



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

Thème

La plasticité des génomes bactérien et la multi-résistance

Présenté et soutenu par : *Baba Fatima*

Le : 19/06/2016

Ziada Rayane

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Satta Dalila (Professeur – UFM Constantine).

Rapporteuse : Gharzouli Razika (MCB - UFM Constantine).

Examineurs : Rezgoune Mouhamed laarbi (MAA - UFM Constantine).

*Année universitaire
2015 - 2016*

*Nous remercions Dieu, le Tout Puissant
Le Miséricordieux, qui nous a donné
L'opportunité de bien mener Ce travail*

Remerciements

Nous souhaitons remercier dans un premier temps, toute l'équipe pédagogique du Département de BIOLOGIE ANIMAL et en particulier, les responsables de la spécialité « GENETIQUE MOLECULAIRE », ainsi que Mme SATTA

C'est avec un grand plaisir que, nous adressons nos sincères remerciements à l'égard de notre encadreur, Mme GHARZOULI - FERTOUL Razika qui a nous ménagé aucun effort pour la bonne réussite de ce travail.

Nous exprimons toutes nos gratitudes aux membres du jury : à Mm SATTA qui a accepté de présider le jury et à Mr REZGOUNE qui a sacrifié du temps pour examiner ce travail.

Nous réservons une pensée spéciale à tous les enseignants du GENETIQUE MOLECULAIRE (Mme ZIADA, Mr TEBBANI, Mme CHELLAT, Mr CHETTOUM, Mme BECHKRI, Mme SAOUDI) , qui ont su nous donner une formation didactique et appréciable durant tout notre cursus.

Nous ne terminerons pas sans avoir exprimé des remerciements envers toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie cette thèse

A la mémoire de ma mère

Affable, honorable, aimable : Tu a représenté pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A mon très chère Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mon très cher frère Mahdi

Qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Mon ange gardien et mon fidèle accompagnant dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse..

A ma très chère sœur Meriem, son mari et sa fille Sérine

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère.

A mes chers collègues, A mes chères ami(e)s Rayane W, Nardjes K, Sandra, Maïssa, Zineb , Meriem , Assia, Hadjer, Sara ,Bassma, Nardjes et Rayane H, Wissal et Nadia.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail

RAYANE

Résumé

La plasticité du génome des procaryotes pourrait être le reflet des caractéristiques d'organisation et de la composition de leur génome. La comparaison des différents génomes bactériens montre une forte hétérogénéité en termes de taille et de composition. Cette variation des génomes est le résultat de différents événements génétiques (transferts horizontaux, éléments transposables et mutations génétiques). Ces mécanismes jouent un rôle important dans l'évolution des génomes.

La plupart des gènes accessoires acquis par forme de transfert des blocs de synténie horizontaux reconnus comme des îlots génomiques qui semblent faire le même travail que de nombreux plasmides transférable.

Parmi les bactéries présentant des caractéristiques génomiques remarquables, le genre bactérien *Streptomyces* est considéré comme un modèle d'étude originale des phénomènes d'instabilité génétique, notamment la multi-résistance aux antibiotiques.

Mots clés : Plasticité des génomes, Ilots génomiques, Transferts horizontaux, Mutations génétiques.

Abstract

The plasticity of the genome of prokaryotes may reflect organizational characteristics and composition of their genome. The comparison of different bacterial genomes shows a strong heterogeneity in terms of size and composition. This variation of genomes is the result of different genetic events (horizontal transfer, transposable elements and genetic mutations). These mechanisms play an important role in the evolution of genomes.

Most accessory genes acquired through transfer of syntenic blocks horizontal recognized as genomic islands that seem to do the same job that many transferable plasmids.

Among the bacteria having remarkable genomic features, the bacterial genus *Streptomyces* is considered an original study model of genetic instability phenomena, including the multi-antibiotic resistance.

Key words: plasticity of the genome, genomic islands, horizontal transfer, genetic mutations

الملخص

تعكس الليونة الجينومية عند بدائيات النواة الخصائص التنظيمية والتكوينية للمادة الوراثية الخاصة به تبين مقارنة المادة الوراثية عند أصناف البكتيريا المختلفة عدم تجانس قوي من حيث الحجم والتكوين . هذا الاختلاف في المادة الوراثية هو نتيجة لاحداث وراثية مختلفة (النقل الأفقي، الجينات المتنقلة ، الطفرات الوراثية) هذه الآليات تلعب دورا هاما في تطور المادة الوراثية تلعب معظم الجينات المكتسبة من خلال النقل الافقي للكتل الجينية المعروفة ب الجزر الجينومية دورا مماثل لا لعدد البلازميدات القابلة للتحويل من بين البكتيريا ذات الميزات الجينية الملحوظة نجد صنف البكتيريا السبحية والتي تمثل نموذجا مثاليا لدراسة ظواهر عدم الاستقرار الوراثي بما في ذلك المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية

الكلمات المفتاحية : الليونة الجينومية النقل الأفقي الجزر الجينومية الطفرات الوراثية

Sommaire

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre I : Généralités sur le génome des procaryotes

1- L'organisation des génomes bactériens (<i>Des "sacs de gènes" aux genome</i>).....	3
2- Géométrie des génomes.....	4
3- Compartimentation chromosomique.....	6
4- Polarisation du chromosome.....	8
4. 1. Orientation des gènes.....	8
4. 2. Composition en bases.....	9
5 - La Diversité de la taille des génomes	10
6 - Le principe du voisinage.....	10

Chapite II : les différents mécanismes des variations génétiques

1-Le transfert horizontal de gènes	13
1-1-La transformation bactérienne.....	13
1 Définition.....	13
1-1- 2- Caractéristiques	13
1-1- 3- Applications scientifiques.....	14
1-2 Conjugaison ou sexualité bactérienne.....	15
1-2- 1- Définition	15
1- 2-2- Caractéristiques.....	15
1- 3-Transduction.....	17
I-3-1- Définition.....	17
I-3-2- Les différents types de transduction	18
2- Les éléments transposables et les séquences d'insertion	19.
2-1Eléments génétiques transposables.....	19
2-2 Propriétés des éléments génétiques transposables.....	19

2-3 Types d'éléments génétiques transposables.....	20
2-3-1 Séquences d'insertion (IS)	20
2-3- 2 Transposons (Tn).....	20
2-4 Impact des éléments transposables sur l'évolution des génomes.....	21
2- Les intégrons et les cassettes.....	23
3-1 Les intégrons	23
3-1-1 Définition.....	23
3-1-2 La structure des intégrons.....	23
3-1-3 Les types des intégrons.....	24
3-2 Les cassettes de gènes.....	25
3-2-1 Définition des cassettes de gène.....	25
3-2-2 Les gènes contenus dans les cassettes.....	25
4-Mutations	26
4-1- Définition	26
4-2- Les caractères d'une mutation bactérienne.....	27
4-3- Les différents types des mutations.....	27
4-4 Les Mutations induites.....	30
4-5 Mutation dirigée.....	31
4-6 Mécanismes mutationnels faisant varier la taille du génome.....	32

Chapitre III – Les Ilots génomiques GEIS

1- Caractéristiques générales de GEIS.....	34
2- Origines évolutives du GEIS.....	36
3- Intégration, développement et excision de GEIS.....	38
4- Le transfert de Geis entre bactéries.....	40
5- La régulation des gènes et le comportement adaptatif.....	41
6- Contribution des ilots génomiques au transfert horizontal de gènes et de l'évolution bactérienne.....	43
7- _ Contribution des IG à l'évolution des bactéries de l'environnement et de faire le lien vers pathogénicité.....	45

III- Multi-résistance de *Streptomyces*

1- <i>Les Streptomyces</i>	48
2- Cycle de développement.....	48
3- Le génome des <i>streptomyces</i>	49
4- Génomique comparée chez les <i>streptomyces</i>	50
5- Plasticité génomique des <i>Streptomyces</i>	52
5-1 Les caractéristiques phénotypiques et génotypiques originales des <i>Streptomyces</i>	
5-2 Instabilité génétique chez les <i>streptomyces</i>	53
5-3 Ilot de pouvoir pathogène chez <i>streptomyces scabiei</i>	54
6- Multi résistance de <i>streptomyces</i>	54

Liste des figures

Figure 1 : Structures secondaires putatives des télomères de <i>S. lividans</i>	04
Figure 2 : mécanisme de conjugaison.....	15
Figure 3 : Mécanisme général de la transduction généralisée	17
Figure 4 : Les trois classes d'intégrons impliquées dans la résistance aux antibiotiques.....	23
Figure 5 : Structure d'une cassette.....	25
Figure 6 : Caractéristiques générales de Geis.....	34
Figure 7 : Types variables de Geis.....	36
Figure 8 : Intégration, développement et excision de Geis.....	38
Figure 9 : Diverses fonctions codées par Geis de la même famille.....	45
Figure 10 : Cycle de différenciation des <i>Streptomyces</i>	48
Figure 11 : Structure secondaire des télomères du plasmide pRL2 de la souche de <i>Streptomyces</i> 44414.....	49
Figure 12 : Comparaison par dot-plot des génomes de <i>S. coelicolor</i> et <i>S. avermitilis</i>	50

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les mutations ponctuelles au niveau moléculaire.....	29
Tableau 2 : antibiotiques courants synthétisés par les Streptomyces	54

La liste des abréviations

AUD :Amplifiable Unit of DNA

AP :Alpha Protéobactérie

ATP : L'adénosine-5'-triphosphate

CFP :Cassure-Fusion-Pont

CTP :Cytidine triphosphate

DR :Direct Repetition

DNR :daunorubicine

DXR :doxorubicine

GEIS: genomicislands

GTP : La guanosine triphosphate

ICES :integrative and conjugativeelements

IM :Les intégrons de multi résistance

IS :Séquences d'insertion

NHEJ : jonction d'extrémités non homologues

ORF :Open Reading Frame

PAI :îlots de pathogénicité

SI : Les super-intégrons

TAP :Terminal Associated Protein

THG : Le transfert horizontal de gènes

Tn: Transposons

Tpg :Terminal Protein Gene

UV : ultraviolet

Introduction

Depuis le séquençage complet du premier génome bactérien par le groupe de Craig Venter (TIGR) en 1995 le nombre de séquences de génomes de procaryotes ne cesse d'augmenter. Cette abondance de données a révolutionné nos connaissances sur l'organisation et le contenu génétique des génomes bactériens [1].

Le génome de procaryote est caractérisé par une organisation originale avec une composition et une taille typique. La taille des génomes est extrêmement variable dans les trois règnes du vivant. Au sein d'un même phylum bactérien, la variation de la taille du génome peut être considérable. Bien que la taille des génomes bactériens soit variable, la densité en gènes varie, l'augmentation de la taille du génome chez les bactéries s'accompagne donc d'une augmentation du nombre de gènes à la différence des eucaryotes. Théoriquement, l'augmentation du nombre de gènes chez une espèce bactérienne peut engendrer deux types de phénomènes : une augmentation du nombre de familles de protéines codées et/ou une augmentation du nombre de membres dans chaque famille [2]

La diversité génétique est l'un des moyens pour les populations d'organismes vivants de s'adapter à des environnements changeants. Avec plus de variations, la probabilité que certains individus au sein d'une population possèdent des variations d'allèles plus adaptées à l'environnement augmente. Ces individus sont plus susceptibles de survivre et produire une progéniture porteuse de cet allèle favorisant, que ce soit dans des systèmes symbiotiques, ou en évoluant de manière parallèle dans des niches écologiques différentes ou identiques [3]

L'ADN bactérien peut être l'objet de variations qui se traduisent par l'apparition de différences héréditaires dans les structures et/ou les fonctions permanentes des bactéries. L'évolution biologique repose sur la fixation dans le génome d'erreurs produites par différents mécanismes. Les variations génétiques ou génotypiques résultent d'une mutation, d'une transformation, d'une conjugaison, de l'acquisition d'un plasmide, d'une transduction,... en somme d'un changement de nature d'un ou plusieurs gènes dont les multiples conséquences vont du simple changement ponctuel d'une base jusqu'à des remaniements profonds du génome ou la génération de nouveaux gènes à partir de gènes pré-existants [73].

Les plasmides, les bactériophages, les transposons et les îlots génomiques ont un impact important sur la plasticité des génomes bactériens. L'acquisition de ces éléments d'ADN mobiles et d'accessoires contribue à l'évolution des variants pathogènes et non-pathogènes. En outre, les réarrangements d'ADN, des délétions ou mutations ponctuelles peuvent entraîner une altération de l'expression génique, l'inactivation ou la perte de facteurs de virulence et de résistance [103].

Les îlots génomiques sont des groupes des gènes symboles de la mobilité des génomes et ils jouent un rôle très important dans l'évolution des espèces bactériennes.

Les bactéries *Streptomyces*, présentent plusieurs caractéristiques génomiques extrêmes et originales chez les bactéries cultivables: une grande taille (8-11 Mb), une configuration linéaire et une composition en bases riche en Guanine et en Cytosine. Elles sont également connues pour être affectées par des phénomènes d'instabilité génétique et chromosomique spectaculaires ce qui permet l'acquisition des gènes de résistance aux antibiotiques par des agents pathogènes bactériens et peut lui permettre de se développer en présence d'un antibiotique [142].

L'objectif de notre travail est d'étudier les différents mécanismes responsables des variations des génomes bactériens, les implications de la réorganisation de l'ADN, et aborde les effets du changement génétique sur l'aptitude et l'évolution des bactéries.

Notre étude est divisée en quatre chapitres qui sont organisés selon le plan suivant :

- Premier chapitre : qui a porté des généralités sur le génome procaryote
- Deuxième chapitre : développe les différents mécanismes des variations génétiques
- Troisième chapitre : qui étudie les îlots génomiques GEIS
- Quatrième chapitre : qui s'intéresse à la Multi-résistance de l'espèce *Streptomyces*.

Généralités sur le génomme procaryote

1- L'organisation des génomes bactériens (*Des "sacs de gènes" aux génomes*)

Mendel a découvert les lois de l'hérédité qui portent son nom en se basant sur l'analyse de sept locus indépendants dans le petit pois. Le fait que leurs phénotypes soient directs et facilement identifiables a beaucoup influencé notre compréhension de l'hérédité. Les approches expérimentales de l'hérédité reposent souvent sur l'indépendance entre caractères, constaté par Mendel, même si cette hypothèse simplificatrice a été remise en question très tôt dans l'histoire de la génétique. Au début du siècle, G. Yule a émis la théorie d'une conjugaison du Mendélisme avec le Darwinisme. Dans son modèle, les deux théories devenaient compatibles et mutuellement nécessaires, lorsque beaucoup "d'unités d'hérédité" sont requises pour déterminer la plupart des caractéristiques sélectionnées [1]. Vers 1915 la cartographie génétique de la drosophile par le laboratoire de Morgan a montré que Yule avait raison. Par la suite, il est devenu évident qu'un seul gène peut agir sur plusieurs caractéristiques phénotypiques (pléiotropie). La relation entre gènes et phénotypes n'est donc pas de "un vers un", ni même de "un vers plusieurs", mais plutôt de "plusieurs vers plusieurs" [2].

La régulation coordonnée de l'expression de différents gènes a rajouté un niveau supplémentaire de complexité à la génétique. En particulier, le modèle de l'opéron de Jacob et Monod[3] a permis l'établissement de relations entre la physiologie microbienne et l'expression génétique. Puisque le déclenchement du programme génétique n'est réalisé que dans certaines conditions, le génome ne peut plus être considéré comme un "sac de gènes". La vision du génome a donc évolué vers la notion de réseaux de gènes qui répondent de façon complexe aux stimuli de l'environnement. Ainsi le génome est devenu un ensemble de programmes qui se déclenchent par réponse à l'environnement, dans un réseau de relations génétiques qui peut devenir très complexe. Les recherches récentes dans le domaine du développement ont démontré que ces relations obéissent également à des séquences temporelles très précises [4]. L'introduction de la notion de programme implique un niveau supplémentaire de sélection, puisque des changements dans le déroulement du programme peuvent entraîner de lourdes conséquences [5].

La découverte des éléments génétiques mobiles a bouleversé les paradigmes sur la stabilité génomique[6]. Les changements produits dans les chromosomes par ces éléments, comme les inversions, multiplications ou délétions, produisent parfois des changements phénotypiques brutaux [7]. C'est la découverte du rôle majeur des transposons et des séquences d'insertions dans l'évolution moléculaire qui est à l'origine de la théorie du "gène égoïste" [8]. La version la plus controversée de cette théorie fait des génomes une espèce de

champ de bataille pour des gènes qui ont comme fonction évolutive fondamentale leur propre multiplication [8]. Indépendamment de sa généralisation à l'ensemble des gènes, il est clair que la découverte des séquences d'insertion a ouvert un niveau de sélection situé au-dessous de l'organisme [9].

Depuis le début de la révolution moléculaire, il a été identifié chez tous les organismes des capacités de génie génétique autonome [10]. Les bactéries sont capables de faire de la recombinaison entre segments d'ADN homologues, d'intégrer de l'ADN exogène par transformation et de le passer à d'autres cellules par conjugaison [11]. Il y a dans les génomes toute une panoplie d'éléments capables de se déplacer dans le chromosome, tels que les transposons, les séquences d'insertion et les phages [12]. Même les éléments clés du génome, comme les copies multiples des ARNr, constituent des cibles privilégiées pour la recombinaison [13]. De plus, les déterminants de résistance aux antibiotiques et les facteurs de virulence peuvent s'intégrer de façon spécifique dans des cassettes présentes dans les plasmides, les transposons ou les chromosomes [14].

Au moment de l'émergence de la génomique la conception des génomes comme dépôt de l'information génétique avait déjà beaucoup changé. Néanmoins, l'apparition des génomes complets a rajouté quelques éléments importants. En particulier, la complétude de l'information issue du séquençage permet l'étude approfondie de l'ensemble de l'information génétique[14].

2- Géométrie des génomes

Bien que la plupart des bactéries connues possèdent un chromosome circulaire, des chromosomes linéaires ont toutefois été identifiés dans différents genres bactériens appartenant à trois phylum différents : *Streptomyces* et *Saccharopolyspora* (*Actinobacteria*, anciennement classé parmi les *Streptomyces*;[15]), *Borrelia* (*Spirochaetes*;[16]) et *Agrobacterium* (*alpha-proteobacteria*;[17]). Bien que des données expérimentales suggéraient la présence d'un chromosome linéaire chez *Coxiella*[18], l'assemblage des séquences du chromosome de *Coxiellaburnetii* a montré qu'il est circulaire [19].

Les relations phylogénétiques entre ces bactéries montrent que la linéarité du chromosome est un caractère évolué apparu indépendamment dans différentes lignées et issu de l'ouverture d'un chromosome circulaire ancestral fig1. Par ailleurs, l'événement inverse a pu être sélectionné au laboratoire chez *Streptomyces* et *Borrelia* [20]. Malgré la viabilité des

mutants possédant un chromosome circularisé, aucune souche ayant perdu la linéarité chromosomique a été isolée à l'état naturel[20].

Certains plasmides peuvent se maintenir à la fois sous forme linéaire et circulaire. C'est le cas des plasmides pSLA2 (*Streptomyces lividans*);[21] et pSCL (*Streptomyces clavuligerus*);[22] isolés à l'état naturel sous forme linéaire mais dont les dérivés circulaires sont capables de se maintenir. Chez *Borreliahermsii*, un plasmide de 180 kb est capable de se maintenir à l'état naturel, soit sous forme circulaire, soit linéaire [20].

Cette conversion est plus facilement envisageable chez les réplicons linéaires de *Borrelia* dont la réplication génère des molécules intermédiaires circulaires, ce qui ne semble pas être le cas chez *Streptomyces*[20].

Les extrémités du chromosome (et des plasmides linéaires) des *Borrelia* sont des tiges-boucles fermées par une liaison covalente (Fig.1)[23]. Les télomères des *Streptomyces* forment, quant à eux, des structures secondaires impliquant plusieurs tiges-boucles et sont liés de façon covalente à un complexe protéique composé des protéines Tap et Tpg[24]. *Agrobacteriumtumefaciens* possède un chromosome circulaire qui dérive du chromosome ancestral et un chromosome linéaire qui dériverait d'un plasmide. Le mécanisme de maintien des extrémités est semblable à celui identifié chez *Borrelia* [25].

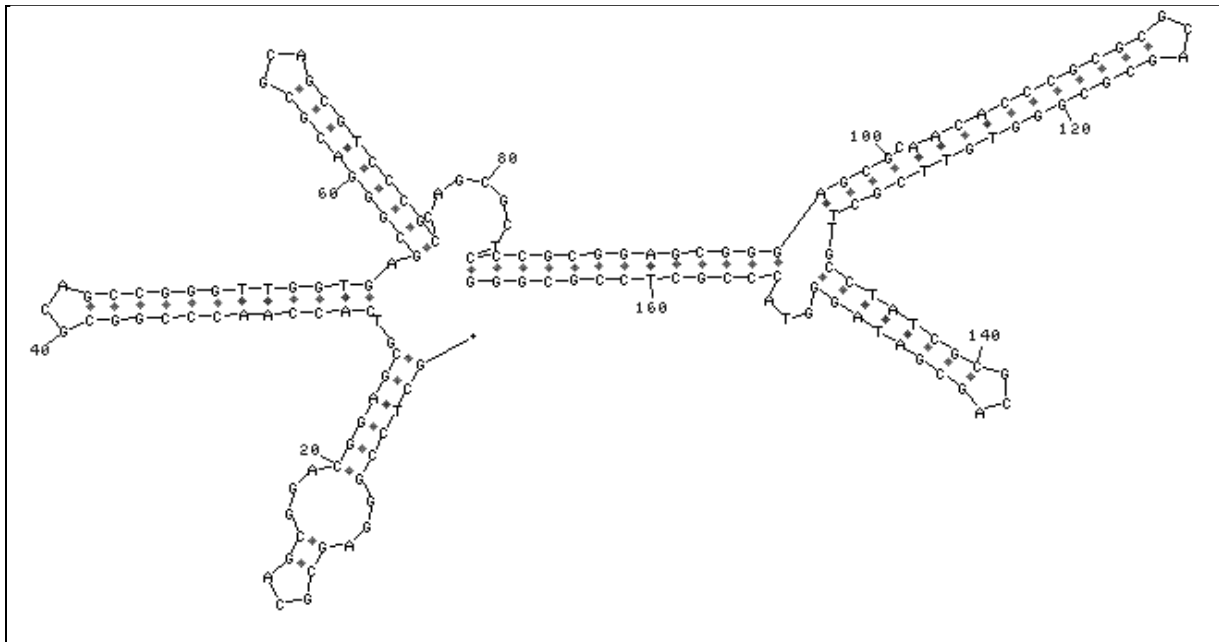


Figure 1 : Structures secondaires putatives des télomères de *S. lividans*

La structure putative présentée a été obtenue avec DNA fold 3.1 (NaCl 1M, 30°C)[28]

Le nombre de réplicons est également variable au sein des génomes bactériens. Ce nombre peut atteindre 21 plasmides (circulaires et linéaires) et 1 chromosome chez *Borrelia burgdorferi*[26].

La distinction chromosome/plasmide peut être beaucoup plus problématique. Ce problème de classification résulte du flou qui entoure la notion d'essentialité. Pour de très nombreuses espèces pathogènes, certains plasmides sont porteurs de gènes essentiels à la vie bactérienne mais non essentiels aux conditions de laboratoire, comme *Ralstonia solanacearum*[27].

Chez *Streptomyces*, les souches naturelles connues possèdent toutes un chromosome unique et linéaire. De plus, certaines souches peuvent posséder un ou plusieurs plasmides circulaires et/ou linéaires. Cependant, une souche de *S. coelicolor* porteuse de deux chromosomes (7,2 Mb et 1,8 Mb) a été isolée au laboratoire [28]. Ils sont issus d'un événement de recombinaison illégitime entre le chromosome sauvage (8,7 Mb) et le plasmide linéaire SCPI (0,356 Mb). L'événement s'est produit dans des séquences codantes (SCPI.136, hélicase putative; SC06388, fonction inconnue) et a engendré le passage des 1,6 Mb terminaux du bras chromosomique droit sauvage sur le plasmide SCPI. Les deux réplicons hybrides créés sont indispensables à la survie de ce clone indiquant que des gènes essentiels sont portés par les 1,6 Mb terminales du chromosome de *S. coelicolor*[28].

