

Laboratoire: Laboratoire de Physique des Solides

Responsable du stage: Guillaume TRESSET

E-mail: guillaume.tresset@cnrs.fr

Téléphone: +33 (0)1 69 15 53 60

Site web: <https://equipes2.lps.u-psud.fr/sobio/>

Adresse: Université Paris-Saclay, rue Nicolas Appert, Bâtiment 510, Orsay

Possibilité de poursuivre en thèse: oui (concours école doctorale PIF)

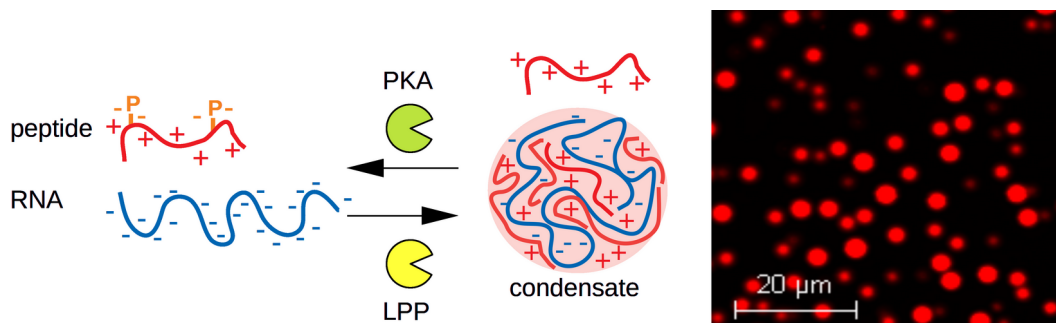


Condensats biomoléculaires entretenus par activités enzymatiques antagonistes

Une décennie de recherches a été consacrée aux organites sans membrane, aussi appelés condensats biomoléculaires, qui jouent un rôle clé dans de nombreuses fonctions cellulaires essentielles. Ils permettent notamment des réactions biochimiques impliquées dans le métabolisme, l'homéostasie, la réponse aux stimuli, mais aussi dans des processus pathologiques comme la fibrillation ou la production virale. Contrairement aux compartiments délimités par une membrane, leur formation peut être décrite comme une *séparation de phases* au sein de l'environnement actif des cellules vivantes. Les réactions chimiques qui s'y déroulent consomment du « carburant » (comme l'ATP) et libèrent des « déchets », maintenus par des mécanismes externes, plaçant ainsi le système dans un état *hors équilibre*. Leur comportement physique s'écarte des prédictions classiques, avec des phénomènes contre-intuitifs comme la croissance bloquée ou la scission spontanée.

Bien que les condensats cellulaires contiennent généralement des dizaines de protéines et d'ARN distincts, il est possible de *reconstituer in vitro* des condensats très proches des corps intracellulaires natifs en utilisant seulement de courts peptides et de l'ARN polyuridine. Cette approche réductionniste a permis de mieux comprendre les forces microscopiques et la « grammaire moléculaire » sous-jacentes à la séparation de phases. *Une avancée majeure* : ces polypeptides peuvent être modifiés pour servir de substrats à des kinases, permettant ainsi une *régulation dynamique* du comportement de phase in vitro via la phosphorylation. En exploitant ce mécanisme, les condensats peuvent être *assemblés et désassemblés de manière réversible* grâce à une paire d'enzymes (kinase/phosphatase). Cette propriété est d'autant plus significative qu'elle reproduit la régulation par *phosphorylation* observée in vivo lors de la séparation de phases cellulaire.

Dans ce projet, nous explorerons la *dynamique de condensats biomoléculaires entretenus par les activités antagonistes* de la kinase et de la phosphatase, mimant ainsi l'environnement intracellulaire. Un dispositif fluide sera fabriqué par impression 3D et adapté à un microscope confocal pour étudier comment les processus actifs modulent la formation et la dissolution des condensats. Des simulations numériques s'appuyant sur un modèle simple de séparation de phase en condition active permettront de mieux interpréter les données expérimentales. *Ces mesures inédites révéleront les propriétés de type liquide des condensats modèles dans des conditions proches de celles du cytoplasme.*



(Gauche) Principe d'entretien enzymatique de condensats biomoléculaires. (Droite) Image en microscopie confocale de condensats marqués par fluorescence.

Référence : Tamizhmalar *et al.* Enzymatically driven remodeling of growth kinetics and internal structure in biomolecular condensates, à paraître dans *PRX Life*. <https://doi.org/10.1103/n8nd-sgs6>