

Rôle de l'élasticité des membranes dans la régulation de l'expression génétique

Les cellules d'un organisme échangent des protéines qui servent de signal pour réguler la morphogénèse des tissus. Ces signaux, appelés morphogènes, sont sécrétés par les cellules émettrices, puis internalisés dans les cellules réceptrices. Leur transport à travers la membrane des cellules, puis à l'intérieur de celles-ci, est assuré par un processus d'encapsulation par les membranes biologiques. Les forces motrices de cette encapsulation semblent aujourd'hui trouver en partie leur source dans les propriétés remarquables d'élasticité des membranes biologiques.

Dans tout organisme pluricellulaire, chaque cellule échange avec ses proches voisins des signaux qui structurent et contrôlent son organisation et sa forme. Lors du développement embryonnaire, la « création » de tissus ou d'organes s'effectue selon des processus « d'induction » par des signaux émis par les tissus pré-existant. A l'interface entre deux tissus, les cellules frontalières de l'un de ces deux tissus sont soumises à un signal émis par le second. En réponse à cette signalisation, elles se différencient pour former un nouveau domaine cellulaire, distinct des deux domaines initiaux.

De quelle nature sont ces signaux inducteurs ? Ce sont des protéines nommées morphogènes. Elles sont fabriquées au sein de la cellule (dans le compartiment cellulaire nommé Golgi de dimension 1 à 10 μ m) à partir de la molécule d'ADN sur laquelle sont « gravées » toutes les « instructions » nécessaires à la fabrication des protéines (figure 1, étape 1). Afin de transporter à l'extérieur de la cellule les morphogènes fraîchement fabriqués, la membrane du Golgi va subir localement un changement de forme important, caractérisé par la création d'une courbure forte comparée à la courbure moyenne de la membrane. De petits bourgeons de membrane de l'ordre de 50 nm de diamètre vont être générés à partir de la surface, vers l'extérieur du Golgi, enfermant lors de leur formation les morphogènes fabriqués (figure 1, étape 2).

Une fois fermée, la vésicule se sépare de la membrane d'origine par fission, et est transportée activement et de façon ciblée à travers le cytoplasme vers la membrane cel-

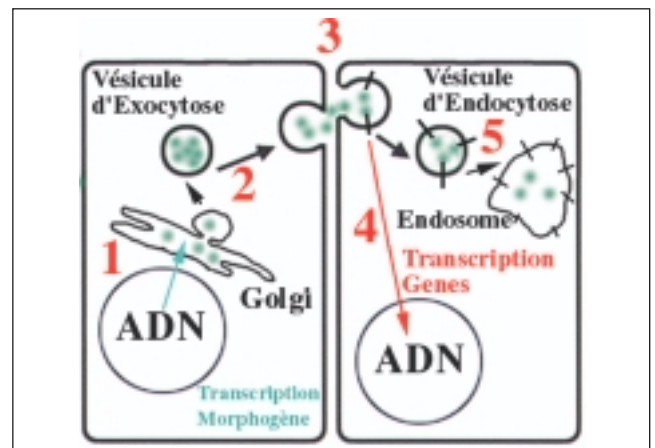


Figure 1 - Les différentes étapes du processus de signalisation : de la transcription de la cellule source (1) à l'inhibition de la réponse transcriptionnelle de la cellule réceptrice (5). Points bleus : le morphogène. Bâtonnets noirs, son récepteur spécifique.

lulaire. Arrivée au contact de la surface interne de la membrane cellulaire, la vésicule fusionne avec elle, et libère le morphogène dans le milieu extérieur. C'est ce que l'on appelle l'exocytose (figure 1, étape 3). Le morphogène diffuse et se complexe au récepteur des cellules voisines, déclenchant ainsi la réponse cellulaire, à savoir la transcription de gènes spécifiques du morphogène émis (figure 1, étape 4). Une fois formé, le complexe récepteur-morphogène est rapidement piégé dans de petits domaines membranaires spécifiques recouverts d'un réseau protéique appelé « puit clathrine ». Ces domaines bourgeonnent vers

Article proposé par :
Cyril Rauch et Emmanuel Farge, Emmanuel.Farge@curie.fr
Laboratoire Physico-Chimie Curie, CNRS/Institut Curie.

l'intérieur de la cellule réceptrice et forment une vésicule dite *d'endocytose* (voir figure 2). Cette vésicule transporte le complexe à l'intérieur de la cellule dans les deux minutes suivant sa formation. Elle est acheminée vers un sous-compartiment appelé Endosome, de l'ordre de 1 μm de diamètre (figure 1, étape 5). Elle fusionne avec lui et libère le complexe dans le milieu endosomal acide ($\text{pH} = 5.5$) comparé au pH neutre physiologique ($\text{pH} = 7.4$). L'acidité du milieu induit la séparation du complexe ce qui stoppe la réponse cellulaire au morphogène et permet ainsi de modérer cette réponse.