3. Compartimentation chromosomique

La comparaison du contenu en gènes, entre génomes d'espèces proches ou entre souches d'une même espèce, a permis de mettre en évidence une localisation préférentielle des gènes le long du chromosome suivant leur fonction. Ainsi, les gènes du métabolisme central (réplication, traduction...) seraient essentiellement localisés autour de l'origine de réplication et les gènes accessoires plutôt autour du terminus de réplication. La comparaison des génomes des souches d'*Escherichia coli* O157:H7 et K12 illustre ce phénomène [29]. En effet, leur génome est colinéaire, à l'exception d'une inversion de 422 kb chevauchant le terminus de réplication. Cette colinéarité est interrompue par la présence d'îlots génomiques. Ainsi, *E. coli* O157:H7 possède 177 îlots génomiques, contenant des gènes accessoires, recouvrant 1,34 Mb, principalement situés autour du terminus de réplication [29].

Le chromosome de *Saccharopolyspora erythraea* présente une région de 4,4 Mb, entourant l'origine de réplication, qui porte 85% des gènes prédits essentiels [30]. En dehors de cette région, le reste du chromosome subit la majorité des événements d'insertions.

De plus, dans cette région, un très grand nombre des séquences d'insertion (IS) est retrouvé (93 correspondant à 13 familles différentes) représentant 2,3% du chromosome [30].

La comparaison des trois génomes séquencés de *Frankia* (5,43 Mb, 7,5 Mb et 9,04 Mb) montre une synténie qui décline en approchant du terminus de réplication [31].

Cette perte de synténie serait la conséquence de réarrangements de gènes, des duplications, des transferts horizontaux des gènes ou des délétions à proximité du terminus de réplication. Ces événements peuvent en partie expliquer les différences de tailles observées entre ces génomes. Ces bactéries sont en symbiose avec les plantes. Les différences de taille reflèteraient les niches écologiques divergentes ou des partenaires symbiotiques distincts. La souche CcI3 est spécialiste des plantes isolées en Australie et dans les îles du pacifique, présentant un spectre symbiotique étroit, alors que la souche EAN, qui possède le plus grand génome, est retrouvée dans diverses niches écologiques et possède donc un spectre plus large. Cette dernière souche a subi le plus grand nombre de duplication de gènes parmi les trois et la grande majorité de ces duplications est localisée dans les régions terminales. Le génome de la souche ACN est plus stable au contraire des deux autres souches, avec le plus grand nombre et pourcentage d'ORF orphelines. La stabilité de cette souche reflète une pression de sélection plus faible en raison d'une niche relativement riche et stable, ne nécessitant pas l'apport ou la duplication d'informations génétiques [31].

Chez *Streptomyces coelicolor* et *Streptomyces avermitilis*, la région centrale (ou « core ») du chromosome contient la majorité des fonctions dites « essentielles » à la croissance végétative de la bactérie [32]. En revanche, les régions au-delà de cette région centrale, nommées bras chromosomiques, portent les gènes aux fonctions accessoires [32].

La localisation des gènes non essentiels préférentiellement dans les régions terminales est une caractéristique commune avec les eucaryotes. Chez *Saccharomyces cerevisiae*, l'étude par délétion de 22 gènes sur une région de 70 kb, localisés sur le chromosome XI, a montré que les mutants ne présentant pas de phénotypes particuliers présentaient des délétions dans les régions subtélomériques alors que les délétions létales touchaient les régions centrales et donc les gènes essentiels à la survie de la levure en conditions de laboratoire [33]. Ces régions contiendraient donc des gènes non essentiels pour *S. cerevisiae*. Une étude, à plus grande échelle, a permis l'analyse de 2026 ORF (Open Reading Frame) [34]. Cette analyse a confirmé que les gènes non essentiels à la croissance de *S. cerevisiae* en conditions de laboratoire sont situés dans les régions terminales [34].

4. Polarisation du chromosome

4. 1.Orientation des gènes

La majorité des gènes est retrouvée sur le brin direct de réplication. Une première hypothèse pour expliquer cette observation est la contre sélection d'une localisation sur le brin indirect de réplication pour prévenir des collisions possibles entre l'ADN polymérase et la machinerie de transcription [40]. En effet, la réplication et la transcription peuvent se produire simultanément sur la même molécule d'ADN. Ainsi, cette contrainte provoquerait un biais d'orientation des gènes [35].

La vitesse de croissance de la bactérie et la réplication seraient également impliquées dans l'orientation des gènes sur le brin direct. Ce biais dépend fortement de la composition de l'ADN polymérase. En effet, les bactéries qui possèdent une ADN polymérase à deux sous-unités distinctes présentent le plus fort biais d'orientation avec en moyenne 78% des gènes situés dans le sens de la réplication [36]. Chaque sous-unité serait dédiée à la réplication d'un brin d'ADN [37]. De plus, parmi les bactéries contenant deux sous-unités d'ADN polymérase, les biais les plus importants sont retrouvés dans les bactéries à faible vitesse de croissance comme *M. genitalium* (80%) par rapport aux bactéries à croissance rapide comme *B. subtilis* (74%). Cette observation est également vérifiée pour les bactéries avec une seule sous-unité où *M. tuberculosis* présente un biais supérieur par rapport à *E. coli* (59% contre 55%) [37].

Ce biais d'orientation des gènes est encore plus marqué pour les gènes essentiels [38]. Ainsi, chez *E. coli*, 55% de ses gènes et 76% de gènes essentiels sont situés sur le brin direct. Une situation analogue est observée chez *B. subtilis* où 75% de gènes et 94% des gènes essentiels sont localisés sur le brin direct. Chez *B. subtilis*, parmi les gènes fortement exprimés, une orientation sur le brin direct est plus fréquente pour les gènes essentiels. En revanche, l'orientation des gènes non essentiels hautement exprimés est moins biaisée que les gènes essentiels. L'orientation d'un gène dépend donc de son caractère « essentiel » au sein du génome [38].

Une hypothèse pour expliquer l'orientation des gènes essentiels sur le brin direct est, dans le cas de la rencontre entre la machinerie transcriptionnelle et de réplication, que cette rencontre va provoquer un arrêt de la transcription pouvant produire au final des protéines tronquées. Ces protéines tronquées sont généralement non fonctionnelles. Mais si une protéine fait partie d'un complexe multimérique, un phénotype de dominant négatif est souvent observé [39]. Ce phénotype est délétère, les complexes inactifs de protéines essentiels

désorganisant les fonctions essentielles nécessaires à l'organisation cellulaire, comme par exemple les composants des ribosomes ou de l'ARN polymérase[40].

4. 2. Composition en bases

La composition nucléotidique d'un génome varie d'une espèce bactérienne à l'autre. Le pourcentage des bases AT varie de 26,5% pour *Wigglesworthia thiamargaritae*[41] à 74,9% pour *Anaeromyxobacter dehalogenans*[42]. Le pourcentage en bases G-C varie peu entre les souches d'une même espèce mais il est extrêmement variable entre les différentes espèces[42].

Une corrélation entre le pourcentage en bases G-C et le niche écologique peut être mise en évidence. Les endosymbiotes ont une tendance à un enrichissement en A-T. L'analyse de 52 génomes bactériens a montré que le pourcentage moyen en bases G-C est de 38% pour les génomes de bactéries dépendantes d'hôtes contre 49% pour ceux des bactéries à vie autonome [36].

Les éléments mobiles, comme les plasmides, les phages ou les séquences d'insertion (IS) présentent un fort taux en bases A-T par rapport au chromosome (enrichissement en A-T en moyenne de 4% et 2,7% respectivement pour les phages et les plasmides par rapport au chromosome de l'hôte). L'analyse de 245 gènes plasmidiques a révélé un taux en bases A-T supérieur de 2% en moyenne par rapport à leurs homologues chromosomiques [36].

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce biais. Les bactéries à petit génome ne présentent généralement pas les fonctions de réparation de l'ADN et de recombinaison [51]. Le mécanisme mutateur le plus rencontré est la désamination de la cytosine en uracile, qui sera répliqué en thymine. Ce type de mutation va engendrer un enrichissement en bases A-T. Une autre hypothèse est la disponibilité des différents nucléotides. En effet, en raison de son implication dans le métabolisme énergétique, la quantité en ATP est plus importante que celle en GTP ou CTP. En 2003 Rocha et Danchin privilégient plutôt une hypothèse sélectionniste. Les auteurs proposent que les génomes des bactéries pathogènes obligatoires ou symbiotiques tendent à devenir plus riches en A-T, comme les éléments génétiques mobiles, pour exploiter au mieux les ressources de la cellule[43].

Ceci est en partie dû au coût énergétique élevé pour la synthèse des nucléotides GTP/CTP par rapport aux nucléotides ATP/TTP. Ainsi, dans un contexte où les ressources sont limitées, la sélection d'un biais mutationnel en faveur d'un contenu plus fort en A-T serait favorisée, cette richesse devenant un avantage en raison du coût moindre que représente la synthèse des nucléotides ATP/TTP. De même, les éléments extra-chromosomiques sont en

compétition avec le reste du génome pour leur maintien, une utilisation préférentielle des bases A et T plus abondantes favoriserait la compétition en leur faveur [36].

5. La Diversité de la taille des génomes

Les bactéries présentent un large éventail de tailles de chromosomes. Le chromosome de *Mycoplasma genitalium* mesure 580 kb, alors que le plus grand connu, celui de la myxobactérie, *Stigmatellae recta* mesure 9800 kb [44]. On observe aussi cette large répartition de taille chez les AP avec *Neorickettsia sennetsu* qui possède le plus petit génome avec 0,878 Mb [45], alors que le plus grand, celui d'*Azospirillum lipoferum* mesure 9,7 Mb [46]. Chez un certain nombre d'AP, on observe une nette différence entre la taille chromosomique et la taille de génome. En effet, certains représentants possèdent plusieurs plasmides, souvent de grande taille. Des plasmides avec des tailles de l'ordre de la mégabase (méga plasmides) ont été décrits, en particulier chez les *Rhizobiaceae* symbiontes des végétaux [47]. Les résultats de séquençage total des génomes montrent que la taille des gènes bactériens est homogène, de l'ordre de 1 kb et que 80 % à 90 % de l'ADN bactérien code pour des protéines ou des ARN stables [48]. La taille d'un génome bactérien est donc un bon reflet du répertoire génique de la bactérie. En conséquence, dans une espèce comme *O. anthropi*, certaines souches peuvent avoir 3000 gènes originaux, absents chez d'autres membres de la même espèce. De même, Martin-Didonet et al. (2000) décrivent une différence de taille de 1,8 Mb entre deux souches d'*Azospirillum lipoferum*, ce qui correspond environ à 1800 gènes. Un tel polymorphisme de taille génomique illustre la plasticité du génome bactérien, y compris au sein d'une espèce. En conséquence, on ne peut pas considérer que la description même précise du génome d'une souche conduit à la connaissance de l'organisation génétique de l'espèce. Malgré le rendement actuel du séquençage des génomes, cette technique ne peut être utilisée pour la comparaison de nombreuses souches appartenant à la même espèce. Des méthodes comparatives moins coûteuses doivent être mises en œuvre[49].

6. Le principe du voisinage

L'exploration des interactions entre les objets génétiques peut se faire par l'analyse de l'organisation des génomes. Exprimée dans ces termes, l'exploration des génomes revient à analyser les voisinages des séquences. Le concept de voisinage est à prendre dans un sens assez large, puisqu'il s'agit de l'identification d'objets qui partagent un espace donné. Ceci inclut le voisinage physique, comme dans les liaisons entre promoteur et gène, mais aussi des

voisinages beaucoup plus flous, qui dérivent du réseau intriqué de relations fonctionnelles dans les cellules[50].

La recherche de voisinages en fonction d'une caractéristique ou d'une propriété peut se révéler une méthode puissante pour l'identification des rôles d'un gène dans la cellule [50]. La recherche de voisinages consiste alors à rassembler des objets proches à l'intérieur d'un même espace de caractéristiques. La proximité physique sur le chromosome est probablement la caractéristique la plus étudiée à cause de l'organisation des gènes au sein d'opérons, de régulateurs complexes [51] ou d'îlots de virulence [52]. L'exemple le plus évident est le cas des gènes codant les protéines ribosomales. Dans pratiquement toutes les bactéries, ces gènes sont rassemblés en opérons, fréquemment suivant le même arrangement [53]. De plus, dans plusieurs bactéries, ces gènes sont groupés au voisinage de l'origine de réplication en copies multiples et sur le brin de réplication précoce [53]. La présence de cette organisation est souvent corrélée à de fortes vitesses de croissance en phase exponentielle chez l'organisme en question. En raison de leur importance et de leur complexité en termes de structure et d'interaction avec d'autres éléments, ces gènes sont souvent très conservés dans l'évolution [54]. Les gènes qui interagissent avec les ribosomes au cours de la traduction sont également très conservés parmi les bactéries. Eux aussi sont souvent proches de l'origine de réplication et agrégés en opérons stables [55]. Ils partagent ainsi une proximité physique, fonctionnelle et évolutive avec les ribosomes[55].

On peut mieux comprendre l'organisation du génome en explorant la proximité entre gènes dans d'autres espaces. Un exemple en est l'espace de similarité en séquence entre les gènes ou les protéines [56]. La création de familles de paralogues ou d'orthologues constitue une implémentation typique de cette idée. Paralogues et orthologues sont des voisins phylogénétiques, liés par une origine commune(orthologues) et parfois par des domaines d'activité ou de structure communs (paralogues)[56].

Les modules fonctionnels constituent un autre cas de voisinage intéressant [57]. La fonction des gènes peut être suggérée par l'analyse des domaines de fusion de protéines dans les organismes où ces modules constituent des gènes indépendants [58]. La très nombreuse famille des transporteurs ABC est exemplaire de ce point de vue [59]. Les gènes des trois unités de base des transporteurs ne sont pas toujours ensemble physiquement (ni même proches), mais leurs produits arrivent à se rassembler correctement dans l'unité fonctionnelle [60].

Des voisinages plus complexes produisent parfois des résultats surprenants. Les gènes peuvent être voisins parce qu'ils utilisent le code de la même façon. C'est grâce à ceci qu'il a été pu, par exemple, identifier les gènes de provenance allogène chez *Escherichia coli* et *Bacillus subtilis*. Cette approche a clairement montré que chez *Bacillus subtilis* les gènes sont fréquemment agrégés en régions. De plus, plusieurs de ces régions partagent souvent encore un autre voisinage, elles sont flanquées par des répétitions longues. C'est la conjonction de ces deux voisinages qui a conduit à la proposition d'un mécanisme intégratif du type Campbell chez *Bacillus subtilis*[61].

Différents
mécanismes des
variations génétiques

I-Le transfert horizontal de gènes

Le transfert horizontal de gènes (THG) est un des mécanismes majeurs contribuant à la diversification des génomes microbiens. Le THG est dominant parmi les groupes variés de procaryotes [62]. La compréhension du rôle clé joué par le THG dans l'évolution des espèces a été l'un des changements les plus fondamentaux dans notre perception de l'aspect général de la biologie évolutive [63]. Le THG peut poser plusieurs risques pour l'humain, incluant : l'insertion d'ADN transgénique dans les cellules humaines qui déclenche le cancer, des gènes résistants aux antibiotiques qui se propagent parmi des bactéries pathogènes, des gènes associés à des maladies se propageant et se recombinant pour créer de nouveaux virus ou de nouvelles bactéries [64]. Il existe trois principaux mécanismes, illustrés sur, de transfert horizontal de gènes chez les bactéries : la conjugaison, la transformation et la transduction [65].

Ces trois mécanismes sont très fréquents chez les procaryotes et génèrent souvent des échanges massifs de matériels génétiques [66]. Néanmoins, le matériel génétique n'est pas forcément conservé par l'organisme hôte. Le gène ou le complexe de gènes transférés horizontalement doit être avantageux pour l'hôte. Dans la plupart des cas, suite à un transfert horizontal de matériel génétique d'une espèce à l'autre, l'ADN correspondant ne procure pas d'avantage sélectif et le nouveau gène est rejeté par l'hôte. Dans d'autres cas plutôt rares, il y a l'acquisition, grâce à un gène transféré horizontalement, d'une nouvelle fonction ou d'une résistance aux antibiotiques. Dans le dernier cas, le gène transféré est conservé dans la population de l'hôte [67].

I-1-La transformation bactérienne

I-1- 1 Définition

La transformation "naturelle" ou physiologique est le premier modèle connu de transfert de matériel génétique lui-même (ADN), qui est fixé et absorbé par des bactéries réceptrices, dites en état de compétence. Ce modèle a permis de démontrer que l'ADN était le support chimique de l'hérédité en 1944[68].

I-1- 2- Caractéristiques

D'une part, il doit y avoir de l'ADN libéré d'une bactérie (exogénote). D'autre part celui-ci doit être fixé sur une bactérie réceptrice en phase de compétence. Cette absorption

d'ADN polymérisé est suivie d'une recombinaison génétique légitime avec acquisition de nouveaux caractères génétiques stables, donc transmissibles à la descendance dénommés recombinants ou transformant.

Ce transfert naturel d'ADN bactérien est limité à quelques espèces telles *Streptococcus* dont *S. pneumoniae*, *Neisseria*, *Haemophilus*. Il est partiel : une partie de l'exogénote (1-2% du génome) pénètre et se recombine (si homologie suffisante)[68].

I-1- 3- Applications scientifiques

* Elle a permis l'établissement des premières cartes génétiques partielles chez les bactéries, et donc des études plus précises sur la virulence, la résistance aux antibiotiques.

* C'est une technique de base du génie génétique, utilisée quotidiennement dans les laboratoires lors de clonage.

* Le concept de transférer de l'ADN par simple contact a été développé avec des ADN viraux dans les années 65, d'où le terme de transfection.

* La découverte ultérieure de la transformation "artificielle" a permis alors de transférer divers ADN sous forme de chimère ou hybride comme un plasmide sur lequel sont clonés des gènes bactériens, animaux ou humains à des bactéries non transformables naturellement comme *E. coli*.

* Pour les espèces non transformables, **la technique d'électroporation liée à la "création de pores"** dans la paroi bactérienne lorsque des impulsions électriques à haute tension sont appliquées lors de la culture a été proposée par la suite. La durée et l'intensité de l'impulsion sont à définir pour chaque espèce.

En bactériologie médicale, son intérêt est lié à l'émergence d'espèces résistantes aux antibiotiques comme le pneumocoque ou récemment, le méningocoque. Cette émergence de la résistance, à la pénicilline G par exemple, a été lente depuis l'introduction des antibiotiques. En fait ce phénomène n'a été possible qu'après sélection de mutants résistants (streptocoques buccaux) lors d'antibiothérapie puis de transfert du ou des gènes de cette résistance par transformation naturelle à l'espèce pathogène potentielle en situation de portage[69].

I-2 Conjugaison ou sexualité bactérienne

I- 2- 1- Définition

Processus sexuel strict qui nécessite un contact préalable et un appariement entre bactéries de sexe différent (hétérothalliques) avec la formation d'un pont cytoplasmique permettant les échanges bactériens dont celui du chromosome. Le facteur de sexualité ou de fertilité (F) permet la synthèse de pilis sexuels chez la bactérie donatrice ou mâle et donne la polarité au chromosome. Le transfert d'ADN chromosomique est à sens unique, orienté, progressif et quelquefois total [69].

I- 2-2- Caractéristiques

- **Spécificité et Fréquence** : Le transfert d'ADN chromosomique suivi de recombinaison est spécifique (intra espèces), mais limité, en particulier aux espèces à Gram négatif telles *E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa* et aussi chez les *Streptococcus*. Par contre, ce mode de transfert d'information génétique est très largement rencontré dans le monde bactérien lorsqu'il s'agit de transfert de plasmides conjugatifs (Tra+) porteurs ou non de transposons. La spécificité est, dans ce cas, variable selon le type de plasmides, certains ayant un large spectre (Inc P-1, par exemple)[68].

- **Différenciation sexuelle** : Le transfert d'ADN qui est à sens unique ou orienté (croisements fertiles (F) que dans un sens), met en évidence la différenciation sexuelle entre le donneur et le receveur. Elle porte sur la présence du facteur sexuel, appelé encore facteur de fertilité (F), donnant la polarité à la bactérie donatrice ou mâle (F+). Il s'agit du premier plasmide connu. Son potentiel d'information génétique (de l'ordre de 2 % de celui du chromosome bactérien) code pour la biosynthèse d'appendices ou pili sexuels, pour son insertion possible au chromosome bactérien, pour la mobilisation ou le transfert partiel ou non de ce dernier dans la bactérie réceptrice (F-)(Fig. 2). La conjugaison est ainsi dénommée sexualité des bactéries[68,69].

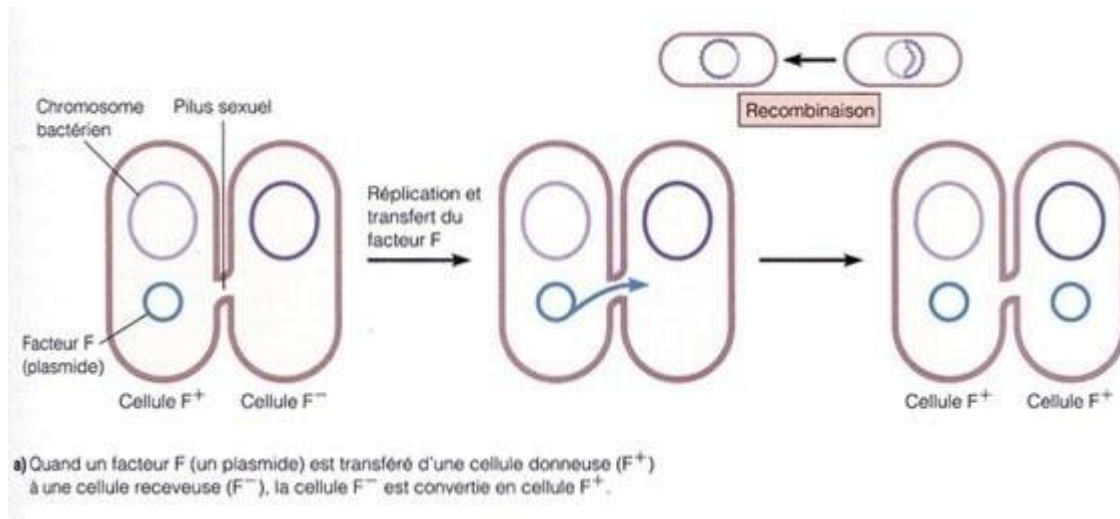


Figure2: mécanisme de conjugaison [w1]

- **Contact ou appariement** : Cette phase individualise ce mode de transfert. En effet, le transfert de gènes du donneur au receveur n'est possible qu'après la formation de paires ou couples de bactéries donatrice-réceptrice. Le rôle des pilis sexuels, flexibles ou non (2 à 3 par donneur) est essentiel, bien qu'incomplètement élucidé. Leurs extrémités spécifiques, repérées par des bactériophages, reconnaissent des zones de contact à la surface cellulaire des bactéries réceptrices, s'y fixent et se rétractent. Cette rétraction des pilis sexuels a pour effet de rapprocher les deux bactéries de sexe différent permettant un contact cellulaire étroit (pont cytoplasmique de 100 à 300 mμ)[69].

- **Transfert de l'ADN chromosomique (Hfr)**: La mobilisation du chromosome de la bactérie donatrice peut alors débiter à travers le pont cytoplasmique sous la forme monocaténaire (un des deux brins transmis). Ce transfert est à sens unique, orienté et progressif, quelquefois total, durant alors une centaine de minutes à 37° C. Son interruption artificielle par agitation mécanique a permis l'analyse cinétique.

