

# Migration cellulaire, domiciliation

Jamila Faivre

- I. Étapes de la locomotion cellulaire
- II. Dynamique de la polymérisation de l'actine
- III. Petites GTPases

L'adhérence et la migration cellulaires jouent un rôle essentiel dans de très nombreux processus physiologiques et pathologiques parmi lesquels le développement embryonnaire, l'organisation tridimensionnelle et la fonction tissulaire normale, la réponse immunitaire, la coagulation sanguine, la réparation tissulaire mais également la néo-angiogenèse tumorale et la dissémination métastatique.

## I. Étapes de la locomotion cellulaire

Le mécanisme de migration est divisé en cinq étapes :

- polarisation de la cellule dans l'axe de migration en réponse à un gradient de concentration moléculaire (chimiotactisme) ;
- émission vers l'extrémité frontale de la cellule de protrusions membranaires de type lamellipodes et filopodes ;
- adhésion à la matrice extracellulaire qui permet l'étalement de la cellule et la formation au front de migration de sites d'adhésion focale qui vont stabiliser les protrusions et ainsi fournir à la cellule la force de traction nécessaire à son déplacement. Les intégrines jouent un rôle majeur dans ce processus et servent de point d'ancrage reliant la matrice extracellulaire au cytosquelette d'actine. Les sites d'adhérence focale sont constitués d'un assemblage d'intégrines, regroupées en amas et reliées aux fibres du cytosquelette par des protéines d'ancrage telles que la vinculine, la paxiline, l'alpha-actinine, la taline et la tensine. Le complexe d'adhérence focale est composé d'une centaine de protéines qui interagissent avec d'autres protéines du cytosquelette ainsi qu'avec des protéines kinases comme la kinase FAK. Elles activent des signaux impliqués dans la motilité et la croissance cellulaire ;
- contraction du corps cellulaire grâce aux forces produites par le biais de l'interaction entre les filaments d'actine ancrés aux sites d'adhésion et la myosine II ;
- rétraction de l'arrière de la cellule grâce au désassemblage des sites d'adhésion focale qui permet d'amorcer un mouvement net vers l'avant (fig. 21.1).

## II. Dynamique de la polymérisation de l'actine

La locomotion cellulaire représente un processus dynamique orchestré principalement par les intégrines, les éléments de la matrice extracellulaire et le cytosquelette.

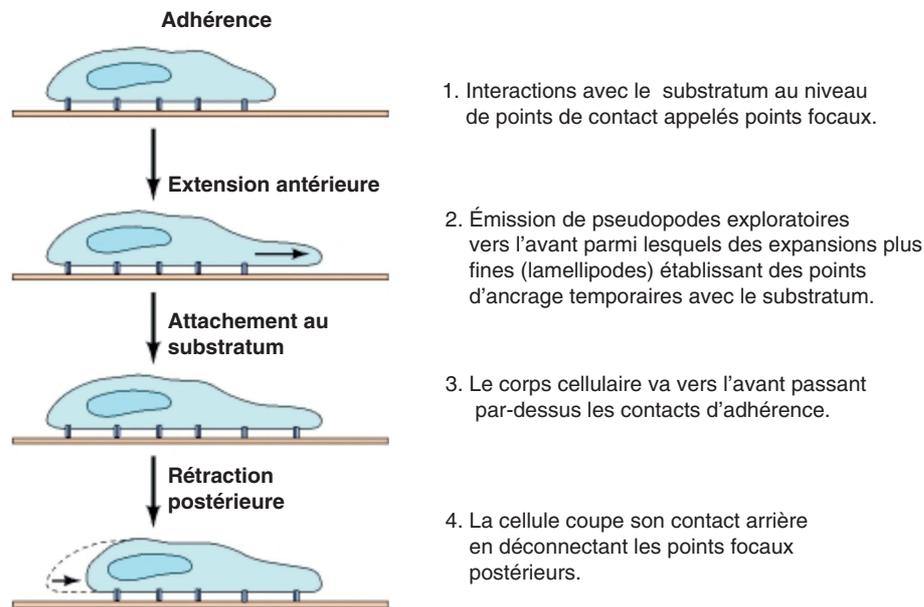


Fig. 21.1

**Schéma illustrant les différentes étapes de la locomotion cellulaire.**

Une cellule motile est une cellule polarisée tant du point de vue morphologique que moléculaire; elle présente un avant (front de migration) et un arrière avec une redistribution asymétrique des intégrines et de certains composants de la matrice extracellulaire et du cytosquelette.

Source : Jamila Faivre.

