

**Laboratoire : Matière et Systèmes Complexes**

**Équipe de recherche :** Biother (<http://biother.net/>)

**Responsables de stage :** Myriam REFFAY / Claire WILHELM

**Adresse électronique :** [myriam.reffay@univ-paris-diderot.fr](mailto:myriam.reffay@univ-paris-diderot.fr)

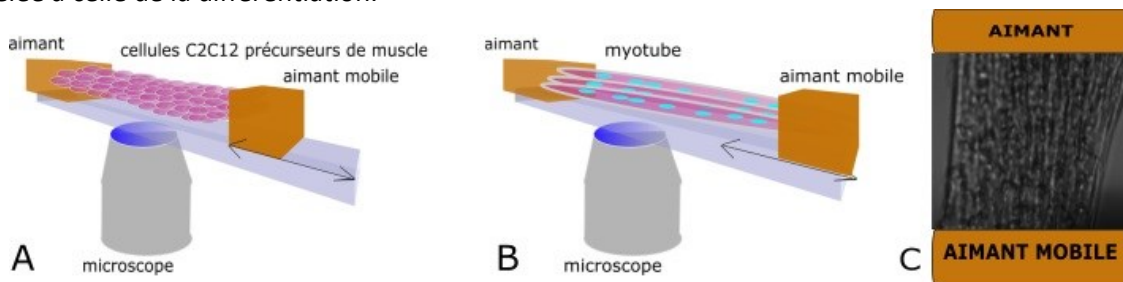
**Possibilité de poursuite en thèse : OUI - NON**

**Résumé :**

La génération de forces par les cellules d'un tissu permet l'accrochage, l'étirement, la contraction, l'alignement et le repositionnement des cellules, mécanismes essentiels du développement des tissus et de l'homéostasie mais elle régule aussi la transcription et la différenciation des cellules. Toutefois les techniques actuelles reposent principalement sur des tissus modèles en interaction avec un substrat mais in vivo les cellules sont connectées les unes aux autres sans support si ce n'est leur propre matrice de sécrétion, la génération et la propagation des forces est donc différentes. Néanmoins peu de techniques permettent la mesure des forces in situ dans des environnements contrôlés purement cellulaires. Il faut en effet disposer de senseurs locaux de forces et d'un dispositif de stimulation d'un assemblage tri-dimensionnel de cellules.

Nous proposons ici un nouveau dispositif d'étireur magnétique (1) couplé à l'utilisation de nanosenseurs de forces pour répondre à ce challenge. En effet, les forces magnétiques (éventuellement couplées à des techniques fines de microfabrication) permettent d'obtenir des agrégats cellulaires (2) fins qui seront étirés entre deux aimants. Les deux aimants agissent alors comme des poignées capables d'étirer le tissu avec n'importe quel type de stimulation. Les déformations cellulaires sont alors déduites de l'observation des liaisons en microscopie deux-photons. En outre, nous disposons de nanosenseurs de forces (sorte de petits segments élastiques insérés dans des cadhérines dont la tension est déduite d'un signal de FRET) qui donneront accès à la répartition in situ des forces en fonction de la stimulation imposée.

Ce dispositif sera testé dans le contexte des cellules précurseurs musculaires. En effet l'alignement de ces cellules conduit à l'obtention d'une différenciation en myotube. La génération d'une cartographie des forces pourrait ainsi être corrélée à celle de la différenciation.



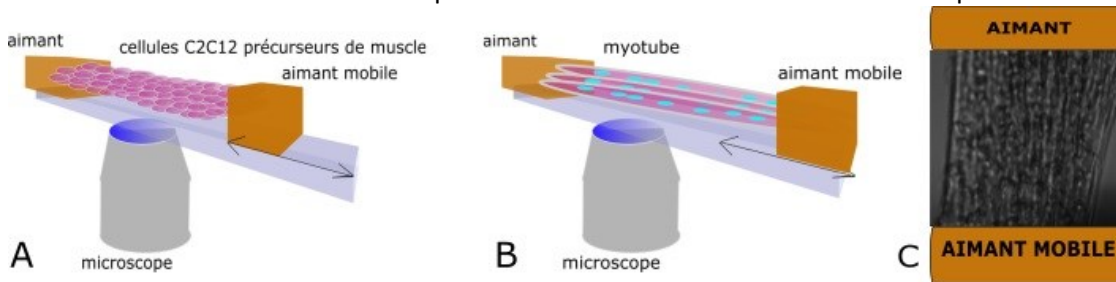
1. A 3D magnetic tissue stretcher for remote mechanical control of embryonic stem cell differentiation. *Nature Communications*, 8(1), 400 (2017).

2. F. Mazuel et al., *Phys. Rev. Lett.* (2015) 114, 098105.

Cell-generated forces in tissue drive the bending, stretching, alignment, and repositioning required for tissue development and homeostasis, but also regulate cell functions and differentiation. Despite their importance, only a small fraction of techniques are available to measure them and they are generally based on model tissues in interaction with a substrate whereas in vivo cells are connected to each other without any support matrix except their extracellular self-generated matrix. Forces generation and propagation have to be different. Thus measuring forces in a purely cellular tridimensional model tissue is a great challenge.

Using an original approach of a magnetic stretcher (1) coupled with the insertion of forces nanosensors should tackle this challenge. Indeed magnetic forces (coupled to microfabrication pattern) allows to remotely control cell position to obtain controlled aggregates (with various size and shape) (2) and to stimulate them in a magnetic stretcher. The two magnets act as glue to handle the purely cellular model tissue and to impose any kind of stimulation. Cellular deformations may thus be deduced by looking at cell membrane and FRET based force nanosensors (elastic segments inserted in cadherins whose FRET signal indicates the tension exerted on the adhesion site) will allow to map the forces inside the tissue for an imposed stimulation.

This set-up will be tested in the context of muscle differentiation. Muscular precursor cells are indeed highly mechanosensitive and the force map will be correlated with the differentiation pattern.



1. A 3D magnetic tissue stretcher for remote mechanical control of embryonic stem cell differentiation. *Nature Communications*, 8(1), 400 (2017).

2. F. Mazuel et al., *Phys. Rev. Lett.* (2015) 114, 098105.