université de BORDEAUX

UER Bactériologie

Adaptation bactérienne

Brandon ROBIN, MCU

brandon.robin@u-bordeaux.fr

Plan

I. **Introduction**

II. Systèmes à deux composants

III. Modifications post-traductionnelles

IV. Sécrétion de protéines

Introduction : Adaptation bactérienne

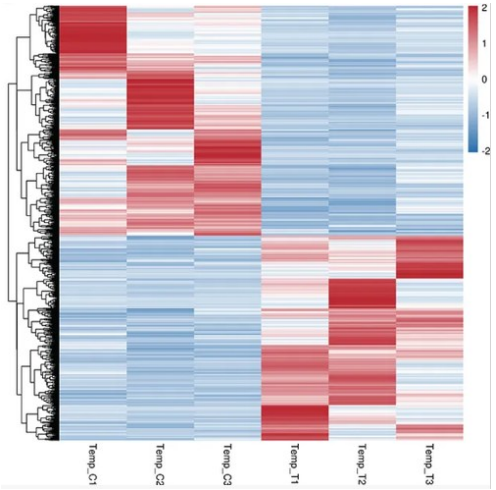
L’adaptation est centrale dans la virulence

Pathogénicité bactérienne → **réponse adaptative dynamique** ≠ état statique constitutif

Virulence → capacité d'**adapter efficacement son métabolisme** et ses fonctions aux différentes niches rencontrées

→ **Plasticité phénotypique :** permet à un pathogène de posséder des **réseaux de gènes distincts** selon qu'il se trouve dans un milieu riche ou dans un environnement mimant l'infection

→ Pilotée par des **réseaux de régulation complexes**



Introduction : Adaptation bactérienne

L'adaptation est centrale dans la virulence

La **production de facteurs de virulence** est une activité **extrêmement coûteuse** sur le plan métabolique

→ Aucun de ces systèmes n'est actif de manière **constitutive** (**= délétère**)
→ L'**efficacité** de la stratégie doit être **garantie**
→ La **régulation** (souvent par Quorum Sensing ou stress) garantit que ces "produits extracellulaires coûteux" ne soient sécrétés que lorsque la densité bactérienne est suffisante

*Par exemple, la **synthèse** et le **fonctionnement** des **systèmes de sécrétion** (T1SS à T11SS) **consomment une énergie considérable** sous forme d'ATP ou de force proton-motrice*

Le transport d'une seule protéine par le système Tat peut coûter l'équivalent de 10^4 molécules d'ATP

→ **Exporter** et **injecter = couteux** → **quand le faire ?**

Introduction : Adaptation bactérienne

L'adaptation est centrale dans la virulence

Le cycle infectieux n'est **pas uniforme** → multitude de **micro-environnements** différents

- Perçus comme des **stimuli physiques et/ou chimiques = signaux**
  - **Température, pH**, pression d'**oxygène** et **osmolarité**
  - **Concentrations en ions** Mg^{2+}, Ca^{2+} ou Fe^{3+}
  - **Contact direct** avec les cellules de l'hôte ou la détection de molécules du système immunitaire

  → la bactérie a besoin de **capteurs → répondre à ces stimuli**

→ Les bactéries utilisent principalement des **systèmes à deux composants (TCS)**



Plan

I. Introduction

II. Systèmes à deux composants

III. Modifications post-traductionnelles

IV. Sécrétion de protéines

Systèmes à deux composants

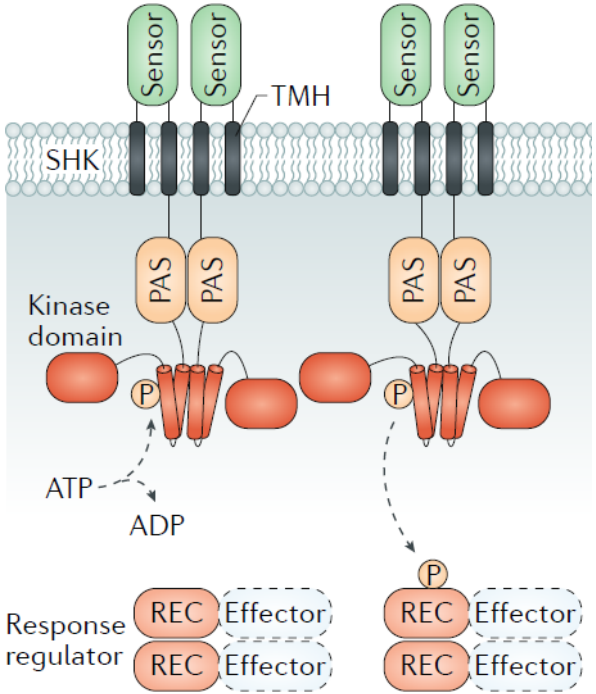
TCS → constituent le **système dominant de transduction du signal** chez les procaryotes

- **Architecture canonique**

→ **récepteur histidine kinase (SHK)** transmembranaire

→ **régulateur de réponse (RR)** cytoplasmique dédié

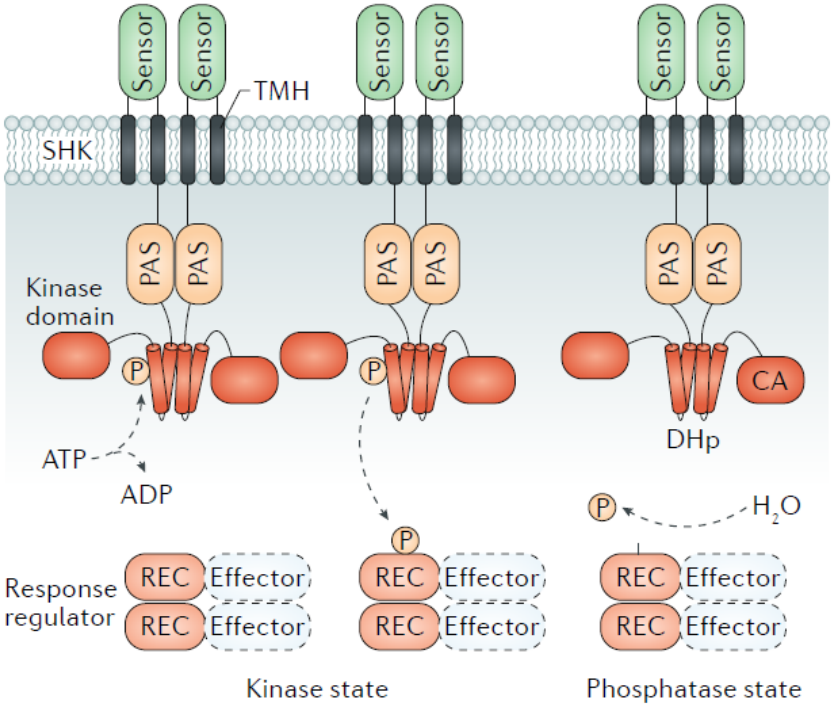
- **Les RR** = un **domaine récepteur (REC)** pouvant être phosphorylé + un **domaine effecteur** (facteurs de transcription se liant à l'ADN)