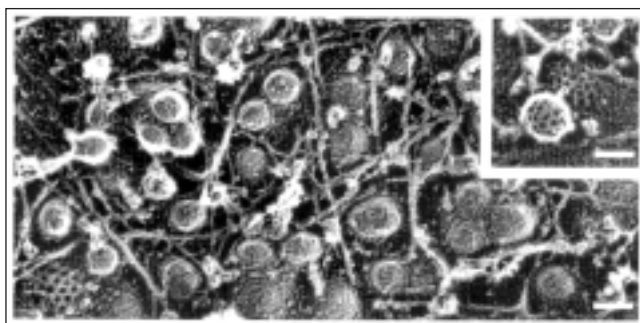


Figure 2 - Vésicules d'endocytose vues en microscopie électronique. Il existe deux types de vésicules. Le premier type est constitué de la seule membrane cellulaire et est majoritaire (pleine image). Le second, minoritaire (2 % des vésicules formées) est recouvert d'un réseau hexagonal de protéines polymérisées à sa surface, nommées clathrines (voir insert). La barre représente 100nm. T. Baba et al., *Traffic* 2001 2 :501.

Les mécanismes de communication cellulaire sont donc basés tout autant sur les interactions spécifiques entre les morphogènes et leurs récepteurs, que sur le processus générique et non spécifique de transport actif de ces protéines signales entre intérieur et extérieur de la cellule. Le processus de bourgeonnement des membranes intervient, *via* l'exocytose, lors de la sécrétion et l'émission des morphogènes ou, *via* l'endocytose, dans la modulation de la réponse cellulaire au morphogène. Il est donc au cœur des mécanismes cellulaires qui régulent les échanges de signaux entre cellules voisines. Pourtant, les mécanismes à l'origine de la formation de ces vésicules d'exo et d'endocytose sont restés jusque très récemment une question ouverte de la biologie cellulaire. Longtemps, on a pensé que la courbure imposée aux membranes biologiques provenait d'une réorganisation du réseau de clathrine à la surface de la membrane (figure 2). Dans les années 90, de nombreuses données biologiques ont fini par indiquer que la clathrine ne pouvait pas être la seule force motrice de la vésicularisation. Nous allons montrer qu'un mécanisme possible est fondé sur la réponse élastique de la membrane aux activités biochimiques de pompage de phospholipides d'une monocouche de la membrane sur l'autre. Ce mécanisme repose sur les propriétés élastiques des membranes biologiques étudiées depuis une vingtaine d'années par les physiciens.

Vésicularisation d'un système modèle

Toute membrane biologique est composée de deux mono-couches liquides couplées, chacune constituée de

phospholipides. Ces mono-couches possèdent des propriétés d'élasticité remarquables (encadré). En particulier, moduler l'asymétrie en nombre de phospholipides entre les deux feuillettes de la bicouche, induit une contrainte mécanique tendant à modifier la différence de surface entre les deux feuillettes et ainsi à générer une courbure de la membrane (figure 1A, encadré). Il fut alors proposé que la force nécessaire à la formation des vésicules d'endocytose pouvait provenir de la membrane elle-même et être induite par le contrôle de l'asymétrie trans-membranaire en nombre de phospholipides, par le biais de ce simple effet mécanique. Mais quel processus biochimique pouvait réguler cette asymétrie ? Dans les années 80, de nombreuses recherches ont porté sur une « pompe active à phospholipides » nommée « flippase ». Celle-ci transporte activement certains phospholipides du feuillet externe sur le feuillet interne de la membrane des cellules. La fonction de cette pompe serait d'induire la contrainte mécanique de courbure nécessaire à la génération des vésicules d'endocytose. Nous avons d'abord testé cette hypothèse sur des systèmes modèles (liposomes) en mimant l'activité de pompage de phospholipides.

