

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Cellularité et extracellularité. Le système multi-fibrillaire : du cytosquelette au tissu conjonctif

Cellularity and extracellularity. The multi-fibrillar system: From cytoskeleton to connective tissue

P.A. d'Alessio

Université Paris Sud 11 & Biopark Campus Cancer, 1, mail Pr Georges Mathé, 94807 Villejuif, France

MOTS CLÉS

Cytosquelette ;
 Cytosquelette étendu ;
 Mécano-transduction ;
 Tissu conjonctif ;
 Signalisation cellulaire

KEYWORDS

Cytoskeleton;
 Extended cytoskeleton;
 Mecanotransduction;
 Connective tissue;
 Cell signalling

Résumé Ce bref texte a pour but d'illustrer les interactions entre fibres du tissu conjonctif et fibres du cytosquelette cellulaire. Ces deux réseaux sont unis par des ponts moléculaires au niveau de la membrane cellulaire des cellules du tissu conjonctif et vasculaire, permettant des ajustements fonctionnels entre les domaines intra et extracellulaires, mais également la traduction de forces et tensions en un alphabet biochimique. La signalisation entre noyau de la cellule et son environnement mais également dans l'autre sens, de l'environnement au cœur de la cellule, en dépend.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary This brief text aims at illustrating the interactions between connective tissue fibers and cell cytoskeleton fibers. These two networks are connected by molecular bridges at the level of the cell membrane of the cells of the connective and vascular tissues, allowing functional adjustments across the two domains, but also the transduction of forces and tensions into a biochemical alphabet. The signaling between the cell kern and its environment, but equally the other way round, from the environment to the core of the cell, depends on it.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Nous nous proposons de répondre à la question de savoir quelle serait la relation entre les événements extérieurs et intérieurs au corps, à partir d'une certaine réceptivité ou impressionnabilité des corps « Chaque corps se définit par un certain pouvoir d'être affecté »¹. Y aurait-il une nécessité

pour le sujet doué de réceptivité d'alerter le corps de l'apparition dans son environnement proche d'éléments capables de l'affecter ? Les messages d'alerte, issus des éléments extérieurs quels qu'ils soient (physiques, alimentaires, infectieux, climatiques...), empruntent tous les voies micro-fibrillaires du tissu connectif. De plus, pour expliquer cette communication entre l'extérieur et

Adresses e-mail : patrizia.d-alessio@inserm.fr, endocell@wanadoo.fr.

¹ Cette citation de Spinoza est commenté par Deleuze dans sa leçon du 24 janvier 1978, consultable à l'adresse <http://www.yrub.com/philo/spinozadeleuze1.htm>.

0294-1260/\$ – see front matter © 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anplas.2012.07.003>

l'intérieur du corps, nous ferons recours à une autre architecture micro-fibrillaire, celle du cytosquelette intracellulaire, en continuité avec la première, grâce à des charnières situées au niveau de la membrane cellulaire. Afin de transmettre au lecteur une vision dynamique de ce système intégré, nous ferons appel aux notions de mécano-transduction du signal, de pré-contrainte et de tenségrité, toutes intimement liées.

L'architecture du corps à partir de la cellule

« La théorie cellulaire ce n'est pas l'affirmation que l'être se compose de cellules, mais d'abord que la cellule est le seul composant de tous les êtres vivants, et ensuite, que toute cellule provient d'une cellule préexistante » [1]. Nichés dans les grandes parties visibles de notre corps, comme les groupes musculaires organisés autour d'un dais osseux, se trouvent des chemins dont les plus connus sont le système nerveux, le système circulatoire et lymphatique. Ces voies sont liées entre elles par un tissu, dit « conjonctif » [2], composé de fibres de collagène, d'élastine et d'autres protéines dont la polymérisation des éléments constitutifs les rend capables, en certaines condition d'hydratation, d'agir comme des ressorts grâce à leurs propriétés élastiques. Ces fibres d'épaisseur et dimensions très différentes, s'entrecroisent pour constituer un vaste réseau. Pour sa ressemblance avec les fibres du cytosquelette intracellulaire, Donald Ingber les a appelé *extended cytoskeleton* [3]. Au sein de ce réseau, de petites unités fonctionnelles constituées de cellules d'origine diverses comme les adipocytes, les cellules endothéliales des parois vasculaires, les fibroblastes cohabitent constituant un micro-environnement multi-fonctionnel. Au sein de ce réseau de filaments, certaines ont cru identifier des « niches » [4], qui permettraient un échange local et protégé. Afin d'illustrer ces quelques principes de base, des biologistes cellulaires ont adopté l'étude de l'acupuncture pour mieux connaître la signalisation entre cellules véhiculées par le système fibrillaire du tissu conjonctif. En particulier il est apparu que la stimulation de points précis pourrait bénéficier de cette organisation en niches fonctionnelles et multi-puissantes des cellules [5]. Favorisée par cette localisation stratégique, la réponse induite par la stimulation mécanique pourrait alors intéresser le corps tout entier. Comment cela marcherait ? Nous faisons appel à la notion de « propagation » comme ce fut le cas au début du siècle dernier de la propagation de l'impulse nerveux. Mais dans le tissu conjonctif il serait intéressant pour expliquer cette propagation d'une stimulation le long de tous les axes du corps, au concept de « distension » [6]. La stimulation se propagerait donc, en dépit des propriétés de semi-conduction des fibres du tissu conjonctif à la base de leur conductance électrique [7], grâce à un mode « distensionnel » (Fig. 1).

