**Chapitre 02 : Pathogénicité bactérienne**

**Les systèmes de sécrétion chez les bactéries**

**I- Introduction**

La virulence bactérienne est liée à la synthèse de macromolécules interférant avec des fonctions physiologiques de l’organisme infecté, aux niveaux moléculaire, cellulaire et tissulaire.

Dans de nombreux cas de bactéries pathogènes à Gram négatif, des protéines nécessaires à la virulence sont exportées dans l’environnement, qu’il soit ou non la cellule eucaryote elle-même. Pour pouvoir traverser la paroi bactérienne, ces protéines doivent franchir les deux obstacles que sont la membrane interne et la membrane externe, toutes deux hydrophobes et donc imperméables aux composés hydrophiles. Pour ce faire, elles ont besoin de systèmes de sécrétion.

La paroi des bactéries à gram négatif s’organise en trois grandes parties :

* La membrane interne (MI)
* L’espace périplasmique (périplasme) : contient des enzymes qui sont impliquées dans la dégradation et le transport de nutriments
* La membrane externe (ME) : est en contact direct avec le milieu extérieur, il contient le LPS et les protéines de transport appelées les porines.

Les protéines synthétisées dans le cytoplasme se confrontent au passage de la membrane interne. Une partie d’entre elles s’insèrent dans cette membrane et deviendront des protéines intégrales de la membrane interne ou de lipoprotéines, une autre partie passe la membrane interne et peut rester dans le périplasme, s’insérer dans la membrane externe ou être sécrétée dans le milieu extracellulaire (passage direct du cytoplasme vers le milieu extérieur).

En général, le terme sécrétion désigne un transport actif d’une protéine du cytoplasme vers le milieu extracellulaire.

**II- La sécrétion des protéines bactériennes :**

La sécrétion des protéines pose différents problèmes selon que la bactérie est **à Gram positif ou à Gram négatif :**

* **Pour que les bactéries à Gram positif secrètent des protéines :** Il faut qu’elles les transportent à travers la membrane cytoplasmique. Une fois la membrane cytoplasmique traversée, la protéine soit traverse le **peptidoglycane** relativement poreux vers l’environnement extérieur, soit y est **enfouie ou attachée**.
* **Les bactéries à Gram négatif ont plus de haies à franchir lorsqu’elles secrètent des protéines :** Elles doivent aussi transporter les protéines à travers la membrane cytoplasmique, mais pour compléter la sécrétion, les protéines doivent être capables d’échapper à l’attaque des **enzymes protéolytiques** dans **l’espace périplasmique** et être transportés à travers **la membrane externe**

**1- Le passage de la membrane interne :**

Les protéines synthétisées dans le cytoplasme et destinées aux compartiments post-cytoplasmiques, sont confrontées au passage de la membrane interne. Les voies d’export permettant la translocation de ces protéines sont :

* **La voie Sec**
* **La voie Tat**

**1-1- Le système Sec :**

Est la plus importante voie d’export de protéines. Sa présence est indispensable puisque son absence est létale pour la bactérie. Il permet le passage des protéines sous forme non repliées et inactives vers le périplasme, soit l’insertion de ces dernières dans la membrane interne.

- Les protéines, qui doivent être transportées à travers la membrane cytoplasmique par cette voie, sont synthétisées sous forme de protéines présécrétoires appelées : préprotéines :

-La préprotéine possède à son extrémité N-terminale un peptide signal qui est reconnu par la machinerie Sec.

-Des protéines spéciales appelées protéines chaperons **(Ex : SecB)** fixent le peptide signal dés qu’il a été synthétisé ; Ceci retarde le repliement de la protéine et permet à la préprotéine de garder une conformation requise pour un transport par la machinerie Sec.

-On pense que certaines **protéines Sec** **(SecY, SecE et SecG)** forment un pore dans la membrane à travers lequel la préprotéine passe.

-Une autre protéine **(SecA)** se fixe aux protéines **SecYEG** et au complexe **SecB-préprotéine**:

-SecA agit comme un moteur pour transporter la préprotéine (mais pas la protéine chaperon) à travers la membrane cytoplasmique en utilisant de **l’ATP.**

-Lorsqu’elle émerge de la membrane cytoplasmique, La protéine se replie pour prendre sa propre conformation et les ponts disulfures sont formés lorsqu’ils sont nécessaires.

**1-2- Le système Tat (Twin Arginin Translocation)**

Est un système alternatif mis en évidence chez *E.coli* permettant la translocation de protéines repliées et activées au sein du cytoplasme. (La nécessité pour certaines enzymes la fixation de co-facteurs cytoplasmiques pour devenir actives comme les métallo-enzymes des chaines respiratoires).

