

Le profil détaillé se trouve en pages suivantes

Campagne d'emplois enseignants-chercheurs 2019
Sorbonne Université

IDENTIFICATION DE L'EMPLOI**Numéro de l'emploi**

64 MCF 1196 (123)

Composante

UFR SCIENCES DE LA VIE

Nature de l'emploi

Maître de conférences (Article 26-I-1)

Implantation

Campus Pierre et Marie Curie

Sections CNU

64 - Biochimie et biologie moléculaire

PROFIL

Métabolisme moléculaire et cellulaire / biochimie

TITRE ET RÉSUMÉ DU POSTE EN ANGLAIS**Assistant professor - molecular and cellular metabolism / biochemistry**

The candidate will conduct research programs in molecular and cellular metabolism and/or biochemistry in the fields of normal and pathological cellular metabolism and/or biochemistry of membrane proteins. The position will be opened in one the three teams described in the "research" section.

EURAXESS RESEARCH FIELD**Biological sciences***Biology***ENSEIGNEMENT****Filières de formation concernées**

Le/la candidat(e) assurera des enseignements dans tous les Départements de Formation de l'UFR Sciences de la Vie (UFR 927): Licence Sciences de la Vie (y compris L1), Master Biologie Moléculaire et Cellulaire, Master Biologie Intégrative et Physiologie.

Il/elle pourra également intervenir en première année des études de santé (PAES) et dans les modules d'Orientation/insertion professionnelle.

Objectifs pédagogiques et besoin d'encadrement

Le/la Maître de conférences s'intégrera à la division "biochimie et biologie moléculaire" afin de participer notamment à l'enseignement du métabolisme structural, cellulaire et moléculaire.

Il/elle devra également s'impliquer dans le soutien et le développement de nouveaux enseignements de métabolisme en adéquation avec les innovations conceptuelles et technologiques émergentes (pathologies et approches thérapeutiques, protéomique/métabolomique, fluxomique, ingénierie métabolique et biologie synthétique).

RECHERCHE

Le poste est ouvert sur l'une des trois équipes suivantes :

Equipe 1: Institut de Biologie Physico-Chimique - UMR8226 - Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire des Eucaryotes - Dynamique membranaire et modifications post-traductionnelles (Responsable: M. Cohen)

L'équipe Dynamique membranaire et modifications post-traductionnelles s'appuie sur sa forte expertise en biologie cellulaire, génétique et biochimie pour étudier la dynamique mitochondriale dans l'organisme modèle *Saccharomyces cerevisiae*.

L'un des axes de recherches prioritaire de l'équipe concerne une famille de grandes GTPases conservées à travers l'évolution, les mitofusines, qui catalysent l'ancrage et la fusion des membranes externes des mitochondries. Leurs mutations sont directement causales dans la maladie de Charcot Marie Tooth de type 2A, ce qui renforce l'intérêt de déterminer leur structure et leur mode d'action. En combinant un test de fusion mitochondriale in vitro avec une analyse par cryo-tomographie électronique, l'équipe, en collaboration avec celle de Werner Kuhlbrandt, a ainsi réalisé une dissection sans précédent du processus de fusion des membranes externes (Brandt et al. *elife*, 2016). L'équipe est, en effet, parvenue à distinguer pour la première fois une étape d'ancrage puis une étape d'amarrage qui précède la fusion homotypique des

membranes externes. En particulier, il a été mis en évidence que la zone d'amarrage, caractérisée par une large surface de contact entre les membranes externes, est délimitée par une structure macromoléculaire en forme d'anneau, nommée : le complexe d'amarrage mitochondrial (Mitochondrial Docking Complex).

Il a été démontré que la mitofusine de levure, Fzo1, est enrichie au sein du MDC et que l'assemblage du complexe nécessite l'hydrolyse du GTP par la mitofusine. En outre, il a été observé des répétitions régulières de structures denses aux électrons qui correspondent vraisemblablement à des oligomères de Fzo1. Ces résultats inattendus ouvrent d'importantes perspectives relatives à la composition exacte du MDC, d'une part, et à la structure de Fzo1 et ses propriétés d'oligomérisation, d'autre part.

Dans ce contexte, le candidat recruté prendra la responsabilité d'un projet de recherche qui visera à déterminer la structure et la composition du MDC. La composition du MDC sera explorée à travers l'analyse du protéome d'interaction de Fzo1 au sein des réactions de fusion mitochondriales *in vitro* qui permettent une stabilisation du complexe. La résolution de la structure de Fzo1 nécessitera, quant à elle, le design de différentes formes tronquées, leur production sous forme recombinante puis leur cristallisation. En combinaison avec des analyses de modélisation structurale, ces outils permettront aussi de mieux appréhender les propriétés d'oligomérisation de la mitofusine.

Pour mener ces projets, le/la candidat(e) mettra à profit son expertise en biochimie des protéines et bénéficiera de collaborations étroites avec des experts en protéomique, en cristallographie et en biochimie théorique au sein de l'IBPC.

