

FICHE SUJET DE THESE

| | | |
|---|--|-------------------------------------|
| Sujet N° (à remplir par l'ED) : | FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis | Origine du financement : CDO |
| Titre de la thèse : Etude de la dynamique des modifications post-traductionnelles de protéines au cours de la maturation épидидymaire des spermatozoïdes – Défauts de maturation impliqués dans les infertilités idiopathiques | 3 mots-clés : Maturation gamétique Infertilités PTMs | |
| Unité/équipe encadrante : Inserm U1085 / Equipe 7 - COCOON | | |
| Directrice ou Directeur de thèse : Charles Pineau | N° de tél : 02 23 23 50 72 Mail : charles.pineau@inserm.fr Année de l'HDR ou dérogation HDR : 2005 | |
| <p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Près de 15% des couples consultent pour infertilité et en France plus de 3% des enfants naissent via le recours à l'assistance médicale à la procréation. Dans la moitié des cas l'infertilité est d'origine masculine. La spermatogenèse est un processus hautement contrôlé basé sur l'expression coordonnée d'un ensemble de gènes régulés par les cellules somatiques et germinales testiculaires. Son but est la production d'un gamète fonctionnel, le spermatozoïde. Les spermatozoïdes ne sont ni fertiles ni mobiles lorsqu'ils sont libérés par les testicules. Lors du transit des spermatozoïdes à travers l'épididyme, la plupart des protéines à la surface de la cellule subiront de nombreuses modifications post-traductionnelles (phosphorylation, S-nitrosylation, sumoylation, etc.). Ces étapes de maturation ne sont pas contrôlées exclusivement par le génome du gamète, mais reposent également sur un ensemble d'événements spatiaux, y compris l'activité des cellules épithéliales dans différentes zones de l'épididyme et la présence de protéines environnantes dans le plasma séminal. À ce jour, il existe des données cliniques solides qui établissent un lien entre la qualité du sperme et la maturation post-testiculaire du gamète. Cependant, il est nécessaire de mieux comprendre les bases moléculaires sous-jacentes aux étapes de cette maturation.</p> | | |
| <p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Le but de ce projet est d'identifier dans chaque région de l'épididyme, des mécanismes spécifiques de maturation des gamètes dont l'altération peut être liée à la capacité fécondante des spermatozoïdes puis d'identifier les défauts de maturation de protéines d'intérêt impliqués dans les infertilités masculines de types idiopathiques. Les questions biologiques posées sont les suivantes: 1- Quelles sont les principales modifications post-traductionnelles (PTM) altérant les protéines de surface du spermatozoïde lors de leur transit le long de l'épididyme? 2- Quels sont les échanges et la transformation des protéines existants entre l'épididyme, le plasma séminal et le spermatozoïde? 3- Est-il possible de corréler les événements ci-dessus (1 et 2) avec des régions spécifiques de l'épididyme et de cartographier leur dynamique in situ? 4- Peut-on corréler les défauts de maturation d'une ou de plusieurs protéines avec la qualité du gamète?</p> | | |
| <p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Dans un premier temps, les modifications post-traductionnelles des protéines de surface du gamète mâle dans différentes régions de l'épididyme seront caractérisées de manière aussi exhaustive que possible par spectrométrie de masse. Pour cette étape, le rat a été choisi comme modèle expérimental. Dans un second temps, les échanges dynamiques de protéines entre les cellules de l'endothélium épидидymaire, le plasma séminal et le spermatozoïde seront cartographiés. Le rat et l'Homme seront ici utilisés comme modèles expérimentaux. Cette étape est au cœur même du projet de thèse et repose sur une combinaison originale d'approches couplant protéomique à grande échelle, transcriptomique et métabolomique. La dernière étape de ce travail sera de corréler le défaut de maturation d'une ou plusieurs protéines d'intérêt mise(s) en évidence avec un phénotype d'infertilité (défauts de capacitation, mobilité réduite) chez l'homme.</p> | | |
| <p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le-la candidat-e (2 lignes) :</u> Une formation en biologie cellulaire et biologie de la reproduction est souhaitée. Une formation en biochimie des protéines et un intérêt conceptuel pour la protéomique et le datamining biologique seront un plus.</p> | | |
| <p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vandenbrouck Y, Pineau C, Lane L. The Functionally Unannotated Proteome of Human Male Tissues: A Shared Resource to Uncover New Protein Functions Associated with Reproductive Biology (2020). <i>Journal of Proteome Research</i>, 19(12): 4782-4794. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00516 • Pineau C., Hikmet F., Zhang C., Oksvold P., Chen S., Fagerberg L., Uhlén M., Lindskog C. (2019). Cell Type-Specific Expression of Testis Elevated Genes Based on Transcriptomics and Antibody-Based Proteomics. <i>Journal of Proteome Research</i>, 18(12): 4215-4230. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00351. • Melaine N., Com E., Bellaud P., Guillot L., Lagarrigue M., Morrice N. A., Guével B., Lavigne R., Velez De La Calle J.-F., Dojahn J., Pineau C. (2018). Deciphering the Dark Proteome Use of the Testis and Characterization of Two Dark Proteins. <i>Journal of Proteome Research</i>, 44(1): 13-30 p. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00387 | | |
| <p><u>Collaborations nationales et internationales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Human Proteome Project (international consortium – www.hupo.org - Chair: C. Pineau) -> Missing proteins in the reproductive spheres • Human Proteome Project Chromosome 14 team -> French Proteomics Infrastructure (Coord. C.Pineau) • Human Proteome Project Chromosome 2 team -> Lydie Lane (Swiss Institute of Bioinformatics, Genève, Suisse) • Human Reproductive Atlas -> C. Lindskog (Human Protein Atlas, Uppsala, Suède) | | |