Systèmes à deux composants

TCS → constituent le **système dominant de transduction du signal** chez les procaryotes

- **Les SHK = enzymes bifonctionnelles** (kinase/phosphatase en fonction du signal)
- **Kinase : Autophosphorylation** d'un résidu His conservé → transfère du groupe phosphoryle (P) à un résidu Asp conservé
- **Phosphatase : déphosphorylation** du domaine REC~P du RR



Systèmes à deux composants

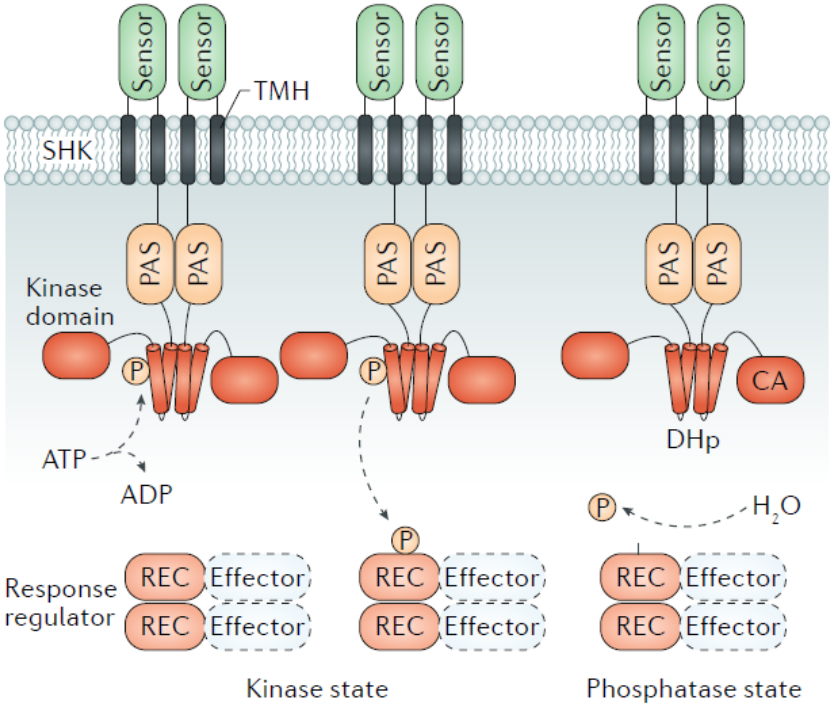
TCS → constituent le **système dominant de transduction du signal** chez les procaryotes

- **Les SHK détectent un signal**

→ Changement de conformation → autophosphorylation

- **P sur REC du RR→ Activation**

→ Dimérisation ou stabilisation
→ Changement de conformation
→ Augmentation de son affinité pour l'ADN
→ Activation/répression de la transcription des gènes cibles

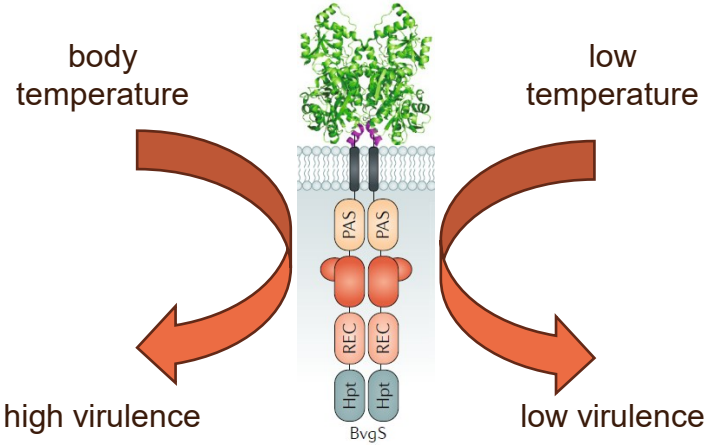


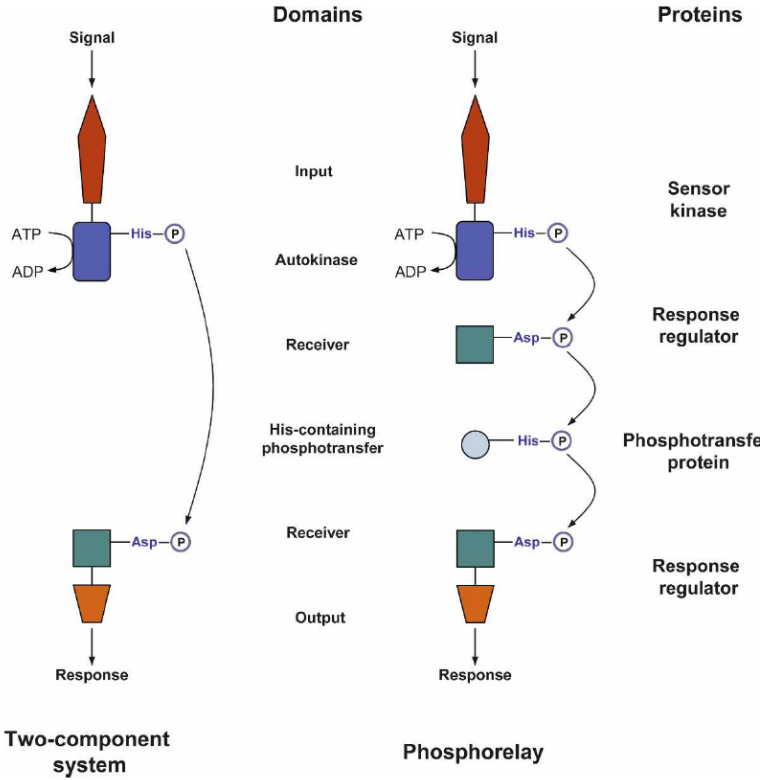
Systèmes à deux composants

Complexité et intégration :

