

# Les Archées : rencontre du troisième type

Par Ludovic Perrochia, Doctorant  
Equipe Patrick Forterre, Institut de Génétique et Microbiologie, Université Paris Sud XI

## Plan:

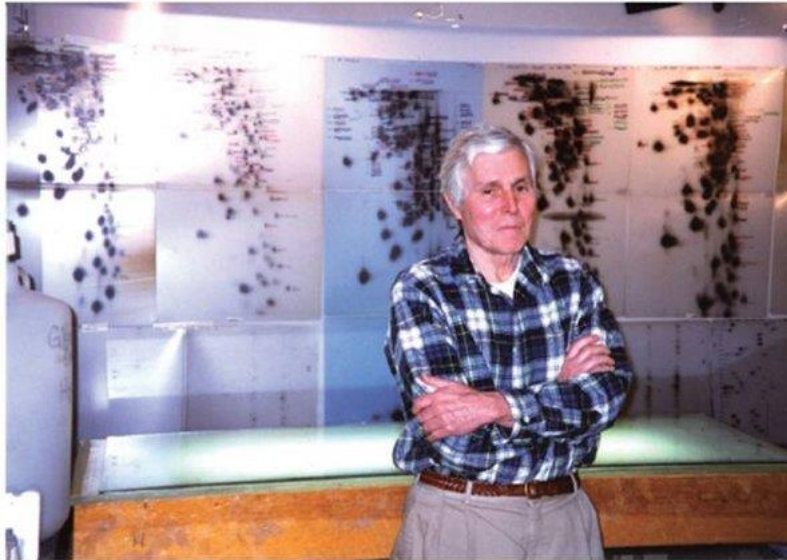
[Histoire d'une grande découverte](#)  
[Portrait robot d'une archée type](#)  
[Une diversité biologique étonnante](#)  
[Intérêt d'étude des Archées](#)

[La question des origines](#)  
[Un modèle d'étude inattendu](#)  
[Une mine d'or pour les biologistes](#)  
[Des acteurs écologiques](#)

[En conclusion](#)  
[Pour aller plus loin](#)

Des grands penseurs de l'Antiquité jusqu'aux travaux de Linné, l'énorme biodiversité présente à la surface terrestre a fait l'objet d'un effort constant de classification, aboutissant la plupart du temps à un système dichotomique : distinction animal / végétal dans un premier temps, puis multicellulaire / unicellulaire avec l'apparition du microscope optique au XVIIème siècle, puis enfin Eucaryote (cellule à noyau) / Procaryotes (cellule sans noyau) au début du XXème siècle avec l'apparition du microscope électronique. Ce concept d'une séparation des groupes du vivant en deux ensembles vola en éclat dans les années 1970, grâce aux avancés de la biologie moléculaire, par une découverte qui bouleversa notre point de vue sur la biodiversité : la découverte des Archées.

## Histoire d'une grande découverte



**Figure 1 : Carl Woese**, devant ses célèbres motifs d'oligonucléotides lui ayant permis d'identifier pour la première fois en 1977 le groupe des Archées - © Dave Graham, Université du Texas

La découverte des Archées se situe à la confluence des disciplines de microbiologie, biologie moléculaire et phylogénie qui prirent leur essor au cours du XXème siècle.

A partir des années 50, la compréhension de l'information génétique et de son codage, ainsi que la nécessité d'établir une classification homogène du vivant, poussent les chercheurs à développer de nouvelles techniques de phylogénie moléculaire.

Carl Woese (né en 1928, physicien de formation), se lance dans cette aventure dans les années 1970 en développant une telle technique : le séquençage de l'ARN16S. Cet acide nucléique est un composant de la petite sous-unité des ribosomes, présents en grande quantité dans toutes les cellules vivantes. C'est donc un caractère universel clairement identifié. L'idée de Carl Woese est de comparer la séquence de cet ARN16S entre plusieurs espèces, afin d'établir des liens de parenté et de reconstituer un arbre phylogénétique universel. La technique utilisée par Woese, mise au point par Frederic Sanger, repose sur un découpage enzymatique précis de cet ARN16S, donnant, après électrophorèse, un ensemble de fragments spécifique à chaque espèce, que l'on visualisait sur des film photographique (ce sont ces films que l'on peut voir derrière Carl Woese sur la figure).

Les premiers organismes soumis à son étude sont diverses espèces « modèles » de bactéries, de levures, plantes, animaux. Il constate que deux espèces d'Eucaryotes présentent des motifs très similaires, et sont donc proches du point de vue phylogénique. De la même manière, deux espèces de bactéries présentent le même motif. En revanche, en comparant une Bactérie avec un Eucaryote, il constate que les motifs sont très différents, confortant l'idée d'une profonde distinction Eucaryote / Procaryote.

