



Nouveau regard

Un tissu d'une prodigieuse finesse

Des filaments d'un millionième de millimètre de longueur, impeccablement alignés... Telle est l'allure, sous le microscope électronique, des muscles actionnant notre squelette. Un si haut degré d'organisation facilite leur modélisation sur ordinateur.



sur le muscle

C'est par le mouvement coordonné de milliers de molécules que les muscles produisent des forces. La simulation, sur ordinateur, de ce « ballet » moléculaire amène à formuler une nouvelle théorie de leur contraction.

*par Constantine Kreatsooulas,
Uno Lindberg et Clarence E. Schutt*

Des siècles durant, l'humanité s'est échinée à comprendre comment les muscles utilisent l'énergie provenant de la nourriture pour produire du travail. Nos ancêtres – aucun doute là-dessus – se sont demandés ce qu'acquiert une flèche lors du bandage d'un arc, ou ce que perd un javelot à la fin de sa course. Pour certains historiens, c'est précisément le désir de comprendre ce que des muscles tendus pouvaient bien communiquer à l'arc et la flèche, au javelot ou à la fronde qui aurait conduit à la découverte de cette clé de voûte de la science moderne qu'est la notion de force. Aristote prêtait une caractéristique première à la matière vivante : celle de pouvoir générer son propre mouvement. Par quoi le vivant s'opposait à tous les autres objets de la nature dont la loi commune dictait qu'ils restent au repos. Les spectaculaires exploits de nos athlètes, l'écoulement du sang sous pression dans la totalité de nos tissus, le mouvement fin de notre regard, notre capacité à parler, tout cela résulte d'extensions et de contractions hautement contrôlées de nos fibres musculaires. Mais c'est seulement depuis peu, grâce à la souplesse de fonctionnement et à la puissance exceptionnelle des ordinateurs, qu'on a pu comprendre comment des systèmes vivants transforment de l'énergie chimique en travail mécanique.

A la suite des succès obtenus par Galilée, Kepler et Newton dans la découverte des lois du mouvement des planètes et d'autres corps mus par des forces externes, de nombreux physiciens mathématiciens, notamment des pionniers comme Laplace, Hamilton et Lagrange, s'étaient donné comme objectif d'exprimer toutes les formes du mouvement à travers une formulation mathématique concise et élégante. Le mouvement animal, pourtant, a longtemps posé problème. Cela ne tenait pas seulement à la complexité du contrôle nerveux et des boucles rétroactives dans les systèmes musculaires. Cela tenait aussi à celle des molécules protéiques elles-mêmes, constitutives de la matière biologique. S'il est vrai que toute théorie d'un processus biologique, par exemple de la contraction musculaire, doit se soumettre aux lois de la physique, il est souvent nécessaire, pour la bâtir, de puiser dans des concepts déjà appliqués avec succès à d'autres phénomènes biologiques. En 1960, Monod et Changeux avait présenté l'élégante théorie de l'allostérie. Elle visait à expliquer comment l'expression des gènes était régulée par des changements de symétrie et de formes affectant les molécules. Par analogie, cette théorie a aussi permis de décrire la façon dont l'hémoglobine fixe l'oxygène et le libère dans les tissus, ainsi que le mode de production du carburant universel du vivant, l'ATP.

Des moteurs à combustion interne

Tout comme nos cellules musculaires, les moteurs à combustion interne produisent du travail mécanique à partir de l'énergie contenue dans les

liaisons chimiques, et libérée lors de la décomposition du carburant en substances plus simples. Dans les moteurs mécaniques, les pièces qui travaillent (pistons, cylindres, bougies, arbres à cames) ont une taille qui permet de les manipuler. On peut comparer les forces qu'elles produisent à celles que nous mettons en jeu pour déplacer et pousser les objets qui nous entourent. Dans les moteurs biologiques, les pièces mobiles sont, elles, si petites que pour révéler leur structure, on est obligé de faire appel à de puissantes techniques : diffraction aux rayons X et microscopie électronique. Partant des données de diffraction, des logiciels spécialisés livrent ensuite des images détaillées des molécules qui forment les muscles. Puis, grâce à ces images, nous pouvons construire des théories sur la façon dont des petits changements de structure affectant un nombre astronomique de molécules sont coordonnés pour produire les forces qui nous permettent d'agir sur notre environnement.

Entre moteurs et muscles, la différence n'est pourtant pas seulement d'échelle. Les moteurs à combustion interne produisent du travail par l'explosion contrôlée d'hydrocarbures, comprimés et enfermés dans des chambres métalliques. La dilatation des gaz de combustion repousse les pistons. Ces derniers sont connectés au vilebrequin, lequel, *via* un système d'entraînement, met en mouvement les arbres à cames. Dans les moteurs mécaniques, les pièces mobiles elles-mêmes, faites en métal, ne changent pas de forme au cours du cycle. Au contraire, étant rigides, elles agissent sur une substance travaillante, vapeur ou gaz d'hydrocarbures, qui subit des changements d'état durant chaque cycle. Les fibres musculaires, elles, sont constituées de molécules protéiques relativement souples et déformables. En fait, sous l'effet du mouvement brownien qui les agite en permanence, chacune de ces molécules subit tellement de collisions avec des molécules de solvants, que, pour être exact, on ne peut parler que de sa structure moyenne dans le temps. Pendant la contraction musculaire, ses parties travaillantes subissent de subtils changements de structure à mesure que le carburant est consommé, et découvrir comment ces mouvements atomiques sont coordonnés n'est pas une mince affaire.

