

Les transferts génétiques horizontaux

Dans l'évaluation des risques associés à la dissémination des OGM, les transferts horizontaux jouent un rôle prépondérant, à ne pas négliger.

Jean-Michel Panoff^{*, •, ♠, ❖}, Christian Velot^{▲, ❖}, Gilles-Éric Séralini^{♦, •, ♠, ❖}

Traditionnellement, les biologistes considèrent que les transferts d'informations génétiques au sein du monde vivant sont de deux types : les transferts verticaux (TV) et les transferts horizontaux (TH). Les TV sont essentiellement, d'une part, la sexualité chez les organismes dits « supérieurs » (dont les animaux et les plantes), d'autre part, la scissiparité chez une grande partie des organismes microscopiques dont les bactéries. Ainsi, la « verticalité » symbolise la transmission au cours de laquelle la pérennisation de l'espèce est associée à la création d'un organisme *de novo*. Le caractère incessant du changement des conditions environnementales, condamne tout organisme vivant à s'adapter pour survivre. L'adaptation génétique (parallèlement aux adaptations physiologique et épigénétique) d'une espèce aux modifications de son environnement provient, d'une part, de mutations ponctuelles, d'autre part, de phénomènes recombinautoires plus larges dans ou entre les molécules d'ADN, porteuses d'hérédité. La limite imposée à cette adaptation génétique, chez les animaux et végétaux, est la « barrière » sexuelle entre espèces, les exceptions ne faisant que confirmer la règle. Mais la sexualité, dans sa définition la plus formelle, n'existe pas chez les bactéries. Aussi, chez ces micro-organismes, et contrairement aux organismes dits « supérieurs », la cohésion de chaque espèce est uniquement assurée par la nature même du milieu dans lequel elle vit, et non pas par la sexualité (1).

Parallèlement aux TV, les TH correspondent à la possibilité, naturelle (N) ou artificielle (A), qu'un organisme capte un fragment d'ADN présent dans son environnement de proximité. D'après la littérature scientifique, il est raisonnable de considérer que le transfert horizontal de gènes est aussi un mécanisme habituel d'adaptation des organismes biologiques aux stress environnementaux. Le TH, aussi appelé « Transfert Latéral », est un phénomène très bien décrit chez les bactéries sous les trois mécanismes de *Transformation*, *Conjugaison* et *Transduction*. Depuis de nombreuses années, le milieu scientifique discute âprement sur l'existence et l'importance des TH en dehors de ceux – précités – qui

concernent l'échange de matériel génétique entre des bactéries de la même espèce ou d'espèces proches. Le **tableau** qui regroupe quelques exemples de TH référencés – naturels (N) ou artificiels (A), expérimentaux (E) ou déduits de l'analyse comparative de séquences génétiques (D) – nous montre qu'il n'est définitivement plus soutenable de restreindre les TH à la description de quelques expériences académiques sur les procaryotes. Ainsi, des bactéries aux cellules humaines en culture, en passant par les protozoaires, les champignons et les plantes, une grande diversité des transferts génétiques horizontaux a été décrite. Il s'agit réellement d'un phénomène universel, exemple remarquable de la flexibilité de l'information génétique, et la question n'est plus de découvrir quelles cellules peuvent être modifiées par transfert latéral de matériel génétique.

Les transferts génétiques horizontaux dans l'environnement, faute d'observations, ont été largement déduits de l'analyse comparative de séquences génétiques d'organismes qui sont phylogénétiquement éloignés. Peu de connaissances sont acquises concernant la fréquence de ce type de transfert. Par exemple, les quelques rares études expérimentales faites en laboratoires sur le transfert horizontal de constructions génétiques artificielles entre des plantes transgéniques et des micro-organismes du sol indiquent que les fréquences de ces transferts sont très faibles (2-5). Mais il ne faut pas perdre de vue les points suivants :

