

Les secrets des résistances des tardigrades extrémophiles et leurs applications

Morgan PELLERANO, Myriam RICHAUD et Simon GALAS

Résumé Les tardigrades, également appelés oursons d'eau, sont de minuscules organismes mesurant jusqu'à 1,2 mm de long. Ils sont dotés de neurones, de muscles, d'un tube digestif, d'un microbiome et, pour certaines espèces, d'une paire de petits yeux. Ils parcourent notre planète depuis 550 à 600 millions d'années, bien avant que les plantes à fleurs n'existent, et peuvent se placer dans un état de vie suspendu appelé cryptobiose lorsque leur environnement direct devient défavorable. Cet article décrit la résistance des tardigrades vis-à-vis de stress tels que les produits chimiques, le vide spatial, la température, la pression ou les radiations. Enfin, il présente quelques applications biomédicales actuelles découlant des observations sur les tardigrades.

Mots-clés Tardigrade, extrémophile, cryptobiose, stress physique, stress chimique.

Abstract **The secrets of resistance in extremophilic tardigrades and their applications**

Tardigrades, also named water bears, are tiny organisms up to 1.2 mm long with neurones, muscles, digestive tracts, microbiomes and, for some species, a pair of small eyes as well. They have been walking our planet for 550-600 million years, well before flowering plants existed. When their direct environment becomes harsh, tardigrades can place themselves in a suspended state of life called cryptobiosis. This article discusses the resistance of this extremophilic organism to known stresses such as chemicals, the vacuum of space, temperature, pressure, or radiation as well. Finally, some current biomedical applications arising from tardigrade observations are presented.

Keywords Tardigrade, extremophile, cryptobiosis, physical stress, chemical stress.

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2025.503.01>

Des tardigrades partout

Découverts simultanément en Allemagne et en Italie il y a aujourd'hui 251 ans, les tardigrades sont entrés dans les laboratoires de physicochimie et de biologie moléculaire depuis le séquençage des premiers génomes en 2016.

Considérés comme les organismes terrestres extrémophiles avec la plus grande capacité de résistance aux stress, les tardigrades peuvent mesurer jusqu'à 1,2 mm (*figure 1*). Dotés de quatre paires de pattes, de muscles, de neurones, d'un appareil digestif, d'un microbiote et parfois aussi d'une paire d'yeux, ils sont également appelés oursons d'eau. À l'origine tous marins, les tardigrades sont présents sur notre planète depuis 550-600 millions d'années et ont progressivement colonisé le milieu terrestre à une époque où les plantes à fleurs n'existaient pas encore.

Ils ont ainsi survécu aux cinq grandes extinctions qui ont affecté les organismes ayant vécu sur notre planète. Ils peuvent habiter tous les milieux de la planète, du fond de l'océan (- 4 690 m) aux plus hauts sommets (+ 6 000 m). On connaît déjà environ 1 500 espèces de tardigrades terrestres et marins, mais seulement six génomes d'espèces ont été séquencés à ce jour. On trouve facilement les tardigrades dans les mousses accrochées aux arbres, aux rochers ou sur les murs en ville. Les espèces de tardigrades terrestres sont les plus étudiées et il est possible d'élever quelques-unes de ces espèces en laboratoire, comme c'est le cas dans notre laboratoire de l'IBMM CNRS Montpellier depuis treize ans.

Les tardigrades terrestres ont conservé une mémoire de leurs lointains ancêtres aquatiques. Lorsqu'ils perdent une partie du film d'eau qui les recouvrent, ils entament une

transformation active qui consiste à dissiper presque toute l'eau dont ils sont composés (95 %) et à abandonner près de 40 % de leur volume initial. L'organisme qui en résulte est appelé cryptobiotte. Aucun signe de vie n'est détectable et son métabolisme est estimé à seulement 0,01 % du taux normal. Une goutte de pluie et le cryptobiotte peut être réveillé en quelques minutes ou quelques heures selon les espèces. La cryptobiose permet aux tardigrades de survivre lorsque leur environnement direct devient défavorable à leur activité et à leur reproduction (sécheresse, froid...). Par exemple, des tardigrades déshydratés ont été réhydratés avec succès après 8,3 ans [1] et des spécimens de l'espèce *Acutuncus antarcticus* collectés sur des mousses antarctiques et conservés à - 20 °C ont été réveillés avec succès après 30,5 ans [2].

