

pendant six mois, afin de pouvoir enfin tester si le composé qui durcit les cellules joue un rôle dans la géométrie de la division cellulaire.

Ma quête a débuté en 2011, au Collège de France, à Paris, sous la direction de Marie-Émilie Terret, dans le laboratoire de Marie-Hélène Verlhac. Elle a consisté à comprendre comment certaines cellules se divisent de façon asymétrique. Plus précisément comment l'ovocyte, ou œuf, c'est-à-dire la cellule sexuelle femelle, se divise de façon asymétrique.

Quand je commence le stage de master qui aboutit à cette thèse, j'ai vingt-cinq ans, je viens d'avoir mon diplôme de journaliste et l'agrégation de sciences de la vie et de la Terre, et je ne suis pas convaincue de vouloir faire de la recherche. Néanmoins,

j'ai toujours bien aimé la division cellulaire. C'est un processus incroyable : une cellule donne deux cellules. Une cellule normale, une cellule de peau par exemple, réplique son ADN, puis se divise en deux en mettant une copie de l'ADN d'un côté, la seconde copie de l'autre, et voilà que l'on se retrouve avec deux cellules identiques au lieu d'une. C'est un événement majeur dans la vie d'une cellule : des centaines de protéines travaillent ensemble pour que la division se passe bien, pour que l'ADN soit bien répliqué et bien réparti de part et d'autre de la cellule.

La plupart des cellules se divisent de façon symétrique : les deux cellules produites, ou cellules filles, sont identiques. Mais certaines se divisent de façon asymétrique : les deux cellules filles n'ont pas la

même taille, ou pas le même contenu, ou ni l'un ni l'autre, ce qui peut être crucial dans leur devenir. Par exemple, chez la mouche, certaines cellules se divisent de façon asymétrique et seules les plus petites cellules filles forment les neurones.

On connaît les grandes lignes de la façon dont une cellule classique contrôle la symétrie ou l'asymétrie en taille de sa division. Une structure – le fuseau – formée de filaments protéiques appelés microtubules, est responsable du positionnement des chromosomes dans la cellule, qui se divise toujours exactement à leur emplacement (voir l'encadré pages 46 et 47). Si le fuseau n'est pas au centre de la cellule, celle-ci ne se divisera pas en son milieu et la division sera donc asymétrique en taille.

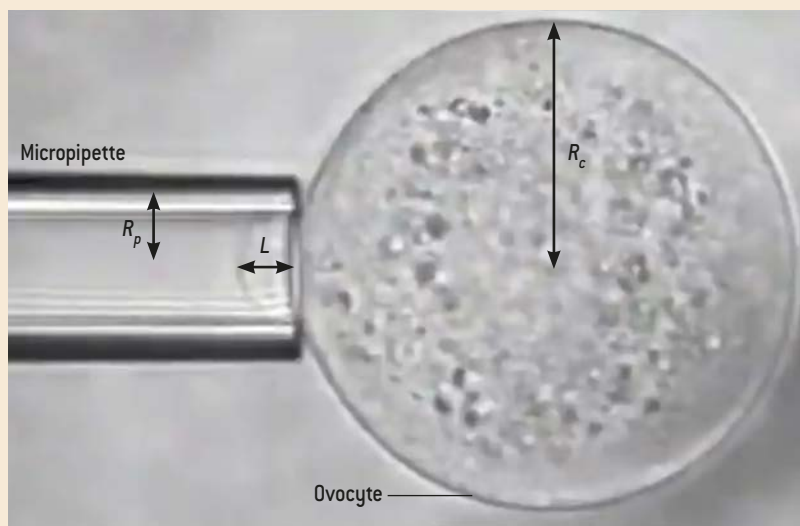
Or à ses pôles, le fuseau s'appuie contre la périphérie de la cellule grâce à des échasses de longueur variable – des microtubules dits astraux. Aussi le fuseau se positionne-t-il de façon variable au sein de la cellule. Plus précisément, il s'appuie sur la couche de protéines qui tapisse la paroi interne de la cellule, le cortex.

On peut donc penser que celui-ci n'est pas mou à cette étape. Imaginez-vous marchant avec des échasses sur un matelas gonflable : vous ne tiendriez pas longtemps debout ! Et de fait, le tout premier événement de la division, avant même la formation du fuseau, est une augmentation de la rigidité du cortex de la cellule, qui devient alors très ronde. À la fin de la division, la tension du cortex de la cellule rediminue et la cellule reprend sa forme initiale.

Le casse-tête de l'œuf mou

Mais dans le cas de l'ovocyte, tout est à repenser, car il s'agit d'une cellule très particulière. L'ovocyte doit se diviser pour former une cellule qui ne porte plus que la moitié du génome. Ainsi, lorsqu'un spermatozoïde, également porteur d'une moitié de génome, le fécondera, l'embryon formé portera un génome entier. Surtout, la division de l'ovocyte est très asymétrique en taille : il forme une très grosse cellule, qui contient toutes les réserves nécessaires au développement de l'embryon, et une toute petite cellule qui dégénère (voir l'encadré pages 46 et 47). Or l'ovocyte n'a pas de microtubules astraux. Son fuseau ne peut donc pas se positionner en s'appuyant

Mesurer la tension des ovocytes



A lors qu'une cellule se divisant par mitose est entourée d'autres cellules qui produisent des contraintes physiques sur ses parois, l'ovocyte de mammifère n'a plus de jonctions avec les cellules qui l'enveloppent dans l'ovaire – les cellules du follicule ovarien – pendant les divisions de la méiose.

Les contraintes qu'il subit sont donc très différentes. L'ovocyte se comporte comme une goutte liquide qui tend à minimiser sa surface de contact avec son environnement. Or en mécanique des fluides, une équation – la loi de

Laplace – relie la tension de surface d'une goutte liquide à sa courbure et à la différence de pression entre l'extérieur et l'intérieur de la goutte. Par conséquent, si l'on mesure la courbure de l'ovocyte et la différence de pression entre l'intérieur et

l'extérieur de la cellule, on obtient sa tension de surface T_c (ou la tension de son cortex, car celle de sa membrane est négligeable). Pour ce faire, on aspire l'ovocyte avec une micropipette. La loi de Laplace devient alors : $\Delta P = 2T_c(1/R_p - 1/R_c)$, où R_p et R_c sont les rayons de la pipette et de l'ovocyte, et ΔP la pression critique à laquelle la partie aspirée ne se déforme plus. Cette pression est déterminée à l'aide de la longueur L de la partie aspirée, et le tour est joué.

sur le cortex, comme les autres cellules. Pourtant, il se rapproche bien d'un bord. Comment ? C'est ce que j'ai voulu comprendre en m'intéressant à ce cas extrême de division asymétrique, chez la souris.

Si les ovocytes ne présentent pas de microtubules astraux, on sait depuis longtemps que, dans ces cellules, le positionnement du fuseau dépend d'une autre protéine, l'actine, capable de s'organiser en filaments. L'actine forme un «superfuseau», une sorte de cage faite de filaments qui entourent le fuseau.

Lorsque je commence cette thèse, on vient de découvrir que les ovocytes ne durcissent pas, mais, au contraire, se ramollissent pendant leur division. Une question se pose donc : qu'est-ce qui permet au fuseau de se positionner en périphérie de la cellule ? Par ailleurs, Jessica Azoury, une ancienne doctorante, a découvert qu'au moment de la division de l'ovocyte, une couche très épaisse d'actine se forme sous le cortex de la cellule, ce qui suggère un cortex durci, l'actine étant une protéine capable d'engendrer de la tension. Comment le cortex se ramollit-il donc ? C'est sur cette question que Marie-Émilie me propose de me pencher, en juillet 2010, par téléphone, car je suis alors en vacances dans le sud-ouest de la France. Je suis tout de suite emballée par le projet.

La première chose à faire, quand il s'agit de forces, c'est d'en parler avec un physicien. «Mes» physiciens, ceux avec qui j'ai travaillé, sont Cécile Sykes et Clément Campillo, de l'institut Curie, à Paris. Ils se sont intéressés au projet et nous avons décidé de collaborer. Pour cela, nous avons observé des ovocytes ayant une couche de filaments d'actine au cortex, et d'autres qui n'en présentaient pas. Jessica a constaté que cette couche dépendait d'une protéine nommée mos : dans des ovocytes issus de souris mutantes dépourvues de cette protéine, la couche d'actine ne se forme pas. Le fuseau reste alors au centre et les ovocytes se divisent de façon symétrique.

À l'institut Curie, Clément et moi avons passé des heures dans une pièce sombre à mesurer la tension du cortex d'ovocytes normaux et d'ovocytes dénués de cette couche d'actine. Pour effectuer cette mesure, nous aspirons les ovocytes

dans une micropipette : la façon dont ils se déforment lors de cette aspiration permet de calculer la tension (voir l'encadré page ci-contre).

Surprise : ce sont bien les ovocytes ayant le plus d'actine qui sont les plus mous. Comment est-ce possible ? En réalité, l'actine engendre une tension quand elle est associée à une autre protéine, la myosine-II. Cette dernière forme de petits filaments qui peuvent s'accrocher à l'actine, tirer dessus et créer ainsi des forces, comme celles que produisent les muscles.

J'ai donc décidé de regarder ce qu'il advenait de la myosine-II pendant le ramollissement de la cellule. Dans une cellule normale, quand la cellule durcit au début de la division, la myosine-II est recrutée au cortex, où il y a un peu d'actine, et c'est cela qui permet à la cellule de durcir. Pour observer ce qui se passe, j'injecte une sonde fluorescente spécifique de la myosine-II dans l'ovocyte (cette technique délicate consiste à planter une pipette très fine dans la cellule sans la tuer), puis je filme l'ovocyte grâce à un microscope qui détecte la fluorescence. Et là, je constate que le ramollissement de l'ovocyte est concomitant à un retrait de la myosine-II du cortex.

Il me faut maintenant comprendre pourquoi la myosine-II s'en va.

■ L'AUTEURE



Agathe CHAIGNE est chercheuse postdoctorale au MRC-Laboratory for molecular cell biology, au University College London. Elle a été lauréate en 2015 du prix *Le Monde* de la recherche universitaire.

Cet article est adapté du chapitre « Mécanique de la cellule et œuf mollet » d'Agathe Chaigne paru dans l'ouvrage *Cédric Villani présente les lauréats du prix Le Monde de la recherche*, Le Pommier, 2016.

**Chercher
la protéine qui contrôle
la protéine qui contrôle
la protéine qui fait
que c'est mou**

Remonter la piste de la protéine mos

Comme nous l'avons vu, la protéine mos, qui est synthétisée quand la division commence, est nécessaire à la présence et à l'épaississement de l'actine au cortex. Mais est-elle suffisante ? Pour le savoir, j'injecte mos dans un ovocyte qui n'a pas entamé sa division et constate que cette injection suffit pour créer une couche d'actine au cortex de la cellule et chasser la myosine-II de celui-ci. La présence de mos est donc nécessaire et suffisante pour former la couche d'actine. Je montre aussi que, chez des souris mutantes qui n'expriment pas mos, on trouve de la myosine-II dans le cortex. Par conséquent, lorsque mos est présente, il y a de l'actine et il n'y a pas de myosine-II. Il me reste à chercher s'il existe un lien entre la présence de l'actine et l'absence de la myosine-II,