

souvenirs d'EMI se sont révélés être plus saillants émotionnellement et possédant un contenu autoréférentiel plus riche (Figure 1).

En outre, la valeur émotionnelle d'une EMI pourrait expliquer la plus grande quantité de détails mémorisés. L'intensité émotionnelle augmente la quantité d'informations sensorielles rapportées dans les souvenirs d'événements très prégnants. Il en résulte une meilleure réactivation (en interne et/ou en externe lorsque ces souvenirs sont partagés avec d'autres personnes) aboutissant à leur donner plus d'importance et à augmenter leur niveau de disponibilité [8]. De plus, il est probable que la nature autoréférentielle de l'EMI favorise la récupération des détails qui lui sont associés [9]. Ainsi, en combinant les caractères émotionnel et autoréférentiel, les EMI pourraient devenir des « *self-defining memories* », favorisant la récupération des détails en mémoire.

D'autre part, une hypothèse a été évoquée, selon laquelle les EMI pourraient être le produit d'un faux souvenir ou d'une hallucination. L'événement à l'origine de ces expériences n'aurait pas été vécu dans la réalité (la personne n'est

pas réellement sortie de son corps), mais plutôt subjectivement en raison d'une modification du fonctionnement cérébral, ce qui conduirait à un souvenir illusoire. Ces types de souvenirs peuvent être très détaillés et il a été démontré que dans un contexte émotionnellement saillant et lié à la survie de l'individu, on observait une augmentation de la reconstruction de souvenirs [10], ce qui pourrait être le cas dans les souvenirs d'EMI. ♦

### Can the phenomenology of near death experiences memories be compared to memories of real and imagined events?

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### REMERCIEMENTS

Ce travail a reçu le soutien financier du Fonds national de la recherche scientifique (FRS-FNRS), de l'université de Liège et de l'hôpital universitaire de Liège, de la Commission européenne (projets Mindbridge, COST, CATIA, DECODER et DISCOS), de la fondation James S. McDonnell, de la fondation Mind Science, de la Communauté francophone d'actions de recherche concertées (ARC 06/11-340), de la Fondation d'utilité publique « Université

européenne du travail », de la « *Fondazione Europea di ricerca biomedica* » et de la *Fondation médicale Reine Elisabeth* ainsi que des fonds Léon Fredericq.

#### RÉFÉRENCES

1. Kellehear A. Culture, biology, and the near-death experience. A reappraisal. *J Nerv Mental Dis* 1993 ; 181 : 148-56.
2. Blanke O, Diege S. Leaving body and life behind: out-of-body and near-death experiences. In : Laureys S, Tononi G, eds. *The neurology of consciousness: cognitive neuroscience and neuropathology*. London : Academic Press-Elsevier Ltd, 2009 : 303-25.
3. Blackmore S. *Dying to live: science and near-death experience*. London : Grafton, 1993.
4. French CC. Dying to know the truth: visions of a dying brain, or false memories? *Lancet* 2001 ; 358 : 2010-1.
5. Johnson MK, Foley MA, Suengas AG, Raye CL. Phenomenal characteristics of memories for perceived and imagined autobiographical events. *J Exp Psychol* 1988 ; 117 : 371-6.
6. Thonnard M, Charland-Verville V, Bredart S, et al. Characteristics of near-death experiences memories as compared to real and imagined events memories. *PLoS One* 2013 ; 8 : e57620.
7. Potts, M. The evidential value of near-death experiences for belief in life after death. *J Near-Death Studies* 2002 ; 20 : 233-5.
8. Schaefer A, Philippot P. Selective effects of emotion on the phenomenal characteristics of autobiographical memories. *Memory* 2005 ; 13 : 148-60.
9. Conway MA, Dewhurst SA. Remembering, familiarity, and source monitoring. *QJ Exp Psychol B* 1995 ; 48 : 125-40.
10. Dehon, H. Illusory recollection: the compelling subjective remembrance of things that never happened. Insights from the DRM paradigm (special issue in honor of Géry d'Ydewalle). *Psychologica Belgica* 2012 ; 52 (suppl) : 121-49.

