

MIGRATION

Plan (Généralité – Mécanisme - Déplacement rapide et lent)

I) Généralités :

Migration : fonction essentielle que partagent de nombreuses cellules dans l'organisme pour assurer notamment **la formation de tissu (l'ontogenèse) l'ors de l'embryogenèse.**

- Exemples (rappel):

- Migration dans la différenciation lors de la formation du tube neural et l'investissement de la corde en tant que tissu mésoblastique pour permettre la formation du tube neurale et production et migration des cellules à crête neurale.

- Migration importante aussi chez l'adulte

- dans le **système immunitaire**

- dans processus de **réparation tissulaire** suivant l'inflammation.

- **maturation du SNC** et migration des neurones permettant ainsi aux neurones d'évoluer ensemble dans un tissu nerveux pour capter des stimuli extérieurs et les gérer. (Perception de l'environnement)

- Dans la **reproduction** (spz peuvent migrer !!).

Dérèglements de la migration :

-S'accompagne de problèmes de différenciation → des pathologies congénitales : anomalies élémentaires → dysfonctionnements important au niveau de l'embryon pouvant être létale ou qui entrave processus physiologique chez l'enfant né

-Intervient aussi dans **inflammation chronique** (=patho chronique) comme Asthme ou pathologie d'articulation (arthrose chronique)

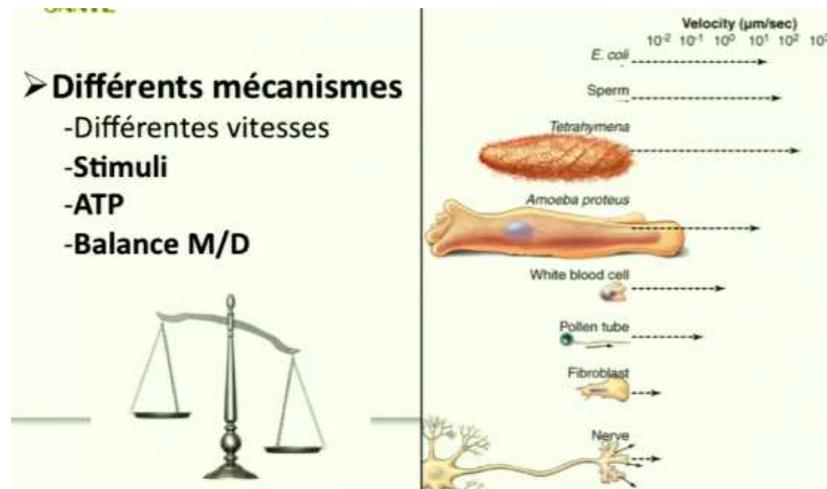
-Pathologie acquise plus tardivement dans les **métastase** (partie final oncogénèse)

(Migration nécessaire pour l'homme)

II) Différents mécanismes de migration:

- **Partie motrice** pour le flagelle.
- **Cil** pour protozoaire ou pour certaine amibe.
- **Utilisation flux** (exemple : flux sanguin pour les leucocyte (=Globule Blanc)).
- **Intra tissulaire** (exemple : migration monocytaire macrophagique ou migration du cône de croissance neuronale).

Tous ces mécanismes **utilisent le cytosquelette ++++++**



Ces entités pour bouger ont besoin de stimuli (et répondent donc par la migration).

Différents type de stimuli :

- **Chimiotaxisme** qui permet à la cellule de se mouvoir en fonction d'un gradient biochimique dans la MEC.
- **Aphtotaxisme** : signal immobilisé à la surface de la mec ou de la cellule.
- **Durotaxisme** : dépendant de la rigidité du substrat sur lequel les cellules se meuvent...

D'autres stimuli sont à considérer cependant ils ne sont pas bien définis chez l'homme

- **Thermotaxisme** : mouvement en fonction d'un gradient de température.
- **Galvanutaxisme** : gradient de champs électriques.
- **Gravitaxisme** : gradient de champ gravitationnel (peut-être utile ds mise en place microtubule).
- **Phototaxisme** : gradient lumineux.
- **Magnetotaxisme** : gradient de champ magnétique.

