

## Communiqué de presse

8 août 2022

Interface physique-biologie

# Auto-assemblage moléculaire reproduisant le mouvement ondulatoire des flagelles, responsables de la motilité des spermatozoïdes

Ces travaux ont permis de concevoir un assemblage de protéines reproduisant spontanément le mouvement ondulatoire d'un flagelle. Ces résultats, parus le 8 août 2022 dans la revue *Nature Physics*, sont le fruit d'une collaboration internationale menée à l'Institut Curie par une équipe CNRS du Laboratoire physico-chimie Curie<sup>1</sup>. Ce système fournit un exemple remarquable d'auto-organisation de la matière biologique à l'échelle supramoléculaire<sup>2</sup>. Il permettra aussi de répondre à de nombreuses questions portant sur les mécanismes physiques liés à l'ondulation des flagelles, responsables notamment de la motilité des spermatozoïdes.

Certaines de nos cellules disposent à leur surface d'appendices filiformes qui peuvent se mouvoir. C'est le cas dans nos bronches où le battement de nombreux cils permet l'écoulement du mucus, une barrière de protection naturellement présente dans notre organisme. D'autres cellules peuvent être munies d'un flagelle unique, comme les spermatozoïdes. Le flagelle, dont la structure est commune à celle du cil, se déforme lui aussi pour créer un mouvement ondulatoire, responsable de la « nage » du spermatozoïde.

### FOCUS : le flagelle, un système couplant filaments et moteurs moléculaires

Un flagelle est constitué d'une structure de filaments parallèles — les microtubules. Des moteurs moléculaires, les dynéines, forment des liens entre les filaments. En se mettant sous tension, ils forcent les filaments à coulisser les uns par rapport aux autres. Ce mouvement, lorsqu'il est bien coordonné, crée des ondulations régulières et rythmées du flagelle. Depuis des décennies, les chercheurs visent à comprendre la manière dont les filaments et les moteurs moléculaires arrivent à s'auto-organiser pour créer ce mouvement régulier dans le temps et dans l'espace.

### Un système d'étude innovant

À partir des travaux de l'équipe du CytomorphoLab au CEA de Grenoble, il est devenu possible de polymériser, c'est-à-dire de « construire », des filaments d'actine<sup>3</sup> et de les organiser en réseaux d'architecture prédéfinie. **L'équipe « Mécano-sensibilité active des cellules ciliées de l'oreille interne » dirigée par Pascal Martin, directeur de recherche CNRS à l'Institut Curie**, utilisait cette méthode d'assemblage de l'actine lorsqu'un phénomène

<sup>1</sup> Les travaux ont été menés dans le Laboratoire physico-chimie Curie (UMR 168 - Institut Curie, CNRS, Sorbonne Université) par l'équipe « Mécano-sensibilité active des cellules ciliées de l'oreille interne » dirigée par Pascal Martin ; au Max Planck Institute for the Physics of Complex Systems (Dresde, Allemagne) par l'équipe du Pr Franck Jülicher, en collaboration avec le Pr Jean-François Joanny (Institut Curie/Collège de France), et au Laboratoire de physiologie cellulaire & végétale dans l'équipe CytomorphoLab co-dirigée par Laurent Blanchoin et Manuel Théry (CNRS, CEA, UGA, INRAE).

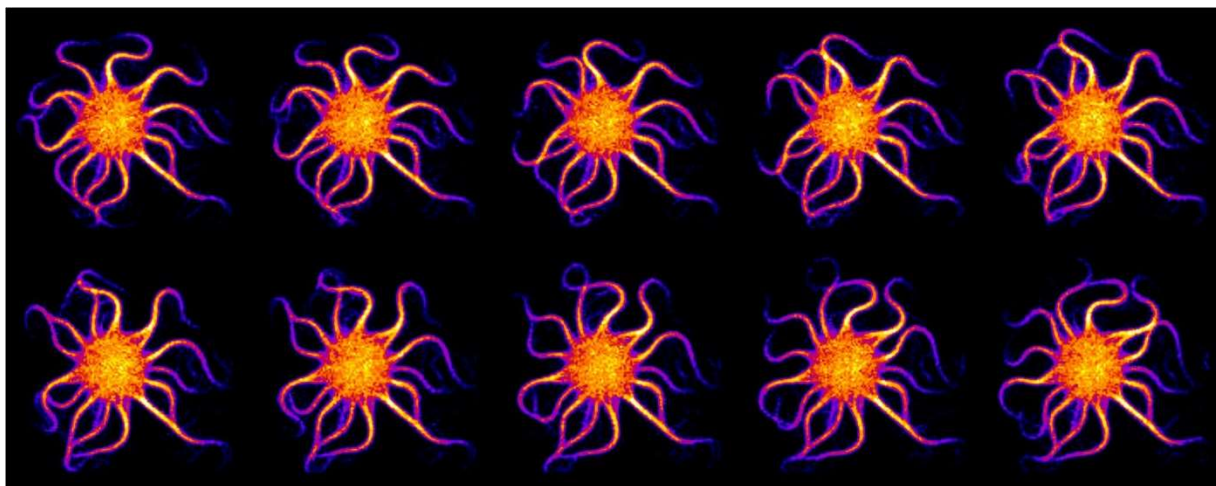
<sup>2</sup> Le flagelle artificiel créé ici résulte de l'assemblage d'un grand nombre (plusieurs milliers) de molécules individuelles.

