



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

## Soutenance de thèse

**Julien Dénéreaz**

Master - Maîtrise universitaire ès Sciences en sciences moléculaires du vivant  
Université de Lausanne

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

sa thèse intitulée :

### **Réseaux d'interactions génétiques : des méthodes aux connaissances sur le cycle cellulaire du pneumocoque**

**Directeur·trice de thèse :**  
Prof. Jan-Willem Veening

Cette soutenance aura lieu

**Vendredi 1<sup>er</sup> mars 2024  
à 17h00**

Amphithéâtre, Biophore, quartier UNIL-Sorge, 1015 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER  
Directeur de l'École Doctorale

14.02.24

# Réseaux d'interactions génétiques : des méthodes aux connaissances sur le cycle cellulaire du pneumocoque

**Julien Dénéreaz**

Département de Microbiologie Fondamentale (DMF)

Il est essentiel de comprendre les principes fondamentaux régissant la division et le comportement des bactéries. Pour les bactéries telles que le pathogène humain *Streptococcus pneumoniae* (le pneumocoque) qui peut provoquer pneumonies, méningites et sepsis, cette connaissance constitue la base de nouvelles voies thérapeutiques pouvant être développées pour combattre efficacement ces infections. L'identification des interactions génétiques est un puissant outil, qui peut souligner comment les gènes dépendent les uns des autres, en fonction de leur nécessité pour soutenir la croissance de la cellule. Par exemple, on peut décrire une dépendance fonctionnelle entre deux gènes, lorsque la suppression simultanée de deux gènes provoque un défaut de croissance beaucoup plus sévère que si l'on supprime individuellement chacun des gènes. À l'inverse, une connexion mécanistique peut être observée lorsque la suppression d'un gène atténue le défaut de croissance créé par la suppression d'un autre gène. Ainsi, les études d'interaction génétique identifient des connexions fonctionnelles entre les gènes. L'exploitation de ces connexions peut aider à déterminer de nouvelles fonctions génétiques, d'identifier des cibles thérapeutiques, et d'indiquer des relations entre divers processus et mécanismes de croissance cellulaire. Les méthodes actuelles permettent l'identification d'interactions génétiques entre quelques gènes d'intérêts, mais pas l'identification globale à l'échelle du génome.

C'est pourquoi nous présentons dans le Chapitre 2 et 3 deux nouvelles méthodes, Dual CRISPRi-Seq et CRISPRi-TnSeq, permettant l'identification des interactions génétiques à l'échelle du génome de *S. pneumoniae*. L'application de ces deux méthodes nous ont permis de construire d'un réseau d'interactions génétiques du pneumocoque, l'identification de gènes fournissant une robustesse au pneumocoque, ainsi que des liens clés entre les processus cellulaires, tels que l'interdépendance entre des gènes impliqués dans la division cellulaire et des gènes impliqués dans la synthèse de la paroi cellulaire.

Nous décrivons dans le Chapitre 4 la caractérisation de TacF, une protéine impliquée dans la synthèse de la paroi cellulaire. Nous démontrons sa conformation, ainsi que l'importance de certains acides aminés dans sa fonction. Finalement, nous développons dans le Chapitre 5 une application pour faciliter l'analyse de la croissance bactérienne.

En résumé, cette thèse introduit des méthodologies innovantes, pour identifier de nouvelles fonctions géniques à travers la cartographie des interactions génétiques. Comprendre la fonction des gènes et découvrir de nouveaux mécanismes sont des étapes clés vers la découverte de voies thérapeutiques potentielles, formant un composant vital dans la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques.