



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Microbiologie

قسم الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Les gènes et les protéines housekeeping chez les bactéries

Présenté par : KAMOUCHE Louiza

Le : 24/06/2025

CHERGUI Marwa

BOUNAB Sara

Jury d'évaluation :

Président : Pr. ALATOU Radia (Pr - Université Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Dr. ARABET Dallel (MCA - Université Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : Dr. GACI Meriem (MCB - Université Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2024 - 2025

Remerciements

*« Le bien se trouve dans ce que Dieu a choisi pour nous », et c'est avec une foi sincère que nous acceptons son décret, en reconnaissant que chaque difficulté rencontrée au cours de ce travail a été une source d'apprentissage et de renforcement. Ainsi louange à **Dieu** pour toutes choses.*

*Nous tenons à remercier chaleureusement notre encadrante, Mme **ARABET Dallel**, pour avoir accepté de nous encadrer et pour la confiance qu'elle nous a accordée tout au long de ce travail. Sa disponibilité, son soutien illimité, ainsi que ses conseils précieux et pertinents, ont été pour nous une source d'encouragement et de motivation constante.*

*Nous remercions chaleureusement les membres du jury, Mme. **ALATOU Radia** et Mme. **GACI Meriem**, de nous avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer notre humble travail.*

*Le plus grand merci s'adresse à nos **familles**, en particulier à nos **chers parents**, qui ont été notre principal soutien et encouragement tout au long de notre parcours académique et de vie. Merci pour leur amour inconditionnel, leurs prières, leur patience et leur confiance inébranlable.*

*Nous tenons aussi à remercier nos **chers frères, sœurs**, ainsi que nos **amies** pour leur soutien infini et leur présence constante avec nous.*

Nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Résumé

Les gènes et protéines *housekeeping* chez les bactéries sont essentiels au maintien des fonctions cellulaires fondamentales. Exprimés de manière constitutive, ces gènes codent pour des protéines impliquées dans des processus vitaux. Leur expression stable et leur conservation à travers les espèces bactériennes en font des marqueurs moléculaires fiables pour l'identification taxonomique et les études phylogénétiques. Ce mémoire explore la nature, les fonctions et les caractéristiques de ces gènes et protéines, tout en mettant en évidence leur rôle central dans la survie, la stabilité cellulaire et l'adaptation des bactéries. L'étude souligne également l'importance de ces éléments dans les applications en microbiologie moléculaire, diagnostic médicale et la thérapie, la recherche et la biotechnologie.

Mots clés : Protéines *housekeeping*, Gènes *housekeeping*, Bactéries, Utilisations des protéines *housekeeping*, Applications des protéines *housekeeping*.

المخلص

تعدّ الجينات والبروتينات الأساسية في البكتيريا ضرورية للحفاظ على الوظائف الخلوية الأساسية. يتم التعبير عنها بشكل دائم، وتقوم هذه الجينات بترميز بروتينات تشارك في عمليات حيوية ويعتبر تعبيرها المستقر وحفظها عبر الأنواع البكتيرية مؤشرات جزيئية موثوقة للتعريف والتصنيف والدراسات الوراثية التطورية. يستعرض هذا البحث طبيعة ووظائف وخصائص هذه الجينات والبروتينات، مع إبراز دورها المحوري في بقاء البكتيريا، واستقرارها الخلوي، وقدرتها على التكيف. كما يؤكد على أهمية هذه العناصر في تطبيقات مثل علم الأحياء الدقيقة الجزيئي، العلاج الطبي وتشخيص الأمراض، البحث والبيو تكنولوجيا.

الكلمات المفتاحية: جينات أساسية، بروتينات أساسية، بكتيريا، استخداماتها، تطبيقاتها.

Abstract

Housekeeping genes and proteins in bacteria are essential for maintaining fundamental cellular functions. Constitutively expressed, these genes encode proteins involved in vital processes. Their stable expression and conservation across bacterial species make them reliable molecular markers for taxonomic identification and phylogenetic studies. This thesis explores the nature, functions, and characteristics of these genes and proteins, while highlighting their central role in bacterial survival, cellular stability, and adaptation. The study also emphasizes the importance of these elements in applications such as molecular microbiology, therapy and diagnosis of diseases, research and biotechnology.

Keywords: Housekeeping genes, Housekeeping proteins, Bacteria, Uses of housekeeping proteins, Applications of housekeeping proteins.

Table des matières

Résumé	
ملخص	
Abstract	
Liste des abréviations.....	i
Liste des figures.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Introduction	1
Chapitre 01: Généralités sur les protéines <i>housekeeping</i>	
1. Les protéines	3
1.1. Définition	3
1.2. Les acides aminés	4
1.3. Structures des protéines	4
1.3.1. La structure primaire	4
1.3.2. La structure secondaire	5
a) l'hélice α	5
b) Feuillet β	5
c) Les caudes β	6
1.3.3. La structure tertiaire	6
1.3.4. La structure quaternaire	6
1.4. Synthèse des protéines	7
- Le code génétique	8
1.5. Classification des protéines	8
1.5.1. Classification par l'importance de la polymérisation	8
1.5.2. Classification selon la composition	9
1.5.3. Classification par forme tridimensionnelle	9
2. Les protéines <i>housekeeping</i>	9

2.1. Définition	9
2.2. Protéine de « Ménage »	9
3. les gènes de ménage	10
3.1. Définition	10
3.2. Caractéristiques génomiques des gènes de ménage	10
3.3. Caractéristiques des gènes qui codent pour les protéines <i>housekeeping</i>	11

Chapitre 02 : Les Protéines *housekeeping* bactériennes : Acteurs clés du maintien cellulaire.

Quelques types de protéines <i>housekeeping</i> chez les bactéries	13
1. Les protéines de la réplication de l'ADN	13
1.1. L'ADN Polymérase	13
1.2. ADN réplicatif hélicase DnaB	13
1.3. Topoisomérases	13
1.4. ADN ligase	14
2. Protéine de transcription	14
2.1. ARN polymérase	14
2.2. Les facteurs σ	14
2.2.1. Le facteur σ_{70} (Rpo D)	14
2.2.2. Le facteur sigma A	14
3. Protéines de la traduction	15
3.1. RPS1	15
3.2. Les protéines <i>housekeeping</i> ABCF	15
4. Les facteurs d'initiations	16
4.1. Le facteur d'initiations IF-3	16
4.2. Le facteur d'initiations IF-1	17
4.3. Le facteur d'initiations IF-2	17
5. Facteurs d'élongation	17

- EF-Tu	17
6. Protéine de réparation	17
- Rec A	17
7. Protéines du métabolisme énergétique	18
7.1. Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase	18
7.2. La Triose-phosphate isomérase (TPI ou TIM)	18
7.3. Phosphofructokinase-1 (PFK-1)	18
7.4. Adénylate kinase (AK)	18
7.5 La shikimate 5-déshydrogénase (AroE)	19
8. Protéines de la structure et la division cellulaire	19
8.1. La division cellulaire	19
- FtsZ	19
8.2. Protéines de morphologie (Morphogénèse)	20
8.2.1. MreB	20
8.2.2 BolA	21
8.2.3 <i>Housekeeping</i> Sortases	22
9. Les protéines de la protéolyse intracellulaire chez les bactéries	23
9.1. La protéine Lon(A)	23
9.2. La protéase FtsH	24
9.3. La famille Clp	25
9.4. HsIU-HsIV	26
9.5. Immunophilines (Isomérases peptidyl-prolyl cis-trans) (PPIase)	26
10. La sécrétion des protéines	26
10.1. La voie Sec principale.....	27
a) SecA (la protéine <i>housekeeping</i> principale du système)	27
b) SecYEG	27
c) SecB	27

d) SecA2	27
e) ASP (Les protéines de sécrétion accessoires)	27
10.2. La voie SRP	28
10.3. La voie Tat (Twin Argenin Translocation)	29
Chapitre 03 : Utilisations et applications des gènes et des protéines <i>Housekeeping</i>	
1. Normalisation de l'expression génique	30
1.1. qRT-PCR	30
1.2. Identification bactérienne et phylogénie	31
-La méthode de MLST (Multi-locus Sequence Typing)	33
1.3. La microbiologie clinique	33
- Le gène <i>rpoB</i>	33
2. Utilisations et applications des protéines <i>housekeeping</i>	34
2.1. Médecine et Thérapie	34
2.1.1. Cibles indirectes pour les antimicrobiens	34
a) Lon	34
b) FtsZ et RecA	35
c) Les sortases A et C de la bactérie probiotique <i>Lactococcus lactis</i>	35
d) Les protéines MIP (Macrophage Infectivity Potentiator)	36
2.2. Recherche et biotechnologie industrielle	36
2.2.1. Les sortases A et C de la bactérie probiotique <i>Lactococcus lactis</i>	36
2.2.2. Les ABCF <i>housekeeping</i>	37
2.2.3. La protéase HtrA de surface	37
Conclusion.....	39
Références bibliographiques.....	40
Annexe	

Symbole	Désignation
ABCF:	<i>ATP-Binding Cassette F proteins.</i>
ADN :	Acide Désoxyribonucléique.
ADNc :	Acide Désoxyribonucléique complémentaire.
AK:	Adénylate kinase.
ARN :	Acide Ribonucléique.
ARNm :	Acide Ribonucléique messenger.
ARNr :	Acide Ribonucléique ribosomique.
ARNt :	Acide Ribonucléique de transfert.
ATP:	Adenosine Triphosphate.
ClpP:	Caseinolytic Protease.
CyPs:	Cyclophilines.
DnaB:	<i>DNA replicative helicase.</i>
EF-Tu :	Facteur d'Elongation Tu.
EHEC :	<i>Escherichia coli</i> entérohémorragiques.
EPEC :	<i>Escherichia coli</i> entéropathogènes.
EttA:	<i>Energy-dependent translational throttle ATPase.</i>
Facteur σ70 (RpoD) :	Facteur sigma de l'ARN polymérase RpoD.
Facteurs σ :	Facteurs sigma.
FKBPs :	<i>FK506-binding protéines.</i>
fMet-ARNt^{fMet} :	ARNt initiateur portant la N-formylméthionine.
FtsH :	<i>Filamentous temperature-sensitive H.</i>

FtsZ :	<i>Filamentous temperature-sensitive Z.</i>
GAPDH :	Glycéraldéhyde-3-Phosphate Déshydrogénase.
GC:	Guanine-Cytosine.
GDP:	Guanosine Diphosphate.
GTP:	Guanosine Triphosphate.
GyrA:	<i>ADN gyrase subunit A.</i>
GyrB:	<i>ADN gyrase subunit B.</i>
HKG:	<i>Housekeeping Gene.</i>
HKP:	<i>Housekeeping proteins.</i>
HslU:	<i>Heat Shock Locus U / ClpY.</i>
HslV:	<i>Heat Shock Locus V / ClpQ.</i>
HtrA:	<i>High Temperature Requirement A.</i>
kpA :	protéine codée par le gène <i>ykpA</i> , parfois appelée YbiT.
LPXTG:	Leucine-Proline-X-Threonine-Glycine.
MIP:	<i>Macrophage Infectivity Potentiator.</i>
MLST:	<i>Multi-locus Sequence Typing.</i>
MreB:	<i>Murein cluster E protein B.</i>
PCR:	<i>Polymerase Chain Reaction.</i>
PFK-1:	Phosphofructokinase-1.
Pi :	Phosphate inorganique.
PPIase :	Isomérases peptidyl-prolyl cis-trans.
qRT-PCR :	<i>Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction.</i>
Rec A :	Recombinase A.

<i>rpoA</i> :	Sous-unité α de l'ARN polymérase.
<i>rpoB</i> :	Sous-unité β de l'ARN polymérase.
<i>rpoC</i> :	Sous-unité β' de l'ARN polymérase.
RPS1 :	Protéine Ribosomique S1.
Sec principale :	<i>The General Secretion (Sec).</i>
SOS :	<i>Save Our Selves.</i>
SRP :	<i>Signal Recognition Particle.</i>
Srt :	Sortases.
Tat :	<i>Twin Argenin Translocation.</i>
TPI ou TIM :	Triose-Phosphate Isomérase.

N° de figure	Titre	page
Figure 01	structure de la protéine.....	3
Figure 02	la formule générale des acides aminés.....	4
Figure 03	structure primaire d'une protéine.....	5
Figure 04	Schéma montrant la disposition des hélices α et des feuillets β d'une protéine.....	5
Figure 05	Représentation de la structure tertiaire d'une protéine.....	6
Figure 06	Représentation de la structure quaternaire d'une protéine.....	7
Figure 07	le code génétique de l'ARNm.....	8
Figure 08	La relation entre les quatre propriétés attribuées de manière axiomatique aux gènes <i>housekeeping</i>	12
Figure 09	Structure de l'ADN Polymérase I chez <i>E.coli</i>	13
Figure 10	les protéines ABCF de la maintenance des ribosomes.....	16
Figure 11	Superposition des structures cristallines de <i>Pseudomonas putida</i> AroE (rouge ; ID PDB: 4OMU) et le domaine AroE d' <i>Arabidopsis thaliana</i> DHQ-SDH (gris; ID PDB: 2O7S)	19
Figure 12	Structure de la protéine MreB.....	20
Figure 13	Fonctions potentielles du cytosquelette MreB dans la régulation de la forme cellulaire.....	21
Figure 14	Les divers rôles de la protéine Lon chez les bactéries.....	24
Figure 15	Vues de dessus (A) et de côté (B) de la région cytoplasmique du complexe hexamérique FtsH de <i>Thermus thermophilus</i> (PDB : 2DHR)	24
Figure 16	Modèles de ClpP chez différentes bactéries.....	25

Figure 17 : Modèle de sécrétion de protéines par le système Sec.....	28
Figure18 : la voie SRP.....	29
Figure 19 : La voie Tat.....	29
Figure 20 : plusieurs marqueurs génétiques ciblés pour l'identification moléculaire des bactéries.....	30

N° de tableaux

Titre

Tableau : quelques protéines *housekeeping* et leur fonction chez les bactéries

Introduction

Les protéines sont des macromolécules biologiques complexes. Elles participent à presque toutes les fonctions cellulaires (Stollar et Smith, 2020). Parmi ces protéines, certaines sont produites de manière constante, indépendamment des conditions environnementales : ce sont les **protéines dites "housekeeping", protéines d'entretien ou de ménage**.

Ces protéines sont codées par des **gènes housekeeping**, exprimés de manière constitutive et indispensables à la survie cellulaire de tous les êtres vivants et notamment les bactéries, auxquelles ce manuscrit s'intéresse particulièrement (Stollar et Smith, 2020).

Les protéines **housekeeping** bactériennes participent à des processus fondamentaux (Eisenberg et Levanon, 2013). Leur expression stable dans les conditions normales fait qu'elles sont largement utilisées comme **gènes de référence** pour normaliser les données dans les études de quantification de l'expression génique, notamment en RT-qPCR (Pan et al., 2024).

Cela soulève des questions importantes : **quelles sont les protéines véritablement constitutives chez les bactéries ? Quelles sont leurs caractéristiques communes ? Peuvent-elles être utilisées comme outils dans la recherche et l'industrie ?**

Ce mémoire a pour objectif d'analyser les **propriétés, exemples, l'utilisation et l'application** des protéines *housekeeping* chez les bactéries. Il s'articule autour de la problématique suivante : **Comment utiliser les gènes housekeeping pour identifier les bactéries, et quelles sont leurs applications potentielles en recherche et biotechnologie ?**

Pour y répondre, nous poserons les hypothèses suivantes :

- Les protéines *housekeeping* partagent certaines caractéristiques communes telles que leur rôle vital, leur conservation évolutive, et leur expression stable.
- Leur expression stable les rend utiles comme références dans les études d'expression génique.
- Certains des gènes et des protéines *housekeeping* peuvent être exploités dans des applications en microbiologie, diagnostic des maladies et biotechnologie.

La structure de ce mémoire s'organise comme suit :

- Le **chapitre 1** expose les généralités sur les protéines, définit les gènes et protéines *housekeeping*, et leurs caractéristiques.
- Le **chapitre 2** présente plusieurs **exemples concrets** de protéines *housekeeping* bactériennes.
- Le **chapitre 3** explore les **applications et utilisations** des gènes et des protéines *housekeeping* dans des contextes expérimentaux et technologiques.

Le manuscrit se conclut par une synthèse mettant en valeur les points principaux de cette étude sur les gènes et les protéines *housekeeping* chez les bactéries.

Chapitre 01

Généralités sur les protéines *housekeeping*

1. Les protéines :

Le gène est une séquence d'ADN qui représente une unité d'expression génique. Il peut coder pour une protéine, une partie de protéine (polypeptide), ou pour un ARN fonctionnelle comme l'ARN ribosomique (ARNr) et l'ARN de transfert (ARNt) (Ziani, 2020).

C'est en 1835 aux Pays-Bas que Gerardus Johannes Mulder, un chimiste organique, à découvert les protéines, qu'il appelait à l'époque *Wortelstof*, une expression signifiant « substance racinaire » (Feraga, 2022).

C'est en 1838 que son collègue suédois, Jöns Jacob Berzelius, lui a proposé le terme 'protéine'. La notion de protéine provient du grec ancien « protos », qui signifie première importance, illustrant ainsi leur primordiale signification :

- Quantitative : elles représentent plus de la moitié du poids à l'état sec des cellules.
- Qualitative : elles revêtent une importance primordiale dans presque toutes les activités de la cellule (Feraga, 2022).