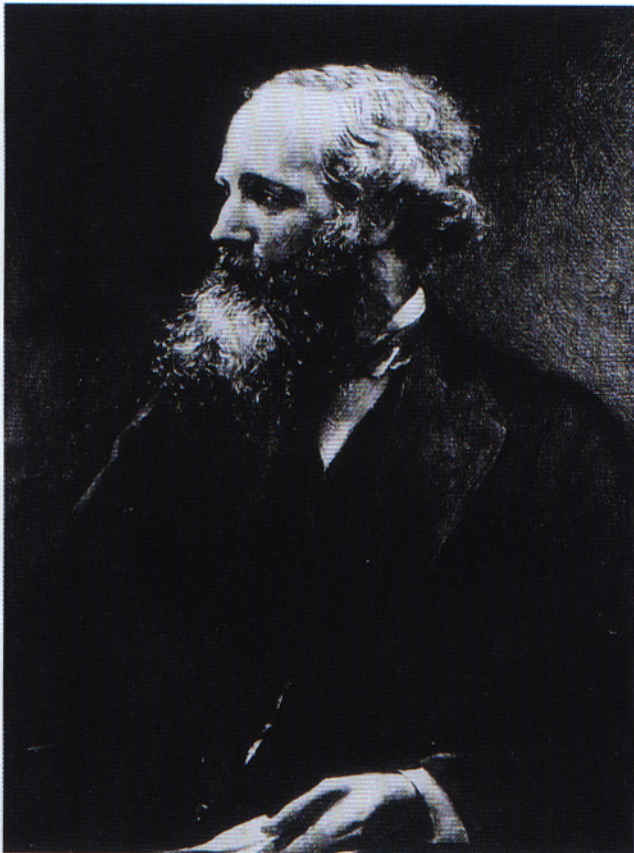
La théorie des moteurs mécaniques a pour origine l'analyse du rendement des machines à vapeur faite par Sadi Carnot, en 1824. Elle s'est développée au point de ne plus présenter, aujourd'hui, aucun mystère. Notre compréhension des moteurs à essence s'appuie sur une grande invention du XIX^e siècle : la théorie cinétique des gaz. Ses fondateurs, Ludwig Boltzmann et James Clerk Maxwell, avaient trouvé des techniques de calcul leur permettant de sommer les impacts d'une quantité astronomique de molécules sur les parois d'une enceinte. Grâce à ces procédés analytiques, les variables macroscopiques (pression et température) figurant dans la loi des gaz



DEUTSCHES MUSEUM MUNCHEN

Une idée de physiciens

Fondateurs de la théorie cinétique des gaz, Ludwig Boltzmann (en haut) et James C. Maxwell ont joué un rôle décisif dans la compréhension des moteurs mécaniques. Restait à passer à leurs analogues biologiques...



PALAIS DE LA DECOUVERTE

parfaits, $PV = nRT$, pouvaient être expliquées en termes de mouvements et d'impacts d'un ensemble statistique d'atomes. En clair, les propriétés macroscopiques d'un gaz pouvaient être décrites en totalité par les mouvements microscopiques de ses éléments. En matière de réductionnisme, on pouvait difficilement faire mieux. La force totale qui s'exerce sur la paroi est simplement la somme des impacts individuels des molécules.

Avec une loi des gaz, on peut expliquer de façon précise comment travaille un moteur à combustion interne. Le moteur rotatif Wankel (voir la figure. 1) a un design simple : un piston de forme triangulaire présente trois points de contact avec la paroi d'une chambre de combustion. A tout instant, alors que le piston tourne, les quatre étapes du cycle de combustion (cycle d'Otto) se reproduisent dans des volumes étanches. En principe, on peut calculer le travail accompli par un moteur Wankel à partir des changements physiques qui affectent le mélange de carburant tout au long du cycle. Les pièces du moteur ne changent pas ; seules varient leurs positions relatives.

Le moteur rotatif biologique le plus proche d'un moteur Wankel est ce qu'on appelle le « F1-ATPase ». Il est constitué de plusieurs protéines accolées, liées à une molécule d'ATP. A l'inverse de son modèle mécanique, il subit de subtils changements de structure lorsque le moteur tourne sous l'effet de la décomposition de l'ATP (voir figure 1). Le couplage entre ces microchangements de structure et le rendement de travail externe n'est pas simple à calculer et la modélisation sur ordinateur des mouvements de ce moteur rotatif ne remonte qu'aux toutes dernières années.