- **Phosphorelais :** systèmes plus complexes impliquent plusieurs étapes de transfert (His-Asp-His-Asp) → cascade de phosphorylation → régulation plus fine

Ex : système BvgAS chez Bordetella pertussis





Plan

I. Introduction

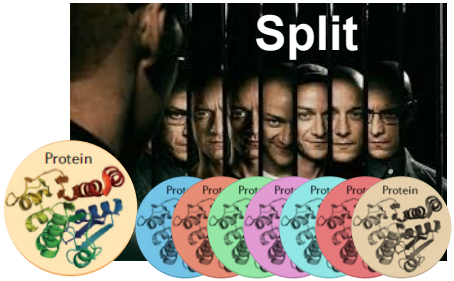
II. Systèmes à deux composants

III. Modifications post-traductionnelles

IV. Sécrétion de protéines

V. Acquisition du Fer

Modifications post-traductionnelles



Interrupteur moléculaire

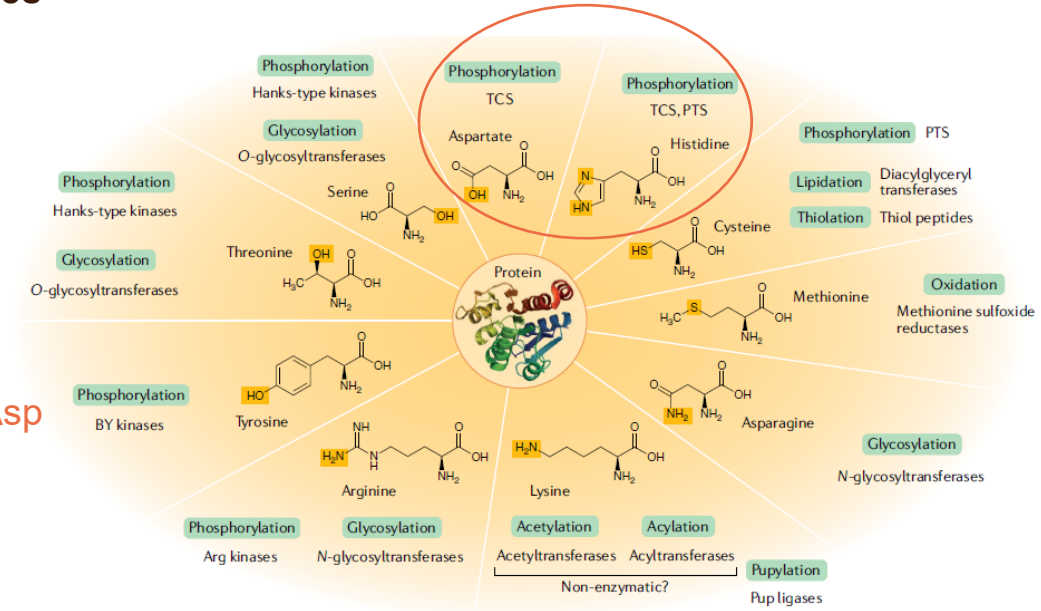
→ **modulent instantanément** l'activité enzymatique / localisation / stabilité / interactions et donc **la fonction des protéines**

→ **sans néosynthèse protéique**

- **Grandes diversité des PTM bactériennes**

Au-delà de la phosphorylation His-Asp des TCS (instable)

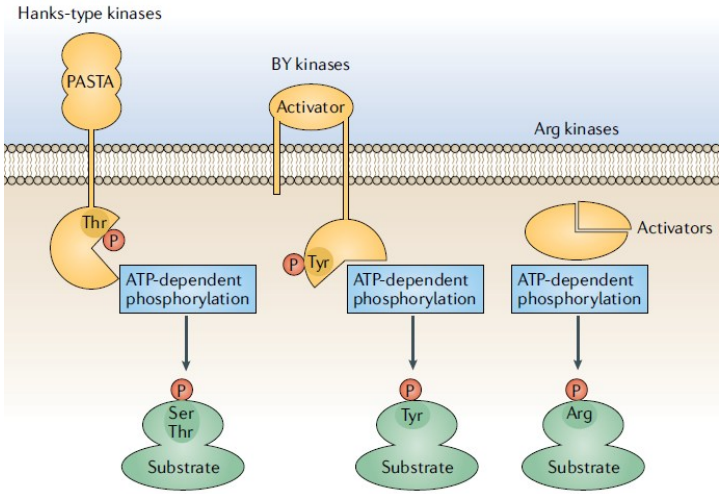
→ **vaste gamme de modifications**



Modifications post-traductionnelles

Interrupteur moléculaire

- **Phosphorylation Ser/Thr et Tyr :** catalysée par des kinases de type **Hanks** et **BY** respectivement
  - ➢ Multiple substrats protéiques
  - ➢ Régule le métabolisme, la division cellulaire et la virulence
- **Phosphorylation Arg** (instable)
  - ➢ Principal régulateur de la germination des spores
- Retiré par des **phosphatases**



