



## Thèse de Doctorat : Lipidomique par RMN *in-vivo* en flux - développement de méthodes RMN innovantes pour le profilage des lipides de microalgues sur cellules entières

**Contexte :** Les microalgues sont une source de biomasse riche en différents composés à haute valeur ajoutée comme les lipides (principalement les triglycérides d'acides gras), les glucides, les vitamines et les protéines dont les applications industrielles vont de l'alimentation à la santé et à l'énergie. Dans ce contexte, le projet de thèse a pour objectif de développer le potentiel de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) pour le suivi en ligne de la qualité biochimique des microalgues en culture. Parmi elles, la spiruline ou *Limnospira platensis* (LP) est reconnue pour ses propriétés nutritionnelles comme superaliment. A terme, il sera possible de proposer cette méthode embarquée qui permettra non seulement de vérifier le bon état physiologique de ces systèmes de survie, mais aussi leur comestibilité.

Les laboratoires CEISAM et GEPEA de Nantes Université qui sont impliqués dans ce projet collaborent depuis plus de 6 ans maintenant. Ils ont notamment montré dans le cadre du projet AMER-METAL que la RMN permettait d'accéder précisément à l'identité et à la quantité des lipides de microalgues [1] grâce aux instruments à haut champ magnétique et ce directement sur biomasse entière. Des investigations ont été également menées sur les capacités des appareils RMN compacts à plus bas champ [2] pour le suivi de la production de lipides sur des microalgues. Dans ce cadre il a été essentiel d'éliminer le signal de l'eau du milieu [3] et de coupler au spectromètre RMN compact à un photobioréacteur pour suivre la production de lipides de microalgues [4].

**Objectifs :** L'objectif majeur du projet est de développer un système miniaturisé basé sur la RMN compacte pour le contrôle en ligne de métabolites à haute valeur nutritive de microalgues cultivées en photobioréacteur. Ainsi, améliorer les performances analytiques de systèmes RMN compacts est essentiel pour une meilleure analyse simultanée en ligne de plusieurs familles de métabolites : des lipides mais aussi des glucides de LP. Dans cette optique, la mission confiée au / à la doctorant.e consistera à caractériser la diversité des métabolites nutritives produits par LP par RMN à haut champ (700 MHz sur le site du CEISAM à Nantes) en identifiant les différents lipides voire sucres. D'abord des extraits de LP seront étudiés mais aussi les cellules entières *in vivo*, qui représente un véritable défi. Dans ce contexte, nous mettrons en œuvre des méthodologies avancées pour rendre les signaux plus résolus, sensibles et accélérer leur acquisition, mais aussi capables de dépasser les inhomogénéités intracellulaires. La haute répétabilité de la RMN en fait un outil de choix pour quantifier les métabolites identifiés en mélange dans le milieu de culture et dans les cellules. Puis, des appareils compacts à 80 MHz (présents sur les sites du CEISAM et GEPEA à St Nazaire) seront également évalués avec les méthodes avancées pour valider leurs performances afin d'identifier et quantifier les lipides et sucres de LP, comparativement aux informations obtenues à 700 MHz. Finalement, le couplage d'un spectromètre compact avec un photobioréacteur sera réalisé afin de suivre en ligne et en temps réel l'accumulation des métabolites à fort intérêt nutritionnel des cellules LP en culture.

**Mots clefs :** métabolomique, lipidomique, RMN *in vivo* en flux, cyanobactérie, spiruline, *Limnospira platensis*

### Références:

- [1] Dylan Bouillaud, thèse de doctorat, Nantes Université, 2017-2020, Multiscale NMR analysis of the microalgae metabolism
- [2] Castaing-Cordier, T.; Bouillaud, D.; Farjon, J.; Giraudeau, P. *Recent Advances in Benchtop NMR Spectroscopy and Its Applications*. In Annual Reports on NMR Spectroscopy; Academic Press, **2021**. <https://doi.org/10.1016/bs.arnmr.2021.02.003>.
- [3] Bouillaud, D.; Heredia, V.; Castaing-Cordier, T.; Drouin, D.; Charrier, B.; Gonçalves, O.; Farjon, J.; Giraudeau, P. Benchtop Flow NMR Spectroscopy as an Online Device for the *in Vivo* Monitoring of Lipid Accumulation in Microalgae. *Algal Research* **2019**, *43*, 101624. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2019.101624>.
- [4] Bouillaud, D.; Drouin, D.; Charrier, B.; Jacquemmoz, C.; Farjon, J.; Giraudeau, P.; Gonçalves, O. Using Benchtop NMR Spectroscopy as an Online Non-Invasive *in Vivo* Lipid Sensor for Microalgae Cultivated in Photobioreactors. *Process Biochemistry* **2020**, *93*, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.03.016>.

**Environnement de travail :** Le projet se déroule en collaboration entre deux laboratoires de Nantes Université : le CEISAM (Chimie Et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse, Modélisation) pour le côté développement analytique et le GEPEA (Génie des procédés Environnement - Agroalimentaire) pour le développement des procédés pour la culture de microalgues. L'équipe MIMM du laboratoire CEISAM est reconnue pour le développement de techniques RMN à l'état liquide pour l'application de ces outils à l'analyse de mélanges complexes. L'équipe BAM du GEPEA a une renommée pour ses développements de systèmes de cultures en rupture et à haute productivité.

**Profil :** Les candidats devront être titulaires Master ou être Ingénieurs en (Bio)Chimie Analytique ou Chimie Physique et posséder de solides connaissances théoriques en RMN. Une expérience antérieure dans ce domaine (stage) sera appréciée mais pas indispensable. L'ingénieur(e)/Master devra également posséder une importante ouverture d'esprit, en raison du caractère interdisciplinaire et collaboratif du projet, car il devra travailler entre deux laboratoires de la région Nantaise et Nazairienne. Ce recrutement offrira l'opportunité unique un.e master 2 ou ingénieur.e de s'investir dans des développements innovants en RMN à haut et bas champs, à l'interface entre spectroscopie, chimie analytique, biologie et génie des procédés pour mieux comprendre le métabolisme des microalgues. Le salaire mensuel net est compris entre 1500 € et 2000 € pour 36 mois.

**Procédure de candidature :** Les candidat.e.s doivent soumettre **avant le 14 juillet 2024** leur Curriculum Vitae complet, une lettre de motivation, relevés de notes de Master ainsi que deux lettres de recommandation à :

Jonathan Farjon ([jonathan.farjon@univ-nantes.fr](mailto:jonathan.farjon@univ-nantes.fr)) et Olivier Gonçalves ([olivier.goncalves@univ-nantes.fr](mailto:olivier.goncalves@univ-nantes.fr))