<sup>3</sup> Les filaments d'actine, comme les microtubules, sont un des composants essentiels du cytosquelette, permettant à la cellule d'adopter diverses formes et de se mouvoir sous l'action de moteurs moléculaires.

remarquable a été observé : « *Mathieu Richard, alors doctorant dans mon équipe sur un tout autre sujet, a assemblé des filaments d'actine dans un bain de myosines, dans le but de tester leur activité. De manière tout à fait inattendue, les filaments se sont rapprochés et ont formé spontanément **des faisceaux ondulants comme des flagelles.*** », raconte le chercheur. C'est la première fois que l'on parvient à observer ce phénomène dans un système « artificiel » d'actine et de myosine.

Dans ce système, les chercheurs n'utilisent ni les microtubules ni les dynéines des flagelles, mais un autre type de filament, l'actine, et un autre moteur moléculaire, la myosine. Cependant, le fait de retrouver un mouvement ondulatoire tout à fait semblable à celui d'un flagelle suggère que **des lois physiques communes peuvent s'appliquer à ces différents systèmes de filaments et de moteurs moléculaires.**

Une autre observation surprenante a permis d'éclairer le mécanisme des ondulations. Marie Pochitaloff, durant son doctorat dans l'équipe de Pascal Martin, a visualisé la répartition de la myosine le long des faisceaux de filaments. Pascal Martin nous explique : « *Nous nous attendions à trouver la plupart de la myosine à la base des faisceaux car c'est à cet endroit que l'on trouvait le plus de filaments, et donc le plus de sites de liaisons potentiels. Contre toute attente, nous avons observé que la myosine se fixait à un endroit où il y a moins de filaments mais où la courbure de la structure était la plus extrême, avant de se déplacer vers l'extrémité du faisceau.* » **Ce couplage entre l'onde de courbure et la localisation des moteurs révèle une relation étroite entre la courbure des faisceaux de filaments et leur liaison aux moteurs moléculaires.**



Suivi de l'ondulation des faisceaux d'actine sur une période. © Pascal Martin/Institut Curie

### Entre biologie expérimentale et physique théorique

Grâce au travail de physique théorique de Martin Miranda, dans son doctorat codirigé par le **Pr Frank Jülicher au Max Planck Institute for the Physics of Complex Systems et par Jean-François Joanny, Professeur au Collège de France**, il a été possible de **modéliser quantitativement les observations expérimentales pour comprendre l'origine physique de l'ondulation spontanée.** « *C'est cette collaboration entre expérience et théorie, entre biologie et physique, qui a rendu ces résultats possibles.* » ajoute Pascal Martin.

**Cette nouvelle approche permettra donc d'étudier, aussi bien expérimentalement que théoriquement, les phénomènes complexes impliqués dans l'auto-organisation des systèmes de filaments et de moteurs moléculaires. Il a déjà permis de montrer une corrélation entre la courbure des faisceaux de filaments et leur liaison aux moteurs moléculaires ainsi que l'existence de lois physiques générales dans ces systèmes.** Les études futures viseront à élucider les mécanismes moléculaires permettant aux moteurs de ressentir la courbure des filaments et comment il est possible de réguler cette mécano-sensibilité.

Il s'agit d'un premier pas vers une meilleure compréhension du fonctionnement et dysfonctionnement des cils et flagelles et, au-delà, d'autres processus biologiques associées à des déformations du cytosquelette par des moteurs moléculaires.