Cette idée de « niche » date au moins de l'époque de la formulation par Rudolf Virchow² des « Zellenterritorien », ces éléments constitutifs d'un organisme qui seraient, au gré des échanges et processus locaux, des « Zellenrepubliken ». Nietzsche, probablement sous l'influence de sa lecture de

² Rudolf Virchow, Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre (1858), Hildelsheim, Olms, 1966, en part. p. 256-257.

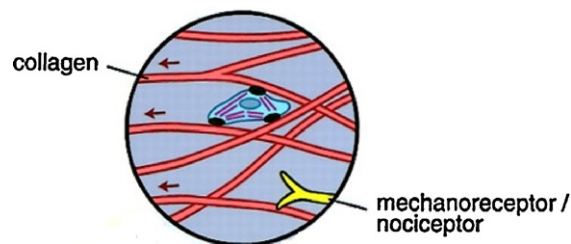


Figure 1 Niches permettant d'associer des éléments structuraux (les fibres du tissu conjonctif) et des cellules d'origine différente (nerveuses, vasculaires...) pour rassembler et transmettre des messages destinés à impulser des fonctions précises dans l'organisme [2].

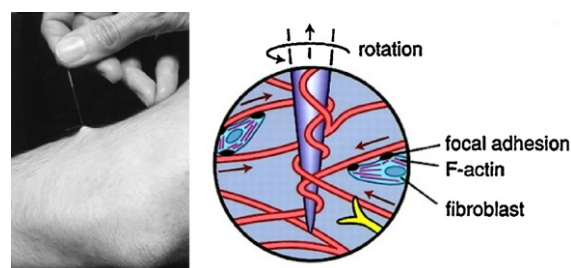


Figure 2 La torsion de l'aiguille peut engendrer le stretching d'une fibrille élastique du tissu conjonctif [2].

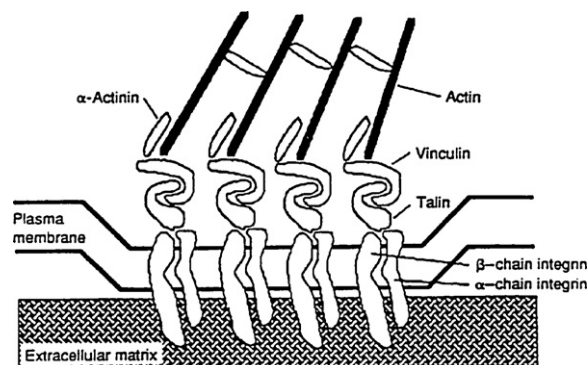


Figure 3 Représentation schématique de la charnière entre cellules et tissu connectif grâce au complexe d'adhérence focale (*focal adhesion complex* : FAC), qui permet à l'effet mécanique de l'aiguille de déclencher de multiples voies de signalisation biochimique à l'intérieur des cellules, correspondant à des fonctions différentes [19].

Virchow et de Roux, était sensible à cette idée de rehiérarchisation permanente du vivant, réunissant « ordre » et « lutte », en réalité « une mise en ordre » « hiérarchique » finalisée à sa propre « Selbstgestaltung » (auto-réalisation)³.

