

de signal en se déplaçant plus ou moins, sans direction. La directionnalité de l'élongation se mettrait en place via un phénomène de diffusion différentielle, mais aussi en réponse aux contraintes physiques du psm et des tissus adjacents. À l'heure actuelle, nous ne savons que peu de choses sur ces contraintes. Il semble donc que la compréhension des propriétés physiques de ce tissu s'avère une étape incontournable pour comprendre les phénomènes de morphogenèse et constituera certainement un des enjeux importants en biologie du développement durant ces prochaines années. ♦

Elongation of the embryo results from random cell motion

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Keller R. Cell migration during gastrulation. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17 : 533-41.
2. Voiculescu O, Bertocchi F, Wolpert L, et al. The amniote primitive streak is defined by epithelial cell intercalation before gastrulation. *Nature* 2007; 449 : 1049-52.
3. Lawson A, Schoenwolf GC. Cell populations and morphogenetic movements underlying formation of the avian primitive streak and organizer. *Genesis* 2001; 29 : 188-95.
4. Bénazéraf B, Francois P, Baker RE, et al. A random cell motility gradient downstream of FGF controls elongation of an amniote embryo. *Nature* 2010; 466 : 248-52.
5. Iimura T, Pourquie O. Manipulation and electroporation of the avian segmental plate and somites *in vitro*. *Methods Cell Biol* 2008; 87 : 257-70.
6. Zamir EA, Czirok A, Cui C, et al. Mesodermal cell displacements during avian gastrulation are due to both individual cell-autonomous and convective tissue movements. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 : 19806-11.
7. Dubrulle J, McGrew MJ, Pourquie O. FGF signaling controls somite boundary position and regulates segmentation clock control of spatiotemporal Hox gene activation. *Cell* 2001; 106 : 219-32.
8. Dubrulle J, Pourquie O. fgf8 mRNA decay establishes a gradient that couples axial elongation to patterning in the vertebrate embryo. *Nature* 2004; 427 : 419-22.
9. Delfini MC, Dubrulle J, Malapert P, et al. Control of the segmentation process by graded MAPK/ERK activation in the chick embryo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 : 11343-8.
10. Hamburger V, Hamilton HL. A series of normal stages in the development of the chick embryo. 1951. *Dev Dyn* 1992; 195 : 231-72.

NOUVELLE

Vers une cartographie des tensions mécaniques intracellulaires ?

Virgile Viasnoff

ESPCI ParisTech, CNRS UMR 7083 et MBI, National University of Singapore, 10, rue Vauquelin, 75005 Paris, France. virgile.viasnoff@espci.fr

Importance des contraintes mécaniques sur le comportement cellulaire

Les stimulus biochimiques étaient considérés jusqu'à la fin des années 1970 comme seuls acteurs de la régulation de l'activité cellulaire, de la morphogenèse ou de la différenciation cellulaire. Il est progressivement apparu que les contraintes mécaniques pouvaient elles aussi jouer un rôle de stimulus externe lors de ces processus [1, 2]. Les cellules sont en effet capables de sonder et de réagir aux sollicitations mécaniques exercées soit par les autres cellules, soit par leur environnement (ex. : matrice extracellulaire). L'intégration de ces stimulus et leur transduction en voies d'activation biochimiques sont actuellement un domaine d'étude en pleine expansion [3, 11, 12] (→). (→) Voir les Nouvelles de B. Bénazéraf, B. Coste et S.A. Bencherif et al., pages 12, 17 et 19 de ce numéro

Par exemple, certaines voies de régulation peuvent être activées lors de l'ouverture de pores membranaires mécanosensibles consécutive à l'augmentation de la tension de membrane ou bien encore par l'enrichissement local de récepteurs et d'effecteurs au niveau de la déformation du cortex. Enfin l'application de contraintes locales dans le cytoplasme conduisant à la déformation de protéines révélant des sites catalytiques ou de recrutement constitue une autre voie possible de transduction mécano-chimique [13]. La capacité d'une cellule à répondre efficacement à une sollicitation mécanique est largement liée à la mise en tension permanente de son cytosquelette via les réseaux dynamiques de filaments interconnectés. L'existence de cette précontrainte permet une transmission physique (donc extrêmement rapide) des sollicitations

mécaniques externes qui pourraient potentiellement être intégrées au niveau de la membrane cellulaire ou du nucléosquelette afin d'activer le programme de transcription génétique approprié.