Les pouvoirs dans l'état de cryptobiose

La température

Les tardigrades en cryptobiose sont capables de résister à des traitements qui tueraient tout autre organisme vivant. Ils peuvent parfois surpasser les bactéries par leur capacité de résistance, comme nous le verrons plus loin avec les hautes pressions.

Les premières expériences d'exposition aux températures extrêmes ont été réalisées dès 1921 par le moine bénédictin Gilbert Franz Rahm [3]. La quasi-absence d'eau dans les cryptobiottes de tardigrades leur permet de résister à des températures qui s'étendent de - 272 à + 151°C. Aux basses températures, cette quasi-absence de molécules d'eau préserve les cryptobiottes des différents états de transition de l'eau en

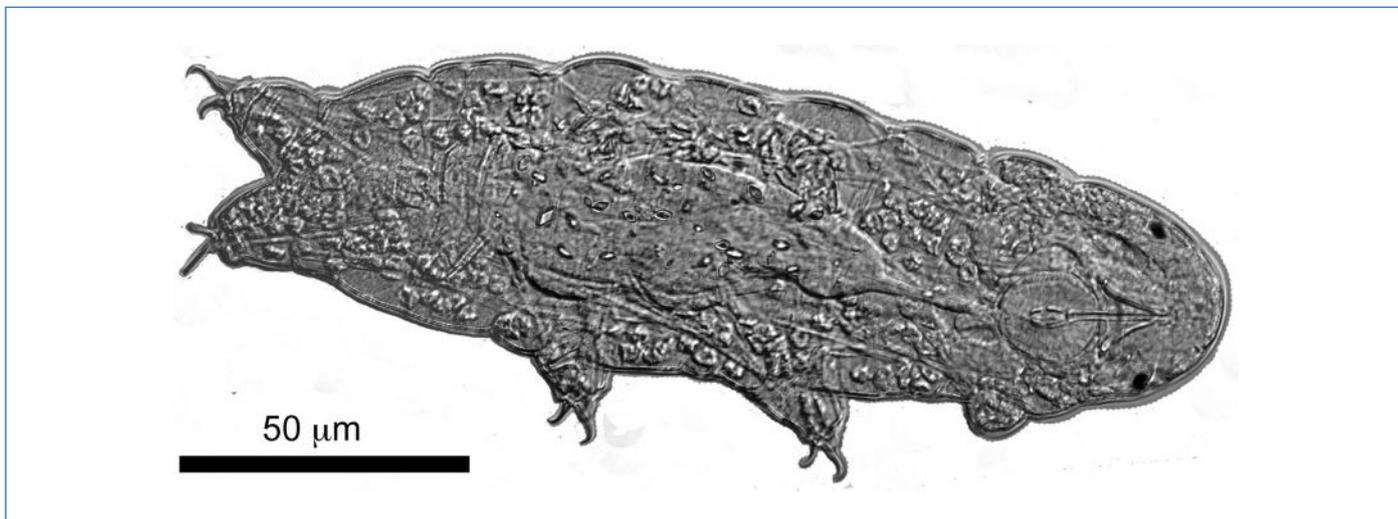


Figure 1 - Un tardigrade *Hypsibius exemplaris* en microscopie Nomarski.

Cette espèce est transparente, ce qui permet de visualiser les structures internes. La tête est à droite et l'arrière à gauche. Comme tous les tardigrades, cette espèce possède quatre paires de pattes. Certaines espèces, comme ici, possèdent deux ocelles (points noirs à droite) qui comportent des récepteurs à la lumière équipés de protéines opsines. Toutefois, il ne s'agit pas de vrais yeux. Au centre, on peut observer des formes géométriques en losanges et qui sont en fait des cristaux d'oxalate dans son intestin. Des chercheurs pensent que ces cristaux d'oxalate leur permettent d'accélérer la digestion des algues dont ils se nourrissent.

© Simon GALAS/Myriam RICHAUD/IBMM/Université de Montpellier/CNRS/ENSCM/CNRS Images.

fonction de la température et de ses dommages potentiels aux structures cellulaires et biochimiques. Plus récemment, une expérience conduite à l'Université technologique de Nanyang à Singapour avait pour but une étude de physique quantique et, plus précisément, une expérience d'intrication quantique [4-5].

