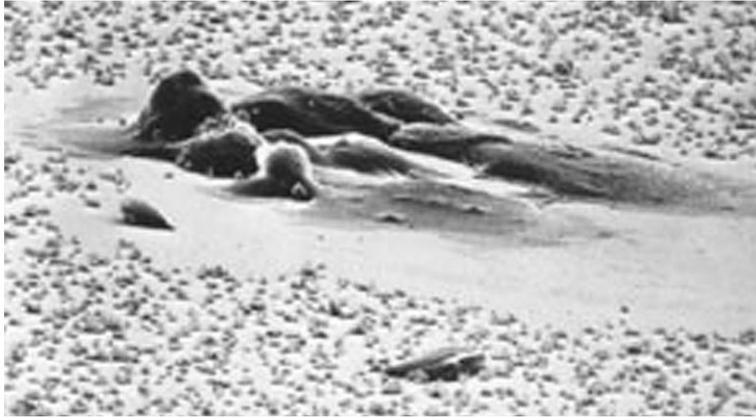


# Comment les cellules se voient-elles ?



COLIN LOWRY

**Comment les cellules savent-elles où elles vont ? Comment connaissent-elles l'orientation et leur propre position par rapport aux autres cellules ? Ces questions fondamentales ont mené aux découvertes passionnantes sur la façon dont les cellules utilisent les rayonnements électromagnétiques, sous la forme de longueurs d'onde spécifiques de lumière, pour se « voir » entre elles et déterminer leur distance ainsi que leur orientation par rapport aux cellules avoisinantes.**

**A**u cours du développement d'un animal pluricellulaire, des migrations et des déplacements cellulaires très complexes sont nécessaires pour former un animal. Ainsi, les cellules forment les couches de tissus, et les tissus forment les organes. Ces événements doivent être minutieusement coordonnés dans le temps et dans l'espace. Les déplacements individuels des cellules sont en effet essentiels pour déterminer le résultat du processus de développement.

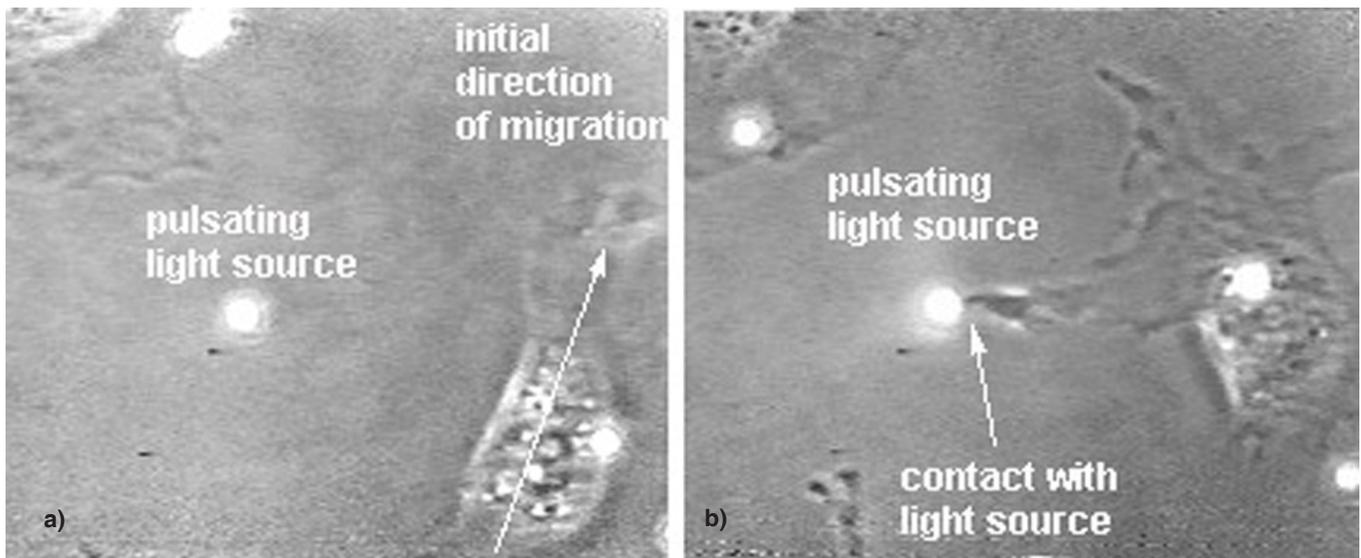
Comment les cellules savent-elles où elles vont ? Comment connaissent-elles l'orientation et leur propre position par rapport aux autres cellules ? Ces questions fondamentales ont mené aux découvertes passionnantes sur la façon dont les cellules utilisent les rayonnements électromagnétiques, sous la forme de longueurs d'onde spécifiques de lumière, pour se « voir » entre elles et déterminer leur distance ainsi que leur orientation par rapport aux cellules avoisinantes.

