



Le mouvement : de l'aléatoire au déterminisme

Éric Karsenti

E. Karsenti : Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL), Département de biologie cellulaire, Meyerhofstrasse 1, 6900 Heidelberg, Allemagne.

Le mouvement fait partie intégrante de notre vie de tous les jours, mais la compréhension et la description des mouvements qui nous entourent et dont nous sommes le siège ont toujours été et restent difficiles. Du mouvement des planètes au mouvement brownien en passant par la théorie de la relativité, le chemin a été long. Copernic a longtemps hésité avant d'accepter de rendre publiques ses idées sur la rotation des planètes autour du soleil. Il se méfiait de la réaction de ses contemporains. Il pensait qu'il fallait « ne confier les secrets de la philosophie qu'à des amis fidèles et à des proches, et ne pas mettre ces secrets par écrit, ni les révéler à n'importe qui » (livre I du *De revolutionibus*). Boltzmann, qui s'intéressait à la théorie des gaz, nous montra que, pour décrire l'état d'un gaz, il fallait non seulement en définir la composition moléculaire, mais aussi décrire la variation avec le temps de la répartition des positions et des vitesses des molécules qui le constituent. Il eut beaucoup de problèmes avec ses contemporains, ce qui ne fut probablement pas étranger aux accès de dépression qui l'affectaient et qui finirent par le conduire au suicide. Aujourd'hui, il est en général moins risqué de faire passer des idées nouvelles, ce qui ne veut pas forcément dire que cela soit plus facile ! Au début du siècle, le mouvement fascinait les biologistes. Et pourtant, au

cours des trente, quarante dernières années, pour beaucoup de chercheurs en biologie, l'importance de la notion de mouvement a eu énormément de mal à survivre (ou à renaître !). C'est paradoxal et compréhensible. Paradoxal, parce que la notion de vie est indissociable de celle de mouvement. Compréhensible, parce que les méthodes ultrapuissantes de description moléculaire et structurale des systèmes vivants mises au point dans les années cinquante, comme la biologie moléculaire et la microscopie électronique, sont aveugles au mouvement. Compréhensible aussi du fait des problèmes d'échelle de temps et d'espace. Pour « voir » un mouvement, en prendre conscience, en comprendre l'importance ou la fonction, il faut se situer approximativement à la même échelle que l'objet observé ou s'y projeter artificiellement. On sait combien il nous a été difficile de prendre conscience du mouvement des électrons autour des atomes à l'échelle des particules, ou du mouvement des plaques tectoniques à l'échelle des temps géologiques. Pour y parvenir, il a fallu « imaginer » l'existence de ces mouvements, puis inventer les méthodes mathématiques et expérimentales capables de les mettre en évidence de façon flagrante. En biologie, les échelles de temps et d'espace sont définies par le niveau d'observation auquel on se place. Que ce soit au niveau cellulaire, au niveau de l'organisme ou au niveau

des populations, les concepts et les méthodes d'étude concernant les processus dynamiques ont progressé lentement. On voyait bien du mouvement : dans le cytoplasme des cellules, les organites sont animés de mouvements variés, les chromosomes sont distribués aux cellules filles lors de la division cellulaire ; les organismes unicellulaires bougent et trouvent leurs proies ; pendant le développement embryonnaire des organismes multicellulaires, les cellules migrent, naviguent, se trouvent, s'assemblent en organes. Mais d'où viennent ces mouvements, comment sont-ils coordonnés, comment l'information stockée dans le génome est-elle traduite en trois dimensions et coordonnée temporellement ? Trouver une réponse à toutes ces questions est longtemps resté du domaine du rêve inaccessible. A tel point qu'il n'était pas de très bon ton de poser la question. En effet, à quoi bon perdre son temps en chimères, si l'on ne voit pas comment aborder un problème ? Cependant, depuis une quinzaine d'années, des méthodes d'analyse dynamique et de nouvelles méthodes d'observation et de pensée ont permis de faire des progrès spectaculaires. Nous entrons dans une ère où l'étude du mouvement au sein des systèmes biologiques est non seulement devenue possible, mais où cette étude semble devoir jouer à nouveau un rôle fondamental dans la compréhension du vivant. En effet, si la descrip-

tion globale et à grande échelle des génomes va être d'un grand intérêt, ce tour de force technologique ne prendra toute sa signification que dans le cadre de son intégration dans l'étude de la dynamique des systèmes vivants. Probablement l'étude comparée de l'évolution des génomes va-t-elle nous apporter des surprises de taille quant à la dynamique de leur réorganisation au cours du temps. Au niveau de la dynamique cellulaire et moléculaire, ce sont les nouvelles techniques de vidéo-microscopie et de marquage de molécules par des dérivés fluorescents qui vont révolutionner notre compréhension des mouvements du vivant.