## NOUVELLE

### Arpin, un nouvel inhibiteur du complexe Arp2/3, contrôle la migration cellulaire

Roman Gorelik, Irène Dang, Alexis Gautreau

Laboratoire d'enzymologie et de biochimie structurales  
CNRS UPR3082, Bâtiment 34, avenue de la terrasse,  
91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.  
[alexis.gautreau@lebs.cnrs-gif.fr](mailto:alexis.gautreau@lebs.cnrs-gif.fr)

#### La protrusion de la membrane plasmique dépend de la formation de réseaux d'actine branchée

Les cellules qui migrent sont polarisées. Au front de migration, la membrane plasmique s'étale sur le substrat dans une structure appelée lamellipode. La protrusion du lamellipode est due à la force

générée par la polymérisation d'une protéine fibreuse, l'actine. Au lamellipode, les réseaux d'actine sont branchés, et ce, grâce à une machine moléculaire, appelée complexe Arp2/3 [1]. Cette machine est activée à l'extrémité du lamellipode par la molécule Wave. Cet activateur, comme les autres activateurs

du complexe Arp2/3, contient une extrémité carboxy-terminale comprenant un motif WH2 interagissant avec l'actine, et un motif acide interagissant avec le complexe Arp2/3 [2]. Ces deux motifs sont absolument essentiels à l'activation du complexe Arp2/3. Wave est lui-même un composant d'une autre



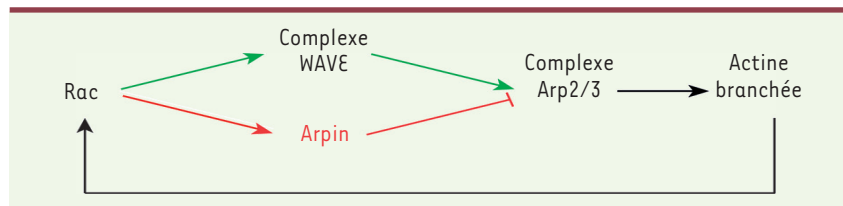
machine moléculaire, le complexe Wave, qui contient aussi une sous-unité effectrice de l'interrupteur moléculaire, Rac [3]. Rac est une petite GTPase qui, sous sa forme active liée au GTP, déclenche la formation des lamellipodes. Cette voie de signalisation qui aboutit à la polymérisation d'actine, donc à la génération de force et ainsi à la protrusion membranaire, est particulièrement bien comprise (Figure 1).

Cependant, la migration cellulaire est finement régulée en termes de vitesse et de direction. Et cette unique voie de signalisation nous semblait insuffisante pour rendre compte de ces régulations. Nous avons donc décidé de chercher s'il existait de nouvelles protéines régulant le moteur de la protrusion membranaire, le complexe Arp2/3.

### Identification d'une nouvelle molécule qui inhibe le complexe Arp2/3 *in vitro*

Nous avons écrit un programme qui recherchait dans les bases de données toutes les protéines contenant un motif acide à leur extrémité carboxy-terminale. Ce programme a permis d'identifier une protéine non caractérisée au milieu des activateurs connus du complexe Arp2/3. Cette protéine ne possède pas le motif WH2, essentiel lui aussi à l'activation du complexe Arp2/3. A.G. a appelé cette protéine Arpin en hommage à sa directrice de thèse, Monique Arpin.

Dans des tests *in vitro* de polymérisation d'actine et de formation de réseaux branchés, Arpin est apparue comme inhibant le complexe Arp2/3, ce qui était en accord avec l'absence de motif WH2. En fait, Arpin est un inhibiteur compétitif de l'activateur grâce à son motif acide. « Arpin » s'est donc avéré un nom mnémotechnique de l'activité de la protéine : *Arp2/3 inhibition...* Mais dans la cellule, le complexe Arp2/3 exerce différentes fonctions au niveau de la membrane plasmique ou de différents compartiments intracellulaires. Nous avons donc ensuite cherché à caractériser dans quel site cellulaire Arpin exerce sa fonction inhibitrice.



