

À la recherche des capteurs mécaniques moléculaires de la cellule

Nicolas Desprat, Emmanuel Farge

► **To cite this version:**

Nicolas Desprat, Emmanuel Farge. À la recherche des capteurs mécaniques moléculaires de la cellule. médecine/sciences, EDP Sciences, 2007, 23 (6-7), pp.583-585. 10.1051/medsci/20072367583 . inserm-02440904

HAL Id: inserm-02440904

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-02440904>

Submitted on 15 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



et bronzage. L'étude publiée montre notamment que P53 stabilisée stimule l'expression de l'ensemble du complexe POMC, ce qui aboutit à la sécrétion du peptide opiacé β -endorphine et peut-être au bien-être naturel qui accompagne l'exposition au soleil (*sun seeking behavior*). Manipuler l'expression de POMC est donc une hypothèse séduisante, mais elle est, bien entendu, à envisager avec précaution. ♦

Suntanning and p53

REMERCIEMENTS

Je remercie le Dr Françoise Bernerd et Emilie Warrick pour leurs discussions et leur lecture critique.

RÉFÉRENCES

1. Cui R, Widlund HR, Feige E, et al. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell* 2007; 128 : 853-64.
2. Linzer DJ, Levine AJ. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 1979; 17 : 43-52.
3. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278 : 261-3.
4. Kress M, May E, Cassingena R, May P. Simian virus 40-transformed cells express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum. *J Virol* 1979; 31 : 472-83.
5. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992; 358 : 15-6.
6. Toledo F, Bluteau O, Simeonova I. Réactivation de p53 dans les tumeurs : une stratégie antitumorale prometteuse. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 565-7.
7. Magaldi T. La «guerre» du NER (nucleotide excision repair). *Med Sci (Paris)* 2004; 20 : 268-70.
8. Adimoolam S, Ford JM. p53 and DNA damage-inducible expression of the xeroderma pigmentosum group C gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 : 12985-90.
9. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411 : 366-74.
10. Polyak K, Xia Y, Zweier JL, et al. A model for p53-induced apoptosis. *Nature* 1997; 389 : 300-5.
11. Sablina AA, Budanov AV, Ilyinskaya GV, et al. The antioxidant function of the p53 tumor suppressor. *Nat Med* 2005; 11 : 1306-13.
12. Miyamura Y, Coelho SG, Wolber R, et al. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 2007; 20 : 2-13.
13. Khlgtian MK, Hadshiew IM, Asawanonda P, et al. Tyrosinase gene expression is regulated by p53. *Jof Inv Dermatol* 2002; 118 : 126-32.
14. Bartkova J, Horejsi Z, Koed K, et al. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature* 2005; 434 : 864-70.
15. Bendesky A, Rosales A, Salazar AM, et al. p53 codon 72 polymorphism, DNA damage and repair, and risk of non-melanoma skin cancer. *Mutat Res* 2007; 619 : 38-44.

NOUVELLE

À la recherche des capteurs mécaniques moléculaires de la cellule

Nicolas Desprat, Emmanuel Farge

Mécanique et Génétique du Développement Embryonnaire et Tumoral, CNRS, UMR 168, Institut Curie, 11, rue Pierre-et-Marie-Curie, 75005 Paris, France. efarge@curie.fr

> De l'échelle tissulaire à l'échelle moléculaire, l'activation des voies de transduction d'un signal mécanique tend à devenir un champ de recherche aujourd'hui incontournable. Ce domaine a connu un essor particulier au cours des années 1990 lors de la publication des premiers travaux ayant permis de montrer l'existence de gènes dont une région promotrice est mécanosensible (*shear stress responsive elements*), comme PDGF-B (*platelet-derived growth factor B*), surexprimé en réponse aux flux hémodynamiques baignant les cellules endothéliales vasculaires [1].