Cinq classes de complexes protéiques sont impliquées dans les mécanismes de locomotion cellulaire :

- les récepteurs d'adhérence cellulaire : ce sont des glycoprotéines qui se lient à la matrice extracellulaire ou au contre-récepteur sur d'autres cellules et déterminent la spécificité de l'interaction (intégrines);
- la matrice extracellulaire composée de protéines normalement fibrillaires constituant un réseau qui peut réagir avec de nombreux récepteurs d'adhérence;
- le cytosquelette et les protéines intracellulaires qui constituent le lien entre les récepteurs d'adhérence et le cytosquelette;
- les récepteurs qui transmettent les signaux chimiotactiques et permettent l'activation des intégrines;
- les protéases qui dégradent la matrice extracellulaire.

La polymérisation des filaments d'actine joue un rôle crucial dans le processus de migration car elle fournit à la cellule la force mécanique qui assurera la projection des extensions membranaires vers l'avant. L'actine, une molécule de 42 kDa, possède une activité ATPase hydrolysant une molécule d'ATP en une molécule d'ADP et une molécule de phosphate inorganique. Elle existe sous deux formes, monomérique (actine G) et polymérique (actine F), cette dernière formant des filaments hélicoïdaux polarisés. Les microfilaments ainsi constitués de polymères d'actine comportent une extrémité polaire à croissance rapide

(extrémité +) et une extrémité à croissance lente (extrémité -). Les monomères d'actine G s'assemblent par nucléation et forment un noyau stable de quelques monomères qui servira de support pour l'addition de monomères supplémentaires et la polymérisation de nouveaux filaments. L'actine F intracellulaire peut s'organiser en faisceaux parallèles (microvillosités), en réseaux formant des mailles (lamellipodes et réseaux sous-membranaires de l'actine corticale) ou en faisceaux contractiles (dans les fibres de tension, les ceintures d'adhérence, les sarcomères et les anneaux contractiles mitotiques). Au cours du processus de locomotion, les lamellipodes sont formés grâce à la polymérisation de l'actine par addition de monomères d'actine au front de migration et dépolymérisation à la base du lamellipode (fig. 21.2).

De nombreuses protéines participent à la régulation de la polymérisation de l'actine. Les facteurs de nucléation responsables de la catalyse des noyaux stables incluent les complexes Arp2/3 à l'origine de la formation de réseaux dendritiques de filaments d'actine entremêlés. La polymérisation des filaments d'actine à l'extrémité (+) est stimulée par la profiline (qui lie l'actine G) et pousse la membrane vers l'avant. D'autres protéines comme Vasp et Arp2/3 facilitent l'assemblage. Parallèlement, la cofiline entraîne la dépolymérisation à l'extrémité (-) des filaments. Le complexe Arp2/3 stabilise les filaments d'actine. La myosine permet la contraction de l'actine.

### III. Petites GTPases

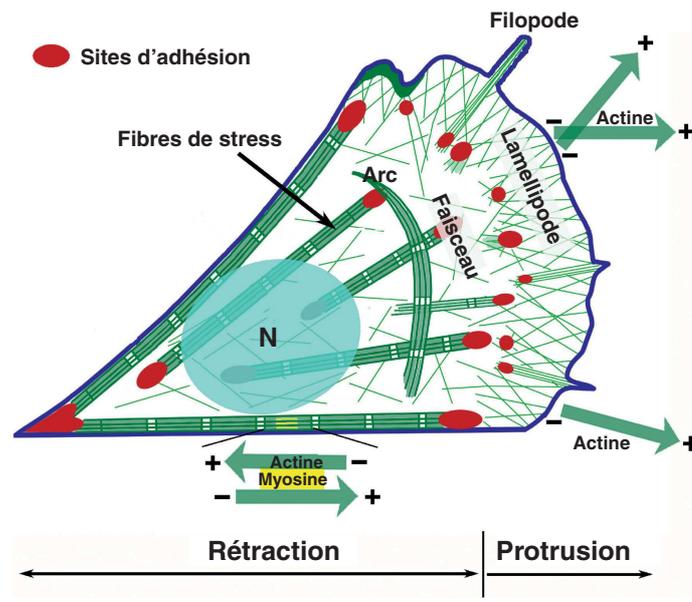
Les Rho-GTPases appartiennent à la superfamille des petites protéines G monomériques Ras et on compte plus de 150 membres capables de lier les nucléotides guanidiques (GDP, guanosine diphosphate et

Fig. 21.2

#### Organisation des filaments d'actine en fibres de stress, lamellipodes et filopodes dans une cellule motile.

Les lamellipodes sont des extensions membranaires larges composées d'un lacs de filaments d'actine localisé au front de migration (avant de la cellule), alors que les filopodes sont de fines et petites extensions digitiformes centrées par des filaments d'actine droits et parallèles. Les fibres de stress (fibres de tension) sont des filaments d'actine alignés en faisceaux denses.

D'après I. Kaverina, O. Krylyshkina, J.V. Small, « Regulation of substrate adhesion dynamics during cell motility », in *IJBCB* 34 (2002) 746-761.



