

Ça « chat » entre la microflore intestinale et l'hôte

Alain L. Servin

Inserm, Université Paris-Sud, U756,
Faculté de Pharmacie,
rue Jean-Baptiste Clément,
92296 Châtenay-Malabry, France.
alain.servin@u-psud.fr

> Les communautés microbiennes dénommées « microflores commensales » évoluent durant les différents cycles de la vie. La microflore résidente du tractus gastro-intestinal par exemple représente une communauté de 10 à 100 trillions de bactéries. La colonisation du tractus gastro-intestinal débute dès la naissance par l'acquisition d'une microflore initiale *via* le vagin et la microflore fécale de la mère, et se développe ensuite par l'assemblage progressif d'une société microbienne complexe et dynamique qui comprend au final 500 à 1000 espèces bactériennes différentes réparties de façon différentielle le long du tractus gastro-intestinal. Un obstacle à leur étude vient de la difficulté d'isolement de ces différentes espèces bactériennes, qui, dans leur grande majorité, ne peuvent pas être propagées une fois extraites des niches écologiques dans lesquelles elles évoluent. En effet, ces niches représentent des environnements très particuliers qu'il est pratiquement impossible de reproduire au laboratoire. De plus, les différentes espèces bactériennes de la microflore intestinale sont assemblées et cohabitent entre elles sous le contrôle d'interactions symbiotiques largement inconnues.

Le groupe dirigé par Jeffrey I. Gordon (*Center for Genome, Washington University School of Medicine, Saint-Louis, Missouri, États-unis*) a produit une remarquable série d'articles qui ont fait avancer les connaissances sur les bases moléculaires qui soutiennent la fondation et le maintien de la microflore

commensale intestinale [1]. La biodiversité des espèces bactériennes présentes dans la microflore intestinale a été analysée en recherchant les séquences du gène codant l'ARN ribosomique, un marqueur phylogénétique reconnu. Cela a conduit à mettre en évidence deux classes de bactéries : *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, et un membre des *Archaea*, *Methanobrevibacter smithii* [2-4]. Les relations hôte/microflore ont été examinées par deux approches. La première a utilisé des modèles murins sans microflore intestinale (*germ-free*), ceux-ci ayant été ensuite colonisés par l'apport de différentes espèces bactériennes cultivables provenant de l'intestin de rongeurs (modèle conventionnel), ou « humanisés » par l'apport de bactéries cultivables issues de la microflore intestinale humaine [5, 6]. La seconde approche a utilisé la bactérie à Gram négatif, anaérobie, *Bacteroides thetaotaomicron* [6-8]. Ces deux approches ont permis de montrer que la microflore intestinale joue un rôle essentiel dans plusieurs processus : l'établissement des plaques de Peyer, l'éducation du système immunitaire, l'établissement de l'épithélium intestinal comme entité anatomique et fonctionnelle par la modulation de la prolifération et de la différenciation des différents types cellulaires constituant la barrière intestinale, la régulation de l'angiogenèse intestinale, et la modulation de l'activité du système nerveux périphérique associé à l'épithélium intestinal. De plus, il a été montré que la microflore intestinale joue un rôle important dans le processus

de transformation des nutriments non digestibles.

J.Y. Gordon *et al.* ont récemment publié deux articles remarquables qui ont fait avancer de façon significative les connaissances sur la relation hôte/microflore intestinale. Ces auteurs ont développé une élégante approche expérimentale en construisant un modèle de poisson-zèbre (*Danio rerio*) sans microflore [9]. Comme chez les rongeurs sans microflore, l'implantation, chez le poisson-zèbre sans microflore, d'une microflore non segmentée de poisson-zèbre élevé dans des conditions conventionnelles accélère le renouvellement cellulaire de l'épithélium intestinal et favorise la différenciation entérocytaire. Une analyse par *micro-arrays* conduite chez le poisson-zèbre sans microflore et le poisson-zèbre colonisé par une flore de poisson-zèbre révèle que 212 gènes du tractus gastro-intestinal sont régulés par la microflore du poisson-zèbre. De façon intéressante, les auteurs ont montré que 59 des réponses dues à la microflore intestinale poisson-zèbre sont aussi observées lorsque la souris sans microflore est reconstituée avec une microflore de souris. Les gènes régulés codent pour des intermédiaires du métabolisme des nutriments et de l'immunité innée et pour le renouvellement cellulaire épithélial. Partant de ce constat, le groupe de J.Y. Gordon a récemment entrepris l'implantation croisée des microflores poisson-zèbre (Z) ou souris (S) chez le poisson-zèbre et la souris sans microflore afin d'obtenir des modèles Z-poisson-zèbre et S-poisson-zèbre, et des modèles