Dans cette expérience, les scientifiques ont placé un cryptobiotte de l'espèce de tardigrades la plus résistante aux stress (*Ramazzottius varieornatus*) dans un vide quasi absolu et à une température d'à peine 0,01 °C au-dessus du zéro absolu qui correspond au zéro degré Kelvin ou - 233,15 °C. Un record !

Élément important, sur les trois cryptobiotes testés, un seul a réussi à se réveiller à l'issue de l'expérience, tandis que deux autres, ayant subi un réchauffement trop rapide, n'ont pas survécu.

La pression

La cryptobiose des tardigrades leur permet de résister à des niveaux de pression élevés, mais également à des niveaux de pression qui sont normalement inaccessibles aux organismes terrestres. La pression au niveau du plancher océanique dans la fosse des Mariannes est d'environ 0,11 GPa (1 085 atmosphères).

Il est admis que les protéines à chaîne unique commencent à se dénaturer à des pressions d'environ 0,8 GPa (7 895 atm) [6], tandis que les bactéries ne peuvent pas résister à des pressions supérieures à 0,3 GPa (3 000 atm). Toutefois, certaines bactéries ultra-résistantes, comme *Deinococcus radiodurans*, explosent à des pressions de l'ordre de 0,6 GPa (6 000 atm).

On sait que les diamants peuvent se former à des pressions de 4 à 6 GPa (39 477 à 59 215 atm), mais les tardigrades, avec leurs muscles, leurs neurones et leur tube digestif, peuvent résister à des pressions encore supérieures.

Les tardigrades ont survécu à une exposition de près de trois heures à une pression de 7,5 GPa (24 000 atm) [7], une pression similaire à celle que l'on trouve à une profondeur de 180 km dans le manteau terrestre supérieur.

Des recherches de 2016, auxquelles nous avons collaboré, ont montré qu'une exposition de cryptobiotes de tardigrades à une pression de 20 GPa (197 385 atm) pendant trente minutes n'affectait pas leur structure après analyse [8].

L'observation de la résistance des tardigrades aux hautes pressions ne peut être expliquée par la biophysique classique. Notre laboratoire de Montpellier a récemment découvert l'existence d'une structure spécifique de l'état de cryptobiose chez l'espèce *Hypsibius exemplaris* [9]. Cette structure transitoire disparaît lors de la réhydratation du tardigrade et renferme peut-être le secret de leur résistance aux hautes pressions.

Plus récemment, nos observations chez une espèce voisine, *Ramazzottius varieornatus*, ont révélé que les espèces de tardigrades utilisent des stratégies moléculaires différentes pour résister aux stress [10].

Les radiations

Il a été proposé qu'un mécanisme adaptatif commun soit impliqué dans la tolérance des tardigrades à la déshydratation et aux rayonnements [11]. En effet, le processus de déshydratation d'un tardigrade s'accompagne d'un stress oxydant massif susceptible d'endommager les molécules telles que les ADN, les ARN, les protéines et également les lipides membranaires. Les rayonnements, au travers de leur action d'hydrolyse de la molécule d'eau, génèrent également un stress oxydant massif responsable de dégâts moléculaires comparables.

Ainsi, en acquérant cette capacité à former des cryptobiotes pour résister à une sécheresse, les tardigrades ont en même temps acquis la capacité de résister aux effets des rayonnements ionisants.

Les effets des radiations provenant de différentes sources ont été étudiés chez les tardigrades. Les résultats montrent une très grande tolérance des tardigrades aux rayonnements tels que les rayons X (valeurs LD50 24 h de l'ordre de 5 à 6 KGy) et les rayons gamma (valeurs LD50 de l'ordre de 3 à 5 KGy). Cependant, la tolérance élevée comprend également les rayonnements à transfert d'énergie linéaire élevé (pic de Bragg) tels que les protons [12], les ions hélium et les ions fer [13-14].