Gènes mécanosensibles

Les premiers gènes mécanosensibles découverts ont été des gènes de «réponse à un stress mécanique», au sens où ils fonctionnent de manière à adapter la structure du tissu à son envi-

ronnement mécanique, par exemple en le renforçant par le déclenchement de divisions cellulaires, ou par l'expression de protéines composant le cytosquelette [2, 3]. Dans ce cadre, on a mis en évidence qu'un certain nombre de facteurs de transcription, dont NF- κ B, étaient sensibles aux contraintes mécaniques, dans ce cas leur translocation nucléaire est induite mécaniquement [4]. Si l'activation mécanique de voies de signalisation peut donc mener parfois jusqu'à la transcription de gènes, il doit exister, au cours du processus, une étape permettant de convertir un signal mécanique en signal biochimique : la mécanotransduction. L'identification de capteurs et transducteurs mécaniques moléculaires de la cellule constitue aujourd'hui l'une des grandes questions suscitées par ce champ d'investigation.

Certains mécanismes sont connus : ainsi les déformations membranaires peuvent entraîner l'ouverture de canaux ioniques [5], permettant ainsi de modifier la concentration calcique à l'intérieur du cytoplasme, ou la modulation mécanique de l'internalisation cellulaire par endocytose de protéines-signal modulant en aval l'activation de voies de signalisation [6]. D'autres commencent à être évoqués comme le changement de conformation mécanique direct d'une protéine, transmembranaire ou non, déclenchant l'initiation d'une voie de signalisation [7]. Dans ce cas, la transduction du signal mécanique s'effectue directement au niveau de la protéine par un changement de son activité enzymatique. Mais la recherche expérimentale de tels capteurs reste plus que jamais une question d'actualité.

Activation de p130Cas par les déformations cellulaires

Yasuhiro Sawada, Michael Sheetz et leurs collaborateurs ont publié récemment dans la revue *Cell* une série d'expériences indiquant que la protéine p130Cas est directement activable en réponse aux déformations que subit la cellule [8]. p130Cas appartient à la famille des substrats de la kinase Src qui intervient au niveau des complexes focaux d'adhésion. En attachant *in vitro* la partie substrat (CasSD) de p130Cas à des membranes déformables en latex, les auteurs ont pu mettre en évidence que le niveau de phosphorylation du domaine substrat CasSD était corrélé au niveau d'extension de la molécule. Le niveau d'extension a été mesuré par échange de domaine amino-terminal de la YFP (*yellow fluorescent protein*) insérées entre les deux extrémités de CasSD biotinylée. Le niveau de phosphorylation a été mesuré à l'aide d'anticorps pCas-165 et pCas-410 reconnaissant les sites spécifiques de phosphorylation de CasSD. Ensuite, des expériences *ex vivo* de marquage immunofluorescent montrent que l'anticorps pCas-165 se localise dans la cellule aux endroits où p130Cas est

dépliée (forme allongée reconnue par l'anticorps spécifique α Cas1). Enfin, le *silencing* de Cas réduit l'activité de Rap1 qui est connue pour être dépendante de l'étirement cellulaire. Les auteurs en concluent que p130Cas est un senseur mécanique primaire, dont la conformation mécaniquement étirée favorise l'activation par Src, sans que Src ne soit mécaniquement activé.

L'observation *in vitro* de l'activation mécanique directe d'une protéine était une étape attendue dans le domaine, et prouve aujourd'hui concrètement l'existence de capteurs mécaniques moléculaires, véritables transducteurs de signaux de nature physique en signaux de nature biochimique. À l'interface entre les propriétés physiques macroscopiques du vivant, et les propriétés biochimiques des molécules, ces capteurs jouent probablement un rôle clé dans l'interaction et le couplage réciproque entre le phénotype mécanique des tissus et cellules (forme cellulaire, morphogenèse pluricellulaire, flux hydrodynamiques) et l'état d'expression ou d'activation du génome et du protéome (fonction physiologique, différenciation cellulaire, organisation tissulaire) [9].

