

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **08 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame DI CESARE Margot**

Titre de la thèse : « *Etude du mécanisme moléculaire du transporteur de multiples drogues BmrA* »



Résumé

La résistance aux antibiotiques est un enjeu majeur de santé publique et implique des mécanismes multiples. Parmi eux, les pompes à efflux jouent un rôle clé dans cette adaptation. Celles-ci permettent de diminuer la concentration en antibiotique et de promouvoir l'expression/la sélection d'autres mécanismes de résistance chez la bactérie. Parmi les pompes à efflux, les transporteurs ATP-Binding Cassette (ABC) sont des protéines ubiquitaires qui utilisent l'hydrolyse de l'ATP pour fonctionner. Ceux-ci sont notamment responsables du développement du phénotype de multirésistance aux médicaments (MDR) dans les cellules cancéreuses et dans des micro-organismes pathogènes. Malgré l'augmentation du nombre de structures de transporteurs ABC de multiples drogues, les mécanismes moléculaires impliqués dans le transport de ces molécules sont toujours mal compris. L'exportateur bactérien BmrA (« *Bacillus multidrug resistance ATP* ») est un proche homologue de ABCB1, un transporteur humain impliqué dans les phénotypes MDR dans les cellules cancéreuses. En raison des larges connaissances sur son expression et sa purification, BmrA est un transporteur archétype utile afin d'étudier le fonctionnement des exportateurs ABC. Une approche multidisciplinaire a été utilisée afin d'étudier le fonctionnement de BmrA par le biais de méthodes biochimiques (utilisation de mutants, tests de fonctionnalités *in vitro*), biophysiques et structurales (HDX-MS, cryo-EM). Mes travaux de thèse ont permis de caractériser les changements conformationnels liés à la fixation et au relargage de drogues transportées par BmrA, mais aussi de mieux comprendre le mécanisme de couplage entre l'activité d'hydrolyse de l'ATP et de transport de la protéine. Ces résultats ouvrent la voie vers de nouvelles stratégies pour contrer les mécanismes de résistance.

Mots clés : Résistances aux antibiotiques, transporteurs ABC, transport de multiples drogues, HDX-MS, BmrA