

Study of the coupling between pH and mechanical stress on the yeast-to-hyphal transition in fungus *Candida albicans*

Context

Candida albicans is a harmless commensal fungus of the human microbiota. However, it can become an invasive and pathogenic organism in immunocompromised patients (under chemotherapies, with AIDS, etc.). It can lead to systemic candidiasis in some cases with a high mortality rate of about 40%.

Candida albicans is a dimorphic organism, which transforms under specific physico-chemical conditions: yeasts become filamentous, giving rise to hyphae (Fig. 1a). Hyphae are associated with the invasive and more virulent form of the fungus, notably able to invade a biological tissue. A fluorescent reporter of hyphal growth (using the *hyphal-wall protein 1*) allows the optical detection of hyphae (Fig. 1b).

Candida albicans remarkably adapts to various physico-chemical environments (blood, skin, bone, gut) for which the pH can greatly change (from a very acidic pH in the gut, pH ~ 3, to a neutral-to-alkaline pH in the blood, pH ~ 7-7.4). In particular, it is known that a pH above 6, coupled to other physico-chemical modifications, can give rise to hyphae. Here, we are interested in the impact of mechanical stress on the yeast-to-hyphal transition.

We designed novel microfluidic devices in PDMS to impose a spatial confinement on a cell population. Confined growth lead to the progressive buildup of a compressive stress called “growth-induced pressure” in the culture chamber (Fig. 1c). Using the fluorescent reporter, we showed that compressive stresses can favor the induction of hyphae (Fig. 1c), and that the efficacy of this transition seems to depend on the pH of the culture medium (Fig. 1d).

These acquired data open many questions about the mechanisms which can modulate the yeast-to-hyphal transition. In particular, the in vivo induction occurs in a pH context which can be very different from the one of the initial niche, raising the question of how changes in chemical conditions such as pH can modulate the efficacy of the transition under growth-induced pressure.

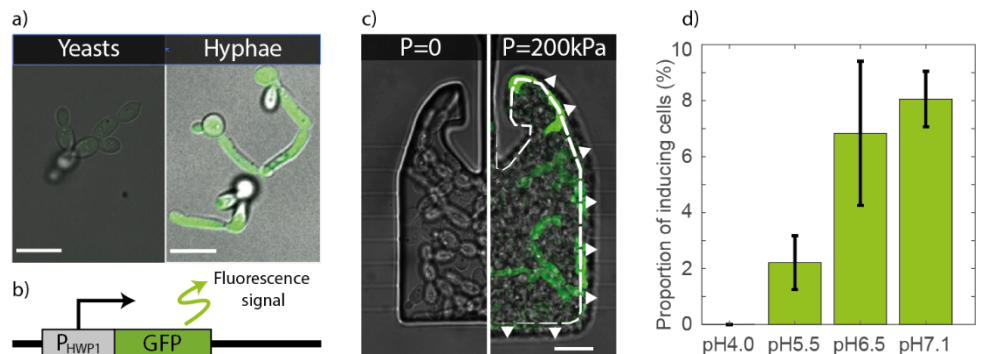


Fig. 1: **a-b** Yeast and hyphal shapes of *Candida albicans*. Fluorescent detection of hyphal form using a reporter of the activity of the *hyphal-wall protein 1* gene (in green). **c** Confined proliferation of *Candida albicans* leads to the buildup of mechanical pressure which deforms the walls of a confining chamber. Hyphal induction is visualized thanks to the reporter (in green). **d** The proportion of cells activating the reporter under growth-induced pressure increases with pH (preliminary data).

Proposed work

The goal of this internship is to study how a change in pH (from 4 to 8, consistent with a physiological pH range) can modulate the efficacy of the yeast-to-hyphal transition under mechanical compression.

How to apply

For this internship which is essentially experimental, we are looking for a candidate with knowledge in microscopy and image analysis (ImageJ/Matlab) and a strong will to work at the interface between physics and biology. The student will be trained in cell culture and imaging, as well as in microfluidics.

For more information or to apply, please send a cover letter alongside a CV to morgan.delarue@laas.fr

Etude de l'impact du couplage entre pH et contrainte mécanique sur la transition levure – hyphe chez *Candida albicans*

Contexte

Candida albicans est une levure commensale qui compose le microbiote humain de manière inoffensive. Chez les personnes immunodéprimées (chimiothérapies anti-cancéreuses, SIDA) *Candida albicans* peut devenir pathogène et invasive. Dans les cas les plus graves elle peut entraîner des candidoses systémiques dont le taux de mortalité approche les 40%.

