



INSTITUT DE FRANCE  
Académie des sciences

# *Les traductions des Comptes Rendus*

---

## *Biologies*

### **Organiser la migration cellulaire collective via le guidage par les suiveuses**

Corps de l'article traduit par Arthur Boutillon<sup>®</sup>

Date de publication : 2024-01-16

<https://doi.org/10.5802/crbio.145-fr>


**Résumé :** La morphogénèse, la cicatrisation et certains types de métastases reposent sur la migration collective de groupes de cellules. Lors de ces processus, le guidage et la coordination entre cellules et entre tissus sont fondamentaux. Là où les tissus épithéliaux, très adhésifs, doivent se déplacer collectivement, les cellules mésenchymateuses, en ordre lâche, peuvent migrer individuellement. Cependant, de nombreuses cellules mésenchymateuses migrent de manière collective. Cet article résume comment les réactions migratoires aux contacts entre cellules, aussi appelées « régulation de locomotion par contact », organisent la migration collective des cellules mésenchymateuses. Il décrit en particulier un mécanisme récemment découvert, le « guidage par les suiveuses », par lequel une cellule est orientée par les suiveuses immédiatement en contact. Dans l'embryon de poisson-zèbre en gastrulation, lors de l'élongation du mésoderme axial, ce phénomène est responsable de la migration collective du tissu au front, le polster, et de son guidage par le tissu qui le suit, le mésoderme axial postérieur. Ce mécanisme de guidage par les suiveuses garantit la coordination des mouvements sur de longues distances ainsi que la robustesse du développement. Avec les autres processus de « régulation de locomotion par contact », ce mécanisme contribue à organiser la migration de groupe de cellules en ordre lâche.

**Mots-clés :** Migration cellulaire collective, Développement embryonnaire, Mécanoperception, Polarisation cellulaire, Poisson zèbre, Cellule mésenchymateuse, Mésoderme

Article original :

Arthur Boutillon, "Organizing collective cell migration through guidance by followers". *Comptes Rendus Biologies*, vol. 346 (2023), p. 117-126. <https://doi.org/10.5802/crbio.145>

Les traductions des *Comptes Rendus* sont mises à disposition du public dans un but d'accessibilité mais n'ont pas reçu de validation scientifique avant leur publication, seule la publication initiale engage la responsabilité de l'Académie des sciences. Le projet Traduction des *Comptes Rendus* est soutenu par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et par la délégation à la langue française et aux langues de France du ministère de la Culture.

 This translation is licensed under the  
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



## 1. Introduction

La migration cellulaire, le déplacement actif et dirigé des cellules d'un endroit à un autre en réponse à un signal, est un processus fondamental et complexe qui joue un rôle essentiel dans divers phénomènes biologiques, allant du développement embryonnaire et de la réparation des tissus aux réponses immunitaires et aux métastases cancéreuses. Il est essentiel pour la formation des tissus et des organes au cours du développement ainsi que pour le maintien de l'homéostasie tissulaire.

Certaines cellules migrent en tant que cellules individuelles qui évoluent au sein de leur environnement. Cependant, de nombreuses cellules migrent collectivement, au sein de groupes cellulaires [1]. Le terme « migration collective » a reçu différentes définitions. Historiquement, il a d'abord été utilisé pour décrire le mouvement des cellules épithéliales qui sont étroitement adhérentes les unes aux autres et qui se déplacent donc nécessairement collectivement [2, 3]. Cependant, plus récemment, la définition a été élargie à tous les cas de migration dans lesquels le mouvement d'une cellule est modulé par les autres cellules migrantes, et où le groupe de cellules agit comme une unité coopérative [4]. Expérimentalement, cela peut être révélé en isolant des cellules qui sont alors incapables de présenter le comportement migratoire qu'elles adoptent dans le groupe.

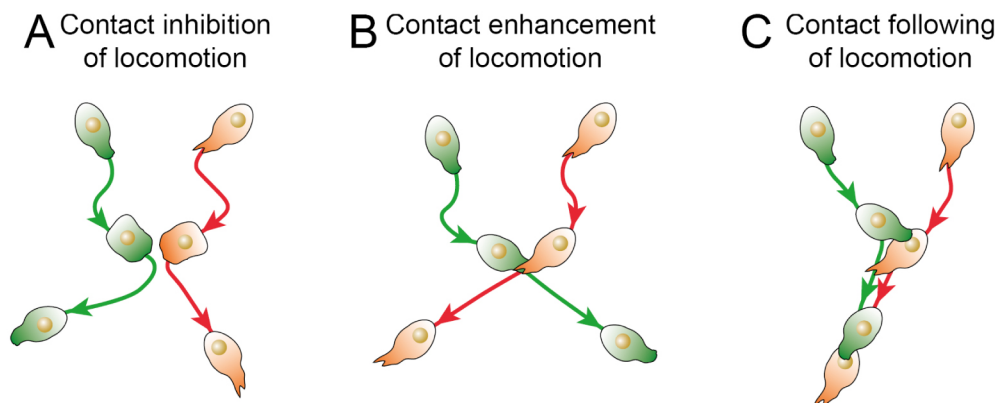
Dans cet article, nous passons brièvement en revue les différents comportements cellulaires qui assurent la migration collective, en particulier les mécanismes de « régulation par contact de la locomotion » qui organisent les cellules mésenchymateuses, en mettant l'accent sur la migration des cellules de crête neurale dans le Xénope. Dans un second temps, nous détaillons la découverte récente du « guidage par les suiveuses », un comportement assurant la migration collective des cellules et la coordination du mouvement de différents tissus.

## 2. Migration cellulaire collective et régulation par contact de la locomotion

Lors de la migration collective des cellules épithéliales, la nature collective du mouvement découle principalement du fait que les cellules sont étroitement attachées les unes aux autres. Ce type de migration a été largement décrite, en particulier en utilisant des monocouches épithéliales dans des expériences dites de cicatrisation [5, 3]. Un espace vide est formé dans un épithélium confluent, généralement en grattant la monocouche ou en retirant une séparation, et les mouvements des cellules sont enregistrés. Bien que les détails du comportement cellulaire varient en fonction du type de cellule, la migration des monocouches épithéliales repose globalement sur la formation de cellules leaders faisant face à l'espace vide. Ces cellules adoptent des caractéristiques migratoires, formant un grand lamellipode et entraînant les cellules environnantes dans une structure en forme de doigt. Les autres cellules, plus éloignées, adoptent alors une morphologie de suiveuses, soit en étant entraînées passivement, soit en formant de petits lamellipodes, dits cryptiques, contribuant au mouvement local [6, 7, 3].

Bien que les tissus épithéliaux *in vivo* présentent généralement des structures plus complexes, leur migration collective repose également sur une organisation selon laquelle les leaders définissent le mouvement et les suiveuses sont entraînées [8, 9, 10]. Au cours du développement du poisson-zèbre, le primordium de la ligne latérale postérieure est formé par un petit groupe de cellules qui migrent le long d'une piste de chimio-attractant. Ce groupe est mis en mouvement par un petit nombre de cellules leaders qui détectent un gradient local de chimio-attractant formé par les cellules suiveuses. Ces dernières sont alors entraînées par les cellules leaders [11, 12, 13, 9, 14]. La séparation des leaders et des suiveuses [15] ou la modification de leur identité [16, 12, 9, 17] perturbe largement la migration du primordium, ce qui montre la nécessité d'une coopération entre des cellules ayant des rôles distincts de leader et de suiveuse.

