Stage de Master 2 / Thèse au Laboratoire Jean Perrin, Sorbonne Université

Une approche biomimétique de la communication cellule/cellule

La communication cellule-cellule a un rôle fondamental pour la régulation et la synchronisation des fonctions cellulaires [1]. L'échange d'information entre cellules permet par exemple un contrôle de la prolifération cellulaire, de l'apoptose, de la différenciation lors de la morphogénèse, ou encore de la réponse à une stimulation chimique. Cette communication cellule-cellule s'opère notamment via des canaux protéiques (« gaps jonctions ») qui traversent les membranes de deux cellules en contact. Ceux-ci peuvent être soit inertes (simples trous) ou mécanosensibles (qui s'ouvrent sous tension). Un disfonctionnement de ces jonctions intercellulaires est à l'origine de maladies telles que le cancer, les troubles auto-immuns et le diabète. Mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la communication intercellulaire est donc essentiel mais reste difficile à modéliser, principalement en raison de l'extrême complexité des réseaux de communication intercellulaire dans les tissus biologiques.

Le sujet de stage/thèse que nous proposons consiste en une approche biomimétique simplifiée de la communication cellule/cellule. Le tissu cellulaire est mimé par un réseau de gouttelettes aqueuses connectées par des membranes lipidiques, elles-mêmes décorées de pores transmembranaires (Fig.1a). Nous avons d'ores et déjà étudié la diffusion d'un fluorophore dans un réseau 1D décoré de nanopores inertes et montré que le temps caractéristique de diffusion était comparable au temps de premier passage de la molécule fluorescente aux nanopores de la membrane [2]. Nous souhaitons ici étendre cette étude au cas de tissus 2D. Ces derniers seront produits grâce à une méthode microfluidique facile d'utilisation et développée au laboratoire [3]. Celle-ci permet de déposer des microgouttelettes aqueuses à la demande sur un substrat baignant dans de l'huile, avec un contrôle de leurs tailles/positions spatiales. Nous fabriquerons des réseaux de topologie contrôlée (maille carrée, hexagonale… voir Fig.1b) et nous sonderons par microscopie de fluorescence comment les lois de diffusion dépendent de la topologie du réseau quand les membranes lipidiques sont décorées de pores inertes. Dans un second temps, nous chercherons à comprendre comment une perturbation mécanique peut modifier les lois de transport dans des réseaux dont les membranes sont peuplées de pores mécanosensibles. Ces derniers seront obtenus avec des outils de biologie synthétique maîtrisés au laboratoire. Ces pores mécanosensibles ont une perméabilité ionique qui dépend des contraintes mécaniques appliquées. Une contrainte sinusoïdale sera donc appliquée au réseau et nous chercherons à établir comment les propriétés de transport dépendent de l'amplitude et de la fréquence de l'excitation mécanique.

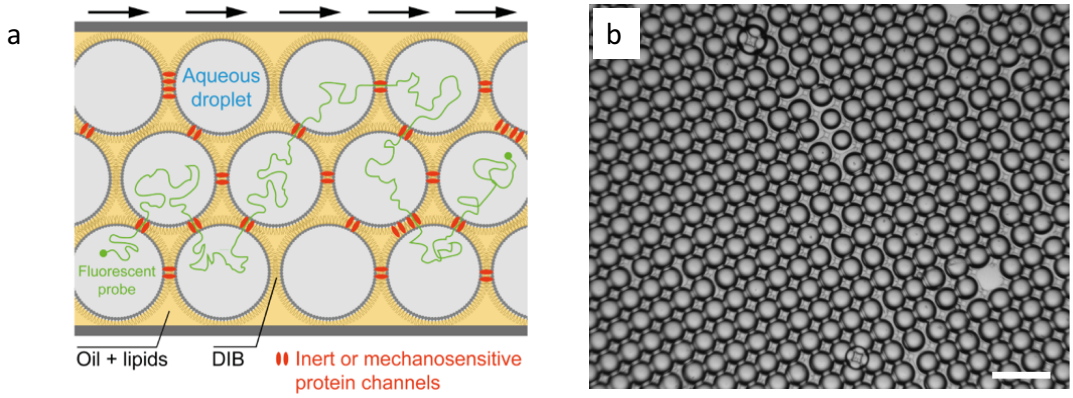

Figure 1 : (a) Schéma de principe de l'expérience. Un réseau de gouttelettes aqueuses connectées par des bicouches lipidiques décorées de nanopores protéiques inertes ou mécanosensibles. La diffusion de molécules fluorescentes est imagée par microscopie. Dans le cas où les pores sont mécanosensibles, les propriétés de transport sont perturbées par l'application d'une contrainte mécanique de cisaillement (flèche noire). (b) Image d'un réseau 2D de gouttelettes aqueuses connectées par des membranes lipidiques, sur un réseau carré. Barre d'échelle 1mm.

- ***Contacts***

Elie Wandersman
elie.wandersman@sorbonne-universite.fr
+33 1 44 27 28 23

Alexis Prevost
alexis.prevost@sorbonne-universite.fr
+33 1 44 27 77 72

[1] T. Aasen *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* **16**, 775–788 (2016).
[2] M. Valet et al. Phys. Rev. Lett. **123**, 088101 (2019)
[3] M.Valet et al. *Phys. Rev. Applied* **9** (1) 014002 (2018).