**Figure 1. Circuit de signalisation de la polymérisation d'actine branchée au lamellipode.** En aval de Rac, il existe une voie activatrice d'Arp2/3 qui passe par WAVE, et une voie inhibitrice qui passe par Arpin. Ces deux voies contradictoires génèrent une *incoherent feedforward loop*. Quand la migration est efficace, le lamellipode à l'avant de la cellule est maintenu au cours du temps grâce à une boucle de rétroaction qui détecte l'actine branchée et qui active Rac en réponse.

### Arpin inhibe localement la protrusion des lamellipodes

Nous avons localisé Arpin à l'extrémité du lamellipode, suggérant que la protéine joue un rôle dans la migration cellulaire. Il était cependant surprenant de trouver un inhibiteur de la polymérisation d'actine exactement là où l'actine est polymérisée ! Nous avons donc cherché à déterminer si l'interaction d'Arpin avec le complexe Arp2/3 dépendait de Rac ; effectivement, Arpin perd son interaction avec Arp2/3 dans des cellules dépourvues (*knock-out*) de Rac qui sont incapables de générer des lamellipodes [4]. Finalement, nous avons inhibé par interférence à l'ARN l'expression d'Arpin dans les cellules et observé que les lamellipodes progressaient alors plus vite, ce qui confirme le rôle inhibiteur d'Arpin localisée à l'extrémité du lamellipode.

Intuitivement, on anticipe une signalisation activatrice locale associée à une inhibition globale de la polymérisation d'actine pour que se forme un lamellipode à l'avant de la cellule. Cependant, nos résultats indiquent de manière non ambiguë qu'Arpin est un inhibiteur local du complexe Arp2/3. De manière surprenante, Rac, qui déclenche la formation des lamellipodes grâce à l'activation d'Arp2/3 par WAVE, déclenche aussi l'inhibition d'Arp2/3 par Arpin. Un tel circuit est qualifié d'*incoherent feedforward loop*. Ce n'est pas une rétroaction, parce qu'il y a deux voies pour aller de l'avant, de Rac à Arp2/3 (Figure 1), mais ces voies sont incohérentes en ce qu'elles délivrent des signaux contradictoires. En fait, ce type de circuit

paradoxal est répandu dans les réseaux de transcription, où il régule la temporalité de la réponse [5]. Typiquement, il produit une réponse transitoire, une courbe « en cloche », en réponse à une stimulation. Mais est-ce que ce circuit est important pour la migration cellulaire ?

### Arpin est le frein et le volant de la migration cellulaire

Nous avons examiné des embryons de poisson-zèbre, dans lesquels nous avons marqué les cellules de la plaque préchordale, qui migrent de manière concertée lors de la gastrulation. En l'absence d'Arpin, ces cellules migrent d'une manière moins ordonnée. La greffe des cellules de la plaque préchordale dépourvues d'Arpin chez un embryon receveur sauvage a permis de montrer que les protrusions de ces cellules sont présentes plus longtemps, en accord avec l'hypothèse d'une régulation de la temporalité de la réponse par Arpin. De plus, cette expérience révélait un défaut des cellules en migration, qui n'était pas détecté dans les autres cellules de l'embryon. Ce défaut, qui est intrinsèque à la cellule, justifie une étude détaillée des paramètres de migration qu'Arpin contrôle dans des cultures de cellules isolées.

Lorsque nous avons inactivé l'expression d'Arpin par interférence à l'ARN dans des cellules de mammifère ou par *knock-out* dans l'amibe *Dictyostelium*, nous avons observé les mêmes conséquences : les cellules migraient plus vite et suivaient une trajectoire plus rectiligne. Pour analyser les conséquences de la réintroduction