Modifications post-traductionnelles

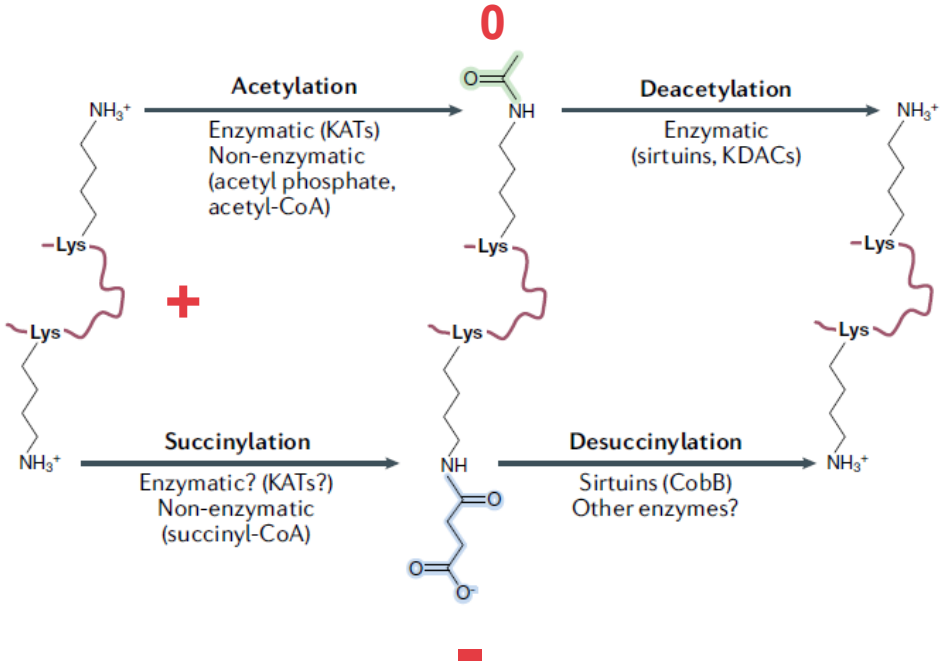
Interrupteur moléculaire

- **Acétylation et succinylation des lysines (Lys) :** ubiquitaire

- **Ac ajoutée et retirée** par voie enzymatique par les **lysine acétyltransférases** et les **désacétylases**

- Ou de manière **non-enzymatique** avec l'**acétyl-CoA** et l'**acétylphosphate** ou le **succinyl-CoA** comme donneurs respectifs

- Affectent la **charge** et la **structure des protéines** → interactions et localisation modifiées



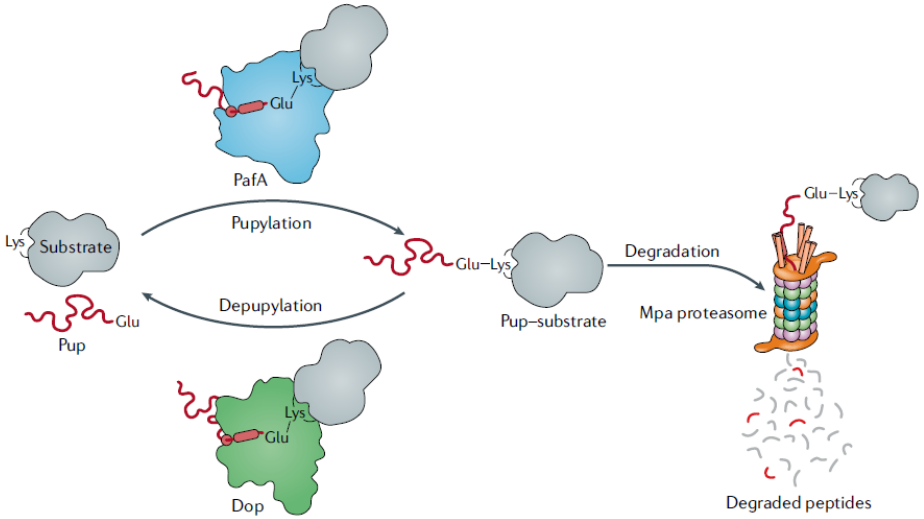
Modifications post-traductionnelles

Interrupteur moléculaire

- **Pupylation (Lys) :** analogue à l'ubiquitine chez les eucaryotes

➢ **Ajout** d'une protéine **Pup** (60-70 aa) par la **ligase PafA** et **retiré** par la **dépupylase Dop**

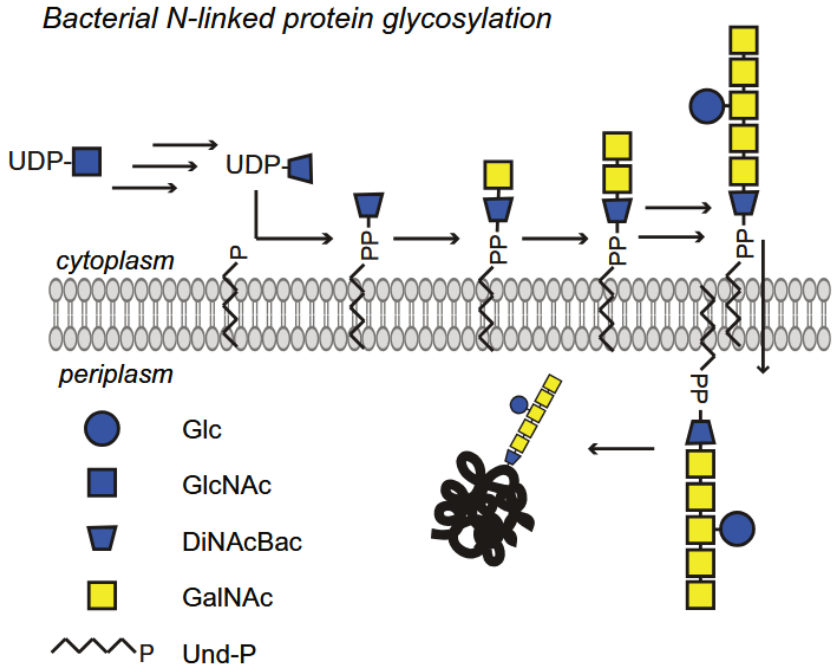
➢ **Dégradation des protéines** via le protéasome (contrôle qualité et recyclage nutritionnel sous stress)



Modifications post-traductionnelles

Interrupteur moléculaire

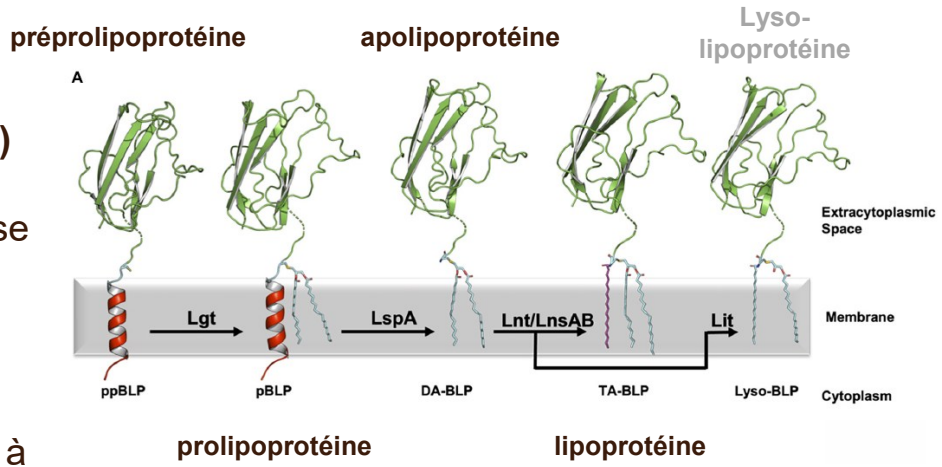
- **N-Glycosylation des asparagine (Asn) et arginine (Arg)**
- **O-Glycosylation des sérines (Ser) et Thréonine (Thr) et tyrosine (Tyr)**
- **S-Glycosylation des cystéines (Cys)**
- **Médiées par des enzymes spécifiques** (glycosyltransférases et glycosidases)
  → Machinerie complexe
- **Ubiquitaires :** protéines de surface (adhésines, flagellines) et les toxines sécrétées → Virulence



