



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies


Daria Bonazzi, Valentina Lo Schiavo, Silke Machata, Ilyas Djafer-Cherif, Pierre Nivoit, Valeria Manriquez, Hirokazu Tanimoto, Julien Husson, Nelly Henry, Hugues Chaté, Raphael Voituriez et Guillaume Dumenil

Un nouveau type de matière active explique la formation d'agrégats bactériens et leur impact sur l'infection à méningocoque

Volume 343, issue 1 (2020), p. 23-25.

<https://doi.org/10.5802/crbiol.9>

© Académie des sciences, Paris and the authors, 2020.
Some rights reserved.

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



*Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte*
www.centre-mersenne.org



Prix de l'Académie / Prizes of the Academy

Un nouveau type de matière active explique la formation d'agrégats bactériens et leur impact sur l'infection à méningocoque

A new type of active matter explains the mechanism of bacterial aggregation and its impact on meningococcal infection

Daria Bonazzi^{*,a}, Valentina Lo Schiavo^a, Silke Machata^a, Ilyas Djafer-Cherif^b, Pierre Nivoit^a, Valeria Manriquez^a, Hirokazu Tanimoto^c, Julien Husson^d, Nelly Henry^e, Hugues Chaté^{b,f,g}, Raphael Voituriez^{e,g} et Guillaume Dumenil^a

^a Pathogenesis of Vascular Infections Unit, Inserm, Institut Pasteur, 75015 Paris, France

^b Service de Physique de l'Etat Condensé, CEA, CNRS, Université Paris-Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette, France

^c Institut Jacques Monod, 75013 Paris, France

^d Laboratoire d'Hydrodynamique (LadHyX), Department of Mechanics, École polytechnique-CNRS UMR7646, 91128 Palaiseau, France

^e Laboratoire Jean Perrin, CNRS UMR 3231, Université Pierre-et-Marie-Curie, 75005 Paris, France

^f Computational Science Research Center, Beijing 100193, China

^g Laboratoire de Physique Théorique de la Matière Condensée, CNRS, Université Pierre-et-Marie-Curie, 75005 Paris, France.

Courriel: daria.bonazzi@pasteur.fr (D. Bonazzi).

Manuscrit reçu le 20 mars 2020, accepté le 20 avril 2020.

Au cours des infections invasives à méningocoque, les bactéries s'accumulent et finissent par remplir les vaisseaux sanguins, provoquant des pathologies graves chez l'Homme telles que la

septicémie et la méningite. Malgré une prise en charge rapide, le taux de mortalité dû à ces infections reste très important. Cependant, les mécanismes régissant la formation d'agrégats bactériens et leur impact sur l'infection n'étaient pas connus.

Intriguée par la formation de ces agrégats intravasculaires, Daria Bonazzi, Post-doc dans l'Unité

* Auteur correspondant.

“Pathogénèse des infections vasculaires” dirigée par Guillaume Duménil à l’Institut Pasteur, s’est attelée à comprendre cette étape de l’infection, en collaboration avec plusieurs équipes de médecins.

1. Un liquide visqueux aux propriétés originales

Grace aux mesures de rhéologie par micropipette effectuées en collaboration avec l’équipe de Nelly Henry (CNRS, UPMC) et Julien Husson (LadHyx), il ressort de cette étude que les agrégats à méningocoque ont des propriétés originales de liquide visqueux, avec une viscosité similaire à celle du miel. Au niveau microscopique, les bactéries à l’intérieur des agrégats se déplacent différemment selon leur position relative. En particulier, les bactéries au bord présentent une “motilité” plus élevée que celle observée par la diffusion des bactéries isolées, une propriété inattendue de ce liquide actif.

Ces propriétés de liquide visqueux des agrégats dépendent d’un facteur de virulence appelé pilus de type IV. Il s’agit de longs filaments adhésifs et dynamiques qui s’allongent et se rétractent en permanence à la surface de la bactérie. Ces filaments permettent aux bactéries de se trouver, de se rapprocher et d’entrer en contact de façon réversible. L’agrégation est donc basée sur un processus intermittent d’attraction entre les bactéries, c’est-à-dire qu’il y a une alternance entre attraction et absence d’attraction.

2. Un modèle physique pour comprendre ce nouveau type de matière active

Pour mieux comprendre l’agrégation bactérienne, les équipes de Raphael Voituriez (CNRS, UPMC) et Hugues Chaté (CEA, CNRS, Université Paris-Saclay) ont développé un modèle théorique et des simulations numériques. Dans le modèle, les particules voisines interagissent par paires selon un potentiel répulsif à courte distance et attractif à moyenne

distance. Ceci est très classique. La spécificité du modèle vient de l’intermittence de la partie attractive, qui est branchée et débranchée selon des règles probabilistes. Si le rapport des temps typiques pendant lesquels l’attraction est branchée et débranchée est trop petit, aucun agrégat ne se forme. Si ce paramètre est suffisamment grand, l’agrégation prend place et donne lieu à des amas aux propriétés étonnantes. Le modèle récapitule la distribution de motilité des bactéries dans l’agrégat, et révèle ainsi un nouveau type de matière active, basé sur la présence des forces attractives intermittentes entre ses éléments constituants. Ce rapport de temps définit donc un diagramme de phase du processus d’agrégation, qui a pu être validé expérimentalement grâce à des mutants dans les pili.

