



RÉFÉRENCES

- Swanson MS. Autophagy: eating for good health. *J Immunol* 2006 ; 177 : 4945-51.
- Levine B, Deretic V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2007 ; 7 : 767-77.
- Paludan C, Schmid D, Landthaler M, et al. Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy. *Science* 2005 ; 307 : 593-6.
- Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 24131-45.
- Lelouard H, Gatti E, Cappello F, et al. Transient aggregation of ubiquitinated proteins during dendritic cell maturation. *Nature* 2002 ; 417 : 177-82.
- Andrade RM, Wessendarp M, Gubbels MJ, et al. CD40 induces macrophage anti-*Toxoplasma gondii* activity by triggering autophagy-dependent fusion of pathogen-containing vacuoles and lysosomes. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 2366-77.
- Py BF, Lipinski MM, Yuan J. Autophagy limits *Listeria monocytogenes* intracellular growth in the early phase of primary infection. *Autophagy* 2007 ; 3 : 117-25.
- Gutierrez MG, Master SS, Singh SB, et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages. *Cell* 2004 ; 119 : 753-66.
- Vyas JM, Van der Veen AG, Ploegh HL. The known unknowns of antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 607-18.
- English L, Chemali M, Duron J, et al. Autophagy enhances the presentation of endogenous viral antigens on MHC class I molecules during HSV-1 infection. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 480-7.

NOUVELLE

La taline Une allure d'haltérophile et la pratique du stretching pour mieux transmettre les forces

Corinne Albiges-Rizo, Daniel Bouvard, Anne-Pascale Bouin,
Emmanuelle Planus, Eva Faurobert, Marc R. Block

CRI U823, Université Joseph Fourier,
Institut Albert Bonniot, équipe 1,
DYSAD ERL CNRS 3148, site santé La Tronche,
BP170, 38042 Grenoble Cedex 9, France.
corinne.albiges-rizo@ujf-grenoble.fr

> L'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire et leur migration sont contrôlées par des récepteurs hétérodimériques ($\alpha\beta$) transmembranaires, les intégrines, qui organisent au niveau de leur domaine cytoplasmique une plateforme moléculaire permettant un véritable lien physique entre le cytosquelette d'actine et le microenvironnement [1]. Ces structures sont des structures dynamiques capables de s'assembler, de se désassembler et de se transformer, influençant ainsi fortement la physiologie de la cellule en termes de migration, de prolifération, de différenciation et d'organisation de la matrice extracellulaire. Outre qu'elles instaurent ainsi une signalisation bidirectionnelle, les intégrines sont aussi des mécanorécepteurs qui permettent à la cellule de percevoir les propriétés physiques de son microenvironnement et ainsi de répondre et de s'adapter non seulement aux propriétés chimiques, mais également mécaniques, de la matrice extracellulaire. Les intégrines ne possèdent pas d'activité enzymatique et n'engagent pas de liaison directe avec l'actine. Leur fonction repose donc sur l'association de

molécules adaptatrices et d'enzymes au niveau de leur domaine cytoplasmique. La taline est l'une des nombreuses protéines capables de lier le domaine cytoplasmique de la sous-unité β de l'intégrine à l'actine [2].

La taline, cheville ouvrière de l'action des intégrines

L'origine du nom taline dérive du mot latin *talus*, la cheville : cela préfigure les propriétés de lien physique et d'articulation de cette molécule, mais aussi sa flexibilité. La taline existe sous deux formes : la taline 1 et 2, mais leur rôle respectif n'a pas encore été précisé. Cette protéine de 270 kDa est constituée d'une tête globulaire de 47kDa au niveau de sa partie amino-terminale, qui peut être clivée du reste de la molécule par la calpaïne II (Figure 1). La tête est composée d'un domaine FERM¹, subdivisé en sous-domaines F1, F2, F3, et F3 est responsable de la liaison de la taline avec le domaine cytoplasmique de l'intégrine. Les interactions de la tête de la taline

¹ F pour protéine 4.1, E pour ezrine, R pour radixine et M pour moésine

avec des molécules de signalisation telles que la PIP γ 90, le PIP₂ (*phosphatidylinositol diphosphate*), la FAK (*focal adhesion kinase*) et l'ubiquitine ligase E3 Smurf1 (*smad ubiquitination regulatory factor 1*), assurent une régulation de la fonction de la taline et par voie de conséquence influencent l'activation de l'intégrine. La tige carboxy-terminale de la taline contient un site supplémentaire de liaison à l'intégrine, deux sites de liaison à l'actine et plusieurs sites de liaison à la vinculine. Elle serait aussi responsable de l'interaction entre deux monomères de taline conduisant à la formation d'un homodimère antiparallèle.

