

Offre de thèse en biologie ou en physique de la matière molle (financement compétitif)

Comprendre les mécanismes de la robustesse du fuseau mitotique par une approche combinant expériences *in vivo*, modélisation physique et simulations

L'équipe CeDRE "Une ingénierie inverse de la division cellulaire" (<http://pecreaux.openwetware.org>) propose une thèse de doctorat supervisée par Jacques Pécreaux et Hélène Bouvrais à l'Institut Génétique et Développement de Rennes (IGDR, CNRS UMR 6290/Univ. Rennes 1, dir. C. Prigent). L'équipe CeDRE étudie les mécanismes de la division cellulaire via une approche interdisciplinaire combinant biologie cellulaire, biophysique (modélisation et approches *in silico*), biologie des systèmes et traitement d'images. Le candidat retenu contribuera à comprendre les mécanismes à l'origine de la robustesse du fuseau mitotique à diverses perturbations, en utilisant le nématode *Caenorhabditis elegans* comme organisme modèle. Le financement de cette thèse est soumis à la réussite au concours de l'école doctorale ou à l'obtention d'une bourse externe, pour lesquelles l'équipe accompagnera le candidat. Le candidat retenu bénéficiera aussi du « PhD Program » de l'institut (<https://igdr.univ-rennes1.fr/fr/emploi-formation/formation/le-programme-doctoral-de-igdr>).

Environnement scientifique :

L'IGDR (<http://igdr.univ-rennes1.fr/>) est un institut de recherche dynamique, comprenant de jeunes équipes et des groupes établis. Les recherches couvrent la génétique, la régulation de l'expression, la division cellulaire, le trafic membranaire et la polarité. Par ailleurs, certaines équipes développent une recherche translationnelle avec le CHU de Rennes pour l'étude de maladies génétiques ou de certains cancers, et une priorité scientifique de l'IGDR est de mettre l'accent sur la pluridisciplinarité.

Contexte :

La plasticité des cellules cancéreuses et la robustesse de leurs divisions — malgré les traitements antimitotiques et les défauts accumulés (par exemple l'instabilité chromosomique) — apparaissent comme une cause majeure de résistance des cellules cancéreuses aux traitements. Cette robustesse rend aussi la cellule saine, et sa division, tolérante aux défauts dont l'accumulation conduirait à la rendre cancéreuse. Lors d'une division cellulaire, les chromatides sœurs sont distribuées à chaque cellule fille grâce au fuseau mitotique. Se pose alors la question de savoir par quels mécanismes le fuseau mitotique assure ses fonctions de partition des chromosomes et son positionnement avec autant de fidélité en dépit de perturbations. Afin d'explorer ces propriétés de robustesse de la division cellulaire, une nouvelle approche est nécessaire, reflétant un changement de paradigme : s'intéresser aux mécanismes — réseau d'acteurs en interaction — au lieu de protéines individuelles. Nous nous focaliserons en particulier sur le rôle majeur des forces mécaniques issues des effets collectifs entre différents éléments du fuseau que sont les microtubules, les moteurs moléculaires et leurs régulateurs.

Objectifs du projet :

Comment le fuseau mitotique sépare-t-il les chromosomes de façon robuste et fidèle ? Pour répondre à cette question difficile, quatre étapes opérationnelles sont envisagées. (1) Développer les tests de robustesse dans les embryons sauvages afin d'identifier des points-candidats contraints en étudiant notamment la reproductibilité des mouvements du fuseau entre les embryons. (2) Développer une approche fonctionnelle des points de robustesse afin de savoir à quelles fonctions du fuseau, à quelles forces mécaniques, à quelles structures du fuseau le cas échéant, nous pouvons associer les points de robustesse présents dans l'embryon non perturbé. (3) Identifier et analyser fonctionnellement les points de robustesse physiologiques : trouver les points, qui sont sollicités face à quelques perturbations tolérées par la cellule et identifier les gènes nécessaires à cette robustesse. Ceci impliquera notamment l'utilisation de quatre tests de perturbation (variation de la taille de la cellule ou de la température, nombre anormal de chromosomes, ou présence d'erreurs d'attachement des chromosomes). (4) Récapituler les mécanismes au cœur de la robustesse de la division cellulaire au sein d'un modèle combinant des parties analytiques (basées sur des équations physiques), quand c'est possible, et une simulation centrée agent (modèle explicatif à partir des actions d'entités sous-jacentes) pour les parties où nous ne connaissons que les acteurs.

Compétences requises :

Le/la candidat(e) est titulaire d'un master de biologie ou de physique, avec une expérience en biologie moléculaire de la cellule ou en physique de la matière molle. ● Selon le cursus du candidat, un fort intérêt pour la biologie cellulaire ou pour la biophysique et l'analyse d'images est requis, même si aucune formation/expérience n'est nécessaire. ● Le/la candidat(e) doit être fortement motivé(e), avec d'excellentes compétences en communication et une grande aptitude au travail en équipe, pour travailler dans une équipe interdisciplinaire. Le/la candidat(e) est capable de communiquer à l'écrit comme à l'oral en anglais.