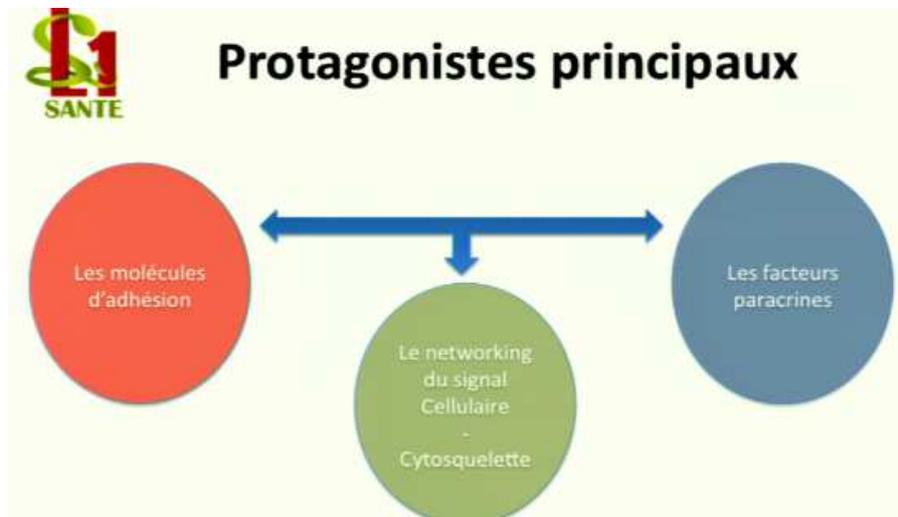
ATP et Balance Migration / Division :

En tout cas, migration **consommateur d'énergie** !!!! (Cellule consacre 70% à 80% de l'énergie pour bouger !) Donc inhibition de la division durant la migration, il existe donc une **balance migration / division** à considérer.

La migration fait partie en tant que telle de la différenciation cellulaire !

Protagonistes impliqués dans la migration :

- Molécule d'adhésion récepteur des cellules (en rouge)
- Facteur paracrine soluble faisant action sur le cytosquelette et le networking du signal cellulaire.
- Facteur endocrine peuvent passer barrière vasculaire.



Migration lente ou intracellulaire :

Suite à stimulus...transduction du signal ! Relayé dans cellule et ce relai est modulé par d'autres facteurs notamment des facteurs indiquant la localisation particulière de la cellule qui est en train de migrer donc indiquant le type de MEC dans laquelle la cellule se déplace...en fonction de ca...nouveau signal amplifié permettant une réponse: soit **attraction** soit **répulsion**.

Différents facteurs donne différents mécanismes de la migration donc **migration pas au hasard** !

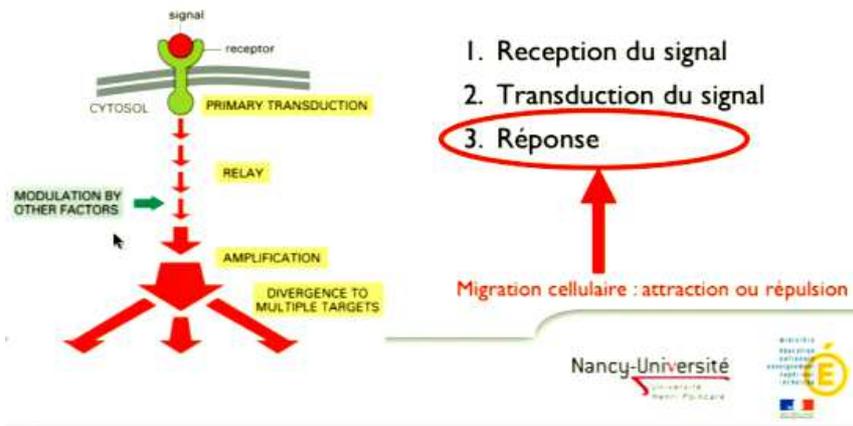
Attraction : vers la cible ou **répulsion** : partout sauf vers la cible !

Différente de la migration active (=rapide) qui utilise flux liquidien basé sur la représentation de certaines molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire



L'induction de la migration

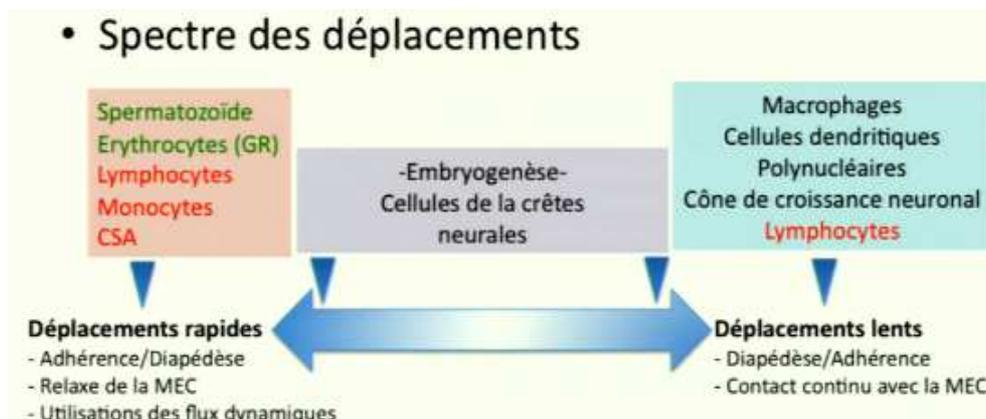
- La migration s'établit à la suite d'un stimulus



Donc 2 type de migrations :

Migration lente : par reptation chez leucocyte ou cône de croissance neuronal

Ou **rapide** utilisation des flux.



