



Pili de type IV

Quand l'union fait la force

Nicolas Biais

 Department of Biological Sciences,
 Columbia University, New York, États-Unis.
nb2200@columbia.edu

Les pili sont partout

Il se peut que vous n'avez jamais entendu parler d'eux, mais les *pili* sont (presque) partout. Ces fils protéiques de quelques nanomètres de diamètre et dont la longueur peut atteindre plusieurs microns sont au cœur de l'arsenal bactérien quand il s'agit d'interagir avec l'extérieur. Toutes les bactéries n'en possèdent pas, mais les *pili* sont d'une incroyable efficacité pour partir à l'abordage d'une cellule humaine, échanger de l'ADN ou tout simplement se déplacer. Bon nombre de bactéries pathogènes arborent à un moment ou à un autre de leur cycle cellulaire des *pili* de formes et de structures variées. Dans la plupart des cas, les *pili* jouent un rôle important dans l'infection bactérienne. Ici, nous allons nous intéresser aux *pili* de type IV que portent un grand nombre de pathogènes bactériens [1, 2] et plus particulièrement au rôle que jouent ces filaments dans l'infection par *Neisseria gonorrhoeae*. *Neisseria gonorrhoeae*, agent infectieux de la blennorragie (la chaude pisse), outre son intérêt médical, représente un merveilleux système modèle pour l'étude des *pili* de type IV.

Spiderman microscopique

Neisseria gonorrhoeae possède des *pili* sur toute sa surface et c'est son unique moyen pour se déplacer activement. En effet, les *pili* de type IV ont ceci de particulier qu'ils sont dynamiques [3]. Ces longs (jusqu'à 30 microns soit plus de 10 fois la taille de la bactérie) polymères d'une même protéine (la pilin) peuvent être excrétés à des vitesses étonnantes

(quelques microns par seconde) et permettent ainsi à la bactérie de sonder son environnement [4]. Mais plus étonnant encore, ces filaments peuvent se rétracter à l'intérieur du corps de la bactérie et cette rétraction peut s'accompagner de la génération de forces physiques sur l'environnement de la bactérie [5]. À l'instar d'un *Spiderman* microscopique, *Neisseria gonorrhoeae* peut lancer ces *pili* autour d'elle et les rétracter pour se déplacer ou exercer des forces sur son entourage.


 Emblème d'Haïti dont les *pili* suivent la devise

Neisseria gonorrhoeae, petite, mais incroyablement forte

Et ces forces sont loin d'être négligeables. Grâce à un astucieux montage optique, la force que peut exercer la rétraction d'un seul *pilus* a été mesurée : environ 100 picoNewton (pN) [6]. Qu'est-ce donc qu'un picoNewton ? Le Newton est l'unité internationale de force et correspond approximativement au poids d'une masse de 100 grammes. Un picoNewton est donc 10^{12} plus petit qu'un Newton et 100 pN peuvent passer à première vue pour une force relativement faible. Mais il ne faut pas oublier que les

forces exercées *via* les *pili* le sont à des tailles microscopiques et non à notre échelle macroscopique. Il est difficile de comparer directement les forces à ces deux échelles, mais on peut s'en faire une représentation en comparant les forces exercées relatives au poids des entités en question. Un être humain peine généralement à soulever son propre poids. Si l'on en croit les bandes dessinées, *Spiderman* devrait pouvoir déplacer à peu près 100 fois son propre poids. Les 100 pN que la rétraction d'un seul *pilus* peut exercer correspond à 10 000 fois le poids de la bactérie !