Alors que les cellules mésenchymateuses ne sont pas fortement attachées à leurs voisins et migrent parfois individuellement [18], certaines d'entre elles s'organisent en groupe migratoire. Dans le groupe, les cellules affichent toutes un comportement migratoire formant des protrusions riches en actine, adoptant un ordre lâche, avec des contacts transitoires et de fréquents changements de voisins. Une telle organisation peut



**FIGURE 1** – Différents modes de régulation par contact de la locomotion. (A) L'inhibition par contact de la locomotion correspond à la repolarisation active de deux cellules entrant en collision qui s'éloignent du point de contact. (B) Le renforcement par contact de la locomotion correspond à la stabilisation de la direction de migration d'une cellule suite au contact avec une autre cellule. (C) Le suivi par contact de la locomotion correspond à l'alignement d'une cellule entrant en contact avec la face postérieure d'une autre cellule, ce qui entraîne la formation d'un petit cortège de cellules. Les couleurs des cellules correspondent à leur identité.

résulter du mouvement concomitant de cellules migrant indépendamment les unes des autres, par exemple dans le cas de cellules immunitaires migrant vers le site d'une blessure [19]. Dans d'autres cas, la coopération entre les cellules est en fait nécessaire pour une migration de groupe correcte, constituant ainsi une véritable migration collective des cellules. Dans ces situations, des cellules isolées se comportent différemment de cellules dans le groupe et sont incapables de migrer efficacement [20, 21].

Étant donné la disposition plus dispersée des tissus mésenchymateux, les processus coopératifs menant à la migration collective diffèrent de ceux des tissus épithéliaux. L'un des exemples les plus largement décrits de migration collective mésenchymateuse est celui des cellules de crête neurale dans le Xénope [22, 23]. Ces cellules présentent une diversité étonnante de comportements migratoires (durotaxie, chimiotaxie, électrotaxie, etc.) [24, 25, 26, 27, 28], mais leur migration est principalement guidée par deux phénomènes : l'inhibition par contact de la locomotion [29] et la co-attraction [30, 31]. L'inhibition par contact de la locomotion a été décrite il y a un siècle [32] et correspond à la tendance qu'ont deux cellules entrant en collision à s'arrêter puis à réorienter leur mouvement loin du site de la collision (Figure 1) [33, 34]. En l'absence de mécanismes supplémentaires, ce phénomène conduirait à la dispersion des cellules, celles-ci ayant tendance à fuir le contact. La co-attraction correspond à l'expression conjointe d'un chimio-attractant et de son récepteur. Ainsi, les cellules s'attirent les unes les autres et se réunissent en un seul groupe [30]. La combinaison de ces deux propriétés dans les cellules de la crête neurale génère un comportement complexe où les cellules ont tendance à s'éloigner d'un groupe en raison de l'inhibition par contact de la locomotion, tout en reformant un groupe grâce à la co-attraction. Cela conduit à un déplacement persistant dans un espace latéralement confiné [35].

Deux types d'inhibition par contact de la locomotion sont recensés en fonction de ce qui se passe après la collision des cellules [34]. Dans l'inhibition par contact de type I, les cellules qui entrent en collision migrent en s'éloignant activement l'une de l'autre, formant des structures migratoires du côté opposé au point de collision. Dans l'inhibition par contact de type II, les cellules réorientent simplement leur migration après être entrées en collision avec une autre cellule, bien qu'il y ait un débat sur la question de savoir s'il s'agit réellement d'un processus actif ou simplement du résultat de l'encombrement stérique.

Jusqu'à récemment, l'inhibition par contact de la locomotion était considérée comme le principal phénomène contrôlant le comportement collectif et l'interaction entre les cellules entrant en collision. Cependant, des études récentes ont décrit deux autres comportements cellulaires lors d'un contact entre deux cellules.

Dans un système minimaliste où la collision des cellules est contrôlée, il a été observé que lorsque l'avant d'une cellule entre en collision avec l'arrière d'une autre cellule, la cellule arrière a tendance à rester attachée à la cellule avant et à suivre sa migration (Figure 1B) [36]. Ce phénomène, appelé « suivi par contact de la locomotion », peut conduire à la formation de petits cortèges de cellules migrant collectivement. Un tel comportement a été récemment observé dans des colonies de *Dictyostelium discoideum* [37]. Dans le même organisme, il a également été décrit que la collision entre cellules tend à stabiliser la migration des deux cellules [38]. Ce phénomène, appelé « renforcement par contact de la locomotion », tend à accélérer l'étalement des colonies (Figure 1C). Il a récemment été proposé de regrouper ces comportements induits par le contact sous le nom de « régulation par contact de la locomotion » [39], pour souligner que ces comportements reposent sur la signalisation cellulaire et les réponses actives des cellules, et pour les distinguer des phénomènes collectifs purement physiques tels que la plithotaxie, l'alignement dans la direction de la contrainte de cisaillement la plus faible [40]. Ces différents exemples montrent qu'il existe tout un répertoire de réponses cellulaires au contact en plus de l'inhibition par contact de la locomotion, ce qui offre un large éventail de mécanismes visant à coordonner les migrations collectives.

Dans un article récent, afin de mieux comprendre comment les interactions entre les cellules coordonnent la migration, nous avons étudié l'élongation du mésoderme axial de l'embryon de poisson-zèbre pendant la gastrulation [41]. Nous avons découvert un autre phénomène de régulation par contact de la locomotion conduisant à une migration collective dans un tissu mésenchymateux et à sa coordination avec d'autres tissus. Dans le mésoderme axial antérieur, les cellules détectent la migration active des cellules situées immédiatement derrière elles et alignent leur migration avec celles-ci, un comportement que nous avons appelé « guidage par les suiveuses ».

