



Christophe Lamaze
Chef d'équipe, DR1 INSERM
Christophe.Lamaze@curie.fr
Tél : +33 1 56 24 69 66

Les projets développés dans l'équipe « Dynamique et Mécanique Membranaire de la Signalisation Intracellulaire » sont basés sur les concepts nouveaux et les analyses originales développés par l'équipe durant les dix dernières années pour l'étude de la biologie cellulaire du trafic membranaire et de la mécanique, et de leurs rôles dans la signalisation intracellulaire.

L'équipe porte ses efforts sur trois directions principales.

1 - Le contrôle moléculaire de la signalisation JAK / STAT par tri endosomal des récepteurs de l'interféron (IFN-R). Après nos études pionnières sur la signalisation de l'EGF, nous voulons maintenant identifier le(s) mécanisme(s) moléculaire(s) qui intègre l'endocytose et le tri endosomal des IFN-Rs avec leur voie de signalisation JAK / STAT (Fig. 1).

Dynamique et mécanique membranaires de la signalisation intracellulaire

UMR3666/U1143 - Chimie biologique des membranes et ciblage thérapeutique

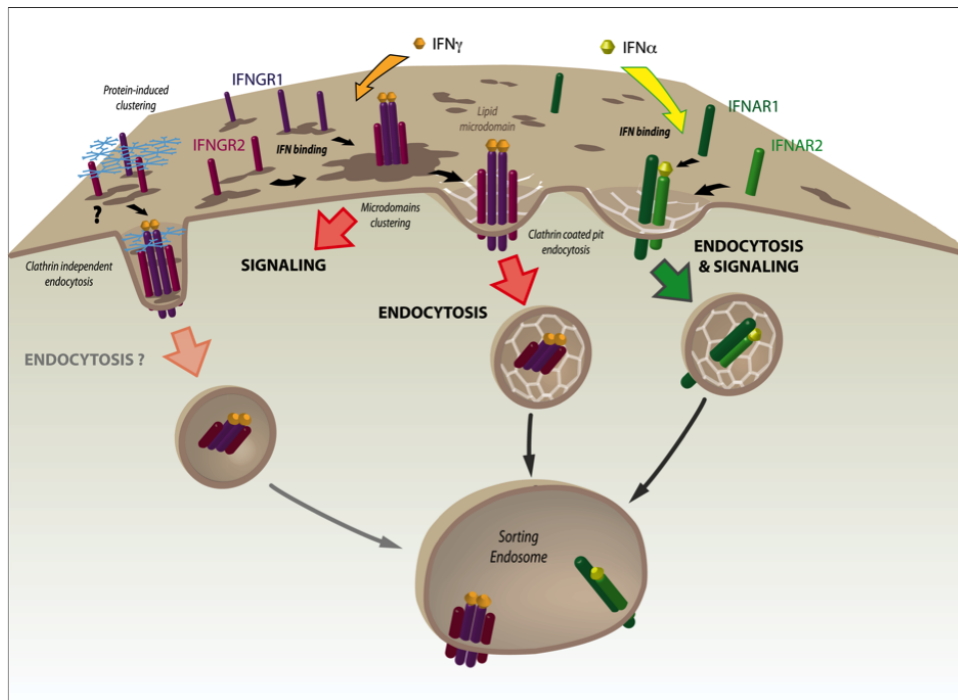


Fig.1 | Les sous-unités des récepteurs 1 et 2 (IFNGR1 et IFNGR2) du récepteur de l'IFN- γ (IFNGR) non activé sont associées à des nanodomains lipidiques de type sphingolipides et cholestérol au niveau de la membrane plasmique. La liaison de l'IFN- γ engendre des changements conformationnels immédiats qui conditionnent l'initiation de la signalisation JAK / STAT (Blouin et al., 2016 Cell). S'ensuivent l'internalisation de IFNGR1 et IFNGR2 par les puits de clathrine (CCP) et leur livraison à l'endosome de tri.

Les sous-unités 1 et 2 du récepteur IFNAR de l'interféron α (IFNAR1 et IFNAR2) forment un complexe dimérique qui est rapidement internalisé par les puits de clathrine après la liaison de l'IFN- α . Contrairement à IFNGR, la signalisation JAK / STAT est étroitement régulée au niveau de l'endosome précoce (Blouin et Lamaze, 2013 Front Immunol; Chmiest et al., 2016 Nat Commun).

