

PROPOSITION D'UN PROJET DE THÈSE

A L'ÉCOLE DOCTORALE

« Végétal, Animal, Aliment, Mer, Environnement »

INFORMATIONS GÉNÉRALES

<p>Titre de la thèse : (F) Optimisation <i>in silico</i> de l'accès au métabolisme spécialisé chez les champignons d'origine marine</p> <p>(GB) <i>in silico</i> optimisation of specialised metabolism access in marine-sourced fungi</p>
<p>Acronyme : ISOMet</p>
<p>Discipline de recherche 1 : Bioinformatique</p> <p>Discipline de recherche 2 : Chimie des substances naturelles</p>
<p>Trois mots-clés : champignons marins – réseau métabolique – métabolisme spécialisé</p> <p>(F) et (GB) marine Fungi – metabolic network – specialised metabolism</p>
<p>Unité d'accueil : ISOMer UR2160 et LS2N UMR_6004</p>
<p>Nom, prénom du directeur·rice de thèse (HDR indispensable) : BERTRAND Samuel (ISOMer UR2160)</p> <p>Adresse courriel : samuel.bertrand@univ-nantes.fr</p> <p>Nom, prénom du co-directeur·rice (le cas échéant) (HDR indispensable) :</p> <p>Adresse courriel :</p> <p>Nom, prénom du co-encadrant·e de thèse 1 (le cas échéant) : LARHLIMI Abdelhalim (LS2N UMR_6004)</p> <p>Adresse courriel : Abdelhalim.Larhlimi@univ-nantes.fr</p> <p>Nom, prénom du co-encadrant·e de thèse 2 (le cas échéant) :</p> <p>Adresse courriel :</p>
<p>Financement (origine et montant) : 108 k€ (Ecole doctorale - Ministère)</p>
<p>Contact(s) (adresse postale) : 9 rue Bias, UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques, Nantes Université, 44000 Nantes</p>
<p>Mode de recrutement</p>

Le mode de recrutement du·de la doctorante dépend de la nature du financement du projet de thèse.

Concours **Entretien** **Autre (précisez) :**

Toutes les rubriques de ce document doivent être remplies.

Une fois complété, merci d'enregistrer ce document au format pdf avec le nom suivant :

Nom du Directeur thèse_Unité_Acronyme du sujet_FR.pdf

DESCRIPTION SCIENTIFIQUE DU PROJET DE THÈSE

Contexte socio-économique et scientifique : (10 lignes)

Actuellement, la recherche de produits naturels (PN) 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. L'évolution actuelle des pratiques en recherche de PN tend à l'acquisition d'un grand nombre de données aussi bien génomique, que métabolomique, montrant ainsi l'énorme potentiel des microorganismes pour la découverte de nouveaux PN. Dans ce contexte, l'équipe M3 de l'ISOMer, fort d'une collection de souche fongique d'origine marine, s'attelle à la mise en évidence de nouvelles molécules comme potentiels antimicrobiens. L'équipe M3 de l'ISOMer cherche au sein de sa collection fongique d'origine marine des nouveaux PN aux propriétés antibiotiques. Actuellement, l'accès à cette grande chimio-diversité s'effectue en variant de façon empirique en variant les conditions de cultures utilisées (approche OSMAC). Cependant, cette approche est particulièrement lourde et nécessite d'étudier un grand nombre de conditions de culture.

Hypothèses et questions scientifiques (8 lignes)

Ainsi, bien qu'intéressante, l'approche OSMAC souffre de son caractère aléatoire. Il est donc nécessaire de développer des approches plus rationnelles de sélection des conditions de culture. Maintenant l'accès au génome des organismes permet de pouvoir reconstruire et ainsi étudier le réseau métabolique d'un organisme. Ainsi, cette thèse, souhaite approfondir les possibilités d'utiliser l'analyse de réseau métabolique pour appréhender le comportement métabolique des champignons en se basant sur l'espèce modèle de *Penicillium chrysogenum* (plusieurs réseaux existent, dont un développé au sein de l'équipe). Cette approche *in silico* aura pour objectif : (1) de comprendre la régulation de la production de PN en fonction des conditions de cultures pour rationaliser les choix de l'approche OSMAC et (2) de mettre en évidence les spécificités métaboliques des souches fongiques marines.