3. Les agrégats liquides coulent dans les vaisseaux sanguins pendant l’infection

Pour comprendre l’importance de ces propriétés liquides uniques dans le contexte de l’infection à méningocoque, les chercheurs ont caractérisé comment les agrégats bactériens prolifèrent dans des canaux microfluidiques qui miment les vaisseaux sanguins. Étonnamment, la souche sauvage croit en s’adaptant rapidement à la géométrie imposée, par contre un mutant solide pour lequel l’attraction entre bactéries est toujours branchée arrête rapidement de proliférer. Ce résultat était confirmé aussi *in vivo* dans un modèle animal d’infection, avec le mutant solide montrant un défaut très marqué de colonisation des vaisseaux sanguins. En se regroupant ainsi, les bactéries s’adaptent donc à la forme des vaisseaux sanguins et poussent comme une gelée pour coloniser efficacement leur hôte, allant jusqu’à créer des hémorragies mortelles.

En conclusion, au-delà de proposer une meilleure compréhension d’une infection humaine létale, cette étude pluridisciplinaire dévoile un nouveau type de matière active, basée sur la présence des forces attractives intermittentes entre ses éléments constituants.

English version

During invasive meningococcal infections, bacteria accumulate and eventually fill blood vessels, causing

severe pathologies in humans such as septicemia and meningitis. Despite antibiotic treatment, the

mortality rate for these infections remains very high. However, the mechanisms governing the formation of bacterial aggregates and their impact on infection were not known.

Intrigued by the formation of these intravascular aggregates, Daria Bonazzi, Post-doc in the "Pathogenesis of Vascular Infections" Unit headed by Guillaume Duménil at the Pasteur Institute, has been working with several teams of physicists to understand this stage of the infection.

1. A viscous liquid with original properties

Thanks to rheology experiments by micropipette aspiration carried out in collaboration with the team of Nelly Henry (CNRS, UPMC) and Julien Husson (Lad-Hyx), it appears from this study that meningococcal aggregates have atypical viscous liquid properties, with a viscosity similar to that of honey. At the microscopic level, bacteria inside the aggregates move differently according to their relative position. In particular, bacteria at the edge show a higher "motility" than the one of single, freely diffusing bacteria, an unexpected property of this active fluid.

The viscous liquid properties of the aggregates depend on a virulence factor called type IV pilus. These are long, adhesive, dynamic filaments that are constantly extending and retracting at the bacterial surface. These filaments allow the bacteria to find each other, get closer and come into contact in a reversible way. Aggregation is therefore based on an intermittent process of attraction between bacteria, i.e. there is an alternation between attraction and non-attraction.

2. A physical model to understand this new type of active material

To better understand bacterial aggregation, the teams of Raphael Voituriez (CNRS, UPMC) and Hugues Chaté (CEA, CNRS, Paris-Saclay University) have developed a theoretical model together with numerical simulations. In the model, neighboring particles interact in pairs according to a repulsive potential at short distances and an attractive potential at medium distances. This is very classical.

The specificity of the model comes from the intermittence of the attractive part, which is switched on and off according to probabilistic rules. If the ratio of the typical times during which the attraction is switched on and off is too small, no aggregates are formed. If this parameter is large enough, aggregation takes place and gives rise to clusters with unexpected properties. The model summarizes the motility distribution of the bacteria in the aggregate, thus revealing a new type of active matter, based on the presence of intermittent attractive forces between its constituents. This time relationship thus defines a phase diagram of the aggregation process, which could be validated experimentally using bacterial mutants in the pili.

3. Liquid aggregates flow into the blood vessels during infection

To understand the importance of these unique fluid properties in the context of meningococcal infection, researchers have characterized how bacterial aggregates proliferate in microfluidic channels that mimic blood vessels. Surprisingly, the wild-type strain grows by rapidly adapting to the imposed vessel geometry, whereas a solid mutant in whom the attraction between bacteria is never shut down quickly stops proliferating. This result was also confirmed by *in vivo* experiments in an animal model of infection, with the solid mutant showing a very marked defect in blood vessel colonization. Altogether, these results show that meningococcal aggregates grow like a jelly and adapt to the geometry of the capillary network to effectively colonize their host, leading to vascular damage and lethal hemorrhages.

In conclusion, beyond proposing a better understanding of a human infection, this multidisciplinary study reveals a new type of active matter, based on the presence of intermittent attractive forces between its constitutive elements.

Référence / Reference

- [1] D. Bonazzi, V. Lo Schiavo, S. Machata, I. Djafer-Cherif, P. Nivoit, V. Manriquez, H. Tanimoto, J. Husson, N. Henry, H. Chaté, R. Voituriez, G. Duménil, « Intermittent pili-mediated forces fluidize *Neisseria meningitidis* aggregates promoting vascular colonization », *Cell* **174** (2018), n° 1, p. 143-155.