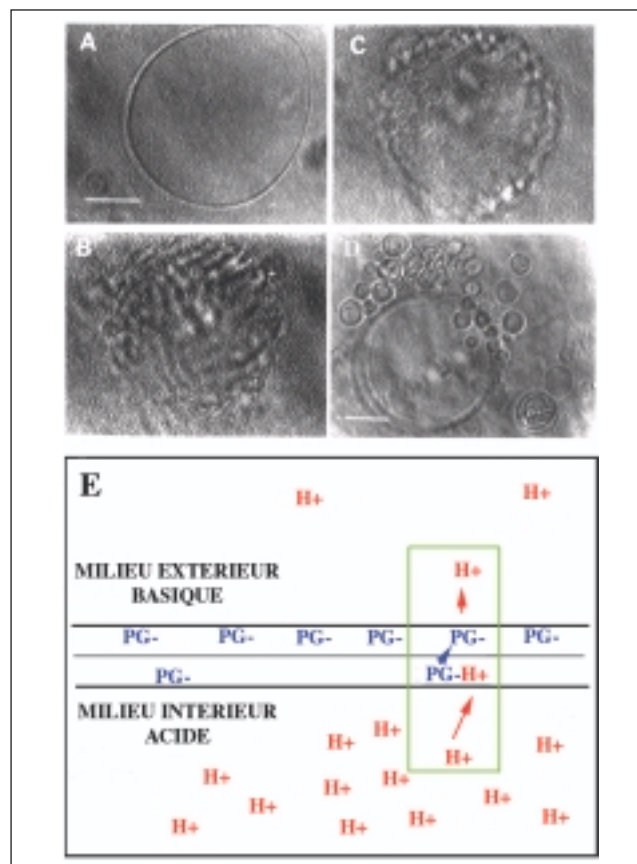


Figure 3 - Vésicularisation de liposomes géants en réponse au transport de phospholipides chargés du feuillet interne sur le feuillet externe de la membrane, induite par un gradient de pH . A $t = 0$ (application du gradient de pH), B $t = 8\text{s}$, C $t = 30\text{s}$, D $t = 2\text{min}$. La barre correspond à $20\mu\text{m}$. E Schémas de principe du transport du phosphatidyl-glycérol (PG-) du feuillet interne sur le feuillet externe par le gradient de pH .

Les liposomes géants sont des bicouches de phospholipides de taille identique à celle de la membrane de cellules biologiques, mais sans protéine. Le transport trans-membranaire spécifique de phospholipides chargés négativement (Phosphatidyl-glycérol) a été induit par l'établissement d'un gradient de pH entre les milieux intérieur et extérieur de la membrane (fig. 3E). En effet, les lipides chargés ne peuvent traverser spontanément la membrane, parce qu'elle est caractérisée par une forte capacité diélectrique. Cependant les lipides du feuillet interne de la membrane, en contact avec le milieu intérieur acide du liposome, « adsorbent » un proton. Le lipide ainsi neutralisé traverse passivement la membrane en quelques secondes. Une fois sur le feuillet externe en contact avec le milieu extérieur basique, le lipide perd son proton et redevient chargé. Il ne peut donc plus traverser la membrane dans l'autre sens. Le gradient de pH est donc la force motrice du transport trans-membranaire de lipides chargés. Il est établi en fabriquant les liposomes en milieu acide, puis en les transportant à l'aide d'une micropipette sous microscope en milieu basique.

La séquence des changements de forme suivant cette manipulation est décrite sur la figure 3. On observe la formation d'une série de vésicules. Celles-ci n'ont pas la taille des vésicules d'endocytose de cellules. Néanmoins, ce système a permis, par sa simplicité, de montrer que l'activité de transport trans-membranaire de lipides peut permettre de générer des vésicules à partir de la surface de la membrane, sans l'intervention d'aucune protéine.

Vésicularisation de cellules

A la suite de ces expériences sur systèmes modèles, nous avons réalisé des expériences sur de véritables cellules. Elles ont permis de démontrer le rôle de l'activité de la protéine flippase dans la vésicularisation des membranes biologiques. Nos expériences ont consisté à augmenter sur la monocouche externe de la membrane cellulaire la concentration en phospholipides spécifiquement pompés par l'activité flippase. Les phospholipides utilisés sont plus stables en membrane qu'en solution. L'insertion des phospholipides dans le feuillet externe de la membrane se fait alors spontanément en quelques ms après mélange de la solution phospholipidique avec les cellules. Après 30 minutes, le temps nécessaire au transport actif sur le feuillet interne de la quasi-totalité des phospholipides ajoutés depuis l'extérieur, l'asymétrie trans-membranaire en nombre de phospholipides est augmentée. Cette perturbation induit une contrainte de courbure tendant à amplifier le processus de vésicularisation vers l'intérieur de la cellule, c'est-à-dire le processus d'endocytose.

