



Fuseau mitotique : les forces mécaniques à la rescousse pour une ségrégation équitable des chromosomes.



Ce projet pour un étudiant en Master vise à comprendre comment les forces mécaniques au sein du fuseau mitotique participent à une ségrégation correcte des chromosomes lors d'événement de mérotélie (un mauvais attachement des microtubules aux kinétochores) ou d'anomalies chromosomiques telles que la tétraploïdie (un doublement du nombre de chromosome). Ce stage s'effectuera au sein de l'Institut Génétique et Développement de Rennes (IGDR, Univ. Rennes 1, UMR-CNRS 6290) et plus précisément dans l'équipe CeDRE « une Ingénierie Inverse de la Division Cellulaire ».

Intérêts et approches de recherche de l'équipe :

Notre équipe étudie la division cellulaire par une approche de biophysique cellulaire ; nous souhaitons comprendre la robustesse de la division cellulaire en étudiant et modélisant les interactions biophysiques et mécaniques entre les acteurs moléculaires de la mitose. Pour ce faire, nous utilisons l'embryon du nématode de *C. elegans* comme organisme modèle de division cellulaire.

Motivation du projet de recherche :

La chorégraphie bien définie de la mitose a comme acteur principal le fuseau mitotique, composé pour une grande part de microtubules, de leurs régulateurs et de moteurs moléculaires. Ces microtubules sont des filaments très dynamiques, perpétuellement en polymérisation ou dépolymérisation, et qui génèrent et transmettent des forces mécaniques essentielles au bon déroulement de la mitose. Ces forces permettent notamment le positionnement du fuseau mitotique, la régulation de sa longueur, ainsi que la ségrégation des chromatides soeurs via l'attachement des microtubules aux kinétochores. Le rôle des points de contrôle du cycle cellulaire pour éviter les erreurs de ségrégation des chromosomes est connu depuis longtemps. Or il apparaît aussi que le fuseau mitotique lui-même de par ces propriétés dynamiques et mécaniques puisse jouer un rôle pour éviter une mauvaise ségrégation des chromosomes. D'une part les propriétés du fuseau pourraient permettre la correction d'un type particulier d'erreur d'attachement des chromosomes, appelé mérotélie (Un même kinétochore est alors attaché aux deux pôles opposés du fuseau). Et d'autre part, les propriétés du fuseau pourraient apporter une adaptabilité ou une robustesse face à de lourdes aberrations chromosomiques tel que la tétraploïdie. La mérotélie et la tétraploïdie sont deux chemins qui mènent vers l'aneuploïdie (nombre anormal de chromosomes), aberrations chromosomiques fréquemment retrouvées dans les cellules cancéreuses.

Objectif du stage :

Le candidat choisi étudiera le rôle de la dynamique et de la mécanique du fuseau dans l'un des deux contextes (mérotélie ou tétraploïdie) afin de mettre en évidence comment les propriétés du fuseau favorisent soit la correction des événements de mérotélie soit la robustesse de la mitose des cellules tétraploïdes. Cette étude se fera à partir de méthodes établies dans l'équipe : cela inclura l'enregistrement à haute fréquence (33 images/s) au microscope à fluorescence d'embryons en cours de division et exprimant un marqueur des centrosomes. De ces enregistrements seront déduits la position et les mouvements fins des centrosomes à l'aide d'une analyse d'images automatisée. L'utilisation d'un modèle biophysique permettra ensuite d'accéder aux propriétés mécaniques du fuseau. Grâce à cette caractérisation, le rôle de candidats potentiellement impliqués dans l'adaptation de ces paramètres sera testé par une approche ciblée (ARN interférent ou mutants) afin d'altérer spécifiquement le mécanisme de correction de la mérotélie ou la robustesse de la division dans le cas de la tétraploïdie.

Environnement du stage et compétences développées :

Le candidat aura une formation en biologie cellulaire et moléculaire et idéalement quelques connaissances de base en microscopie. Le projet se déroulera dans une équipe interdisciplinaire composée de spécialistes en biologie, physique, analyse d'images et statistique. Une ouverture d'esprit sur ces disciplines est donc nécessaire. L'étudiant pourra acquérir des compétences techniques en microscopie de fluorescence, en analyse quantitative d'images, en biologie moléculaire (clonage), et en génétique mendélienne (croisement de souches de nématodes). Selon la compétence et la motivation du candidat, une thèse est envisageable à l'issue du stage et le candidat sera accompagné dans la recherche de bourses.

Contact Laurent Chesneau – laurent.chesneau@univ-rennes1.fr

Équipe CeDRE (Resp. Jacques Pécreaux - jacques.pecreaux@univ-rennes1.fr)

Site de l'équipe : <http://pecreaux.openwetware.org/>

IGDR, CNRS-UMR 6290 – Faculté de Médecine (Univ. Rennes 1), 2 Av. du Pr. Léon Bernard, 35043 Rennes Cedex