Un processus de réplication asymétrique restaure le brin monocaténaire non transféré du donneur au niveau d'un site réplicateur spécifique proche du pont cytoplasmique ou du pilus. Le processus ultérieur de recombinaison entre certaines régions du brin monocaténaire exogène et celles de l'ADN receveur est mal connu.

- **Caractères transférés** - fréquence : N'importe quel gène bactérien peut être transféré comme l'aptitude à biosynthétiser un acide aminé (thrénine, leucine, sérine)..... La fréquence de recombinaison est faible, de l'ordre de 10⁻⁶[70].

I- 3-Transduction

I-3-1- Définition

Il s'agit d'un transfert d'ADN bactérien partiel, par l'intermédiaire de bactériophages dont le rôle est passif (vecteur). Il est dans ce cas, virulent donc il se multiplie dans la bactérie. Lors de la phase d'encapsidation, il incorpore de l'ADN bactérien fragmenté. Les bactériophages sont des virus qui se servent de bactéries pour se reproduire, ils existent sous la forme virulente ou tempérée[71].

Les phages virulents se multiplient dans la bactérie (ou mieux sont répliqués par la bactérie) et la lysent à la fin du cycle, libérant les nouvelles particules virales (virions). Ce cycle est appelé cycle **lytique**[70].

Les phages tempérés peuvent, après infection établir une association stable avec la bactérie infectée en s'intégrant dans le chromosome bactérien. Le bactériophage est alors appelé prophage et la bactérie qui en est porteuse, une bactérie lysogène. Dans ce cas les bactériophages n'induisent pas la réplication (les facteurs lytiques sont inexprimés), leur ADN viral est répliqué en même temps que le chromosome bactérien et il est transmis aux cellules filles de façon héréditaire. Ce cycle est appelé cycle **lysogénique**[71].

I-3-2- Les différents types de transduction

Il existe deux types principaux de transduction.

a) La transduction généralisée : elle est assurée par les phages virulents, qui au cours du cycle lytique encapsident par erreur et de façon aléatoire des fragments d'ADN de la bactérie(Fig.3). Il se forme alors un phage composite qui peut infecter une nouvelle bactérie et lui transmettre ainsi un fragment de l'ADN de la bactérie précédemment lysée [72]. Ainsi, lors de la production des phages, avec une faible fréquence (<1%), des fragments d'ADN bactérien du chromosome bactérien partiellement dégradé peuvent être encapsidés par erreur dans des phages, formant ainsi des particules transductrices qui conservent les propriétés « infectieuses » des particules virales normales. L'ADN ainsi introduit correspond à n'importe quelle région génomique de la bactérie donatrice : c'est de la transduction généralisée[72].

L'intégration du fragment d'ADN de la cellule donatrice dans le chromosome de la cellule réceptrice aboutit à [73]:

- une modification du génome de la bactérie réceptrice
- un remplacement complet des gènes homologues aux gènes transduits sur le chromosome de la bactérie réceptrice qui ne sera diploïde pour aucun gène.
- un nouveau génotype stable et dès lors transmis à toutes les bactéries issues de la bactérie réceptrice.

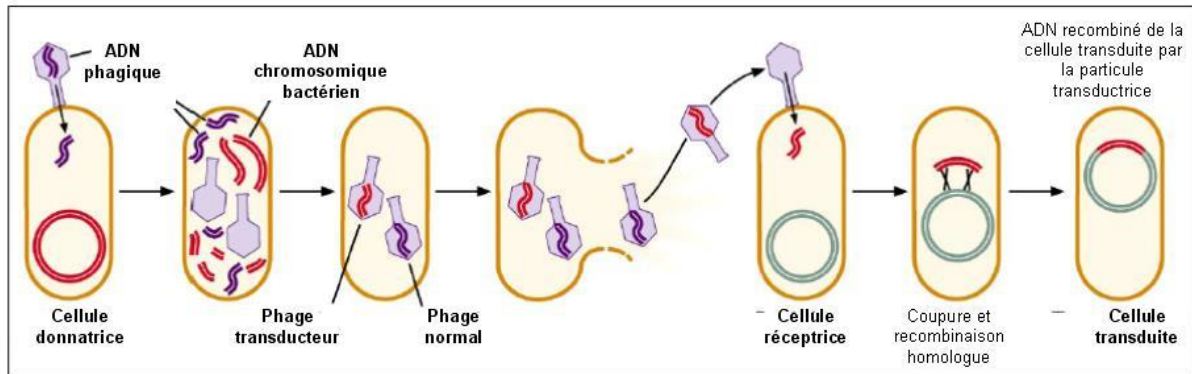


Figure3 :Mécanisme général de la transduction généralisée [w1].

Parmi les caractéristiques de ce type de transduction que les deux bactéries donatrice et réceptrice doivent appartenir à la même espèce en raison de la spécificité d'infection du phage.

La quantité d'ADN bactérien encapsidé dépend principalement de la taille de la capsidie :

- le phage P22 de *Salmonella Typhimurium* contient habituellement de l'ordre de 1 % du génome bactérien,
- le phage P1 d'*E.coli* contient de 2 à 2.5 % du génome bactérien.

Le plus souvent la transduction ne concerne qu'un seul gène. Dans une population de phages capables d'effectuer une transduction généralisée, il n'y a que très peu de particules transductrices.

b) La transduction spécialisée ou restreinte

La transduction spécialisée se produit avec certains bactériophages tempérés qui peuvent s'intégrer en un point précis du chromosome bactérien et seulement en ce point, il s'agit de prophage (phage tempéré). La transduction de gènes bactériens est limitée (restreinte) aux gènes localisés en des sites immédiatement adjacents au site spécifique d'attachement de l'ADN du prophage et de l'ADN de la bactérie donatrice[74].

La transduction du gène de la bactérie donatrice à la bactérie réceptrice se fait après lysogénisation de la bactérie réceptrice.

II- Les éléments transposables et les séquences d'insertion

II-1 Eléments génétiques transposables

Les éléments génétiques transposables sont des segments d'ADN qui ont la capacité de bouger à partir d'une position à une autre [75].

II-2 Propriétés des éléments génétiques transposables

a. Mouvement aléatoire

Les éléments génétiques transposables peuvent bouger de n'importe quelle molécule d'ADN à une autre molécule d'ADN ou même à un autre endroit de la même molécule. Le mouvement n'est pas totalement aléatoire ; il y a des sites de préférence dans la molécule d'ADN auxquels les éléments génétiques transposables vont s'insérer [75].

b. Incapable d'autoréplication

Les éléments génétiques transposables n'existent pas de manière autonome (exception quelques phages transposables) et ainsi, pour être répliqués ils doivent faire partie d'un autre réplicon [76].

c. Transposition médiée par la recombinaison site-spécifique

La transposition nécessite peu ou pas d'homologie entre sa position de départ et le nouveau site. L'évènement de transposition est médié par une transposase codée par l'élément génétique transposable. La recombinaison qui ne nécessite pas d'homologie entre les molécules se recombinant est appelée site-spécifique ou illégitime ou homologue [76].

d. La transposition peut être accompagnée d'une duplication

Dans de nombreux cas la transposition d'un élément génétique transposable résulte en le retrait de l'élément de son site d'origine et en l'insertion dans un nouveau site. Cependant, dans certains l'évènement de transposition est accompagné d'une duplication de l'élément génétique transposable. Une copie reste au site d'origine et l'autre est transposée au nouveau site [77].

II-3 Types d'éléments génétiques transposables

II-3-1 Séquences d'insertion (IS)

Les séquences d'insertion sont des éléments génétiques transposables qui ne portent pas de gène connu sauf ceux nécessaires à la transposition[77].

Les séquences d'insertion sont appelées IS suivi d'un numéro Les séquences d'insertion sont de courts brins d'ADN qui possèdent à leurs extrémités des séquences répétées, qui sont impliquées dans la transposition. Entre les séquences répétées terminales se trouvent des gènes impliqués dans la transposition et des séquences qui contrôlent l'expression de ces gènes mais aucun autre gène non essentiel n'est présent.

La présence des IS dans les génomes des bactéries est à l'origine de plusieurs variations génétique, à savoir [77,75]:

- **Les mutations** : l'introduction d'une séquence d'insertion dans un gène bactérien résulte en l'inactivation de ce gène.
- **Insertion de plasmide dans les chromosomes** : les sites auxquels s'insèrent les plasmides dans le chromosome bactérien sont au niveau ou près d'une séquence d'insertion dans le chromosome.
- Variation de phase** : Les antigènes du flagelle sont les principaux antigènes contre lesquels le système immunitaire est dirigé dans le but de combattre l'infection bactérienne. Chez *Salmonella* il existe deux gènes qui codent pour deux antigènes du flagelle antigéniquement différents. L'expression de ces gènes est régulée par une séquence d'insertion. Dans une orientation un des gènes est actif alors que dans l'autre orientation l'autre gène du flagelle est actif. Ainsi, *Salmonella* peut changer son flagelle en réponse aux attaques du système immunitaire. La variation de phase n'est pas unique aux antigènes de flagelle de *Salmonella*. Elle est également observée pour d'autres antigènes de surface de bactéries. Cependant le mécanisme de variation de phase puisse différer dans différentes espèces de bactéries (ex : *Neisseria* ; transformation).

II-3- 2 Transposons (Tn)

Les transposons sont des éléments génétiques transposables qui portent un ou plus d'autres gènes en plus de ceux qui sont essentiels à la transposition. Les transposons sont désignés par Tn suivit d'un numéro [76].

La structure d'un transposon est similaire à une séquence d'insertion. Les gènes supplémentaires sont situés entre les séquences terminales répétées. Dans certains cas

(transposons composites) les séquences terminales répétées sont en fait des séquences d'insertion.

De nombreux gènes de résistance aux antibiotiques sont situés sur des transposons. Puisque les transposons peuvent sauter d'une molécule d'ADN à une autre, ces transposons portant des résistances aux antibiotiques, sont un facteur majeur du développement de plasmides qui peuvent conférer une résistance multiple à la bactérie qui porte un tel plasmide. Ces plasmides de résistance multiple sont devenus un problème médical majeur à cause de l'utilisation à tort et à travers des antibiotiques et ont conféré un avantage sélectif pour les bactéries portant ces plasmides [74,76].

II-4 Impact des éléments transposables sur l'évolution des génomes

L'information génétique des éléments transposables est en premier lieu utilisée pour leur mobilité, sans bénéfice *a priori* pour l'hôte. Ils peuvent ainsi être définis comme des parasites moléculaires exploitant leur environnement cellulaire. Dans quelques rares cas, leur présence a pourtant pu être corrélée avec un avantage sélectif des porteurs. Ainsi chez *E. coli*, des souches possédant un élément IS10 particulier sont avantagées par rapport à celles ne le possédant pas. Cet avantage disparaît lorsque cette insertion est éliminée par recombinaison. L'impact des éléments transposables sur les génomes hôtes s'est révélé cependant bien plus subtil, et les conséquences de leur mobilité sont parfois très importantes au plan de l'évolution [78].

Transmis de manière verticale dans la majorité des cas, certains éléments sont aussi l'objet de transferts horizontaux entre espèces différentes (donc ne s'hybridant pas). Ces transferts horizontaux ont été l'objet de nombreux travaux, tout d'abord chez les drosophiles pour l'élément P, puis pour d'autres éléments tant chez la levure (Ty1), les plantes (éléments HaT) que chez les animaux (virogène de type C, élément marinier). Entre procaryotes et eucaryotes des transferts horizontaux de gènes (médiés peut-être par des éléments transposables) sont également suspectés, par exemple pour le gène de l'isopénicilline N synthétase dont la séquence dans deux taxons est trop similaire pour avoir divergé depuis plus d'un milliard d'années. Dans le cas d'éléments comme gypsy chez *Drosophila melanogaster*, qui présente, une forme libre de type rétrovirus, le mécanisme de transfert horizontal est aisé à concevoir. Lorsqu'un tel transfert horizontal a réussi, l'espèce réceptrice est le siège d'une phase d'événements mutationnels semblables à ceux décrits précédemment [79].

Les insertions à de nouveaux sites peuvent provoquer des modifications variées, allant de la mutation d'un gène à des réarrangements chromosomiques plus ou moins complexes. C'est d'ailleurs par l'analyse de certains mutants, dits « instables » que les premières hypothèses sur la « mobilité » de certains éléments du génome ont été élaborées. En fait, il est clairement apparu que ces instabilités correspondaient à des mutations reverses dues à l'excision totale ou partielle d'un élément inséré antérieurement. Bien évidemment tous les types de gènes et d'organismes peuvent être concernés par ce phénomène et l'on a décrit de tels mutants pour la couleur et la forme des graines chez le maïs, la croissance chez *E. coli*, la couleur des spores chez le champignon *Ascobolus imersus*, la forme des ailes ou de certains stades de développement chez la drosophile. Les taux de transposition peuvent varier en fonction de l'environnement (température chez la drosophile, infections virales chez les plantes, nutrition chez la levure) ou des génomes impliqués (dysgénésie des hybrides). Il peut en résulter des périodes où la variabilité génétique est plus élevée, variation sur laquelle s'exercera la sélection [78].

Lorsque de tels événements se produisent dans une population, tous les individus ne sont pas également touchés et des mécanismes de « résistance » sont généralement sélectionnés au cours des générations par la sélection naturelle. Il s'agit là du même principe de co-évolution que l'on rencontre dans les relations hôtes-parasites ou proies-prédateurs. Cette co-évolution tend à favoriser les mécanismes d'expression et de régulation de la transposition [79].

Dans certains cas, les éléments d'une famille donnée peuvent être ainsi inactivés et les séquences d'ADN correspondantes dégénérées, puis transmises passivement au cours des générations. Ces éléments peuvent ensuite disparaître de certaines espèces hôtes. Dans d'autres cas, les éléments transposables peuvent rester fonctionnels, voire être réactivés (la limite maximale de réactivation d'un gène mis sous silence a été estimée à 6 millions d'années)[80].

La mobilité des éléments transposable peut conduire à des modifications dans la structure des gènes et dans leurs fonctions aussi [80]:

- Modification de la structure des gènes : l'insertion d'une séquence d'ADN à proximité ou à l'intérieur d'un gène ne provoque pas obligatoirement le dysfonctionnement de ce dernier. Dans certains cas, elle conduit à un changement de la séquence du gène hôte et à la production d'une protéine modifiée [80]. Chez le maïs, l'insertion d'un élément au début d'un exon a créé un nouveau site de reconnaissance qui conduit à exciser le début de cet exon avec

l'intron adjacent. La protéine codée est ainsi plus courte de 30 acides aminés mais reste fonctionnelle et produit une modification de la couleur des grains (mutant bronze) [81].

- Modification de la fonction des gènes : l'impact d'un élément transposable peut être plus important, voire plus novateur au sens de l'évolution, lorsque la mutation induite provoque l'acquisition d'une fonction nouvelle. Chez *E. coli*, le gène sauvage Eco DXXI code pour une enzyme de restriction de type I qui reconnaît spécifiquement les séquences de type TCA (N7) RTTC. Une mutation, provoquée par l'insertion d'un transposon Tn5 dans le gène correspondant (*hsdS*), conduit à une modification drastique de la fonction enzymatique : l'ancien site n'est plus identifié et la nouvelle enzyme reconnaît alors les séquences de type TCA (N8) TGA [82].

III- Les intégrons et les cassettes

III-1 Les intégrons

III-1-1 Définition

Les intégrons sont des éléments génétiques décrits à la fin des années 1980. Ils forment un système original de capture, d'expression et de dissémination de gènes sous forme de cassettes. Ils sont définis comme l'association physique d'un gène *intI* codant une intégrase, d'un site de recombinaison *attI* et d'un promoteur Pc orienté dans le sens inverse du gène *intI*[83].

III-1-2 La structure des intégrons

Les intégrons sont constitués de deux régions 5' et 3' conservées, entre lesquelles peuvent s'intégrer une ou plusieurs cassettes. Contrairement aux transposons, les cassettes ne contiennent pas de gène codant pour une enzyme catalysant leur mouvement. Seule, en effet, la région 5' immobile de l'intégron contient un gène *intI*, codant pour une intégrase IntI1, qui s'apparente aux recombinases spécifiques de site et plus particulièrement aux intégrases des bactériophages [83]. Plusieurs classes d'intégrons ont été définies en fonction de leur intégrase et trois d'entre elles (classes 1, 2 et 3), bien caractérisées, sont impliquées à ce jour dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques. Les intégrons de classe 1 sont souvent localisés dans des transposons de la famille *Tn21* et contiennent le gène *intI1* codant pour l'intégrase IntI1, une protéine de 337 acides aminés. Les intégrons de classe 2, présents sur *Tn7* et ses dérivés, possèdent le gène *intI2* codant pour l'intégrase IntI2, qui présente 46 % d'homologie avec IntI1, mais dont la taille est réduite de 12 acides aminés. Un seul intégron de classe 3 a été décrit dont l'intégrase, IntI3, a 61 % d'identité avec IntI1. La région 3' de ces

trois classes d'intégrons est en revanche très différente. La région 3' des intégrons de classe 1 contient trois cadres de lecture ouverts. Le premier, *qacEΔ1*, est un dérivé tronqué du gène *qacE* codant pour une protéine de résistance aux ammoniums quaternaires. Le second est le gène *sul1* qui code pour une protéine de résistance aux sulfamides et le troisième, désigné *ORF5*, ne code pour aucune protéine de fonction connue. La région 3' des intégrons de classe 2 est composée de gènes impliqués dans la transposition de *Tn7*. Quant à l'intégron de classe 3, sa région 3' n'a pas encore été caractérisée [84].

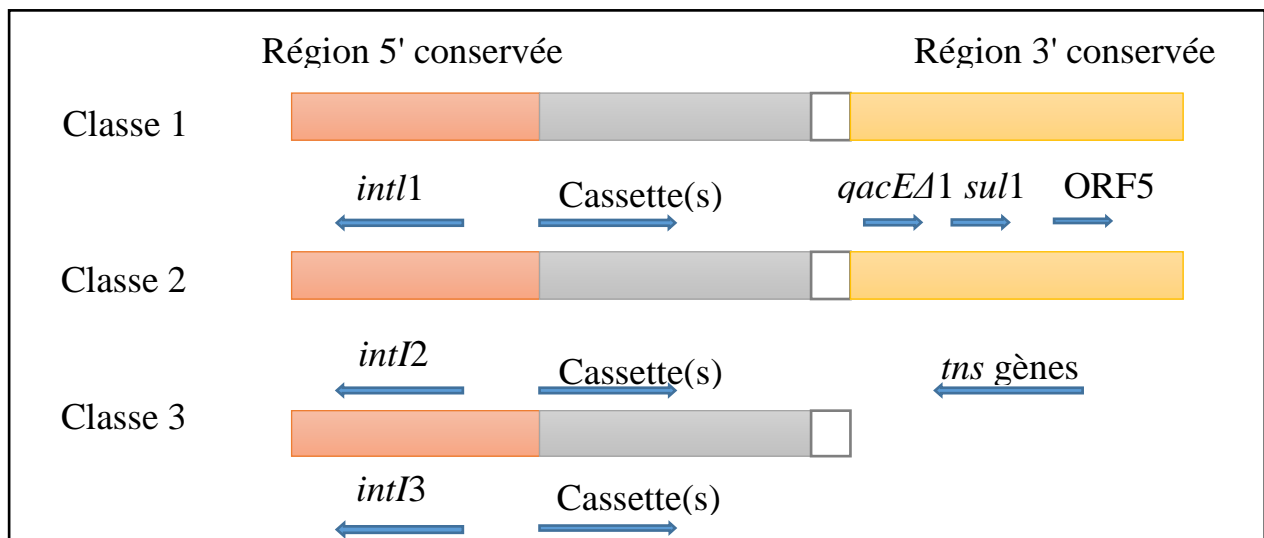


Figure 4 : Les trois classes d'intégrons impliquées dans la résistance aux antibiotiques. Les flèches indiquent le sens de la transcription. Le rectangle en aval de la cassette représente le site de recombinaison attC. La région 5' conservée contient le gène *int* codant pour une intégrase. La région 3' conservée est différente selon les intégrons. Les intégrons de classe 1 contiennent 3 cadres de lecture ouverts : *qacEΔ1*, *sul1* et *ORF5*. Les intégrons de classe 2 contiennent les gènes *tns* codant pour des fonctions de transposition. La région 3' des intégrons de classe 3 n'a pas été décrite [84].

III-1-3 Les types des intégrons

On distingue deux grands types d'intégrons :

- **Les intégrons de multi résistance (IM) :** sont portés par des plasmides et/ou des transposons, ils sont connus pour leur rôle majeur dans la dissémination des gènes de résistances aux antibiotiques.
- **Les super-intégrons (SI) :** sont strictement chromosomiques et jouent un rôle plus large en tant que réservoir de gènes à haute valeur adaptative.

Les SI se distinguent des IM par trois caractères :

- Les SI sont toujours chromosomiques alors que les IM sont véhiculés par des plasmides ou des transposons.

- Le nombre de cassettes de gènes est le plus souvent élevé, notamment chez les espèces de *Vibrio*, où il varie de 72 à plus de 200 [14].

III-1-4 Origine et évolution des intégrons

Les intégrons existaient déjà bien avant l'introduction des antibiotiques, comme en témoigne la présence d'un SI sur le chromosome d'une souche de *Vibriometschnikovii* datant de 1888. De plus, la comparaison des phylogénies des gènes *intI* des SI avec celle des génomes de leurs organismes hôtes montrent une coévolution ancienne de ces structures, couplée à des transferts horizontaux de gènes [14].

L'origine des cassettes n'est pas connue. L'absence de promoteur dans ces éléments laisse penser qu'elles sont issues d'éléments mobiles dont la mobilité inclut une étape de transcription (rétroéléments : rétrotransposon, introns). Récemment, Léon et Roy ont proposé un modèle où les cassettes sont formées par recombinaison homologue entre deux copies d'introns, l'une étant liée à un gène, l'autre à un site *attC* [85].

III-2 Les cassettes de gènes

III-2-1 Définition des cassettes de gène

L'intégrase *IntI* est capable d'insérer en aval du site *attI* un ou plusieurs gènes sous forme de cassettes. Une cassette de gène est un élément mobile non autonome et non répliatif qui associe généralement un seul cadre ouvert de lecture à un site de recombinaison *attC* [86]. Les cassettes peuvent exister sous forme linéaire, insérée au sein d'un intégron ou transitoirement à l'état libre sous forme circulaire [87].

III-2-2 Les gènes contenus dans les cassettes

A ce jour, plus de 130 cassettes différentes (moins de 98% d'identité nucléotidique) portant des gènes de résistance aux antibiotiques ont été identifiées dans les IM, la quasi-totalité des familles d'antibiotiques étant représentées : aminosides, β -lactamines, erythromycine, fosfomycine, lincosamides, phénicols, quinolones, rifampicine, streptothricine et triméthoprime [88]. D'autres cassettes sont impliquées dans la résistance à des antiseptiques de type ammonium quaternaires ou à des espèces oxygénées réactives (*msrA*, *msrB*) [89].

Chaque cassette possède un site de recombinaison *attC* reconnu par les intégrases. Un site *attC* est composé de deux sites « core » L et R espacés par une région centrale de taille et de séquence très variable. Chaque site core est une paire de motifs de 7 ou 8 pb (R''/L'' et R'/L') qui sont les complémentaires inverses l'un de l'autre et la région centrale forme un

palindrome imparfait. Cette organisation permet aux sites *attC* d'adopter, sous forme simple brin, une conformation en « tige-boucle » dont la tige est formée à la base par les duplex R''-R' et L''-L' et la boucle par la région centrale [90]. Une base supplémentaire dans le motif L'' sans équivalent dans L' permet à l'intégrase de reconnaître le brin à recombinaison [91].

