

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 juillet 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Mélisse HAMIDI**

Titre de la thèse : Etude des mécanismes d'activation de la sérine/thréonine-kinase StkP et régulation de la division cellulaire chez la bactérie *Streptococcus pneumoniae*

Résumé



Les sérine/thréonine protéine-kinases de type Hanks (STPKs) sont des acteurs majeurs de la signalisation bactérienne. Parmi elles, les PASTA-STPKs, qui possèdent des domaines PASTA extracellulaires, régulent la division cellulaire, la virulence et le métabolisme. Chez *S. pneumoniae*, la PASTA-STPK StkP est le coordinateur central de la division cellulaire. StkP se compose de quatre domaines PASTA extracellulaires, d'un domaine transmembranaire, et d'un domaine cytoplasmique intégrant un domaine juxtamembranaire et un domaine catalytique, lequel porte une boucle d'activation phosphorylable. À ce jour, ni les mécanismes d'activation de StkP ni la nature du signal déclencheur ne sont clairement établis. Le modèle dominant suppose que les PASTA-STPKs font office de récepteurs membranaires, transmettant des signaux de la paroi aux substrats intracellulaires à phosphoryler. L'objectif de ma thèse a été de décrypter les bases moléculaires et structurales de l'activation de StkP. Mes travaux ont permis de revisiter le modèle d'activation proposé. D'une part, j'ai caractérisé les mutants de l'état de phosphorylation du domaine catalytique de StkP suivant une approche de biologie structurale intégrative. Ces travaux ont élucidé le mécanisme par lequel la phosphorylation de la boucle d'activation régule l'activité kinase. De manière remarquable, j'ai identifié un mode de dimérisation inédit du domaine catalytique de StkP. Associés à des études biophysiques et cellulaires, ces résultats ont permis de proposer le modèle suivant : la forte concentration septale de StkP favoriserait d'abord la formation d'un dimère inactif, qui pourrait ensuite se réorganiser en dimères actifs déclenchant la phosphorylation des substrats intracellulaires. Par ailleurs, le second volet de ma thèse s'est concentré sur le rôle du domaine juxtamembranaire (JMD) de StkP dans le contrôle de la division cellulaire du pneumocoque. J'ai d'abord montré qu'il s'agit d'un domaine intrinsèquement désordonné qui n'est pas essentiel pour l'activation de StkP mais qui s'avère pourtant indispensable à la phosphorylation de ses substrats.

Alors que plusieurs sites de phosphorylation avaient été identifiés au sein du JMD, j'ai démontré que celui-ci sert de plateforme de recrutement pour de nombreuses protéines de la division cellulaire et que sa propre phosphorylation régule l'assemblage de la machinerie de division au septum. Dans l'ensemble, mes travaux de thèse apportent un éclairage nouveau sur les mécanismes d'activation de StkP et invitent à revisiter ceux des autres PASTA-STPKs bactériennes.

Mots-clés : sérine/thréonine protéine-kinase, phosphorylation, Streptococcus pneumoniae, mécanismes d'activation, division cellulaire, morphogénèse,