Z-souris et S-souris [10]. L'analyse des animaux conventionnalisés S-poisson-zèbre et Z-souris montre que les hôtes opèrent une sélection des espèces microbiennes à partir des microflores intestinales S et Z initiales. Par ailleurs, une analyse génomique *GeneChip* conduite sur la partie distale de l'intestin grêle des modèles Z-souris et S-souris montre que bien que les microflores poisson-zèbre et souris soient différentes, celles-ci induisent chez la souris une réponse remarquablement similaire : 500 réponses dues à la microflore souris et 525 réponses dues à la microflore poisson-zèbre. La moitié approximativement de ces gènes répond quelle que soit la microflore et 96,4 % de ceux-ci sont régulés de la même façon. Parmi ces gènes, certains codent pour des protéines impliquées dans des fonctions métaboliques : biosynthèse et métabo-

lisme des acides gras, métabolisme des acides aminés essentiels, métabolisme du butyrate, et biosynthèse des acides biliaires. L'ensemble de ces travaux montre que : (1) l'intestin fournit un habitat permettant la sélection d'espèces bactériennes pour la constitution de la microflore intestinale résidente ; (2) que cet habitat constitué de niches écologiques, permet le développement différentiel par mutualisme et symbiose des espèces bactériennes résidentes ; et (3) que la microflore résidente influe sur le développement et la fonctionnalité du tractus gastro-intestinal de l'hôte. ♦

Cross-talk between the gut microflora and the host

RÉFÉRENCES

1. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001 ; 292 : 1115-8.

2. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006 ; 124 : 837-48.
3. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006 ; 312 : 1355-9.
4. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005 ; 307 : 1915-20.
5. Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 10011-6.
6. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001 ; 291 : 881-4.
7. Xu J, Bjursell MK, Himrod J, et al. A genomic view of the human-*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis. *Science* 2003 ; 299 : 2074-6.
8. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002 ; 22 : 283-307.
9. Rawls JF, Samuel BS, Gordon JI. Gnotobiotic zebrafish reveal evolutionarily conserved responses to the gut microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 4596-601.
10. Rawls JF, Mahowald MA, Ley RE, Gordon JI. Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection. *Cell* 2006 ; 127 : 423-33.

NOUVELLE

L'adhérence guide la polarité cellulaire

Manuel Théry, Michel Bornens

► La morphogenèse et le renouvellement des édifices biologiques impliquent la coordination d'un grand nombre de cellules qui adoptent des comportements collectifs. Cette coordination nécessite la cohérence mécanique et fonctionnelle de l'ensemble des cellules qui composent le tissu. Afin d'assurer cette cohérence, chaque cellule doit s'accorder précisément avec son environnement en adaptant son architecture et son organisation interne. L'identification des signaux biochimiques que les cellules échangent et des paramètres mécaniques auxquels elles sont sensibles pour définir leur organisation interne et leur polarité est donc une étape clé vers la compréhension des lois de construction des architectures multicellulaires. Bien que l'importance de l'adhérence cellu-

laire [1, 2] et des forces exercées sur la cellule [3] au sein des tissus ait été mise en évidence, la façon dont ces paramètres influencent l'organisation interne des cellules reste à découvrir. Ce type d'étude est actuellement limité expérimentalement. Il est en effet très difficile de manipuler ces paramètres dans les tissus.

Contrôle du microenvironnement cellulaire

Les techniques de microfabrication par photolithographie et les traitements de surface permettent aujourd'hui d'imprimer des protéines d'adhérence cellulaire selon des motifs qui ont la taille des cellules et d'entourer ces motifs de polymères anti-adhésifs [4, 5]. En contrôlant

la géométrie de leur patron adhésif, on peut contrôler individuellement la forme des cellules en culture [5]. Ainsi, il a pu être montré que l'allongement dans une direction privilégiée de la forme de la cellule (anisotropie) était un facteur géométrique capable d'influencer l'orientation de la polarité cellulaire [6]. Il faut cependant noter que la forme est supportée par des structures cellulaires : c'est par l'établissement de points d'ancrage avec l'environnement extracellulaire et par l'assemblage d'actine à partir de ces points que la cellule acquiert sa forme. *In vivo*, la localisation de ces points d'ancrage dépend de la disposition des cellules voisines et de la struc-

M. Théry : Laboratoire Biopuces, DRDC, CEA-Grenoble, 17, rue des martyrs, 38054, Grenoble Cedex 09, France.

M. Bornens : Biologie du cycle cellulaire et de la motilité, UMR144, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France.

manuelthery@gmail.com

michel.bornens@curie.fr