Le résultat d'un tel traitement a été l'augmentation importante de la dynamique d'endocytose, de l'ordre de 300 % en réponse à l'augmentation de quelque 2 % seulement de l'asymétrie trans-membranaire (figure 4). Une telle sensibilité est liée à la nature même de l'effet de courbure induit par l'asymétrie trans-membranaire. Cet effet est d'au-

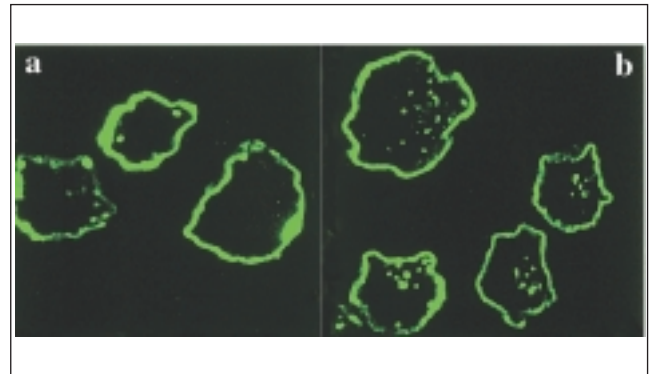


Figure 4 - Amplification du processus d'endocytose sur cellules (K562) après 10 min d'activité, en réponse à l'addition sur le feuillet externe et au transport actif sur le feuillet interne de la membrane, des phospholipides ajoutés depuis l'extérieur (Phosphatidylserine). Endocytose de la membrane cellulaire sans (a) et avec (b) transport de phospholipides ajoutés. Les cellules perturbées (b) montrent un nombre de vésicules ou d'endosomes ayant internalisé le marquage de la membrane cellulaire sensiblement plus important que dans les cellules non traitées (a).

tant plus sensible que l'épaisseur de la membrane est faible (voir encadré). Or, les membranes biologiques ont une épaisseur de 7nm, ce qui, dans le cadre du modèle élastique proposé, prédit la création de vésicules de l'ordre de 50-100nm de diamètre pour des asymétries de l'ordre de quelques pour-cents.

Quand physique de la matière molle et génétique convergent

Ces expériences de biologie cellulaire, inspirées de la physique de la matière molle, ont constitué les premiers éléments expérimentaux mettant en évidence le rôle moteur joué par l'élasticité de la membrane couplée à l'activité flippase, dans le processus de vésicularisation de cellules. Les expériences menées en biologie, qui relèvent de la génétique, convergent vers les mêmes conclusions. En effet, les généticiens ont effectué un « criblage génétique » sur leur cellule de prédilection, la levure, en générant des mutants (des souches de cellules dont le génome a été localement modifié). En conséquence, certaines protéines exprimées dans la cellule à partir du génome sont anormales et non fonctionnelles, voir même absentes de la cellule. En identifiant les souches mutantes dont le processus de vésicularisation est affecté profondément, on peut repérer les gènes et les protéines nécessaires à la vésicularisation. Concernant le Golgi comme la membrane cellulaire, donc l'exocytose comme l'endocytose, certains mutants se détachent de façon critique de tous les autres, avec un déficit supérieur à 90 % du nombre de vésicules générées comparé à la cellule normale. Dans ces souches mutantes, les gènes modifiés codent pour l'expression des protéines « flippase » actives dans le Golgi (pompant des lipides du feuillet interne sur le feuillet externe de ce compartiment intra-cellulaire). Ce criblage effectué à l'aveugle, sans aucune idée préconçue sur le mécanisme sous-jacent au processus de création des vési-