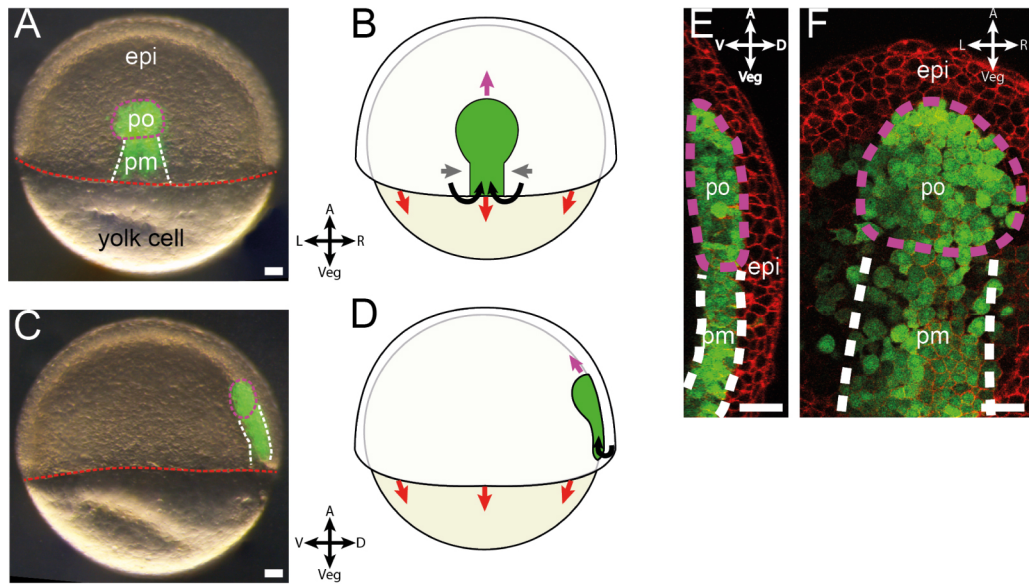
### 3. Un nouveau processus sous-jacent à la migration collective mésenchymateuse

Au cours de la gastrulation, l'embryon de poisson-zèbre est constitué d'une grosse cellule vitelline sphérique au-dessus de laquelle se trouvent les cellules embryonnaires, qui présentent trois mouvements cellulaires concomitants majeurs : l'épibolie, l'ingression, et la convergence et extension (Figure 2A–D). L'épibolie consiste en un mouvement de la marge embryonnaire vers le pôle végétal de l'embryon [42, 43]. L'ingression est le mouvement des cellules de la marge vers la cellule vitelline pour former l'hypoblaste profond sous l'épiblaste en surface [44, 45, 46, 43]. Enfin, la convergence et extension correspondent à un mouvement de convergence globale des cellules de l'hypoblaste et de l'épiblaste vers la ligne médiane dorsale, et à un mouvement d'extension le long de l'axe animal-végétal [43, 47].

Le mésoderme axial est une structure qui s'allonge pendant la gastrulation de la marge dorsale vers le pôle animal de l'embryon et qui est composée de deux tissus (Figure 2E, F). Le polster, le plus proche du pôle animal, est un tissu mésenchymateux composé d'environ 200 cellules dans un arrangement lâche et tridimensionnel [49, 50, 51]. Les cellules du polster présentent un comportement migratoire actif et orienté vers le pôle animal de l'embryon. Elles sont suivies par le mésoderme axial postérieur, qui effectue un mouvement de convergence et extension tout en maintenant le contact avec le polster en migration [52, 50].

Comme toutes les cellules de polster présentent un comportement migratoire orienté similaire, il a d'abord été pensé qu'elles migraient indépendamment les unes des autres [53]. Cependant, des expériences de transplantation ont montré que lorsque des cellules uniques ou de petits groupes de cellules étaient isolés du reste du polster, ils restaient mobiles mais perdaient leur orientation vers le pôle animal [49]. Inversement, ces cellules isolées retrouvaient leur orientation au contact du polster. Ces expériences ont établi que la migration du polster était un véritable cas de migration cellulaire collective et ont suggéré que l'information directionnelle qui guide la migration des cellules du polster est contenue dans le polster et est transmise aux cellules par le biais de contacts entre cellules, selon un mécanisme alors inconnu.

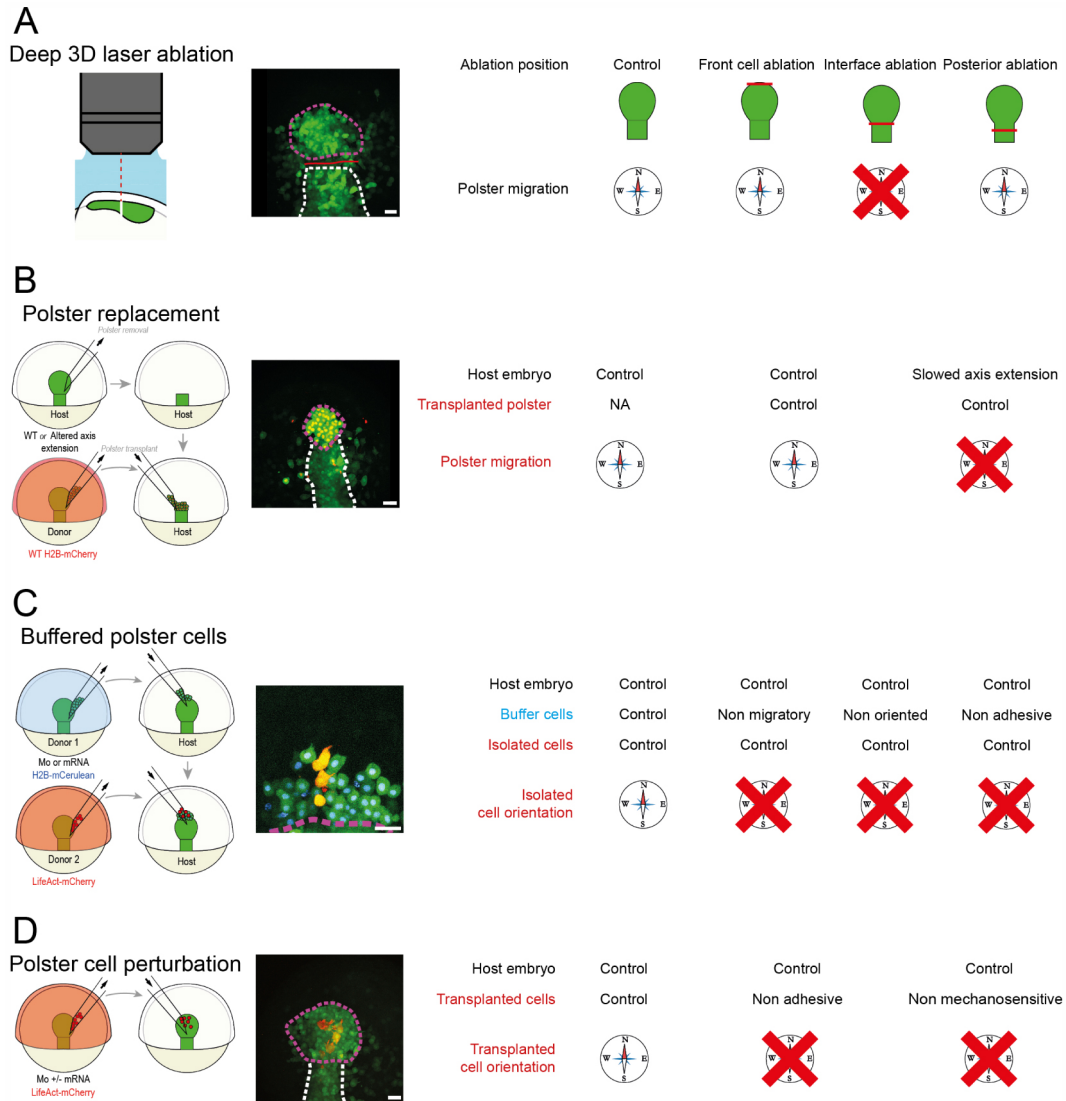
Afin de comprendre le guidage de la migration du polster, nous avons cherché à localiser l'information de direction dans le tissu, en enlevant ou en isolant des parties du tissu et en observant quels éléments sont nécessaires à la migration. Pour cela, nous avons développé une approche d'ablation laser tridimensionnelle spa-



**FIGURE 2** – Le mésoderme axial pendant la gastrulation du poisson-zèbre. (A-D) Images d'embryons *Gsc*:GFP, une lignée transgénique marquant le mésoderme axial, pendant la gastrulation et schémas correspondants. (A, B) Vue dorsale. (C, D) Vue latérale. (A, C) Les lignes pointillées violettes et blanches délimitent respectivement le polster et le mésoderme axial postérieur, tous deux marqués en vert dans cette lignée transgénique; la ligne pointillée rouge marque la marge embryonnaire. epi : épiblaste; po : polster; pm : mésoderme postérieur. (B,D) Les mouvements d'épibolie, de convergence et extension, et d'ingression sont respectivement représentés par des flèches rouges, grises et violettes. A : animal; Veg : végétal; R : droit; L : gauche; D : dorsal; V : ventral. (E,F) Images du mésoderme axial transgénique *Gsc*:GFP pendant la gastrulation en vue latérale et dorsale respectivement. Les cellules du mésoderme axial sont marquées en vert et les membranes en rouge. Les lignes pointillées violettes et blanches délimitent respectivement le polster et le mésoderme axial postérieur. Toutes les barres d'échelle ont une longueur de 50  $\mu\text{m}$ . Adapté de [41, 48], tous droits réservés.

tialement confinée à l'aide d'un laser pulsé, permettant de détruire avec précision des cellules individuelles du polster dans l'hypoblaste profond, sans affecter les tissus avoisinants (Figure 3A) [54]. Nous avons ensuite effectué différentes coupes dans le polster et avons d'abord remarqué que l'ablation des premières rangées de cellules n'affectait pas la migration du polster, ce qui suggère que ces cellules ne possèdent pas un rôle de leader [55]. Plus important encore, nous avons observé que le polster, lorsqu'il est séparé du mésoderme postérieur, est incapable d'orienter sa migration de manière autonome. Cependant, lorsque le contact avec le mésoderme postérieur est préservé, la migration est orientée, ce qui suggère que l'interaction avec le mésoderme postérieur est en fait nécessaire à l'orientation du mouvement. Nous avons confirmé cette observation en utilisant des techniques de microchirurgie et de transplantation de cellules [56]. Il apparaît ainsi que, contrairement à nos attentes, l'information directionnelle guidant le polster n'est pas contenue dans le polster lui-même, mais qu'elle est en fait fournie par le tissu qui le suit.

Nous avons ensuite cherché à comprendre comment l'interaction avec le mésoderme postérieur déclenche la migration du polster. En particulier, comme le mésoderme postérieur s'allonge pendant la gastrulation, nous avons testé si cette extension était nécessaire au guidage du polster (Figure 3B). En utilisant des approches de microchirurgie et de génétique fonctionnelle, nous avons modifié spécifiquement la vitesse d'extension du mésoderme postérieur. Il s'est avéré que l'orientation d'un polster sauvage est perdue lorsque le mésoderme postérieur qui le suit s'allonge plus lentement. Cela montre qu'une élévation correcte du tissu postérieur est nécessaire au guidage du polster.



**FIGURE 3** – Démonstration expérimentale du guidage par les suiveuses. Pour chaque expérience sont présentés un schéma, une image représentative et des résultats simplifiés. Les boussoles et les boussoles barrées indiquent respectivement une migration ou un comportement migratoire orienté et mal orienté. (A) Ablations laser profondes, tridimensionnelles et limitées dans l'espace. Les lignes rouges sur l'image de microscopie et sur les schémas du petit mésoderme axial indiquent la position de la coupe, les lignes pointillées violettes et blanches délimitent respectivement le polster et le mésoderme axial postérieur. (B) Transplantation d'un polster sauvage (Control) dans un hôte où le mésoderme axial postérieur est ralenti. Les cellules de polster transplantées sont marquées par des noyaux rouges sur l'image de microscopie. Les lignes pointillées blanches et violettes indiquent respectivement le mésoderme axial postérieur de l'hôte et le polster transplanté. (C) Isolement de cellules de polster sauvages à partir d'un mésoderme axial sauvage grâce à des cellules tampons à la migration déficiente. Les cellules sauvages transplantées, les cellules tampons à l'hôte sont respectivement marquées en rouge, avec des noyaux bleus et en vert. La ligne pointillée violette indique le front du mésoderme axial de l'hôte. (D) Transplantation dans un hôte sauvage de cellules de polster surexprimant certaines protéines, ou en étant dépourvues. Les cellules de polster transplantées sont marquées en rouge. Les lignes pointillées violettes et blanches délimitent respectivement le polster et le mésoderme axial postérieur. Toutes les barres d'échelle ont une longueur de 50  $\mu\text{m}$ . Adapté de [41], tous droits réservés.

Pour expliquer comment le mouvement du tissu qui le suit peut orienter le polster, nous avons envisagé deux hypothèses. Les cellules du polster pourraient s'orienter soit en détectant le fait d'être poussées, par exemple en ressentant un stress induit, soit en détectant un signal d'orientation provenant des cellules suiveuses, par exemple leur migration active. Par des approches de microchirurgie et de transplantation de cellules, nous avons isolé certaines cellules du polster du reste du tissu en introduisant une rangée de cellules tampons dont la migration était perturbée, étant soit non-protrusives, soit non-orientées, soit non-adhésives (Figure 3C). Bien que poussées par l'extension du mésoderme axial, les cellules de polster ainsi isolées ne sont pas orientées, ce qui montre que ces cellules détectent la migration active et orientée de leurs voisines et s'alignent sur elle.

