

Etude du lien entre encombrement macromoléculaire et cycle cellulaire chez la levure *C. albicans*

Contexte

Candida albicans est une levure commensale qui compose le microbiote humain de manière inoffensive. *Candida albicans* peut devenir pathogène et invasive dans certaines conditions physico-chimiques : ce micro-organisme se transforme, les levures filamentent et donnent naissance à des hyphes (Fig. 1). Les hyphes sont associés à la forme invasive et virulente de *Candida albicans* ; ils sont notamment capables d'envahir un tissu. Dans les cas les plus graves, *C. albicans* peut entraîner des candidoses systémiques dont le taux de mortalité approche les 40%.

Le cycle cellulaire représente l'ensemble des processus reliés à la division d'un organisme. Durant celui-ci, de nombreux paramètres sont modifiés, que ce soient des propriétés physiques ou des mécanismes biologiques. Parmi les propriétés physiques, nous nous intéressons à l'encombrement macromoléculaire : cette propriété est reliée à la grande quantité de macromolécules dans les cellules, ce qui les encombre, et limite le mouvement de protéines ou complexes protéiques. Il a été montré que l'encombrement macromoléculaire pouvait notamment impacter les réactions biochimiques au sein des cellules : un trop grand encombrement diminue par exemple la production de protéines (Alric *et al*, *Nature Physics*, 2022).

Nous avons développé des particules appelées GEMs qui sont génétiquement encodées dans le cytoplasme des cellules (Delarue *et al*, *Cell*, 2018). En imageant et suivant ces particules, nous pouvons remonter à un grand nombre de paramètres, comme notamment leur diffusion qui est un indicateur de l'encombrement macromoléculaire. Nous avons ainsi récemment observé que levures et hyphes n'ont pas la même diffusion de ces particules : les hyphes semblent moins encombrés que les levures (Fig. 1).

Nous nous interrogeons dans le cadre de ce stage sur le lien entre cycle cellulaire et encombrement macromoléculaire. Chez *C. albicans*, la manière dont les cellules cyclent dépend de leur morphotype. Notamment, en forme hyphe, il semblerait que les cellules qui composent l'hyphe en amont de l'extrémité ne se divisent que lorsque certaines conditions inconnues sont respectées.

Travail proposé

Le but de ce stage est d'étudier le lien entre encombrement, à l'aide des GEMs, et cycle cellulaire, dans les différents morphotypes de *C. albicans*. Des perturbations du cycle cellulaire seront réalisées, notamment mécaniques, qui ont pour effet de bloquer les cellules dans le cycle cellulaire et de moduler l'encombrement macromoléculaire.

Candidature et possibilité de poursuite en thèse

Pour ce stage principalement expérimental nous recherchons préférentiellement un candidat ayant des connaissances en microscopie et traitement d'image (ImageJ/Matlab) et une volonté de travailler à l'interface entre la physique et la biologie. L'étudiant.e sera formé.e à la culture et à l'imagerie cellulaire, ainsi qu'à la microfluidique.

Un financement est déjà sécurisé pour une éventuelle poursuite en thèse. Pour plus d'information ou pour postuler, merci d'envoyer une lettre de motivation ainsi qu'un CV à mdelarue@laas.fr and jalbert@laas.fr.

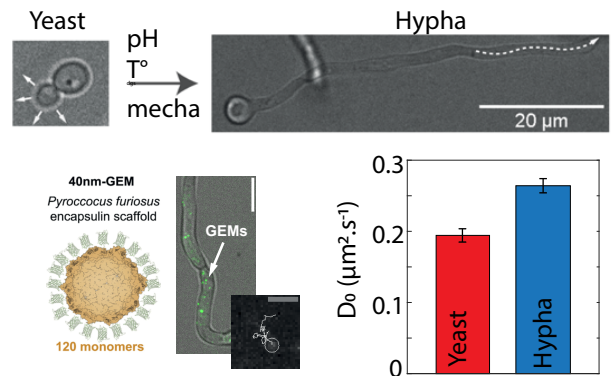


Figure 1 : *C. albicans* est une fongique dimorphique qui peut prendre une forme levure ou une allongée, associée à sa virulence, appelée hyphe. Nous pouvons mesurer dans chacune de ces formes les propriétés rhéologiques des cellules grâce à la diffusion de nanoparticules appelées GEMs. Nous observons que la diffusion est plus grande dans la forme hyphe que dans la forme yeast.

