

Les bactéries

Mathieu.Brochet@unige.ch

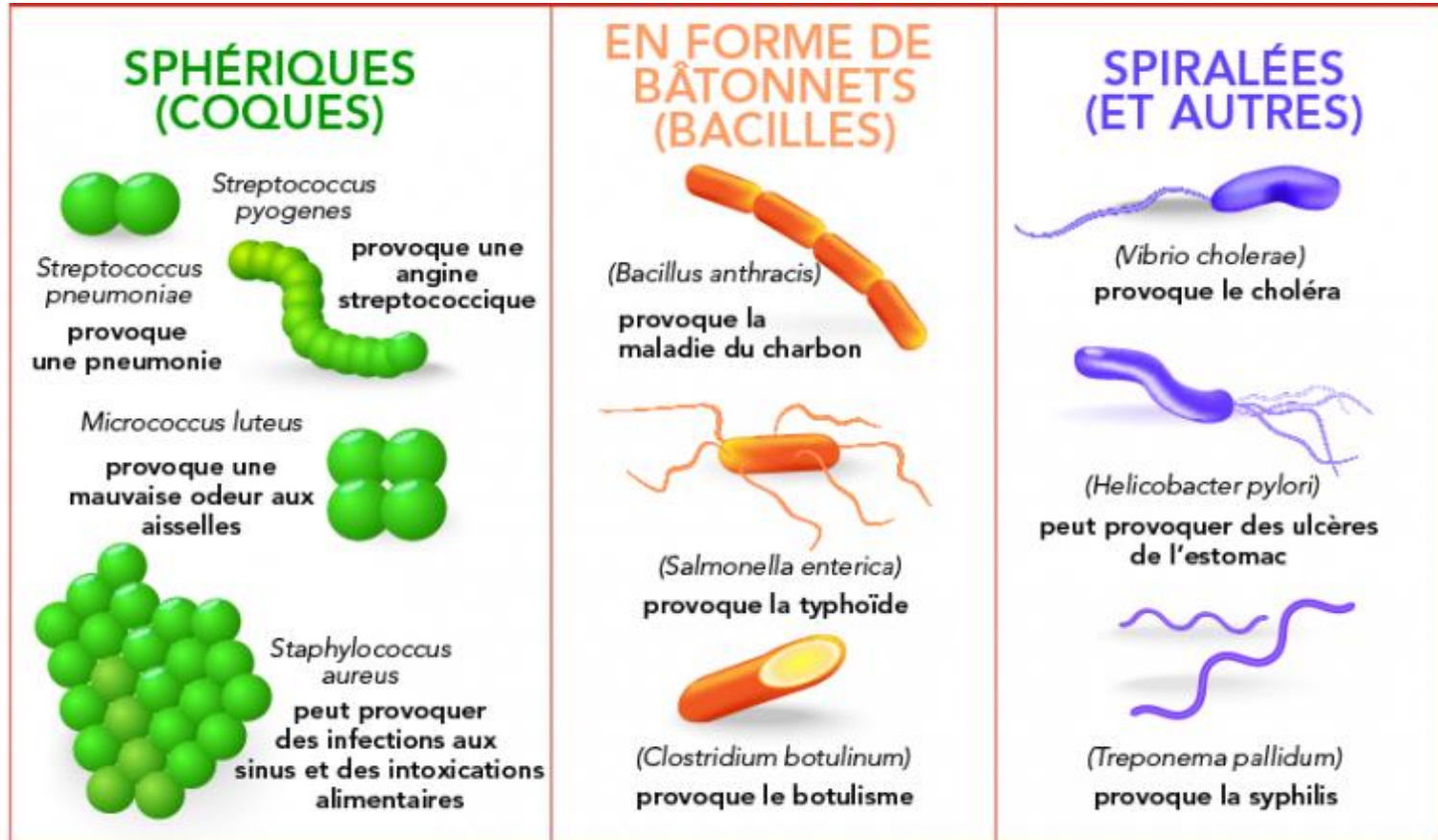
Plan du cours

1. Les caractéristiques générales des bactéries
2. Les bactéries influencent notre santé
3. Les antibiotiques ciblent les bactéries
4. La course contre les antibiotiques est gagnée par les bactéries
5. Le transfert horizontal d'ADN
6. De l'immunité bactérienne à l'édition du génome humain

1. Les caractéristiques générales des bactéries

Comment identifier une bactérie ?

La forme, entre autres

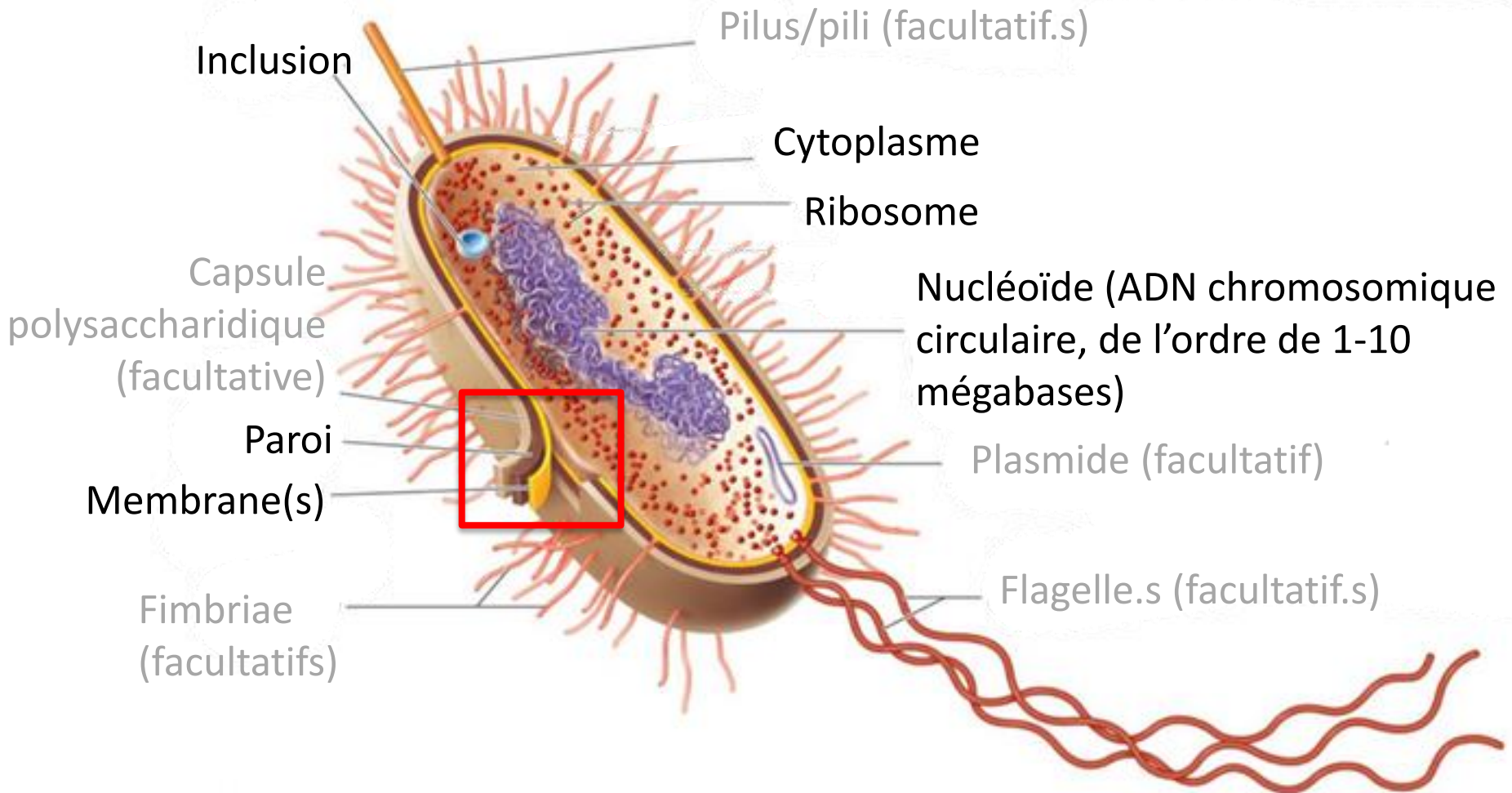


Nomenclature : *Streptococcus pyogenes*

S. pyogenes en abrégé

Genre espèce

La structure générale d'une bactérie

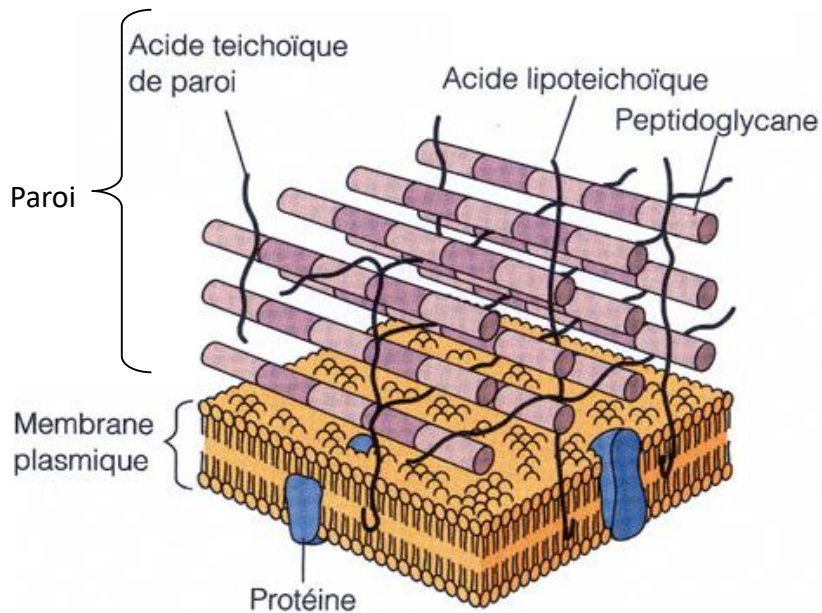


Les monodermes et les didermes



Monodermes

Extérieur



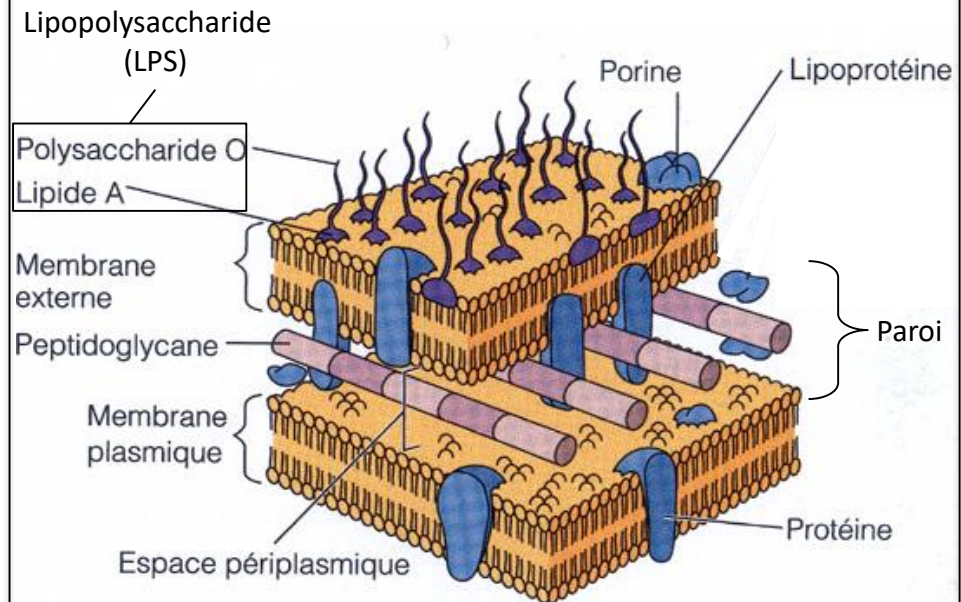
Intérieur

Didermes

Cours
Pr Bertrand



Extérieur



Intérieur



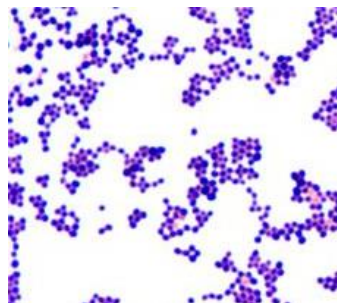
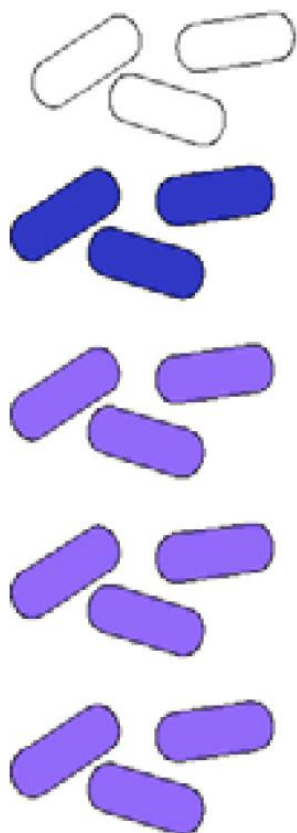
Comment identifier une bactérie ? La coloration de Gram, entre autres