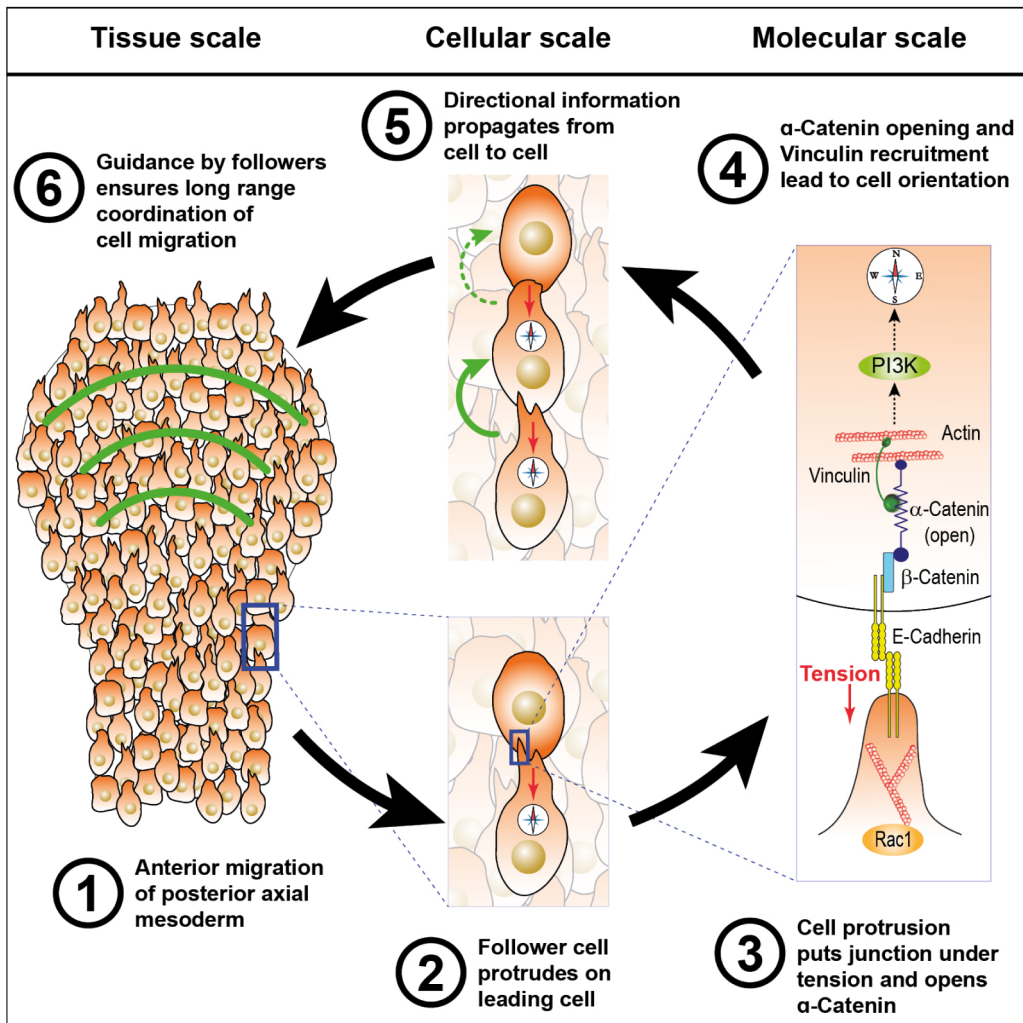
Nous avons ensuite disséqué le mécanisme moléculaire sous-jacent à la détection de la migration des cellules avoisinantes, en utilisant la perte de fonction de gènes (Figure 3D). Nous avons identifié que le complexe E-Cadhérine/ $\alpha$ -Caténine/Vinculine, qui forme les jonctions adhérentes, est nécessaire à l'orientation de la polarité. Il est intéressant de noter que l' $\alpha$ -Caténine est une protéine mécanosensible, capable de déclencher la signalisation cellulaire et de recruter la protéine adaptatrice Vinculine en réponse à une force mécanique [57, 58, 59, 60]. Nous avons montré que le domaine mécanosensible de l' $\alpha$ -Caténine est nécessaire à la bonne distribution de PI3K, une kinase contrôlant la formation des protrusions et l'orientation des cellules [51]. Nous avons ensuite quantifié la distribution cellulaire de l' $\alpha$ -Caténine et observé qu'elle s'accumule principalement sur la face postérieure des cellules, là où il y a un contact avec les protrusions formées par les cellules suiveuses. En utilisant des ablations laser, nous avons observé que ces protrusions sont effectivement sous tension, et que cette tension nécessite la protéine E-Cadhérine, aussi impliquée dans les jonctions adhérentes.

Ainsi, nous avons montré que les cellules du polster sont capables de détecter l'activité migratoire d'une cellule suiveuse et de s'aligner avec elle, et nous avons proposé de nommer ce phénomène « guidage par les suiveuses ». En utilisant des simulations numériques, nous avons vérifié que le guidage par les suiveuses est suffisant pour expliquer le guidage collectif d'un groupe de cellules (le polster) par des cellules suiveuses orientées. Il est important de noter qu'en faisant varier la vitesse des cellules suiveuses dans les simulations, nous avons observé que la vitesse de migration du polster correspondait toujours à l'élongation du mésoderme postérieur, grâce à ce mécanisme de guidage. Nous avons pu prouver expérimentalement que cette prédiction est correcte, suggérant que le guidage par les cellules suiveuses, en plus d'assurer le guidage collectif du polster, garantit également une bonne élongation du mésoderme axial, empêchant la séparation des deux tissus au cours de la gastrulation.

Sur la base de ces observations, nous avons proposé un modèle expliquant la migration du polster et sa coordination avec l'extension du mésoderme postérieur au cours de l'élongation du mésoderme axial (Figure 4). Pendant la gastrulation, le mésoderme postérieur effectue un mouvement de convergence et extension. Au point de contact entre les deux tissus, une cellule de la première rangée de cellules du mésoderme postérieur forme une protrusion qui entre en contact avec une cellule du polster. Cette protrusion forme une jonction adhérente puis applique une tension qui recrute et ouvre l' $\alpha$ -Caténine dans la cellule de polster. Cela provoque une redistribution de l'activité de PI3K dans cette cellule du côté opposé au contact, conduisant à l'alignement de la polarité de la cellule du polster avec celle de la cellule postérieure. À son tour, cette cellule de polster formera des protrusions et orientera une cellule de la rangée voisine et ainsi de suite jusqu'à ce que l'ensemble du tissu soit orienté à l'opposé du mésoderme postérieur et migre efficacement vers le pôle animal de l'embryon.

#### 4. Perspectives

Le mécanisme complet qui conduit au guidage par les suiveuses n'est pas encore élucidé, mais plusieurs pistes sont ouvertes pour comprendre ce phénomène plus en détail. Dans un article récent, nous avons étudié ce que pourrait être le résultat de conflits d'informations sur la migration collective du polster [61]. Nous avons développé des simulations numériques qui testent différentes implémentations de la réponse au guidage par les suiveuses en cas de collisions multiples. Bien que les différents modèles soient presque aussi performants



**FIGURE 4** – Modèle proposé pour le guidage par les suiveuses organisant la migration collective des cellules de polster. Une cellule de polster contactée par une cellule suiveuse détecte par mécanosensation la tension générée par la migration active de la cellule suiveuse. Cela oriente la migration de la cellule contactée qui, à son tour, oriente la cellule qui la précède de sorte que l'information directionnelle se propage dans l'ensemble du groupe. Adapté de [41], tous droits réservés.

les uns que les autres, le modèle proposant que les cellules leaders s'alignent sur la cellule présentant la plus grande surface de contact semble correspondre un peu mieux aux observations expérimentales. Contrôler les interactions entre cellules de polster pourrait fournir d'avantage de données pour comprendre comment une cellule intègre de multiples stimuli.

