



Dynamiques du vivant

Thomas Lecuit

Leçons inaugurales
du Collège de France



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —



COLLÈGE
DE FRANCE
1536

Collège de France

Dynamiques du vivant

Leçon inaugurale prononcée le jeudi 27 avril 2017

Thomas Lecuit

DOI : 10.4000/books.cdf.5781

Éditeur : Collège de France

Lieu d'édition : Paris

Année d'édition : 2018

Date de mise en ligne : 12 novembre 2018

Collection : Leçons inaugurales

EAN électronique : 978-2-7226-0491-9



<https://books.openedition.org>

Édition imprimée

Date de publication : 28 mars 2018

EAN (Édition imprimée) : 978-2-213-70937-6

Ce document vous est offert par Aix-Marseille Université (AMU)



Référence électronique

LECUIT, Thomas. *Dynamiques du vivant : Leçon inaugurale prononcée le jeudi 27 avril 2017*. Nouvelle édition [en ligne]. Paris : Collège de France, 2018 (généré le 08 avril 2024). Disponible sur Internet : <<https://books.openedition.org/cdf/5781>>. ISBN : 978-2-7226-0491-9. DOI : <https://doi.org/10.4000/books.cdf.5781>.

Ce document a été généré automatiquement le 7 novembre 2023.

Le texte seul est utilisable sous licence . Les autres éléments (illustrations, fichiers annexes importés) sont « Tous droits réservés », sauf mention contraire.

RÉSUMÉS

Comment expliquer le paradoxe fondamental de la matière vivante, qui allie stabilité et robustesse des formes à une dynamique interne constante ? Ce n'est pas seulement l'information génétique contenue dans les cellules, mais aussi les processus biochimiques et moléculaires observables *in vivo* qui sont à l'œuvre dans la morphogenèse. S'y ajoute la contribution essentielle des forces mécaniques qui, de la molécule au tissu, modèlent l'organisme. La dynamique du vivant émerge ainsi du contrôle biologique et des contraintes physiques à toutes les échelles. Son étude réunit aujourd'hui une communauté interdisciplinaire en pleine expansion qui observe, analyse et modélise le vivant.

THOMAS LECUIT

Ancien élève de l'ENS et membre de l'Académie des sciences, Thomas Lecuit dirige l'équipe Architecture et plasticité tissulaires à l'Institut de biologie du développement de Marseille (IBDM). Depuis novembre 2016, il est professeur au Collège de France, titulaire de la chaire Dynamiques du vivant.

NOTE DE L'ÉDITEUR

Cet ouvrage a été réalisé avec la chaîne d'édition structurée XML-TEI Métopes développée par le pôle Document numérique de la Maison de la recherche en sciences humaines (MRSH) de l'université Caen-Normandie.

SOMMAIRE

Introduction

Edith Heard

Dynamiques du vivant

Leçon inaugurale prononcée le jeudi 27 avril 2017

Thomas Lecuit

De la géométrie à la dynamique du vivant

La difficile conciliation du mécanisme et de l'épigénèse

Dynamique de l'information développementale

Mécanique de la morphogenèse

Conclusion

Introduction

Edith Heard

- 1 Chers et chères collègues,
Mesdames, messieurs,
- 2 C'est un très grand plaisir d'accueillir aujourd'hui Thomas Lecuit, professeur titulaire de cette nouvelle chaire intitulée « Dynamiques du vivant ».
- 3 La recherche brillante que tu mènes avec brio, cher Thomas, depuis le début de ta carrière, se situe aux frontières de la biologie du développement, de la biologie cellulaire et de la biophysique. Elle se caractérise par ton intérêt de longue date pour la morphogenèse, c'est-à-dire pour l'organisation et la dynamique des tissus biologiques. Comment la forme d'un tissu émerge-t-elle de la dynamique des cellules qui le composent, du jeu des forces mécaniques qu'elles génèrent et de celles qu'en retour elles subissent ? Comment les tissus restent-ils structurellement cohérents et physiologiquement fonctionnels alors qu'ils se remodelent en profondeur lorsque les cellules se divisent, meurent ou se déplacent ?
- 4 Ces questions anciennes prennent un tour nouveau alors que, sous l'impulsion des chercheurs originaux dont tu es un des représentants les plus brillants, on cesse aujourd'hui d'appréhender les organismes uniquement comme des assemblages de parties en interaction pour les analyser comme des systèmes complexes en interaction avec leur environnement.
- 5 Comprendre l'émergence de la forme au cours du développement suppose d'identifier les mécanismes génétiques, biochimiques et physiques qui gouvernent les mouvements cellulaires. C'est dans ce contexte que ton travail a contribué à l'apparition d'une nouvelle approche mécanistique, j'ose le terme de *mécanobiologie*, qui cherche à comprendre comment les cellules et les tissus répondent aux conditions mécaniques de leur environnement. En collaboration étroite avec des physiciens, tu as en effet contribué de manière significative à la compréhension des processus mécano-biologiques, en découvrant, par exemple, que les forces contractiles sont organisées spatialement et temporellement à l'échelle cellulaire, et que cette dynamique spatio-temporelle gouverne l'orientation et l'irréversibilité des remodelages tissulaires. L'ensemble de tes travaux illustre comment l'organisation d'un système biologique, à

une échelle donnée, émerge des interactions dynamiques aux échelles inférieures. Ces dynamiques s'enchaînent comme des « poupées russes » et impliquent des processus multiples qui mettent en jeu les différents niveaux d'interaction entre forces physiques et processus biochimiques, contribuant ainsi à l'émergence et au maintien des formes vivantes.

- 6 Grâce à tes travaux, entre biologistes et physiciens, un modèle général de la morphogenèse a même été proposé, fondé sur le concept physique de « tension de surface », articulant les rôles disjoints mais complémentaires de l'adhérence et de la tension mécanique au niveau cellulaire. Ainsi, à toutes les échelles, un flux d'informations contrôle la dynamique interne des structures biologiques et orchestre ainsi les processus morphogénétiques du développement.
- 7 Ancien élève de l'École normale supérieure (ENS), tu as suivi un parcours brillant à l'échelle internationale, d'abord un master avec Claude Desplan à l'université Rockefeller (New York), ensuite au Laboratoire européen de biologie moléculaire d'Heidelberg, où tu as effectué ta thèse dans le laboratoire de Steve Cohen en 1998, et à Princeton, pour ton stage postdoctoral avec Eric Wieschaus, prix Nobel de physiologie et de médecine en 1995. De retour en France en 2001, tu t'installes à l'Institut de biologie du développement de Marseille (IBDM), où tu animes depuis lors une équipe. Avec ton énergie incroyable, tu partages tes connaissances et ton enthousiasme pour la biologie à travers le monde, de Marseille à l'Inde - tu as vécu pendant un an à Bangalore pour élargir tes horizons et tes collaborations -, ou à Santa Barbara (Californie), où tu organises des écoles d'été en biophysique dans le cadre du fameux institut Kavli.
- 8 Lewis Wolpert, un de tes héros, je crois, disait que l'étape la plus importante de la vie n'est ni la naissance ni le mariage ni la mort, mais la gastrulation de l'embryon, au cours de laquelle le jeu des forces physiques est d'ailleurs essentiel. L'analogie vaut ce qu'elle vaut, mais l'étape que tu franchis aujourd'hui reste d'une grande portée symbolique dans la vie d'un professeur au Collège de France. Alors, comme il faut le chanter à Lewis Wolpert pour son anniversaire, *Happy gastrulation!*, cher Thomas, nous sommes impatients de t'écouter.

AUTEUR

EDITH HEARD

Professeure au Collège de France, titulaire de la chaire Épigenétique et mémoire cellulaire

Dynamiques du vivant

Leçon inaugurale prononcée le jeudi 27 avril 2017

Thomas Lecuit

- 1 Monsieur l'Administrateur,
Mes chers collègues,
Chers amis,
Mesdames, Messieurs,
- 2 Qu'est-ce que la vie ? La vie semble être une évidence, mais demeure insaisissable. Est-ce une substance, une structure, un processus ? Pour Henri Bergson, « la vie est une évolution » ; « le corps change de forme à tout instant. [...] Ce qui est réel, c'est le changement continu de forme : la forme n'est qu'un instantané pris sur une transition¹ ».
- 3 Ces mots soulignent une propriété centrale du vivant, à savoir une puissance interne de transformation, de mouvement et d'évolution, une dynamique propre. Ils posent aussi deux redoutables questions : quelle est l'origine de cette dynamique ? Comment penser l'ordre et la permanence des formes vivantes, la nôtre en particulier, au regard des dynamiques qui caractérisent leur développement, leur organisation sans cesse renouvelée et leur histoire ? Ainsi, les espèces biologiques, longtemps pensées selon un schéma fixiste, se transforment et évoluent sur des millions d'années. L'être humain renouvelle la plupart de ses cellules non neuronales en moins de dix ans, certains organes comme l'intestin en cinq jours. Chaque cellule remplace la plupart de ses constituants moléculaires en quelques heures, enfin chaque organelle cellulaire renouvelle ses composants en quelques minutes ou secondes. Erwin Schrödinger, dans son livre *What is Life?*², oppose la stabilité des formes, comme le prognathisme de la lignée des Habsbourg, et les fluctuations stochastiques à l'échelle atomique et moléculaire que modélisait la physique statistique de la fin du XIX^e siècle et auxquelles doit être sujette l'information chimique du vivant et de l'hérédité. Comment l'organisme et toute structure biologique gardent-ils un état physiologique constant, une homéostasie ? D'où vient la géométrie stable du vivant dès lors qu'« un courant de matières [...] traverse continuellement l'organisme et le renouvelle dans sa substance³ », comme le dit si bien Claude Bernard ? Comment l'ordre biologique

émerge-t-il du chaos présent à l'échelle moléculaire ? Les innovations révolutionnaires en microscopie des vingt dernières années ont mis en lumière l'ampleur insoupçonnée de ces dynamiques, et, comme nous le verrons, donnent à comprendre à nouveaux frais la spécificité de la matière vivante et de son auto-organisation complexe.

- 4 L'intelligence peine à saisir les multiples dynamiques du vivant tant la fixité des représentations construites par notre cerveau est un outil puissant pour appréhender la diversité du monde perçu par nos sens. Il est encore plus difficile de comprendre l'alliance paradoxale d'une organisation fixe et d'une dynamique incessante.
- 5 En décidant de créer la chaire « Dynamiques du vivant », l'Assemblée des professeurs a reconnu l'importance de ce paradoxe, et perçu que celui-ci invitait à rechercher le *quid proprium* de la matière vivante et de son organisation dans ses caractères dynamiques. Cette leçon inaugurale se donne pour objectifs d'illustrer et d'approfondir cette idée.
- 6 Je remercie du fond du cœur Edith Heard de m'avoir accordé sa confiance et d'avoir présenté et soutenu la création de cette chaire et ma candidature avec patience, délicatesse et énergie ; Alain Prochiantz, pour son intelligence toujours aux aguets, son humour et son écoute, et vous tous, chers collègues, pour votre accueil chaleureux et votre ardente curiosité. Ma présence parmi vous m'est un très grand honneur et me réjouit profondément.
- 7 J'ai une pensée particulière pour toutes celles et ceux à qui je dois de me présenter devant vous aujourd'hui. Je retiens de mes maîtres Claude Desplan, Stephen Cohen et Éric Wieschaus la vivacité et la créativité de leur esprit scientifique, mais aussi leur générosité, leur passion et leur bienveillance. Mes étudiants, chercheurs postdoctorants, ainsi que mes collègues ingénieurs et mes collaborateurs, au premier rang desquels Pierre-François Lenne, physicien, m'ont donné de partager la soif de comprendre, le doute, et au détour de chemins d'errance, la joie aussi de la découverte, et des portes ouvertes sur un nouvel inconnu. Je salue enfin mon épouse Marie, mon soutien constant, qui, par son dynamisme et sa confiance, m'a insufflé l'esprit d'aventure et le courage d'aller toujours plus avant ; et nos quatre enfants, qui nous ont dispensé l'enseignement le plus pertinent de la dynamique du vivant...
- 8 S'offre à moi dorénavant un programme colossal dont je mesure bien l'ampleur. Je me vois à la suite de prédécesseurs admirés, en particulier Nicole Le Douarin, titulaire de la chaire d'Embryologie cellulaire et moléculaire. Le Collège de France a accordé une grande importance à l'étude de la formation des organismes. Ce que l'on appelait jadis « théorie de la génération » devint, au XIX^e siècle, l'embryologie expérimentale ou comparée. À partir des années 1980, sous l'impulsion de la génétique moléculaire, on parlait d'embryologie cellulaire et moléculaire, puis de biologie et de génétique du développement, discipline enseignée dans ces murs par Spyros Artavanis-Tsakonas.
- 9 L'intitulé « Dynamiques du vivant » marque une rupture et un élargissement thématique et méthodologique. Nous verrons en effet dans cette leçon comment l'étude du développement des organismes s'est d'abord nourrie d'autres domaines des sciences biologiques, en particulier de la biologie cellulaire, puis de manière plus décisive des sciences physiques expérimentales et théoriques. Ce cadre interdisciplinaire a profondément changé notre compréhension des systèmes vivants. L'ancrage de la biologie dans la chimie, l'œuvre majeure du siècle passé, a permis l'essor des approches et des modèles à l'échelle moléculaire : on peut citer la découverte de la structure de l'ADN, des bases moléculaires de l'hérédité et du dogme central de la biologie