Pour se déplacer contre la plupart des flots de liquides qu'elle serait amenée à rencontrer, la bactérie *Neisseria* n'aurait besoin de développer qu'une force de quelques picoNewtons. Mais à quoi sert donc toute cette force ? Longtemps ignorée des biologistes, la force physique se révèle depuis quelques années un paramètre essentiel de nombre de processus biologiques lors du développement, de la différenciation, ou, comme ici, d'infections bactériennes. Dans le cas de *Neisseria gonorrhoeae*, la production de forces est critique lors de l'infection. Le *pilus* n'en est pas directement responsable. Un nanomoteur (la protéine PilT) localisé sans doute à la base du *pilus* contrôle la rétraction et la génération de force [6]. Lorsque l'on enlève génétiquement cette protéine, la bactérie possède toujours des *pili*, mais ils ont perdu leur dynamisme. Ils ne peuvent plus se rétracter. Et cette absence de force suffit à perturber l'interaction entre les bactéries et les cellules

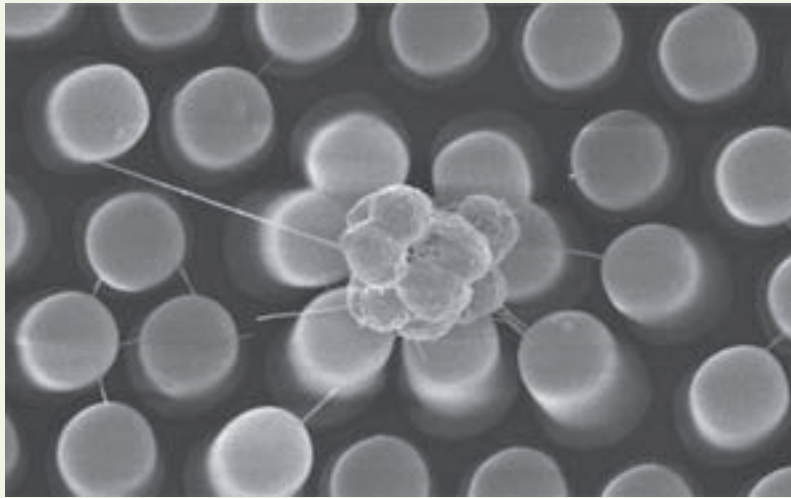


Figure 1. Groupe de *Neisseria gonorrhoeae* interagissant avec un système de mesure de forces. Les fils issus des bactéries sont des faisceaux de plusieurs *pili*.

humaines. Nombre de modifications des cellules humaines associées à l'infection par *Neisseria* ne se font plus [7, 8]. L'expression génique des cellules humaines en réponse à l'infection est aussi fortement modifiée en présence ou en l'absence de force mécanique [9]. L'ensemble de ces données montre l'importance de la production de forces lors d'une infection par *Neisseria gonorrhoeae*. Mais, si l'importance d'une force mécanique est reconnue depuis quelque temps, l'intensité de celles que *Neisseria gonorrhoeae* peut exercer dans le cadre d'une infection restait inconnue.

L'union des *pili* fait leur force

Comme nous l'avons indiqué ci-dessus, un *pilus* tout seul peut produire une force de 100 pN. Mais chaque bactérie possède plusieurs *pili* et beaucoup plus d'une bactérie prennent part à une infection. La question est donc de savoir comment les *pili* vont interagir et quelles vont être les forces résultantes. Pour répondre à cette question, nous avons mis au point un nouveau procédé de mesure de forces [10]. Il s'agit d'une forêt de piliers en hydrogel de taille microscopique. Tous les piliers sont identiques et leur déflexion permet de connaître la force exercée sur chaque pilier. Ce nouvel outil a permis de cartographier les forces exercées par les bactéries à différentes densités. Et il apparaît que même une bactérie isolée