Modèle élastique de la formation de vésicules dépendant de l'activité flippase

Dans le cadre d'un modèle élastique simple, l'activité flippase pompe des lipides du feuillet externe sur le feuillet interne de la membrane plasmique. Chacun des deux feuillets est un liquide à 2 dimensions. Sous l'effet de l'asymétrie ainsi induite en nombre de molécules δN à travers la membrane, la pression du feuillet externe diminue et celle du feuillet interne augmente, à courbure constante à l'échelle de la cellule ($10 \mu\text{m}$), c'est-à-dire surface constante pour chacune des deux mono-couches. Ceci induit l'existence d'une asymétrie de pression entre les deux feuillets, que l'on écrit sous la forme d'une asymétrie de tension $\Delta\sigma$ (pression à deux dimensions). Cette asymétrie s'écrit simplement $= K\delta N/N_0$ dans l'approximation élastique, où K est le module d'élasticité d'une mono-couche et N_0 est le nombre moyen de phospholipides sur une mono-couche. La membrane ne peut relaxer cette contrainte par un changement de courbure à l'échelle cellulaire de $10 \mu\text{m}$, car la forme globale de la cellule est maintenue par l'existence d'une structure cellulaire rigide interne : le cytosquelette. Lorsque l'asymétrie devient suffisamment importante, le système tend à relaxer la contrainte par la création de vésicules de petite taille à partir de la surface de la membrane. Dans le cadre de ce modèle, seule la création de vésicules de plus petite taille que la maille du réseau de

cytosquelette est permise (voir vésicules formées dans les espaces laissés libres par le réseau, figure 2 du texte). L'énergie motrice de la formation de la vésicule est due à la relaxation partielle de $\Delta\sigma$ dans la production d'une augmentation d'asymétrie trans-membranaire de surface de la cellule δA par la création de la vésicule. Elle s'écrit donc $\Phi_1 = \Delta\sigma \cdot \delta A$. Une analyse géométrique simple donne $\delta A = (h/2R)A_0$, où h est l'épaisseur de la membrane, R le rayon de la vésicule en train de se former, et A_0 sa surface. En effet, la surface du feuillet interne augmente de façon proportionnelle à la courbure de la vésicule, au premier ordre en h/R . Celle du feuillet externe diminue symétriquement d'autant. Le développement au premier ordre en h/R est justifié par le fait que l'épaisseur de la membrane de l'ordre de 7nm est petite devant le rayon de la vésicule (de l'ordre de 35nm), et que les termes pairs de l'ordre 2 du développement s'annulent dans le calcul de δA . Il est à noter que R et A_0 sont indépendants tant que la vésicule n'est pas formée et fissionnée. L'énergie s'écrit donc $\Phi_1 = \Delta\sigma \cdot (h/2R) \cdot A_0$. La taille R de la vésicule produite est alors définie par la compétition entre l'énergie Φ_1 motrice de la vésicularisation, et l'énergie de courbure élastique de la membrane qui s'y oppose, $\Phi_2 = 4k_c A_0 / R^2$, où k_c est le module

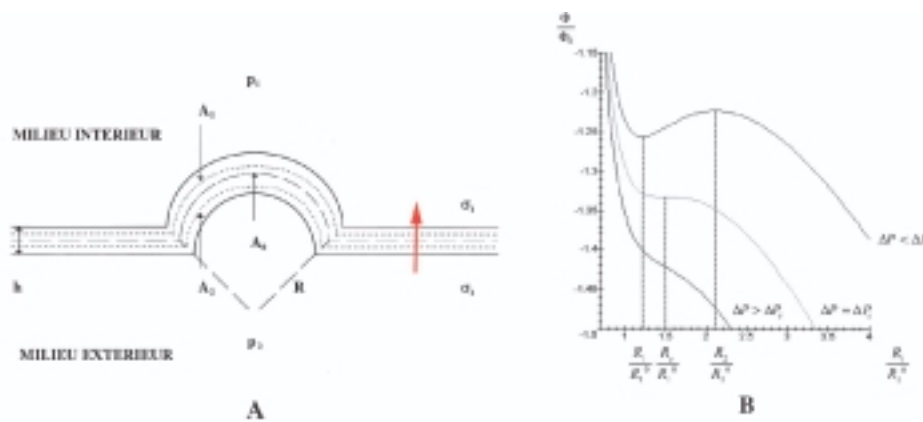


Figure 1 - A Modèle élastique de la formation de vésicule à partir de la membrane plasmique, en réponse à l'existence d'une asymétrie de tension mécanique entre les deux feuillets de la membrane. h est l'épaisseur de la membrane, R le rayon de la vésicule, A_2 la surface du feuillet externe de la vésicule et A_1 celle du feuillet interne, A_0 étant la surface neutre de la vésicule. Le transport actif de phospholipides est symbolisé par la flèche rouge, et induit une différence entre la tension du feuillet externe σ_2 et celle du feuillet interne σ_1 , moteur de la formation de vésicule. p_2 et p_1 sont les pressions osmotiques des milieux extérieurs et intérieurs, respectivement. **B** Energie de la vésicule Φ en présence de traitement hypo-osmotique du milieu extérieur, normalisée à l'énergie Φ_0 en absence du traitement, en fonction du rayon R de la vésicule, normalisé au rayon d'équilibre stable R_1^0 sans traitement hypo-osmotique.

