

# Lamellipodes et Keratocytes

Nous étudions dans ce chapitre les cellules qui rampent ou qui glissent sur un substrat plan à 2 dimensions en formant des lamellipodes qui sont des films minces de cytosquelette d'actine et de myosine. Le "moteur" de mouvement est l'activité du cytosquelette que nous allons traiter comme dans le chapitre précédent par la théorie hydrodynamique des gels actifs. Le seul exemple que je connais dans lequel le cytosquelette n'est pas constitué d'actine est celui des spermatozoïdes pour lequel le cytosquelette est fait par la protéine MSP qui n'est pas polaire et qui n'interagit pas avec des moteurs moléculaires.

Un exemple très étudié, que nous allons considérer est celui du keratocyte qui a été étudié très en détail par A. Verkhoshy. En utilisant des drogues, Verkhoshy a aussi pu "découper" des fragments de lamellipode qui se détachent du keratocyte, qui prennent une forme de comète assez similaire à celle du keratocyte et deviennent motile lorsque ils sont "poussés" par une microjette pendant quelques minutes.

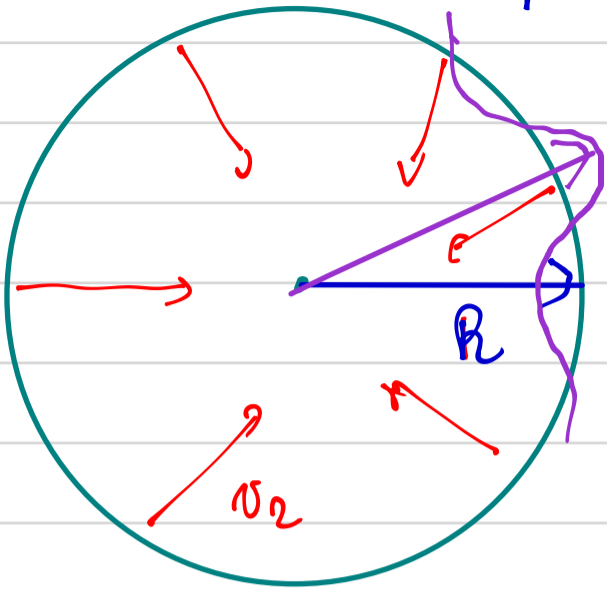
## I - Instabilité des fragments Filon Verkhoshy

Un fragment peut rester stationnaire pendant un temps long. L'actine se polymérise au bord et se dépolymérise à l'intérieur. Dans cet état stationnaire il y a un flux d'actine dirigé vers l'avant. Quand on pousse le fragment il devient motile, ce qui suggère que l'état stationnaire circulaire est instable.

### 1. Stabilité d'un fragment A. Cellan-Jones et al PRL 2008

Nous faisons une théorie du fragment à 2 dimensions et nous le traitons comme un fluide (actif) incompressible à un composant. La polymérisation de l'actine au bord se fait à la vitesse  $v_p$  et dans le cytoplasme il y a un taux de dépolymérisation  $k_d$ . L'équation de conservation de la densité  $\rho$  est  $\nabla \cdot \vec{v} = -k_d$ . Si le fragment est circulaire, il y a une symétrie de révolution, la vitesse est

radiale et ne dépend que de  $r$ .



En intégrant l'équation de conservation, la vitesse est  $v_r = -\frac{hd}{2}r$ . A cause du tread-milling de l'actine il y a un champ de vitesse corticale. La vitesse à la surface est la vitesse de polymérisation et  $v_p = \frac{hdR}{2}$

$$\frac{dR}{dt} = 0 = v_p + v_r(R)$$

L'équilibre des forces est donné par l'équation de Stokes  $-\nabla P + \eta \nabla^2 u = \xi \bar{v}$  à laquelle nous ajoutons une friction par unité de surface  $\xi$ . Nous ignorons dans un premier temps la contrainte active et nous supposons que la friction est très grande en négligeant la viscosité. En comparant les 2 formes de dissipation on introduit la longueur d'écran  $\lambda^2 = \eta/\xi$  et nous supposons que  $\epsilon^2 = \lambda^2/R^2 \ll 1$ . A partir de la vitesse nous pouvons calculer la pression  $P_0 = \xi hd \frac{(r^2 - R^2)}{2} + \gamma$ . La constante d'intégration est obtenue en imposant la loi de Laplace ( $P_{ex} = 0$ )  $P(R) = P_{ex} + \gamma/R$ .

Nous perturbons la forme circulaire  $R(\theta) = R + u(\theta)$ ,  $\bar{v}(r, \theta) = \bar{v}^0(r) + \delta \bar{v}$  et  $P = P_0 + \delta P(r, \theta)$ .  $\frac{dR}{dt} = \frac{du}{dt} = v_p + v_r(R+u) + \delta v_r = -\frac{hd}{2}u + \delta v_r(r, \theta)$  et  $\xi \delta v_r = -\frac{\partial \delta P}{\partial r}$ .