Dans certaines conditions physico-chimiques ce micro-organisme se transforme : les levures filamentent et donnent naissance à des hyphes (Fig. 1a). Les hyphes sont associés à la forme invasive et virulente de *Candida albicans* ; ils sont notamment capables d'envahir un tissu. Un rapporteur fluorescent de la croissance hyphale (utilisant la protéine *hyphal-wall protein 1*) permet de détecter la présence d'hyphes (Fig. 1b).

Candida albicans s'adapte remarquablement bien à des environnements physico-chimiques très différents (sang, peau, os, estomac), pour lesquels le pH peut grandement varier (d'un pH très acide dans l'estomac, pH ~ 3, à un pH neutre à alcalin dans le sang, pH ~ 7-7.4). Il est connu notamment qu'un pH supérieur à 6, couplé à d'autres modifications physico-chimiques, peut induire la formation d'hyphes. Nous nous intéressons dans le cadre de ce projet aux effets de la mécanique sur cette transformation.

Nous avons conçu des dispositifs micro-fluidiques en PDMS permettant de faire croître une population de cellules sous confinement. Cette croissance amène au développement progressif d'une contrainte compressive appelée « pression de croissance » dans la chambre (Fig. 1c). Le rapporteur fluorescent nous permet de montrer que ces contraintes compressives favorisent l'induction des hyphes (Fig. 1 c), et que celle-ci semble être augmentée lorsque les cellules sont soumises à un pH plus alcalin (Fig. 1d).

Ces premiers travaux ouvrent de nombreuses questions sur les mécanismes par lesquels la mécanique module l'induction. Notamment, l'induction *in vivo* s'effectue dans un contexte de pH qui peut être différent de celui de la niche initiale, posant la question de comment des changements de conditions chimiques telles que le pH, peuvent moduler l'efficacité de la transition sous contrainte mécanique.

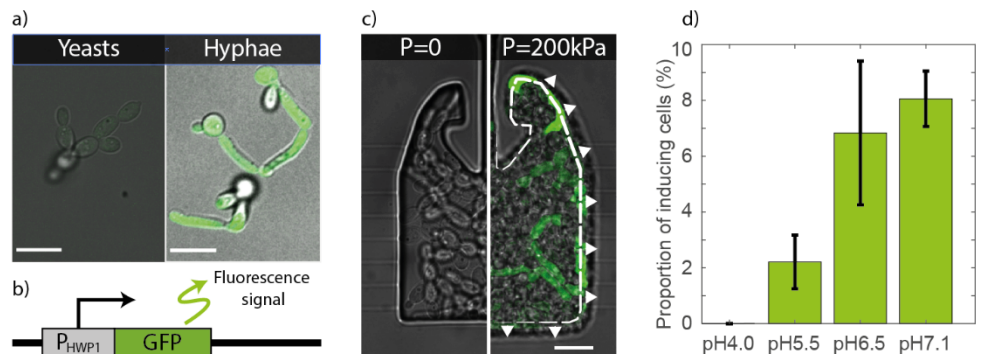


Fig. 1 : a-b Aspects levure et hyphe de *Candida albicans*. Détection en fluorescence du rapporteur de l'expression du promoteur du gène *hyphal-wall protein 1* sous la forme hyphale (en vert). c La prolifération sous confinement de *Candida albicans* fini par déformer les bords de la chambre. L'induction d'hyphes est visible via l'expression du rapporteur (en vert). d La proportion de cellules activant le rapporteur sous pression de croissance augmente avec le pH (travaux préliminaires).

Travail proposé

Le but de ce stage est d'étudier comment une variation du pH (4 à 8, représentant toute la gamme de pH physiologique) peut moduler l'efficacité de la transition levure vers hyphe sous contrainte mécanique.

Candidature

Pour ce stage principalement expérimental nous recherchons préférentiellement un candidat ayant des connaissances en microscopie et traitement d'image (ImageJ/Matlab) et une volonté de travailler à l'interface entre la physique et la biologie. L'étudiant.e sera formé.e à la culture et à l'imagerie cellulaire, ainsi qu'à la microfluidique.

Pour plus d'information ou pour postuler, merci d'envoyer une lettre de motivation ainsi qu'un CV à morgan.delarue@laas.fr.