Il existe une différence intéressante entre les mouvements que l'on observe dans le monde inanimé et ceux du monde vivant. Dans le monde inanimé, on connaît deux grands types de mouvements (dont j'ai parlé au début de cet éditorial): les mouvements gouvernés par des lois d'interactions strictes et prédictives, comme le mouvement des planètes, et les mouvements désordonnés régis par les lois de la thermodynamique et des probabilités, comme le mouvement des molécules dans les liquides et les gaz. Dans les systèmes vivants, il semble que les mouvements que l'on observe correspondent à une situation intermédiaire. C'est assez extraordinaire. Par exemple, une amibe peut se déplacer au hasard ou se comporter de telle sorte que l'on puisse prédire la direction de son déplacement. En fait, c'est la dynamique des systèmes moléculaires qui constituent le cytosquelette qui crée le mouvement des cellules et en particulier les mouvements de notre amibe. Ces systèmes moléculaires (les microtubules et les microfilaments) croissent au hasard par auto-assemblage dans toutes les directions. Cependant, des signaux externes peuvent stabiliser ces assemblages. Si ces signaux sont localisés, le cytosquelette s'assemble de façon préférentielle vers la source des signaux et la cellule se déplace dans cette direction [1]. On a donc un système qui s'auto-organise de façon aléatoire si l'environnement est homogène, mais qui peut se structurer de façon asymétrique en réponse à des signaux localisés. L'ensemble du système cellulaire se comporte alors de façon

déterministe tandis que les mécanismes moléculaires sous-jacents sont aléatoires (voir l'article de F. Nédélec et T. Surrey, p. 739 de ce numéro). C'est un exemple, mais ce principe peut s'appliquer à beaucoup d'autres processus associés aux systèmes vivants. En particulier, la croissance neuronale (voir l'article de M. Tessier-Lavigne et A. Chédotal, p. 751 de ce numéro) ou les migrations de cellules au cours du développement (voir l'article de J.L. Duband, p. 776 de ce numéro) font intervenir de tels mécanismes.

Les mouvements du vivant semblent avoir cette propriété de présenter un comportement à la fois indéterminé et déterminé, comme si la matière vivante s'amusait à broder au bord de l'aléatoire. D'où cela vient-il? Quelles sont les propriétés miraculeuses de la matière vivante qui lui confèrent ce comportement étrange? Il semble en fait que ce comportement provienne de ce que les molécules biologiques fonctionnent dans un environnement gouverné par les lois du hasard (elles sont soumises au mouvement brownien) tout en ayant des propriétés d'auto-organisation qui leur confèrent un comportement partiellement déterministe. Un excellent exemple nous vient des propriétés des molécules du cytosquelette (voir les articles de R.M. Golsteyn *et al.* et de J.P. Julien, p. 722 et p. 732 de ce numéro). La tubuline est une petite protéine (environ 8 nanomètres) qui est capable de former des tubes creux d'un diamètre de 25 nanomètres mais dont la longueur peut atteindre un millimètre [2]. Les molécules de tubuline sont évidemment soumises au mouvement brownien, mais tel n'est plus le cas des microtubules parce que leur taille les en extrait partiellement. Ces tubes ont une autre propriété remarquable: ils sont polarisés. Ils s'assemblent par addition préférentielle de molécules de tubuline à l'une de leurs extrémités, que l'on appelle par convention «extrémité plus». La surface des microtubules est comme une voie de chemin de fer sur laquelle un train ne pourrait se déplacer que dans une direction. Dans la cellule, il existe des moteurs moléculaires qui se déplacent de façon unidirectionnelle le long de ces voies [3]. Certains moteurs, appelés kinésines, se déplacent vers l'«extrémité plus» des

microtubules et d'autres, comme la dynéine, vers l'«extrémité moins» [4]. Ces moteurs ont la capacité de transporter des matériaux le long des microtubules, mais aussi d'organiser les microtubules en réseaux. En attrapant plusieurs microtubules et en se déplaçant vers l'une de leurs extrémités, les moteurs peuvent par exemple mettre en place un réseau radial de microtubules [5, 6]. Ce faisant, ils organisent l'espace cellulaire avec un centre et une périphérie, un peu à la manière du réseau ferré de la France. Bien évidemment, l'organisation de ce réseau détermine en retour où et comment les moteurs vont transporter leurs matériaux (vers le centre ou vers la périphérie, puisque le réseau est orienté). La différence avec le réseau ferré français, c'est qu'il n'y a aucun ingénieur des Mines à l'origine du plan! Ce sont les propriétés physiques individuelles des molécules de tubuline et des moteurs, associées à leur dynamique collective, qui leur permettent de s'auto-organiser dans l'espace. L'autre différence avec le réseau ferré est que ce dernier, une fois installé, est statique et ne nécessite plus d'énergie pour maintenir son plan d'organisation. En revanche, l'organisation d'un réseau de microtubules ne peut se maintenir que par sa dynamique et grâce à une dissipation d'énergie chimique permanente sous la forme d'hydrolyse d'ATP. Le réseau ferré est en équilibre thermodynamique alors que le réseau de microtubules est hors équilibre. L'émergence de son organisation à partir d'une soupe de molécules ressemble à la fois à l'assemblage d'un polymère à partir de sous-unités et à la formation d'un tourbillon dans un fluide en écoulement (on pourra lire à ce propos S. Kauffman [7] et J. Gleick [8]). On commence donc à prendre conscience des principes qui permettent l'émergence des caractéristiques du mouvement observé chez les êtres vivants: certaines des molécules qui constituent les êtres vivants ont la propriété de se mouvoir les unes par rapport aux autres. Cette propriété entraîne l'apparition de mouvements qui permettent l'organisation «spontanée» de l'espace cellulaire (qui joue un rôle important en retour sur le mouvement global de la cellule, comme nous l'avons vu pour l'amibe). On ne sait pas encore comment ce

comportement moléculaire collectif conduit au mouvement coordonné des cellules, puis de groupes de cellules, et finalement d'organismes entiers, mais nous commençons à entrevoir comment aborder le problème. Il faut utiliser une méthode qui soit à la fois réductionniste (identifier les molécules impliquées dans le mouvement et définir la carte de leurs interactions) et globale (analyser leur comportement collectif), pour enfin déduire les propriétés émergentes du système de molécules qui rendent compte d'un mouvement dans le contexte cellulaire. On en revient un peu à l'idée de Boltzman pour les gaz: la nature moléculaire des systèmes vivants ne peut, à elle seule, rendre compte de leurs propriétés. La dynamique de ces systèmes moléculaires est tout aussi importante. Une approche nécessairement multidisciplinaire impliquant des biologistes, des chimistes, des physiciens et des mathématiciens sera donc nécessaire pour faire des progrès significatifs en biologie. En particulier, les méthodes de simulation numérique sur ordinateur de la dynamique des interactions moléculaires vont jouer un rôle primordial dans ce domaine. La nécessité d'une telle approche pour « comprendre » les systèmes complexes avait été pressentie dans les années cinquante par le philosophe James Feibleman, qui avait parfaitement décrit comment s'y prendre sans avoir de substrat expérimental et théorique précis à proposer, ce que nous commençons à avoir aujourd'hui.

L'étude du mouvement en biologie doit énormément à cette découverte marquante du xx^e siècle qu'aura été l'identification des molécules du cytosquelette, aussi bien les fibres orientées que sont les microtubules et les microfilaments que les moteurs qui leurs sont associés. On s'est aperçu aussi que pour rendre compte de la diversité des mouvements observés au niveau cellulaire, il fallait invoquer à la fois les réseaux d'actine et de microtubules, ainsi qu'une grande variété de moteurs moléculaires remplissant des fonctions spécialisées au sein de la cellule. Les microtubules et les microfilaments avec leurs moteurs associés (kinésine/dynéine et myosines respectivement) ont des propriétés d'auto-organisation semblables. Cependant, les caractéristiques phy-

siques des microtubules et des microfilaments sont radicalement différentes et engendrent des organisations tridimensionnelles différentes. Par exemple, les microtubules donnent naissance à un fuseau mitotique, alors que les microfilaments participent à la genèse d'une fibre musculaire.

Il me semble qu'au cours du prochain siècle, nous allons devoir utiliser un peu plus les fonctions supérieures de notre cerveau pour comprendre comment les propriétés de dynamique collective de ces molécules permettent l'émergence de fonctions complexes ! Il ne s'agira plus simplement d'identifier des molécules et de décrire naïvement leur « fonction » individuelle et spécifique. Il faudra décrire des réseaux complexes d'interaction entre moteurs, fibres et régulateurs enzymatiques. Des modèles théoriques fondés sur les propriétés intrinsèques des molécules devront être construits et vérifiés par des simulations. Les propriétés émergentes de ces systèmes en termes de mouvement et de comportement devront être recherchées et décrites. Peut-être sortira-t-il de ces études des principes fondamentaux d'auto-organisation des systèmes vivants qui nous permettront de mieux comprendre l'origine de la vie et l'évolution. Je pense que nous disposons d'ores et déjà des moyens technologiques et que nous commençons tout juste à avoir les moyens conceptuels qui nous permettront d'aborder ces problèmes. Les méthodes de la génomique, de marquage des molécules, de la microscopie optique et de la biologie cellulaire nous permettent d'identifier des molécules et de déterminer leur comportement au sein d'un ensemble complexe de réactions. Avec les méthodes de calcul et d'analyse qu'offrent la physique statistique et l'informatique, nous pouvons simuler le comportement d'un système de molécules dont les propriétés physiques et dynamiques ont été déterminées au préalable. Il ne sera pas forcément nécessaire de connaître tous les détails de la structure de chaque molécule participant à un système pour en comprendre les propriétés fonctionnelles et organisationnelles. Seuls certains paramètres fondamentaux devront être connus.

C'est le début d'une ère fascinante car nous allons enfin sortir de cette phase aride et descriptive qui a éloigné les biologistes des questions fondamentales

que nous pose la vie. En effet, cette phase d'analyse moléculaire dont nous sortons à peine a demandé tellement de dur travail à la paillasse qu'il nous restait bien peu de temps pour penser et philosopher. Les choses s'arrangent avec les progrès de la technologie, mais il va falloir réapprendre à passer plus de temps à élaborer des concepts de façon rigoureuse. Tous les problèmes qui se posent à l'approche scientifique du XXI^e siècle concernent des phénomènes complexes, souvent non linéaires, difficiles à aborder avec les approches strictement analytiques de la science du début du xx^e siècle. Il va donc falloir inventer de nouvelles méthodes de pensée qui, sans être moins rigoureuses, devront nécessairement être plus globales. La libre intuition associée à des méthodes mathématiques et informatiques puissantes seront les armes de la science de ce siècle.

Certainement, le millénaire qui débute nous réserve des découvertes fabuleuses dans le domaine de la dynamique du vivant. Peut-être que 2005 verra l'émergence d'une théorie de la dynamique du vivant (incluant l'évolution) comme 1905 fut le témoin de la publication de la théorie de la relativité? ■

RÉFÉRENCES

1. Kirschner M, Mitchison T. Beyond self-assembly: from microtubules to morphogenesis. *Cell* 1986; 45: 329-42.
2. Downing KH, Nogales E. Tubulin and microtubule structure. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 16-22.
3. Karsenti E. Vers une description du mécanisme d'assemblage du fuseau mitotique à l'échelle moléculaire. *Med Sci* 1993; 9: 131-9.
4. Hirokawa N. Kinesin and dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. *Science* 1998; 279: 519-26.
5. Verde F, Berrez JM, Antony C, Karsenti E. Taxol induced microtubule asters in mitotic extracts of *Xenopus* eggs: requirement for phosphorylated factors and cytoplasmic dynein. *J Cell Biol* 1991; 112: 1177-87.
6. Nédélec F, Surrey T, Maggs AC, Leibler S. Self-organization of microtubules and motors. *Nature* 1997; 389: 305-8.
7. Kauffman S. At home in the universe. New York: Oxford University Press. 1995: 321.
8. Gleick J. Chaos: making a new. New York: Penguin Books. *Science* 1987: 352.

TIRÉS À PART

E. Karsenti.