moléculaire formulé par Francis Crick. Mais un système vivant est un assemblage dynamique auto-organisé dont la compréhension appelle des outils théoriques inconnus de la plupart des biologistes. Ces outils ont été développés principalement par la physique statistique pour étudier les propriétés collectives de la matière. Pierre-Gilles de Gennes, titulaire de la chaire de Physique de la matière condensée, en offre un exemple éloquent. Il inspira et forma une génération de physiciens qui mirent en lumière certaines propriétés remarquables de la matière vivante. Les biologistes lui doivent beaucoup. Ils ont par ailleurs accédé récemment à une description quasi exhaustive des composants chimiques de la matière vivante, de son organisation multi-échelle et de ses dynamiques internes, sans laquelle le physicien serait démuni. Nous évoquerons la fécondité des rapprochements récents entre biologistes et physiciens.

De la géométrie à la dynamique du vivant

- 10 Après un siècle de révolution biochimique, il y a lieu de penser que le ^{xxi} siècle pourrait être celui de la physique du vivant. Ce propos pourrait éveiller le scepticisme des biologistes qui, bien que ne doutant pas du caractère physique de la matière vivante, récusent néanmoins la possibilité de rendre compte de son fonctionnement singulier selon les modèles quantitatifs et prédictifs de la physique. Au ^{xvii} siècle, pourtant, la physique, « science qui a pour objet la connaissance des choses naturelles » selon le *Dictionnaire de l'Académie française* en 1694, recouvrait l'étude des corps inertes et celle des corps vivants. La biologie, comme science autonome, n'existait pas encore. Il fallut attendre le début du ^{xix} siècle et l'invention du terme *biologie* par Jean-Baptiste de Lamarck en France et, conjointement, par Gottfried Reinhold Treviranus en Allemagne. La philosophie naturelle de Galilée, puis de Gottfried Wilhelm Leibniz et d'Isaac Newton, célèbre la possibilité d'énoncer les lois physiques de la nature en langage mathématique.
- 11 Parcourons ensemble, à très grands pas, l'évolution des modèles physiques de la matière vivante. L'enjeu était de penser l'autonomie des sciences du vivant et, par-delà les méthodes scientifiques, la spécificité ontologique d'un système vivant par rapport à un corps inerte. Existe-t-il une unité matérielle du monde naturel, entre la matière inerte et la matière vivante ? Existe-t-il aussi une unité des lois physiques du monde ou faut-il invoquer des forces propres au vivant ? Quel est le propre du vivant ?
- 12 La philosophie matérialiste des atomistes antiques – Leucippe, Démocrite et Épicure – décrit un univers composé d'atomes et de vide, dont les combinaisons produisent la diversité des structures. Ces arrangements sont soumis au hasard des interactions alimentées par des mouvements tourbillonnaires éternels. Le jeu des forces brutes est donc à l'œuvre dans toute la nature inerte et vivante. Si Aristote partage l'idée d'une continuité matérielle dans le monde, il invoque en revanche la forme comme principe supérieur de détermination de la matière. L'âme constitue la forme et le principe interne de mouvement du corps vivant. Le corps est organisé, c'est-à-dire, littéralement, l'instrument de l'âme. Cette dualité matière/forme eut une influence durable jusqu'au ^{xvii} siècle. Avec Descartes, et plus généralement dans le cadre mécaniste galiléo-cartésien, toute la substance étendue, y compris donc la matière vivante, obéit à une représentation géométrique. C'est une matière passive dont l'organisation et le mouvement résultent des seules lois mécaniques régissant les collisions entre éléments matériels suivant le principe d'inertie. La vie n'est donc pas

une instance autre que la matière ; elle est une simple propriété « de certains corps plus particuliers qui sont sur la Terre⁴ », de nature purement physique. Dans ce contexte, la dynamique du vivant n'existe pas en tant que telle, car elle se réduit à une cinématique mathématisable purement déterministe.

- 13 Leibniz et Stahl s'opposent au strict mécanisme cartésien. Mais ils le font de manière fort différente. L'animisme stahléen conçoit la vie comme une force extérieure à la matière, s'y opposant et résistant à la mort. Pour Stahl, médecin allemand contemporain de Leibniz, et pour tout le courant vitaliste qui le suit, le principe organisateur de la vie est transcendant, immatériel, et non mécanique. Leibniz, lui, premier inventeur et utilisateur du terme *dynamique*, ouvre la voie à une philosophie rationaliste dépassant le mécanisme, sans le nier, où les éléments premiers de la réalité auraient une activité propre et ne seraient pas seulement caractérisés par leur étendue géométrique. Il affirme l'intelligibilité mathématique du monde et défend à ce titre l'unité et la continuité au sein du monde naturel. Ainsi, il n'y a pas d'opposition véritable entre matière inerte et matière vivante. Seule une différence de degré d'organisation les distingue. La matière inerte est dynamique, de manière infinitésimale. La vie est une propriété de la substance qui est force, alors qu'avec Descartes elle était, dans certains cas, une propriété de la substance dont l'attribut principal est l'étendue. Cette puissance active primitive, inétendue et indivisible, est un principe d'activité organisateur de la matière. La dynamique leibnizienne, d'essence métaphysique, rend ainsi compte du caractère spontanément actif du vivant.
- 14 Les inventeurs du calcul différentiel, Newton et Leibniz, ont une influence complémentaire sur les modèles matérialistes des sciences naturelles au siècle des Lumières. Tout en reconnaissant le mécanisme cartésien, Georges-Louis Leclerc Buffon veut étendre le répertoire des forces et imagine une physique des « forces pénétrantes », intérieures, sur le modèle de la force de pesanteur newtonienne⁵. Leibniz influence pour sa part le passage du mécanisme pur à l'organisme. Les « molécules organiques » inventées par Buffon ne sont pas de simples atomes figurables par la géométrie. Elles sont informées, selon les termes de Buffon, par un « moule intérieur », lequel est pensé sur le mode d'une organisation dynamique⁶. Dans le sillage de Buffon, Pierre-Louis Moreau de Maupertuis ira plus loin. Il matérialise Leibniz car, selon lui, les éléments premiers de la réalité sont matériels et ont une dynamique propre. Ils sont doués de propriétés diverses de sensation, de mémoire et de pensée. Leurs interactions dynamiques déterminées par leurs affinités sous-tendent la formation des corps vivants. Dans *Vénus physique*⁷, et plus clairement encore dans *l'Essai sur la formation des corps organisés*⁸, Maupertuis explique, sans difficulté dit-il, la ressemblance aux parents, l'apparition de monstres ou l'existence de métisses.
- 15 Denis Diderot, inspiré par la lecture de cet ouvrage, apporte une nuance. Dans *Pensées sur l'interprétation de la nature*⁹, il attribue les propriétés non étendues comme la pensée ou la mémoire non aux particules de matière mêmes, mais à leurs agencements. Cette notion sera reprise et développée quelques décennies plus tard, en 1809, par Lamarck, qui conceptualise dans *Philosophie zoologique*¹⁰ l'idée selon laquelle les propriétés de la matière vivante proviennent de son organisation interne sous l'action des lois physiques universelles et du temps. Le transformisme lamarckien englobe autant la formation des embryons que celle des espèces. Cette théorie procède de l'importance centrale qu'il reconnaît aux lois physiques, de leur jeu sur la matière organisée, et du temps nécessaire pour que ces lois forment des structures d'abord simples, puis

graduellement plus complexes. Avec Lamarck, le temps n'est pas conçu comme une simple dimension externe. Il est une partie de la structure organisée de l'être vivant et de son histoire. Notons que la théorie de la génération spontanée défendue par Lamarck comme par nombre de ses prédécesseurs est la conséquence d'une telle pensée unitaire de la matière vivante et inerte ainsi que du transformisme. La négation de ce principe, à l'inverse, nourrit le soupçon d'une pensée vitaliste. Le génie souvent oublié de Lamarck fut de penser dans un cadre physique universel deux propriétés essentielles du vivant, à savoir son organisation et son historicité. Cela fait pardonner ses erreurs sur les mécanismes de l'évolution. En proposant la théorie de l'évolution par la variation et la sélection naturelle, Charles Darwin marque une étape décisive car il ouvre la voie à une conception scientifique non finaliste du vivant.

La difficile conciliation du mécanisme et de l'épigénèse

- 16 Voyons à présent quel fut l'impact de ces conceptions du vivant sur les théories du développement biologique. On discerne deux grandes traditions remontant à la période antique grecque. Aristote défend la théorie de l'épigénèse selon laquelle la formation de l'embryon est un processus graduel d'élaboration et d'organisation de la matière vivante. Il lui oppose une conception plus proche de ce qu'on nommera plus tard la « préformation » – soutenue par Démocrite et Hippocrate – qui postule l'*enveloppement* à l'état microscopique de l'embryon déjà formé entièrement dans l'œuf. La formation de l'embryon est, dans ce cadre, un simple *développement* par croissance.
- 17 L'épigénèse aristotélicienne eut une influence durable. Au XVII^e siècle, William Harvey défend cette théorie dans son traité sur la formation des animaux : « Un animal qui est créé par *épigénèse*, attire, prépare, élabore et utilise le matériau tout à la fois ; les processus de formation et de croissance se produisent en même temps¹¹. » L'épigénèse est alors associée à une conception clairement finaliste, ayant recours à une cause formelle (ce que Harvey nomme les « forces plastiques ») et conférant une connotation vitaliste aux modèles d'épigénèse.
- 18 Il est remarquable que, à cette époque, le déploiement de la pensée mécaniste conduise à écarter progressivement l'épigénèse et à défendre la préformation. Descartes tenta en vain, toute sa vie, de proposer un modèle mécanique de l'épigénèse, inspiré de sa théorie de l'animal-machine. Il fut le seul et, malheureusement, il échoua. Marcello Malpighi, célèbre représentant de l'école mécaniste italienne dans le sillage de Galilée, et pour qui les tissus et les organes recèlent des petites machines complexes, soutient la préformation, en précisant toutefois que la forme ne préexiste pas à la fécondation. L'embryon se développe par accroissement sous l'effet de dispositifs mécaniques enchâssés alimentés par la chaleur. Pourtant, les microscopes récemment développés lui donnent accès à des observations inédites sur la formation du poulet, qui auraient dû le conduire à défendre l'épigénèse¹².
- 19 Le principe d'ordre à l'origine de la forme ne peut alors se penser dans un cadre mécaniste comme le souligne Malebranche dans la *Recherche de la vérité*¹³. Ce dernier défend la théorie de l'emboîtement et de la préexistence des germes, une forme extrême de théorie de la préformation repoussant à la création la formation de tous les êtres vivants.

- 20 Ainsi, au début du siècle des Lumières, on voit apparaître un déni d'explication de la formation des embryons par des causes efficientes. Pourtant, l'hégémonie des modèles de préformation n'aura qu'un temps. Maupertuis expose clairement dans *Vénus physique* (1745) en quoi l'observation du métissage chez l'homme est incompatible avec la préformation¹⁴. Bien que très éloigné des thèses aristotéliennes de Harvey, Maupertuis commente les observations de ce dernier dans *Vénus physique*¹⁵ et présente dans *l'Essai sur la formation des corps organisés* (1754) un modèle épigénétique par auto-organisation des éléments de la matière vivante¹⁶. L'épigénèse connaît de nouvelles heures de gloire au XVIII^e siècle, quoique des soupçons de vitalisme pèsent toujours sur cette théorie. Le « moule intérieur » que Buffon invente pour rendre compte de la ressemblance entre les générations¹⁷ ou les « forces morphologiques » proposées plus tard par Claude Bernard¹⁸ illustrent la difficulté d'énoncer un modèle mécaniste du développement par épigénèse. Bernard distingue la composition de la *matière* vivante, le *protoplasma*, et l'organisation de l'être vivant. Il a pris la composition physico-chimique de la matière vivante comme objet d'étude, celle-ci se prêtant mieux à la démarche expérimentale. Selon lui, la vie est propre à la matière selon des lois physico-chimiques. Mais il butte sur l'impossibilité d'expliquer l'organisation de l'être vivant. Il invoque pour cela des « forces morphologiques » qu'il distingue des forces physicochimiques, flirtant ainsi avec des idées néovitalistes.
- 21 Il manquait hélas à Claude Bernard la théorie chromosomique de l'hérédité, qui, sous l'impulsion de Theodor Boveri et de Walter Sutton, vit le jour peu de temps après lui, en 1902.
- 22 Les grandes figures fondatrices de l'embryologie du XIX^e et du début du XX^e siècle, à savoir les Allemands Karl Ernst von Baer, Ernst Haeckel et ses disciples Wilhelm Roux et Hans Driesch, soutiennent naturellement très largement l'épigénèse. Cela tient pour beaucoup aux observations remarquables offertes par la microscopie. Arrêtons-nous un instant sur les tensions entre Roux et Driesch, car elles sont très révélatrices de l'opposition entre mécanisme et vitalisme. Roux appuie ses recherches sur *l'Entwicklungsmechanik*, la mécanique du développement. Il observe que l'ablation de la moitié des deux ou quatre cellules de l'embryon de grenouille conduit à la formation de demi-embryons. Ainsi, conclut-il, les cellules sont déterminées dès ce stade. Cette théorie mosaïque de l'épigénèse fut réfutée bientôt par Driesch au moyen d'expériences sur l'oursin. Driesch constate qu'un seul blastomère au stade de deux ou de quatre cellules se développe en un embryon intégral, révélant ainsi ses propriétés totipotentes. Hans Spemann, son disciple, confirmera les travaux de Driesch et les généralisera. Mais Driesch, vitaliste, se réfère à l'entéléchie aristotélienne pour expliquer ses observations. Spemann lui-même, qui propose en 1924 avec Hilde Mangold le concept de « centre organisateur¹⁹ », reprenant une idée originale d'Ethel Browne²⁰, est lui aussi néovitaliste. Il observe que la greffe de la lèvre dorsale du blastopore d'un embryon de grenouille induit la formation de siamois, c'est-à-dire la duplication de l'axe antéro-postérieur et dorso-ventral. Ce phénomène d'induction montre qu'un groupe de cellules organise à distance le développement d'autres cellules. Cependant, en raison de son néovitalisme, il ne recherchera pas la nature chimique de l'information produite par le centre organisateur. D'autres le feront à sa place.
- 23 Au début du XX^e siècle, la théorie cellulaire et la théorie chromosomique de l'hérédité ayant été établies, on entrevoit enfin l'apparition d'un modèle mécanique de l'épigénèse développementale. Boveri montre que des anomalies de ségrégation

chromosomique dans des œufs d'oursin doublement fécondés induisent des perturbations développementales²¹. On en déduit ainsi que les chromosomes contiennent une information morphogénétique. Le principe d'ordre n'est pas une instance extérieure, immatérielle, mais il s'agit d'une information immanente à la matière vivante, de nature chimique, transmise de génération en génération par les cellules germinales et les chromosomes qu'elles contiennent.

- 24 Le développement embryonnaire, à l'instar de l'origami qui doit sa forme à une séquence précise d'opérations mécaniques de repliement, repose sur quatre notions : l'espace, le temps, l'information et la mécanique.
- 25 Abordons maintenant la nature complexe de cette information, avant d'étudier dans un second temps la mécanique physique qu'elle contrôle.

Dynamique de l'information développementale

Génétique du développement et information de position

- 26 Au début du xx^e siècle, un ancien étudiant de Driesch, pris au cœur des controverses avec Roux, quitte l'embryologie des oursins et la régénération des annélides pour s'intéresser à l'hérédité, dont les lois furent découvertes par Gregor Mendel en 1866. Il s'agit de Thomas Hunt Morgan. La redécouverte en 1900 des lois oubliées de l'hérédité mendélienne marque un tournant majeur. Un nouvel organisme-modèle apparaît aussi, la petite mouche drosophile, dont les atouts principaux sont un développement rapide et l'existence de seulement quatre chromosomes. À l'université de Columbia, Morgan induit la mutagenèse des drosophiles et découvre pas à pas les lois chromosomiques de l'hérédité qui lui vaudront le prix Nobel en 1933 : les gènes sont disposés le long des chromosomes comme les grains d'un chapelet et se recombinent. L'information génétique est enfin visible, palpable. On peut dès lors comprendre les bases mécaniques de l'hérédité. Les décennies suivantes révéleront la nature chimique de cette information chromosomique, à savoir l'ADN, sa réplication et sa transmission à chaque division cellulaire. La génétique s'intéresse alors aux caractères de l'adulte. À l'exception très notable de Waddington, les généticiens de la drosophile ne s'intéressent pas au développement.
- 27 Or, pendant ce temps, la drosophile devient progressivement un puissant modèle d'embryologie et de régénération, sous l'impulsion notamment d'Ernst Hadorn. Dès lors, dans les années 1970, la génétique du développement devient une nouvelle discipline qui connaît un essor exceptionnel. Il devient possible d'induire l'homozygotie de mutations par irradiation aux rayons X et d'en analyser les effets dans la descendance clonale de la cellule mutée. Ces études de génétique dite « mosaïque » intéressent les membres de la drosophile – ailes, pattes et antennes. Antonio Garcia-Bellido, parmi d'autres, découvre que l'information génétique de la morphogenèse s'exprime au niveau cellulaire et qu'elle est héritable dans les lignages cellulaires²². Ainsi, l'embryon se modélise comme une sorte d'automate génétique : à chaque division cellulaire une information génétique est sélectionnée par chaque cellule. Garcia-Bellido propose ainsi de distinguer les gènes dits « sélecteurs », qui contrôlent les décisions développementales, des gènes dits de « cyto-différenciation », qui les exécutent. La mutation du gène homéotique *Antennapedia* offre un exemple saisissant de gène sélecteur : des pattes se développent en lieu et place des antennes²³.

- 28 L'ADN est donc le support de tous ces gènes de développement. Mais il est bien plus qu'une structure où est stockée l'information génétique à l'instar d'un disque dur. L'ADN constitue aussi le système d'exploitation permettant son utilisation contrôlée dans chaque cellule au cours du développement. À la suite des travaux de François Jacob et Jacques Monod sur l'opéron lactose, Eric Davidson propose en 1969 une théorie de la régulation génétique du développement²⁴. L'ADN permet à l'information génétique d'être exprimée, exécutée et régulée dans l'espace et dans le temps.
- 29 Revenons maintenant à la mutation *Antennapedia* pour introduire le concept central d'« information de position ». L'induction de clones de cellules mutantes pour le gène *Antennapedia* produit des tissus mosaïques d'antenne et de patte permettant d'associer la position de chaque cellule à ses caractéristiques différenciées²⁵. Howard Schneiderman, auteur de ce travail, découvre que les cellules d'une position donnée de l'antenne correspondent, aux traits différenciés près, aux cellules de même position de la patte. Il existe donc une information de position identique dans les différents membres, qui définit les coordonnées cartésiennes de chaque cellule. Ce concept d'« information de position » avait été proposé deux ans plus tôt, en 1969, par Lewis Wolpert, dans un article théorique fondamental qui lui valut d'abord une grande incompréhension²⁶. La vision prédominante du développement des années 1960 est très influencée par l'étude de la différenciation moléculaire à la suite des travaux de Jacob et Monod. Elle envisage une information propre à chaque cellule différenciée et à chaque organisme. À contre-courant, Wolpert défend l'universalité de mécanismes qui définissent la position des cellules dans un tissu et qui opèrent en amont des processus de différenciation. Cette information de position attribue des coordonnées spatiales à chaque cellule par rapport aux frontières du tissu en développement.
- 30 L'information de position est d'origine génétique. Elle se traduit en activité biochimique produite et interprétée par les cellules. Quelle logique interne confère à cette information le caractère universel que lui assigne Wolpert ? Quels sont ses principes organisateurs ?
- 31 On peut distinguer deux modalités radicalement différentes de production d'information de position. L'information génétique peut être dirigée par quelques gènes « chefs d'orchestre » définissant, dans l'espace et le temps, l'ordre d'activation et de répression de tous les gènes dans chaque cellule. Tels des maîtres d'œuvre, ces gènes exécutent le plan de construction et la recette permettant l'élaboration des formes. À l'inverse, les formes peuvent émerger spontanément d'interactions locales entre toutes les cellules sans qu'elles ne soient pour autant orchestrées ni dirigées par quelques cellules ou quelques gènes singuliers. C'est selon ce principe que s'auto-organisent sans plan ni chef d'orchestre les habitations d'insectes sociaux comme les termitières. La morphogenèse émerge simplement des règles d'interactions locales, qu'il s'agisse d'animaux – comme dans cet exemple –, de cellules ou de molécules. L'information développementale emprunte aux stratégies d'orchestration et d'auto-organisation, à l'instar de l'œuvre d'Antóni Gaudí et des termitières-cathédrales (fig. 1).

Figure 1



Orchestration

Auto-organisation

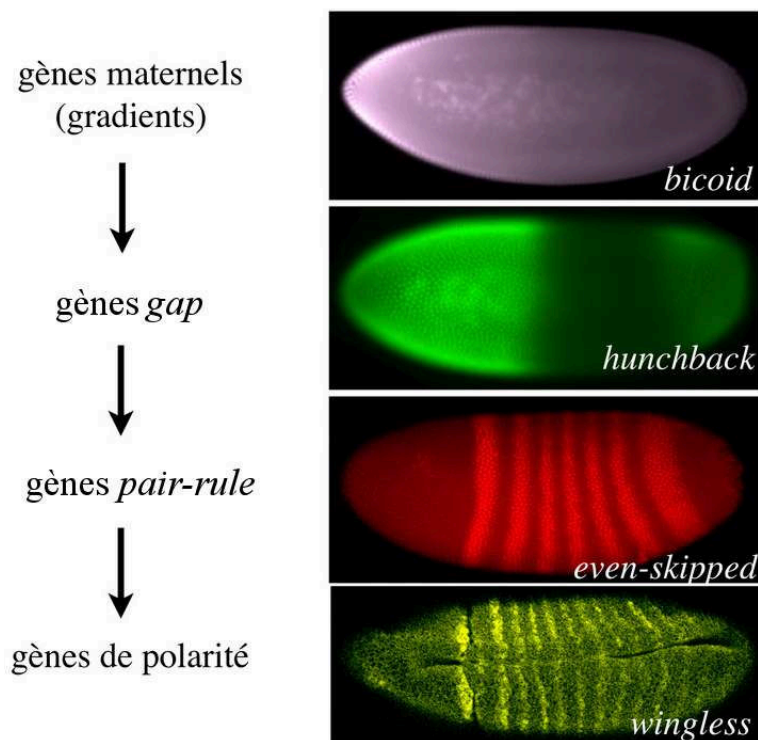
À l'instar d'une construction humaine, les processus morphogénétiques peuvent être orchestrés par des gènes régulateurs qui contrôlent de manière hiérarchique la régulation génétique et les décisions cellulaires. Ils peuvent aussi suivre une voie d'auto-organisation régie par des interactions locales de nature mécano-chimique comme l'illustre la formation d'une termitière. À gauche, la Sagrada Família d'Antonio Gaudí ; à droite, photographie d'une fourmilière (Queensland, Australie).

Crédits : D.R. et © Fiona Stewart, 2017.

Orchestration des processus morphogénétiques

- 32 Voyons dans un premier temps certains principes d'orchestration. Les études génétiques menées dans les années 1970 et 1980 chez la drosophile révèlent un nombre très restreint de gènes d'information de position ainsi que la logique de leur activité collective. Ces découvertes vaudront à leurs auteurs le prix Nobel en 1995. Christiane Nüsslein-Volhard identifie d'abord une classe de gènes maternels définissant les principaux axes de l'embryon, à savoir l'axe antéro-postérieur et l'axe dorso-ventral²⁷. Avec Eric Wieschaus, elle identifie une quinzaine de gènes qui définissent les motifs segmentés de la larve issue du développement embryonnaire²⁸. Fait remarquable, ces gènes se regroupent en quatre classes fonctionnelles discrètes : des gènes d'origine maternelle contrôlent le développement d'une très large partie de l'embryon ; d'autres gènes dits *gap* définissent des territoires plus restreints, regroupant plusieurs segments ; des gènes dits *pair-rule* organisent un segment sur deux ; une dernière classe de gènes, enfin, polarise chaque segment (fig. 2). Si les mécanismes de segmentation se révèlent parfois différents dans d'autres organismes, on peut retenir les principes généraux suivants. L'information de position se déploie de manière dynamique et selon un schéma hiérarchique. Ces gènes codent pour des facteurs de transcription qui régulent d'autres gènes. Leur activité en cascade entraîne la subdivision progressive du champ morphogénétique qu'ils organisent, jusqu'à allouer à chaque cellule ses coordonnées antéro-postérieures.

Figure 2



L'information de position dans un embryon est définie de manière progressive par une cascade de régulations génétiques formant un réseau d'interactions. La polarisation antéro-postérieure de l'embryon de drosophile illustre ce phénomène.

Crédits : Thomas Gregor et Eric Wieschaus, Princeton University.

- 33 Parallèlement, Ed Lewis identifie le complexe génétique Bi-thorax, regroupant huit gènes homéotiques qui définissent l'identité des segments thoraciques et abdominaux en fonction de leur information de position²⁹. Ces gènes sont des régulateurs de la transcription qui orchestrent tous les processus de différenciation en aval. Ils sont disposés sur les chromosomes selon un axe qui préfigure leur expression séquentielle le long l'axe antéro-postérieur, suivant un principe dit de « colinéarité ». Le gène homéotique *Antennapedia* dont nous avons parlé tout à l'heure fait aussi partie d'un complexe génétique qui fonctionne selon ce principe. Les gènes homéotiques *Hox* sont présents chez tous les organismes segmentés, l'homme inclus³⁰, et traduisent l'information de position en information de différenciation.
- 34 La lecture d'un article sur les travaux d'Ed Lewis autour de mes vingt ans fut ma première incursion dans le monde de la génétique moléculaire du développement alors en plein essor. Cette lecture fut pour moi une révélation. Un an plus tard, alors étudiant à l'École normale supérieure, j'eus la chance de rejoindre le laboratoire de Claude Desplan à New York. Il avait découvert les bases moléculaires de la spécificité des protéines à homéodomaine et de leur rôle dans la définition de l'axe antéro-postérieur chez la drosophile. Son laboratoire étudiait en particulier les propriétés de liaison à l'ADN du facteur de transcription *Bicoid* qui orchestre le développement des parties antérieures de l'embryon.

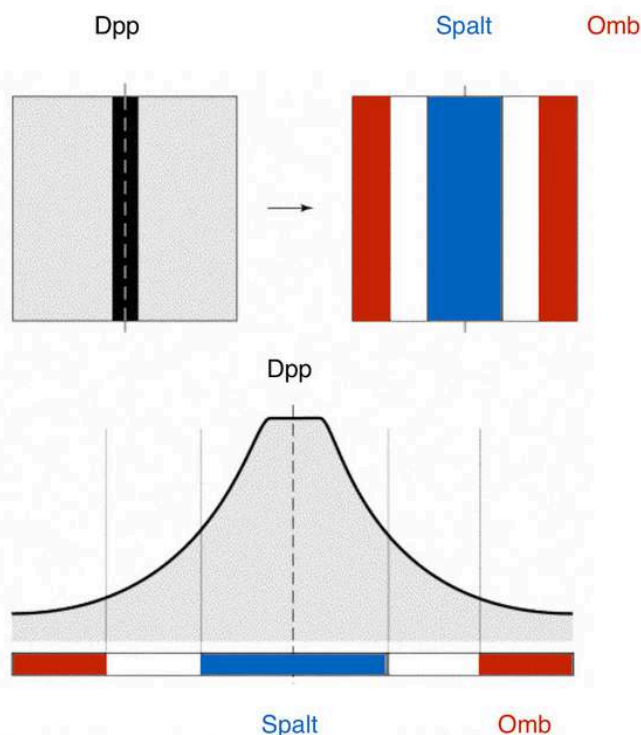
- 35 Cette orchestration est due à ses caractéristiques de morphogène. Nous sommes en 1993. Pendant cinq ans, mes recherches ont porté sur le concept de « morphogène ».

Morphogènes

- 36 Le terme *morphogène* a été inventé par le mathématicien Alan Turing dans son célèbre article « The chemical basis of morphogenesis » publié en 1952³¹. Il s'agit selon Turing d'une substance chimique productrice de forme. Turing n'attache aucune signification plus précise à ce concept. Il prédit la formation de structures spatiales à partir de substances chimiques morphogènes selon un modèle général de réaction-diffusion.
- 37 Ce concept se précise bientôt dans le cadre du modèle d'information de position de Wolpert. Bien que ce dernier n'utilise pas le terme *morphogène*, il émet l'hypothèse qu'un gradient d'information de position dans un tissu, caractérisée par la concentration locale d'une substance, définit les coordonnées spatiales d'une cellule par rapport aux extrémités du champ morphogénétique. Crick prédit que la diffusion d'une molécule depuis une source peut constituer un gradient de concentration à une échelle de temps compatible avec les processus morphogénétiques³². Le concept de « morphogène » prend dès lors le sens qu'il a encore aujourd'hui. En 1972, Francis Crick et Peter Lawrence étudient la polarisation cellulaire chez des insectes et analysent sa réorganisation consécutive à une rotation de fragments de cuticule³³. Ils distinguent la valeur scalaire et la valeur vectorielle du morphogène le long du gradient d'activité. La concentration en tout point du gradient de morphogène donne une information de position dans un tissu et définit différents états cellulaires. La pente locale du gradient polarise chaque cellule. Ainsi, le gradient de morphogène donne une information de position et un potentiel de polarisation. Christiane Nüsslein-Volhard et Wolfgang Driever identifient en 1988 chez la drosophile le premier morphogène : il s'agit de *Bicoid*³⁴. Ce facteur de transcription active différents gènes cibles dans différents territoires embryonnaires. Ainsi, le gradient de morphogène convertit une information continûment décroissante en domaines discrets qui régionalisent l'embryon.
- 38 Un enjeu majeur des années 1990 est la découverte de morphogènes dans des tissus multicellulaires. *Bicoid*, en effet, est un exemple singulier de morphogène agissant dans un large syncytium, semblable à une grande cellule. Mon travail de thèse chez Stephen Cohen à Heidelberg me donna l'occasion de démontrer l'existence de morphogènes au cours du développement des ailes et pattes de la drosophile. Les propriétés organisatrices de plusieurs molécules venaient d'être établies³⁵. Ainsi, le facteur de croissance Dpp induit la duplication des ailes lorsqu'il est exprimé de façon ectopique. Dans des conditions normales, Dpp est exprimé dans des domaines restreints au centre de l'aile.
- 39 J'ai tout d'abord montré que Dpp organise l'axe antéro-postérieur de l'aile au cours du développement du tissu primordial appelé « disque imaginal » en agissant directement à distance depuis sa source. Puis j'ai montré que Dpp induit l'expression de deux gènes cibles selon le modèle du gradient de morphogène théorisé par Wolpert³⁶ : ils sont exprimés dans des domaines discrets, et l'étendue de leur domaine d'expression dépend de la concentration locale du morphogène (fig. 3). Dpp présente un gradient d'activité dont la forme est régulée par l'expression de son récepteur, lequel est réprimé par Dpp et forme un gradient inversé. En réprimant son récepteur, Dpp étend

son champ d'action car le récepteur limite sa diffusion ou son transport dans le tissu³⁷. On a ainsi l'exemple d'un système ligand-récepteur formant un morphogène.

Figure 3



Le morphogène Dpp organise l'axe antéro-postérieur de l'aile de la drosophile en contrôlant à distance l'expression de plusieurs gènes en fonction de la concentration locale de Dpp.

- 40 Des résultats analogues ont montré que l'action combinatoire de deux morphogènes (Dpp et Wg), au cours du développement de la patte, définit l'information proximo-distale des cellules³⁸. L'information de position résulte de l'action coordonnée de deux morphogènes, laquelle présente une symétrie axiale par rapport au centre du disque imaginal de la patte, alors que dans l'aile le morphogène Dpp agit seul selon une symétrie bilatérale.
- 41 Mes travaux m'ont ensuite conduit à approfondir et à renouveler certaines notions associées au concept de « morphogène » en prenant en compte la croissance du tissu dans lequel le morphogène agit. Le tissu était généralement considéré comme statique, alors qu'il connaît une croissance en réponse même à l'action du morphogène Dpp. Comment l'information morphogénétique apportée par ce morphogène est-elle influencée par la croissance du tissu, et notamment par le fait que les cellules s'éloignent de la source au fur et à mesure que le gradient agit ? J'ai montré que la transcription de certains gènes induits dans l'aile, ou dans la patte, est « mémorisée » et perdue au cours de la croissance³⁹. Cette « mémoire cellulaire » contribue à la transmission à distance de l'action du morphogène. Par ailleurs, l'établissement graduel des motifs développementaux sous l'action du morphogène Dpp est corrélé à la croissance du tissu et celle-ci affecte la forme du gradient d'activité⁴⁰. Ces travaux mettent ainsi en évidence le couplage encore mal compris entre les dynamiques de signalisation des morphogènes et de croissance.

- 42 L'étude des morphogènes demeure très active aujourd'hui et s'articule autour de questions de portée générale. Comment l'information des gradients est-elle lue ? Quelle est la précision de l'information et de leur mesure ? Quelles propriétés confèrent aux gradients de morphogène une invariance d'échelle ? Comment un morphogène contrôle-t-il la croissance du tissu qu'il organise ? Ce domaine de recherche a grandement tiré profit des apports des sciences physiques et des mathématiques, qui énoncent des modèles dynamiques enrichis par des données biologiques quantitatives.