Carl Woese collaborait alors avec plusieurs laboratoires lui envoyant des organismes de toutes sortes, et il reçut une culture de bactéries atypiques : les méthanogènes. Ces bactéries, anaérobies strictes et productrices de méthane, étaient connues pour leur métabolisme « exotique ». Il soumit cette espèce à son étude, et découvrit que les motifs des bactéries

méthanogènes différaient totalement de celui des Eucaryotes, comme prévu. Cependant, à sa grande surprise, il apparut que ce motif différait complètement de celui de toutes les autres bactéries. Il en conclut que ces Méthanogènes formaient un groupe totalement à part, et appela ce groupe *Archaeobacteria* (archéobactéries en français), c'est-à-dire « les anciennes bactéries », car les conditions de vie des méthanogènes semblaient être proches des conditions régnant sur Terre aux premiers instants de la vie. Cette découverte fut publiée en 1977 dans le journal *PNAS*.

Dans les années qui suivirent, par la même technique, on réalisa que de nombreuses espèces qu'on pensait être des bactéries appartenaient en fait à ce nouveau groupe : les bactéries halophiles (qui aiment le sel), et certaines bactéries thermoacidophiles (qui vivent à haute température et forte acidité). Le terme « *bacteria* », portant à confusion, fut abandonné et le nom fut finalement raccourci en *Archaea* (gardé pour des raisons principalement historiques, car on ne sait pas si les Archées sont plus anciennes que les deux autres domaines !)

Ainsi à partir des années 1980, la communauté du admettre l'idée qu'il existait trois grands types cellulaires, trois domaines, totalement distincts : *Eucarya*, *Bacteria*, *Archaea* ; et que le terme « Procaryote » rassemblaient artificiellement deux groupes aussi éloignés l'un de l'autre qu'ils pouvaient l'être des Eucaryotes.