Il y a presque quatre-vingts ans, le biologiste russe Alexandre Gurwitch découvrait le rayonnement mitogénétique, c'est-à-dire que des cellules au stade de la mitose émettent très

faiblement mais de façon cohérente un rayonnement électromagnétique dans le spectre ultraviolet. \* A partir de son travail expérimental, Gurwitch a développé le concept selon lequel la cellule existe dans un « champ biologique ». D'après cette théorie, la cellule emploie l'un ou tous les spectres électromagnétiques pour accomplir les tâches nécessaires au maintien de son état vivant.

Dans son travail expérimental, Gurwitch s'est surtout intéressé à l'utilisation des photons ultraviolets par les cellules pour réguler le processus de division cellulaire dans un tissu. Plus récemment, on a identifié le fait que les cellules utilisaient une autre partie du spectre électromagnétique, et cela pour une fonction différente. Travaillant à l'université Northwestern depuis environ dix ans, le biologiste Günter Albrecht-Buehler a montré que des

\* Une série d'articles sur les travaux de Gurwitch a été publiée dans *Fusion*. Voir en particulier, l'article en trois parties écrit par Michael Lipkind, un élève de Gurwitch, intitulé « Alexandre Gurwitch et la théorie du champ biologique », *Fusion* n°71 (mai-juin 1998), n°72 (septembre-octobre 1998), n°73 (novembre-décembre 1998).



**Figure 1.** La réponse cellulaire à la lumière pulsée proche de l'infrarouge. Une cellule (a) change de direction, et étend un pseudopode (b) atteignant la goutte de latex qui disperse la lumière pulsée proche de l'infrarouge.

cellules isolées étaient capables de localiser des sources éloignées de lumières infrarouges de très faible intensité, et que certaines de ces cellules migraient vers cette source lumineuse.

Buehler a observé au microscope le comportement de simples cellules isolées dans une chambre spéciale et exposées à de la lumière proche de l'infrarouge à très faible intensité. Lorsque la lumière infrarouge est d'une longueur d'onde de l'ordre de 800 nm à 900 nm, les cellules répondent en étendant des pseudopodes vers la source de lumière, et environ 25 % d'entre elles migrent et touchent réellement la source (**figure 1**). Néanmoins, pour que ce comportement se produise, il faut une condition quelque peu curieuse. La lumière doit être pulsée et les cellules répondent plus fortement à certaines fréquences qu'à d'autres, tout en ignorant totalement un signal uniforme.

Si la cellule est exposée à deux sources lumineuses, disposées en deux endroits différents, la cellule étend des pseudopodes soit vers une source puis vers l'autre, soit vers les deux en même temps.

Les implications de ces premières expériences étaient considérables. Les cellules peuvent interpréter le changement dans la fréquence de la source lumineuse, et modifient leur comportement en conséquence. Les cellules peuvent aussi identifier

la direction de la source lumineuse et distinguer une source de l'autre ! Cela signifie que les cellules doivent avoir une méthode de « vision » en perspective puisqu'elles arrivent à estimer la distance et la direction. Les personnes, par exemple, n'ayant qu'un seul œil ne peuvent estimer correctement les distances entre les objets car elles ont perdu leur perception de profondeur. Ainsi, la cellule doit être dotée d'une fonction équivalente à celle d'une paire d'yeux – mais, bien sûr, elle n'a aucune structure qui ressemble de près ou de loin à un œil tel que nous le connaissons.

