
Rôle de l'élasticité du substrat sur le remodelage de la chromatine

DIRECTEUR DE THESE : DOMINIQUE VAUTIER

INSERM UMR 977

TEL : 03 68 85 30 61 ; E-MAIL : VAUTIER@UNISTRA.FR

Les matrices synthétiques peuvent être utilisées comme plateformes pour la régénération des tissus et pour la thérapie cellulaire. En raison de leur facilité de synthèse et de leur similitude avec les matrices biologiques, les hydrogels sont devenus des biomatériaux de choix en tant que véhicules pour la transplantation ou l'attraction des cellules. L'intégration stable de ces matériaux synthétiques dans un site anatomique complexe est très importante pour l'homéostasie du tissu hôte. Cette stabilité dépend fortement des propriétés mécaniques intrinsèques des matériaux utilisés. Depuis plus d'une décennie, les chercheurs ont mis en évidence le rôle des propriétés physiques, notamment l'élasticité du matériau dans la régulation de réponses biologiques comme par exemple l'adhésion, la migration, la prolifération, la différenciation cellulaire et l'activité nucléaire [1-3]. Le système de recouvrement de surface que nous développons consiste en des films minces de polycations et polyanions auto-assemblés couche par couche [4]. Ces films multicouches de polyélectrolytes couvrent une large gamme d'élasticité (module de Young E : propriétés de déformation sous contraintes mécaniques usuellement reporté en unités de Pascals) mimant celles des tissus vivants (0 à 500 kPa). Comment le comportement morpho-fonctionnel d'une cellule peut-il être influencé par un environnement extracellulaire d'élasticité variable ? Une cellule adhérente est capable d'établir des liens physiques avec sa matrice extracellulaire au moyen de récepteurs (principalement des intégrines). Ces récepteurs interagissent avec l'intérieur de la cellule par l'intermédiaire de complexes protéiques (contacts focaux) localisés à proximité de la membrane plasmique. Les contacts focaux servent eux-mêmes de point d'attache aux filaments d'actine. Avec d'autres filaments du cytosquelette (filaments intermédiaires et microtubules), les filaments d'actine maintiennent l'architecture cellulaire et forment un réseau continu liant la membrane plasmique au noyau. Une cellule répond à la rigidité ou à la faible élasticité de son substrat en s'accrochant à celui-ci par ses intégrines et en tirant dessus avec plus ou moins de force. Les forces générées par la cellule sont soutenues par le cytosquelette d'actine dans des directions définies et pourront être transmises jusqu'au noyau et finalement jusqu'à la chromatine. Le rôle de l'élasticité de la matrice extracellulaire dans l'organisation morpho-fonctionnel du noyau pourrait être un aspect crucial dans l'établissement et le maintien de son phénotype. L'objectif de cette thèse est de déterminer si des régulations mécaniques sont impliquées dans l'activation de la transcription des gènes (remodelage de la chromatine silencieuse en euchromatine active). Nous identifierons les liens physiques entre le cytosquelette (microtubule, filament intermédiaire, actine, nesprine) et le noyau (lamine A, C, B, euchromatine, hétérochromatine) susceptibles d'être mis en jeu dans ces activités. Ces analyses seront réalisées par microscopie optique (classique et confocale), par MET (échelle ultrastructurale), par vidéomicroscopie (suivie dynamique de protéines-GFP et utilisation de siRNA) et par biologie moléculaire (Western Blot, PCR, transcription in situ). Le candidat aura une formation en sciences des matériaux, polymères ou biologiques.

Nom du HDR Vautier.doc

[1] Discher DE, Janmey P, Wang YL. Tissue cells feed and respond to the stiffness of their substrate. *Science* 2005; 310: 1139-1143.

[2] Kocgozlu L, Lavallo P, Koenig G, Senger B, Haikel Y, Schaaf P, Voegel JC, Tenenbaum H and Vautier D, *J Cell Sci* 123, 29 (2010) (article primé: meilleur article *J Cell Sci* 2010).

[3] Kocgozlu L, Rabineau M, Koenig G, Haikel Y, Schaaf P, Freund JN, Voegel JC, Lavallo P, Vautier D. *Biomaterials* 33, 798-809 (2012).

[4] G. Decher, *Science* 277, 1232 (1997).