Modifications post-traductionnelles

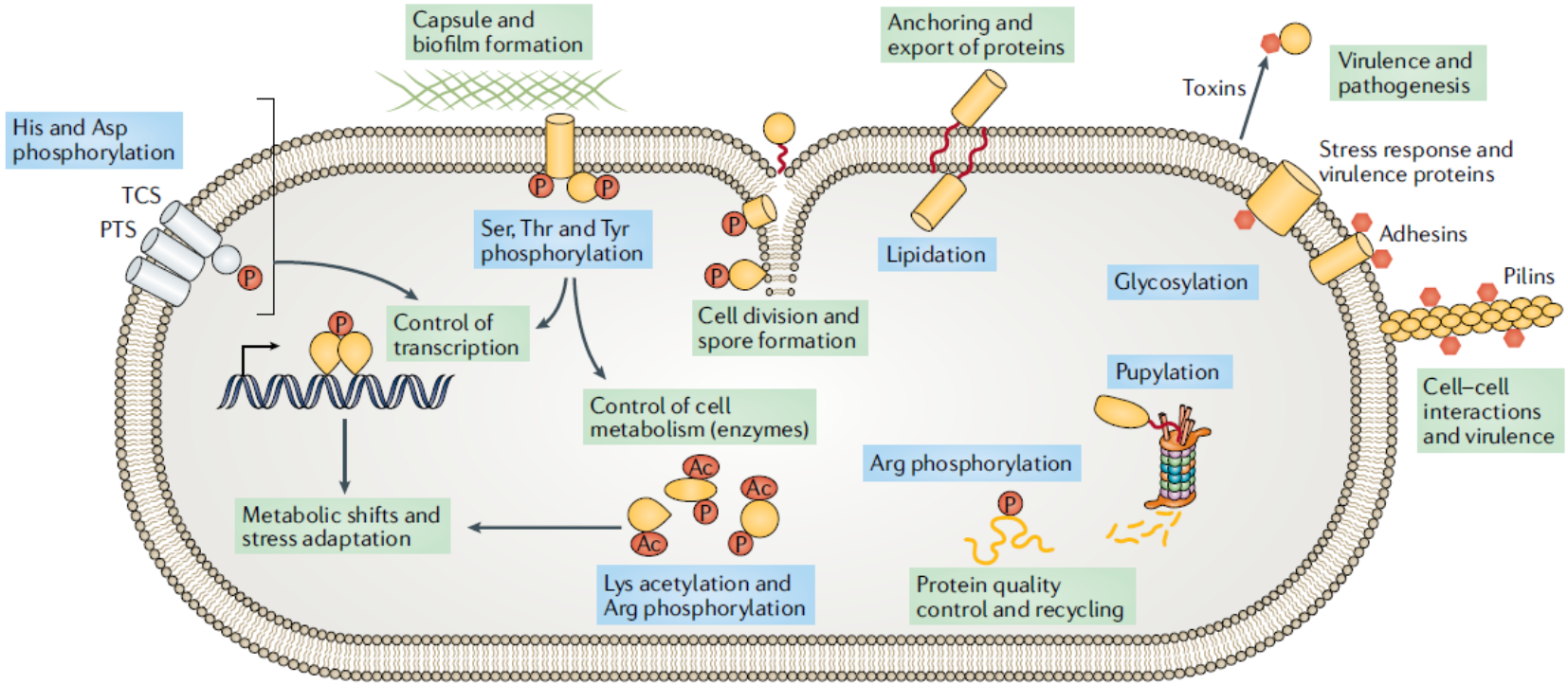
Interrupteur moléculaire

- **Lipidation : fixation de chaînes lipidiques à un résidu cystéine (Cys)**
- **Enzymatique** (diacylglycéryltransférase Lgt, signal peptidase LspA et N-acyltransférase Lnt)
- Active les toxines bactériennes sécrétées et contribue à l'**adhésion** et à l'**invasion** des cellules hôtes ainsi qu'à la **protection** contre le système immunitaire de l'hôte → Virulence



Modifications post-traductionnelles

Interrupteur moléculaire



Modifications post-traductionnelles

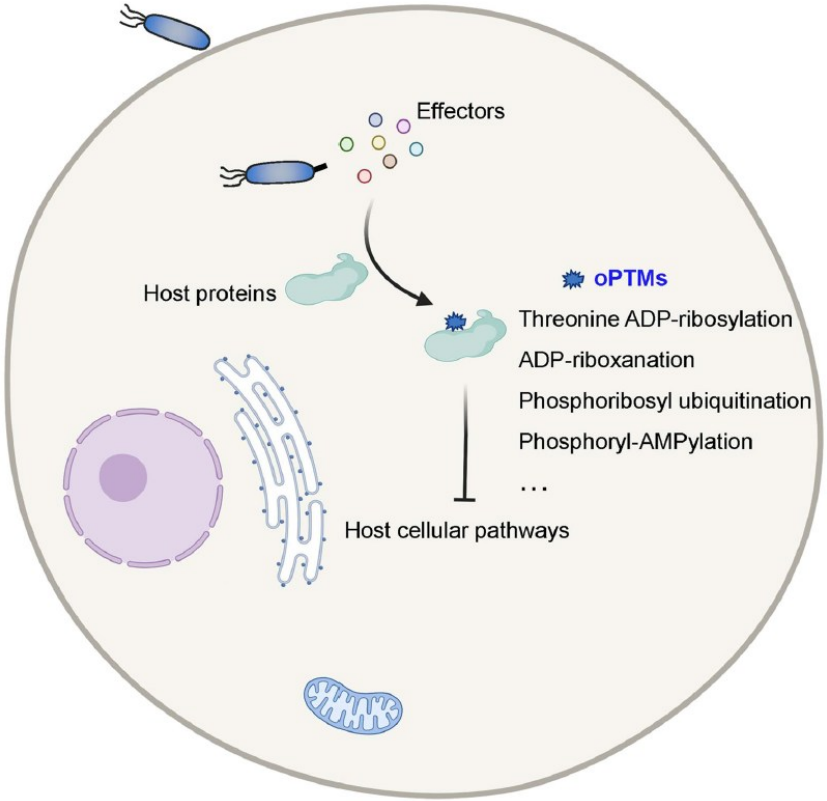
Interrupteur moléculaire

• **Rôle dans la virulence et l'évasion :**

Les bactéries injectent des effecteurs qui modifient les protéines de l'hôte par des **PTM orthogonales (oPTM)**