Mesure des forces exercées par les cellules sur leur environnement

La sollicitation mécanique peut être elle-même exercée par la cellule afin de sonder les propriétés microrhéologiques de son environnement. Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) peuvent par exemple se différencier en neurones, myoblastes ou ostéoblastes selon la rigidité de leur substrat de culture [4]. La mesure des déformations locales de substrats élastiques a permis d'évaluer à plusieurs dizaines de nN (*nanonewtons*) les forces exercées sur la matrice extracellulaire par des cellules lors de leur migration [5]. L'existence de points

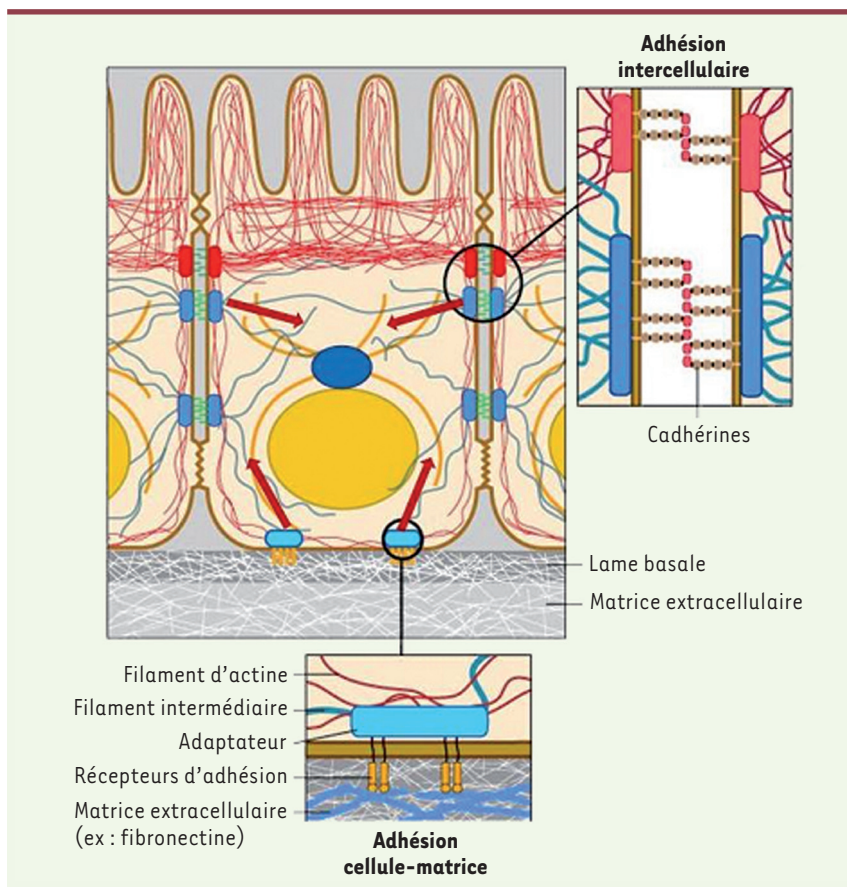


Figure 1. Complexes d'adhésion cellulaire. Représentation schématique des complexes d'adhésion intercellulaires CAM (rouge : adhérens junctions, bleu : desmosomes) et extra-cellulaires CMAC (bleu : adhésion focale). Les forces de tension exercées par le complexe d'actomyosine sont représentées en rouge. Adapté avec permission de [3].

mécanosensibles appliqués à l' α -actinine [8] et au complexe d'actomyosine [9]. Un article récent publié dans *Nature* [10] présente le plus abouti de ces « dynamomètres moléculaires » appliqués à l'étude de la vinculine. Ce dynamomètre est constitué d'une paire de fluorophores FRET¹ (mTFP1 [*monomeric teal fluorescent protein 1*] et Venus) reliés par une chaîne peptidique dérivée d'une protéine de la soie d'araignée. Cette chaîne non structurée constitue un ressort entropique capable de se déformer sous l'action d'une force de traction de quelques piconewton entraînant une chute du taux de transfert de fluorescence FRET entre les deux fluorophores. En insérant cette construction entre le domaine de la vinculine se liant à l'actine et celui se liant à la taline (Figure 2), le recrutement local et le degré de contrainte exercé sur la vinculine ont pu être déduits de la mesure du taux de transfert FRET à l'échelle d'un complexe d'adhésion unique. Les auteurs ont pu montrer que la vinculine supportait une force de traction dans le complexe d'adhésion plus importante pour les points focaux jeunes que dans les complexes d'adhésion matures en cours de désassemblage. De façon plus surprenante, ce nouveau marqueur moléculaire a permis de montrer que le recrutement et l'activation de la vinculine dépendent, non du niveau de contrainte supporté par la protéine elle-même, mais de la contrainte totale exercée au niveau du complexe d'adhésion. Un mécanisme d'activation et de recrutement lié à la déformation de la

