

Titre du projet :
Expression de génomes bactériens du microbiote intestinal dans des systèmes d'expression acellulaires

- **Etablissement** : Université Paris-Saclay GS Life Sciences and Health
- **École doctorale** : Structure et Dynamique des Systèmes Vivants
- **Unité de recherche** : MICALIS (UMR1319 INRAE-AgroParisTech)
- **Encadrement de la thèse** : Olivier Borkowski (olivier.borkowski@inrae.fr)
- **Financement** : ANR
- **Début de la thèse** : Octobre 2025

Mots-clefs : Cell-free, Transcriptomiques, Biologie synthétique, Microbiologie, Biologie des Systèmes.

Profil et compétences recherchées : M2 recherche biologie, option microbiologie, biologie moléculaire. Intérêt pour la programmation. Expérience avec Python.

Résumé du projet de thèse :

Le projet vise à étudier les paysages transcriptionnels de bactéries intestinales non cultivables en utilisant des systèmes d'expression acellulaires dit cell-free. L'objectif est de surmonter les barrières techniques liées à l'expression des génomes de ces bactéries non cultivables et d'analyser leur architecture ainsi que leur capacité à ajuster leur transcriptome en réponse à différents stimuli. En combinant des systèmes cell-free à des approches de biologie synthétique (construction de circuits synthétiques) et de génomique (synthèse de génomes), ce projet cherche à développer et utiliser notre plateforme pour étudier les interactions moléculaires et les mécanismes d'adaptation des bactéries du microbiote humain, avec des applications potentielles dans les biotechnologies et l'ingénierie métabolique.

Contexte du projet :

Les recherches sur le microbiote humain ont révélé une grande diversité de bactéries, dont environ 70% restent caractérisées uniquement par leur séquence génomique, appelées "matière noire" du microbiote. Cette connaissance limitée est due à la difficulté d'isoler et de cultiver ces bactéries dans des conditions de laboratoire. Bien que les analyses métatranscriptomiques sont des approches prometteuses, elles sont limitées par les faibles concentrations de ces bactéries dans les échantillons humains. Le recours à des systèmes d'expression cell-free est une solution permettant l'expression de génomes bactériens dans des conditions contrôlées, ce qui aidera à dévoiler leur architecture régulatoire, à étudier leur capacité adaptation et à découvrir de nouvelles voies métaboliques d'intérêts.

Précision sur l'encadrement :

La thèse sera encadrée par Olivier Borkowski dans l'équipe SyBER de Micalis (INRAE jouy-en-josas).

Conditions scientifiques matérielles (conditions de sécurité spécifiques)

et financières du projet de recherches :

La personne recrutée disposera de tout le matériel d'un laboratoire de biologie moléculaire, comprenant des équipements pour cultiver des souches, produire et mesurer des réactions de cell-free, faire des mesures de RNA-seq et de biochimie. La personne aura accès aux différentes plateformes technologiques de MICALIS et l'INRAE (Imaging (MIMA2), bioinformatics (Migale), metabolomics networks, fluxomics (MetaToul), cell-free biofoundry).

Elle bénéficiera également d'un poste de travail informatique et d'un accès à des serveurs de calcul.

Un ou plusieurs techniciens de laboratoire pourront, de façon temporaire, apporter leur soutien.

Références bibliographiques :

- Almeida A. et al., Nat. Biotechnol., vol. 39, no 1, p. 105-114, janv. 2021, doi: 10.1038/s41587-020-0603-3
Borkowski O. et al, Nat. Commun., vol. 9, no 1, p. 1457, avr. 2018, doi: 10.1038/s41467-018-03970-x
Borkowski O. et al., Nat. Commun., vol. 11, no 1, p. 1872, avr. 2020, doi: 10.1038/s41467-020-15798-5
Fujiwara K. et al., Nucleic Acids Res., vol. 45, no 19, p. 11449-11458, nov. 2017, doi: 10.1093/nar/gkx776
Garenne D. et al, Nat. Rev. Methods Primer, vol. 1, no 1, p. 1-18, juill. 2021, doi: 10.1038/s43586-021-00046-x.
Nicolas P. et al., Science, vol. 335, no 6072, p. 1103-1106, mars 2012, doi: 10.1126/science.1206848
Wagner L. et al. Comput. Struct. Biotechnol. J., vol. 21, p. 3173-3182, janv. 2023, doi: 10.1016/j.csbj.2023.05.025