

Proposition de Sujet de Thèse pour Contrat Doctoral UCA

Adresse e-mail à utiliser pour toute correspondance :

mehiri@unice.fr

Titre de la thèse

Chimie des Substances Naturelles Marines : Isolement, détermination structurale, Synthèse et Valorisation

Thesis Title

Marine Natural Products Chemistry: Isolation, Structural elucidation, Synthesis and Valorisation

Directeur de Thèse (HDR ou assimilé)

Nom : MEHIRI

Prénom : Mohamed

Téléphone : 04 89 15 01 57

Courriel : mehiri@unice.fr

Laboratoire d'accueil

ICN

Co-directeur

Nom :

Prénom :

HDR :

Unité de recherche :

Téléphone :

Courriel :

Domaine Scientifique

DS4 - Chimie

Description du sujet

De nombreux organismes marins représentent une source sous-explorée de produits naturels nouveaux dotés d'activités biologiques variées in situ (cytotoxique, antibiotique, antifongique, antifouling, etc). Ces métabolites secondaires possèdent fréquemment des structures originales, différentes de celles des métabolites du milieu terrestre, avec un fort potentiel de valorisation dans divers domaines notamment dans le domaine thérapeutique.

Dans l'équipe Molécules Bioactives de l'ICN (UMR 7272 CNRS UNS), le groupe Produits Naturels Marins est spécialisé depuis plusieurs années dans l'étude de molécules issues d'organismes marins (Chimie analytique/chimie Organique) et à leur valorisation dans le domaine thérapeutique. Dans ce contexte, les objectifs du projet proposé concernent, et de façon non exclusive, (i) l'isolement et la détermination structurale (RMN 1D et 2D, MS, UV, IR, DC) de molécules naturelles aux propriétés biologiques d'intérêt (activité antitumorale, anti-infectieuse, antifouling) à partir d'invertébrés et de microorganismes marins, ET (ii) la synthèse de petites molécules sélectionnées pour leurs singularités structurales et leurs propriétés biologiques. Chaque espèce marine sera soumise à une étude chimique exhaustive qui permettra d'obtenir une vision globale de sa composition en métabolites secondaires. Après purification par différentes techniques chromatographiques (HPLC), les structures des composés isolés seront déterminées par les diverses techniques : la spectrométrie de masse haute-résolution (HRMS) et la résonance magnétique nucléaire (RMN 1D et 2D), principalement. Les molécules isolées seront évaluées pour leurs propriétés biologiques (antitumorales, antibactériennes,...). L'étude de la production des molécules d'intérêt sera abordée sous trois approches : une approche de synthèse biomimétique, qui s'inspirera des hypothèses biosynthétiques formulées d'après l'examen de la structure des molécules isolées, une approche en synthèse totale lorsque des quantités importantes de substances seront nécessaires pour les évaluations biologiques et une approche en hémisynthèse pour accéder rapidement à des analogues naturels aux propriétés biologiques diverses.

La valorisation des métabolites isolés et/ou synthétiques, sera réalisée au travers d'un réseau de collaborateurs publics et privés, nationaux et internationaux, dans plusieurs domaines.

Ce projet pluridisciplinaire, basé sur la complémentarité des approches chimiques et biologiques, bénéficiera des compétences et des infrastructures des équipes suivantes : le groupe Produits Naturels Marins de l'Institut de Chimie de Nice (UMR CNRS 7272), le Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M) et l'Institut de Recherche sur le Cancer et le Vieillissement de Nice (IRCAN).

Description of the thesis

Many marine organisms represent an under-explored source of new natural products with in situ various biological activities (cytotoxic, antibiotic, antifungal, antifouling, etc.). These secondary metabolites frequently possess original structures, different from those of terrestrial metabolites, with a high potential for recovery in various fields, particularly in the therapeutic field.

In the Bioactive Molecules team of the ICN (UMR 7272 CNRS UNS), the Marine Natural Products group has specialized for several years in the study of molecules derived from marine organisms (Analytical Chemistry / Organic Chemistry) and their valorization in the therapeutic field. In this context, the objectives of the proposed project concern, and not

exclusively, (i) the isolation and the structural determination (1D and 2D NMR, MS, UV, IR, DC) of natural molecules with biological properties of interest (antitumor activity, anti-infectious, antifouling) from marine invertebrates and microorganisms, AND (ii) the synthesis of small molecules selected for their structural singularities and biological properties. Each marine species will be subjected to an exhaustive chemical study which will allow to obtain a global vision of its composition in secondary metabolites. After purification by various chromatographic techniques (HPLC), the structures of the isolated compounds will be determined by the various techniques: high-resolution mass spectrometry (HRMS) and nuclear magnetic resonance (1D and 2D NMR), mainly. The isolated molecules will be evaluated for their biological properties (antitumor, antibacterial, ...).

The study of the production of the molecules of interest will be approached under three approaches: a biomimetic synthesis approach, which will be inspired by the biosynthetic hypotheses formulated from the examination of the structure of the isolated molecules, a total synthesis approach when Substantial quantities of substances will be needed for biological evaluations and a semisynthesis approach to rapidly access natural analogues with diverse biological properties.

The valorization of isolated and / or synthetic metabolites will be carried out through a network of public and private collaborators, national and international, in several fields. This multidisciplinary project, based on the complementarities of the chemical and biological approaches, will benefit from the skills and infrastructures of the following teams: the Marine Natural Products Team within the Institute of Chemistry of Nice (UMR CNRS 7272), the Mediterranean Center for Molecular Medicine (C3M) and the Institute for Research on Cancer and Aging in Nice (IRCAN).

Informations complémentaires

Profil du candidat :

Le sujet proposé comprend une très forte composante de chimie expérimentale. Le sujet est publié dans sa version la plus générale et sera détaillé au candidat sélectionné. Le candidat, chimiste de formation, issu de l'université ou élève en école d'ingénieur, doit posséder une solide expérience théorique et pratique en chimie organique (méthodologie de synthèse, rétrosynthèse, synthèse multi-étapes, purification et caractérisation structurale notamment par RMN 1D et 2D). Une formation et des connaissances en chimie des substances naturelles seraient un avantage pour la candidature. Le candidat doit posséder la capacité de travailler dans une équipe avec un fort sens de l'organisation ainsi que maîtriser les outils informatiques de base et la langue anglaise.