



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 janvier 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur JABOULAY Corentin**

Titre de la thèse : « *Rôles des voies de signalisation à diGMPc dans le cycle infectieux de Legionella pneumophila* »

Résumé



Le di-GMP cyclique (diGMPc) est un messager secondaire bactérien ubiquitaire dont la variation de la concentration intracellulaire peut influencer le style de vie bactérien, modulant la transition d'un style de vie mobile vers un style de vie sessile. Chez certains pathogènes, ce messager secondaire est également impliqué dans la régulation de la virulence. *Legionella pneumophila* est une bactérie pathogène environnemental des milieux aquatiques qui persistent dans l'environnement en se répliquant au sein d'amibes. L'inhalation par l'Homme d'eau contaminée, vaporisée par les réseaux d'eau anthropisés, peut mener à l'infection des macrophages pulmonaires qui se traduit par une grave pneumonie appelée légionellose. Cette infection de cellules amibiennes et humaines est permise grâce à un arsenal de facteurs de virulence et notamment un système de sécrétion de type 4 (SST4) bipolaire, nommé Dot/Icm, qui permet la translocation de plus de 300 protéines bactériennes appelées effecteurs dans le cytoplasme de la cellule hôte, afin de détourner les processus de l'hôte au profit de la bactérie.

Mon travail de thèse vise à démontrer l'implication des voies de signalisation à diGMPc dans le contrôle de la virulence et notamment la sécrétion d'effecteurs par le SST4 Dot/Icm de *L. pneumophila*.

Pour cela nous avons mis au point une technique de suivi de translocation des effecteurs par fluorescence au cours du temps qui nous a permis, dans un premier temps, d'établir que les profils cinétiques de sécrétion des effecteurs sont spécifiques et indépendants du niveau de production de l'effecteur. Ces résultats mettent en évidence l'existence d'une régulation de la fonction de sécrétion du T4SS Dot/Icm lui permettant d'orchestrer l'injection de certaines d'effecteurs dans la cellule hôte. De plus, nous avons démontré que l'activité enzymatique d'une protéine synthétisant du diGMPc, la diguanylate cyclase Lpl0780/ Lpp0809, présente dans les souches Lens et Paris de *L. pneumophila* est spécifiquement requise pour la régulation fine de la cinétique de sécrétion des effecteurs par le SST4 Dot/Icm. La localisation bipolaire de la protéine, à proximité du SST4, permettrait à la DGC de délivrer du diGMPc agissant de manière directe ou indirecte sur les composants de cette machinerie. Nos résultats suggèrent également qu'une des protéines du SST4, l'ATPase de sécrétion DotB serait capable de lier le diGMPc *in vitro*.

Ces résultats mettent en lumière, pour la première fois, le contrôle d'un SST4 par le second messager diGMPc. L'ensemble de travail contribue à une meilleure compréhension de l'organisation complexe et spécifique des

voies de signalisation à diGMPc chez *L. pneumophila* et leurs liens avec le contrôle de la virulence de cette bactérie, ce qui pourraient permettre d'envisager une lutte plus efficace contre ce pathogène.