Une lampe UVC germicide de laboratoire de base délivrant 1 kJ/m² peut tuer les bactéries et le modèle nématode *Caenorhabditis elegans* en cinq minutes. Cependant, une nouvelle espèce de tardigrade (*Paramacrobiotus* sp.) trouvée dans de la mousse sur un mur en béton à Bengaluru dans le sud de l'Inde et exposée à une dose quatre fois supérieure, a survécu pendant plus de trente jours [15]. Cette nouvelle espèce possède des pigments qui absorbent la lumière UVC et la convertissent en lumière bleue inoffensive. Ces tardigrades brillent joliment dans l'obscurité. Ces pigments protecteurs encore inconnus peuvent également fournir une protection contre les UVC pour le très sensible nématode *Caenorhabditis elegans* [15].

Une gamme de doses d'UVC de 2,5 à 20 kJ/m² appliquées à des cryptobiotés de l'espèce *Ramazzottius varieornatus* a montré jusqu'à 80 % de survie treize jours après l'irradiation [16]. En outre, notre laboratoire a observé près de 20 % de survie après une exposition de cryptobiotés de l'espèce *Hypsibius exemplaris* à une dose de 60 kJ/m² d'UVC, tandis qu'aucune survie n'a pu être observée après une irradiation à 100 kJ/m² d'UVC [17].

Plus récemment, le séquençage du génome d'une nouvelle espèce découverte dans l'est de la Chine en 2024 (*Hypsibius henanensis*) a révélé qu'elle possédait un gène d'origine bactérienne codant pour une enzyme qui permet la biosynthèse d'un pigment protecteur contre les rayonnements : la bêtalaine [18]. Ce même pigment confère leurs couleurs aux betteraves rouges.

L'espace

Étant donné la tolérance inattendue des tardigrades aux traitements sévères décrits ci-dessus, il est tentant d'imaginer qu'ils pourraient être capables de résister à l'hostilité de l'environnement spatial.

En septembre 2007, la mission Foton-M3 de l'ESA et sa plateforme Biopan-6 a permis d'exposer des cryptobiotés de tardigrades au vide spatial, aux rayonnements solaires ionisants, aux UV et aux rayons cosmiques pendant dix jours en orbite terrestre basse (altitude 258-281 km) [19]. Au cours de cette expérience, les tardigrades ont été exposés à un rayonnement atteignant 7 000 kJ/m², soit mille fois plus qu'au niveau de la mer. Malgré ces conditions extrêmes, 12 % des tardigrades ont pu reprendre une activité normale à leur retour sur Terre, et leur progéniture est toujours élevée aujourd'hui en laboratoire.

Cette expérience a démontré pour la première fois la résistance d'un organisme terrestre à une exposition simultanée à plusieurs sources de radiations différentes, combinées au vide spatial.

Les produits chimiques

Les capacités de résistance des cryptobiotés de tardigrades à des molécules chimiques ont été testées. Les tardigrades peuvent résister à des solvants tels que le 1-butanol ou le 1-hexanol pendant vingt heures.

Mais les résistances les plus intéressantes ont été observées lorsque des tardigrades ont été exposés à des molécules déjà développées en médecine thérapeutique ou connues pour avoir des effets sur les cellules humaines. Par exemple, des tardigrades ont été traités avec différentes molécules pendant cinq heures à une dose de 100 µM (tableau I) [20]. Certaines de ces molécules, comme le Taxol®, un poison bien connu du cytosquelette, ont des effets cytotoxiques sur les cellules

Tableau I - Comparaison des doses toxiques de molécules sur les cellules humaines et les tardigrades (partiellement adapté de [20]).

Molécule	Concentration cytotoxique pour les cellules humaines	Concentration testée avec 100 % de survie des tardigrades
Taxol®	10 µM	100 µM
Acétazolamide	10 µM	100 µM
K-252a	100 nM	100 µM
5-azacytidine	40 µM	100 µM
Bortézomib	10 nM	100 µM

leucémiques lorsqu'elles sont incubées pendant quatre heures à une dose de 10 µM. Une autre molécule, l'acétazolamide, est capable d'inhiber l'invasion des lignées de cellules rénales tumorales, mais à une dose de 10 µM. Le puissant inhibiteur de la kinase K-252a, utilisé à une dose de 100 nM, est capable de bloquer complètement la croissance neuronale dépendante du NGF *in vitro*. L'analogue nucléosidique pyrimidine 5-azacytidine peut être utilisé à une dose de 40 µM pour induire l'apoptose dans des cellules leucémiques humaines en culture. Enfin, le bortézomib (Velcade®), un inhibiteur réversible du protéasome utilisé dans le traitement du cancer, peut inhiber la croissance cellulaire *in vitro* à une concentration de 10 nM, mais n'affecte pas l'activité des tardigrades vivants après une incubation de 24 heures avec une dose mille fois supérieure de 100 µM (données non publiées).

