



L'annuaire du Collège de France

Cours et travaux

114 | 2015

Annuaire du Collège de France 2013-2014

Communication intercellulaire et infections microbiennes

CIRB – UMR 7241 / U 1050

Guy Tran Van Nhieu



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12072>

DOI : 10.4000/annuaire-cdf.12072

ISBN : 978-2-7226-0448-3

ISSN : 2109-9227

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 1 juillet 2015

Pagination : 1027-1029

ISBN : 978-2-7226-0414-8

ISSN : 0069-5580

Référence électronique

Guy Tran Van Nhieu, « Communication intercellulaire et infections microbiennes », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 114 | 2015, mis en ligne le 23 mai 2016, consulté le 22 août 2022. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12072> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.12072>

Tous droits réservés

PUBLICATIONS

ALLEZ R., TOUBOUL J. et WAINRIB G., « Index Distribution of the Ginibre Ensemble », *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 47(4), 2014, 042001, DOI : 10.1088/1751-8113/47/4/042001.

CABANA T. et TOUBOUL J., « Large Deviations, Dynamics and Phase Transitions in Large Stochastic and Disordered Neural Networks », *Journal of Statistical Physics*, 153(2), 2013, 211-269, DOI : 10.1007/s10955-013-0818-5.

FAYE G. et TOUBOUL J., « Pulsatile localized dynamics in delayed neural-field equations in arbitrary dimension », *ArXiv*, 2014, <http://arxiv.org/abs/1402.0530>.

GALTIER M.N. et TOUBOUL J., « Macroscopic Equations Governing Noisy Spiking Neuronal Populations with Linear Synapses », *PLoS ONE*, 8(11), 2013, e78917, DOI : 10.1371/journal.pone.0078917.

GARCÍA DEL MOLINO L.C., PAKDAMAN K., TOUBOUL J. et WAINRIB G., « Synchronization in random balanced networks », *Physical Review E*, 88(4), 2013, 042824, DOI : 10.1103/PhysRevE.88.042824.

GODINHO D. et QUININAO C., « Propagation of chaos for a sub-critical Keller-Segel model », *Annales de l'Institut Henri Poincaré (B) Probabilités et Statistiques*, 2013, <http://arxiv.org/abs/1306.3831>.

QUININAO C. et TOUBOUL J., « Limits and dynamics of randomly connected neuronal networks », *ArXiv*, 2013, <http://arxiv.org/abs/1306.5175>.

RIBOT J., AUSHANA Y., BUI-QUOC E. et MILLERET C., « Organization and origin of spatial frequency maps in cat visual cortex », *The Journal of Neuroscience*, 2013, 33(33), 13326-13343, DOI : 10.1523/JNEUROSCI.4040-12.2013.

TOUBOUL J., « Propagation of chaos in neural fields », *The Annals of Applied Probability*, 24(3), 2014, 1298-1328, DOI : 10.1214/13-AAP950.

TOUBOUL J., « Spatially Extended Networks with Singular Multi-scale Connectivity Patterns », *Journal of Statistical Physics*, 2014, 156(3), 546-573, DOI : 10.1007/s10955-014-1015-x.

Communication intercellulaire et infections microbiennes (CIRB) (UMR 7241 / U 1050)

Responsable : Guy TRAN VAN NHIEU

RECHERCHE

Notre équipe étudie le mécanisme par lequel la bactérie *Shigella*, l'agent de la dysenterie bacillaire, pénètre dans les cellules épithéliales. Cette bactérie est responsable d'un nombre important de cas et de décès dans les pays en voie de développement. *Shigella* est un pathogène entéroinvasif qui, après ingestion, se multiplie au niveau de la muqueuse colique et y induit une intense réaction inflammatoire responsable de la destruction tissulaire. Les propriétés d'invasion et de dissémination au sein du tissu épithélial de cette bactérie sont essentielles pour sa virulence. Durant ces processus, *Shigella* détourne différentes voies de

signalisation, incluant des voies de remaniement du cytosquelette d'actine pour déformer la membrane de la cellule épithéliale, ou pour se mouvoir de manière intracellulaire. Le détournement de ces voies se fait par principalement à travers l'action d'effecteurs bactériens injectés dans le cytoplasme de la cellule hôte par un appareil de sécrétion spécialisé, dit « de type III ». L'équipe développe également deux projets visant à étudier les mécanismes de virulence d'*E. coli* entéropathogène (EPEC) (Guignot *et al.* soumis) et *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque).

Nous avons montré que les remaniements du cytosquelette permettant l'invasion de *Shigella* s'accompagnent de réponses calciques locales, de durée anormalement longues (Tran Van Nhieu *et al.*, 2013). Ces réponses, qui semblent indispensables à l'invasion bactérienne, sont permises par une rupture de l'homéostasie intervenant classiquement dans le contrôle des réponses calciques. En effet, le calcium est présent à des concentrations cytosoliques faibles, qui peuvent varier de manière transitoire lors de la stimulation par des agonistes, par le jeu de pompes, canaux et membranaires permettant notamment l'influx calcique à partir du milieu extérieur ou la libération de calcium à partir de réservoirs intracellulaires tels que le réticulum endoplasmique. Lors de la stimulation par les agonistes, la stimulation de phospholipases C à la membrane plasmique conduit à la dégradation du phosphatidylinositol(PI)(4,5) bisphosphate (PIP₂) en inositol(1,4,5)triphosphate (InsP₃) et diacylglycérol. L'InsP₃ stimule des récepteurs (IP3Rs) au niveau du RE, qui conduisent à la libération de calcium. Nous avons montré que les réponses locales durant l'invasion bactérienne étaient induites par une libération d'InsP₃, la stimulation d'IP3Rs et la libération du calcium à partir du RE (Tran Van Nhieu *et al.*, 2013). Alors que, classiquement, la diffusion rapide du calcium détermine la brièveté des réponses locales, la polymérisation de l'actine, combinée à un recrutement d'IP3R, au site d'invasion de *Shigella* entraînent des réponses locales de durée anormalement longue (Tran Van Nhieu *et al.*, 2013). Les rôles de ces réponses calciques locales dans les processus consécutifs à l'invasion bactérienne, la signalisation liée aux mitochondries et à la survie cellulaire sont actuellement en cours d'étude au laboratoire.