- 1) ces conclusions reposent sur un nombre très faible d'études ;
- 2) une surface cultivée de plantes transgéniques représente une extraordinaire concentration de ces constructions génétiques artificielles ;
- 3) les expériences scientifiques dans ce domaine suivent souvent une logique basée sur une approche technologique qui utilise des sols ou des tubes digestifs artificiels (ce qui est très restreint par rapport à la multiplicité des conditions possibles), alors qu'il a été montré que la grande majorité des micro-organismes appartenant à ces environnements n'est ni caractérisée (moins de 5 % des micro-organismes du sol sont connus), ni cultivable (6-8) ;

* Laboratoire de Microbiologie Alimentaire, (EA3213)

jean-michel.panoff@unicaen.fr

▲ Institut de Génétique et Microbiologie, Université Paris-Sud XI, 91405 Orsay Cedex

♦ Laboratoire de Biochimie (EA2608 - USC Inra),

● IBFA, Université de Caen Basse-Normandie, 14032 Caen cedex

♠ Pôle Risques, UCBN

❖ CRI-GEN

(1) Cohan FM (2002) *Annu Rev Microbiol* 56, 457-87

(2) Schlüter K et al. (1995) *Biotechnol* 13, 1094-8

(3) Broer I et al. (1996). In : *Transgenic Organisms and Bio-safety, Horizontal Gene Transfer, Stability of DNA and Expression of Transgenes* (Schmidt, ER, Hankeln, T, Eds), 67-70. Springer Verlag, Heidelberg.

(4) Mitten D et al. (1996) In : *Transgenic Organisms and Bio-safety, Horizontal Gene Transfer, Stability of DNA and Expression of Transgenes* (Schmidt, ER, Hankeln, T, Eds), 95-100. Springer Verlag, Heidelberg.

(5) Nielsen KM et al. (1997) *Theor App Genet* 95, 815-21

(6) Pace N (1997) *Science* 276, 734-40

(7) Suau A et al. (1999) *Appl Environ Microbiol* 65, 4799-807

(8) Eckburg PB et al. (2005) *Science* 308, 1635-8.

(9) Netherwood T et al. (2004) *Nat Biotechnol* 22, 204-9.

(10) Nielsen KM et al. (1998) *FEMS Microbiology Reviews* 22, 79-103

(11) Koonin EV et al. (2002) In: Syvanen M Kado CI (eds), *Horizontal Gene Transfer*, 277-304. Academic Press, London, UK

(12) Takala TM et al. (2002) *Appl Microbiol Biotechnol* 59, 467-71

(13) Kay E et al. (2002) *Appl Environ Microbiol* 68, 3345-51

(14) Trieu-Cuot P et al. (1988) *J Bacteriol* 170, 4388-91

(15) Doolittle RF (2002) In: Syvanen M Kado CI (eds), *Horizontal Gene Transfer*, 269-75. Academic Press, London, UK

(16) Day M (2002) In: Syvanen M and Kado CI (eds), *Horizontal Gene Transfer*, 63-80. Academic Press, London, UK

(17) Grigorjeva G, Shestakov S (1982) *FEMS Microbiol Letters* 13, 367-70

- (18) Wolk CP *et al.* (1991) *Proc Natl Acad Sci* 88, 5355-9
 (19) Heinemann JA, Sprague GF (1989) *Nature* 340, 205-9
 (20) Hoffmann T *et al.* (1994) *Curr Genet* 27, 70-6
 (21) Gouka R.J. *et al.* (1999) *Nat Biotechnol* 17, 598-601
 (22) de Groot MJ *et al.* (1998) *Nat Biotechnol* 16, 839-42
 (23) Buchanan-Wollaston V *et al.* (1987) *Nature* 328, 172-4
 (24) Mower JP *et al.* (2004) *Nature* 432, 165-6
 (25) Kondo N *et al.* (2002) *Proc Natl Acad Sci* 99, 14280-5
 (26) Courvalin P *et al.* (1995) *C R Acad Sci* 318, 1207-12
 (27) Kunik T *et al.* (2001) *Proc Natl Acad Sci* 98, 1871-6