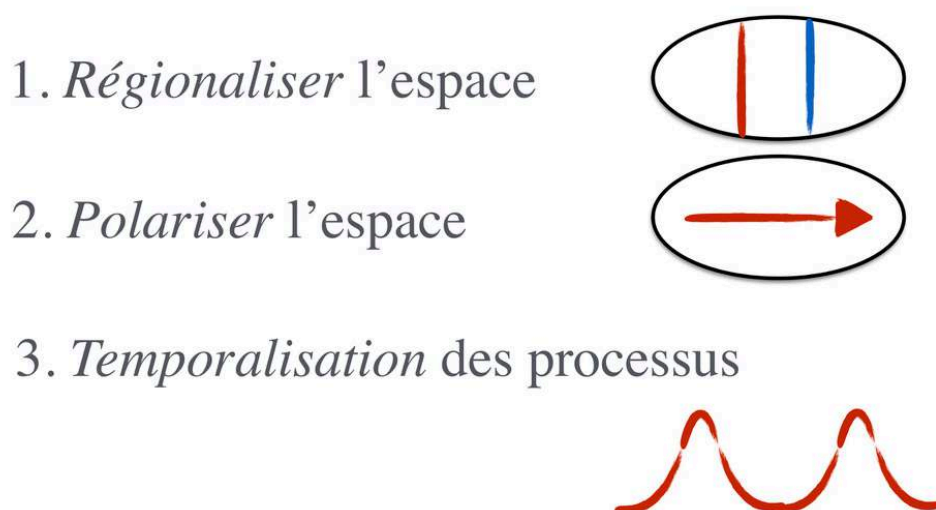
Auto-organisation

- 43 J'aimerais à présent évoquer les modèles d'auto-organisation selon lesquels l'information de position émerge d'interactions locales. On peut en voir une illustration remarquable dans le modèle de réaction-diffusion de Turing. Dans sa formulation la plus simple, un activateur auto-catalytique active aussi son propre inhibiteur. Si le coefficient de diffusion de l'inhibiteur est plus grand que celui de l'activateur, alors les solutions numériques des équations différentielles associées donnent naissance à des motifs stationnaires comme des bandes, ou à des ondes progressives. Hans Meinhardt, réinventeur de ces systèmes dynamiques, a approfondi l'étude des modèles de réaction-diffusion. Un exemple frappant de motifs de Turing se rencontre dans la pigmentation des animaux – des écailles des poissons au pelage des mammifères –, ainsi que dans les motifs des coquillages. Pour ces derniers, les ondes progressives de pigmentation sombre se propagent au cours de la croissance du coquillage⁴¹. On voit dans ces exemples comment des structures complexes émergent de simples règles locales d'interaction entre deux composés chimiques.
- 44 L'auto-organisation de structures dynamiques dans l'espace est aussi au cœur des processus de segmentation chez les vertébrés. L'horloge de segmentation découverte par Olivier Pourquié⁴² à la suite d'un article théorique de Christopher Zeeman et Jonathan Cooke, inspiré de la théorie des catastrophes⁴³, produit une à une les somites, les précurseurs des vertèbres. Cette horloge résulte des oscillations cohérentes d'expression génétique dans le mésoderme présomptif à l'origine d'ondes progressives de transcription.
- 45 La mise en place de la polarité planaire chez tous les organismes pluricellulaires offre un autre exemple éloquent d'auto-organisation. Découverte par des généticiens dans les années 1980, la polarité planaire est une propriété vectorielle contenue dans chaque cellule d'un tissu, comme l'orientation de structures différenciées sur les ailes de la mouche, le pelage des vertébrés, ou la cochlée, mais aussi l'orientation de processus dynamiques comme la division cellulaire et la croissance. Ce processus est désormais mieux compris grâce à l'identification des molécules responsables de la brisure de symétrie dans chaque cellule. Ces molécules comportent des interactions activatrices et inhibitrices aux interfaces cellulaires qui produisent spontanément une asymétrie locale et sa propagation globale dans le tissu. Notons que, dans ce cas, l'alignement cohérent des asymétries auto-organisées peut exploiter l'activité d'un gradient de morphogène, dont la dérivée en tout point apporte un biais de polarisation. Ainsi, orchestration et auto-organisation constituent des modalités souvent conjointes de l'information développementale.

*
* *

- 46 Dans son ouvrage *La Logique du vivant*, François Jacob conclut ainsi : « Aujourd'hui le monde est messages, codes, information⁴⁴. » Ces mots sont d'une grande actualité alors que la nature et la logique de l'information morphogénétique ne cessent de révéler leur richesse. Qu'elle opère selon un principe d'orchestration à distance ou selon des règles locales d'auto-organisation, l'information assure trois grandes fonctions : une fonction de *régionalisation* caractérisée par la définition de territoires par subdivision progressive ; une fonction de *polarisation*, par l'orientation de processus cellulaires dynamiques ; une fonction de *temporalisation* enfin, par laquelle s'établit l'ordre temporel des processus (fig. 4).

Figure 4



L'information de position remplit trois fonctions principales au cours de la morphogenèse : 1) régionaliser, c'est-à-dire subdiviser l'espace en territoires distincts ; 2) polariser l'espace en orientant les processus cellulaires (division, motilité, différenciation, etc.) ; et 3) ordonner dans le temps les processus (par exemple par des processus cycliques, pulsatiles, etc.).

- 47 Si, comme nous l'avons vu, l'information développementale est de nature chimique, n'oublions pas que les lois de la physique, en particulier celles de la mécanique, sont au cœur des interactions locales et à distance entre structures biologiques, de l'échelle moléculaire à l'échelle tissulaire et des organismes. Voyons à présent comment s'articulent les contraintes mécaniques et le contrôle au cours de la morphogenèse.

Mécanique de la morphogenèse

- 48 Mes recherches sur les morphogènes m'ont convaincu d'évoluer dans mes approches en prenant davantage en considération la dimension temporelle des processus développementaux. L'information de position opère de manière concrète dans chaque cellule, dont la taille, la forme, les propriétés mécaniques et la dynamique ne peuvent être ignorées. J'ai rejoint l'équipe d'Eric Wieschaus à Princeton en 1998 avec le projet d'étudier la dynamique de la membrane et du cytosquelette d'actine dans l'embryon de

drosophile. Eric Wieschaus était déjà l'un des pionniers de l'étude génétique de la gastrulation, un processus morphogénétique complexe dans l'embryon précoce. J'ai alors mis au point des méthodes de microscopie par fluorescence pour suivre en temps réel la dynamique de la membrane en suivant le processus de cellularisation par lequel se forment les 5000 cellules épithéliales de l'embryon. J'y ai développé une intuition des comportements dynamiques de la cellule dans un embryon vivant. Au cours de cette période très stimulante, j'ai tiré profit des nouvelles méthodes de vidéo-microscopie confocale et de la possibilité de fusionner une protéine d'intérêt avec des protéines fluorescentes telles que la GFP afin d'en observer la dynamique *in vivo*. Ces innovations révélaient alors le monde encore largement ignoré de la dynamique cellulaire interne et ouvraient la voie à une approche renouvelée de la morphogenèse. Lors de la création de mon équipe de recherche à Marseille en 2001, je m'assignais un ambitieux programme de recherche sur la dynamique et la mécanique de la morphogenèse et son contrôle par l'information développementale.

- 49 L'observation au microscope d'un embryon d'oursin ou de tout autre organisme révèle une dynamique incessante : les cellules se divisent, changent de forme ou migrent. Toutes ces déformations cellulaires manifestent l'action des contraintes mécaniques exercées par le matériau cellulaire sur le matériau cellulaire. Quelles sont les propriétés mécaniques des cellules ? Quelle est l'origine des contraintes responsables des déformations et des mouvements cellulaires ? Comment l'embryon contrôle-t-il ces processus dans le temps et l'espace ? Mon équipe tente de répondre à ces trois grandes questions depuis plus de quinze ans.

Modèles de tension de surface : de l'adhérence à la contractilité

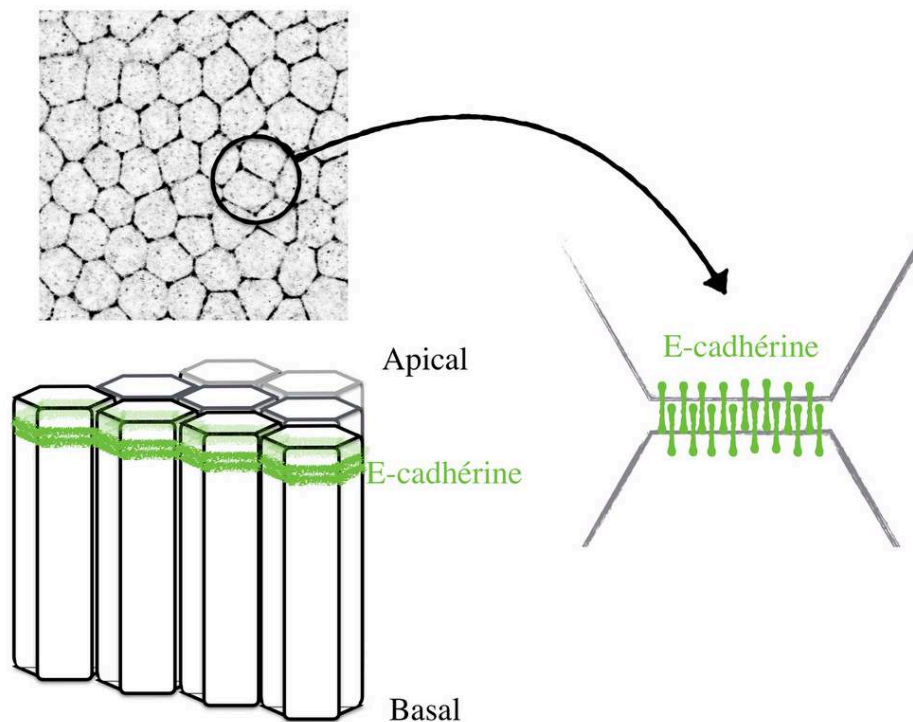
- 50 Parmi les sources de modèles proprement physiques de la morphogenèse, citons D'Arcy Thompson, en particulier son ouvrage *On Growth and Form*⁴⁵, dont nous célébrons cette année le centenaire de la publication. D'Arcy Thompson fut, à n'en pas douter, le premier à conjoindre une explication purement physicaliste de la morphogenèse et une description mathématique des formes, comme les variations continues de morphologie par des transformations conformes. Au nom d'un idéalisme platonicien, il refuse d'épouser la thèse darwinienne et relègue au second plan les causes héréditaires. Il utilise les grandeurs physiques de tension superficielle et d'énergie d'interface entre cellules et avec l'environnement pour expliquer la forme des cellules et des agrégats cellulaires. Les cellules adoptent des configurations qui minimisent l'énergie d'interface selon un modèle thermodynamique. D'Arcy Thompson considère aussi les propriétés mécaniques des cellules et des tissus. Les embryologistes de son temps se montrent pour le moins peu sensibles à l'explication purement physique de la morphogenèse qu'il propose.
- 51 Cependant, dans les années 1960, Malcolm Steinberg reprend à son compte un modèle thermodynamique de la morphogenèse⁴⁶. Il s'appuie sur les expériences anciennes de tri cellulaire faites sur les éponges puis les amphibiens, où il avait été observé que des cellules dissociées d'un organisme se réorganisent en enveloppes sphériques concentriques déterminées par leur origine développementale. Ses prédécesseurs, notamment Johannes Holtfreter, employaient le terme d'« affinité tissulaire » (*gewebeaffinität*) pour rendre compte de ce phénomène d'association sélective⁴⁷. Cette affinité, non sans rappeler la théorie de Maupertuis d'organisation des éléments de

matière vivante⁴⁸, est une qualité spécifique de chaque type cellulaire. L'information organisatrice des cellules selon le modèle de l'affinité est qualitative. Elle empêche donc la généralisation quantitative qu'exigerait une théorie physique. Or, dans son article de 1963, Steinberg propose un modèle physique de tri cellulaire fondé sur un unique paramètre quantitatif, l'énergie d'adhérence entre cellules⁴⁹. Il énonce l'hypothèse de l'adhérence différentielle selon laquelle les cellules s'organisent lors du tri cellulaire et au cours de la morphogenèse en fonction de l'énergie d'adhérence, quelle que soient la nature des molécules et les spécificités de leurs interactions. Steinberg écrit : « Il semblerait qu'une quantité non négligeable de l'information requise pour produire, par un mouvement morphogénétique, l'anatomie d'une partie du corps peut être exprimée dans un code dont le seul élément est la quantité : plus contre moins. »