Dans des travaux ultérieurs, nous avons mis en évidence que *Shigella* induisait une signalisation intercellulaire dépendant de l'ATP extracellulaire et des hémicanaux connexines, favorisant son invasion et sa dissémination dans les cellules épithéliales. En collaboration avec l'équipe de Philippe Sansonetti à l'institut Pasteur, nous avons montré que cette libération d'ATP durant l'invasion bactérienne correspondait à une réponse précoce de la cellule épithéliale contribuant à augmenter l'inflammation au niveau de l'intestin durant l'infection (Puhar *et al.*, 2013). Nous avons également montré que, durant les étapes plus tardives de l'infection, *Shigella* régule négativement l'émission de ces signaux par l'intermédiaire d'un effecteur de type III, agissant comme une PIP₂-4 phosphatase produisant du PI(5)P. Sous l'action d'IpgD, le PI(5)P ainsi produit bloque l'ouverture des hémicanaux et la libération d'ATP (Puhar *et al.*, 2013). Ces travaux mettent en avant un rôle majeur de l'ATP extracellulaire dans la régulation de l'inflammation mucoale, ainsi qu'un mécanisme de contrôle de la signalisation par les hémicanaux par le PI5P.

Nous avons montré que bien que *Shigella* n'adhère pas constitutivement à la surface des cellules, l'invasion bactérienne est favorisée par la capture des bactéries par de fines extensions cellulaires appelées filopodes. L'ATP extracellulaire stimule la dynamique de capture des bactéries par ces filopodes et donc l'invasion. En collaboration avec le groupe de Patricia Bassereau à l'institut Curie, nous avons caractérisé plus en détail les mécanismes de dynamique de ces filopodes et les facteurs

impliqués dans leur rétraction. Nous avons montré que la dynamique d'extension / rétraction des filopodes est déterminée par la différence entre la vitesse d'assemblage des filaments d'actine à l'extrémité des filopodes et celle du flux rétrograde, tirant les filaments du filopode à l'intérieur de la cellule (Bornschlögl *et al.*, 2013). Ainsi, la rétraction du filopode est induite par la coiffe des filaments d'actine qui inhibe leur assemblage à l'extrémité du filopode. À l'aide de mesure de forces avec une pince optique, nous avons montré que l'association entre des récepteurs et les filaments d'actine du filopode représente le facteur limitant la force d'ancrage au filopode (Bornschlögl *et al.*, 2013). Ainsi, lorsque les bactéries induisent un ancrage de récepteurs-filaments d'actine productif à l'extrémité du filopode, ce dernier se rétracte et permet le contact entre la bactérie et le corps cellulaire où l'invasion se produit.

PUBLICATIONS

Articles originaux

TRAN VAN NHIEU G., LIU B.K., ZHANG J., PIERRE F., PRIGENT S., SANSONETTI P., ERNEUX C., KUK KIM J., SUH P.-G., DUPONT G. et COMBETTES L., « Actin-based confinement of calcium responses during *Shigella* invasion », *Nature communications*, 4, 2013, 1567, DOI : 10.1038/ncomms2561.

PUHAR A., TRONCHÈRE H., PAYRASTRE B., NHIEU G.T.V. et SANSONETTI P.J., « A *Shigella* effector dampens inflammation by regulating epithelial release of danger signal ATP through production of the lipid mediator PtdIns5P », *Immunity*, 39(6), 2013, 1121-1131, DOI : 10.1016/j.immuni.2013.11.013.

BORNSCHLÖGL T., ROMERO S., VESTERGAARD C.L., JOANNY J.-F., VAN NHIEU G.T. et BASSEREAU P., « Filopodial retraction force is generated by cortical actin dynamics and controlled by reversible tethering at the tip », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(47), 2013, 18928-18933, DOI : 10.1073/pnas.1316572110.

VERA-ROBLES L.I., VAN TRAN NHIEU G., LABERTY-ROBERT C., LIVAGE J. et SANCHEZ C., « Flexible Electroactive Nanomaterials Biotemplated with Versatile M13 Phage Platforms », *Advanced Engineering Materials*, 15, 2013, 954-961, DOI : 10.1002/adem.201300006.

GUIGNOT J. et TRAN VAN NHIEU G., « The serine protease EspC from enteropathogenic *Escherichia coli* regulates pore formation and cytotoxicity mediated by the type III secretion system », soumis.

Revues

VALENCIA-GALLARDO C.M., CARAYOL N. et TRAN VAN NHIEU G., « Cytoskeletal mechanics during *Shigella* invasion and dissemination in epithelial cells », *Cellular Microbiology*, 17(2), 2015, 174-182, DOI : 10.1111/cmi.12400.

Chapitres d'ouvrage

CARAYOL N. et TRAN VAN NHIEU G., « The inside story of *Shigella* invasion of intestinal epithelial cells », dans COSSART P. et MALOY S. (éd.), *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2013, 3, a016717, DOI:10.1101/cshperspect.a016717.
