



Mise au point de l'analyse de mélanges complexes par RMN au moyen du parahydrogène

Spécialité CHIMIE

Niveau d'étude Bac+5

Formation Master 2

Unité d'accueil [NIMBE / LSDRM](#)

Candidature avant le 04/03/2022

Durée 6 mois

Poursuite possible en thèse oui

Contact [HUBER Gaspard](#)

+33 1 69 08 64 82

gaspard.huber@cea.fr

Autre lien <https://iramis.cea.fr/nimbe/lsdrm/>

Résumé

La métabolomique est la science qui a trait à l'analyse des métabolites, petites molécules (moins de 1500 Da) présentes dans les organismes. Elle permet de comprendre le fonctionnement de ces organismes, et de détecter, identifier voire quantifier des métabolites qui signent un état pathologique ou un stress particulier. La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est une technique complémentaire de la spectrométrie de masse (SM) pour analyser des mélanges complexes de métabolites. Cependant, malgré sa robustesse et son caractère quantitatif, et à cause de sa faible sensibilité, la RMN n'est pas autant utilisée que la SM. Il existe différentes techniques d'augmentation du signal RMN. L'une d'elle tire parti des propriétés particulières du parahydrogène, un isomère de spins du gaz dihydrogène.

Le stage et la thèse consisteront à développer des méthodologies de techniques à base de parahydrogène, lorsqu'elle s'applique à des extraits métaboliques cellulaires ou à des biofluides. Elle implique des développements instrumentaux (fluidique, déplacement rapide d'échantillons). L'objectif est de proposer de nouveaux profils métaboliques, offrant une plus grande sensibilité et une certaine spécificité par rapport aux profils classiques par RMN, pour une meilleure détection, identification voire quantification des métabolites présents. Nous collaborons avec un autre laboratoire du CEA-Saclay, le LEMM, dont la métabolomique par spectrométrie de masse est le cœur de métier.

Sujet détaillé

Contexte et projet de recherche :

La métabolomique vise à caractériser l'ensemble des "petites molécules" (

Une des méthodes connues pour augmenter drastiquement mais temporairement la sensibilité de la RMN emploie les propriétés particulières du parahydrogène. Le laboratoire a développé un montage d'enrichissement du dihydrogène en parahydrogène et effectué des développements méthodologiques sur son utilisation par RMN [1]. Certaines

molécules peuvent voir leurs signaux caractéristiques augmentés au moyen d'une méthode nommée SABRE [2]. Récemment la gamme des molécules dont les signaux RMN sont sensibles à la méthode, jusque-là assez restreinte, a été étendue aux molécules possédant au moins un proton échangeable, une méthode nommée SABRE-Relay [3].

Le projet de recherche de M2 vise à explorer les méthodes SABRE et SABRE-Relay pour l'identification de métabolites urinaires. Le sujet implique des développements instrumentaux visant à déplacer rapidement des fluides (gaz ou liquides) dans la zone de détection du spectromètre RMN. Les résultats seront ensuite comparés à ceux obtenus par ailleurs par HRMS sur des échantillons similaires pour une aide à l'identification.

Environnement de travail :

Le stage M2 se déroulera au laboratoire structure et dynamique par résonance magnétique (LSDRM) du CEA de Saclay, en collaboration avec le laboratoire d'étude du métabolisme des médicaments (LEMM), dans le cadre d'une étude plus large conjuguant des analyses métabolomiques à base de RMN et de HRMS.

Le LSDRM est expert en développement d'approches originales pour la spectroscopie de résonance magnétique. Il développe en particulier des méthodes visant à augmenter la sensibilité de la RMN. Il est équipé de 6 spectromètres RMN de 1.0 à 11.7 T. Le LEMM s'est spécialisé dans l'analyse métabolomique depuis 2002, accumulant ainsi une expertise en terme de développement et de validation de méthodes LC-MS pour le profilage de biofluides et d'extraits tissulaires et cellulaires.

Profil du candidat et candidature :

Etudiant ingénieur et/ou M2 en physique, physico-chimie ou chimie. Spécialité chimie analytique ou physico-chimie avec un intérêt pour la RMN, l'instrumentation et les sciences expérimentales. Date de début de stage souhaitée: janvier ou février 2022. Les candidatures (CV et lettre de motivation) sont à envoyer à gaspard.huber@cea.fr.

Références :

[1] Guduff et al. Single-Scan Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy of SABRE-Hyperpolarized Mixtures. *ChemPhysChem* 2019, 20, 392–398.

[2] Sellies et al. Parahydrogen induced hyperpolarization provides a tool for NMR metabolomics at nanomolar concentrations. *ChemComm* 2019, 55, 7235-7238.

[3] Iali et al. Using parahydrogen to hyperpolarize amines, amides, carboxylic acids, alcohols, phosphates, and carbonates. *Sci. Adv.* 2018; 4 : eaao6250

Mots clés

Physique, chimie physique

Compétences

RMN

Logiciels

Topspin

Development of NMR methods for the analysis of complex mixtures using parahydrogen

Summary

Metabolomics is the science that relates to the analysis of metabolites, the small molecules (less than 1500 Da) present in organisms. It helps to understand the functioning of these organisms, and to detect, identify or even quantify metabolites that sign a given pathological state or a stress. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) is a complementary technique to mass spectrometry (MS) to analyze complex mixtures of metabolites. However, despite its robustness and quantitative character, and because of its low sensitivity, NMR is not used as much as MS. One of them takes advantage of the special properties of parahydrogen, a spin isomer of dihydrogen gas. The thesis consists in developing the methodology of the SABRE-Relay method when it is applied to cellular metabolic extracts or to biofluids.

The internship and the thesis will involve instrumental developments (fluidics, rapid sample motions). The objective is to propose new metabolic profiles, offering a greater sensitivity and specificity, compared to conventional profiles by NMR, for a better detection, identification or even quantification of the metabolites. We are collaborating with another CEA-Saclay laboratory, LEMM, specialized in metabolomics by mass spectrometry.

Full description

Context and research project:

Metabolomics aims to characterize the "small molecules" (

Keywords

Physics, chemical physics

Skills

NMR

Softwares

Topspin