

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Formulaire à compléter et déposer par les porteurs du projet de thèse HDR via l'adresse mail suivante :
ed658@univ-amu.fr OU/ET romane.haddadi@univ-amu.fr

MERCI DE METTRE EN SUJET DU MAIL : Concours ED 658 2026 porteur de projet
Ces dossiers seront publiés pour que les candidats postulent.

au plus tard le 3 mars 2026.

INTITULÉ DU PROJET

Etude de la chaîne de transfert d'électrons de *Lactococcus cremoris* au niveau de la cellule unique
Study of the electron transport chain of *Lactococcus cremoris* at the single-cell level

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	Magalon	Prénom	Axel
Téléphone portable	0674211251	Courriel	magalon@imm.cnrs.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	LCB UMR 7283
---------------------------------------	--------------

Nom de l'UR :	Laboratoire de Chimie Bactérienne
---------------	-----------------------------------

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	Magalon	Prénom	Axel
-----	---------	--------	------

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM	Tachon	Prénom	Sybille
Téléphone portable	0652556413	Courriel	sybille.tachon@univ-amu.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	LCB UMR 7283
---------------------------------------	--------------

Nom de l'UR :	Laboratoire de Chimie Bactérienne
---------------	-----------------------------------

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	Magalon	Prénom	Axel
-----	---------	--------	------

SPECIALITE : (Rayer les mentions inutiles)

~~Bio-informatique et Génomique~~ / ~~Biochimie Structurale~~ / ~~Biologie du Cancer~~ / ~~Biologie du Développement~~ /
~~Biologie Végétale~~ / ~~Biotechnologie~~ / ~~Immunologie~~ / Microbiologie et interactions hôte-pathogènes /
~~Neurosciences~~

SOUS JURY POUR LE CONCOURS : (Rayer les mentions inutiles)

JURY 1 : BIOLOGIE CELLULAIRE
JURY 2 : MICROBIOLOGIE – GENOMIQUE
~~JURY 3 : NEURSOCIENCES~~

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

MERCI DE REMPLIR TOUTES LES INFORMATIONS EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

Description de la problématique de recherche - Project description

Dans les environnements riches en nutriments, la perte de fonctions biosynthétiques coûteuses peut devenir avantageuse et conduire à des dépendances obligatoires (auxotrophies), un phénomène aujourd'hui considéré comme très fréquent chez les bactéries et structurant pour les interactions trophiques au sein des communautés microbiennes (D'Souza et al., 2014; Ramoneda et al., 2023; Zengler and Zaramela, 2018). Chez les bactéries lactiques, majoritairement fermentaires, l'auxotrophie pour l'hème est particulièrement déroutante car elle coexiste avec la conservation d'une chaîne de transfert d'électrons rudimentaire qui peut être activée lorsque l'hème est disponible. Chez *Lactococcus cremoris*, l'apport d'hème en aérobiose déclenche un basculement vers une consommation d'oxygène grâce à l'activation d'une oxydase terminale de type cytochrome *bd*, associé à des gains marqués de croissance et de survie, et à une reconfiguration globale de la physiologie cellulaire (Brooijmans et al., 2007; Duwat et al., 2001; Gaudu et al., 2019). De façon intéressante, cette famille d'oxydases est classiquement décrite comme hautement adaptée aux faibles tensions en oxygène (Degli Esposti et al., 2015).

La problématique porte alors sur un paradoxe qui échappe aux mesures moyennes : comment une bactérie auxotrophe pour l'hème, exposée à des micro-gradients d'oxygène et à une disponibilité fluctuante du cofacteur, est-elle programmée pour respirer ?

L'activation d'une respiration hème-dépendante devrait logiquement être gouvernée au niveau transcriptionnel par deux signaux majeurs : la disponibilité du substrat (O₂) et celle du cofacteur (hème). Or, c'est précisément ce qui surprend : chez *L. cremoris*, l'expression des principaux déterminants de la respiration (dont le cytochrome *bd*, l'import d'hème et la biosynthèse de quinones) apparaît globalement peu modulée entre fermentation aérobique et respiration, suggérant l'absence d'un "interrupteur" transcriptionnel simple répondant à l'oxygène et/ou à l'hème. Cette absence de régulation nette à l'échelle populationnelle nous a donc conduits à explorer l'échelle de la cellule unique, par cytométrie et microscopie, ce qui nous a permis de mettre en évidence une hétérogénéité d'expression du cytochrome *bd* précisément en micro-aérobiose, la fenêtre attendue comme la plus favorable au cytochrome *bd* du fait de sa très forte affinité pour l'oxygène.

L'hypothèse de travail est que cette hétérogénéité conduise à l'existence de sous-populations aux capacités respiratoires variables qui conférerait un avantage adaptatif à l'ensemble de la population dans des environnements fluctuants en termes de présence d'oxygène et d'hème.