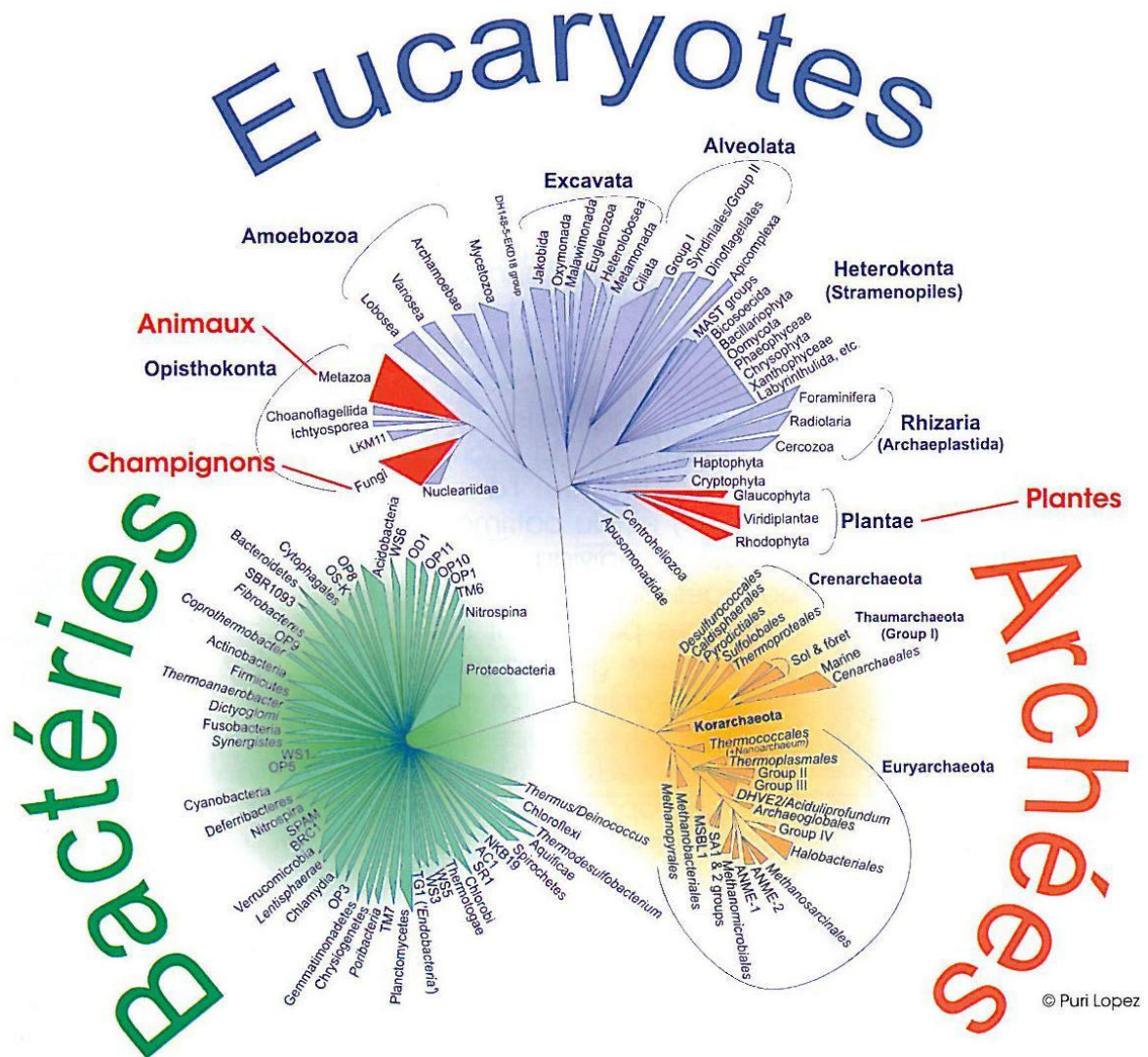
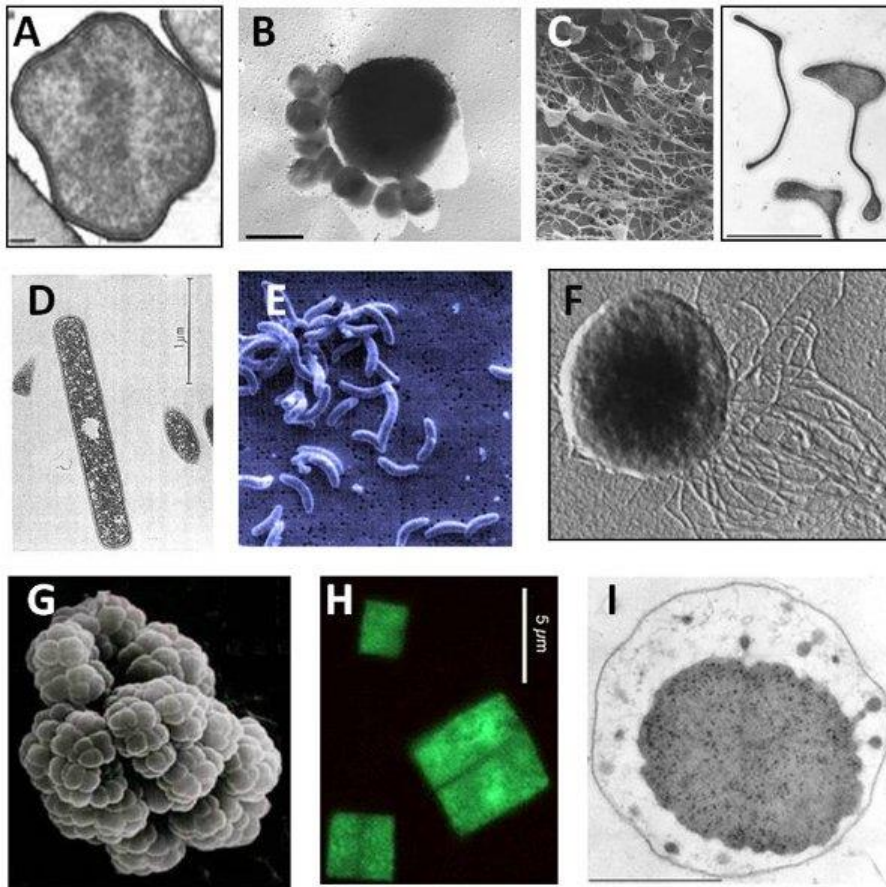


Figure 2 : L'arbre universel du vivant où apparaissent les trois grands domaines : Archées, Bactéries, Eucaryotes - © Puri Lopez

### Portrait robot d'une archée type

La découverte tardive des Archées est donc due à leur ressemblance, d'un point de vue morphologique, avec les Bactéries.

Observée au microscope, une archée se distingue difficilement d'une bactérie : d'une taille similaire (de 0,1 à 15 µm), elle présente souvent des flagelles protéiques permettant de se déplacer. Selon l'espèce, on trouve des Archées en forme de coques, de grappes, de bâtonnets, de filaments... Elles se divisent par scission binaire, et peuvent créer des biofilms. Elles possèdent un unique chromosome circulaire, et peuvent posséder un ou plusieurs éléments extra-chromosomiques, les plasmides. De plus, le groupe des Archées présente des types trophiques extrêmement variés. En somme, de véritables sosies de bactéries... en apparence.



