

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : CDO
Titre de la thèse : Comment le fuseau mitotique, en se comportant comme une structure visqueuse, contribue-t-il à une répartition correcte des chromosomes ?		3 mots-clés : Division cellulaire modélisation mécanique aneuploïdie
Unité/équipe encadrante : UMR 6290 / CeDRE		
Directeur de thèse : Jacques Pécreaux, co-directeur Loïc Le Marrec		N° de tél : 02 23 23 45 03 (JP) 02 23 23 63 96 (LLM) Mail : jacques.pecreaux@univ-rennes1.fr, loic.lemarrec@univ-rennes1.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Le fuseau mitotique est essentiel pour séparer correctement les chromatides sœurs, maintenir la ploïdie dans les cellules filles et assurer des divisions fidèles face à des perturbations extrinsèques (températures, nutriments, oxygène) ou intrinsèques (mutation, polyploïdie). Nous avons récemment découvert que le fuseau est une structure dominée par la viscosité, ne se trouvant ni à l'équilibre thermodynamique ni dans un état stable. La physique statistique suggère qu'il en découle une grande adaptabilité qui expliquerait le taux très bas d'erreurs de partitionnement des chromosomes, au-delà du seul point de contrôle d'assemblage du fuseau. Sur le plan sociétal, nos résultats offriront une approche pour cibler la mécanique du fuseau afin de diminuer la robustesse de la mitose. En effet, le nombre aberrant de chromosomes, caractéristique des cellules cancéreuses, requiert cette robustesse pour achever leurs divisions. Lors d'une chimiothérapie, un ciblage des mécanismes correspondants n'affecterait que faiblement les cellules saines (dans un environnement satisfaisant), mais pénaliserait sévèrement les cellules cancéreuses, permettant une haute sélectivité.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Nous proposons de récapituler la mécanique du fuseau durant la métaphase et l'anaphase par un modèle continu dominé par la viscosité, pour expliquer l'adaptabilité du fuseau et le très faible taux d'erreurs. Nous réaliserons ce projet en trois étapes : (1) Un premier modèle, discret a été obtenu dans l'équipe CeDRE par Benjamin Mercat (Mercat, thèse 2016; Mercat et al., en prép.) et dans ce cadre, l'analyse de la position des pôles du fuseau a montré que son comportement était essentiellement visqueux. Nous utiliserons cette méthode pour identifier les gènes importants pour maintenir ces propriétés mécaniques parmi les gènes connus pour jouer un rôle dans le fuseau. En parallèle, et avec l'appui d'un étudiant en master de mécanique (stage), nous proposerons un modèle continu (de poutre) du fuseau sous forme d'une structure dominée par la viscosité, supplantant l'actuel modèle discret. (2) Nous analyserons alors les films précédemment obtenus dans le cadre de ce modèle continu, en particulier en effectuant le suivi non seulement des pôles du fuseau, mais aussi des kinétochores pour être sensible à la flexion du fuseau. (3) Enfin, pour tester notre hypothèse que le fuseau, en tant que structure visqueuse, facilite la correction des défauts d'attachement des chromosomes, nous modifierons les propriétés mécaniques en ciblant des gènes impliqués (cf. 1), dans un contexte d'induction de défauts d'attachement des chromosomes et observerons leur possible résolution.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> (1) L'étudiant(e) en thèse (biologiste cellulaire formé(e) aux approches interdisciplinaires) identifiera des gènes qui régulent le comportement visqueux du fuseau (moteurs moléculaires, agents de réticulation des microtubules, etc.), par l'analyse de films de mitose à haute résolution temporelle déjà existants dans l'équipe CeDRE, et qui serviront de point de départ. Les expériences montrant un effet sur la viscosité seront répétées avec un marquage additionnel des kinétochores. Nous utiliserons le nématode <i>C. elegans</i> comme modèle établi de division cellulaire pour se placer dans les conditions physiologiques nécessaires à l'étude de la robustesse, tout en bénéficiant de la facilité d'imagerie et d'une génétique bien établie. L'étudiant(e) en thèse fera équipe avec un(e) étudiant(e) de master 2 (modélisation) qui développera le modèle continu et la mesure des paramètres correspondants. (2) Les gènes identifiés ci-dessus seront ré-analysés avec cette nouvelle mesure, afin de proposer une hypothèse mécanistique pour le comportement mécanique du fuseau. (3) Nous testerons la correction des défauts d'attachements mérotéliques (provoqués dans un mutant thermosensible) ainsi que la division de lignées tétraploïdes, viables et fertiles, déjà générées au laboratoire, en contexte normal ou en supprimant les gènes de robustesse précédemment identifiés par des ARN interférents. Ainsi nous délimiterons la contribution des propriétés mécaniques du fuseau dans sa capacité à partitionner les chromosomes de manière fiable.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> L'étudiant(e) sera formé à la biologie cellulaire ainsi qu'aux bases des approches interdisciplinaires dont la modélisation. Une expérience de l'imagerie en microscopie optique est souhaitable ainsi que des connaissances de bases en statistiques.		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Pecreaux, J., Redemann, S., Alayan, Z., Mercat, B., Pastezeur, S., Garzon-Coral, C., Hyman, A.A., and Howard, J. (2016). The mitotic spindle in the one-cell <i>C. elegans</i> embryo is positioned with high precision and stability. <i>Biophys J</i> 111, 1773-1784. Mercat, B. (2016). Analyse temps-fréquence en mécanique cellulaire et adaptabilité du fuseau mitotique, Mercat, B., PhD thesis, Univ. Rennes 1. Bouvrais, H., Chesneau, L., Pastezeur, S., Fairbrass, D., Delattre, M., and Pecreaux, J. (2018). Microtubule Feedback and LET-99-Dependent Control of Pulling Forces Ensure Robust Spindle Position. <i>Biophys J</i> 115, 2189-2205.		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> Collaboration avec Manuel Théry (CEA, Grenoble / Hôpital Saint Louis, Paris) sur le centrage des centrosomes en interphase (dans la suite des travaux de Benjamin Mercat). Ces travaux ouvriront la voie pour tester le comportement du fuseau sur des cellules humaines.		