Rapide :

-Par adhérence de l'endothélium vasculaire avec très faible diapédèse permettant la reconnaissance locale par les récepteurs des cellules endothéliales des molécules d'adhésion de la cellule migrante !

-Et avec relaxe de la MEC et utilisation des flux (plasmatique..).

-Exemple : spermatozoïde et érythrocyte (pas d'adhésion...) dans plasma... et lymphocyte monocyte et cellule souche adulte qui circule tous dans circulation systémique et s'arrêtent au niveau d'un endothélium activé qui leur donne le signal pour traverser l'endo et aller dans

tissu conjonctif pour leur fonction...lymphocyte patrouille qui permet de déclencher la réponse adapter... Monocyte qui se différencie en même temps qu'il migre et cellules souche adulte pour régénérer organe cible

Lent :

Presque que par diapédèse av adhérences av environnement av mec et cellules dans mec donc contact continue av mec !

Lent (reptation) : Macrophage (qui sont précédemment des monocyte mais sont maintenant dans tissu conjonctif) cellule dendritique (logé dans ganglion et qui présente antigène pour activé réponse adaptative) Polynucléaire (rentre dans TC et gagne une cible (antigène)) Cône de croissance neuronal (pour connexion des neurone entre eux) et Lymphocyte (qui peuvent partager sous certain stimuli les antigènes à l'intérieur d'un tissu et sont aussi capable de reptation) .

Entre ces deux déplacements :

Toute cellule qui participe à l'ontogénèse et l'embryogenèse (exemple : cellules de la crête neurale : déplacement rapide pour gagner organe cible ou elles se développeront. Ou mouvement lent pour s'invaginer dans tissu et se localiser dans les couches particulières ou elles font leurs actions (crête neural donnant mélanocytes..).

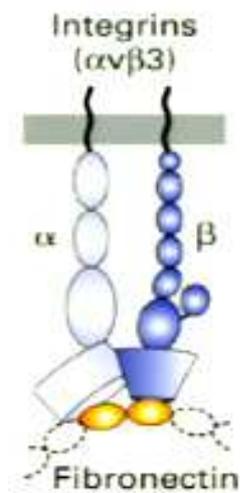
III) Mécanismes de la migration

1) Les molécules d'adhésion

Permettent de se mouvoir dans la MEC et de commencer ou maintenir la différenciation.

Les molécules d'adhésion ne sont pas à proprement parler responsables de la migration. Elles sont plutôt responsables de l'induction de la migration : arrêtent les cellules à un endroit pour qu'elles puissent migrer.

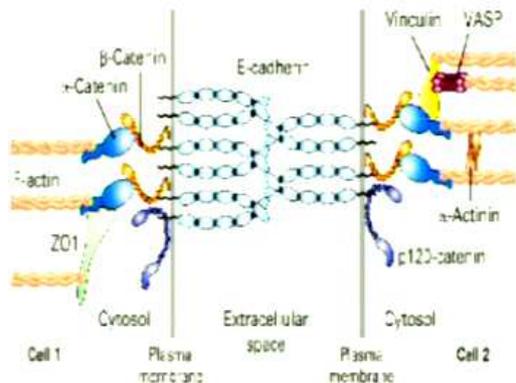
Intégrines



- **Hétérodimères : 1 chaîne α et une chaîne β**
 - o 18 isoformes α
 - o 8 isoformes β
 - o Plus de 20 intégrines \neq
- **Ligands :**
 - o Protéines de la MEC
 - Fibronectines, laminine, collagène
 - o Protéines d'adhérence cellulaire ICAM et VCAM.
- **Lien indirect MEC / cytosquelette :**

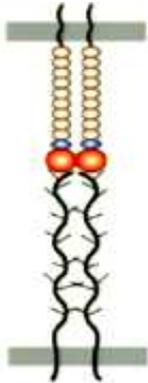
Responsables de la mise en place des molécules de la formation du cytosquelette + participent à l'induction de la migration.