**Figure 3 : Aperçu de la diversité morphologique des cellules d'Archée.** Entre parenthèse, la traduction littérale de leur nom latin, qui illustre leur morphologie ou leur métabolisme.

A : *Sulfolobus* (« le lobe de soufre »)

B : *Ignococcus* (« la coque de feu ») et son symbiote, *Nanoarchaeum equitans* (« l'archée naine cavalière ») © H. Huber, M. Hohn, R. Rachel & K. O. Stetter, Univ. Regensburg, Allemagne

C : *Pyrodictium* (« le filet de feu ») © R. Rachel

D : *Nitrosopumilus* (« le petit qui nitrifie »), une archée marine

E : *Desulfovibrio* (« la virgule qui réduit le soufre »)

F : *Pyrococcus abyssi* (« la coque de feu des abysses »), où sont visibles les flagelles

G : *Methanosarcina* (« le paquet de méthane ») © Whitehead Institute Center of Genome Research

H : *Haloquadratum* (« le carré salé »), une cellule carrée ! © Bolhuis et al., 2004

I : *Ignococcus*. On observe la membrane extérieure, qui délimite un large espace périplasmique où transitent des vésicules, puis la membrane interne qui délimite le cytoplasme © Huber et al., 2006

En effet, dès leur découverte, on réalisa que les Archées présentaient des caractéristiques totalement inédites et surprenantes au niveau moléculaire et biochimique. La surprise la plus inattendue est leur proximité, au niveau moléculaire, avec les Eucaryotes. Nombre de leurs protéines sont beaucoup plus proches de celles des Eucaryotes que de celles des bactéries. C'est notamment le cas des protéines impliquées dans le traitement de l'information : réplication, réparation et transcription de l'ADN. Dans de nombreux cas, les Archées et les eucaryotes utilisent une même protéine que l'on ne retrouve pas chez les bactéries. De ce point de vue, les Archées sont bien plus semblables aux Eucaryotes qu'aux Bactéries !

Enfin, les Archées possèdent des caractéristiques uniques qui en font bel et bien un groupe distinct des deux autres grands groupes. Leurs enveloppes par exemple ne contiennent pas de peptidoglycane (comme presque toutes les bactéries). Elles sont formées généralement par une couche protéique qu'on appelle la S-Layer, qui recouvre la membrane cytoplasmique. Cette caractéristique est partagée par de nombreuses bactéries ; cependant leur membrane est unique : les phospholipides des Archées diffèrent totalement de ceux des Eucaryotes et des Bactéries. Ce sont des éthers d'isoprenol, un alcool à longue chaîne, et non des esters d'acides gras. Il existe même des lipides particuliers « à deux têtes » qui forment une monocouche lipidique, contrairement à la bicouche lipidique classique. Ainsi, le modèle familier de la membrane plasmique s'est révélé être moins « universel » que prévu.

Depuis 40 ans, les chercheurs ont mis en évidence de nombreux autres exemples de caractères uniques propres aux Archées, et les découvertes continuent d'étonner et de passionner la communauté scientifique.

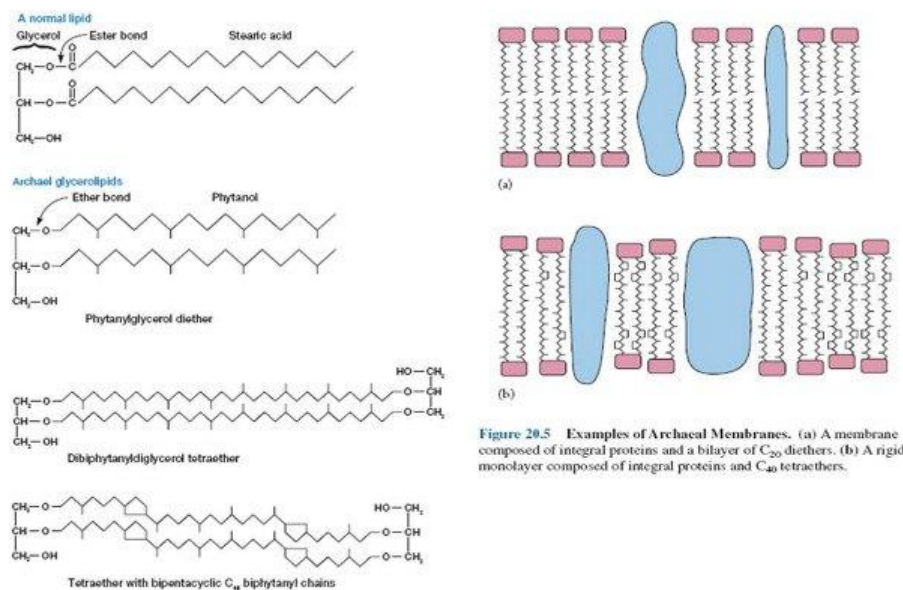


Figure 29.5 Examples of Archaeal Membranes. (a) A membrane composed of integral proteins and a bilayer of C<sub>20</sub> diethers. (b) A rigid monolayer composed of integral proteins and C<sub>40</sub> tetraethers.

