

Dicty's motility

A. Souchaud¹ and S. DeMonte²

¹Institut de Biologie de l'ENS, France

²Allemagne

May 2024

Résumé

Dictyostelium discoideum est un modèle particulièrement pertinent pour étudier la coopération et le comportement collectif des cellules sous l'angle de l'évolution. La régulation génétique de l'agrégation cellulaire joue un rôle clé dans le comportement lié à la fitness des cellules. Cependant, les variations phénotypiques, influencées par l'environnement, ont également un impact significatif. Cette revue se concentrera sur l'impact des variations phénotypiques, en particulier la motilité et l'adhésion cellulaire, sur la fitness. Elle examinera également comment l'altération de ces caractéristiques par les conditions environnementales peut influencer l'évolution des traits au fil du temps. En tenant compte de la variabilité des processus d'agrégation, nous explorerons les mécanismes par lesquels ces traits phénotypiques influencent la fitness et comment ils peuvent être ciblés pour orienter l'évolution de l'organisme.

1 Introduction

La compréhension des processus évolutifs et développementaux est un défi central en biologie, nécessitant une exploration des mécanismes à la fois immédiats et historiques qui façonnent les organismes. Deux concepts fondamentaux émergent dans cette perspective : les causes proximales et les causes ultimes. Les causes proximales se réfèrent aux mécanismes biologiques immédiats responsables des traits observés, tandis que les causes ultimes traitent des raisons évolutives et historiques pour lesquelles ces traits existent. Ces deux types de causes ont été au cœur de nombreux débats scientifiques, depuis les premiers travaux d'Ernst Mayr (1961) qui les a introduits comme une distinction clé pour comprendre les processus biologiques. Mayr a souligné que les causes proximales concernent les mécanismes physiologiques immédiats influençant le développement et le comportement d'un organisme, tandis que les causes ultimes examinent les raisons évolutives qui expliquent pourquoi un certain trait ou comportement a été favorisé par la sélection naturelle. Cependant, relier ces deux types de causes reste une tâche complexe, nécessitant des modèles biologiques qui permettent d'étudier leur interaction de manière intégrée. David Haig (2013) a approfondi cette distinction en explorant comment les causes proximales et ultimes peuvent être reliées pour comprendre non seulement comment les traits biologiques se manifestent, mais

aussi pourquoi ils persistent au fil de l'évolution. C'est dans ce contexte que *Dictyostelium discoideum*, un amibozaire unicellulaire, se révèle être un modèle exceptionnellement utile.

Dictyostelium discoideum est souvent qualifié d'organisme modèle en raison de sa simplicité relative, de son cycle de vie unique, et de sa capacité à former des structures multicellulaires en réponse à des signaux environnementaux. Ce cycle de vie comporte deux phases principales : une phase unicellulaire où les amibes se nourrissent de bactéries dans le sol, et une phase multicellulaire induite par le stress, comme le manque de nourriture, où des milliers de cellules individuelles s'agrègent pour former une structure multicellulaire appelée pseudoplasmode (DeMonte, 2022). Cette transition entre des modes de vie unicellulaires et multicellulaires permet d'explorer des questions fondamentales sur la coopération, la différenciation cellulaire, et les conflits sociaux, tout en offrant des perspectives uniques pour étudier les interactions entre causes proximales et ultimes (Ostrowski, 2019).

Les Avantages de *Dictyostelium* comme Modèle d'Étude L'utilisation de *Dictyostelium* permet une étude approfondie des causes proximales et ultimes dans un système simple mais représentatif des processus évolutifs complexes observés dans des organismes multicellulaires plus évolués. Par exemple, le comportement de coopération observé lors de la formation du pseudoplasmode — où certaines cellules se sacrifient pour former une tige qui soutient un corps fructifère contenant des spores — peut être analysé à travers le prisme des causes ultimes, en termes d'évolution de la coopération et de la sélection de parenté (Medina, 2019). Les mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents à ces comportements, qui représentent les causes proximales, peuvent être explorés grâce aux outils de biologie moléculaire et de génétique disponibles pour ce modèle (Ostrowski et al., 2015). De plus, *Dictyostelium* permet l'étude de conflits sociaux, notamment entre cellules coopératives et tricheuses. Les cellules tricheuses exploitent souvent la coopération des autres sans contribuer elles-mêmes, un comportement qui pose des questions fascinantes sur la stabilité de la coopération dans des populations mixtes. Ces questions ne sont pas seulement pertinentes dans le contexte de *Dictyostelium*, mais ont égale-

ment des implications pour la compréhension des conflits sociaux et de la coopération dans un large éventail d'organismes, y compris les humains. Ainsi, *Dictyostelium* devient un modèle de choix pour explorer des questions biologiques universelles (Kümmerli et al., 2015 ; Gilbert et al., 2007).

