

Position doctorale : Biochimie – Produits naturels

Production de dérivés *tert*-butyl-phénoliques par des bactéries lichéniques

Candidature : Position doctorale à partir d'Octobre 2018

Financement : Bourse ministérielle

Localisation : Equipe COrint UMR CNRS 6226 ICR, Rennes – France

<https://iscr.univ-rennes1.fr/corint/>

Dame limite de candidature : 30 mai 2018



Contexte

Les produits naturels possédant un groupement *tert*-butyle sont peu représentés (environ 200 composés décrits) et notamment ceux possédant un *tert*-butyle substituant un cycle aromatique. Ils présentent généralement une bioactivité intéressante. Ces composés peuvent être produits par divers organismes mais ils le sont surtout par des bactéries.

Des travaux antérieurs ont permis l'isolement de *tert*-butyl phénols à partir d'une bactérie lichénique de type Firmicutes (souchothèque CORINT, S. Tomasi) dont un composé, jamais identifié auparavant comme métabolite naturel, a présenté des activités cytotoxiques remarquables vis-à-vis de lignées cancéreuses, avec des CI_{50} de l'ordre de 2 μ M. La toxicité pourrait provenir d'un mécanisme de dommages à l'ADN qui ont été observés (R. Pédeux, COSS, Rennes 1).

Dans un tel contexte, un projet pluridisciplinaire portant sur la production de dérivés *tert*-butyl phénoliques par des bactéries lichéniques sera mené au sein de l'équipe CORINT. Ces recherches permettront de mieux comprendre la biosynthèse de ces molécules et la diversité structurale qui peut en découler. Notre équipe de recherche est l'un des rares groupes au monde à posséder une souchothèque de bactéries lichéniques, ce qui permettra également de cribler des bactéries homologues pour élargir davantage cette diversité.

Mission

Notre projet aura une articulation pluridisciplinaire incluant des stratégies innovantes pour produire de manière fermentaire ces molécules, pour réaliser des études enzymatiques, pour l'optimisation des milieux de culture. Une fois que les structures chimiques seront caractérisées, leurs voies de biosynthèse mais également leurs potentiels thérapeutiques seront étudiés.

La première partie du projet doctoral va concerner l'étude de la production par fermentation de ces dérivés *tert*-butyl phénols par la bactérie présélectionnée. L'idée est de contrôler cette production, de l'optimiser par variation des conditions de culture, de déterminer les précurseurs clés de la biosynthèse et d'identifier les enzymes responsables de cette production. Un séquençage complet du génome de la souche bactérienne sera envisagé en collaboration avec l'équipe du Pr B. Felden (Inserm, UR1) pour mieux connaître la machinerie enzymatique de cette souche.

La deuxième partie concernera l'obtention d'une série de composés structurellement proches en modifiant notamment les précurseurs biosynthétiques (par supplémentation dans les milieux de culture) et les milieux de culture. Nous pourrions également utiliser d'autres bactéries de la souchothèque de l'équipe CORINT (une soixantaine de bactéries lichéniques disponibles) pour augmenter la diversité structurale. Après réalisation de diverses étapes de purification par des méthodes chromatographiques (flash chromatographie, HPLC, CPC...) une analyse structurale des composés obtenus sera faite par diverses méthodes spectroscopiques (IR, RMN, MS...).

La troisième partie correspondra à la soumission de cette librairie de composés au criblage pour déterminer leurs activités notamment cytotoxiques vis-à-vis de diverses lignées cancéreuses murines et humaines (notamment cancer du poumon A549 et leur éventuelle capacité à produire des dommages à l'ADN. Cette partie se fera en collaboration avec l'équipe du Dr R. Pédeux (COSS, UR1).

Compétences requises du doctorant

L'étudiant devra être issu d'un Master 2 orienté vers l'étude des Produits Naturels ou la Biochimie. Des compétences dans l'utilisation d'outils analytiques et l'identification structurale seront nécessaires (RMN, HPLC, LC-MS, GC-MS, ...). Des compétences en biologie moléculaire, en étude enzymatique, en bioinformatique seraient un plus.

Contact:

Les candidats doivent envoyer par e-mail leur CV, une lettre de motivation et deux contacts de personnes référentes.

Mails : sylvain.transchimand@ensc-rennes.fr ; sophie.tomasi@univ-rennes1.fr

Candidature obligatoire sur theses.u-bretagne-ouest.fr/3m avant avril