**Figure 4 : Un des caractères spécifiques des Archées : les lipides membranaires - ©**  
*Microbiology, Prescott, 5th edition*

## Une diversité biologique étonnante

Les Archées se distinguent notamment par la variété et l'originalité des biotopes qu'elles occupent. En effet, ces organismes sont connus pour être les champions de l'extrémophilie, c'est-à-dire des conditions physico-chimiques éloignées de celles dont nous avons l'habitude (définition somme toute très arbitraire !).

Par exemple, le domaine des très hautes températures, au-delà de 80°C, est presque exclusivement le domaine des Archées (on ne trouve que deux genres bactériens hyperthermophiles, *Thermus* et *Aquifex*, qui doivent peut-être cette capacité par transfert latéral de gènes issus d'Archées). Certaines sont anaérobies, on les retrouve principalement dans les sédiments volcaniques ou à proximité des fumeurs noirs. D'autres sont aérobies et acidophiles (pouvant vivre jusqu'à pH 1), on les retrouve dans les sources chaudes associées

aux environnements volcaniques. D'autres espèces sont halophiles (vivant dans des milieux très salés), alcalinophile (ou alcaliphile, milieu très basique, pH > 10), ou enfin psychrophiles (températures proches de 0 °C).

A cette grande variété de biotope est associée une très grande variété de métabolismes : chimiotrophe, organotrophe, lithotrophe, sulfur-dépendant, aérobie, anaérobie... Il faut remarquer que la méthanogénèse (production de méthane) est un caractère unique dans le monde vivant, présent exclusivement chez un groupe d'Archée. En revanche, à ce jour aucune archée pratiquant la photosynthèse chlorophyllienne n'a été découverte. Par contre, certaines archées halophiles peuvent réaliser une photosynthèse non chlorophyllienne grâce à une protéine membranaire, la bactériorhodopsine, capable de transformer à elle seule l'énergie lumineuse en ATP.

Notons que les Archées ne vivent pas uniquement dans les endroits extrêmes : de nombreuses archées méthanogènes vivent dans nos intestins (et celui de nombreux mammifères, comme les ruminants) qui n'a rien d'un lieu particulièrement extrême. Ces quinze dernières années les progrès de la métagénomique (détection des génomes à grande échelle à partir d'un échantillon de sol, d'eau...) ont révélé que de nombreuses Archées encore non caractérisées sont présentes dans les sols, les sédiments, les océans... à des températures et des pH très « normaux » ! On a ainsi découvert que des archées capables d'oxyder l'ammoniac jouaient un rôle majeur dans le cycle de l'azote.

Si l'on a réussi à cultiver ces dernières, la plupart des nouvelles lignées d'archées mises en évidence par la métagénomique ne sont connues pour le moment que par les séquences de leurs génomes. Les techniques modernes de biologie moléculaire permettent toutefois de les détecter. Ainsi, on s'est aperçut récemment que notre peau et plusieurs de nos organes sont colonisés par des archées encore inconnues. En particulier, une nouvelle lignée appelée Woesearchée, a été détectée dans nos poumons en 2017 !

Enfin, on s'est aperçu que les Archées étaient elles aussi en proie à l'infection par de nombreux virus, et que ceux-ci n'avaient rien à envier à leurs confrères s'attaquant aux Eucaryotes ou aux Bactéries. Certains de ces virus produisent des particules présentant des morphologies uniques et étonnantes (en forme de goutte, de crochet, de citron, de bouteille), et l'étude de leur cycle de réplication constitue un tout nouveau domaine riche en découvertes originales potentielles.