La protéine IntI se lie aux sites core et core inverse et catalyse la recombinaison au niveau du point de clivage des cassettes situé entre le G et le premier T du motif R'. Aussi, une fois qu'elle est insérée en *attI*, la cassette commence par ce T et se termine par ce G du motif R'. Dans le réseau, chaque gène de cassette est donc suivi d'un site *attC* fonctionnels « hybride » formé avec le site R' de la cassette suivante. La variabilité de la région centrale explique la diversité des sites *attC*, dont la taille varie de 57 à 141 pb. Chez les IM, le degré de similarité entre les sites *attC* de deux cassettes est indépendant de celui de leurs gènes : ainsi, deux gènes très proches peuvent être associés à des sites *attC* très différents (par exemple, *blaIMP-8* et *blaIMP-9*) et à l'inverse certains gènes plus éloignés présentent des sites *attC* quasi-identiques (par exemple, *aadA1a* et *aadA7*). En revanche, les sites *attC* descassettes d'un même SI sont très conservés[91].

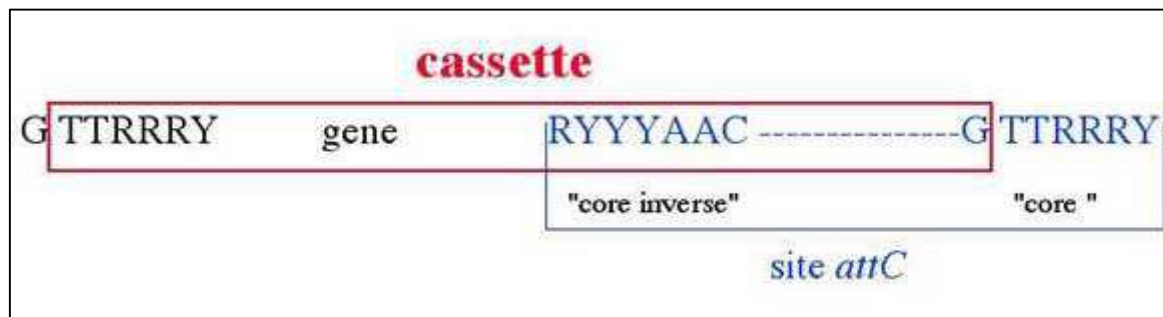


Figure 5: Structure d'une cassette. Une cassette contient un gène flanqué à son extrémité 3' du site de recombinaison attC excepté les 6 dernières paires de bases. Le site attC est flanqué à ces deux extrémités de séquences inversées et répétées, le core et le core inverse. L'extrémité 5' de la cassette est constituée des 6 dernières paires de bases du site attC de la cassette précédente. Le point de recombinaison se situe entre le G d'une séquence core et le premier T d'une autre séquence core [91].

IV-Mutations

4-1- Définition

La mutation est une modification héréditaire du matériel génétique d'un individu [92]. Cette altération peut être induite par divers agents chimiques et physiques sur l'ADN et peut être due à des erreurs rares

dans la réplication de l'ADN[93]. La position de la mutation sur les gènes est importante. Le changement se traduit par une variation phénotypique de la cellule, mais qui peut être inaperçue, si elle survient sur une partie non codante du génome [94]. On distingue : la mutation ponctuelle, la plus fréquente. Il s'agit de la plus simple mutation correspondant à la substitution d'un nucléotide par un autre, mettant en jeu l'altération d'une unique base, ce qui modifie un codon de telle sorte que l'acide aminé soit aussi modifié. Cette mutation est dite faux sens. Alors que, si le nouveau codon code pour un codon stop, la mutation est dite non-sens[93]. La délétion, l'insertion, la duplication ou la translocation, concernent des modifications portant sur des chromosomes entiers par modification de leur nombre ou de leurs structures [93].

4-2- Les caractères d'une mutation bactérienne

Une mutation naturelle est un phénomène **rare**[92]. Il n'affecte qu'une faible fraction de l'ensemble des cellules bactériennes d'une large population (10^{-6} à 10^{-9} par génération). La mutation est mesurable par le taux de mutations qui est la probabilité pour une bactérie de muter pendant une unité de temps définit souvent par le temps de génération[95]. La mutation naturelle est **spontanée**, ne dépend pas des conditions du milieu, la présence par exemple d'un antibiotique dans le milieu ne favorise pas l'apparition des formes résistantes à tel antibiotique. La mutation n'affecte habituellement qu'un seul caractère en respectant les autres. La mutation d'un caractère donné ne modifie pas la probabilité de mutation d'un autre caractère. La probabilité pour une bactérie de subir simultanément deux mutations distinctes est le produit des probabilités individuelles de ces deux mutations, ce qui indique que le caractère mutation est **indépendant** [92]. Les modifications apportées par la mutation sont rendues permanentes par la réplication de l'ADN et elles sont transmises aux cellules filles à l'issue de la division cellulaire. Le caractère acquis est alors transmissible à la descendance, la mutation est donc **héréditaire** [93]. La mutation **discontinue** « **brusque** » ; ne s'effectue pas à la suite d'une longue période d'adaptation progressive, avec des formes intermédiaires mais habituellement en une seule étape, donc elle apparaît selon la loi de tout ou rien[93].

4-3- Les différents types des mutations

Elles sont divisées en deux grandes catégories :

- Les mutations micro lésionnelles soient ponctuelles ou instables
- Les mutations macro lésionnelles ou des plus grandes ampleurs. C'est - à- dire qui concerne tout un fragment chromosomique et qui contient plusieurs gènes.

Les mutations ponctuelles qui sont dues à un changement de la structure du gène effectuent un seul nucléotide.

Cependant il existe trois types de mutations génétiques [99] :

- Une **mutation par substitution**, qui signifie un remplacement d'une ou des plusieurs paires de nucléotides par un autre.
- Une **mutation par addition**, qui se fait par l'ajout d'une ou plusieurs paires de nucléotides.
- Une **mutation par délétion**, qui, à son tour est causée par une perte d'une ou plusieurs paires de nucléotides.
- **transversion** les mutations ponctuelles impliquent les remplacements d'une base purique par une base pyrimidique où l'inverse

Eventuellement, les mutations ponctuelles se regroupent en plusieurs catégories qui diffèrent par les conséquences sur les protéines codées par le gène muté(tableau 1).

- **La mutation faux – sens** : s'explique alors par la mise en jeu de l'altération d'une unique base, ce qui modifie le codon de telle sorte que l'acide aminé soit lui aussi modifié et ainsi on aura une modification de la protéine. Des telles mutations sont généralement situées dans l'une de deux premières bases du codon. En général il n'y a pas d'incidence au niveau de la troisième base.
- **La mutation non- sens** : Qui provoque l'apparition d'un codon stop qui est une conséquence importante. Par ailleurs, cette dernière est une mutation ponctuelle qui change le codon d'un acide aminé à un codon stop. Cette mutation provoque alors l'arrêt prématuré de la traduction et il en résulte une protéine plus courte. Ce type de mutation est souvent la cause des maladies car dans tous les cas la fonction de la protéine est altérée. C'est donc l'arrêt de fonctionnement des protéines causées par l'apparition de codon stop.
- **La mutation silencieuse** : Certaines mutations peuvent se produire au niveau de la troisième base d'un codon ; car le code génétique est dégénéré, et par conséquent

cela n'a aucune incidence sur les acides aminés codés. De ce fait, les mutations silencieuses n'ont aucun effet sur la protéine. En effet, elles tendent à s'accumuler dans l'ADN des organismes sous forme de polymorphisme et par conséquent, elles contribuent à la variabilité des séquences d'ADN des différents individus d'une même espèce. Conformément à la technologie, les dernières recherches sur les mutations silencieuses ont prouvé que ces dernières n'étaient pas aussi silencieuses que cela, et que la protéine codée n'est pas conforme à celle d'un gène non muté.

- **La mutation modulant l'expression d'un gène :** Par exemple « promoteur, le codant d'initiation où le site de polyadéation, ou bien les gènes codants les facteurs de transcriptions ». A cause de ces mutations, le gène peut devenir incapable de synthétiser la protéine où la synthèse est insuffisante.. Les remplacements mettant en jeu deux bases puriques ou pyrimidiques sont appelés transition.
- **La mutation instable :** Les conséquences instables sont formées par la répétition successive homogène d'un motif de quelques nucléotides comme dans l'exemple ci-dessous (TG) n ou (CAG) n ; dans le cas général, le nombre de répétition observée est variable mais relativement instable. L'instabilité naît de la longueur de la répétition homogène de la même séquence : les séquences les plus longues sont les plus instables. Les séquences instables peuvent être situées dans la région traduite.

Tableau 1 : Les mutations ponctuelles au niveau moléculaire (w2).

Type de mutation	Résultats et exemple
<u>Au niveau de l'ADN</u> Transition	Purine remplacé par une purine différente ou pyrimidine remplacé par une pyrimidine différente : A.T → G.C G.C → A.T C.G → T.A T.A → C.G
Transversion	Purine remplacé par une pyrimidine ou pyrimidine remplacé par purine : A.T → C.G A.T → T.A G.C → T.A G.C → C.G T.A → G.C T.A → A.T C.G → A.T C.G → G.C
Indel <u>Au niveau protéique</u> Mutation synonyme	Insertion ou délétion d'une ou plusieurs paires de bases d'ADN (les bases insérées ou délétées sont soulignées) : AAGACTCCT → AAGAGCTCCT AAGACTCCT → AA <u>ACT</u> CCT Le codon spécifie le meme acide aminé AGG → CGG Arg Arg
Mutation faux-sens Mutation faux-sens conservative Mutation faux-sens non conservative	Le codon spécifie un acide aminé différent Le codon spécifie un acide aminé chimiquement similaire : AAA → AGA Lys Arg (basique) (basique) Ne change pas la fonction protéique dans de nombreux cas Le codon spécifie un acide aminé chimiquement dissemblable : UUU → UCU (phénylalanine) (Serine) (hydrophobe) (polaire)
Mutation non-sens	Le codon signale la terminaison de la chaîne : CAG → UAG Gln codon de terminaison ambre
Mutation par décalage de cadre de lecture	Addition d'une paire de bases (soulignée) AAG ACT CCT AAG → AGC TCC T... Délétion d'une paire de bases (soulignée) AAG ACT CCT AAA → CTC CT...

4-4 Les Mutations induites

Les mutations peuvent être provoquées par des agents mutagènes chimiques ou physiques. Une base ayant une forme rare est intégrée lors de la réplication. Cette forme rare

ne respecte pas les règles d'appariement et elle est mise en face d'une base dont elle n'est pas complémentaire. Un effet comparable est obtenu lorsque la synthèse d'ADN est faite en présence d'analogues qui sont incorporés à la place des bases normales (5 bromo désoxyuridine ou 2 azaguanine). Dans ces cas, la mutation se produit d'abord sur un brin et il faut un cycle de réplication supplémentaire pour que la moitié des molécules filles portent la mutation sur les deux brins. Des produits chimiques qui modifient les bases en place (agents alkylants, acide nitreux...) ont également le même effet [w3]. L'ADN subit un dommage et au moment de la réparation il y a une erreur. C'est le cas des rayons UV, X, Gamma, etc. Chez les procaryotes et les eucaryotes unicellulaires il existe une enzyme, la photolyase, qui, activée par la lumière visible est capable de réparer ces dommages. La voie de réparation par excision qui peut causer des mutations est alors une alternative. Chez les eucaryotes pluricellulaires seule cette dernière voie subsiste. Dans ce cas, il n'y a pas besoin d'un cycle supplémentaire de réplication pour obtenir une molécule d'ADN double brin mutante. Tous ces agents mutagènes agissent sur les cellules en train de se développer, in vivo [w3].

4-5 Mutation dirigée

Le gène que l'on veut étudier est cloné dans un vecteur. On a déjà des indications sur sa fonction et on désire en acquérir de nouvelles versions sur une région particulière du gène. On choisit le nucléotide que l'on veut changer, et on prépare un oligonucléotide qui contient la séquence environnante du gène autour de ce nucléotide. D'un autre côté on prépare le plasmide recombiné avec le gène et on le dénature par la chaleur. Les deux sont séparés par électrophorèse. On met en présence l'oligonucléotide et le brin plasmidique qui contient la séquence complémentaire correspondante. On renature les deux ADN et on incube en présence d'ADN polymérase et de ligase. L'oligonucléotide va être allongé en recopiant le brin complet. Le plasmide obtenu est double brin avec un mésappariement à l'endroit de la mutation. On transforme une culture bactérienne qui va multiplier ce plasmide. Deux types de produits seront en quantité théoriquement égale par duplication de chaque brin. On obtiendra donc un plasmide contenant le gène sauvage et un plasmide contenant le gène muté, pour distinguer ces deux types on dispose de plusieurs moyens [w3] :

- La mutation a pu modifier un site de restriction ce qui permet de discriminer les 2 types.
- Le séquençage de la région que l'on voulait muter donne dans tous les cas la réponse.
- Certaines protéines sont exprimées par les bactéries (le plasmide doit être bien choisi), dans ce cas on peut repérer la forme du gène par l'activité de la protéine qu'il code.

4-6 Mécanismes mutationnels faisant varier la taille du génome

Les mutations de l'ADN les plus connues sont les mutations dites ponctuelles, qui ne font pas changer la taille du génome puisqu'elles correspondent au remplacement d'une base par une autre.

Cependant, les mutations causées par les erreurs de réplication ou les mutagènes ne sont pas toutes des mutations ponctuelles : il peut également s'agir de petites insertions ou délétions [95]. Ainsi, le complexe enzymatique de réplication peut insérer des bases supplémentaires dans le brin d'ADN néo synthétisé, ou bien ne pas copier certaines bases du brin d'ADN matrice. Ces insertions et délétions de quelques bases peuvent se produire dans toutes les parties du génome, mais sont particulièrement fréquentes lorsque le brin matrice contient des séquences répétées courtes (typiquement 2 à 10 paires de bases) situées en tandem, c'est-à-dire directement adjacentes [96], [97].

Par exemple, la séquence ATTCATTCATTCATTCATTC contient 5 fois le motif ATTC en tandem. Les séquences répétées de ce type sont nommées microsatellites chez les eucaryotes et loci de contigence chez les procaryotes. Elles peuvent induire la formation d'une boucle dans le brin matrice ou dans le brin synthétisé, ce qui cause l'ajout ou la suppression d'une ou plusieurs copies du motif, un phénomène appelé répliquationslippage ou slipped-strand mispairing [96].

Par ailleurs, l'ADN peut aussi subir des mutations à plus grande échelle appelées réarrangements chromosomiques. Des segments d'ADN de centaines, milliers voire millions de paires de bases peuvent être dupliqués, excisés, inversés ou déplacés, sous l'effet de différents mécanismes moléculaires comme la recombinaison homologue non allélique (aussi appelée recombinaison homologue ectopique), la recombinaison dite illégitime par NHEJ (non homologous end-joining) ou la recombinaison site-spécifique mise en jeu dans la transposition. La recombinaison homologue permet normalement de réparer une cassure double-brin dans une molécule d'ADN en utilisant une autre molécule d'ADN de séquence identique ou fortement similaire : la chromatide sœur si le chromosome cassé venait d'être répliqué, ou bien le chromosome homologue dans le cas des cellules diploïdes. Mais si les chromosomes contiennent des séquences répétées, l'alignement peut se faire de façon dite ectopique, c'est-à-dire entre des positions différentes, et provoquer alors des duplications, des délétions ou des inversions de segments de chromosomes [97].

La recombinaison NHEJ est une autre famille de mécanismes de réparation des cassures double-brin. Elle est nommée non homologue car les extrémités des molécules cassées sont directement réassemblées sans nécessiter une molécule identique ou similaire pour servir de guide à la réparation. Elle utilise en fait les micro-homologies de quelques paires de bases souvent présentes au niveau des extrémités simple brin de la molécule cassée. Outre la réparation normale des cassures, elle peut aussi occasionner des délétions, des inversions, des duplications ou des translocations de segments de chromosomes [98].

Les éléments transposables sont aussi responsables de nombreux réarrangements chromosomiques, soit parce qu'ils servent de substrat à la recombinaison homologue ectopique, soit parce qu'ils peuvent entraîner d'autres segments d'ADN dans leurs déplacements. Ainsi, plusieurs mécanismes moléculaires sont susceptibles de provoquer des duplications et délétions de longs segments d'ADN, modifiant donc significativement la taille du génome et ayant parfois des conséquences phénotypiques importantes, selon les gènes contenus dans le segment[99].

Enfin, des chromosomes ou même des génomes entiers peuvent être dupliqués en raison d'accidents de ségrégation des chromosomes lors de la division cellulaire. Dans le cas de la trisomie 21 par exemple (environ 1 naissance sur 700), le chromosome 21 est présent en 3 exemplaires au lieu de 2. D'autres anomalies chromosomiques peuvent se produire, rendant par exemple l'œuf fécondé tétraploïde au lieu de diploïde pour tous les chromosomes, ce qui le rend généralement non viable. Cependant, dans certains embranchements de l'arbre de la vie, de tels événements de duplication du génome complet ont été conservés par l'évolution [100].

Les îlots génomique

GEIS

Les Génomes d'espèces bactériennes peuvent évoluer à travers une variété de processus, y compris des mutations, des réarrangements ou transfert horizontal de gènes. Les informations recueillies au cours des dernières années, d'un nombre rapidement croissant de génomes séquencés a montré que, outre les gènes de base codant pour les fonctions métaboliques essentielles, les génomes bactériens abritent également un nombre variable de gènes accessoires acquis par transfert horizontal de gènes qui codent des caractères adaptatifs qui pourraient être bénéfiques pour les bactéries dans certaines conditions de croissance ou de l'environnement [101].

La plupart des gènes accessoires acquis par forme de transfert des blocs de syntenie horizontaux reconnus comme des îlots génomiques (GEIS : genomic islands). GEIS sont généralement reconnus comme des segments d'ADN discrets entre souches étroitement apparentées, mais il est actuellement admis que leur formation contribue à la diversification et l'adaptation des micro-organismes, ayant ainsi un impact significatif sur la plasticité du génome et de l'évolution, la diffusion des gènes de résistance aux antibiotiques, de virulence et de la formation de voies cataboliques. De plus en plus des éléments d'ADN sont détectés par des projets de séquençage du génome bactérien, et, en même temps, l'information est devenue disponible sur le comportement de GEIS. Cet avis résume les progrès récents dans notre compréhension de leur distribution, leur évolution et leurs modes mécanistes de comportement. Une des idées nouvelles est que GEIS comprennent une famille globale des éléments, y compris des éléments d'ADN mobiles précédemment reconnus comme des éléments d'intégration et de conjugaison (ICES : integrative and conjugative elements), transposons de conjugaison et quelques prophages. Un GEIS type, une classe de ICEs hautement conservées qui se produit dans *Beta* et *Gammaproteobacteria* [101].

1- Caractéristiques générales de GEIS

GEIS sont essentiellement des segments d'ADN discrets différents entre les souches bactériennes étroitement liées, à qui habituellement une certaine mobilité passée ou actuelle est attribuée. Si nous acceptons cette définition, il comprendra une famille globale des éléments de différent mode de vie fonctionnel. Le concept des îlots de pathogénicité (PAI : pathogenicity islands) a été inventé à la fin des années 1980 par J. Hacker et ses collègues, qui a enquêté sur la base génétique de la virulence des isolats uropathogènes d'*Escherichia coli* (UPEC) [102]. PAIs trouvés dans leur étude étaient des régions chromosomiques instables avec des caractéristiques et des phénotypes variables associés à la virulence.

De nos jours, il est apprécié que GEIS représentent un groupe beaucoup plus large et plus diversifié d'éléments d'ADN que PAIs seulement, avec une grande variété de taille et d'abondance dans les génomes bactériens [103]. La capacité de codage de GEIS ne se limite pas aux fonctions de pathogénicité, mais peut être très diverses, y compris des caractéristiques telles que la symbiose, le métabolisme des composés aromatiques et de saccharose [104], la résistance au mercure et synthèse de sidérophores (Fig.6). Les études de bioinformatique ont montré que GEIS ont tendance à avoir plus de gènes "nouveaux" (à savoir ceux qui ne sont pas orthologues dans d'autres espèces) que le reste du génome [105]. Ceci suggère que GEIS sont devenus fortement sélectionnés pour des fonctions adaptatives et auxiliaires. Le fait que GEIS viennent dans un large éventail de variétés en termes d'organisation génétique et fonctionnalité, rend plus difficile de fournir une définition exacte d'un GEIS. Ici, nous proposons que le terme GEIS doit être utilisé pour la famille globale des «éléments d'ADN» discrets, qui font partie du chromosome d'une cellule et peuvent conduire à la différenciation des souches.

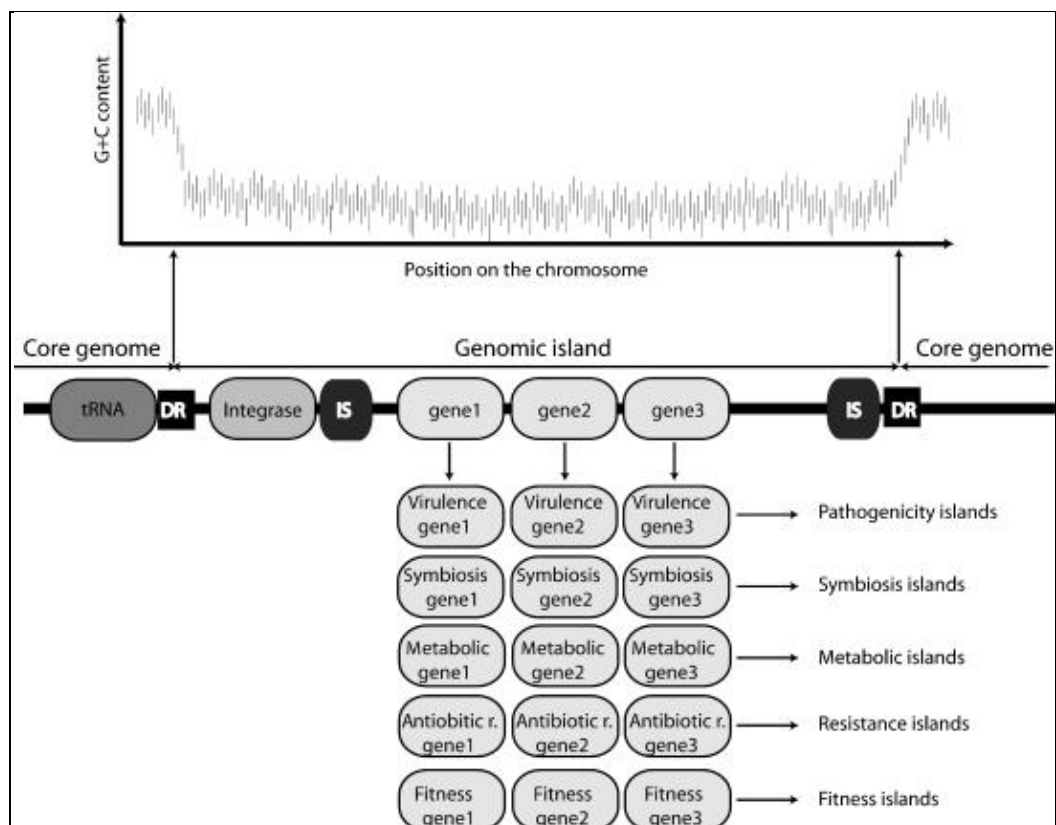


Figure 6: Caractéristiques générales de Geis [w3].

GEIS sont relativement de grands segments d'ADN, dont les caractéristiques nucléotidiques diffèrent souvent du reste du chromosome. GEIS sont souvent insérés au niveau des gènes d'ARNt et flanqués de DR (Direct Repetition).

