

GENETIQUE BACTERIENNE IV : LES INTEGRONS

A - INTRODUCTION

Après plusieurs décennies d'euphorie consécutives à la découverte des premiers antibiotiques tels la pénicilline ou les sulfamides, nous connaissons aujourd'hui une période plus critique avec l'augmentation de la résistance des bactéries à de nombreux antibiotiques (cf [antibiotiques III](#)).

Divers mécanismes de résistance génétique ont été rapportés tels la mutation, les transferts de gènes (cf [génétique I, II](#), résistance III). Les bactéries possèdent différents supports génétiques très élaborés permettant le **transfert horizontal de gènes de résistance aux antibiotiques** entre bactéries d'espèces ou de genres différents favorisant ainsi la dissémination de la résistance aux antibiotiques.

La résistance acquise des bactéries est ainsi une fatalité en raison de la diversité des mécanismes développés par les bactéries. Parmi les **éléments génétiques mobiles**, les plasmides et les transposons ont déjà été étudiés (cf résistance III).

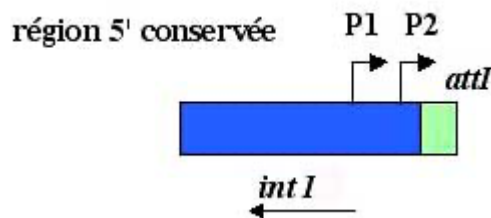
Ce n'est qu'au cours des années 1980, que des éléments génétiques susceptibles d'acquérir ou de perdre des gènes de résistance aux antibiotiques ont été décrits et désignés sous le nom d'**intégrons**.

B - DÉFINITION

Les intégrons constituent un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassettes. Les **cassettes** sont des éléments mobiles capables d'être intégrés ou excisés par un mécanisme de recombinaison spécifique de site médié par une intégrase.

C - STRUCTURE DES INTÉGRONS

Incapables d'autoréplication, les intégrons sont obligatoirement portés par un réplicon (plasmide ou chromosome). Ils peuvent aussi être véhiculés par un élément transposable. Les intégrons sont constitués d'une **région 5'** comprenant un gène *intI* qui code pour une intégrase, d'un site d'attachement *attI* et d'un promoteur.



Il existe **plusieurs classes d'intégrons** définies en fonction de la nature des gènes codant pour l'intégrase. Trois d'entre elles (classes 1, 2 et 3) ont été bien caractérisées et sont impliquées à ce jour dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques.

Les sites *attI* des différentes classes d'intégrons n'ont pas de séquence commune, exceptée le motif GTTRRRY (R, purine ; Y, pyrimidine).

