

Introduction à la motilité cellulaire

Le cours de cette année est consacré à la motilité de cellules individuelles sans prendre en compte les interactions entre cellules dans un tissu qui conduisent à des effets collectifs. Il est fait en parallèle au cours de Thomas Lecuit qui discute les aspects biologiques de la motilité cellulaire.

La motilité est un processus cellulaire essentiel. Les cellules non motiles ne peuvent pas par exemple se déplacer pour chercher leur nourriture. Les phénomènes de "wound healing" et plus généralement la réponse immunitaire dépendent de la migration cellulaire, les mouvements des cellules cancéreuses métastatiques dans les tissus conjonctifs et de nombreux aspects de la biologie du développement sont reliés aux mouvements des cellules. Dans tous ces exemples, les cellules peuvent se déplacer en groupe de manière collective ou individuellement. Nous n'aborderons dans ce cours que le mouvement de cellules individuelles.

Beaucoup des études sur le mouvement cellulaire sont faites en deux dimensions mais le mouvement *in vivo* se fait souvent à trois dimensions pour les questions de développement ou de cancer. Nous serons amenés à discuter ces deux situations mais aussi celles où les cellules se déplacent dans un espace confiné. C'est le cas par exemple des cellules du système immunitaire qui se déplacent dans les vaisseaux lymphatiques ou "in vitro" pour une cellule dans un canal microfluidique.

Je vais dans ce cours discuter les principes généraux de la motilité cellulaire en les illustrant sur des cellules modèles et en me concentrant sur des cellules eucaryotes (sauf dans ce premier cours où je parlerai un peu de bactéries). Des exemples de cellules modèles pour la motilité sont les hématocytes, les neutrophiles ou les cellules dendritiques et l'amibe *Dictyostelium discoideum* (dicty). Pour donner une première idée les 4 films montrent des mouvements cellulaires différents : hématocytes, cellule dendritique, cellules cancéreuses et dicty. Montrez les 4 films. Dans ce cours d'introduction, je décris les propriétés globales du mouvement sans étudier les processus dans la cellule qui créent le mouvement.

I. Marche aléatoire persistante

De manière très générale, sur des temps courts, une cellule semble avoir un mouvement ballistique (en ligne droite, à vitesse constante). Mais à des temps plus longs, l'orientation de la vitesse change et devient aléatoire. La cellule a un mouvement diffusif. Il existe deux modèles canoniques pour les marches aléatoires persistantes: le modèle de run and tumble proposé par Howard Berg pour les bactéries **H. Berg "Brownian Motion in Biology. Figure 1-16"** et le mouvement de particule Brownienne active (APB)

1. Run and tumble

Le modèle est illustré sur la figure par la trajectoire d'une bactérie *E. coli*. Les runs se font à vitesse constante v et les tumbles sont très rapides et réorientent la particule de manière aléatoire. Leur statistique est Poissonnienne $p(t_i) = \frac{1}{\tau} e^{-t_i/\tau}$. Ce paradigme est cependant un peu remis en cause par les travaux récents de E. Clement **N. Figueroa et al PRL (2026)**

Si la bactérie fait N tumbles de longueur $\vec{r}_i = v \vec{t}_i$ le vecteur parcours est $\vec{R} = \sum \vec{r}_i$ et $\langle \vec{R} \rangle = \vec{0}$ et $\langle R^2 \rangle = \sum v^2 \langle t_i^2 \rangle$ la valeur moyenne est $\langle t_i^2 \rangle = 2\tau^2$ et la durée des N tumbles est $t = N\tau$ ce qui donne $\langle R^2 \rangle = 2 t v^2 \tau$. Soit un coefficient de diffusion $D = \frac{1}{3} v^2 \tau$.

L'article de **M. Schmitzer PRL (93)** décrit plus précisément ce mouvement en écrivant une équation de Fokker-Planck pour la probabilité $p(\vec{r}, \vec{n}, t)$ où la vitesse instantanée est $\vec{v} = v(\vec{n}) \vec{n}$

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (\vec{v} p) = -\frac{1}{\tau} p + \frac{1}{4\pi\tau} \int p d\vec{n}'$$

La densité de bactérie est $\rho(\vec{r}) = \int p d\vec{n}$. La solution stationnaire de cette équation si la vitesse varie très lentement à l'échelle $v\tau$ est $p = \frac{\rho}{4\pi} - \frac{\tau}{4\pi} \vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v})$. On peut alors calculer le courant en sommant

$$\text{sur l'orientation } \vec{n} \quad \vec{j} = \int p \vec{v} d\vec{n} = -D \vec{\nabla} \rho - \frac{\rho v \tau}{3} \vec{\nabla} v \quad \textcircled{1}$$

On retrouve le coefficient de diffusion $D = \frac{v^2 \tau}{3}$ (qui dépend de τ) et

il y a un flux à ρ constant si il y a un gradient du module de la vitesse.