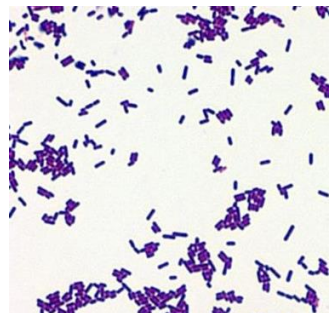
Hans Christian Gram
1853- 1938
Pathologue Danois

Ne retenez pas les étapes de coloration
Retenez le principe

Gram +
Monoderme

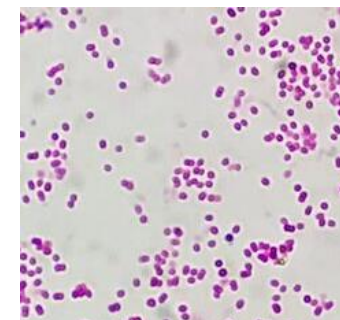
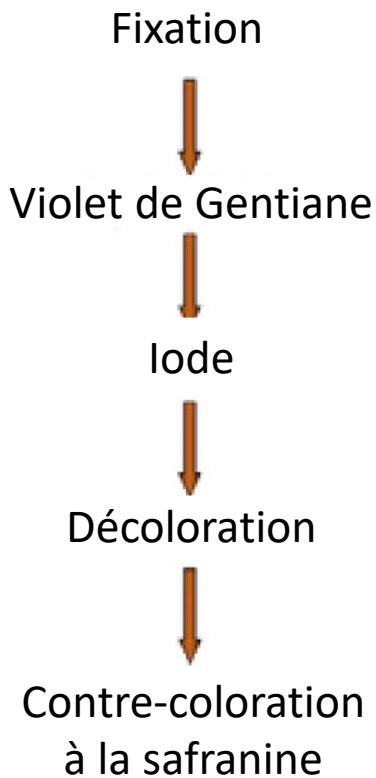


Staphylococcus aureus

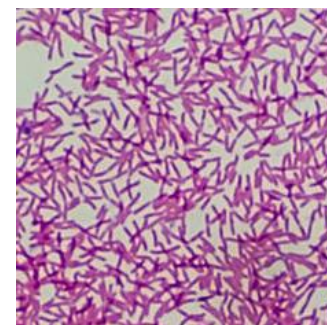


Listeria monocytogenes

Gram -
Diderme

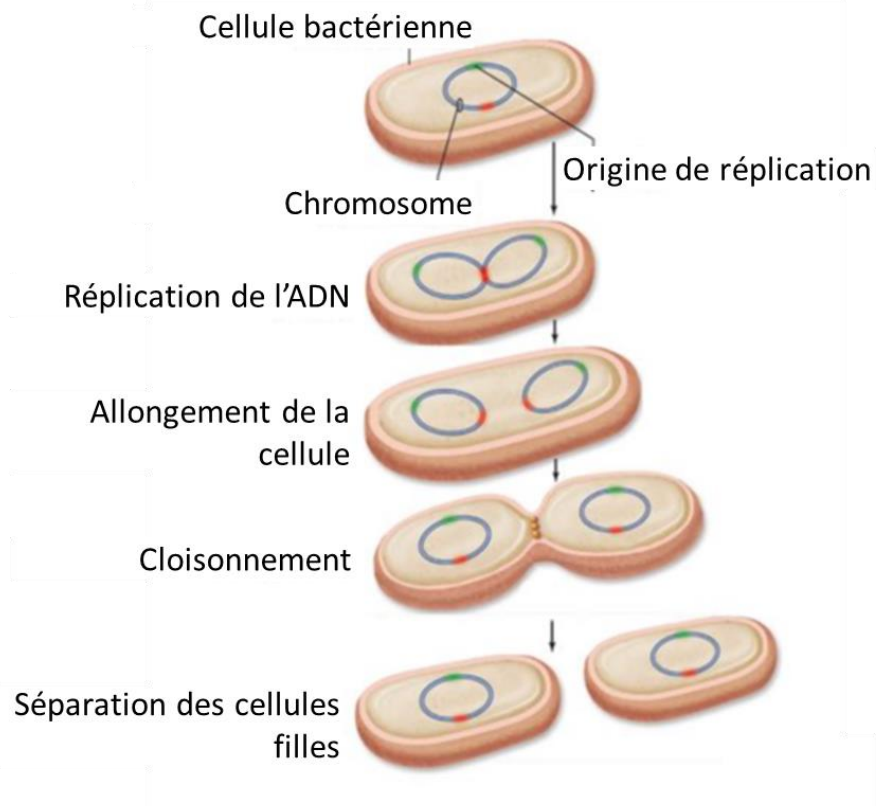


Neisseria gonorrhoeae

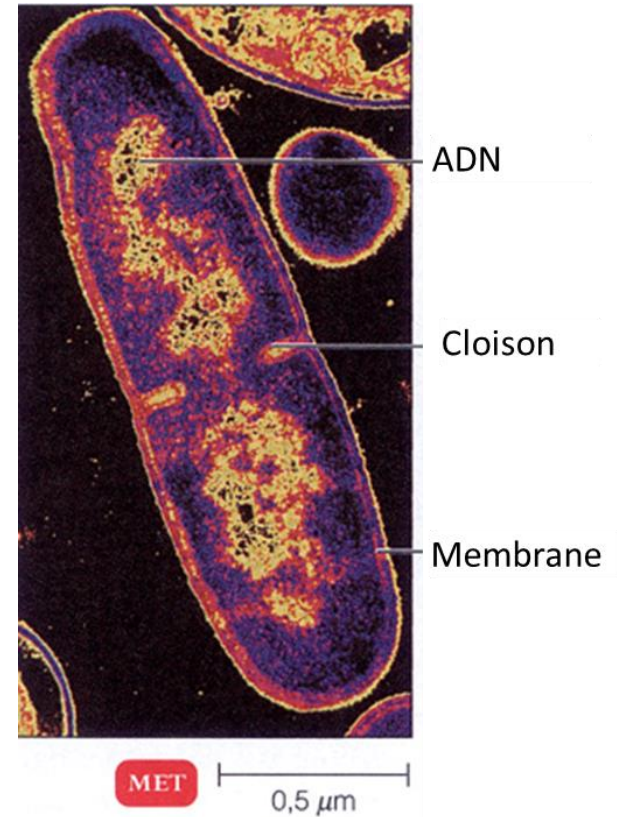


Escherichia coli

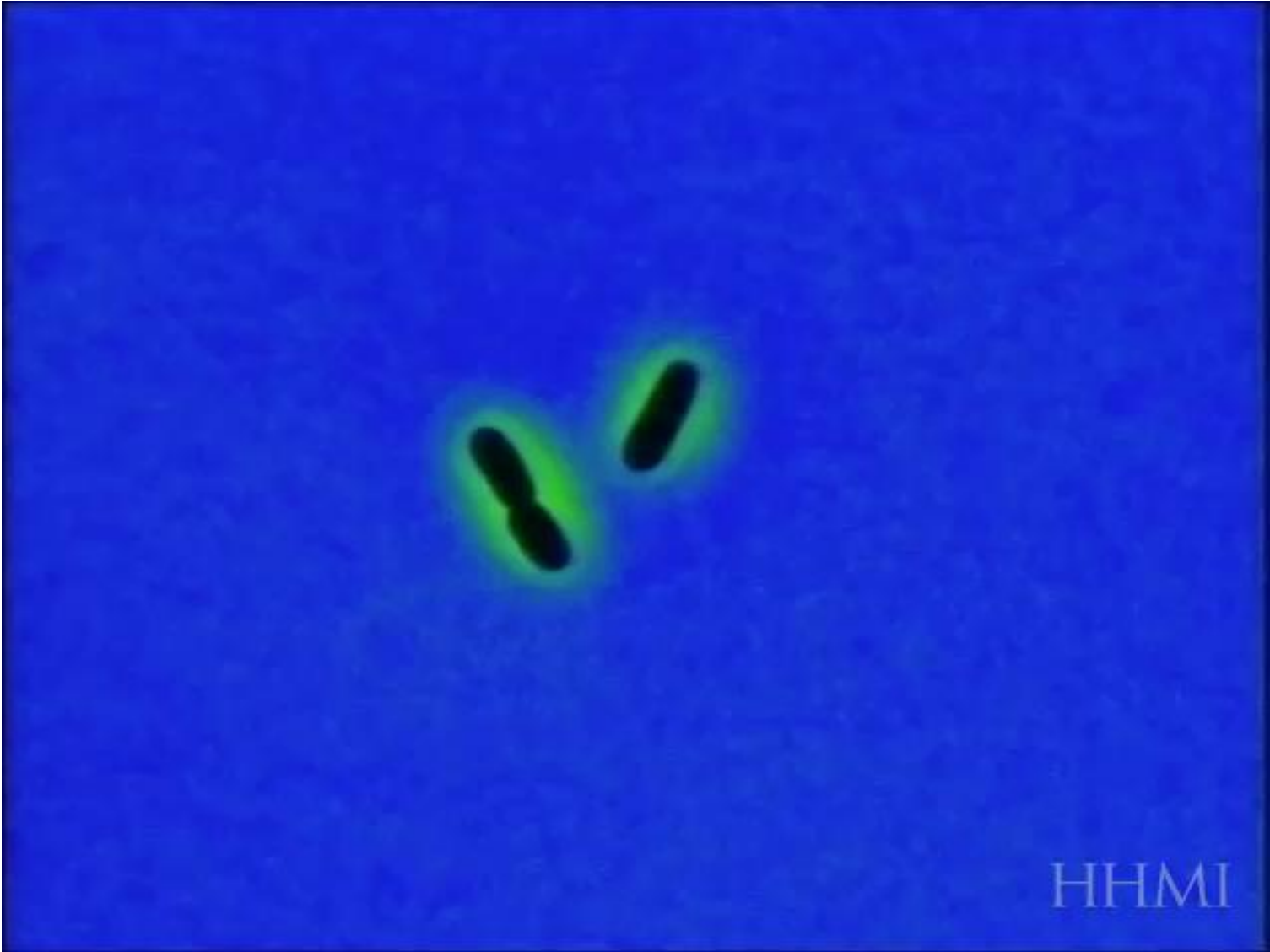
Multiplication des bactéries par fission



Deux cellules filles génétiquement identiques (sauf si mutations lors de la réplication d'ADN)