1.1. Définition :

Les protéines sont des macromolécules biologiques complexes codées par les gènes, elles participent à presque toutes les fonctions cellulaires. Formées par la condensation de chaînes linéaires (polymères) composées généralement de centaines d'acides aminés reliés par des liaisons amides (connues sous le nom de liaisons peptidiques), qui se trouvent entre le groupement α -carboxyle d'un acide aminé et le groupement α -amine du suivant. Tandis que les polypeptides plus courts (moins de 30 acides aminés) sont généralement appelés peptides (Figure 01) (Stollar et Smith, 2020).

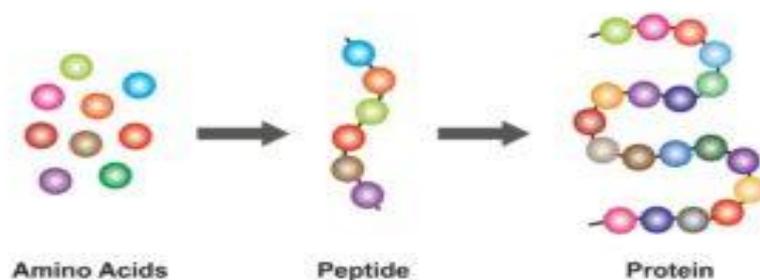


Figure 01 : structure de la protéine (Kalidas, 2023).

1.2. Les acides aminés :

Comme leur dénomination le suggère, il s'agit de molécules qui possèdent à la fois une fonction carboxylique (COOH) ainsi qu'une fonction amine (NH₂) (Bellil, 2020). Le carbone directement attaché au groupe COOH est dit carbone alpha (α) (Besbes, 2017).

On distingue deux types d'acides aminés dans le monde vivant :

- Première catégorie : les vingt acides aminés qui composent toutes les protéines, caractérisés par la présence des fonctions COOH et NH₂ sur le même atome du carbone alpha (α) (Bellil, 2020).
 - Deuxième catégorie : inclus tous les autres acides aminés libres, qui jouent souvent un rôle dans le métabolisme, ou ceux présents dans des peptides de petite dimension uniquement générés par des microorganismes ou des plantes (Bellil, 2020).
- La chaîne latérale R (radical libre) propre à chaque acide aminé contient la spécificité fondamentale, qui sert à l'origine des diverses classifications (Figure 2) (Besbes, 2017).

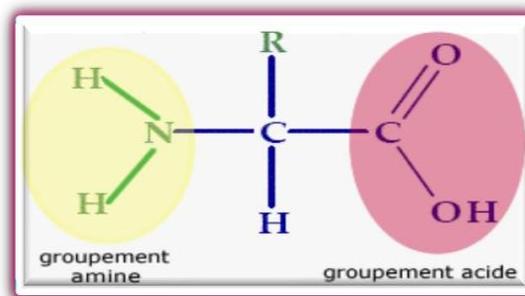


Figure 02 : la formule générale des acides aminés (Besbes, 2017).

1.3. Structures des protéines :

1.3.1. La structure primaire :

La structure primaire des protéines, est constituée par la séquence linéaire d'acides aminés formant une chaîne polypeptidique, où les acides aminés sont reliés par des liaisons peptidiques, produites au cours de la biosynthèse des protéines. Les deux bouts de chaque chaîne polypeptidique sont désignés comme extrémité N-terminale et extrémité C-terminale. On peut employer jusqu'à vingt acides aminés distincts de manière répétée dans un seul polypeptide afin de composer une séquence protéique primaire particulière (Figure 3) (Sanvictores et Farci, 2022).

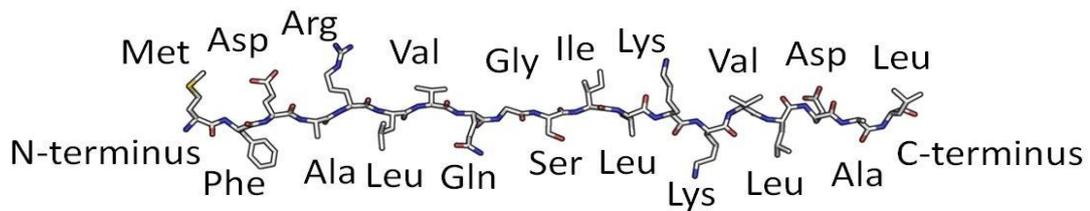


Figure 03 : structure primaire d'une protéine (Bellil, 2020).

1.3.2. La structure secondaire :

La structure secondaire, correspond à l'organisation locale des acides aminés, stabilisée par l'établissement des liaisons hydrogènes entre les groupements carbonyle (C=O) et amine (N-H) des liaisons peptidiques formant ainsi des hélices α , des feuillets β et des caudes β (Figure 4) (Stollar et Smith, 2020).

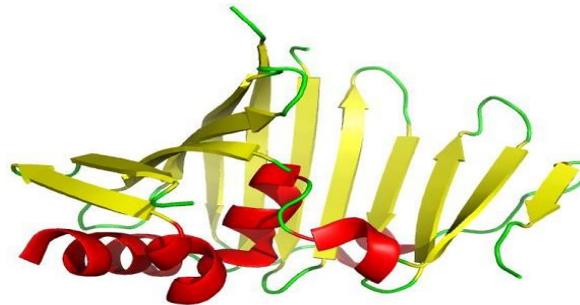


Figure 04 : Schéma montrant la disposition des hélices α et des feuillets β d'une protéine (Bellil, 2020).

a) l'hélice α :

C'est un enroulement régulier, stabilisé par des liaisons hydrogène entre les groupements (C=O) et (N-H) distants de 4 résidus dans la séquence primaire. Le pas de l'hélice α est de 0.54 nm avec 3.6 résidus acides aminés par tour d'hélice (Sun, 2013).

b) Feuillet β :

Une structure plissée ou en zig-zag, formée par l'alignement de brins polypeptidiques maintenus par des liaisons hydrogènes entre le groupe carbonyle (C=O) d'un acide aminé d'un brin et le groupe amine (N-H) d'un acide aminé d'un autre brin qui stabilisent la structure. Les brins pouvant être disposés parallèlement ou antiparallèlement (Sun, 2013).

c) Les caudes β :

Est une structure en épingle à cheveux courante dans les protéines, permettant un changement brusque de direction de la chaîne polypeptidique à 180° . Formé de quatre résidus, il présente une liaison hydrogène entre l'oxygène du groupement carbonyle C=O du premier résidu et l'hydrogène du groupement amine N-H du quatrième résidu (Sun, 2013).

1.3.3. La structure tertiaire :

La structure tertiaire c'est la structure tridimensionnelle globale d'une protéine, qui est déterminée par le repliement de la chaîne polypeptidique. Ce repliement est stabilisé par de multiples interactions entre les chaînes latérales des acides aminés, telles que les ponts disulfures, les interactions ioniques et les liaisons hydrophobes. Ces interactions confèrent à la protéine sa forme fonctionnelle distincte (Figure 5) (Rehman et al., 2024).

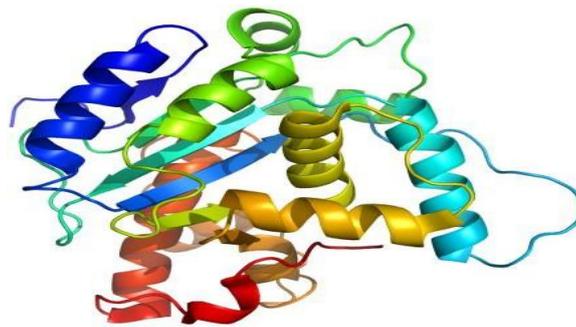


Figure 05 : Représentation de la structure tertiaire d'une protéine (Bellil, 2020).

1.3.4. La structure quaternaire :

Cette structure comporte certaines protéines constituées de plusieurs chaînes polypeptidiques, ou sous-unités. Chaque chaîne possède une structure primaire secondaire tertiaire, reliées entre elles par des liaisons faibles, telles que les liaisons hydrogènes et ioniques, ou par des interactions hydrophobes, conférant à la protéine sa forme fonctionnelle finale (Figure 6) (Bellil, 2020).

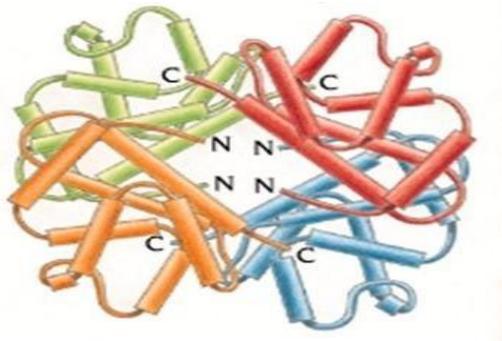


Figure 06 : Représentation de la structure quaternaire d'une protéine (Bellil, 2020).

1.4. Synthèse des protéines :

Le processus de synthèse des protéines, également connu sous le nom de traduction, est réalisé par des entités moléculaires hautement avancées, qui s'appellent les ribosomes (Macé et al., 2015). La synthèse des protéines dépend d'un assemblage rigoureux des acides aminés dans une séquence déterminée, guidée par l'information génétique contenue au niveau des gènes. Ce mécanisme est désigné comme « le processus d'expression génique ». L'expression des gènes entraîne la biosynthèse des protéines, qui s'effectue en deux phases principales : la transcription et la traduction (Ziani, 2020).

- « La transcription » est le processus dans lequel la molécule d'ADN est copiée en ARN, le langage à quatre bases de l'ADN (A, G, C, T) est transcrit dans le langage similaire de quatre bases de l'ARN, la différence est que la base T est remplacée par la base U (Macé et al., 2015).
- « La traduction » est le processus dans lequel le langage à quatre bases de l'ARN est traduit en un langage protéique de 20 acides aminés (Macé et al., 2015).

Chez les procaryotes, une seule ARN polymérase peut transcrire tous les gènes, et il y a un couplage transcription-traduction car les procaryotes n'ont pas de véritable noyau, les processus de transcription et de traduction se produisent ainsi simultanément au niveau du cytoplasme (Macé et al., 2015).

Pour toute traduction, un dictionnaire est nécessaire, ce dictionnaire correspond au code génétique (Ziani, 2020).

- Le code génétique :

Le code génétique, basé sur trois nucléotides (triolets) ou (codons), permet de traduire l'ARNm dérivé de l'ADN en séquences d'acides aminés de protéines via les ARN de transfert (ARNt) et divers facteurs accessoires et de modification (Figure 07) (Saier, 2019). Il existe 64 codons, parmi lesquels trois (UAA, UAG, UGA) sont des codons stop ou non-sens et n'ont pas la capacité d'être traduits en acides aminés. En réalité, ce sont des signaux indiquant la fin de la lecture (traduction). On compte 61 codons qui codent pour 20 acides aminés. À l'exception de la méthionine qui est codée uniquement par AUG et du tryptophane codé uniquement par UGG, les 18 autres acides aminés sont représentés par 2 à 6 codons (par exemple, la leucine est codée par 6 codons) (Ziani, 2020).

		Second nucleotide					
		U	C	A	G		
U	UUU	Phe	UCU	UAU	Tyr	UGU	Cys
	UUC		UCC	UAC		UGC	
	UUA	Leu	UCA	UAA	STOP	UGA	STOP
	UUG		UCG	UAG	STOP	UGG	Trp
C	CUU		CCU	CAU	His	CGU	
	CUC	Leu	CCC	CAC		CGC	Arg
	CUA		CCA	CAA	Gln	CGA	
	CUG		CCG	CAG		CGG	
A	AUU	Ile	ACU	AAU	Asn	AGU	Ser
	AUC		ACC	AAC		AGC	
	AUA		ACA	AAA	Lys	AGA	Arg
	AUG	Met	ACG	AAG		AGG	
G	GUU		GCU	GAU	Asp	GGU	
	GUC	Val	GCC	GAC		GGC	Gly
	GUA		GCA	GAA	Glu	GGA	
	GUG		GCG	GAG		GGG	

Figure 07 : le code génétique de l'ARNm (Clancy et Brown, 2008).

1.5. Classification des protéines :

1.5.1. Classification par l'importance de la polymérisation :

Les protéines peuvent être classées en fonction du nombre de résidus d'acides aminés :

- Peptides : comportent jusqu'à 50 résidus d'acides aminés, on y trouve :
 - Les oligopeptides : entre 2 et 10 résidus d'acides aminés.
 - Les polypeptides : entre 11 et 50 résidus d'acides aminés.

- Protéines : contiennent plus de 50 résidus d'acides aminés (**Boukhelkhal, 2022**).

1.5.2. Classification selon la composition :

Les protéines sont classées en fonction de leur composition en deux catégories :

- Holoprotéines : elles sont composées exclusivement d'acides aminés.
- Hétéroprotéines : elles comportent une composante non protéique nommée groupement prosthétique, qui peut être :
 - Glucidique donnant une : glycoprotéine.
 - Lipidique donnant une : lipoprotéine.
 - Ion métallique donnant une : métalloprotéine.
 - Pigmentaire donnant une : chromoprotéine (**Boukhelkhal, 2022**).

1.5.3. Classification par forme tridimensionnelle :

- Protéines globulaires : solubles dans l'eau, assurent des fonctions enzymatiques, de transport et de régulation.
- Protéines fibreuses : insolubles dans l'eau, jouent un rôle structurel (**Boukhelkhal, 2022**).

2. Les protéines *housekeeping* :

2.1. Définition :

Dans le contexte de la biologie, biochimie et biologie moléculaire, « *housekeeping proteins* » signifiant : protéines domestiques, faisant référence à une protéine impliquée dans les processus métaboliques essentiels de presque toutes les cellules microbiennes. Le terme « protéine de ménage » est également utilisé dans le vocabulaire professionnel (**Commission Générale de Terminologie et de Néologie, 2011**).

2.2. Protéine de « Ménage » :

Le mot « Ménage » est linguistiquement employé pour désigner l'ensemble des choses domestiques, spécialement des travaux d'entretien et de propreté dans un intérieur (**dictionnaire le Robert**).

Dans notre contexte, Le terme "*housekeeping*" signifie "entretien" ou "ménage".

Ces gènes, et par conséquent, les protéines ainsi nommées, sont responsables du maintien des processus cellulaires fondamentaux dans toutes les conditions de croissance (Rouhou, 2006).

3. Les gènes de ménage :

3.1. Définition :

La notion de gènes de ménage (ou *housekeeping genes*) est utilisée dans la littérature scientifique depuis les années 1970. Certains gènes de mammifères, tels que les gènes codant la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), les tubulines, la cyclophiline, l'albumine, les actines, l'ARNr 18S ou l'ARNr 28S, sont fréquemment utilisés comme gènes de référence dans les études d'expression génique. Ce n'est qu'avec les progrès des technologies de biologie moléculaire, au XXI^e siècle, qu'il est devenu possible d'identifier de manière systématique un ensemble de gènes de ménage (Eisenberg et Levanon, 2013).

Les gènes de ménage, sont des gènes que l'on trouve généralement dans la majorité des microorganismes. Les gènes de ménage codent pour des protéines fondamentales, jouent un rôle vital dans la survie des cellules bactériennes et y assurent des fonctions cruciales. Elles diffèrent grandement en taille, que ce soit d'un genre à un autre ou d'une espèce à une autre (Kaya-Ongoto et Kayath, 2018). D'un point de vue fondamental, Les gènes *housekeeping* sont des gènes qui sont nécessaires au maintien des fonctions cellulaires de base qui sont essentielles à l'existence d'une cellule quel que soit son rôle spécifique dans l'organisme. Ainsi, on s'attend à ce qu'ils soient exprimés dans des conditions normales, indépendamment du stade de développement, de l'état du cycle cellulaire ou du signal externe (Eisenberg et Levanon, 2013).

3.2. Caractéristiques génomiques des gènes de ménage :

- Les gènes de ménage ont généralement des exons et des introns plus courts.
- Un environnement de séquence répétitif différent enrichi en éléments intercalés courts (SINE) et appauvri en éléments intercalés longs (LINE).
- Des répétitions de séquence plus simples dans la région 5' non traduite (UTR).
- Une conservation plus faible de la séquence promotrice.

- Un potentiel plus faible de formation de nucléosomes dans la région 5' de ces gènes.
- Leurs protéines appartiennent souvent aux mêmes familles de structures (**Eisenberg et Levanon, 2013**).

3.3. Caractéristiques des gènes qui codent pour les protéines *housekeeping* :

- Expression constitutive (stabilité) :

Ces gènes sont exprimés de manière constante (Figure 08), indépendamment des conditions environnementales, car ils sont nécessaires au maintien des fonctions vitales de la cellule. Ils présentent un faible taux en GC (**Joshi et al., 2022**).

- Forte conservation :

Les séquences de ces gènes sont hautement conservées entre différentes espèces (Figure 08) (**Li et al., 2022**).

- Fonction essentielle :

Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans des processus vitaux tels que la réplication de l'ADN, la transcription, la traduction et le métabolisme énergétique (Figure 08) (**Joshi et al., 2022**).

