

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

Monsieur Thomas CHARPENTIER

candidat au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisé à soutenir publiquement sa thèse

le 08/02/2023 à 09h30

Faculté des Sciences

AMPHI L004

2, boulevard Lavoisier

49045 ANGERS Cedex 01

sur le sujet suivant :

Produits d'origine naturelle ciblant la voie « Unfolded Protein Responses » (UPR) : vers une protection alternative des cultures

Directeur de thèse : **Monsieur Pascal RICHOMME**

Composition du jury :

Monsieur Thomas GUILLEMETTE, Professeur des Universités Université d'Angers, Co-directeur de thèse

Madame Monica HÖFTE, Professeure Université de Gent, Belgique, Rapporteur

Monsieur Pascal RICHOMME, Professeur des Universités Université d'Angers, Directeur de thèse

Madame Fanny ROUSSI, Directrice de Recherche ICSN-CNRS, Rapporteur

Madame Sophie TOMASI, Professeure des Universités Université de Rennes, Examineur

Madame Muriel VIAUD, Directrice de Recherche INRAE AgroParisTech, Examineur

Monsieur Guillaume VIAULT, Maître de Conférences Université d'Angers, Co-encadrant

Résumé de la thèse

La découverte de nouvelles solutions antifongiques pour la protection des cultures est un enjeu majeur en raison de de l'émergence de résistances aux fongicides conventionnels et de leur l'impact écotoxicologique. De précédent travaux ont montré que la voie UPR (« Unfolded Protein Response ») était une cible prometteuse pour le développement de nouveaux fongicides. IRE1 est l'unique effecteur de cette voie chez les champignons, elle restaure l'homéostasie du réticulum en épissant l'ARNm hac1. Le développement d'un test de criblage sur *Saccharomyces cerevisiae* incluant un système rapporteur de l'activité d'IRE1, suivi du criblage de 77 produits naturels, a permis d'identifier 7 inhibiteurs potentiels et a mis en évidence la classe des xanthones polyhydroxylés et prénylés. L'inhibition de l'épissage de l'ARNm hac1 a ensuite été confirmée par RT-PCR, pour le composé le plus actif, la γ -mangostine. L'application de ces inhibiteurs à dose sublétales induit une réduction significative de l'aire des nécroses provoquées par *Alternaria brassicicola* et *Botrytis cinerea*. Ensuite, le test de criblage a été adapté au fractionnement bioguidé. L'étude d'un extrait de Clusiaceae a conduit à identifier 4 xanthones actives. Parallèlement, pour mieux comprendre le RSA (relation structure activité) des composés actifs, une étude de modélisation moléculaire et d'(hemi)synthèse a été entreprise. Deux séries d'analogues ont été conçues, puis criblées in-silico. Les résultats du « docking » ont permis de sélectionner 24 composés. Dix d'entre eux ont été (hemi)synthétisés avec 16 autres et testés, dont cinq présentent une activité intéressante.