= chimie absente du protéome mammalien (ex: thréonine ADP-ribosylation, phosphoribosyl ubiquitination)

→ souvent irréversibles pour les enzymes de l'hôte → contrôle prolongé des voies de signalisation immunitaire par le pathogène



Modifications post-traductionnelles

Points clés

- **Mécanisme universel** : **TCS** = **capteur** + **régulateur** qui se passent le relais à l'aide d'une phosphorylation → **régulation de l'expression génique en réponse à l'environnement**
- **Interrupteurs moléculaires** : Les **PTM modulent instantanément** la **fonction**, la **stabilité** et la **localisation** des protéines, permettant une **adaptation** beaucoup plus **rapide** que la synthèse de nouvelles protéines
- Une **grande diversité** chimique des **PTM** existent
- **PTM orthogonales** : **Modification** par le pathogène de **protéines de l'hôte**

Plan

I. Introduction

II. Systèmes à deux composants

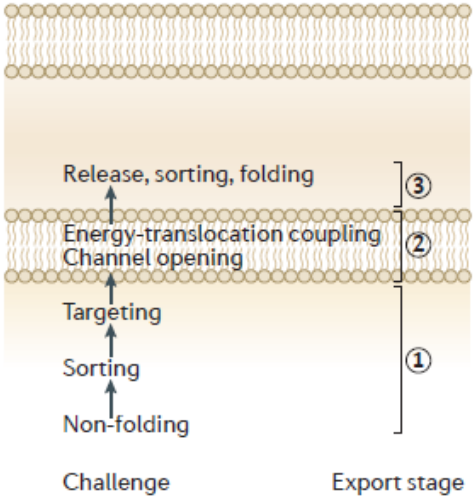
III. Modifications post-traductionnelles

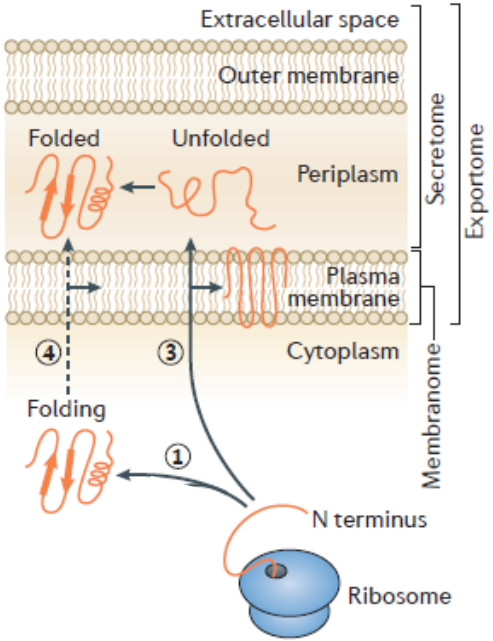
IV. Sécrétion de protéines

Sécrétion de protéines

Près de 50 % du protéome
= Exportome

3 étapes





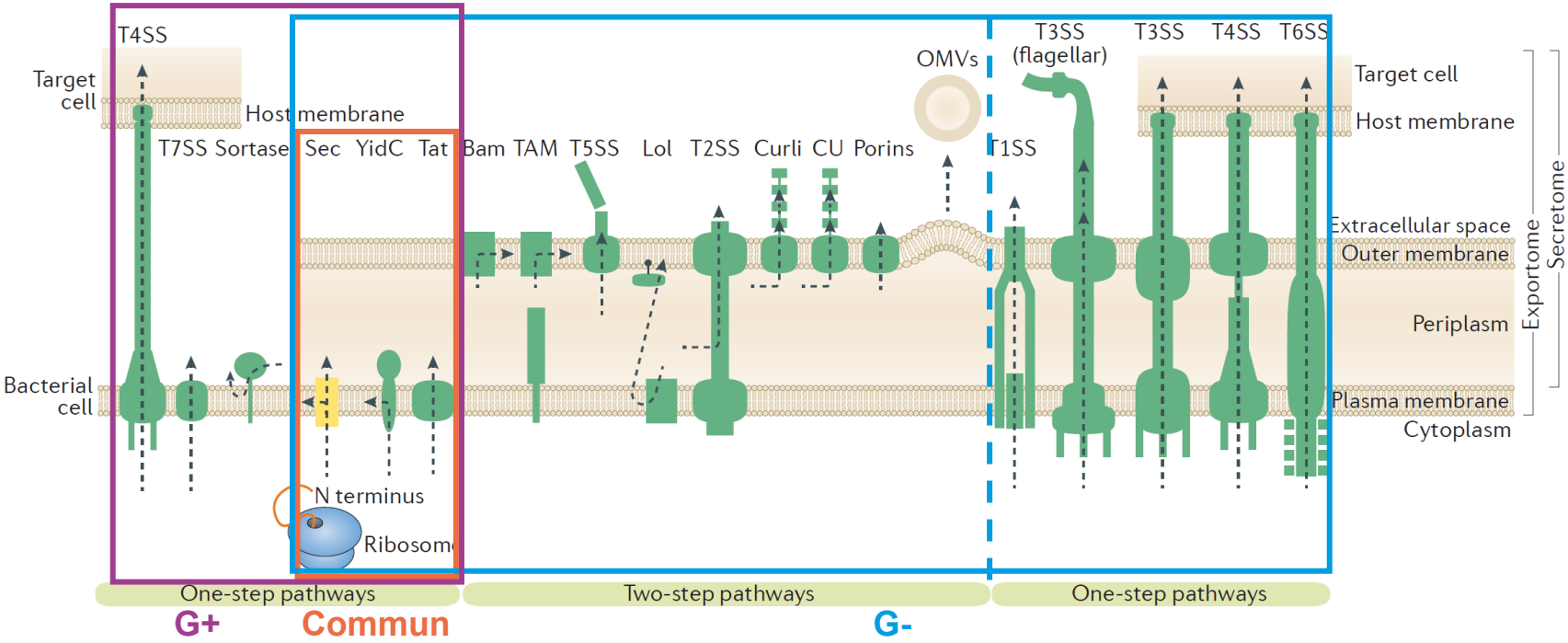
3 Protéines exportées ne sont pas repliées dans le cytoplasme