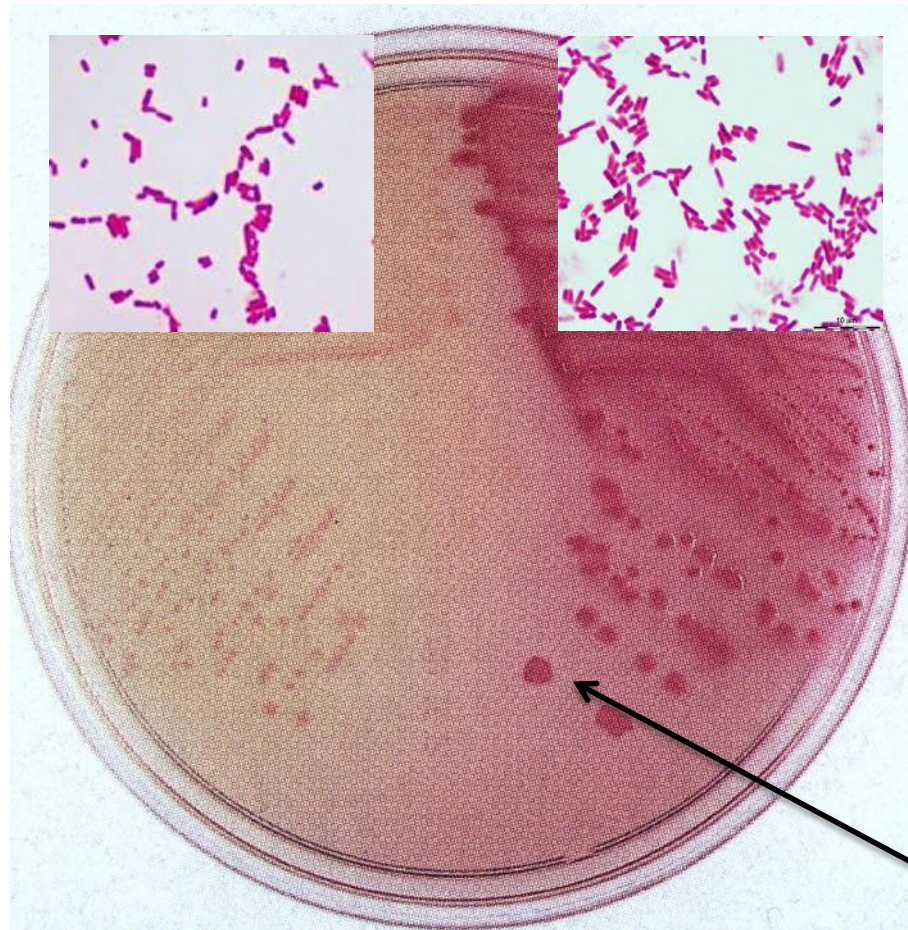
Le temps de fission dépend des bactéries mais est généralement "rapide"
Par exemple, 20 min pour *Escherichia coli* en laboratoire
=> En 20 cycles (~6h30min) 1 bactérie donne $2^{20} = 1.048.576$ bactéries



HHMI

Une colonie visible contient environ 10^7 - 10^8 bactéries

Pour en savoir plus :
E. coli peut métaboliser le lactose et produit des colonies rouges sur une boîte indicatrice de pH, alors que *Shigella* ne peut pas.



Shigella

Escherichia coli

une bactérie

Une nuit



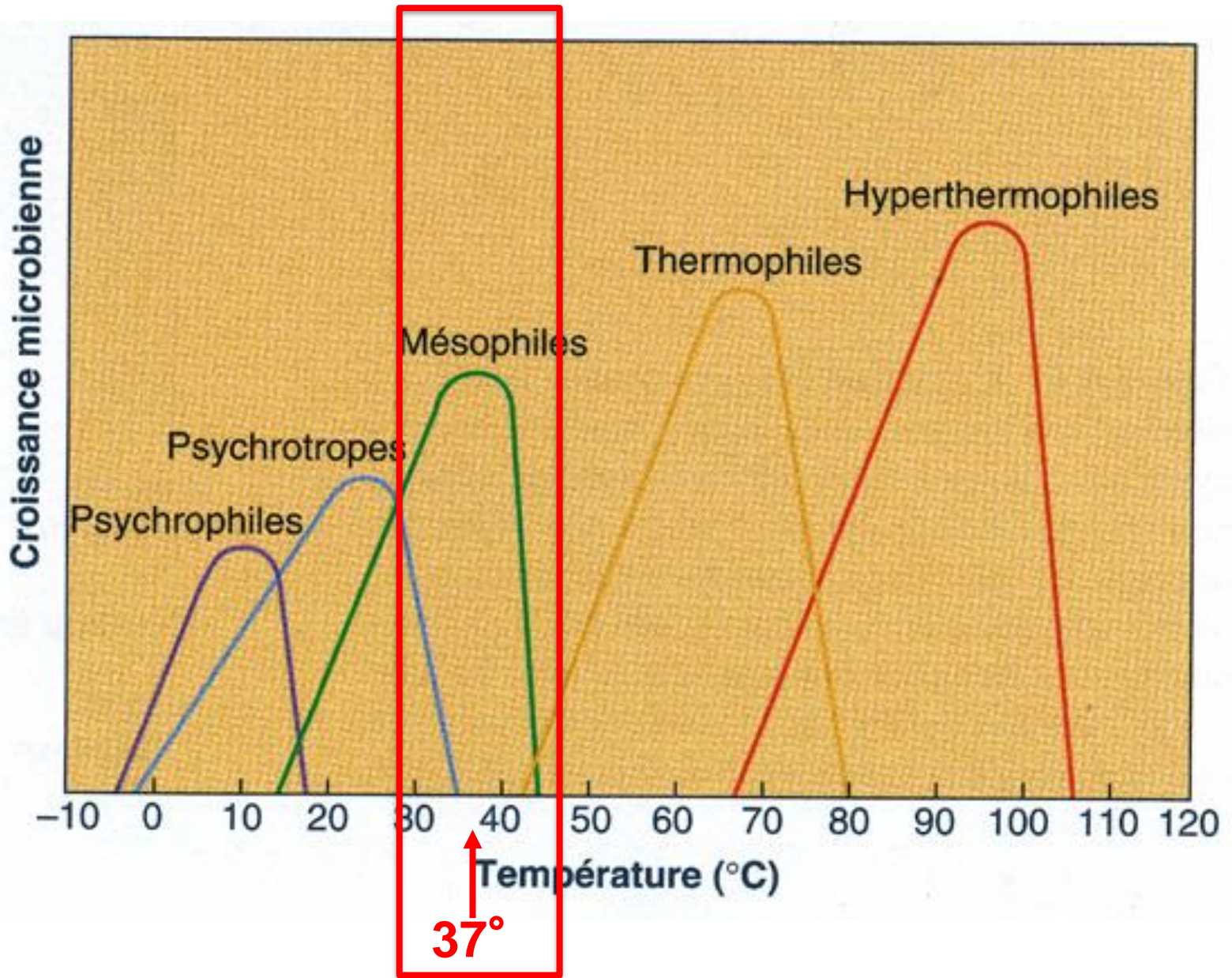
une colonie

Les conditions optimales de croissance varient en fonction des bactéries



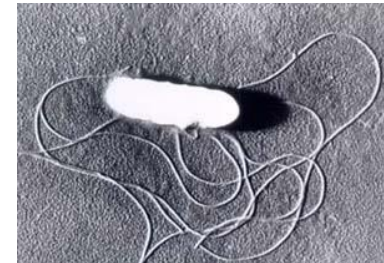
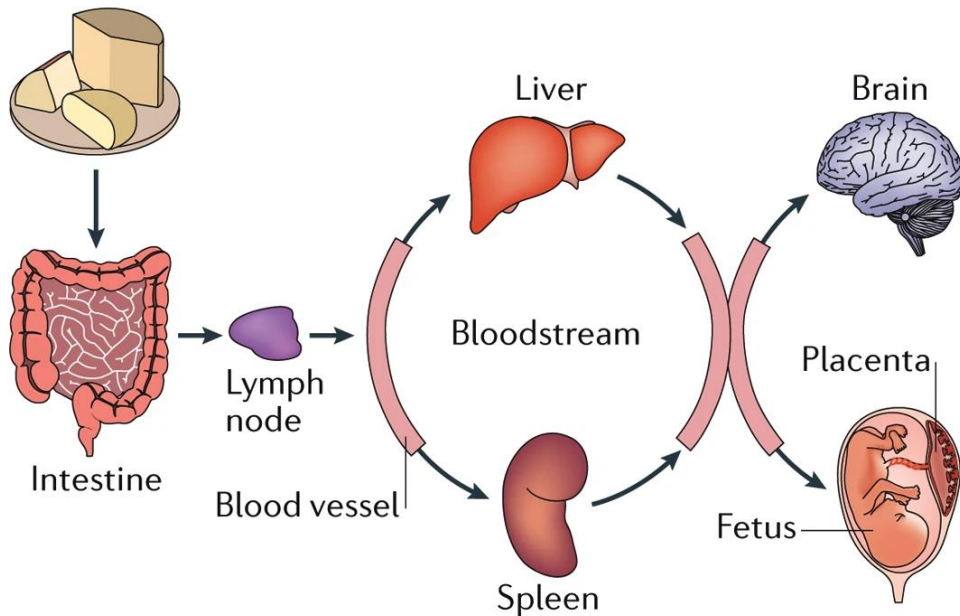
- La composition du milieu en sucres, sels, vitamines, acides aminés, et bases...
- La température
- Le pH
- Présence ou absence d'oxygène
- Niche, certaines bactéries sont des intracellulaires obligatoires, comme *Chlamydia trachomatis*

Exemple de la température



Certaines bactéries poussent aussi à basse température, ce sont des psychrophiles facultatives

Listeria monocytogenes-contaminated food



Nature Reviews Microbiology volume 16, pages 32–46 (2018)

Par exemple *Listeria monocytogenes*, une bactérie dangereuse pour les femmes enceintes et surtout leur bébé mais aussi les personnes immunosupprimées

2. Les bactéries influencent notre santé

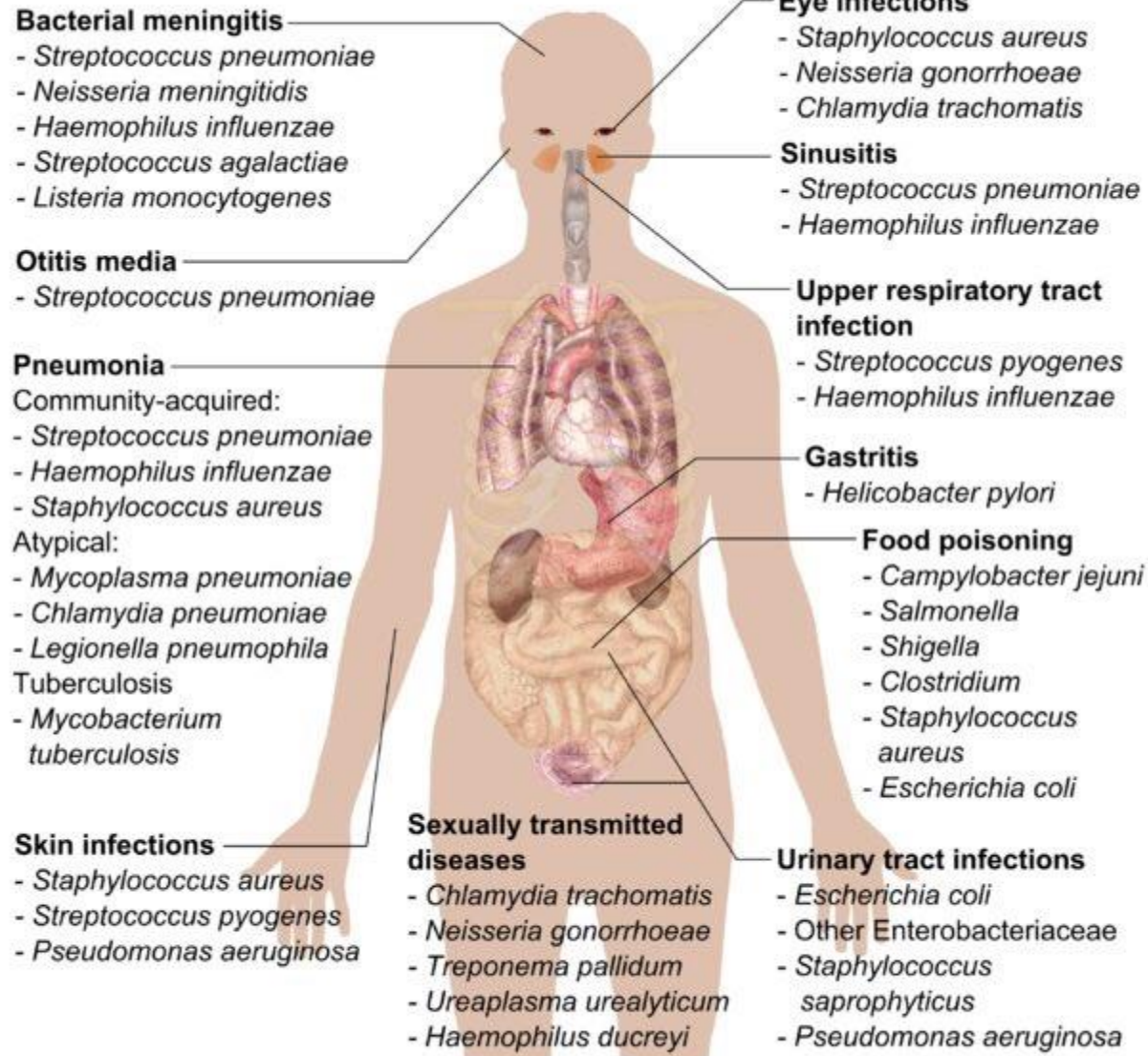
Le pouvoir pathogène des bactéries



Pour causer une maladie, les bactéries doivent :

