extraordinaire modèle : c'est la plus petite cellule eucaryote libre connue, et si elle présente la même «sophistication» en gènes et protéines pour la synthèse des glucides complexes qu'*Arabidopsis* par exemple, elle n'a que les «quelques gènes essentiels» pour le contrôle et la régulation du cycle (Derelle *et al.*, 2006). Et on pourrait ainsi multiplier les exemples, beaucoup de travaux en cours et à venir ne feront que confirmer la pertinence de modèles marins (Boeuf, 2006).

CONCLUSIONS

La vie océanique est la plus ancienne et elle a diversifié des millions d'espèces depuis les origines du vivant. Toutes les campagnes océanographiques actuelles en matière d'identification de la biodiversité et de la diversité spécifique marine ne font que confirmer notre très partielle fraction de connaissances de ce milieu. Mais en dehors de cette diversité impressionnante, ces espèces offrent des caractéristiques ancestrales de simplicité d'organisation. Il est clair que rien n'est simple en matière de vivant (même chez la première cyanobactérie !) mais cependant les schémas d'organisation et le fonctionnement physiologique sont souvent d'abord plus aisés chez ces êtres vivants. Le milieu marin est très particulier et peut offrir des conditions de vie très exceptionnelles en matière de stabilité extérieure (température, salinité, pH, pression hydrostatique, niveau d'oxygène dissous, lumière...) : quant au facteur température par exemple, certains poissons antarctiques passent leur vie entière dans une eau qui fluctue de moins d'un tiers de degré sur

l'année ! L'homéostasie du milieu intérieur qui a été si longue et si coûteuse à acquérir autorise une «vie interne en environnement constant» et a bien sûr permis des capacités d'adaptation et d'acclimatation exceptionnelles, mais les coûts en sont très élevés et ces stratégies sont très récentes dans l'histoire du vivant (moins de 5 % du temps total). C'est pourquoi, en mer, l'immense majorité des espèces a maintenu un milieu intérieur très proche de la composition de l'eau de mer.

Au démarrage du vivant et durant des milliards d'années, la salinité de l'eau de mer et la pression osmotique associée ont été un très important facteur. Aux réponses initiales, simples, pour lesquelles les milieux vivants correspondaient à la composition de l'eau de mer, se sont développées plus tard des stratégies de capacité de survie dans divers environnements osmotiques. Les animaux sont limités dans leur répartition géographique par des facteurs environnementaux dont l'un des plus importants est la nature osmotique en environnements aquatiques. La dispersion géographique, suivie d'un isolement génétique, est un mécanisme fondamental dans la spéciation. Sans la compétition des arthropodes et des vertébrés pour conquérir les environnements hostiles lors de la sortie des océans, avec la mise en place de mécanismes de régulation des compartiments extracellulaires, d'autres groupes se seraient diversifiés pour remplir les niches terrestres «vacantes» et le monde vivant serait bien différent de ce qu'il est aujourd'hui (Eckert *et al.*, 1999). Durant toute l'évolution en mer, la salinité (et par extension l'osmolarité) a joué un rôle déterminant dans les phénomènes d'adaptation, acclimatation et de spéciation, les barrières halines étant des éléments physiques importants.

Tout l'intérêt des modèles marins est lié à ces aspects ancestralité/simplicité d'organisation. Bien souvent aujourd'hui, il suffit de constater cela dans toutes les grandes revues, les modèles d'étude sont très restreints (humain, souris, rat, drosophile... quand ce ne sont pas simplement des cellules isolées !) et nous pouvons le comprendre, le niveau de connaissances, l'existence d'outils performants, la «transposabilité» à l'homme... étant des caractéristiques déterminantes. Cependant la biodiversité nous offre un extraordinaire et indispensable terrain d'investigations. Aujourd'hui, elle est très menacée, l'humain faisant disparaître les espèces (Blondel, 2005 ; Barbault, 2006 ; Boeuf, 2007) à un rythme compris entre 600 et 1 000 fois plus rapide que le rythme «naturel attendu». Thomas *et al.* (2004) prédisaient la disparition d'un million d'espèces à l'horizon 2050, uniquement liée au réchauffement climatique. Divers arguments, très pertinents et incontournables, nous incitent à protéger cette diversité spécifique et à la maintenir, malgré les contraintes liées à la démographie et aux besoins de l'humanité. Pour ceci on évoque la productivité des écosystèmes, bien supérieure quand la diversité est élevée, leur bien meilleure capacité à résister aux espèces invasives, le rôle de la biodiversité dans les grands cycles biogéochimiques, le maintien des ressources vivantes renouvelables indispensables à la survie de l'humanité,