Une hiérarchie stricte

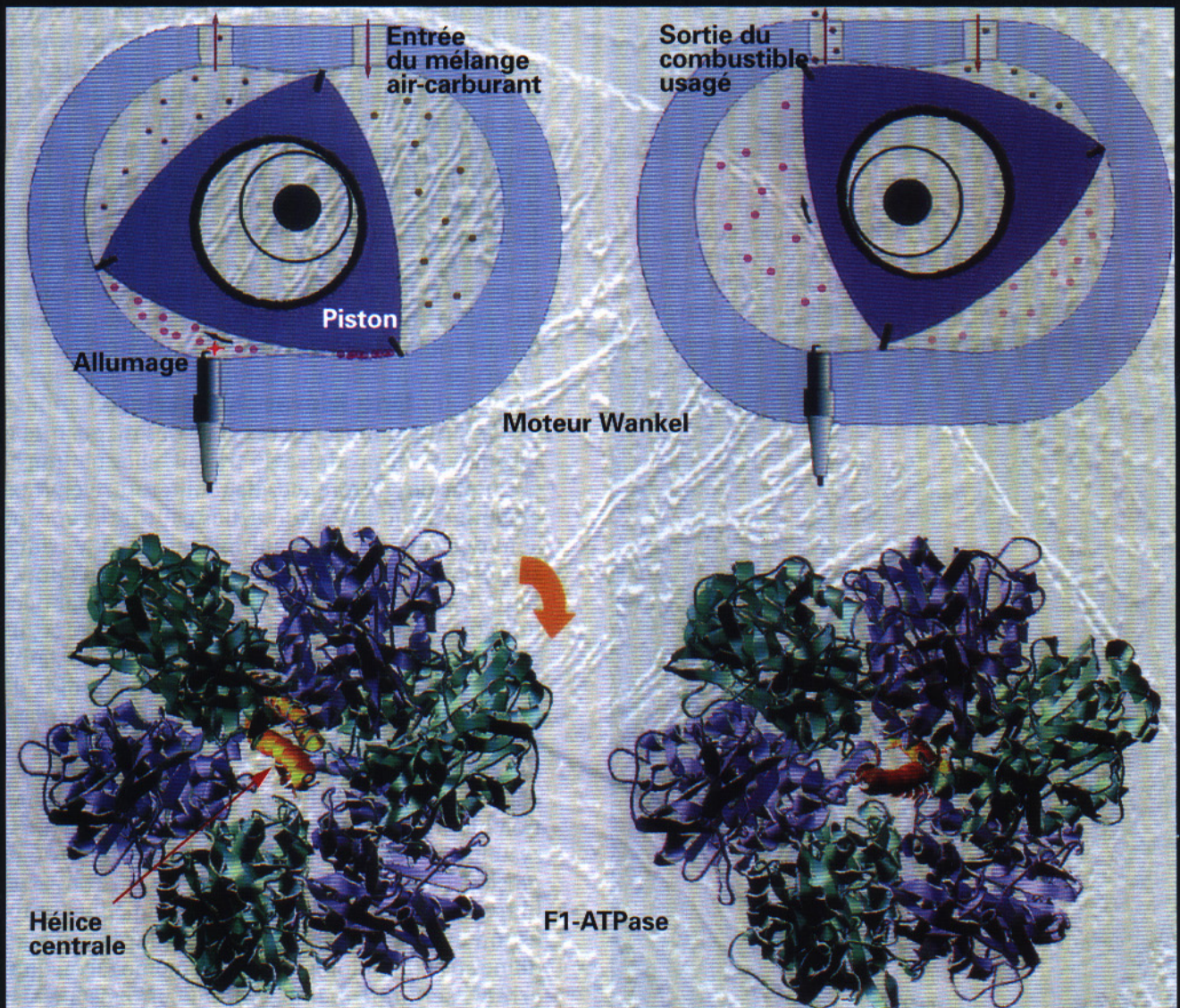
Les fibres musculaires sont des dispositifs isothermes. Pour produire du travail, elles ne transforment pas des différences de température en flux de chaleur ou en dilatation. Elles capturent et canalisent des changements submicroscopiques dans la structure des protéines et les amplifient pour en faire des mouvements macroscopiques. Pour découvrir comment les muscles génèrent de la force, il est essentiel de comprendre la structure moléculaire de ces fibres. A la différence des gaz, composés d'un nombre immense de petites molécules se déplaçant au hasard, les muscles forment des rangées complexes de très grandes molécules, organisées en paquets réguliers de fibres parallèles. Leur organisation hiérarchique est une caractéristique de tous les systèmes vivants (voir la figure 2). Un tel système a plusieurs atouts. Tout d'abord, construire des assemblages complexes à partir d'éléments plus simples est un moyen efficace pour contrôler la croissance d'une structure biologique, de la même façon que les erreurs seront facilement éliminées dans une usine moderne assemblant des automobiles ou des appareils de télévision. Le deuxième avantage est plus profond. La hiérarchie fournit en effet la base phy-

sique pour contrôler la dynamique du système. Les niveaux les plus élevés contrôlent le mouvement des niveaux inférieurs, par exemple en limitant les possibilités de vibration, ou en établissant des transitions graduelles jusqu'aux niveaux d'énergie inférieurs. Cette caractéristique cruciale distingue les systèmes biologiques de systèmes simples comme les gaz, qui sont dépourvus d'une telle organisation.

Dans les cellules musculaires, comme dans les autres cellules de l'organisme, des atomes sont assemblés pour synthétiser, par catalyse, vingt types d'acides aminés naturels. Ces acides aminés sont ensuite attachés les uns aux autres, selon un ordre dicté par les gènes. L'ensemble forme de longs polymères qui, une fois repliés dans les trois dimensions de l'espace, portent le nom de protéines (voir la figure 3). Le repliement et la forme de chaque protéine lui sont spécifiques. Ils dépendent des acides aminés qui la

composent, selon une séquence propre à chaque protéine. Cela forme l'essence de la diversité biologique génétiquement déterminée. Certaines protéines ont évolué pour former entre elles des filaments hélicoïdaux. La stabilisation de ces filaments fait appel à des forces de faible intensité, intervenant à la surface des acides aminés. Dans le muscle, les protéines d'actine et de myosine forment des filaments d'à peu près 1 micron de longueur, soit un millionième de millimètre. L'unité de base de la structure musculaire est le « sarcomère » (de sarco = muscle, mère = unité de structure). Il est composé essentiellement de filaments fins d'actine et de filaments épais de myosine, parallèles, mais orientés en sens inverse. Ces filaments ont été découverts, séparément, par Sir Andrew Huxley et Hugh Huxley, en 1954. C'est le glissement relatif des filaments d'actine et de myosine qui entraîne le raccourcissement du sarcomère, et donc la contrac-

1. Deux moteurs rotatifs



Dans le moteur Wankel (en haut), un piston triangulaire divise la chambre de combustion en 3 compartiments. Le cycle de combustion s'y produit tour à tour, entraînant la rotation du piston. Le moteur biologique le plus proche est la protéine F1-ATPase (en bas), où la « combustion » du carburant (l'ATP) entraîne la rotation d'une hélice centrale.

tion du muscle. On trouve, dans le règne animal, une grande variété de muscles, qui diffèrent par leurs caractéristiques de vitesse et de force. Toutefois, ils recèlent toujours, dans leurs fibres musculaires, des sarcomères. Ainsi, ces fibres illustrent bien la hiérarchie complète d'une structure biologique, depuis les atomes, les molécules, les filaments, jusqu'aux réseaux quasi cristallins dans les sarcomères mis bout à bout.

Les théories de la contraction

Les propriétés contractiles des fibres musculaires dépendent du nombre de sarcomères connectés en série, et de l'épaisseur des éléments connectés en parallèle. Prenons l'exemple d'une fibre musculaire longue de 10 cm, se contractant de la moitié de sa longueur en moins d'une seconde. Ce mouvement est typique des muscles de nos mains. Il implique le

raccourcissement simultané de pas moins de 30 000 sarcomères en série. En effet, à l'échelle d'un seul sarcomère, le mouvement intrinsèque des filaments d'actine se fait véritablement au pas d'un escargot : seulement quelques microns par seconde ! Généralement, plus le faisceau de filaments est épais, plus la force totale qui peut être transmise aux deux extrémités du muscle est grande. C'est grâce à cette organisation en sarcomères que les lents mouvements des filaments d'actine, déjà présents dans des formes très primitives de vie (par exemple les amibes), sont amplifiés dans les muscles des animaux. Cette organisation approche la perfection chez les insectes, dans les muscles actionnant les ailes. Les filaments d'actine et de myosine y forment des réseaux hautement ordonnés, presque cristallins (voir la figure 4). Et c'est ce haut degré de coordination des réseaux de filaments qui permet à l'insecte de battre des ailes à si haute fréquence.