- 52 L'identification moléculaire des cadhérines dans les années 1980 a permis de tester expérimentalement l'hypothèse de l'adhérence différentielle, tout au moins *in vitro*. Dans les années 1990, Malcolm Steinberg, Masatoshi Takeichi et d'autres s'appuient sur cette hypothèse pour expliquer la ségrégation des feuilletts embryonnaires ou la non-miscibilité des compartiments développementaux, pour ne citer que ces deux exemples. En 1988, Gerald Edelman développe une théorie de la morphogenèse qui met en avant le rôle prééminent de l'adhérence.
- 53 Nous allons maintenant voir en quoi cette vision qui accorde une place centrale à l'adhérence dans les modèles de morphogenèse a considérablement changé ces quinze dernières années, comment nos recherches y ont contribué et quel en fut l'impact dans les modèles de mécanique de la morphogenèse.
- 54 À Marseille, nos premiers travaux ont porté sur l'étude des forces de cohésion dans l'épithélium embryonnaire. Cet épithélium constitue une monocouche de cellules et établit une frontière polarisée entre la face externe et la face interne de l'embryon nouvellement formé. Les cellules épithéliales maintiennent une organisation monocouche alors que l'embryon connaît des déformations majeures. Des forces d'adhérence intercellulaire sont garantes de la cohésion épithéliale au cours de ces déformations.
- 55 Dans un épithélium, les forces d'adhérence intercellulaire sont souvent concentrées au pôle apico-latéral des cellules. Elles reposent sur la distribution polarisée de molécules d'adhérence « cadhérines », en particulier l'E-cadhérine. L'E-cadhérine à la surface d'une cellule interagit directement avec l'E-cadhérine d'une cellule voisine par l'intermédiaire de son domaine extracellulaire. Ces interactions dites « homophiliques » sont à l'origine des forces d'adhérence et assurent la cohésion de l'épithélium (fig. 5). Mon équipe a caractérisé l'organisation dynamique des complexes d'adhérence et leur régulation. Ces études se sont enrichies de collaborations particulièrement stimulantes avec mes collègues Pierre-François Lenne, physicien à Marseille, et Satyajit Mayor à Bangalore, où j'ai passé une année sabbatique en 2011. Ces collaborations ont entre autres permis de sonder l'organisation quantitative des complexes d'E-cadhérine de l'échelle du nanomètre, par transfert d'énergie intermoléculaire, à quelques dizaines de nanomètres, par microscopie super-résolutive. L'E-cadherine n'est pas distribuée de manière homogène et forme des agrégats dont la taille, la localisation et la mobilité sont régulées de façon locale⁵⁰. Nous avons montré que cette régulation est multiple : le cytosquelette d'actine stabilise ces complexes et les immobilise, l'endocytose membranaire réduit leur taille, le réseau biochimique de polarisation cellulaire et les forces mécaniques ont des effets variables dont la

caractérisation demeure encore incomplète. Nous avons confirmé la nature directe du couplage mécanique entre les complexes d'adhérence et les forces de tension contractile subcellulaires, à une époque où ce couplage était remis en question.

Figure 5

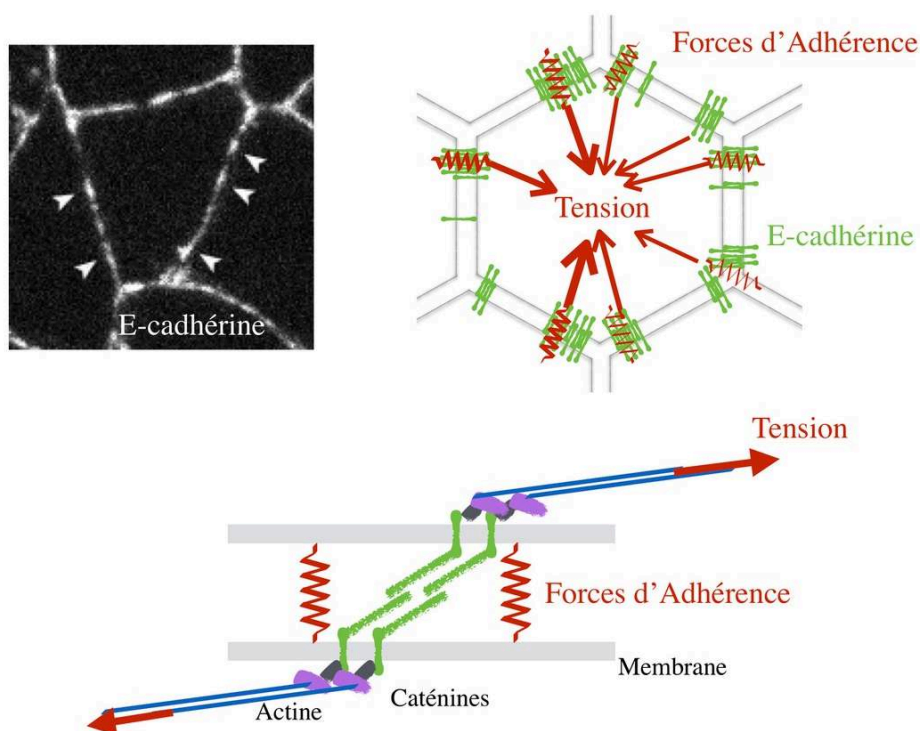


Les cellules adhésives d'un épithélium adoptent des configurations polygonales. Les cellules s'associent par leur pôle apical en une ceinture adhésive grâce aux interactions dites « homophiliques » entre les molécules de surface d'E-cadhérine.

- 56 L'adhérence intercellulaire repose sur une organisation discrète autorisant la régulation quantitative de trois paramètres : la taille, la dynamique et le couplage mécanique de ces agrégats nanométriques au cytosquelette d'actine. Ce cadre mécanistique permet de mieux appréhender la régulation spatiale de la mécanique cellulaire au cours de la morphogenèse. En effet, non seulement les molécules d'adhérence stabilisent les interfaces cellulaires, mais elles transmettent aussi les forces de tension contractiles qui déstabilisent les interfaces cellulaires et sont à l'origine de la dynamique tissulaire, comme nous allons le voir maintenant. La nature discrète des complexes d'E-cadhérine a donc pour conséquence l'action localisée des forces d'adhérence et des forces de tension contractiles, et donc de compartimenter pour ainsi dire la mécanique cellulaire (fig. 6). Par ailleurs, des mesures effectuées sur des molécules individuelles par plusieurs chercheurs indiquent que l'affinité d'interaction entre molécules intercellulaires est très faible. La concentration de ces molécules dans des agrégats de taille discrète permet donc de créer des complexes où l'affinité d'interaction intercellulaire est localement supérieure de plusieurs ordres de grandeur à celle du monomère. On peut ainsi modéliser les échanges incessants entre molécules diffusant dans la membrane et molécules agrégées en complexe, comme une transition de phase permettant la formation en quelques minutes de points d'adhérence capables de stabiliser une interaction entre deux cellules. Comme on le

voit, l'adhérence intercellulaire constitue une colle aux propriétés dynamiques très riches qui font l'objet d'actives recherches.

Figure 6

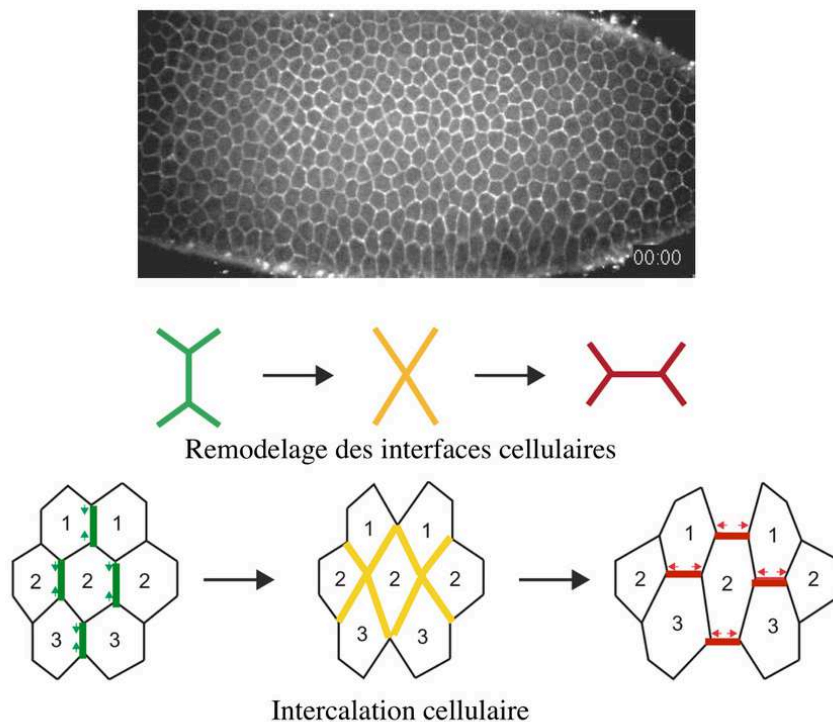


La molécule d'adhérence E-cadhérine forme des agrégats (flèches blanches) où se concentrent les forces d'adhérence, c'est-à-dire de cohésion (symbolisées par des ressorts), et les forces de tension (représentées par des flèches noires). Ces forces de tension proviennent des couplages entre le réseau de filaments d'actine et les complexes E-cadhérines-caténines.

- 57 Les forces d'adhérence stabilisent donc les interfaces cellulaires et expliquent la géométrie polygonale de leur organisation, telles des bulles de savon. La minimisation de l'énergie des interfaces cellulaires, suivant un modèle thermodynamique, peut expliquer en grande partie la forme des cellules.
- 58 Mais les épithélia sont extrêmement dynamiques. De nouvelles méthodes de microscopie nous ont permis d'en prendre toute la mesure. Nous nous sommes penchés sur l'extension d'un tissu épithélial, une classe très générale de processus morphogénétique. L'imagerie rapide des embryons a révélé un mouvement global des cellules vers la partie postérieure, semblable à l'écoulement d'un fluide. Le suivi précis des positions relatives des cellules au cours de ce processus indique que l'extension de l'ectoderme le long de l'axe antéro-postérieur se produit par intercalation cellulaire, un processus qui conduit les cellules à changer de voisines de manière très ordonnée.
- 59 L'absence de migration individuelle dans la population de cellules et le caractère coordonné de l'ensemble du processus ont porté notre attention sur une analyse plus locale centrée non pas sur la géométrie polygonale des cellules, mais sur la topologie de leurs interfaces (fig. 7). En effet, les cellules perdent d'abord leurs contacts avec leurs voisines antérieures et postérieures, et établissent ensuite de nouveaux contacts avec leurs voisines dorsales et ventrales. Nous avons ainsi mis en évidence des

réarrangements topologiques irréversibles⁵¹. De surcroît, ces réarrangements sont polarisés dans le plan de l'épithélium : sur ce schéma, seuls les contacts avec les cellules voisines antérieures et postérieures sont remodelés (fig. 7). Ce phénomène manifeste une nouvelle forme de polarité planaire.

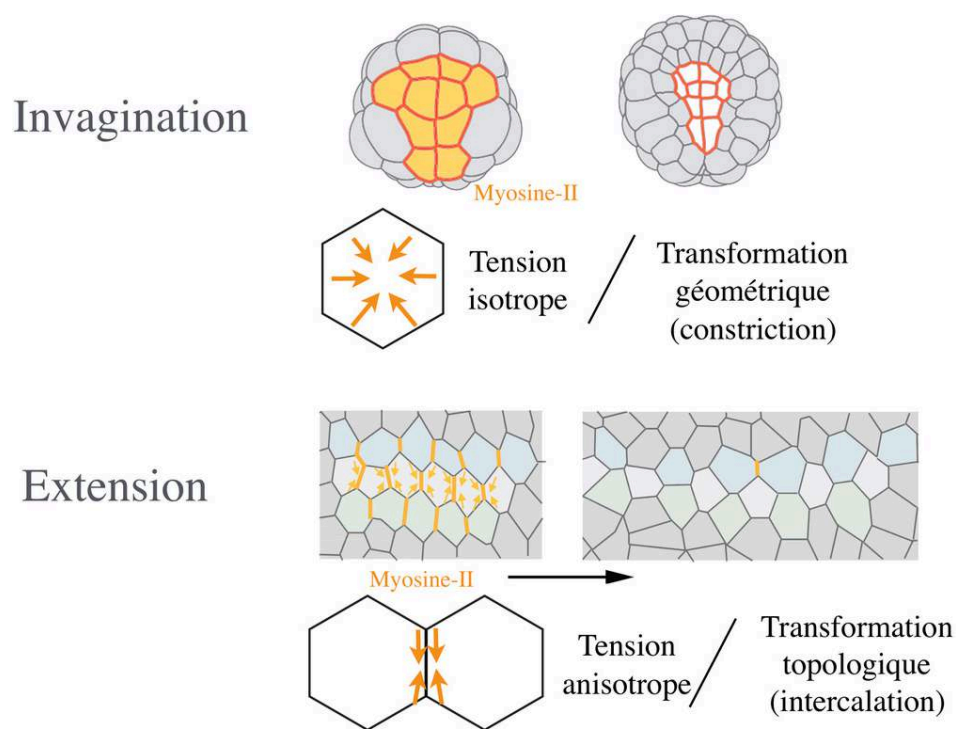
Figure 7



Un tissu épithélial (en haut) s'allonge grâce aux réarrangements organisés d'interfaces cellulaires, notamment par intercalation, un processus qui conduit les cellules à changer de voisines.

