



Proposition de sujet de thèse



Etude de la bio-chimio-diversité de spongiaires du Pacifique Sud et de leurs activités anti-biofilms et inhibitrices du Quorum Sensing



Laboratoires d'accueil :

- Laboratoire de Biotechnologie et Chimie Marines (LBCM), Lorient, Université de Bretagne Sud.
- Laboratoire des sciences de l'Environnement MARin (LEMAR), Plouzané, Université de Bretagne Occidentale.

Ecole doctorale : Sciences de la Mer et du Littoral

Responsables scientifiques: Alexis Bazire, Luis Tito de Morais, Sylvain Petek

1. Contexte scientifique et partenarial : éléments généraux

Les spongiaires, ces invertébrés principalement marins, sont parmi les animaux pluricellulaires les plus anciens et les plus primitifs encore vivants sur Terre. Ils sont présents sous toutes les latitudes, de la surface jusqu'à plus de 3000m de profondeur. Ces organismes benthiques, sessiles, et leur microbiome associé, ont développé au cours de l'évolution tout un arsenal chimique pour se prémunir des prédateurs, des pathogènes et coloniser leur environnement.¹ Après plus de 50 ans de recherche sur les substances naturelles marines, cet embranchement est jusqu'à maintenant le plus prolifique, en terme de chimiodiversité, avec environ un tiers des molécules d'origine marine découvertes (10572),² et comportant également le plus large spectre d'activités biologiques: antibiotique/antibactérien, antifongique, anticancéreux, anti-inflammatoire, antiviral, antipaludique, immunostimulant, antispasmodique, etc...¹²

L'équipe de chimie des substances naturelles marines du LEMAR et leurs partenaires, étudient depuis plusieurs années les spongiaires du Pacifique Sud, pour d'une part comprendre la dispersion de ces organismes dans cet océan, et d'autre part, sous l'angle de l'écologie chimique, découvrir les stratégies mises en œuvre par ces organismes pour s'adapter à leur environnement, se prémunir des prédateurs, des pathogènes, et *in fine* essayer de valoriser ces métabolites bioactifs en santé humaine, en aquaculture, ou dans d'autres secteurs économiques.

Plusieurs campagnes océanographiques ont été menées ces dernières années en Polynésie française³ et plus récemment à Wallis,⁴ permettant de recenser plusieurs centaines d'espèces,⁵ qui pour certaines sont spécifiques à leur archipel, voire peut-être endémiques. L'étude de cette biodiversité est en cours dans le cadre du projet « Environnement, défenses chimiques & composés bioactifs » du LEMAR.

Parmi les molécules bioactives produites par les éponges et leurs symbiotes, certaines leur permettent notamment d'interagir avec les bactéries, pour réguler leur population ou s'en prémunir.

¹ Kornprobst J.M. Substances naturelles d'origine marine. Chimiodiversité, pharmacodiversité, biotechnologie. Paris : Editions Tec & Doc, Lavoisier, 2005, 1830p.

² <http://pubs.rsc.org/marinlit/> - MarinLit : A database of the marine natural products literature, interrogation 12/2018.

³ (a) Debitus Cécile, Folcher Eric, Petek Sylvain, Butscher John, Orempuller Joel, Mahiota Nicolas (2009) **BSMPF-1 cruise**, RV *Alis*, (*Society and Marquesas archipelago is.*) @ ; (b) Bruckner Andrew, Andrefouet Serge, Petek Sylvain (2012) **Global Reef Expedition cruise**, RV *Golden Shadow* (*Society archipelago is.*) @ ; (c) Debitus Cécile, Folcher Eric, Petek Sylvain, Butscher John, Bourgeois Bertrand, Renaud Armelle, Fleurisson Dominique, Lerouvreur Franck (2011) **Tuam'2011 cruise**, RV *Alis*, (*Tuamotu archipelago is.*) @ ; (d) Debitus Cécile, Petek Sylvain, Ekins Merrick, Hertrich Lionel, Butscher John, Levy Peva (2013) **Tahiti iti cruise**, RV *Alis*, (*Tahiti is.*) @ ; (e) Debitus Cécile, Folcher Eric, Petek Sylvain, Butscher John, Bourgeois Bertrand, Berberian Anthony (2013) **Tuhaa Pae 2013 cruise**, RV *Alis*, (*Austral archipelago is.*) @ ; (f) Payri Claude, Petek Sylvain (2011) **Pakaihi i te Moana cruise** (Leg 2), RV *Braveheart*, (*Marquesas archipelago is.*) @ ; (g) Planes Serge, Debitus Cécile, Petek Sylvain (2010) **Coralspot expedition**, RV *Claymore II*, (*Gambier archipelago is.*)