Nous avons montré que la mécanosensation des protrusions cellulaires voisines est nécessaire à l'orientation des cellules du polster. Cependant, la distribution des forces dans le polster est encore inconnue, de même que leur amplitude. Pour mieux comprendre comment les cellules s'orientent en réponse aux forces appliquées par leurs voisines, il serait nécessaire de décrire l'état mécanique du tissu à différentes échelles. Des données préliminaires utilisant de petites billes de PDMS déformables comme senseur de force à l'échelle du tissu suggèrent qu'il existe un gradient de tension anisotrope de l'avant vers l'arrière et que la tension maximale semble



être alignée avec la direction de la migration [48]. Cependant, une meilleure précision dans la description de la distribution des forces pourrait être nécessaire afin de mieux comprendre la force appliquée et subie par les cellules, par exemple en utilisant des capteurs de tension moléculaires basés sur le FRET [62].

D'un point de vue moléculaire, davantage d'analyses fonctionnelles seraient nécessaires pour comprendre comment les cellules appliquent des forces par le biais de leurs protrusions et comment l'ouverture de l' $\alpha$ -Caténine provoque l'orientation des cellules. En effet, plusieurs voies de signalisation sont connues pour être nécessaires à l'orientation des cellules du polster, comme les voies Wnt/Polarité cellulaire planaire (PCP), PI3K et E-Cadhérine [49, 63, 51, 64]. Chez le Médaka, un autre poisson organisme modèle, la signalisation FGF a également été identifiée comme nécessaire à une migration correcte du polster [65]. La façon dont toutes ces voies sont interdépendantes reste une question ouverte, mais une première observation intéressante est que plusieurs d'entre elles sont communes à celles décrites dans d'autres cas de régulation de contact de la locomotion. Par exemple, l'inhibition par contact de la locomotion décrite dans les cellules de la crête neurale repose sur la formation de la jonction N-Cadhérine adhérente et l'activation de la voie Wnt/PCP qui active localement la petite GTPase RhoA, conduisant à l'effondrement de la protubérance et à la formation d'une autre protubérance du côté opposé de la cellule [34]. De même, le suivi par contact de la locomotion repose sur la voie Wnt/PCP, dont la perte de fonction abroge le comportement collectif [36].

Malgré ces zones d'incertitude, le nouveau mécanisme identifié, le guidage par les suiveuses, représente une avancée significative dans la compréhension de la migration collective des cellules. Il nous permet de mieux comprendre comment les cellules mésenchymateuses peuvent communiquer et comment elles s'organisent pour migrer en groupe. De plus, étant donné sa proximité avec d'autres exemples de régulation par contact de la locomotion, il suggère l'existence d'une boîte à outils que les cellules utilisent pour communiquer au niveau des points de contact, impliquant des voies telles que la voie Wnt/PCP et les jonctions adhérentes contenant des cadhérines.

De plus, cette découverte contribue à la compréhension de la manière dont les différents tissus coordonnent et orientent leurs mouvements dans l'environnement complexe d'un embryon en développement. Guider un tissu avec un gradient chimiotactique sur de longues distances dans un environnement dynamique pourrait s'avérer très complexe. De même, assurer le mouvement relatif de différents tissus qui se déplacent grâce à des mécanismes différents pourrait s'avérer une tâche difficile. Le guidage par des suiveuses permet à un tissu d'en guider un autre, ce qui constitue une solution efficace pour coordonner de manière fiable le mouvement des tissus.

Enfin, le guidage par les suiveuses pourrait nous éclairer sur la manière dont les groupes de cellules parviennent à migrer sans indices de guidage externes apparents, comme par exemple les flux de cellules métastatiques qui quittent une tumeur. Dans le cas d'un guidage par les leaders, les cellules métastatiques auraient besoin d'un signal de guidage externe pour migrer efficacement. Au contraire, si des cellules sont orientées par celles qui les suivent immédiatement, une colonne arbitrairement longue de cellules pourrait théoriquement être guidée par une asymétrie initiale à l'une de ses extrémités. L'ajout de nouvelles cellules sortant de la tumeur orienterait ainsi la dernière rangée du flux, puis la rangée suivante, et ainsi de suite. Des travaux futurs pourraient ainsi permettre d'identifier des mécanismes similaires au guidage par les suiveuses dans d'autres systèmes.

## 5. Déclaration d'intérêts

Les auteurs ne travaillent pas, ne conseillent pas, ne possèdent pas d'actions ou ne reçoivent pas de fonds de toute organisation qui pourrait bénéficier de cet article, et n'ont déclaré aucune affiliation autre que leurs organismes de recherche.

## 6. Remerciements

Je remercie Sophie Escot, Amélie Elouin, Diego Jahn, Sebastián González-Tirado, Jörn Starru"z, Lutz Brusch pour leur aide, et Nicolas B. David pour la supervision du travail décrit dans cet article. Je suis également

reconnaissant à Nicolas B. David, Manon Valet, Anaïs Bailles, Roudaina Boukheloua et Giulia Serafini pour leur lecture critique du manuscrit. Ce travail a été soutenu par une bourse de la fondation Alexander von Humboldt.

## Références

- [1] C. De Pascalis, S. Etienne-Manneville, « Single and collective cell migration : the mechanics of adhesions », *Mol. Biol. Cell* **28** (2017), n° 14, p. 1833-1846.
- [2] P. Rosen, D. S. Misfeldt, « Cell density determines epithelial migration in culture », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77** (1980), n° 8, p. 4760-4763.
- [3] S. R. K. Vedula, A. Ravasio, C. T. Lim, B. Ladoux, « Collective cell migration : a mechanistic perspective », *Physiology* **28** (2013), n° 6, p. 370-379.
- [4] E. Theveneau, R. Mayor, « Collective cell migration of epithelial and mesenchymal cells », *Cell. Mol. Life Sci.* **70** (2013), n° 19, p. 3481-3492.
- [5] G. J. Todaro, G. K. Lazar, H. Green, « The initiation of cell division in a contact-inhibited mammalian cell line », *J. Cell. Physiol.* **66** (1965), n° 3, p. 325-333.
- [6] M. Poujade, E. Grasland-Mongrain, A. Hertzog, J. Jouanneau, P. Chavrier, B. Ladoux, A. Buguin, P. Silberzan, « Collective migration of an epithelial monolayer in response to a model wound », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104** (2007), n° 41, p. 15988-15993.
- [7] P. Rørth, « Collective cell migration », *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **25** (2009), n° 1, p. 407-429.
- [8] E. Caussinus, J. Colombelli, M. Affolter, « Tip-cell migration controls stalk-cell intercalation during drosophila tracheal tube elongation », *Curr. Biol.* **18** (2008), n° 22, p. 1727-1734.
- [9] P. Haas, D. Gilmour, « Chemokine signaling mediates self-organizing tissue migration in the zebrafish lateral line », *Dev. Cell* **10** (2006), n° 5, p. 673-680.
- [10] A. K. Mishra, J. A. Mondo, J. P. Campanale, D. J. Montell, « Coordination of protrusion dynamics within and between collectively migrating border cells by myosin II », *Mol. Biol. Cell* **30** (2019), n° 19, p. 2490-2502.
- [11] C. Dambly-Chaudière, N. Cubedo, A. Ghysen, « Control of cell migration in the development of the posterior lateral line : antagonistic interactions between the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7/RDC1 », *BMC Dev. Biol.* **7** (2007), article no. 23.
- [12] N. B. David, D. Sapède, L. Saint-Etienne, C. Thisse, B. Thisse, C. Dambly-Chaudière, F. M. Rosa, A. Ghysen, « Molecular basis of cell migration in the fish lateral line : role of the chemokine receptor CXCR4 and of its ligand, SDF1 », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99** (2002), n° 25, p. 16297-16302.
- [13] E. Donà, J. D. Barry, G. Valentin, C. Quirin, A. Khmelinskii, A. Kunze, S. Durdu, L. R. Newton, A. Fernandez-Minan, W. Huber, M. Knop, D. Gilmour, « Directional tissue migration through a self-generated chemokine gradient », *Nature* **503** (2013), p. 285-289.
- [14] G. Venkiteswaran, S. W. Lewellis, J. Wang, E. Reynolds, C. Nicholson, H. Knaut, « Generation and dynamics of an endogenous, self-generated signaling gradient across a migrating tissue », *Cell* **155** (2013), n° 3, p. 674-687.
- [15] D. D. Nogare, K. Somers, S. Rao, M. Matsuda, M. Reichman-Fried, E. Raz, A. B. Chitnis, « Leading and trailing cells cooperate in collective migration of the zebrafish posterior lateral line primordium », *Development (Cambridge)* **141** (2014), n° 16, p. 3188-3196.
- [16] J. M. Burns, B. C. Summers, Y. Wang, A. Melikian, R. Berahovich, Z. Miao, M. E. T. Penfold, M. J. Sunshine, D. R. Littman, C. J. Kuo, K. Wei, B. E. McMaster, K. Wright, M. C. Howard, T. J. Schall, « A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development », *J. Exp. Med.* **203** (2006), n° 9, p. 2201-2213.
- [17] G. Valentin, P. Haas, D. Gilmour, « The chemokine SDF1a coordinates tissue migration through the spatially restricted activation of Cxcr7 and Cxcr4b », *Curr. Biol.* **17** (2007), n° 12, p. 1026-1031.
- [18] A. Aalto, A. Olguin-Olguin, E. Raz, « Zebrafish primordial germ cell migration », *Front. Cell Dev. Biol.* **9** (2021), article no. 684460.