Interrogations

L'étude de ce couplage mécano-biochimique reste pour autant un domaine où subsistent beaucoup de questions. Se pose tout d'abord celle de la spécificité des réponses protéiques aux contraintes mécaniques. En effet, si les auteurs trouvent que, dans les cellules humaines embryonnaires de rein, p130Cas est activable mécaniquement sans activation de Src, d'autres ont récemment observé une réponse mécaniquement induite de Src dans des fibroblastes d'embryons de souris [10]. Il y a donc fort à parier que, en fonction du contexte cellulaire, nombre de protéines sont mécaniquement activables, dans la mesure où elles sont susceptibles de changer de conformation en interagissant mécaniquement avec une structure de la cellule (membrane, cytosquelette, jonctions cellulaires). Une réponse aussi globale et non spécifique pourrait peut-être précisément être la condition permettant au génome ou protéome de distinguer la nature mécanique du signal reçu de la nature biochimique d'autres signaux spécifiques. Mais comment imaginer la possibilité de réponse spécifique de la cellule à de telles activations non spécifiques ? La solution réside peut-être dans le fait que la contrainte mécanique seule ne permet pas une réponse fonctionnelle, et doit toujours être doublée d'un effecteur biochimique spécifique, rendant ou non la cellule compétente pour répondre, c'est-à-dire filtrant le signal mécanique. Ici, la présence de Src est bien requise pour la réponse de p130Cas. Dans d'autres cas, la présence de ligands spécifiques est requise [6]. L'autre interrogation reste la fonction physiologique associée à de tels processus de signalisation mécanique, *in vivo*. Au-delà des réponses à un stress hydrodynamique, le rôle des flux hémodynamiques dans les processus d'organogenèse est connu depuis longtemps, mais reste à les disséquer sur le plan moléculaire [11, 12]. Par ailleurs la mise en évidence, au cours du développement embryonnaire précoce, de

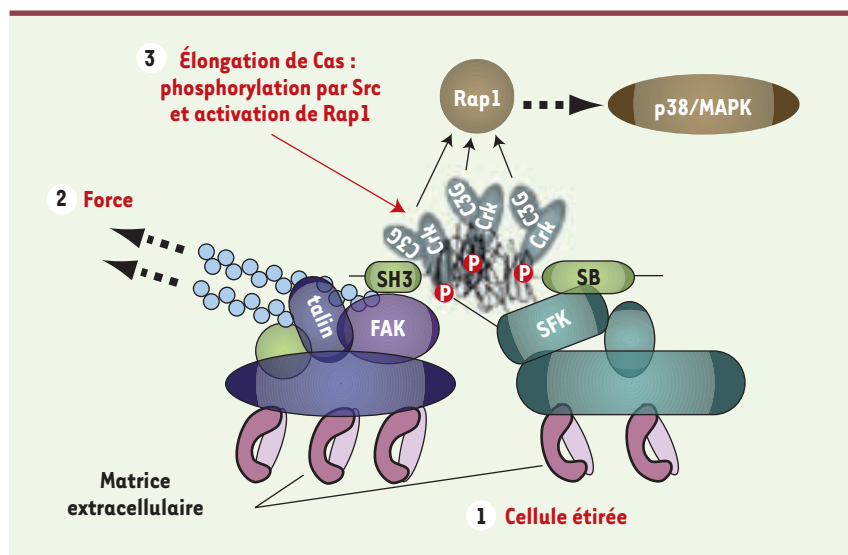


Figure 1. Activation mécanique de la phosphorylation de la protéine du complexe d'adhésion focale Cas par Src en réponse à son étirement mécanique local, induisant l'activation de Rap1. SH3 : domaine amino-terminal de Cas ; FAK : focal adhesion kinase ; SB : domaine de p130Cas ; C3G : guanine nucleotide exchange factor (se lie à p130Cas) ; SFK : Src family kinases.



processus d'induction mécanique d'expression de gènes du développement par les mouvements morphogénétiques pose la question de l'existence d'un contrôle-qualité de l'état de l'élaboration de la morphologie physique de l'embryon par le génome, maître d'œuvre du développement embryonnaire [9]. Il se peut même que les signaux mécaniques facilitent une communication rapide et de longue portée entre domaines de différenciation distants. Enfin, l'importance grandissante des signaux mécaniques dans la régulation de processus embryogénétiques ou organogénétiques pose nécessairement la question de leur rôle potentiel dans la dérégulation des pro-