GTP, guanosine triphosphate). Elles possèdent une activité GTPasique permettant l'hydrolyse du GTP et oscillent suivant deux états : la forme inactive liée au GDP et la forme active liée au GTP, conformation dans laquelle elles interagissent avec leurs effecteurs et les activent. Cette superfamille est organisée en cinq familles :

- Ras qui régule l'expression génique, la prolifération, la différenciation et l'apoptose ;
- Rab (*Ras-related in brain*) qui régule le trafic vésiculaire intracellulaire ;
- Sar1/Arf (*ADP ribosylation factor*) qui contrôle le trafic vésiculaire ;
- Ran (*Ras-related in nuclear import and export*) qui régule le transport nucléocytoplasmique et l'organisation des microtubules lors de la mitose ;
- Rho qui régule le remodelage du cytosquelette.

L'activation des GTPases répond à des signaux extracellulaires comme les facteurs de croissance ou les protéines de la matrice extracellulaire, et leurs activités est modulée par trois classes de protéines : les facteurs d'échange de nucléotides guanidiques (GEF), les protéines activatrices de GTPases (GAP) et les inhibiteurs de dissociation des nucléotides guanidiques (GDI). Les GEF sont des régulateurs positifs qui activent les GTPases en catalysant l'échange du GDP pour le GTP. Les GAPs favorisent l'état inactif en activant l'activité intrinsèque d'hydrolyse du GTP. Les GDIs régulent les GTPases Rho et Rab.

Les membres de la famille Rho (Rho, Rac et Cdc42) sont impliqués dans la polymérisation de l'actine. Ils opèrent dans des voies de signalisation distinctes pour l'organisation du cytosquelette d'actine. Rho est impliqué dans la formation des zones d'adhérence focale et des fibres de tension. Rac est impliqué dans la formation des lamellipodes et Cdc42 dans celle des filopodes.

## EXERCICES

### QCM

Aucune, une ou plusieurs réponses est (sont) exacte(s). Indiquez laquelle (lesquelles).

#### 21.1

**Dans la cellule eucaryote, ces mécanismes sont mis en jeu :**

- Les facteurs d'échange guanine favorisent le relargage du GTP
- Lors d'un dommage de l'ADN, la protéine p21 active la protéine p53
- Rab régule le trafic intracellulaire
- L'entrée des cellules en phase S est sous le contrôle du MPF
- La protéine Rb est un substrat des complexes cycline/Cdk de la phase g1

### 21.2

---

**Concernant les protéines gtpases :**

- A. Les protéines Rab sont impliquées dans le transport nucléaire
- B. Les protéines Arf sont des régulateurs du trafic intracellulaire
- C. Les facteurs d'échange guanine (GEF) favorisent le relargage du GDP
- D. Les grandes protéines G composent la superfamille Ras
- E. Rac est impliqué dans l'organisation des filopodes

### 21.3

---

**Concernant l'actine :**

- A. Elle possède une activité GTPase
- B. Elle possède une activité ATPase
- C. Elle possède une activité de type Transférase
- D. Elle possède un site catalytique
- E. Son poids moléculaire est de 62 kDa

### 21.4

---

**Concernant les microfilaments :**

- A. Ils comportent une extrémité positive (+) à croissance rapide
- B. Ils sont constitués de polymères de tubuline
- C. Ils comportent une extrémité négative (-) à croissance rapide
- D. L'actine G peut s'organiser en faisceaux
- E. Ils sont constitués de polymères d'actine

### 21.5

---

**La polymérisation des filaments d'actine est stimulée par :**

- A. La myosine
- B. La cofiline
- C. La profiline
- D. La spectrine
- E. La paxiline

### 21.6

---

**Concernant la dynamique de polymérisation :**

- A. L'actine G se polymérise en actine F
- B. L'actine F se polymérise en actine G
- C. La polymérisation s'amorce par une phase de nucléation
- D. La chaîne d'actine décroît en permanence du côté (+)
- E. Elle nécessite un apport d'énergie

### 21.7

---

**Les protéines d'ancrage regroupent :**

- A. La vinculine
- B. La villine
- C. L'alpha actinine
- D. La taline
- E. La tensine

**21.8**

**La motilité intervient dans les processus physiologiques suivants :**

- A. Le développement embryonnaire
- B. L'angiogenèse
- C. La cicatrisation
- D. La réponse immunitaire
- E. L'organogenèse

**21.9**

**Concernant les structures formées par les filaments d'actine :**

- A. La petite GTPase Rac est impliquée dans la formation des filopodes
- B. Les filopodes s'allongent à partir des lamellipodes
- C. Les lamellipodes sont localisés dans les filopodes
- D. La formation de lamellipodes est régulée par la petite GTPase CDC42
- E. Les lamellipodes sont constitués essentiellement de filaments d'actine branchés