Néanmoins, l'acide cantharidique (5 µM), un inhibiteur sélectif de la phosphatase, ou le triptolide PG490 (100 µM), un agent immunosuppresseur pro-apoptotique, sont capables de perturber la viabilité des cryptobiotés au moment de la réhydratation [20], ce qui suggère la possibilité d'obtenir des effets biologiques avec des médicaments dans ce modèle hautement résilient (tableau I).

Des applications et des brevets

Le tardigrade est un modèle dit émergent car les technologies qui lui sont associées sont encore en développement dans les quelques laboratoires qui l'étudient dans le monde. Néanmoins, malgré la rareté des laboratoires étudiant le tardigrade, quelques applications sont déjà connues et des brevets d'applications commencent à apparaître.

Une première application biomédicale issue de l'observation des tardigrades a été réalisée à l'Université Davis de Californie par le biologiste Pr. J. Crowe qui a observé que certaines espèces accumulaient un sucre non réducteur, le tréhalose, jusqu'à représenter 20 % de leur poids sec lors de leur déshydratation. Le Pr. J. Crowe s'en est inspiré et a breveté en 1986, pour l'Université de Californie, un procédé utilisant le tréhalose pour la conservation des liposomes lyophilisés. Ce produit, l'amphotéricine B, a été commercialisé par la société AmBisome et a permis de traiter des patients immunodéprimés pour des infections fongiques. De 1986 à 2007, période de validité de ce brevet, l'Université de Californie a reçu près de 13 millions de dollars, ce qui représente environ 1,3 milliards de dollars de ventes. Un autre brevet basé sur la même technique utilisant le tréhalose a été déposé par l'armée

américaine en 1994 pour la conservation des plaquettes sanguines humaines lyophilisées, permettant ainsi d'augmenter leur durée de stockage de cinq jours maximum (selon les directives de la Food and Drug Administration, FDA, des États-Unis) à deux ans. À partir de cette technique, la société Adlyfe Inc. du Maryland a ensuite développé des bandages « intelligents » recouverts de ces plaquettes lyophilisées et permettant de soigner les plaies massives retrouvées sur les terrains de guerre ou dans les hôpitaux chez des patients affectés par des cancers.

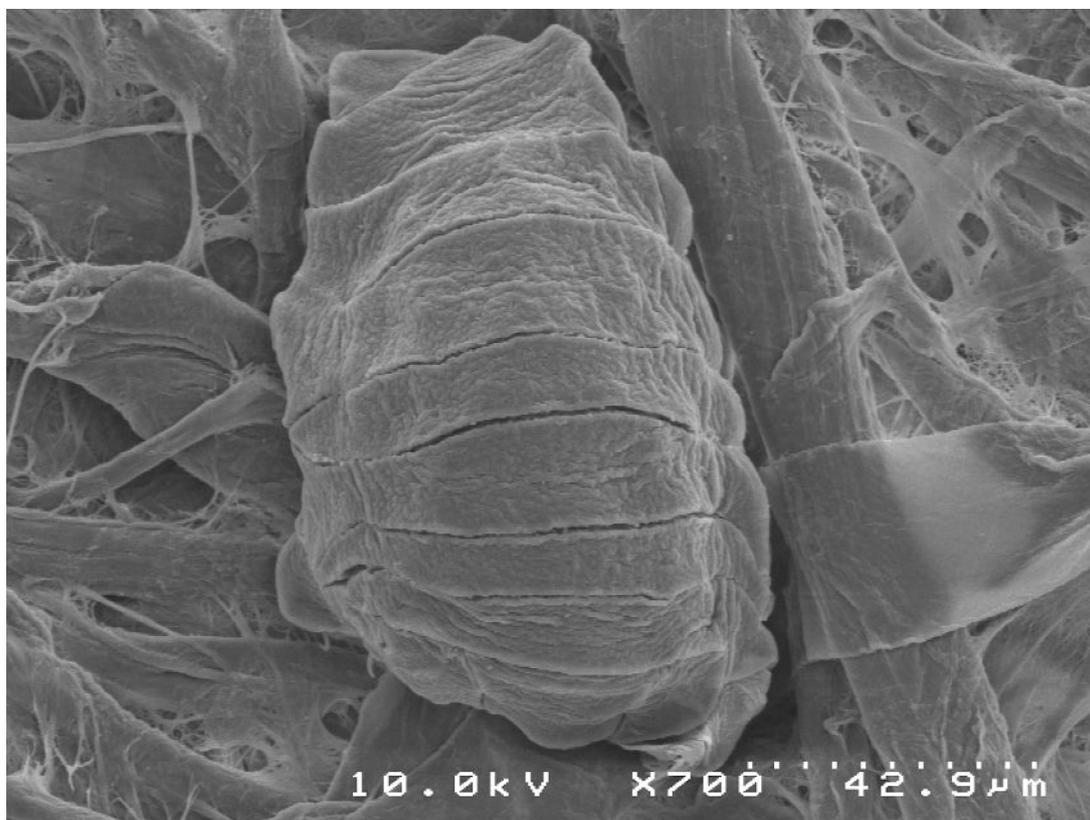
Depuis 1996 et le séquençage des premiers génomes d'espèces de tardigrades, plusieurs gènes dotés de propriétés exceptionnelles ont été découverts et font déjà l'objet de brevets.

