

Offre de thèse : Rôle des Interactions nutritionnelles dans le mécanisme bioprotecteur de bactéries lactiques contre *Salmonella* (NutriLac)

1. Descriptif du projet :

Chaque année, un tiers des aliments produits sur la planète sont perdus/gaspillés (FAO, 2013). Comprendre les interactions microbiennes à l'œuvre dans les aliments est un enjeu essentiel pour limiter les pertes et produire des aliments durables, notamment à l'aide de la biopréservation. Les interactions basées sur la production de molécules antagonistes sont de mieux en mieux décrites, mais celles basées sur la compétition nutritionnelle ne le sont que très peu, alors qu'elles peuvent être impliquées dans l'inhibition de microorganismes indésirables par des souches protectrices. Ce mode d'inhibition est complexe, car il dépend de la composition du milieu et son décryptage est un défi qu'il convient de relever. Le projet NutriLac marque la continuité de travaux de thèse menés au laboratoire (2017- 2021) ayant permis de créer des communautés microbiennes de bactéries lactiques (LAB) à activité anti-*Salmonella* en milieu laitier. NutriLac vise à étudier les mécanismes inhibiteurs, notamment de type compétition nutritionnelle, impliqués dans les relations entre des souches issues des communautés précédemment développées et des souches de *Salmonella* de différents sérovars. Le premier objectif est d'étudier l'impact de modifications de la concentration en nutriments d'un milieu chimiquement défini lait sur les dynamiques des populations lors de co-cultures entre LAB sélectionnées et souches de *Salmonella* sensibles. Le suivi des populations sera réalisé par qPCR, culture, et – pour *Salmonella* seulement - luminescence. Les amorces nécessaires à la qPCR seront définies grâce aux génomes, d'ores-et-déjà disponibles. La quantification des composés captés ou métabolisés sera effectuée par des méthodes de chromatographie/spectrométrie de masse appropriées (ICP-MS pour les métaux et/ou HPLC/GC-MS pour les acides aminés, acides organiques, vitamines). Le second objectif sera d'identifier les voies métaboliques et/ou gènes impliqués dans l'effet bioprotecteur. Les mécanismes mis en jeu par les LAB et l'impact sur *Salmonella* seront analysés à l'échelle moléculaire en couplant des approches de métatranscriptomique par RNAseq (collaboration avec UMR 0782 INRAE-AgroParisTech-Université Paris-Saclay SAYFOOD) et de métaprotéomique (collaboration avec plateforme PROTEOGEN de l'US Emerode, Unicaen). Enfin, le dernier objectif sera de proposer une méthodologie de sélection de nouvelles souches. Une approche par régression multiple sera conduite de manière à déterminer les surfaces de réponses et à proposer un modèle prévisionnel de croissance de *Salmonella* sur lequel reposera la méthodologie proposée (collaboration avec le Laboratoire de Mathématiques Nicolas Oresme LMNO UMR 6139 CNRS Unicaen).

2. Profil du doctorant

Titulaire d'un Master 2 en microbiologie et/ou agroalimentaire ou équivalent, avec une expérience en laboratoire de recherche ou R&D. Une connaissance des outils de bioinformatique et une expérience pratique de leur manipulation est fortement souhaitée. Le (la) candidat(e) doit posséder de solides bases scientifiques afin de pouvoir entreprendre les travaux de thèse avec une approche pluridisciplinaire (microbiologie, biochimie, biologie moléculaire), ainsi qu'un esprit créatif et des capacités d'autonomie et relationnelles. Sont attendues rigueur, bonne maîtrise de l'anglais, et bonnes capacités rédactionnelles ainsi que de communication.

3. Informations pratiques sur le poste

Le contrat débutera le 2 octobre 2023 pour une durée de 3 ans, avec un salaire brut de 2044,12 € par mois (financement non soumis à concours de l'école doctorale). Les travaux se dérouleront au sein de l'équipe MALIM de l'ABTE à l'Université de Caen (Campus 1). Vous serez encadré(e) par :

- Nathalie Desmasures : Directrice de thèse
- Margot Schlüsselhuber : Co-encadrante de thèse
- Marion Dalmasso : référente pour les analyses de données RNAseq.

Dans le cadre du projet NutriLac, vous travaillerez aussi en collaboration avec un autre laboratoire de l'Université de Caen, le LMNO (mathématiques). Vous échangerez avec les acteurs de la filière AOP laitière de Normandie afin de rendre compte des résultats. Si nécessaire vous vous déplacerez ponctuellement pour vous former à l'analyse des génomes (formation externe MicroScope, décembre 2023). Vous serez également amené(e) à présenter régulièrement vos travaux en réunions d'équipes, auprès des professionnels de filières fromagères et lors de congrès nationaux et internationaux.