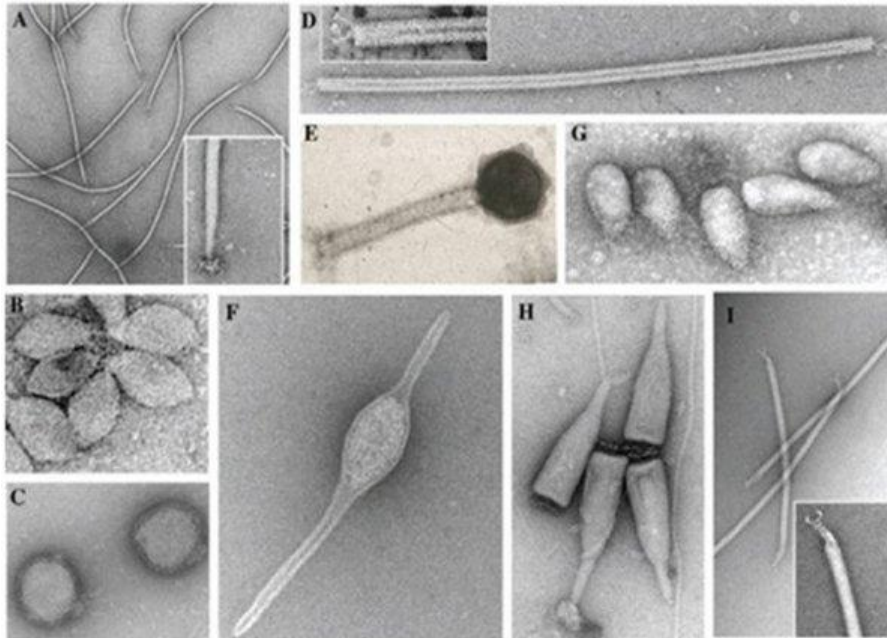


Figure 5 : Les

Archeovirus, aux morphologies étonnantes. Alors que les virus de bactéries (bactériophages) sont tous construits sur le même modèle (tête - queue), on recense déjà plus de 7 morphotypes différents chez les virus d'Archée. © Pranghivili, Forterre, Garrett, 2006, Pina 2011

A : Un virus de la famille des virus filamenteux, les *Lipothrixiviridae*

B : Un *fusellovirus* (en forme de fuseau) : *Sulfolobus spindle shaped virus I*

C : Un virus globulaire : *Globuloviridae*

D : Une autre famille de virus filamenteux : les *Rudiviridae*

E : Un virus au morphotype semblable aux virus bactériens : *Head and Tail virus*

F : *Acidianus Two-tail Virus I* (ATV 1), sont les extrémités se développent hors de la cellule !

G : *Sulfolobus Droplet shaped Virus*, un *Guttivirus*, en forme de goutte

H : *Acidianus Bottle shaped Virus* (ABV), en forme de bouteille !

I : *Lipothrixiviridae*, avec un détail de la pince qui lui permet de s'accrocher aux flagelles de l'hôte

## Intérêt d'étude des Archées

### La question des origines

Le premier intérêt majeur associé à la découverte des Archées réside dans la question des premières étapes de l'histoire de la vie sur notre planète : Il a remis en question le concept largement admis que les Bactéries (procaryotes) ont précédé et donné naissance aux Eucaryotes. En effet, dans ce modèle, comment placer ce troisième domaine du vivant, qui présente à la fois des caractères bactériens et eucaryotes ?

La comparaison des trois grands règnes permet d'établir un portrait-robot du dernier ancêtre commun universel LUCA (*Last Universal Common Ancestor*) qui a donné naissance à l'ensemble des êtres vivants actuels. Cependant, l'origine de chaque règne à partir de LUCA est encore vivement discutée au sein de la communauté scientifique.



Les Archées étant beaucoup plus proche des eucaryotes que des bactéries au niveau moléculaire, deux hypothèses sont actuellement en compétition pour expliquer cette observation. Dans la première, LUCA a donné naissance à deux lignées, l'une conduisant aux bactéries et l'autre à un ancêtre commun aux Archées et aux Eucaryotes. Dans la seconde, l'une de ces deux lignées a donné directement naissance aux Archées, et les Eucaryotes sont issue d'un groupe particulier d'Archées.

Ces dernières années, des chercheurs Suédois ont annoncé avoir découvert grâce à la métagénomique le groupe d'archées – appelées Asgard – qui seraient les ancêtres des eucaryotes. Ce résultat a toutefois été contredit par une équipe Française, le débat est toujours en cours. Il porte sur les stratégies utilisées pour reconstruire l'arbre du vivant grâce à la phylogénie moléculaire et sur la fiabilité des génomes reconstruit grâce à la métagénomique.

Notons que dans tous les cas, les eucaryotes modernes ont été ensuite profondément transformés par l'intégration d'une bactérie qui a donné naissance aux mitochondries.

