

## How cells regulate growth under mechanical pressure?

### Context

Cells act upon the elastic extracellular matrix and against steric constraints when growing in a spatially-limited environment. At the multicellular level, confined cell proliferation results in the emergence of a compressive, growth-induced, mechanical stress. Compressive stresses are ubiquitous to any cell population developing in confinement, such as most solid tumors or microbes, like the budding yeast *S. cerevisiae*.

We observed that the growth of *S. cerevisiae* decreased under pressure. Using novel genetically-encoded nanoparticles (GEMs) to assess the rheological properties of a cell (Delarue *et al.*, *Cell*, 2018) we show that compressive stress alters the motion of macromolecules inside the cell, in a size-specific manner. Under compression, reactions such as protein synthesis can become diffusion-limited, globally decreasing the dynamics of biomass production (Fig. 1), and elucidating a mechanism in which growth limitation can be attributed to modifications in the rheological properties of cells (Alric *et al.*, *Nature Physics*, 2022).

While this mechanism is of biophysical origin, this does not necessarily mean that there is no biological regulation associated with it: the control, for instance, of rheological parameters by known or unknown pathways (such as liquid-liquid phase separation) could for instance modulate the biophysical response under pressure. ***In this PhD project, we wish to investigate the parameters limiting protein synthesis, when macromolecular crowding is modulated under mechanical pressure.***

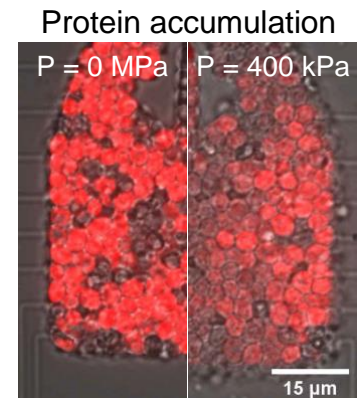


Fig. 1: Protein accumulation in cells under different values of mechanical pressure. Brighter cells accumulated more proteins during the same time interval than dimmer ones.

### Objectives of the project

Using microfluidic devices and the GEMs technology, the objectives of this PhD project are two-fold:

1. Investigate which steps of protein synthesis are sensitive to rheological properties (e.g. transcription, translation, mRNA transport, etc.).
2. Elucidate the role of liquid-liquid phase separation in regulating rheological properties under pressure.

### Environment

The successful candidate will be advised by [M. Delarue](#), biophysicist from the LAAS-CNRS in Toulouse (France), expert in mechano-biology and microfabrication. The candidate will conduct their research at LAAS-CNRS, which offers 1,500m<sup>2</sup> of clean room with state-of-the-art microfabrication facilities, microscopy and cell culture platforms. This project will benefit from a collaboration with the group of [L. Holt](#) at New York University Langone Medical center (USA), with opportunities to visit.

### Application

A funded PhD position is offered starting September 2022 for a successful candidate, with a salary at about 1700€ / month net income. We are looking for a highly motivated student with a strong will for working at the interface between physics and biology.

Please log-in to CNRS employment portal to apply to this offer: <https://tinyurl.com/3cphckd9>

Additionally, please send a statement of interest and a CV to [mdelarue@laas.fr](mailto:mdelarue@laas.fr)

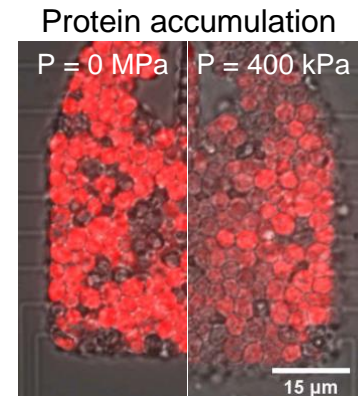
## Comment les cellules régulent leur croissance sous pression mécanique ?

### Contexte

Les cellules se développent contre la matrice extracellulaire ou autres contraintes stériques lorsqu'elles prolifèrent dans un environnement limité par l'espace. A l'échelle de la population, la croissance confinée résulte en l'émergence d'une contrainte compressive, induite par la croissance. Ces contraintes compressives sont communes à toutes cellules évoluant dans un espace confiné, comme la plupart des tumeurs solides ou les microbes. C'est notamment le cas de la levure *S. cerevisiae*.

Nous avons observé que la croissance de *S. cerevisiae* diminuait sous pression. En utilisant des nanoparticules génétiquement encodées (GEMs) qui permettent de mesurer les propriétés rhéologiques de cellules ([Delarue et al., Cell, 2018](#)), nous avons montré que les contraintes de pression altéraient le mouvement des macromolécules dans les cellules. Sous compression, les réactions biochimiques comme celles reliées à la synthèse de protéines peuvent devenir limitées par la diffusion, amenant à une diminution globale de la production de biomasse (Fig. 1). Ces résultats suggèrent un mécanisme dans lequel la limitation de croissance peut être attribuée à des modifications des propriétés rhéologiques des cellules ([Alric et al., Nature Physics, 2022](#)).

Bien que ce mécanisme ait une origine biophysique, cela n'implique pas l'absence de régulation biologique : le contrôle des propriétés rhéologiques par des voies connues ou inconnues (comme la séparation de phase liquide-liquide) pourrait moduler la réponse biophysique sous pression. **Le but de cette thèse est d'étudier les paramètres limitant la synthèse protéique lorsque l'encombrement macromoléculaire est modulé sous pression mécanique.**



**Fig. 2** : Accumulation de protéines dans des cellules sous différentes conditions de pression. Les cellules plus brillantes ont accumulé plus de protéines que les autres dans le même intervalle de temps.

### Objectifs du projet

En utilisant des dispositifs microfluidiques et la technologie des GEMs, les deux objectifs de ce projet de thèse sont :

1. Étudier quelles étapes de la synthèse protéique sont sensibles aux propriétés rhéologiques (e.g. la transcription, traduction, ou encore le transport d'ARN messager).
2. Comprendre le rôle de la séparation de phase liquide-liquide dans la régulation des propriétés rhéologiques.

### Environnement

L'étudiant.e sera encadré.e par [M. Delarue](#), biophysicien au LAAS-CNRS à Toulouse (France), expert en mécano-biologie et en microfabrication. L'étudiant.e conduira sa recherche au LAAS-CNRS, offrant 1500m<sup>2</sup> de salle blanche mais aussi des plateformes de culture cellulaire ou de microscopie. Ce projet bénéficie d'une collaboration avec le groupe de [L. Holt](#) du centre médical de l'université de New York (USA), avec l'opportunité d'y réaliser des séjours.

### Candidature

Cette offre de thèse concerne un démarrage à partir de Septembre 2022, avec un salaire d'environ 1700€ net par mois. Nous sommes à la recherche d'un.e étudiant.e motivé.e et possédant une forte volonté de travailler à l'interface entre la physique et la biologie.

Pour postuler, rendez-vous sur le portail emploi du CNRS : <https://tinyurl.com/4643kd6p>

En parallèle, envoyez s'il vous plaît une lettre de motivation et votre CV à [mdelarue@laas.fr](mailto:mdelarue@laas.fr)