

## Projet de Master 2.

### Phosphoprotéomique : vers une meilleure compréhension de l'épargne protéique chez l'ours brun

#### Description du projet :

La compréhension des adaptations que certains animaux ont développées au cours de l'évolution pour répondre à des variations de leur environnement est essentielle pour ouvrir des voies thérapeutiques nouvelles pour certaines grandes pathologies humaines (e.g. diabète, obésité, anorexie, fonte musculaire). En effet, ces adaptations leur permettent de supporter en toute sécurité des situations face auxquelles l'homme développe des pathologies métaboliques. Pour en étudier les mécanismes sous-jacents chez des espèces dont le génome n'est pas séquencé, les **méthodes et stratégies protéomiques** sont aujourd'hui incontournables.

Ce projet a pour objectif ultime de **fournir des leviers pour le développement de nouvelles voies thérapeutiques contre l'atrophie musculaire humaine**, qui est particulièrement délétère pour la locomotion, la production de chaleur et le métabolisme. C'est une des conséquences inévitables rencontrées en situation de microgravité, d'inactivité physique, ou encore lors du vieillissement. Elle est également observée en cas d'immobilisation prolongée, ou en association avec certaines maladies (e.g. cancers, sida). Les recherches extensives chez des modèles humains et des modèles rongeurs reproduisant la pathologie ont permis de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents, mais il n'y a toujours pas de solution efficace pour la prévenir/traiter.

**L'ours en hibernation** est un contre-modèle unique qui a la capacité de préserver sa masse et sa force musculaire dans des conditions atrophiques pour l'homme, i.e. privation de nourriture et inactivité physique sur de très longues périodes (5-7 mois). Nous examinons les stratégies d'épargne protéique chez l'ours brun de Scandinavie et cherchons à les exploiter pour enrichir l'arsenal thérapeutique chez l'homme. Dans ce contexte, nous venons de montrer que le sérum de l'ours hibernant appliqué sur des cellules musculaires humaines en culture induit des variations de leur protéome qui sont tout à fait similaires à celles survenant *in vivo* dans le muscle de l'ours en hiver, notamment en relation avec la régulation du turnover protéique. Les voies de signalisation qui contrôlent la balance protéique étant contrôlées en grande partie au niveau post-traductionnel par phosphorylation des acteurs clés, une **étude comparée du phosphoprotéome du muscle de l'ours hibernant vs. actif et/ou de celui de cellules musculaires humaines traitées avec du sérum d'ours** permettrait de mieux comprendre l'épargne protéique chez l'ours et le mode d'action trans-espèce des composés actifs de son sérum.

Aujourd'hui, les avancées en **phosphoprotéomique** quantitative basée sur la spectrométrie de masse permettent des analyses robustes et à haut débit. Les difficultés inhérentes à la faible abondance des protéines de signalisation et la faible stœchiométrie des événements de phosphorylation sont en effet surmontées par le développement d'approches d'enrichissement en phosphopeptides et l'optimisation des séparations par HPLC et des analyses en spectrométrie de masse. **Le/la candidat(e) devra** mettre au point et/ou optimiser les méthodes d'analyse phosphoprotéomique quantitative (préparation d'échantillons, enrichissement, électrophorèse, chromatographie, spectrométrie de masse, bio-informatique) pour l'identification et la quantification simultanée de centaines de phosphoprotéines du muscle de l'ours brun et/ou de cellules musculaires humaines traitées au sérum d'ours.

#### Adresse du laboratoire :

Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC)  
Département des Sciences Analytiques (UMR7178)  
**Laboratoire de Spectrométrie de masse BioOrganique**  
ECPM- 25 rue Becquerel, 67087 Strasbourg Cedex 02

**Contact :** Dr Fabrice BERTILE ([fbertile@unistra.fr](mailto:fbertile@unistra.fr); 0368852681)