Rq On a supposé que \bar{c} est constant (ne dépend pas de \bar{r} et de \bar{n}) ce qui n'est pas vrai pour la densité. Si v dépend de \bar{r} la solution stationnaire est $\rho \sim \frac{1}{v(\bar{r})}$ elle est grande là où v est petit (Compara à l'équilibre)
Film M. Piel Cours de cellules → marche aléatoire persistante

L. Particules Browniennes actives

On suppose que l'orientation \bar{n} de la vitesse a un mouvement Brownien de rotation avec un coefficient de diffusion $D_2 \sim \frac{1}{\tau_{\text{tiro}}}$. On montre facilement (en décomposant la probabilité en harmoniques sphériques) que $\langle \bar{n}(t) \bar{n}(t') \rangle = \exp(-D_2 |t-t'|)$. Le vecteur \bar{r} est tangent à la trajectoire $\bar{n}(t)$ et $\bar{r}(t) = \int_0^t v \bar{n}(t') dt'$ soit $\langle \bar{r}^2(t) \rangle = v^2 \int_0^t dt_1 \int_0^t dt_2 \langle \bar{n}(t_1) \bar{n}(t_2) \rangle$

Ce qui donne $\langle \bar{r}^2(t) \rangle = \frac{v^2}{D_2} \left(t - \frac{1 - e^{-D_2 t}}{D_2} \right)$. Si $D_2 t \ll 1$ $\langle \bar{r}^2(t) \rangle = v^2 t^2$ le mouvement est balistique et si $D_2 t \gg 1$ $\langle \bar{r}^2(t) \rangle = \frac{2v^2 t}{D_2}$ c'est un mouvement diffusif avec un coefficient de diffusion $D = \frac{v^2}{3D_2}$

Rq Analogie avec les modèles de polymères : les 2 types de mouvement correspondent au modèle "freely jointed chain" et polymère avec une longueur de persistance (4) Article Mainw et al Cell 2013

II Taxis, marche aléatoire dirigée

Dans toutes les applications biologiques le mouvement cellulaire est dirigé ou guidé pour que la cellule remplace sa fonction à un endroit précis. Il est en général dirigé par le gradient d'un champ extérieur scalaire et l'on parle de taxis. Plusieurs champs sont à l'œuvre :

Chimiotaxie : gradient de concentrations de petites molécules (nutriments)

galvanotaxie : champ électrique (joue un rôle dans le "wound healing")

durotaxie : gradient d'élasticité (mouvement vers le substrat "dur")

haptotaxie : gradient d'adhésion cellulaire (ou de friction sur un substrat)

topotaxie : gradient de propriétés géométriques du substrat (5)

Articles de Revue: Sengupta et al Nature Reviews Cell Biology (2021) et Shellard et Maya Trends in Cell Biology (2020) Figure montrant les différents types de taxis

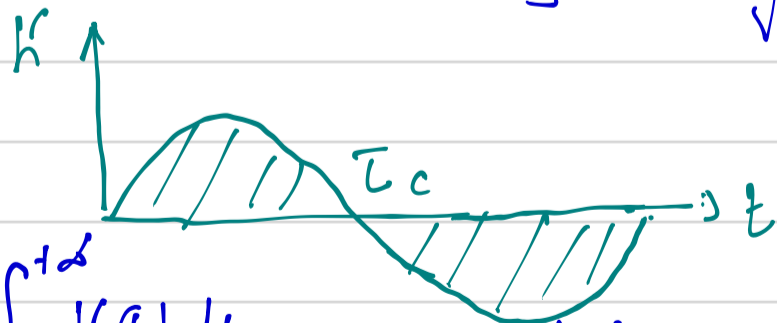
Rq Le résultat de Schöcher montre que si la vitesse bactérienne varie avec la position (ou dépend d'un champ extérieur non uniforme) et qu'il y a un courant $\vec{v} = \nabla \phi$ et tout facteur qui modifie la vitesse spontanée (ou le taux de tumbling) crée un phénomène de taxis et les cellules s'accumulent là où les vitesses sont les plus faibles.