4) après récolte, les fragments de plantes restantes sont enfouis dans le sol, ce qui augmente considérablement l'accessibilité des micro-organismes à l'ADN végétal. Les études faites en laboratoire ne peuvent donc que sous-estimer les fréquences avec lesquelles ces transferts peuvent se produire dans un environnement naturel, d'où la difficulté d'appréhender les mécanismes et la fréquence réelle des transferts horizontaux de matériel génétique. Dans ces conditions, les risques associés au transfert horizontal de structures génétiques issues d'Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) vers les micro-organismes sauvages, vivant dans l'intestin humain ou dans le sol, sont clairement non contrôlés et inévitables (9). Dans ces environnements, la flore microbienne pourrait être déséquilibrée, conduisant à une perte du contrôle du processus de digestion humaine ou de production de biomasse végétale, respectivement.

Il est d'ailleurs essentiel de souligner que les fréquences de transfert ne doivent pas être confondues avec les probabilités de survenue des implications environnementales, en raison notamment de l'avantage sélectif que peut éventuellement procurer le gène transféré à l'organisme qui le reçoit (10).

Parmi les quatre combinaisons hypothétiques (NE, ND, AE, AD), AD est la seule non décrite dans le tableau. La combinaison AD devrait correspondre au transfert naturel et prévisible dans l'environnement d'une construction génétique artificielle. Finalement, ne pas tenir compte aujourd'hui du caractère universel des transferts horizontaux, en particulier dans l'évaluation des risques associés à la dissémination des OGM – et de leur matériel génétique constitutif – dans l'environnement (sol, tube digestif, environnement aquatique,...), pourrait être considéré comme un déni de connaissance scientifique. ●