- 1. Accéder à un hôte réceptif par une porte d'entrée** - importance du nombre de bactéries nécessaires à cette étape et de la porte d'entrée.
- 2. Adhérer aux cellules des tissus de l'hôte** – notion d'adhésines à la surface de la bactérie et de récepteurs.
- 3. Se multiplier et résister aux défenses l'hôte** – importance des structures à la surface de la bactérie, sécrétion d'enzymes, variation antigénique, détournement et manipulation des fonctions de l'hôte.
- 4. Endommager ses tissus** – lésions directes, lésions indirectes par des toxines, réactions d'hypersensibilité/dérèglements du système immunitaire.

Overview of Bacterial infections



"Overview of the main bacterial infections and the most notable species involved"
Illustration released to public domain by its author

Le microbiote



C'est l'ensemble des microorganismes vivant dans un environnement spécifique

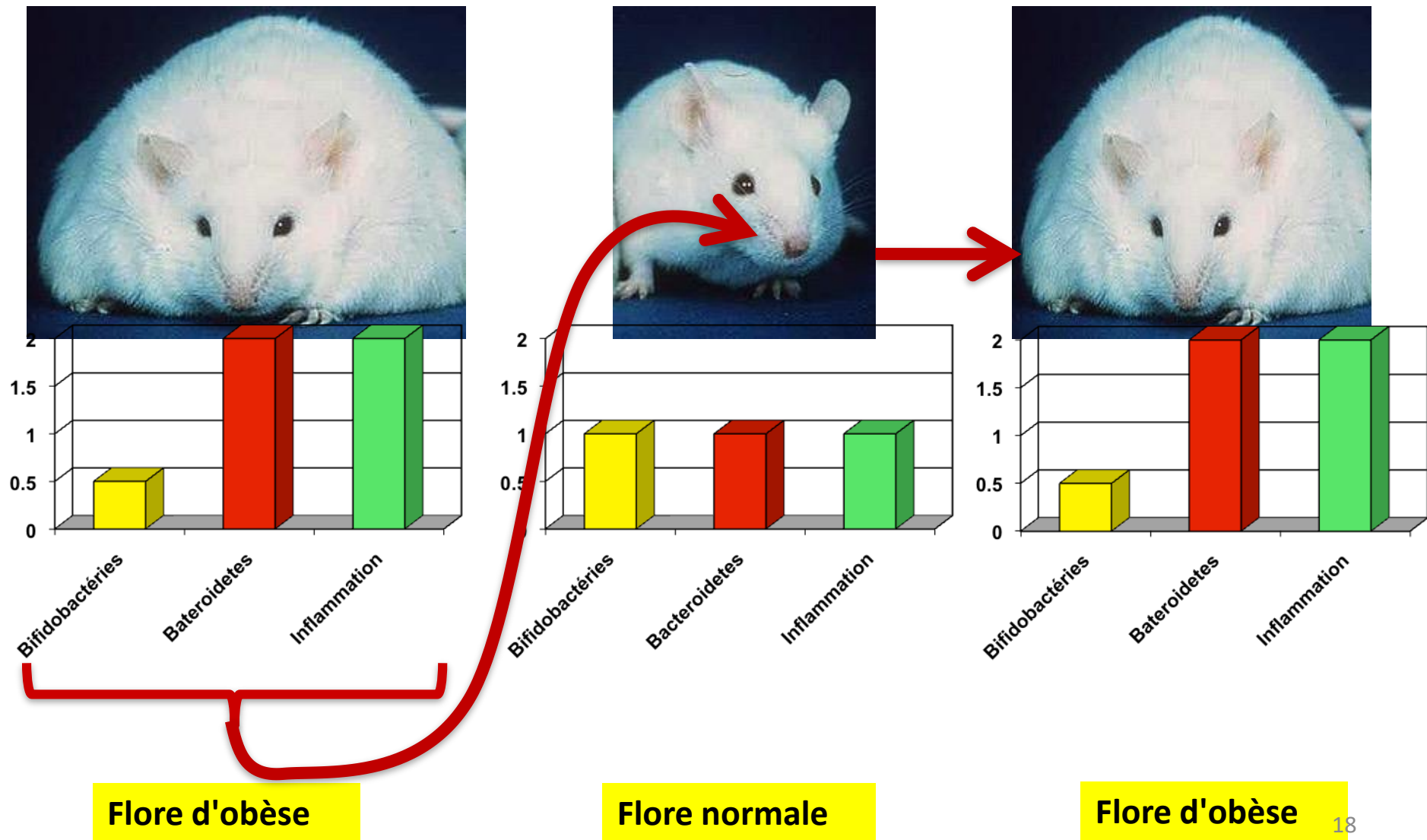
Le microbiote intestinal normal peut être inoffensif ou bénéfique :

- Empêche la prolifération d'organismes nuisibles
- Produit des substances utiles (vitamines)
- Participe au développement du système immunitaire
- Facilite la digestion (assimilation de nutriments)

Mais tout déséquilibre peut/pourrait entraîner des maladies :

- Avantage sélectif de pathogènes opportunistes résistants à des antibiotiques
- Obésité
- Diabète
- Cancers
- Maladies chroniques inflammatoires

Microbiote intestinal et obésité

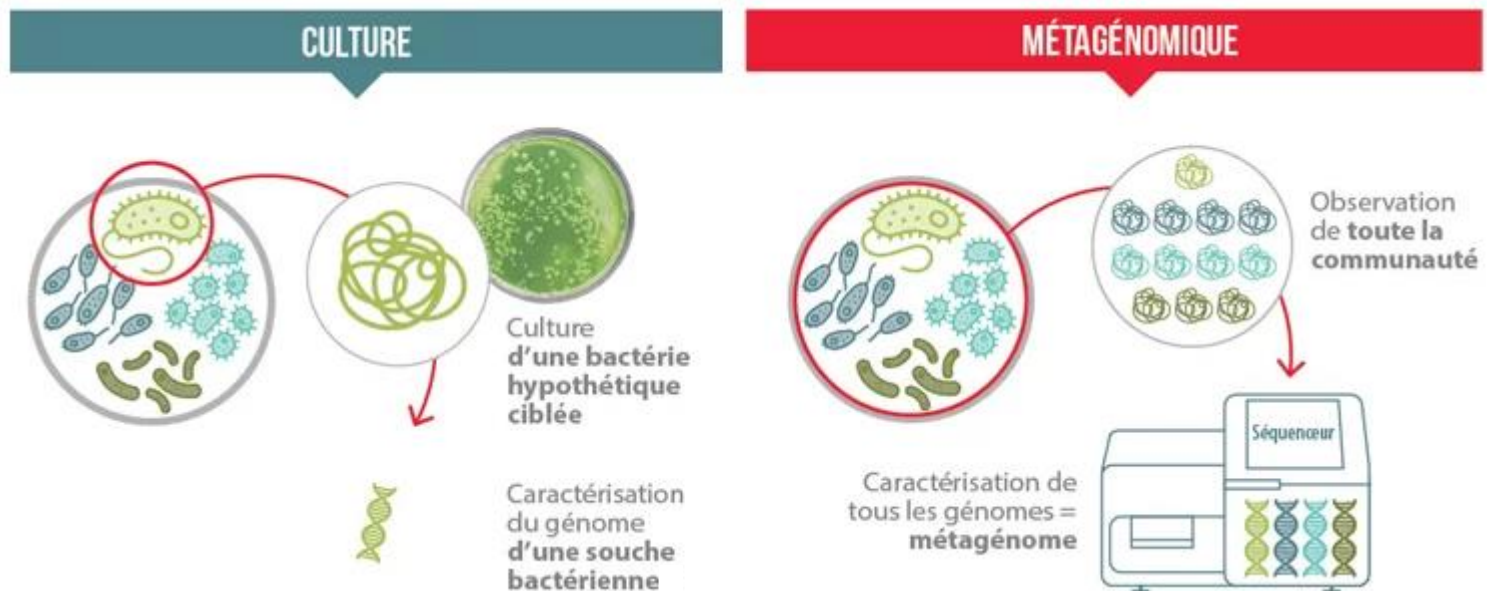


L'importance de la métagénomique pour la compréhension du microbiote

Une très grande majorité des bactéries (plus de 99%) est non cultivable.

Afin d'étudier une communauté bactérienne dans son ensemble, il est aujourd'hui possible de séquencer l'ADN de toutes les bactéries présentes dans un milieu donné

Cette approche, nommée «métagénomique», nous renseigne sur la diversité et l'abondance relative des microorganismes présents dans un environnement

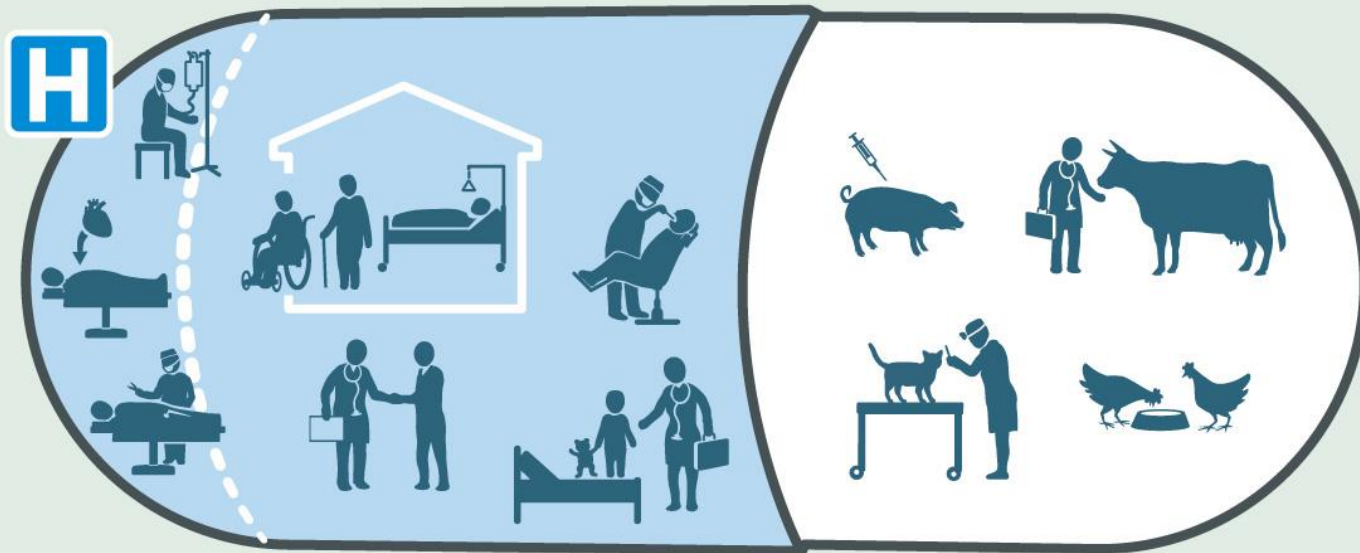


3. Les antibiotiques ciblent les bactéries

Les antibiotiques ont changé notre vie !!

