



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

## Soutenance de thèse

### **Afonso Martins Bravo**

Master degree in Medical microbiology  
Universidade Nova de Lisboa, Portugal

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de  
**Doctorat ès sciences de la vie (PhD)**  
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

### **A systems biology approach to bacterial gene essentiality**

#### **Directeur·trice de thèse :**

Monsieur le Professeur  
Jan-Willem Veening

Cette soutenance aura lieu

**Vendredi 6 octobre 2023  
à 16h00**

Amphithéâtre, Biophore, quartier UNIL-Sorge, 1015 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER  
Directeur de l'École Doctorale

22.09.23

# Une approche de biologie systémique de l'essentialité des gènes bactériens

Afonso Martins Bravo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Fundamental Microbiology, Faculté de Biologie et de Médecine, Université of Lausanne, Biophore, Lausanne 1015, Suisse.

Dans un environnement donné, il existe des traits génétiques nécessaires au maintien de la vie, et d'autres qui ne le sont pas. Une telle définition pourrait caractériser ce que l'on appelle un gène essentiel, ou nécessaire. En effet, l'essentialité des gènes est un sujet récurrent en génétique depuis ses modestes débuts au XXe siècle, lorsque des mutations ont commencé à être systématiquement catégorisées. Depuis lors, les mutations ont dévoilé le fonctionnement interne des cellules et des organismes et restent, à ce jour, au cœur de la plupart des domaines liés à la biologie. De nos jours, des mutations peuvent être induites à l'échelle du génome et leurs résultats respectifs mesurés. Actuellement, de telles mesures à haut débit ne peuvent être réalisées efficacement qu'en utilisant des variantes des méthodes Tn-seq ou CRISPRi-seq.

Dans cette thèse, nous avons développé de nouvelles méthodes de calcul pour traiter et analyser les données obtenues à partir de ces deux méthodes, TnSeeker et 2FAST2Q, respectivement.

En tirant parti de ceux-ci, nous explorons comment l'essentialité des gènes est une fonction de l'environnement, où chaque lignée d'organismes est à la fois adaptée de manière optimale et unique à tous les différents scénarios qu'elle rencontre dans son environnement naturel. En utilisant *Escherichia coli* et Tn-seq, nous démontrons comment la parenté des souches (phylogénie) n'est pas un prédicteur de l'essentialité des gènes, l'essentialité étant principalement associée à la fonction des gènes, et pas nécessairement à la ressemblance génétique (homologie).

Enfin, nous utilisons *Streptococcus pneumoniae*, un agent pathogène commensal et opportuniste humain, et CRISPRi-seq, pour explorer comment l'essentialité des gènes change en réponse à la présence d'autres concurrents bactériens, tels que *Staphylococcus aureus*, ou à la présence d'une matrice cellulaire humaine.

Ensemble, ces données peuvent être utilisées pour doser de nouvelles cibles antibiotiques générales, qui perturbent souvent les fonctions cellulaires essentielles, ou même être utilisées pour déterminer des molécules de ciblage spécifiques à une souche/espèce.