

## Rôle de l'élasticité du substrat dans la plasticité de la chromatine

DIRECTEUR DE THESE : DOMINIQUE VAUTIER ET PR YOUSSEF HAIKEL  
INSERM UMR 1121, FACULTE DE MEDECINE, 11, RUE HUMANN, 67085 STRASBOURG  
TEL : 03 68 85 30 61 ; E-MAIL : [VAUTIER@UNISTRA.FR](mailto:VAUTIER@UNISTRA.FR)

L'élaboration de matériaux pour l'ingénierie tissulaire est confrontée à la complexité de l'environnement cellulaire. Cet environnement est composé de cellules avoisinantes et de matrice extracellulaire, réseau de macromolécules de composition et de propriétés physico-chimiques très variables. La matrice extracellulaire transmet aux cellules une multitude de signaux biochimiques (facteurs solubles) et signaux physiques (topographie, porosité, rigidité et viscoélasticité). En réponse, les cellules sont capables de sentir ces messages et générer des forces directement dépendantes de ces signaux. L'élaboration de matériaux de rigidité contrôlée pour mimer l'élasticité de la matrice extracellulaire a permis de mieux comprendre comment ces signaux physiques régulent de nombreux comportements cellulaires tels que l'adhésion, la migration, la prolifération, la survie, la différenciation cellulaire et des activités nucléaires [1-4].

La chromatine est un des constituants majeur du noyau. Elle est organisée en deux structures distinctes qui sont l'hétérochromatine et l'euchromatine. L'hétérochromatine est une structure de chromatine condensée dont les gènes sont inactivés (chromatine silencieuse). L'euchromatine est structurée en chromatine décondensée, accessible à la machinerie de transcription, permettant l'expression des gènes. La plasticité de la chromatine, c'est-à-dire son passage de la forme euchromatine à la forme hétérochromatine et réciproquement est un événement déterminant pour la vie de la cellule. En effet, pour des cellules souches (cellules souches embryonnaires ES), la chromatine structurée en euchromatine est une marque de différenciation où tous les gènes sont indifféremment activés [5]. La plasticité de la chromatine pourrait également avoir un rôle majeur dans les propriétés de déformation du noyau. L'euchromatine permet une dynamique très importante de protéines nucléaires solubles contrairement à l'hétérochromatine [6]. L'euchromatine pourrait alors conférer au noyau une meilleure capacité à se déformer. Pour des matériaux à topographie, rugosité et propriétés biomécaniques contrôlées, l'aptitude du noyau à se déformer pourrait être un paramètre essentiel. Dans le cas de cellules tumorales, la faculté du noyau à se déformer pourrait également être un événement majeur lors de l'extravasation de métastases des vaisseaux sanguins et de leur dissémination dans différents tissus et organes cibles. L'objectif de ce projet de thèse est de mettre en évidence la contribution de l'élasticité du substrat sur la plasticité de la chromatine. Le candidat devra 1) élaborer un substrat ou gel dont les propriétés viscoélastiques miment l'élasticité des tissus biologiques ; 2) identifier à travers les différents éléments structuraux de la cellule (membrane plasmique, cytoplasme, noyau) les mécanismes de propagation utilisés par les signaux physiques pour atteindre la chromatine ; 3) caractériser la manière dont ils influencent la condensation/décondensation de la chromatine. Les analyses par MET et par vidéomicroscopie seront développées pour bien cerner :

- L'organisation de la chromatine à l'échelle ultrastructurale
- Les interactions dynamiques entre les différents éléments du cytosquelette et le noyau mis en jeu au cours du processus du remodelage de la chromatine.

[1] D. Discher, P. Janmey, Y-L. Wang. *Science* 2005, 310, 1139-1143..

[2] G. Decher. *Science* 1997 277, 1232-1237.

[3] L. Kocgozlu et al. *Journal of Cell Science* 123, 29 (2010).

[4] Kocgozlu L et al. *Biomaterials* 2012; 33: 798-809.

[5] S Melcer et al. *Nat Commun* 2012, 3: 910.

[6] A. Bancaud et al. *EMBO Journal* 2009, 28, 3785-3798.