- GEIS ont une taille entre 10 et 200 kb, détectée par des comparaisons entre les souches étroitement apparentées. Des régions d'ADN discrètes détectées par séquençage génomique comparative avec des tailles plus petites que 10 kb ont été nommées îlots génomiques [106].
- GEIS peuvent être reconnus par les statistiques nucléotidiques (par exemple la teneur en GC, GC cumulative skew (Mesure de Genomique compositionnelle Asymétrie et le degré de sélection de réplication), les fréquences tétranucléotidiques ou utilisation des codons) qui diffèrent généralement du reste du chromosome.
- GEIS sont souvent insérés au niveau des gènes d'ARNt et deviennent des ICEs.
- GEIS sont souvent flanqués de 16-20 pb de répétitions directes parfaites ou presque parfaites (DR). DR surviennent habituellement par l'intégration spécifique de site du GEIS dans le site cible et peut agir en tant que séquences de reconnaissance pour leur excision enzymatique [101].
- GEIS abritent souvent des gènes fonctionnels ou cryptiques codant des intégrases ou des facteurs liés au système de conjugaison ou de transduction.
- GEIS portent souvent des éléments d'insertion ou de transposons, qui peuvent être impliqués dans la mobilisation du matériel génétique [107].
- GEIS portent souvent des gènes offrant un avantage sélectif pour les bactéries hôtes. Selon leur contenu génétique, GEIS peuvent améliorer la pathogénicité, la symbiose, le métabolisme, la remise en forme ou la résistance [101]

2- Origines évolutives du GEIS

Beaucoup de GEIS ont seulement été étudiés dans la base de données des projets de séquençage, et non pas suite à des preuves expérimentales de leur mode d'action, ces éléments peuvent en fait être dans un état d'évolution, comme on l'a suggéré plus tôt par Dobrindt *et al.* (2004). Le séquençage et les comparaisons phylogénétiques montrent que GEIS ont tendance à être présents dans les familles spécifiques des genres structurellement distincts, mais en regardant à travers les différents composants structurels du genre GEIS conduit à l'émergence universellement distribués [108]. Cela suggère que GEIS peuvent avoir surgi plusieurs fois indépendamment au cours de l'évolution, et ne peuvent donc être considérés comme une

superfamille des éléments sur la base des caractéristiques fondamentales et structurelles analogues, plutôt que d'être phylogénétiquement apparentés [109]. Comme la définition originale de GEIS a été présentée il y a 10 ans où seulement 12 génomes bactériens complets étaient disponibles, il est plausible que d'autres GEIS avec de nouvelles fonctionnalités inhabituelles seront découverts avec le nombre croissant de génomes bactériens en cours de séquençage. D'une vue générale, GEIS engloberait d'autres catégories d'éléments, tels que ICE / transposons de conjugaison [qui ont été proposés pour être un groupe fonctionnellement similaire de ICEs] [110], des plasmides intégrés, des éléments non répliatifs [unité Bacteroides non répliatifs (BNU) de Bacteroides [111], et peut-être même des prophages cryptiques ou endommagés (Fig.7)

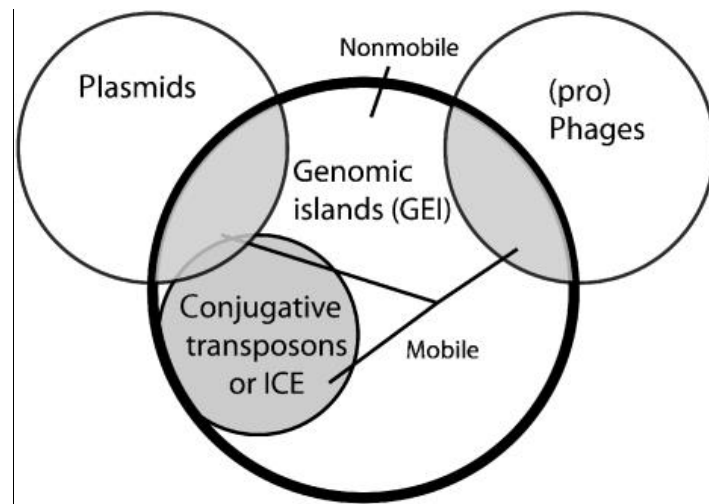


Figure 7 : Les différents types de Geis. Geis viennent dans un large éventail de variétés et englobe d'autres catégories d'éléments, tels que les transposons de conjugaison / ICE, des plasmides intégrés, des éléments non répliatifs et des prophages [w3].

Les travaux au cours des dernières années, ont suggéré que GEIS ont eu des origines évolutives parallèles multiples, comme certains d'entre eux contiennent clairement des gènes de phages et d'autres gènes conjugatif liés à des plasmides. En outre, il est devenu clair que les éléments mobiles forment une combinaison de modules fonctionnels, ce qui rend plus difficile de les classer [112]. Par exemple, comme il est fréquent de trouver plusieurs prophages à divers stades de fonctionnalité dans un chromosome bactérien, il est possible que certains aient cointégrées avec le chromosome et lentement acquis d'autres gènes d'origine non phagique [113]. En effet, pour un certain nombre de GEIS, les similitudes entre les systèmes de transfert plasmidique GEIS-encodés et connus sont si frappantes que l'on peut

légitimement supposer que les gènes de transfert plasmidique formés à l'origine pour l'élément hybride progéniteur GEIS. Comme le cas, par exemple, pour la R7A, île de symbiose de *Mesorhizobium loti* [114], le transposon du biphenyle CTn4371 de *Ralstonia oxalatica* et l'élément SXT de *Vibrio cholerae* [115]. Cependant, cela ne doit pas nécessairement être le cas pour tous les GEIS. Des expériences récentes avec une famille de ICEs avec les relations évolutives profondes suggère que certains d'entre eux peuvent avoir de très anciens modes d'auto-transfert évolutionnaire pour lesquels aucun parent plasmidique actuel n'est connu. Cette conclusion a été tirée à partir d'observations pour trois membres de cette famille, à savoir ICEHin1056 de *Haemophilus influenzae*, pKLC102 de *Pseudomonas aeruginosa* et ICEclc de *Pseudomonas* sp. souche B13. Ces trois éléments sont des éléments entièrement fonctionnels, capables de s'intégrer dans le chromosome de l'hôte, de s'exciser, de s'auto-transférer par conjugaison à un nouvel hôte et de se réinsérer [109,113].

3-Intégration, développement et excision de GEIS

Comme les GEIS n'ont pas les mêmes composants, il est difficile de parler d'un mode du fonctionnement des GEIS (à savoir les fonctions nécessaires pour l'entretien, l'excision, le transfert ou l'intégration). Chez un grand nombre de GEIS l'auto-mobilité a été démontrée, ils peuvent exciser à partir de leur emplacement chromosomique, en ayant la capacité de faire l'auto-transfert horizontal à une autre cellule, et réintégrer le site cible dans le chromosome du nouvel hôte. Geis qui présentent simultanément toutes ces caractéristiques en plus de l'auto-transfert par conjugaison font partie d'un groupe de plus en plus bien défini d'éléments qui ont été nommés ICEs [110]. ICEs sont également des transposons de conjugaison, une terminologie qui avait été utilisé principalement pour des éléments qui proviennent de bactéries Gram-positives, et, selon certains auteurs, devraient être réservés aux éléments, qui peuvent cibler plusieurs sites d'intégration différents [116]. Comme certains Geis ne sont pas auto-transférable par conjugaison mais par emballage de phage, la libération et l'infection, ils ne peuvent pas être appelés ICEs. Le transfert des GEIS se fait selon les étapes suivantes : (Fig. 8)

- Acquisition de la GEIS par un hôte par transfert horizontal de gènes.
- L'intégration du GEIS dans le chromosome de l'hôte par recombinaison a un site-spécifique.
- Développement du GEIS par des réarrangements génétiques, perte de gènes ou d'acquisition d'autres éléments génétiques mobiles.
- Excision du GEIS du chromosome.

- Transfert du GEIS à un autre destinataire

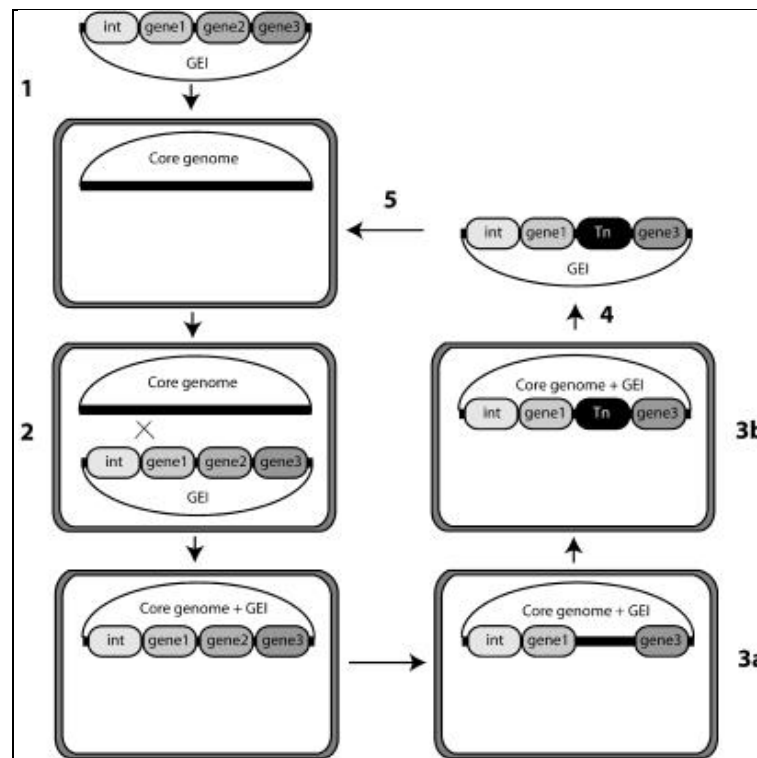


Figure 8:Intégration, développement et excision de Geis.[w3]

Comme indiqué ci-dessus, de nombreux Geis peuvent être dans un état de régression de l'évolution, avec le résultat qu'une ou plusieurs fonctionnalités sont manquantes. Un certain nombre de GEIS actifs ont été étudiés concernant différents niveaux de comportement, la capacité de codage ou d'un règlement de transfert, et les résultats ont contribué à la connaissance des modes mécanistes généraux de Geis. Pour des raisons partiellement claires, Geis sont souvent insérés dans l'extrémité 3' des gènes d'ARNt [117,118]. L'insertion est catalysée par la recombinase du phage ressemblant à un site spécifique appelé intégrases, qui sont généralement codés par le GEIS lui-même. Les intégrases ne sont pas strictement conservés parmi tous les GEIS, et différents gènes d'ARNt peuvent être ciblés [118]. Plusieurs intégrases GEIS codées se rapportent aux familles lambda, P4 ou XerD [119]. Les intégrases sont également impliqués dans l'excision de GEIS, un processus qui peut être assisté par un excisionase [114]. Le codage intégrase du gène *int* est souvent situé à une extrémité de l'île et à proximité du gène d'ARNt sous la forme GEIS intégrée. Après l'excision, les deux GEIS se terminent ensemble jusqu'à former une seule copie du site de recombinaison (*attP*) [114,120]. L'excision est essentiellement non répllicative et une seule copie du site de recombinaison est à nouveau formée sur le chromosome (*attB*)

[121]. GEIS peut réintégrer la forme excisée de nouveau dans le site attB du même hôte ou, après le transfert à une nouvelle cellule, dans un site attB approprié. L'intégration est le résultat d'une recombinaison spécifique de site entre un motif 15 et 20 pb à l'intérieur de l'extrémité du gène d'ARNt 3 [118]. Sauf dans quelques cas, les Geis excisés ne peuvent pas se répliquer indépendamment du chromosome de l'hôte, mais repose plutôt sur la réintégration ou le transfert horizontal à un nouvel hôte. Des formes intermédiaires peuvent exister, comme cela a été démontré dans une étude récente sur les îlots de pathogénicité staphylocoques (SAPI), qui sont des Geis de type phage. SAPI, qui ont des relations intimes avec certains phages tempérés impliquant le phage-excision, la réplication et l'emballage, ont également été prouvé être capable d'une existence dans un état de plasmide comme l'auto-réplication [121,122]. Un vaste corpus de connaissances existe sur les processus d'intégration et d'excision des transposons de conjugaison dans, par exemple, les Bacteroides.

4- Le transfert de Geis entre bactéries

Comme indiqué plus haut, une grande variété de Geis sont intimement liés aux phages et aux plasmides conjugatifs par leurs origines évolutives. En conséquence, outre la transformation, leur transfert passe souvent par l'intermédiaire d'une conjugaison et d'une transduction [123]. Geis ne sont nécessairement pas l'ensemble des gènes qui codent le processus d'auto-transfert, et plusieurs cas sont connus dans lesquels Geis peut être conditionnée par un autre phage lysogène mobilisé par un système de conjugaison plasmidique ou ICE [111].

Le transfert actif des GEIS a été décrit dans un certain nombre de cas, bien que pour la grande majorité des Geis potentiels détectés par les projets de séquençage du génome, aucune information n'est encore disponible sur leurs capacités de transfert. Par exemple, le transfert conjugatif de ICEHin1056, calculé en nombre de transconjugants divisé par un certain nombre de destinataires, procède à une fréquence d'environ 10^{-1} - 10^{-2} entre deux souches de *H. influenzae* [124]. ICEclc de *Pseudomonas* sp. souche B13, un membre lointain de la même sous-famille de ICEHin1056, est auto-transférable à des fréquences similaires à *P. putida*, *Cupriavidus necator* ou *P. aeruginosa* [104]. Récemment, un autre membre de cette sous-famille de ICEHin1056 Geis, *P. aeruginosa* pathogénicité île-1 (PAPI-1) a été montré pour transférer de la souche donneuse dans les souches bénéficiaires de *P. aeruginosa* qui abritent cette île naturellement. En outre, PAPI-1 a été démontrée qu'il existe sous une forme circulaire extrachromosomique et qu'il se réinsère dans le génome de l'hôte après l'excision du chromosome [120]. Enfin, aussi le GEI pKLC102 de *P. aeruginosa* a été montré être très

mobile et capable de transférer à des fréquences similaires à ICEclc ou ICEHin1056 [125]. Fait intéressant, toutefois, noté par l'excision ou le transfert démontré pour d'autres membres de cette sous-famille de GEIS tels que PAGI-2 et PAGI-3 [125].

Des recherches récentes indiquent que l'arrière-plan de l'hôte a une forte influence sur la transférabilité des Geis. Le module de transfert T4SS a été trouvé pour être l'une des parties les plus conservées de la sous-famille ICEHin1056 de Geis [124]. Cependant, l'analyse des fréquences de transfert de conjugaison a montré que ces Geis ont été transférés entre les souches haemophili étroitement liée à des fréquences sensiblement différentes. Pour vérifier si ces différences sont dues à la souche hôte ou au contenu du gène de l'île, la Geis de haemophili ont été transférés du même donneur dans la même souche réceptrice. Dans ce contexte, les fréquences de transfert conjugales étaient presque constantes, ce qui est révélateur des différentes souches hôtes introduisant des variations dans l'efficacité conjugale dans l'expérience initiale [124]. Il est intéressant de savoir que les fréquences de transfert de ICEclc étaient en grande partie dépendante du type de cellule du donneur, même au sein des souches étroitement apparentées de *P. aeruginosa* [104]. Ces études ont clairement montré que les hôtes antécédents ont un impact énorme sur la transférabilité des Geis.

5- La régulation des gènes et le comportement adaptatif

Il y a encore peu d'informations disponibles sur la réglementation ou les conditions environnementales influençant le transfert GEIS. En fait, pour la plupart des Geis, il a d'abord été supposé que le transfert serait «spontané» ou «constitutif». Cependant, il a été suggéré que, dans un certain nombre de cas, des événements étroitement réglementés sous-tendaient l'auto-mobilisation des GEIS [126]. Une meilleure compréhension des conditions d'auto-transfert, des facteurs augmentant ou diminuant les taux de transfert, et la (auto) régulation du début du processus de transfert est d'une grande importance, tant pour notre appréciation de l'impact du transfert horizontal de gènes sur l'évolution des micro-organismes que dans le but pratique de juger de la distribution potentielle des transgènes ou des gènes de résistance aux antibiotiques dans les populations microbiennes naturelles [127]. Les données tirées des quelques modèles GEIS étudiés jusqu'à présent suggère en effet que c'est loin d'être un comportement «spontané»: une variété de modes et des signaux de régulation, qui déterminent l'auto-transfert des GEIS.

L'un des modes de régulation les plus frappants de comportement GEIS a été révélé dans les études sur les déterminants de la tétracycline dans les *Bacteroides*. Le transfert conjuguatif

du CTnDOT ICEs et CTnERL de *Bacteroides* est stimulé jusqu'à 10 000 fois lorsque les cellules sont cultivées en présence de tétracycline. Il a été constaté que cet effet est le résultat d'une induction de deux gènes régulateurs, RTEA et rteB, dont les deux stimulent la transcription d'un troisième facteur Rtec, qui influe sur l'excision de l'élément [128]. Chez *Pseudomonas* sp. souche B13, le transfert ICEclc est fortement amélioré dans la phase stationnaire dans un mode bistable (par exemple seulement c. 5% de toutes les cellules s'engager dans le transfert). Le transfert de ICEclc est corrélé à une augmentation de l'expression du gène de l'intégrase intB13, qui est stimulée par le produit du gène INRR [129]. Lors de l'excision et la formation d'un intermédiaire, un promoteur fort circulaire, situé à l'autre extrémité de ICEclc tournée vers l'extérieur, est placé en face du gène intB13 favorisant le processus de réintégration [129].

La réglementation des transferts procède différemment dans l'élément SXT de *V. cholerae*. L'excision de SXT est favorisée par un excisionase Xis [130], qui, cependant, inhibe également son intégration. Dans SXT, *xis* et *int* sont des gènes convergents qui ne semblent pas être co-régulé. Le transfert SXT est fortement amélioré dans des conditions de stress et dépend de la réponse SOS [131]. Fait intéressant, la réponse *V. cholerae* SOS est éludée notamment par deux antibiotiques, la ciprofloxacine et le triméthoprime, pour lesquels l'élément SXT encode déterminants de la résistance. Le mécanisme peut procéder comme suit : en présence d'un stimulus SOS le SETR répresseur SXT-codé est clivé, ce qui entraîne l'expression de deux gènes SXT codés SETC et SetD, qui sont des activateurs pour les *int* et *tra* gènes de l'élément (Burrus & Waldor, 2003). Également l'excision de ICEBs1, un élément mobile trouvé dans le génome de *B. subtilis*, est stimulée par lésion de l'ADN global en plus d'une signalisation peptidique intercellulaire. Ce problème a été trouvée être dépendante du facteur IMMR, qui régule l'expression d'un certain nombre de gènes ICEBs1 et est responsable de l'immunité à la superinfection [132].

Excision de l'île de symbiose ICEMISymR7A de *M. loti* est également stimulé par un nouveau facteur de recombinaison de directivité (RDF) appelé RDFS, qui est codé par le gène *msi109* de [114]. Le transfert du ICEMISymR7A exige également une relaxase putative, RlxS. Les gènes RDFS et rlxS font partie du même groupe dont les deux autres gènes sont homologues à la protéine conjugatif TRAF [114]. Semblable à l'élément *clc*, aussi la forme excisée de ICEMISymR7A était plus abondante pendant la fin de la phase exponentielle de *M. Loti*, et la preuve expérimentale a suggéré que cette excision était sous contrôle d'un quorum-sensing [114].

Geis jouent un rôle important dans l'évolution du génome bactérien en général et dans l'adaptation à l'évolution des conditions, dans des environnements cliniques, industriels ou naturels. Le résultat de ces adaptations est évident à partir du développement de la résistance aux antibiotiques, la pathogénicité ou des fonctions cataboliques. Ainsi, il serait extrêmement intéressant de trouver des caractéristiques spécifiques, qui permettent aux Geis de s'auto-transférer, d'entrer dans l'hôte et de s'installer.

6- Contribution des îlots génomiques au transfert horizontal de gènes et de l'évolution bactérienne

La résistance aux antibiotiques représente un des traits les plus fréquents et les bien étudiés des Geis. L'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques est une menace sérieuse pour la santé publique car elle met le traitement efficace des maladies infectieuses dans un doute permanent. Ce changement dans les populations bactériennes de près de la sensibilité universelle à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques dans le monde entier en quelques décennies illustre la remarquable capacité d'adaptation bactérienne, mais aussi une menace à l'homme. De nombreux aspects de l'accumulation de la résistance aux antibiotiques sont mal comprise. Un aspect important est de savoir comment une telle résistance a diffusé à l'échelle mondiale si rapidement.

L'enquête sur l'émergence de la résistance aux antibiotiques chez *H. influenzae* suggère qu'il est un modèle d'illustration de la façon dont les gènes de résistance sont désormais associés à un GEIS. L'analyse de séquence d'un *H. influenzae* résistantes aux antibiotiques GEIS, ICEHin1056, a révélé que cette île appartenait à la plus grande famille [119,133]. Divergé de cette coevolue familiale indépendante avec une large gamme de *Proteobacteria*, y compris *Haemophilus* spp., *Pseudomonas* spp., *Yersinia enterocolitica*, *S. enterica* sérotype Typhi et *Ralstonia metallidurans*[119]. Une étude récente enquête sur les Geis de haemophili a montré que la sous-famille ICEHin1056 de ICE / Geis est diverse et n'a pas récemment émergé dans haemophili (Juhas et al., 2007b)[124]. Cependant, la faible diversité de la séquence et la teneur en GC distinctive des Tn3s trouvés dans le GEIS de haemophili suggèrent l'acquisition plus récente des gènes de résistance aux antibiotiques. La répartition entre le noyau et les gènes accessoires (transposons) du GEIS de haemophili est remarquablement similaire au *Haemophilus influenzae* et est conforme à l'hypothèse du génome distribué [124]. Cette hypothèse propose que la liste complète des gènes disponibles à une espèce bactérienne pathogène existe dans un pool de supragenome, qui ne figure pas par une souche particulière [34]. La structure modulaire des gènes de base de la Geis de

haemophilii suggère qu'ils sont fonctionnellement limités et, agissant de concert, ils jouent un rôle majeur dans la propagation réussie et la survie de ces Geis au sein 'de supragenomes' de leurs hôtes. Leur importance se manifeste ouvertement par la diffusion rapide de la résistance aux antibiotiques dans le monde entier parmi les souches *H. influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* [124]. La récente acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques et de leur propagation rapide au cours des 30-40 dernières années est un exemple de la façon dont Geis contribuent à la diversification bactérienne et à l'adaptation.

Staphylococcus aureus est une bactérie potentiellement pathogène qui joue un rôle dans un large éventail de maladies et est une cause majeure d'infections nosocomiales dans le monde entier. Résistante à la méthicilline *S. aureus* (SARM), elle est souvent désignée comme la «superbactérie» dans la presse, représente l'une des menaces les plus graves pour la santé publique en raison de sa résistance à une grande variété d'antibiotiques. Cette résistance aux antibiotiques est facilitée principalement par des gènes situés sur le chromosome d'une cassette de staphylococcique mec-GEI désigné (SCCmec) [135]. Les cinq sous-types de SCCmec identifiés jusqu'à présent, varient en taille de 20 à 70 kb et confèrent une résistance à la méthicilline, la kanamycine, la tobramycine, la bléomycine, les pénicillines, les métaux lourds, la tetracycline, macrolides, lincosamides et streptogramines [136]. GEI SCCmec est intéressant dans le sens où elle ne contient pas de gènes ou transposons liés aux phages et est transféré entre les bactéries à l'aide de deux recombinaisons spécifiques du site qui catalysent son excision chromosomique et de réinsertion [137]. L'origine de GEI SCCmec reste à élucider; cependant, il a été émis l'hypothèse qu'il pourrait provenir d'autres staphylocoques, à savoir *Staphylococcus sciuri* ou *Staphylococcus epidermidis*. Ceci est suggéré par les similitudes de haut-séquence d'acides aminés des produits de *mecA* gène de résistance à la méthicilline de *S. sciuri* et *S. aureus*, ainsi que par une expérience dans laquelle le gène *S. sciuri mecA* induite par la résistance à la méthicilline dans une souche *S. aureus* précédemment sensible à la méthicilline [138]. En outre, *S. aureus mecA* était identique à celle identifiée dans un *S. epidermidis* isolée du même individu, ce qui suggère que la souche MRSA est apparue in vivo par transfert horizontal de *mecA* entre deux espèces de staphylocoques [136]. Alors une théorie d'hypothèse que tous les clones de SARM ont un ancêtre commun une autre théorie suggère que SCCmec a été introduit à plusieurs reprises dans différentes lignées de *S. aureus* [136].