Nous décomposons toutes les quantités en modes de Fourier  $u = u_m(r) e^{im\theta}$   
 $\delta P = \bar{p}_m(r) e^{im\theta}$ . En prenant la divergence de la loi de Darcy  $\nabla^2 \delta P = 0$   
 On trouve alors  $\delta P = p_m e^{im\theta} r^m$  et  $\delta v_r = -\frac{m p_m}{\xi} r^{m-1} e^{im\theta}$ .

La pression au bord est  $P(R+u) = \delta P(r) + \frac{\partial P_0}{\partial r} u + P_0(R) = \gamma H$   
 où  $H$  est la courbure  $H = \frac{1}{R} - \frac{u}{R^2} - \frac{1}{R^2} \frac{\partial^2 u}{\partial \theta^2}$ .

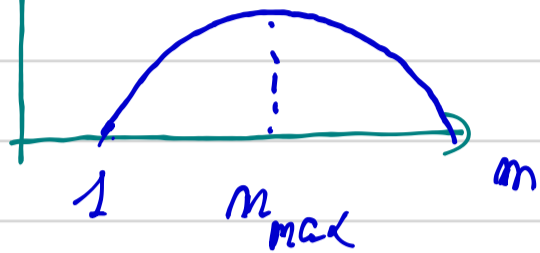
En combinant ces relations on trouve une relation entre  $p_m$  et  $u_m$   

$$p_m = -\frac{\xi hd R}{2 R^m} u_m + \gamma \frac{(m^2 - 1)}{R^{2+m}} u_m$$

La perturbation de la vitesse au bord est  $\delta v_m = \frac{m hd u_m}{2} - \frac{\gamma}{\xi} \frac{m(m^2 - 1)}{R^3} u_m$   
 En reportant dans l'équation pour  $\frac{du}{dt}$  :

$$\frac{d\omega_m}{dt} = \omega_m \omega_m \quad \text{où} \quad \omega_m = (m-1)kd \left[ \frac{1}{2} - \frac{\gamma}{3kdR^3} m(m+1) \right]$$

Rq Le mode  $m=0$  n'existe pas et si  $m=1$   $\omega_{1,0}$  translation du fragment



Il y a bien une instabilité si  $\beta = \frac{\gamma}{3kdR^3}$  est petit  $\beta < \frac{1}{12}$  pour si  $\gamma$  est grand ou  $\gamma$  est petit  
Rq: Instabilité pour  $m=2$

Cette instabilité est la même que l'instabilité de Saffman Taylor. Comme  $\frac{\partial P_0}{\partial z} \geq 0$  si on crée une perturbation  $u < 0$  la variation de  $P_0$  est négative et pour maintenir la pression extérieure il faut que  $\delta P > 0$  ce qui crée un écoulement centrifuge plus grand

On peut traiter la viscosité et la contrainte active en perturbation en  $\epsilon$  et on trouve  $\omega_m = (m-1)kd \left[ \frac{1}{2} + m \epsilon^2 \left( \frac{S\Delta\mu}{\eta kd} - 2m \right) - \frac{\gamma m(m+1)}{3kdR^3} \right]$

Ce sont des perturbations singulières qu'il faut traiter en faisant des développements asymptotiques raccordés en supposant de  $S\Delta\mu \ll \eta kd$ . La contrainte active a un effet stabilisant.

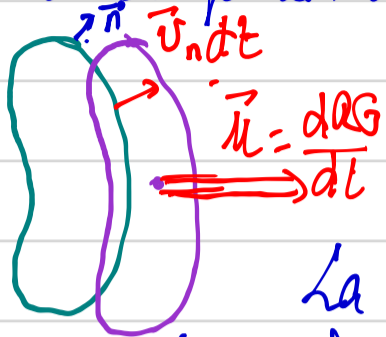
Rq: Nous avons considéré la polarisation figée (radiale) et ignoré la visco-élasticité.

