

Sujet thèse / PhD subject 2026

Titre Thèse	Nouvelle génération de modèles <i>in vitro</i> dynamiques pour décrypter la digestion des protéines et la biodisponibilité des peptides	
PhD Title	Next-Generation Dynamic In Vitro Models to Elucidate Protein Digestion and Peptide Bioavailability	
(Co)-Directeur	Anthony TREIZEBRE	E-mail : anthony.treizebre@univ-lille.fr
(Co)-Directeur	Rozenn RAVALEC	E-mail : rozenn.ravallec@univ-lille.fr
(Co)-Encadrant (s)	Benoît CUDENNEC	E-mail : benoit.cudennec@univ-lille.fr
Laboratoire	IEMN UMR CNRS 8520	Web : www.iemn.fr
Groupe(s)	BioMEMS	Web :www.iemn.fr/la-recherche/les-groupes/biomems
Projet phare principal	Technologies for Health	
Financement acquis Oui ☐ Non ☒ Partiel ☐	Si acquis (total ou partiel), préciser : (contrat, organisme, Université étrangère...) :	
Financement demandé	Contrat Doctoral Etablissement	ULille ☒ Centrale Lille ☐ JUNIA ☐
	Région ou Autre ☐ Préciser :	Co financement (Préciser l'origine, demande en cours, et si acquis ou pas) :

Résumé (français) / Abstract (anglais)

Ce projet doctoral vise à développer une plateforme microphysiologique universelle dédiée à l'étude intégrée de la digestion des protéines et de leur devenir intestinal, avec un objectif central : mieux comprendre les mécanismes conditionnant la bioaccessibilité, la biodisponibilité et le transport intestinal des peptides et acides aminés issus de la digestion, et leurs effets potentiels en santé digestive.

Le contexte scientifique repose sur un constat largement partagé : les modèles *in vitro* classiques de digestion et de transport intestinal, majoritairement statiques, ne permettent pas de reproduire fidèlement la complexité et la dynamique des processus gastro-intestinaux. Les variations de pH, les cinétiques enzymatiques, les contraintes hydrodynamiques, les phénomènes de cisaillement ou encore l'exposition progressive de l'épithélium intestinal aux produits de digestion sont difficilement intégrables dans des systèmes conventionnels. Les approches microfluidiques et les dispositifs de type organes-sur-puce offrent aujourd'hui une alternative prometteuse, permettant un contrôle spatio-temporel fin des paramètres expérimentaux et une meilleure représentativité physiologique. Le développement de tels outils constitue un enjeu majeur pour disposer de modèles prédictifs, adaptables à différentes sources protéiques et problématiques de nutrition et de santé digestive.

Le projet s'appuie sur la complémentarité forte entre deux unités de recherche aux expertises distinctes et synergiques : l'**Institut d'Électronique, de Microélectronique et de Nanotechnologie** et l'**UMRt BioEcoAgro**.

L'IEMN apporte une expertise reconnue en microfabrication, microfluidique, ingénierie des dispositifs et intégration de systèmes. Le doctorant bénéficiera de l'accès aux plateformes technologiques de l'IEMN pour la conception, la fabrication et l'optimisation des dispositifs microfluidiques. Cette infrastructure permettra de développer des architectures innovantes, robustes et reproductibles, compatibles avec les contraintes biologiques et analytiques du projet.

BioEcoAgro contribuera par son expertise en biochimie des protéines, en digestion gastrointestinale *in vitro*, en modèles cellulaires intestinaux et analyses peptidomiques par spectrométrie de masse. Le laboratoire dispose des compétences nécessaires pour caractériser finement les profils peptidiques et en acides aminés générés, analyser les cinétiques d'hydrolyse et étudier les mécanismes de transport transépithélial, tout en évaluant l'intégrité et la fonctionnalité de la barrière intestinale.

Le travail doctoral sera structuré autour de trois axes complémentaires.

Le premier axe, central, portera sur le développement d'un modèle de barrière intestinale de type organe-sur-puce, intégrant des cellules intestinales cultivées sous flux contrôlé. L'objectif sera d'obtenir une

barrière épithéliale différenciée, fonctionnelle et physiologiquement pertinente. Ce modèle devra permettre l'étude quantitative du transport de peptides et de composés issus de la digestion, dans un environnement dynamique.