Les cadhérines :



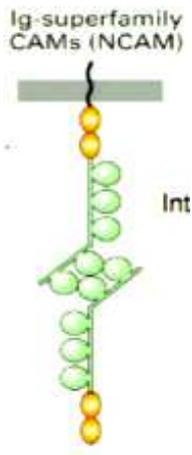
- **Interactions homophiles Ca^{++} dépendantes :**
 - o liaison cellule / cellule
- **Ligand : Calcium**
- **3 types**
 - o E : Epithéliales
 - o P : placentaire
 - o N : neuronale

Sélectines :



- **3 types :**
 - o E : endothéliales
 - o P : plaquettes et cellules endothéliales.
 - o L : leucocytes.
- **Interactions CA^{++} dépendantes**
- **Ligands :**
 - o GAG sialylés, glycolipides, glycoprotéines, oligosaccharides

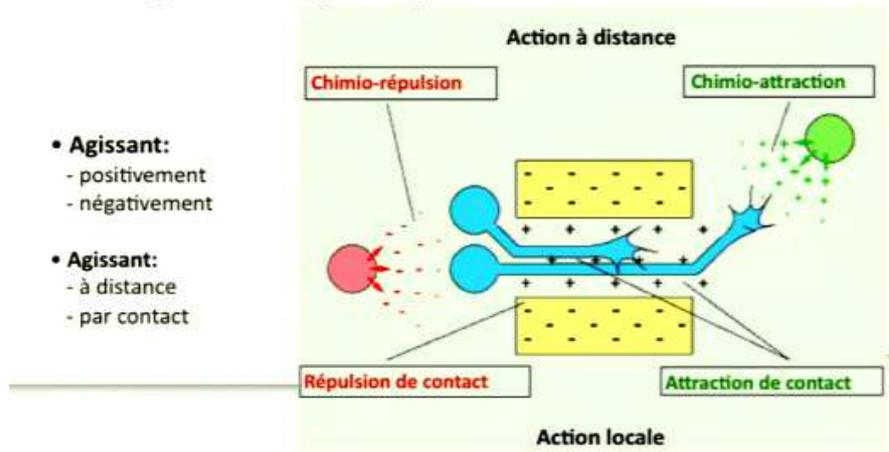
Superfamille des immunoglobulines :



- **Rôle :** adhérence cellulaire
- **Ligands :** CAM, intégrines, protéoglycanes à héparane sulfate
- **Interaction CA^{++} indépendante.**
 - o Leucocyte / Cellules endothéliales
 - o Leucocytes / Tissu conjonctif
 - o Cellules endothéliales / tissu conjonctif (diapédèse : VCAM, PCAM, ICAM)
 - o Cellules neuronales / tissu conjonctif nerveux structuration neuronale

2) Les signaux de guidage.

Etudiés in vitro. Homologie avec le système immunitaire et les systèmes qui nécessitent une migration.



4 modes d'action sur la cellule migrante :

- Positivement à distance = chimio attraction.
- Positif par contact = attraction de contact
- Négatif à distance = chimio répulsion
- Négatif par contact = répulsion de contact.

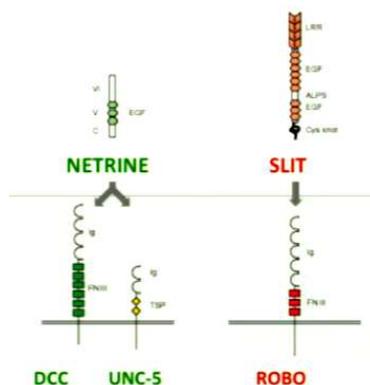
Une fois la cellule dans le TC → elle doit migrer

Les modes d'action → orientation de la croissance (ici de l'axone) vers le chimio attractant. Tout en préservant la constitution axonale grâce à la répulsion de contact.

Qu'est ce qui est responsable de la chimio attraction / répulsion dans la MEC ?

- Facteurs solubles para ou endocrines :

o Chimiokines,



Ligand : Netrine (Facteur soluble)

Récepteur DCC ou UNC5 sur la cellule migrante

Ligand : Protéine SLIT :

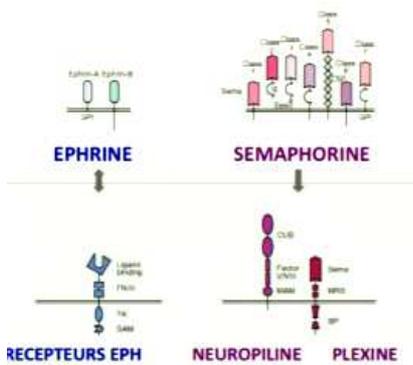
Récepteur : ROBO

- **Progestérone** (peut agir comme chimio attractant sur les spz, bien qu'elle soit une hormone)

- **Les contacts cellule / cellule.**

Les récepteurs de la cellule migrante sont toujours associés à des protéines G qui sont activatrices des GEF (guanine nucléotide exchange factors)

Ces protéines G activatrices → modification importante de la concentration de GTP intracellulaire, focale, a niveau de la cellule en cours de migration. → Polymérisation microtubulaire.