L'Interface entre Causes Proximales et Ultimes
L'une des forces de *Dictyostelium* en tant que modèle est sa capacité à être étudié sur plusieurs échelles de temps. Les causes proximales, telles que les réponses immédiates aux signaux de faim ou les mécanismes moléculaires de l'adhésion cellulaire, peuvent être observées et manipulées dans des conditions contrôlées en laboratoire (Sawada et Chubb). En parallèle, les causes ultimes, y compris les pressions de sélection qui ont façonné les stratégies de vie de *Dictyostelium* sur des milliers de générations, peuvent être explorées par des études évolutionnaires et comparatives (Cooper et West, 2022). Les recherches récentes ont commencé à éclairer comment ces deux types de causes interagissent et s'influencent mutuellement. Par exemple, les dynamiques éco-évolutives de *Dictyostelium* montrent comment les interactions sociales au niveau cellulaire peuvent influencer les trajectoires évolutives à long terme. Des comportements, tels que la tricherie, peuvent être favorisés ou contrôlés par la structure de la population et les conditions environnementales, illustrant une interaction complexe entre causes proximales et ultimes (Patten et al., 2023). Ces études suggèrent que pour comprendre pleinement les processus évolutifs et développementaux, il est absolument crucial de considérer ces niveaux de causalité de manière intégrée.

Motilité et Adhésion comme Outils pour Comprendre les Enjeux Évolutifs Un aspect particulièrement pertinent de l'étude de *Dictyostelium* concerne sa motilité et son adhésion cellulaire. La capacité de mouvement et d'adhésion des cellules joue un rôle crucial dans la phase d'agrégation, influençant directement la fitness des cellules individuelles et, par extension, la survie de la population entière. La motilité de *Dictyostelium* est un excellent modèle pour comprendre comment des facteurs proximaux, tels que les signaux chimiotactiques et les changements dans l'organisation du cytosquelette, peuvent conduire à des comportements coordonnés complexes qui ont des implications évolutives profondes. Les recherches de Weber et al. (1995) ont montré que les changements de forme cellulaire associés à la motilité sont étroitement liés à l'adhésion au substrat, ce qui affecte la capacité des cellules à se déplacer et à s'agréger efficacement. De même, des études sur des mutants de *Dictyostelium* (Veltman, 2012) ont révélé que les altérations dans les protéines clés de la motilité, comme celles impliquées dans le cytosquelette d'actine, peuvent modifier la capacité de migration et d'adhésion des cellules, affectant ainsi leur survie et leur succès reproducteur. La revue explorera comment la motilité et l'adhésion, en tant que traits phénotypiques influencés par des conditions environnementales, peuvent servir de pont pour relier les causes proximales et ultimes. Comprendre

ces mécanismes peut fournir des informations essentielles sur la manière dont les organismes résolvent des problèmes évolutifs complexes tels que la coopération et la tricherie.

Objectif de cette Revue Cette revue vise à explorer comment *Dictyostelium discoideum* peut servir de modèle pour l'étude intégrée des causes proximales et ultimes en biologie. En utilisant *Dictyostelium* comme cadre de référence, nous examinerons les travaux récents sur les comportements sociaux, la coopération, et les conflits, et comment ces processus sont influencés à la fois par les mécanismes génétiques immédiats et par les pressions évolutives à long terme. Nous discuterons également des défis et des opportunités de relier ces deux niveaux de causalité, offrant ainsi des perspectives sur la manière dont les études sur *Dictyostelium* peuvent éclairer des questions plus larges en biologie évolutive et développementale.

