

> Ce dossier a été rédigé par les étudiantes et étudiants de Master 1 (M1) de biologie de l'École normale supérieure de Lyon à l'issue de l'unité d'enseignement (UE) Microbiologie moléculaire et structurale (2021-2022). Le Master de biologie de l'ENS de Lyon accueille chaque année environ 40 étudiants en M1 et en M2 et propose une formation de haut niveau à la recherche en biosciences. Chaque étudiant y construit son parcours à la carte, en choisissant ses options parmi un large panel de modules, favorisant ainsi une approche pluridisciplinaire des sciences du vivant, en relation étroite avec les laboratoires de recherche du tissu local, national et international. En participant à diverses activités scientifiques liées aux UE de leur formation, les étudiants préparent également l'obtention du Diplôme de l'ENS de Lyon, qui valide leur scolarité à l'ENS. La rédaction du présent dossier, qui vise à transmettre de façon claire les messages issus d'une sélection d'articles scientifiques publiés récemment par des laboratoires lyonnais dans le domaine de la microbiologie, constitue l'une de ces activités connexes proposées aux étudiants. <

## Partenariat médecine/sciences - Écoles doctorales - Masters (51)

L'actualité scientifique vue  
par les étudiants du Master 1  
de biologie de l'École normale supérieure  
de Lyon



### Équipe pédagogique

Nathalie Alazard-Dany (PRAG, ENS de Lyon). Responsable de l'UE microbiologie moléculaire et structurale. Administratrice scientifique centre international de recherche en infectiologie, Inserm U1111 – CNRS UMR5308, École normale supérieure de Lyon, Lyon, France.

Jean-François Bruxelles (ATER, ENS de Lyon). Équipe virus enveloppés, vecteurs, et immunothérapie, centre international de recherche en infectiologie, Inserm U1111 – CNRS UMR5308, École normale supérieure de Lyon, Lyon, France.

Amélie Joly (doctorante monitrice ENS de Lyon). Équipe génomique fonctionnelle des interactions hôte/bactéries, institut de génomique fonctionnelle de Lyon, université de Lyon, École normale supérieure de Lyon, CNRS UMR 5242, université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

Contact : [nathalie.alazard-dany@ens-lyon.fr](mailto:nathalie.alazard-dany@ens-lyon.fr)

Série coordonnée par Sophie Sibérl.

## NOUVELLE

### D'ennemis à amants : la coopération trophique entre *S. aureus* et *P. aeruginosa* autour de l'acétoïne

Jules Blanc<sup>1</sup>, Ninon Cadot-Jet<sup>1</sup>, Tom Deshayes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>École normale supérieure de Lyon, département de biologie, Master Biosciences, Lyon, France.

[jules.blanc@ens-lyon.fr](mailto:jules.blanc@ens-lyon.fr)

[ninon.cadot-jet@ens-lyon.fr](mailto:ninon.cadot-jet@ens-lyon.fr)

[tom.deshayes@ens-lyon.fr](mailto:tom.deshayes@ens-lyon.fr)

> La mucoviscidose est une maladie génétique caractérisée par un épaississement du mucus dans plusieurs organes [1] qui favorise l'infection par différents microbes, tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, dans les poumons. L'infection par *S. aureus*

se produit généralement pendant l'enfance. Elle est suivie par l'infection par *P. aeruginosa* à l'âge adulte [2]. Il a longtemps été admis que ces deux bactéries entretenaient des interactions compétitives, menant à la sélection de souches particulièrement virulentes de

*P. aeruginosa* [3] au détriment de la survie de *S. aureus*. Cependant, il a été récemment montré que chez 65 % des patients présentant des infections chroniques, ces deux bactéries n'étaient pas compétitrices mais coexistaient [4]. En effet, chez ces patients, les bactéries



observées lors de co-infections sont capables de coopérer, et cette coexistence a probablement un rôle dans la chronicité des infections [5].

Dans une étude récente, Camus *et al.* ont étudié les mécanismes mis en jeu lors des interactions entre *S. aureus* et *P. aeruginosa* [6]. Pour cela, les auteurs ont utilisé des souches de *S. aureus* et *P. aeruginosa* obtenues à partir d'échantillons de mucus prélevés chez des patients co-infectés et présentant une mucoviscidose. Ces souches ont alors été catégorisées soit comme souches compétitrices (si *P. aeruginosa* est capable d'inhiber la croissance de *S. aureus*) soit comme souches coexistantes (si la co-culture n'a pas d'impact sur la croissance des bactéries) [4].