cules d'exo- et d'endocytose, confirme que le processus de vésicularisation résulte pour une bonne part de la réponse élastique des membranes biologiques à une perturbation mécanique endogène, c'est-à-dire induite par une activité cellulaire de nature biochimique : l'activité de pompage trans-membranaire de phospholipides.

La membrane biologique, un transducteur « mécano-transcriptionnel »

Les propriétés mécaniques de la membrane forment donc l'un des éléments essentiels pour les processus de vésicularisation, et donc pour les échanges de signaux biochimiques

d'élasticité de courbure de la membrane. Ce qui à l'équilibre donne : $R_1^0 = 16 k_c / h \Delta \sigma$. Compte tenu de la valeur des coefficients d'élasticité ($k_c = 10^{-19} \text{ J}$ et $K = 0.225 \text{ N.m}^{-1}$) et des paramètres géométriques ($h = 7 \text{ nm}$) de la membrane plasmique, une asymétrie de 4 % seulement induit la création de vésicules de 35 nm de rayon observées sur les membranes plasmiques. On comprend alors qualitativement qu'il suffit a priori d'augmenter l'asymétrie de quelques pour-cents pour voir un effet sensible d'amplification du nombre de vésicules formées à un instant donné, donc de la dynamique d'endocytose.

Si l'on oppose à la force de vésicularisation une force provenant d'une asymétrie de pression osmotique entre les milieux internes et externes de la cellule, l'énergie volumique Φ_3 qui s'oppose à la formation de la vésicule complète est proportionnelle à $R A_0 \Delta p$. On le voit, ce terme d'énergie, pris par unité de surface, est proportionnel à R : il est dominé aux R petits par les termes d'énergie par unité de surface associés à la différence de tension (en $1/R$) et de courbure (en $1/R^2$) qui définissent le rayon d'équilibre stable R^1 (voir figure 1B). Mais ce terme va commencer à influencer la valeur de Φ autour de R_1 si Δp augmente, puis éliminer toute solution d'équilibre pour une certaine valeur critique de la différence de pression Δp_c

(voir figure 1B). Cette différence de pression critique prend la forme $\Delta p_c = 2/9(h\Delta\sigma)^3/(16k_c)$, expression que l'on peut retrouver approximativement en égalisant le rayon d'équilibre stable R_1^0 , avec le rayon d'équilibre instable $R_2 = (3h\Delta\sigma/2\Delta p)^{1/2}$ défini par l'équilibre entre les forces de pression (dérivées de Φ_3) et de tension (dérivées de Φ_1). Cette transition a été observée sur cellule vivante (voir figure 2A ci-dessous). De plus, la transition inverse a également été observée : accroître l'asymétrie transmembranaire permet un retour brutal à l'endocytose dans les conditions de gonflement osmotique inhibant l'endocytose (voir figure B). Ce qui a permis de montrer que les forces motrices de la formation de vésicule associées au transport actif de phospholipides sont capables de contrebalancer les forces osmotiques d'inhibition. Les pressions et asymétries critiques des deux transitions observées expérimentalement sont de plus toutes deux quantitativement prédites par le modèle théorique. Il faut noter que dans le cadre de ce modèle, la tension de surface de la membrane induite par le gonflement osmotique n'intervient pas, car la membrane cellulaire est en permanence en contact avec un réservoir de surface interne avec lequel elle échange ses vésicules d'endocytose.