- [19] V. Miskolci, J. Squirrell, J. Rindy, W. Vincent, J. D. Sauer, A. Gibson, K. W. Eliceiri, A. Huttenlocher, « Distinct inflammatory and wound healing responses to complex caudal fin injuries of larval zebrafish », *ELife* **8** (2019), p. 1-18.
- [20] J. Stock, T. Kazmar, F. Schlumm, E. Hannezo, A. Pauli, « A self-generated toddler gradient guides mesodermal cell migration », *Sci. Adv.* **8** (2022), n° 37, p. 1-15.
- [21] E. Theveneau, R. Mayor, « Can mesenchymal cells undergo collective cell migration? The case of the neural crest », *Cell Adh. Migr.* **5** (2011), n° 6, p. 490-498.
- [22] E. Scarpa, R. Mayor, « Collective cell migration in development », *J. Cell Biol.* **212** (2016), n° 2, p. 143-155.
- [23] E. Theveneau, R. Mayor, « Neural crest migration : interplay between chemorepellents, chemoattractants, contact inhibition, epithelial–mesenchymal transition, and collective cell migration », *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* **1** (2012), n° 3, p. 435-445.
- [24] E. H. Barriga, R. Mayor, « Adjustable viscoelasticity allows for efficient collective cell migration », *Semin. Cell Dev. Biol.* **93** (2019), p. 55-68.
- [25] E. H. Barriga, E. Theveneau, « In vivo neural crest cell migration is controlled by ‘Mixotaxis’ », *Front. Physiol.* **11** (2020), p. 1-9.
- [26] F. Ferreira, S. Moreira, E. H. Barriga, « Stretch-induced endogenous electric fields drive neural crest directed collective cell migration in vivo », 2021, BioRxiv, <https://doi.org/10.1101/2021.10.11.463916>.
- [27] A. Shellard, R. Mayor, « Collective durotaxis along a self-generated stiffness gradient in vivo », *Nature* **600** (2021), n° 7890, p. 690-694.
- [28] E. Theveneau, L. Marchant, S. Kuriyama, M. Gull, B. Moepps, M. Parsons, R. Mayor, « Collective chemotaxis requires contact-dependent cell polarity », *Dev. Cell* **19** (2010), n° 1, p. 39-53.
- [29] C. Carmona-Fontaine, H. K. Matthews, S. Kuriyama, M. Moreno, G. A. Dunn, M. Parsons, C. D. Stern, R. Mayor, « Contact inhibition of locomotion in vivo controls neural crest directional migration », *Nature* **456** (2008), n° 7224, p. 957-961.
- [30] C. Carmona-Fontaine, E. Theveneau, A. Tzekou, M. Tada, M. Woods, K. M. Page, M. Parsons, J. D. Lambris, R. Mayor, « Complement fragment C3a controls mutual cell attraction during collective cell migration », *Dev. Cell* **21** (2011), n° 6, p. 1026-1037.
- [31] A. Shellard, R. Mayor, « Chemotaxis during neural crest migration », *Semin. Cell Dev. Biol.* **55** (2016), p. 111-118.
- [32] L. Loeb, « Amœboid movement, tissue formation and consistency of protoplasm », *Science* **53** (1921), n° 1368, p. 261-262.
- [33] M. Abercrombie, J. E. M. Heaysman, « Observations on the social behaviour of cells in tissue culture : II. ‘Monolayering’ of fibroblasts », *Exp. Cell Res.* **6** (1954), n° 2, p. 293-306.
- [34] B. Stramer, R. Mayor, « Mechanisms and in vivo functions of contact inhibition of locomotion », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **18** (2016), n° 1, p. 43-55.
- [35] A. Szabó, M. Melchionda, G. Nastasi, M. L. Woods, S. Campo, R. Perris, R. Mayor, « In vivo confinement promotes collective migration of neural crest cells », *J. Cell Biol.* **213** (2016), n° 5, p. 543-555.
- [36] D. Li, Y.-L. Wang, « Coordination of cell migration mediated by site-dependent cell–cell contact », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **115** (2018), p. 10678-10683.
- [37] M. Hayakawa, T. Hiraiwa, Y. Wada, H. Kuwayama, T. Shibata, « Polar pattern formation induced by contact following locomotion in a multicellular system », *ELife* **9** (2020), p. 1-18.
- [38] J. D’alessandro, A. P. Solon, Y. Hayakawa, C. Anjard, F. Detcheverry, J. P. Rieu, C. Rivière, « Contact enhancement of locomotion in spreading cell colonies », *Nat. Phys.* **13** (2017), n° 10, p. 999-1005.
- [39] R. Alert, X. Trepat, « Physical models of collective cell migration », *Annu. Rev. Condens. Matter Phys.* **11** (2020), p. 77-101.
- [40] D. T. Tambe, C. C. Hardin, T. E. Angelini, K. Rajendran, C. Y. Park, X. Serra-Picamal, E. H. Zhou, M. H. Zaman, J. P. Butler, D. A. Weitz, J. J. Fredberg, X. Trepat, « Collective cell guidance by cooperative intercellular forces », *Nat. Mater.* **10** (2011), n° 6, p. 469-475.
- [41] A. Boutillon, S. Escot, A. Elouin, D. Jahn, S. González-Tirado, J. Starruß, L. Brusch, N. B. David, « Guidance