focaux d'adhésion se renforçant au cours du temps ainsi que celle de fibres de stress constituées de filaments d'actine dictant la forme de la cellule a pu être mise en évidence. De la même façon, les forces d'adhésion intercellulaire (relayées par les cadhérines) ont aussi pu être évaluées à une centaine de nN [6]. L'avènement de techniques de microfabrication ou de *multipatterning* a permis et permettra des mesures beaucoup plus fines et exhaustives des champs de forces externes appliquées par les cellules sur leur environnement.

Tensions internes et renforcement du recrutement

Pour s'exercer, ces contraintes externes doivent être contrebalancées par un champ de contraintes internes supportées, dans le cas de l'adhésion focale, par le complexe d'adhésion (dont les intégrines) et les fibres de stress associées. Ce complexe d'adhésion exerce

une contrainte croissante sur la matrice externe ce qui a pour cause et/ou effet d'y favoriser le recrutement constant de protéines (taline, vinculine, actine, etc.) (Figure 1). Une récente étude *in vitro* [7] a démontré la possibilité d'un mécanisme de régulation du renforcement de ces contraintes par l'ouverture d'un site cryptique de la taline permettant un recrutement accru de vinculine, la protéine servant de lien entre le cytosquelette et le complexe d'adhésion. Ce mécanisme pourrait ainsi servir de transduction de la contrainte en une réponse chimique.

Un marqueur *in vivo* de la tension moléculaire

Afin de confirmer *in vivo* l'existence de tels mécanismes de régulation, une mesure des tensions intracellulaires est nécessaire. Les premières mesures ont récemment été rendu possibles par l'utilisation de marqueurs fluorescents

¹ FRET : Förster/fluorescence resonance energy transfer.