Importance des antibiotiques en Suisse

Notion de santé planétaire
«One health»



Population size


11.4 Mio


8.5 Mio



>2 Mio


1.5 Mio


1.4 Mio

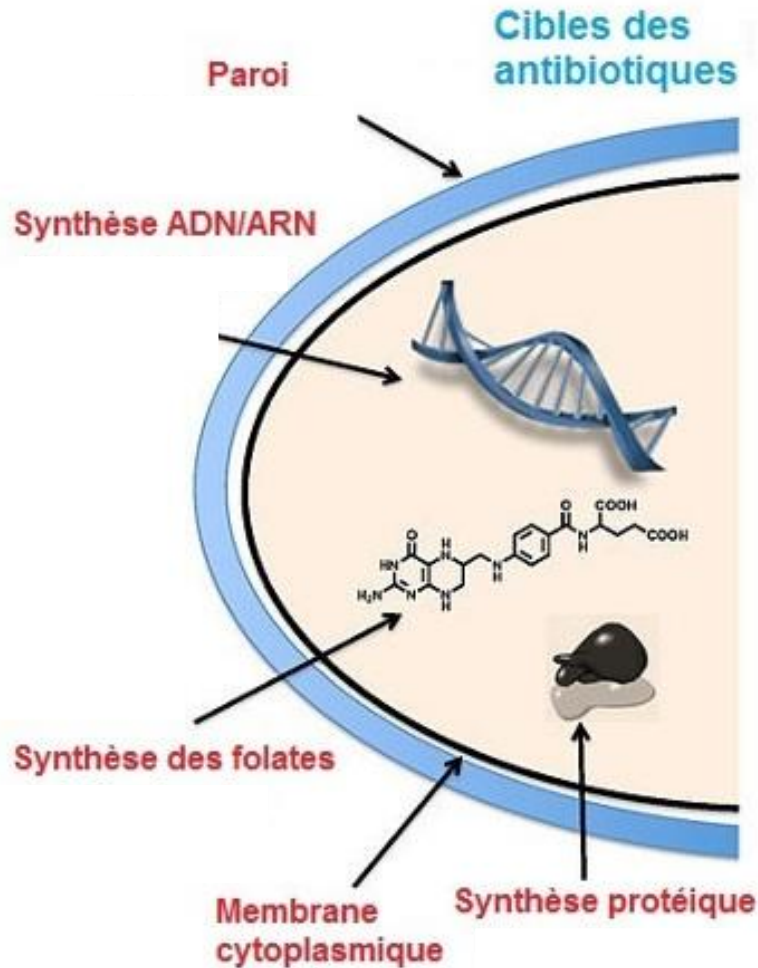

0.1 Mio

Communication in Science - 2019

 Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

 Antibiotics:
use wisely
take precisely.

Les cibles typiques des antibiotiques



La synthèse de la paroi

En inhibant la liaison entre « les briques »

La membrane plasmique

Formation de pores par exemple

La réplication et réparation d'ADN

Par inhibition des topoisomérases
(cours Pr Andrey)

La transcription

En inhibant la polymérase à ARN
(cours Pre Valentini)

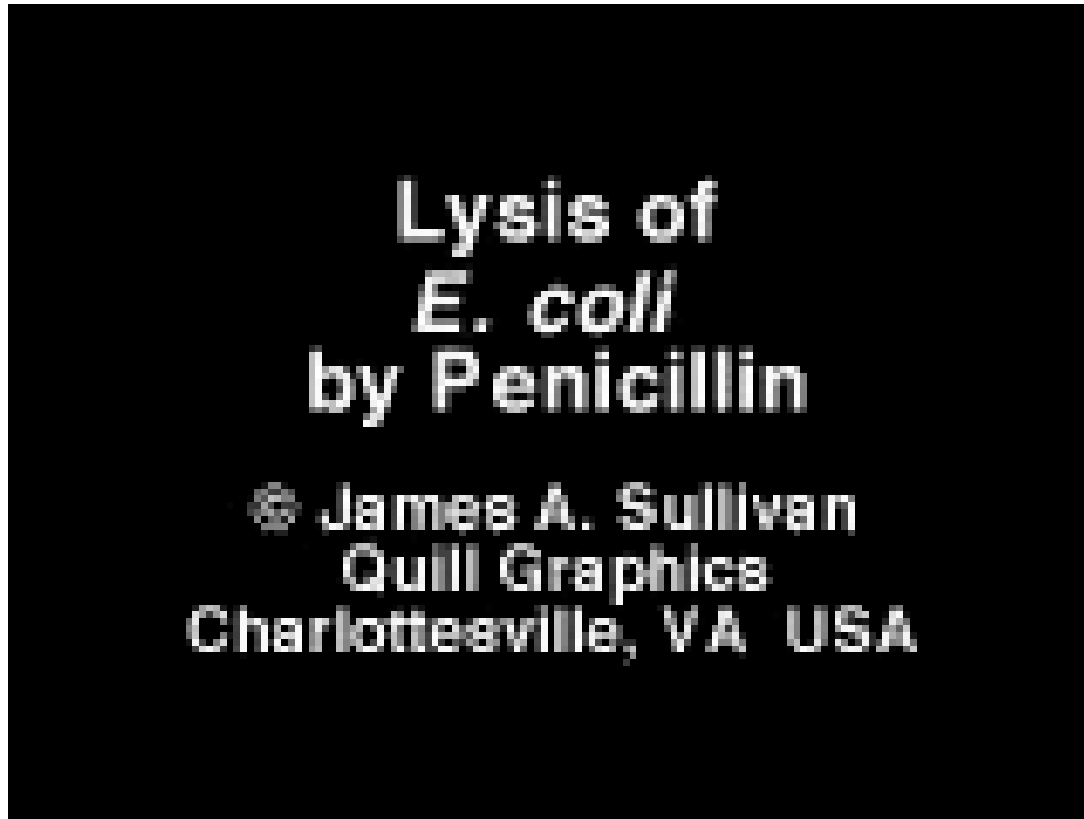
La traduction

Par inhibition des ribosomes
(cours Pr Hartley)

Le métabolisme de l'acide folique

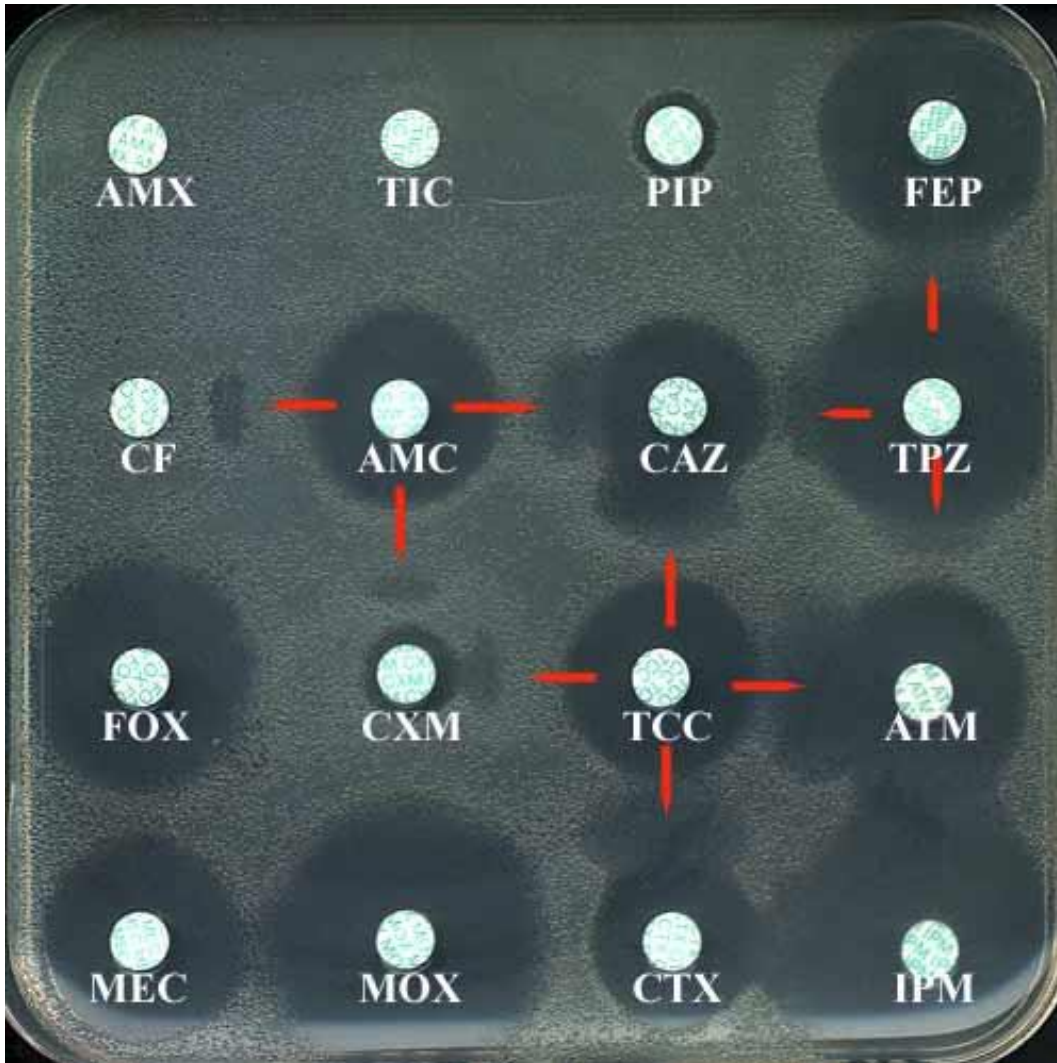
Certains antibiotiques bloquent la croissance (bactériostatiques)
d'autres tuent les bactéries (bactéricides)

Exemple de l'effet de la pénicilline sur *Escherichia coli*



La pénicilline empêche la formation du peptidoglycane

Détermination de sensibilités et résistances par antibiogramme



Le diamètre du halo autour de la pastille, qui contient l'antibiotique, montre la sensibilité de la souche à un antibiotique donné

4. La course contre les antibiotiques est gagnée par les bactéries



La « pandémie » silencieuse

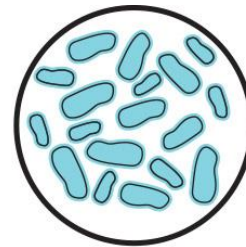
- Résistance aux antibiotiques en 2019
 - Associée à 4.95 millions de décès
 - Directement responsable de 1.27 millions de décès
- >10 millions décès/an en 2050



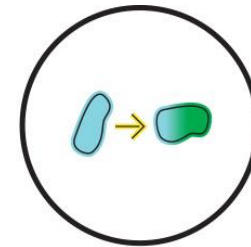
Notre corps **contient d'innombrables microbes**. Certains peuvent être résistants aux antibiotiques



Les antibiotiques **tuent les bactéries** qui causent les infections ainsi que les bonnes bactéries



Les **bactéries résistantes** aux antibiotiques peuvent ainsi **évoluer et prendre le contrôle**



Certaines bactéries peuvent **donner de la résistance** antibiotique à **d'autres bactéries**



Bactérie normale



Bactérie résistante



Bactérie morte

Comment les bactéries sont-elles ou deviennent-elles résistantes ?