Ligands : **Ephrine** ou **sémaphorine** portée par des cellules résidentes du tissu conjonctif.

Récepteurs : à l'**ephrine** ou **neuropiline plexine** à la surface de la cellule migrante pour soit la tirer, soit la repousser

Tous les récepteurs sont associés à des protéines G activateurs des GEF.

3) Les signaux de guidage ont une activité bifonctionnelle.

La plupart des signaux de guidage ont une activité **duale**, **attractive** ou **répulsive**, en fonction du type neuronal sur lequel ils agissent.

Exemple de la netrine :

- **Uniquement DCC : Attraction (très forte affinité)**

attraction du cône de croissance mais aussi de la cellule migrante, en direction du gradient de concentration généré par la Netrine. On sait le mesurer.

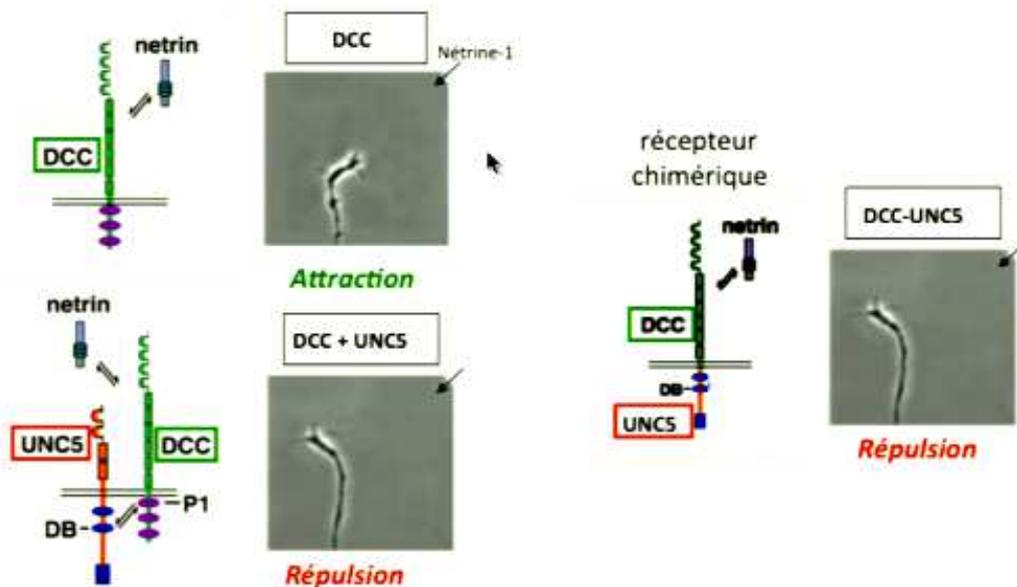
- **Si le récepteur est Néogénine: Attraction (faible affinité)**

- **Si le récepteur est UNC5 seul : Répulsion**

La netrine a un effet répulsif sur le neurone migrant.

- **DCC + UNC5 : Répulsion**

- **Récepteur chimérique (partie extracell de DCC et intracell d'UNC5) : répulsion**



L'activité bifonctionnelle participe à la complexité des gradients → permet la migration en trois dimension, très précise des cellules, exemples :

- lymphocytes et leucocytes pour traumatisme et/ou infection
- trajectoire exacte des neurones vers une cible neuronale...

4) Deux types de migrations :

a) Rapides (lymphocytes) :

Les leucocytes patrouillent dans les vaisseaux. Ils vont rouler et entrer en contact avec l'endothélium. Ce contact va créer ou non une adhérence. L'adhérence va créer ou non la diapédèse qui va induire la migration du leucocyte dans le tissu.

Les déplacements rapides partent d'un signal localisé dans le TC provenant principalement de l'activation de la Thrombine (protéase), qui est la croisée des voies de coagulation

- soit intrinsèque (= de contact, correspond à l'opsonisation tissulaire)
- soit extrinsèque (correspond à un dommage dans les tissus)

Étapes de la diapédèse :

- **Activation de la cellule endothéliale par la thrombine.**

La coagulation provoque le clivage de la prothrombine en thrombine activée qui va terminer le mécanisme d'hémostase au niveau vasculaire pour consolider la MEC.

A l'état inactivé, la cellule endothéliale contient la sélectine P dans des endosomes. Après l'activation par la thrombine les endosomes fusionnent avec la MP, il y a une dégranulation et la sélectine P va être présentée sur le versant externe de la MP.

