

# Master de recherche Sciences du Vivant



## Consultation du stage 115

Projet de stage	
<b>Titre du stage</b>	Etude moléculaire de hGXIIA, une sPLA2 "atypique, neuronale, hépatique, intestinale et pulmonaire"
<b>Description sommaire</b>	<p>Co-encadrants : Gérard Lambeau (lambeau@ipmc.cnrs.fr) et Guillaume Dolla (dolla@ipmc.cnrs.fr)            Master 1 ou 2</p> <p>Mots-clés : phospholipase A2, biologie et transport cellulaire, cerveau, foie, pathologies, cancer, neurogenèse, métabolisme lipidique</p> <p>Techniques : culture cellulaire, biologie moléculaire et biochimie, protéines recombinantes, microscopie, analyse bioinformatique, spectrométrie de masse</p> <p>Les PLA2 sécrétées (sPLA2) sont impliquées dans de nombreuses fonctions physiologiques et physiopathologiques comme la digestion, la fertilité, les maladies inflammatoires et infectieuses, les cancers, et constituent des cibles thérapeutiques originales avec des essais cliniques jusqu'en phase III1. Les sPLA2 hydrolysent une variété de phospholipides membranaires et participent à la synthèse de médiateurs lipidiques (par exemple ceux de l'inflammation) et au métabolisme des lipides. Parmi les 12 sPLA2 humaines, la sPLA2 de groupe XIIA (hGXIIA2) est la plus conservée chez les vertébrés. Elle est aussi présente chez la drosophile, contrairement à son paralogue hGXIIIB. Elle est exprimée dans la plupart des tissus, comme le foie et l'intestin où elle semble impliquée dans le métabolisme des lipides3, différentes régions du cerveau où elle jouerait un rôle dans les processus de neurogénèse4 et d'olfaction5, et dans le poumon où elle jouerait un rôle dans les pathologies pulmonaires6. Sa fonction moléculaire précise et les mécanismes mis en jeu restent très hypothétiques.</p> <p>Au niveau moléculaire, hGXIIA apparaît atypique, avec une structure originale et une activité enzymatique in vitro jusqu'à 1000 fois plus faible que d'autres sPLA2. A ce jour, l'expression de hGXIIA dans des cellules transfectées n'a pas permis sa détection dans le milieu extracellulaire. La cause pourrait être la présence d'un motif « KDEL-like » à l'extrémité C-terminale, qui retiendrait la sPLA2 dans le réticulum endoplasmique. Les prédictions de structure suggèrent aussi la présence d'une hélice alpha amphipathique N-terminale, qui pourrait lier certains phospholipides.</p> <p>Ce projet de stage vise à clarifier les propriétés moléculaires et cellulaires de hGXIIA. Dans une première partie, la distribution cellulaire de hGXIIA, à savoir sa rétention dans les compartiments intracellulaires versus sa sécrétion dans le milieu extracellulaire sous forme soluble ou exosomale, sera analysée après transfection de mutants du motif C-terminal et de l'hélice N-terminale dans des cellules comme les hTERT-RPE1. Dans une deuxième partie, à l'aide de sPLA2 recombinantes déjà obtenues au laboratoire, les propriétés de liaison de hGXIIA à différents types de phospholipides seront étudiées, depuis des analyses moléculaires sur liposomes artificiels à une analyse lipidomique plus intégrée sur cellules transfectées ou après ajout de la protéine recombinante (formation de gouttelettes lipidiques, etc). L'étudiant(e) de master 1 ou 2 utilisera des techniques de biologie moléculaire (préparation d'ADN et mutagenèse), de culture cellulaire et de transfection, de biochimie (Western Blot et TRFIA), de microscopie pour l'analyse de la localisation de la protéine, et de biophysique et biochimie pour étudier les propriétés d'interaction avec les phospholipides membranaires.</p> <p>Références</p>

[1] Lambeau, G., and Gelb, M. H. (2008) Biochemistry and Physiology of Mammalian Secreted Phospholipases A2, Annu. Rev. Biochem. 77, 495-520.

[2] Gelb, M. H., Valentin, E., Ghomashchi, F., Lazdunski, M., and Lambeau, G. (2000) Cloning and recombinant expression of a structurally novel human secreted phospholipase A2, J. Biol. Chem. 275, 39823-39826.

[3] Ballester, M., Ramayo-Caldas, Y., Revilla, M., Corominas, J., Castelló, A., Estellé, J., Fernández, A. I., and Folch, J. M. (2017) Integration of liver gene co-expression networks and eGWAs analyses highlighted candidate regulators implicated in lipid metabolism in pigs, Scientific reports 7, 46539.

[4] Ee, S. M., Lo, Y. L., Shui, G., Wenk, M. R., Shin, E. J., Kim, H. C., and Ong, W. Y. (2014) Distribution of secretory phospholipase A2 X11A in the brain and its role in lipid metabolism and cognition, Molecular neurobiology 50, 60-75.

[5] Munoz-Sanjuan, I., and Brivanlou, A. H. (2005) Induction of ectopic olfactory structures and bone morphogenetic protein inhibition by Rossy, a group XII secreted phospholipase A2, Mol. Cell. Biol. 25, 3608-3619.

[6] Hallstrand, T. S., Chi, E. Y., Singer, A. G., Gelb, M. H., and Henderson, W. R., Jr. (2007) Secreted phospholipase A2 group X overexpression in asthma and bronchial hyperresponsiveness, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 176, 1072-1078.

**Mots-clés associés**

- Pathologie humaine
- Biochimie
- Biologie Moléculaire
- Signalisation Moléculaire
- Biologie Cellulaire

#### Unité de recherche / Entreprise

**Dénomination de l'unité / entreprise** Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire

**Nom du directeur / dirigeant** Nahon Jean-Louis

#### Equipe

**Intitulé de l'équipe accueillante** Equipe Lambeau: Physiopathologie moléculaire des phospholipases A2 et de leurs médiateurs

**Adresse** 660 route des lucioles  
sophia antipolis  
06560 Valbonne

**Possibilité de participation à un jury de master** Oui

#### Encadrant

**Nom de l'encadrant** Lambeau Gérard

**Fonction** DRI CNRS

**Email** lambeau@ipmc.cnrs.fr

**Téléphone** 0493957733