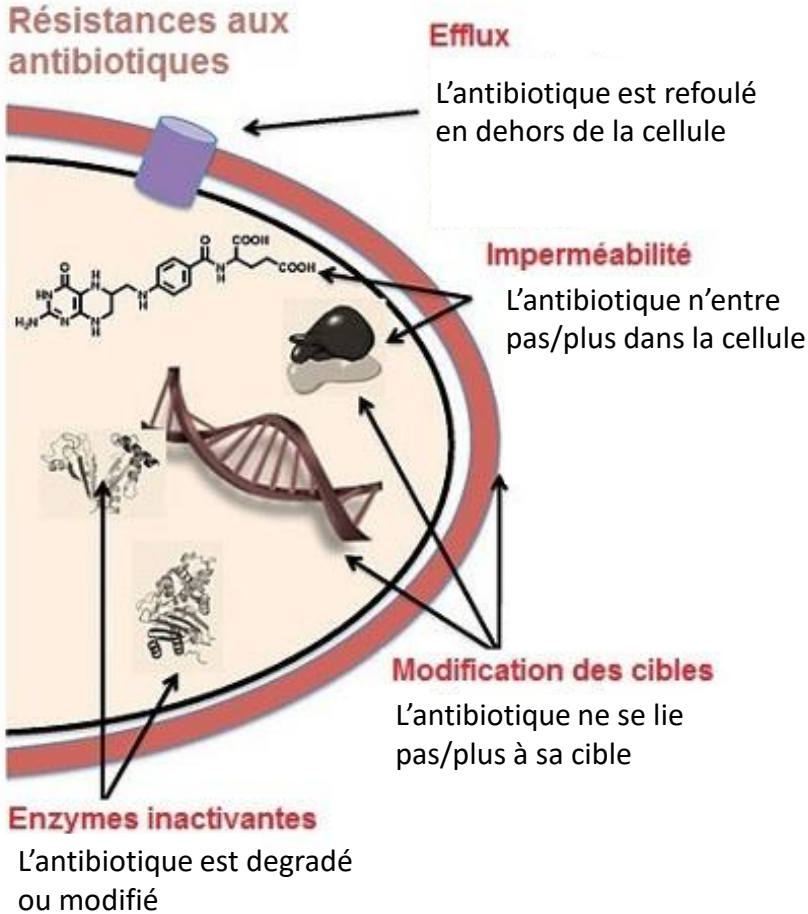
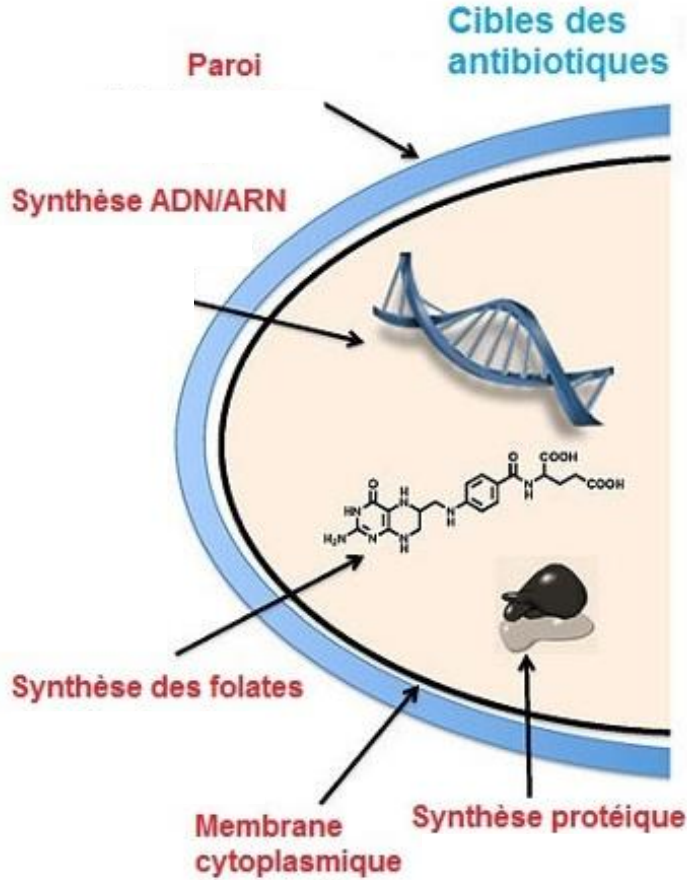
Résistance intrinsèque, toutes les bactéries de l'espèce sont résistantes :

- la cible sensible de l'antibiotique n'existe pas
- l'antibiotique n'atteint naturellement pas sa cible

Résistance acquise, une bactérie sensible devient résistante :

- par mutation : erreurs de l'ADN polymérase lors de la réplication du génome
- par transfert horizontal d'ADN : acquisition d'ADN codant pour un ou des gènes conférant une ou des résistances

Les principaux mécanismes de résistance intrinsèque ou acquise

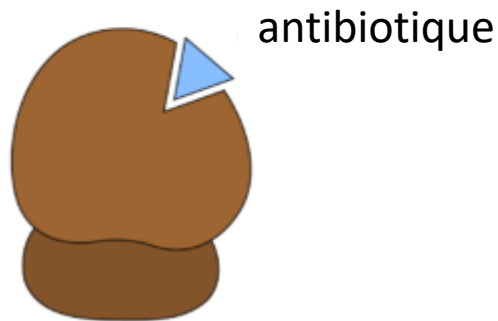


Modification de la cible de l'antibiotique



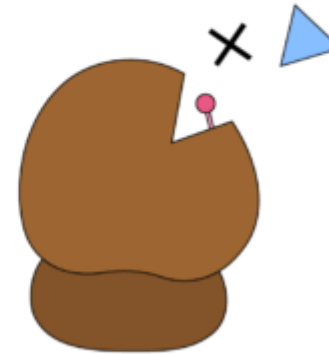
Des modifications de l'ARN 23S de la grande sous-unité ribosomale empêchent l'antibiotique de se fixer

Antibiotique fixé au ribosome
empêche la traduction



Ribosome
non-modifié

Antibiotique ne se fixe plus au
ribosome, la traduction à lieu



Ribosome modifié par
méthylation de l'ARN

Peut arriver par acquisition d'un gène codant une enzyme modifiant l'ARN

Inactivation de l'antibiotique

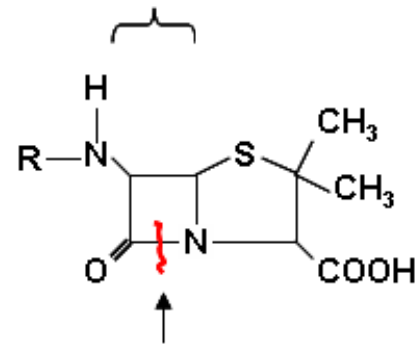


L'antibiotique est **modifié** ou **coupé** par une enzyme produite par la bactérie



Pénicillines

Noyau β -lactam



La β -lactamase coupe
l'antibiotique et l'inactive

On peut rajouter un inhibiteur de β -lactamase pour rendre la bactérie à nouveau sensible à l'antibiotique...

Diminution de la concentration à l'intérieur de la bactérie

Exemple de la membrane extérieure chez les Gram -

Une combinaison efficace de plusieurs phénomènes :

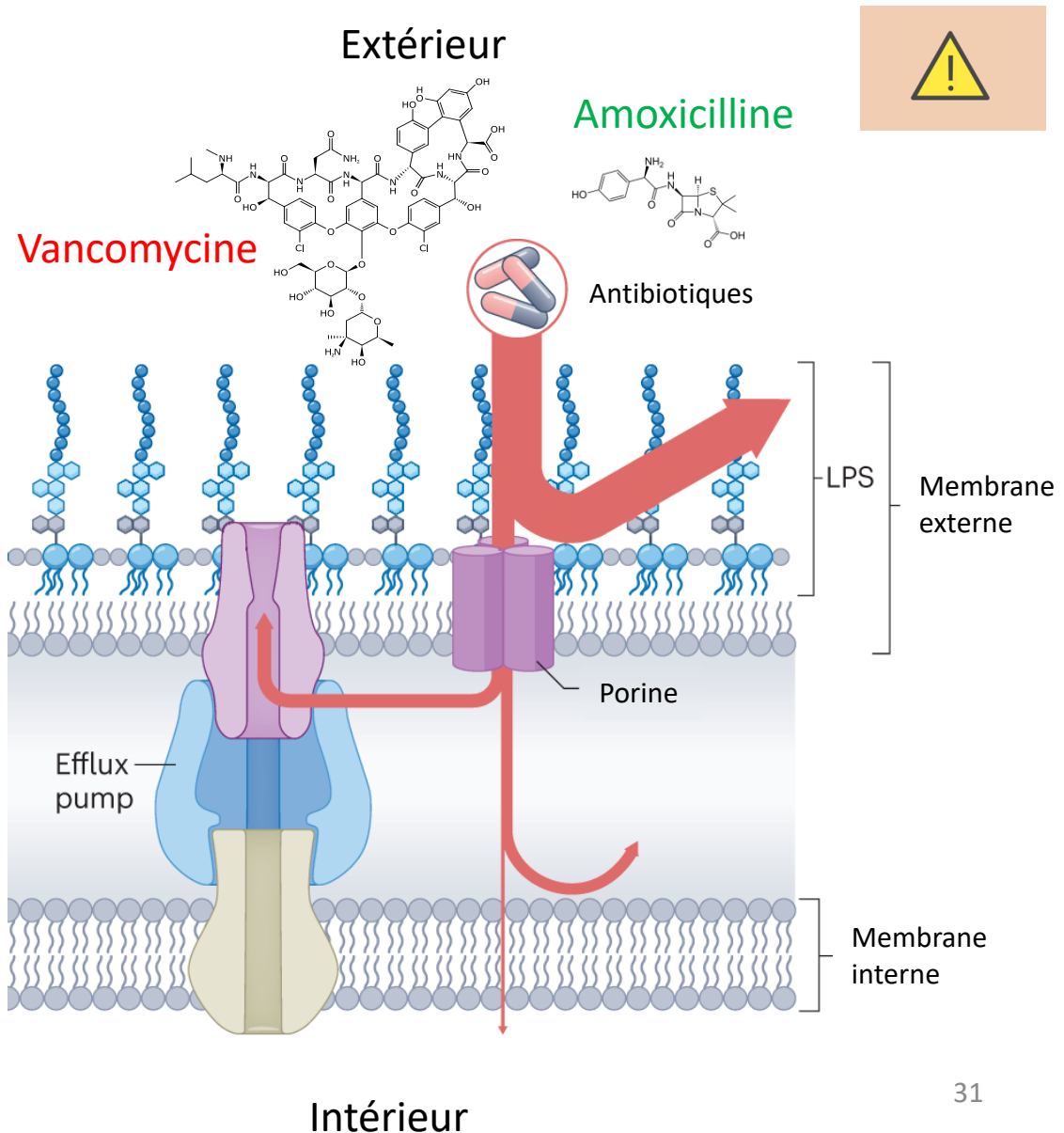
Imperméabilité naturelle de la membrane externe

+

Certaines pompes à efflux

+

Mutations des porines



Comment les bactéries sont-elles/deviennent-elles résistantes ?



