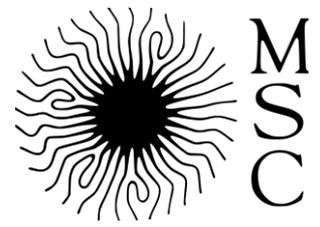


Sujet de stage de Master

Cartographie des contraintes mécaniques pendant la formation des agrégats cellulaires



Contact : François Gallet (francois.gallet@univ-paris-diderot.fr)

Laboratoire Matière et Systèmes Complexes - UMR 7057 - Université Paris Diderot

Les agrégats cellulaires reconstitués sont des systèmes modèles très utilisés pour comprendre l'organisation, la cohésion et le développement des tissus dans les organismes vivants, qu'ils soient sains ou atteints de pathologies (cancer). La formation et la stabilité de ces agrégats sont contrôlées par la division cellulaire et par l'adhésion intercellulaire, selon des mécanismes combinant étroitement les facteurs génétiques et les conditions physiques liées à l'environnement cellulaire, en particulier les contraintes mécaniques. Ces phénomènes dits de « mécano- transduction » suscitent actuellement beaucoup de travaux de recherches à l'interface physique-biologie.



Figure 1 : agrégat cellulaire (CT26) de 500um de diamètre.

L'objectif de ce stage est d'établir expérimentalement la carte spatiale et temporelle des contraintes mécaniques dans un agrégat cellulaire pendant sa formation, et de les corrélérer avec des marqueurs biologiques de l'activité dans le tissu (taux de division cellulaire, activité des moteurs moléculaires, expression des protéines d'adhésion telles que les cadhérines).

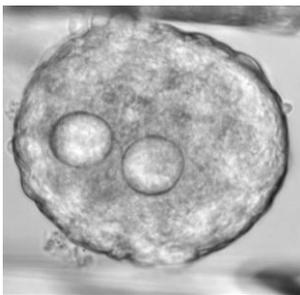


Figure 2 : billes élastiques insérées dans un agrégat cellulaire (CT26).

La technique de mesure des contraintes consiste à utiliser des micro-captors dispersés dans l'agrégat. Ces micro-captors sont des billes de taille cellulaire, faites d'un gel élastique déformable, marqué en fluorescence. Par microscopie confocale ou bi-photonique, on peut reconstruire la forme précise des billes insérées dans l'agrégat, et en déduire le tenseur local des contraintes mécaniques. La technique a été testée avec succès et l'objectif est maintenant de se consacrer à la prise de données et à l'analyse des résultats, de façon à pouvoir reconstituer la carte de contraintes en fonction de la distance au centre de l'agrégat, de son stade de maturation et éventuellement du type cellulaire utilisé (CT26 ou F9).

En complément, il sera possible d'étudier la propagation dans l'agrégat d'une contrainte mécanique imposée de l'extérieur : on sait fabriquer des agrégats magnétiques constitués de cellules ayant ingéré des nanoparticules magnétiques. Ces agrégats peuvent ensuite être soumis à une contrainte globale à l'aide d'un champ magnétique externe. La répartition des contraintes internes pourra être cartographiée par la même méthode que précédemment.

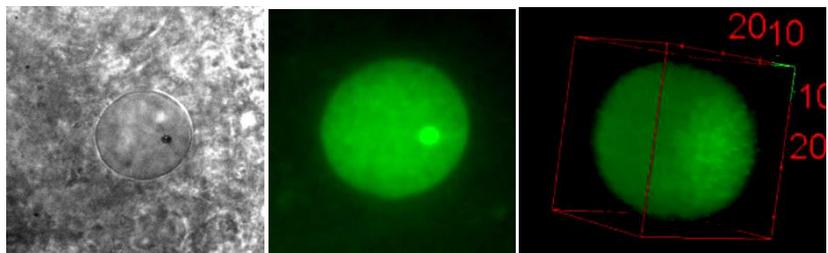


Figure 3 : a) bille insérée dans un agrégat cellulaire (CT26), vue en fond clair. b) la même bille vue en fluorescence au confocal. c) Reconstitution en 3D de la bille.

Techniques utilisées : culture cellulaire, microscopie confocale et biphotonique, analyse d'image.

NB : la durée du stage est modulable de 3 à 6 mois. En revanche, il ne donnera pas lieu à un prolongement en thèse.