Studying the link between macromolecular crowding and cell cycle in the fungus *C. albicans*

Context

Candida albicans is an inoffensive commensal fungus of the human microbiota. *Candida albicans* can however become an invasive pathogen in certain physico-chemical conditions: this microorganism can transform, yeasts filamenting and giving birth to hyphae (Fig. 1). Hyphae are associated with the invasive and virulent form of *C. albicans* ; the can notably invade a host tissue. In the direst situations, *C. albicans* can lead to systemic candidiasis with a high mortality rate close to 40%.

The cell cycle represents all the processes linked with the division and replication of an organisms. During division, a great number of parameters are modified, both physical properties and biological mechanisms. Amongst physical properties, we are interested in macromolecular crowding: this property is associated with the high concentration of macromolecules in the cells, which crowd them, and limits the motion of proteins and protein complexes. It has been shown that crowding can notably impact biochemical reactions within cells: too large of a crowding for instance decreases protein production (Alric *et al*, *Nature Physics*, 2022).

We have developed novel particles called GEMs which are genetically encoded in the cytoplasm of cells (Delarue *et al*, *Cell*, 2018). By imaging and tracking these nanoparticles, we can recover a wealth of parameters like their diffusion coefficient, which gives us information on macromolecular crowding. Using these GEMs, we have recently shown that yeasts and hyphal forms do not display the same diffusion of the particles: hyphae seem to be less crowded than yeasts (Fig. 1).

We are interested, in the framework of this internship, on the link between cell cycle and macromolecular crowding. In *C. albicans*, the way cells proliferate depend on the their morphotype. In particular in hyphae, it seems that the cell composing the hyphae just before the extremity only divide when some unknown conditions are met.

Proposed work

The goal of this internship is to study the link between crowding, with GEMs, and cell cycle, in the different morphotypes of *C. albicans*. Cell cycle perturbations will be done, in particular mechanical ones, which have for effect to block cell cycle progression and increase macromolecular crowding.

How to apply and possibility to continue with a PhD

For this internship which is essentially experimental, we are looking for a candidate with knowledge in microscopy and image analysis (ImageJ/Matlab) and a strong will to work at the interface between physics and biology. The student will be trained in cell culture and imaging, as well as in microfluidics.

A PhD grant is secured ensuring the possibility to continue with a PhD in the lab. For more information or to apply, please send a cover letter alongside a CV to mdelarue@laas.fr and labert@laas.fr.

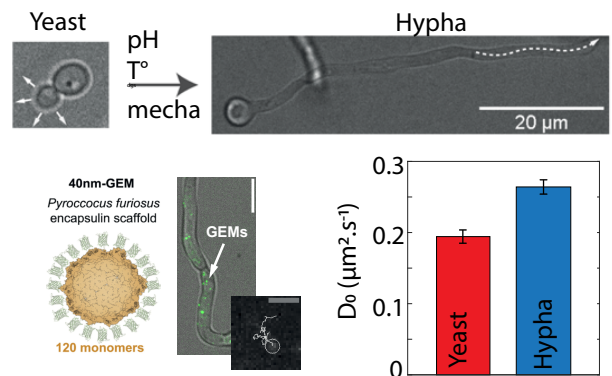


Figure 2 : *C. albicans* is a dimorphic fungus which can either be found as a rugby shaped yeast or an elongated form called hypha, which is associate with its virulence. We can measure in each of these forms the rheological properties of cells thanks to the diffusion of nanoparticles called GEMs. We thus observe that diffusion is larger in the hyphal form than in the yeast form.