## **Un modèle d'étude inattendu**

L'autre grand intérêt concernant la recherche sur les Archées est leur ressemblance, au niveau moléculaire, avec les Eucaryotes : en effet, par cette proximité, les Archées se sont révélées être de bien meilleurs modèles biologiques que les Bactéries sur de nombreux plans. Par exemple, une des complexes enzymatique clés de la méiose chez les Eucaryotes, celui qui permet de casser les chromosomes parentaux pour permettre leur recombinaison, a pu être mis en évidence grâce à la découverte de ce complexe chez les Archées, ou il sert à séparer les chromosomes fils qui sont enchevêtrés à la fin de leur division.

De nombreuses maladies héréditaires ou certains cancers sont dus à des mutations qui touchent des protéines humaines qui ont des homologues très proches chez les archées. L'étude facilitée de ces mutations chez les protéines très stables des archées hyperthermophiles permet de comprendre l'effet de ces mutations sur le mécanisme d'action des protéines humaines. Notons que le système immunitaire antiviral CRISPR dont on entend beaucoup parler aujourd'hui a été découvert tout d'abord chez les archées.

## **Une mine d'or pour les biologistes**

Enfin, il s'est avéré que le mode de vie « exotique » et extrême de certaines Archées permettait de trouver de nouvelles enzymes particulièrement utiles en biologie moléculaire.

La Taq polymérase, utilisée dans la technique de PCR, est une enzyme provenant d'une bactérie thermophile, *Thermus aquaticus*. Cependant, cette enzyme présente certains défauts, notamment son taux d'erreur. La découverte d'une enzyme similaire (la Pfu polymérase) issue de l'archée hyperthermophile *Pyrococcus furiosus*, a permis d'améliorer grandement la technique de PCR.

De nombreuses autres enzymes résistantes ont été trouvées et purifiées à partir d'Archées hyperthermophiles ou acidophiles. Elles sont utilisées dans certains procédés industriels qui requièrent de fortes températures ou des pH très bas, incompatibles avec les enzymes «

classiques » issues de bactéries ou d'eucaryotes (par exemple, la transformation de l'amidon en sucre par des amylases)

Actuellement, de nombreux laboratoires caractérisent sans cesse des enzymes d'Archées dans l'espoir de trouver de nouvelles applications.

## Des acteurs écologiques

De plus en plus, l'étude des Archées met en évidence leur importance au niveau de la biosphère : on estime que les Archées représentent 40% du microplancton océanique, et la découverte récente d'Archées effectuant le processus de nitrification (que l'on pensait spécifique aux bactéries) laisse entrevoir leur importance dans le cycle de l'azote. De même, les méthanogènes pourraient jouer un rôle non négligeable dans les processus d'effet de serre, et dans le cycle du carbone.

Enfin, les Archées sont également en interaction constante avec les autres organismes de leur environnement. Au niveau des sources chaudes, comme celles du parc de Yellowstone (aux Etats-Unis), les Archées thermophiles cohabitent avec certaines bactéries thermophiles, créant d'importantes communautés microbiennes, qui sont le lieu d'échanges génétiques fréquents, et la base de la chaîne alimentaire de ces écosystèmes. Certaines Archées sont également trouvées en endo-symbiose au sein d'eucaryotes (par exemple l'archée *Cenarchaeum symbiosium*, qui prolifère au sein des tissus d'une éponge du genre *Axinella* ; ou encore de certaines méthanogènes en endosymbiose au sein de cellules de Ciliés anaérobies du genre *Metopus*), sans que l'importance de ces liens ne soit encore complètement élucidée. N'oublions pas les archées méthanogènes commensales de l'intestin des mammifères.

Il est intéressant de noter qu'aucune Archée pathogène n'a été découverte... pour le moment ! Il semble toutefois que certaines pathologies bucco-dentaire et intestinales puissent être liées à des déséquilibres dans le rapport entre certaines bactéries et archées de notre microbiome.

## En conclusion

La découverte de l'existence d'un troisième règne du vivant, se trouvant sous nos yeux mais difficilement discernable des bactéries, a bouleversé les anciennes classifications du monde vivant. D'un concept simple et gradualiste Procaryote / Eucaryote, nous sommes passés à une biodiversité à trois branches, chacune présentant sa propre complexité et ses caractéristiques propres. Les Archées ont ouvert un territoire entier de recherche et de questionnement aux biologistes. Après une riche période, qui continue encore, d'isolation et de caractérisation de nouvelles espèces, les questions se font de plus en plus précises : comment la plupart de ces organismes se sont-ils adaptés à des conditions extrêmes ? Pourquoi les Archées présentent-elles à la fois des caractères semblables aux bactéries, mais aussi de très grandes similitudes avec les eucaryotes ? Quels sont les liens de parenté entre ces trois domaines ?

Ce nouveau champ de la microbiologie (l'archaeologie ?) est en constant renouvellement, et les techniques de culture et d'étude qui ont été élaborées au cours du XXème siècle pour les bactéries sont à réinventer pour les Archées.