- 60 Par la suite, nos travaux ont déterminé l'origine de ces remodelages polarisés. Ils ne sont pas dus à des contraintes provenant de l'extérieur du tissu, le comprimant ou l'étirant. Ils ont une origine locale, à l'échelle de la cellule, ou plus exactement des interfaces cellulaires. Nous imaginions tout d'abord que le remodelage serait dirigé principalement par une inhibition locale de l'adhérence intercellulaire, conformément au modèle prévalent d'adhérence différentielle. Mais nos études ont montré que le remodelage des jonctions dépend d'une augmentation locale de la tension mécanique⁵² (fig. 8). L'enrichissement du moteur moléculaire Myosine-II aux interfaces entre cellules déstabilise ces jonctions par les forces de traction qu'exerce le réseau contractile d'actomyosine sur les complexes d'adhérence. Ainsi, la localisation de Myosine-II est polarisée dans le plan de l'épithélium et induit un remodelage des jonctions cellulaires en modulant la tension mécanique à ces jonctions. Des expériences d'ablation au laser du cortex d'actomyosine, en collaboration avec Pierre-François Lenne ont montré que la polarité planaire de Myosine-II induit en effet une anisotropie de tension aux jonctions cellulaires⁵³.

Figure 8



L'activation du moteur Myosine-II détermine la distribution spatiale des forces de tension, les changements de forme cellulaire et les déformations tissulaires. L'invagination tissulaire provient de la constriction apicale des cellules induite par la contraction isotrope (non polarisée) des réseaux d'actomyosine. L'extension tissulaire nécessite la contraction anisotrope (polarisée) des réseaux d'actomyosine aux jonctions cellulaires.

- 61 Les cellules brisent ainsi la symétrie de leur géométrie polygonale. Qu'elle est l'origine de ce processus remarquable ? Nous avons montré que la polarisation locale de la mécanique cellulaire est contrôlée par la polarisation globale de l'embryon. L'expression ordonnée des gènes *pair-rule* qui, comme nous l'avons vu tout à l'heure, définit une information de position, est ainsi à l'origine d'une information d'interface cellulaire qui polarise les cellules⁵⁴.
- 62 Comparons maintenant l'extension de l'ectoderme avec l'invagination de tissus embryonnaires (fig. 8). Extension et invagination constituent deux classes très générales de processus morphogénétiques. L'invagination épithéliale, processus abondamment étudié par Eric Wieschaus et Maria Leptin, requiert la constriction apicale des cellules par l'activité contractile de Myosine-II recrutée apicalement dans ces cellules. Ainsi, une régulation subcellulaire de la localisation de Myosine-II dans des cellules épithéliales induit une polarisation différente des forces contractiles, et des déformations cellulaires différentes : des forces isotropes apicales induisent des déformations géométriques, la constriction apicale et l'invagination tissulaire ; en revanche, des forces anisotropes induisent des réarrangements topologiques, l'intercalation cellulaire et l'extension globale du tissu.
- 63 Ces travaux ont suscité un grand intérêt pour trois raisons principales. Tout d'abord, ils réduisent fortement la complexité de l'allongement d'un tissu à une simple transition topologique des interfaces cellulaires. De plus, ces travaux révèlent une organisation dynamique nouvelle, à savoir une information de polarité planaire qui contrôle le

remodelage ordonné des contacts cellulaires. Ils ouvrent ainsi la voie à une caractérisation des mécanismes reliant la polarité embryonnaire et la polarité cellulaire. Enfin, ces travaux ont établi le rôle central de la tension mécanique dans le remodelage des contacts cellulaires et la plasticité tissulaire. Dès lors, la plasticité et l'organisation tissulaires ne sont plus simplement expliquées par les forces d'adhérence, mais aussi par les forces contractiles. Nous avons proposé en 2007 un modèle général de la morphogenèse fondé sur la notion physique de tension de surface, articulant les rôles conjoints de l'adhérence et de la tension mécanique au niveau cellulaire⁵⁵. Il permet de dépasser le modèle d'adhérence différentielle, lequel ignorait le rôle de la tension corticale dans la tension de surface intercellulaire et intertissulaire. Bien qu'il s'agisse d'un modèle thermodynamique et que, à ce titre, il ne puisse en droit rendre compte de la dynamique réelle des processus, il prédit néanmoins correctement, sur des temps longs, les transitions successives de configuration cellulaire.

- 64 De nombreuses études ont entre-temps généralisé l'idée selon laquelle la distribution des forces contractiles est prédictive des déformations géométriques ou topologiques à l'échelle cellulaire et tissulaire.

Modèles dynamiques et matière active

- 65 Les modèles thermodynamiques de la morphogenèse souffrent du défaut majeur de ne pas rendre compte de la dynamique réelle des processus biologiques. Nos recherches, depuis 2010, ont révélé l'ampleur de ce problème et nous ont amenés à renouveler notre compréhension de la dynamique cellulaire et tissulaire. Un système vivant n'est pas simplement défini par son énergie, contrairement à la matière inerte. C'est un système hors équilibre dissipatif unique où les flux énergétiques sont organisés et maintenus par l'information biologique au niveau moléculaire, par opposition aux systèmes dissipatifs où ces échanges se produisent aux frontières du système, comme dans les convections de Rayleigh-Bénard. Ainsi, les moteurs moléculaires tels Myosine-II, dont nous avons vu l'importance en morphogenèse, convertissent grâce à l'hydrolyse d'adénosine triphosphate (ATP) l'énergie chimique en énergie mécanique et violent le bilan détaillé des réactions moléculaires. Ils maintiennent hors équilibre le cytosquelette d'actomyosine, composé de filaments dynamiques d'actine déformés par l'activité motrice de Myosine-II. Ces dernières années, les physiciens Jacques Prost et Jean-François Joanny ont commencé à développer avec Sriram Ramaswamy, Frank Jülicher, Cristina Marchetti et Madan Rao une théorie de la « matière active » qui explique entre autres l'émergence de la contractilité au sein des réseaux d'actomyosine et l'hydrodynamique de ces systèmes⁵⁶. Elle constitue le cadre théorique idéal pour appréhender la dynamique des processus morphogénétiques, notamment ceux dont je vais maintenant parler.
- 66 De nouveaux microscopes offrant une vitesse d'acquisition d'images à haute résolution spatiale ont révélé une dynamique contractile insoupçonnée au cours de l'intercalation cellulaire et dans d'autres processus morphogénétiques. La surface apicale des cellules connaît des déformations pulsatiles spectaculaires. Ces déformations sont induites par la contraction semi-périodique du réseau d'actomyosine apical⁵⁷. L'observation détaillée de ces déformations révèle des écoulements internes du réseau contractile à savoir une convergence locale des moteurs Myosine-II et des filaments d'actine lors de

la formation d'une pulsation contractile. Par ailleurs, le réseau d'actomyosine peut présenter des écoulements anisotropes de grande ampleur qui polarisent les déformations cellulaires. Ces dynamiques pulsatiles polarisées sont auto-organisées, au sens où nous l'avons entendu tout à l'heure. Elles résultent en effet d'interactions locales de nature biochimique mais également mécanique au sein d'une information mécano-chimique. La théorie de la matière active explique ces processus morphogénétiques à l'échelle moléculaire. Elle est aussi adaptée pour expliquer les écoulements actifs de bancs de poissons ou d'autres regroupements d'animaux.

- 67 Outre les pulsations et les écoulements, les systèmes contractiles forment aussi des vagues se propageant de proche en proche dans les cellules ou dans les tissus épithéliaux. Lors de travaux récents en laboratoire, nous avons observé l'activation du réseau d'actomyosine dans les cellules de l'épithélium dorsal. Une vague contractile se propage dans le tissu et induit une réaction de constriction cellulaire à l'origine de l'invagination du tissu. Cette vague contractile requiert aussi une information de nature mécano-chimique, à savoir un réseau biochimique d'activation et des rétroactions mécaniques qui l'alimentent et la propagent.
- 68 Les cellules d'un organisme présentent donc un large répertoire de dynamiques contractiles au cours des processus morphogénétiques. La comparaison de l'invagination et de l'extension de l'épithélium embryonnaire révèle une stratégie commune reposant sur l'alternance entre déformation et stabilisation des formes cellulaires. Eric Wieschaus et ses collègues ont montré la contraction pulsatile des cellules au cours de la constriction apicale⁵⁸. Nous avons révélé un processus similaire au cours de l'intercalation⁵⁹. Dans les deux cas, les cellules présentent des déformations périodiques et une phase subséquente de stabilisation des formes, selon un processus de cliquet mécanique qui confère l'irréversibilité au processus macroscopique.
- 69 L'investigation des processus morphogénétiques doit prendre en compte, au-delà des forces contractiles, les propriétés mécaniques du matériau cellulaire. Or, la rhéologie de la matière vivante est riche : dans des temps courts, quelques minutes, les cellules et les tissus sont des matériaux élastiques dans lesquels les déformations sont proportionnelles aux contraintes et réversibles ; dans des temps plus longs, on peut observer une gamme de comportements dissipatifs, par définition irréversibles, reflétant la viscosité interne du matériau cellulaire et tissulaire. Par exemple, le réseau contractile d'actomyosine offre une résistance à la vitesse de déformation imposée par les moteurs Myosine-II. La viscosité des réseaux d'actomyosine dépend de la dynamique de renouvellement de ses composants, en particulier des filaments d'actine. La dynamique de la matière vivante rend ainsi compte de ses propriétés mécaniques.

Conclusion

- 70 Parvenus au terme de cette leçon, tentons d'énoncer certains grands traits caractéristiques du vivant. Les dynamiques du vivant se déclinent à travers les notions d'espace, de temps, d'information et de mécanique. La biologie du développement, de la cellule à l'organisme, nous enseigne que le langage permettant de décrire et de comprendre les formes vivantes est de nature mécano-chimique. L'environnement interdisciplinaire des sciences du vivant, à la croisée des sciences biologiques, physiques, computationnelles et des mathématiques, offre le cadre le plus adapté pour déchiffrer ce langage. Nous entrons avec lui dans une ère nouvelle où l'on peut

entrevoir une compréhension plus quantitative et – j'en formule l'espoir raisonné – sans doute plus prédictive aussi des systèmes vivants. Je consacrerai mon enseignement au Collège de France à la recherche des principes généraux de l'information mécano-chimique au cœur des dynamiques de transformation, de croissance et de renouvellement de la matière vivante, à plusieurs échelles d'organisation. À n'en pas douter, déchiffrer ce nouveau langage permettra aussi une compréhension renouvelée et approfondie des processus pathologiques, car tous proviennent d'une altération des contrôles et des contraintes mécano-chimiques.

- 71 Le propre du vivant est à rechercher au cœur de ses dynamiques internes. Celles-ci se déploient dans l'espace et le temps, aux différentes échelles d'organisation, des assemblages moléculaires aux ensembles de cellules formant nos tissus et nos organes. L'information biomécanique structure dans l'espace le déploiement irréversible de ces processus. Cette information est bien sûr ancrée dans la chimie des interactions moléculaires. Elle suit aussi les lois physiques de la thermodynamique et de la mécanique statistique. L'information biomécanique est unique car elle est l'objet d'une lente évolution, de génération en génération, conférant aux machines moléculaires tels les moteurs, leurs structures asymétriques et leur grande efficacité énergétique. L'évolution inscrit en outre dans le génome les règles fondamentales de déploiement dynamique de l'information morphogénétique, selon les lois de la physique, dans l'espace physique des cellules et des tissus.
- 72 La vie déploie ses formes dynamiques dans un entre-deux : d'un côté, le monde stochastique des interactions moléculaires sans lesquelles la vie ne serait pas et des mutations sans lesquelles la vie ne serait qu'une morne et éternelle répétition ; de l'autre, le monde déterministe des lois physiques et des lois génétiques, sans lesquelles il n'y aurait pas d'ordre. Entre les deux, la vie se révèle fragile mais certaine, créatrice et – ne faut-il pas s'en réjouir ? – imprévisible aussi.

