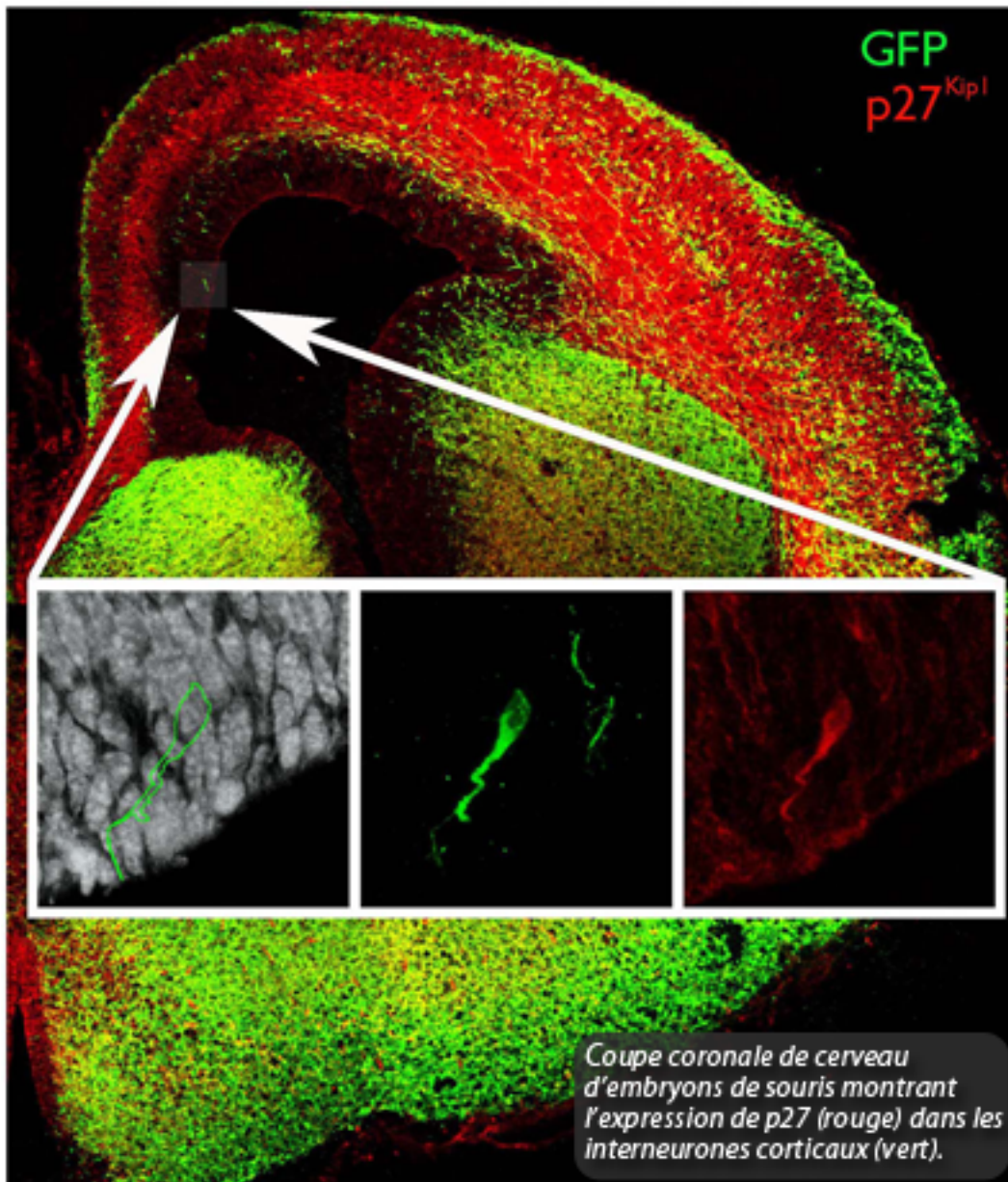


## La migration des interneurones corticaux

09/11/12

Initialement connue pour faire sortir les cellules souches de leur cycle cellulaire afin qu'elles se différencient, la protéine p27 révèle aujourd'hui d'autres talents. L'équipe de Laurent Nguyen du GIGA-Neurosciences a mis en évidence son implication dans le contrôle de la migration des interneurones corticaux via son action sur l'actine et sur les microtubules.

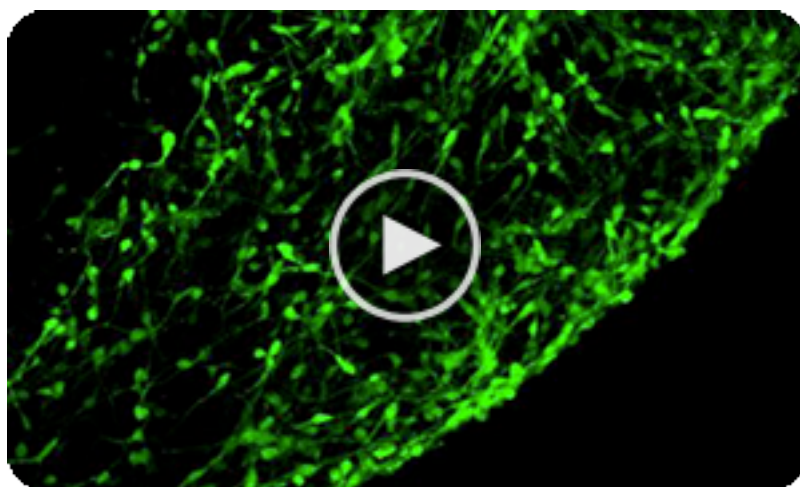


Quand on réfléchit à la complexité du corps humain, aux milliards de cellules qui le composent, à la manière dont elles sont organisées et orchestrées pour former ce tout parfaitement fonctionnel, il est parfois difficile de se souvenir que tout cela découle d'une unique première cellule. Et pourtant, après la fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule, la première cellule va en effet se diviser, les cellules filles ainsi formées feront de même et ainsi de suite. D'abord