#### **Référence :**

**Flagella-like beating of actin bundles driven by self-organized myosin waves.** Marie Pochitaloff, Martin Miranda, Mathieu Richard, Atitheb Chaiyasitdhi, Yasuharu Takagi, Wenxiang Cao, Enrique M. De La Cruz, James R. Sellers, Jean-François Joanny, Frank Jülicher, Laurent Blanchoin, Pascal Martin. *Nature physics*, 8 août 2022. doi : 10.1038/s41567-022-01688-8

#### **Contact presse :**

Elsa Champion – 07 64 43 09 28 - [elsa.champion@curie.fr](mailto:elsa.champion@curie.fr)

Célia Grandadam – 06 32 56 46 94 – [celia.grandadam@curie.fr](mailto:celia.grandadam@curie.fr)

#### **A propos de l'Institut Curie**

L'Institut Curie, 1er centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation privée reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades. Pour en savoir plus : [curie.fr](https://www.curie.fr)



## Press release

August 8, 2022

### Interface between physics and biology

## Molecular self-assembly reproducing the undulatory movement of flagella responsible for the mobility of spermatozoa

This work designed the assembly of a set of proteins that spontaneously reproduce the undulatory movement of a flagellum. These results, published on the 8th of August, 2022, in *Nature Physics*, were produced by an international collaboration conducted at Institut Curie by a CNRS team from the Physical Chemistry Curie Lab.<sup>1</sup> This system provides a remarkable example of self-organization of biological matter at the supramolecular level<sup>2</sup>. It will also help answering many questions about the physical mechanisms related to the undulation of flagella, which is responsible for instance for the motility of spermatozoa.

Some of human cells are endowed on their surface with motile threadlike appendices. This is the case in our bronchi, where the beating movement of cilia drives the flow of mucus, a protective barrier naturally present in our body. Other cells, like spermatozoa, show a single flagellum. The flagellum, whose structure is shared with that of the cilium, can also deform to create an undulatory movement, responsible for the “swimming” of spermatozoa.

### **FOCUS: the flagellum, a system combining filaments with molecular motors**

A flagellum is made up of a structure of parallel filaments, known as microtubules. Molecular motors - dyneins - form links between the filaments. By actively putting themselves under tension, they force the filaments to slide along one another. When well-coordinated, this movement creates regular and rhythmic undulations of the flagellum. Researchers have sought for decades to understand how the filaments and molecular motors manage to organize themselves to create this movement that's regular in time and space.

### An innovative study system

Based on the work of the CytomorphoLab team at the CEA in Grenoble, it has become possible to polymerize, or “construct”, actin filaments<sup>3</sup> and organize them into networks of prescribed architecture. The **“Active mechanosensitivity of hair cells in the inner ear” team led by Pascal Martin, CNRS research director at Institut Curie**, was using this actin assembly method when a remarkable phenomenon was observed “Mathieu Richard, then a PhD student in my team working on a different subject, tried to assemble actin filaments in a

<sup>1</sup> The work was conducted in the Physical Chemistry Curie Lab (UMR168 - Institut Curie, CNRS, Sorbonne University) by the “Active mechanosensitivity by hair cells in the inner ear” team led by Pascal Martin; at the Max Planck Institute for the Physics of Complex Systems (Dresden, Germany) by the team of Prof. Franck Jülicher, in collaboration with Prof. Jean-François Joanny (Institut Curie/Collège de France), and at the Cell and Plant Physiology Laboratory in the CytomorphoLab team, headed jointly by Laurent Blanchoin and Manuel Théry (CNRS, CEA, UGA, INRAE).

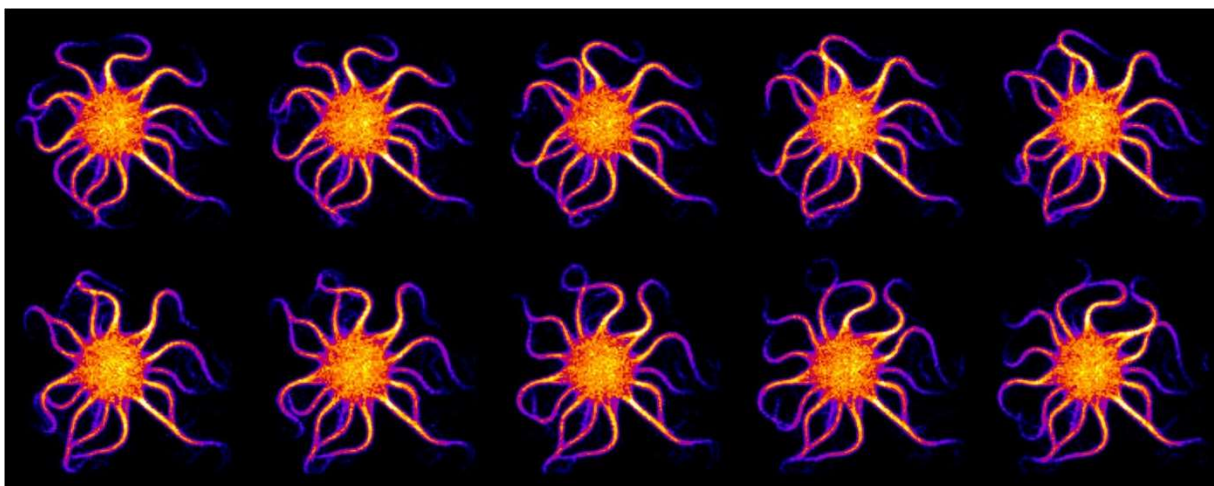
<sup>2</sup> The artificial flagellum created here is the result of the assembly of a large number (several thousand) of individual molecules.