2 I. Weber et al. 1995

During the growth phase and early development, cells of *D. discoideum* are extensively spread over a surface on which they move. After 6+7 hours of starvation : cells become aggregation-competent (capacity of assembling into streams and responding chemotactically to cAMP) This is accompanied by distinct changes in cell shape and locomotion. Cells become elongated. These changes are accompanied by a dramatic reduction in size of the area of contact between cell and substratum. [1]

Cell shape change upon contact with a substrate at the onset of the aggregation phase : Different studies of cell motility, where aggregation is possible, on surfaces that are moderately (BSA-coated glass surface) and highly adhesive (silanized glass), show that adhesion plays a role in the shape of the cells as well as in their biological activity (loss of parts of their membrane during movement), Schindl et al., 1995.

Relationship between cell shape change and the contact surface with the substrate during the chemotaxis phase : Cyclic AMP influences the cells' response to adhesion : for instance, the competition between two pseudopods, one of which is not adherent and the other is. It is the one that is not adherent to the substrate that will eventually become the leading front of the cell.

Motility of WT and mutant cells on different substrates : The AX2-WT cells do not seem to show differences in motility across different substrates (BSA coated and mica). However, the mutant cells (lacking two F-actin crosslinking proteins) behave significantly differently on mica.

3 T.J. Lampert et al.

[2] La plupart des choses que l'on connaît sur la migration des améboïdes viennent de *Dictyostelium discoideum*. C'est une connaissance et une étude essentielles car ce mode

de motilité est celui retrouvé chez les cellules des métazoaires, et également chez les cellules tumorales. Simple et partageant de nombreux traits avec les métazoaires, Dictyostelium est un outil formidable d'étude, physiologiquement et génétiquement.

Focalisation sur la protéine PTEN : Les cellules dépourvues de la protéine tumorale PTEN montrent une activité migratoire réduite, et une adhésion au substrat accrue.

Sélection basée sur l'adhérence : Une méthode de criblage génétique utilisant l'intégration médiée par des enzymes de restriction a été appliquée pour générer des mutants de Dictyostelium, résultant en plusieurs souches présentant les phénotypes désirés en termes d'adhésion et de mobilité.

Analyse des mutants : Plusieurs souches ont montré une augmentation de l'adhérence et une réduction de la motilité. Des caractérisations supplémentaires de sept souches ont révélé une migration dirigée diminuée, une augmentation des protubérances basées sur l'actine filamentaire, et une activité accrue du réseau de signalisation.

4 SCAR knockouts in Dictyostelium : Weltman 2012

Les cellules eucaryotes migrent grâce à la formation de pseudopodes faits de filaments d'actine. [3]

5 A 30 year Perspective on microtubule-Based Motility in Dictyostelium

[4] The review focuses on the MT-based set of motors and in the compact organism DD. Collective actions of the 13 kinesins and 1 dynein Motor isoforms = plusieurs configurations d'une protéine pour une spécialisation

MT-based motilities : Most of the visual motility is dependent on the MT cytoskeleton and carefully quantitated in [5]. Les organelles sont mues par les MT, mais également durant les interphases, les MT sont essentielles.

Dynein

its deletion is lethal, and genome analysis demonstrates a single isoform of the minus-MT-end-directed cytoplasmic dynein in DD.

Kinesin

coucou

Developmentally regulated

D.D. has a vegetative growth stage, where a single amoeba crawls, feeds and divides. Starvation triggers a cAMP signaling cascade to aggregate cells into groups of about 10^5 cells and initiates a developmental program to form spore-filled capsules lifted off the substrate on the top of stalks. spore-filled capsules lifted off the substrate on the

top of stalks. DdKif2, ddKif7 (Kinesin 14 and Kinesin-1) do not appear to be expressed during vegetative growth but mRNAs are present after 8h of starvation. Gene knockouts of either motor do not reveal any significant vegetative cell defects.[6].

Discussion

Au vu des conclusions on peut voir que Dynein jouant un rôle prépondérant dans les interphase et activités de la méiose, il est un bon candidat de marquage pour ces activités (sous réserve de faire un mutant fluo et que la production de Dynein soit suffisamment plus élevée à ces moments).