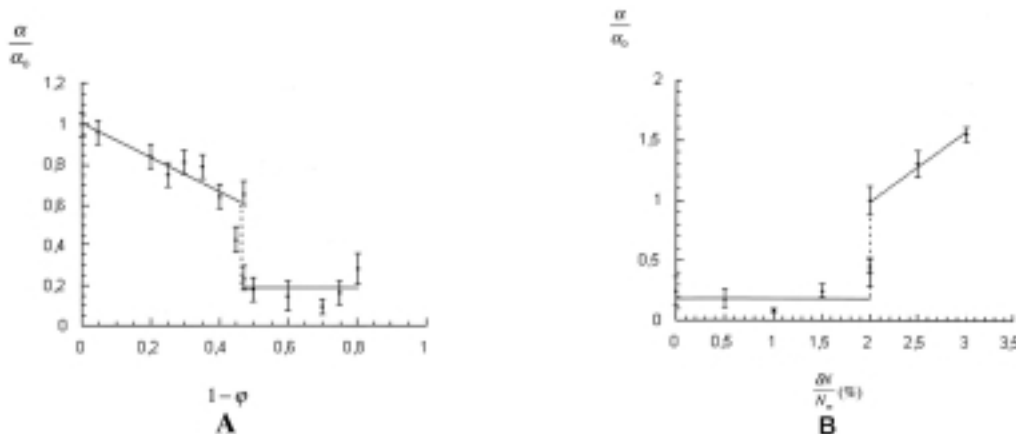


Figure 2 - A Influence de la tension membranaire sur le taux d'endocytose. Transition brutale d'inhibition de la dynamique d'endocytose α/α_0 est générée par l'application de contraintes sur la membrane plasmique, via un traitement hypo-osmotique par dilution φ du milieu isotonique extérieur. φ est le rapport entre le volume de solution physiologique isotonique, et le volume total une fois le mélange avec le volume d'eau distillé ajouté effectué. α/α_0 est le rapport entre α , la quantité de surface membranaire internalisée par unité de temps dans la cellule par endocytose en présence du traitement hypo-osmotique, et α_0 cette même dynamique d'endocytose sans traitement hypo-osmotique. **B** Influence de l'asymétrie transmembranaire en phospholipides sur le taux d'endocytose. La transition inverse est observée dans les conditions pour lesquelles la contrainte inhibe l'endocytose ($1 - \varphi = 0.8$), lorsque le processus moteur de l'endocytose dépendant de l'activité aminophospholipide translocase est activé par l'accroissement de concentration en Phosphatidylserine $\delta N/N_0$. Rauch C. et Farge E. Biophys J. 2000 78(6):3036-47

entre cellules. Elles se trouvent donc, de fait, aussi au coeur de processus de traduction de signaux mécaniques (de nature physique, provenant de l'extérieur de la cellule) en signaux transcriptionnels (de nature génétique, répondant au sein de la cellule). En effet, l'efficacité du processus de vésicularisation de la membrane est aisément modulable en

réponse à des forces mécaniques exogènes appliquées à la membrane depuis l'extérieur de la cellule. Induire une contrainte mécanique dans la membrane, par exemple par gonflement osmotique de la cellule, tend à inhiber la formation des vésicules d'endocytose connectées à la membrane et empêche de fait toute activité d'endocytose des

morphogènes sécrétés dans le voisinage de la cellule. Dans ce cas, le mécanisme de « modulation » de la réponse cellulaire, décrit dans l'introduction, est inhibé. Tendre mécaniquement la membrane plasmique en présence d'un morphogène induit alors l'amplification de la réponse génique transcriptionnelle sous le contrôle de ce morphogène.

C'est effectivement ce que nous avons pu récemment observer sur des cellules musculaires de souris, soumises à la présence du morphogène BMP2 (Bone Morphogenetic Factor). BMP2 contrôle la transcription des gènes allant induire la transformation de la cellule musculaire en une cellule osseuse (« trans-différentiation »). En présence de

contraintes mécaniques membranaires inhibant l'activité d'endocytose du complexe (BMP2 couplé à son récepteur), les principales étapes transcriptionnelles contrôlant la trans-différentiation ont été amplifiées de façon importante. En particulier, une partie de la réponse cellulaire induite par BMP2 consiste en l'expression du gène nommé JunB. Nous avons montré que son taux d'expression est amplifié d'un facteur 3 à 4 par rapport à sa valeur en présence de BMP2, mais sans contrainte (figure 5). Bien sûr, aucun de ces effets n'est observé lorsque la cellule est soumise à la contrainte, en l'absence du morphogène.