**2- Les différents systèmes de sécrétion chez les bactéries à gram négatif**

On connaît aujourd’hui six systèmes de sécrétion chez les bactéries à Gram-négatif. Ces systèmes diffèrent par leur organisation macromoléculaire et par le type de substrat transporté (protéine ou ADN). Ces systèmes peuvent être répertoriés en deux catégories selon le nombre d’étapes nécessaires à l’acheminement de la protéine sécrétée :

- La sécrétion peut se faire en une seule étape (du cytoplasme au milieu extracellulaire) : sont dits Sec-indépendants. Cette catégorie comporte deux systèmes de sécrétion :

* **Type I (T1SS)**
* **Type III (T3SS)**

-La sécrétion peut se faire en deux étapes (étape périplasmique) : peuvent être dépendants de Sec ou de Tat. On retrouve dans cette catégorie :

* **Type II (T2SS)**
* **Type IV (T4SS)**
* **Type V (T5SS)**
* **Type VI (T6SS)**

**2-1- Le système de sécrétion de type I**

Les types I sont responsables de la sécrétion d’enzymes extracellulaires par les bactéries à Gram négatif, comme la sécrétion d’hémolysine α chez *Escherichia coli*, de l’adénylate cyclase chez *Bordetella pertussis*, de protéases chez *Pseudomonas aeruginosa.*

**2-2- Le système de sécrétion de type III**

Ce système ne se retrouve que chez les bactéries à gram négatif pathogènes animales ou phytopathogènes.

Il se compose d’une vingtaine de protéines formant une seringue permettant l’injection de protéines du cytoplasme bactérien directement dans la cellule hôte, ou ils peuvent moduler une grande variété de fonction comme les réponses immunitaires.

**2-3- Le système de sécrétion de type II**

Il participe à la virulence bactérienne, et permet la sécrétion en deux étapes, il commence tout d’abord par une exportation des exoprotéines dans le périplasme par le système Sec pour la grande majorité ou par le système Tat. Une fois dans l’espace périplasmique les protéines acquièrent leur conformation tridimensionnelle. Enfin, ces exoprotéines sont sécrétées à l’extérieur de la bactérie.

**2-4- Le système de sécrétion de type IV**

Il est impliqué dans des processus très variés, comme la sécrétion de toxines, la transformation d’ADN, l’adhésion cellulaire et la mobilité bactérienne. Le système est constitué d’un pilus extracellulaire formé d’un assemblage de pilines.

**2-5- Le système de sécrétion de type V**

Il correspond à la famille des autotransporteurs et le système chaperonne-uscher.

***- les autotransporteurs :*** les protéines sécrétées par cette voie contiennent toute l’information nécessaire pour être exportées. Les autotransporteurs passent par la voie de sécrétion générale *Sec* pour atteindre la membrane externe.

***- la voie chaperons-uscher :*** est constitué d’une protéine chaperonne périplasmique et une protéine intégrale de la membrane externe appelée uscher. Ce système est dédié à la sécrétion et l’assemblage d’appendices de surface tels que les plili et les fimbriae, mais interviendraient aussi dans la formation de la capsule bactérienne.

**2-6- Le système de sécrétion de type VI**

Récemment découverte chez *Vibrio cholerae,* la structure de cesystème reste inconnue, mais on sait qu’il permet de sécréter un facteur de virulenceappelé Hcp1 (*Hemolysin coregulated protein*).

**3- la sécrétion chez les bactéries à gram positif**

La principale voie de transport des protéines à travers la membrane cytoplasmique des bactéries à Gram positif est la voie Sec dépendante. Ces bactéries utilisent une version modifiée du système de type I pour transporter des protéines à travers la membrane cytoplasmique. L’analyse du génome de ***Bacillus subtilis*** a identifié 77 transporteurs ABC. Cela montrerait que les transporteurs ABC véhiculent, en plus des protéines, une grande gamme de solutés, comme des glucides et des acides aminés et exportent des inhibiteurs hors des cellules.

**Le système ABC : ATP-Binding Cassette.**

Ce système implique une protéine liant le substrat, un transporteur membranaire et une protéine hydrolysant l’ATP. Il dépend de protéines de liaisons aux substrats attachées à la membrane à proximité de la partie externe du transporteur.

Chez les G+, les molécules à transporter doivent diffuser à travers la paroi pour atteindre la surface de la membrane ou elles seront captées par les protéines de liaison.

**

**Les systèmes de sécrétion chez les bactéries Gram négatif-**