### Les cellules « voient » à travers le verre

Dans la série d'expériences suivantes, Buehler a voulu déterminer si des cellules séparées les unes des autres par une fine plaque de verre pouvaient « se voir » entre elles. La lamelle de verre rend tout contact physique ou chimique impossible, permettant donc seulement les moyens de communication optique. En ce qui concerne les premières expériences, on a laissé croître sur une couche unique des cellules de type BHK, lesquelles ont une polarité cellulaire distincte avec un axe long, jusqu'à ce qu'elles atteignent

une densité élevée sur un côté d'une fine lamelle de verre. Lorsqu'elles sont cultivées sur une couche unique, ces cellules s'orientent les unes vers les autres avec la plupart de leurs axes longs en parallèle.

De l'autre côté de la lamelle, des cellules BHK ont été disposées à faible densité deux jours plus tard et on les a laissées s'attacher et croître pour une durée de seulement sept heures. Les cellules BHK sur la face à faible densité ne se sont pas orientées de façon aléatoire et, ce qui est surprenant, la croissance de 75 % de ces cellules s'est opérée avec leurs axes longs étant transversaux ou perpendiculaires par rapport aux axes des cellules situées sur l'autre côté de la plaque ! Les cellules du côté à faible densité ont-elles détecté l'orientation des cellules à travers la lamelle et se sont-elles disposées perpendiculairement à l'autre couche cellulaire ? Normalement, les cellules de ce type croissent en couches dans l'organisme avec leurs axes longs s'entrecroisant, et de nombreux autres tissus se développent suivant une caractéristique d'entrelacements de différentes couches cellulaires.

Pour s'assurer que la transmission lumineuse est bel et bien responsable des caractéristiques de croissance non aléatoire, les cellules ont été cette fois-ci cultivées sur des plaques recouvertes d'une très fine couche de nickel-chrome.

↗ Cette couche métallique arrête 90 à 99 % des transmissions optiques à travers le verre. Dans cette nouvelle configuration, les caractéristiques ont disparu et l'orientation des cellules sur le côté à faible densité est devenue aléatoire.

A partir de ce résultat, Buehler a voulu déterminer quelle partie du spectre lumineux était utilisée par les cellules pour transmettre et recevoir. Pour cela, il a utilisé un recouvrement fin de silicone, lequel arrête la lumière dans le spectre bleu tout en étant transparent pour la lumière rouge et proche de l'infrarouge. Lorsque les cellules ont été cultivées sur des plaques recouvertes de silicone, les caractéristiques non aléatoires sont réapparues avec un résultat similaire à celui des expériences sur de simples plaques de verre.

## L'action réflexive

Maintenant qu'avait été déterminé le spectre d'émission utilisé par les cellules pour se localiser entre elles, une autre question se posait : une simple cellule trouve-t-elle l'emplacement des autres seulement en recevant leurs émissions, ou bien peut-elle aussi émettre son propre rayonnement proche de l'infrarouge et le faire réverbérer sur les autres cellules, ce qui lui permettrait de les localiser en interprétant le rayonnement réfléchi ? Pour tenter de répondre à cette question, des cellules BHK ont été posées sur l'un des côtés d'une lamelle sans filtre et on les a laissées croître à haute densité. Ces cellules ont ensuite été tuées et fixées par des préparations chimiques qui laissent la structure cellulaire quasiment intacte.

De l'autre côté de la lamelle, de nouvelles cellules BHK ont été cultivées pendant sept heures et l'on a ensuite analysé les caractéristiques d'orientation. Une fois de plus, les cellules se sont orientées elles-mêmes avec leurs axes longs transversaux à ceux des cellules mortes se trouvant sur l'autre côté de la lamelle de verre, bien que les pourcentages ont été légèrement inférieurs à ceux de l'expérience précédente avec des cellules vivantes des deux côtés. Sur la base de ce résultat surprenant, Buehler a

conclu que les cellules doivent être capables d'émettre et recevoir par réflexion leur propre rayonnement proche de l'infrarouge, et déterminer ainsi l'orientation des cellules mortes de l'autre côté de la vitre.

## La non-linéarité de la vision cellulaire

Il est important de comprendre que lorsque les cellules utilisent le spectre proche de l'infrarouge pour déterminer leur orientation et les distances des autres cellules, il ne s'agit pas d'une simple réponse à la quantité d'énergie de la source lumineuse. Le rayonnement proche de l'infrarouge a trop peu d'énergie pour provoquer un quelconque effet photochimique sur les liaisons moléculaires. Ce qui importe vraiment, ce n'est pas l'énergie totale de la source lumineuse mais la fréquence de pulsation et la longueur d'onde.

Ainsi, nous avons affaire à un système complexe et intelligemment conçu de vision cellulaire, qui présente sans doute de nombreuses ressemblances avec des phénomènes de résonance. Ce concept de résonance apparaît dans les travaux de Gurwitch quand celui-ci a émis l'hypothèse que l'effet de photons à très faible énergie sur la fonction cellulaire est multiplié par plusieurs ordres de grandeur. En d'autres termes, l'énergie initiale du rayonnement mitogénétique des photons est tellement faible qu'elle ne peut pas se traduire de façon linéaire par le résultat – l'induction de la mitose – un événement qui nécessite que la cellule dépense une grande quantité d'énergie.

Dans la vision cellulaire, l'énergie du rayonnement proche de l'infrarouge est également très basse, mais la cellule peut interpréter ces signaux et amorcer les processus de migration à très haute intensité énergétique, ou la croissance dirigée des extensions de pseudopodes. Il est évident qu'il ne s'agit pas d'une simple réponse de phototactisme.

Bien que Buehler ait montré que les cellules peuvent se voir entre elles, le type et le caractère des signaux lumineux étaient quasiment inconnus. Il était aussi important de savoir comment différents ty-

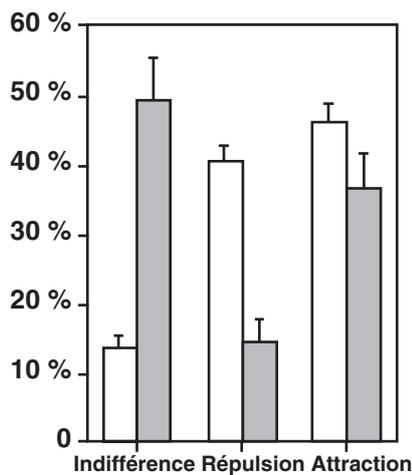
pes cellulaires répondraient à un même signal lumineux. Les cellules pourraient-elles être trompées en répondant à un signal produit artificiellement ? Connaissant les longueurs d'onde que les cellules utilisent de façon prépondérante pour la vision cellulaire, il a conçu une série d'expériences utilisant deux différents types de cellules exposés à différentes fréquences de pulsation lumineuse.

Grâce à ses travaux précédents, Buehler a réussi à déterminer que la longueur d'onde de la lumière proche de l'infrarouge à laquelle la cellule réagissait le plus nettement était de 800 nm. Il a sélectionné deux types cellulaires connus pour leurs caractéristiques différentes de motilité : des fibroblastes 3T3, et des cellules épithéliales CV1. Les fibroblastes sont des cellules extrêmement mobiles et constituent les tissus conjonctifs dans le corps. Les cellules CV1 ne présentent pas habituellement de propriétés de motilité.

Des centaines de cellules individuelles ont été étudiées dans la chambre spéciale du microscope. Elles ont été exposées aux pulsations lumineuses qui étaient dirigées sur une petite goutte de latex, laquelle dispersait la lumière, réduisant ainsi de plusieurs ordres de grandeur l'intensité que les cellules ont reçue. Le comportement des cellules a été caractérisé par l'attraction ou la répulsion par rapport à la source, ou encore l'indifférence (**figure 2**).

En étudiant les cellules 3T3, Buehler a trouvé que 88 % d'entre elles répondaient aux pulsations lumineuses entre 0,13 et 5,0 Hz. Il a observé un domaine de fréquence critique entre 0,5 et 1 Hz, dans lequel la réponse de la majorité des cellules passait de la répulsion à l'attraction. A 1,0 Hz, environ 60 % des cellules 3T3 étaient attirées vers la source lumineuse, alors qu'à 0,7 Hz, environ 55 % étaient repoussées (**figure 3**).

