

câbles dans les sculptures de K. Snelson). Dans l'organisme, les os sont les structures de compression, tandis que les muscles, les tendons et les ligaments travaillent en traction. À l'autre extrémité de l'échelle, les protéines et autres molécules essentielles sont aussi stabilisées par la tenségrité. Je me suis particulièrement intéressé au niveau intermédiaire entre ces deux extrêmes : l'échelle cellulaire.

À Yale, je travaillais avec James Jamieson et m'intéressais aux interactions mécaniques des constituants des systèmes biologiques, en particulier des cellules. À cette époque, vers la fin des années 1970, les biologistes se représentaient la cellule comme un gel ou un fluide visqueux délimité par une membrane, en gros un ballon rempli de mélasse. On savait que les cellules contiennent une armature interne, ou cytosquelette, composée de trois types de protéines : les microfilaments, les filaments intermédiaires et les microtubules. Toutefois, leur rôle dans le contrôle de la forme des cellules était mal compris.

À l'époque, on s'interrogeait également sur le comportement des cellules quand elles sont disposées sur différentes surfaces. On savait que les cellules s'étalent et s'aplatissent lorsqu'elles adhèrent à du verre ou au fond d'une boîte de Pétri en matière plastique. En 1980, Albert Harris, de l'Université de Caroline du Nord, montra que, lorsqu'elles sont fixées sur un substrat en caoutchouc flexible, les cellules se contractent et s'aplatissent moins. L'aplatissement est réduit par la déformation du caoutchouc.

Ce comportement s'explique si l'on considère la cellule comme une structure de tenségrité. Pour le démontrer, je bricolai une cellule composée de six tiges en bois et d'un jeu d'élastiques. Je disposai les tiges – qui subissaient les contraintes de compression – en trois paires. Chaque paire était perpendiculaire aux deux autres, sans qu'aucune tige n'en touche une autre. Les élastiques, subissant les forces de tension, reliaient les extrémités de toutes les tiges, tirant sur celles-ci jusqu'à ce

qu'elles se disposent en une forme tridimensionnelle stable. Pour simuler le noyau, je plaçai un modèle de tenségrité sphérique plus petit dans la grande structure qui représentait le reste de la cellule. Enfin, pour imiter les connexions du cytosquelette entre le noyau et le reste de la cellule, je tendis des brins élastiques allant de la surface de la grande structure de tenségrité à la plus petite, située à l'intérieur (voir la figure 4).

Quand on appuie sur ce modèle de tenségrité, il s'aplatit. Dès que la pression exercée est supprimée, l'énergie emmagasinée dans les filaments tendus ramène le modèle, à la manière d'un ressort, vers sa forme d'origine, approximativement sphérique. Pour simuler le comportement des cellules lorsqu'elles sont placées sur une surface, j'imitai un substrat de culture, en verre ou en matière plastique, en prenant un morceau de tissu tendu que j'épinglai solidement à un support en bois. Je fixai le modèle de tenségrité à ce substrat en l'aplatissant et en couplant les extrémités de quelques-unes

MICROFILAMENTS



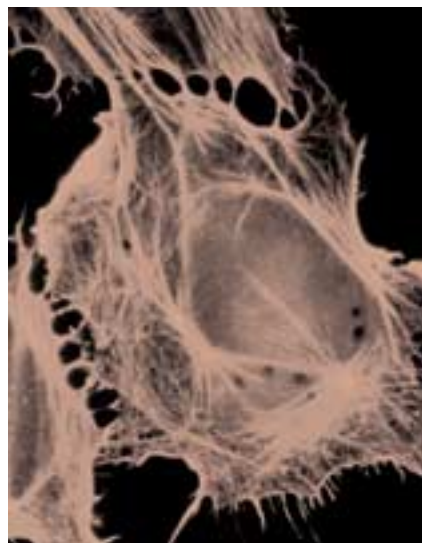
MICROTUBULES



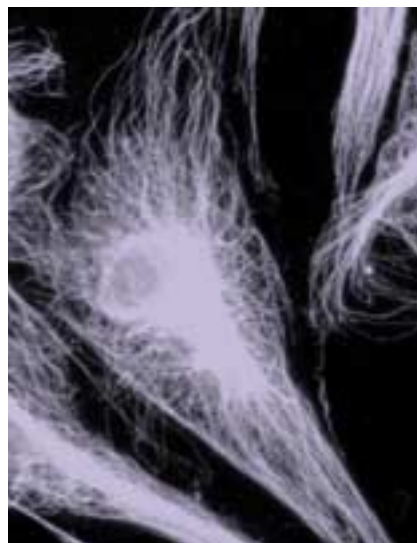
FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