#### **La coexistence avec *S. aureus* induit une modification des gènes du métabolisme de l'acétoïne chez *P. aeruginosa***

Dans un premier temps, les auteurs ont recherché si l'interaction entre les deux souches induisait un changement dans leur profil d'expression génétique. Ils ont comparé les modifications du transcriptome de *P. aeruginosa* en monoculture ou co-cultivées avec des souches coexistantes ou compétitrices de *S. aureus*. Une dérégulation de 105 gènes de *P. aeruginosa* en condition de coexistence a été observée, et de 68 gènes en condition de compétition. Plusieurs des gènes modifiés dans le contexte de coexistence codent des facteurs de virulence, indiquant une modification de la pathogénicité de *P. aeruginosa* dans cette situation. De nombreux gènes impliqués dans le métabolisme du carbone et de certains acides aminés sont surexprimés chez *P. aeruginosa* en condition de coexistence, notamment deux gènes appartenant à l'opéron *aco*, impliqué dans le métabolisme de l'acétoïne : *PA4148* et *acoR*. L'acétoïne (qui possède une agréable odeur de beurre) est un métabolite sécrété notamment

par *S. aureus* lorsque l'environnement est riche en glucose, toxique à forte concentration [7]. Pour analyser le mécanisme d'induction de l'expression de ces gènes, les auteurs ont co-cultivé une souche de *P. aeruginosa* en présence de surnageants de culture d'une souche de *S. aureus* capable de produire de l'acétoïne, ou d'une souche possédant une mutation dans la voie de synthèse de l'acétoïne, et donc incapable d'en produire. Chez les bactéries *P. aeruginosa* cultivées en présence du surnageant de cette souche mutée de *S. aureus*, les gènes *PA4148* et *acoR* sont fortement sous-exprimés. Cette expression est rétablie par un ajout d'acétoïne exogène, suggérant que la production de ce métabolite par *S. aureus* est impliquée dans la modulation de ces deux gènes chez *P. aeruginosa* dans le contexte de coexistence entre les deux bactéries.

#### **En conditions de coexistence, *S. aureus* produit de l'acétoïne consommée par *P. aeruginosa***

Les gènes du catabolisme de l'acétoïne étant surexprimés chez *P. aeruginosa* en condition de coexistence avec *S. aureus*, les auteurs ont examiné si *P. aeruginosa* était capable de consommer l'acétoïne produite par *S. aureus*. Pour tester cette hypothèse, les souches de *S. aureus* et *P. aeruginosa* ont été cultivées ensemble ou séparément, dans un milieu contenant uniquement du glucose comme source de carbone. La mesure des concentrations de glucose et d'acétoïne dans chaque condition de culture a permis de montrer qu'en mono-culture, le glucose est entièrement consommé par chaque souche, mais que seule *S. aureus* est capable de produire de l'acétoïne. En co-culture, *P. aeruginosa* consomme l'acétoïne produite par *S. aureus*.

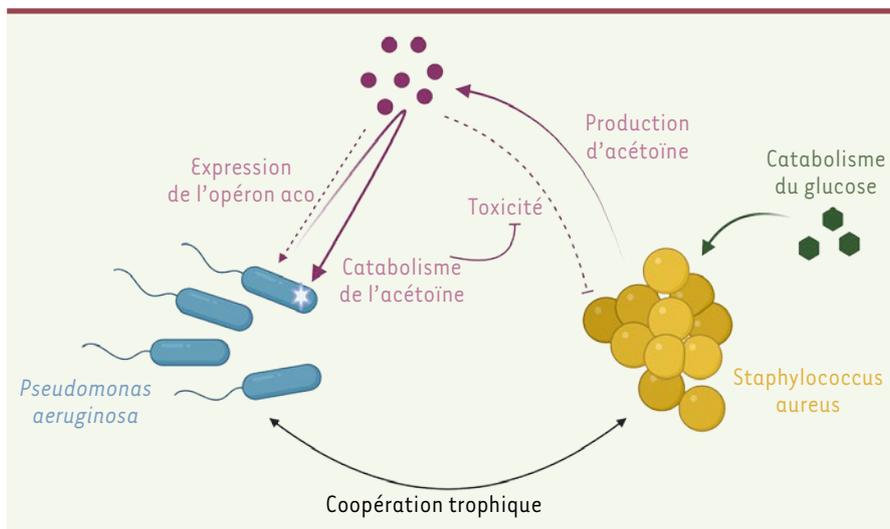
Les auteurs ont ensuite montré que les souches coexistantes de *S. aureus* produisent, au bout de six heures, quatre fois plus d'acétoïne que les souches compétitrices, mais seulement

si elles sont en présence du surnageant de culture des souches de *P. aeruginosa* coexistantes. Les souches coexistantes de *P. aeruginosa* sont capables, là encore à condition d'être cultivées en présence du surnageant de culture de souches co-existantes de *S. aureus*, de consommer la totalité de l'acétoïne après six heures, contre seulement 47 % pour les souches compétitrices. Ainsi, l'état de coexistence améliore les capacités d'interactions métaboliques concernant de l'acétoïne. Les souches coexistantes de *S. aureus* produisent une quantité importante d'acétoïne pouvant ensuite être métabolisée par les souches coexistantes de *P. aeruginosa*.

