



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **31 Janvier 2020**

Prénom et Nom de l'auteur : **Cédric ORELLE**

Titre de la thèse : « **Mécanisme moléculaire des transporteurs ABC impliqués dans la résistance aux antibiotiques ou peptides antimicrobiens** »



Résumé

Ce mémoire, déposé en vue de l'obtention du diplôme d'habilitation à diriger des recherches (HDR) de l'Université de Lyon, retrace chaque étape de ma carrière depuis ma thèse de doctorat en 2004 jusqu'aux sujets de recherche les plus récents que je développe depuis 2015 en tant que chargé de recherche au CNRS.

Lors de ma thèse, j'ai contribué à la découverte d'un nouveau transporteur de multiples drogues chez *Bacillus subtilis*, et nous avons appelé cette protéine BmrA. D'autre part, j'ai identifié le glutamate catalytique responsable de l'hydrolyse de l'ATP chez les transporteurs ABC. Puis j'ai effectué un premier post-doc pour caractériser le mécanisme de transport de l'importateur ABC de maltose chez *E. coli*, grâce à la technique de résonance paramagnétique électronique (RPE). Lors de mon deuxième post-doc, j'ai cette fois-ci travaillé sur divers aspects du ribosome. J'ai d'abord développé des outils de caractérisation pour les antibiotiques ciblant la synthèse protéique. Puis, j'ai élaboré et démontré la fonctionnalité du premier ribosome avec ses deux sous-unités liées en vue d'applications non seulement en biologie de synthèse ou biotechnologie, mais aussi en science fondamentale.

Depuis mon arrivée au CNRS, je me consacre essentiellement à la résistance aux antibiotiques, une menace de santé publique qui concerne tous les pathogènes bactériens ainsi que tous les médicaments thérapeutiques. Dans ce cadre, je travaille sur le mécanisme moléculaire de plusieurs transporteurs ABC d'antibiotiques (l'homodimère BmrA de *Bacillus subtilis*, l'hétérodimère PatAB de *Streptococcus pneumoniae*), et d'un transporteur de peptides antimicrobiens chez *Streptococcus pneumoniae*. Les peptides antimicrobiens constituent un élément majeur de défense de la plupart des organismes vivants contre les bactéries qui les infectent et sont considérés comme une alternative prometteuse pour lutter contre les pathogènes. Toutefois, les bactéries disposent de mécanismes pour résister à ces peptides antimicrobiens, et l'un des mécanismes majeurs implique l'utilisation de transporteurs ABC dédiés à cette fonction. Une propriété unique de ces transporteurs est qu'ils coopèrent avec des systèmes de régulation à deux composants pour détecter la présence de ces peptides antimicrobiens et induire l'expression des gènes du transporteur pour augmenter les niveaux de résistance cellulaire. Le mécanisme moléculaire de ces systèmes de détection/transport est peu connu et nous tentons d'élucider le mécanisme de ce module de résistance chez *Streptococcus pneumoniae*, un pathogène humain responsable de plus d'un million de morts par an dans le monde.