Grâce à l'alternance entre l'état extensible et rétractable, le tissu conjonctif attire notre attention sur l'import-

³ Friedrich Nietzsche, Gesammelte Werke, éd. De Gruyter, FP 1887, 9 (98), 1885, 40 (21), 40 (42), mais surtout 1885, 37 (4) : « lauter lebendige Vermittler... von deren Zusammenwirken das, was wir « Leib » nennen, das beste Gleichniss ist... als etwas Wachsendes, Kämpfendes, Sich-Vermehrendes und Wieder-Absterbendes... ».

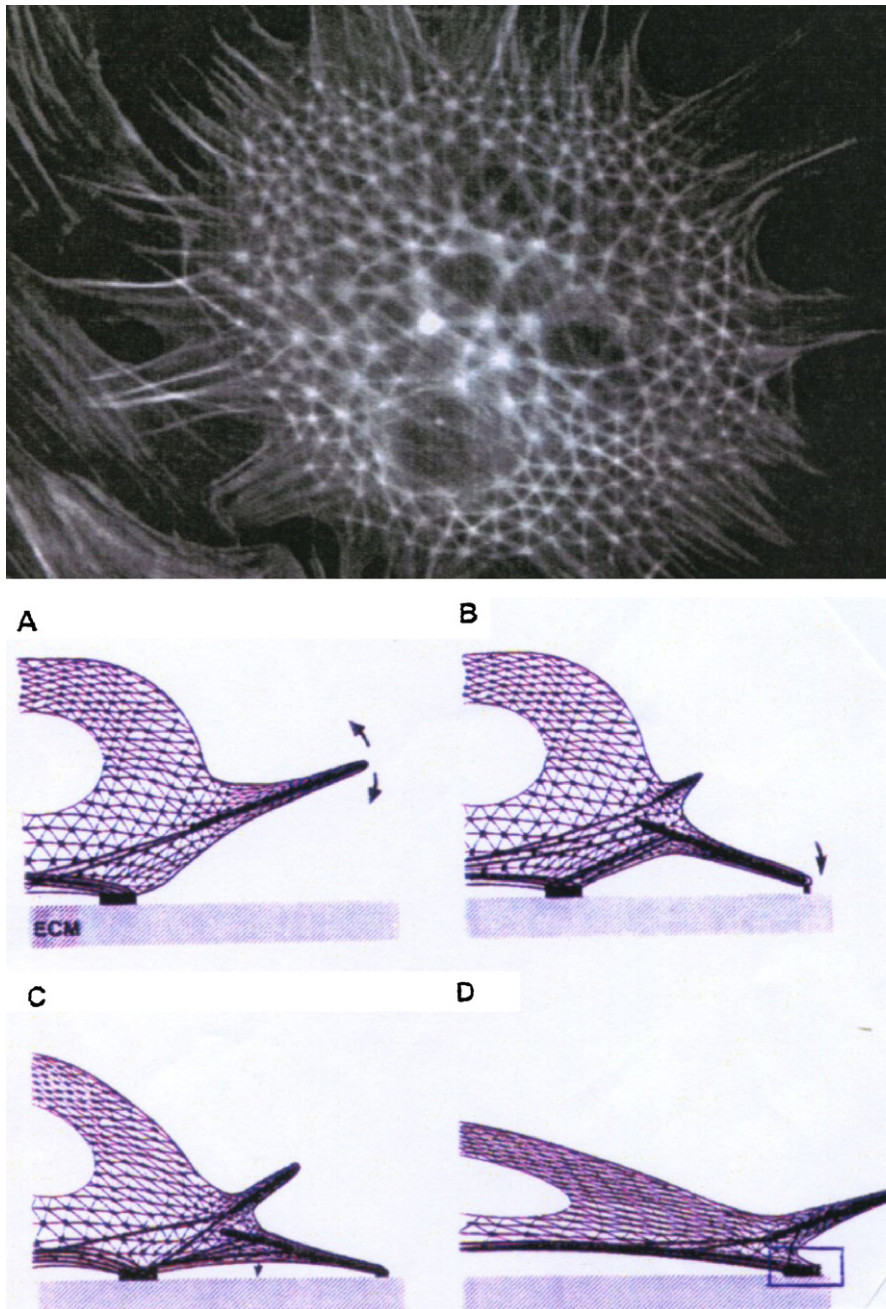


Figure 4 A (photo du haut). Réseaux d'actine d'une cellule en train de s'étaler sur une surface (image filmée, par gentille concession Albrecht Ott, Institut Curie, 1996). B (les quatre dessins). Le cytosquelette d'actine est à la base des modifications de forme de la cellule (p. ex. l'étalement et la migration). La disposition des fibres de stress basales et des dômes apicaux résulte en la transmission de la force à partir des sites d'adhérence focaux et de la matrice extracellulaire résistante à la compression [19].

tance de son activité « distensionnelle ». Il en résulte une capacité d'« espacement » au sein du réseau de fibres aux innombrables épencentres fonctionnels^{4,5}. Ces réseaux micro-fibrillaires hydratés sont donc capables sur un mode

« distensionnel », de contribuer au bon fonctionnement du « glissement » de fibres. Mais celles-ci sont également capables de *grasping* (accrochage : Fig. 2) comme mis en évidence par les études sur l'acupuncture. Lorsque l'on imprime une rotation à l'aiguille, un effet de *stretching* de la fibre élastique lui permet de s'accrocher, jusqu'à être retenue par le tissu conjonctif (Fig. 2).

La fibre ainsi « stressée », de par sa connexion aux protéines de la matrice extracellulaire, se met en communication avec la membrane des cellules par l'intermédiaire d'une charnière, le *focal adhesion complex* (FAC) ou

⁴ Rudolph Virchow Die Cellularpathologie, op. cit., p. 14 ; voir aussi l'ouvrage de Andrea Orsucci Dalla biologia cellulare alle scienze dello spirito, Bologna, Il Mulino, 1992, en particulier le 2^e chapitre « Tra Virchow e Haeckel » (pp. 59–94).

⁵ Rudolph Virchow, « Atome und Individuen » conférence donnée en 1859.

« complexes d'adhérence focale » (Fig. 3). À un premier type de stimulation mécanique donc, associé aux propriétés de semi-conduction du tissu conjonctif, s'ajoute alors la mobilisation de chimiokines, cytokines, hormones, « autacoïdes »... qui tous coopèrent à traduire ce message physique en signalisation biochimique adressé à la cellule : on parle de ce fait de « mécano-transduction du signal » [8].

Entre le FAC et le noyau de la cellule, nous retrouvons une autre organisation micro-fibrillaire, le cytosquelette cellulaire, fait de fibres d'actine et myosine extensibles, autant que celles du tissu conjonctif de la matrice extracellulaire. Finalement, on pourrait imaginer que les systèmes fonctionnels (nerfs, sang circulant, muscles...), eux-mêmes affectés par des processus mécaniques divers, tension du muscle, semi-conduction du tissu connectif, vagues oscillatoires [9], au niveau des membranes des cellules [10], pression et débit du sang, puissent tous contribuer à déterminer l'extensibilité des fibres du cytosquelette.

L'anatomie de la communication entre cellules

Certaines structures macro et microscopiques du corps se constituent en voies de circulation, selon des sollicitations environnementales. Elles peuvent servir à transporter des signaux mécaniques (oscillations) et/ou chimiques (média-teurs cellulaires) d'un point à un autre. Pour beaucoup de ces signaux, la membrane cellulaire permettra la transmission vers les entités anatomiques de la signalisation intracellulaire. L'articulation entre cellules et tissus qui permet la transduction du signal est fondée, d'une part, sur l'existence du cytosquelette à l'intérieur des cellules, qui peut générer une force, grâce à sa capacité de changer d'état, passant du relâchement à la tension. Ce changement provoque alors une altération des relations spatiales dans la cellule, ce qui peut entraîner des rapprochements entre structures cellulaires et membranaires, qui sont éloignées en situations de relâchement (Fig. 4) ; d'autre part, au niveau du complexe d'adhérence focale (FAC), charnière mécanique entre cellules [11,12].

L'assemblage membranaire fonctionne tel un pont élastique entre les filaments intracellulaires du cytosquelette et les filaments du tissu conjonctif, permettant aux cellules de répondre à une sollicitation mécanique comme la compression, mais aussi de devenir un vecteur de modifications locales [13–17], origine des altérations morphologiques et fonctionnelles de la cellule.

De plus, FAC et cytosquelette sont étroitement associés aux changements de forme de la cellule. Récemment, ces articulations cellulaires ont pris un sens particulier dans le concept de « tenségrité » (intégrité par la tension) emprunté à l'architecture. Une structure de « tenségrité » se définit comme un système comprenant des barres comprimées isolées au sein d'un réseau de câbles élastiques [18]. La stabilité interne de la structure est déterminée par un état de tension préalable, dit de pré-contrainte, qui précède toute confrontation à une force externe. La cellule peut être décrite comme une structure capable de « tenségrité », car les éléments du cytosquelette peuvent être assimilés à des barres résistant à la compression qui peuvent se muter en réseaux de câbles élastiques, par exemple sous l'influence

d'effecteurs de l'inflammation, d'hormones ou autres messagers circulants. L'intégrité architecturale ainsi déployée est à la base de la « mécano-transduction » des signaux biologiques.

