



BDI - Régulation du métabolisme primaire et biosynthèse d'antibiotiques chez la bactérie d'intérêt industriel Streptomyces

Valable jusqu'au 2008-05-23

(Contact : Marie-Joëlle Virolle (marie-joelle.virolle@igmors.u-psud.fr), Armel Guyonvarch (armel@igmors.u-psud.fr))

Mots clés : BDI, streptomyces, antibiotique, microbiologie, métabolisme, industriel

Employeur : CNRS

Adresse web : <http://www.igmors.u-psud.fr/Equipe-Marie-Joelle-VIROLLE.html>

Pays d'exercice : France

Ville : Orsay

Salaire : 1 757 € brut / mois

Durée : 3 ans

Date de démarrage : 2008-10-01

Description :

Projet de thèse - CNRS, Bourse de Doctorat pour Ingénieurs (BDI)

Régulation du métabolisme primaire et biosynthèse d'antibiotiques chez la bactérie d'intérêt industriel Streptomyces

Equipe « Métabolisme Energétique des Streptomyces » - Marie-Joëlle Virolle

Contexte du projet

Les Streptomyces sont des bactéries filamenteuses du sol à l'origine de plus des 2/3 des antibiotiques utilisés en médecine mais elles produisent également de nombreuses autres molécules utiles à la santé humaine (anti-cancéreux, anti-inflammatoires, immunosuppresseurs) et à l'agriculture (antifongiques, insecticides, herbicides).

Une espèce donnée de ce genre bactérien, qui en compte plusieurs centaines, est connue pour produire 2 ou 3 métabolites secondaires différents. Cependant le séquençage récent du génome de trois espèces de Streptomyces (*S. coelicolor*, *S. avermitilis*, *S. scabies*) a révélé que le génome de ces espèces contenait 5 à 10 fois plus de voies de biosynthèse putatives que ne pouvait le laisser penser leur capacité biosynthétique connue.

Les Streptomyces constituent donc un énorme réservoir encore inexploré et inexploité de diversité génétique et métabolique. Cependant, le niveau d'expression de ces voies de biosynthèse détectées in silico est souvent faible et l'un des challenges de ces prochaines

années est de trouver les moyens de faire exprimer ces voies de biosynthèse cryptiques. Pour cela, il est nécessaire de mieux comprendre la régulation de la biosynthèse d'antibiotiques et en particulier la nature des liens existants, chez ces bactéries, entre métabolisme primaire et métabolisme secondaire.

Dans la cellule en croissance, les squelettes carbonés issus du catabolisme sont assemblés pour synthétiser les constituants de base de la cellule. Cependant quand la cellule n'est plus en croissance, une certaine proportion de ces squelettes carbonés sont manifestement redirigés vers la biosynthèse d'antibiotiques. Il est en effet connu de longue date que la biosynthèse d'antibiotiques a lieu dans des périodes de croissance faible ou nulle, et est notamment déclenchée par une limitation nutritionnelle en phosphate.

Une première tentative de modélisation du métabolisme de l'espèce modèle *S. coelicolor* A3, très forte productrice d'antibiotiques et dont le génome a été entièrement séquencé, a été publiée récemment (Borodina I et al., *Genome Res.* 2005 Jun;15(6):820-9). Cependant cette modélisation n'a pas conduit à des prédictions convaincantes en ce qui concerne la transition entre métabolisme primaire (dédié à la construction de biomasse) et métabolisme secondaire (caractérisé par la production d'antibiotiques).

Le groupe « Métabolisme Energétique des Streptomyces » s'intéresse à *S. lividans*, espèce phylogénétiquement très proche de *S. coelicolor* et qui possède les mêmes voies de biosynthèse d'antibiotiques que ce dernier. Cependant, bien que ces voies soient fonctionnelles, cette souche est très faiblement productrice d'antibiotiques.

Projet de thèse

Le projet de thèse proposé consistera, dans un premier temps, à analyser la dynamique de variation des concentrations intra- et extracellulaires des nutriments et des métabolites produits par la souche sauvage de *S. lividans*, en utilisant les technologies d'analyse des flux métaboliques, d'analyse des réseaux métaboliques et de métabolomique. Cette analyse sera réalisée sous la direction du Pr Armel Guyonvarch, responsable de l'équipe « Physiologie et Métabolisme des Corynébactéries » de l'Institut de Génétique et Microbiologie, et qui possède une grande expertise dans ce domaine. Les données recueillies seront utilisées pour réaliser un modèle du métabolisme de *S. lividans*. Ce modèle sera comparé à celui établi pour *S. coelicolor*.

Le groupe « Métabolisme Energétique des Streptomyces » a caractérisé plusieurs gènes régulant négativement la production d'antibiotiques, leur interruption (ppk, mutT1) conduisant à une très forte augmentation de la production d'antibiotiques du faible producteur *S. lividans* ou leur sur-expression (régulateur de type TetR) conduisant à une totale inhibition de la production d'antibiotiques du très fort producteur *S. coelicolor*. Une analyse comparative des flux métaboliques et du métabolome des souches sauvages de *S. lividans*, de *S. coelicolor*, des souches de *S. lividans* sur-productrices et non-productrices d'antibiotiques sera réalisée. Cette analyse sera complétée par une analyse protéomique des mêmes mutants, réalisée dans l'équipe « Chimie des Protéines » de Pierre Le Maréchal, à l'Institut de Biochimie et Biophysique Moléculaire et Cellulaire d'Orsay, et également par une analyse transcriptomique qui devra être développée dans le cadre de la thèse.

Cette étude est susceptible d'apporter des informations intéressantes sur la nature des causes physiologiques déclenchant la biosynthèse d'antibiotiques et sur les changements métaboliques conduisant à la production d'antibiotiques chez les Streptomyces. Cette étude devrait également conduire au développement d'approches raisonnées d'amélioration des performances de production d'antibiotiques, et en particulier de nouveaux antibiotiques dont le besoin se fait cruellement sentir pour lutter contre l'émergence de bactéries pathogènes multi-résistantes.

Sites Web des équipes de recherche

Equipe « Métabolisme Energétique des Streptomyces » (IGM)

<http://www.igmors.u-psud.fr/Equipe-Marie-Joelle-VIROLLE.html>

Equipe « Physiologie et Métabolisme des Corynébactéries » (IGM)

<http://www.igmors.u-psud.fr/Equipe-Armel-GUYONVARCH.html>

Equipe « Chimie des Protéines » (IBBMC)

<http://www.ibbmc.u-psud.fr/cp/>

Profil recherché

De par la nature même du sujet proposé, le candidat ou la candidate devra posséder une solide formation de base en Microbiologie fondamentale et appliquée (Microbiologie industrielle, Génie Biologique), complétée d'une formation sur les méthodes de Biochimie analytique. Il ou elle devra avoir l'esprit de synthèse indispensable à l'analyse et l'intégration de données nombreuses issues d'une approche expérimentale multi-disciplinaire. Une expérience dans le domaine de la modélisation serait idéale. La capacité à se former à de nouvelles techniques ainsi que la capacité à travailler en équipe seront des atouts importants.

Modalités de candidature

Date limite d'envoi du dossier au laboratoire : jeudi 22 mai 2008.

Téléchargement des dossiers sur le site du CNRS « Doctorats 2008 » à partir du 17 avril 2008.

Le candidat doit être titulaire d'un diplôme de master ou équivalent permettant une inscription en doctorat, obtenu depuis moins de 2 ans.