



École Pratique  
des Hautes Études



## ***Integrative Master for Global Health and Ecology*** **Parcours « Physiopathologie intégrative »**

**Stage de recherche en laboratoire, association ou entreprise pour l'année 2019-2020**

**Master 1**     Master 2

**Titre proposé : Le rôle du métabolisme mitochondrial dans la différenciation cellulaire**

**Structure d'accueil : INSERM UMR1141 NeuroDiderot & Paris University**

**Coordonnées de la structure :**

Adresse : Hôpital Robert Debré  
48, Bd Sérurier  
75019 Paris  
Téléphone : 0140031901

**Tuteur scientifique :**

Nom, prénom, Qualité : RAK, Malgorzata, Chargée de Recherche CNRS

Adresse : Hôpital Robert Debré  
48, Bd Sérurier  
75019 Paris  
Téléphone : 0140031990

Courriel : malgorzata.rak@inserm.fr

**Choisissez 5 mots clefs qui permettent de décrire plus précisément le projet :**

mitochondrie, métabolisme, cycle de Krebs, cellules ips, différenciation cellulaire

**Description du projet (environ 1/2 page) :**

Le métabolisme mitochondrial joue un rôle essentiel dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Le remodelage de ce métabolisme mitochondrial survenant au cours de la différenciation dans les cellules souches pluripotentes permettrait d'une part d'induire le système de la phosphorylation oxydative et la production plus efficace de l'ATP pour répondre aux besoins énergétiques accrus des cellules différenciées. D'autre part en modulant les niveaux des intermédiaires du cycle de Krebs impliqués dans de multiples voies de signalisation et dans la régulation épigénétique de l'expression des gènes, ce remodelage pourrait lui-même affecter la différenciation cellulaire.

En utilisant les cellules souches pluripotentes humaines (hiPS) le projet vise à étudier les changements des activités mitochondriales au cours de la différenciation cellulaire, notamment dans la différenciation neurale. Ainsi dans les hiPS différenciées en cellules souches neurales, nous avons récemment mis en évidence un remodelage important et distinctif des enzymes du cycle de Krebs. En permettant de contrôler les niveaux intracellulaires des métabolites mitochondriaux, ce remodelage pourrait jouer un rôle déterminant dans la différenciation neurale, un lien que nous souhaiterions mieux comprendre.

Pour aborder ces questions nous allons analyser dans les cellules souches pluripotentes et les cellules différenciées, des différents paramètres mitochondriaux tels que la respiration cellulaire, les activités enzymatiques et le niveau d'expression des enzymes de la chaîne respiratoire et du cycle de Krebs ainsi que les marques épigénétiques sur l'ADN et les histones. Nous allons utiliser des techniques de spectrophotométrie et de spectrofluorimétrie, de séparation des

protéines et des complexes multi-protéiques par l'électrophorèse en conditions natives et dénaturantes et l'immunodétection par le Western blot ainsi que de l'imagerie (la microscopie confocale).