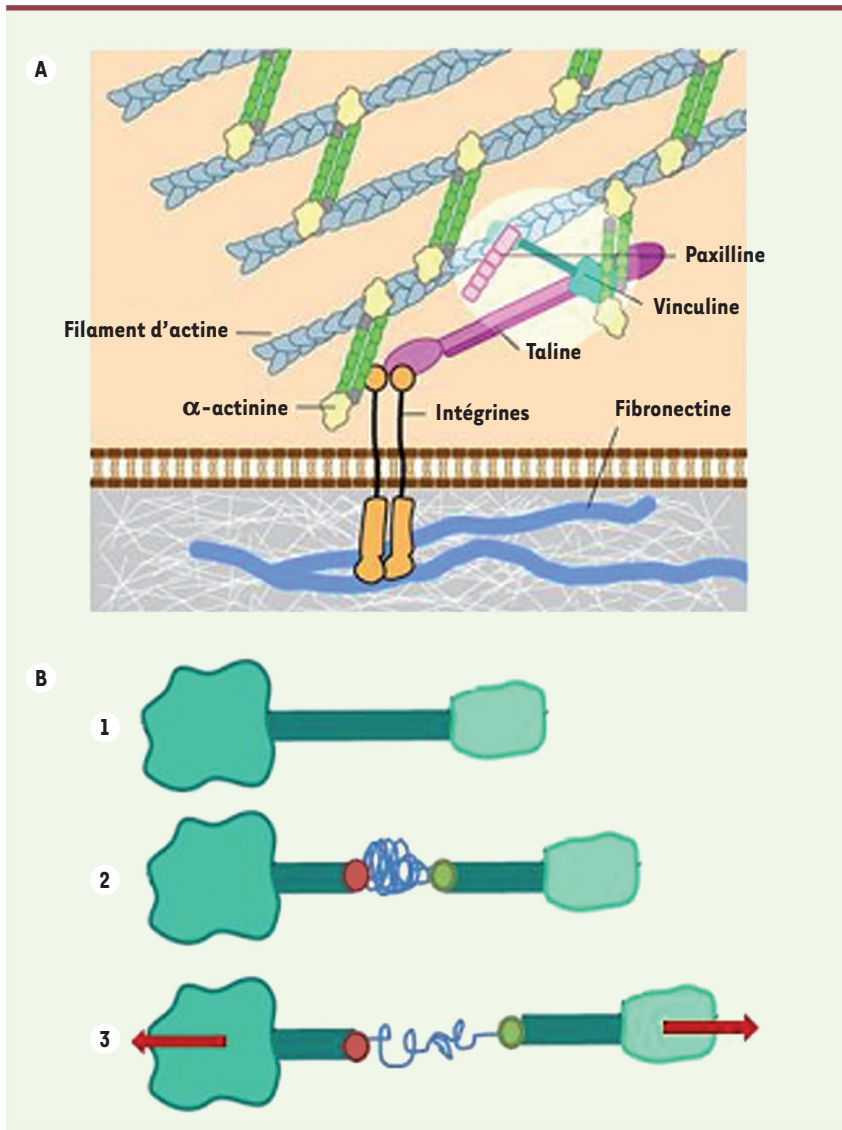


Figure 2. Principe du dynamomètre moléculaire. **A.** Organisation supposée de différentes molécules dans un complexe d'adhésion focale. La vinculine est mise en surbrillance. **B.** 1. vinculine native; 2. vinculine modifiée avec le dynamomètre moléculaire à faible force. La faible distance entre les fluorophores rouge et vert permet un transfert FRET. 3. Soumis à une force de quelques piconewton, le dynamomètre moléculaire se déploie, interdisant le transfert de fluorescence (adapté avec permission de [3]).

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Ingber DE, Madri JA, Jamieson JD. Role of basal lamina in neoplastic disorganization of tissue architecture. *Proc Natl Acad Sci Biol* 1981; 78 : 3901-5.
2. Farge E. Mechanical induction of twist in the *Drosophila* foregut/stomodaeal primordium. *Curr Biol* 2003; 13 : 1365-77.
3. Sheetz M, Gapter L, Hogue CWV (eds). Manual of cellular and molecular function. <http://handbook.blueprint.org>
4. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell* 2006; 126 : 677-89.
5. Tan JL, Tien J, Pirone DM, et al. Cells lying on a bed of microneedles: An approach to isolate mechanical force. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 : 1484-9.
6. Chu YS, Thomas WA, Eder O, et al. Force measurements in E-cadherin-mediated cell doublets reveal rapid adhesion strengthened by actin cytoskeleton remodeling through Rac and Cdc42. *J Cell Biol* 2004; 167 : 1183-94.
7. Del Rio A, Perez-Jimenez R, Liu RC, et al. Stretching single talin rod molecules activates vinculin binding. *Science* 2009; 323 : 638-41.
8. Meng F, Suchyna TM, Sachs F. A fluorescence energy transfer-based mechanical stress sensor for specific proteins *in situ*. *FEBS J* 2008; 275 : 3072-87.
9. Iwai S, Uyeda TQP. Visualizing myosin-actin interaction with a genetically-encoded fluorescent strain sensor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 : 16882-7.
10. Grashoff C, Hoffman BD, Brenner MD, et al. Measuring mechanical tension across vinculin reveals regulation of focal adhesion dynamics. *Nature* 2010; 466 : 263-6.
11. Sidi S, Rosa FM. Mécanotransduction des forces hémodynamiques et organogénèse. *Med Sci (Paris)* 2004; 20 : 557-61.
12. Albiges-Rizo C, Bouvard D, Bouin AP, et al. La taline : une allure d'haltérophile et la pratique du stretching pour mieux transmettre les forces. *Med Sci (Paris)* 2009; 25 : 909-11.
13. Desprat N, Farge E. À la recherche des capteurs mécaniques moléculaires de la cellule. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 583-5.

protéine (semblable à celui décrit pour la taline) peut donc probablement être exclu.

Peut-on aller plus loin ?

L'existence de marqueurs moléculaires mécanosensibles ouvre la voie à une possible cartographie dynamique des tensions mécaniques intracellulaires. Le marqueur décrit par l'équipe de M. Schwartz s'applique plus particulièrement aux protéines engagées dans des complexes d'adhésion au niveau

des membranes cytoplasmiques ou nucléaires. Pour autant, un principe similaire pourrait permettre de créer des marqueurs s'incorporant dans les filaments d'actine ou les microtubules. La connaissance de la propagation des champs de contrainte externes jusqu'au noyau permettrait par exemple de mieux cerner les procédés d'intégration des signaux mécaniques sur le profil d'expression génétique des cellules. ♦

Towards mapping mechanical tensions inside cells?