

tées. Enfin les banques d'ADN complémentaires permettent la conception «sur mesure» des molécules qui interagissent spécifiquement avec des protéines dont on a élucidé la structure.

Un exemple d'application de nos données est celui des ostéoclastes, des cellules de l'os produisant une enzyme qui dégrade le tissu osseux. Dans quelques maladies, telles l'ostéoartrite et l'ostéoporose, cette enzyme semble produite en excès. Dans notre banque de données, nous avons trouvé une séquence d'un gène exprimé dans les ostéoclastes et qui semblait coder l'enzyme destructrice ; sa séquence était analogue à celle d'un gène codant une enzyme qui dégrade le cartilage. Nous avons établi que le gène des ostéoclastes code bien l'enzyme de dégradation et qu'il ne s'exprime pas dans les autres tissus : si nous trouvons une molécule qui inhibe cette enzyme, elle n'agira que dans le tissu cible, sans endommager les autres tissus. Nous avons synthétisé cette enzyme, et le Laboratoire *Smith-Kline Beecham* en a recherché des inhibiteurs. Des molécules destinées à lutter contre l'athérosclérose sont également en cours d'étude.

Les récepteurs couplés aux protéines G sont une autre classe intéressante de protéines. Ces protéines se lient à diverses molécules qui servent de signaux, et leur activation se répercute sur des protéines G, qui traversent les membranes cellulaires et transmettent les signaux biologiques de l'extérieur des cellules vers l'intérieur. Les récepteurs participent à des maladies aussi variées que l'hypertension, les ulcères, la migraine, l'asthme, le rhume ou les troubles psychiatriques : en bloquant leur action, on soulagerait ces symptômes. Nous avons découvert plus de 70 nouveaux récepteurs couplés aux protéines G. Nous cherchons leur fonction en introduisant les gènes de ces récepteurs dans des cellules et en évaluant les réactions des cellules qui les synthétisent quand elles sont soumises à divers stimulus. Les protéines codées par deux de ces gènes semblent intervenir dans l'hypertension et dans le diabète de l'adulte. Des laboratoires pharmaceutiques recherchent des molécules qui bloqueraient les signaux normalement transmis par ces récepteurs.

Enfin, nous pensons qu'un certain nombre de gènes et de protéines humaines que l'on découvre aujourd'hui seront des traitements pour demain. Plusieurs protéines humaines

Protéine	Activité	Utilisation potentielle
Facteur de croissance des kératinocytes	Stimule le renouvellement de la peau	Cicatrisation, stimulation de la croissance des cheveux, protection contre les effets secondaires de la chimiothérapie.
Protéine I inhibitrice du pré-curseur myéloïde	Empêche la destruction des cellules de la moelle osseuse par la chimiothérapie	Protection contre les effets secondaires de la chimiothérapie.
Facteur de croissance des neurones moteurs	Évite la mort des neurones moteurs à la suite d'un traumatisme	Traitement des lésions nerveuses d'origine traumatique, des accidents vasculaires cérébraux et de l'atrophie musculaire liée au vieillissement.
Facteur inhibiteur des monocytes	Inhibe les macrophages	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes, associées aux macrophages.

2. CES PROTÉINES HUMAINES, synthétisées après la découverte des gènes qui les codent par la méthode de l'ADN complémentaire, ont des propriétés intéressantes *in vitro* ou même chez l'animal. Elles sont en cours d'évaluation pour leurs propriétés thérapeutiques potentielles.

sont déjà des médicaments : l'insuline, pour les diabétiques, le facteur de coagulation, pour les hémophiles, ou des protéines qui accélèrent le rétablissement pour les patients ayant subi une chimiothérapie (ces protéines stimulent la production des cellules sanguines).

Environ 200 des séquences géniques que nous avons découvertes correspondent à des protéines qui devraient avoir des applications thérapeutiques. Nous avons synthétisé la plupart de ces protéines et testé leur activité sur des cellules. C'est notamment le cas de nombreuses chimiokines qui stimulent les cellules immunitaires.

La mise au point de médicaments ne sera jamais rapide : qu'il s'agisse de pro-

téines, de gènes ou de petites molécules, tout doit être minutieusement testé. Toutefois, notre méthode peut accélérer la découverte de nouveaux traitements.

L'utilisation des méthodes automatiques et informatiques pour de recherche des gènes a, pour la première fois, permis de dresser un tableau complet des sites d'expression des différents gènes, une carte de l'expression des gènes humains. De plus, nous commençons à découvrir comment l'expression des gènes change au cours des maladies. On ignore encore à quel moment le premier médicament issu de nos recherches sera sur le marché, mais tous ceux qui suivront devraient être au cœur de la médecine du XXI^e siècle.

William HASELTINE est le président directeur général de la Société *HGS (Human Genome Science)*, à Rockville.

Paul BERG et Maxine SINGER, *Dealing with Genes : The Language of Heredity*, University Science Books, Blackwell Scientific Publications, 1992.

N. PAPADOPOULOS, *Mutation of a MUTL Homolog in Hereditary Colon Cancer*, in *Science*, vol. 263, pp. 1625-1629, 18 mars 1994.

N. NICOLAIDES et al., *Mutations of Two PMS Homologues in Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer*, in *Nature*, vol. 317, pp. 75-80, 1^{er} septembre 1994.

Mark D. ADAMS et al., *Initial Assessment of Human Gene Diversity and Expression Patterns Based upon 83 Million Nucleotides of cDNA Sequence*, in *Nature*, vol. 377, supplément, pp. 3-174, 28 septembre 1995.

Nambi AIYAR et al., *A cDNA Encoding the Calcitonin Gene-Related Peptide Type 1 Receptor*, in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, n° 19, pp. 11325-11329, 10 mai 1996.