Nous allons discuter plus en détails la chimiotaxie. Les cellules détectent un gradient de concentration de chemo-attractant (ou répulsif). La détection se fait par des récepteurs à la surface de la cellule.

Les cellules assez grosses comparent les concentrations à l'avant et à l'arrière de la cellule (cellules du système immunitaire). Pour les petites cellules comme les bactéries cette différence est trop faible et les bactéries mesurent les concentrations en fonction du temps quand elles bougent.

1. Chimiotaxie des bactéries

La chimiotaxie de E. coli est décrite en détail dans le livre de H. Berg "E. coli en motion". La bactérie allonge les runs quand elle va dans la direction du gradient (pour les chemoattractants). Le taux de tumbling $\frac{1}{\tau}$ est fixé par la mesure de la concentration en chemoattractants à des instants t successifs. A l'ordre linéaire $\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_0} (1 - \int_0^t K(t-t') c(t') dt')$. Le temps t est grand devant le temps caractéristique du noyau $K(t)$. La concentration $c(t') = c[\vec{r}(t')$. Une forme typique de $K(t)$ est



de Gennes European Biophys. J. (2004)

a montré que si la particule se déplace à la vitesse \vec{v}

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_0} - \beta \vec{v} \cdot \nabla c$$

$\int_0^{+\infty} K(t) dt \approx$ puisqu'il n'y a pas d'effet
si $c(\vec{r}) = c_0$

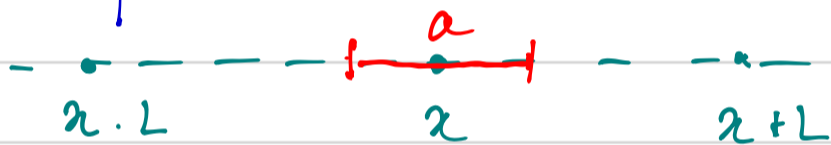
Rq La formule de de Gennes est imparfaite par la symétrie mais il calcule $\beta = \int_0^{+\infty} e^{-t/\tau_0} K(t) dt$

Si la bactérie fait N runs la distance parcourue est $\langle \vec{R} \rangle = \sum \langle \vec{v}_i t_i \rangle = N \tau_0 [\langle \vec{v} \rangle + \tau_0 \beta \langle \vec{v} \cdot (\vec{v} \cdot \nabla c) \rangle]$. Soit en moyennant sur l'orientation \vec{m} de la vitesse. $\langle \vec{R} \rangle = \beta \frac{N^2}{3} \nabla c N \tau_0^2$ ce qui donne une vitesse de chemotaxie $\vec{v}_{den} = D \beta \nabla c$ si $t = N \tau_0$. Le coefficient de chemotaxie est défini comme $\chi = D \beta$.

Rq En pratique il faut que $\tau \ll \tau_c$: si $\tau_c \ll \tau$ la détection se fait sur des temps très courts et est très bruitée; si $\tau_c \gg \tau$ l'échantillonnage est brouillé par le mouvement Brownien $\tau_c \sim \tau \sim \lambda$.

2. Chemotaxie des cellules eucaryotes Keller, Segel J. Theor. Biol (1971)

Dans le modèle de Keller et Segel les cellules mesurent le gradient entre l'avant et l'arrière. Le modèle est fait à une dimension et suppose que la cellule fait des pas de taille L avec une probabilité par unité de temps $h(c)$ qui dépend de la concentration mesurée dans la direction du pas.



a : taille de la cellule

Le flux à travers le point x est
$$j(x) = \int_{x-L}^x dx' p(x') h\left[c\left(x' + \frac{a}{2}\right)\right] - \int_x^{x+L} dx' p(x') h\left[c\left(x' - \frac{a}{2}\right)\right]$$

où p est la probabilité que la cellule soit au point x à l'instant t . En supposant que la concentration c varie lentement on peut développer toutes les quantités autour du point x et on trouve

$$j(x) = -D \nabla p + \chi p \nabla c$$
 où le coefficient de diffusion est $D = L^2 h(c)$ et le coefficient de chemotaxie $\chi = L(a-L) \frac{1}{h} \frac{dh}{dc} = D \beta$ ou $\beta = -\left(\frac{1-a}{L}\right) \frac{1}{h} \frac{dh}{dc}$.