Enfin, vous participerez aux formations proposées par l'École doctorale Normande de biologie intégrative, santé, environnement (ED 497 NBISE), aux formations proposées en interne et à d'autres formations en fonction des besoins. Vous serez encouragé(e) à présenter votre sujet de thèse dans le cadre d'évènements grand public (par exemple : festival Pint of Science, événements organisés par le Dôme tels que « chercheurs chercheuses » ou encore « atelier des chercheurs »...).

4. Descriptif de l'unité et de l'équipe de recherche

L'UR Aliments Bioprocédés, Toxicologie, Environnements (57 enseignants-chercheurs, 96 personnels au total) est une Unité de Recherche constituée au 1er janvier 2012 sous tutelle des Universités de Caen et de Rouen (<https://abte.eu/>). Les projets de l'UR pour le prochain contrat quinquennal concernent (1) les ressources au service de l'aliment, de l'environnement et de la santé et (2) les réponses biologiques aux multi-expositions et leur lien avec la santé. L'UR comporte trois équipes, MALIM, EcoTea et ToxEMAC.

Les recherches menées par l'équipe d'accueil MALIM (Matrices ALimentaires et Microbiotes), visent à mieux connaître le microbiote des aliments et les relations entre sa structure et ses fonctions, et en particulier, cherchent à expliquer la construction et le fonctionnement des communautés microbiennes (bactéries, levures et moisissures, phages) des aliments fermentés ou non. L'équipe est constituée d'une dizaine d'enseignants-chercheurs et chercheurs de l'Université de Caen et de presque autant de stagiaires et chercheurs non permanents au gré des projets de recherche et des périodes de l'année. L'équipe dispose de 250 m² de laboratoire avec des équipements de microbiologie, biochimie et biologie moléculaire. L'unité dispose également d'une plateforme analytique pour conduire des études de métabolomique, ciblée ou non. La proximité géographique et thématique de l'Unité de Service Emerode de l'Université de Caen Normandie permet l'accès à des équipements de pointe en microscopie, transcriptomique, protéomique et analyses élémentaires. L'équipe MALIM est co-responsable d'un plateau technique au sein de l'US Emerode, le Centre de Biodiversité des microorganismes, qui conserve et valorise la collection de microorganismes du laboratoire qui comprend actuellement environ 23 000 isolats.

Depuis 2015, l'Université de Caen Normandie et l'Association de Gestion des ODG Laitiers Normands se sont associés au sein du Groupement d'Intérêt Scientifique AOP Laitières de Normandie (GIS GALAN) afin de travailler conjointement à :

- Mieux connaître et maîtriser les différentes dimensions de la qualité des laits et fromages AOP normands, développer la complémentarité entre savoir-faire des éleveurs et des fromagers,
- Expliquer les fondements de la typicité du pré à l'assiette, favoriser son expression,
- Conserver et valoriser la biodiversité microbienne d'intérêt laitier, adaptée aux savoir-faire et terroirs des fromages AOP normands au travers du Conservatoire NORmand de la microBiodiversité Alimentaire (CONOBIAL).

5. Vivre à Caen, Travailler à l'université de Caen Normandie

Entre terre et mer, Caen est une ville portuaire d'un peu plus de 100 000 habitants. Ville universitaire, elle est régulièrement plébiscitée lors des enquêtes étudiantes pour son cadre de vie et la qualité de ses formations et accueille le plus grand carnaval étudiant d'Europe. À 2 heures de Paris par le train et par l'autoroute A13, Caen se situe à environ 10 kilomètres du rivage normand. Frontalière du sud de l'Angleterre, le Ferry Transmanche relie le Port de Caen à Portsmouth (1h30 de Londres en voiture) en moins de 4h.

Le laboratoire est situé au cœur du campus universitaire, en face du Château en centre-ville de Caen et est facilement accessible en transport en commun. Dans un cadre verdoyant, vous aurez facilement accès aux différents services proposés par l'Université de Caen Normandie : bibliothèques, restaurants universitaires et cafétérias, service universitaire d'activités sportives, piscine et salles de sport et formations en français et langues étrangères.