Taline et activation des intégrines

Alors que la tige carboxy-terminale de la taline assure le lien avec le cytosquelette, le rôle fondamental de la tête semble être d'activer les intégrines entraînant leur changement conformationnel qui se manifeste par l'extension de leurs domaines extracellulaires (Figure 2). Ce changement conformationnel est la conséquence de la coupure d'un pont salin entre les deux domaines cytoplasmiques α et β de l'intégrine

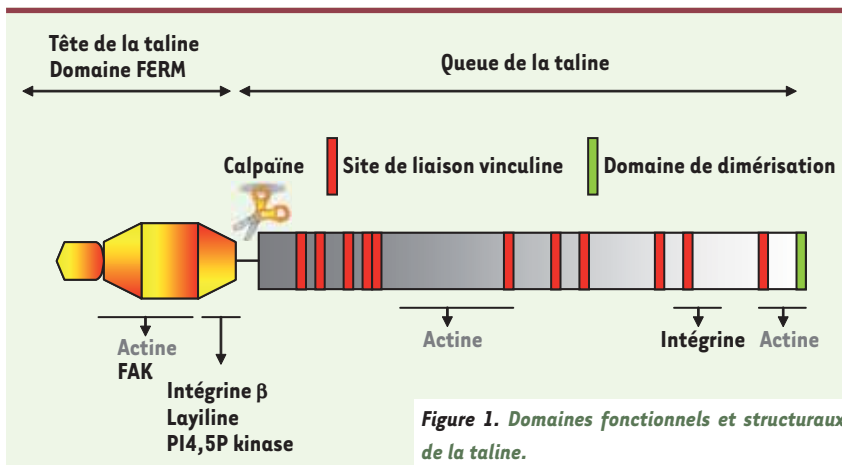


Figure 1. Domaines fonctionnels et structuraux de la taline.

entraînant la dissociation des segments transmembranaires. Il augmente l'affinité de l'intégrine pour son ligand matriciel extracellulaire. Il semblerait exister des différences dans le mode d'activation en fonction du type d'intégrine puisque le domaine PTB (*phosphotyrosine-binding*) F3 de la taline est suffisant pour activer l'intégrine β_3 contrairement à l'intégrine β_1 [3]. Ce mécanisme d'activation de l'intégrine par la taline pourrait aussi être renforcé par un coactivateur de la taline, la kindline, qui interagit avec un site distinct de celui de la taline au niveau du domaine cytoplasmique de la chaîne β de l'intégrine [4, 5]. Enfin, chez la drosophile, la taline n'est pas suffisante pour conduire à l'activation de l'orthologue de l'intégrine β_1 , nommé PS [6].

Jeux de compétition avec la taline

La vidéomicroscopie a montré que les molécules adaptatrices telles que la taline sont incorporées de manière séquentielle et régulée dans les régions d'adhérence focale. La maturation de ces structures se caractérise par l'évolution spatiotemporelle de leur composition protéique qui définit alors les voies de signalisation en aval des intégrines. Ce processus est le résultat de la perte ou de l'acquisition de molécules spécifiques au niveau des domaines cytoplasmiques des intégrines par des jeux de régulation et de compétition. La taline illustre parfaitement ce scénario. La taline existe

dans le cytoplasme sous forme inactive mais au moins deux voies permettraient son activation. Une activation possible s'effectuerait par l'intermédiaire de la molécule RIAM (*Rap1-GTP-interacting adaptor molecule*) par une voie de signalisation dépendante de PKC α et Rap1 [7]. Par ailleurs, le recrutement et l'activation de la tyrosine kinase Src par les intégrines permettraient la liaison de la PIP γ 90 sur la taline, la translocation du complexe à la membrane et l'activation de la taline par la synthèse locale du PIP $_2$ induisant à la fois un changement conformationnel de la taline et son interaction avec l'intégrine [8]. Diverses études ont mis en évidence la régulation de l'interaction taline/intégrine par des adaptateurs à domaines PTB, domaines caractérisés par leur capacité à reconnaître les motifs NPXY présents en particulier dans les séquences cytoplasmiques des intégrines. Tandis que la taline peut lier différentes sous-unités β des intégrines, la protéine ICAP-1 (*integrin cytoplasmic domain-associated protein-1*) qui possède un domaine PTB semble inhiber spécifiquement la liaison de la taline à la sous-unité β_1 , régulant ainsi l'assemblage des adhérences focales, l'adhérence et la migration cellulaires, ainsi que la perception de la densité de la matrice extracellulaire [9]. D'autres compétitions ont été décrites entre la filamine et la taline pour la liaison à la sous-unité β_7 [10], entre la tensine et la taline pour la liaison à β_1 - un mécanisme probable de régula-

tion de la fibrillogenèse de fibronectine [11] - ou entre la taline et Dock pour β_3 [12]. Dans ces derniers cas, la priorité de la liaison sur les sous-unités β est définie par la phosphorylation de son domaine cytoplasmique. Une part de la signalisation ciblée sur la taline est donc régie par différentes protéines partageant un même domaine structural PTB ce qui suggère une spécificité des mécanismes de contrôle en fonction du type d'intégrine.