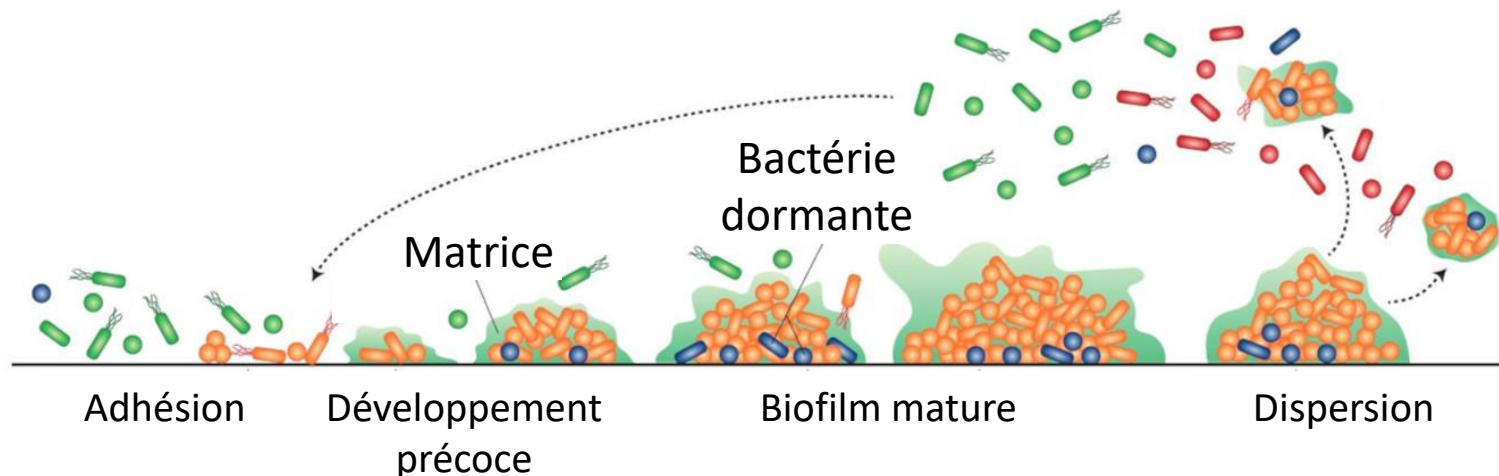
Résistance intrinsèque :

Résistance acquise :

Résistance phénotypique :

Pas de modification génétique, mais la cible n'est pas atteinte ou active dans certaines conditions

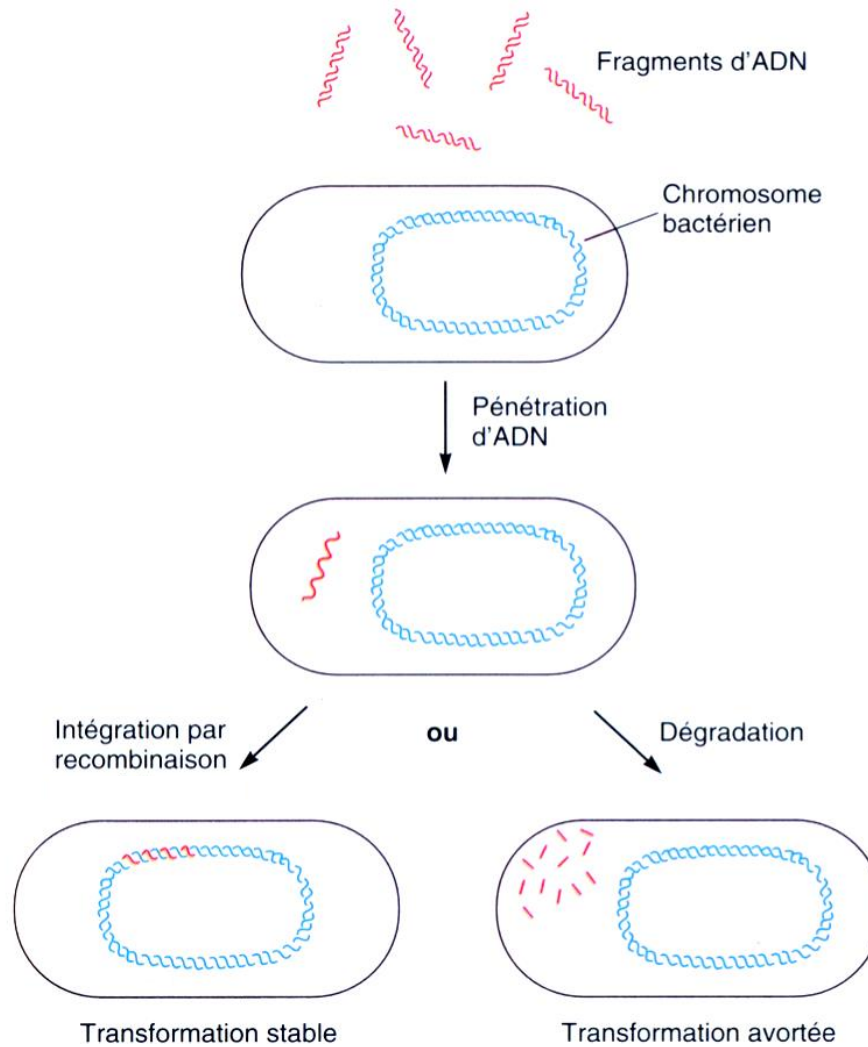
Exemple des biofilms : la matrice "protège" les bactéries et certaines bactéries du biofilm sont "dormantes"



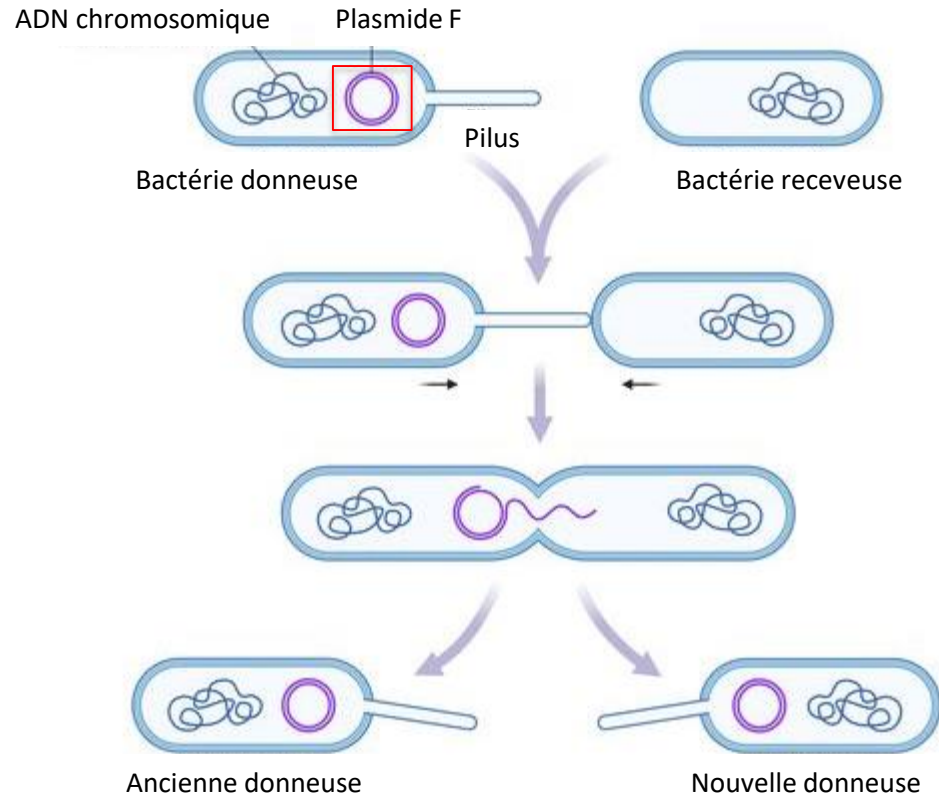
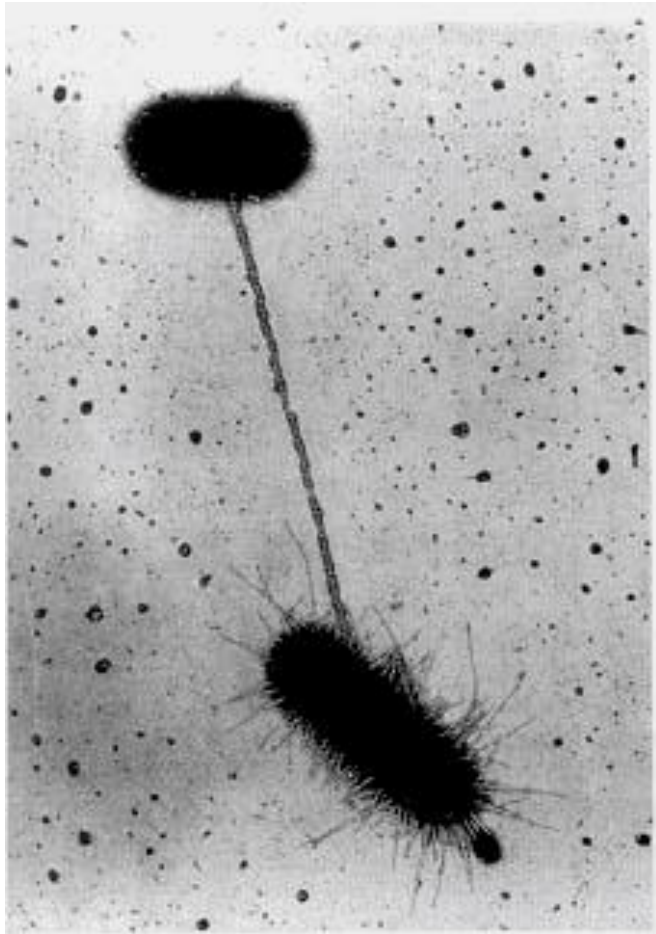
Transfert de matériel génétique

La transformation, la conjugaison et la transduction
ou «le transfert de super-pouvoirs»