→ Membranome
→ Sécrétome

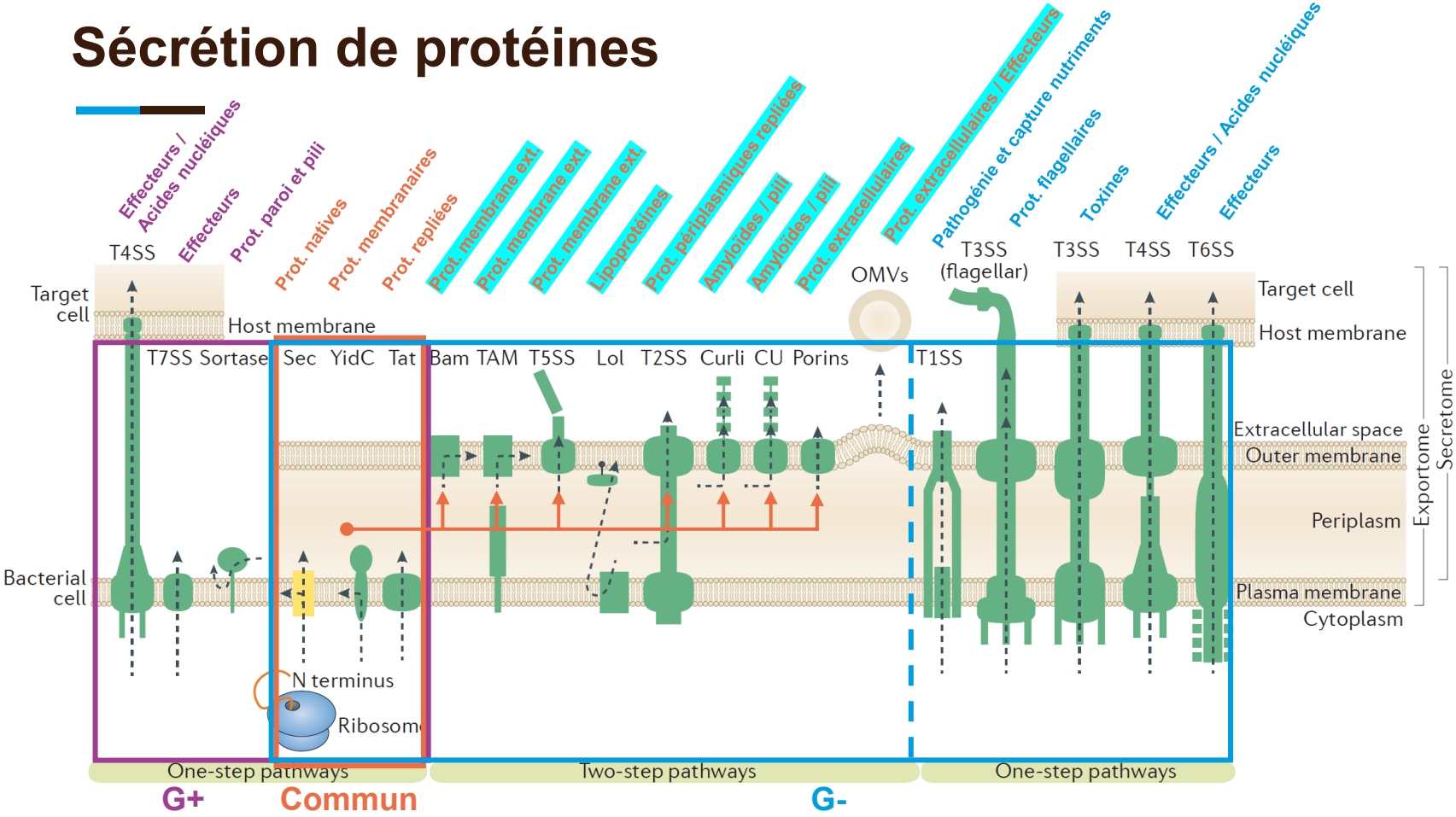
1 Repliement cytoplasmique co- ou post-traduction

4 Protéines exportées repliées dans le cytoplasme

Sécrétion de protéines



Sécrétion de protéines



Acquis d'apprentissage

À l'issue de cet enseignement, l'étudiant devra être capable de :
Analyser une bactérie pathogène comme un système adaptatif capable de percevoir son environnement, de réguler finement l'expression et l'activité de ses protéines, d'exporter des effecteurs, de capter des ressources critiques et d'adopter un mode de vie collectif favorisant sa persistance.

Comprendre l'adaptation comme moteur de la virulence
•Expliquer le coût énergétique des facteurs de virulence et pourquoi leur expression doit être finement régulée.
•Analyser une stratégie de virulence comme le résultat d'une intégration de signaux environnementaux.

Expliquer les mécanismes de transduction du signal
•Décrire l'architecture canonique d'un TCS (histidine kinase + régulateur de réponse).
•Expliquer le mécanisme de phosphorylation His-Asp et son impact sur l'expression génique.
•Interpréter la bifonctionnalité kinase/phosphatase des récepteurs HK.
•Relier un signal environnemental (Mg^{2+}, température, pH…) à une réponse de virulence adaptée.
•Expliquer pourquoi les PTM constituent des interrupteurs moléculaires.
•Décrire les principales PTM bactériennes : phosphorylation Ser/Thr/Tyr, acétylation, succinylation, pupylation, glycosylation, lipidation.
•Expliquer le concept de PTM orthogonales et leurs conséquences sur la signalisation cellulaire.

Comprendre la logique des systèmes de sécrétion
•Distinguer systèmes de sécrétion à une étape et à deux étapes.