- Maintenance cellulaire :

Les gènes *housekeeping* sont impliqués dans les fonctions de maintien cellulaire de base (Figure 08) (**Joshi et al., 2022**).

- Présence unique :

Chez la plupart des bactéries, ces gènes sont présents en une seule copie sur le chromosome, bien que des exceptions existent (**Liu et al., 2022**).

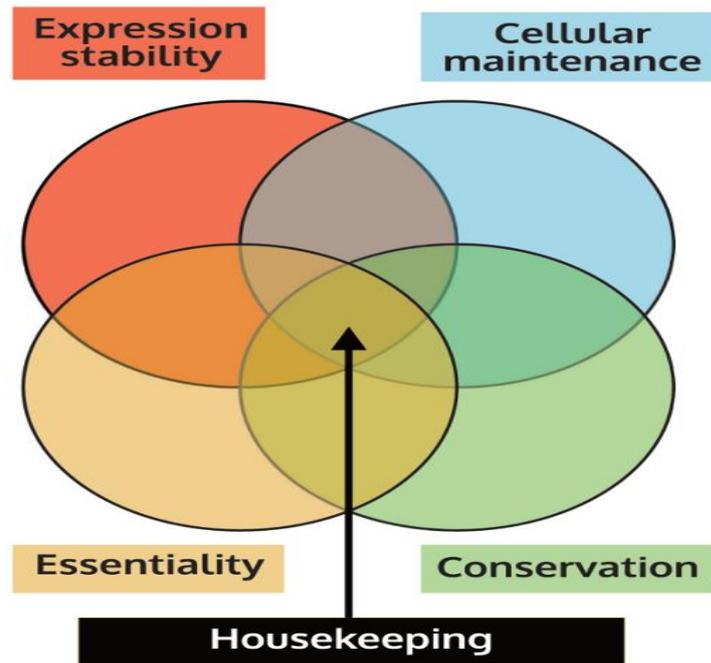


Figure 08 : La relation entre les quatre propriétés attribuées de manière axiomatique aux gènes *housekeeping* (Joshi et al., 2022).

Bien que les gènes *housekeeping* aient toujours été définis par leur stabilité d'expression, leur essentialité, leur rôle dans la maintenance cellulaire et leur conservation évolutive, il n'est pas toujours possible de les associer strictement à ces quatre caractéristiques. En effet, tous les gènes stables ne sont pas nécessairement essentiels, et les gènes *housekeeping* varient selon les espèces et les conditions, bien que certaines fonctions soient conservées (Joshi et al., 2022).

Chapitre 02

**Les Protéines *Housekeeping*
bactériennes : Acteurs clés du
maintien cellulaire.**

Quelques types de protéines *housekeeping* chez les bactéries :

Ces protéines sont impliquées dans divers processus cellulaires fondamentaux, tels que la division cellulaire, la régulation de l'expression génique, et la sécrétion de protéines... (Annexe) (Green et Mecsas, 2016).

1. Les protéines de la réplication de l'ADN :

1.1. L'ADN Polymérase :

L'ADN polymérase est une enzyme indispensable à la vie cellulaire. Chez les bactéries, on en rencontre plusieurs, le principal est l'ADN polymérase III. Cette dernière est impliquée dans la réplication et la réparation de la molécule d'ADN, de plus, elle est dotée d'une fonction de correction des erreurs qui lui confère une très haute-fidélité de réplication (Patel et al., 2011). Quant à l'ADN polymérase I, elle joue le rôle de l'incorporation de nouveaux nucléotides sur les amorces d'ARN œuvrant à la synthèse de nouveaux brins d'ADN (Figure 09).

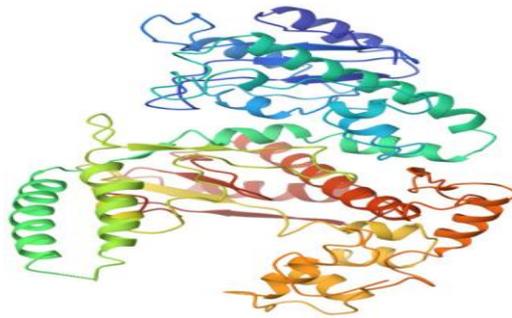


Figure 09 : Structure de l'ADN Polymérase I chez *E. coli* (Ollis et al., 1985).

1.2. ADN réplcatif hélicase DnaB :

C'est une protéine qui déroule la double hélice par la rupture des liaisons hydrogènes présentes entre les bases azotées des deux brins d'ADN. Cela stimule et facilite l'accès de la machinerie de réplication et de transcription de se déplacer le long de l'ADN (Kaguni, 2011).

1.3. Topoisomérases :

Cette famille d'enzymes est d'une importance vitale à la cellule. En effet, elles sont capables de couper un seul brin d'ADN, ce qui permet à ce brin de tourner autour de l'autre brin intact. Ensuite, elles recollent les deux extrémités remettant la molécule d'ADN dans un état soit plus enroulé soit plus détendu. On parle d'enroulement positif ou d'enroulement négatif (Bouldjadj, 2019).

Parmi les topoisomérases, on cite l'ADN gyrase qui est une enzyme formée chez les bactéries, de deux types de polypeptides : les dimères de la gyrase A et les dimères de la gyrase B. C'est la seule topoisomérase, dite de type II, capable d'induire un surenroulement négatif de l'ADN, une fonction importante dans le maintien du compactage du génome bactérien (**Papillon et al., 2014**).

1.4. ADN ligase :

L'ADN ligase est une enzyme qui reconstruit les liaisons phosphodiester entre le carbone 3'-OH et le 5'-phosphate de deux nucléotides adjacents sur un brin d'ADN. Elle intervient dans la réplication pour relier les fragments d'Okazaki synthétisés par l'ADN polymérase III. Elle est également impliquée dans de nombreux processus de réparation de l'ADN génomique (**Bouldjadj, 2019**).

2. Protéine de transcription :

2.1. ARN polymérase :

C'est une holoenzyme essentielle qui est responsable de la transcription de la molécule d'ADN en ARN (**Basu et al., 2014**), elle est composée de deux sous-unité alpha (α), d'une sous-unité bêta (β), d'une sous-unité bêta prime (β'), et d'une sous-unité oméga (ω) qui forment le cœur de l'enzyme (**Hsieh et Berger, 2023**). Elle contient aussi une sous-unité sigma (σ) qui donne la forme de l'holoenzyme (**Basu et al., 2014**).

2.2. Les facteurs σ :

Les facteurs sigma sont des protéines qui se lient à l'ARN polymérase et la dirigent vers des régions promotrices spécifiques de l'ADN, initiant ainsi la transcription (**Hurst-Hess et al., 2019**). Parmi les facteurs sigma, on cite :

2.2.1. Le facteur $\sigma 70$ (Rpo D) :

Appelé facteur sigma 70 ou bien RpoD, c'est le facteur sigma prédominant chez les bactéries qui joue un rôle crucial dans le démarrage de la transcription de la plupart des gènes domestiques. Il identifie des éléments promoteurs particuliers, favorisant l'expression des gènes en conditions de croissance standards (**Miura et al., 2015**).

2.2.2. Le facteur sigma A :

Sigma A est un acteur clé dans la régulation des gènes mycobactériens, travaillant en

partenariat avec sigma B pour assurer la transcription des gènes essentiels de ménage, particulièrement pendant la croissance exponentielle. Les deux contribuent à la résilience globale des bactéries contre les facteurs de stress comme les antibiotiques (**Hurst-Hess et al., 2019**).

3. Protéines de la traduction :

3.1. RPS1 :

La protéine ribosomique S1 (RPS1) est la plus grande protéine de la petite sous-unité 30S du ribosome bactérien, se fixant faiblement à cette sous-unité contrairement aux autres protéines ribosomiques. De plus, elle possède une aptitude singulière à établir un lien fort avec l'ARN messager (**Delvillani et al., 2011**). Caractérisée par une forte conservation chez la majorité des procaryotes (**Lauber et al., 2012**), elle joue un rôle très important dans divers contextes, comme la traduction où elle contribue à l'assemblage du complexe d'initiation à la position correcte de la sous-unité 30S sur l'ARNm (**Delvillani et al., 2011**) même en l'absence d'une séquence *Shine-Dalgarno* pour commencer le processus de traduction (**Lauber et al., 2012**). De plus, elle joue un autre rôle dans la transcription et le maintien de la stabilité de l'ARN, elle a également la capacité de se rattacher à la queue poly(A) des ARNm (**Delvillani et al., 2011**). Grâce à ses diverses fonctions, la protéine joue un rôle clé dans l'expression génique des bactéries.

3.2. Les protéines *housekeeping* ABCF :

Les protéines ABCF *housekeeping* aident à résoudre les blocages ribosomiaux causés par certaines séquences d'acides aminés difficiles à traduire dans des conditions normales (Figure 10) (**Takada et al., 2024**).

Elles utilisent l'énergie de l'ATP pour modifier la structure du ribosome et relancer la synthèse protéique. Elles agissent au niveau du site E du ribosome et influencent le centre peptidyl-transférase (PTC), permettant au ribosome de dépasser les obstacles traductionnels (**Takada et al., 2024**).

Les principales protéines *housekeeping* ABCF et leurs fonctions spécifiques sont :

YfmR : Résolution des blocages causés par la proline.

YkpA : Résolution des blocages causés par les acides aminés chargés.

EttA : Régulation du démarrage de l'élongation.

YdiF et YfmM : Rôles encore incertains (**Takada et al., 2024**).

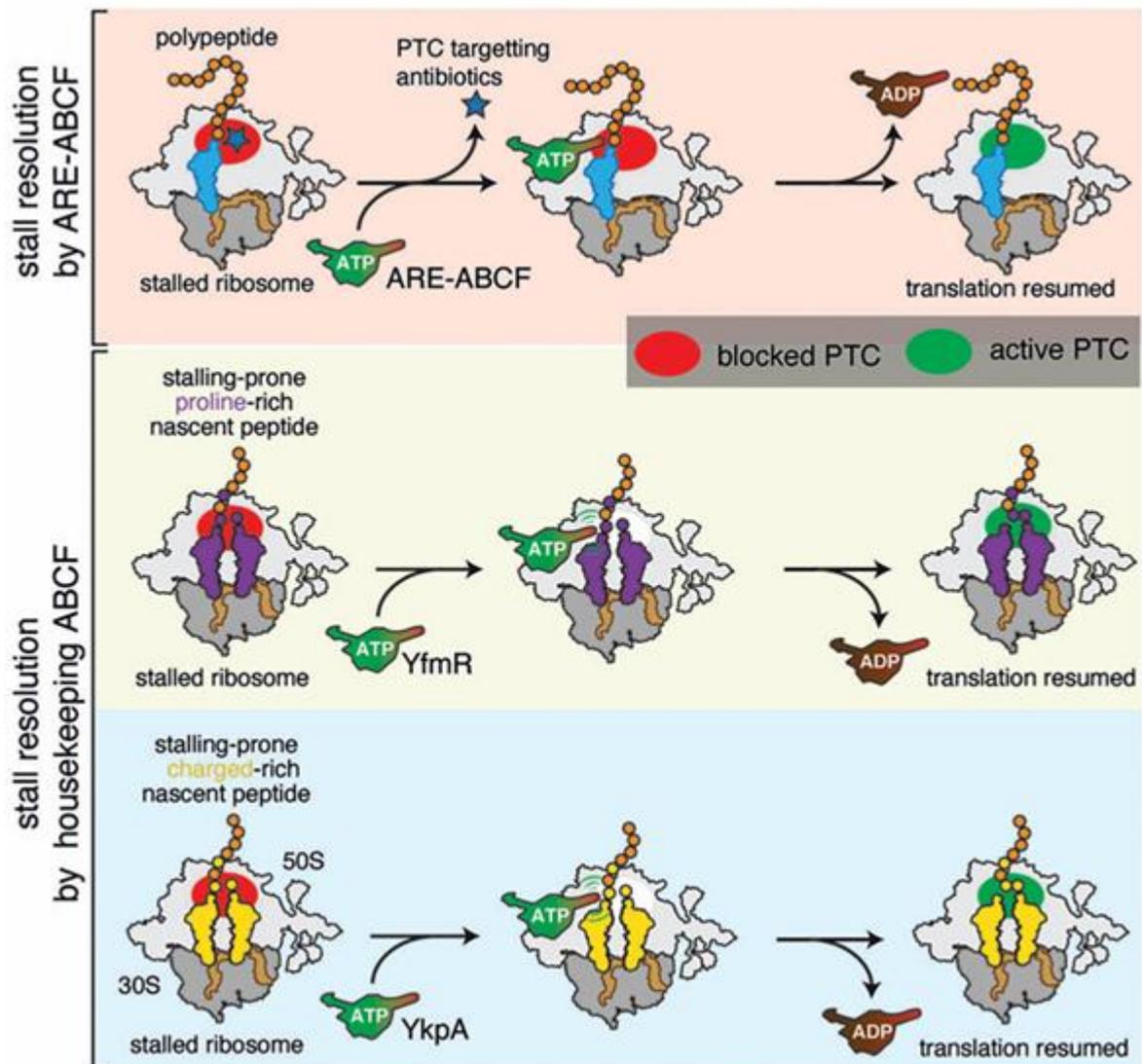


Figure 10 : les protéines ABCF de la maintenance des ribosomes.

YfmR/Uup et YkpA/YbiT, résolvent les blocages aux ribosomes suspendus sur des séquences difficiles à traduire. YfmR s'attaque aux blocages causés par des motifs riches en proline, tandis que YkpA se spécialise dans la résolution des blocages causés par des motifs riches en acides aminés chargés. Les deux protéines se lient au site E des ribosomes et utilisent l'activité ATPase pour réinitialiser le centre de transfert peptidique (PTC), permettant à la traduction de reprendre efficacement. La nature exacte des blocages résolus par les protéines ABCF individuelles est actuellement floue (Takada et al., 2024).

4. Les facteurs d'initiations :

4.1. Le facteur d'initiations IF-3 :

Le facteur d'initiation IF-3 se fixe sur la petite sous-unité ribosomale 30S et empêche son attachement avec la grande sous-unité 50S. Il stabilise également la liaison entre le complexe fMet-ARNt^{fMet} et assure l'ajustement précis du codon d'initiation dans le site P du

ribosome (Laursen et al., 2005).

4.2. Le facteur d'initiations IF-1 :

Le facteur IF-1 se fixe précisément sur le site A de la sous-unité ribosomale 30S, et va bloquer ce site pour orienter l'ARNt initiateur vers le site P. De plus, il stimule l'activité du facteur IF-3, favorisant ainsi la séparation des sous-unités ribosomales 30S et 50S (Laursen et al., 2005).

4.3. Le facteur d'initiations IF-2 :

Le facteur IF-2 qui est associé au GTP, interagit avec le complexe fMet-ARNt^{fMet}. Cette interaction aide à placer correctement l'ARNt initiateur dans le site P de la petite sous-unité ribosomale 30S. Cela permet à la grande sous-unité 50S de se fixer à la petite, ce qui forme le complexe d'initiation 70S. À ce moment-là, le GTP est hydrolysé en GDP et Pi, ce qui entraîne la libération du facteur IF-2. Ce complexe est alors prêt pour commencer la phase suivante de la traduction, appelée l'élongation (Laursen et al., 2005).

5. Facteurs d'élongation :

- EF-Tu :

Le facteur d'élongation Tu (EF-Tu) chez les bactéries forme des complexes ternaires avec l'aminoacyl-ARNt et le GTP, ce qui facilite le test rapide des correspondances codon-anticodon pendant la traduction. Il se lie aux sites ribosomales L7/L12, améliorant ainsi l'efficacité de l'allongement des polypeptides (Mustafi et Weisshaar, 2018).

6. Protéine de réparation :

- Rec A :

Recombinase A (Rec A) régule la réparation par recombinaison homologue chez les bactéries en assemblant de longs filaments hélicoïdaux sur de l'ADN simple brin (ADNss) de manière dépendante de l'ATP, facilitant le processus de réparation grâce à ses interactions dynamiques et ses transitions conformationnelles au sein des filaments de nucléoprotéines (Alekseev et al., 2022).

7. Protéines du métabolisme énergétique :

7.1. Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase :

La glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) est une protéine clé impliquée dans le métabolisme énergétique bactérien. Elle joue un rôle crucial dans la glycolyse, facilitant la conversion du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-bisphosphoglycérate, une étape essentielle à la production d'ATP. Au-delà de sa fonction métabolique primaire, la GAPDH est une protéine de travail au noir ou ce qu'on appelle une protéine « pléiotrope », ce qui signifie qu'elle remplit de multiples fonctions non liées au sein de la cellule, contribuant à sa polyvalence et à son importance dans la physiologie bactérienne (**Giménez et al., 2014**). C'est une protéine *housekeeping* multifonctionnelle, sécrétée par les bactéries pathogènes et impliquée dans l'adhésion et/ou la virulence. Par exemples, chez *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC) et entéro-pathogènes (EPEC), la GAPDH est sécrétée dans le milieu extracellulaire et se lie au plasminogène et au fibrinogène humains et reste associée aux cellules Caco-2 après infection (**Aguilera et al., 2012**).