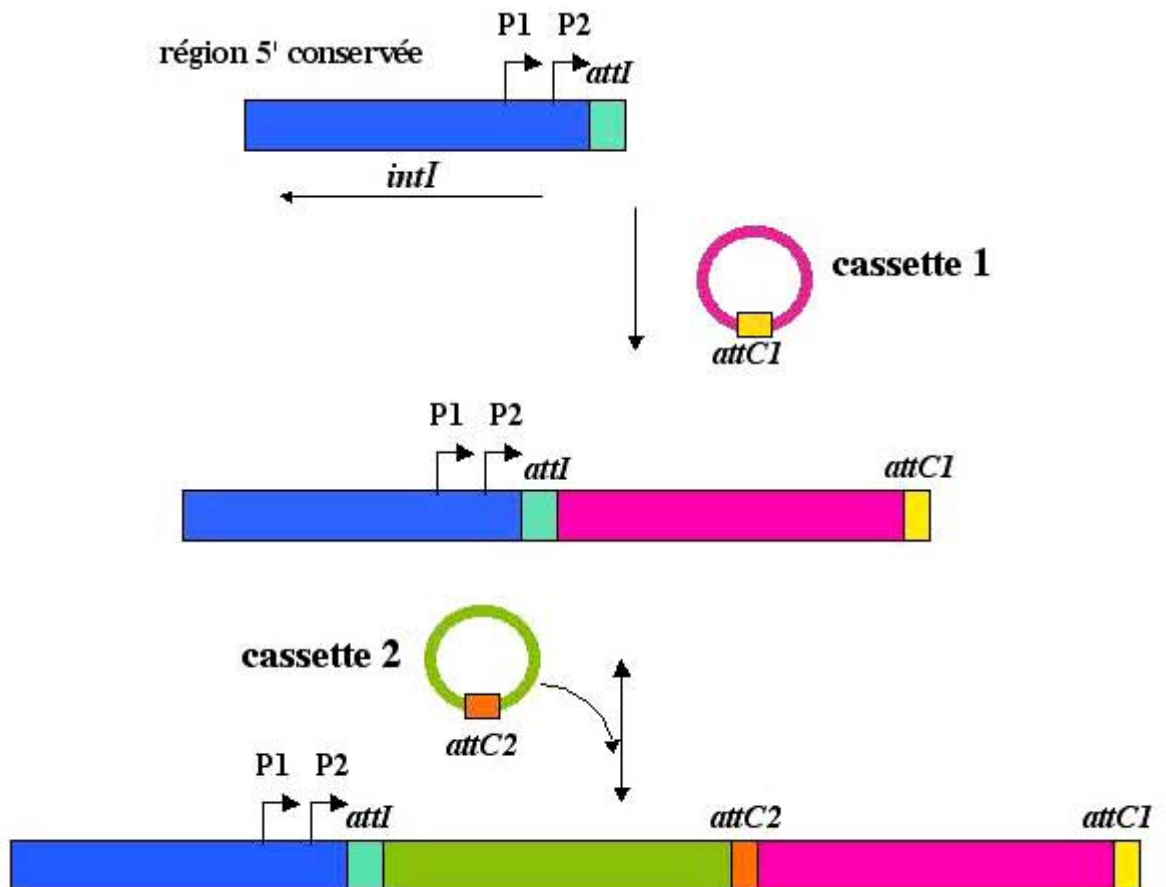
Chez la majorité des intégrons de classe 1, la **région 3'** contient trois cadres de lecture ouverts. Le premier, *qacED1*, est un dérivé tronqué du gène *qacE* codant pour la résistance aux ammoniums quaternaires. Le second cadre de lecture est le gène *sulI* qui code pour la résistance aux sulfamides. Le troisième cadre de lecture désigné *ORF5* ne code pour aucune fonction connue.

Les intégrons diffèrent des transposons par plusieurs caractéristiques :

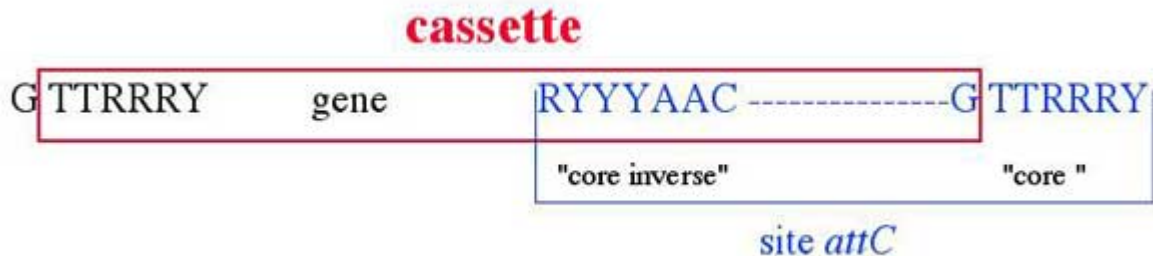
- les cassettes ne contiennent aucun gène codant pour une protéine catalysant leur mouvement, la recombinase étant présente sur la partie immobile de l'intégron
- les cassettes ne sont pas flanquées à leurs extrémités de séquences inversées répétées.

