Rôle de la chromatine sur la force d'adhésion de cellules souches : analyse par FluidFM

Directeur de thèse : Dominique Vautier

Inserm U1121, Biomatériaux et Bioingénierie, Centre de Recherche en Biomédecine (CRBS), 1 rue Eugène Boeckel, 67084 Strasbourg

Tél : 03 68 85 33 74

Email : vautier@unistra.fr

Dans la cellule, la mécanotransduction, processus au cours duquel les stimuli mécaniques sont convertis en réponses biochimiques, est une étape essentielle pour de nombreuses activités cellulaires, tel que la survie, l'adhésion ou encore la différenciation. Les signaux se propagent à travers le cytosquelette jusqu'au noyau et ainsi sont transmis à la chromatine, lieu d'intégration du signal pour l'expression des gènes. Le remodelage de la chromatine peut être influencé par ces signaux ; une chromatine plus ouverte est un événement précoce de reprogrammation cellulaire (Gaspar-Maia et al. 2011) et une décondensation ou une condensation artificielle de la chromatine est reliée à des variations de la structuration des contacts focaux (Rabineau et al. 2018). La chromatine a donc un rôle majeur dans le devenir de la cellule. Les signaux biochimiques ou physiques du microenvironnement sont capables de réguler des fonctions cellulaires essentielles des cellules souches et par conséquent très fortement influencer leur destin.

A ce jour, peu d'études ont été menées sur l'influence de l'état de la chromatine sur la réponse cellulaire, en particulier l'adhésion quelles que soient les propriétés mécaniques de son environnement. Nous souhaitons induire des remodelages de la chromatine de manière artificielle chez les cellules souches et mesurer la force d'adhésion de chacune des cellules grâce au microscope FluidFM. Existe-il une relation entre la force d'adhésion cellulaire et le remodelage de la chromatine ? Le changement d'état de l'ADN influence-t-il les protéines du LINC (Linker of nucleoskeleton and cytoskeleton) ou encore la structure du noyau ? Et si oui est-ce que cela pourrait influencer le degré de pluripotence ou de différenciation des cellules souches ? Répondre à ces questions pourrait fournir des données essentielles sur la reprogrammation épigénétique des cellules souches, informations cruciales dans les domaines de la bio-ingénierie et l'ingénierie tissulaire des cellules souches.

Ce projet de thèse est un sujet multidisciplinaire qui permettra au candidat d'aborder de nombreuses méthodes et techniques. Les processus cellulaires essentiels seront étudiés, tels que la différenciation ou la migration, et la régulation des protéines impliquées dans la mécanotransduction. Une formation de base en biologie cellulaire et moléculaire est demandée, ainsi qu'en culture cellulaire. L'étudiant devra être rigoureux, motivé et avoir un esprit d'équipe tout en étant autonome. Le travail prendra sa place au sein d'une équipe pluridisciplinaire et dynamique et en collaboration avec un laboratoire Suisse (ETH Zürich, LBB).

1. Gaspar-Maia A, Alajem A, Meshorer E, Ramalho-Santos M. Open chromatin in pluripotency and reprogramming. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 36-47. DOI: 10.1038/nrm3036.
2. Rabineau M, Flick F, Ehlinger C, Mathieu E, Duluc I, Jung M, Senger B, Kocgozlu L, Schaaf P, Lavalle P, Freund JN, Haikel Y, Vautier D. Chromatin de-condensation by switching substrate elasticity. *Sci Rep* 2018; 8: 12655. DOI: 10.1038/s41598-018-31023-2.