

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11 juillet 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur CROZE Aurélien**

Titre de la thèse : « *Rôle des métabolites de Willaertia magna C2c Maky dans la régulation des populations de microorganismes* »



Résumé

Les environnements aquatiques et telluriques abritent des communautés microbiennes comprenant procaryotes et eucaryotes. Parmi ces microorganismes, les amibes, possèdent une capacité unique à émettre des pseudopodes, des protubérances cytoplasmiques rétractables, leur permettant de se déplacer efficacement dans des matrices tridimensionnelles complexes et de détecter et répondre à divers signaux physiques, chimiques et biologiques. Ce sont des prédatrices qui ingèrent par phagocytose des bactéries, champignons, levures, ainsi que d'autres amibes et microeucaryotes tels que nématodes et algues vertes. Bien que plus de 17 000 espèces d'amibes aient été identifiées, les bases de données existantes contiennent peu ou pas d'entrées concernant les composés amibiens.

Certaines bactéries, comme celles du genre *Legionella*, exploitent le mécanisme de phagocytose des amibes à leur avantage et sont qualifiées d'« Amoeba-Resisting Bacteria » (ARB). Cependant, certaines amibes telles que *Willaertia magna* C2c Maky peuvent résister et éliminer ces ARB, bien que le processus exact de cette résistance reste inexpliqué. Cette amibe a en plus des propriétés intrinsèques lui permettant de réduire le développement d'oomycètes phytopathogènes par inhibition de la germination des spores sans que le mécanisme précis soit élucidé.

Notre objectif a donc été de réaliser une synthèse bibliographique sur les métabolites spécialisés des amibes libres, en intégrant des informations concernant leur rôle écologique lorsqu'il est décrit, y compris pour des dérivés non amibiens structurellement proches. Nous avons recherché des descriptions de métabolites chez 232 espèces amibiennes et constaté que la majorité des métabolites (environ 300) sont

décrits chez les amibes sociales, tandis que chez les 138 espèces d'amibes libres ciblées, seuls 30 métabolites ont été décrits.

En parallèle, nous avons étudié cette amibe résistante aux ARB, en interaction avec *Legionella*, et comparé cette interaction avec d'autres souches et espèces sensibles à *Legionella*, afin de comprendre les déterminants de cette résistance. Il a été observé que plusieurs amibes libres produisent des composés antimicrobiens, mais ces composés restent largement non caractérisés.

Concernant les interactions avec *Legionella*, nos résultats montrent des différences entre la souche résistante *W. magna* C2c Maky et une souche sensible, orientant vers plusieurs mécanismes de résistance, dont la production de composés antimicrobiens. Nous avons étudié le métabolisme spécialisé de *W. magna* C2c Maky et celui-ci a été comparé aux autres souches et espèces d'amibes sensibles. La société de biotechnologie AMOEBA a développé la culture axénique de *W. magna* C2c Maky en bioréacteur afin de la produire à grande échelle. L'influence des conditions de production du lysat d'amibe sur les profils des métabolites identifiés a donc également été étudiée.

Enfin une caractérisation des composés actifs a été entreprise en combinant différentes techniques de fractionnement avec des tests d'activité incluant divers organismes fongiques modèles. Ces travaux ont permis de mettre en évidence des composés originaux, dont certains sont décrits pour la première fois chez les amibes, voire dans le règne vivant et des composés antimicrobiens, dans la souche *W. magna* C2c Maky.

En conclusion, nos travaux apportent une meilleure connaissance de la chimie des amibes et de leurs interactions avec les ARB et les champignons. De plus, nos recherches révèlent de nombreuses similitudes physiologiques entre les amibes et les macrophages, suggérant que les connaissances sur les amibes peuvent être intégrées et comparées à celles disponibles sur les macrophages. Cette approche mutualisée ouvre des perspectives de recherche croisée et pourrait accélérer les avancées dans divers domaines, notamment le développement de solutions thérapeutiques, dans l'industrie cosmétique ou en agronomie.

Mots-clés :

Amibes, *Willaertia magna*, Amoeba-Resisting Bacteria (ARB), métabolites, interaction microbienne, macrophages, chimie des substances naturelles, fractionnement bioguidé