

Proposition de stage

Parcours Master 2 « Microbiologie, Environnement, Santé »

1. Laboratoire / Entreprise d'accueil :

Intitulé : Laboratoire LIED, Equipe « Métabolisme secondaire des cyanobactéries »

Adresse : Université Paris Diderot, 35 rue Hélène Brion, 75013 Paris

Responsable du laboratoire: M. Arnoux

Responsable de l'encadrement : A. Méjean

Téléphone : 0157278451

E-mail : annick.mejean@u-paris.fr

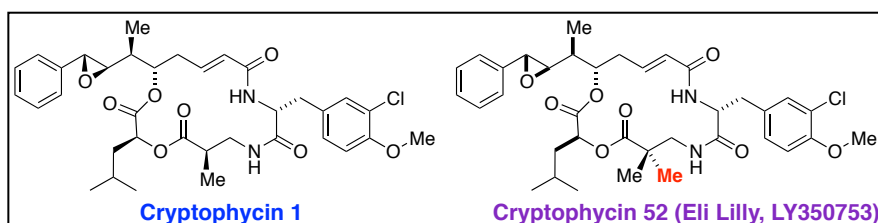
2. Description du stage

Titre : Etude de la production microbiologique d'un anti-cancéreux, la cryptophycine, par la cyanobactérie *Nostoc sp.* ATCC 53789

Contexte et objectifs généraux :

Les cyanobactéries sont des procaryotes photosynthétiques, omniprésents dans l'environnement, qui produisent de nombreux métabolites secondaires dont certains possèdent des activités thérapeutiques puissantes comme la cryptophycine, un anticancéreux avec une cytotoxicité in vitro de l'ordre du picomolaire.

Après sa découverte dans les années 1990, de nombreux analogues de la cryptophycine (voir structures ci-dessous) ont été synthétisés chimiquement, cependant, leur développement clinique a été freiné par la neurotoxicité de la molécule. Très récemment, plusieurs groupes de recherche ont montré que la conjugaison de la cryptophycine à des anticorps ciblés permet de s'affranchir de cette toxicité et a relancé l'intérêt pour ces molécules.



Notre projet s'intéresse à la production microbiologique de la cryptophycine chez la cyanobactérie *Nostoc sp.* ATCC 53789 comme alternative verte à la chimie de synthèse.

Projet de stage :

Le programme de recherche proposé pour le stage de Master poursuit trois objectifs :

- i) caractériser la biosynthèse de la cryptophycine chez la cyanobactérie *Nostoc sp.* ATCC 53789 afin d'identifier les paramètres physiologiques contrôlant la production de la cryptophycine ;
- ii) répondre à la question de l'excrétion possible de la cryptophycine dans le milieu extérieur ;
- iii) identifier le précurseur substrat de la première étape de biosynthèse qui permettrait d'optimiser la production de cryptophycine en supplémentant le milieu de culture.

Les objectifs de ce stage M2 sont :

- i) Réaliser des cultures de la souche de cyanobactérie *Nostoc sp.* ATCC 53789 au cours du temps en suivant la densité optique de la culture et en analysant en LC/MS le contenu en cryptophycine d'échantillons de culture
- ii) Mettre au point une méthode de séparation des compartiments intracellulaire et extracellulaire pour analyser le contenu en cryptophycine des deux compartiments
- iii) Réaliser des expériences d'incorporation isotopique avec différents substrats marqués en vue d'identifier le substrat original de biosynthèse de la cryptophycine.

Bibliographie :

- Weiss, C., Figueras, E., Borbely, A. N., and Sewald, N. (2017) *J. Pept. Sci.* **23**, 514-531.
- Trimurtulu, G., Ohtani, I., Patterson, G. M. L., Moore, R. E., Corbett, T. H., Valeriote, F. A., and Demchik, L. (1994) *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 4729-4737.
- Smith, C. D., Zhang, X. Q., Mooberry, S. L., Patterson, G. M. L., and Moore, R. E. (1994) *Cancer Res.* **54**, 3779-3784.
- Panda, D., Himes, R. H., Moore, R. E., Wilson, L., and Jordan, M. A. (1997) *Biochemistry* **36**, 12948-12953.
- Su, D., Kozak, K. R., Sadowsky, J., Yu, S. F., Fourie-O'Donohue, A., Nelson, C., Vandlen, R., Ohri, R., Liu, L., Ng, C., He, J., Davis, H., Lau, J., Del Rosario, G., Cosino, E., Cruz-Chuh, J. D., Ma, Y., Zhang, D., Darwish, M., Cai, W., Chen, C., Zhou, H., Lu, J., Liu, Y., Kaur, S., Xu, K., and Pillow, T. H. (2018) *Bioconjug. Chem.* **29**, 1155-1167.
- Magarvey, N. A., Beck, Z. Q., Golakoti, T., Ding, Y. S., Huber, U., Hemscheidt, T. K., Abelson, D., Moore, R. E., and Sherman, D. H. (2006) *ACS Chem. Biol.* **1**, 766-779.
- Ding, Y. S., Rath, C. M., Bolduc, K. L., Hakansson, K., and Sherman, D. H. (2011) *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 14492-14495.