- **Adhérence**

Le leucocyte adhère à la sélectine, se rapproche de la cellule endothéliale puis adhère à la cellule endo activée

En même temps : synthèse du facteur PAF à la surface de la cellule endo. Son ligand est sur le leucocyte.

- **L'activation du leucocyte :**

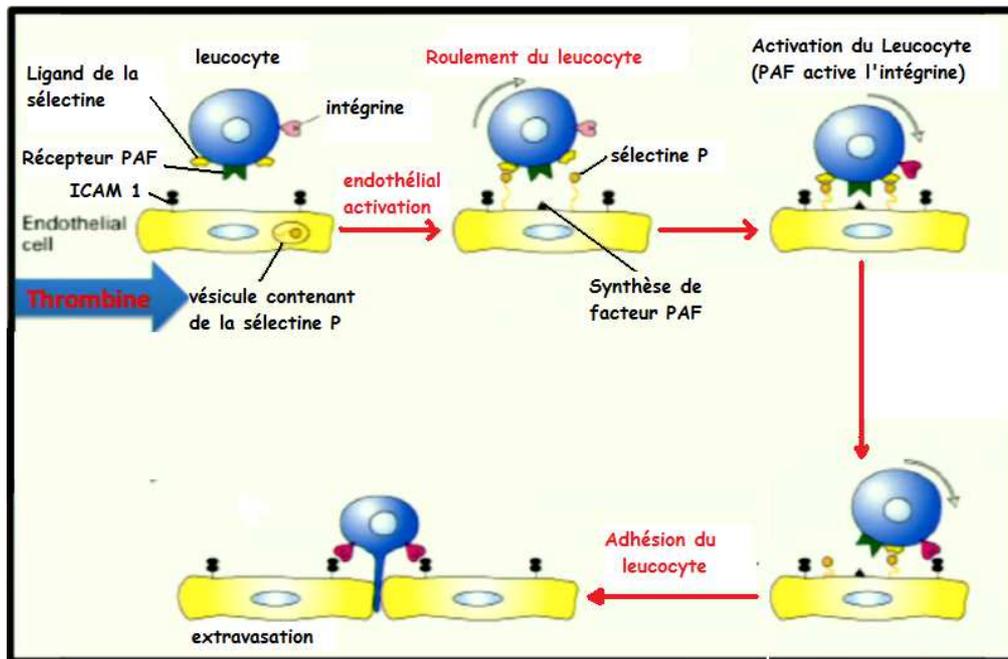
Démasquage et activation des intégrines de surface des leucocytes :

- Augmentation de l'adhérence
- Migration vers les lieux de forte concentration en ICAM 1 qui est le ligand de l'intégrine.

Le roulement (= adhésion + pivotement) utilise l'ICAM1.

- L'extravasation ou invasion, ou migration

Une fois les intégrines accrochées aux cellules endothéliales → modification locale du cytosquelette du leucocyte : polymérisation de l'actine et des microtubules sur le versant où il y a une concentration très importante d'intégrines liées aux ICAM1 → diapédèse et extravasation.



Attention : il se peut que toutes les activations ne soient pas faites, et que le leucocyte reste dans le sang.

Le phénomène d'écartement et de pénétration de l'endothélium existe aussi pour la réparation des cellules souches adultes. Il y a aussi pénétration des monocytes dans le chorion et dans l'épiderme pour permettre sa réparation.

Les mécanismes qui permettent à la cellule de passer l'endothélium vont aussi permettre à la cellule de commencer sa différenciation.

C'est très visible au niveau des monocytes dans le placenta : ils se trouvent dans le TC et assurent sa protection sous l'aspect de cellules éosinophiles de « hofbauer » qui patrouillent et digèrent le TC placentaire.

Egalement : différenciation du monocyte en macrophage de tissu nerveux → **microglie**

La migration, l'extravasation est EXTREMEMENT liée à la différenciation. (il nous le martèle, et on s'arrête là.)

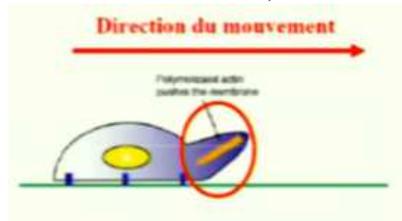
Passage dans une MEC différente entraîne une Différenciation

b) Les déplacements lents : exemple des macrophages

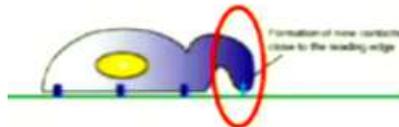
Font intervenir le cytosquelette. Etroite collaboration de la cellule avec la MEC.

