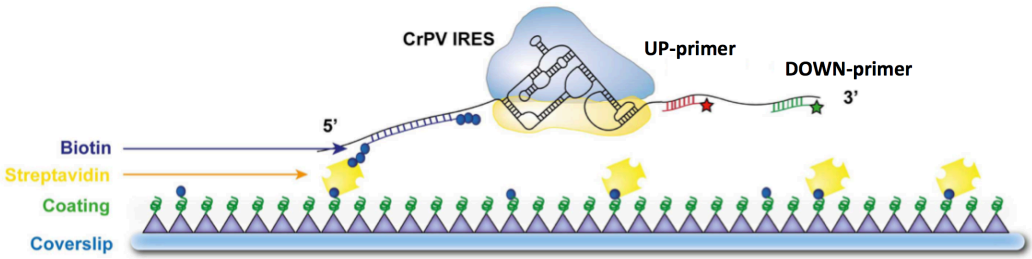
Proposition de stage et de thèse

Suivi par microscopie de fluorescence et pince magnétique de la cinétique de ribosomes cancéreux

La synthèse d'une protéine, processus cellulaire fondamental, est réalisée par le ribosome. La structure de ce moteur moléculaire a été élucidée au début des années 2000 (voir prix Nobel de Chimie 2009), mais sa dynamique recèle encore de nombreuses surprises, qui interviennent dans des processus aussi divers que l'efficacité des antibiotiques, la réplication des virus ou des maladies génétiques associées à la non synthèse de certaines protéines. Les études en molécule unique par microscopie de fluorescence ont déjà apporté une meilleure compréhension du fonctionnement du ribosome bactérien, mais à ce jour très peu de travaux ont été réalisés sur les organismes eucaryotes, plus complexes mais plus proches des mécanismes biologiques humains.

En étroite collaboration avec l'équipe « Génomique, Structure et Traduction » d'Olivier Namy (I2BC Orsay), nous avons mis au point un dispositif permettant de mesurer, par microscopie de fluorescence de molécules uniques, la vitesse d'un ribosome de mammifère grâce à des jalons fluorescents hybridés sur l'ARN messager qui disparaissent en cours de traduction (voir figure). Nous avons également mis en évidence un retard à la première incorporation d'un acide aminé dans la protéine, dû à l'initiation du ribosome par une structure de type IRES, utilisée par certains virus, comme celui de l'hépatite C pour détourner à son profit la machinerie cellulaire (Bugaud RNA 2017).



Grâce à cette technique, nous avons démarré une nouvelle collaboration avec une équipe de cancérologues de Lyon pour étendre nos études aux processus spécifiques se déroulant dans des cellules cancéreuses. Notre objectif est de caractériser l'impact de différentes modifications sur les ARN (notamment ARN ribosomaux et de transfert) sur la cinétique d'initiation et d'élongation de la traduction. Une doctorante biologiste, en charge notamment de la purification des échantillons, a démarré sa thèse en octobre 2018. Pour mener à bien le projet, il faudrait qu'elle travaille en binôme avec un.e doctorant.e specialisé.e en physique (et un attrait pour la biologie). Cette personne sera chargée d'adapter le dispositif de microscopie de fluorescence aux contraintes liées à ces nouveaux échantillons, d'améliorer le traitement des données, particulièrement délicat lorsqu'on travaille avec des données bruitées et de faibles échantillons statistiques, et à leur interprétation statistique.

En parallèle, nous développerons une pince magnétique pour étudier plus en détails les interactions ribosome/IRES. Ce travail sera fait en collaboration avec l'équipe de David Dulin (Erlangen, Allemagne), et pourra mener à une thèse en co-tutelle entre les 2 laboratoires.

Les résultats attendus sont une meilleure compréhension des conséquences sur la traduction des modifications des ARN des cellules cancéreuses. L'étudiant.e formé.e dans ce cadre aura un savoir-faire multidisciplinaire particulièrement en optique et en génétique, mais aussi en chimie de surface, microfluidique et traitement des images.

Contact : Karen Perronet – Karen.perronet@institutoptique.fr

Lieu du stage : ENS Paris-Saclay (nouveau bâtiment sur le plateau de Saclay)

Site web : http://www.lac.u-psud.fr/spip.php?article844