La transformation, l'acquisition d'ADN de l'environnement

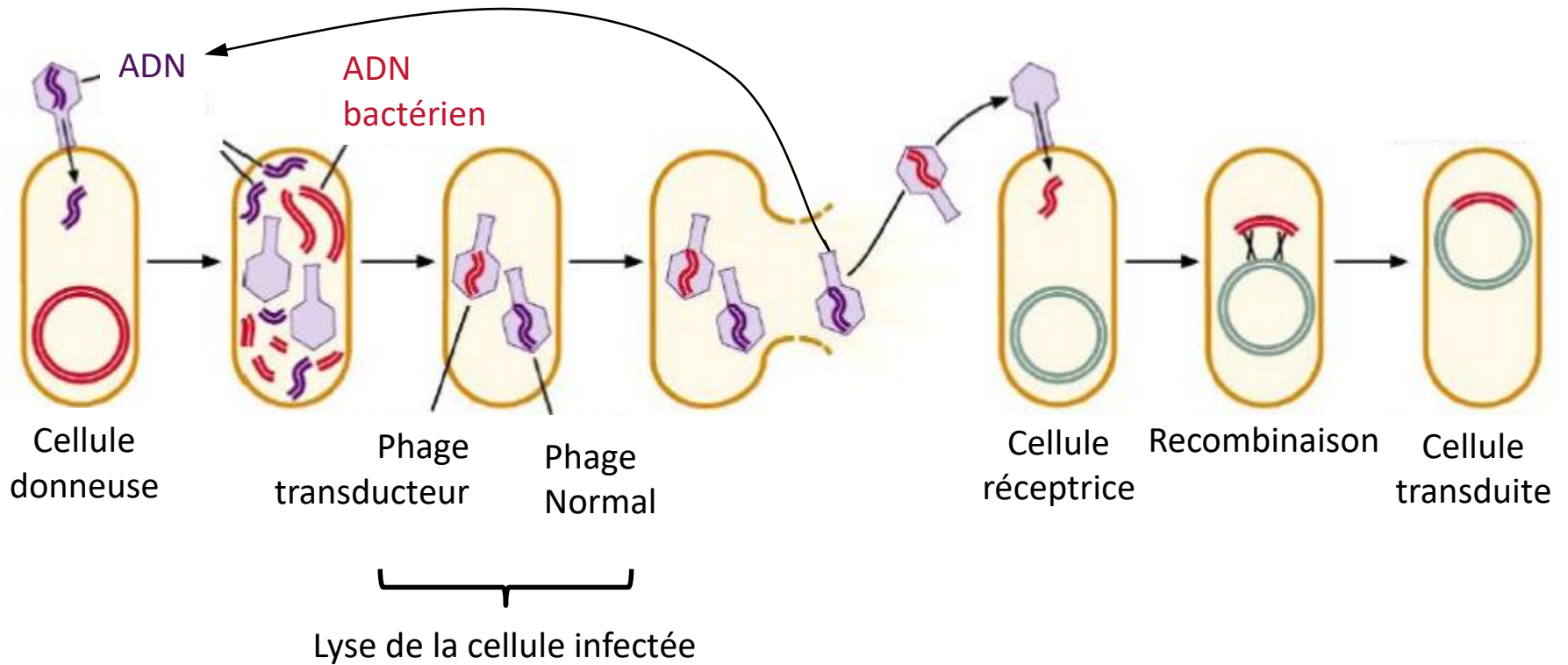


La conjugaison par des éléments génétique mobiles

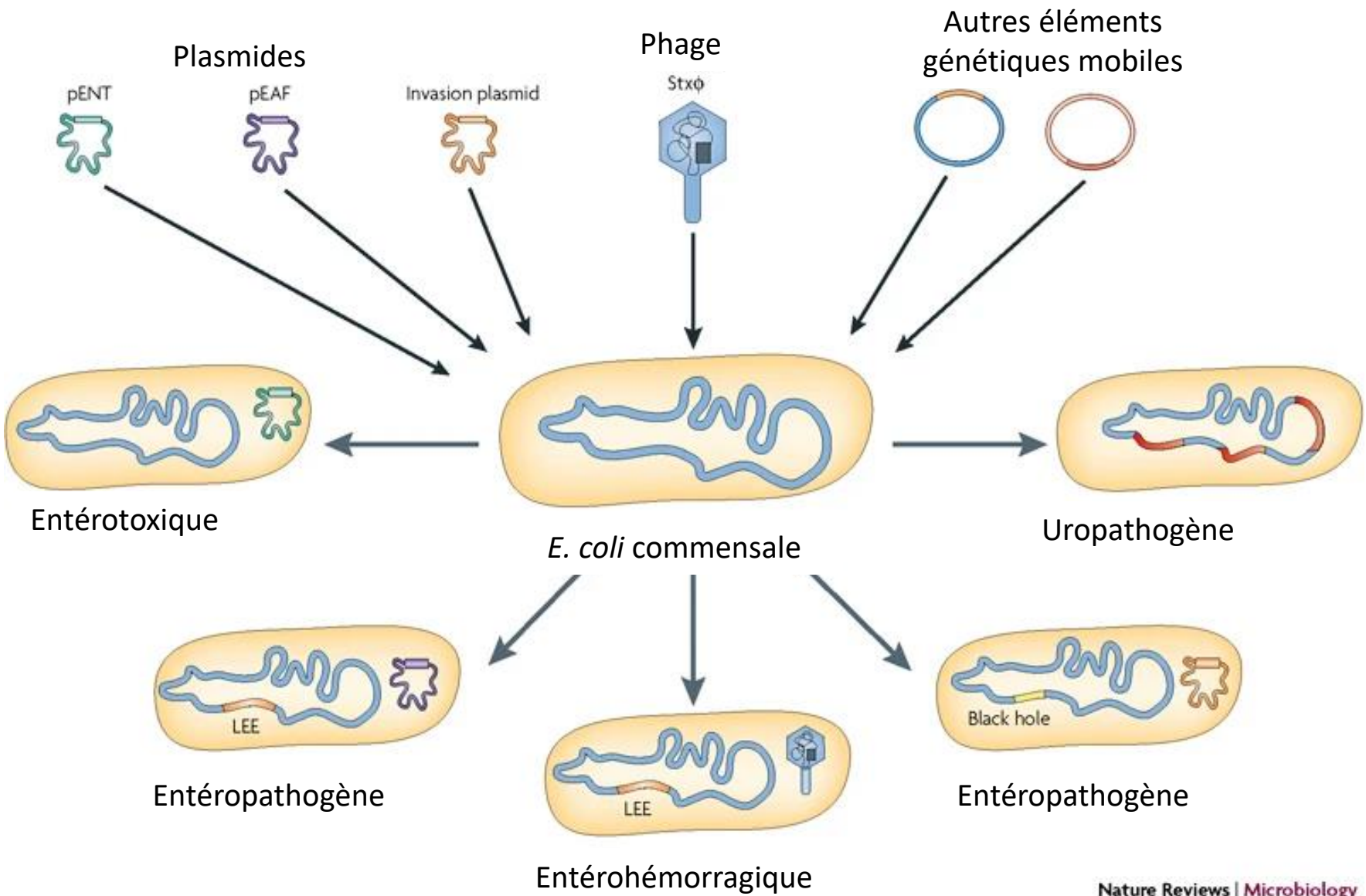


La bactérie a reçu un plasmide

La transduction par des phages, des virus infectant les bactéries



Acquisition de propriétés particulières, exemple d'*Escherichia coli*



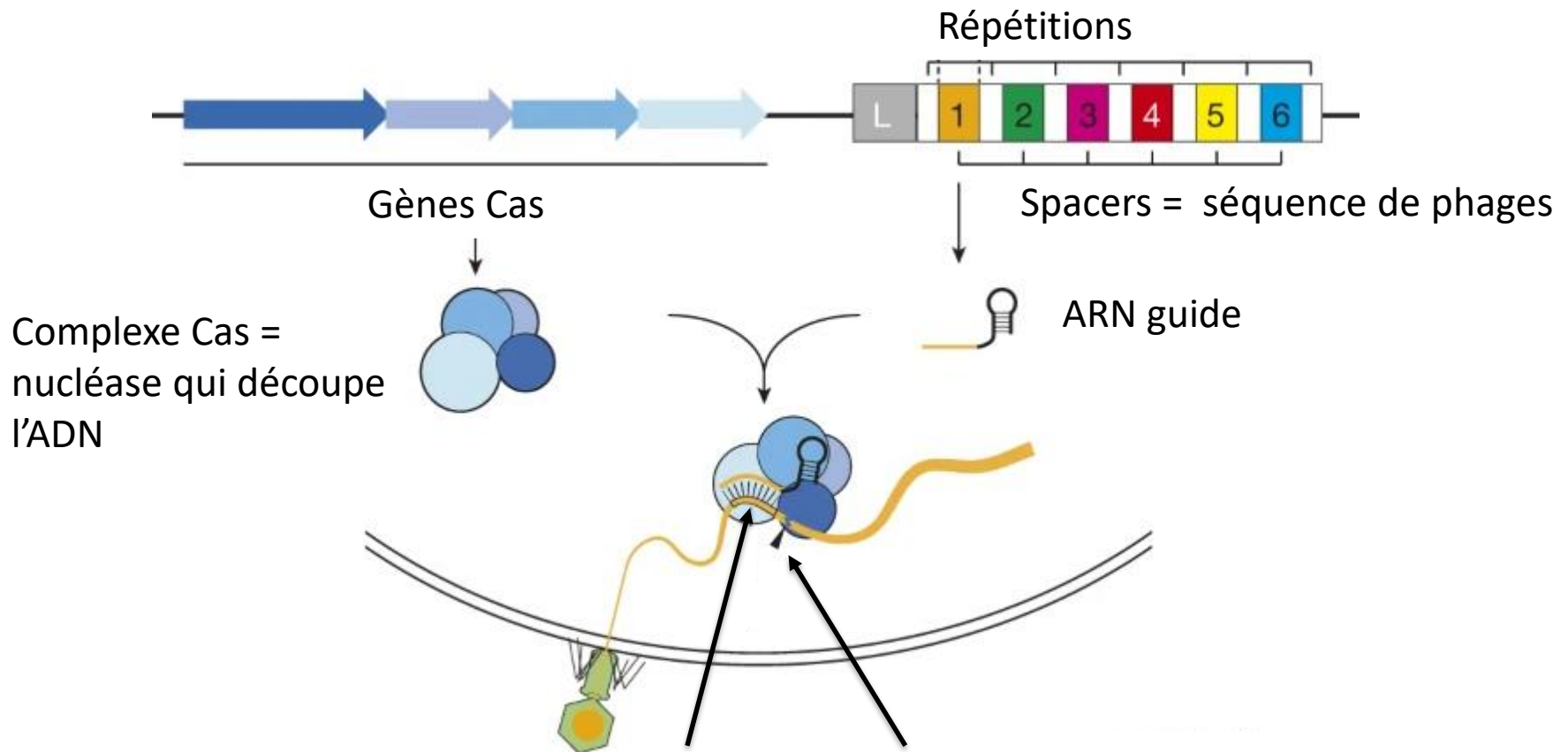
CRISPR/Cas9 - De l'immunité bactérienne à l'édition du génome humain

Et de l'importance du yaourt...

CRISPR-Cas9 un système de défense bactérien contre les éléments génétiques mobiles



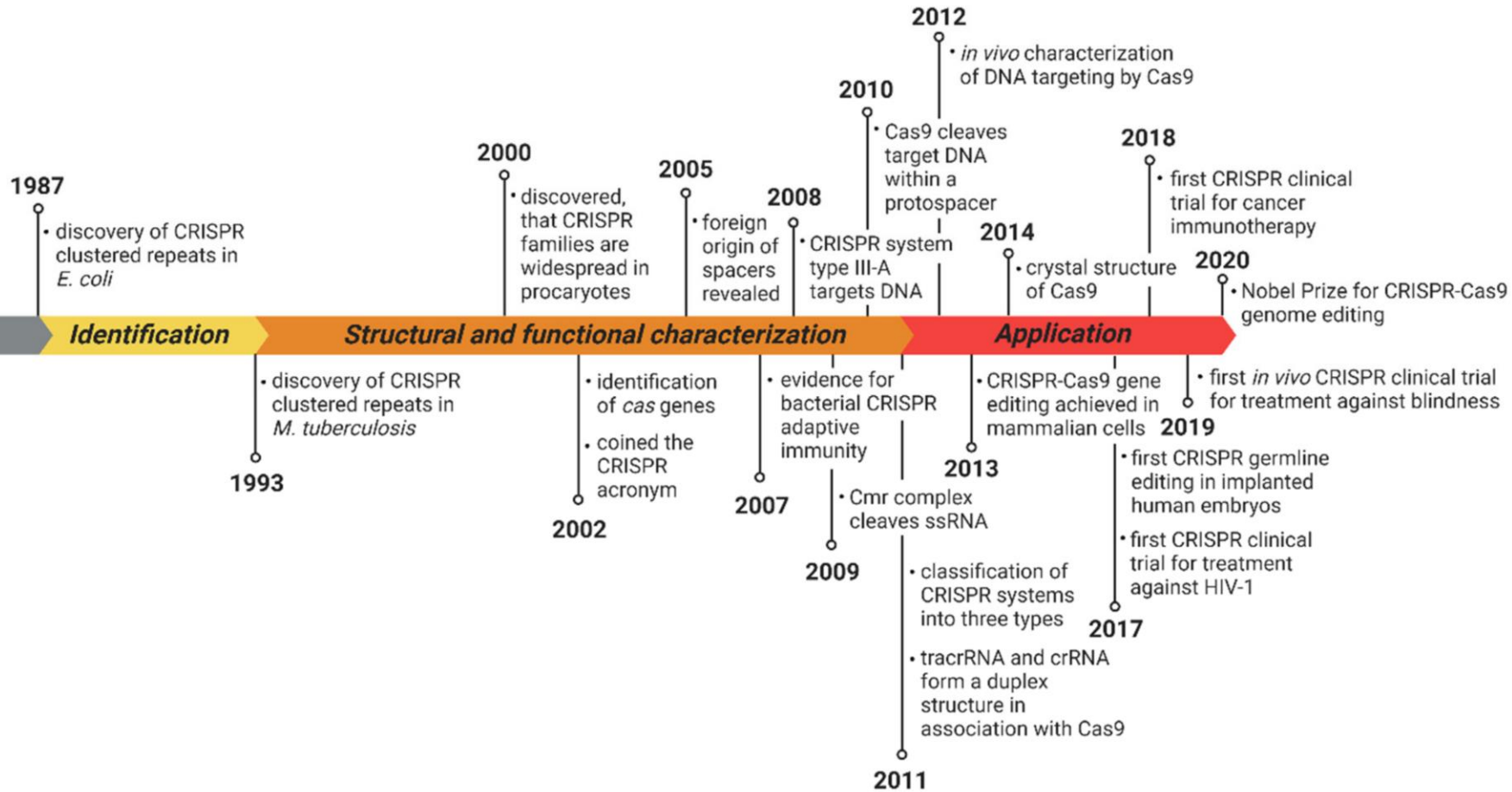
CRISPR = clustered regularly interspaced short palindromic repeats
Cas9 = nuclease = “ciseaux” à ADN



1- L'ARN guide permet la fixation de la nucléase à la séquence spécifique du phage

2- La nucléase découpe l'ADN du phage qui est inactivé

Des découvertes en recherche fondamentale à des applications médicales de pointe



<https://www.radiofrance.fr/franceculture/podcasts/la-science-cqfd/therapies-crispr-4996465>

Objectifs d'apprentissage

A la fin de ce cours, vous devrez comprendre :

- les caractéristiques générales des bactéries
- leur impact sur la santé
- les modes d'action généraux des antibiotiques
- les mécanismes de résistances aux antibiotiques
- Les mécanismes d'évolution des bactéries

Merci !



<https://pingo.coactum.de/989780>