Dès lors, une question s'est posée à de nombreux scientifiques : comment expliquer, en termes de mouvements moléculaires, le mouvement relatif des filaments d'actine et de myosine lors de la contraction du sarcomère ? Deux grands types de mécanismes ont été proposés :

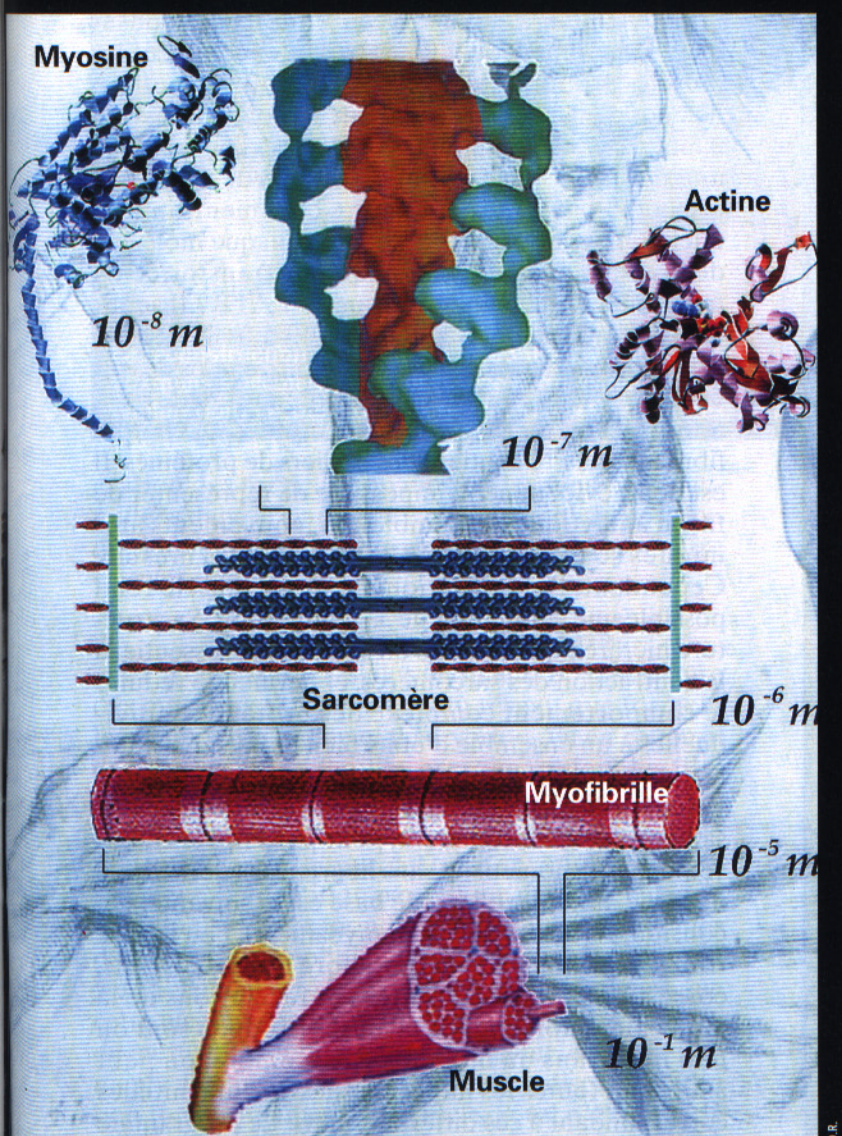
1/Le premier modèle, largement accepté, est celui des ponts de myosine. Dans ce modèle, de nombreux domaines moteurs dépassent à intervalles réguliers des filaments épais de myosine. Lors de la contraction, ils se tendent et tirent indépendamment les filaments d'actine, considérés comme rigides.

2/De nouveaux modèles sont basés sur l'actine. Dans ces derniers, de petites variations cycliques de longueur se propagent le long des filaments fins d'actine, alors qu'ils rampent activement le long des filaments de myosine, en utilisant les domaines moteurs comme points d'activation et de traction (voir les figures 4 et 5).

La différence essentielle entre ces théories concerne le rôle des filaments d'actine. Sont-ils passifs, comme des tiges relativement rigides que les moteurs de myosine viendraient mettre en mouvement ? Sont-ils actifs, consommant de l'énergie chimique en rampant le long des filaments de myosine ?

Dans de nombreuses espèces et de nombreux tissus, la contraction des fibres musculaires obéit à une loi très simple, décrite par la courbe force-vitesse : $(P + a)(V + b) = K$, où P est la tension, V la vitesse de raccourcissement, et a , b , et K des constantes empiriques qui dépendent de la température. La formule ressemble, dans sa simplicité et son universalité, à la loi des gaz parfaits. Archibald V. Hill fut le premier à présenter cette loi, dans un article de 1938 devenu classique. Il avait auparavant consacré des décennies à essayer

2. Du plus petit au plus grand



À toutes les échelles, le muscle est agencé de façon répétitive : des faisceaux de fibres musculaires, visibles à l'œil nu, aux molécules d'actine et de myosine, observées par cristallographie aux rayons X.