6 Introduction

Objectif est de montrer que Dictyostelium peut servir de lien entre les causes proximales et les causes ultimes : le traitement de la littérature traite surtout les causes ultimes avec la biologie évolutive classique.

6.1 Définition des concepts

[7] [8]

6.1.1 Causes immédiates / proximales

Ces causes se réfèrent aux mécanismes immédiats et directs qui influencent le développement et le comportement des organismes. Par exemple, les réponses physiologiques, les réactions biochimiques et les processus neuronaux. En biologie fonctionnelle, ces causes expliquent comment un trait ou un comportement se manifeste. Exemple : La libération de l'hormone adrénaline en réponse au stress est une cause immédiate de l'accélération du rythme cardiaque.

6.1.2 causes ultimes

Elles se rapportent aux explications historiques et évolutives qui ont conduit à l'existence de ces mécanismes. Elles s'intéressent aux raisons pour lesquelles ces traits ou comportements ont été favorisés par la sélection naturelle. En biologie évolutionnaire, ces causes expliquent pourquoi un trait ou un comportement a évolué en termes de survie et de reproduction. Exemple : L'augmentation du rythme cardiaque en réponse au stress peut être expliquée par la nécessité évolutive de préparer le corps à une réaction de lutte ou de fuite, améliorant ainsi les chances de survie.

6.1.3 distinction faite par Haig par rapport à Mayr

A noter que Haig recommande une utilisation plus détaillée des causes ultimes qui portent à confusion (volontairement ou non) sur les "objectifs de l'évolution". Plutôt que

cause ultime, il peut être utilisé causes efficientes (concentration sur les mécanismes) et causes finales (pour les fonctions adaptatives). En effet, la séparation du comment (les mécanismes donc les causes efficientes / proximales) avec le "pourquoi" (fonction adaptatives, donc finales) se fait car elles apportent des réponses différentes et complémentaires, selon lui.

6.1.4 Pour rappel...

Ernst Mayr (1904-2005) biologiste évolutif allemand (théorie synthétique de l'évolution mêlant Darwin et génétique) et a, entre autre, défini biologiquement l'espèce

6.2 définition de la triche et de la coopération

6.2.1 Points de rappel sur la définition de la triche qui, à mon sens, est mal employée

- **Définition Générale :** Dans la biologie sociale, la triche fait référence à des comportements où certains individus bénéficient disproportionnellement des efforts coopératifs des autres, sans contribuer équitablement en retour.
- **Contexte dans Dictyostelium :** Ici, cela signifie que certaines cellules augmentent leurs chances de devenir des spores, maximisant ainsi leur propre succès reproductif, souvent en réduisant la probabilité que d'autres cellules deviennent des spores.

finalement, le terme de triche (et donc tricheur) permet de caractériser les comportements (ou les individus) maximisant leur succès reproducteur au détriment apparent des autres. Le terme triche peut porter à confusion car il sous-entend un caractère volontaire et prémédité. Dans le cas de Dictyostelium il s'agit d'une adaptation naturelle aux pressions de sélection. "Comportement opportuniste" me semble plus adapté pour décrire la situation et perdre l'ambiguïté.

6.2.2 coopération :

- **Définition Générale :** Comportements où les individus travaillent ensemble pour un bénéfice mutuel ou collectif.
- **Contexte dans Dictyostelium :** Les cellules coopèrent pour former des structures multicellulaires où certaines deviennent des cellules tiges (sacrifiées) et d'autres des spores (cellules reproductrices).

6.2.3 note :

- **Importance du goulot d'étranglement génétique** (ou unicellulaire) : événement durant lequel il y'a une diminution drastique de la population (facteurs environnementaux, maladies, ...). Cette diminution a d'importantes conséquences sur la suite évolutive de la population : le matériel génétique disponible est largement diminué, et donc sera la base

de la nouvelle population. Ce goulot d'étranglement diminue donc la diversité génétique et peut être propice à l'émergence de la multicellularité. En effet, avec une diminution des conflits génétiques au sein de la population, la coopération est favorisée car les cellules partagent un intérêt évolutif commun, et donc les agrégats multicellulaires sont plus susceptibles d'apparaître. (c'est vrai ça ? Par exemple, dans la symbiose...). Également, cela peut permettre une purge des mutations délétères. Enfin, on a l'émergence de nouveaux traits bénéfiques parmi les cellules survivantes qui sont favorisées et qui émergent alors.

