

OFFRE DE THESE – UNIVERSITE DE LILLE – BioEcoAgro

Directrice de thèse : V. Leclère, Co-encadrant : M. Duban

Adresses mail : valerie.leclere@univ-lille.fr et matthieu.duban@univ-lille.fr

Téléphones : 03 20 41 75 68 et 03 20 41 75 58

Titre du sujet de thèse :

Production hétérologue de lipopeptides pour des applications en biocontrôle

Résumé du sujet de thèse :

Les lipopeptides cycliques ou CLiPs (Cyclic LipoPeptides) sont des métabolites secondaires microbiens aux propriétés surfactantes et antifongiques permettant d'envisager leur utilisation dans des applications de biocontrôle. Ils peuvent agir par des mécanismes directs d'antagonisme à l'égard du pathogène (biocides) ou indirects en induisant la réponse de défense systémique de la plante hôte (SDP).

Les CLiPs sont synthétisés par différents genres bactériens (notamment *Bacillus*, *Pseudomonas* ou *Burkholderia*) selon une voie de synthèse non-ribosomique, grâce à des méga-enzymes modulaires appelées synthétases peptidiques non-ribosomiques ou NRPS. Les NRPS travaillent comme des chaînes de production pour catalyser, pas à pas, l'assemblage des acides aminés conduisant ainsi à la construction des peptides non-ribosomiques. Les NRPS sont codées par des gènes de très grande taille, retrouvés dans des clusters de gènes de biosynthèse (BGC) de plusieurs dizaines de milliers de bases, qui contiennent également des gènes non NRPS indispensables à la synthèse des peptides non-ribosomiques. Des outils bioinformatiques permettent aujourd'hui de détecter dans les génomes la présence de tels BGC et de prédire la synthèse de CLiPs *in silico*.

Plusieurs freins à l'utilisation des CLiPs en biocontrôle ont été identifiés. Ainsi, les CLiPs sont en général naturellement produits en faibles quantités (au maximum quelques dizaines de mg par litre de culture), et une même souche est souvent capable de co-produire plusieurs lipopeptides en mélange, ce qui pose des difficultés au niveau de leur extraction/purification. D'autre part, certains BGCs sont même cryptiques, c'est-à-dire non exprimés dans les conditions de culture au laboratoire. Un moyen de contourner ces difficultés est donc de passer par de la production hétérologue qui consiste à utiliser une souche hôte dans laquelle des BGC contenant des gènes de biosynthèse seront introduits. Le sujet proposé prévoit la construction moléculaire de souches châssis par génie génétique, capables de recevoir les BGC de lipopeptides de diverses origines. Une optimisation des procédés de production, extraction et purification est envisagée à partir d'un ou deux modèles afin d'obtenir des quantités suffisantes pour analyser leur structure, comprendre leur mode d'action, et évaluer leurs activités à différentes échelles (laboratoire, serre, champ).



Compétences / pré-requis pour le (la) candidat(e) :

Nous recherchons un.e candidat.e motivé.e, titulaire d'un master recherche (ou équivalent) qui doit avoir de solides connaissances pratiques et théoriques en microbiologie et en biologie moléculaire. Des connaissances en bioinformatique seront appréciées.

Pour candidater :

Envoyer un CV et une lettre de motivation, mentionner les noms et coordonnées de 2 référents susceptibles d'être contactés.

Date limite des candidatures : 24 Avril 2023