<sup>3</sup> The actin filaments, like the microtubules, are one of the essential components of the cytoskeleton, allowing the cell to adopt various shapes and move under the action of molecular motors.

bath containing myosin motors, in order to test their activity. Surprisingly, the filaments moved close to one another and spontaneously formed **undulating flagella-like bundles**", explains the researcher. It is the first time that we have observed this phenomenon in an "artificial" actin and myosin system.

In this system, the researchers use neither the microtubules nor the dynein of the flagella, but another type of filament - actin - and another molecular motor, namely myosin. However, the fact that they observe an undulatory movement very similar to that of a flagellum suggests that **common physical laws may apply to these different filament-motor systems**.

Another surprising observation helped clarifying the undulation mechanism. Marie Pochitaloff, during her PhD in Pascal Martin's team, visualized the distribution of the myosin along the filament bundles. Pascal Martin explains: "We expected to find most of the myosin at the base of the bundles since it is there that the number of filaments, and thus the number of potential connection sites, are the most numerous. Against all expectations, we found instead that the myosin attached where there were fewer filaments but where the curvature of the structure was the largest, before moving toward the tip of the bundle." **This coupling between the curvature wave and the location of the motors reveals a close relationship between the curvature of the filament bundles and their binding to the molecular motors.**



*Tracking of the undulation of actin bundles over a period of time. © Pascal Martin/Institut Curie*

### Between experimental biology and theoretical physics

Thanks to Martin Miranda's work in theoretical physics, during his PhD supervised jointly by **Prof. Frank Jülicher at the Max Planck Institute for the Physics of Complex Systems and by Jean-François Joanny, Professor at Collège de France**, it has been possible to **quantitatively model the experimental observations to understand the physical origin of the spontaneous undulation**. "It is this collaboration between experiment and theory, between biology and physics, that made the results possible", adds Pascal Martin.



**This approach opens a new avenue to study, both experimentally and theoretically, the complex phenomena involved in the self-organization of filament-motor systems. It has already revealed a correlation between the curvature of filament bundles and their binding to molecular motors, as well as the existence of general physical laws in these systems.** Future studies will aim at clarifying the molecular mechanisms that allow the motors to feel the curvature of the filaments, and how it is possible to regulate this mechano-sensitivity.

This work constitutes a first step towards better understanding of the function and malfunction of cilia and flagella, and beyond that, of other biological processes involving deformations of the cytoskeleton by molecular motors.

### **References**

**Flagella-like beating of actin bundles driven by self-organized myosin waves.** Marie Pochitaloff, Martin Miranda, Mathieu Richard, Atitheb Chaiyasitdhi, Yasuharu Takagi, Wenxiang Cao, Enrique M. De La Cruz, James R. Sellers, Jean-François Joanny, Frank Jülicher, Laurent Blanchoin, Pascal Martin\* doi: 10.1038/s41567-022-01688-8

### **Press contact:**

Elsa Champion – +33(0)6 64 43 09 28 [elsa.champion@curie.fr](mailto:elsa.champion@curie.fr)

Célia Grandadam – +33 (0)6 32 56 46 94 – [celia.grandadam@curie.fr](mailto:celia.grandadam@curie.fr)

### **About Institut Curie**

Institut Curie, France's leading cancer center, combines an internationally-renowned research center with a cutting-edge hospital group, which treats all types of cancer, including the rarest. Founded in 1909 by Marie Curie, Institut Curie employs 3,700 researchers, physicians, and health professionals across three sites (Paris, Saint-Cloud, and Orsay), all of whom contribute to its three missions of treatment, teaching, and research. A private foundation with public utility status, Institut Curie is authorized to accept donations and bequests, and thanks to the support of its donors, is able to accelerate discoveries and improve patient treatment and quality of life. Find out more at [curie.fr](https://www.curie.fr)