Le *tableau II* indique la date de dépôt du brevet, le nom du gène de tardigrade, ses propriétés et l'organisme propriétaire du brevet d'invention. La particularité des gènes décrits ici réside dans le fait qu'ils n'existent que chez les tardigrades et sont dénommés « gènes uniques de tardigrades ».

À titre d'exemple, le génome de l'espèce *Ramazzottius varieornatus* possède un total de 13 000 gènes dont 40 % sont des gènes uniques encore inconnus, ce qui représente près de 5 200 gènes. Le *tableau II* décrit les propriétés de seulement quatre gènes uniques de tardigrades déjà connus, mais de nombreuses découvertes surprenantes restent encore à réaliser.

Tableau II - Date de dépôt du brevet et nom du gène de tardigrade correspondant avec ses propriétés et l'organisme propriétaire du brevet d'invention.

Année de dépôt du brevet	Nom du gène de tardigrade	Propriétés brevetées	Structure ayant déposé le brevet et pays
2015	Dsup	Protection de l'ADN des rayons ionisants et des radicaux libres	Université de Tokyo, Japon
2017	TDP	Conservation par lyophilisation de facteurs de coagulation sanguins humains	Université Chapel-Hill de Caroline du Nord, États-Unis
2024	TRID1	Activation des systèmes de réparation des cassures ADN double brin chez les cellules humaines	Academy of Military Medical Sciences, Pékin, Chine
2024	Doda1	Permet la synthèse par une cellule de la bêtaïne, un antioxydant qui protège des rayons ionisants	Academy of Military Medical Sciences, Pékin, Chine