Les potentialités du couplage « mécano-transcriptionnel »

La membrane cellulaire peut donc être considérée comme un véritable transducteur mécano-transcriptionnel, capable de traduire des signaux mécaniques de nature épigénétique (c'est-à-dire non codés génétiquement) en une série de réponses transcriptionnelles par nature génétique, via la modulation mécanique de l'endocytose de protéines morphogènes. La mécano-sensibilité de l'expression de certains gènes a déjà été mise en évidence sur des tissus cellulaires adultes de mammifères. Mais les mécanismes de traduction de signaux de nature mécanique en signaux de nature biochimique activant la transcription de gènes restent mal connus. La modulation mécanique de l'endocytose de morphogènes en est donc un, parmi sans doute beaucoup d'autres à découvrir. De plus, BMP2 n'est pas seulement impliqué dans la différenciation musculaire/osseuse. Il est aussi impliqué dans la différenciation cellulaire régulant certaines étapes clés du développement embryonnaire d'un grand nombre d'espèces. Or, l'embryogenèse est un processus qui met en jeu une séquence de mouvements morphogénétiques associés à des déformations mécaniques actives, donnant à l'organisme sa forme physique fonctionnelle. En réponse à ces déformations mécaniques, certains domaines cellulaires sont clairement soumis à de fortes contraintes, par exemple de compression, pouvant avoir sur les membranes cellulaires un effet analogue à celui du gonflement osmotique. C'est-à-dire les tendre. L'inhibition mécanique de l'endocytose d'un morphogène tel que BMP2 pourrait alors, comme sur les cellules de souris, déclencher un programme génétique de différenciation et de développement, initiant par exemple la genèse d'un pattern ou d'un organe donné.

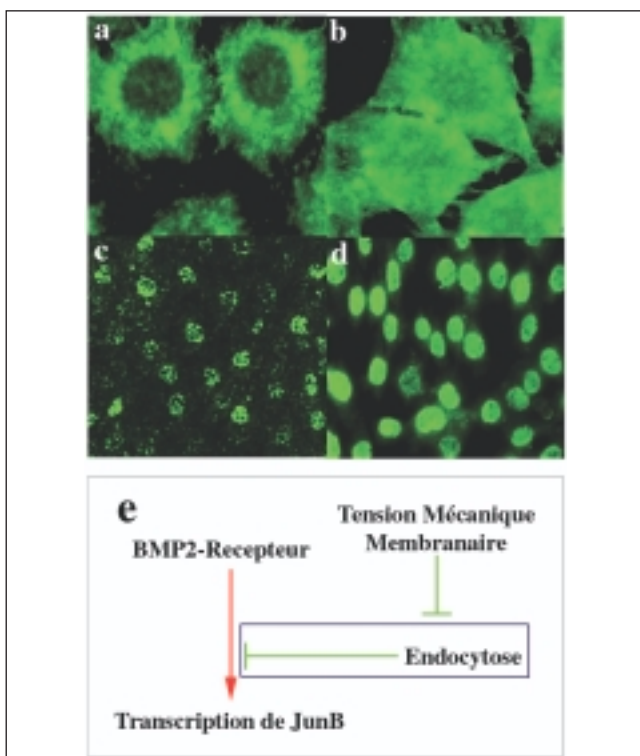


Figure 5 - Suivi de l'endocytose de BMP2 par un marquage fluorescent *a.* Internalisation de BMP2 dans la cellule après 10 min d'endocytose. On observe un marquage dans le volume de la cellule entourant le noyau (en noir) d'ADN. *b.* Blocage de BMP2 en membrane par inhibition mécanique de l'endocytose par gonflement osmotique, à 10 min. On observe un marquage homogène de surface (sans structure nucléaire noire cernée de marquage). Expression du gène JunB dans le noyau d'ADN, induit par BMP2. *c.* sans gonflement osmotique après 30 min d'incubation en BMP2. *d.* avec gonflement osmotique après 30 min d'incubation en BMP2. *e.* Processus d'amplification mécanique de la transcription de JunB. La flèche signifie « active » et la barre « inhibe ».

Pour en savoir plus

L'asymétrie trans-membranaire comme force motrice de l'endocytose

DEVAUX (P.F.) *et al.*, Biochimie, 1986, 68 (3) : 383-93.

FARGE (E.), DEVAUX (P.F.), Biophys J., 1992 Feb ; 61 (2) : 347-57.

Activité flippase et endocytose sur cellules

FARGE (E.) *et al.*, Am J Physiol., 1999, 276 (3 Pt 1) : C725-33.

POMORSKI (T.), *et al.*, Mol Biol Cell, 2003, 14(3) : 1240-54.

La membrane, transducteur mécano-transcriptionnel

RAUCH (C.) *et al.*, E. Am J Physiol Cell Physiol, 2002, 283 C235-43.