

# Stratégies intégrées de mesure pour la compréhension du métabolisme des micro-organismes

## Vers des applications pour le génie des photobioprocédés : du « métabolome » au « procédome »

### Résumé

Ce manuscrit présente les travaux qui ont animé mes investigations scientifiques sur la complexité du métabolisme depuis ma formation doctorale et mon affectation comme maître de conférences dans les universités de Clermont-Ferrand puis de Nantes. L'interdisciplinarité est au cœur des travaux exposés dans ce mémoire qui illustrent les efforts menés sur la caractérisation des « réactions chimiques qui se produisent dans les organismes vivants, visant plus largement à comprendre les bases moléculaires, structurales et mécanistiques, des fonctions biologiques par des approches pluridisciplinaires aux interfaces avec la chimie, la physique, les mathématiques et l'informatique »\* pour des applications intégratives en génie des bioprocédés. Sont présentés ici les différents apports obtenus sur les éléments du métabolisme qu'ils soient portés par les catalyseurs pris sous leurs formes isolées ou intégrés au sein de réseaux complexes (mono ou multi-organismes), ou par le produit de leurs réactions, que ce soient les intermédiaires réactionnels ou les produits finaux de la biosynthèse. Ces investigations ont nécessité le développement d'approches originales pour la mesure des mécanismes catalytiques exploitant des composés marqués, la détermination des capacités métaboliques par des approches de post-génomique et bio-informatique, ou la mesure du dynamisme métabolique par des stratégies combinées de métabolomique et de fluxomique. Des adaptations ont été nécessaires pour appréhender la complexité biologique des différents modèles cellulaires étudiés qui hébergeaient ces capacités métaboliques (bactéries et micro-algues). Des résultats marquants ont été obtenus ces dernières années sur l'étude de la plasticité métabolique naturelle de la cyanobactérie *Arthrospira platensis* cultivée en photobioréacteurs et l'estimation de la qualité des composés bio-synthétisés en lien direct avec les mesures métaboliques (EPS). De là, je me propose de développer au laboratoire GEPEA un projet consistant à appréhender la plasticité métabolique naturelle des micro-algues pour la maîtrise de la qualité des composés bio-synthétisés. Ce projet associera à une thématique scientifique sur la compréhension de la plasticité métabolique naturelle des micro-algues, un applicatif sur la découverte de composés à haute valeur ajoutée et le moyen d'en optimiser la production et d'en préserver la qualité chimique et donc la bio-activité. Pour cela, la chimiodiversité offerte par les micro-algues sera explorée et les modèles les plus originaux en terme de phénotypes et de métabotypes seront investigués. Des développements méthodologiques accompagneront ce projet, pour affiner la mesure de la plasticité métabolique par des approches de marquage et optimiser la mesure des phénotypes par des approches versatiles issues de la RMN. Ce

dernier point méthodologique sera particulièrement développé dans les années à venir car il déterminera les capacités à détecter en ligne les phénotypes intéressants cultivés en réacteurs. Les approches de mesure en ligne et au cœur des photobioprocédés seront investiguées à court et moyen terme pour des preuves de concept en milieu de production sur la plateforme ALGOSOLIS.

### **Mots clés**

Métabolisme, anticorps catalytiques, enzymes, métabolites, intermédiaires réactionnels, briques élémentaires, bactéries, micro-algues, bio-remédiation, photobio-production, photobioréacteurs, puce à ADN, bio-informatique, bio-statistique, métabolomique, fluxomique, modèles métaboliques, spectrométrie infrarouge, spectrométrie de masse, résonance magnétique nucléaire.