

## **Poste : Ingénieur d'étude en protéomique (18 mois), laboratoire EDyP (CEA Grenoble)**

### **Caractérisation des modifications post-traductionnelles et des partenaires d'interaction de particules subnucléosomales**

#### **Contexte du projet**

Dans chaque cellule, l'expression des gènes nécessite une régulation fine ; son déséquilibre est causal de nombreuses pathologies. Les nucléosomes associent deux copies de chaque histone H2A, H2B, H3 et H4, qui existent sous plusieurs variants de séquences. Les histones peuvent être décorées de façon dynamique par une multitude de modifications post-traductionnelles (MPTs) qui constituent un « code histone » assurant cette régulation.

Les nucléosomes permettent de compacter plus ou moins le génome, ce qui inhibe ou permet la liaison de facteurs de transcription sur l'ADN. La liaison de ces facteurs sur les éléments régulateurs, notamment les promoteurs situés juste en amont des gènes, est une étape majeure de la régulation de l'expression des gènes. Des complexes protéiques remodeleurs sont recrutés au niveau de ces éléments régulateurs pour ouvrir la chromatine et faciliter la liaison des facteurs de transcription, selon un mécanisme mal caractérisé.

L'équipe de Matthieu Gérard (CEA Saclay) a récemment identifié une nouvelle classe de particules subnucléosomales, localisées au niveau des régions régulatrices. De façon remarquable, l'interaction de facteurs de transcription avec ces particules permet de démultiplier l'intervalle génomique occupé au niveau du site consensus sur l'ADN nu. Ces résultats identifient un nouveau mécanisme utilisé potentiellement par plusieurs facteurs de transcription, pour augmenter leur niveau d'interaction avec le génome.

#### **Questions posées**

Dans ce projet, nous voulons analyser la nature et la fonction des particules subnucléosomales présentes au niveau des éléments régulateurs. Ces particules ainsi que des nucléosomes entiers seront purifiés à partir de cellules souches embryonnaires pour être caractérisés par protéomique. L'objectif est de :

- Déterminer si certains variants de séquence d'histones sont enrichis dans les subnucléosomes par rapport aux nucléosomes ;
- Etudier quels sont les profils de MPTs de chaque type de complexes protéiques, sachant que l'accessibilité accrue des histones au sein des subnucléosomes les rend davantage modifiables sur toute leur séquence ;
- Identifier quels sont les facteurs de transcription, ainsi que les remodeleurs qui génèrent ces subnucléosomes, interagissant avec ces particules.

#### **Rôles de l'ingénieur et profil recherché :**

Nous souhaitons recruter un ingénieur d'étude pour réaliser les analyses de protéomique comparative sur les subnucléosomes et les nucléosomes, et interpréter les données obtenues. La personne recrutée évoluera dans l'équipe EDyP (Etude de la Dynamique des Protéomes), qui possède des instruments MS de dernière génération et développe des outils bioinformatiques dédiés à l'analyse de données de protéomique. Le candidat recherché aura une formation d'ingénieur ou de master 2 et possèdera déjà une expérience en analyse protéomique, au moins d'un point de vue théorique, et idéalement dans l'étude de modifications post-traductionnelles ou de complexes protéiques par couplage LC-MS.

**Financement** : 18 mois (projet ANR CRE-Subnucleosome2), employeur CNRS.

**Début de contrat** : octobre-novembre 2024.

**Site internet** : <https://www.edyp.fr/web/2019/10/22/integrative-omics/>

**Pour postuler**, merci d'adresser à Delphine Pflieger ([delphine.pflieger@cea.fr](mailto:delphine.pflieger@cea.fr)), un CV, une lettre de motivation ainsi que la lettre de recommandation d'un ou deux encadrants de stage.

### Références pertinentes

***BRG1 generates subnucleosomes that expand OCT4 binding and function beyond DNA motifs at enhancers.*** Nocente M.C., [...], Gerard M. Accepted for publication in **Nat. Struct. Mol. Biol.** <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.15.507958v3>

***Multi-omic analysis of gametogenesis reveals a novel signature at the promoters and distal enhancers of active genes.*** Crespo M, [...], Pflieger D. **Nucleic Acids Res.** 2020 May 7;48(8):4115-4138. doi: 10.1093/nar/gkaa163.

***Small Mass but Strong Information: Diagnostic Ions Provide Crucial Clues to Correctly Identify Histone Lysine Modifications.*** Hseiky A, [...], Pflieger D. **Proteomes.** 2021 Apr 23;9(2):18. doi: 10.3390/proteomes9020018.