peut exercer des forces de l'ordre du nanoNewton soit environ 10 fois les forces exercées par un seul *pilus*. Cela signifie que *Neisseria gonorrhoeae* peut déplacer jusqu'à 100 000 fois son propre poids, ce qui en fait sans conteste le plus puissant micro-superhéros étudié jusqu'à présent. Mais comment diable *Neisseria* réussit-elle à atteindre de telles forces ? En regardant de plus près grâce à un microscope électronique, nous avons découvert que les bactéries pouvaient former des faisceaux de 8 à 10 *pili* (pas plus) qui doivent se rétracter à l'unisson avec une force décuplée. La formation de tels faisceaux se fait lentement au cours du temps et met en jeu des interactions successives de *pili* issus de la même bactérie. Un premier *pilus* interagit avec l'extérieur et peut tirer jusqu'à 100 pN. Avec le temps, il se peut qu'un deuxième *pilus* interagisse avec le premier et forme un doublet. Ce faisceau de deux *pili* peut maintenant tirer avec une force deux fois supérieure. Un troisième *pilus* peut interagir avec le doublet déjà formé pour former un triplet qui peut maintenant tirer trois fois plus fortement que ne le fait un seul *pilus*. Tout cela jusqu'à former des faisceaux rassemblant 8 à 10 *pili*. La nature exacte de l'interaction entre les *pili* ainsi que les mécanismes responsables de l'arrêt de la formation des faisceaux lorsqu'ils atteignent une certaine taille restent mystérieux. Mais c'est la formation d'une

entité rétractile coopérative de 8 à 10 *pili* qui permet à *Neisseria gonorrhoeae* d'atteindre des forces de l'ordre du nanoNewton : l'union fait effectivement la force !

De plus, ces forces de l'ordre du nanoNewton sont suffisantes pour déformer la surface des cellules humaines. Et le rôle de la force mécanique dans les infections bactériennes ne semble pas limité au cas de *Neisseria gonorrhoeae*. Dans le cas de *Neisseria meningitidis*, les forces hydrodynamiques contribuent à l'infection [11]. Les forces exercées par leurs *pili* pourraient peut-être aussi avoir un rôle dans l'infection. Beaucoup reste à faire pour percer les secrets de cet envoûtant tango physique entre bactéries et cellules humaines. ♦

Together, pili from *Neisseria gonorrhoeae* develop high forces

RÉFÉRENCES

1. Mattick JS, Whitchurch CB, Alm RA. The molecular genetics of type-4 fimbriae in *Pseudomonas aeruginosa*. *Gene* 1996 ; 179 : 147-55.
2. Mattick JS. Type IV pili and twitching motility. *Ann Rev Microbiol* 2002 ; 56 : 289-314.
3. Skerker JM, Berg HC. Direct observation of extension and retraction of type IV pili. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 6901-4.
4. Craig L, Volkman N, Arvai AS, et al. Type IV Pilus structure by cryo-electron microscopy and crystallography : implications for Pilus assembly and functions. *Mol Cell* 2006 ; 23 : 651-62.
5. Merz AJ, So M, Sheetz MP. Pilus retraction powers bacterial twitching motility. *Nature* 2000 ; 407 : 98-102.
6. Maier B, Potter L, So M, et al. Single pilus motor forces exceed 100 pN. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 16012-7.
7. Merz AJ, Enns CA, So M. Type IV pili of pathogenic *Neisseriae* elicit cortical plaque formation in epithelial cells. *Mol Microbiol* 1999 ; 32 : 1316-32.
8. Higashi DL, Lee SW, Snyder A, et al. Dynamics of *Neisseria gonorrhoeae* attachment : microcolony development, cortical plaque formation, and cytoprotection. *Infect Immun* 2007 ; 75 : 4743-53.
9. Howie HL, Glogauer M, So M. The *N. gonorrhoeae* type IV Pilus stimulates mechanosensitive pathways and cytoprotection through a piliT-dependent mechanism. *PLoS Biol* 2005 ; 3 : e100.
10. Biais N, Ladoux B, Higashi D, et al. Cooperative retraction of bundled Type IV pili enables nanonewton force generation. *PLoS Biol* 2008 ; 6 : e87.
11. Mairey E, Genovesio A, Donnadieu E, et al. Cerebral microcirculation shear stress levels determine *Neisseria meningitidis* attachment sites along the blood-brain barrier. *J Exp Med* 2006 ; 203 : 1939-50.