7.2. La Triose-phosphate isomérase (TPI ou TIM) :

La Triose-phosphate isomérase (TPI) est la cinquième enzyme impliquée dans la glycolyse. Elle catalyse la conversion du phosphate de dihydroxyacétone (DHAP) en glycéraldéhyde 3-phosphate (GAP). Cette enzyme est essentielle au métabolisme et est retrouvée dans la plupart des organismes vivants (**Katebi et Jernigan, 2013**).

7.3. Phosphofructokinase-1 (PFK-1) :

La phosphofructokinase-1 (PFK-1) catalyse une étape cruciale et irréversible de la glycolyse c'est une enzyme qui convertit le fructose 6-phosphate (F-6-P) en fructose 1,6-bisphosphate (F-1,6-P₂) par phosphorylation à l'aide d'ATP. C'est pourquoi elle est considérée comme une enzyme clé dans la régulation de la glycolyse (**Kanai et al., 2019**).

7.4. Adénylate kinase (AK) :

L'adénylate kinase (AK) joue un rôle crucial dans le métabolisme bactérien en régulant les niveaux de nucléotides d'adénine, qui sont essentiels à l'homéostasie énergétique et aux fonctions cellulaires.

Cette enzyme catalyse la conversion réversible d'ATP + AMP \rightleftharpoons 2ADP, maintenant ainsi l'équilibre des nucléotides d'adénine nécessaires à la croissance et à la motilité des

bactéries (Kirthika et al., 2023a).

7.5 La shikimate 5-déshydrogénase (AroE) :

La shikimate 5-déshydrogénase (AroE) est une enzyme cruciale dans la voie du shikimate, catalysant la réduction du 3-déhydroshikimate en shikimate en présence de NADPH, une étape clé dans la biosynthèse des acides aminés aromatiques. Cette enzyme est conservée à travers divers organismes, y compris les plantes, les bactéries et les champignons (Figure 11) (Peek et al., 2014).

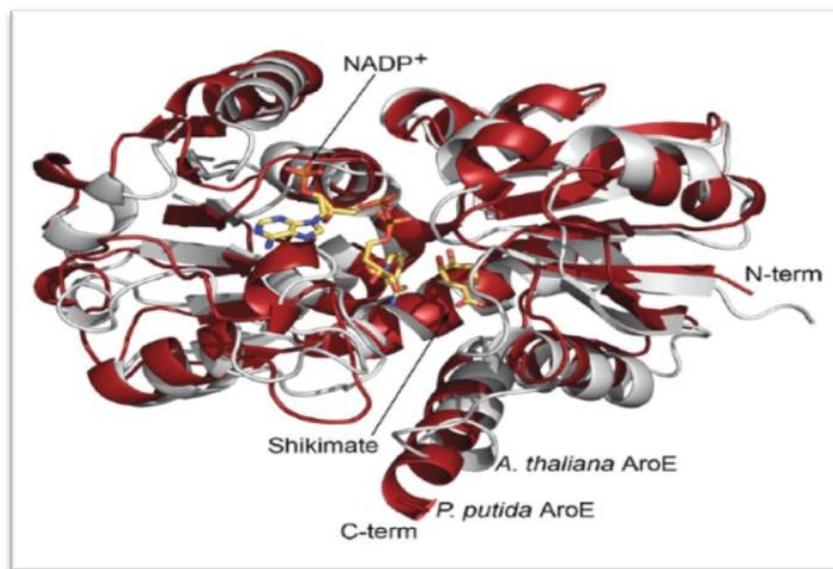


Figure 11 : Superposition des structures cristallines de *Pseudomonas putida* AroE (rouge ; ID PDB : 4OMU) et le domaine AroE d'*Arabidopsis thaliana* DHQ-SDH (gris ; ID PDB : 2O7S) (Peek et al., 2014).

Le shikimate et le NADP+ sont présents dans le site actif de la protéine d'*Arabidopsis thaliana*.

8. Protéines de la structure et la division cellulaire :

8.1. La division cellulaire :

- FtsZ :

La principale protéine de la machinerie de division cellulaire (Battaje et al., 2023). La division cellulaire est réalisée par le divisome, un complexe multi protéique dynamique composé d'au moins vingt protéines. L'une des protéines uniques est FtsZ, une GTPase homologue de la tubuline eucaryote et conservée dans les bactéries, qui a la propriété de se polymériser en protofilaments via l'hydrolyse du GTP, formant ainsi un anneau Z au milieu de la cellule, elle est impliquée de manière discontinue dans la formation du septum de division (Leclercq, 2018 ; Pelletier, 2022).

8.2. Protéines de morphologie (Morphogénèse) :

8.2.1. MreB :

La protéine MreB joue un rôle crucial dans la détermination de la morphologie des cellules bactériennes en formant des structures filamenteuses qui influencent la synthèse et la forme de la paroi cellulaire (Figure 12). MreB est un homologue de l'actine qui s'assemble en filaments dynamiques liés à la membrane, essentiels au maintien de la forme en bâtonnet de nombreuses bactéries (Figure 13). Ces filaments se déplacent autour de la cellule de manière circulaire et se coordonnent avec le mécanisme d'élongation de la paroi cellulaire pour favoriser l'extension cylindrique. La morphologie des polymères MreB et leur dynamique d'assemblage peuvent varier considérablement entre les différentes espèces bactériennes et sont influencées par des facteurs tels que les conditions ioniques et la liaison des nucléotides (Szatmári et Lőrinczy, 2024).

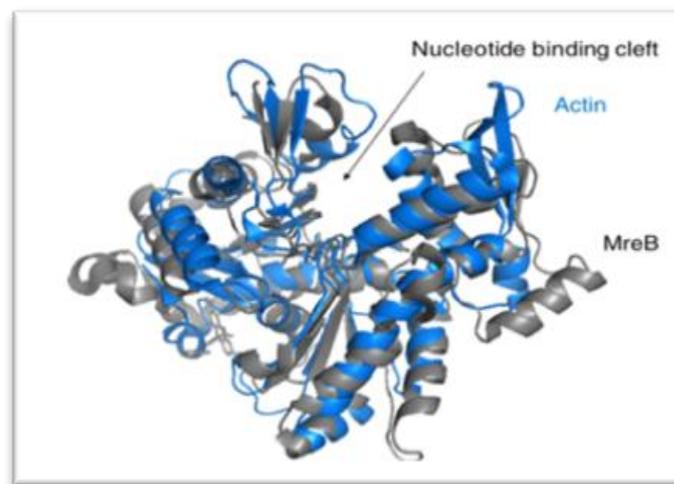


Figure 12: Structure de la protéine MreB (Szatmári et Lőrinczy, 2024).

MreB est un homologue de l'actine procaryote. *Escherichia coli* MreB et les monomères d'actine humaine présentent une identité structurelle de 90 %, les deux peuvent se lier aux nucléotides et sont capables de polymériser.

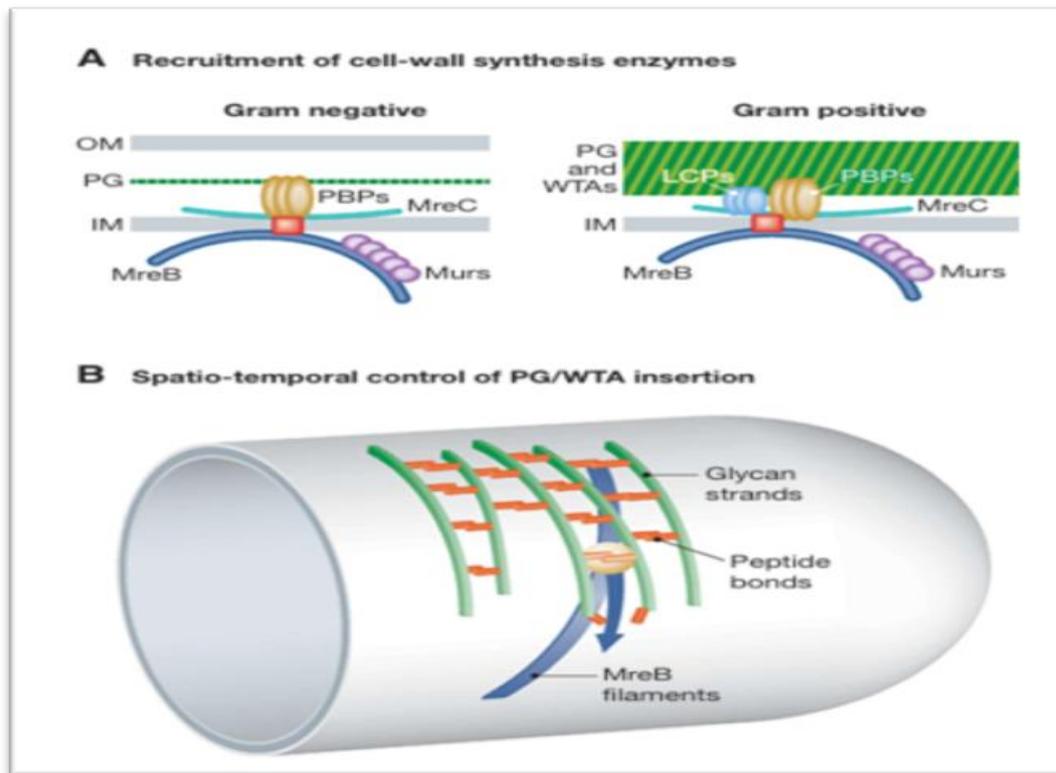


Figure 13: Fonctions potentielles du cytosquelette MreB dans la régulation de la forme cellulaire (van Teeffelen et al., 2011).

8.2.2. BolA :

Les protéines BolA constituent une famille largement conservée de régulateurs transcriptionnels, présents chez les procaryotes et les eucaryotes. Identifiées pour la première fois chez *Escherichia coli* en 1980, les études phylogénétiques ont regroupé les protéines BolA en quatre sous-familles: BolA1 (présentes chez les procaryotes et les eucaryotes), BolA2 et BolA3 (présentes chez les eucaryotes), et BolA4-1 (unique aux organismes photosynthétiques). Ces protéines jouent des rôles conservés dans divers processus cellulaires (Da Silva et al., 2023) y compris:

a) Morphogénèse : La surexpression de BolA cause une forme sphérique des cellules. BolA influence également la forme cellulaire en inhibant l'élongation et en régulant négativement MreB. Cette régulation se fait par la répression transcriptionnelle de l'opéron *mrebcd*, affectant le cytosquelette bactérien. Cette altération morphologique renforce le rôle important de BolA dans la structure et le développement cellulaires, surtout pendant les phases de stress et de stationnarité (Da Silva et al., 2023).

b) La réponse au stress : BolA est cruciale pour la survie bactérienne au stress, notamment en réponse à des conditions acides. Par exemple, chez *E. coli*, son homologue IbaG est associé à la résistance au stress acide, ce qui illustre le rôle de cette protéine dans la gestion du stress (Da Silva et al., 2023).

c) Formation de biofilm : BolA agit comme un régulateur transcriptionnel, régulant négativement la motilité bactérienne en empêchant la biosynthèse flagellaire. Elle interagit avec la molécule de signalisation di-GMP cyclique (c-di-GMP), un régulateur clé de la motilité et de la formation de biofilm, et favorise la production de fimbriae et de polysaccharides extracellulaires. Ces interactions contribuent au changement entre les modes de vie motile et le biofilm des cellules bactériennes (Da Silva et al., 2023).

d) Virulence: cette protéine est identifiée comme un facteur de virulence chez des bactéries pathogènes comme *Salmonella Typhimurium* et *Klebsiella pneumoniae*. Elle intervient dans des processus tels que la production de sidérophores, l'adhésion cellulaire, la colonisation tissulaire et influence l'expression de divers gènes associés à la virulence, y compris ceux impliqués dans les systèmes de sécrétion et les voies de résistance au stress. La capacité de BolA à améliorer la survie bactérienne contre les défenses de l'hôte fait d'elle un candidat exceptionnel pour le développement de nouvelles thérapies ciblées (Da Silva et al., 2023).

e) Métabolisme du fer : D'après des recherches récentes, BolA interagit avec les protéines Grx de type CGFS, impliquées dans l'homéostasie du fer et la synthèse des agrégats fer-soufre. Ce qui illustre l'importance de BolA dans le métabolisme du fer, essentiel à plusieurs processus cellulaires (Da Silva et al., 2023).

8.2.3. *Housekeeping* Sortases:

Ce sont les protéines cellulaires multicouches trouvées à la surface des bactéries qui agissent comme un élément cytosquelettique assurant l'intégrité physique, et comme une matrice d'ancrage pour des multitudes de protéines de surface. Ce processus est médié par l'enzyme sortase, une cystéine transpeptidase liée à la membrane catalysant la fixation covalente des protéines sécrétées au peptidoglycane via la scission du signal de tri. Elle était identifiée et caractérisée pour la première fois chez *Staphylococcus aureus*. La sortase intègre de manière covalente les protéines de surface sur la paroi cellulaire qui sont impliquées dans l'attachement cellulaire et l'absorption des nutriments. Elle est également responsable d'adhérer de manière covalente à des protéines de surface spécifiques à la paroi cellulaire ou à

la polymérisation des sous-unités de Piline pour former les pili qui présentent des propriétés de virulence et de pathogénèse sans arrêter la croissance cellulaire et de la sporulation. Les sortases sont classés en fonction de leurs séquences de base en six classes (A-F) (**Susmitha et al., 2021**).

D'une manière générale, les *housekeeping* sortases ont un impact limité sur la viabilité cellulaire pourtant, le SrtA d'*Actinomyces oris* (bactérie orale, anciennement connue sous le nom d'*Actinomyces nae-sludii*) a montré des résultats contradictionnels, Il a été découvert que les cellules bactériennes ont été tuées lorsque le gène *srtA* a été supprimé. Cela a provoqué une accumulation excessive de glycoprotéine de surface sur la membrane, qui a perturbé l'enveloppe cellulaire et a empêché les cellules de se développer et de survivre (**Susmitha et al., 2021**).

9. Les protéines de la protéolyse intracellulaire chez les bactéries :

Les protéases sont essentielles à la survie cellulaire en maintenant l'homéostasie des protéines. La protéolyse intracellulaire chez les bactéries est effectuée par une famille de protéases ATP dépendantes de la famille AAA+ (ATPase Associée à diverses Activités cellulaires) : Lon, FtsH, HslVU et la famille Clp (ClpAP et ClpXP) (**Queraltó et al., 2023**).

9.1. La protéine Lon (A) :

Cette protéine présente dans tous les règnes du vivant, est un homo-hexamère en forme de tonneau avec trois domaines principaux : un domaine N-terminal (NTD) pour la reconnaissance du substrat, un domaine AAA+ pour le dépliage du substrat et un domaine protéase C-terminal (P) pour l'hydrolyse du substrat (des protéines mal repliées et endommagées, des protéines chaperons ou bien des protéines natives) (**Kirthika et al., 2023b**).

Chez les bactéries, Lon régule de nombreuses fonctions importantes telles que la réplication et la réparation de l'ADN, les facteurs de virulence, la réponse au stress et la formation de biofilms et d'autres (Figure 14). Mais sa contribution dans les mécanismes de la pathogénèse bactérienne est cruciale (**Kirthika et al., 2023b**).

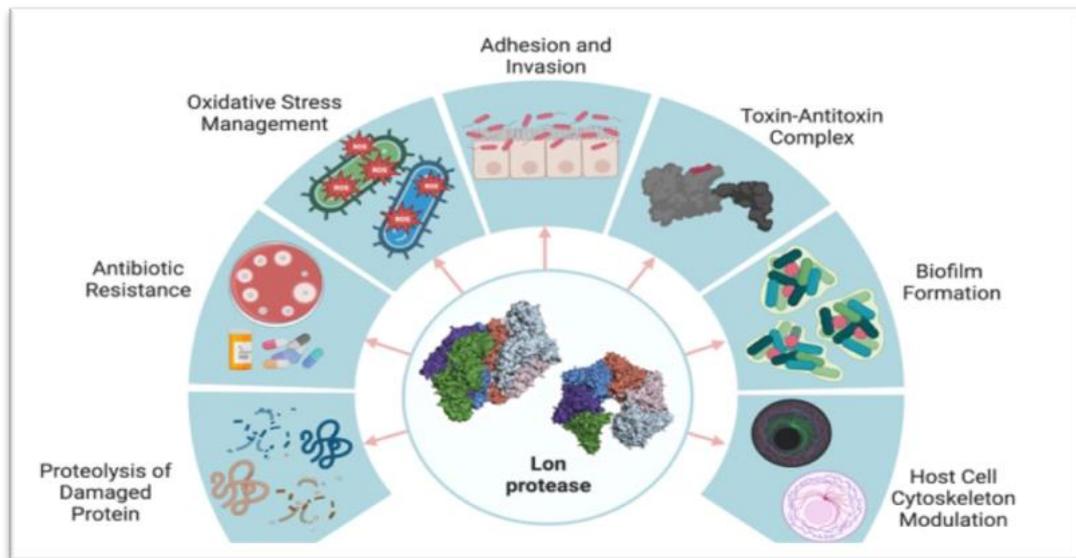


Figure 14: Les divers rôles de la protéine Lon chez les bactéries (Kirthika et al., 2023b).

Ici, la forme hexamère de la protéase Lon est montrée.

