

## Intitulé du Sujet de Thèse : Application de la mini-voie des terpènes : terpènes non-naturels et marqués

Laboratoire : UMR 7313 Ism2

Equipe Biosciences

Directeur de thèse : Pr. Iacazio Gilles

Co-encadrant : Dr. Rousselot-Pailley Pierre

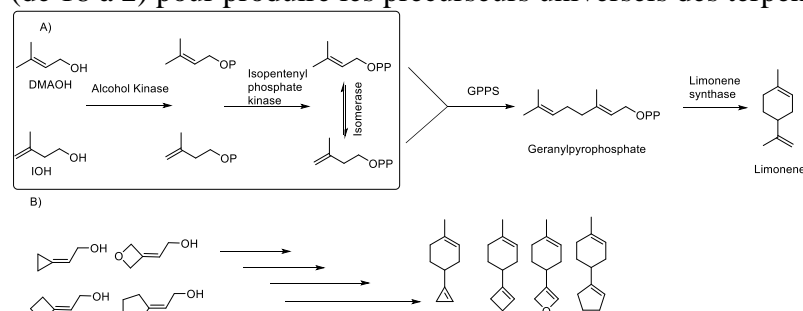
Co-encadrant (éventuellement) Dr. Duquesne Katia

email : gilles.iacazio@univ-amu.fr; pierre.rousselot-pailley@univ-amu.fr; katia.duquesne@univ-amu.fr

### Contexte de l'étude

Les terpènes représentent la plus grande classe de composés naturels avec plus de 100000 structures décrites. Ces molécules sont très attrayantes d'un point de vue industriel en raison de leurs propriétés biologiques (artémisinine, taxol, ...), leurs propriétés organoleptiques (menthol, camphre, santalène, ...) et leurs caractéristiques physico-chimiques (isoprène, caroténoïdes, caoutchouc, ...).

Nous avons récemment développé au laboratoire une voie artificielle de biosynthèse des terpènes, appelée mini-voie des terpènes, en réduisant considérablement le nombre d'enzymes nécessaires (de 18 à 2) pour produire les précurseurs universels des terpènes (figure 1A encadré).<sup>1,2</sup>



**Figure 1** : A) voie de biosynthèse du limonène à partir du DMAOH et de l'IOH (encadré mini voie) (GPPS : geranylpyrophosphatesynthase). B) exemples d'analogues du DMAOH pouvant conduire à des dérivés du limonène grâce à la mini voie des terpènes.

Outre la réduction du nombre d'étapes nécessaires, la mini-voie permet d'une part d'introduire des modifications dans la structure des terpènes et d'autre part de générer facilement des molécules marquées D et/ou <sup>13</sup>C en raison de la simplicité de synthèse des substrats de la mini-voie.

### Descriptif du projet

L'objectif de cette thèse sera dans un premier temps de mettre à profit la mini-voie des terpènes afin d'accéder à des structures terpéniques non naturelles permettant d'obtenir des composés présentant de nouvelles propriétés (organoleptiques, médicinales, matériaux). Pour ce faire des analogues du diméthylallyl alcool seront synthétisés par l'étudiant en thèse. Une fois les analogues obtenus chimiquement ceux-ci seront incorporés dans la mini-voie des terpènes ce qui permettra l'accès à de nouvelles structures terpéniques grâce à la versatilité des enzymes de la mini-voie (figure 1B). Seront ciblés en particulier des analogues de molécules aromatiques

telles que le limonène, le santalène, *etc...* Cet aspect est particulièrement important du point de vue industriel car susceptible de générer de la propriété intellectuelle.

Un deuxième volet de la thèse sera consacré à l'élucidation du mécanisme des TPS (TerPeneSynthases) en utilisant de l'IOH et du DMAOH marqué en  $^{13}\text{C}$  ou en D sur des positions bien définies en fonction des TPS visées. En effet en fonction de la TPS à étudier le mécanisme réactionnel peut être déduit du positionnement des marquages initiaux dans la molécule finale. Là encore, il conviendra d'effectuer la synthèse chimique de ces composés, de purifier l'enzyme d'intérêt et d'étudier la répartition isotopique au sein du produit final.

Ce projet de thèse s'adresse à un candidat chimiste ayant une forte appétence pour l'étude de systèmes biologiques et le travail interdisciplinaire, souhaitant mettre son enthousiasme dans le développement de cascades enzymatiques originales intéressant à la fois le monde académique mais aussi le monde industriel.

### Références Bibliographiques

- (1) Couillaud, J.; Leydet, L.; Duquesne, K.; Iacazio, G. The Terpene Mini-Path, a New Promising Alternative for Terpenoids Bio-Production. *Genes* **2021**, *12* (12), 1974. <https://doi.org/10.3390/genes12121974>.
- (2) Couillaud, J.; Amouric, A.; Courvoisier-Dezord, E.; Leydet, L.; Schweitzer, N.; Rosso, M.; Hage, H.; Loussouarn-Yvon, M.; Vincentelli, R.; Petit, J.; De Berardinis, V.; Attolini, M.; Maresca, M.; Duquesne, K.; Iacazio, G. *In Vitro* Applications of the Terpene Mini-Path 2.0. *ChemBioChem* **2022**, *23* (24), e202200595. <https://doi.org/10.1002/cbic.202200595>.