Ces organismes ont élargi notre champ de vision sur la biodiversité terrestre, et l'exemple de leur adaptation aux milieux extrêmes offre l'espoir de pouvoir découvrir un jour, dans des environnements extra-terrestres apparemment hostiles, la présence d'une biodiversité d'un nouveau genre.

---

## Bibliographie

Actuellement, il n'y a malheureusement que très peu de références en français traitant des Archées

1. Microbiologie, 2ème édition (Prescott, De Boeck Edition, 2003). Un peu ancien maintenant (on retrouve le terme archaeobactérie), mais en français
2. Brock, Biology of micro-organisms 13th edition (en anglais pour l'instant, mais les Archées y sont très bien traitées dans cette édition, avec de nombreuses illustrations)
3. Archaea, molecular and cellular biology (Ricardo Cavicchioli, ASM Press) : en anglais, très détaillé
4. Forterre P. Microbes from Hell, Chicago University press (2016)
5. Forterre P. Les archées hyperthermophiles : des microbes qui nous ressemblent. Biofutur, 310, 30-34 (2010)
6. Forterre P., Wolfram Zillig, un explorateur des temps modernes. Biofutur, 310, 54,55 (2010)
7. Gribaldo S., Brochiet-Armanet C., 2006. Origin and evolution of Archaea : a state of a art. Trans. R. Soc. B. 361, 1007-1022
8. Embley T. M., Finlay B. J., 1994. The use of small subunit rRNA sequences to unravel the relationships between anaerobic ciliates and their methanogen endosymbionts. Microbiology. 140 (Pt 2):225-35
9. Samuel B. S., Gordon J. I., 2006. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103 (26): 10011–6
10. Geslin C., Le Romancer M. , Gaillard M., Prieur D. Diversité virale associée aux écosystèmes hydrothermaux océaniques profonds et aux sources chaudes terrestres. Virologie. Volume 9, Numéro 5, 357-66
11. Pina M., Bize A., Forterre P., Prangishvili D., 2011. The archeoviruses. FEMS Microbiol Rev. 35(6):1035-54
12. Spang A, Eme L, Saw JH, Caceres EF, Zaremba-Niedzwiedzka K, Lombard J, Guy L, Ettema TJG [Asgard archaea are the closest prokaryotic relatives of eukaryotes](#). PLoS Genet. 2018 Mar 29;14(3):e1007080. doi: 10.1371/journal.pgen.1007080. PMID:29596421
13. Da Cunha V, Gaia M, Gabelle D, Nasir A, Forterre P. **Lokiarchaea are close relatives of Euryarchaeota, not bridging the gap between prokaryotes and eukaryotes**. PLoS Genet. 2017 Jun 12;13(6):e1006810. doi: 10.1371/journal.pgen.1006810..PMID:28604769
14. Da Cunha V, Gaia M, Nasir A, Forterre P. **Asgard archaea do not close the debate about the universal tree of life topology**. PLoS Genet. 2018 Mar 29;14(3):e1007215. doi: 10.1371/journal.pgen.1007215. eCollection 2018 Mar. No abstract available. PMID: 29596428

15. Prangishvili D, Bamford DH, Forterre P, Iranzo J, Koonin EV, Krupovic M. **The enigmatic archaeal virosphere.** *Nat Rev Microbiol.* 2017 Nov 10;15(12):724-739. doi: 10.1038/nrmicro.2017.125. Review. PMID:29123227
16. Adam PS, Borrel G, Brochier-Armanet C, Gribaldo S. **The growing tree of Archaea: new perspectives on their diversity, evolution and ecology.** *ISME J.* 2017 Nov;11(11):2407-2425. doi: 10.1038/ismej.2017.122. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28777382
17. Sapp J, Fox GE. **[The singular quest for a universal tree of life.](#)** *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013 Dec;77(4):541-50. doi: 10.1128/MMBR.00038-13. PMID: 24296570
18. Chaudhury P, Quax TEF, Albers SV. **[Versatile cell surface structures of archaea.](#)** *Mol Microbiol.* 2018 Feb;107(3):298-311. doi: 10.1111/mmi.13889. Epub 2017 Dec 19. Review. PMID: 29194812
19. Wagner A, Whitaker RJ, Krause DJ, Heilers JH, van Wolferen M, van der Does C, Albers, SV. **[Mechanisms of gene flow in archaea.](#)** *Nat Rev Microbiol.* 2017 Aug;15(8):492-501. doi: 10.1038/nrmicro.2017.41. Epub 2017 May 15. Review. PMID: 28502981