9.2. La protéase FtsH :

Elle existe chez les procaryotes ainsi que dans les mitochondries et les chloroplastes des cellules eucaryotes. Elle a été découverte pour la première fois par Santos et De Almeida après avoir isolé des mutants d'*Escherichia coli*. Les protéases FtsH (Figure 15) et Lon sont ancrées dans la membrane, ce qui indique leur rôle dans les processus liés à la membrane tels que l'adhésion pour la formation des biofilms ou la lutte contre le stress. La FtsH est essentiel à la viabilité cellulaire. La plupart des procaryotes ont un gène pour FtsH. La protéine est localisée dans la membrane cytoplasmique agissant à la fois comme protéase et comme protéine chaperon et maintient ainsi l'homéostasie cellulaire. Cette double fonction est essentielle au bon repliement et à la dégradation des protéines (Yi et al., 2022).

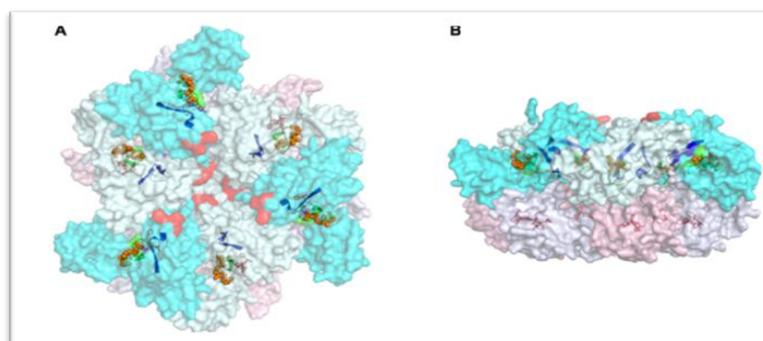


Figure 15 : Vues de dessus (A) et de côté (B) de la région cytoplasmique du complexe hexamérique FtsH de *Thermus thermophilus* (PDB : 2DHR) (Yi et al., 2022).

9.3. La famille Clp :

La famille des protéases Clp (Caseinolytic proteases) est un groupe de protéases à sérine dépendantes de l'énergie, hautement conservées chez les bactéries et les eucaryotes. Elles jouent un rôle central dans le maintien de l'homéostasie protéique en dégradant les protéines mal repliées ou inutiles. ClpP est le composant protéolytique principal, formant un cylindre creux composé de deux anneaux de sept sous-unités chacun (tétradécamère), avec 14 sites actifs à l'intérieur d'une chambre centrale (Figure 16) (Queraltó et al., 2023).

ClpA, ClpX, ClpC, ClpY sont des sous-unités régulatrices ATPases (famille AAA+), qui reconnaissent, déroulent et transloquent les substrats dans la chambre de ClpP pour leur dégradation. ClpY interagit uniquement avec ClpQ, formant ainsi la peptidase ClpQY, également connue sous le nom de HsiUV (Queraltó et al., 2023).

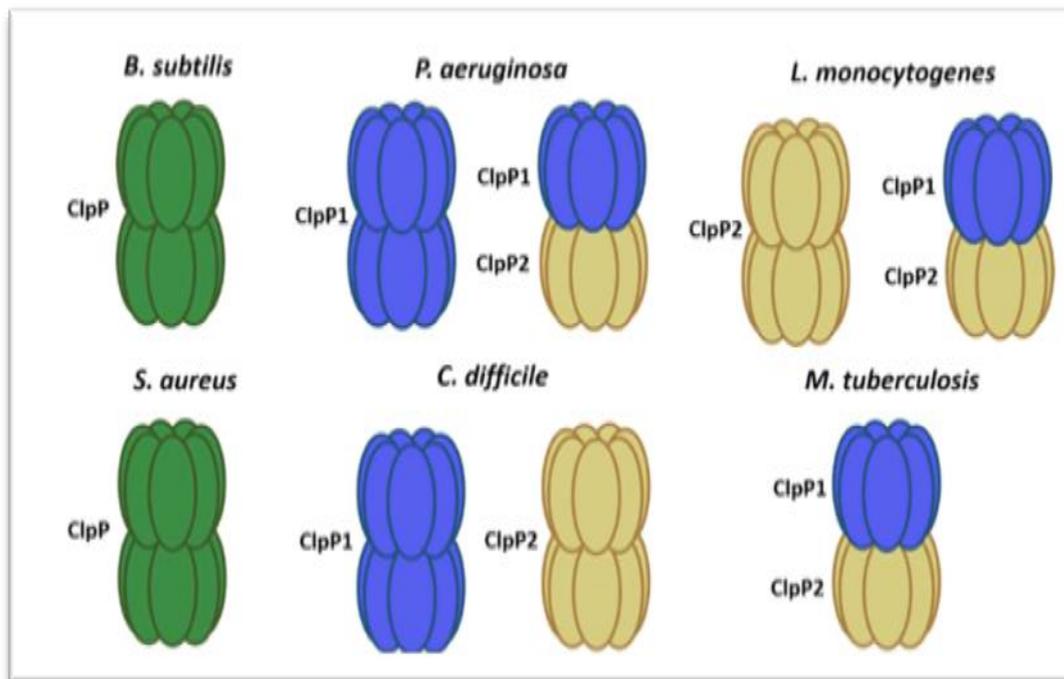


Figure 16 : Modèles de ClpP chez différentes bactéries (Queraltó et al., 2023).

En vert, des peptidases ClpP simples formant 2 anneaux chez *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) et *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). En bleu, ClpP1 est représenté en deux anneaux chez *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) et *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) tandis que les anneaux jaunes représentent ClpP2 chez *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) et *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) les deux peptides peuvent s'associer et sont représentés par les mêmes couleurs précédentes.

9.4. HslU-HslV :

C'est un complexe protéique (HslU-HslV) qui fonctionne comme un protéasome bactérien et dégrade les polypeptides du substrat pour maintenir l'homéostasie cellulaire. HslV est une protéase dodécamérique de 230 KDa qui augmente l'activité protéolytique en interagissant avec l'ATPase hexamère HslU, favorisant ainsi le dépliage et la translocation des substrats (Shi et Kay, 2014).

9.5. Immunophilines (Isomérase peptidyl-prolyl cis-trans) (PPIase) :

Les immunophilines sont une classe de protéines de soutien qui jouent un rôle crucial dans divers processus biologiques chez les bactéries. En principe cette classe comprend deux familles principales : les cyclophilines (CyPs) et les protéines de liaison *FK506-binding proteins* (FKBPs). Ces protéines présentent une activité peptidyl-prolyl-cis-trans-isomérase (PPIase), facilitant le repliement et la stabilité des protéines. Elles catalysent l'isomérisation des résidus de proline, contribuant ainsi à leur bon repliement. Les immunophilines sont notamment impliquées dans la virulence de certaines bactéries pathogènes, telles que *Legionella pneumophila* et *Neisseria meningitidis*. La protéine Mip, une FKBP de *Legionella pneumophila*, est essentielle à la survie et à la réplication de la bactérie dans les cellules phagocytaires, soulignant son rôle de facteur de virulence (Hacker et Fischer, 1993).

Dual-Family Peptidylprolyl Isomerases (DFPPIs) sont un groupe d'immunophilines découvert plus récemment, principalement présent chez les organismes unicellulaires. Ces protéines uniques sont des chimères naturelles des cyclophilines et des FKBP, ce qui signifie qu'elles contiennent des domaines présentant des caractéristiques des deux familles liées entre elles (Barik, 2018).

10. La sécrétion des protéines :

Le transport des protéines du cytoplasme vers d'autres parties de la cellule, l'environnement et/ou d'autres bactéries ou cellules eucaryotes est une fonction cruciale des cellules procaryotes. Ce processus est appelé sécrétion des protéines. Les procaryotes ont développé une variété de méthodes pour déplacer les cargaisons protéiques d'un endroit à un autre, dont la plupart reposent sur des mécanismes de sécrétion protéique spécialisés (Green et Mecsas, 2016).

La croissance bactérienne dépend des systèmes de sécrétion des protéines, qui sont employés dans de nombreuses fonctions différentes. Pratiquement toutes les bactéries (Gram+

et Gram-) possèdent les systèmes de sécrétion Tat et Sec qui libèrent une gamme diversifiée de substrats (Green et Meccas, 2016).

10.1. La voie Sec principale:

La voie Sec principale est effectuée par La translocase Sec, un complexe protéique composé de plusieurs sous-unités (Green et Meccas, 2016) (Figure 17), parmi lesquelles :

a) SecA (la protéine *housekeeping* principale du système) : c'est une ATPase qui stimule la sécrétion des protéines en se liant aux protéines destinées à l'exportation et en les poussant à travers le canal SecYEG de la membrane bactérienne. SecA peut fonctionner comme un dimère pour améliorer le transport (Prabudiansyah et al., 2015).

b) SecYEG : c'est le canal conducteur des protéines dans la membrane bactérienne, formant un pore permettant le passage des protéines transportées et travaillant en étroite collaboration avec SecA pour une translocation réussie (Prabudiansyah et al., 2015).

c) SecB : est une protéine chaperonne qui maintient les protéines pré-sécrétoires dépliées, ce qui est essentiel à leur transport. Elle se lie à ces protéines et les livre à SecA, empêchant ainsi un repliement prématuré qui restreindrait leur passage à travers SecYEG (Prabudiansyah et al., 2015).

d) SecA2 : est une protéine accessoire présente chez certaines bactéries à Gram positif et mycobactéries, fonctionnant aux côtés de SecA1 (la protéine de ménage). Elle peut former des hétérodimères avec SecA1 et contribue à la sécrétion de protéines spécifiques, surtout des facteurs de virulence (Prabudiansyah et al., 2015).

e) ASP (Les protéines de sécrétion accessoires) : peuvent interagir avec SecA2 et SecY2 (si présentes) pour virtuellement former un complexe de translocase séparé qui complète la voie Sec principale, bien que leurs rôles exacts changent d'une bactérie à une autre (Prabudiansyah et al., 2015).

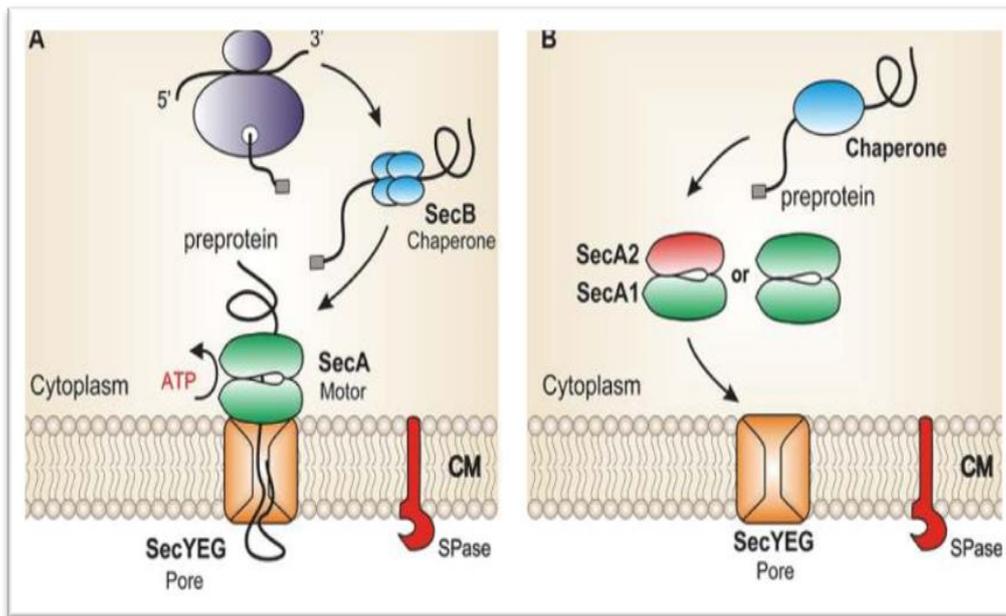


Figure 17 : Modèle de sécrétion de protéines par le système Sec (**Green et Mecsas, 2016**).

A) La voie de sécrétion canonique, dans laquelle le processus de translocation des protéines est médié par le pore conducteur de protéines SecYEG et la protéine motrice entraînée par l'ATP-SecA. Tout d'abord, la SecA dimérique se lie au canal SecYEG. La protéine chaperonne maintient les pré-protéines nouvellement synthétisées dans leur forme dépliée et les dirige vers SecA liée à SecYEG. SecA fournit l'énergie chimique par les cycles de liaison et d'hydrolyse de l'ATP pour conduire les pré-protéines à travers SecYEG et à travers la membrane cytoplasmique. B) Modèle proposé de la voie mycobactérienne SecA1/SecA2. SecA2 et SecA1 forment un hétérodimère et se lient asymétriquement au SecYEG canonique. L'ATPase, activité de SecA2 ou SecA1 ou des deux, fournit alors la translocation du substrat à travers SecYEG et à travers la membrane cytoplasmique. Les dimères SecA1 ou éventuellement les dimères SecA2 peuvent également travailler indépendamment. CM, membrane cytoplasmique. SPase, signal peptidase.

10.2. La voie SRP:

Les protéines transmembranaires sont introduites dans la membrane bactérienne interne via la voie SRP (Figure 18), en conjonction avec le système Sec. La voie SRP utilise une méthode Co-translationnelle pour relier la traduction des protéines par le ribosome à leur sécrétion via le canal SecYEG, vu que ces protéines possèdent des régions hydrophobes qui les rendent instables dans le cytoplasme. L'ARN 4,5S et la protéine Ffh forment la particule SRP, qui reconnaît les domaines transmembranaires des protéines en développement sur le ribosome. Ensuite, elle se lie à la nouvelle protéine et l'enfonce à travers le canal pendant la traduction, son domaine transmembranaire rentre littéralement dans la membrane, où il demeure. Le fonctionnement exact de cette dernière étape d'insertion membranaire reste mal élucidé (**Green et Mecsas, 2016**).

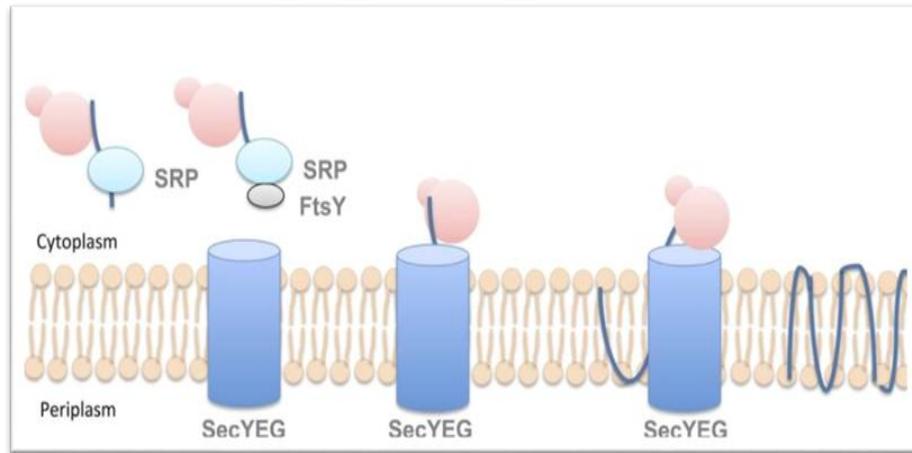


Figure18 : la voie SRP (Green et Mecsas, 2016).

10.3. La voie Tat (*Twin Arginin Translocation*) :

Contrairement à la voie Sec, ce système sécrète les protéines à l'état replié (Figure 19). Cela est essentiel pour les protéines qui subissent des modifications post-traductionnelles dans le cytoplasme, car les enzymes nécessaires ne sont pas disponibles à l'extérieur de la cellule. Le système Tat implique fréquemment les sous-unités TatA, TatB et TatC. La voie Tat est importante pour la physiologie et la survie bactériennes et chez plusieurs bactéries pathogènes comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia pseudotuberculosis* et *E. coli* O157 :H7, elle est obligatoire pour une virulence totale (Green et Mecsas, 2016).

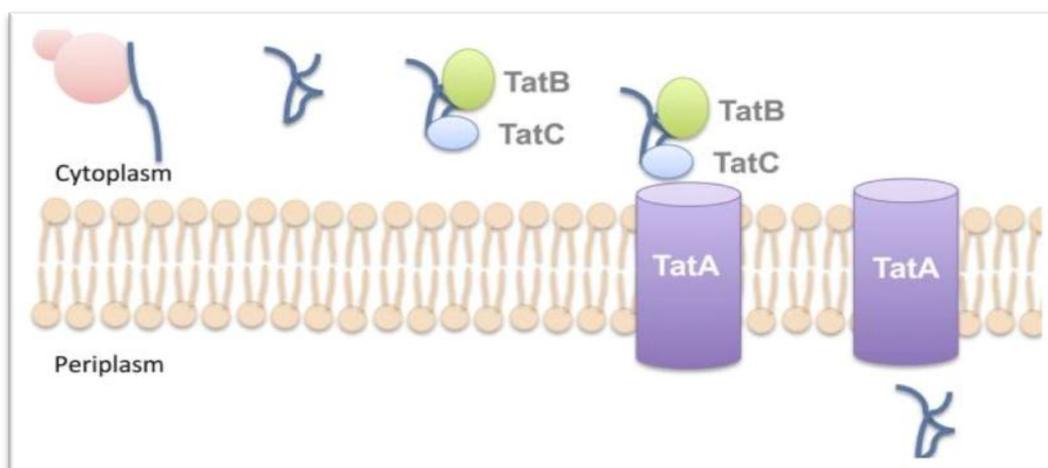


Figure 19 : La voie Tat (Green et Mecsas, 2016).