Pour une candidature ou des informations, veuillez envoyer (de préférence par email et en PDF) :

Un *Curriculum Vitae* (CV), une lettre exposant vos motivations et compétences pour mener ce projet, et le nom de deux personnes pouvant vous fournir des références.

Aux Drs Jacques Pécreaux, jacques.pecreaux@univ-rennes1.fr, et Hélène Bouvrais, helene.bouvrais@univ-rennes1.fr, IGDR, CNRS UMR 6290 –Faculté de Médecine (Université Rennes 1), 2 avenue du Pr L. Bernard, CS34317, 35043 Rennes cedex, France

PhD thesis in biology or soft matter physics (competitive fellowship)

Understanding the robustness mechanisms of the mitotic spindle through a combination of *in vivo* experiments, physical modelling and simulations

The CeDRE team « Reverse engineering cell division » (<http://pecreaux.openwetware.org>) offers a PhD student position under the supervision of Jacques Pécréaux and Hélène Bouvrais at the Institute of Genetics and Development in Rennes (IGDR, CNRS UMR 6290/Univ. Rennes 1, dir. C. Prigent) Brittany, France. The Pécréaux group focuses on uncovering mechanisms of cell division through a multidisciplinary approach that combines cell biology, biophysics (modelling and *in silico* approaches), systems biology and image processing. The chosen candidate will contribute to understand the mechanisms of robustness for the positioning of the mitotic spindle and chromosome segregation using the nematode *Caenorhabditis elegans* as model organism. Funding will be granted upon success at the “Ecole doctorale” (Graduate school) competition, or will be obtained through applications to competitive fellowships. The candidate will receive support of the team in applying. The chosen candidate will also benefit of the PhD program of the institute (<https://igdr.univ-rennes1.fr/en/training-jobs/training/our-phd-program>).

Scientific environment:

The IGDR (<http://igdr.univ-rennes1.fr/>) is a vibrant research institute featuring established teams and dynamics new labs. Research covers genetics, regulation of expression, cell division, membrane trafficking and polarity. Furthermore, some teams are involved in translational research with CHU Rennes to study genetic diseases or some cancers, and a priority is to push forward interdisciplinary research.

Background:

The plasticity of cancer cells and the robustness of their divisions - despite antimitotic treatments and accumulated defects (e.g. chromosomal instability.) - appear as a major cause of cancer cells resistance to treatments. This robustness also makes the healthy cell, and its division, tolerant to defects whose accumulation will contribute to the oncogenic process. During cell division, sister chromatids are distributed to each daughter cell thanks to the mitotic spindle: improper chromosome segregation leads to aneuploidy, which is a common characteristic of cancer cells. Through which mechanisms does the mitotic spindle ensure its partition functions of chromosomes and its positioning as faithfully despite disturbances? To answer this question, we must explore the robustness of cell division with a paradigm shift to focus on mechanisms – involving networks of interacting players - instead of individual proteins. We will focus particularly on the major role of mechanical forces generated through the collective effects of different spindle elements, namely microtubules, molecular motors and their regulators.

Goals of the project:

How does the mitotic spindle divide the chromosomes in a robust and accurate way? To answer this difficult question, four operational steps are envisaged. (1) Develop robustness tests in control embryos to identify constrained points-candidates by studying the reproducibility of spindle motions between experiments. (2) Develop a functional approach of robustness points to determine which spindle functions, which mechanical forces, which spindle structures if necessary, we can associate to the robustness points identified in the undisturbed embryo. (3) Identify and functionally analyze physiological points of robustness: find the points which are solicited in case of defects tolerated by the cell, and identify the genes involved in this robustness. This will imply in particular the use of four tests of disturbance (change in cell size or in temperature, abnormal number of chromosomes, or the presence of chromosome attachment errors). (4) Recapitulate the mechanisms at the heart of cell division robustness of in a model combining analytical parties (based on physics equations), when possible, and a centered agent-based simulation for the parts where we know only the actors.

Requirements:

The candidate has a Master degree in biology or physics, with experiences in molecular cell biology or in soft matter physics.

- A strong interest for cell biology or biophysics and image processing, respectively, is mandatory, although no formal training or experience in these fields is required.
- The candidate is expected to be highly motivated, with excellent interpersonal and communication skills to collaborate in an interdisciplinary team. The candidate is able to communicate in English (spoken and written)

To apply (or for informal enquiries), please send (preferentially by email and PDF):

A *Curriculum Vitae* (CV), a cover letter detailing your motivation and skills to take over the project, and the names of two referees.

To Dr Jacques Pécréaux, jacques.pecreaux@univ-rennes1.fr, and Hélène Bouvrais, helene.bouvrais@univ-rennes1.fr, IGDR, CNRS UMR 6290 –Faculté de Médecine (Université Rennes 1), 2 avenue du Pr L. Bernard, CS34317, 35043 Rennes cedex, France