4 phases :

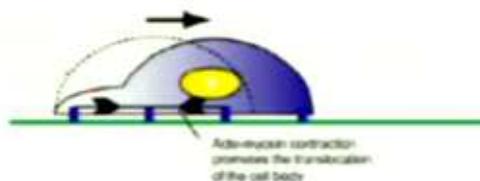
- **Protrusion :**
Synthèse d'actine F, de microtubules labiles,



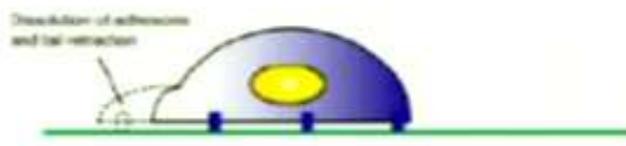
- **Adhésion :**
Contact entre la cellule et la MEC



- **Translocation :**
Déplacement de la cellule dans la MEC grâce aux points d'attache antérieurs qui viennent de se former, et grâce à la contraction focale à l'arrière de la cellule des molécules d'actine vis-à-vis des molécules de myosine lorsque l'actine est fibrillaire (mailles ou rails)



- **Rétractation :**
Destabilisation du réseau actinien suite à une chute de la concentration en ATP et GTP à l'arrière de la cellule.



c) Polarisation du cytosquelette

A propos du gradient d'ATP et de GTP dans la cellule :

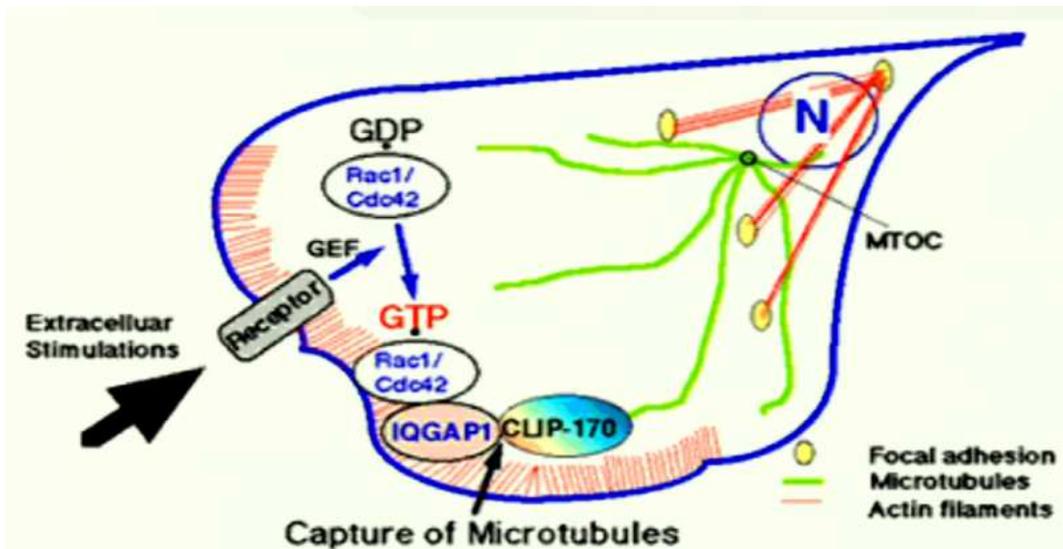
Quand il y a une migration, il y a des signaux d'accrochage et de guidage, qui sont fédérés par des systèmes ligands / récepteurs. Récepteurs qui sont couplé à des protéines G qui elles-mêmes sont impliquées dans des cascades d'induction

→ **Formation de GTP** par transformation de GDP via consommation d'ATP.

Ce GTP formé à l'avant de la cellule, sur la partie en train de migrer.

- Gradient de concentration GTP à l'avant
- Gradient de concentration GDP à l'arrière.

Ce GTP est transporté par des molécules recrutées de manière focale au niveau de l'avant de la cellule : RAC1 et CDC42



D'autres protéines sont surreprésentées à l'avant de la cellule : IQGAP1

→ Activation des protéines RAS et maintien de l'activation des voies de production du GTP.

A l'avant des cellules : création de constructions microtubulaires d'actine qui sont gérées par ces différentes protéines.

Protéine CLIP 170

Protéine de transport nécessaire pour que tous les constituants permettant la polymérisation du brin + des microtubules labiles puissent être effectifs. Transformation des microtubules labiles en MT stables grâce à un apport de protéines motrices.

CLIP 170 est mise en place côté + du MT pour gérer les protagonistes nécessaires à la polymérisation.

A l'arrière de la cellule : Actine F en maillage en relation avec la myosine.

