

Contrat doctoral – ED Galilée

Titre du sujet : Les pompes RND (Resistance-Nodulation-Division) chez *Escherichia coli* : analyse de la diversité génétique et de l'adaptation métabolique par Résonance Magnétique Nucléaire

- Unité de recherche : CB3S / IAME
- Discipline : Sciences de la vie et de la santé
- Direction de thèse : Pr. Philippe Savarin et co-encadrants : Dr. Tony Palama, Dr. Julie Marin
- Contact : philippe.savarin@univ-paris13.fr
- Domaine de recherche : génomique et métabolomique bactérienne
- Mots clés : bactériologie, *Escherichia coli*, résistance, antibiotiques, pompes à efflux, génomique, métabolomique, RMN

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique, avec une incidence croissante des infections causées par des bactéries multirésistantes. *Escherichia coli*, bactérie commensale et pathogène opportuniste, est l'un des principaux agents impliqués dans ces infections. Les mécanismes de résistance d'*E. coli* sont variés (production de bêta-lactamases, efflux actif, modification de la cible, perméabilité réduite, etc.) et peuvent coexister au sein d'une même souche. Identifier rapidement et précisément ces mécanismes est essentiel pour le choix thérapeutique et pour surveiller la dissémination des résistances.

Chez *E. coli*, les pompes à efflux sont des systèmes de transport membranaire qui expulsent activement des substances toxiques hors de la cellule, y compris des antibiotiques. Elles jouent un rôle central dans la résistance aux antimicrobiens, en particulier chez les souches multirésistantes. Ainsi, cette thèse propose d'explorer la diversité des pompes d'efflux ainsi que leurs impacts sur le métabolisme global des bactéries. Un focus sera néanmoins fait sur les pompes RND (Résistance-Nodulation-Division) qui constitue le système majeur de résistance intrinsèque et acquise chez *E. coli*.

Le laboratoire IAME possède une souchothèque d'*E. coli* dont le génome complet a été séquencé, incluant des isolats commensaux et cliniques. Une première partie du travail de doctorat consistera à identifier les souches d'*E. coli* possédant des gènes codant les pompes RND et d'en étudier leur diversité génétique ainsi que leurs co-occurrences au sein des différents isolats. En effet, il existe une certaine redondance fonctionnelle au sein des pompes d'efflux. Cette partie permettra d'identifier les souches présentant le plus grand potentiel adaptatif en exprimant plusieurs pompes RND.

Ces patrons de co-occurrence des pompes RND seront ensuite étudiés au sein du laboratoire CB3S. Ce travail consistera à analyser le profil métabolique global des bactéries sélectionnées par résonance magnétique nucléaire (RMN). La consommation et la production de métabolites ainsi caractérisées nous renseigneront sur le coût énergétique et sur les effets indirects du transport de métabolites en condition d'induction par antibiotiques.

En résumé, ce travail permettra l'identification de profils métaboliques distincts, reflétant l'activité et la co-occurrence des différentes pompes RND. Ce travail contribuera également à une meilleure compréhension des coûts métaboliques liés aux mécanismes de résistance.