#### **Le métabolisme de l'acétoïne permet une meilleure survie de *P. aeruginosa* et de *S. aureus***

Pour analyser l'impact de cette modulation métabolique sur la survie des différentes souches de bactéries, les auteurs ont réalisé des co-cultures de souches coexistantes de *S. aureus* avec des souches de *P. aeruginosa* sauvages ou mutantes pour le catabolisme de l'acétoïne, et ont mesuré la survie des bactéries après plusieurs jours. La survie de *S. aureus* cultivée avec une souche de *P. aeruginosa* sauvage, et donc capable de cataboliser l'acétoïne, est plus élevée que celle observée avec une souche de *P. aeruginosa* mutante. L'acétoïne en forte concentration limiterait donc la survie de *S. aureus*. Les bactéries *P. aeruginosa* sauvages co-cultivées avec *S. aureus* ont, par ailleurs, un meilleur taux de survie que les souches mutantes incapables de cataboliser l'acétoïne.

Ces résultats suggèrent que la co-culture de souches coexistantes échangeant de l'acétoïne permet d'améliorer la survie des deux types de souches. En effet, l'acétoïne sécrétée par *S. aureus* offre une nouvelle source de carbone à *P. aeruginosa* et la consommation de l'acétoïne par *P. aeruginosa* permet de réduire la concentration du métabolite et donc sa toxicité pour *S. aureus*. (Figure 1).



**Figure 1.** Représentation schématique de la coopération trophique entre des souches coexistantes de *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* (en jaune) est capable de cataboliser le glucose de l'environnement et de produire une importante quantité d'acétoïne. L'augmentation de la concentration d'acétoïne promeut l'expression de l'opéron *aco* chez *Pseudomonas aeruginosa* (en bleu). *Pseudomonas aeruginosa* consomme alors l'acétoïne du milieu comme nouvelle source de carbone, ce qui favorise sa survie. La concentration d'acétoïne reste donc faible dans le milieu, ce qui favorise en retour la survie de *Staphylococcus aureus*.

## Conclusion

Cette étude offre de nouvelles perspectives dans la compréhension des infections chroniques chez les patients présentant une mucoviscidose. En effet, la chronicité de l'infection pourrait être liée à l'amélioration du taux de survie des deux bactéries en condition de coexistence. Cette cohabitation passerait par une modification de la pathogénicité de *P. aeruginosa* à l'égard de *S. aureus* et par une coopération trophique entre les deux bactéries. La surproduction d'acétoïne par *S. aureus* offrirait une nouvelle source de carbone à *P. aeruginosa* et la consommation de l'acétoïne par *P. aeruginosa* permettrait alors de détoxifier l'environnement de *S. aureus* (Figure 1).

Cette étude a de nombreuses implications pour le traitement des infections chroniques, notamment parce qu'il a été montré qu'en cas de coexistence, la résistance aux antibiotiques de ces deux bactéries est augmentée [4]. Le dosage de l'acétoïne dans le mucus permettrait de déterminer si les souches bactériennes sont en condition de coexistence ou pas, et d'adapter, en conséquence, la stratégie thérapeutique pour éviter une surconsommation d'antibiotiques pouvant s'avérer inefficaces. ♦

**From enemies to lovers: The trophic cooperation between *S. aureus* and *P. aeruginosa* around acetoin**

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care* 2020 ; 65 : 233-51.
2. O'Brien TJ, Welch M. Recapitulation of polymicrobial communities associated with cystic fibrosis airway infections: a perspective. *Future Microbiol* 2019 ; 14 : 1437-50.
3. Hotterbeekx A, Kumar-Singh S, Goossens H, Malhotra-Kumar S. In vivo and In vitro Interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus* spp. *Front Cell Infect Microbiol* 2017 ; 7.
4. Briaud P, Bastien S, Camus L, et al. Impact of Coexistence Phenotype Between *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates on Clinical Outcomes Among Cystic Fibrosis Patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2020 ; 10 : 266.
5. Briaud P, Camus L, Bastien S, et al. Coexistence with *Pseudomonas aeruginosa* alters *Staphylococcus aureus* transcriptome, antibiotic resistance and internalization into epithelial cells. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 16564.
6. Camus L, Briaud P, Bastien S, et al. Trophic cooperation promotes bacterial survival of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *ISME J* 2020 ; 14 : 3093-105.
7. Xiao Z, Xu P. Acetoin metabolism in bacteria. *Crit Rev Microbiol* 2007 ; 33 : 127-40.

## LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITALIERS DE PARIS



UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES



UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT