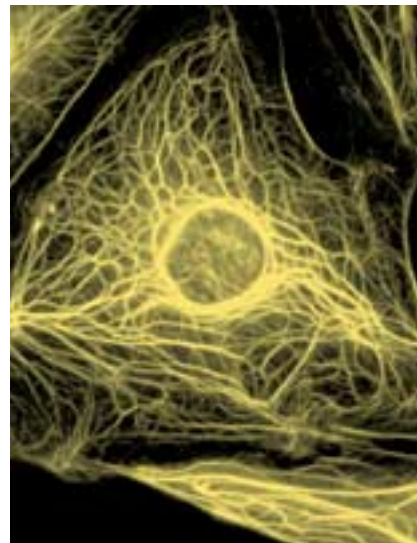
Laurie Grazioplene



Donald E. Ingber



Donald E. Ingber

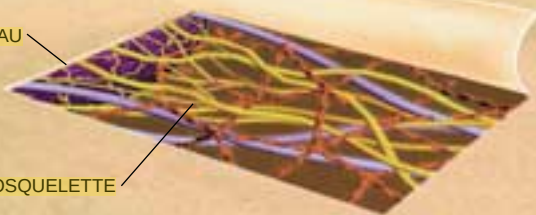


Robert D. Goldman, Northwestern University Medical School

SURFACE DE LA CELLULE

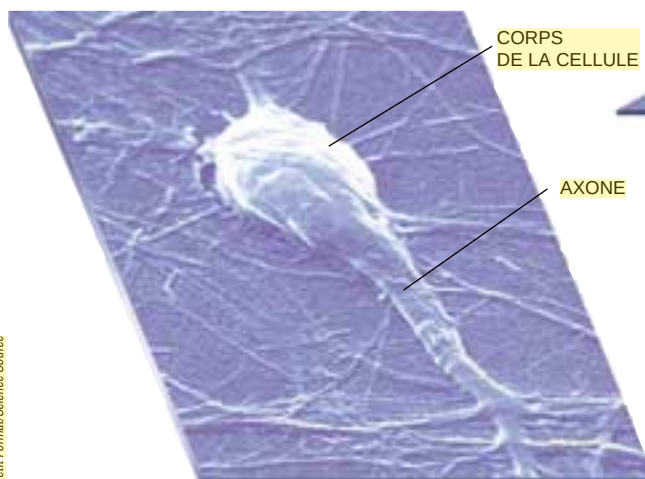
NOYAU

CYTOSQUELETTE



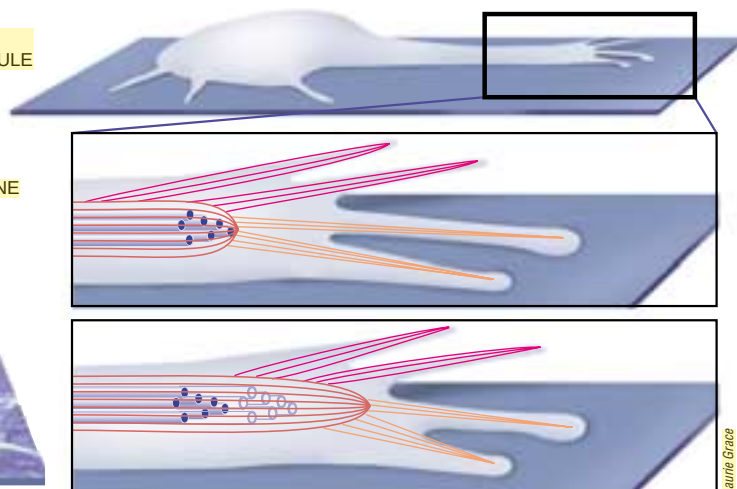
**5. LE CYTOSQUELETTE D'UNE CELLULE** est composé de microfilaments (en haut à gauche), de microtubules (en haut au centre) et de filaments intermédiaires (en haut à droite), qui ont tous des dimensions de l'ordre de quelques nanomètres. La forme arrondie au voisinage du centre de chacune des photographies est le noyau de la cellule. Ces trois éléments constituent le maillage du cytosquelette, qui s'étend de la surface de la cellule au noyau (illustration ci-contre à gauche). La structure moléculaire de chacun de ces éléments est représentée au-dessus de la photographie correspondante, avec un codage des couleurs reproduit sur l'illustration à gauche.