NOTES

1. Henri Bergson, *L'Évolution créatrice*, Paris, PUF, coll. « Quadrige », p. 301-302.
2. Erwin Schrödinger, *What is Life? The physical aspect of the living cell*, Cambridge, Cambridge University Press, 1948 ; *Qu'est-ce que la vie ? L'aspect de la cellule vivante*, trad. de Léon Keffler, Paris, Christian Bourgeois, coll. « Épistémè », 1986.
3. Claude Bernard, « Définition de la vie », *Revue des deux mondes*, 3^e période, t. 9, 1875, p. 339 ; rééd. *Définition de la vie*, partie III, Paris, Éditions VillaRose, 2016.
4. Lettre-préface à la traduction française des *Principia philosophiae*, éditée par Charles Adam et Paul Tannery : René Descartes, *Principes* dans *Œuvres*, 9.2, trad. de l'abbé Claude Picot, Paris, Vrin/CNRS, 1971, p. 17.
5. Georges-Louis Leclerc Buffon, « De la nutrition et du développement », dans *Histoire naturelle, générale et particulière*, Paris, Imprimerie royale, 1749-1789, chap. III, p. 45 ; cité

dans Thierry Hoquet, *Buffon, histoire naturelle et philosophie*, Paris, Honoré Champion, p. 409 ; voir aussi p. 422-424.

6. *Ibid.*, p. 406-424.

7. Pierre-Louis Moreau de Maupertuis, *Vénus physique* [1745], FB Editions, 2015.

8. Pierre-Louis Moreau de Maupertuis, *Essai sur la formation des corps organisés*, Berlin, 1754, en annexe II de Denis Diderot, *Pensées sur l'interprétation de la nature*, présentation, notes et bibliographie de Colas Duflo, Paris, Flammarion, coll. « GF », 2005.

9. *Ibid.*

10. Jean-Baptiste de Lamarck, *Philosophie zoologique* [1809], Paris, Flammarion, coll. « GF », 1999.

11. William Harvey, *Exercitationes de generatione animalium*, Londres, 1651. Cf. *Exercitatio* 44, p. 122.

12. Marcello Malpighi, *De formatione pulli in ovo*, Londres, John Martin, 1672.

13. Nicolas Malebranche, *De la recherche de la vérité*, éd. par J.-C. Bardout, Paris, Vrin, coll. « Bibliothèque des textes philosophiques », 2006, livre I, chap. VI, p. 158-160 (*Œuvres complètes*, Paris, Vrin, 2006, livre I, chap. VI, p. 81-83).

14. Pierre-Louis Moreau de Maupertuis, *Vénus physique*, *op. cit.*, p. 71-77.

15. *Ibid.*, p. 23-28.

16. Pierre-Louis Moreau de Maupertuis, *Essai sur la formation des corps organisés*, Berlin, 1754, en annexe II de Diderot, *Pensées sur l'interprétation de la nature*, *op. cit.*, chap. XXXI-XXXIV.

17. Georges-Louis Leclerc Buffon, « De la reproduction en général », dans *Histoire naturelle, générale et particulière*, *op. cit.*, chap. II, p. 34 ; cité dans Thierry Hoquet, *Buffon, histoire naturelle et philosophie*, *op. cit.*, p. 411.

18. Claude Bernard, *Définition de la vie*, partie III, *op. cit.*

19. Hans Spemann et Hilde Mangold, « Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren », *Wilhelm Roux' Archiv für Entwicklungsmechanik der Organisatoren*, vol. 100, 1924, p. 599-638.

20. Ethel Browne, « The production of new hydranths in hydra by the insertion of small grafts », *Journal of Experimental Zoology*, vol. 7, n° 1, 1909, p. 1-37.

21. Theodor Boveri, « Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns », Iéna, Gustav Fischer Verlag, 1904, p. 45-49.

22. Alberto Ferrús et Antonio Garcia-Bellido, « Morphogenetic mutants detected in mitotic recombination clones », *Nature*, vol. 260, n° 5550, 1976, p. 425-426.

23. Antonio Garcia-Bellido, « Cell affinities in antennal homeotic mutants of *Drosophila melanogaster* », *Genetics*, vol. 59, n° 4, 1968, p. 487-499.

24. Roy J. Britten et Eric H. Davidson, « Gene regulation for higher cells: a theory », *Science*, vol. 165, n° 3891, 1969, p. 349-357.

25. John H. Postlethwait et Howard Schneiderman, « Pattern formation and determination in the antenna of the homeotic mutant *Antennapedia* of *Drosophila melanogaster* », *Developmental Biology*, vol. 25, n° 4, 1971, p. 606-640.

26. Lewis Wolpert, « Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation », *Journal of Theoretical Biology*, vol. 25, n° 1, 1969, p. 1-47.

27. Christiane Nüsslein-Volhard, « Maternal effect mutations that alter the spatial coordinates of the embryo of *Drosophila melanogaster* », in Stephen Subtelny et Irwin R. Konigsberg, *Determinants of Spatial Organization*, New York, Academic Press, 1979, p. 185-211.
28. Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus, « Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila* », *Nature*, vol. 287, 1980, p. 795-801.
29. Ed B. Lewis, « A gene complex controlling segmentation in *Drosophila* », *Nature*, vol. 276, n° 5688, 1978, p. 565-570.
30. Denis Duboule et P. Dollé, « The structural and functional organization of the murine HOX gene family resembles that of *Drosophila* homeotic genes », *The EMBO Journal*, vol. 8, n° 5, 1989, p. 1497-1505.
31. Alan Turing, « The chemical basis of morphogenesis », *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, vol. 237, n° 641, 1952, p. 37-72.
32. Francis Crick, « Diffusion in embryogenesis », *Nature*, vol. 225, 1970, p. 420-422.
33. Peter A. Lawrence, Francis H. Crick et M. Munro, « A gradient of positional information in an insect, *Rhodnius* », *Journal of Cell Science*, vol. 11, n° 3, 1972, p. 815-853.
34. Wolfgang Driever et Christiane Nüsslein-Volhard, « The bicoid protein determines position in the *Drosophila* embryo in a concentration-dependent manner », *Cell*, vol. 54, n° 1, 1988, p. 95-104.
35. Myriam Zecca, Konrad Basler et Gary Struhl, « Sequential organizing activities of engrailed, hedgehog and decapentaplegic in the *Drosophila* wing », *Development*, vol. 121, n° 8, 1995, p. 2265-2278.
36. Thomas Lecuit, William J. Brook, Medard Ng, Manuel Calleja, Henry Sun et Stephen M. Cohen, « Two distinct mechanisms for long-range patterning by Decapentaplegic in the *Drosophila* wing », *Nature*, vol. 381, n° 6581, 1996, p. 387-393.
37. Thomas Lecuit et Stephen M. Cohen, « Dpp receptor levels contribute to shaping the Dpp morphogen gradient in the *Drosophila* wing imaginal disc », *Development*, vol. 125, n° 24, 1998, p. 4901-4907.
38. Thomas Lecuit et Stephen M. Cohen, « Proximal-distal axis formation in the *Drosophila* leg », *Nature*, vol. 388, n° 6638, 1997, p. 139-145.
39. *Ibid.*
40. Thomas Lecuit et Stephen M. Cohen, « Dpp receptor levels contribute to shaping the Dpp morphogen gradient in the *Drosophila* wing imaginal disc », *op. cit.*
41. Hans Meinhardt, *The Algorithmic Beauty of Sea Shells*, Berlin, Springer-Verlag Berlin / Heidelberg GmbH & Co., 2009.
42. Isabel Palmeirim, Domingos Henrique, David Ish-Horowicz et Olivier Pourquié, « Avian *hairy* gene expression identifies a molecular clock linked to vertebrate segmentation and somitogenesis », *Cell*, vol. 91, n° 5, 1997, p. 639-648.
43. Jonathan Cooke et Christopher Zeeman, « A clock and wavefront model for control of the number of repeated structures during animal morphogenesis », *Journal of Theoretical Biology*, vol. 58, 1976, p. 455-476.
44. François Jacob, *La Logique du vivant*, Paris, Gallimard, coll. « Tel », p. 345.

45. D'Arcy Wentworth Thompson, *On Growth and Form*, 1^{re} éd., Cambridge (U.K.), Cambridge University Press, 1917 ; *Forme et croissance*, trad. de Dominique Teyssié, Paris, Seuil, coll. « Science ouverte », 2009.
46. Malcom S. Steinberg, « Reconstruction of tissues by dissociated cells », *Science*, vol. 141, n° 3579, 1963, p. 401-408.
47. Johannes Holtfreter, *Gewebeaffinität ein Mittel der embryonalen Formbildung*, Iéna, Gustav Fischer, 1939. *Arch. Exp. Zellf.*, vol. 23, p. 169-209. Philip L. Townes et Johannes Holtfreter, « Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells », *Journal of Experimental Zoology*, vol. 128, 1955, p. 53-120.
48. Pierre-Louis Moreau de Maupertuis, *Essai sur la formation des corps organisés*, *op. cit.*, chap. XIV, XXXI, XXXIX et XLII.
49. Malcom S. Steinberg, « Reconstruction of tissues by dissociated cells », *op. cit.*
50. Matthieu Cavey, Matteo Rauzi, Pierre-François Lenne et Thomas Lecuit, « A two-tiered mechanism for stabilization and immobilization of E-cadherin », *Nature*, vol. 453, n° 7196, 2008, p. 751-756. Romain Levayer, Anne Pelissier et Thomas Lecuit, « Spatial regulation of Dia and Myosin-II by RhoGEF2 controls initiation of E-cadherin endocytosis during epithelial morphogenesis », *Nature Cell Biology*, vol. 13, n° 5, 2001, p. 529-540. Binh-An Truong Quang, Madhav Mani, Olga Markova, Thomas Lecuit et Pierre-François Lenne, « Principles of E-cadherin supramolecular organization *in vivo* », *Current Biology*, vol. 23, n° 22, 2013, p. 2197-2207.
51. Claire Bertet, Lawrence Sulak et Thomas Lecuit, « Myosin-dependent junction remodelling controls planar cell intercalation and axis elongation », *Nature*, vol. 429, n° 6992, 2004, p. 667-671.
52. *Ibid.*
53. Matteo Rauzi, Pascale Verant, Thomas Lecuit et Pierre-François Lenne, « Nature and anisotropy of cortical forces orienting *Drosophila* tissue morphogenesis », *Nature Cell Biology*, vol. 10, n° 12, 2008, p. 1401-1410.
54. Claire Bertet, Lawrence Sulak et Thomas Lecuit, « Myosin-dependent junction remodelling controls planar cell intercalation and axis elongation », *op. cit.*
55. Thomas Lecuit et Pierre-François Lenne, « Cell surface mechanics and the control of cell shape, tissue patterns and morphogenesis », *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 8, n° 8, 2007, p. 633-644.
56. Sriram Ramaswamy, « The mechanics and statistics of active matter », *Annual Review of Condensed Matter Physics*, vol. 1, 2010, p. 323-345. Jacques Prost, Frank Jülicher et Jean-François Joanny, « Active gel physics », *Nature Physics*, vol. 11, 2015, p. 111-117.
57. Matteo Rauzi, Pierre-François Lenne et Thomas Lecuit, « Planar polarized actomyosin contractile flows control epithelial junction remodeling », *Nature*, vol. 468, n° 7327, 2010, p. 1110-1114. Romain Levayer et Thomas Lecuit, « Oscillation and polarity of E-cadherin asymmetries control actomyosin flow patterns during morphogenesis », *Developmental Cell*, vol. 26, n° 2, 2013, p. 162-175.
58. Adam C. Martin, Matthias Kaschube et Eric F. Wieschaus, « Pulsed contractions of an actin-myosin network drive apical constriction », *Nature*, vol. 457, n° 7228, 2009, p. 495-499.
59. Matteo Rauzi, Pierre-François Lenne et Thomas Lecuit, « Planar polarized actomyosin contractile flows control epithelial junction remodeling », *op. cit.*

AUTEUR

THOMAS LECUIT

Professeur au Collège de France, titulaire de la chaire Dynamiques du vivant