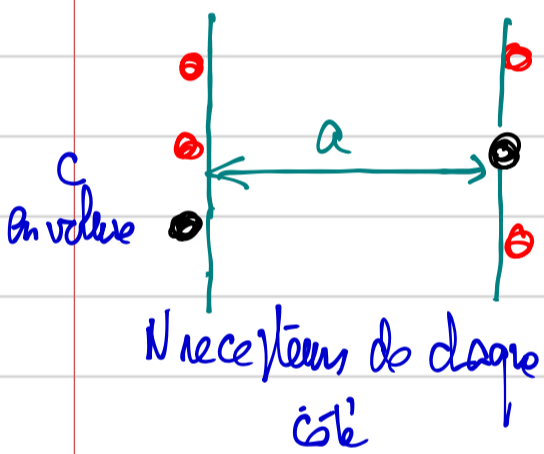
Rq La structure des équations est la même que pour les bactéries mais si h augmente avec c il faut que $a > L$ pour avoir un chem. attractant. La vitesse est bien $\vec{v}_{den} = \chi \nabla c$ $\chi > 0$.

On peut généraliser le résultat à 3 dimensions (avec des préfacteurs numériques différents) et au cas où la taille du pas dépend de c . c peut être n'importe quel signal. L'article **Maiwi et al Cell 2013** donne un modèle

cellulaire basé sur le couplage entre l'échouement rétrograde d'actine et des marqueurs de polarité pour les fluctuations de vitesse d'une cellule. Ce modèle conduit à un état ballistique un état de diffusion persistante et un état de mouvement intermittent des cellules.

3. Sensibilité de la chimiotaxie

Le signal de chimiotaxie est détecté par des récepteurs à la surface des cellules qui sont activés et désactivés de manière stochastique. Il y a donc du bruit dans la détection qui peut "brouiller" la chimiotaxie. Pour les bactéries le bruit a été discuté par Berg et Purcell *Biophysical J.* (1977). Nous présentons ici le travail de Levina et Rappel (*PNAS* 2006). Les récepteurs sont à la surface de la cellule et ont un état activé et un état désactivé. Ils sont activés par le chemoattractant.



La probabilité d'activation sur une cellule d'un modèle classique à 2 états $\frac{\partial n}{\partial t} = k_+ c (1-p) - k_- p$

soit à l'état stationnaire $p = \frac{c}{c + K_d}$ où $K_d = \frac{k_-}{k_+}$.

Le signal mesuré par la cellule est $\Delta S = N \Delta p = N \nabla p a$
soit $\Delta S = \frac{N K_d \nabla c}{(c + K_d)^2} a$. La variance du nombre de récepteurs activés est

$\sigma^2 = N p (1-p) = \frac{N c K_d}{(c + K_d)^2}$. Le rapport signal sur bruit est

$\frac{S}{\sigma} = \sqrt{\frac{N K_d}{c}} \frac{\nabla c a}{c + K_d}$. $\nabla c \sim \frac{c}{a}$ ou d'est l'échelle de variation du gradient

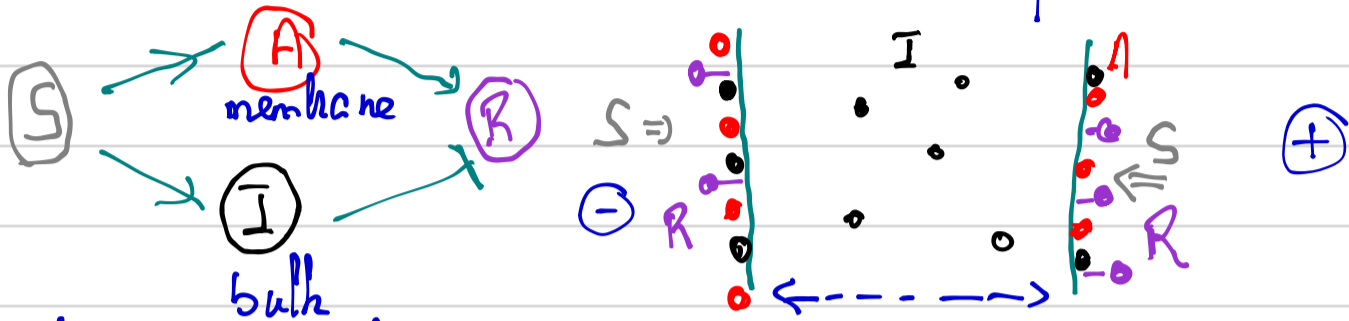
Le rapport signal sur bruit est optimisé si N est grand et $c \sim K_d$ ou si $c \gg K_d$ on sature les récepteurs et si c est petit il n'y a pas de signal.