R. Matsura, R. Ezell et D. Ingber



CORPS DE LA CELLULE

AXONE



Laure Grace

**6. UNE CELLULE NERVEUSE** présente des prolongements nommés axones, qui la relient électriquement aux cellules nerveuses voisines (ci-dessus et en haut à droite). Les axones se ramifient à leur extrémité (illustrations à droite), par exemple lors de la réparation d'une lésion : leurs microtubules (en violet) se prolongent. Des microfilaments contractiles (en rouge) entourent les microtubules, les comprimant et restreignant ainsi leur croissance. Ces

mêmes microfilaments, cependant, sont reliés à d'autres microfilaments (en orange) qui se projettent en avant jusqu'aux points où la cellule se fixe au substrat sous-jacent (illustration du milieu à droite). Lorsque les microfilaments s'étirent vers l'avant à la rencontre de ces points d'adhérence, ils permettent aux microtubules de s'allonger, et à l'axone de progresser (illustration en bas à droite).

des tiges au tissu. Ces liaisons simulaient les intégrines, les molécules qui assurent l'adhérence des cellules entre elles ou à leur substrat.

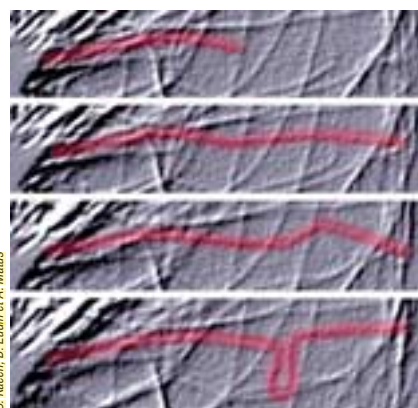
Lorsque les extrémités des tiges étaient cousues sur un tissu solidement épingle, le modèle restait aplati, exactement comme une véritable cellule sur un substrat rigide (en verre par exemple). Lorsque je retirais les épingles et libérais le tissu de son support, le modèle de tenségrité retrouvait sa forme sphérique, en plissant le tissu sous-jacent. De plus, quand j'aplatissais le modèle en le fixant au tissu formant le substrat, la cellule et son noyau interne se déformaient ensemble : le modèle du noyau se déplaçait vers le bas du modèle de la cellule. Ensuite j'ai montré que les «vraies» cellules et leurs noyaux s'étalent et s'orientent de la même façon lorsqu'ils adhèrent à un substrat : ainsi, les structures de tenségrité imitent le comportement des cellules des organismes vivants.

## Maillage interne des cellules

Dans les années qui suivirent cette expérience, les connaissances sur la constitution mécanique des cellules renforcèrent la pertinence du modèle. En outre, conformément aux modèles de tenségrité, la structure de la plupart des cellules dépend non seulement des trois types principaux de filaments du cytosquelette, mais aussi de la

matrice extracellulaire à laquelle, dans l'organisme, les cellules sont liées.

À l'intérieur de la cellule, les tensions mécaniques se répartissent dans le réseau de microfilaments élastiques du cytosquelette. Ces microfilaments tirent la membrane de la cellule et tous ses constituants internes vers le noyau central. Deux types principaux d'éléments travaillant en compression s'opposent à ces tractions vers l'intérieur, l'un situé à l'extérieur de la cellule et l'autre à l'intérieur. Le composant externe est la matrice extracellulaire ; les tiges internes comprimées sont soit des microtubules, soit de grands faisceaux de microfilaments entrecroisés à l'intérieur du cytosquelette. Les filaments intermédiaires, le troisième composant du



S. Kaech, B. Ludin et A. Mahts

**7. UN MICROTUBULE EN CROISSANCE** et comprimé se déforme. L'allongement du microtubule est bloqué par les constituants du squelette de la cellule.

cytosquelette, constituent les organes de liaison de l'ensemble, reliant les microtubules et les microfilaments contractiles entre eux, à la membrane cellulaire et au noyau. En outre, ils constituent des sortes de haubans qui maintiennent en place et immobilisent le noyau, au centre. Bien que le cytosquelette soit entouré de membranes et qu'il baigne dans un fluide visqueux, c'est ce réseau de tiges et de câbles qui stabilise la forme de la cellule.

