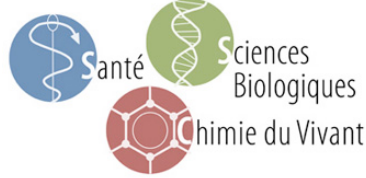




ECOLE DOCTORALE SSBCV



**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale  
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

**1. Informations administratives :**

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : **Benoît Doublet**  
Unité : **UMR1282 Infectiologie & Santé Publique**  
Equipe (*si unité multi-équipes*): **Plasticité Génomique Biodiversité Antibiorésistance**  
Filière de rattachement : **B**  
Email de l'encadrant : **benoit.doublet@inra.fr**

Co-encadrant éventuel (NB : limité à 1 seul co-encadrant(e)) : **Axel Cloeckaert**

**2. Titre de la thèse : Rôle de la réponse SOS dans le transfert conjugatif, le maintien dans le génome et le spectre d'hôte des éléments intégratifs de résistance aux antibiotiques**

**3. Résumé :**

La résistance aux antibiotiques est devenue un problème majeur de santé publique en raison de la multirésistance des bactéries pathogènes humaines et animales et de l'émergence de nouvelles résistances à des antibiotiques récents de derniers recours. La diffusion des gènes de résistance par les éléments génétiques mobiles (plasmides et éléments intégratifs : EGMr) capables d'être échangés entre genres bactériens joue un rôle déterminant dans le développement de la résistance. Suite à l'acquisition d'un EGMr, il est fondamental pour la population bactérienne que ce dernier se maintienne dans le génome. Différents mécanismes moléculaires sont impliqués dans la compatibilité/incompatibilité entre EGMr, mais également avec le background génétique des bactéries qui les hébergent assurant ainsi leur maintien dans le génome. Il existe notamment un « cross-talk » entre la réponse SOS bactérienne et les EGM impactant leur transfert et maintien dans le génome.

*Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) est un élément intégratif mobilisable de multirésistance aux antibiotiques. Les éléments génétiques apparentés à SGI1 (SGI2, PGI1, et AGI1) ont été identifiés chez différents genres bactériens (*Salmonella*, *Proteus*, *Morganella*, *Acinetobacter*, *Vibrio*, *Shewanella*,...), témoins de leur transfert horizontal conjugatif et de la problématique de santé publique, notamment lorsqu'il s'agit de la dissémination de gènes de résistance d'importance critique pour la santé publique (BLSE, carbapénèmes). Une seule famille de plasmides conjugatifs du groupe d'incompatibilité IncA/C est capable de mobiliser en *trans* SGI1. La régulation du transfert conjugatif des plasmides IncA/C a permis d'expliquer en partie cette relation avec les éléments de type SGI1. Malgré cela, il existe un véritable phénomène d'incompatibilité entre SGI1 et les plasmides conjugatifs IncA/C. Un système Toxine-Antitoxine (TA), récemment identifié sur SGI1, joue un rôle important pour son maintien dans la population bactérienne en présence d'un plasmide conjugatif IncA/C. Nous avons récemment identifié plusieurs motifs de fixation du répresseur LexA de la réponse SOS sur SGI1 notamment dans la région promotrice de son système TA.

Ce projet de thèse abordera le rôle de la réponse SOS en tant que facteur principal du fond génétique de la bactérie-hôte susceptible d'impacter le transfert conjugatif et le maintien dans

le génome de SGI1. A ce jour, l'implication de la réponse SOS dans les phénomènes de transferts génétiques horizontaux n'a été démontrée expérimentalement que pour très peu d'EGMr et n'a jamais été décrite comme impliquée dans la régulation des mécanismes de maintien dans le génome.

Le travail de thèse va s'articuler principalement autour des 2 phénomènes biologiques que sont le transfert conjugatif et la stabilité dans la population bactérienne (maintien dans le génome) des EGMr de la famille SGI1 en abordant l'impact de la réponse SOS bactérienne. La thèse sera planifiée autour des 3 axes suivants :

### 1. Réponse SOS et transfert conjugatif des EGMr de la famille SGI1

- Activation de la réponse SOS liée à l'entrée d'ADN simple brin par conjugaison et impact sur l'expression génique des EGMr (système TA).

- Impact de la réponse SOS sur les fréquences de transfert conjugatif.

### 2. Rôle de la réponse SOS dans la stabilité des EGMr de la famille SGI1.

Les résultats préliminaires du laboratoire suggèrent que le système TA *sgiAT* est régulé par la réponse SOS. Ces résultats préliminaires devront être approfondis et étudiés dans différents fonds génétiques pour lesquels la réponse SOS présente des différences (*E. coli*, *Vibrio*, *Salmonella*, *Proteus*).

### 3. Déterminisme génétique de l'incompatibilité entre les plasmides IncA/C et SGI1.

Bien que le système TA *sgiAT* de SGI1 joue un rôle important pour sa stabilité en présence d'un plasmide IncA/C, celui-ci ne semble pas être directement responsable de l'incompatibilité entre ces 2 EGMr. Le(a) doctorant(e) recherchera quels sont les acteurs moléculaires responsables de cette incompatibilité tant concernant SGI1 que les plasmides IncA/C.

## **4. Résumé en anglais :**

### **Impact of the SOS response on the conjugative transfer and maintenance of integrative conjugative elements disseminating antimicrobial resistance**

Antimicrobial resistance is a major public health issue due to multidrug resistance of human and animal pathogens and to the emergence of resistance against medically-important antibiotics. The spread of antimicrobial resistance genes through mobile genetic elements (MGE) that can be horizontally transferred between bacterial species plays an important role in the increasing magnitude of resistance. Soon after their acquisition, the maintenance of MGE in the recipient genome is a key aspect in the establishment of resistant clones. Different molecular mechanisms are implicated in the compatibility/ incompatibility between MGE and also with the host genome to promote their maintenance in the genome. In particular, there is a cross-talk between the SOS response and MGE acting on their horizontal transfer and maintenance.

*Salmonella* Genomic island 1 (SGI1) is a multidrug resistance integrative mobilizable element. SGI1-related elements (SGI2, PGI1, AGI1) have been identified in different bacterial genera (*Salmonella*, *Proteus*, *Morganella*, *Acinetobacter*, *Vibrio*, *Shewanella*,...) confirming their horizontal transfer. Only the IncA/C plasmid family seems able to mobilize *in trans* SGI1. The relationship between SGI1 and IncA/C plasmids is in part explained by the regulation of the IncA/C conjugative transfer machinery. In spite of that, we have recently shown that there is an incompatibility between SGI1 and IncA/C plasmids in a same bacterial host. A novel toxin-antitoxin (TA) system of SGI1 named SgiAT plays an important role in the SGI1 maintenance in the presence of an IncA/C plasmid. Moreover, LexA binding motifs (LexA box, LexA being the repressor of the SOS regulon) have been identified in SGI1, especially in the promoter region of the *sgiAT* operon.

This PhD project deals with the role of the SOS response as the main host factor that probably modulates the conjugative transfer and maintenance of SGI1. The experimental work will assess the impact of the SOS response on these two biological aspects in the successful spread of SGI1. The PhD research program will be divided in 3 parts as follows:

1. SOS response and conjugative transfer of SGI1

- Activation of the SOS response by single strand DNA entry by conjugation and expression of acquired genes.
- Impact of the SOS response on transfer frequencies

2. Implication of the SOS response in the genomic maintenance of SGI1

- Preliminary results indicate that the SgiAT system is regulated by the SOS response. The PhD student will decipher this regulation in different genetic host backgrounds in which the SOS response is known to be different (*E. coli*, *Vibrio*, *Salmonella*, *Proteus*).

3. Genetic factors implicated in the incompatibility between SGI1 and IncA/C plasmids.

Although the SgiAT system plays an important role in the stability of SGI1, its not directly implicated in the incompatibility between SGI1 and IncA/C plasmids. The PhD student will identify and characterize the molecular determinants of SGI1 and IncA/C plasmids implicated in this incompatibility.