Le deuxième axe concernera le développement d'une plateforme de micro-digestion gastro-intestinale dynamique. Le doctorant participera à la conception d'un module intégrant les premières étapes de la digestion, impliquant les trois compartiments que sont la cavité buccale, l'estomac et l'intestin grêle, avec un contrôle des variations de pH, de l'activité enzymatique, des temps de résidence et des conditions hydrodynamiques. Ce système devra permettre un suivi cinétique fin de la génération des peptides et de acides aminés, ainsi que la production d'hydrolysats directement exploitables pour des analyses peptidomiques.

Le troisième axe consistera à intégrer ces deux modules au sein d'une plateforme couplée et modulaire. L'interfaçage fluide et la synchronisation des conditions expérimentales permettront d'alimenter directement le modèle intestinal avec les produits issus de la digestion dynamique. Cette approche intégrée offrira un suivi compartimenté du devenir des peptides et acides aminés, depuis leur formation jusqu'à leur passage à travers la barrière intestinale, et contribuera à la construction d'un outil universel et prédictif.

En combinant microtechnologies avancées et expertise biologique, ce projet ambitionne de proposer une nouvelle génération de modèles *in vitro* dynamiques et prédictifs, capables d'améliorer la compréhension des mécanismes de digestion et d'absorption des protéines et d'ouvrir des perspectives en nutrition et santé digestive.

This PhD project aims to develop a universal microphysiological platform dedicated to the integrated study of protein digestion and their intestinal fate, with a central objective: to better understand the mechanisms governing the bioaccessibility, bioavailability, and intestinal transport of digestion-derived peptides and amino acids, as well as their potential effects on digestive health.

The scientific background is based on a widely acknowledged limitation of conventional *in vitro* models of digestion and intestinal transport, which are predominantly static and fail to accurately reproduce the complexity and dynamics of gastrointestinal processes. Variations in pH, enzymatic kinetics, hydrodynamic constraints, shear stress, and the progressive exposure of the intestinal epithelium to digestion products are difficult to integrate into traditional systems. In contrast, microfluidic approaches and organ-on-chip devices now offer promising alternatives, enabling fine spatiotemporal control of experimental parameters and improved physiological relevance. The development of such tools represents a major challenge for generating predictive models adaptable to different protein sources and nutritional and digestive health issues.

The project relies on the strong complementarity between two research units with distinct and synergistic expertise: **the Institute of Electronics, Microelectronics and Nanotechnology (IEMN) and the BioEcoAgro Joint Research Unit.**

IEMN contributes recognized expertise in microfabrication, microfluidics, device engineering, and system integration. The PhD candidate will benefit from access to IEMN's technological platforms for the design, fabrication, and optimization of microfluidic devices. This infrastructure will enable the development of innovative, robust, and reproducible architectures compatible with the biological and analytical constraints of the project.

BioEcoAgro will contribute its expertise in protein biochemistry, *in vitro* gastrointestinal digestion, intestinal cell culture models, and peptidomic analyses by mass spectrometry. The laboratory has the necessary skills to finely characterize peptide and amino acid profiles, analyze hydrolysis kinetics, and

investigate trans-epithelial transport mechanisms, while assessing intestinal barrier integrity and functionality.

The doctoral work will be structured around three complementary research axes.

The first and central axis will focus on the development of an intestinal barrier organ-on-chip model, integrating intestinal cells cultured under controlled flow conditions. The objective will be to obtain a differentiated, functional, and physiologically relevant epithelial barrier, enabling quantitative investigation of peptide and digestion-derived compound transport in a dynamic environment.

The second axis will involve the development of a dynamic micro-gastrointestinal digestion platform. The PhD candidate will contribute to the design of a module integrating the early stages of digestion, involving the oral cavity, stomach, and small intestine compartments, with controlled modulation of pH variations, enzymatic activity, residence times, and hydrodynamic conditions. This system will allow fine kinetic monitoring of peptide and amino acid generation, as well as the production of hydrolysates directly suitable for peptidomic analyses.

The third axis will consist in integrating these two modules within a coupled and modular platform. Fluidic interfacing and synchronization of experimental conditions will enable direct feeding of the intestinal model with products generated by dynamic digestion. This integrated approach will provide compartment-resolved monitoring of the fate of peptides and amino acids, from their formation to their transport across the intestinal barrier, contributing to the development of a universal and predictive tool.

By combining advanced microtechnologies with strong biological expertise, this project aims to establish a new generation of dynamic and predictive in vitro models capable of improving our understanding of protein digestion and absorption mechanisms, and opening new perspectives in nutrition and digestive health.