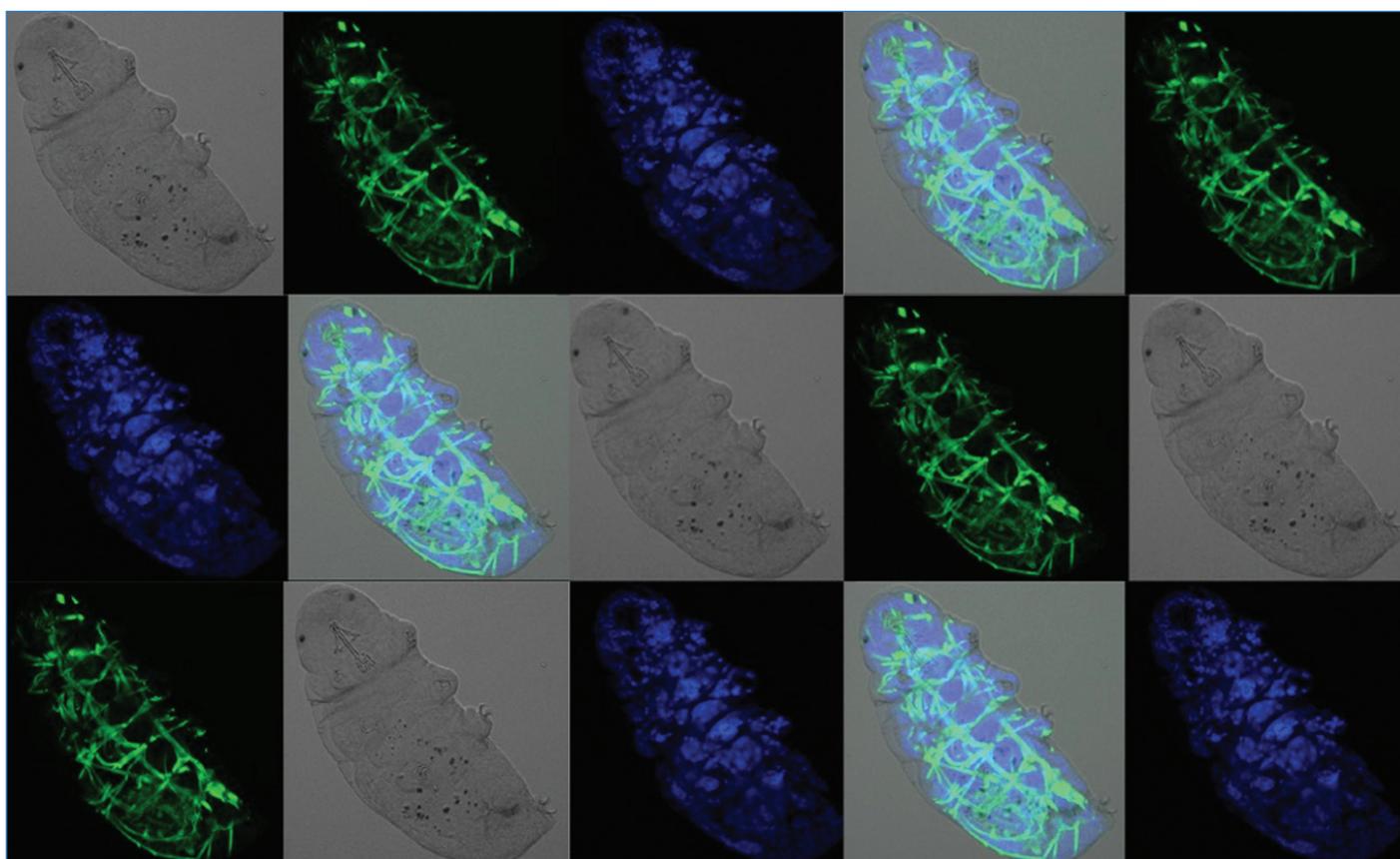
Un cryptobiot tardigrade *Ramazzottius varieornatus* obtenu par déshydratation totale photographié au microscope électronique à balayage.

© Simon GALAS/Myriam RICHAUD/IBMM/Université de Montpellier/CNRS/ENSCM/CNRS Images.