⁴ Petek Sylvain, Folcher Eric, Ekins Merrick, Oliverio Marco, Dumas Mahé, Butscher John (2018) Wallis 2018 cruise, RV *Alis* (Wallis island) @

⁵ Sylvain Petek, Cécile Debitus (eds), 2017. *Sponges of Polynesia*. Papeete (PYF) : IRD. 827 pages - sponges-polynesia.ird.fr



Proposition de sujet de thèse



Etude de la bio-chimio-diversité de spongiaires du Pacifique Sud et de leurs activités anti-biofilms et inhibitrices du Quorum Sensing



En ce qui nous concerne, ces microorganismes sont particulièrement d'actualité à plus d'un titre. En effet, que ce soit en santé humaine ou animale, nous sommes confrontés de manière croissante à des phénomènes d'antibiorésistances, rendant les traitements actuels inefficaces contre certaines souches, sans parler de l'impact environnemental des antibiotiques qui finissent par se retrouver dans le milieu naturel. Par ailleurs, l'une des particularités des bactéries, est qu'elles sont capables de s'organiser pour former des biofilms. En santé humaine ou animale, ces biofilms ont pour effet de limiter l'action des antibiotiques et dans le cadre des activités maritimes ils sont impliqués dans le biofouling qui se développe sur les navires et les infrastructures immergées, engendrant des surcoûts pour les transports, et une corrosion accélérée des installations.

Les chercheurs du LBCM travaillent depuis plusieurs années sur la thématique des biofilms bactériens, leur structure et leur formation en fonction des souches bactériennes, et notamment l'identification des molécules capables d'inhiber leur formation.

L'étude, sous cet angle, de la biodiversité s'inscrit nécessairement dans le cadre éthique et réglementaire de l'APA (Accès et Partage des Avantages).⁶ Ainsi, ce projet contribuera d'une part à une meilleure connaissance de leur biodiversité marine pour ces territoires ultra-marins, et leur permettra potentiellement d'ouvrir de nouvelles perspectives de valorisation. Ce projet se déroulera par conséquent en partenariat avec la Délégation à la recherche de Polynésie française et avec le Service de l'environnement de Wallis et Futuna.

2. Hypothèse et questions posées, identification des points de blocages scientifiques

Les spongiaires ont développé des stratégies de défense leur permettant de contrôler leur colonisation bactérienne, notamment par la synthèse de métabolites entrant en compétition avec les voies de signalisation bactériennes. La particularité des éponges du Pacifique étudiées tient à leur niche écologique bien précise, ces organismes ne sont en effet retrouvés que dans certaines régions du Pacifique. L'objectif de cette thèse sera de répondre à ces deux principales questions :

- Les éponges spécifiques voire endémiques de ces archipels du Pacifique produisent-elles des molécules potentiellement nouvelles à activités biologiques ?
- Quels sont les mécanismes de contrôle de la flore bactérienne et cette dernière peut-elle les contourner et engendrer une tolérance ?