Principales étapes de la thèse et démarche (10-12 lignes)

- (1) Développement sur des modèles simples (moins de 2000 réactions) d'approche d'analyse de flux (dérivé des approches par analyse de variabilité et de balance de flux) dans un réseau métabolique pour lier condition de culture et production de PN. Pour cela un réseau de *P. chrysogenum* simplifié sera utilisé après complétion du métabolisme spécialisé.
- (2) Mise en place de réseaux métaboliques raffinés pour refléter la spécificité de diverses souches de *P. chrysogenum* dont le génome est disponible, dont la spécificité marine.
- (3) Analyse de réseaux de *P. chrysogenum* complexes (plus de 5000 réactions) avec les outils développés en (1) pour mettre en évidence des conditions de culture améliorant l'accès au métabolisme spécialisé sur les différents réseaux disponibles.
- (4) Comparaison des comportements des réseaux des souches marines et non-marines afin de mettre en évidence les différences de production liée à l'origine marine des souches

Approches méthodologiques et techniques envisagées (4-6 lignes)

Après amélioration des réseaux pour qu'ils comprennent une majorité des métabolites spécialisés connus chez *P. chrysogenum*, l'approche d'analyse des réseaux métabolique sera basé sur des analyse de flux au sein de ceux-ci. Les approches seront dérivées des approches par analyse de variabilité et de balance de flux ainsi que de l'échantillonnage. De plus, par exemple, l'utilisation supplémentaires d'algorithmes génériques permettra de rechercher des conditions (1) spécifique de production de certains PN, ou (2) de divergence métabolique entre souches marines ou souches terrestres.

Compétences scientifiques et techniques requises pour le candidat

Master2 Bio-Informatique motivé par travailler à l'interface Chimie/biologie ayant des compétences biologie des systèmes (dont analyses de réseau métabolique).

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

Nom de l'unité d'accueil : Institut Des Substances et Organismes de la Mer - ISOMer – UR2160	Nom de l'équipe d'accueil : métabolites du Microbiome Marin – M3
Nom du/de la directeur-riche de l'unité : Pr. Olivier grovel	Nom du/de la responsable de l'équipe : Dr. Samuel BERTRAND
Coordonnées du/de la directeur-riche de l'unité : olivier.grovel@univ-nantes.fr	Coordonnées du/de la responsable de l'équipe : samuel.bertrand@univ-nantes.fr
Directeur-riche de thèse Nom, prénom : BERTRAND Samuel Fonction : Maitre de conférences (HDR) Date d'obtention de l'HDR : 2019 Employeur : Nantes Université Taux d'encadrement doctoral dans le présent sujet : 50% Taux d'encadrement doctoral en cours (directions et co-directions) (%) : Nombre de directions/co-directions de thèse en cours : 2	
Co-encadrant·e de thèse 1 (le cas échéant) Nom, prénom : LARHLIMI Abdelhalim Fonction : Maitre de conférences Titulaire de l'HDR : <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si oui, date d'obtention de l'HDR : Employeur : Nantes Université École doctorale de rattachement : MathSTIC Taux d'encadrement doctoral dans le présent projet : 50% Taux d'encadrement doctoral en cours (directions/co-directions/co-encadrements) (%) : Nombre de directions/co-directions/co-encadrements de thèse en cours : 2	
Devenir des anciens doctorants du/de la directeur-riche et co-directeur(s)/co-encadrant(s) de thèse (depuis 5 ans) <i>Compléter les informations suivantes pour <u>chaque</u> ancien doctorant</i> Nom, prénom : Van Tuyen Le Date de début et de fin de thèse : Janvier 2015-Décembre 2020	

Direction de thèse : O. Grovel (50%)

Emploi actuel, lieu : Enseignant chercheur Vietnam

Contrat (post-doc, CDD, CDI) : CDI

Liste des publications issues de ce travail de thèse : **Journal of Science - HNUE**, 2021, 66(3), 91-98, **Marine Drugs**, 2021, 19(7), 378

Nom, prénom : **Marin-Pierre Gémin**

Date de début et de fin de thèse : Septembre 2016-Juin 2020

Direction de thèse : Z. Hamzil

Emploi actuel, lieu : Post-doctorant

Contrat (post-doc, CDD, CDI) : CDD

Liste des publications issues de ce travail de thèse : **Harmful Algae**, 2021, 106, 102060, **Harmful Algae**, 2020, 92, 101727.

Nom, prénom : **Thomas Yon**

Date de début et de fin de thèse : Octobre 2018-juin 2022

Direction de thèse : P. Hess et S. Bertrand

Emploi actuel, lieu : Post-doctorant

Contrat (post-doc, CDD, CDI) : CDD

Liste des publications issues de ce travail de thèse : **Marine Drugs**, 2021, 19(12), 657, **Talanta**, 2021, 232(2), 122400

Publications majeures des 5 dernières années du/de la directeur-riche de thèse et co-directeur(s)/co-encadrant(s) sur le sujet de thèse :