Au final, l'agrégation lors d'une famine de DD, peut être vu comme un goulot d'étranglement.

- **Comprendre les mécanismes d'agrégation chez Dicty** c'est comprendre des mécanismes cellulaires fondamentaux puisque l'apparition de la multicellularité s'est faite plusieurs fois, de façon indépendantes, et dans des clades différentes. C'est donc qu'il existe des mécanismes sous-jacents qui peuvent se reproduire. Les comprendre, c'est comprendre des mécanismes fondamentaux cellulaires.
- **De plus, DD est un système modèle expérimental** facilement accessible et dont les temps de reproduction offre une large possibilité expérimentale. Notamment, il est possible d'étudier les causes proximales comme les causes ultimes. En observant les cycles de vie de DD, on peut étudier la façon dont la sélection naturelle agit sur les traits coopératifs, altruistes, et tricheurs. Ces connaissances dépassent le cadre de la biologie pure, puisque en plus d'être applicables à d'autres systèmes, ils sont également utilisables pour des modèles de comportements sociaux humains.
- **L'étude des interactions entre cellules coopératives** et tricheuses chez Dictyostelium aide à comprendre comment les organismes multicellulaires résolvent les conflits génétiques. Cela est pertinent pour des domaines allant de l'évolution des systèmes immunitaires à la biologie des cancers, où des cellules tricheuses (cancéreuses) exploitent les ressources de l'organisme.
- **Implications pour la Biologie du Développement :** Les processus de différenciation cellulaire chez Dictyostelium, où certaines cellules deviennent des spores et d'autres des cellules de tige, offrent des parallèles intéressants avec les processus de développement des organismes multicellulaires plus complexes. Cela peut aider à comprendre les mécanismes de régulation génétique et épigénétique impliqués dans la différenciation cellulaire.

6.2.4 note bis : pourquoi les modèles théoriques

- **Simplification et abstractions :** concentrations sur les interactions essentielles et donc définitions des variables essentielles.

- **Prediction testables** : faire des prédictions pour les tester expérimentalement et conclure.
- **Intégrations de données de différentes sources** : Les données de différents labo, expériences etc peuvent être mis en commun pour affiner les résultats

Références

- [1] I. Weber, E. Wallraff, R. Albrecht, and G. Gerisch. Motility and substratum adhesion of dictyostelium wild-type and cytoskeletal mutant cells : a study by rcm/bright-field double-view image analysis. *Journal of Cell Science*, 108(4) :1519–30, April 1995.
- [2] Lampertand T. J., N. Kamprad, M. Edwards, J. Borleis, A. J. Watson, and M. Tarantola. Shear force-based genetic screen reveals negative regulators of cell adhesion and protrusive activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(17) :E7727–E7736, 2017.
- [3] Douwe M. Veltman, Jason S. King, Laura M. Machesky, and Robert H. Insall. SCAR knockouts in Dictyostelium : WASP assumes SCAR’s position and upstream regulators in pseudopods. *Journal of Cell Biology*, 198(4) :501–508, 08 2012.
- [4] M.P. Koonce. 13 plus 1 : A 30-year perspective on microtubule-based motility in dictyostelium. *Cell*, 9 :528, February 2020.
- [5] U.P. Roos, M. DeBrabander, and R. Nuydens. Movements of intracellular particles in undifferentiated amoebae of dictyostelium discoideum. *Cell Motil. Cytoskeleton*, 7 :258–271, 1987.
- [6] Eugenio L. de Hostos, Gretchen McCaffrey, Richard Sugang, Daniel W. Pierce, and Ronald D. Vale. A developmentally regulated kinesin-related motor protein from dictyostelium discoideum. *Molecular Biology of the Cell*, 9(8) :2093–2106, 1998. PMID : 9693369.
- [7] D Haig. Proximate and ultimate causes : how come ? and what for ? biology and philosophy. *Biology and Philosophy*, 28(5) :181–786, 2013.
- [8] E. Mayr. Cause and effect in biology : Kinds of causes, predictability, and teleology are viewed by a practicing biologist. *Science*, 134(3489) :1501–1506, 1961.