D - STRUCTURE DES CASSETTES

Les cassettes ont des tailles et des fonctions très variables mais possèdent une organisation commune. Une cassette est constituée d'un gène adjacent à un site spécifique de recombinaison *attC* reconnu par l'intégrase. Le site *attC* est constitué de séquences, relativement conservées, inversées répétées imparfaites dont la taille varie de 57 à 141 paires de bases. Deux séquences inversées répétées de 7 paires de bases sont constamment retrouvées aux deux extrémités de chaque site *attC* et désignées *core* et *core inverse*.



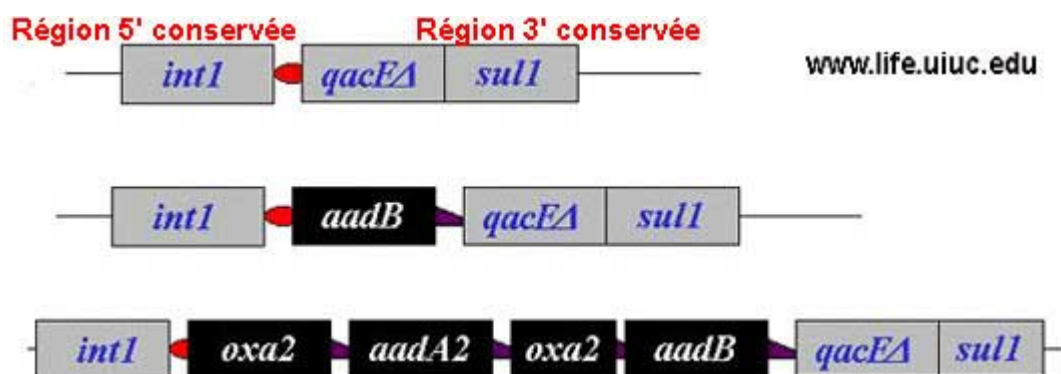
Le core de séquence consensus GTTRRRY est localisé à l'extrémité droite du site *attC* et le core inverse de séquence complémentaire RYYYAAC à l'extrémité gauche. Les premiers sites *attC* décrits avaient une taille de 59 pb, ce qui explique leur désignation dans différentes publications par **élément 59-pb**, terminologie désormais obsolète.



Il existe une grande variété de sites *attC*. Certains, dont la séquence est très conservée, sont associés à des gènes de résistance très différents, alors que certains gènes apparentés sont associés à des sites *attC* hétérologues.

E - MOUVEMENT DES CASSETTES

Certaines cassettes ont été retrouvées dans différentes classes d'intégrons. Toutes les cassettes peuvent apparemment être intégrées dans les trois classes d'intégrons. Cependant, les études sur le mouvement des cassettes ont principalement porté sur les intégrons de classe 1. Il a été démontré que les cassettes intégrées sous forme linéaire peuvent après excision, générer une forme libre circulaire. Le mouvement des cassettes se fait donc essentiellement par insertion-excision sous forme circulaire par un mécanisme de recombinaison entre deux sites spécifiques catalysé par l'intégrase. L'évènement de "crossing-over" se produit entre le G d'un site core GTTRRRY et le premier T d'un deuxième site core. Les intégrations de cassettes se font préférentiellement au site *attI*.



Exceptionnellement, l'évènement de recombinaison peut impliquer un site spécifique et un site non spécifique, appelé site secondaire. Ces évènements se produisent à des fréquences très faibles mais sont probablement responsables de la dissémination de cassettes en dehors des localisations spécifiques. L'intégration de la cassette est alors stabilisée, car dépourvue d'un site de recombinaison spécifique. Les sites secondaires ont généralement la séquence GWTMW (W : T/A ; M:A/C) qui présente des similitudes avec le core GTTRRRY.

F - EXPRESSION DES CASSETTES

Les cassettes sont toutes orientées dans la même direction et sont généralement dépourvues de promoteur. Les gènes sont co-transcrits comme au sein d'un opéron sous la dépendance d'une région promotrice localisée dans la région 5' conservée de l'intégron. L'expression des cassettes est tributaire de la position par rapport au promoteur, les gènes localisés dans des cassettes éloignées étant faiblement exprimés. La pression de sélection antibiotique peut favoriser des réarrangements de cassettes afin de permettre le positionnement d'une cassette faiblement exprimée à une localisation plus proche du promoteur.

