

Optimisation *in silico* de l'accès au métabolisme spécialisé chez les champignons d'origine marine

Thèse en Bio-informatique à Nantes

Contexte Universitaire

Nous recherchons un candidat dans le cadre d'une demande bourse doctorale Ministère par l'équipe M3 (Métabolites du Microbiome Marin) du laboratoire [ISOMer](#) (Institut Des Substances et Organismes de la Mer - UR 2160), en collaboration avec l'équipe COMBI du [LS2N](#) (Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes – UMR 6004). Cette thèse s'inscrit dans la continuité d'un projet financé par l'ANR (FREE-NPs).

Contexte thématique

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[1]. 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 les conditions de cultures utilisées (approche OSMAC) [2-4]. Cependant, cette approche est particulièrement lourde et nécessite d'étudier un grand nombre de conditions de culture ; ainsi, cette approche souffre de son caractère aléatoire. 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.

Actuellement, l'accès au génome des organismes permet de pouvoir reconstruire et ainsi étudier le réseau métabolique d'un organisme. Ainsi, cette thèse, se propose d'approfondir les possibilités d'utiliser l'analyse des réseaux métaboliques créer à l'échelle du génome [5, 6] pour appréhender le comportement métabolique des champignons en se basant sur l'espèce modèle de *Penicillium rubens* (plusieurs réseaux existent [7, 8], dont un développé au sein de l'équipe [9, 10]).

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 :

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. Dans ce cas, le modèle de champignon *Penicillium rubens* (souche terrestre et marine), pour lesquelles des réseaux métaboliques existent [7-10], sera utilisé. Ainsi cette thèse s'organisera sur les étapes suivantes :

- 1) Développement sur des modèles complexes (plus de 5000 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. rubens* simplifié pourra être utilisé après complétion du métabolisme spécialisé.
- 2) Mise en place de réseaux métaboliques complexes raffinés pour refléter la spécificité de diverses souches de *P. rubens* dont le génome est disponible, dont la spécificité marine.
- 3) Mise en place par des approches d'intelligence artificielle [11] pour appréhender les régulations internes des flux et ainsi améliorer la corrélation des prédictions des approches d'analyse de flux avec les résultats préalablement acquis à la paillasse.

Approches méthodologiques et techniques envisagées :

Après amélioration des réseaux pour qu'ils comprennent une majorité des métabolites spécialisés connus chez *P. rubens*, l'approche d'analyse des réseaux métaboliques sera basée sur des analyses 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. L'utilisation d'approche par IA permettra de raffiner les modèles afin converger vers les observations effectuées à la paillasse. De plus, par exemple, l'utilisation supplémentaire d'algorithmes génériques permettra de rechercher des conditions (1) spécifiques de production de certains PN, ou (2) de divergence métabolique entre souches marines ou souches terrestres.

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 des laboratoires ISOMer et LS2N à Nantes.

La thèse débuterait en septembre/octobre 2024 pour 3 ans.

Candidature avant le 17 Mai 2023

Contactez l'encadrement de la thèse :

Directeur de thèse : **BERTRAND Samuel** (ISOMer UR-2160) samuel.bertrand@univ-nantes.fr

Co-encadrant de thèse : **LARHLIMI Abdelhalim** (LS2N UMR-6004) Abdelhalim.Larhlimi@univ-nantes.fr

Plus d'information sur l'école doctorale VAAME : <https://ed-vaame.doctorat-paysdelaloire.fr/>

Pour candidater : <https://theses.doctorat-bretagne.fr/vaame/campagne-2024>

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. Dittami, S.M., et al., *Genome and metabolic network of "Candidatus Phaeomarinobacter ectocarpi" Ec32, a new candidate genus of Alphaproteobacteria frequently associated with brown algae*. *Frontiers in Genetics*, 2014. **5**: p. 241.
6. 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.
7. Agren, R., et al., *The RAVEN Toolbox and Its Use for Generating a Genome-scale Metabolic Model for Penicillium chrysogenum*. *PLoS Computational Biology*, 2013. **9**(3): p. e1002980.
8. Prigent, S., et al., *Reconstruction of 24 Penicillium genome-scale metabolic models shows diversity based on their secondary metabolism*. *Biotechnology and Bioengineering*, 2018. **115**(10): p. 2604-2612.
9. Nègre, D., A. Larhlimi, and S. Bertrand, *MODEL2306150001 - Nègre2023 - Genome-Scale Metabolic Network of Penicillium rubens Wisconsin 54-1255 (<https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2306150001>)*. 2023, BioModels.
10. Nègre, D., A. Larhlimi, and S. Bertrand, *Reconciliation and evolution of Penicillium rubens genome-scale metabolic networks—What about specialised metabolism?* *PLoS ONE*, 2023. **18**(8): p. e0289757.
11. Faure, L., et al., *A neural-mechanistic hybrid approach improving the predictive power of genome-scale metabolic models*. *Nature Communications*, 2023. **14**(1).