Comment les cellules CV1 ont-elles répondu aux mêmes fréquences de pulsation lumineuse ? Plus de 50 % de ces cellules ont répondu, avec 35 % étant attirées par la source lumineuse et 15 % repoussées. Néanmoins, en ce qui concerne la répulsion ou l'attraction liées à la fréquence de pulsation, la tendance générale était contraire à celle des réponses pour les cellules 3T3. Ain-



**Figure 2. Réponses des deux types cellulaires à la lumière proche de l'infrarouge.**  
 Comparaison pour les réponses de deux types cellulaires au domaine de fréquence de la lumière proche de l'infrarouge. Les cellules épithéliales CV1 sont représentées par l'histogramme grisé ; les cellules fibroblastes 3T3 par l'histogramme blanc. La barre d'erreur indique les déviations standards.

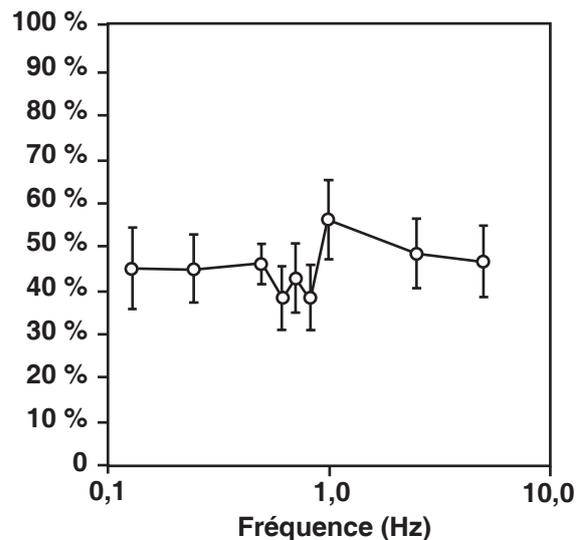
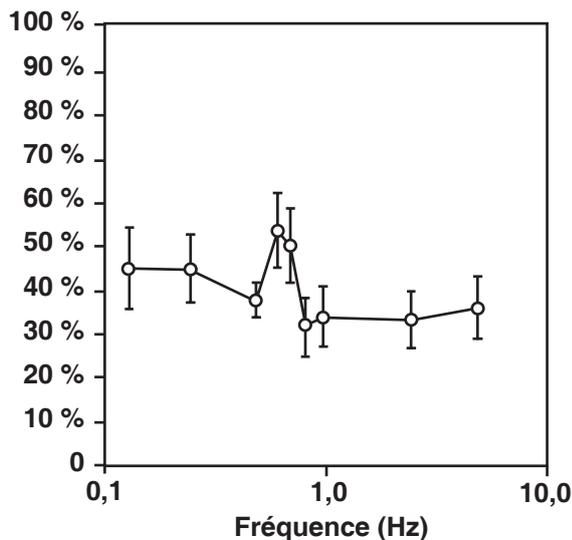
animales mesurent environ 20 µm de diamètre. A partir des expériences, il a été déterminé que les sources lumineuses se trouvant au-delà de 60 µm étaient ignorées par les cellules.

Lorsque vous considérez le fait qu'une cellule animale migrante met environ une heure et demie pour parcourir 20 µm, il est logique que la cellule ignore les pulsations lumineuses dans le proche infrarouge qui sont plus éloignées. Dans le développement d'un embryon, certaines cellules mettent six à dix heures avant d'atteindre leur destination. Le problème pour la cellule qui migre est que sa destination n'existera plus sous la même forme une fois qu'elle sera arrivée, plusieurs heures après le début de son périple. La forme de l'embryon dans son ensemble va rapidement se modifier et, dans ces conditions, regarder seulement jusqu'à 60 µm peut éviter à la cellule de choisir le mauvais chemin, étant donné que cela représente cinq heures et demie de trajet horaire pour elle.

Evidemment, la cellule pendant le processus de migration n'est pas seulement guidée par une vision cellulaire de ce type, mais celle-ci doit très certainement jouer un rôle important. Considérant que des

si, deux types cellulaires différents modifient leur comportement de façon différente lorsqu'ils sont mis en présence des mêmes signaux lumineux.