De rares cassettes possèdent leur propre promoteur telles que *cmlA* et *cmlA2* responsables de la résistance au chloramphénicol par un mécanisme non enzymatique.

Chez les intégrons de classe 1, deux promoteurs P1 et P2 ont été caractérisés. P2 n'est présent que chez quelques intégrons pour lesquels une insertion de 3 résidus guanine a entraîné un espacement de 17 paires de bases entre les séquences -35 et -10. P2 est situé 90 paires de bases en aval de P1. Il a été montré expérimentalement que ces deux promoteurs P1 et P2 étaient fonctionnels. P1 peut se présenter sous 3 versions différentes, une forte, une moyenne et une faible, selon les combinaisons de séquences -35 et -10. Quand une cassette est intégrée à un site secondaire, l'expression du gène n'est possible que si l'intégration s'est opérée en aval d'un promoteur potentiel.

G - NATURE DES CASSETTES

Plus de 60 cassettes impliquées dans la résistance aux antibiotiques ou aux antiseptiques ont été décrites.

Intégrons de classe 1		
Résistance aux β-lactamines		
β -lactamases classes A, C, D		
β -lactamases classe B		
Résistance aux aminosides		
6' - acétyltransférases		
3 - acétyltransférases		
2'' - adénylyltransférases		
3'' - adénylyltransférases		
Résistance au chloramphénicol		
acétyltransférases		
mécanisme non enzymatique		
Résistance au triméthoprim		
dihydrofolate réductases		
classes A et B		
Résistance à la rifampicine		
ADP-ribosyl transférase		
Résistance à l'érythromycine		
érythromycine estérase		
Résistance aux ammoniums quaternaires		

Intégrons de classe 2	
Résistance aux aminosides	
3'' - adénylyltransférases	
Résistance à la streptomycine	
acétyltransférase	
Résistance au triméthoprim	
dihydrofolate réductases	
classes A et B	

Intégrons de classe 3	
Résistance aux β-lactamines	
β -lactamases classe B	
Résistance aux aminosides	
6' - acétyltransférases	

H - ÉPIDÉMIOLOGIE DES INTÉGRONS

Les études épidémiologiques ont surtout porté sur les intégrons de classe 1 très répandus chez différentes bactéries à Gram-négatif : Entérobactéries, *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Acinetobacter* et *Campylobacter*.

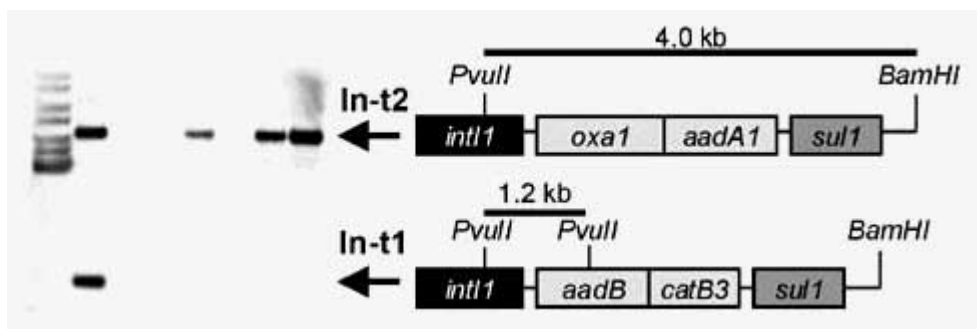
of *Salmonella Enterica Typhimurium*

Dispatch

Expanding Drug Resistance through Integron Acquisition by IncFI Plasmids of *Salmonella Enterica Typhimurium*

Alessandra Carattoli, * Laura Villa, * Cristina Pezzella, * Eugenio Bordi, † and Paolo Visca † ‡

Exemples d'intégrons chez les entérobactéries (<http://www.cdc.org>)



Des intégrons ont été retrouvés chez des bactéries d'origine humaine, animale et celles de l'environnement.