2 - Comprendre le rôle mécanique nouveau des cavéoles dans la signalisation et la physiopathologie. Nous avons récemment mis en évidence un rôle inédit des cavéoles, ces invaginations membranaires spécialisées qui sont présentes à la surface cellulaire, et avons établi que leur cycle de désassemblage / réassemblage représente la réponse primaire des cellules suites à des contraintes mécaniques (Cell, 2011;. Figure 2). Nous souhaitons maintenant comprendre ce processus et identifier les acteurs moléculaires et les voies de signalisation impliquées dans la réponse mécanique cavéole-dépendante dans la prolifération des cellules cancéreuses, les dystrophies musculaires et l'athérosclérose.

Dynamique et mécanique membranaires de la signalisation intracellulaire
UMR3666/U1143 - Chimie biologique des membranes et ciblage thérapeutique

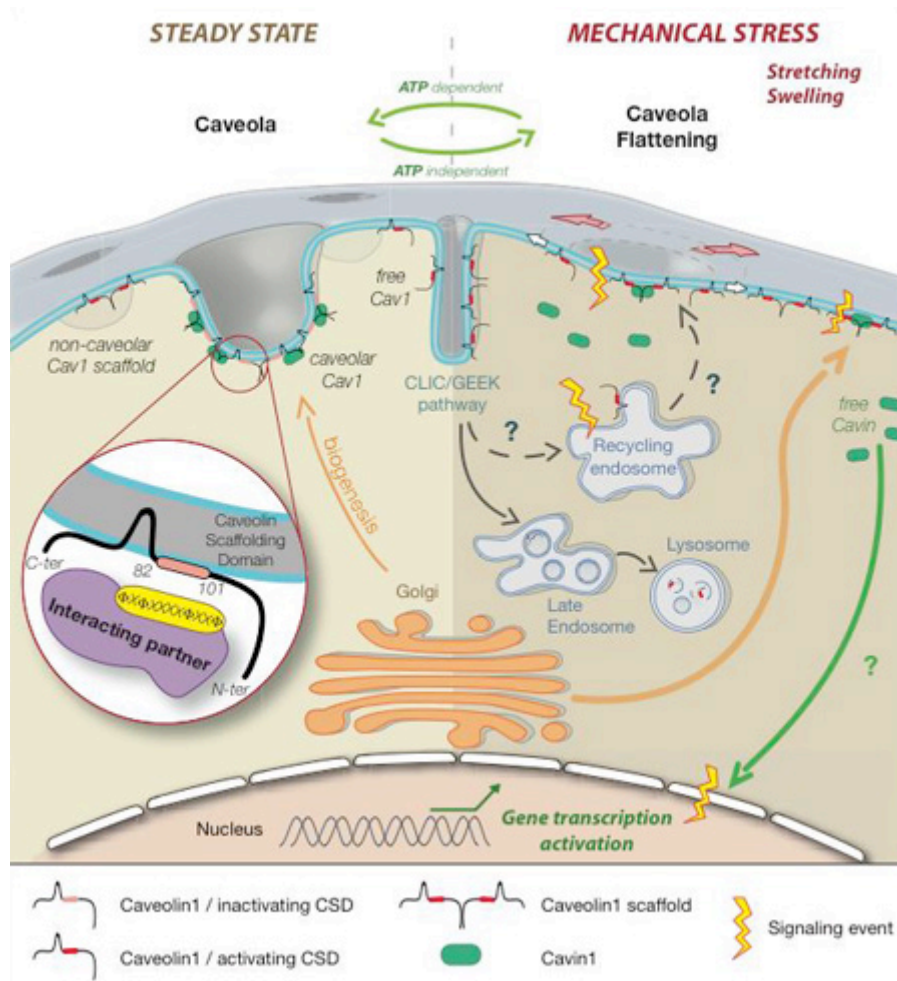


Fig.2 | Les cellules répondent à des contraintes mécaniques aiguës par le désassemblage et le réassemblage rapide de cavéoles. Au repos, les cavéoles de la membrane plasmique sont principalement sous forme invaginée. Lors de sollicitations mécaniques aiguës (choc hypo-osmotique ou étirement), les cavéoles s'aplatissent dans la membrane plasmique et apportent ainsi un excès de membrane ce qui permet de tamponner les variations de tension de membrane. Cela conduit également à une perte des interactions moléculaires de la cavéoline (Cav1) avec ses partenaires (Cavin-1). Nous émettons l'hypothèse que la libération mécanique des principaux constituants des cavéoles est une étape clé de la mécanotransduction. Le retour à des conditions de repos permet le réassemblage de la structure cavéolaire (Sinha et al, 2011 cellules;. Nassoy et Lamaze, Trends Cell Biol 2012).