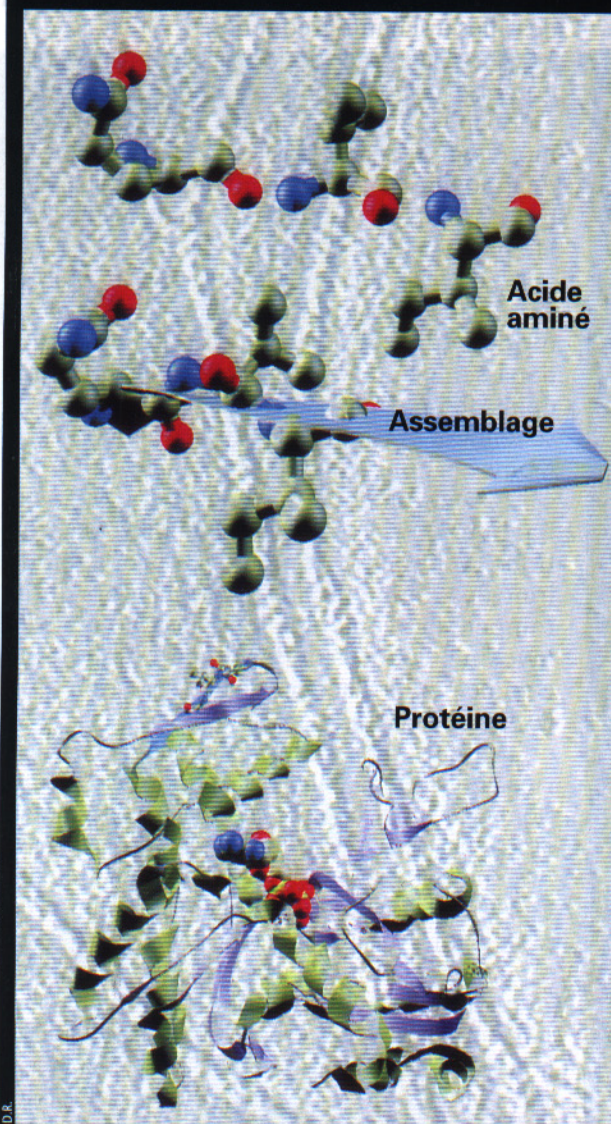
de prouver que les muscles fonctionnent comme des ressorts géants, développant une force maximale quand ils sont complètement étirés et produisant du travail quand ils raccourcissent. Mais un fait l'avait intrigué : quand un muscle se raccourcit, l'énergie totale qu'il produit (sous forme de chaleur et de travail) est cinq fois supérieure à la chaleur relâchée par une fibre musculaire comprimée au maximum. Hill s'attendait à ce que l'énergie potentielle d'un ressort étiré puisse être convertie en travail lors de la contraction du muscle. Il tira de cet ensemble d'observations une conclusion, pour lui fort surprenante : les molécules musculaires accroissent leur demande en carburant biochimique quand elles tirent une charge. Ou, pour employer une analogie,

une armée (les filaments d'actine) consomme davantage de nourriture (énergie chimique) en mouvement (en glissant le long de la myosine) qu'en restant au garde-à-vous.

Le carburant des moteurs biologiques

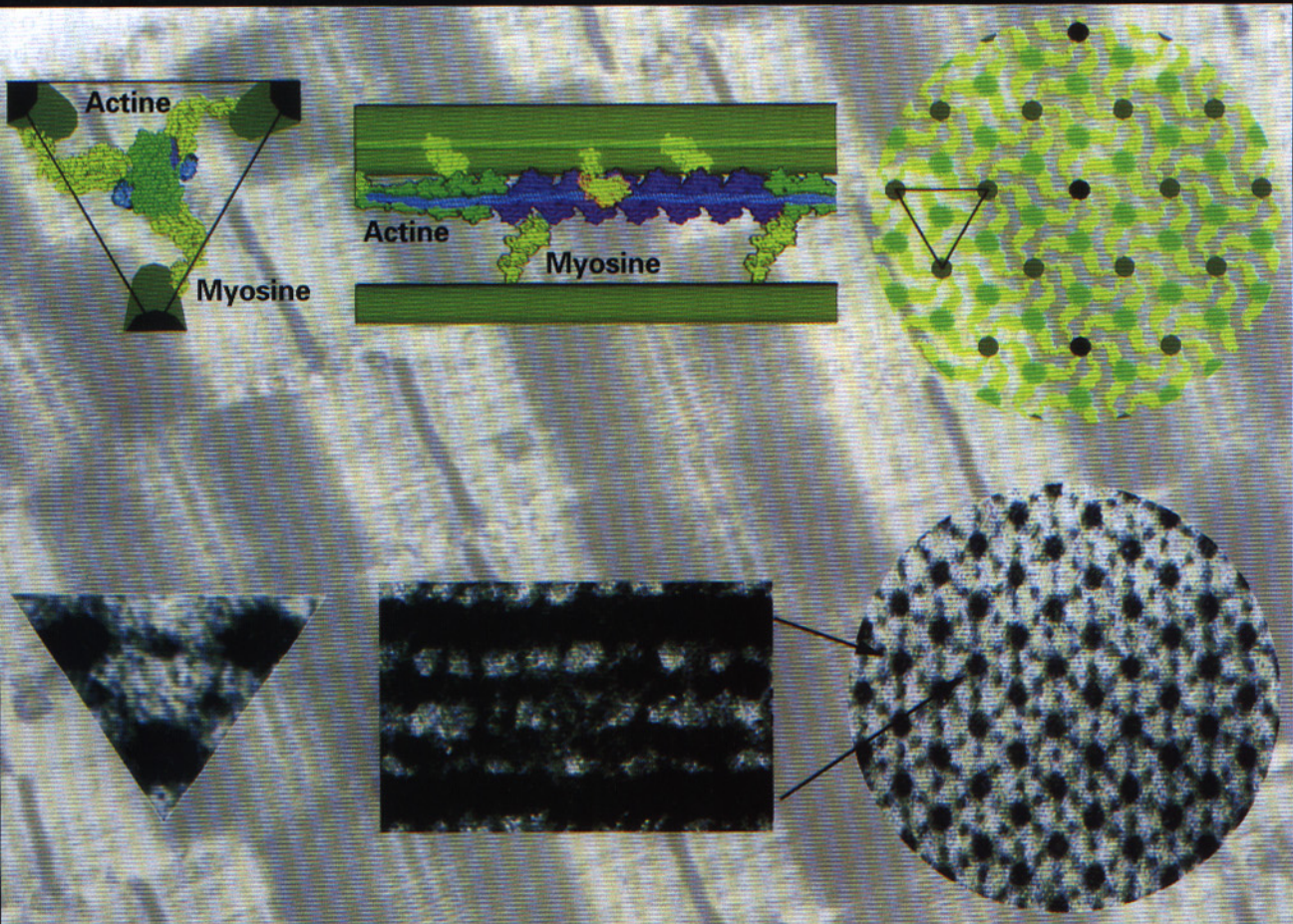
Le carburant universel des systèmes biologiques est l'ATP. Cette molécule peut être hydrolysée, ou, si l'on veut, cassée en morceaux, pour produire de l'énergie chimique libre. L'énergie libre est une quantité physique. Elle nous indique combien de travail (électrique, mécanique, osmotique) peut être extrait de n'importe quel processus physique spontané. Bien plus, l'énergie libre est, pour les structures impliquées dans un processus physique quelconque, la monnaie d'échange entre chaleur et désordre. L'hydrolyse d'une molécule d'ATP produit 10^{-18} joules. Cette quantité de travail est si petite qu'elle ne permettrait pas de lancer une masse de 1 kilo au-delà d'une distance égale au dix-millionième d'un diamètre atomique ! La conséquence est immédiate. Pour expliquer comment les muscles produisent les forces qui nous permettent de nous déplacer dans un monde soumis à la gravité, il faut nécessairement intégrer, d'une façon ou d'une autre, ces minuscules changements de structure affectant un très grand nombre d'éléments individuels. Quels mouvements animent chaque molécule de myosine ou d'actine, lorsqu'elle transforme en travail l'énergie chimique issue de l'ATP ? Il serait vain de tenter d'envisager toutes les possibilités de rotations au sein de chaque protéine, tant les degrés de liberté sont multiples. Chaque molécule protéique est formée de milliers d'atomes, et chaque fibre musculaire contient des milliers de protéines. Il est donc, évidemment, impossible de représenter de façon analytique l'ensemble des mouvements atomiques se produisant à l'intérieur d'un muscle. Cependant, l'organisation même du muscle rend possible une simulation de sa contraction. Sa structure hiérarchique accorde en effet un rôle essentiel à la contraction des sarcomères, et permet de réduire le comportement complexe des protéines individuelles à un ensemble d'états bien définis. La simulation sur ordinateur est l'approche idéale pour visualiser la façon dont les milliers de molécules du sarcomère se coordonnent, pour produire les mouvements harmonieux et sans heurts, caractéristiques de la vie animale. L'idée de base est la suivante. On considère que l'actine et la myosine ne peuvent se trouver que dans un petit nombre d'états discrets, correspondant à différentes conformations de la molécule, selon que l'ATP et ses produits sont ou non liés. Dans un modèle de sarcomère, on peut assigner à toutes les molécules des valeurs initiales correspondant à ces différents états. Le programme d'ordinateur peut remettre à jour ces valeurs à chaque pulsation de son horloge, soit à peu près toutes les millisecondes. On procède ensuite à l'inté-