Enfin, pour atteindre une disposition du corps qui permette un passage fluide de ces stimulations externes (et internes d'ailleurs), une certaine élasticité, distensibilité interne semble requise. La susciter et l'entraîner, pourrait être considéré comme un moyen d'alerter ses niches cellulaires, en les préparant à recevoir : « Prendre un point de départ sur une joie et, là-dessus, essayer de gagner localement, d'étendre cette joie »¹. Là encore, ce qui nous intéresse n'est ni la joie (pour une fois) ni de l'étendre, mais l'application d'une force à un moment donné, le « point de départ ».

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Georges Canguilhem. La connaissance de la vie. Paris: Hachette; 1952 [en part. pp. 47-98].
- [2] Langevin HM, Churchill DL, Cipolla MJ. Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture. *FASEB J* 2001;12:2275–82.
- [3] Ingber DE, Jamieson JD. Cells as tensegrity structures: architectural regulation of his to differentiation by physical forces transduced over basement membrane. In: Andersson LC, Gahmberg CG, Ekblom P, editors. *Gene expression during normal, malignant differentiation*. Orlando: Academic Press; 1985. p. 13–32.
- [4] Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haematopoietic stem cell. *Blood Cells* 1978;4(1–2):7–25.
- [5] Shang C. Electrophysiology of growth control and acupuncture. *Life Sci* 2001;68(12):1333–42.
- [6] Jullien F. Transition ou traversée. In: *Transformations silencieuses*. Grasset; 2010 [p. 54–66, chap V].
- [7] Nagy ZI. Semiconduction of proteins as an attribute of the living state: the ideas of Albert Szent-Györgyi revisited in light of the recent knowledge regarding oxygen free radicals. *Experiment Gerontol* 1995;30(3/4):327–35.
- [8] Ingber DE. Architecture of life. *Sci Am* 1998;278:48–57.
- [9] Wells WA. My mother, the wave. *J Cell Bio* 2003;162:533.
- [10] Loewenstein Y, Yarom Y, Sompolinsky H. The generation of oscillations in networks of electrically coupled cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001;98(14):8095–100.
- [11] Kieffer JD, Plopper G, Ingber DE, Hartwig JH, Kupper TS. Direct binding of F actin to the cytoplasmic domain of the $\alpha 2$ integrin chain in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:466–74.
- [12] Yoshida M, Westlin WF, Wang N, Ingber DE, Rosenzweig A, Resnick N, et al. Leucocyte adhesion to vascular endothelium induces E-selectin linkage to the cytoskeleton. *J Cell Biol* 1996;133:445–55.
- [13] d'Alessio P, Dhombres J. Architecture du vivant : de Platon à la tensegrité. *Sci Tech Pers* 2005;9(2). Belgium, Brepols.
- [14] d'Alessio P. La cellule. In: Marzano M, editor. *Dictionnaire du corps*. Presses Universitaires de France; 2007.
- [15] d'Alessio P. *Biologia dell'elasticità*. In: Cavazzini A, Gualandi A, editors. *Logiche del Vivente. Evoluzione Sviluppo Cognizione*

- dell'epistemologia francese. Macerata: Discipline Filosofiche XIX 1 Quodlibet; 2009. 171–86.
- [16] d'Alessio P. Intensité : feu de l'élasticité. In: L'intensité, formes et forces. La Licorne 96: Presses Universitaires de Rennes; 2011.
- [17] d'Alessio P. La sinuosité du vivant. Paris: Hermann éd.; 2012, [À paraître].
- [18] Djouadi S, Motro R, Pons JC, Crosnier B. Active control of tensegrity systems. *J Aerospace Eng Div* 1998;11(2). ASCE. ISSN 0893; Paper n° 16880. 37–44.
- [19] Ingber DE, Dike L, Hansen L, Karp S, Liley H, Maniotis A, et al. Cellular tensegrity: exploring how mechanical changes in the cytoskeleton regulate cell growth, migration, and tissue pattern during morphogenesis. *Int Rev Cytol* 1994;150:173–224.