- [1] L. Sømme, T. Meier, Cold tolerance in Tardigrada from Dronning Maud Land, Antarctica, *Polar. Biol.*, **1995**, *15*, p. 221-24, <https://doi.org/10.1007/BF00239062>
- [2] M. Tsujimoto *et al.*, Recovery and reproduction of an Antarctic tardigrade retrieved from a moss sample frozen for over 30 years, *Cryobiology*, **2016**, *72*, p. 78-81, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.12.003>
- [3] P.G. Rahm, Biologische und physiologische Beiträge zur Kenntnis der Moosfauna, *Z. Allg. Physiol.*, **1921**, *20*, p. 1-35.
- [4] S. Galas, M. Cassé, Des tardigrades en pays quantique?, *The Conversation*, **2022**, <https://theconversation.com/des-tardigrades-en-pays-quantique-174064>
- [5] K.S. Lee *et al.*, Entanglement in a qubit-qubit-tardigrade system, *New J. Phys.*, **2022**, *24*, 123024, <https://doi.org/10.1088/1367-2630/aca81f>
- [6] M. Gross, R. Jaenicke, Proteins under pressure: the influence of high hydrostatic pressure on structure, function and assembly of proteins and protein complexes, *Eur. J. Biochem.*, **1994**, *221*, p. 617-30, <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.tb18774.x>
- [7] F. Ono *et al.*, Effect of very high pressure on life of plants and animals, *J. Phys.: Conf. Ser.*, **2012**, *377*, 012053, <https://doi.org/10.1088/1742-6596/377/1/012053>
- [8] F. Ono *et al.*, Effect of ultra-high pressure on small animals, tardigrades and *Artemia*, *Cogent Phys.*, **2016**, *3*, 1167575, <https://doi.org/10.1080/23311940.2016.1167575>
- [9] M. Richaud *et al.*, Ultrastructural analysis of the dehydrated tardigrade *Hypsibius exemplaris* unveils an anhydrobiotic-specific architecture, *Sci. Rep.*, **2020**, *10*, 4324, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61165-1>
- [10] S. Galas *et al.*, A comparative ultrastructure study of the tardigrade *Ramazzottius varieornatus* in the hydrated state, after desiccation and during the process of rehydration, *PLoS One*, **2024**, *19*, e0302552, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302552>
- [11] K.I. Jönsson, Radiation tolerance in tardigrades: current knowledge and potential applications in medicine, *Cancers (Basel)*, **2019**, *11*, 1333, <https://doi.org/10.3390/cancers11091333>
- [12] E.J. Nilsson *et al.*, Tolerance to proton irradiation in the eutardigrade *Richtersius coronifer*: a nuclear microprobe study, *Int. J. Radiat. Biol.*, **2010**, *86*, p. 420-27, <https://doi.org/10.3109/09553000903568001>
- [13] D.D. Horikawa *et al.*, Radiation tolerance in the tardigrade *Milnesium tardigradum*, *Int. J. Radiat. Biol.*, **2006**, *82*, p. 843-48, <https://doi.org/10.1080/09553000600972956>
- [14] K.I. Jönsson, A. Wojcikv, Tolerance to X-rays and heavy ions (Fe, He) in the tardigrade *Richtersius coronifer* and the bdelloid rotifer *Mniobia russeola*, *Astrobiology*, **2017**, *17*, p. 163-67, <https://doi.org/10.1089/ast.2015.1462>
- [15] H.R. Suma *et al.*, Naturally occurring fluorescence protects the eutardigrade *Paramacrobiotus* sp. from ultraviolet radiation, *Biol. Lett.*, **2020**, *16*, 20200391, <https://doi.org/10.1098/rsbl.2020.0391>
- [16] D.D. Horikawa *et al.*, Analysis of DNA repair and protection in the Tardigrade *Ramazzottius varieornatus* and *Hypsibius dujardini* after exposure to UVC radiation, *PLoS One*, **2013**, *8*, e64793, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064793>
- [17] M. Kuzmic *et al.*, Carbonylation accumulation of the *Hypsibius exemplaris* anhydrobiote reveals age-associated marks, *PLoS One*, **2018**, *13*, e0208617, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208617>
- [18] L. Li *et al.*, Multi-omics landscape and molecular basis of radiation tolerance in a tardigrade, *Science*, **2024**, *386*, eadl0799, <https://doi.org/10.1126/science.adl0799>
- [19] K.I. Jönsson *et al.*, Tardigrades survive exposure to space in low Earth orbit, *Curr. Biol.*, **2008**, *18*, p. R729-31, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.06.048>
- [20] K. Kondo *et al.*, Suggested involvement of PP1/PP2A activity and *De Novo* gene expression in anhydrobiotic survival in a tardigrade, *Hypsibius dujardini*, by Chemical Genetic Approach, *PLoS One*, **2015**, *10*, e0144803, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144803>

Morgan PELLERANO, ingénieur d'études au CNRS, **Myriam RICHAUD**, maitresse de conférences, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier, et **Simon GALAS***, professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier.

*IBMM, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France.
simon.galas@umontpellier.fr



Grâce à leur transparence, les tardigrades *Hypsibius exemplaris* sont très utilisés dans les laboratoires de recherche pour révéler des structures internes comme les muscles (en vert sur ces images) ou leur ADN (en bleu) d'un individu unique observé en microscopie laser utilisant plusieurs filtres.

© Simon GALAS/Myriam RICHAUD/IBMM/Université de Montpellier/CNRS/ENSCM/CNRS Images.