3. L'assemblage des protéines



Comme toutes les protéines, les « moteurs » du muscle sont constitués d'une multitude d'atomes. Chaque protéine est obtenue par l'assemblage de « perles » élémentaires, les acides aminés, selon un ordre précis. La chaîne protéique se replie alors dans l'espace, adoptant sa forme propre (en bas).

4. Du réseau modèle au muscle réel



La reconstruction sur ordinateur montre l'agencement des filaments d'actine (en vert et bleu au centre du triangle), auxquels s'accrochent les « têtes » de la myosine (en jaune et vert foncé). En longueur, l'actine forme des segments (violet) dont l'espacement correspond à celui des têtes. En bas, un muscle d'insecte en microscopie électronique.

gration des forces, et on mesure les tensions accumulées dans le système. Le changement de position du filament d'actine qui en résulte peut alors être calculé, et affiché sur un écran.

Une question de symétrie

Un des aspects les plus étonnants de la structure des muscles est la symétrie du réseau que forment les filaments d'actine et de myosine. Vu en coupe, il dessine un nid-d'abeilles presque parfait, les filaments de myosine formant des hexagones, et les filaments d'actine se plaçant au centre de triangles prismatiques (voir la figure 4). En revanche, dans la longueur, la répétition périodique des molécules de myosine ne correspond pas à celle des molécules d'actine. Cela implique que les réseaux ne sont pas véritablement cristallins. On a longtemps pensé que cette incommensurabilité, c'est-à-dire cette absence de mesure commune, dans la longueur, entre les filaments d'actine et de myosine, était indispensable au bon fonctionnement du muscle. Si tel n'était pas le cas, pensait-on, les filaments d'actine ne pourraient pas glisser le long des filaments de myosine. Les sarcomères cristalliseraient, gelant tout mouvement

musculaire. Rappelons que dans la théorie classique de la contraction musculaire, les « ponts » de myosine constituent autant de petits moteurs. La tension est produite lorsque ces moteurs individuels tirent sur les filaments d'actine, exactement comme la pression dans un gaz est expliquée par les molécules heurtant indépendamment les parois d'un récipient.

