

Induction Rationnelle de Produits Naturels Fongiques

Thèse en Bio-informatique à Nantes

Contexte Universitaire

Dans le cadre d'un projet ANR financé FREE-NPs « Fungal Rational Induction of Natural Products » (<https://unnews.univ-nantes.fr/...>) obtenu par l'équipe ChiChaMVa (CHImiodiversité des CHAmpignons Marins et VALorisations) du laboratoire Mer, Molécules, Santé (MMS – EA2160 - <https://mms.univ-nantes.fr/equipe-4-chichamva/>), nous recherchons pour cette thèse **déjà assurée d'être financée** un M2 en bio-informatique. Ce projet du laboratoire MMS est en collaboration avec un l'équipe ComBi du LS2N (UMR CNRS 6004 – Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes) et l'équipe Dyliss de l'IRISA de rennes (Institut de Recherche en Informatique et Recherches Aléatoires).

Contexte thématique

Actuellement, la recherche de produits naturels est encore largement basée sur l'évaluation aléatoire d'extraits de microorganismes. Cette stratégie, longue et coûteuse, est en partie responsable du déclin/mutation de ce type de projets dans l'industrie pharmaceutique [1]. Ceci est tout particulièrement vrai avec des sources comme les microorganismes pour lesquels il s'avère nécessaire, pour étendre au maximum la chimio-diversité, de prendre en compte l'impact de la variabilité de leurs conditions de cultures [2-4]. Ce projet a pour objectif de développer des approches nouvelles et rationnelles afin d'induire, de façon sélective, la production de composés nouveaux chez les champignons.

Cette thèse se propose d'utiliser des approches bio-informatiques combinées avec de la métabolomique [5, 6] et de la génomique [7-10] afin de rationaliser des stratégies d'induction de produits naturels. Ainsi, elle aura pour but d'évaluer l'utilisation de l'analyse de réseaux métaboliques de microorganismes créer à l'échelle du génome [11, 12] afin de sélectionner de façon objective les conditions de cultures appropriées à la production d'une chimio-diversité plus étendue.

Afin de pouvoir atteindre cet objectif, le point clef réside dans l'utilisation de réseaux métaboliques précis capable de prédire efficacement la production de composés en fonction des conditions de culture. La complétion de ces réseaux métaboliques sera effectuée à partir de données provenant de deux approches OMICS différentes. L'étude génomique de souches fongiques permettra de mettre en évidence la potentialité de leur métabolome (métabolites secondaire en particulier) [6, 13] exprimé et caché à partir de leurs gènes [7-10]. En conditions réelles de culture, le métabolome réellement exprimé sera évalué par une étude métabolomique afin d'explorer la production de composés par ces souches lors d'une étude OSMAC (l'approche OSMAC correspond au fait de cultiver un microorganisme dans un grand nombre de milieux différent afin de produire une grande chimio-diversité) [14-16]. L'ensemble de ces informations permettront d'asseoir la validité des réseaux métaboliques utilisés lors de ce projet. Enfin, l'analyse de ces réseaux aboutira à la sélection de nouvelles conditions de cultures

capables d'étendre la diversité de structures produites par des souches fongiques étudiées au sein de MMS.

Ainsi cette thèse aura pour but de rationaliser l'approche OSMAC afin de mettre en place des conditions de cultures optimisées ayant pour conséquence la réduction du temps et donc des coûts de ces études ; une des étapes clés vers le renouveau des programmes de recherche de produits naturels bioactifs aux sein des industries pharmaceutiques, ainsi que dans les institutions publiques.

Profil recherché

Nous recherchons un étudiant en Master2 BioInformatique motivé par travailler à l'interface Chimie/biologie ayant des compétences biologie des systèmes et analyses de réseau.

Des connaissances en métabolomique et reconstruction de réseau métabolique serait un plus.

La thèse sera effectuée au sein du laboratoire MMS à Nantes avec des déplacements possibles à Rennes en début de thèse en particulier.

La thèse débutera en septembre/octobre 2019 avec un financement déjà prévu pour 3 ans.

Bibliographie

1. David, B., J.-L. Wolfender, and D.A. Dias, *The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends*. *Phytochemistry Reviews*, 2014. **14**(2): p. 299-315.
2. Bode, H.B., et al., *Big effects from small changes: possible ways to explore nature's chemical diversity*. *ChemBioChem*, 2002. **3**(7): p. 619-627.
3. Bertrand, S., et al., *Metabolite induction via microorganism co-culture: a potential way to enhance chemical diversity for drug discovery*. *Biotechnology Advances*, 2014. **32**(6): p. 1180-1204.
4. Romano, S., et al., *Extending the "One Strain Many Compounds" (OSMAC) Principle to Marine Microorganisms*. *Marine Drugs*, 2018. **16**(7).
5. Wolfender, J.-L., et al., *Current approaches and challenges for the metabolite profiling of complex natural extracts*. *Journal of Chromatography A*, 2015. **1382**: p. 136-164.
6. Wolfender, J.-L., et al., *Accelerating metabolite identification in natural product research: toward an ideal combination of LC-HRMS/MS and NMR profiling, in silico databases and chemometrics*. *Analytical Chemistry*, 2019. **91**(1): p. 704-742.
7. Blin, K., et al., *antiSMASH 4.0—improvements in chemistry prediction and gene cluster boundary identification*. *Nucleic Acids Research*, 2017. **45**(Web Server issue): p. W36-W41.
8. Cairns, T. and V. Meyer, *In silico prediction and characterization of secondary metabolite biosynthetic gene clusters in the wheat pathogen *Zymoseptoria tritici**. *BMC Genomics*, 2017. **18**(1): p. 631.
9. Kim, H.U., et al., *Recent development of computational resources for new antibiotics discovery*. *Current Opinion in Microbiology*, 2017. **39**: p. 113-120.
10. Eustáquio, A.S. and N. Ziemert, *Identification of Natural Product Biosynthetic Gene Clusters from Bacterial Genomic Data*. 2018.
11. Dittami, S.M., et al., *Genome and metabolic network of "Candidatus *Phaeoamarinobacter ectocarpi*" Ec32, a new candidate genus of Alphaproteobacteria frequently associated with brown algae*. *Frontiers in Genetics*, 2014. **5**: p. 241.
12. Prigent, S., et al., *The genome-scale metabolic network of *Ectocarpus siliculosus* (EctoGEM): a resource to study brown algal physiology and beyond*. *The Plant Journal*, 2014. **80**(2): p. 367-381.

13. Roullier, C., et al., *Time dependency of biosynthetic pathways and chemodiversity: an LC-MS metabolomic study of marine-sourced Penicillium* Marine Drugs, 2016. **14**(5): p. 103.
14. Daletos, G., et al., *Microbial Coculture and OSMAC Approach as Strategies to Induce Cryptic Fungal Biogenetic Gene Clusters*. 2017. p. 233-284.
15. Liu, M., et al., *A systems approach using OSMAC, Log P and NMR fingerprinting: An approach to novelty*. Synthetic and Systems Biotechnology, 2017. **2**(4): p. 276-286.
16. da Silva Lima, G., et al., *Metabolic response of Aspergillus sydowii to OSMAC modulation produces acetylcholinesterase inhibitors*. Phytochemistry Letters, 2018. **24**: p. 39-45.