Grâce à ces expériences, il a pu également être établie la distance maximale à laquelle les cellules répondent encore à la source lumineuse. En moyenne, les cellules



**Figure 3. A gauche, la répulsion en fonction de la fréquence de pulsation. Le pourcentage de cellules 3T3 qui sont repoussées de la source lumineuse à une fréquence de pulsation donnée. La barre d'erreur indique les déviations standards. A droite, l'attraction en fonction de la fréquence de pulsation. Le pourcentage de cellule 3T3 qui sont attirées par la lumière à une fréquence donnée. Notez le changement entre 0,7 et 1,0 Hz. La barre d'erreur indique les déviations standards.**

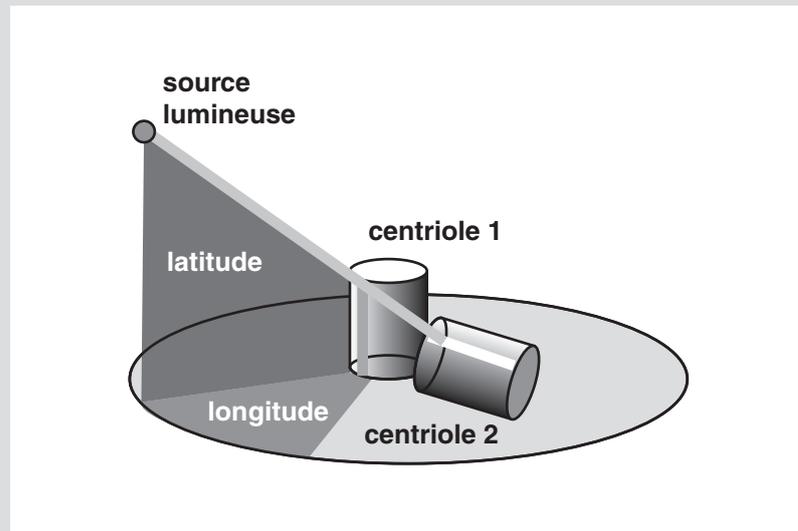
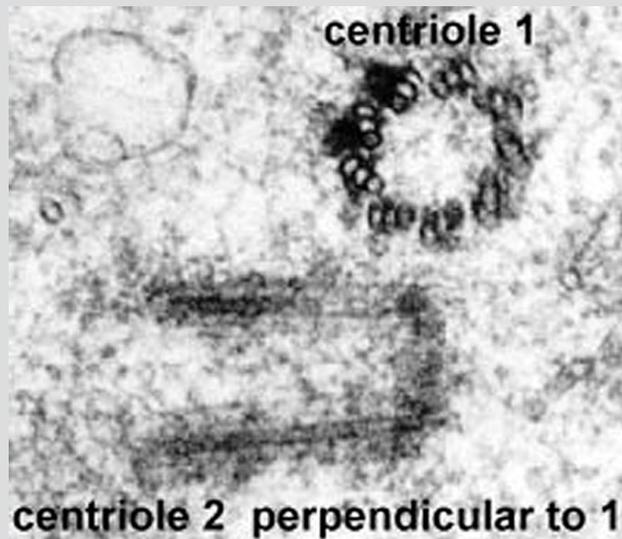
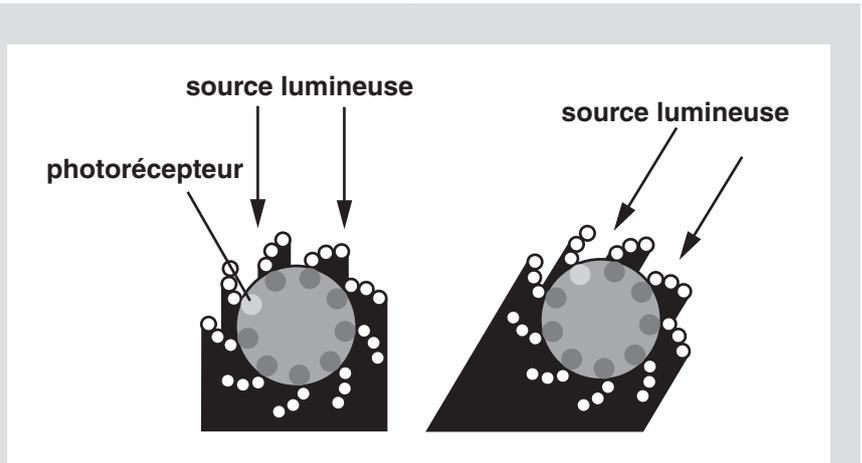
dozaines de types cellulaires existent dans l'animal, le fait que chacun puisse répondre différemment au même signal de pulsation lumineuse fournit à l'organisme encore une autre possibilité de produire des singularités nécessaires pour la différenciation des structures et des tissus particuliers du corps.