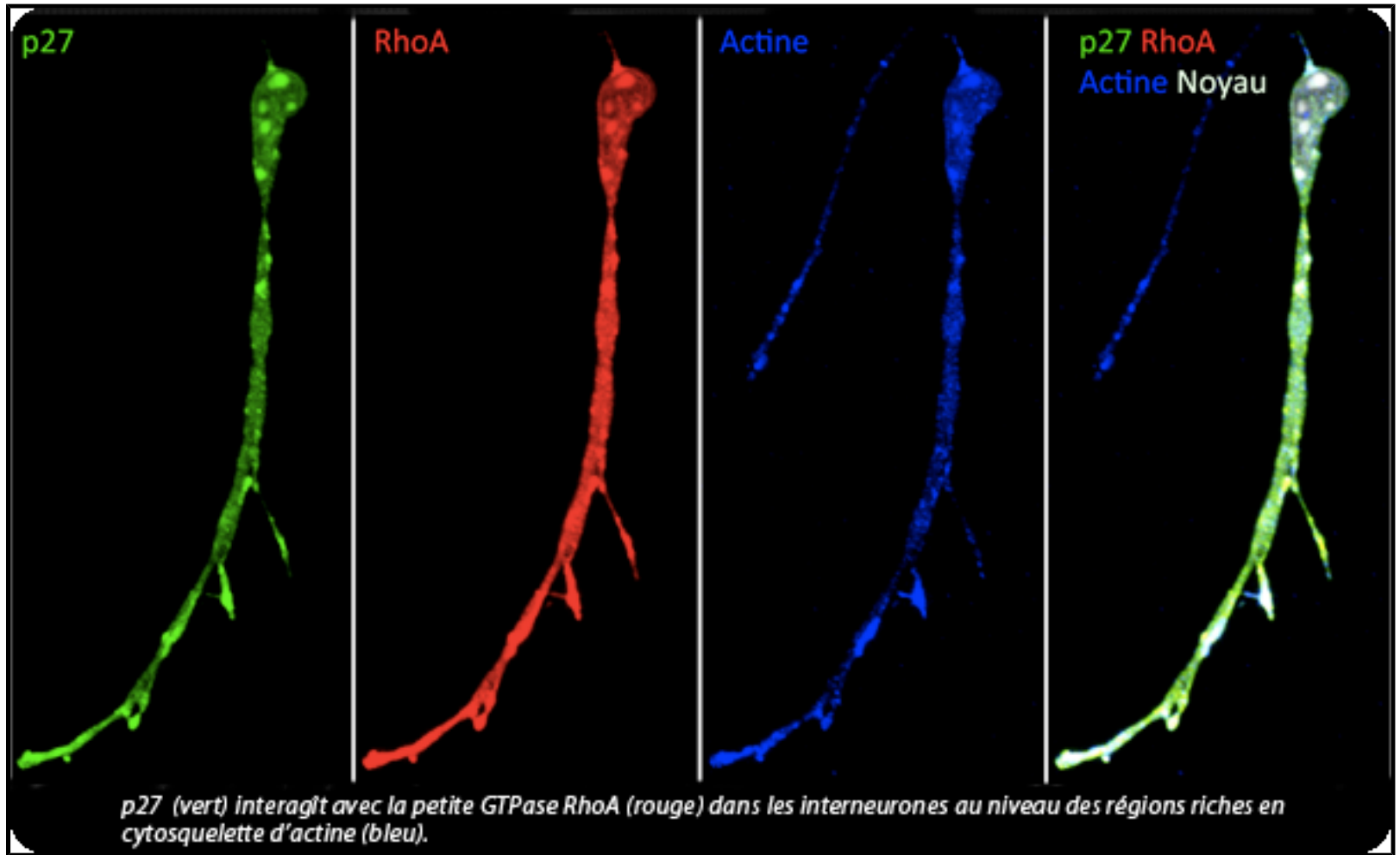
indifférenciées, les cellules embryonnaires vont progressivement sortir du **cycle cellulaire**, se spécialiser et migrer pour constituer les divers tissus tels que l'épithélium, les tissus musculaires, nerveux, conjonctifs etc. Chaque cellule gagne sa place en temps et en heure grâce à un processus primordial et hautement contrôlé : la migration cellulaire. Si un grain de sable vient s'immiscer dans les rouages de ce processus, cela peut avoir des conséquences dramatiques sur le développement et donc sur le bon fonctionnement de l'organisme. Selon la gravité de l'anomalie et le type de cellule concerné, diverses pathologies peuvent apparaître. Par exemple, l'épilepsie, l'autisme et la **lissencéphalie** découlent notamment de problèmes survenus au moment de la mise en place des neurones du cortex cérébral.