Dégradation de la taline

Le clivage de la taline par la calpaïne 2 est aussi un des processus impliqués dans le contrôle du désassemblage des adhérences focales. Les cellules exprimant une forme de la taline résistante à la calpaïne se caractérisent par des adhérences focales plus stables et une migration diminuée [13]. Des travaux très récents indiquent que la tête de la taline une fois clivée serait prise en charge par une voie de dégradation après son ubiquitinylation par l'E3 ligase Smurf 1. La phosphorylation de la sérine 425 de la taline par CDK5 empêcherait sa liaison avec Smurf1. Ceci explique pourquoi le blocage de cette phosphorylation augmente le désassemblage des adhérences focales et réduit la persistance des lamellipodes [14].

La taline : un mécanosenseur cellulaire

En dépit de son rôle évident dans l'activation des intégrines, la taline ne semble pas nécessaire pendant la phase précoce de l'étalement cellulaire. En revanche, son rôle est crucial dans la connexion avec le système contractile de la cellule. En effet, l'étude des cellules déficientes en taline 1 et 2 a permis de découpler certains phénomènes, en particulier l'étalement initial des cellules (indépendant de la taline) de la formation des adhérences focales (strictement dépendante de la taline) [15]. Les étapes précoces de l'étalement nécessitent sans aucun doute la liaison intégrine/matrice extracellulaire associée à une activation de la tyrosine kinase Src. La formation des adhérences focales est corrélée à une augmentation de l'activité des myosines

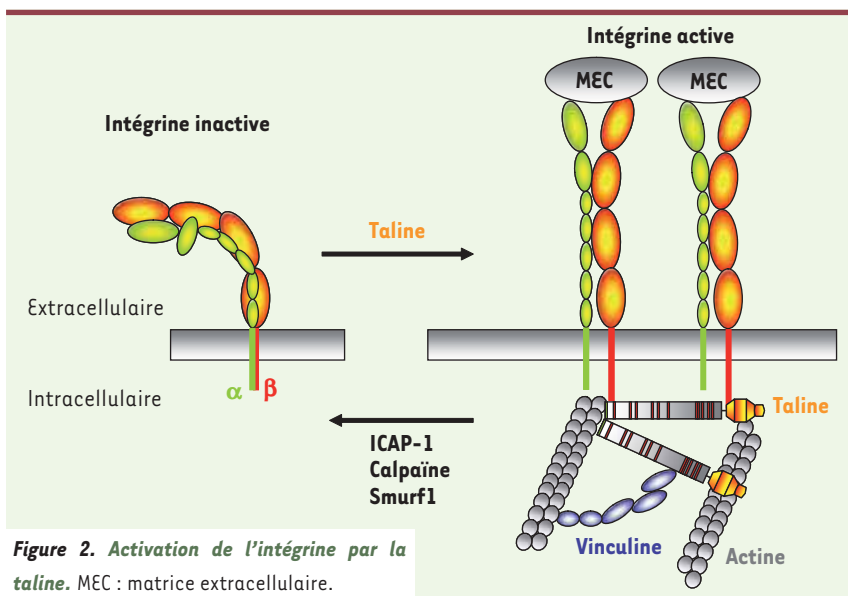


Figure 2. Activation de l'intégrine par la taline. MEC : matrice extracellulaire.

et une succession de contractions périodiques du lamellipode [16]. La taline intervient au moment de l'organisation du réseau d'actine dépendant des myosines. En liant à la fois les intégrines connectées à la matrice extracellulaire et le cytosquelette d'actine, la taline non seulement crée un lien mécanique à travers lequel se développent des forces de traction sur le substrat, mais elle est aussi à l'origine d'événements biochimiques induits par ces forces (mécano-transduction). La tête de la taline serait capable d'activer la liaison de l'intégrine au ligand mais cette étape générerait des forces faibles. La taline entière quant à elle entraînerait l'assemblage des adhérences focales grâce à l'ancrage des filaments contractiles d'actine sur les intégrines activées qui tireraient sur ces intégrines liées. L'étirement de la taline lors des contraintes mécaniques pourrait permettre le recrutement de nouveaux partenaires. Ainsi ce *stretching* dévoilerait des sites cryptiques nécessaires à l'interaction avec son partenaire vinculine [17]. La taline serait donc un mécanosenseur capable de convertir des signaux mécaniques en signaux biochimiques permettant l'activation d'une signalisation interne dépendante des forces (notamment la phosphorylation de la FAK). Le recrutement de protéines

supplémentaires impliquées dans des voies de signalisation en aval de la taline conduit au renforcement du lien taline/actine qui se traduit par une augmentation de la taille des zones d'ancrage. Cette croissance des adhérences focales est proportionnelle aux forces de traction intracellulaires qui dépendent en retour de la rigidité du substrat sur lequel repose la cellule. La génération de telles forces pourrait aussi être à l'origine d'un changement conformationnel amoindrissant la liaison entre l'intégrine et la taline et facilitant l'échange entre la taline et la tensine. Cet échange est nécessaire à l'organisation par la cellule de la fibronectine extracellulaire en fibres ou processus de fibrillogenèse [18].