1. Nègre D., Larhlimi A., Bertrand S., « *Reconciliation and Evolution of Penicillium rubens Genome-Scale Metabolic Networks – What about Specialised Metabolism?* », BioRxiv (PREPRINT), <https://doi.org/2022.11.10.515991v1>
2. Berry O., Briand E., Bagot A., Chaigne M., Meslet-Cladière L., Wang J., Grovel O., Jansen J. J., Ruiz N., Robiou du Pont T., Pouchus Y. F., Hess P., **Bertrand S.**, « *Deciphering interactions between the marine dinoflagellate Prorocentrum lima and the fungus Aspergillus pseudoglaucus* », **Environmental Microbiology**, 2023, 25, 250-267 <https://doi.org/10.1111/1462-2920.16271>
3. Le V.-T., **Bertrand S.**, Robiou du Pont T., Fleury F., Caroff N., Bourgeade-Delmas S., Gentil E., Logé C., Genta-Jouve G., Grovel O., « *Untargeted metabolomics approach for the discovery of environment-related pyran-2-ones chemodiversity in a marine-sourced*

Penicillium restrictum », Marine Drugs, 2021, 19(7), 378
<https://doi.org/10.3390/md19070378>

4. . Gémin M.-P., **Bertrand S.**, Réveillon D., Séchet V., Amzil Z., « *Combined effects of temperature and light intensity on growth, metabolome and ovatoxins content of *Ostreopsis cf. ovata* strain from the Mediterranean Sea.* », Harmful Algae, 2021, 106, 102060 <https://doi.org/10.1016/j.hal.2021.102060>
5. Sibat M., Réveillon D., Antoine C., Carpentier L., Rovillon G. A., Sechet V., **Bertrand S.**, « *Molecular networking as a novel approach to unravel toxin diversity of four strains of the dominant *Dinophysis* species from French coastal waters* », Harmful Algae, 2021, 103(6), 102026 <https://doi.org/10.1016/j.hal.2021.102026>
6. Arora D., Gupta P., Jaglan S., Roullier C., Grovel O., **Bertrand S.**, « *Expanding the Chemical Diversity through Microorganisms Co-culture: Current Status and Outlook* », Biotechnology Advances, 2020, 40(May-june), 107521
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107521>
7. Combot Y., Salo V.T., Chadeuf G., Hölttä M., Ven K., Pulli I., Ducheix S., Pecqueur C., Renoult O., Lak B., Li S., Karhinen L., Belevich I., Le May C., Rieusset J., Le Lay S., Croyal M., Tayeb K.S., Vihinen H., Jokitalo E., Törnquist K., Vigouroux C., Cariou B., Magré J., **Larhlimi A.**, Ikonen E. and Prieur X. « *Seipin localizes at endoplasmic-reticulum-mitochondria contact sites to control mitochondrial calcium import and metabolism in adipocytes* » Cell Reports, 2022, 38 (2), 110213.
8. Regimbeau A., Budinich M., **Larhlimi A.**, Karlusich J.P., Aumont O., Memery L., Bowler C. and Eveillard D. « *Contribution of genome scale metabolic modeling to niche theory.* » Ecology Letters, 2022, 25(6), 1352-1364
9. Mhamdi H., Bourdon J., **Larhlimi A.** and Elloumi, M. « *Bayesian integrative modeling of genome-scale metabolic and regulatory networks* », Informatics, 2020, 7 (1),1.
10. Budinich M., Bourdon J., **Larhlimi A.** and Eveillard D. « *A multi-objective constraint-based approach for modeling genome-scale microbial ecosystems* », (2017) PLoS ONE, 12 (2), e0171744.
11. Prigent S., Frioux C., Dittami S.M., Thiele S., **Larhlimi A.**, Collet G., Gutknecht F., Got J., Eveillard D., Bourdon J., Plewniak F., Tonon T., Siegel A. « *Meneco, a Topology-Based Gap-Filling Tool Applicable to Degraded Genome-Wide Metabolic Networks* » PLoS Computational Biology, 2017, 13 (1), e1005276

FINANCEMENT DE LA THÈSE

Origine(s) du financement de la thèse : Ecole doctorale - Ministère
Salaire brut mensuel : 2045 euros brut à compter du 1 ^{er} janvier 2023, 2100 euros brut à compter du 1 ^{er} janvier 2024 et 2200 euros brut à compter du 1 ^{er} janvier 2026
État du financement de la thèse : Non acquis
Date du début/durée du financement de la thèse : 01/09/2023 / 3 ans

Date : 20 mars 2023

Nom, signature du/de la directeur·rice d'unité :

Pr. Olivier GROVEL
Directeur ISOMer



Nom, signature du/de la responsable de l'équipe :

Samuel Bertrand

A handwritten signature in black ink, appearing to be "S. Bertrand", written in a cursive style.

Nom, signature du/de la directeur·rice de thèse :

Samuel Bertrand

A handwritten signature in black ink, appearing to be "S. Bertrand", written in a cursive style.