Peu d'études ont été réalisées chez les bactéries à Gram-positif. Des intégrons de classe 1 ont été décrits récemment chez *Corynebacterium glutamicum*, *Corynebacterium striatum* et *Enterococcus faecalis*. Chez *Mycobacterium fortuitum*, seul un vestige d'intégron a été retrouvé.

I - ORIGINES DES INTÉGRONS

Il semblerait que les intégrons proviendraient de super-intégrons récemment décrits sur le chromosome de différentes espèces ou genres (*Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Shewanella*, *Vibrio*) et contenant plus de 100 cassettes. Les cassettes contiennent des gènes codant pour des toxines ou encore des fonctions métaboliques mais le plus souvent, il s'agit de cadres ouverts de lecture n'ayant pas de fonction connue. L'hypothèse émise est que les intégrons de résistance aux antibiotiques auraient évolué à partir de super-intégrons par le biais de la capture d'un gène *intI* et d'un site *attI* dans des structures mobiles type transposon et qu'ensuite, sous l'effet de la pression de sélection antibiotique, il y aurait eu capture de gènes de résistance provenant des différents pools de cassettes contenus dans différents super-intégrons. Les **super-intégrons représentent un phénoménal réservoir de gènes** permettant aux bactéries d'avoir une capacité d'adaptation rapide aux pressions environnementales par capture de gènes impliqués dans des fonctions métaboliques ou la virulence.

J - CONCLUSION

Les intégrons constituent un système de capture et d'expression de gènes jouant un rôle important dans l'acquisition et la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries. Le mouvement des cassettes permet une mosaïque de combinaisons. La découverte récente des

super-intégrons indique que ce système de génie génétique au naturel a de plus amples implications dans l'évolution du génome bactérien que la simple dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques.

Ce **dernier mécanisme génétique connu** de la résistance acquise des antibiotiques montre l'étonnante aptitude des bactéries à s'adapter, donc survivre. Une attitude plus volontariste dans l'**usage raisonné des antibiotiques** est devenue une exigence actuelle d'autant que la consommation de ce type de médicament est plus élevée en France que dans d'autres pays européens.

La Lettre du Gouvernement

VERSION TEXTE



Lettre n°40 - 27/02/1998
[Télécharger l'intégralité de la lettre en PDF](#)

Médicament : une consommation plus adaptée et plus économe

Les Français sont de gros consommateurs de médicaments. Le Gouvernement souhaite modifier les comportements des prescripteurs et des consommateurs notamment grâce aux médicaments génériques.

Nombre de prescriptions pour 100 consultations pour angine en 1997 (antibiotiques et autres classes les plus prescrites) (%)

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
Pénicillines à spectre large (*)	49,6	18,1	7,1
Macrolides et associations	18,7	11,9	11,3
Céphalosporines	21,6	4,7	5,8
Pénicillines spectre étroit et moyen (Pénicillines G, V)	4,2	57,5	41,0
Tétracyclines et associations	0,2	0,7	2,5
Associations avec triméthoprime et apparentés	0,1	1,2	2,5

Observatoire National des Prescriptions
Mai 1998

Ce cours a été préparé par le Dr. M-C PLOY et le Professeur F. DENIS (Faculté de Médecine de Limoges)(Octobre 2002)

Pour en savoir plus :



[Validation de vos connaissances \(QCM\)](#)



Quelques adresses :

<http://www.life.uiuc.edu/micro/316/topics/transposons/integrans/integrans.html>

<http://www.med.univ-rennes1.fr/>

<http://www.areclin.asso.fr/cat/recom.htm>

<http://www.social.gouv.fr/htm/actu/secu/980922hc.htm>

[Haut](#)

[Accueil](#) | [Contact](#) | [Accès Azay](#)