7- Contribution des IG à l'évolution des bactéries de l'environnement et de faire le lien vers pathogénicité

Bien que GEIS ont été de plus en plus associé à la montée et la répartition des fonctions de virulence ou de gènes de résistance aux antibiotiques, en même temps, ils semblent être impliqués dans une multitude d'autres caractères adaptatifs, qui pourraient collectivement être considérés comme des «pertinences environnementales». Par exemple, un certain nombre d'ICE / Geis ont été identifiés dans bêta- et Gammaproteobacteria, qui portent des groupes de gènes pour la dégradation des composés nitroaromatiques chlorés et [104] ou diphényles. Même déshalogénases dans ethenogenes Dehalococcoides ont été associés à des éléments d'ADN intégrés, mais si ceux-ci sont mobiles ou non, reste à déterminer [104].

L'un de ces ICE / Geis, le très mobile 103 kb ICE_{clc} de *Pseudomonas* sp. souche B13, souvent utilisé comme un modèle pour le comportement des catabolique [139], est un bon exemple de la façon dont Geis peut contribuer à l'adaptation des souches environnementales d'utiliser des composés polluants que de nouvelles sources de carbone. Diverses expériences classiques ont utilisé *Pseudomonas* sp. la souche B13 pour développer de nouvelles voies métaboliques en une seule étape, comme pour les polychlorobiphényles ou la dégradation de chlorobenzène [140]. La base moléculaire récemment révélée pour cette 'complémentation' métabolique des bactéries réceptrices a également montré que ICE_{clc} est dans un état persistant d'une nouvelle adaptation. Tout d'abord, ICE_{clc} porte un groupe de gènes amn 9,5 kb pour la dégradation aminophénol avec une utilisation nucléotidique aberrante, ce qui suggère son acquisition passée par un élément précurseur. Ensuite, le génome de la bactérie *Burkholderia xenovorans* LB400 contient un élément presque 100% identique à ICE_{clc}, à l'exception des gènes supplémentaires permettant la dégradation des joints halobenzoates [104]. Enfin, dans les eaux souterraines dans la souche *Ralstonia* sp. JS705, un élément semblable à ICE_{clc} a été détecté avec une insertion de 10 kb d'une autre cassette de gène de la voie catabolique, nécessaire pour la dégradation de chlorobenzène. Ce modèle de développement pour ICE_{clc} d'acquisition (et la perte) des modules de gènes est devenu encore plus frappant quand on a découvert qu'une région d'environ 40% des éléments de ICE_{clc} cataboliques est très similaire à un certain nombre d'autres ICE / Geis [104,119] (figure 4). Cette région a donc été soupçonnée de contenir des informations d'auto-transfert, qui a été plus récemment confirmée par l'analyse des gènes T4SS du ICE_{Hin1056} de *H. influenzae* qui a montré une homologie significative avec des gènes de ICE_{clc} de contrepartie [124]. La région centrale de ce groupe d'éléments a été trouvée dans une variété d'autres bactéries

(Fig. 9), montrant ainsi que cet élément évolutionnaire ancien a été très réussi à transférer dans une grande gamme d'hôtes [119,124]. Plus récemment, des fragments GEI similaires à ICEclc ont également été détectés dans *Xylella fastidiosa*, *Xanthomonas campestris*, *Rubrivivax gelatinosus*, *Azoarcus*, *Cupriavidus* et la bactérie arsenicoxydante *Herminiimonas* d'arsenic oxydante [104 ,141]

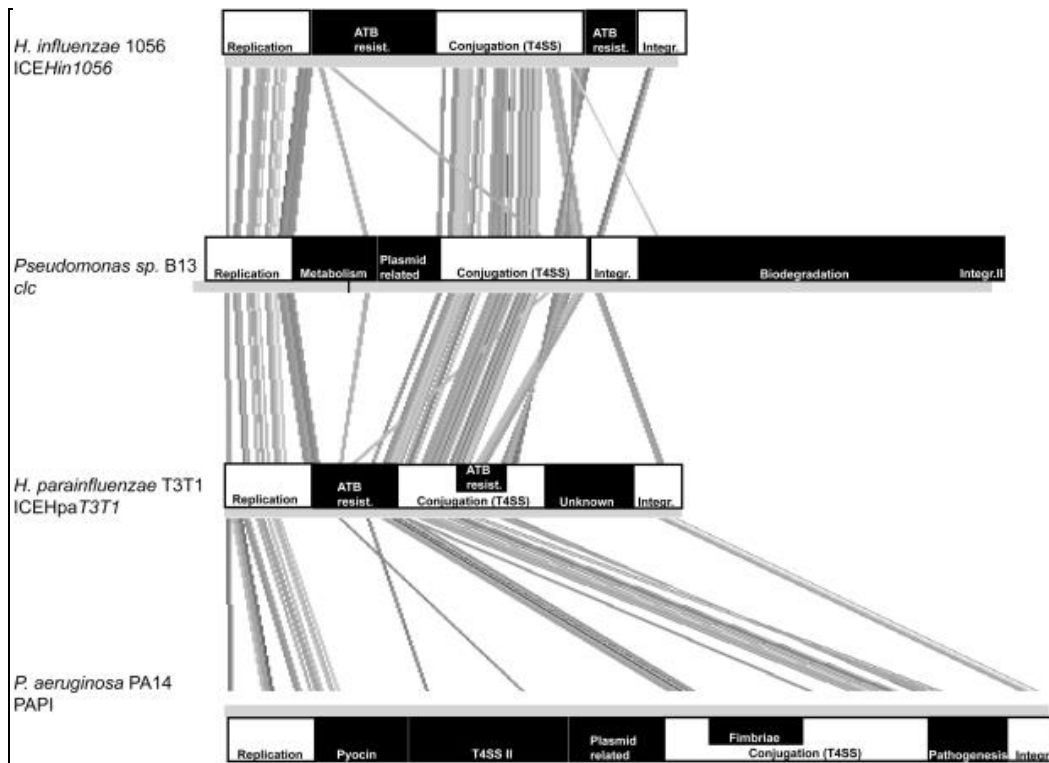


Figure 9 : Diverses fonctions codées par Geis de la même famille Modifié vue Artemis
Outil de comparaison de quatre Geis de la même famille: ICEHin1056, *clc*,
ICEHpaT3T1 and PAPI[w3]

Particulièrement intéressant était la similitude étroite entre ICEclc et un grand groupe largement distribué de GEIS de *P. aeruginosa*, y compris PAPI-2 et PAPI-3 [117,125]. PAPI-2 et PAPI-3 ont été initialement caractérisés d'une souche clinique et une souche environnementale de *P. aeruginosa*, mais elles ont été jugées très communes dans une grande sélection d'isolats cliniques et environnementaux de *P. aeruginosa*, en pKLC102 / PAPI-1 [120,125]. La charge génétique, en plus de la région de base, était très différente entre ICEclc, PAPI-2 et PAPI-3, ce qui démontre que ces Geis peuvent facilement accueillir et distribuer les régions de 60-70 kb d'ADN hautement dissemblables. Le fait que cette charge génétique se trouve principalement entre le gène de l'intégrase (près d'une extrémité de l'élément) et la région de base indique que les insertions sont ici sélectivement neutres et ne compromettent

pas la fonctionnalité du GEIS. La majorité des gènes accessoires se sont également avérés être situés dans cette position à l'*Haemophilus* étroitement liés [124]. Ce type GEIS est donc un exemple extrême de la quasi-continuum entre les caractéristiques jugées comme la pathogénicité (ICEHin1056 de *H. influenzae*, ou PAGI-2 et PAGI-3 de *P. aeruginosa*) et la relation environnementale (ICEclc de *Pseudomonas* sp. Souche B13

Multi résistance se
streptomycetes

1- Les *Streptomyces*

La famille des streptomycètes fait partie de l'ordre des actinomycétales [142]. Ce sont des bactéries à Gram positif [143] avec une composition du génome riche en guanine et cytosine (G+C) et appartenant à la classe des *Actinobacteria* [144]. La majorité d'entre elles ont un comportement saprophyte, c'est-à-dire qu'elles dégradent la matière organique environnante pour y tirer les nutriments essentiels à leur croissance. Elles secrètent ainsi diverses enzymes extracellulaires qui décomposent certains polymères complexes de la matière organique [145]. Il existe plus d'une centaine de genres différenciés, entre autres, par la séquence de l'ARN ribosomal 16S [144]. Il s'agit de l'ordre possédant la plus grande diversité morphologique chez les procaryotes, en plus d'avoir le plus grand nombre de membres qui habitent le sol et les écosystèmes aquatiques [143] [144]. Les *Streptomyces* présentent un cycle de différenciation complexe, caractérisé par une différenciation morphologique et biochimique [146].

En 1943, chez *Streptomyces griseus*, les chercheurs ont découverts le premier antibiotique isolé à partir d'une bactérie, la streptomycine [147]. Ces bactéries présentent un grand intérêt industriel. En fait, plus du deux tiers des antibiotiques connus d'origine naturelle ont été isolés et purifiés à partir de cultures de *Streptomyces* spp [145]. Le métabolisme secondaire se met en place dans les étapes tardives du développement morphologique des *Streptomyces*.

2- Cycle du développement

Les *Streptomyces* se développent selon un cycle cellulaire complexe au cours duquel présentent une différenciation morphologique et biochimique [146]. En conditions favorables de croissance, une spore de *Streptomyces* va germer puis se développer pour former un hyphes. Le développement de ces hyphes végétatifs, correspondant à une structure coenocytique contenant de multiples génomes (20 à 50), entraîne la formation d'un mycélium végétatif, permettant ainsi la recherche de substrat nécessaire à la croissance. Quand les conditions de croissance du milieu deviennent défavorables, la croissance tout d'abord rampante devient verticale et les hyphes se différencient alors en spores uni-génomiques. Ainsi le cycle de croissance pourra être ré-initié (figure 10) [148].

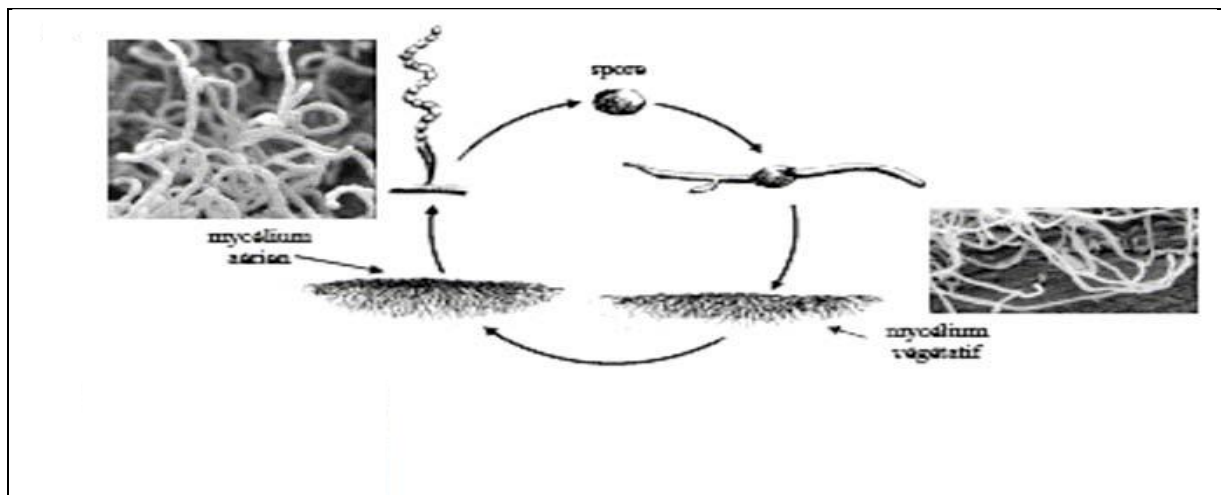


Figure 10 :Cycle de différenciation des *Streptomyces*. [148]

3- Le génome des *streptomyces*

Les *Streptomyces* présentent des caractéristiques génomiques originales au sein des bactéries. En effet, chaque génome caractérisé se compose d'un chromosome linéaire de grande taille (8,7 Mb pour *S. coelicolor*, 9,1 Mb pour *S. avermitilis*) avec un pourcentage très élevé en bases G+C (71% à 73%). De nombreuses espèces possèdent en plus des plasmides linéaires et/ou circulaires. Le chromosome des *Streptomyces* présente des Répétitions Terminales Inversées ou TIR de composition et de tailles variables. Les réplicons linéaires sont répliqués depuis une origine bidirectionnelle localisée plus ou moins à équidistance des extrémités [149]; [150].

Au niveau des extrémités, le brin 3' ne peut être répliqué de façon continue. Environ 280 nucléotides restent sous forme simple brin [149]. Ces séquences télomériques contiennent 7 palindromes qui sont susceptibles de se replier en structures tiges-boucles [151]. Cette structure, ainsi que les séquences télomériques, sont très conservées au sein des *Streptomyces* (Fig. 11). Cependant, des télomères atypiques ont été mis en évidence sur le chromosome de *Streptomyces griseus* [152], le plasmide linéaire SCP1 de *S. coelicolor* [153] ou encore les plasmides pRL1 et pRL2 respectivement des souches de *Streptomyces* 44030 et 44414. Ceux-ci sont également constitués de palindromes mais leurs séquences sont différentes entre elles et avec celles classiquement retrouvées chez les *Streptomyces*. Ces différences de séquences conduisent à des structures secondaires distinctes de celles habituellement retrouvées. Pour le plasmide SCP1, par exemple, les boucles sont constituées de quatre nucléotides au lieu de trois [153]. Pour le plasmide pRL2, les tiges sont plus courtes,

la structure secondaire ne compte que trois tiges boucles, dont deux contiennent un triplet AAG au lieu de ACG chez les autres télomères de *Streptomyces*(Fig. 11) [153].

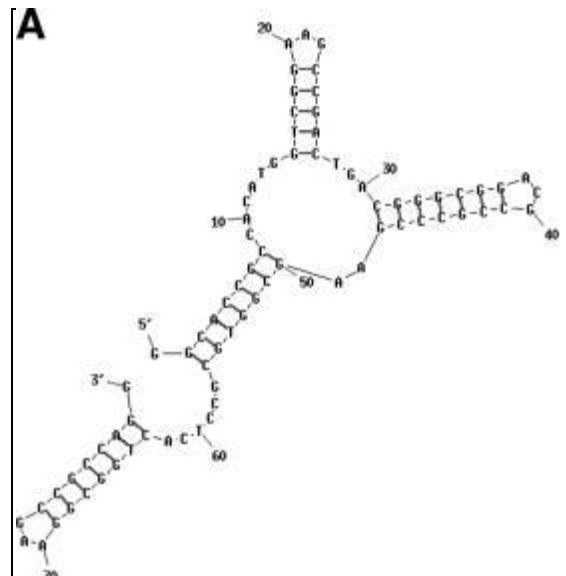


Figure 11 :Structure secondaire des télomères du plasmide pRL2 de la souche de *Streptomyces44414* [153]

Les extrémités des réplicons linéaires sont liées de façon covalente, par le brin 5', à une protéine terminale, nommée Tpg (pour Terminal Protein Gene, [156]. Dans le voisinage immédiat du gène *tpg* est localisé le gène *tap*(Terminal Associated Protein). Ces deux gènes présenteraient vraisemblablement une structure opéronique[157].Ces deux protéines sont associées au niveau des palindromes II et III du télomère, pour former un complexe protéique responsable du maintien de la forme linéaire du chromosome [157].Ce complexe protéique servirait dans la réplication des extrémités chromosomiques. La protéine Tap se fixe au niveau du télomère. Puis elle recruterait la protéine Tpg, servant d'amorce à la réplication pour initier la réplication des télomères sur le brin discontinu. PolA (ADN Polymérase) et TopA (Topoisomérase I) font également partie de ce complexe télomérique[158].

4- Génomique comparée chez les *streptomyces*

Le séquençage et l'annotation du génome complet de *S. coelicolora* permis de définir différentes régions chromosomiques, basées sur les fonctions prédites des différentes CDS (Sodium Dodecyl Sulfate) retrouvées . La région centrale, nommée région « core » de 4,9 Mb,on tiendrait la quasi-totalité des gènes dits « essentiels » au développement végétatif de *S. coelicolora*(intervenant dans la division cellulaire, la réplication etc.. Les régions, contenant les

gènes probablement non essentiels à la croissance végétative, comme les gènes du métabolisme secondaire, ont été définies comme régions de contingence. Ces régions correspondent aux régions terminales et elles mesurent 2,3 Mb au niveau du bras droit et 1,5 Mb au niveau du bras gauche chez *S. coelicolor* Figure 12.

La région « core » montre une synténie avec les chromosomes circulaires d'autres actinomycètes comme *M. tuberculosis*, *Frankia* ou encore *N. farcinica*. Celle-ci constituerait donc la partie ancestrale du chromosome. Le séquençage du génome complet de *S. avermitilis* a été réalisé en 2003 [159]. Sa comparaison avec le génome de *S. coelicolor* a montré que les gènes définis comme « essentiels » sont retrouvés dans la région conservée entre ces deux espèces.

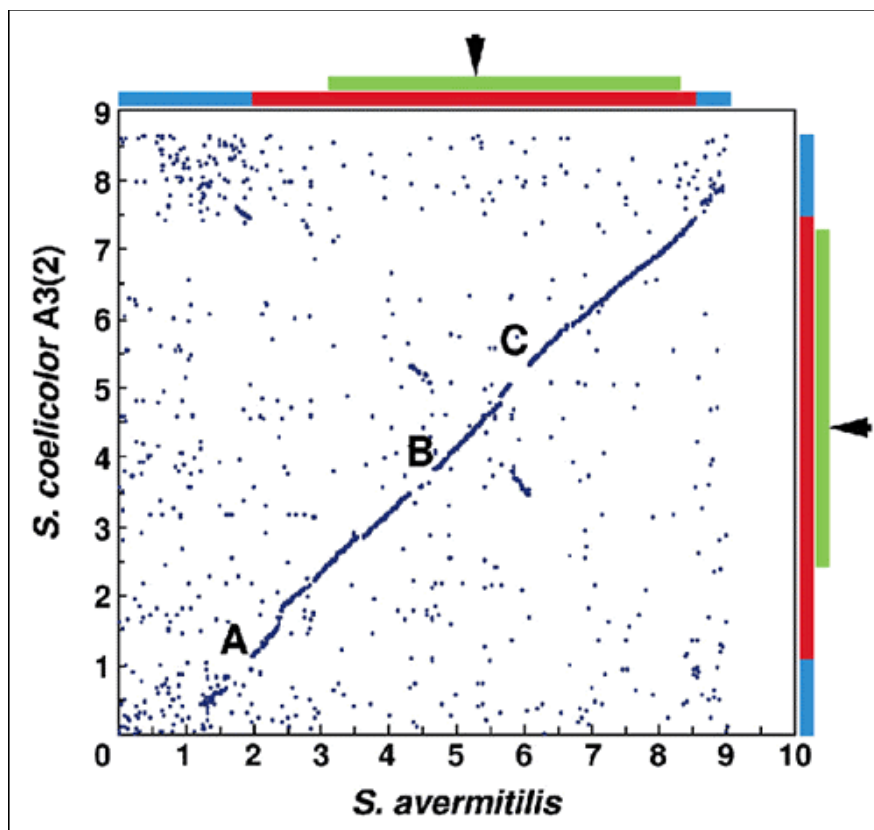


Figure 12: Comparaison par dot-plot des génomes de *S. coelicolor* et *S. avermitilis*. Chaque point correspond à la localisation d'un gène homologue entre ces deux espèces. Les points sur la diagonale représentent la région de synténie entre *S. coelicolor* et *S. avermitilis*. A, B et C indiquent les trois événements de réarrangement. Les flèches représentent les origines de réplication *oriC* de chaque génome. La barre verte correspond aux régions conservées avec les chromosomes circulaires d'autres actinomycètes, les barres bleues les régions subtélomériques et les barres rouges les régions « core » de ces génomes [159].

Trois événements de réarrangement (inversions) (notés A, B et C sur la figure 13), dont deux autour de l'origine de réplication, sont observés. En revanche, les régions proches

des extrémités chromosomiques sont moins conservées. Ces régions subtélomériques variables représentent 2 Mb et 0,5 Mb respectivement pour les bras chromosomiques gauche et droit de *S. avermitilis* et 1,1 Mb pour chaque bras chromosomique de *S. coelicolor*. Ces régions terminales ont été définies comme spécifiques d'espèces [159].

5- Plasticité génomique des *Streptomyces*

La plasticité du génome des *Streptomyces* pourrait être le reflet des caractéristiques d'organisation et de la composition de leur génome.

5- 1- Les caractéristiques phénotypiques et génotypiques originales des *Streptomyces*

Sur un milieu de culture solide, la germination d'une spore produit des filaments mycéliens à croissance apicale (par les extrémités) et capables de se ramifier. Ce mycélium végétatif se différencie ensuite en mycélium aérien lorsque le milieu devient limitant en éléments nutritifs [160].

Enfin, les hyphes aériens forment des chaînes de spores par septation. Chaque spore ne contient, en temps normal, qu'un seul exemplaire du chromosome alors que de multiples nucléoïdes coexistent dans le mycélium donnant lieu à la biosynthèse de composés d'une extraordinaire diversité de structures et d'activités biologiques. Le séquençage des génomes a ouvert des nouvelles perspectives dans la recherche de nouveaux métabolites puisqu'un important réservoir encore inconnu de diversité génétique et métabolique réside dans les génomes des souches isolées [160].

Leurs caractéristiques génomiques sont tout aussi originales dans la mesure où tous les génomes caractérisés de *Streptomyces* se composent d'un chromosome linéaire de grande taille avec un pourcentage très élevé en bases G+C (71% à 73%). De plus, certaines espèces peuvent posséder des plasmides linéaires et/ou circulaires. Comme de nombreux réplicons linéaires, ceux des *Streptomyces* possèdent des répétitions terminales inversées appelées TIR de composition et de taille variables. L'origine de réplication *oriC* est localisée au centre des réplicons et fonctionne de façon bidirectionnelle aussi bien pour les chromosomes [161] que pour les plasmides [149].

Les extrémités chromosomiques sont les loci où la réplication se termine. Comme l'extrémité 3' des réplicons linéaires ne peut pas être répliquée de façon continue, les 280 nucléotides terminaux restent temporairement sous forme simple-brin [149]. Les structures et les séquences des télomères sont très conservées à travers les espèces de *Streptomyces*. Cependant, quelques télomères atypiques ont été mis en évidence à l'extrémité de certains réplicons [149].

L'extrémité 5' des télomères est liée de façon covalente à une protéine terminale appelée Tpg(Terminal Protein Gene, [156]. Les Tpg sont capables d'interagir entre elles, donnant aux réplicons linéaires une architecture circulaire [162].

5- 2- Instabilité génétique chez les *streptomyces*

Les *Streptomyces* constituent un modèle d'étude original des phénomènes d'instabilité génétique. En effet, ces phénomènes semblent ubiquitaires dans les nombreuses espèces de *Streptomyces*. L'instabilité se manifeste par l'apparition spontanée à haute fréquence (supérieure à 10⁻³) de mutants à partir de la souche sauvage[163].

De nombreux caractères phénotypiques, appartenant principalement au métabolisme secondaire et à la différenciation, sont affectés : formation du mycélium aérien, production de spores, résistance et/ou production d'antibiotiques, production d'enzymes extracellulaires dont la tyrosinase impliquée dans la pigmentation des colonies bactériennes de plusieurs espèces de *Streptomyces*. Un petit nombre seulement de caractères de prototrophie se sont révélés instables. Ces mutants apparaissent suivant deux processus différents : soit directement à partir de la souche sous forme d'un double mutant auxotrophe-déficient pour la formation de mycélium aérien [163], soit à haute fréquence à partir de mutants sensibles à un antibiotique, produits par un premier événement d'instabilité [164].

