

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Rôle des déterminants de polarité dans la formation de la bordure en brosse intestinale		Mots-clés : Polarité épithéliale Intestin <i>C. elegans</i> Maladies rares
Unité/équipe encadrante : Mécanismes moléculaires du maintien de la polarité épithéliale – IGDR UMR6290		
Directeur de thèse : Grégoire Michaux		N° de tél : 026 79 53 85 22 Mail : gmichaux@univ-rennes1.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique :</u></p> <p>La plupart des cellules sont polarisées et des facteurs appelés déterminants de polarité jouent un rôle essentiel dans l'apparition de la polarité cellulaire. On sait que les cellules intestinales en particulier sont fortement polarisées, avec une membrane apicale hautement spécialisée appelée bordure en brosse. Sachant que presque tous les nutriments sont absorbés par la muqueuse intestinale, l'intégrité de la polarité épithéliale et des microvillosités formant la bordure en brosse est essentielle. Si les protéines structurales de la bordure en brosse ont été étudiées de façon extensive, le rôle des déterminants de polarité dans les cellules intestinales est moins bien connu, en particulier leur fonction dans la formation de la bordure en brosse. Or des maladies génétiques rares de l'absorption intestinale affectent non seulement l'intégrité de la bordure en brosse mais aussi la polarité épithéliale. L'objectif de la thèse est de caractériser le rôle des protéines structurales et des déterminants de polarité dans la formation de la bordure en brosse intestinale.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées :</u></p> <p>Afin de caractériser les interactions fonctionnelles entre les déterminants de polarité (PAR-3, PAR-4, PAR-6, aPKC, Cdc42, LET-413/Scribble) et les protéines structurales requises pour la formation des microvillosités (actine, ezrine, Eps8, filaments intermédiaires) ce projet caractérisera la formation de la membrane apicale des cellules de l'intestin <i>in vivo</i> dans l'embryon du nématode <i>C. elegans</i>.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse :</u></p> <p>Nous établirons tout d'abord une cartographie spatio-temporelle en haute résolution du recrutement et de la localisation des déterminants de polarité et des protéines structurales. Cette tâche sera réalisée en utilisant des souches dont le génome aura été édité par CRISPR/Cas9 pour suivre <i>in vivo</i> la localisation de facteurs marqués de façon endogène par une protéine fluorescente. La localisation de ces facteurs sera suivie par microscopie confocale en super-résolution. La deuxième étape de la thèse consistera à examiner les fonctions respectives de ces facteurs dans la formation de la membrane apicale, en exploitant un système de dégradation qui permettra d'induire une perte de fonction de façon contrôlée dans le temps et spécifiquement dans les cellules intestinales. La cartographie spatio-temporelle établie en début de thèse permettra de caractériser les défauts induits par la perte de chaque facteur. De plus les résultats seront confirmés par la microscopie électronique. Cela nous permettra d'identifier les facteurs essentiels requis pour la formation de la bordure en brosse et d'établir les relations fonctionnelles entre les déterminants de polarité et les protéines structurales de la membrane apicale de l'intestin dans un modèle physiologique.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat :</u></p> <p>Les approches méthodologiques feront appel à la génétique, l'édition du génome par CRISPR/Cas9, la localisation de protéines exprimées de façon endogène et la microscopie confocale de super-résolution. De solides connaissances en biologie cellulaire et microscopie seront requises pour postuler. Avoir déjà travaillé avec <i>C. elegans</i> serait apprécié.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Salomon J, Gaston C, Magescas J, Duvauchelle B, Canioni D, Sengmanivong L, Mayeux A, <u>Michaux G</u>, Campeotto F, Lemale J, Viala J, Poirier F, Minc N, Schmitz J, Brousse N, Ladoux B, Goulet O, Delacour D (2017). Contractile forces at tricellular contacts modulate epithelial organization and monolayer integrity. <i>Nat Commun.</i> Jan 13;8:13998. - <u>Michaux G</u>, Massey-Harroche D, <u>Nicolle O</u>, Rabant M, Brousse N, Goulet O, Le Bivic A, Ruemmele FM (2016). The localisation of the apical Par/Cdc42 polarity module is specifically affected in microvillus inclusion disease. <i>Biology of the Cell</i>, 108, 19-28. - <u>Shafaq-Zadah M</u>, <u>Brocard L</u>, Solari F, <u>Michaux G</u>. AP-1 is required for the maintenance of apico-basal polarity in the <i>C. elegans</i> intestine. 2012, <i>Development</i>, 139, 2061-2070. 		

Collaborations nationales et internationales :

Collaboration nationale : Nadine Cerf-Bensussan, Institut Imagine, Paris, France

Collaboration internationale : Henner Farin, Georg-Speyer-Haus, Francfort, Allemagne