6. Modalités de candidature :

Cette offre s'inscrit dans le cadre d'un financement régional (RIN Doctorant 100%). Les candidats devront envoyer un dossier par mail (nathalie.desmasures@unicaen.fr **et** margot.schlusshuber@unicaen.fr) **au plus tard le 30 juin 2023**. Ce dossier comportera **en un seul fichier pdf** : une lettre de motivation, les contacts de deux référents (et lettre de recommandation, le cas échéant), les relevés de notes et classements de L3, M1 et M2, un *curriculum vitae* décrivant le parcours antérieur de formation et l'expérience de recherche. **Les dossiers seront examinés par une commission de sélection au fil de l'eau** et les candidat(e)s retenu(e)s seront convoqué(e)s pour un **entretien début juillet 2023**. Le (la) candidat(e) retenu(e) sera auditionné(e) par l'école doctorale EdNBISE (Biologie Intégrative, Santé, Environnement, <https://ed497-nbise.normandie-univ.fr/>) pour validation.

Personnes à contacter pour toute information :

Directeur de thèse :

Prof Nathalie DESMASURES
UR 4651 Aliments, Bioprocédés, Toxicologie, Environnements (ABTE), ER MALIM
Université de Caen Normandie
Esplanade de la paix CS 14032
14032 CAEN cedex 5, France
tel +33 (0)2 31 56 55 22
nathalie.desmasures@unicaen.fr

Co-encadrante de thèse :

Dr Margot SCHLUSSELHUBER



Normande de
Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



E.A. 4651 Aliments, Bioprocédés, Toxicologie, Environnements (ABTE), ER MALIM
Université de Caen Normandie
Esplanade de la paix CS 14032
14032 CAEN cedex 5, France
tel +33 (0)2 31 56 57 82
margot.schlusselhuber@unicaen.fr

PhD studentship:

Role of nutritional interactions in the bioprotective mechanism of lactic acid bacteria against *Salmonella* (NutriLac)

- **PhD topic:** Every year, one third of the food produced on the planet is lost/wasted (FAO, 2013). Understanding the microbial interactions in food is an essential issue for limiting losses and producing sustainable food, in particular using biopreservation. Interactions based on the production of antagonistic molecules are better and better described, but those based on nutritional competition are only very poorly described, whereas they may be involved in the inhibition of undesirable microorganisms by protective strains. This mode of inhibition is complex because it depends on the composition of the medium, therefore its study is a challenge that should be taken up. The NutriLac project marks the continuity of thesis work carried out in the laboratory (2017-2021) which made it possible to create microbial communities of lactic acid bacteria (LAB) with anti-*Salmonella* activity in dairy environments. NutriLac aims to study the inhibitory mechanisms, in particular of the nutritional competition type, involved in the relationships between strains from previously developed communities and *Salmonella* strains of different serovars. The first objective is to study the impact of changes in the nutrient concentration of a chemically defined milk medium on population dynamics during co-cultures between selected LAB and susceptible *Salmonella* strains. Population monitoring will be carried out by qPCR, culture, and – for *Salmonella* only – luminescence. The primers required for qPCR will be defined using the genomes already available. The quantification of the captured or metabolized compounds will be carried out by appropriate chromatography/mass spectrometry methods (ICP-MS for metals and/or HPLC/GC-MS for amino acids, organic acids, vitamins). The second objective will be to identify the metabolic pathways and/or genes involved in the bioprotective effect. The mechanisms brought into play by LAB and the impact on *Salmonella* will be analysed at the molecular level by coupling approaches of metatranscriptomics by RNAseq (collaboration with UMR 0782 INRAE-AgroPARIS-Tech-Université Paris-Saclay SAYFOOD) and metaproteomics (collaboration with PROTEOGEN platform of the US Emerode, Unicaen). Finally, the last objective will be to propose a methodology for the selection of new bioprotective strains. A multiple regression approach will be carried out in order to determine the response surfaces and to propose a predictive model of *Salmonella* growth on which the proposed methodology will be based (collaboration with the Laboratoire de Mathématiques Nicolas Oresme LMNO UMR 6139 CNRS Unicaen)

- **Criteria:** Master 2 degree in microbiology or agroindustry or equivalent, with previous work experience in a research or R&D laboratory. Knowledge of bioinformatics tools and practical experience in handling them is highly desirable. The candidate must have a solid scientific background in order to carry out this multi-disciplinary PhD work (microbiology, biochemistry, molecular biology). He/She has a creative mind, and good communication, organization and interpersonal skills. He/She is meticulous, with a good level in English and writing skills.

- **Practical information about the position**

The contract will begin on October 2, 2023 for a period of 3 years, with a gross salary of €2,044.12 per month (funding not subjected to competition from the doctoral school). The work will take place within the MALIM team of ABTE at the University of Caen (Campus 1). You will be supervised by:

- Nathalie Desmasures: Thesis director
- Margot Schlüsselhuber: Thesis co-supervisor
- Marion Dalmasso: referent for RNAseq data analysis.

