Toulouse Biotechnology Institute
Bio & Chemical Engineering

Offre de Stage Master 2 (6 mois)

Optimisation de la production de mévalonate chez *E. coli* à partir d'acétate par ingénierie moléculaire et modélisation métabolique

I. Description du sujet

Le stage proposé s'inscrit dans un projet impliquant deux équipes de TBI, qui vise à produire des biomolécules à partir du CO_2 via l'acétate dans un bioprocédé durable. Pour cela, nous développons le couplage de deux procédés, le premier permettant la transformation du CO_2 en acétate par fermentation gazeuse (équipe SYMBIOSE) et le second utilisant l'acétate comme substrat dans la culture d'*E. coli* pour la production de mévalonate (équipe METASYS).

L'objectif de ce stage est de caractériser et d'optimiser la bio-production de mévalonate en culture aérobie d'*E. coli* sur des jus de fermentation gazeuse riches en acétate. Dans notre équipe, l'étudiant concevra et construira de nouvelles souches d'*E. coli* produisant du mévalonate, soit avec la voie de biosynthèse portée par un plasmide, soit intégrée dans le génome, afin d'optimiser la production pour le bioprocédé considéré. Pour ce faire, la croissance et la production de mévalonate de ces nouvelles souches seront caractérisées dans différents milieux avec de l'acétate comme substrat (milieu minimal modèle et jus de fermentation gazeuse) dans un bioréacteur fonctionnant en mode batch, fed-batch ou continu. Les flux métaboliques de l'assimilation de l'acétate et de la production de mévalonate seront calculés après quantification de ces composés grâce à l'analyse exo-métabolome par RMN. Ces calculs de flux aideront à optimiser la modélisation du métabolisme cible afin d'identifier des conditions expérimentales compatibles avec le couplage de la culture microbienne à la fermentation gazeuse.

II. Le laboratoire d'accueil

Le stagiaire sera accueilli à TBI au sein de l'équipe METASYS (Métabolisme intégré et dynamique des systèmes métaboliques) en collaboration avec l'équipe SYMBIOSE (Ecosystèmes microbiens et bioprocédés d'épuration et de valorisation). Le stage sera réalisé dans le cadre du projet CO2VALUE (valorisation du CO_2 en molécules à haute valeur ajoutée) financé par le programme "Brave New Innovation" de TIRIS (Toulouse Initiative for Research's Impact on Society).

III. Contact

Dr. Sandrine UTTENWEILER, CR CNRS, uttenwei@insa-toulouse.fr
Les candidatures doivent contenir un CV à jour, ainsi que les bulletins de notes des années M1 et M2 (si disponible).

IV. Références

Gosselin-Monplaisir, T., Jallet, D., Harscoet, E., Uttenweiler-Joseph, S., Heux, S., Millard, P. **2025**. Acetate as a metabolic booster for glucose-based bioproduction in *Escherichia coli.* bioRxiv 2025.06.17.659982. https://doi.org/10.1101/2025.06.17.659982

Millard, P., Gosselin Monplaisir, T., Uttenweiler-Joseph, S., Enjalbert, B. **2023**. Acetate is a beneficial nutrient for *E. coli* at low glycolytic flux. *EMBO J.* **42**: e113079.https://doi.org/10.15252/embj.2022113079

Toulouse Biotechnology Institute
Bio & Chemical Engineering

Master 2 Internship Offer (6 months)

Optimization of mevalonate production in *E. coli* using acetate by molecular biology engineering and metabolic modeling

I. Description of the internship

The proposed internship is part of a project involving two teams of TBI, which aims to produce biomolecules from CO_2 via acetate in a sustainable bioprocess. For this, we develop the coupling of two processes, the first allowing the transformation of CO_2 into acetate by gas fermentation (team SYMBIOSE) and the second using acetate as substrate in *E. coli* culture for the production of mevalonate (METASYS team).

The objective of this internship is to characterize and optimize the bio-production of mevalonate in aerobic culture of *E. coli* on acetate-rich gas fermentation juices. In our team, the student will design and build new *E. coli* strains producing mevalonate, either with the biosynthesis pathway carried on a plasmid or integrated into the genome, in order to optimize production for the considered bioprocess. To do this, the growth and mevalonate production of these new strains will be characterized in different media with acetate as the substrate (minimal model medium and gas fermentation juice) in a bioreactor operated in batch, fed-batch, or continuous mode. The metabolic fluxes of acetate assimilation and mevalonate production will be calculated after quantifying these compounds using exo-metabolome analysis by NMR. These flux calculations will help optimize the modeling of the target metabolism to identify experimental conditions compatible with coupling the microbial culture to gas fermentation.

II. Host laboratory

The intern will be hosted at TBI within the METASYS team (Integrated metabolism and dynamics of metabolic systems) in collaboration with the SYMBIOSE team (Microbial ecosystems and bioprocesses for purification and recovery). The internship will take place as part of the CO2VALUE project (turning CO_2 into high-value molecules) funded by TIRIS's "Brave New Innovation" program (Toulouse Initiative for Research's Impact on Society).

III. Contact

Dr. Sandrine UTTENWEILER, CR CNRS, uttenwei@insa-toulouse.fr
Applications should include an up-to-date CV, as well as transcripts of grades from the M1 and M2 years (if available).

IV. References

Gosselin-Monplaisir, T., Jallet, D., Harscoet, E., Uttenweiler-Joseph, S., Heux, S., Millard, P. **2025**. Acetate as a metabolic booster for glucose-based bioproduction in *Escherichia coli.* bioRxiv 2025.06.17.659982. https://doi.org/10.1101/2025.06.17.659982

Millard, P., Gosselin Monplaisir, T., Uttenweiler-Joseph, S., Enjalbert, B. **2023**. Acetate is a beneficial nutrient for *E. coli* at low glycolytic flux. *EMBO J.* **42**: e113079.https://doi.org/10.15252/embj.2022113079