un fabuleux réservoir d'espèces pour fournir des médicaments, des produits cosmétiques..., des raisons éthiques indissociables des sociétés se prétendant « développées »... (Boeuf, 2007). Un aspect souvent négligé, traité dans cet article, est cette pertinence à y trouver des modèles d'étude pour des questions fondamentales, ou pour la résolution de problèmes-clés et les applications indispensables qui peuvent en être tirées. Et, dans ce domaine, les espèces océaniques ont un rôle important à jouer.

BIBLIOGRAPHIE

- Barbault R., Un éléphant dans un jeu de quilles. L'homme dans la biodiversité. Seuil, Science ouverte, Paris, 2006, 266 p.
- Bertrand S., Camasses A. & Escriva H., L'amphioxus, ou comment devient-on un vertébré ? *Journal de la Société de Biologie*, 2007, 201, sous presse.
- Blondel J., Biodiversité et sciences de la nature. Les biodiversités, objets, théories, pratiques. CNRS Éditions, 2005, 23-36.
- Boeuf G., La richesse naturelle de l'Albera : patrimoine et biodiversité, ses modèles biologiques. Dans « L'Albera, terra de pas, de memòries i d'identitats », sous la direction de M. Camiade, Collection Études, Institut franco-catalan transfrontalier, Presses Universitaires de Perpignan, 2006, pp. 205-220.
- Boeuf G., Quel avenir pour la biodiversité ? Premier Colloque du Collège de France à l'étranger, Changeux J. P. & Reisse J. éditeurs, Collège de France/Odile Jacob, Paris, 2007, 29 p., sous presse.
- Changeux J. P. & Edelstein S., Allosteric receptor after 30 years. *Neuron*, 1998, 21, 959-980.
- Chen J. M., Cutler C., Jacques C., Boeuf G., Denamur E., Lecoindre G., Mercier B., Cramb G. & Férec C., A combined analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: implications for structure and disease models. *Molecular Biology and Evolution*, 2001, 18, 1771-1788.
- Combes C., Les associations du vivant, l'art d'être parasite. Flammarion, Nouvelle Bibliothèque Scientifique, 2001, 348 p.
- Debacker Y., Dalcusi G. & Lopez E., La révolution orthopédique des biomatériaux. *Biofutur*, 2005, 253, 23-32.
- Delsuc F. et al., Tunicates and not cephalochordates are the closest living relative of vertebrates. *Nature*, 2006, 439, 965-968.
- Derelle E. et al., Genome analysis of the smallest free-living eukaryote *Ostreococcus tauri* unveils many unique features. *PNAS USA*, 2006, 103, 11647-11651.
- Dimijian G. G., Evolution of sexuality: biology and behaviour. *BUMC Proceedings*, 2005, 18, 244-258.
- Dorée M. & Hunt T., From Cdc2 to Cdk1: when did the cell cycle kinase join its cyclin partner? *J. Cell Science*, 2002, 115, 2461-2464.
- Duursma E. K. & Boisson P. R. M., Global oceanic and atmospheric oxygen stability considered in relation to the carbon cycle and to different time scales. *Oceanologica Acta*, 1994, 17, 117-141.
- Duve (de) C., Poussière de vie. Fayard, Paris, 1996, 288 p.
- Eckert R., Randall D., Burggren W. & French K., Équilibre ionique et osmotique. Dans « Physiologie animale. Mécanismes et adaptation », De Boeck Université, Bruxelles, Paris, 1999, 571-626.
- Eliès G., Duval H., Bonnet G., Wolff J., Boeuf G. & Boujard D., Characterization of the insulin-like growth factor type 1 receptor messenger in two teleost species. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1997, 124, 131-140.
- Evans T., Rosenthal E. T., Youngblom J., Distel D. & Hunt T., Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell*, 1983, 33, 389-396.