Equipe 2: Centre de Recherche des Cordeliers - UMRS1138 - Cell death and drug resistance in hematological disorders (Responsables : Santos A. Susin et Florence Nguyen-Khac)

L'équipe, composée de scientifiques et de cliniciens, a pour but principal l'étude de la physiopathologie des hémopathies malignes avec un intérêt particulier dans l'étude de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la plus fréquente des leucémies de l'adulte caucasien. Il s'agit d'une maladie incurable malgré les progrès récents avec nouveaux traitements ciblés.

Une partie importante du projet d'équipe concerne le développement de nouvelles approches induisant l'activation sélective et efficace de la mort cellulaire programmée des cellules B malignes (CD5+) de LLC.

Dans ce cadre, l'équipe a récemment ouvert un nouvel axe de recherche au laboratoire impliquant l'analyse du métabolisme des cellules CD5+. En effet, les études sur le métabolisme des cellules cancéreuses ont connu une renaissance récente puisque la modification du métabolisme est une composante essentielle du phénotype tumoral. Concernant la LLC et, contrairement aux tumeurs solides ou à d'autres néoplasmes lymphoprolifératifs, des données de l'équipe indiquent que la voie glycolytique ne joue pas un rôle central dans le métabolisme des cellules B de LLC.

Par contre, ces cellules augmentent leur masse mitochondriale et l'activité de transport d'électrons (OXPHOS). De façon surprenante, cet accroissement de l'OXPHOS est accompagné par une signature métabolique similaire à celle des cellules de graisse ou de muscle. En particulier, les protéines LPL, CPT1 alpha et PDK4 (enzymes favorisant la voie métabolique de la beta-oxydation des acides gras -FAO-) sont surexprimées dans les cellules B de LLC.

De plus, les niveaux d'expression de ces enzymes sont en corrélation avec une maladie agressive et un pronostic défavorable impliquant une résistance aux traitements. Le projet que l'équipe souhaiterait développer va se concentrer sur :

- l'analyse détaillée de l'OXPHOS et la FAO dans les cellules B de LLC
- l'étude des particularités métaboliques des cellules malignes présentant des altérations cytogénétiques associées à la résistance aux traitements actuels (mutations dans TP53, etc.)
- dans une approche plus pharmacologique, la recherche ou le développement de drogues/approches pouvant éliminer spécifiquement les cellules de LLC en ciblant leur métabolisme.

Les techniques et l'équipement pour le développement de ce projet sont déjà disponibles au sein du laboratoire. Ce projet peut par ailleurs bénéficier des cohortes de patients et de la tumorothèque de l'équipe et d'une relation privilégiée avec le Service d'Hématologie Clinique de l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Le/la Maître de conférences pourra aussi développer ses propres thématiques dans le cadre des problématiques de l'équipe. Il bénéficiera d'un espace dédié dans le laboratoire ; un ingénieur pourra l'appuyer dans ses recherches et ses demandes d'étudiants (M1, M2, thèse, postdoc) seront prioritaires.

Equipe 3: Centre de Recherche des Cordeliers - UMRS1138 - Maladies Métaboliques, Diabète et co-morbidités (Responsable: F. Foulle)

L'équipe "Maladies Métaboliques, Diabète et co-morbidités" étudie les mécanismes cellulaires et moléculaires conduisant aux maladies métaboliques comme le diabète de type 2 et l'obésité et à leurs complications. Les recherches développées dans l'équipe vont de la recherche fondamentale sur cellules isolées ou animaux génétiquement modifiés à la recherche translationnelle et jusqu'aux essais cliniques. Ceci est possible grâce à la présence dans l'équipe de 4 chercheurs Inserm et Cnrs et de 5 cliniciens (PU et MCU, Sorbonne Université, Hôpital La Pitié Salpêtrière).

Un des axes thématiques de l'équipe est l'étude des relations entre maladies métaboliques hépatiques et diabète de type 2. En effet, ces maladies appelées communément NAFLD ("Non Alcoholic Fatty liver diseases") sont actuellement en pleine expansion car elles sont associées à la pandémie d'obésité et de diabète de type 2. Ces NAFLD se caractérisent par un spectre large allant de la stéatose simple ou foie gras à la cirrhose et l'hépatocarcinome. Un stade charnière de la maladie est la NASH (Stéatohépatite Non alcoolique) qui est difficilement réversible et peut conduire à des pathologies très sévères. 80 % des diabétiques de type 2 développent une NAFLD, qui contribue largement à l'aggravation de leur diabète et à un

risque cardiovasculaire accru.

L'équipe a identifié des espèces lipidiques appartenant à la famille des sphingolipides qui sont spécifiquement augmentées dans le plasma des patients diabétiques de type 2. Ces espèces sont très fortement corrélées à la présence d'une stéatose et d'une inflammation hépatique, deux caractéristiques majeures de la NASH. L'hypothèse de travail est que le foie serait à l'origine de la synthèse de ces sphingolipides et que ceux-ci pourraient agir sur le métabolisme hépatique mais également après leur sécrétion par le foie sur les tissus périphériques contribuant ainsi à l'altération de l'homéostasie glucidique.