cessus morphogénétiques, conduisant à des développements pathologiques. ♦

In search of the molecular mechano-transducers of the cell

RÉFÉRENCES

1. Resnick N, Collins T, Atkinson W, et al. Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting fluid shear-stress-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 : 4591-5.
2. Meyer CJ, Alenghat FJ, Rim P, et al. Mechanical control of cyclic AMP signalling and gene transcription through integrins. *Nat Cell Biol* 2000; 2 : 666-8.
3. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995; 75 : 519-60.
4. Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A, et al. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 81 : 177-99.
5. Corey DP, Hudspeth AJ. Ionic basis of the receptor potential in a vertebrate hair cell. *Nature* 1979; 281 : 675-7.
6. Rauch C, Brunet AC, Deleule J, Farge E. C212 myoblast/osteoblast transdifferentiation steps enhanced by epigenetic inhibition of BMP2 endocytosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283 : C235-43.
7. Katsumi A, Orr AW, Tzima E, Schwartz MA. Integrins in mechanotransduction. *J Biol Chem* 2004; 279 : 12001-4.
8. Sawada Y, Tamada M, Dubin-Thaler BJ, et al. Force sensing by mechanical extension of the Src family kinase substrate p130Cas. *Cell* 2006; 127 : 1015-26.
9. Brouzes E, Farge E. Interplay of mechanical deformation and patterned gene expression in developing embryos. *Curr Opin Genet Dev* 2004; 14 : 367-74.
10. Wang Y, Botvinick EL, Zhao Y, et al. Visualizing the mechanical activation of Src. *Nature* 2005; 434 : 1040-5.
11. Hove JR, Koster RW, Forouhar AS, et al. Intracardiac fluid forces are an essential epigenetic factor for embryonic cardiogenesis. *Nature* 2003; 421 : 172-7.
12. Serluca FC, Drummond IA, Fishman MC. Endothelial signaling in kidney morphogenesis: a role for hemodynamic forces. *Curr Biol* 2002; 12 : 492-7.

NOUVELLE

Quand la lumière contrôle l'activité neuronale et le comportement

Laurent Groc, Daniel Choquet

Unité « Physiologie Cellulaire de la Synapse », UMR 5091 CNRS, Université Bordeaux 2, Bordeaux 33077, France.

laurent.groc@u-bordeaux2.fr

« Si l'on pouvait regarder à travers la voûte crânienne et si la zone à excitabilité optimale était éclairée, on découvrirait sur un être pensant le déplacement incessant de ce point lumineux »

Ivan Petrovitch Pavlov, 1927

> Parmi les rêves qui foisonnent dans la tête des neuroscientifiques figure en bonne place celui d'observer le fonctionnement du cerveau, ou encore mieux de contrôler l'activité des neurones, à l'aide de lumière maîtrisée. La lumière maîtrisée en microscopie du vivant est principalement utilisée comme moyen d'observation [1], depuis la morphologie générale des neurones jusqu'au mouvement de protéines uniques [2]. Le tour de force technologique de l'équipe de K. Deisselroth, publié dans la revue *Nature* [3], montre que l'association d'approches de biologie moléculaire et d'optique permet de moduler l'activité

neuronale, et par là même le comportement d'organismes vivants. Quand le rêve devient lumière !

Comment activer ou inhiber rapidement un ensemble

de neurones avec de la lumière ?

La question peut sembler simple, mais chaque mot cache une difficulté expérimentale de taille. Les neurones sont des cellules excitables qui reçoivent et émettent des informations. Leur excitation ou inhibition dépend en grande partie de l'activation de récepteurs par des neuromédiateurs ou des variations du potentiel membranaire. Le principal neuromédiateur excitateur du cerveau est le glutamate. Lorsque du glutamate est libéré par un neurone au niveau d'une synapse (zone de connexion entre neurones), il active les récepteurs glutamatergiques présents

dans la membrane du neurone opposé, ce qui entraîne une dépolarisation du neurone et possiblement la génération de potentiels d'action. Afin de contrôler l'activité d'un neurone ou d'une synapse particulière, une des approches développées au cours de la dernière décennie a consisté à bloquer l'activité des molécules de glutamate à l'aide de cages chimiques sensibles à la lumière [4]. Lors d'une stimulation lumineuse dans l'ultraviolet, la cage se défait, le glutamate est libéré, les récepteurs glutamatergiques sont activés, et le neurone excité. Cette approche permet donc d'activer un neurone, mais peut poser problème lorsque l'expérimentateur cherche à contrôler l'activité d'un ensemble de neurones. Entre autres, cela nécessite la libération de glutamate dans un grand volume contenant les neurones d'intérêt, et entraîne une