

Ecole Doctorale

*Sciences de la Mer et du Littoral*

*Laboratoire de Biotechnologies et Chimie Marines (EA 3884 LBCM)*

## **AVIS DE SOUTENANCE DE THESE**

**Le mardi 23 novembre 2021 à 9h30**

au Pôle Pierre-Jakes Hélias, amphithéâtre Max Jacob, 18 avenue de la Plage des Gueux, Quimper.

**Madame CUNY HELENA**

soutiendra une thèse de doctorat sur le sujet suivant :

" Biosynthèse et régulation de l'expression des altérides, peptides antibiotiques marins produits par des bactéries du genre *Pseudoalteromonas* ".

### **Le jury sera ainsi composé :**

- **M. BAZIRE ALEXIS, Maître de conférences**  
Université de Bretagne Sud - LORIENT
- **M. CHEVROT ROMAIN, Maître de conférences**  
Université de La Rochelle - LA ROCHELLE
- **M. FLEURY YANNICK, Maître de conférences**  
Univ. de Bretagne Occidentale - QUIMPER
- **MME HELLIO CLAIRE, Professeure des universités**  
Univ. de Bretagne Occidentale - PLOUZANE
- **MME LECLERE VALERIE, Professeure des universités**  
Univ. de Lille - Polytech'Lille - VILLENEUVE-D'ASCQ
- **MME MEJEAN ANNICK, Professeure des universités**  
Université Paris Diderot - PARIS 13EME

A BREST, le 09 novembre 2021

Le Président de l'Université de  
Bretagne Occidentale,



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'JALLOU'.

**M. GALLOU**

# **Biosynthèse et régulation de l'expression des altérines, une famille de peptides antibiotiques produits par des bactéries marines du genre *Pseudoalteromonas***

**Mots clés :** Altérines ; antibiotiques ; NRPS ; PAM ; *Pseudoalteromonas*

## **Résumé**

L'exploration des propriétés anti-bactériennes du microbiote hémolympatique des animaux marins a conduit à l'isolement de différentes souches de *Pseudoalteromonas*. Deux d'entre elles, isolées de l'hémolymphe d'huître creuse et nommée hCg-6 et hCg-42, produisent une famille de peptides antibactériens nommés altérines. Les altérines sont composées d'un cycle heptapeptidique cationique contenant des résidus d'acides aminés exotiques, lié à une chaîne hydrocarbonée.

Dans le cadre de cette thèse, les travaux ont porté sur la caractérisation de la chimiodiversité des altérines et de leur mécanisme de biosynthèse.

Nous avons mené une étude par UPLC-MS de la structure des altérines produites par les souches hCg-6 et hCg-42 ainsi que par des souches isolées de l'hémolymphe d'huître plate, nommées hOe-66, hOe-124 et hOe-125. Cette étude a révélé que la famille des altérines est composé *a minima* de 37 isoformes présentant des modifications au niveau de certains résidus d'acides aminés ainsi que sur la chaîne hydrocarbonée. Nous avons entamé une analyse des génomes des 5 souches qui a révélé que les souches *Pseudoalteromonas* hOe appartiennent à une nouvelle espèce de *Pseudoalteromonas*. Compte tenu de l'origine de ces bactéries, nous avons nommé cette nouvelle espèce *Pseudoalteromonas ostreae*.

Pour élucider les voies de biosynthèse et de régulation de l'expression des altérines nous avons combiné des analyses génomiques, transcriptomiques et culturomiques. La voie de biosynthèse des altérines est non ribosomale et implique un BGC de 30 kb contenant (i) 2 gènes codant des Non Ribosomal Peptide Synthétases (NRPS), (ii) des gènes environnants codant des enzymes de biosynthèse des monomères non proteogéniques et un transporteur de peptide cyclique et (iii) des gènes homologues à ceux décrits dans les mécanismes de résistance aux polymyxines. L'étude du transcriptome a révélé que la production d'altérines est dépendante de la disponibilité en résidus d'acides aminés originaux. Ce travail de thèse ouvre des perspectives de recherches sur l'immunité des souches à leurs propres altérines.

# **Biosynthesis and regulation of alterins expression, an antibiotic peptide family produced by marine *Pseudoalteromonas* bacteria**

**Keywords :** Alterins ; antibiotics ; NRPS ; AMP ; *Pseudoalteromonas*

## **Abstract**

The exploration of antibacterial properties from hemolymph of marins animals leaded to the isolation of several *Pseudoalteromonas* strains. Two of them were isolated from *Crassostrea gigas* hemolymph, called hCg-6 and hCg-42 and produce an antibacterial peptide family called alterins. These alterins are composed of a cationic heptapeptidic cycle with uncommon residues and a fatty acyl chain.

As part of this PhD, the work focused on alterins chemodiversity characterization and their biosynthesis mechanism.

We led a study through UPLC-MS method on alterins produced by the 2 strains hCg-6 and hCg-42 and also 3 other *Pseudoalteromonas* strains isolated from *Ostrea edulis* hemolymph, called hOe-66, hOe-124 and hOe-125. It revealed a family of at least 37 isoforms with modifications on specific residues and the fatty acyl chain. The genomic analysis of the 5 strains allowed the identification of a new *Pseudoalteromonas* species for the 3 hOe strains, called *Pseudoalteromonas ostreae*.

In order to elucidate the alterins biosynthesis pathway et the regulation mechanisms, we combined genomic, transcriptomic and culturomic methods. The biosynthesis pathway of alterins is a non-ribosomal pathway and involve a 30 kb BGC composed of (i) 2 genes coding Non Ribosomal Peptide Synthetase (NRPS), (ii) genes coding a peptide cyclic transporter and enzymes for the biosynthesis of non proteogenic residues and (iii) genes sharing homologies with genes involved in the polymyxins resistance. The transcriptomic study revealed that the alterin production depends on the availability of unusual residues.

This thesis opens research perspectives on strain immunity to their own alterins.