Liste non exhaustive de transferts génétiques horizontaux

| Organisme receveur de l'ADN transféré | Origine de l'ADN transféré | N ou A (i) | E ou D (ii) | Caractéristiques | Réf. |
|---------------------------------------|---|--|-------------|------------------|---|
| Classification | Espèce | | | | |
| 1. Procaryotes | | | | | |
| 1-1. Eubactéries | | | | | |
| 1-1.1 Gram positive | | | | | |
| | <i>Bacillus halodurans</i> | Animal | N | D | GCT : Sulfotransférase (11) |
| | <i>Bacillus subtilis</i> | Plante (AH) | N | D | GCT : Protéine de Stress (11) |
| | <i>Lactococcus lactis</i> | Eubactérie Gram + <i>Lactobacillus helveticus</i> | A | E | Electroporation Fd = 10 ⁻⁵ (12) |
| 1-1.2 Gram négative | | | | | |
| | <i>Acinetobacter sp.</i> | Plante <i>Nicotiana tabacum</i> | A | E | Environnement végétal (13) |
| | <i>Escherichia coli</i> | Eubactérie Gram + <i>Enterococcus faecalis</i> | A | E | Conjugaison (14) |
| | <i>Escherichia coli</i> (AH) | Insecte <i>Drosophila melanogaster</i> (AH) | N | D | GCT : Glucose Phosphate Isomérase (15) |
| | <i>Escherichia coli</i> (AH) | Protozoaire <i>Trypanosoma brucei</i> (AH) | N | D | GCT : GAP deshydrogénase A (15) |
| | <i>Rhizobium meliloti</i> | Divers | N | E | Transformation Fc = 7.0 x 10 ⁻⁴ Habitat Terrestre (16) |
| 1-1.3 Cyanobactéries | | | | | |
| | <i>Synechocystis</i> PCC 6803 | Cyanobactérie - <i>Synechocystis</i> PCC 6714 | N | E | GCT : Ery ^r Transformation Fc = 2x10 ⁻⁵ Environnement aquatique (17) |
| | <i>Anabaena</i> PCC 7120 | Eubactérie Gram - <i>Escherichia coli</i> | A | E | Conjugaison (18) |
| 1-2. Archaeobactéries | | | | | |
| | <i>Methanococcus voltae</i> | Divers | N | E | Transformation Fc = 8.0 x 10 ⁻⁶ (16) |
| | <i>Methanobacterium thermoautotrophicum</i> | Plante (AH) | N | D | GCT : Heme-binding Protein (11) |
| 2. Eucaryotes | | | | | |
| 2-1. Protistes | | | | | |
| | Protozoan <i>Entamoeba histolytica</i> (AH) | Eubactérie Gram - <i>Escherichia coli</i> (AH) | N | D | GCT : Superoxyde dismutase (Fe) (15) |
| 2-2. Mycètes | | | | | |
| 2-2.1 Micromycètes | | | | | |
| | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Eubactérie Gram - <i>Escherichia coli</i> | A | E | Conjugaison (19) |
| | <i>Aspergillus niger</i> | Plante <i>Datura innoxia</i> | A | E | GCT : Hygromycine' Environnement : Sol (20) |
| | <i>Aspergillus awamori</i> | Micromycète <i>Fusarium solani</i> | A | E | <i>Agrobacterium tumefaciens</i> - Recombinaison médiée (21) |
| 2-2.2 Macromycètes | | | | | |
| | <i>Agaricus bisporus</i> | Eubactérie Gram - <i>Agrobacterium tumefaciens</i> | A | E | Transformation médiée (22) |
| 2-3. Plantes | | | | | |
| | <i>Nicotiana plumbaginifolia</i> | Eubactérie Gram - <i>Agrobacterium tumefaciens</i> | A | E | Conjugaison (23) |
| | <i>Plantago sp.</i> | Plantes <i>Bartsia sp.</i> <i>Cuscuta sp.</i> | N | D | GCT : Gène mitochondrial <i>atp1</i> Transfert par contact direct (24) |
| 2-4. Animaux | | | | | |
| 2-4.1 Insectes | | | | | |
| | <i>Callosobruchus chinensis</i> | Eubactérie Gram - <i>Wolbachia sp.</i> | N | D | Origine endosymbiotique (25) |
| 2-4.2 Mammifères | | | | | |
| | <i>Homo sapiens</i> (CC) | Eubactérie Gram - <i>Shigella flexneri</i> | A | E | Infection (26) |
| | <i>Homo sapiens</i> (CC) | Eubactérie Gram - <i>Agrobacterium tumefaciens</i> | A | E | Transformation Fc = 10 ⁻⁵ (27) |

Les transferts horizontaux peuvent être naturels (N) ou artificiels (A), obtenus expérimentalement comme lors de la fabrication d'un OGM (E) ou déduits après coup de l'analyse comparative de séquences génétiques (D). Ils sont générés par des mécanismes différents. On notera que la combinaison AD, correspondant à la mise en évidence *a posteriori* d'un transfert d'ADN d'OGM dans un organisme vivant où il n'était pas sensé être, peut être possible, mais cela n'est pas représenté ici. La rareté de cet événement sera compensée par la quantité de cellules d'OGM présents dans l'environnement, et la capacité de reproduction de l'organisme nouveau obtenu. Il s'agit d'un phénomène de pollution génétique actuellement prédictible à partir de l'étendue des données récapitulées dans cet article. Ce phénomène deviendra inévitables

d'autant plus que la culture, l'élevage ou l'utilisation d'OGM végétaux, animaux, ou microbiens, se multipliera dans l'environnement de manière non maîtrisable.

F : Fréquence [transformants/cellule (c) ou transformants/µg ADN (d)]

GCT : Gène ou caractère transféré

AH : Ancêtre hypothétique

CC : Cultures cellulaires

(*) : Plante transgénique porteuse d'un gène marqueur conférant la résistance à l'antibiotique hygromycine

(i) : Mécanisme Naturel (N) ou Artificiel (A)

(ii) : Expérimental (E) ou déduit des analyses de séquences (D)