Le projet dans lequel sera impliqué le/la candidat/e aura pour but

- d'étudier le métabolisme de ces espèces lipidiques dans l'hépatocyte et notamment le rôle de la lipogénèse hépatique qui pourrait être un activateur de leur synthèse
- de déterminer comment ces espèces sont sécrétées par l'hépatocyte
- d'analyser les conséquences de ces espèces circulantes sur le métabolisme glucido-lipidique des tissus insulino-sensibles.

Pour mener à bien ce projet, le candidat possédera une très bonne expertise du métabolisme glucidique et lipidique et de la physiologie hépatique. Il sera intégré dans un groupe composé d'un MCU-PH, d'un Ingénieur d'étude et d'un étudiant médecin en thèse de sciences. Il bénéficiera de la très grande expertise de l'équipe dans le domaine du métabolisme et de l'environnement scientifique et technologique d'un grand centre de recherche (16 équipes, 500 personnes).

LABORATOIRE D'ACCUEIL

UMR 8226 - Biologie moléculaire et cellulaire des eucaryotes
UMRS 1138 – Centre de recherche des Cordeliers

CONTACTS

Recherche

Mickael Cohen mickael.cohen@ibpc.fr
Santos Susin santos.susin@sorbonne-universite.fr
Fabienne Foufelle fabienne.foufelle@crc.jussieu.fr

Enseignement

Chahrazade EL AMRI chahrazade.el_amri@sorbonne-universite.fr

CONSIGNES A RESPECTER OBLIGATOIREMENT POUR LA CONSTITUTION DE VOTRE DOSSIER DE CANDIDATURE

La faculté des Sciences et Ingénierie de Sorbonne Université ayant opté pour un envoi dématérialisé des candidatures, il vous est demandé de suivre à la lettre les recommandations suivantes pour un traitement optimal de votre dossier.

L'enregistrement des candidatures se fait en deux étapes :

- **1^{ère} étape : du vendredi 25 janvier 2019 à 10 heures au lundi 25 février 2019 à 16 heures**
ENREGISTREMENT de votre candidature sur l'application **GALAXIE** accessible à partir du lien ci-après :
<http://enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid22713/galaxie-portail-des-candidats-qualification-recrutement.html>
- **2^{ème} étape : du vendredi 25 janvier 2019 à 10 heures au lundi 25 février 2019 à minuit**
ENREGISTREMENT ET DÉPÔT DES FICHIERS composant votre dossier de candidature, à l'adresse suivante :
<http://concours.sorbonne-universite.fr>

Le dossier de candidature devra obligatoirement contenir les pièces ci-après, exigées par la réglementation en vigueur (arrêtés du 13 février 2015), **au format PDF** :

1. déclaration de candidature datée et signée, téléchargeable sur GALAXIE ;
2. pièce d'identité recto/verso avec photo lisible ;
3. curriculum-vitæ (cf. article 10 au titre IV des arrêtés du 13 février 2015) ;
4. diplôme : doctorat, HDR, ou équivalent ;
5. rapport de soutenance ;
6. un exemplaire au moins des travaux, ouvrages, articles et réalisations parmi ceux mentionnés dans le CV ;
7. en cas de candidature :
 - 7a) **au titre de la mutation** : attestation de l'établissement d'origine permettant d'établir la qualité de professeur des universités ou de maître de conférences, et l'exercice de fonctions en position d'activité depuis trois ans au moins à la date de clôture des candidatures ;
 - 7b) **au titre du détachement** : attestation récente, délivrée par l'employeur actuel, mentionnant l'appartenance à l'une des catégories visées à l'article 58-1 du décret n° 84-431 du 6 juin 1984 relatif aux statuts des enseignants-chercheurs et la qualité de titulaire dans le corps ou cadre d'emploi d'origine depuis trois ans au moins à la date de clôture des inscriptions ;
 - 7c) **au titre d'enseignant-chercheur exerçant une fonction d'un niveau équivalent à celui de l'emploi à pourvoir, dans un État autre que la France, et dispensé de l'inscription sur la liste de qualification** : attestation récente délivrée par l'employeur actuel mentionnant le corps d'appartenance, la durée et le niveau des fonctions exercées ;
 - 7d) **au titre du 46-3** : attestation de l'établissement d'origine permettant d'établir la qualité de professeur des universités ou de maître de conférences régie par la décret n° 84-431 modifié du 6 juin 1984 et la durée de service effectué conformément à l'article 46-3 du décret susvisé.

Les documents administratifs en langue étrangère doivent être traduits en français.

Vous trouverez toutes les informations relatives aux concours des EC, session synchronisée, sur le site de Sorbonne Université à l'adresse web suivante: <http://recrutement.sorbonne-universite.fr/fr/index.html>

En cas de difficulté, vous pouvez contacter le service qui traitera votre dossier du point de vue administratif, à l'adresse sciences-drh-concours-ec@sorbonne-universite.fr.

AUCUN DOSSIER PAPIER NE SERA ACCEPTÉ