La taline : au croisement du cycle d'activation et du cycle mécanique des intégrines

En résumé, la taline joue un rôle crucial dans le mécanisme d'activation des intégrines et l'établissement des tensions intracellulaires, deux processus essentiels à la migration, la prolifération et la différenciation cellulaires mais aussi à la morphogénèse. La mise en évidence des voies de signalisation contrôlant l'activité de la taline a permis d'identifier l'existence d'un cycle d'activation/inactivation des intégrines

couplé aux propriétés mécaniques des complexes actine-myosine nécessaires à l'homéostasie cellulaire et tissulaire. ♦

Talin, a bodybuilder-like protein for integrin mediated force transmission in cells

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

- Zaidel-Bar R, Itzkovitz S, Ma'ayan A, Lyengar R, Geiger B. Functional atlas of the integrin adhesome. *Nat Cell Biol* 2007 ; 9 : 858-67.
- Critchley DR, Gingras AR. Talin at a glance. *J Cell Sci* 2008 ; 121 : 1345-7.
- Bouaouina M, Lad Y, Calderwood DA. The N-terminal domains of talin cooperate with the phosphotyrosine binding-like domain to activate beta1 and beta3 integrins. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 6118-25.
- MaYQ, Qin J, Wu C, Plow EF. Kindlin-2 (Mig-2) : a co-activator of beta3 integrins. *J Cell Biol* 2008 ; 181 : 439-46.
- Moser M, Nieswandt B, Ussar S, Pozgajova M, Fassler R. Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation. *Nat Med* 2008 ; 14 : 325-30.
- Helsten TL, Bunch TA, Kato H, et al. Differences in regulation of Drosophila and vertebrate integrin affinity by talin. *Mol Biol Cell* 2008 ; 19 : 3589-98.
- Han, J, Lim CJ, Watanabe N, et al. Reconstructing and deconstructing agonist-induced activation of integrin alphaIIb beta3. *Curr Biol* 2006 ; 16 : 1796-806.
- Martel V, Racaud-Sultan C, Dupe S, et al. Conformation, localization, and integrin binding of talin depend on its interaction with phosphoinositides. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 21217-27.
- Millon-Fremillon A, Bouvard D, Grichine A, et al. Cell adaptive response to extracellular matrix density is controlled by ICAP-1-dependent beta1-integrin affinity. *J Cell Biol* 2008 ; 180 : 427-41.
- Kiema T, Lad Y, Jiang P, et al. The molecular basis of filamin binding to integrins and competition with talin. *Mol Cell* 2006 ; 21 : 337-47.
- McCleverty CJ, Lin DC, Liddington RC. Structure of the PTB domain of tensin1 and a model for its recruitment to fibrillar adhesions. *Protein Sci* 2007 ; 16 : 1223-9.
- Oxley CL, Anthis NJ, Lowe ED, et al. An integrin phosphorylation switch : the effect of beta3 integrin tail phosphorylation on Dok1 and talin binding. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 5420-6.
- Franco SJ, Rodgers MA, Perrin BJ, et al. Calpain-mediated proteolysis of talin regulates adhesion dynamics. *Nat Cell Biol* 2004 ; 6 : 977-83.
- Huang C, Rajfur Z, Yousefi N, et al. Talin phosphorylation by Cdk5 regulates Smurf1-mediated talin head ubiquitylation and cell migration. *Nat Cell Biol* 2009 ; 11 : 624-30.
- Zhang X, Jiang G, Cai Y, et al. Talin depletion reveals independence of initial cell spreading from integrin activation and traction. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 1062-8.
- Giannone G, Dubin-Thaler BJ, Dobreiner HG, et al. Periodic lamellipodial contractions correlate with rearward actin waves. *Cell* 2004 ; 116 : 431-43.
- del Rio A, Perez-Jimenez R, Liu R, et al. Stretching single talin rod molecules activates vinculin binding. *Science* 2009 ; 323 : 638-41.
- Puklin-Faucher E, Sheetz MP. The mechanical integrin cycle. *J Cell Sci* 2009 ; 122 : 179-86.