Le projet de thèse proposé vise à vérifier cette hypothèse et à comprendre les mécanismes sous-jacents. Pour cela il sera crucial de développer des approches analytiques à résolution cellulaire, capables de relier l'expression des composants de la CTE à la physiologie individuelle des cellules.

In nutrient-rich environments, the loss of costly biosynthetic functions can become advantageous and lead to obligate dependencies (auxotrophies), a phenomenon now considered to be very common in bacteria and fundamental to trophic interactions within microbial communities (D'Souza et al., 2014; Ramoneda et al., 2023; Zengler and Zaramela, 2018). In lactic acid bacteria, which are predominantly fermentative, auxotrophy for heme is particularly puzzling because it coexists with the preservation of a rudimentary electron transfer chain that can be activated when heme is available. In *Lactococcus cremoris*, the addition of heme in aerobic conditions triggers a switch to oxygen consumption through the activation of a cytochrome *bd*-type terminal oxidase, associated with marked gains in growth and survival, and a global reconfiguration of cell physiology (Brooijmans et al., 2007; Duwat et al., 2001; Gaudu et al., 2019). Interestingly, this family of oxidases is classically described as highly adapted to low oxygen tensions (Degli Esposti et al., 2015).

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

The issue then concerns a paradox that escapes average measurements: how is a heme auxotrophic bacterium, exposed to micro-gradients of oxygen and fluctuating availability of the cofactor, programmed to breathe? The activation of heme-dependent respiration should logically be governed at the transcriptional level by two major signals: the availability of the substrate (O₂) and that of the cofactor (heme). However, this is precisely what is surprising: in *L. cremoris*, the expression of the main determinants of respiration (including cytochrome *bd*, heme import, and quinone biosynthesis) appears to be generally unmodulated between aerobic fermentation and respiration, suggesting the absence of a simple transcriptional “switch” responding to oxygen and/or heme. This lack of clear regulation at the population level led us to explore the single-cell level, using cytometry and microscopy, which enabled us to highlight heterogeneity in cytochrome *bd* expression specifically in microaerobiosis, the window expected to be most favorable for cytochrome *bd* due to its very high affinity for oxygen.

The working hypothesis is that this heterogeneity leads to the existence of subpopulations with varying respiratory capacities, which would confer an adaptive advantage to the entire population in environments with fluctuating oxygen and heme levels.

The proposed thesis project aims to verify this hypothesis and understand the underlying mechanisms. To do this, it will be crucial to develop cell-resolution analytical approaches capable of linking the expression of ETC components to individual cell physiology.

Mots clés – Keywords

Microbiologie ; Métabolisme ; Hétérogénéité phénotypique ; Cellule unique

Microbiology ; Metabolism ; Phenotypic heterogeneity ; Single cell

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Thématique : Microbiologie

Domaine : biologie cellulaire des microorganismes, bioénergétique

Contexte : exploration des comportements des microorganismes à différentes échelles : de la population globale à la cellule unique

Theme : Microbiology

Field : Cell biology of microorganisms, bioenergetics

Context : Exploration of the behavior of microorganisms at different scales : from the global population to the single cell

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Objectifs - Objectives

Au cours du projet doctoral, il s'agira (i) de définir les teneurs en oxygène qui conduisent à des différences de production des protéines et la temporalité de l'apparition de variations dans un environnement changeant (teneur en oxygène, notamment), (ii) d'évaluer la corrélation entre production de protéine, expression des gènes et fonctionnalité de la chaîne de transport d'électrons à l'échelle de la cellule unique afin de tester l'hypothèse d'une corrélation entre les différents niveaux d'expression et la capacité respiratoire et, (iii) de rechercher les mécanismes impliqués dans la génération de l'hétérogénéité.

During the doctoral project, the aim will be (i) to define the oxygen levels that lead to differences in protein production and the timing of the appearance of variations in a changing environment (from anaerobiosis to aerobiosis, for example), (ii) to evaluate the correlation between protein production, gene expression, and electron transport chain functionality at the single-cell level in order to test the hypothesis of a correlation between different expression levels and respiratory capacity, and (iii) to investigate the mechanisms involved in the generation of heterogeneity.