- by followers ensures long-range coordination of cell migration through  $\alpha$ -catenin mechanoperception », *Dev. Cell* **57** (2022), n° 12, p. 1529-1544.e5.
- [42] A. E. E. Bruce, « Zebrafish epiboly : spreading thin over the yolk », *Dev. Dyn.* **245** (2016), n° 3, p. 244-258.
- [43] R. M. Warga, C. B. Kimmel, « Cell movements during epiboly and gastrulation in zebrafish », *Development* **108** (1990), n° 4, p. 569-580.
- [44] J.-A. Montero, L. Carvalho, M. Wilsch-Bräuninger, B. Kilian, C. Mustafa, C.-P. Heisenberg, « Shield formation at the onset of zebrafish gastrulation », *Development (Cambridge, England)* **132** (2005), n° 6, p. 1187-1198.
- [45] D. Pinheiro, R. Kardos, É. Hannezo, C.-P. Heisenberg, « Morphogen gradient orchestrates pattern-preserving tissue morphogenesis via motility-driven unjamming », *Nat. Phys.* **18** (2022), p. 1482-1493.
- [46] D. Pinheiro, C. P. Heisenberg, « Zebrafish gastrulation : putting fate in motion », *Curr. Top. Dev. Biol.* **136** (2020), p. 343-375.
- [47] M. L. K. Williams, L. Solnica-Krezel, « Regulation of gastrulation movements by emergent cell and tissue interactions », *Curr. Opin. Cell Biol.* **48** (2017), p. 33-39.
- [48] A. Souchaud, A. Boutillon, G. Charron, A. Asnacios, C. Noûs, N. B. David, F. Graner, F. Gallet, « Live 3D imaging and mapping of shear stresses within tissues using incompressible elastic beads », *Development* **149** (2022), n° 4, article no. dev199765.
- [49] J. G. Dumortier, S. Martin, D. Meyer, F. M. Rosa, N. B. David, « Collective mesendoderm migration relies on an intrinsic directionality signal transmitted through cell contacts », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109** (2012), n° 42, p. 16945-16950.
- [50] C. B. Kimmel, W. W. Ballard, S. R. Kimmel, B. Ullmann, T. F. Schilling, « Stages of embryonic development of the zebrafish », *Dev. Dyn.* **203** (1995), p. 253-310.
- [51] J.-A. Montero, B. Kilian, J. Chan, P. E. Bayliss, C.-P. Heisenberg, « Phosphoinositide 3-kinase is required for process outgrowth and cell polarization of gastrulating mesendodermal cells », *Curr. Biol.* **13** (2003), p. 1279-1289.
- [52] N. S. Glickman, C. B. Kimmel, M. A. Jones, R. J. Adams, « Shaping the zebrafish notochord », *Development* **130** (2003), n° 5, p. 873-887.
- [53] M. Kai, C. P. Heisenberg, M. Tada, « Sphingosine-1-phosphate receptors regulate individual cell behaviours underlying the directed migration of prechordal plate progenitor cells during zebrafish gastrulation », *Development* **135** (2008), n° 18, p. 3043-3051.
- [54] A. Boutillon, S. Escot, N. B. David, « Deep and spatially controlled volume ablations using a two-photon microscope in the zebrafish gastrula », *J. Vis. Exp.* (2021), n° 173, article no. e62815.
- [55] J. Richardson, A. Gauert, L. B. Montecinos, L. Fanlo, Z. M. Alhashem, R. Assar, E. Marti, A. Kabla, S. Härtel, C. Linker, « Leader cells define directionality of trunk, but not cranial, neural crest cell migration », *Cell Rep.* **15** (2016), n° 9, p. 2076-2088.
- [56] A. Boutillon, F. A. Giger, N. B. David, « Analysis of in vivo cell migration in mosaic zebrafish embryos », in *Methods in Molecular Biology* (A. Gautreau, éd.), vol. 1749, Springer, New York, 2018, p. 213-226.
- [57] M. K. L. Han, G. N. M. Van Der Krogt, J. De Rooij, « Zygotic vinculin is not essential for embryonic development in zebrafish », *PLoS ONE* **12** (2017), n° 8, p. 1-22.
- [58] J. Jurado, J. de Navascués, N. Gorfinkiel, «  $\alpha$ -catenin stabilises cadherin-catenin complexes and modulates actomyosin dynamics to allow pulsatile apical contraction », *J. Cell Sci.* **129** (2016), n° 24, p. 4496-4508.
- [59] M. Yao, W. Qiu, R. Liu, A. K. Efremov, P. Cong, R. Seddiki, M. Payre, C. T. Lim, B. Ladoux, R. M. Mège, J. Yan, « Force-dependent conformational switch of  $\alpha$ -catenin controls vinculin binding », *Nat. Commun.* **5** (2014), article no. 4525.
- [60] S. Yonemura, Y. Wada, T. Watanabe, A. Nagafuchi, M. Shibata, «  $\alpha$ -catenin as a tension transducer that induces adherens junction development », *Nat. Cell Biol.* **12** (2010), n° 6, p. 533-542.
- [61] R. Müller, A. Boutillon, D. Jahn, J. Starruß, N. B. David, L. Bruschi, « Collective cell migration due to guidance-by-followers is robust to multiple stimuli », *Front. Appl. Math. Stat.* **9** (2023), article no. 1163583.
- [62] C. Grashoff, B. D. Hoffman, M. D. Brenner, R. Zhou, M. Parsons, M. T. Yang, M. A. McLean, S. G. Sligar, C. S.

- Chen, T. Ha, M. A. Schwartz, « Measuring mechanical tension across vinculin reveals regulation of focal adhesion dynamics », *Nature* **466** (2010), n° 7303, p. 263-266.
- [63] B. Kilian, H. Mansukoski, F. C. Barbosa, F. Ulrich, M. Tada, C. P. Heisenberg, « The role of Ppt/Wnt5 in regulating cell shape and movement during zebrafish gastrulation », *Mech. Dev.* **120** (2003), n° 4, p. 467-476.
- [64] F. Ulrich, M. L. Concha, P. J. Heid, E. Voss, S. Witzel, H. Roehl, M. Tada, S. W. Wilson, R. J. Adams, D. R. Soll, C.-P. Heisenberg, « Slb/Wnt11 controls hypoblast cell migration and morphogenesis at the onset of zebrafish gastrulation », *Development* **130** (2003), n° 22, p. 5375-5384.
- [65] A. Shimada, M. Yabusaki, H. Niwa, H. Yokoi, K. Hatta, D. Kobayashi, H. Takeda, « Maternal-zygotic medaka mutants for Fgfr1 reveal its essential role in the migration of the axial mesoderm but not the lateral mesoderm », *Development (Cambridge, England)* **135** (2008), n° 2, p. 281-290.