## La structure des yeux cellulaires

A quoi ressembleraient les « yeux » de la cellule ? Existe-t-il une structure idéale qu'auraient les yeux dans la cellule ? Puisque la cellule arrive à déterminer les distances et l'orientation, les composants cellulaires qui constituent les yeux doivent nécessairement être une paire d'un certain type. Un candidat semble apparaître de façon évidente : les centrioles.

Les centrioles sont des structures denses en forme de cylindre qui sont disposés perpendiculairement les uns par rapport aux autres. Ils font partie de la structure connue sous le nom de centrosome dans les cellules des mammifères. Le centrosome constitue un centre organisateur pour le réseau de fibre appelé « cytosquelette ». Celui-ci donne à la cellule sa forme particulière et participe au processus de migration cellulaire. La disposition perpendiculaire des centrioles peut nous faire imaginer que l'un cartographie la longitude et l'autre la latitude du rayonnement incident proche de l'infrarouge.

Au-delà de ces hypothèses de départ, il existe des travaux expérimentaux pour étayer cette idée selon laquelle les centrioles jouent un rôle dans la vision cellulaire. Buehler a étudié des cellules dont certains de leurs composants internes ont été retirés, pour ensuite leur faire subir le même procédé expérimental utilisé pour tester le comportement des cellules soumises aux pulsations lumineuses. Dans les expériences menées avec des cellules 3T3, il a constaté que des cellules dont leur noyau a été retiré peuvent toujours répondre et migrer vers la source lumineuse. Les centrioles se trouvent dans le cytoplasme, c'est-à-dire en dehors du noyau. Même des cellules privées de leur appareil de



**Figure 5. Modèle pour le centriole comme œil de la cellule.**  
 a) Vue en coupe d'un centriole. Les neuf tubes dans le centriole agissent comme « cache », permettant à la lumière de la source d'interagir avec un ou quelques photorécepteurs, qui se trouveraient à la base du masque. Cette structure donnerait une détermination très précise de l'angle de la lumière incidente. b) et c) Deux centrioles orientés perpendiculairement permettraient la cartographie de la localisation de la source lumineuse en trois dimensions.

Golgi dans le cytoplasme répondent encore à la lumière. On trouve des centrioles dans toutes les cellules motiles, des protozoaires jusqu'à l'homme. Les cellules végétales qui ne migrent jamais n'ont pas de centrioles, mais celles qui deviennent motiles, comme le sperme, créent des centrioles *de novo*. La structure même des centrioles permet aussi à la cellule de pouvoir distinguer l'angle de la lumière incidente.

Les centrioles sont composés de neuf ou treize structures denses en forme de tube, liées ensemble dans une orientation en spirale formant un cylindre. Buehler suggère qu'il devrait y avoir une sorte de photorécepteur dans les centrioles et que la rangée de tubes pourrait agir comme « cache », donnant un moyen d'accroître la résolution angulaire de la lumière incidente (**figure 5**). Les centrioles pourraient en effet se comporter comme les yeux de la cellule, bien que des travaux supplémentaires soient nécessaires pour déterminer comment ils jouent ce rôle. La question plus vaste est de savoir comment la cellule interprète et répond à ce qu'elle voit ?

## Intelligence cellulaire et champ biologique

Nous sommes obligés de conclure que la vision cellulaire nécessite un certain type d'intelligence cellulaire. Tout comme les yeux donnent à un animal les outils pour voir, si celui-ci n'interprète pas les images avec intelligence, il ne pourra ni se déplacer ni modifier son comportement. L'intelligence de la cellule n'est évidemment pas localisée dans une structure analogue au cerveau mais plutôt comme une propriété émergente du tout. Le phénomène de la vision cellulaire ne peut être ainsi réduit à un seul composant de la cellule, ni à une simple addition de ses parties.

