



Laboratoire de Physique
UMR CNRS 5672
École Normale Supérieure de Lyon
46, Allée d'Italie
69364 Lyon Cedex 07
Secrétariat : 04 72 72 81 47
Télécopie : 04 72 72 89 50

– **SUJET DE STAGE DE M2 ET DE THESE** –

Étude de la dynamique de processus biologiques à l'intérieur du noyau d'une cellule par diffusion dynamique de la lumière.

Directeur de stage/thèse : Éric Freyssingeas (M&C ENSL, HDR)

Contacts : eric.freyssingeas@ens-lyon.fr ; 04 72 72 81 93

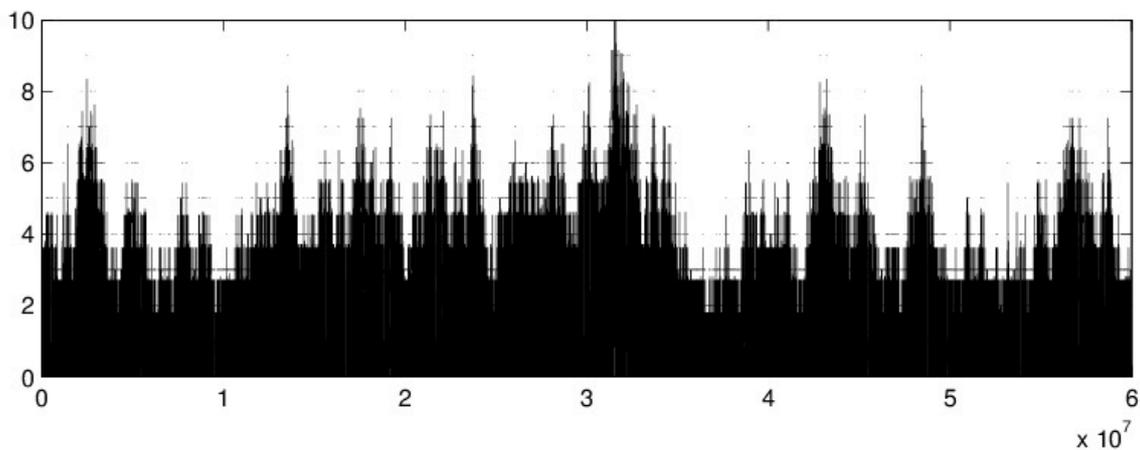
La connaissance de la dynamique interne du noyau d'une cellule vivante apparaît comme essentielle pour la compréhension du fonctionnement de la cellule eucaryote. De ce fait, depuis plus d'une quinzaine d'année, de très nombreuses études ont été conduites pour étudier les propriétés dynamiques du noyau d'une cellule. Ces études, qui utilisent des techniques de fluorescence, montrent que cette dynamique est à la fois riche et complexe, impliquant une multitude de phénomènes différents qui doivent remplir des fonctions bien précises et qui se produisent sur des échelles de temps et d'espace très différentes. Ces résultats, cependant, donnent seulement une vision partielle de cette dynamique puisque les études par fluorescence ne peuvent donner des informations que sur des processus associés à des objets qui ont été marqués. En conséquence, la dynamique globale, qui reflète les corrélations à la fois en temps et en espace, est toujours complètement inconnue alors qu'il est évident que sa connaissance contribuerait à une meilleure compréhension du noyau et de son activité.

Le projet de recherche proposé ici s'inscrit dans cette problématique. Il a pour but d'étudier la dynamique interne globale du noyau d'une cellule vivante, par une technique bien connue en physique, la diffusion dynamique de la lumière. Jusqu'à récemment aucune étude de ce type n'avait été menée. Dans ce but, nous avons développé un dispositif expérimental original et des techniques spécifiques d'analyse du signal qui, ensemble, nous permettent de sonder la dynamique interne du noyau sur une gamme importante d'échelles de temps [1] (typiquement 10^{-5} – 100 s ; voir Figures ci-dessous). Grâce à cela, nous avons pu, entre autre, étudier la dynamique interne du noyau au cours du cycle cellulaire pour deux lignées cellulaires (SHEP et HeLa). Les résultats obtenus indiquent que cette approche est très prometteuse pour ce genre d'études [1–4]. Néanmoins, ces travaux « pionniers » doivent être complétés et approfondis pour trouver des liens entre ces mesures et des processus biologiques à l'intérieur du noyau. En combinant l'utilisation de protocoles permettant de contrôler l'activité à l'intérieur du noyau et des expériences de diffusion dynamique de la lumière, nous souhaitons obtenir des mesures quantitatives sur la dynamique interne de noyaux de cellules vivantes dont les processus auront été modifiés de façon contrôlée. Ainsi, en comparant la dynamique obtenue après de telles modifications à celle obtenue sur des noyaux dans des conditions de culture normale, nous devrions obtenir des informations sur les liens entre l'état du noyau et son activité et sa dynamique.