As part of the NutriLac project, you will also work in collaboration with another laboratory at the University of Caen, the LMNO (mathematics). You will discuss with the actors of the Normandy AOP dairy sector in order to report on the results. If necessary, you will travel occasionally for training in genome analysis (MicroScope external training, December 2023). You will also be required to regularly present your work at team meetings, to professionals in the cheese industry and at national and international congresses.

Finally, you will participate in the training offered by the Normande Doctoral School of Integrative Biology, Health, Environment (ED 497 NBISE), in-house training and other training as needed. You will be encouraged to present your thesis subject at events for the public (for example: Pint of Science festival, events organized by the Dôme in Caen such as "researchers" or "researchers' workshop" ...).

• Description of the laboratory unit and the research team

The Food, Bioprocesses, Toxicology, Environments UR (57 teacher-researchers, 96 staff in total) is a Research Unit set up on January 1, 2012 under the supervision of the Universities of Caen and Rouen (<https://abte.eu/>). The UR projects for the next five-year contract concern (1) resources serving food, the environment and health and (2) biological responses to multiple exposures and their link with health. The UR has three teams, MALIM, EcoTea and ToxEMAC.

The research carried out by the MALIM host team (Food Matrix and Microbiota), aims to better understand the microbiota of food and the relationships between its structure and its functions, and in particular, seeks to explain the construction and functioning of microbial communities (bacteria, yeasts and moulds, phages) of fermented or non-fermented foods. The team is made up of around ten teacher-researchers and researchers from the University of Caen and almost as many trainees and non-permanent researchers depending on the research projects and the periods of the year. The team has 250 m² of laboratory space with microbiology, biochemistry and molecular biology equipment. The unit also has an analytical platform to conduct metabolomics studies, targeted or not. The geographical and thematic proximity of the Emerode Service Unit of the University of Caen Normandy allows access to state-of-the-art equipment in microscopy, transcriptomics, proteomics and elementary analyses. The MALIM team is co-responsible for a technical platform within the US Emerode, the Center for Biodiversity of Microorganisms, which preserves and enhances the laboratory's collection of microorganisms, which currently includes approximately 23,000 isolates.

• Living in Caen, Working at the University of Caen Normandy

Between land and sea, Caen is a city of over 100,000 inhabitants that is regularly acclaimed in student surveys for its living environment and the quality of its training. It hosts the largest student carnival in Europe. Two hours from Paris by train and the A13 motorway, Caen is located about 10 kilometers from the Normandy coast. Bordering the south of England, the Cross-Channel Ferry connects the Port of Caen to Portsmouth (1h30 from London by car) in less than 4 hours.

The laboratory is located in the heart of the university campus, near the Castel in the city center of Caen and is easily accessible by public transport. In a green setting, you will have easy access to the various services offered by the University of Caen Normandy: libraries, university restaurants and cafeterias, university sports activities service, swimming pool and sports halls and training in French and foreign languages.

- **To apply:**

This offer is part of regional funding (RIN Doctorant 100%). Candidates must send a file by email (nathalie.desmaures@unicaen.fr and margot.schlusselhuber@unicaen.fr) **no later than June 30, 2023**. This file will include in a single pdf file: a motivation letter, contacts of two referees (and letter of recommendation, if applicable), transcripts and rankings of L3, M1 and M2, a curriculum vitae describing the previous training course and research experience. The files will be examined by a selection committee as they arise and the candidates will be interviewed at **the beginning of July 2023**. The final candidate will be then auditioned by the EdNBISE doctoral school (Integrative Biology, Health, Environment, <https://ed497-nbise.normandie-univ.fr/>) for validation.

For any inquiries about this offer:

PhD director:

Prof Nathalie DESMASURES
E.A. 4651 Aliments, Bioprocédés, Toxicologie, Environnements (ABTE), ER MALIM
Université de Caen Normandie
Esplanade de la paix CS 14032
14032 CAEN cedex 5, France
tel +33 (0)2 31 56 55 22
nathalie.desmaures@unicaen.fr

PhD co-supervisor:

Dr Margot SCHLUSSELHUBER
E.A. 4651 Aliments, Bioprocédés, Toxicologie, Environnements (ABTE), ER MALIM
Université de Caen Normandie
Esplanade de la paix CS 14032
14032 CAEN cedex 5, France
tel +33 (0)2 31 56 57 82
margot.schlusselhuber@unicaen.fr