La cellule et le noyau sont physiquement reliés par des filaments élastiques et pas seulement par un cytoplasme fluide : aussi, une traction sur des récepteurs de la surface de la cellule perturbe immédiatement des structures au plus profond de celle-ci. Andrew Maniotis, dans mon équipe, en a récemment fait la démonstration directe en fixant des micropipettes aux récepteurs d'adhérence à la surface de cellules et en exerçant une traction vers l'extérieur : il s'ensuit un réalignement immédiat des filaments du cytosquelette et des structures internes du noyau, dans la direction de la traction.

## Comment la mécanique commande la biochimie

La tenségrité explique des phénomènes autres que la stabilisation de la forme des cellules et des noyaux. Au milieu des années 1980, Steven Heidemann, qui travaillait avec Harish

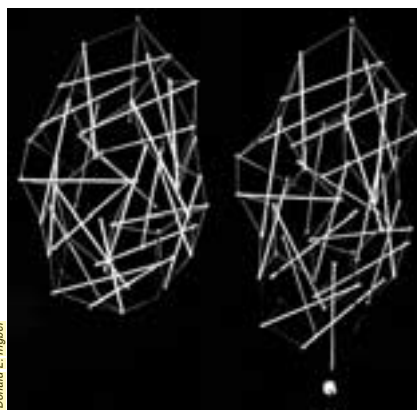


Joshi et Robert Buxbaum, à l'Université du Michigan, a montré que la tenségrité explique comment les cellules nerveuses déploient des prolongements minces et très allongés, nommés prolongements axonaux, qui sont remplis de microtubules et transmettent des signaux électriques dans le système nerveux. Cette croissance est nécessaire pour la réparation des lésions nerveuses.

L'équipe de S. Heidemann a découvert qu'à leurs extrémités les microtubules sont comprimés par la traction exercée à l'intérieur des axones par les microfilaments contractiles. Plus important encore, ces chercheurs ont observé que l'assemblage des microtubules – et donc l'allongement des axones – résulte de la libération des contraintes de compression des microtubules, contraintes qui sont transférées aux sites d'interaction de la cellule et de sa matrice extracellulaire. Au niveau moléculaire, l'équilibre des forces de tenségrité associe la mécanique et la biochimie.

Tout récemment, Andrew Matus, de l'Institut Friedrich Miescher de Bâle, a parachevé cette expérience : il a fabriqué des cellules où les microtubules sont fluorescents et a ainsi observé la déformation (le flambement) de ces microtubules quand ils sont comprimés.

Le modèle de la tenségrité montre que la structure du cytosquelette cellulaire est modifiée par les forces transmises à travers la surface de la cellule. Ce constat est important, car un grand nombre d'enzymes et d'autres substances qui commandent la



Donald E. Ingber

**8. LE RAIDISSEMENT LINÉAIRE** est commun dans une structure de tenségrité : les éléments de la structure tournent pour s'orienter en plus grand nombre dans la direction de la contrainte appliquée (sur l'illustration de droite la tension est dirigée vers le bas)