MAIS l'actine ainsi que les MT mais ne rencontrent plus de GTP puisqu'il est à l'avant. (il n'y a plus que du GDP)

Dans cette situation → dépolymérisation rapide des MT, lente de l'actine → phénomène de rétractation.

Pour être bien complet sur le cône neuronal (retour en arrière dans le cours un peu louche => QCM ?)

Le cône de croissance axonal c'est une partie terminale exploratrice du neurone qui est prépondérante pour pouvoir établir les connexions interneuronales et construire l'axone.

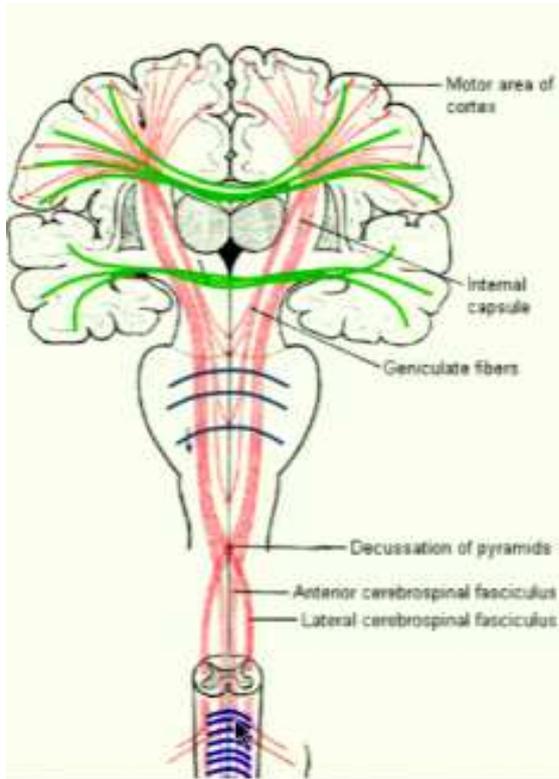
C'est à partir de cette migration que les axones vont se connecter les uns aux autres. Ce mécanisme est important car il met des neurones en connexion (environ 100 milliards)

IV) Pathologies associées

- **Dysfonctionnements immunitaires**
- **Anomalies du développement des commissures et leurs conséquences.**

Les commissures lient des territoires du TN à d'autres territoires pour que le SNC puisse avoir une action coordonnée vis-à-vis des stimuli perçus par les organes sensoriels et intégrés dans le SNC.

Plusieurs commissures à considérer :



- **Commissures cérébrales :**

Corps calleux : lient dorsalement l'hémisphère droit et gauche → Les deux hémisphères n'intègrent pas les mêmes signaux, ils sont complémentaires. Cette commissure leur permet de communiquer.

Commissures antérieures.

Commissures du tronc cérébral : permettent de traiter le signal de manière intégrée.

- **Projections croisées**

Croisements de faisceaux : projections croisées dans le **tractus cortico-spinal**

- **Commissures spinales**

Tout le monde a cette répartition bien définie fait notamment intervenir les facteurs de différenciation mais aussi la migration des neurones qui permet de joindre un territoire à un autre et cette migration est très conservée entre les individus pour permettre une fonctionnalité commune entre les individus.

S'il y a un dysfonctionnement de la migration neuronale :

L1
SANTÉ

Agénésie commissurale: absence congénitale d'une ou plusieurs commissures cérébrales

L'agénésie du corps calleux (AgCC)

CC normal	AgCC partielle	AgCC complète
		

- 1/4000 naissances
- Complète ou partielle
- Isolée ou associée
- Difficultés d'apprentissage
- Retard mental
- Epilepsie

cy-Université
Université de la Méditerranée
Marseille Provence

Ministère de l'Éducation Nationale
Haute-Normandie

C'est une anomalie élémentaire classée dans les malformations. Elle montre une absence de ce corps calleux.

Ces phénotypes liés à l'agénésie commissurale et du corps calleux désynchronise les encéphales et a un impact sur l'intégration que l'encéphale fait normalement.

Certains individus ont une agénésie du corps calleux mais qui ne présentent pas de symptômes. Ils se sont adaptés pour former d'autres circuits neuronaux qui pallient la désynchronisation.

Quand l'agénésie est syndromique elle est un signe clinique d'un syndrome et elle permet de différencier un syndrome potentiellement génétique

ex : syndrome d'Aicardi : agénésie du corps calleux, lacune coro-rétinienne, épilepsie.

ex : syndrome L1 caractérisé par une agénésie du corps calleux, mais pas de lacune coro-rétinienne. Le gène L1 est muté.

Cette agénésie du corps calleux peut être isolée, syndromique, et en tout cas c'est une pathologie de la migration neuronale.