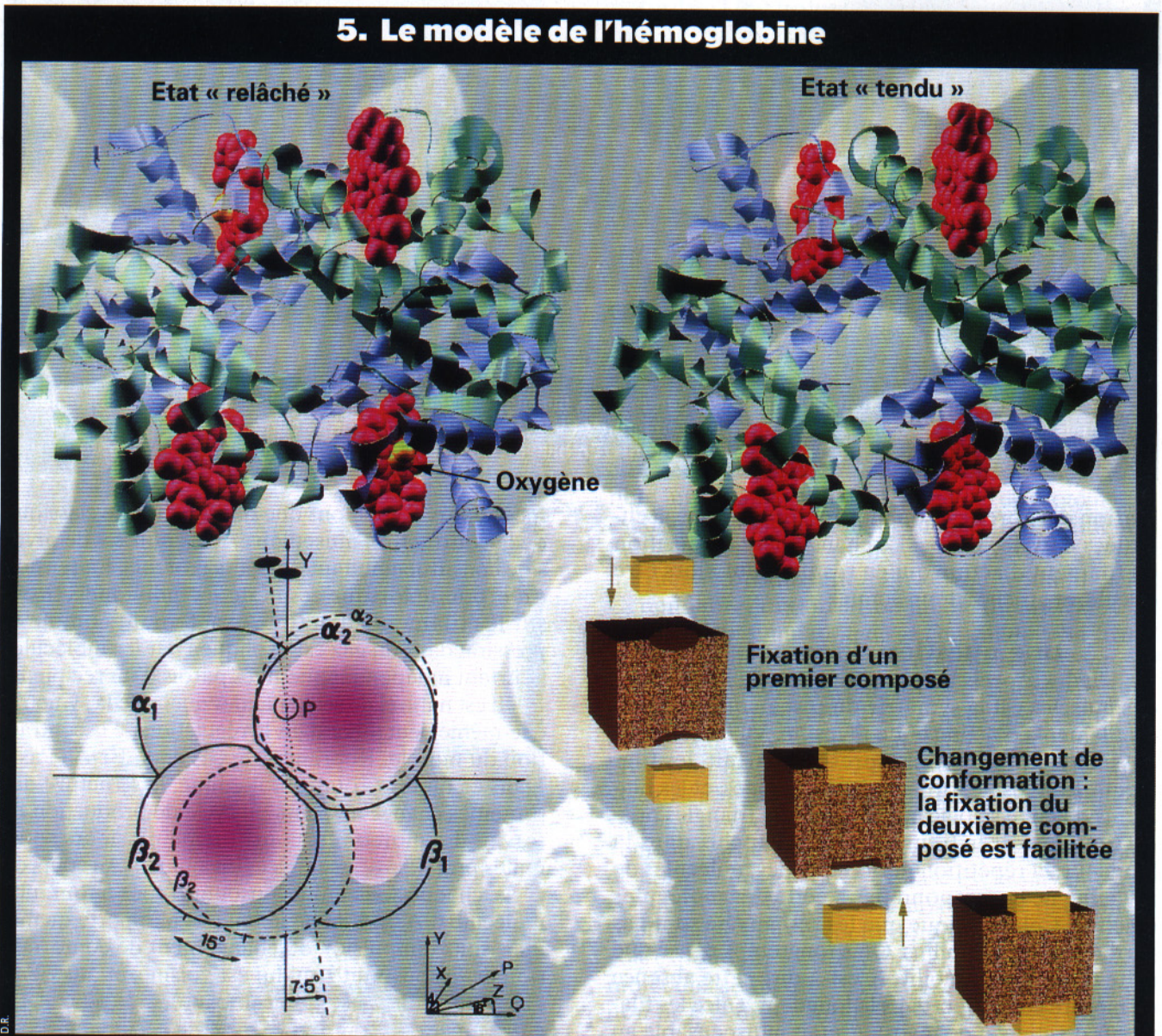
Il est naturel de se demander quel rôle la symétrie elle-même peut jouer dans la régulation de la contraction du muscle. Reprenons le cas de la F1-ATPase. Dans ce moteur rotatif biologique, la structure des protéines change au cours du cycle de production de travail. Le moteur est constitué de plusieurs sous-unités protéiques, assemblées en anneau. Au cours du cycle, chaque sous-unité consomme, tour à tour, une molécule d'ATP. Elle ne le fait pas n'importe quand, mais sous l'impulsion du changement de conformation de la sous-unité qui lui est voisine, et qui vient, elle-même, de consommer une molécule d'ATP. Le changement de conformation se répercute ainsi, par voisinage, d'une sous-unité à une autre. Exactement comme dans le moteur Wankel, toutes les étapes du cycle sont présentes à la fois, mais effectuées, à un instant donné, par des sous-unités différentes.

Un tel mode de fonctionnement rappelle fort la théorie de l'allostérie, développée à l'origine pour expliquer la façon dont est régulée la fonction de certaines protéines. L'allostérie repose sur la notion de basculement de symétrie, dans des assemblages de protéines ayant un petit nombre de sous-unités. Elle permet, en particulier, d'expliquer la manière dont l'hémoglobine capte l'oxygène. Chaque molécule d'hémoglobine contient quatre sous-unités, fixant chacune une molécule d'oxygène (voir la figure 5). Or, l'ensemble fonctionne de façon coopérative : l'hémoglobine fixera d'autant mieux une deuxième molécule d'oxygène qu'elle en a déjà capturée une première. La raison d'un tel comportement a été élucidée dans les années 1960 par Max Perutz, à Cambridge, grâce à des recherches pionnières en cristallographie. En analysant la protéine à une réso-

lution atomique, il a montré précisément comment de petits changements de symétrie dans l'hémoglobine expliquent le captage coopératif de l'oxygène. Lorsqu'elle fixe un oxygène, la molécule bascule légèrement sur son axe, passant d'un état « tendu » à un état « relâché », favorisant ainsi la fixation d'une autre molécule d'oxygène. De façon similaire, les moteurs rotatifs biologiques semblent exploiter l'allostérie pour coupler l'énergie libre de l'ATP à un changement de structure de la protéine, changement lui-même générateur de force.