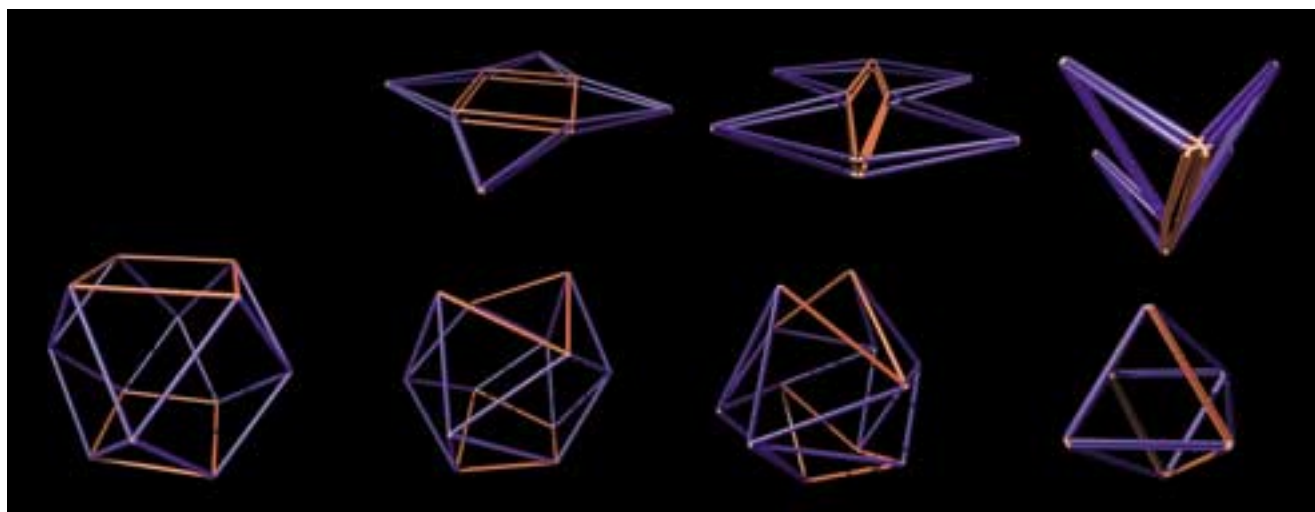
synthèse des protéines, la conversion de l'énergie et la croissance sont solidaires du cytosquelette ; une modification des caractéristiques géométriques et mécaniques du cytosquelette influe certainement sur les réactions biochimiques, modifie les gènes activés, et donc les protéines fabriquées.

Pour tester cette hypothèse, Rahul Singhvi et Christopher Chen, dans mon équipe, ont travaillé en collaboration avec George Whitesides, également à Harvard, et ont mis au point une méthode pour confectionner des formes cellulaires possédant certaines fonctions. Ils ont contraint des cellules vivantes à prendre différentes formes – sphérique ou aplatie, ronde ou carrée – en les plaçant sur de minuscules «îlots» adhésifs formés de matrice

extracellulaire et entourés d'une surface en Téflon à laquelle les cellules ne peuvent adhérer

En agissant sur la forme des cellules, ils commandaient certains programmes génétiques. Les cellules qui s'étaient étalées et s'aplatissaient se divisaient mieux, tandis que les cellules rondes qu'ils empêchaient de s'étaler activaient un programme de mort programmée, ou apoptose. Quand les cellules n'étaient ni trop étalées ni trop contractées, elles ne se divisaient pas, elles ne mouraient pas, mais se différenciaient en tissus spécifiques : les cellules de capillaires formaient des tubes capillaires creux, les cellules hépatiques sécrétaient des protéines que le foie fournit habituellement au sang, et ainsi de suite.

Ainsi, la reconformation mécanique de la cellule et du cytosquelette commande le fonctionnement de la cellule. Les cellules très aplaties, dont le cytosquelette est étiré, «sentent» qu'un plus grand nombre de cellules est nécessaire pour couvrir le substrat – comme lors de la cicatrisation d'une blessure – et qu'une division cellulaire s'impose. La forme arrondie correspond à la situation où trop de cellules sont en concurrence sur la matrice ; certaines doivent mourir pour empêcher une prolifération incontrôlée et la formation d'une tumeur. Entre ces deux situations extrêmes, le tissu se comporte normalement. Cette commutation ouvre de nouvelles voies pour le traitement des cancers ou la réparation des tissus, et peut-être même pour la création de tissus artificiels.



Slim Films, d'après Donald E. Ingber

**9. CE MODÈLE** à base de pailles et de joints flexibles illustre la façon dont des réseaux de microfilaments comprimés peuvent se réarranger en faisceaux linéaires (en haut à droite) ou en formes géodésiques triangulées telles qu'un octaèdre (en bas à droite).