Chez les *Streptomyces*, les taux de mutations spontanées sont très élevés;[165] Chez *S. ambofaciens*,les variants affectés dans la pigmentation des colonies apparaissent à la fréquence de 1% (colonies totalement dépigmentées) [166]. Cette instabilité a été reliée à la formation de grands réarrangements chromosomiques affectant les régions terminales [166]. L'amplification de régions particulières, nommées AUD (Amplifiable Unit of DNA) ou des délétions sont à la base de cette instabilité. Ces régions instables mesurent 1 Mb chez *S. lividans* et elles représentent 2,3 Mb chez *S. ambofaciens*[167]. Dans la descendance de certains mutants, l'instabilité génétique atteint un niveau extrêmement élevé (87%). Ce phénomène a été appelé « hyper variabilité » [166]. Les délétions peuvent se produire de façon interne au chromosome, n'affectant pas les télomères. Une conformation circulaire, qu'elle soit retrouvée dans une population de mutants ou provoquée artificiellement indique que la réplication et la ségrégation du chromosome ne sont pas affectées par la conformation circulaire du chromosome [167]. Parmi les mutants isolés de *S. ambofaciens*,le chromosome des mutants NSA27 et NSA65 résulte de la fusion de deux chromosomes partiellement délétés sur le même bras chromosomique [168]. Cette structure est faiblement héritée dans la descendance et une très grande majorité de mutants présente de grands réarrangements chromosomiques. L'analyse de cette descendance et de la structure parentale a permis de faire

un lien potentiel entre instabilité et partition chromosomique. En effet, par analogie avec ce qui est observé avec les chromosomes dicentriques eucaryotes, ce mutant présente une instabilité de sa structure chromosomique. Ce mutant rentrerait dans un cycle CFP (Cassure-Fusion-Pont) qui engendrerait des réarrangements génomiques [168].

5- 3- Ilot de pouvoir pathogène chez *Streptomyces scabiei*

Certains gènes de virulence semblent avoir été transmis de souches bactériennes pathogènes vers des non pathogènes via un type d'îlot génomique appelé îlots de pouvoir pathogène («*pathogenicity islands*», PAI) [101].

Chez les espèces causant la gale commune de la pomme de terre, un îlot de pouvoir pathogène a été identifié. Les éléments caractérisant les îlots de pouvoir pathogène sont, pour la plupart, retrouvés sur l'îlot des espèces causant la gale commune de la pomme de terre [168]. Un large îlot génétique mobilisable, contenant les gènes du pouvoir pathogène, fut tout d'abord identifié chez *S. turgidiscabies*. La taille de cet îlot génétique est estimée entre 325 et 660 kpb [169]. Des essais de transferts du PAI de *S. turgidiscabies* vers *S. coelicolor* et *S. diastatochromogenes*, deux espèces non pathogènes, ont été effectués par Kers *et al.* (2005). L'acquisition du PAI conférait à *S. diastatochromogenes* le pouvoir pathogène, mais pas à *S. coelicolor*, confirmant ainsi la mobilisation de l'îlot. Sur le PAI de *S. turgidiscabies* se trouvent divers gènes typiquement associés aux éléments génétiques mobiles [169].

6- Multi résistance de *streptomyces*

La recherche de nouveaux antibiotiques efficaces contre bactéries pathogènes multirésistantes est actuellement un important domaine de recherche. Le sol est un réservoir naturel pour les micro-organismes et de leur produits antimicrobiens [171].

Les bactéries du sol filamenteuses appartenant au genre des *Streptomyces* sont largement reconnues comme micro-organismes industriellement importants à cause de leur capacité à produire de nombreux types de nouveaux métabolites secondaires, y compris les antibiotiques (tableau 2) [171].

Tableau2 : antibiotiques courants synthétisés par les Streptomyces[171]

Classe chimique	Antibiotique	Producteur	Cible
Aminoglycosides	Streptomycine	<i>S. griseus</i>	La plupart des GRAM-
	Spectomycine	<i>S. spp</i>	<i>M. tuberculosis</i>
	Nèomycine	<i>S. fradiae</i>	large spectre
Tétracyclines	Tétracycline	<i>S.aureofaciens</i>	Large spectre GRAM+ et –
	Chlortétracycline	<i>S.aureofaciens</i>	<i>Idem</i>
Macrolides	Spiramycine	<i>S. ambofaciens</i>	<i>Streptococcus, Neisseria</i> et <i>Mycoplasma</i>
	Erythromycine	<i>S. erythreus</i>	La plupart des GRAM+
	Clindamycine	<i>S. lincolnensis</i>	Anaérobies strictes
Polyènes	Nystatine	<i>S. noursei</i>	champignons : <i>Candida</i>
	Amphocétine B	<i>S. nodosus</i>	champignons
Sans classe	Chloramphénicol	<i>S. venezuelae</i>	Large spectre et typhoïde

Chez les streptomycètes, la production d'antibiotiques est très variable entre les individus de la même espèce tant en termes de la quantité et le type des antibiotiques produits. De même, la résistance aux antibiotiques est hautement spécifique aux souches microbiennes individuelles. Beaucoup de streptomycètes produisent plus d'un antibiotique et possèdent également une résistance à de multiples antibiotiques. Les antibiotiques produits par streptomycètes ont la capacité à inhiber divers micro-organismes telluriques, y compris Les bactéries à Gram-positives et à Gram-négatives, ainsi que de nombreux champignons [172].

Certaines résistances aux antibiotiques dans certaines souches peuvent être présentes uniquement à conférer une protection contre les métabolites des autres streptomycètes par

exemple organismes qui produisent des bêta-lactamase et nigéricine sont communément isolée à partir du sol. La production de ces composés dans l'environnement naturel fournirait une pression sélective pour la résistance aux antibiotiques dans les streptomycètes [[172].

Streptomyces produisent divers produits naturels bioactifs et possèdent des systèmes de résistance pour ces métabolites, qui sont co-régulés avec des gènes de biosynthèse d'antibiotiques. Les microorganismes nécessitent un ou plusieurs déterminants d'auto-résistance pour produire des antibiotiques ; ces codent pour des protéines qui inactivent l'antibiotique, faciliter son exportation, ou modifier l'hôte pour le rendre insensible à l'antibiotique. Plusieurs mécanismes de résistance sont souvent trouvés ; dans ce cas, on ne sait pas si l'un quelconque mode de résistance est suffisante pour assurer la survie ou à la production d'antibiotiques.[172]

Streptomyces ATCC 27952 produit deux composés anti-tumoraux de type anthracyclines, la daunorubicine (DNR) et de la doxorubicine (DXR) (1969 Arcamone et coll.). Les quatre gènes de RRC dans le groupe de gènes de biosynthèse DXR de *S. peucetius*, DRRA, DRRB , DRRC et drrD [172], fournissent des auto-résistance à ces médicaments. DRRA et DRRB forment ensemble une pompe à efflux dépendant de l'ATP pour le transport de la DXR et DNR hors de la cellule, ainsi conférer une résistance. DRRC fournit des auto-résistances à la cellule par la réparation de l'ADN par formation DNR-DXR induite par des radicaux hydroxyles. L'expression de DRRC dans la bactérie *Escherichia coli* (E. coli) UNC523 uvrA mutant a augmenté de manière significative sa résistance à la DNR [172]

Comme celle des autres métabolites secondaires chez les espèces *Streptomyces*, la biosynthèse des DNR et DXR dans *S. peucetius* est censé être strictement réglementé, limitant ainsi la production de DXR . L'inhibition de la production est souvent une caractéristique de régulation du métabolisme secondaire et peut être une forme de rétroaction négative. L'enzyme Doxa P450 catalyse trois étapes d'oxydation dans la phase tardive de la biosynthèse du DXR ; mais son activité est inhibée par une concentration accrue du DXR. En outre, la nature cytotoxique de la DXR agit contre la souche productrice elle-même et provoque la mort cellulaire rapide. La résistivité accrue DXR / DNR de la cellule, pourraient être aidés par un mécanisme d'exportation actif pour ces médicaments et le développement de systèmes d'auto-résistance supplémentaires[172].

CONCLUSION

La notion d'espèce est complexe, sa définition a évolué au cours du temps. Les espèces sont en évolution permanente selon les processus de sélection et de dérive génétique, qui mènent à des spéciations.

Au sein des populations, il existe une variabilité génétique. Cette dernière est induite par l'apparition de nouveaux gènes entraînés par des mutations, transferts horizontaux, les éléments génétiques transposables et mobiles, et des réarrangements. Certains gènes vont perdurer dans la population s'ils apportent des avantages pour l'individu, comme par exemple : une meilleure résistance au milieu de croissance, un meilleur accès à la nourriture. La fréquence des différents gènes peut évoluer de manière aléatoire si ces gènes n'apportent ni avantage ni désavantage aux individus qui les portent

Les îlots génomiques ont montré une importance dans l'évolution des espèces. Conceptuellement, Geis peut avoir un certain nombre d'avantages par rapport à un plasmide, l'un des plus notables étant que les GEIS sont intégrés dans le chromosome de l'hôte. Ainsi, contrairement à la réplication des molécules plasmidiques, Geis n'a pas besoin d'assurer en permanence la réplication coordonnée, le partitionnement ou d'entretien spécifique, et parce qu'il n'y a souvent qu'une seule copie du GEI présente par génome, sa réplication «coût» peut ne pas être un fardeau aussi lourd à la cellule hôte

La plasticité phénotypique dépend de signaux environnementaux captés par les organismes, qui induisent les réponses plastiques. D'autre part, certaines variables environnementales sont des facteurs de sélection qui agissent sur la fitness des phénotypes plastiques alternatifs. Le principal bénéfice tiré de la plasticité est la capacité à améliorer la correspondance entre le phénotype et l'environnement lorsque celui-ci varie, ce qui est plus efficace que la production d'un seul phénotype quel que soit l'environnement rencontré. Ainsi, s'il n'y avait aucun coût à la stratégie plastique, on s'attendrait à ce que les organismes présentent une gamme de phénotypes plastiques pouvant répondre au mieux à chaque variation de l'environnement, et donc qu'ils aient une fitness maximale dans toutes les situations. Dans ce cas, la stratégie plastique serait beaucoup plus favorisée qu'aucune stratégie fixe.

La plasticité phénotypique peut aussi apporter des bénéfices aux espèces impliquées dans des interactions antagonistes ou mutualistes (pathogénicité, multi-résistance et symbiose).

Liste des références

- [1] Depew, D. J., Weber, B. H. *Darwinism evolving* 1995. Cambridge, Massachusetts: MIT Press. 588 pp.
- [2] Li, W.-H. *Molecular evolution* 1997. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Press. 487 pp.
- [3] Jacob, F., Monod, J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.* 1961., 318-356
- [4] Palmeirim, I., Henrique, D., Ish-Horowicz, D., Pourquie, O. Avian hairy gene expression identifies a molecular clock linked to vertebrate segmentation and somitogenesis. *Cell* 1997. 91, 639-648
- [5] Rutherford, S. L., Lindquist, S. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* 1998. 396, 336-342
- [6] McClintock, B. The origin and behaviour of mutable loci in maize. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1950. 36, 344-355
- [7] Syvanen, M. Horizontal gene transfer: evidence and possible consequences. *Annu. Rev. Genet.* 1994. 28, 237-261
- [8] Dawkins, R. *The selfish gene* 1976. Oxford: Oxford University Press
- [9] Orgel, L. E., Crick, F. H. C. Selfish DNA: the ultimate parasite. *Nature* 1980. 284, 604-607
- [10] Jacobs, C., Shapiro, L. Bacterial cell division: a moveable feast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999. 96, 5891-5893
- [11] Matic, I. Les mécanismes du contrôle de échanges génétiques interspécifiques et de la variabilité génétique chez les bactéries. *Bull. Inst. Pasteur* 1995. 93, 187-219
- [12] Chandler, M. S. Insertion sequences and transposons. In *Bacterial Genomes*, 1998. ed. F. J. d. Bruijn, J. R. Lupski, G. M. Weinstock. pp. 30-48 Chapman & Hall
- [13] Gürtler, V. The role of recombination and mutation in 16S-23S rDNA spacer rearrangements. *Gene* 1999. 238, 241-252
- [14] Mazel, D., Dychinco, B., Webb, V. A., Davies, J. A distinctive class of integron in the *Vibrio cholerae* genome. *Science* 1998. 280, 605-608
- [15] Kieser, H.M., Kieser, T., and Hopwood, D.A (1992) A combined genetic and physical map of the *Streptomyces coelicolor* A3(2) chromosome. *J. Bacteriol* 174: 5496-5507.
- [16] Ferdows, M.S., and Barbour, A.G. (1989) Megabase-sized linear DNA in the bacterium *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 5969-5973.

- [17] Allardet-Servent, A, Michaux-Charachon, S., Jumas-Bilak, E., Karayan, L., and Ramuz, M. (1993) Presence of one linear and one circular chromosome in the *Agrobacterium tumefaciens* C58 genome. *J Bacteriol* 175:7869-7874.
- [18] Willems, H., Jager, c., and Baljer, G. (1998) Physical and genetic map of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol* 180: 3816-3822.
- [19] Seshadri, R., Paulsen, L.T., Eisen, J.A, Read, T.D., Nelson, K.E., Nelson, W.C., Ward, N.L., Tettelin, H., Davidsen, T.M., Beanan, M.I, Deboy, R.T., Daugherty, S.C., Brinkac, L.M., Madupu, R., Dodson, R.J., Khouri, H.M., Lee, K.H., Carty, H.A., Scanlan, D., Heinzen, R.A, Thompson, H.A., Samuel, J.E., Fraser, C.M., and Heidelberg, J.F. (2003) Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 5455-5460.
- [20] Ferdows, M.S., Serwer, P., Griess, G.A, Norris, S.I, and Barbour, A.G. (1996) Conversion of a linear to a circular plasmid in the relapsing fever agent *Borrelia hermsii*. *J Bacteriol* 178: 793-800.
- [21] Chang, P.C., and Cohen, S.N. (1994) Bidirectional replication from an internal origin in a linear *Streptomyces* plasmid. *Science* 265: 952-954.
- [22] Shiffman, D., and Cohen, S.N. (1992) Reconstruction of a *Streptomyces* linear replicon from separately cloned DNA fragments: existence of a cryptic origin of circular replication within the linear plasmid. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 6129-6133.
- [23] Tourand, Y., Kobryn, K., and Chaconas, G. (2003) Sequence-specific recognition but position-dependent cleavage of two distinct telomeres by the *Borrelia burgdorferi* telomere resolvase, ResT. *Mol Microbiol* 48: 901-911.
- [24] Qin, Z., and Cohen, S.N. (1998) Replication at the telomeres of the *Streptomyces* linear plasmid pSLA2. *Mol Microbiol* 28: 893-903.
- [25] Goodner, B., Hinkle, G., Gattung, S., Miller, N., Blanchard, M., Qurollo, R, Goldman, B.S., Cao, Y., Askenazi, M., Halling, C., Mullin, L., Houmiel, K, Gordon, J., Vaudin, M., Iartchouk, O., Epp, A, Liu, F., Wollam, C., Allinger, M., Doughty, D., Scott, C., Lappas, C., Markelz, B., Flanagan, C., Crowell, C., Gurson, J., Lomo, C., Sear, C., Strub, G., Cielo, C., and Slater, S. (2001) Genome sequence of the plant pathogen and biotechnology agent *Agrobacterium tumefaciens* C58. *Science* 294: 2323-2328.
- [26] Casjens S, Palmer N, van Vugt R, et al. (15 co-authors). 2000. A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol*. 35: 490-516.
- [27] Salanoubat, M., Genin, S., Artiguenave, F., Gouzy, J., Mangenot, S., Arlat, M., Billault, A., Brottier, P., Camus, J.C., Cattolico, L., Chandler, M., Choisne, N., Claudel-Renard, c., Cunnac, S., Demange, N., Gaspin, C., Lavie, M., Moisan, A., Robert, C., Saurin, W., Schiex, T., Siguier, P., Thebault, P., Whalen, M., Wincker, P., Levy, M., Weissenbach, J., and Boucher, C.A. (2002) Genome sequence of the plant pathogen *Ralstonia solanacearum*. *Nature* 415: 497-502.

- [28] Yamasaki M, Kinashi H. 2004. Twochimeric chromosomes of *Streptomycescoelicolor* A3(2) generated by single crossover of the wild-type chromosome and linearplasmid sep1. *J Bacteriol.* 186:6553-6559.
- [29] Perna, N. T., G. Plunkett, 3rd, V. Burland, B. Mau, J. D. Glasner, D. J. Rose, G. F. Mayhew, P. S. Evans, J. Gregor, H. A. Kirkpatrick, G. Posfai, J. Hackett, S. Klink, A. Boutin, Y. Shao, L. Miller, E. J. Grotbeck, N. W. Davis, A. Lim, E. T. Dimalanta, K. D. Potamouisis, J. Apodaca, T. S. Anantharaman, J. Lin, G. Yen, D. C. Schwartz, R. A. Welch et F. R. Blattner(2001). "Genomesequence of enterohaemorrhagic*Escherichiacoli* O157:H7." *Nature* 409(6819): 529-33.
- [30] Oliynyk, M., M. Samborskyy, J. B. Lester, T. Mironenko, N. Scott, S. Dickens, S. F. Haydocket P. F. Leadlay (2007). "Complete genomesequence of the erythromycin-producing bacterium*Saccharopolysporaerythraea* NRRL23338." *Nat Biotechnol* 25(4): 447-453.
- [31] Normand, P., P. Lapierre, L. S. Tisa, J. P. Gogarten, N. Alloisio, E. Bagnarol, C. A. Bassi, A. M. Berry, D. M. Bickhart, N. Choisne, A. Couloux, B. Cournoyer, S. Cruveiller, V. Daubin, N. Demange, M. P. Francino, E. Goltsman, Y. Huang, O. R. Kopp, L. Labarre, A. Lapidus, C. Lavire, J. Marechal, M. Martinez, J. E. Mastronunzio, B. C. Mullin, J. Niemann, P. Pujic, T. Rawsley, Z. Rouy, C. Schenowitz, A. Sellstedt, F. Tavares, J. P. Tomkins, D. Vallenet, C. Valverde, L. G. Wall, Y. Wang, C. Medigue et D. R. Benson (2007). "Genomecharacteristics of facultativelysymbiotic*Frankiasp.*strainsreflect host range and host plant biogeography." *GenomeRes*17(1): 7-15.
- [32] Bentley, S. D., K. F. Chater, A. M. Cerdeno-Tarraga, G. L. Challis, N. R. Thomson, K. D. James, D. E. Harris, M. A. Quail, H. Kieser, D. Harper, A. Bateman, S. Brown, G. Chandra, C. W. Chen, M. Collins, A. Cronin, A. Fraser, A. Goble, J. Hidalgo, T. Hornsby, S. Howarth, C. H. Huang, T. Kieser, L. Larke, L. Murphy, K. Oliver, S. O'Neil, E. Rabinowitsch, M. A. Rajandream, K. Rutherford, S. Rutter, K. Seeger, D. Saunders, S. Sharp, R. Squares, S. Squares, K. Taylor, T. Warren, A. Wietzorrek, J. Woodward, B. G. Barrell, J. Parkhill, and D. A. Hopwood. 2002. Completegenomesequence of the model actinomycete*Streptomycescoelicolor* A3(2).*Nature* 417:141-147.
- [33] Fairhead, C., A. Thierry, F. Denis, M. Eck et B. Dujon(1998). "'Mass-murder' of ORFsfromthreeregions of chromosome XI from*Saccharomyces cerevisiae*." *Gene* 223(1-2): 33-46.
- [34] Winzeler, E. A., D. D. Shoemaker, A. Astromoff, H. Liang, K. Anderson, B. Andre, R. Bangham, R. Benito, J. D. Boeke, H. Bussey, A. M. Chu, C. Connelly, K. Davis, F. Dietrich, S. W. Dow, M. El Bakkoury, F. Foury, S. H. Friend, E. Gentalen, G. Giaever, J. H. Hegemann, T. Jones, M. Laub, H. Liao, N. Liebundguth, D. J. Lockhart, A. Lucau-Danila, M. Lussier, N. M'Rabet, P. Menard, M. Mittmann, C. Pai, C. Rebischung, J. L. Revuelta, L. Riles, C. J. Roberts, P. Ross-MacDonald, B. Scherens, M. Snyder, S. Sookhai-Mahadeo, R. K. Storms, S. Veronneau, M. Voet, G. Volckaert, T. R. Ward, R. Wysocki, G. S. Yen, K. Yu, K. Zimmermann, P. Philippsen, M. Johnston et R. W. Davis (1999). "Functionalcharacterization of the S.
- [35] Nomura, M. et E. A. Morgan (1977). "Genetics of bacterial ribosomes." *AnnuRev Genet* 11: 297-347.

- [36] Rocha, E. P., and A. Danchin. 2002. Base composition bias might result from competition for metabolic resources. *Trends Genet.* 18:291–294.
- [37] Dervyn, E., C. Suski, R. Daniel, C. Bruand, J. Chapuis, J. Errington, L. Janniere et S. D. Ehrlich (2001). "Two essential DNA polymerases at the bacterial replication fork." *Références Bibliographiques- 131 -Science* 294(5547): 1716-9.
- [38] Rocha, E. P. et A. Danchin (2003b). "Gene essentiality determines chromosome organisation in bacteria." *Nucleic Acids Res* 31(22): 6570-7.
- [39] Pakula, A. A. et R. T. Sauer (1989). "Genetic analysis of protein stability and function." *Annu Rev Genet* 23: 289-310.
- [40] Rocha, E. P. et A. Danchin (2003a). "Essentiality, not expressiveness, drives gene-strand bias in bacteria." *Nat Genet* 34(4): 377-8.
- [41] Akman, L., A. Yamashita, H. Watanabe, K. Oshima, T. Shiba, M. Hattori et S. Aksoy (2002). "Genome sequence of the endocellular obligate symbiont of tsetse flies, *Wigglesworthia glossinidia*." *Nat Genet* 32(3): 402-7.
- [42] Sanford, R. A., J. R. Cole et J. M. Tiedje (2002). "Characterization and description of *Anaeromyxobacter dehalogenans* gen. nov., sp. nov., an aryl-halo-respiring facultative anaerobic myxobacterium." *Appl Environ Microbiol* 68(2): 893-900.
- [43] Moran, N. A. (2002). "Microbial minimalism: genome reduction in bacterial pathogens." *Cell* 108(5): 583-6.
- [44] Casjens, S. 1998. The diverse and dynamic structure of the bacterial genome. *Annu. Rev. Genet.* 32 : 339–377.
- [45] Rydkina, E., Roux, V., et Raoult, D. 1999. Determination of genome size of *Ehrlichia* spp., using pulsed field gel electrophoresis. *FEMS Microbiol. Lett.* 176 : 73–78.
- [46] Martin-Didonet, C.C., Chubatsu, L.S., Souza, E.M., Kleina, M., Rego, F.G., Rigo, L.U., Yates, M.G., et Pedrosa, F.O. 2000. Genome structure of the genus *Azospirillum*. *J. Bacteriol.* 182 : 4113–4116.
- [47] Sobral, B.W.S., Honeycutt, R.J., Atherly, A.G., et McClelland, M. 1991. Electrophoretic separation of the three *Rhizobium meliloti* replicons. *J. Bacteriol.* 173 : 5173–5180.
- [48] Paulsen, I.T., Seshadri, R., Nelson, K.E., Eisen, J.A., Heidelberg, J.F., Read, T.D., Dodson, R.J., et al. 2002. The *Brucella suis* genome reveals fundamental similarities between animal and plant pathogens and symbionts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 : 13 148 – 13 153.
- [49] Boucher, Y., Nesbo, C.L., et Doolittle, W.F. 2001. Microbial genomes: dealing with diversity. *Curr. Opin. Microbiol.* 4 : 285–289.
- [50] Nitschke, P., Guerdoux-Jamet, P., Chiapello, H., Faroux, G., Henaut, C. *et al.* Indigo: a World Wide Web review of genomes and gene functions. *FEMS Microbiol. Rev.* 1998. 22, 207-227

- [51] Collado-Vides, J. A transformational-grammar approach to the study of the regulation of gene expression. *J. Theor. Biol.* 1989. 136, 403-425
- [52] Finlay, B. B., Falkow, S. Common themes in Microbial pathogenicity revisited. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1997. 61, 136-169
- [53] Schmidt, T. Multiplicity of ribosomal RNA operons in Prokaryotic genomes. In *Bacterial Genomes*, 1998. ed. F. J. d. Bruijn, J. R. Lupski, G. M. Weinstock. pp. 221-229 Chapman & Hall
- [54] Woese, C. R., Kandler, O., Wheelis, M. L. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains of Archaea, Bacteria and Eucarya. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990. 87, 4576-4579
- [55] Itoh, T., Takemoto, K., Mori, H., Gojobori, T. Evolutionary instability of operon structures disclosed by sequence comparisons of complete microbial genomes. *Mol. Biol. Evol.* 1999. 16, 332-346
- [56] Tatusov, R. L., Koonin, E. V. A genomic perspective of protein families. *Science* 1997. 278, 631-637
- [57] Riley, M., Labedan, B. Protein evolution viewed through *Escherichia coli* protein sequences: introducing the notion of a structural segment of homology, the module. *J. Mol. Biol.* 1997. 268, 857-868
- [58] Enright, A. J., Iliopoulos, I., Kyrpides, N. C., Ouzounis, C. A. Protein interaction maps for complete genomes based on gene fusion events. *Nature* 1999. 402, 86-90
- [59] Tomii, K., Kanehisa, M. A comparative analysis of ABC transporters in complete microbial genomes. *Genome Res.* 1998. 8, 1048-1059
- [60] Quentin, Y., Fichant, G., Denizot, F. Inventory, assembly and analysis of *Bacillus subtilis* ABC transport systems. *J. Mol. Biol.* 1999. 287, 467-484
- [61] Kunst, F., Ogasawara, N., Moszer, I., Albertini, A. M., Alloni, G. et al. The complete genome sequence of the Gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*. *Nature* 1997. 390, 249-256
- [62] K. Ochiai, T. Yamanaka, K. Kimura et O. Sawada, « Inheritance of drug resistance (and its transfer) between *Shigella* strains and Between *Shigella* and *E. coli* strains », *Hihon Iji Shimpor*, vol. 1861, 1959.