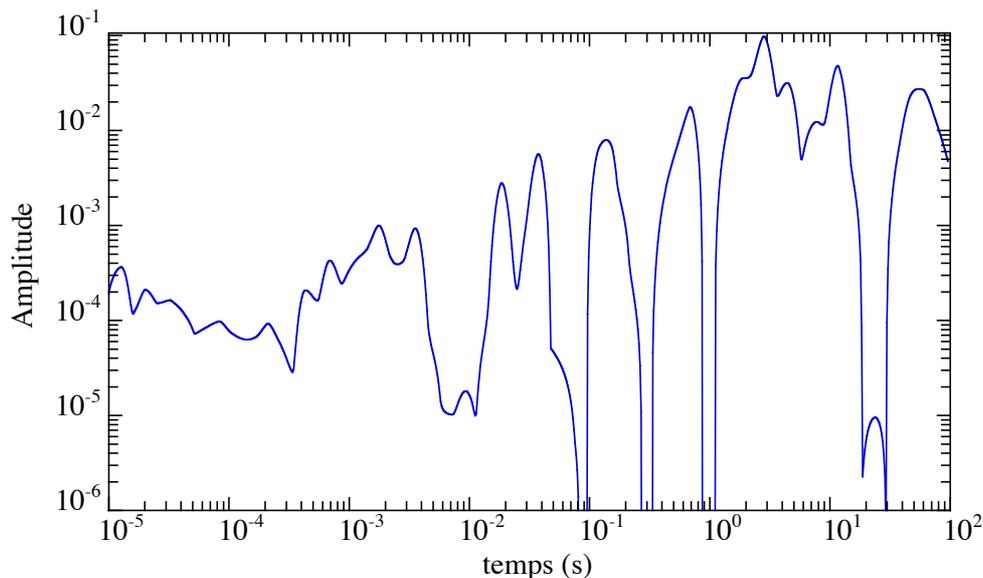
Plusieurs types de modifications sont possibles et le sujet est vraiment ouvert. Pour mener à bien ce projet, l'étudiant devra utiliser un certain nombre d'outils, aussi bien des techniques de physique : diffusion dynamique de la lumière, microscopie de fluorescence et traitement du signal (ce qui impliquera l'utilisation de logiciels tel que Labview et Matlab) que des techniques de biologie cellulaire et de biochimie.

REFERENCES

- [1] Z. Mokhtari, Thèse de doctorat de l'École Normale Supérieure de Lyon dirigée par É. Freyssingeas : *Étude par diffusion dynamique de la lumière de la dynamique interne du noyau d'une cellule vivante* ; thèse soutenue en mai 2015.
- [2] M. Suissa, C. Place, E. Goillot, B. Berge, et É. Freyssingeas, *Europhys. Lett.*, **78**, 38005, 2007.
- [3] M. Suissa, C. Place, E. Goillot, et É. Freyssingeas, *Eur. Phys. J. E*, **26**, 435–448, 2008.
- [4] M. Suissa, C. Place, E. Goillot, et É. Freyssingeas, *Biophys. J.*, **97**, 453–461, 2009.



Intensité lumineuse diffusée par le noyau d'une cellule vivante en fonction du temps, i.e. le nombre de photons diffusés détectés pendant des intervalles de temps de 10^{-5} s (en ordonnée) ; durée de l'acquisition 600 s (soit $6 \cdot 10^7$ intervalles). Mesure réalisée grâce à notre montage de diffusion de la lumière, à un angle de diffusion de 25° , sur le noyau d'une cellule SHEP en phase G1 [1].



Spectre de la dynamique interne du noyau d'une cellule vivante, entre 10^{-5} et 100 s, obtenu à partir du signal au-dessus (i.e. une cellule SHEP en phase G1). Spectre extrait du signal brut grâce aux techniques d'analyse du signal spécifiques que nous avons développées [1].