

Projet de thèse 2024-2027

Balance phosphorylation/O-GlcNAcylation dans la réponse cardiovasculaire au stress : effets du diabète et impact de l'exercice chronique

Type de bourse : contrat ministériel

Modalité d'attribution : phase de sélection puis concours de l'ED

Résumé du projet de thèse : L'hyperglycémie (HG), telle qu'observée dans le cadre du diabète, perturbe l'équilibre entre la phosphorylation et la O-GlcNAcylation (O-GlcNAc) au niveau des sites serine et thréonine. En condition de stress (e.g. exercice aigu), la phosphorylation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) joue un rôle clé afin de permettre une vasodilatation ainsi qu'une augmentation des propriétés de contraction et de relaxation du myocarde. Plusieurs études ont déjà mis en évidence qu'un stress hyperglycémique pouvait entraîner une augmentation de la O-GlcNAcylation de la eNOS notamment au niveau de sa serine activatrice (Ser1177). La fixation d'un groupement N-acétylglucosamine sur les résidus serines de la eNOS pourrait ainsi compromettre les adaptations et expliquer, au moins en partie, la dysfonction cardiovasculaire induite par un stress chez des personnes diabétiques. **Le premier objectif de ce projet de thèse sera donc d'évaluer l'impact du déséquilibre entre phosphorylation et O-GlcNAcylation sur la fonction cardiaque et vasculaire.** Par la suite, l'enjeu est de développer des stratégies permettant de rétablir cette balance entre phosphorylation et O-GlcNAcylation afin de limiter la dysfonction cardiovasculaire engendrée par l'HG. De précédents travaux menés au laboratoire ont pu démontrer l'impact de l'exercice physique chronique sur la translocation de la eNOS au niveau mitochondrial ainsi que sur sa phosphorylation. Dans le même temps, des travaux préliminaires menés au sein de notre équipe ont pu démontrer la capacité de l'exercice à réduire le niveau de O-GlcNAcylation chez des animaux hyperglycémiques. **Le second objectif sera donc d'utiliser un modèle d'exercice chronique afin de moduler cette balance phosphorylation/O-GlcNAcylation et d'évaluer les effets protecteurs au niveau fonctionnel.** Pour répondre à ces objectifs, différentes expérimentations aiguës et chroniques sont prévues en évaluant différents paramètres (en condition de repos mais aussi et surtout en réponse à un stress) à l'échelle cellulaire, sur organes isolés ou encore *in-vivo* (modèle murin). Le doctorant recruté sur le projet aura une forte implication dans la construction des expérimentations permettant de répondre aux objectifs ainsi que dans l'élaboration des différents modèles.

Directeur : Grégory Meyer, Maître de conférences, Avignon Université, Laboratoire de Physiologie Expérimentale Cardiovasculaire – axe NO Stress (gregory.meyer@univ-avignon.fr)

Co-encadrant : Antoine Grandperrin, Maître de conférences, Avignon Université, Laboratoire de Physiologie Expérimentale Cardiovasculaire – axe NO Stress (antoine.grandperrin@univ-avignon.fr)

Profil et compétences souhaitées

- Master en Physiologie ou Biologie validé ou en cours de validation
- Compétences en culture cellulaire
- Compétences en histologie et biochimie
- Compétences sur organes isolés
- Capacité à travailler avec des animaux (souris, rats)

- Fort intérêt pour la recherche et la démarche scientifique
- Capacité à travailler en équipe

Missions et activités principales lors de la thèse

- Formation à l'expérimentation animale (niveau concepteur) dans les premiers mois de la thèse
- Développer des modèles cellulaires et pré-cliniques pour répondre aux objectifs
- Assurer une veille scientifique permanente pour faire évoluer le projet
- Implication forte dans le projet : conception, expérimentations, analyse des données et valorisation des résultats obtenus
- Possibilité d'assurer des enseignements à l'université (département STAPS et/ou Biologie) dans le cadre d'un monitorat

Modalités de candidature

Les candidats intéressés doivent envoyer les documents ci-dessous à Grégory Meyer (gregory.meyer@univ-avignon.fr) et Antoine Grandperrin (antoine.grandperrin@univ-avignon.fr) avant le vendredi 29 mars 18h00 :

- CV détaillé
- Lettre de motivation
- Relevés de note de L3, M1 et M2 (uniquement premier semestre pour le M2 si validation en cours)
- Une lettre de recommandation de votre/vos précédent(s) encadrant(s) de stage de recherche sera appréciée

Sélection des candidats

Après réception de l'ensemble des dossiers de candidature, une première sélection sera réalisée afin de retenir quelques candidats pour une audition interne au laboratoire (**phase 1**), puis 2 (ou 3 maximum) candidats seront auditionnés par le jury de l'école doctorale 536 « sciences et agrosociétés » d'Avignon Université **le 13 ou 14 juin 2024 (phase 2)**.

La phase 1 pourra être réalisée en visioconférence afin de faciliter l'audition des candidats les plus éloignés, la phase 2 devra elle être réalisée en présentiel.