### Deux classes de neurones corticaux

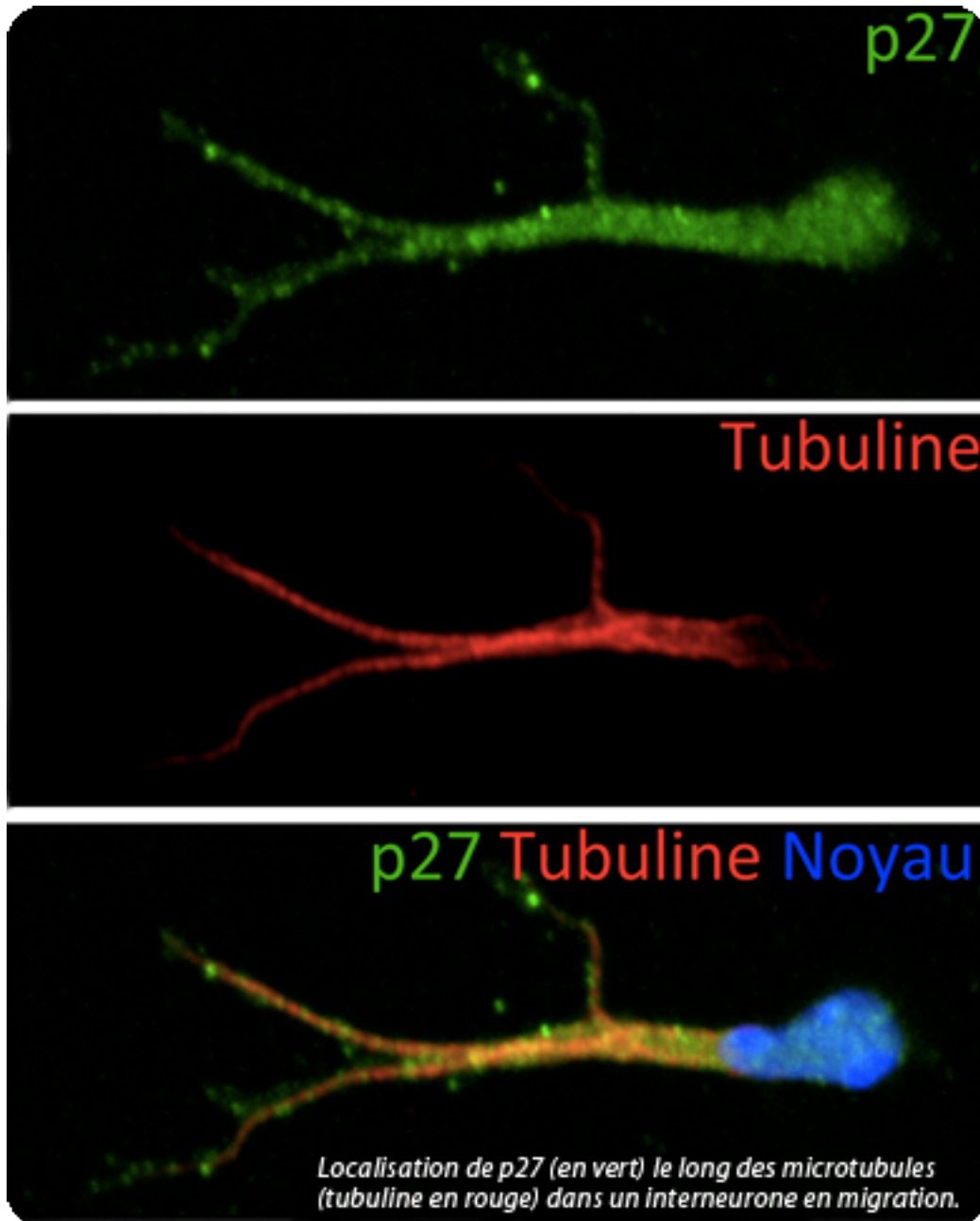
**Laurent Nguyen**, chercheurs qualifié du FRS-FNRS, et son équipe du **GIGA-Neurosciences** de l'Université de Liège, étudient la régulation moléculaire de la neurogenèse. Un des volets de leur recherche est de mettre au jour les mécanismes qui sous-tendent le développement du **cortex cérébral**. Ce dernier est composé de deux classes de **neurones** : les neurones de projection et les interneurons GABAergiques. Les premiers sont dits « excitateurs », leurs **axones** projettent à longue distance et forment, par exemple, des connexions avec les motoneurons au niveau de la moelle épinière. Les interneurons, eux, sont dits inhibiteurs et jouent un rôle crucial dans le contrôle de l'activité d'ensembles neuronaux. Ces deux classes de cellules nerveuses corticales proviennent de différents domaines progéniteurs de la partie antérieure du système nerveux primitif. Pour rejoindre leur place au sein du cortex cérébral en formation, les neurones de projection et les interneurons utilisent deux modes de migration bien distincts.