## 2. Mouvement du fragment

L'analyse de stabilité linéaire n'est pas suffisante pour calculer la forme et la vitesse du fragment dans un état stationnaire. Deux articles ont étudié ce modèle

Blanch. Mercader et Casademunt (PRL 2013) gardent le même modèle et ignorent la contrainte active, la viscosité et le changement d'orientation de la polarisation. Si la forme change en intégrant sur la surface l'équation de conservation  $\frac{dA}{dt} = \frac{1}{2} v_p L - kdA$  où  $L$  est le périmètre

du fragment. Dans un état stationnaire,  $v_p L = A h d$  (ce qui redonne le rayon du fragment circulaire). Blanch et Casademunt calculent  $\frac{d}{dt}(\bar{R}_G A)$  où  $\bar{R}_G$  est la position du centre de masse



$$\frac{d}{dt}(\bar{R}_G A) = \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \vec{r} d\sigma = \int_{\partial\Omega} v_n \vec{r} dl$$

La vitesse normale au mouvement est  $v_n = \vec{v} \cdot \vec{n} + v_p$

On peut écrire l'équation de Darcy  $v_n = -\frac{\vec{n} \cdot \vec{\nabla} P}{\xi} + v_p$ . En intégrant "astucieusement" par parties on montre que

$$\int_{\partial\Omega} v_n \vec{r} d\sigma = - \int_{\Omega} h d \vec{r} d\sigma + \int_{\partial\Omega} v_p \vec{r} dl$$

$$\frac{d}{dt}(\bar{R}_G A) = A \vec{u} = - h d \int_{\Omega} \vec{r} d\sigma + v_p \int_{\partial\Omega} \vec{r} dl$$

$$\text{centre de masse du bord de la cellule } \bar{R}_L = \frac{1}{L} \int_{\partial\Omega} \vec{r} dl = \frac{v_p}{h d} \int_{\partial\Omega} \vec{r} dl$$

On trouve  $\vec{u} = \frac{v_p L}{A} (\bar{R}_L - \bar{R}_G)$ . La vitesse ne peut être finie que si  $\bar{R}_L$  est différent de  $\frac{1}{A} \bar{R}_G$  ce qui n'est pas le cas pour des formes trop symétriques. L'article calcule ensuite numériquement la vitesse et la forme des cellules en mouvement en utilisant des méthodes de transformation conforme. Voir conférence. Figure Blanch. Commenter les 3 figures.

L'article de **Bonama et al EPJX (2016)** prend en compte le treadmilling de l'actine, la contrainte active et la dynamique d'orientation des filaments mais il se considère que la limite de grande tension de surface dans laquelle la cellule reste circulaire. Les auteurs imposent une orientation différente au cœur de la cellule et au bord où ils imposent un angle fixe avec la normale. Le calcul est basé sur des méthodes de transformation conforme et des développements asymptotiques pour lesquels le paramètre petit est le rapport entre l'épaisseur de la couche limite pour la polarisation  $\lambda$  et le rayon des cellules  $R$   $\epsilon = \frac{\lambda}{R}$ . Il n'y a rupture de symétrie et mouvement que si la contrainte  $R$  active est prise en compte. Le gradient de contrainte

actine dans la "couche limite" induit le mouvement de la cellule. L'ordre de grandeur de la vitesse est  $u \sim \frac{S}{R} \frac{S \Delta \mu}{\xi}$  où  $S$  est le paramètre d'ordre nématique au cœur.

## II. Mouvements de lamellipodes

### 1. Mécanisme d'Abramson

Les cellules peuvent ramper sur une surface solide en formant de protrusions plates appelées des lamellipodes. Le principe de mouvement des cellules qui forment des lamellipodes a été donné en 1978 par Abramson dans une "Croonian lecture" dont le titre était : "The crawling motion of Metazoan Cells". Abramson distingue 4 étapes dans le mouvement :

- Protrusion due à la polymérisation de l'actine due à des "forces de polymérisation"
- Formation de nouvelles adhésions à l'avant de la cellule
- Détachement et recyclage des adhésions à l'arrière de la cellule
- Contraction du cytosquelette due aux moteurs moléculaires qui fait avancer le corps cellulaire. Articles de revue de [Dauwer et al \(2014\)](#) et [Gardel et al \(2010\) Annual Rev. Cell Dev. Biol.](#)

Dans des articles plus récents ([Alexandrov et al. PLoS1 2008](#)) puis [Burr et al Nat. Cell Biol. \(2011\)](#) montrent qu'il y a en fait 2 régions distinctes le lamellipode au bord de la cellule où apparaissent des "points focaux" qui sont des adhésions non matures avec un écoulement d'actine rapide et la bande plus à l'arrière dans laquelle les points focaux mûrissent en adhésions focales et l'écoulement (rétrograde) d'actine est plus lent.

### 2. Kératocytes

Le modèle très étudié de mouvements de lamellipode est le kératocyte pour lequel ont été mesurés en détail le champ de vitesse de l'actine [Vallotton et al. Mol. Cell Biol. \(2005\)](#) et la contrainte sur le substrat [Oliver et al. J. Cell Biol. 1999](#). Un des résultats importants est que la vitesse de l'actine  $v \sim 1 \mu\text{m}/\text{min}$  est plus petite que la vitesse  $u$  de la cellule