Méthode – Method

- Modèle d'étude : *Lactococcus cremoris*
- Utilisation des équipements spécialisés et expertises disponibles à l'institut (IMM) : bioréacteurs, cytométrie, microfluidique et microscopie à fluorescence en temps réel
- Oxygraphie (suivi de la consommation d'oxygène au cours du temps),
- Approche FISH (Fluorescence in situ hybridization) couplée à l'analyse en microscopie et cytométrie en flux
- Utilisation de marqueurs fluorescents permettant d'évaluer le potentiel de membrane, reflet de l'activité des chaînes respiratoires (Suzuki et al., 2003)
- Constructions génétiques : fusions transcriptionnelles / traductionnelles ; délétion / surexpression de gènes

- Study model : *Lactococcus cremoris*
- Use of specialized equipment and expertise available at the institute (IMM) : bioreactors, cytometry, microfluidics, and real-time fluorescence microscopy
- Oxygraphy (monitoring oxygen consumption over time)
- FISH (fluorescence in situ hybridization) approach coupled with microscopy and flow cytometry analysis
- Use of fluorescent markers to evaluate membrane potential, reflecting respiratory activity (Suzuki et al., 2003)
- Genetic constructions : transcriptional/translational fusions ; gene deletions/overexpressions

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Références bibliographiques

- Brooijmans, R.J.W., Poolman, B., Schuurman-Wolters, G.K., de Vos, W.M., Hugenholtz, J., 2007. Generation of a Membrane Potential by *Lactococcus lactis* through Aerobic Electron Transport. *J. Bacteriol.* 189, 5203. <https://doi.org/10.1128/JB.00361-07>
- Degli Esposti, M., Rosas-Pérez, T., Servín-Garcidueñas, L.E., Bolaños, L.M., Rosenblueth, M., Martínez-Romero, E., 2015. Molecular Evolution of Cytochrome bd Oxidases across Proteobacterial Genomes. *Genome Biol. Evol.* 7, 801–820. <https://doi.org/10.1093/gbe/evv032>
- D'Souza, G., Waschina, S., Pande, S., Bohl, K., Kaleta, C., Kost, C., 2014. Less Is More: Selective Advantages Can Explain the Prevalent Loss of Biosynthetic Genes in Bacteria. *Evolution* 68, 2559–2570. <https://doi.org/10.1111/evo.12468>
- Duwat, P., Sourice, S., Cesselin, B., Lamberet, G., Vido, K., Gaudu, P., Le Loir, Y., Violet, F., Loubière, P., Gruss, A., 2001. Respiration capacity of the fermenting bacterium *Lactococcus lactis* and its positive effects on growth and survival. *J. Bacteriol.* 183, 4509–4516. <https://doi.org/10.1128/JB.183.15.4509-4516.2001>
- Gaudu, P., Yamamoto, Y., Jensen, P.R., Hammer, K., Lechardeur, D., Gruss, A., 2019. Genetics of *Lactococci*. *Microbiol. Spectr.* 7. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0035-2018>
- Ramonedá, J., Jensen, T.B.N., Price, M.N., Casamayor, E.O., Fierer, N., 2023. Taxonomic and environmental distribution of bacterial amino acid auxotrophies. *Nat. Commun.* 14, 7608. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43435-4>
- Suzuki, H., Wang, Z.-Y., Yamakoshi, M., Kobayashi, M., Nozawa, T., 2003. Probing the Transmembrane Potential of Bacterial Cells by Voltage-Sensitive Dyes. *Anal. Sci.* 19, 1239–1242. <https://doi.org/10.2116/analsci.19.1239>
- Zengler, K., Zaramela, L.S., 2018. The social network of microorganisms — how auxotrophies shape complex communities. *Nat. Rev. Microbiol.* 16, 383–390. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0004-5>

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche - Scientific, material, and financial conditions of the research project

- Encadrement par une équipe spécialisée dans l'étude de la bioénergétique chez les bactéries
- Accès à un laboratoire de microbiologie équipé de l'ensemble des installations nécessaires pour la conduite du projet (culture bactérienne, biologie moléculaire, biochimie). Aucune condition de sécurité spécifique requise pour le projet.
- Collaboration avec des plateformes/équipes spécialisées présentant un personnel dédié pouvant assurer la formation (transcriptomique, microscopie, cytométrie, microfluidique)
- Financement du projet sur crédits propres, financement IM2B et crédits ANR
- Supervision by a team specialized in the study of bioenergetics in bacteria
- Access to a microbiology laboratory equipped with all the facilities necessary to carry out the project (bacterial culture, molecular biology, biochemistry). No specific safety conditions are required for the project.
- Collaboration with specialized platforms/teams with dedicated staff who can provide training (transcriptomics, microscopy, cytometry, microfluidics)
- Project funding from own credits, IM2B funding, and ANR credits

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

- Master 2 en microbiologie
 - Connaissance de la physiologie bactérienne
 - Formation en biologie moléculaire souhaitée
 - Connaissances de bases en microscopie à fluorescence, cytométrie de flux et microfluidique
 - L'envie d'apprendre à réaliser des analyses d'images et de cytométrie en autonomie
 - Rigueur expérimentale
 - Esprit critique
 - Bonne maîtrise de l'anglais
-
- Master's degree in microbiology
 - Knowledge about bacterial physiology
 - Training in molecular biology desirable
 - Basic knowledge of fluorescence microscopy, flow cytometry and microfluidics
 - Desire to learn how to perform image and cytometry analyses independently
 - Experimental rigor
 - Critical thinking skills
 - Good proficiency of English