- [63] T. Akiba, K. Koyama, Y. Ishiki, S. Kimura, T. Fukushima, « On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of *Shigella* », *Jpn. J. Microbiol.*, vol. 4, p. 219-227, 1960.
- [64] Lake, James A. and Maria C. Rivera, « Horizontal genetransferamonggenomes: The complexityhypothesis », *PNAS (Proceedings of the National Academy of Science)*, vol. 96:7, 1999, p. 3801-3806(
- [65] Bapteste et al., « Do Orthologous Gene Phylogenies Really Support Tree-thinking? », *BMC EvolutionaryBiology*, vol. 5:33, 2005
- [66] Richardson, Aaron O. and Jeffrey D. Palmer, « Horizontal Gene Transfer in Plants », *Journal of ExperimentalBotany*, vol. 58, janvier 2007, p. 1-9
- [67] Garcia-Vallvé S, Romeu A, Palau J, « Horizontal genetransfer in bacterial and archaealcompletegenomes », *Genomeresearch*, vol. 10, n° 11, novembre 2000, p. 1719-25
- [68]Boc, A. and Makarenkov, V. (2003), New efficient algorithm for detection of horizontal gene transfer events. Lecture Notes in Bioinformatics, G. Benson and R. Page (Eds.), 3rd Workshop on Algorithms in Bioinformatics, Springer-Verlag, pp. 190-201.
- [69]Brochier, C., Bapteste, E., Moreira, D. and Philippe, H. (2002) Eubacterial phylogeny based on translational apparatus proteins. Trends Genet. 18(1):1-5.
- [70]Brown J.R., Douady C.J., Italia M.J., Marshall W.E. and Stanhope M.J. (2001) Universal trees based on large combined protein sequence data sets. Nat Genet. 28(3):281-285.
- [71]Doolittle W.F. (1999) Phylogenetic classification and the universal tree. Science. 284(5423):2124-2129. Review.
- [72]Makarenkov, V., Boc, A., and Diallo, A. Determining horizontal gene transfers in species classification: unique scenario, accepted for publication in IFCS2004.
- [73]Martin W. (1999) Mosaic bacterial chromosomes: a challenge en route to a tree of genomes. Bioessays. 21(2):99-104. Review.
- [74]Tortora, G. J., Funke, B. and Case, C. L. (2003) Introduction à la microbiologie. Traduit de: Microbiology: an introduction, 7th edition. ERPI, Saint-Laurent, Québec , Canada.
- [75]Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. (1990) Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. Proc Natl Acad Sci U S A. 87(12):4576-9.
- [76]Woese, C. R., Olsen, G. J., Ibba, M. and Söll, D. (2000) Aminoacyl-tRNA synthetases, the genetic code, and the evolutionary process. Microbiol Mol Biol Rev. 64(1):202-36.
- [77] « Sciences de la Vie et de la Terre, TS, enseignement spécifique». C. Lizeaux, D. Baude. Bordas. Programme 2012, p. 42-43

- [78] Transposable elements and evolution. *In* : MacDonald JF eds, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1995 ; 347 p.
- [79] Garfinkel DJ, Boeke JD, Fink GR. Tyelement transposition : reverse transcriptase and virus-like particle. *Cell* 1985 ; 42 : 507-17.
- [80] Purugganan M, Wessler S. The splicing of transposable elements and its role in intron evolution. *Genetica* 1992 ; 86 : 295-303.
- [81] Kim HJ, Schiefelbein V, Raboy D, Furtek O, Nelson E. RNA splicing permits expression of a maize gene with a defective suppressor-mutator transposable element insertion in an exon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 5863-7.
- [82] Meister J, MacWilliams M, Hübner P, Jutte H, Skryptek E, Piekarowicz, Bickle A. Macroevolution by transposition : drastic modification of DNA recognition by a type I restriction enzyme following Tn 5 transposition. *EMBO J* 1993 ; 12 : 4585-91.
- [83] Stokes HW, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions : integrons. *Mol Microbiol* 1989 ; 3 : 1669-83.
- [84] Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, *et al.* A novel integron-like element carrying the metallo- β -lactamase gene *bla*IMP. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 1612-5.
- [85] Leon, G., et P. H. Roy. 2009. «Potential role of group IIC-attC introns in integron cassette formation». *J Bacteriol.* vol. 191, no 19, p. 6040-6051.
- [86] Recchia, G. D., et R. M. Hall. 1995. «Gene cassettes: a new class of mobile element». *Microbiology.* vol. 141 (Pt 12), p. 3015-3027.
- [87] Collis, C. M., et R. M. Hall. 1992. «Gene cassettes from the insert region of integrons are excised as covalently closed circles». *Mol Microbiol.* vol. 6, no 19, p. 2875-2885.
- [88] Partridge, S. R., G. Tsafnat, E. Coiera et J. R. Iredell. 2009. «Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons». *FEMS Microbiol Rev.* vol. 33, no 4, p. 757-784.
- [89] Gillings, M. R., M. Labbate, A. Sajjad, N. J. Giguere, M. P. Holley et H. W. Stokes. 2009. «Mobilization of a Tn402-like Class 1 integron with a novel cassette array via flanking MITE-like elements». *Appl Environ Microbiol.*
- [90] Rowe-Magnus, D. A., A. M. Guerout, L. Biskri, P. Bouige et D. Mazel. 2003. «Comparative analysis of superintegrons: engineering extensive genetic diversity in the Vibrionaceae». *Genome Res.* vol. 13, no 3, p. 428-442.
- [91] Bouvier, M., M. Ducos-Galand, C. Loot, D. Bikard et D. Mazel. 2009. «Structural features of single-stranded integron cassette attC sites and their role in strand selection». *PLoS Genet.* vol. 5, no 9, p. e1000632.

[92] Gu, W., Zhang, F. et Lupski, J. R. (2008). Mechanisms for humangenomicrearrangements. *PathoGenetics*, 1(1):4.

[93] Jaillon, O., Aury, J.-M. et Wincker, P. (2009). Changing by doubling, the impact of whole genome duplications in the evolution of eukaryotes. *C R Biol*, 332(23):241253.

101 Schmidt H, Hensel M. Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.*2004;17:14–56.

102 Hacker J, Bender L, Ott M, Wingender J, Lund B, Marre R, Goebel W. Deletions of chromosomal regions coding for fimbriae and hemolysins occur *in vitro* and *in vivo* in various extraintestinal *Escherichia coli* isolates. *Microb Pathog.* 1990;8:213–225.

103 Dobrindt U, Hochhut B, Hentschel U, Hacker J. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:414–424.

104 Gaillard M, Pernet N, Vogne C, Hagenbuchle O, van der Meer JR. Host and invader impact of transfer of the *clc* genomic island into *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *P Natl Acad Sci USA.*2008;105:7058–7063.

105 Hsiao WW, Ung K, Aeschliman D, Bryan J, Finlay BB, Brinkman FS. Evidence of a large novel gene pool associated with prokaryotic genomic islands. *PLoS Genet.* 2005;1:e62.

106 Hacker J, Kaper JB. Pathogenicity islands and the evolution of microbes. *Annu Rev Microbiol.*2000;54:641–679.

107 Gal-Mor O, Finlay BB. Pathogenicity islands: a molecular toolbox for bacterial virulence. *Cell Microbiol.* 2006;8:1707–1719.

108 Vernikos & Parkhill, 2008

109 Juhas M, Crook DW, Hood DW. Type IV secretion systems: tools of bacterial horizontal gene transfer and virulence. *Cell Microbiol.* 2008 DOI 10.1111/j.1462-5822.2008.01187.x.

110 Burrus V, Waldor MK. Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. *Res Microbiol.* 2004;155:376–386.

111 Shoemaker NB, Wang GR, Salyers AA. Multiple gene products and sequences required for excision of the mobilizable integrated *Bacteroides* element NBU1. *J Bacteriol.* 2000;182:928–936

112 Leplae R, Lima-Mendez G, Toussaint A. A first global analysis of plasmid encoded proteins in the ACLAME database. *FEMS Microbiol Rev.* 2006;30:980–994.

- 113 Klockgether J, Reva O, Larbig K, Tummeler B. Sequence analysis of the mobile genome island pKLC102 of *Pseudomonas aeruginosa* C. *J Bacteriol.* 2004;186:518–534.
- 114 Ramsay JP, Sullivan JT, Stuart GS, Lamont IL, Ronson CW. Excision and transfer of the *Mesorhizobium loti* R7A symbiosis island requires an integrase IntS, a novel recombination directionality factor RdfS, and a putative relaxase RlxS. *Mol Microbiol.* 2006;62:723–73
- 115 Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. Genomic and functional analyses of SXT, an integrating antibiotic resistance gene transfer element derived from *Vibrio cholerae*. *J Bacteriol.* 2002;184:4259–4269.
- 116 Burrus V, Pavlovic G, Decaris B, Guedon G. Conjugative transposons: the tip of the iceberg. *Mol Microbiol.* 2002;46:601–610. [[PubMed](#)]
- 117 Larbig KD, Christmann A, Johann A, et al. Gene islands integrated into tRNA(Gly) genes confer genome diversity on a *Pseudomonas aeruginosa* clone. *J Bacteriol.* 2002b;184:6665–6680.
- 118 Williams KP. Integration sites for genetic elements in prokaryotic tRNA and tmRNA genes: sublocation preference of integrase subfamilies. *Nucleic Acids Res.* 2002;30:866–875
- 129 Mohd-Zain Z, Turner SL, Cerdeno-Tarraga AM, et al. Transferable antibiotic resistance elements in *Haemophilus influenzae* share a common evolutionary origin with a diverse family of syntenic genomic islands. *J Bacteriol.* 2004;186:8114–8122.
- 120 Qiu X, Gurkar AU, Lory S. Interstrain transfer of the large pathogenicity island (PAPI-1) of *Pseudomonas aeruginosa*. *P Natl Acad Sci USA.* 2006;103:19830–19835.
- 121 Ubeda C, Barry P, Penades JR, Novick RP. A pathogenicity island replicon in *Staphylococcus aureus* replicates as an unstable plasmid. *P Natl Acad Sci USA.* 2007;104:14182–14188.
- 122 Ubeda C, Maiques E, Barry P, et al. SaPI mutations affecting replication and transfer and enabling autonomous replication in the absence of helper phage. *Mol Microbiol.* 2008;67:493–503.
- 123 Chen I, Christie PJ, Dubnau D. The ins and outs of DNA transfer in bacteria. *Science.* 2005;310:1456–1460.

- 124 Juhas M, Power PM, Harding RM, et al. Sequence and functional analyses of *Haemophilus* spp. genomic islands. *Genome Biol.* 2007b;8:R237
- 125 Klockgether J, Wurdemann D, Reva O, Wiehlmann L, Tummler B. Diversity of the abundant pKLC102/PAGI-2 family of genomic islands in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 2007;189:2443–2459
- 126 Jain R, Rivera MC, Moore JE, Lake JA. Horizontal gene transfer accelerates genome innovation and evolution. *Mol Biol Evol.* 2003;20:1598–1602
- 127 Nielsen KM, Townsend JP. Monitoring and modeling horizontal gene transfer. *Nat Biotechnol.* 2004;22:1110–1114.
- 128 Whittle G, Shoemaker NB, Salyers AA. The role of *Bacteroides* conjugative transposons in the dissemination of antibiotic resistance genes. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:2044–2054.
- 129 Sentchilo V, Ravatn R, Werlen C, Zehnder AJ, van der Meer JR. Unusual integrase gene expression on the *clc* genomic island in *Pseudomonas* sp. strain B13. *J Bacteriol.* 2003a;185:4530–4538.
- 130 Burrus V, Waldor MK. Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. *Res Microbiol.* 2004;155:376–386.
- 131 Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature.* 2004;427:72–74.
- 132 Auchtung JM, Lee CA, Garrison KL, Grossman AD. Identification and characterization of the immunity repressor (ImmR) that controls the mobile genetic element ICEBs1 of *Bacillus subtilis*. *Mol Microbiol.* 2007;64:1515–1528.
- 133 Dimopoulou ID, Kartali SI, Harding RM, Peto TE, Crook DW. Diversity of antibiotic resistance integrative and conjugative elements among haemophili. *J Med Microbiol.* 2007;56:838–846
- 134 Hogg JS, Hu FZ, Janto B, et al. Characterization and modeling of the *Haemophilus influenzae* core and supragenomes based on the complete genomic sequences of Rd and 12 clinical nontypeable strains. *Genome Biol.* 2007;8:R103
- 135 Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1549–1555

136 Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2007;13:222–235.

137 Noto MJ, Archer GL. A subset of *Staphylococcus aureus* strains harboring staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) type IV is deficient in CcrAB-mediated SCCmec excision. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:2782–2788

138 Wu SW, de Lencastre H, Tomasz A. Recruitment of the mecA gene homologue of *Staphylococcus sciuri* into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol. 2001;183:2417–2424.

139 Sentchilo V, Ravatn R, Werlen C, Zehnder AJ, van der Meer JR. Unusual integrase gene expression on the clc genomic island in *Pseudomonas* sp. strain B13. J Bacteriol. 2003a;185:4530–4538.

140 Reineke W. Development of hybrid strains for the mineralization of chloroaromatics by patchwork assembly. Annu Rev Microbiol. 1998;52:287–331

141 Muller D, Medigue C, Koechler S, et al. A tale of two oxidation states: bacterial colonization of arsenic-rich environments. PLoS Genet. 2007;3:e53.

[142] :Chater, K. F. (1998). Taking a genetic scalpel to the Streptomyces colony. *Microbiology* 144, 1465-1478.

[143] :Hodgson, D.A. (2000). Primary metabolism and its control in streptomycetes: a most unusual group of bacteria. Adv. Microb. Physiol. 42, 47-238

[144] :Stackebrandt, E., Rainey, F.A., and Ward-Rainey, N.L. (1997). Proposal for a New Hierarchic Classification System, Actinobacteria classis nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 47, 479-491.

[145] :Genevieve Legault. (2010). Influence du tryptophane sur le pouvoir pathogène de *streptomyces scabiei*, agent causal de la gale commune de la pomme de terre. Bibliothèque et Archives Canada. 1,2-58

[146] : Chater, K.F. (1993). *Genetics of differentiation in Streptomyces*. Annu Rev Microbiol 47, 685-713.

[147] : François Daigle. (2014). Étude de la fonction du gène *tdd8* (sco2368) codant pour une des protéines ayant un domaine terd chez *streptomyces coelicolor*. 3-131

[148] : BRUTO Maxime. (2010). Etude de la plasticité génomique chez *Streptomyces ambofaciens*: Assemblage et analyse comparative du génome des souches ATCC23877 et DSM40697. 6-23.

- [149] :Poa-Chun Chang et Stanley N. Cohen. (1994). Bidirectional replication from an internal origin in a linear streptomyces plasmid. 265, 952.
- [150] :Michael S. Musialowski, Fiona Fleit, Gina B. Scott, Glyn Hobbs, Colin P. Smith, and Stephen G. Oliver. (1994). Functional evidence that the principal DNA replication origin of the streptomyces coelicolor chromosome is close to the dnaA-gyrB region. Journal Of Bacteriology. 176, 5123-2125.
- [151] :Huang, C.H., Lin, Y.S., Yang, Y.L., Huang, S.W., and Chen, C.W. (1998) The telomeres of *Streptomyces* chromosomes contain conserved palindromic sequences with potential to form complex secondary structures. *Mol Microbiol* 28: 905-916.
- [152] :Goshi, K., Uchida, T., Lezhava, P.,..., Yamasaki, IV1., Hiratsu, K., ShL7Jkawa, H., and Kinashi, H. (2002) Cloning and analysis of the telomere and terminal inverted repeat of the linear chromosome of *Streptomyces griseus*. *J Bacteriol* 184: 3411-3415.
- [153] :Kinashi, H., Shimaji-Murayama, M., and Hanafusa, T. (1991) Nucleotide sequence analysis of the unusually long terminal inverted repeat of a giant linear plasmid, SCP1. *Plasmid* 26: 123-130.
- [154] Zhang, R., Y. Yang, P. Fang, C. Jiang, L. Xu, Y. Zhu, M. Shen, H. Xia, J. Zhao, T. Chen et Z. Qin (2006). "Diversity of telomere palindromic sequences and replication genes among *Streptomyces* linear plasmids." *Appl Environ Microbiol* **72**(9): 5728-33.
- [155] Bentley, S. D. et J. Parkhill (2004). "Comparative genomic structure of prokaryotes." *Annu Rev Genet* **38**: 771-92.
- [156] :Bao, K, and Cohen, S.N. (2001) Terminal proteins essential for the replication of linear plasmids and chromosomes in *Streptomyces*. *Genes Dev* 15: 1518-1527.
- [157] :Bao, K., and Cohen, S.N. (2003) Recruitment of terminal protein to the ends of *Streptomyces* linear plasmids and chromosomes by a novel telomere-binding protein essential for linear DNA replication. *Genes Dev* 17: 774-785.
- [158] :Bao, K, and Cohen, S.N. (2004) Reverse transcriptase activity innate to DNA polymerase I and DNA topoisomerase I proteins of *Streptomyces* telomere complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 14361-14366.
- [159] :Ikeda H, Ishikawa J, Hanamoto A, Shinose M, Kikuchi H, Shiba T, Sakaki Y, Hattori M, Omura S. (2003). Complete genome sequence and comparative analysis of the industrial microorganism *Streptomyces avermitilis*. *Nat Biotechnol.* 21(5):526-31.
- [160] :Berdy, J. (2005) Bioactive microbial metabolites. *J Antibiot (Tokyo)* 58: 1-26.

- [161] :Musialowski, M.S., Flett, F., Scott, G.B., Hobbs, G., Smith, C.P., and Oliver, S.G. (1994) Functionalevidencethat the principal DNA replicationorigin of the Streptomycescoelicolorchromosome is close to the dnaAgyrBregion. J Bacteriol176: 5123-5125.
- [162] : Wang, S.J., Chang, H.M., Lm, Y.S., Huang, C.R., and Chen, C.V!. (1999). Streptomycesgenomes:circulargeneticmapsfrom the linear chromosomes. Microbiology 145: 2209-2220.
- [163] :COYNE V.E., USDIN K. and R. KIRBY (1984) The effect of inhibitors of DNA repairon the geneticinstability of Streptomyces cattleya. J. Gen. Microbiol. 130: 887-892.
- [164] :Dyson P, Schrempf H (1987) Geneticinstability and DNA amplification in *Streptomyceslividans* 66.J Bacterio1169:4796-4803
- [165] :Chen, C.W., Huang, C.-H., Lee, H.-H., Tsai, H.-H., and Kirby, R. (2002). Once the circlehas been broken:dynamics and evolution of Streptomyces chromosomes. TrendsGenet. TIG 18, 522–529.
- [166] :Leblond, P., Demuyter, P., Moutier, L., Laakel, M., Decaris, B., and Simonet, J.M. (1989). Hypervariability, a new phenomenon of geneticinstability, related to DNA amplification in Streptomycesambofaciens. J. Bacteriol. 171, 419–423.
- [167] :Fischer, G., Decaris, B., and Leblond, P. (1997). Occurrence of deletions, associated withgeneticinstability in Streptomycesambofaciens, isindependent of the linearity of the chromosomal DNA. J. Bacteriol. 179, 4553–4558.
- [168] :Wenner, T., Roth, V., Fischer, G., Fourrier, C., Aigle, B., Decaris, B., and Leblond, P. (2003). End-to-end fusion of lineardeleted chromosomes initiates a cycle ofgenomeinstability in Streptomycesambofaciens. Mol. Microbiol. 50, 411–425.
- [169](Schmidt et Hensel, 2004).
- [170] :Kers, J.A, Cameron, KD., Joshi, M.V., Bukhalid, RA, Morello, J.E., Wach, M.J., Gibson, D.M., and Loria, R. (2005). A large, mobile pathogenicity island confers plant pathogenicityon Streptomycesspecies. MolMicrobiol55: 1025-1033.
- [171] :Ozgur Ceylan, GuldenOkmen, AyselUgur. (2008).Isolation of soilStreptomycesas source antibiotics active againstantibiotic-resistantbacteria .EurAsian Journal of BioSciences. 2, 73-82.
- [172] :Anita L. Davelos, Kun Xiao, Jennifer M. Flor, and Linda L. Kinkel. (2004). Geneticand phenotypic traits of streptomycetes used to characterize antibiotic activities of field-collected microbes. Can J. Microbiol. 50 :79-89.
- [173] W. Li, X. Ying, Y. Guo, *et al.* Identification of a gene negatively affecting antibiotic production and morphological differentiation in *Streptomyces coelicolor* A3(2) J Bacteriol, 188 (2006), pp. 8368–8375

Plasticité des génomes des bactéries et la multi-résistance aux antibiotiques

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

La plasticité du génome des procaryotes pourrait être le reflet des caractéristiques d'organisation et de la composition de leur génome. La comparaison des différents génomes bactériens montre une forte hétérogénéité en termes de taille et de composition. Cette variation des génomes est le résultat de différents événements génétiques (transferts horizontaux, éléments transposables et mutations génétiques). Ces mécanismes jouent un rôle important dans l'évolution des génomes.

La plupart des gènes accessoires acquis par forme de transfert des blocs de synténie horizontaux reconnus comme des îlots génomiques qui semblent faire le même travail que de nombreux plasmides transférable.

Parmi les bactéries présentant des caractéristiques génomiques remarquables, le genre bactérien *Streptomyces* est considéré comme un modèle d'étude originale des phénomènes d'instabilité génétique, notamment la multi-résistance aux antibiotiques.

Mots clés : Plasticité des génomes, Ilots génomiques, Transferts horizontaux, Mutations génétiques

Jury d'évaluation :

Président du jury : Satta Dalila (Professeur - UFM Constantine),

Rapporteuse : Gharzouli Razika (MCB - UFM Constantine),

Examineur : Ragoune Mouhamed Laarbi (MAA - UFM Constantine).

Date de soutenance : 19/06/2016