Chapitre 03 :

**Utilisations et applications
des gènes et des protéines**
housekeeping

Différentes variantes de gènes ménagers sont utilisées pour attribuer une empreinte génétique propre à chaque microorganisme, ce qui permet de différencier clairement les clades ou groupes microbiens. Il y a en effet plusieurs marqueurs génétiques (tels que l'ARNr 16S, *rpoB*, *rpoC*, *rpoA*, *rpoD*, ect) (Figure 20) qui facilitent une classification rapide des familles de gènes, ces marqueurs utilisent des séquences conservées pour établir des liens évolutifs entre les microorganismes et les classer en clades spécifiques (Das et al., 2014). L'emploi de ceux-ci favorise l'obtention des résultats rapides, exacts et fiables pour l'identification des souches très similaires, cela est essentiel en matière thérapeutique de distinguer les souches pathogènes appartenant à la même espèce, particulièrement pour le diagnostic épidémiologique et le traitement des infections (Kaya-Ongoto et Kayath, 2018).

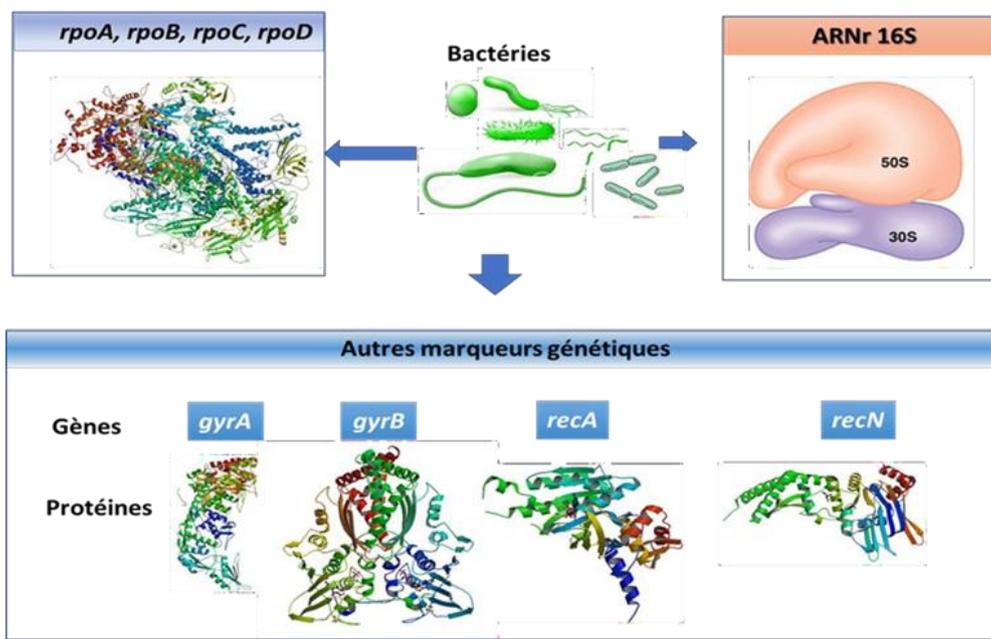


Figure 20 : Représentation des différents marqueurs génétiques ciblés pour l'identification moléculaire des bactéries (Kaya-Ongoto et Kayath, 2018).

1. Normalisation de l'expression génique :

1.1. qRT-PCR :

L'amplification par polymérase en temps réel quantitative (qRT-PCR), une technique largement reconnue qui assure la détection et la mesure simultanées de plusieurs gènes ou microorganismes cibles dans un même échantillon (Pan et al., 2024). Cette méthode fusionne

deux techniques indispensables :

- La qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*) : c'est une méthode fiable, fréquemment employée pour l'étude de l'expression des gènes ciblés grâce à sa grande sensibilité et reproductibilité.
- RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) : elle convertit et transcrit la molécule d'ARN total en ADN complémentaire (ADNc) (Meng et al., 2023).

La qRT-PCR est une technique rapide, sensible et fiable, et un outil puissant pour l'identification bactérienne, elle contribue à l'exploration de la fonction des microorganismes pathogènes identifiés. L'expression génique par qRT-PCR présente diverses erreurs expérimentales lors de ses différentes étapes notamment l'extraction d'ARNm, la transcription inverse et l'amplification par PCR. Ces erreurs peuvent avoir un impact sur l'exactitude des résultats. Il est alors crucial d'employer des gènes de référence qui s'expriment uniformément dans différentes conditions expérimentales comme références internes, afin d'atténuer ces erreurs et d'assurer une normalisation précise des données. Les gènes *housekeeping* font un candidat de premier ordre. Ainsi, dans les études bactériennes, on choisit souvent des gènes de ménages (HKG) tels que *gyrB*, *gyrA*, *rpoB*, *ARNr 16S*, etc., sur la base de recherches préexistantes. L'évaluation de la stabilité de ces gènes se fait en se servant d'outils bien connus comme le seuil de cycle (Ct), geNorm, NormFinder, BestKeeper et RefFinder. Les données provenant de ces gènes permettront de définir avec précision les niveaux d'expression géniques, ce qui facilitera les recherches ultérieures sur les bactéries (Pan et al., 2024).

1.2. Identification bactérienne et phylogénie :

Les progrès récents dans le séquençage de l'ADN à haut débit, en particulier d'une partie de l'ARN ribosomique (*ARNr 16S* et *18S*), sont essentiels pour la plupart des recherches sur l'écologie microbienne. Pour les bactéries, le gène *ARNr 16S* est souvent choisi car il contient des régions très stables (conservées) et neuf régions hypervariables (V1-V9) qui facilitent une identification précise des groupes microbiens (Liu et al., 2022). Sa taille courte (environ 1500 pb) et la préservation de ses sites d'amorces rendent son séquençage plus facile, particulièrement pour des études à grande échelle (Bharti et Grimm, 2021).

Cependant, le séquençage de l'amplicon de l'*ARNr 16S* présente également de nombreuses lacunes :

1. *L'ARNr 16S* évolue lentement et est très conservé, ce qui en fait un mauvais marqueur pour distinguer les souches étroitement apparentées (**Liu et al., 2022**).
2. La formation de chimères pendant la PCR est élevée parce que la variabilité de *l'ARNr 16S* est très faible (**Liu et al., 2022**).
3. Le nombre de copies de *l'ARNr 16S* chez différentes espèces est très variable, et les polymorphismes nucléotidiques uniques au niveau de la cellule peuvent entraîner une surestimation de la diversité (**Kaya-Ongoto et Kayath 2018**).
4. La similitude entre les espèces peut être très élevée, ce qui rend difficile la délimitation des espèces dans l'analyse des grappes, et différents niveaux de regroupement conduisant à des résultats différents. Par conséquent, de nouveaux marqueurs taxonomiques complémentaires pour l'analyse génétique et bio-informatique doivent être développés pour étudier la diversité microbienne plus en détail, en particulier au niveau des sous-espèces (**Janda et Abbott 2007**).

Les autres gènes *housekeeping* sont des candidats potentiels pour l'évaluation de la diversité microbienne, car il a été démontré qu'ils induisent une résolution phylogénétique plus élevée que le gène de *l'ARNr 16S*, comme le gène *rpoB*, le gène *gyrA* et le gène *gyrB*. En règle générale, il n'y a qu'une ou deux copies des gènes d'entretien par génome, et l'utilisation de gènes à faible nombre de copies par rapport à des gènes à nombre élevé de copies pourrait conduire à une analyse plus précise de la diversité en évitant la surestimation de la diversité due aux polymorphismes nucléotidiques dans différentes copies de gènes. En effet, plusieurs études ont testé le gène *rpoB* et le gène *gyrB* comme marqueurs moléculaires pour analyser la diversité des communautés bactériennes par séquençage d'amplicon. Les résultats ont montré que le séquençage de certains autres gènes *housekeeping* fournissait une description plus précise de la composition de la communauté bactérienne que le séquençage de *l'ARNr 16S* dans certaines conditions (**Liu et al., 2022**).

Le gène *gyrA* qui est un outil plus fiable pour identifier des espèces proches, comme *Bacillus amyloлитique*, *Bacillus faciens*, *Bacillus pumilus* et *Bacillus megaterium*. Le gène *gyrA* permet une classification plus détaillée, ce qui en fait un outil particulièrement performant pour l'identification des souches bactériennes. En plus d'améliorer l'identification des *Bacillus*, l'analyse de *gyrA* pourrait aider à mieux étudier les micro-organismes présents dans les sols agricoles et d'autres environnements. Cela permettrait de mieux comprendre leur

diversité et leur rôle dans la nature (Liu et al., 2022).

1.2.1. La méthode de MLST (*Multi-locus Sequence Typing*) :

Une méthode d'examen de la diversité génétique parmi différentes souches de la même espèce bactérienne est appelée typage moléculaire à multi-locus (MLST). Elle repose sur le séquençage d'un ensemble de gènes de base (gènes de ménage) (Abad-Fau et al., 2023). On peut mentionner parmi ces gènes : *rpoB*, *gyrA*, *gyrB*, *recA*. Étant donné leur fiabilité, ces gènes sont jugés en tant qu'outil de choix pour le typage moléculaire. Ces éléments, presque présents chez tous les microorganismes, offrent une identification précise et rapide des souches étroitement identiques (Kaya-Ongoto et Kayath, 2018). Ces séquences génétiques sont donc assez conservées entre les différentes souches. Cependant, elles comportent un nombre restreint mais adéquat de polymorphismes mono-nucléotidiques (SNP) pour permettre la distinction entre les souches, ces polymorphismes demeurent constants dans le temps. En pratique, le typage moléculaire MLST repose sur l'amplification et le séquençage de multiples séquences sélectionnées dans des gènes de ménage. Pour l'établissement des haplotypes, on recense les polymorphismes propres à chaque souche, l'agencement de ces haplotypes, qui illustrent des assemblages uniques de variations génétiques, aident à déterminer le génotype propre à chaque souche. Puis on compare les génotypes des diverses souches afin d'examiner leur diversité ou leurs relations (Charpentier, 2017). Le MLST permet de mettre en parallèle les séquences génétiques de ces gènes ménagers entre différentes souches, générant ainsi des profils alléliques appuyés sur des variantes spécifiques présentes dans chaque gène. On emploie ensuite ces profils alléliques pour déterminer les types de séquences (ST, séquence type), qui permettent d'identifier chaque souche. Le MLST a été couramment employé pour surveiller la progression épidémiologique des groupes bactériens, facilitant l'identification de complexes clonaux et leur traçage à travers le temps et l'espace, et peut également servir à inférer les relations évolutives entre elles et à examiner les mécanismes de l'adaptation et de l'évolution bactérienne (Abad-Fau et al., 2023).

1.3. La microbiologie clinique :

1.3.1. Le gène *rpoB* :

L'utilisation du gène *rpoB*, qui code pour la sous-unité β de l'ARN polymérase est particulièrement importante dans le domaine de la microbiologie clinique pour l'identification des mycobactéries à croissance rapide (RGM). Ce groupe de bactéries est difficile à identifier en raison de leur diversité génétique et des limites des bases de données existantes. Le

séquençage du gène *rpoB* permet une identification plus précise et rapide de ces bactéries, en particulier celles qui sont difficiles à différencier à l'aide des méthodes traditionnelles comme l'analyse du gène *ARNr 16S*. Le gène *rpoB* est donc un outil précieux pour l'identification des espèces de mycobactéries et peut également être utilisé pour distinguer des souches très proches génétiquement, ce qui est crucial pour la gestion clinique des infections causées par ces bactéries (**Adékambi et al., 2003**).

2. Utilisations et applications des protéines *housekeeping* :

2.1. Médecine et Thérapie :

2.1.1. Cibles indirectes pour les antimicrobiens :

Étant donné que les HKP sont essentielles à la survie bactérienne, des recherches visent à identifier des inhibiteurs spécifiques de ces protéines qui pourraient servir d'antimicrobiens. L'idée est de perturber les processus fondamentaux de la bactérie.

a) Lon :

Une protéase bien conservée impliquée dans la réponse SOS aux dommages à l'ADN, la défense contre le stress oxydatif, la réponse au choc thermique, la privation d'acides aminés et la régulation de l'intégration des phages. La suppression de Lon entraîne des conséquences phénotypiques telles qu'une altération de la récupération des dommages à l'ADN et une réduction de la persistance après un traitement antibiotique. Les mutants de Lon chez différentes bactéries présentent des anomalies dans les processus infectieux, augmentant l'importance de Lon dans la pathogenèse. Lon est une cible fascinante pour l'inhibition par de petites molécules en raison de ses fonctions régulatrices et de ses liens avec la pathogenèse, ce qui en fait une cible thérapeutique potentielle (**Babin et al., 2019**).

Le mécanisme exact de la contribution de Lon à la tolérance aux fluors quinolones a été discuté, des modèles récents indiquant une implication dans la régulation de l'inhibiteur de division cellulaire Sula pendant la réponse SOS (**Babin et al., 2019**).

Même si plusieurs inhibiteurs de Lon à petites molécules aient été identifiés, aucun n'a été testé sur des cellules bactériennes vivantes, rendant difficiles les études fonctionnelles. Le site actif de Lon contient une dyade sérine-lysine, ce qui le rend moins sensible aux inhibiteurs de protéase à sérine traditionnels, qui ciblent principalement le motif canonique sérine-histidine-acide aspartique. Les inhibiteurs de Lon actuels, notamment les composés

peptidiques et les inhibiteurs de protéase à large spectre, présentent une réactivité croisée avec le protéasome, ce qui limite leur utilité pour l'étude de la fonction de Lon au sein des cellules (Babin et al., 2019).

Des chercheurs ont développé un inhibiteur peptidique de l'acide boronique optimisé pour Lon, présentant une puissante activité contre Lon tout en réduisant les effets hors cible sur le protéasome humain. Il constitue une solution prometteuse pour étudier la protéolyse médiée par Lon dans la réponse au stress et la pathogenèse (Babin et al., 2019).

b) FtsZ et RecA :

La protéase intracellulaire bactérienne, la protéalysine, cible les protéines FtsZ et RecA, qui sont essentielles à la division cellulaire et à la réponse SOS chez les bactéries. Il a été montré que la protéalysine clive FtsZ, ce qui peut perturber sa fixation à la membrane bactérienne et inhiber la division cellulaire. De plus, elle clive RecA, ce qui interfère avec sa capacité à polymériser et à exercer son activité ATPase. Ces résultats suggèrent que la protéalysine pourrait jouer un rôle dans la régulation de ces processus bactériens fondamentaux (Tsaplina et al., 2022).

c) Les sortases A (SrtA) et C (SrtC) de la bactérie probiotique *Lactococcus lactis* :

La compréhension de la spécificité de substrat de SrtA et SrtC permet de les utiliser comme des outils précis pour attacher des protéines d'intérêt à d'autres molécules (peptides, protéines, surfaces, etc.) qui affecte l'interaction de la bactérie avec son environnement et les avantages potentiels pour la santé en tant que probiotique (Kumar et al., 2022). Ceci est crucial pour :

- **La bioconjugaison des protéines :** La capacité de SrtA et SrtC à reconnaître et à traiter les substrats à motif LPXTG permet la fixation ciblée de protéines à la surface bactérienne. Cette propriété peut être exploitée pour le développement de nouveaux systèmes d'administration de vaccins, où des antigènes ou des protéines thérapeutiques sont présents à la surface de bactéries probiotiques pour renforcer la réponse immunitaire. L'utilisation de sortases issues de bactéries non pathogènes comme *L. lactis* offre une alternative plus sûre pour les applications cliniques que les sortases issues d'organismes pathogènes (Kumar et al., 2022).
- **Fonctionnalité probiotique :** En ancrant des protéines de surface spécifiques et des pili, SrtA et SrtC facilitent une meilleure colonisation et interaction avec l'hôte,

améliorant potentiellement l'efficacité probiotique de *L. lactis*.

Cette meilleure présentation de surface des protéines est bénéfiques peut contribuer aux effets bénéfiques pour la santé de *L. lactis* dans les aliments fermentés et les formulations probiotiques (**Kumar et al., 2022**).

d) Les protéines MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) :

Membres de la famille des peptidyl-prolyl cis/trans isomérases (PPIases), jouent un rôle central dans la virulence de nombreux agents pathogènes, tels que *Legionella pneumophila*, *Burkholderia pseudomallei* et *Trypanosoma cruzi*. Elles facilitent l'invasion des cellules hôtes, la survie intracellulaire et la dissémination du pathogène, ce qui en fait des facteurs de virulence essentiels pour des pathogènes d'origine bactérienne et protozoaire. Grâce à leur domaine PPIase de type FKBP conservé, les MIP représentent des cibles thérapeutiques prometteuses pour le développement d'antimicrobiens innovants. Des inhibiteurs synthétiques, notamment les dérivés fluorés de l'acide pipécolique (NJS224, NJS227), ont démontré une capacité à inhiber spécifiquement l'activité PPIase des MIP, réduisant ainsi la virulence des agents infectieux sans provoquer d'immunosuppression. Ces protéines sont également utilisées comme modèles pour l'étude des dynamiques protéiques, grâce à l'utilisation combinée de techniques comme la RMN (^1H , ^{15}N , ^{19}F), la spectroscopie EPR et la diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS), permettant de mieux comprendre l'effet des inhibiteurs sur leur structure et leur flexibilité conformationnelle (**Pérez et al., 2025**). Enfin, en raison de leur conservation structurelle entre espèces pathogènes, les MIP sont considérées comme des cibles pour le développement d'inhibiteurs pan-pathogènes, ce qui représente une stratégie prometteuse face à l'augmentation des résistances antimicrobiennes (**Begley et al., 2014**).

