

## How do cells regulate proliferation 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 and division of both mammalian cells and *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 ([Alric et al., Nature Physics, 2022](#), [Ben Meriem, Mateo et al., bioRxiv, 2023](#)). Under compression, reactions such as protein synthesis can become diffusion-limited, globally decreasing the dynamics of biomass production, 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](#)). This can be particularly detrimental when it comes to chemotherapeutic treatment, where we have shown that decreased cell proliferation is associated with a mechanical form of treatment resistance ([Rizzuti et al., Phys Rev Lett, 2020](#)).

While the mechanism leading to reduced cell growth in yeasts is of biophysical origin, we do not know if it remains true for mammalian cells, and this does not necessarily mean that there is no biological regulation associated with it when it comes to the regulation of cell cycle. ***In these PhD projects, we wish to investigate the parameters limiting protein synthesis in mammalian cells and investigate how cell cycle progression is affected under mechanical pressure in the yeast *S. cerevisiae*.***

### Objectives of the projects

Using microfluidic devices and the GEMs technology, the objectives of these projects are:

1. Investigate which steps of protein synthesis are sensitive to rheological properties (e.g. transcription, translation, mRNA transport, etc.) in mammalian cells. Link this response to some typical mutations occurring in pancreatic cancer to identify potential proliferation advantage.
2. Investigate the response of the G1/S transition, DNA synthesis and mitosis under mechanical compression in *S. cerevisiae*, then in mammalian cells, to elucidate cell cycle regulation under confinement.

### Environment

The successful candidates will be supervised 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.

### Application

Two funded PhD positions are offered starting October 2023 for successful candidates, with a salary at about 1700€ / month net income. We are looking for highly motivated students 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/3hm687z8>

Additionally, please send a statement of interest, specifying which project you are interested in, and a CV to [mdelarue@laas.fr](mailto:mdelarue@laas.fr)

## Comment les cellules régulent leur prolifération 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 ([Alric et al., Nature Physics, 2022](#), [Ben Meriem, Mateo et al., bioRxiv, 2023](#)). 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. 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](#)). Cela peut être particulièrement bloquant pour des chimiothérapies, pour lesquelles nous avons montré *in vitro* que la diminution de prolifération pouvait conférer une forme mécanique de résistance aux traitements ([Rizzuti et al., Phys Rev Lett, 2020](#)).

Bien que ce mécanisme ait une origine biophysique, nous ne savons pas s'il reste valide pour des cellules mammifères, et cela n'implique pas l'absence de régulation biologique notamment pour la régulation du cycle cellulaire. ***Le but de ces thèses est d'étudier les paramètres limitant la synthèse protéique dans les cellules mammifères, et la régulation du cycle cellulaire sous contrainte mécanique chez la levure S. cerevisiae.***

### Objectifs des projets

En utilisant des dispositifs microfluidiques et la technologie GEMs, les objectifs de ces projets sont :

1. Étudier quelles étapes de la synthèse protéique sont sensibles aux propriétés rhéologiques chez les cellules mammifères, et faire le lien avec des mutations typiques du cancer du pancréas afin d'identifier de potentiels avantages prolifératifs.
2. Etudier la réponse de la transition G1/S, de la synthèse de l'ADN et de la mitose sous pression mécanique chez *S. cerevisiae*, puis chez les cellules mammifères, afin de mieux comprendre la régulation du cycle cellulaire sous confinement.

### Environnement

Les étudiant.e.s seront encadré.e.s par [M. Delarue](#), biophysicien au LAAS-CNRS à Toulouse (France), expert en mécano-biologie et en microfabrication. Ils/elles conduiront leur recherche au LAAS-CNRS, offrant 1500m<sup>2</sup> de salle blanche mais aussi des plateformes de culture cellulaire ou de microscopie.

### Candidature

Cette offre de thèse concerne un démarrage à partir d'octobre 2023, avec un salaire d'environ 1700€ net par mois. Nous sommes à la recherche d'étudiant.e.s motivé.e.s 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/3hm687z8>

En parallèle, envoyez s'il vous plait une lettre de motivation, en précisant quel projet vous intéresse, et votre CV à [mdelarue@laas.fr](mailto:mdelarue@laas.fr)