



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 novembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame DIAGNE Aissatou Maty**

Titre de la thèse : « *Etude du mécanisme de résistance aux peptides antimicrobiens médié par un transporteur ABC couplé à un système de régulation à deux composants chez Streptococcus pneumoniae* »

Résumé



La résistance aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique qui affecte de nombreux pathogènes bactériens. Pour ralentir ce phénomène, des peptides antimicrobiens (PAMs), naturellement synthétisés et impliqués dans la défense immunitaire de différents organismes, est une approche thérapeutique prometteuse. Cependant, les bactéries présentent de nombreux mécanismes capables de contrecarrer l'action de ces peptides. L'un des mécanismes de résistance les plus importants implique une étroite collaboration entre un transporteur ABC et un système de régulation à deux composants (TCS). Pour comprendre le mécanisme de résistance aux PAMs chez *Streptococcus pneumoniae*, un important pathogène humain, nous avons identifié le TCS associé au transporteur ABC de PAMs. Le TCS01 en collaboration avec un transporteur ABC de type BceAB détecte et induit la résistance à des PAMs structurellement différents mais ciblant l'undécaprényl-pyrophosphate ou le lipide II, essentiels à la biosynthèse du peptidoglycane. Bien que les gènes codant le TCS01 et le transporteur BceAB ne soient pas adjacents, leurs délétions sensibilisent de la même manière *S. pneumoniae* aux mêmes PAMs. Nous avons montré par des expériences de fluorescence et de qPCR que le TCS01 régulait l'expression du transporteur BceAB. Afin de caractériser le mécanisme moléculaire du transporteur BceAB, nous l'avons surexprimé et purifié à partir d'*Escherichia coli*. Après la reconstitution en liposomes, le transporteur présente des activités ATPase et GTPase significatives qui sont stimulées par les PAMs substrats du système de résistance.