3 - Etudier le rôle du trafic membranaire dans le contrôle de l'homéostasie transcriptionnelle du cholestérol. En particulier, nous étudions le rôle des contraintes de cisaillement (shear stress) dans la régulation du métabolisme du cholestérol dans les cellules endothéliales humaines.

Publications clés

Année de publication : 2016

Blouin CM, Hamon Y, Gonnord P, Boularan C, Kagan J, Viaris de Lesegno C, Ruez R, Mailfert S, Bertaux N, Loew D, Wunder C, Johannes L, Vogt G, Contreras FX, Marguet D, Casanova JL, Galès C, He HT, Lamaze C. (2016 Dec 11)

Glycosylation-Dependent IFN- γ R Partitioning in Lipid and Actin Nanodomains Is Critical for JAK Activation

Cell : Volume 166, Issue 4 : 920-934 : [DOI : doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.003)

Daniela Chmiest, Nanaocha Sharma, Natacha Zanin, Christine Viaris de Lesegno, Massiullah Shafaq-Zadah, Vonick Sibut, Florent Dingli, Philippe Hupé, Stephan Wilmes, Jacob Piehler, Damarys Loew, Ludger Johannes, Gideon Schreiber, Christophe Lamaze (2016 Dec 6)

Spatiotemporal control of interferon-induced JAK/STAT signalling and gene transcription by the retromer complex.

Nature communications : 13476 : [DOI : 10.1038/ncomms13476](https://doi.org/10.1038/ncomms13476)

Cédric M Blouin, Yannick Hamon, Pauline Gonnord, Cédric Boularan, Jérémy Kagan, Christine Viaris de Lesegno, Richard Ruez, Sébastien Mailfert, Nicolas Bertaux, Damarys Loew, Christian Wunder, Ludger Johannes, Guillaume Vogt, Francesc-Xavier Contreras, Didier Marguet, Jean-Laurent Casanova, Céline Galès, Hai-Tao He, Christophe Lamaze (2016 Aug 9)

Glycosylation-Dependent IFN- γ R Partitioning in Lipid and Actin Nanodomains Is Critical for JAK Activation.

Cell : 920-34 : [DOI : 10.1016/j.cell.2016.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.003)

Année de publication : 2015

Renard, H.F., M. Simunovic, J. Lemiere, E. Boucrot, M.D. Garcia-Castillo, S. Arumugam, V. Chambon, C. Lamaze, C. Wunder, A.K. Kenworthy, A.A. Schmidt, H.T. McMahon, C. Sykes, P. Bassereau, L. Johannes (2015 Jan 22)

Endophilin-A2 functions in membrane scission in clathrin-independent endocytosis

Nature : 517 : 493-496 : [DOI : doi:10.1038/nature14064](https://doi.org/10.1038/nature14064)

Année de publication : 2013

Emmanuelle Girard, Daniela Chmiest, Natalie Fournier, Ludger Johannes, Jean-Louis Paul, Benoît Védie, Christophe Lamaze (2013 Sep 17)

Rab7 is functionally required for selective cargo sorting at the early endosome.

Traffic (Copenhagen, Denmark) : 309-26 : [DOI : 10.1111/tra.12143](https://doi.org/10.1111/tra.12143)



Dynamique et mécanique membranaires de la signalisation
intracellulaire
**UMR3666/U1143 - Chimie biologique des membranes et ciblage
thérapeutique**

Année de publication : 2012

Pierre Nassoy, Christophe Lamaze (2012 Feb 22)

Stressing caveolae new role in cell mechanics.

Trends in cell biology : 381-9 : [DOI : 10.1016/j.tcb.2012.04.007](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2012.04.007)