4. Traitement du signal par la cellule

Pour transformer le gradient de concentration en mouvement une cellule doit avoir un mécanisme qui compare la concentration à l'avant et à

l'arrière de la cellule. Un modèle de régulation simple qui est compatible avec les expériences sur les neutrophiles et dicty est le modèle LEGI Local excitation Global inhibition proposé par Iglesias et Devreotes *Current Opinion in Cell Biology* (2008)

Dans ce modèle, pour créer la réponse R, le signal S active un activateur A de R dans la membrane et un inhibiteur qui est ensuite soluble.



Les équations pour les 3 composants par L

$$\frac{\partial A}{\partial t} = k_a S - k_{-a} A \quad \frac{\partial I_n}{\partial t} = -D \frac{\partial I}{\partial x} + k_i S - k_{-i} I_n \quad (\text{Signe du flux } + \text{ et } -)$$

$$\frac{\partial R}{\partial t} = k_r A (1 - R) - k_{-r} I_n R \quad I_n^+ = \alpha I_n^- \text{ adonptam}$$

Si $S = \text{cte}$ I_n est constant et proportionnel à S A est aussi proportionnel à S et R ne dépend pas de S (mais il y a un transitoire) Figure Iglesias

Si il y a un gradient de S : $\frac{\partial I}{\partial x} = \frac{\Delta I}{L} = \frac{\Delta I_n}{L}$. En résolvant les équations on trouve que $R_+ = R_0 + \frac{\alpha \Delta S}{S}$ et $L R_- = \alpha L R_0 - \frac{\alpha \Delta S}{S}$. La réponse est

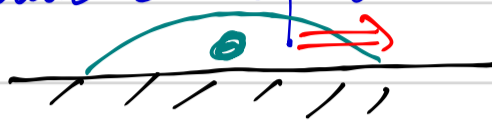
donc bien proportionnelle au gradient. Rapel et Lewis ont utilisé un tel modèle pour modéliser la formation de pseudo-podes chez dicty.

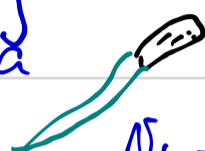
III Physique du mouvement cellulaire

La suite du cours est consacrée à la physique du mouvement des cellules à temps courts quand le mouvement est ballistique. Nous rappelons ici les propriétés générales qui conditionnent le mouvement

- La cellule en mouvement est polarisée. La polarisation brise la symétrie de rotation et permet d'avoir une vitesse. Sinon la cellule diffuse.
- Pour conserver la quantité de mouvement la cellule doit transférer de l'impulsion soit à un substrat soit au fluide environnant.

- le mouvement dissipé de l'énergie. La cellule doit avoir un mécanisme actif pour produire de l'énergie mécanique. Dans la plupart des cellules, c'est le cytosquelette d'acto-myosine. Autre exemple: spermatozoïdes des vers nématodes - les vitesses et les tailles en jeu sont très faibles et l'inertie est négligeable. La loi de Newton se réduit à l'équilibre des forces.

Cellule sur un substrat  Friction par unité de surface $\xi \vec{v}$: $\int \vec{v} ds = \vec{v}$

Bactérie *Desheria*  nage en polymérisant une comète d'actine $\xi_b \vec{v}_b + \xi_c \vec{v}_c = 0$ $v_b \cdot v_c = v_p$. La comète et la bactérie ont des vitesses opposées

Les cellules peuvent nager et transférer leur impulsion au fluide autour d'elles. Elles peuvent aussi ramper et glisser sur un substrat. Nous ne traiterons pas la nage et la propulsion par des cils et des flagelles. Ces aspects seront abordés dans un cours d'Eric Lauga en mai-juin

Différents modes d'interaction avec un substrat sont répertoriés sur la figure figure Bodor et al Des Cell 2022. Traditionnellement, on distingue au cours de laquelle la cellule forme des protrusions "stables" de type lamellipodes et la motilité amoéboïde où la cellule forme des protrusions "transitoires" qui sont des blebs qui se forment et se rétractent. Nous utiliserons cette classification un peu rigide pour des cellules qui se déplacent dans des milieux à 2 et 3 dimensions.

① Une autre façon de l'écrire est $\vec{f} = -\frac{\sigma \epsilon}{3} \vec{\nabla}(p\sigma)$

② Magnétotaxie, barotaxie A.M. Lennon.

③ $f_{\uparrow} = -\frac{\Delta \bar{I}}{L} D$ $f_{\downarrow} = +\frac{\Delta \bar{I}}{L} D$ $\Delta \bar{I} = \bar{I}^+ - \bar{I}^-$