En 2009, Laurent Nguyen et ses collègues avaient mis en évidence le rôle important du complexe protéique Elongator dans la migration des neurones de projection du cortex cérébral (lire **La migration des neurones sous l'aile d'Elongator**). Aujourd'hui, dans une étude publiée dans la revue *Developmental Cell* (1), les chercheurs liégeois démontrent le rôle clef de la **protéine** p27 dans le contrôle de la migration des interneurons du cortex.

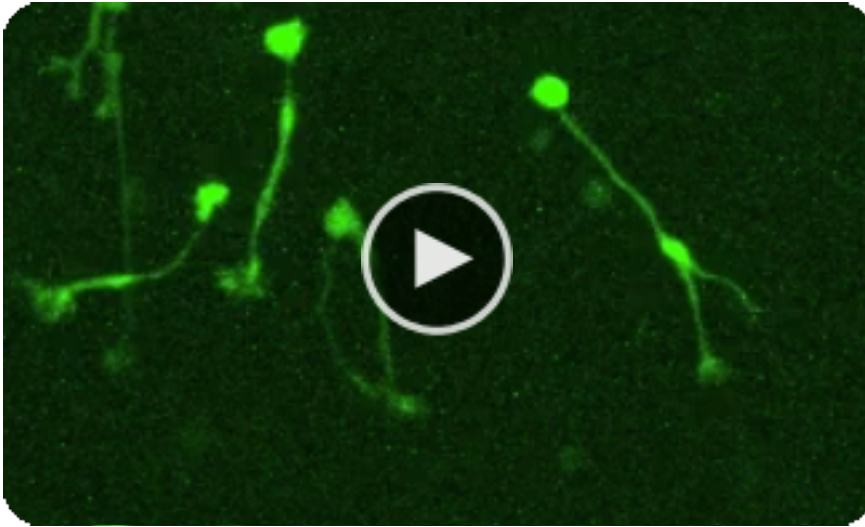


## La localisation inattendue de p27 dans le cortex

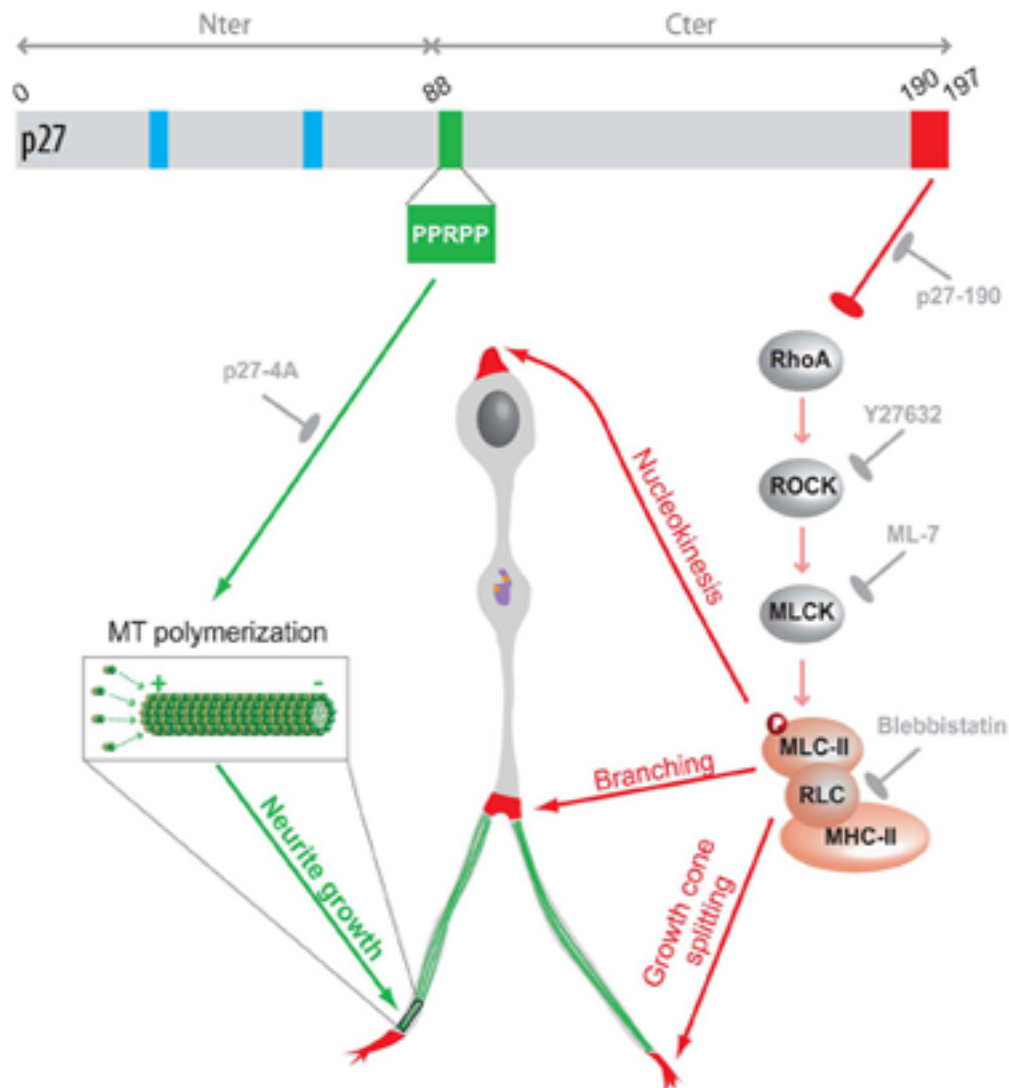


Connue pour être impliquée dans la régulation du cycle cellulaire, p27 est une petite protéine qui permet aux **cellules souches** de sortir du cycle pour devenir des cellules différenciées, comme des neurones par exemple. Et ce en inhibant des **enzymes** de la famille des kinases cycline-dépendantes (CDKs). Elle est exprimée dans différents types cellulaires et tissus du corps humain. « *Nous nous sommes intéressés à cette protéine car nous étions intrigués par sa localisation dans le cortex en développement* », explique Laurent Nguyen. « *Au départ, on pensait que p27 jouait uniquement un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire et donc au niveau des cellules souches et des progéniteurs. Mais les analyses du patron de distribution de cette protéine dans le cerveau ont montré que p27 était également localisée dans des neurones, et donc dans des cellules post-*

*mitotiques c'est-à-dire sorties du cycle cellulaire », poursuit le scientifique. « Nos recherches ont notamment mis en évidence que p27 était exprimée par des neurones en train de migrer dans le cortex ».*



Au vu de ces observations, les chercheurs ont conclu que p27 pourrait jouer un rôle, indépendant de la sortie du cycle cellulaire, dans la maturation des neurones. En poussant leurs recherches un peu plus loin, l'équipe de Laurent Nguyen a pu confirmer cette hypothèse. En effet, p27 exerce sa fonction de contrôle de la migration des interneurones du cortex grâce à des domaines différents de celui qu'elle utilise pour réguler le cycle cellulaire.



Mécanisme d'action moléculaire via lequel p27 contrôle la migration tangentielle des interneurons dans le cortex cérébral. p27 promeut la régulation de voies de signalisation indépendantes qui contrôlent le remodelage de deux éléments majeurs du cytosquelette, l'actine (rouge) et les microtubules (vert).