Bibliographie

1. Beier, D. & Gross, R. Regulation of bacterial virulence by two-component systems. *Curr. Opin. Microbiol.* **9**, 143–152 (2006).
2. Monds, R. D. & O'Toole, G. A. The developmental model of microbial biofilms: ten years of a paradigm up for review. *Trends Microbiol.* **17**, 73–87 (2009).
3. Costa, T. R. D. *et al.* Secretion systems in Gram-negative bacteria: structural and mechanistic insights. *Nat. Rev. Microbiol. 2015 136* **13**, 343–359 (2015).
4. Green, E. R. & Mecsas, J. Bacterial Secretion Systems: An Overview. *Microbiol. Spectr.* **4**, (2016).
5. Palmer, T. & Berks, B. C. The twin-arginine translocation (Tat) protein export pathway. *Nat. Rev. Microbiol.* **10**, 483–496 (2012).
6. Jacob-Dubuisson, F., Mechaly, A., Betton, J. M. & Antoine, R. Structural insights into the signalling mechanisms of two-component systems. *Nat. Rev. Microbiol. 2018 1610* **16**, 585–593 (2018).
7. Smets, D., Loos, M. S., Karamanou, S. & Economou, A. Protein Transport Across the Bacterial Plasma Membrane by the Sec Pathway. *Protein J.* **38**, 262–273 (2019).
8. Tsirigotaki, A., De Geyter, J., Šoštarić, N., Economou, A. & Karamanou, S. Protein export through the bacterial Sec pathway. *Nat. Rev. Microbiol.* **15**, 21–36 (2017).
9. Otto, K., Elwing, H. & Hermansson, M. Effect of Ionic Strength on Initial Interactions of Escherichia coli with Surfaces, Studied On-Line by a Novel Quartz Crystal Microbalance Technique. *J. Bacteriol.* **181**, 5210 (1999).
10. Lee, P. A., Tullman-Ercek, D. & Georgiou, G. The bacterial twin-arginine translocation pathway. *Annu. Rev. Microbiol.* **60**, 373–395 (2006).
11. Kudva, R. *et al.* Protein translocation across the inner membrane of Gram-negative bacteria: the Sec and Tat dependent protein transport pathways. *Res. Microbiol.* **164**, 505–534 (2013).
12. Roux, A. & Ghigo, J.-M. Les biofilms bactériens Bacterial biofilms. *Bull. Acad. Vét. Fr. —* **159**, 261–268 (2006).
13. Sauer, K. *et al.* The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nat. Rev. Microbiol.* **20**, 608–620 (2022).
14. Murdoch, C. C. & Skaar, E. P. Nutritional immunity: the battle for nutrient metals at the host–pathogen interface. *Nat. Rev. Microbiol.* **20**, 657–670 (2022).
15. Smithers, L., Olatunji, S. & Caffrey, M. Bacterial Lipoprotein Posttranslational Modifications. New Insights and Opportunities for Antibiotic and Vaccine Development. *Front. Microbiol.* **12**, (2021).
16. Nakayama, H., Kurokawa, K. & Lee, B. L. Lipoproteins in bacteria: Structures and biosynthetic pathways. *FEBS J.* **279**, 4247–4268 (2012).
17. Nothaft, H. & Szymanski, C. M. Protein glycosylation in bacteria: Sweeter than ever. *Nat. Rev. Microbiol.* **8**, 765–778 (2010).
18. Hartley, M. D. & Imperiali, B. At the membrane frontier: A prospectus on the remarkable evolutionary conservation of polyprenols and polyprenyl-phosphates. *Arch. Biochem. Biophys.* **517**, 83–97 (2012).

Bibliographie

19. Zschiedrich, C. P., Keidel, V. & Szurmant, H. Molecular Mechanisms of Two-Component Signal Transduction. *J. Mol. Biol.* **428**, 3752–3775 (2016).
20. Macek, B. *et al.* Protein post-translational modifications in bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* **17**, 651–664 (2019).
21. Fu, J., Luo, Z. Q. & Qiu, J. Orthogonal post-translational modifications by bacterial effectors. *Trends Microbiol.* **34**, 185–193 (2025).
22. Das, A. *et al.* Quorum sensing in bacteria: insights into communication and inhibition strategies—a review. *Arch. Microbiol.* **208**, (2026).
23. Monds, R. D. & O'Toole, G. A. The developmental model of microbial biofilms: ten years of a paradigm up for review. *Trends Microbiol.* **17**, 73–87 (2009).
24. Mitrophanov, A. Y. & Groisman, E. A. Signal integration in bacterial two-component regulatory systems. *Genes Dev.* **22**, 2601–2611 (2008).
25. Bekker, M., Teixeira de Mattos, M. J. & Hellingwerf, K. J. The role of two-component regulation systems in the physiology of the bacterial cell. *Sci. Prog.* **89 PART 3/4**, 213–242 (2007).
26. Xie, Y. *et al.* An atlas of bacterial two-component systems reveals function and plasticity in signal transduction. *Cell Rep.* **41**, 111502 (2022).
27. Costa, T. R. D. *et al.* Secretion systems in Gram-negative bacteria: Structural and mechanistic insights. *Nat. Rev. Microbiol.* **13**, 343–359 (2015).
28. Jacob-Dubuisson, F., Mechaly, A., Betton, J. M. & Antoine, R. Structural insights into the signalling mechanisms of two-component systems. *Nat. Rev. Microbiol.* **16**, 585–593 (2018).
29. Palmer, T. & Berks, B. C. The twin-arginine translocation (Tat) protein export pathway. *Nat. Rev. Microbiol.* **10**, 483–496 (2012).
30. Jamali, H., Akrami, F., Layeghkhavidaki, H. & Bouakkaz, S. Bacterial protein secretion systems: Mechanisms, functions, and roles in virulence. *Microb. Pathog.* **206**, 107790 (2025).
31. Tsirigotaki, A., De Geyter, J., Šoštarić, N., Economou, A. & Karamanou, S. Protein export through the bacterial Sec pathway. *Nat. Rev. Microbiol.* **15**, 21–36 (2017).
32. Kudva, R. *et al.* Protein translocation across the inner membrane of Gram-negative bacteria: The Sec and Tat dependent protein transport pathways. *Res. Microbiol.* **164**, 505–534 (2013).
33. Cossart, P., Pizarro-Cerdà, J. & Lecuit, M. Microbial pathogens: An overview. *Cell. Microbiol.* 1–34 (2014) doi:10.1128/9781555817633.ch1.
34. Kudva, I. T. *et al. Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*. *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens* (ASM Press, Washington, DC, USA, 2016). doi:10.1128/9781555819286.
35. Wangcai Liao. Bacterial disease mechanisms: an introduction to cellular microbiology [Book Review]. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* **21**, 161–161 (2002).