2.2. Recherche et biotechnologie industrielle :

2.2.1. Les sortases A (SrtA) et C (SrtC) de la bactérie probiotique *Lactococcus lactis* :

- **Ingénierie des protéines :** La connaissance de la spécificité du substrat et des caractéristiques structurelles de SrtA et SrtC fournit des outils précieux pour l'ingénierie des protéines, permettant la conception de souches bactériennes personnalisées aux propriétés de surface adaptées (**Kumar et al., 2022**).
- **Études fonctionnelles :** Comprendre le fonctionnement de ces sortases chez les

bactéries non pathogènes élargit les connaissances sur la physiologie bactérienne et peut éclairer le développement de nouvelles applications biotechnologiques (**Kumar et al., 2022**).

2.2.2. Les ABCF *housekeeping* :

Les ABCF pourraient être utilisées pour améliorer la production de protéines industrielles contenant des motifs difficiles à traduire (**Takada et al., 2024**).

Certaines protéines industrielles contiennent des motifs riches en proline ou des séquences chargées, qui provoquent un blocage du ribosome. L'expression d'YfmR (pour les séquences riches en proline) et YkpA (pour les séquences riches en acides aminés chargés) pourrait permettre de résoudre ces blocages et d'augmenter la production de ces protéines (**Takada et al., 2024**).

En augmentant leur expression, il devient possible de débloquent la traduction et d'optimiser le rendement en enzymes, biopolymères et autres biomolécules d'intérêt industriel, tout en réduisant les coûts de production. De plus, ces protéines jouent un rôle clé dans la croissance bactérienne en conditions de stress, ce qui les rend particulièrement utiles pour la fermentation et l'agriculture. Elles offrent aussi un modèle intéressant pour comprendre la régulation de la traduction et pourraient être exploitées pour améliorer les systèmes d'expression des protéines recombinantes, notamment pour la production d'enzymes et de protéines thérapeutiques. Enfin, en biologie synthétique, elles pourraient être intégrées dans des circuits métaboliques artificiels pour optimiser la production de biomolécules en conditions difficiles, ouvrant ainsi de nouvelles opportunités en biotechnologie (**Takada et al., 2024**).

2.2.3. La protéase HtrA de surface :

L'inactivation de la protéase HtrA chez *Lactococcus lactis* représente une stratégie prometteuse pour diverses applications biotechnologiques. Cette inactivation empêche la dégradation des protéines exportées, ce qui permet d'augmenter leur stabilité et leur rendement, un atout majeur dans la production de protéines recombinantes. *L. lactis*, largement utilisé dans l'industrie agroalimentaire, notamment dans la fabrication de fromages et de yaourts, pourrait ainsi servir à optimiser la production d'enzymes, améliorant notamment les processus d'affinage. Par ailleurs, cette souche bactérienne est envisagée comme vecteur pour la production de vaccins oraux. Grâce à la stabilisation des protéines

exportées, *L. lactis* pourrait être utilisé pour produire des antigènes vaccinaux dans des produits fermentés, ouvrant la voie à des applications innovantes en santé humaine (**Poquet et al., 2001**).

Les protéines bactériennes de ménage sont essentielles aux fonctions cellulaires de base et sont largement utilisées en recherche et en biotechnologie ainsi que leurs gènes. Leurs applications vont du contrôle de référence dans les analyses moléculaires à la sélection de cibles ou d'outils dans des contextes cliniques, industriels et antimicrobiens. Leur polyvalence les rend précieuses dans de nombreux domaines scientifiques et appliqués.

Conclusion

Les gènes et les protéines *housekeeping* chez les bactéries constituent un ensemble fondamental d'éléments moléculaires nécessaires au maintien des fonctions cellulaires de base. Exprimés de manière constitutive, ils assurent des processus vitaux. Indispensables à la survie bactérienne, et reflètent ainsi l'axe minimal nécessaire pour la vie cellulaire.

Tout au long de ce travail, nous avons pu répondre aux principales questions posées en introduction :

- **Quelles sont les protéines véritablement constitutives chez les bactéries ?**

Il n'existe pas de liste universelle et définitive de protéines *housekeeping* valable pour toutes les espèces bactériennes. Cependant, certaines protéines impliquées dans des fonctions fondamentales telles que la transcription, la traduction, la réplication de l'ADN ainsi que des enzymes du métabolisme central sont généralement considérées comme constitutives.

- **Quelles sont leurs caractéristiques communes ?**

Ces protéines partagent des traits essentiels : un rôle vital, une forte conservation phylogénétique, une expression généralement stable et une implication dans des processus centraux à la vie cellulaire.

- **Peuvent-elles être utilisées comme outils en recherche et en industrie ?**

Leur expression constante en fait des **gènes de référence de choix pour les analyses d'expression génique** (comme en RT-qPCR). Leur séquence conservée permet aussi une **identification fine des espèces bactériennes**, et leur fiabilité ouvre la voie à des applications en **diagnostic**, en **biotechnologie**, et même en **biologie de synthèse**.

Pendant longtemps, elles ont été limitées à un rôle discret mais essentiel de "protecteurs cellulaires". Les protéines *housekeeping* révèlent aujourd'hui un potentiel bien plus vaste que leur simple stabilité d'expression. À la croisée de la biologie fondamentale, de la biotechnologie et du diagnostic, elles pourraient devenir des outils clés pour comprendre, manipuler et optimiser les fonctions bactériennes dans des contextes aussi variés que la santé, l'agriculture ou l'environnement.

Alors que la science redécouvre leur importance sous un nouvel angle, une question s'impose:

Et si ces protéines, que l'on croyait banales, devenaient les piliers des innovations microbiologiques de demain ?

**Références
bibliographiques**

A

Abad-Fau, A., Sevilla, E., Martín-Burriel, I., Moreno, B. et Bolea, R. (2023). *Update on Commonly Used Molecular Typing Methods for Clostridioides Difficile*. *Microorganisms* 11 (7) : 1752. (Consulté le 18 mars 2025).

DOI : <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071752>.

Adékambi, T., Colson, P., et Drancourt, M. (2003). *rpoB -Based Identification of Nonpigmented and Late-Pigmenting Rapidly Growing Mycobacteria*. *Journal of Clinical Microbiology* 41 (12): 5699-5708. (Consulté le 22 mars 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.41.12.5699-5708.2003>.

Aguilera, L., Ferreira E., Giménez, R., Fernández, F.J., Taulés, M., Aguilar, J., Vega, M. C., Badia, J., et Baldomà, L. (2012). *Secretion of the Housekeeping Protein Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase by the LEE-Encoded Type III Secretion System in Enteropathogenic Escherichia Coli*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 44 (6): 955–62. (Consulté le 25 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.03.002>

Alekseev, A., Pobegalov, G., Morozova, N., Vedyaykin, A., Cherevatenko, G., Yakimov A., Baitin D., et Khodorkovskii, M. (2022). *A New Insight into RecA Filament Regulation by RecX from the Analysis of Conformation-Specific Interactions*. *eLife; Cambridge* Vol. 11. (Consulté le 26 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.78409>.

B

Babin, B. M., Kasperkiewicz, P., Janiszewski, T., Yoo, E., Drag, M., & Bogyo, M. (2019). *Leveraging peptide substrate libraries to design inhibitors of bacterial Lon protease*. *bioRxiv*, 689877. (Consulté le 16 avril 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1101/689877>

Barik, S. (2018). *Dual-Family Peptidylprolyl Isomerases (Immunophilins) of Select Monocellular Organisms*. 8(4), 148. (Consulté le 05 avril 2025).

DOI: <https://doi.org/10.3390/BIOM8040148>

Basu, R. S., Warner, B. A., Molodtsov, V., Pupov, D., Esyunina, D., Fernández-Tornero, C., Kulbachinskiy, A., et Murakami, K. S. (2014). *Structural Basis of Transcription Initiation by Bacterial RNA Polymerase Holoenzyme*. *Journal of Biological Chemistry* 289 (35): 24549-59. (Consulté le 19 mai 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.584037>.

Battaje, R. R., Piyush, R., Pratap, V., et Panda, D. (2023). *Models versus Pathogens: How Conserved Is the FtsZ in Bacteria?* *Bioscience Reports* 43 (2), 1: BSR20221664. (Consulté le 24 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20221664>

Begley, D. W., Fox, D., Jenner, D., Juli, C., Pierce, P. G., Abendroth, J., Muruthi, M., et al. (2014). *A Structural Biology Approach Enables the Development of Antimicrobials Targeting Bacterial Immunophilins*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 58 (3): 1458-67. (Consulté le 24 avril 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01875-13>.

Bellil, I. (2020). *Structure et fonction des protéines* [Cours]. Université Frères Mentouri Constantine 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de Biologie Appliquée, p 2-31. (Consulté le 24 février).

URL :[https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/bapp/2023/structure%20et%20Fonction%20des%20prot%C3%A9ines%20\(1\).pdf](https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/bapp/2023/structure%20et%20Fonction%20des%20prot%C3%A9ines%20(1).pdf)

Besbes, A. (2017). *Structure et fonction des acides aminés* [Cours]. Université d'Oran, Faculté de Médecine, Département de Médecine. P. 1. (Consulté le 25 février 2025).

URL: https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2180.pdf

Bharti, R., et Grimm, D. G. (2021). *Current Challenges and Best-Practice Protocols for Microbiome Analysis*. *Briefings in Bioinformatics* 22 (1): 178-93. (Consulté le 06 avril 2025).

DOI : <https://doi.org/10.1093/bib/bbz155>

Boukhelkhal. (2022). *Structure des protéines* [cours]. Université Constantine 3, Faculté de médecine, p 1-7. (Consulté 24 février 2025).

URL :<https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2022/10/Structure-desprot%C3%A9ines.pdf>.

Bouldjadj, R. (2019). Cours de Biologie moléculaire : Chapitre 2 : *La réplication d'ADN génomique*, Univesité constantine 1 Frères Mentouri. P 40-44. (Consulté le 23 février 2025).

URL :[https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2019/L3%20TOXICOLOGIE_BIOLOGIE%20MOLECULAIRE%20CHAPITRE%202%20\(2019-2020\)%20La%20R%C3%A9plication%20de%20l'ADN%20g%C3%A9nomique.pdf](https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2019/L3%20TOXICOLOGIE_BIOLOGIE%20MOLECULAIRE%20CHAPITRE%202%20(2019-2020)%20La%20R%C3%A9plication%20de%20l'ADN%20g%C3%A9nomique.pdf).

C

Charpentier, E. (2017). *Apport du séquençage nouvelle génération au typage MLST de *Pneumocystis jirovecii* dans le cadre d'une épidémie chez des patients transplantés d'organe solide*. Thèse Doctorat Recherche : Biologie Médical, Pharmacie De Grenoble : Joseph Fourier. P.38. (Consulté le 15 mars 2025).

URL:[https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01564760v1/file/2016GREAA7037_charpentier_elena\(1\)\(D\)_version_diffusion.pdf](https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01564760v1/file/2016GREAA7037_charpentier_elena(1)(D)_version_diffusion.pdf)

Clancy, S., et Brown, B. (2008). *Translation: DNA to mRNA to Protein | Learn Science at Scitable*. *Nature Education* 1(1) :101. (Consulté le 07 mai 2025).

URL :<https://www.nature.com/scitable/topicpage/translation-dna-to-mrna-to-protein-393/>.

Commission Générale de Terminologie et de Néologie. (2011). *Vocabulaire de la biologie : Liste de termes, expressions et définitions adoptés (NOR: CTNX1121896K)*. Journal Officiel de la République Française, (Texte 33 sur 50). (Consulté le 17 avril 2025).

URL : https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/fEBEhpPmJmMRas9WnhRqKGp3M35OxUwvbImODEBXLcw=/JOE_TEXTE

D

Da Silva, A. A., Galego, L., et Arraiano, C. M. (2023). *New Perspectives on Bola: A Still Mysterious Protein Connecting Morphogenesis, Biofilm Production, Virulence, Iron Metabolism, and Stress Survival*. *Microorganisms* 11 (3): 632. (Consulté le 07 avril 2025).

DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030632> .

Das, S., Dash, H. R., Mangwani, N., Chakraborty, J., et Kumari, S. (2014). *Understanding Molecular Identification and Polyphasic Taxonomic Approaches for Genetic Relatedness and Phylogenetic Relationships of Microorganisms*. *Journal of Microbiological Methods* 103 (août):80-100. (Consulté le 10 avril 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2014.05.013>.

Delvillani, F., Papiani, G., Dehò, G., et Briani, F. (2011). *S1 Ribosomal Protein and the Interplay between Translation and mRNA Decay*. *Nucleic Acids Research* 39 (17): 7702-15. (Consulté le 08 mai 2025).

DOI : <https://doi.org/10.1093/nar/gkr417>.

E

Eisenberg, E., et Levanon, E.Y. (2013). *Human Housekeeping Genes, Revisited*. *Trends in Genetics* 29 (10): 569-74. (Consulté le 22 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.05.010>.

F

Feraga, E. (2022). *Les protéines* [cours]. Université Constantine 3, Faculté de Médecine, p 2-3. (Consulté le 25 février 2025).

URL : <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2022/12/les-proteines-S%C3%A9ance-1.pdf>

G

Giménez, R., Aguilera, L., Ferreira E., Aguilar, J., Baldomà, L., et Badia, J. (2014). *Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase as a moonlighting protein in bacteria*, *Research Signpost* 37/661 (2) 1-6. (Consulté le 24 février 2025).

URL: https://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/64368/1/T_1422619063Munoz-Torrero%2011.pdf

Green, E. R., et Mecsas, J. (2016). *Bacterial Secretion Systems: An Overview*. Edited by Indira T. Kudva. *Microbiology Spectrum* 4 (1): 4.1.13. (Consulté le 25 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0012-2015>.

H

Hacker, J., et Fischer, G. (1993). *Immunophilins: structure-function relationship and possible role in microbial pathogenicity.* *Molecular Microbiology*, 10(3), 445–456. (Consulté le 04 avril 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2958.1993.TB00917.X>

Hsieh, M-L., et Borger, J. (2023). *Biochemistry, RNA Polymerase.* In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. (Consulté le 19 mai 2025).

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545212/>.

Hurst-Hess, K., Biswas, R., Yong, Y., Rudra, P, Lasek-Nesselquist, E., et Ghosh, P. (2019). *Mycobacterial SigA and SigB Cotranscribe Essential Housekeeping Genes during Exponential Growth.* Edited by Christina L. Stallings. *mBio* 10 (3): e00273-19. (Consulté le 26 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00273-19>.

J

Janda, J. M., et Abbott, S.L. (2007). *16S rRNA Gene Sequencing for Bacterial Identification in the Diagnostic Laboratory: Pluses, Perils, and Pitfalls.* *Journal of Clinical Microbiology* 45 (9): 2761- 64. (Consulté le 08 avril 2025).

DOI : <https://doi.org/10.1128/JCM.01228-07>.

Joshi, C. J., Ke, W., Drangowska-Way, A., O'Rourke, E. J., et Lewis, N. E. (2022). *What Are Housekeeping Genes?* Édité par Christoph Kaleta. *PLOS Computational Biology* 18 (7): e1010295. (Consulté le 26 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010295>.

K

Kaguni, J. M. (2011). *Replication Initiation at the Escherichia Coli Chromosomal Origin.* *Current Opinion in Chemical Biology* 15 (5): 606-13. (Consulté le 19 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2011.07.016>

Kalidas, A. (2023). *What is Peptide Therapy & How Does it Help? The Center for Natural and Integrative Medicine* (blog). (Consulté le 20 mai 2025).

URL: <https://drkalidas.com/blog/what-is-peptide-therapy-how-does-it-help/>.

Kanai, S., Shimada, T., Narita, T., et Okabayashi, K. (2019).

Phosphofructokinase-1 Subunit Composition and Activity in the Skeletal Muscle, Liver, and Brain of Dogs ». *The Journal of Veterinary Medical Science* 81 (5): 712-16. P 712. (Consulté le 21 février 2025).

DOI : <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0049>.

Katebi, A. R, et Jernigan, R. L. (2013). *The critical role of the loops of triosephosphate isomerase for its oligomerization, dynamics, and functionality.* *Protein Science: A Publication*

of the Protein Society 23 (2): 213- 28. P 213. (Consulté le 20 février 2025).
DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.2407>.

Kaya-Ongoto, M. D., et Kayath, A. C. (2018). *Identification rapide des bactéries du genre Bacillus en utilisant une nouvelle génération des gènes de ménage codant pour les enzymes fibrinolytiques.* (Consulté le 06 avril 2025).
DOI : <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.18527.71843>.