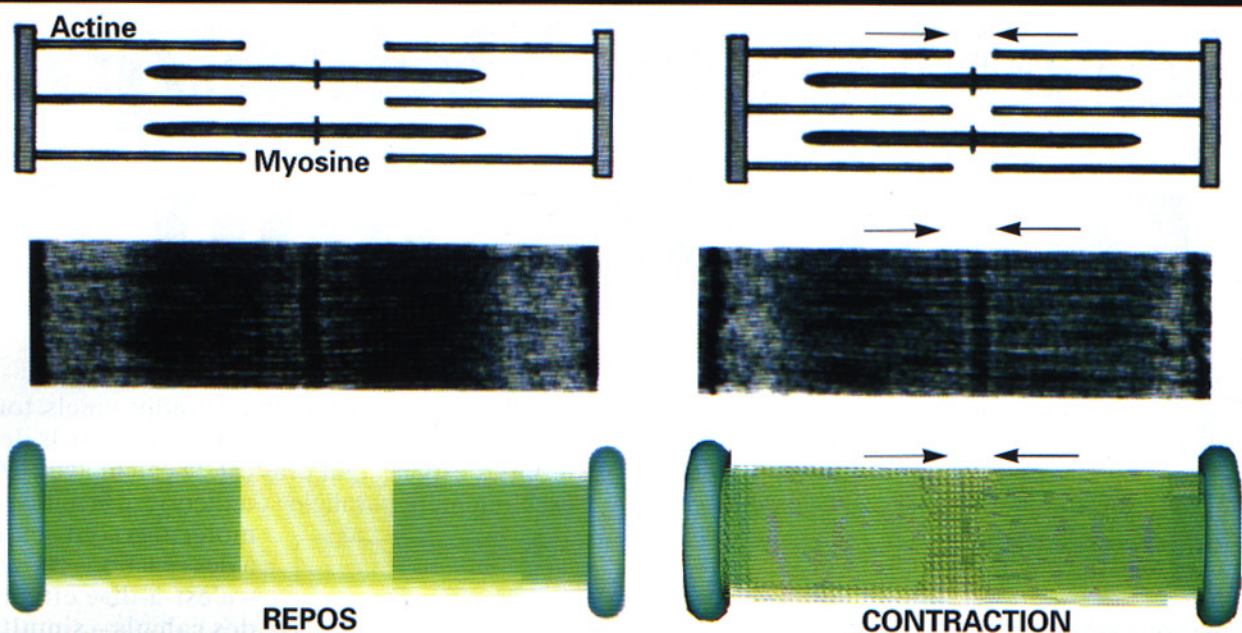
Qu'en est-il dans le cas du muscle ? L'analyse, au début des années 1990, de l'actine cristallisée, a apporté des informations éclairantes. Les filaments d'actines sont formés d'un très grand nombre de sous-unités globulaires, accolées en chaîne les unes aux autres comme les perles le long d'un collier. Or,

5. Le modèle de l'hémoglobine



Un ingénieux système aide l'hémoglobine à transporter l'oxygène. L'hémoglobine est formée de 4 sous-unités similaires (2 α et 2 β). Dès que l'une d'elles fixe un oxygène, l'ensemble subit une rotation, passant d'un état « tendu » à un état « relâché ». Ce qui facilite la fixation d'oxygène par les autres sous-unités. C'est ce qu'on appelle l'« allostérie » (schéma en bas à droite). Il semble qu'un système analogue intervienne dans la contraction des muscles.

6. La contraction en direct



Que se passe-t-il lors de la contraction du muscle ? Un sarcomère est ici représenté schématiquement (en haut), en microscopie électronique (au milieu) et par simulation sur ordinateur (en bas). On voit alors apparaître des vagues de petits « rubans » (en violet), correspondant aux ondes de contraction qui se propagent le long des filaments.

contrairement à ce que prédisait la théorie classique de la contraction, on observe, au long de ces filaments, des petits segments, ou « rubans », dont la périodicité correspond à celle des filaments de myosine. Une telle « commensurabilité » signifie donc que les domaines moteurs dépassant des filaments de myosine peuvent être au contact de l'actine d'une manière régulière, cristalline. Cette observation a donné naissance à un autre modèle de contraction musculaire, dans lequel les filaments d'actine se déplacent le long des filaments de myosine en « rampant » de proche en proche. Un point nouveau et crucial de ce modèle est que ce sont les sous-unités composant l'actine – et non la myosine – qui relâchent, fixent, et consomment l'ATP, produisant de la sorte la tension lors du glissement des filaments. Selon cette façon de voir, les fibres musculaires utilisent l'allostérie pour contrôler la production de force, de façon très similaire à un analogue linéarisé du moteur rotatif F1-ATPase. Dans un tel modèle, quel devient alors le rôle des domaines « moteurs » de la myosine ? Leur action est double : d'une part, amener les sous-unités d'actine à échanger les produits « brûlés » lors de l'hydrolyse du carburant contre une molécule fraîche d'ATP ; d'autre part, fournir des points de traction. La symétrie est ici cruciale. Le processus d'activation ne se produit en effet que lorsque l'actine et la myosine s'arrangent localement en alignements cristallins.

La simulation sur ordinateur a joué un grand rôle dans le développement de cette nouvelle théorie de la contraction musculaire. Elle a en effet permis de visualiser les transitions coordonnées entre les états allostériques de milliers de molécules. Un fait est que l'actine et la myosine peuvent toutes deux fixer et hydrolyser l'ATP, chacune pouvant le

faire en réponse à des changements structuraux touchant l'autre. Dès lors, il était important de démontrer la validité du nouveau modèle par des calculs et des visualisations sur ordinateur. Celui-ci devait pouvoir développer une tension sans que, pour autant, le réseau musculaire ne se déchire sous l'action des forces locales produites par l'ATP. Le rendement du modèle a aussi fait l'objet d'études, qui montrent que la plus grande partie de l'énergie chimique libérée est directement convertie en travail, comme cela a été montré expérimentalement pour le muscle voilà plusieurs décennies. Plus surprenant, lorsque le programme est lancé et que le modèle tourne sur l'ordinateur, les tensions développées dans le muscle apparaissent simplement comme des ondes de contraction, qui se propagent dans le sarcomère (voir la figure 6). La force totale est égale au nombre d'ondes, et plus il y a d'ondes, moins la contraction est rapide. C'est exactement ce que dit l'équation de Hill (la force est inversement proportionnelle à la vitesse), qui régit la contraction musculaire.

La modélisation de la contraction musculaire illustre bien les défis mathématiques que posent les systèmes physiques complexes. A l'approche du millénaire, les ordinateurs en sont venus à jouer un rôle similaire à celui du calcul intégral pendant l'âge d'or de la physique, permettant de décrire des phénomènes macroscopiques en termes de leurs processus fondamentaux. Laplace voyait dans l'Univers une machine de haute précision, finement accordée. Les ordinateurs laissent entrevoir un monde laplacien, où les molécules du vivant développent des forces si infimes que seule la coordination d'un grand nombre d'entre elles nous permet de nous déplacer et de maîtriser notre environnement. ■