- FAO, Fishery Statistics Yearbook, 2006, 3 volumes.
- Fenical W. et al., Introduction. In: "From monsoons to microbes, understanding the ocean's role in human health". Committee on the Ocean's Role in Human Health, Ocean Studies Board, Commission on Geosciences, Environment and Resources, National Research Council, National Academy Press, Washington, DC, 1999a, pp. 1-13.
- Fenical W. et al., Marine-derived pharmaceuticals and related bioactive agents. In: "From monsoons to microbes, understanding the ocean's role in human health". Committee on the Ocean's Role in Human Health, Ocean Studies Board, Commission on Geosciences, Environment and Resources, National Research Council, National Academy Press, Washington, DC, 1999b, pp. 73-82.
- Ferraris J. D., Williams C. K., Jung K. Y., Bedford J. J., Burg M. B. & Garcia Perez A., ORE a eukaryotic essential osmotic response element. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 18318-18321.
- Gehring W. J., The genetic control of eye development and its implications for the evolution of the various eye-types. *Int. J. Dev. Biol.*, 2002, 46, 65-73.
- Gehring W. J., New Perspectives on Eye Development and the Evolution of Eyes and Photoreceptors. *Journal of Heredity*, 2005, 96, 171-184.
- Genevière A. M., Aze A. & Even Y., Embryon d'oursin et séquençage du génome de l'espèce *S. purpuratus* : quels apports à l'étude du cycle cellulaire ? *Journal de la Société de Biologie*, 2007, 201, sous presse.
- Kandel E. E. R., Klein M., Castellucci V. F., Schacher S. & Goellet P., Some principles emerging from the study of short- and long-term memory. *Neurosci. Res.*, 1986, 3, 489-520.
- Lee H. C., Mechanisms of calcium signaling by cyclic ADP-ribose and NAADP. *Physiological Review*, 1997, 77, 1133-1164.
- Lee M. G. & Nurse P., Complementation used to clone a human homologue of the fission yeast cell cycle control gene *cdc2*. *Nature*, 1987, 327, 31-35.
- Litman G., Sharks and the origins of vertebrate immunity. *Scientific American*, 1996, 275, 67-71.
- Maurel M. C., La naissance de la vie. De l'évolution prébiotique à l'évolution biologique. Dunod, UniverScience, 2003, 194 p.
- Nurse P., Thuriaux P. & Nasmyth K., Genetic control of cell division cycle in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Mol. Gen. Genet.*, 1976, 146, 167-178.
- Parkes R. J. et al., Deep bacterial biosphere in Pacific Ocean sediments. *Nature*, 1994, 371, 410-413.
- Passaglia C., Dodge F., Herzog E., Jackson S. & Barlow R., Deciphering a neural code for vision. *PNAS USA*, 1997, 94, 12649-12654.
- Richet G., La découverte de l'anaphylaxie : 19 jours après une note anodine de toxicologie, il est montré que l'immunité peut être pathogène. *C. R. Acad. Sci.*, 1998, III, 321, 261-266.
- Schmale M. C., Aman M. R. & Gill K. A., A retrovirus isolated from cell lines derived from neurofibromas in bicolor damselfish (*Pomacentrus partitus*). *J. Gen. Virol.*, 1996, 77, 1181-1187.
- Scofield V. L., Sea squirt immunity: the AIDS connection. *MBL Science*, 1997, 3, 16.
- Thomas C. D. et al., Extinction risk from climate change. *Nature*, 2004, 427, 145-148.
- Twan W. H., Hwang J. S., Lee Y. H., Jeng S. R., Yueh W. S., Tung Y. S., Wu H. F., Dufour S. & Chang C. F., The presence and ancestral role of Gonadotropin-Releasing Hormone in the reproduction of Scleractinian coral, *Euphyllia ancora*. *Endocrinology*, 2006, 147, 397-406.