Objectifs : contraction de

### l'actine et polymérisation des microtubules

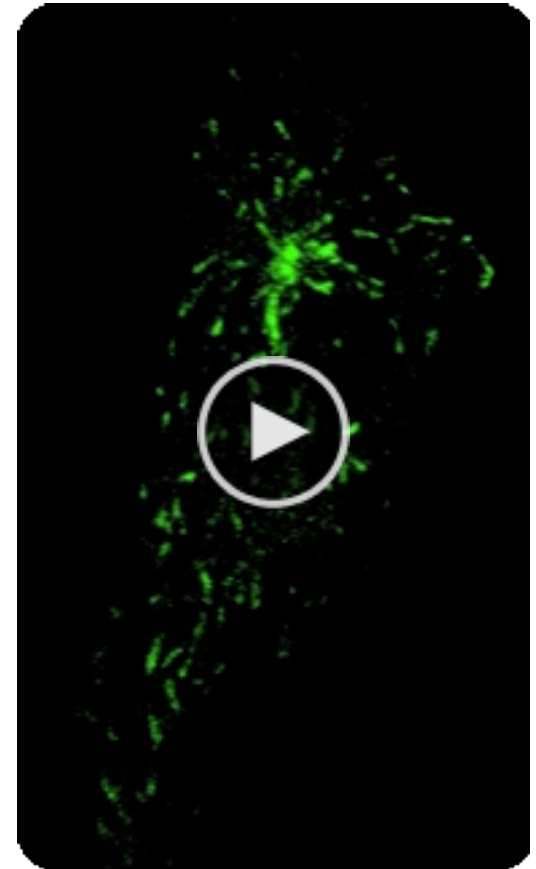
« La protéine p27 contrôle la migration des interneurons du cortex via deux voies moléculaires différentes. Ces voies touchent deux composants du cytosquelette cellulaire : **l'actine** et les **microtubules** », précise Laurent Nguyen. « Deux domaines distincts de cette protéine sont responsables l'un de la fonction sur les microtubules, l'autre de la fonction sur l'actine. Et nous avons pu démontrer que ces deux fonctions de p27 sont indépendantes l'une de l'autre », poursuit **Juliette Godin**, chercheuse au sein de l'équipe de Laurent Nguyen et première auteure de l'étude. Côté actine, un domaine de la protéine p27 interagit avec la protéine

RhoA connue pour activer, suite à une cascade de réactions, la **myosine** qui régule les contractions de l'actine. « *En interagissant avec RhoA, p27 contrôle le niveau d'activation de la myosine et donc les contractions et mouvements de l'actine* », reprend Juliette Godin. En ce qui concerne les microtubules, les scientifiques ont montré qu'un autre domaine de p27 joue un rôle important dans la polymérisation de ces derniers.

« *Cela correspond à la croissance des microtubules de laquelle dépend la croissance des neurites, les branchements formés par les neurones* », explique la chercheuse. Cette étude est la première étude à mettre en évidence le rôle de p27 dans le contrôle de la dynamique des microtubules. Cette découverte pourrait avoir un impact majeur sur la compréhension de la division cellulaire en général étant donné l'implication des microtubules dans ce processus.

### Revisiter le rôle de p27 dans le cycle cellulaire

Mieux comprendre le développement du cortex cérébral et en l'occurrence ici la migration des interneurons permettra à plus long terme de mettre au point des stratégies pour traiter certains désordres neurologiques. « *Il s'agit ici de recherches fondamentales, d'un travail de base qui permet de fournir les informations critiques qui serviront à développer ces stratégies dans le futur* », indique Laurent Nguyen. La présente étude montre que p27 est une molécule chef d'orchestre qui contrôle différents paramètres du développement des neurones. En effet, outre son implication dans la prolifération et la sortie de cycle de ces cellules, la petite protéine contrôle, au moyen d'autres voies moléculaires, la migration des interneurons.



(1). Godin, J., Thomas, N., Laguesse, S., Malinouskaya, L., Close, P., Malaise, P., Purnelle, A., Raineteau, O., Campbell, K., Fero, M., Moonen, G., Malgrange, B., Chariot, A., Metin, C, Besson, A., and Nguyen, L.: *p27Kip1 is a microtubule-associated protein that promotes microtubule polymerisation during neuron migration. Dev Cell* (2012), in press.