Kirthika, P., Lloren, K. K. S., Jawalagatti, V., et Fujisawa, J. K. (2023a). *Regulation of Adenine Nucleotide Metabolism by Adenylate Kinase Isozymes: Physiological Roles and Diseases* MDPI 24(6) 1-16. (Consulté le 23 février 2025).
URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5561>

Kirthika, P., Khristine Lloren, K. K. S., Jawalagatti, V., et Lee, J. H. (2023b). *Structure, Substrate Specificity and Role of Lon Protease in Bacterial Pathogenesis and Survival.* International Journal of Molecular Sciences 24 (4): 3422. (Consulté le 06 avril 2025).
DOI : <https://doi.org/10.3390/ijms24043422>

Kumar, V., Murmu, S., et Krishnan, V. (2022). *Deciphering the substrate specificity of housekeeping sortase A and pilus-specific sortase C of probiotic bacterium Lactococcus lactis.* Biochimie. (Consulté le 18 mai 2025).
DOI : <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.05.017>.

L

Lauber, M. A., Rappsilber, J., et Reilly, J. P. (2012). *Dynamics of Ribosomal Protein S1 on a Bacterial Ribosome with Cross-Linking and Mass Spectrometry.* Molecular & Cellular Proteomics 11 (12): 1965-76. (Consulté le 08 mai 2025).
DOI : <https://doi.org/10.1074/mcp.M112.019562>.

Laursen, B. S., Sørensen, H. P., Mortensen, K. K., et Sperling-Petersen, H. U. (2005). *Initiation of Protein Synthesis in Bacteria.* Microbiology and Molecular Biology Reviews 69 (1): 101-23. (Consulté le 10 mai 2025).
DOI: <https://doi.org/10.1128/mmbr.69.1.101-123.2005>.

Leclercq, S. (2018). *Etude de protéines du divisome chez E. coli : caractérisation du sous-complexe FtsW-PBP3-PBP1b et du domaine AMIN de l'amidase AmiC.* Thèse de doctorat : Biochimie, biologie moléculaire et cellulaire, bio-informatique et modélisation. Liège : Université de Liège, 202p. (Consulté le 17 mars 2025).
URL: <https://hdl.handle.net/2268/230508>

Li, Z., Zhang, Y., Li, W., Irwin, A. J., et Finkel, Z. V. (2022). *Conservation and Architecture of Housekeeping Genes in the Model Marine Diatom Thalassiosira Pseudonana.* New Phytologist 234 (4): 1363-76. (Consulté le 26 février 2025).
DOI: <https://doi.org/10.1111/nph.18039>.

Liu, Y., Štefanič, P., Miao, Y., Xue, Y., Xun, W., Zhang, N., Shen, Q., Zhang, R., Xu, Z., et Mandic-Mulec, I. (2022). *Housekeeping Gene gyrA, a Potential Molecular Marker for Bacillus Ecology Study.* *AMB Express* 12 (1) : 133. (Consulté le 27 février 2025).
DOI : <https://doi.org/10.1186/s13568-022-01477-9>.

M

Macé, K., Giudice, E., et Gillet, R. (2015). *La synthèse des protéines par le ribosome - Un chemin semé d'embûches.* *Médecine /sciences* 31 (3): 282-90. (Consulté le 25 février 2025).
DOI : <https://doi.org/10.1051/medsci/20153103014>.

Meng, L., Cao, X., Li, C., Li, J., Xie, H., Shi, J., Han, M., Han S., et Liu, C. (2023). *Housekeeping Gene Stability in Pesudomonas Aeruginosa PAOI under the Pressure of Commonly Used Antibiotics in Molecular Microbiology Assays.* *Frontiers in Microbiology* 14 (mars):1140515. (Consulté le 14 mars 2025).
DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1140515>.

Miura, C., Komatsu, K., Maejima, K., Nijo, T., Kitazawa, Y., Tomomitsu, T., Yusa, A., Himeno, M., Oshima, K., et Namba, S. (2015). *Functional Characterization of the Principal Sigma Factor RpoD of Phytoplasmas via an in Vitro Transcription Assay.* *Scientific Reports* 5 (1): 11893. P 1-12. (Consulté le 26 février 2025).
DOI: <https://doi.org/10.1038/srep11893>

Mustafi, M., et Weisshaar, J. C. (2018). *Simultaneous Binding of Multiple EF-Tu Copies to Translating Ribosomes in Live Escherichia Coli.* *mBio* 9 (1): e02143-17. (Consulté le 22 février 2025).
DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.02143-17>.

O

Ollis, D. L., Brick, P., Hamlin, R., Xuong, N. G., & Steitz, T. A. (1985). *Structure of large fragment of Escherichia coli DNA polymerase I complexed with dTMP.* *Nature*, 313(6005), 762–766. [Récupéré de RCSB Protein Data Bank, PDB ID : 1DPI. (Consulté le 18 mai 2025).
DOI : <https://doi.org/10.2210/pdb1DPI/pdb>

P

Pan, Y., Zhao, Y., Zeng, H.-R., Wu, J.-Q., Song, Y.-Y., Rao, Y.-H., Li, G.-Q et Jin, L. (2024). *Reference Genes for Expression Analyses by qRT-PCR in Enterobacter Cancerogenus.* *Microorganisms* 12 (5) : 1024. (Consulté le 14 mars 2025).
DOI : <https://doi.org/10.3390/microorganisms12051024>.

Papillon, J., Ménétret, J.-F., Batische, C., Hélye, R., Schultz, P., Potier, N., et Lamour, V. (2014). *L'architecture moléculaire complète de l'ADN gyrase révélée par cryo-microscopie électronique - Nouvelles informations sur le mécanisme de surenroulement négatif de l'ADN gyrase.* *Médecine /sciences* 30 (12): 1081-84. (Consulté le 22 février 2025).
DOI : <https://doi.org/10.1051/medsci/20143012009>.

Patel, S. S., Pandey, M., et Nandakumar, D. (2011). *Dynamic Coupling between the Motors of DNA Replication: Hexameric Helicase, DNA Polymerase, and Primase.* *Current Opinion in Chemical Biology* 15 (5): 595-605. (Consulté le 25 février 2025).

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1367593111001335>

Peek, J., Shi, T., et Christendat, D. (2014). *Identification of Novel Polyphenolic Inhibitors of Shikimate Dehydrogenase (AroE).* *Journal of Biomolecular Screening* 19 (7): 1090-98. P 1-9. (Consulté le 23 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1177/1087057114527127>

Pelletier, A. (2022). *Caractérisation d'une nouvelle Tyrosine protéine-kinase et étude de son rôle cellulaire chez la bactérie.* Thèse de doctorat : Biologie cellulaire. Ecole Doctorale Inter Disciplinaire Sciences-Santé : Université de Lyon France ,260p. (Consulté le 18 mars 2025).

URL: <https://theses.hal.science/tel-03879644v1/file/TH2021PELLETIERANAIS>.

Pérez Carrillo, V. H., Whittaker, J. J., Wiedemann, C., Harder, J.-M., Lohr, T., Jamithireddy, A. K., Dajka, M., et al. (2025). *Structure and Dynamics of Macrophage Infectivity Potentiator Proteins from Pathogenic Bacteria and Protozoans Bound to Fluorinated Pipecolic Acid Inhibitors.* *Journal of Medicinal Chemistry* 68 (5): 5926-41. (Consulté le 17 avril 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c00134>.

Poquet, I., Bolotin, A., et Gruss, A. (2001). *Optimisation de la production de protéines hétérologues exportées chez Lactococcus lactis par inactivation de HtrA, son unique protéase de ménage de surface.* *Le Lait* 81 (1-2): 37-47. (Consulté le 26 mars 2025).

DOI : <https://doi.org/10.1051/lait:2001111>.

Prabudiansyah, I., Kusters, I., et Driessen, A. J. M. (2015). *In Vitro Interaction of the Housekeeping SecA1 with the Accessory SecA2 Protein of Mycobacterium tuberculosis.* *PLOS ONE*, 10(6). (Consulté le 13 avril 2025).

DOI : <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0128788>

Q

Queraltó, C., Álvarez, R., Ortega, C., Díaz-Yáñez, F., Paredes-Sabja, D., et Gil, F. (2023). *Role and Regulation of Clp Proteases: A Target against Gram-Positive Bacteria.* *Bacteria* 2 (1): 21-36. (Consulté le 12 avril 2025).

DOI: <https://doi.org/10.3390/bacteria2010002>

R

Rehman, I., Kerndt, C. C., et Botelho, S. (2024). *Biochemistry, Tertiary Protein Structure.* In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. (Consulté le 19 février 2025).

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470269/>.

Rouhou, X. (2006). *Évaluation des classifications phylogénétiques des Bacillaceae basées*

sur les gènes de l'opéron *rrn* et de gènes de ménage (Mémoire de maîtrise, Université du Québec à Montréal). Université du Québec à Montréal. (Consulté le 20 février 2025).

URL: <https://archipel.uqam.ca/9566/>

S

Saier, M. H. Jr. (2019). *Understanding the Genetic Code. Journal of Bacteriology* 201 (15): 10.1128/jb.00091-19. (Consulté le 26 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.00091-19>.

Sanvictores, T., et Farci, F. (2022). *Biochemistry, Primary Protein Structure.* In *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. (Consulté le 18 février 2025).

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564343/>.

Shi, L., et Kay, L. E. (2014). *Tracing an allosteric pathway regulating the activity of the HslV protease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* vol 111 1-6. (Consulté le 25 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1318476111>

Stollar, E. J., et Smith, D. P. (2020). *Uncovering protein structure. Essays in Biochemistry* 64 (4): 649-80. (Consulté le 18 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1042/EBC20190042>.

Sun, Z. (2013). *Foundations for the Study of Structure and Function of Proteins.* In *Basics of Bioinformatics: Lecture Notes of the Graduate Summer School on Bioinformatics of China*, édité par Rui Jiang, Xuegong Zhang, et Michael Q. Zhang, 303-36. Berlin, Heidelberg: Springer. (Consulté le 19 février 2025).

DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-38951-1_10.

Susmitha, A., Bajaj, H., et Nampoothiri, K. M. (2021). *The Divergent Roles of Sortase in the Biology of Gram-Positive Bacteria.* *The Cell Surface* 7 (December):100055. (Consulté le 10 avril 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcs.2021.100055>.

Szatmári, D., et Lőrinczy, D. (2024). *Ca²⁺-dependent thermal sensitivity of bacterial MreB assemblies,* *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. Springer Nature Link,* 2025. Vol :150:1289–1294, p 1289-1290. (Consulté le 24 février 2025).

URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-024-13251-z>

T

Takada, H., Sugimoto, R., et Oshima, T. (2024). *Prokaryotic ATP-Binding Cassette Type F Proteins in Overcoming Ribosomal Stalling: Mechanisms, Evolution, and Perspective for Applications in Bio-Manufacturing.* *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry,* décembre, zbae201. (Consulté le 22 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1093/bbb/zbae201>.

Tsaplina, O., Khaitlina, S., Chukhontseva, K., Karaseva, M., Demidyuk, I., Bakhlanova, I., Baitin, D., Artamonova, T., Vedyaykin, A., Khodorkovskii, M., & Vishnyakov, I. (2022). *Protealysin Targets the Bacterial Housekeeping Proteins FtsZ and RecA. International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10787. (Consulté le 06 mai 2025).

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231810787>.

V

Van Teeffelen, S., de Boer, P. A. J., et Dobihal, G. (2011). *Rotate into shape: MreB and bacterial morphogenesis. The EMBO Journal*, 30(24), 4872–4874. (Consulté le 24 février 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.430>.

Vandecasteele, S. J., Peetermans, W. E., Merckx, R., et Van Eldere, J. (2001). Quantification of expression of *Staphylococcus epidermidis* housekeeping genes with Taqman quantitative PCR during in vitro growth and under different conditions. *Journal of Bacteriology*, 183(24), 7094–7101. (Consulté le 04 mai 2025).

DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.183.24.7094-7101.2001>

Y

Yi, L., Liu, B., Nixon, P. J., Yu, J., et Chen, F. (2022). *Recent Advances in Understanding the Structural and Functional Evolution of FtsH Proteases. Frontiers in Plant Science*. vol 13 .1-16. (Consulté le 09 avril 2025).

DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.837528>

Z

Ziani, M. (2020). *Biologie moléculaire et génie génétique* [cours]. Université Hassiba Benbouali de Chlef, Faculté des sciences de la nature et de la vie, p 1-10. (Consulté le 25 février 2025).

URL: <https://www.univ-chlef.dz/fsnv/wp-content/uploads/Ziani-Module-Biologie-moléculaire-et-génie-génétique-L3-Micobiologie.pdf>

Annexe

Tableau : quelques protéines *housekeeping* et leur fonction chez les bactéries.

Protéines	FONCTION	Références
L'ADN Polymérase	La réplication et la réparation d'ADN	(Patel et al., 2011)
ADN réplcatif hélicase DnaB	Réplication	(Kaguni, 2011)
Topoisomérases GyrA, GyrB	Réplication	(Bouldjadj, 2019)
ADN ligase	Réplication	(Bouldjadj, 2019)
ARN polymérase :	Transcription	(Hsieh et Borger, 2023)
Facteur σ	Transcription	(Hurst-Hess et al., 2019)
RPS1	Traduction	(Delvillani et al., 2011)
Les protéines housekeeping ABCF YfmR, YkpA, EttA, YdiF YfmM	Traduction	(Takada et al., 2024)
Rec A	Réparation de l'ADN, recombinaison homologue, réponse SOS	(Aleksandr et al., 2022)

Glutathion déshydrogénase GAPDH	Métabolisme énergétique	(Aguilera et al., 2012)
La Triose-phosphate isomérase (TPI ou TIM)	Métabolisme énergétique	(Katebi et Jernigan, 2013)
Phosphofructokinase-1 (PFK-1)	Métabolisme énergétique	(Kanai et al., 2019)
Adénylate kinase (AK)	Métabolisme énergétique	(Fujisawa, 2023)
La shikimate 5-déshydrogénase (AroE)	Métabolisme énergétique	(Peek et al., 2014)
FtsZ	Division cellulaire	(Leclercq, 2018; Pelletier, 2022)
MreB	Morphogénèse	(Szatmári et Lőrinczy, 2024)
BolA	Morphogénèse La réponse au stress Formation de biofilm Virulence Métabolisme	(Da Silva et al., 2023)
Housekeeping Sortases	Morphogénèse	(Susmitha et al., 2021)

Lon	La protéolyse intracellulaire	(Kirthika et al., 2023)
FtshH	La protéolyse intracellulaire	(Yi et al., 2022)
Clp	La protéolyse intracellulaire	(Queraltó et al., 2023)
HsIU-HsIV	La protéolyse intracellulaire	(Shi et Kay, 2014)
Isomérases peptidyl-prolyl cis-trans PPIase	La protéolyse intracellulaire	(Hacker et Fischer, 1993)
SecA, SecYEG, SecB, SecA2	La sécrétion de protéines	(Prabudiansyah et al., 2015)
rpoB	Transcription	(Adékambi et al., 2003).
HtrA	Protéase	(Poquet et al., 2001)
AlgD	Formation de biofilms et la virulence	(Meng et al., 2023)
Anr	Métabolisme anaérobie	(Meng et al., 2023)
NadB	Métabolisme énergétique	(Meng et al., 2023)
OprL	La stabilité de la membrane	(Meng et al., 2023)

FabD	La biosynthèse des acides gras	(Meng et al., 2023)
ProC	La réponse au stress osmotique	(Meng et al., 2023)
AmpC	Résistance aux antibiotiques	(Meng et al., 2023)
RpsL	La traduction	(Meng et al., 2023)
Hsp-60	Protéines de choc thermique Chaperon moléculaire	(Vandecasteele et al., 2001)
Gmk	Métabolisme des nucléotides	(Vandecasteele et al., 2001)

Année universitaire : 2024-2025

**Présenté par : KAMOUCHE Louiza
CHERGUI Marwa
BOUNAB Sara**

Titre : *Les gènes et les protéines housekeeping chez les bactéries*

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Moléculaire des microorganismes

Les gènes et protéines *housekeeping* chez les bactéries sont essentiels au maintien des fonctions cellulaires fondamentales. Exprimés de manière constitutive, ces gènes codent pour des protéines impliquées dans des processus vitaux. Leur expression stable et leur conservation à travers les espèces bactériennes en font des marqueurs moléculaires fiables pour l'identification taxonomique et les études phylogénétiques. Ce mémoire explore la nature, les fonctions et les caractéristiques de ces gènes et protéines, tout en mettant en évidence leur rôle central dans la survie, la stabilité cellulaire et l'adaptation des bactéries. L'étude souligne également l'importance de ces éléments dans les applications en microbiologie moléculaire, diagnostic médicale et la thérapie, la recherche et la biotechnologie.

Mots-clefs : Protéines *housekeeping*, Gènes *housekeeping*, Bactéries, Utilisations des protéines *housekeeping*, Applications des protéines *housekeeping*.

Président du jury : Pr. ALATOU Radia (Pr - Université Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Dr. ARABET Dallel (MCA - Université Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s) : Dr. GACI Meriem (MCB - Université Constantine 1 Frères Mentouri).