Nous n'avons pas trop de doutes sur le fait de trouver de telles molécules, toutefois rien ne nous assure qu'elles seront pour autant nouvelles pour la science. Les éponges ainsi identifiées pour leurs propriétés biologiques, pourront être utilisées en aquaculture dans cette zone du globe, soit pour la production des molécules d'intérêt, soit pour préserver d'autres cultures comme celles de l'huître perlière ou de la crevette par exemple. Les composés bioactifs isolés pourraient quant à eux trouver des applications en aquacultures qu'elles soient tempérées ou tropicales. Dans le cas de l'identification de nouvelles molécules d'intérêt, elles pourraient en outre faire l'objet d'une valorisation dans le domaine médical.

⁶ <http://www.fondationbiodiversite.fr/images/documents/APA/flipbook/>

3. *Approche méthodologique et techniques envisagées*

Pour pallier aux problèmes inhérents aux antibiotiques « classiques » précédemment évoqués ou aux biocides utilisés en antifouling, nous nous focaliserons ici sur les métabolites capables d'inhiber le Quorum Sensing (QSi). Cette stratégie repose sur l'inhibition des communications bactériennes à l'origine de leur multiplication, de leur pathogénicité et de la formation de biofilms,⁷ et non sur leur éradication. Ces composés actifs à de très faibles concentrations, devraient avoir un impact négligeable ou nul sur les animaux d'élevage et l'environnement, et permettraient d'éviter les phénomènes d'antibiorésistances liés à la pression de sélection.

Identification des organismes actifs au regard des activités QSi et anti-biofilms

Un criblage d'activités biologiques permettra d'identifier au sein de l'extractothèque, les échantillons capables d'inhiber le QS et/ou la formation de biofilms.

Sélection des organismes les plus prometteurs

Les extraits des organismes actifs, seront analysés par LC-MS, et les résultats confrontés à différentes bases de données pour d'une part identifier le plus en amont possible les molécules déjà connues et d'autre part comparer les extraits entre eux pour cerner les similitudes et/ou les originalités.

A partir de ces analyses, une sélection d'organismes sera réalisée, pour être étudiés de manière approfondie.

Isolement des composés bioactifs

Un premier organisme ainsi sélectionné, fera l'objet d'une étude chimique approfondie.

Après extraction des composés organiques, un fractionnement bioguidé par différentes techniques chromatographiques permettra d'isoler les composés bioactifs. Leur caractérisation par différentes techniques spectroscopiques (RMN, SM, IR, UV...) permettra d'aboutir à leur identification.

Mécanisme d'action des composés bioactifs isolés

Une étude approfondie du mécanisme d'action des métabolites bioactifs isolés et de leurs activités biologiques sera réalisée.

En fonction de l'état d'avancement de la thèse et/ou de la complexité de l'organisme étudié, l'étude d'un deuxième organisme pourra être envisagée selon la même méthodologie.

4. *Profil souhaité du candidat :*

- Compétences scientifiques :

- en microbiologie
- en informatique (traitements d'images et de données)
- en chimie organique et/ou chimie des substances naturelles
- si possible en LC-MS voire en analyses par spectroscopie (RMN, UV...)

- Techniques requises :

- mise en œuvre de cultures bactériennes
- techniques d'extraction et de purification par chromatographie
- si possible, LC-MS voire techniques de spectroscopie (RMN...)

⁷ (a) Fuqua, W. C. Winans, S. C., et Greenberg, E. P. Quorum sensing in bacteria : the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. *Journal of bacteriology*, 1994, 176, 269; (b) Miller, M. B. et Bassler, B. L. Quorum sensing in bacteria. *Annual Reviews in Microbiology*, 2001, 55, 165-199.

Proposition de sujet de thèse



Etude de la bio-chimio-diversité de spongiaires du Pacifique Sud et de leurs activités anti-biofilms et inhibitrices du Quorum Sensing



5. **Contacts :**

- Sylvain Petek : sylvain.petek@univ-brest.fr
- Alexis Bazire : alexis.bazire@univ-ubs.fr
- Luis Tito de Morais : Luis.Titodemorais@univ-brest.fr