C'est en étant confronté aux problèmes inhérents à l'étude des processus vivants de la cellule d'un point de vue moléculaire réductionniste, que Buehler a décidé de s'orienter vers la biologie cellulaire. Il a obtenu son doctorat en physique de l'université technique de Munich en 1972, et a bifurqué vers la biologie



**Le biologiste Günter Albrecht-Buehler. Ses recherches ont ouvert une nouvelle fenêtre sur le monde complexe de la communication optique au niveau cellulaire. Elles pourraient mener à une meilleure compréhension des processus liés à la migration cellulaire et à l'orientation.**

cellulaire peu de temps après. Décrivant ce qui a motivé ses recherches actuelles, il déclare : « *J'étais convaincu qu'aucune molécule n'avait la possibilité d'être vivante, et que les formes de vie identifiables les plus petites étaient d'une façon ou d'une autre le résultat émergent d'un grand nombre de molécules et d'"information". Ainsi, je me suis tourné vers des cellules comme la plus petite unité autonome de vie pour trouver les réponses à la question suivante : comment est-il possible qu'un grand nombre de molécules "mortes" puissent devenir vivantes en transportant, échangeant et traitant de l'information.* »

Buehler a d'abord étudié les similarités des mouvements de cellules apparentées et il a constaté qu'ils n'étaient pas aléatoires. Il a ensuite étudié la fonction et la structure des centrioles dans les cellules migrant, pour enfin se diriger vers ses travaux actuels sur la vision cellulaire. Il ne connaissait pas les travaux de Gurwitsch sur l'émission biophotonique lorsqu'il a commencé ses recherches, bien que ses expériences posent également la question fonda-

mentale sur la façon dont la cellule utilise le spectre électromagnétique au sein des processus vivants.

Les recherches de Buehler ont ouvert une nouvelle fenêtre sur le monde complexe de la communication optique au niveau cellulaire. Il s'agit seulement d'un domaine du spectre électromagnétique du champ biologique, dont l'étendue demeure encore inconnue à ce jour. La vision cellulaire dans le proche de l'infrarouge pourrait mener à de remarquables changements dans notre compréhension des processus liés à la migration cellulaire et à l'orientation. C'est encore plus flagrant avec le développement d'un embryon et la formation de tissus, lesquels sont déterminés par des déplacements cellulaires et des migrations.

Ce domaine de recherches concerne aussi le processus de guérison de blessures, la réparation de tissus et les autres fonctions du système immunitaire, et l'on pourrait utiliser ces nouvelles découvertes au problème des métastases. Si nous arrivons à savoir comment les cellules communiquent de façon optique dans ces processus, nous pourrions être capables un jour de modifier directement le comportement des cellules avec de la lumière. ■

### Références

G. Albrecht-Buehler, « Surface Extensions of 3T3 Cells Towards Distant Infrared Light Sources », *J. Cell Biology*, août 1991, Vol. 114, N° 3, pp. 493-502.

\_\_\_\_\_, « Rudimentary Form of Cellular "Vision" », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, septembre 1992, Vol. 89, pp. 8288-8292.

\_\_\_\_\_, « Changes of Cell Behavior by Near-Infrared Signals », *Cell Motility & Cytoskeleton*, 1995, Vol. 32, N° 4, pp. 299-304.

\_\_\_\_\_, « The Cellular infrared Detector Appears to be Contained in the Centrosome », *Cell Motility & Cytoskeleton*, 1994, Vol. 27, pp. 262-271.

\_\_\_\_\_, « Daughter 3T3 Cells : Are they the Mirror Images of Each Other ? », *J. Cell Biology*, 1977, Vol. 72, pp. 595-603.

\_\_\_\_\_, « The Pathokinetic Tracks of 3T3 Cells. », *Cell*, 1977, Vol. 11, pp. 395-404.

\_\_\_\_\_, « Does the Geometric Design of Centrioles Imply Their Function ? », *Cell Motility*, 1981, Vol. 1, pp. 237-265.