

Thèse de l'Université de Paris 6 (ED515) soutenue le 27/10/2016

Adrien LAUNAY

ETUDE DE L'EMERGENCE DE LA DIVERSITE D'ESCHERICHIA IN VIVO par SEQUENCAGE de GENOMES COMPLETS

Thèse dirigée par Olivier TENAILLON

RESUME :

Escherichia coli est une espèce commensale du tube digestif, mais elle peut aussi se révéler être un dangereux pathogène intra ou extra intestinal. Un même clone pouvant passer d'un état commensal à pathogène, la compréhension des mécanismes impliqués dans la diversification d'*E. coli* dans ces deux habitats représente un enjeu majeur de santé publique. Des expériences d'évolution expérimentale utilisant *E. coli* ont permis de révéler différentes facettes de l'adaptation bactérienne. Cependant, ces expériences de laboratoire utilisant des conditions artificielles, on peut s'interroger sur la pertinence des observations qui en découlent en milieu naturel et plus globalement s'interroger sur la part de la sélection naturelle dans la diversification de *E. coli* dans la nature. Pour répondre à ces questions, j'ai analysé les profils génomiques de diversification de *E. coli* au cours (1) d'une adaptation au tube digestif de souris ou (2) dans des infections extra-intestinales. Dans les deux cas, j'ai pu montrer une importante convergence au niveau du gène : un même gène étant muté plusieurs fois indépendamment, un signe que l'adaptation est active. Dans les infections aiguës, des mutations touchant des régulateurs globaux ont été retrouvées, alors que dans le tube digestif les cibles de l'adaptation semblaient plus spécifiques. Enfin, les échantillons issus des infections incluant des souches à fort taux de mutation dites mutatrices, j'ai pu documenter pour la première fois la génomique de l'émergence de bactéries mutatrices en milieu naturel.

En conclusion, mes travaux montrent que l'adaptation joue un rôle important dans la diversification de *E. coli* en milieu naturel et que ce processus s'apparente à celui observé dans des milieux artificiels de laboratoire. L'adaptation semble néanmoins plus active en conditions d'infections aiguës que dans le tube digestif de souris.

Mots clés : *Escherichia coli* / évolution expérimentale / modèle souris de colonisation de l'intestin / infection aiguë / souches mutatrices

ABSTRACT:

Escherichia coli is a commensal species living in the digestive tract of vertebrates, but can also be a harmful pathogen involved in both intra and extraintestinal diseases. As clones can behave both as commensals and pathogens, the comprehension of the mechanisms involved in the diversification of *E. coli* in those two habitats represents a major public health concern. *In vitro* experimental evolution studies using

E. coli have unraveled the different faces of bacterial adaptation. However, as those experiments used artificial conditions, the relevance of these observations and more generally the contribution of adaptation to the diversification of *E. coli* in the wild remain questionable. To answer these questions, I analyzed the genomic profiles of diversification of *E. coli* during (1) adaptation to the mice digestive tract or (2) during acute extraintestinal infections. In both cases, I found a strong convergence at the gene level, *i.e.* observation of several independent mutations in the same gene, suggesting a dynamic adaptation. In acute infections, mutations in global regulators were recovered, while more specific genes were recruited in the mice gut. Finally, the existence of clones with high mutation rate in the infections, allowed me to document for the first time the genomics of mutator emergence in the wild.

In conclusion, my work shows that adaptation is playing an important role in the diversification of *E. coli*, and that this process is fairly similar to the one observed in the laboratory. Nevertheless, adaptation seems more active during infections than in the mice gut.

Keywords: *Escherichia coli* / experimental evolution/ gut colonization mouse model / acute infection/ mutator strains