

Avis de Soutenance

Madame Céline FRETON

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Caractérisation structurale et fonctionnelle des hydrolases LytB et VldE de Streptococcus pneumoniae

dirigés par Monsieur Christophe GRANGEASSE

Soutenance prévue le **lundi 15 décembre 2025** à 14h30

Lieu : IBCP (salle de conférence) 7 passage du Vercors 69007 Lyon

Composition du jury proposé

M. Christophe GRANGEASSE	CNRS Lyon	Directeur de thèse
Mme Anne GALINIER	CNRS Marseille	Rapporteuse
M. Thierry TOUZE	Université Paris-Saclay	Rapporteur
Mme Patricia DOUBLET	Université Lyon 1	Examinatrice
M. Calum JOHNSTON	CNRS Toulouse	Examineur
M. Sébastien GUIRAL	Institut National Universitaire Champollion Albi	Co-encadrant de thèse
M. Jean-Pierre LAVERGNE	CNRS Lyon	Invité

Mots-clés : Streptococcus pneumoniae,hydrolase,peptidoglycane,division cellulaire,serine thréonine kinase,acide téichoïques,

Résumé :

Le peptidoglycane est un composant majeur de la paroi cellulaire bactérienne dont l'intégrité est essentielle à la bactérie. La biosynthèse du peptidoglycane est un processus finement régulé faisant intervenir des enzymes de synthèse et des hydrolases qui agissent de manière concertée lors de la croissance et de la division bactérienne. Chez la bactérie pathogène Streptococcus pneumoniae, on compte treize hydrolases du peptidoglycane et peu d'études décrivent leur fonction exacte. Mon projet de thèse permet d'apporter des nouvelles connaissances sur deux d'entre elles : LytB et VldE. LytB est une endo β -N-acétylglucosaminidase. Nous avons résolu la structure complète de son domaine catalytique et caractérisé les deux conformations, ouverte ou fermée, de sa boucle catalytique. Nous avons ensuite caractérisé les déterminants structuraux de la fixation du substrat à ce domaine et identifié les acides aminés clés du processus catalytique. Nous avons également déterminé la structure du domaine de fixation à la paroi cellulaire avec trois sous-domaines distincts flexibles, chacun composés de différents sites de fixation avec des répartitions spécifiques. Le sous domaine en C-terminal est indispensable pour l'ancrage de LytB à la paroi cellulaire via une interaction préférentielle avec la choline des acides téichoïque de paroi. Les deux sous-domaines en N-terminal sont quant à eux indispensables à la localisation septale de LytB grâce à une interaction spécifique avec le domaine PASTA4 de la sérine thréonine kinase StkP. La deuxième étude porte sur une hydrolase de fonction inconnue que nous avons nommée VldE. Nous avons déterminé qu'il s'agissait d'une L,D-endopeptidase qui hydrolyse la liaison entre la L-alanine et le D-acide

glutamique du peptide réticulé présent sur le brin accepteur du peptidoglycane. L'étude structurale a montré la présence inhabituelle de quatre ions zinc au cœur du site actif. Nous proposons que VIdE alternerait entre une forme inactive chargée en zinc et une forme active avec un seul ion zinc. L'étude in-vivo a montré que VIdE se localisait au septum de division lorsque l'expression de celle-ci était induite par un stress antibiotique, suggérant que son activité serait nécessaire dans des conditions particulières, notamment de stress.