Fred H. DRAKE et al., *Cathepsin K, but Not Cathepsins B, L or S, Is Abundantly Expressed in Human Osteoclasts*, in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, n° 21, pp. 12511-12516, 24 mai 1996.

La chimie des formes

PATRICK DE KEPPER • ÉTIENNETTE DULOS

Des réactions chimiques engendrent des figures évoquant les rayures du zèbre et les taches du léopard. Ces similarités sont-elles fortuites ?

Depuis le prodigieux Big Bang d'où émergea l'Univers jusqu'aux mécanismes du développement embryonnaire, les processus qui gouvernent l'apparition spontanée des formes sont objets de recherches très actives.

L'information qui orchestre le développement des êtres vivants est-elle directement inscrite dans les chromosomes ? C'est peu probable. La quantité d'information nécessaire à la construction d'un être vivant dépasse de beaucoup celle contenue dans le

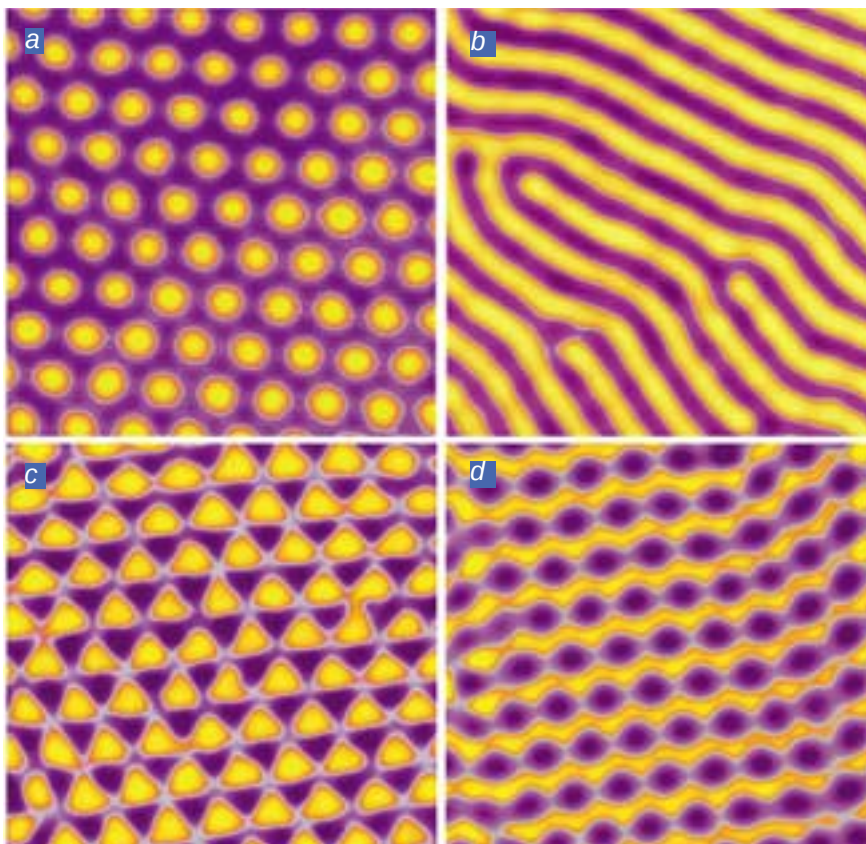
génome. Nombre d'approches contemporaines de la biologie du développement posent pour principe que morphogenèse et différenciation cellulaire résultent de deux types de processus : les processus génétiques et des processus physiques, qualifiés de «génériques». Nous allons examiner dans cet article comment les processus génériques produisent des motifs semblables à ceux qui décorent le pelage de certains mammifères.

Tandis que les processus génétiques président à la synthèse des élé-

ments constitutifs d'un organisme, les processus génériques interviennent à différents stades du développement embryonnaire pour gouverner la différenciation cellulaire et le développement des formes. Dès 1952, le mathématicien anglais Alan Turing publie un article intitulé *Les bases chimiques de la morphogenèse* où il démontre l'effet possible de certains processus génériques. Il imagine un mécanisme ingénieux où la réaction entre des molécules biochimiques (des «morphogènes»), qui diffusent dans un tissu, engendre spontanément des structurations. Turing démontre que, partant d'un milieu homogène, on peut aboutir à une répartition périodique dans l'espace de la concentration de ces morphogènes. Dans le modèle de Turing, une instabilité résultant des propriétés intrinsèques du système réactionnel brise la symétrie initiale du milieu, engendrant spontanément sa structuration, son «auto-organisation». À l'époque, cette idée ne suscita que peu d'intérêt, en partie parce que la chimie peu orthodoxe du modèle de Turing conduisait parfois à des concentrations négatives de certaines substances... hérésie qui rendit peu crédible cette étrange prédiction !

Théorie, simulation et motifs naturels

Dans les années 1960, P. Glansdorf et I. Prigogine élaborent le cadre conceptuel justifiant, sur le plan thermodynamique, l'approche de Turing. I. Prigogine et ses collaborateurs de l'École de thermodynamique de Bruxelles démontrent que de tels phénomènes d'auto-organisation sont possibles lorsque le système évolue loin de son état d'équilibre thermodynamique. Ils proposent même un modèle chimique très simple, affranchi des travers du



1. STRUCTURES CHIMIQUES vues par transparence dans des réacteurs à disque de gel. Les motifs sont présentés en fausses couleurs pour mettre en évidence leurs éléments géométriques (le bleu violacé et le jaune orangé correspondent respectivement aux fortes et aux faibles concentrations en iode). Motifs bidimensionnels standards : a) réseau hexagonal de taches, b) bandes parallèles. Motifs exotiques à caractère tridimensionnels : c) réseau triangulaire, d) bandes «variqueuses».

modèle de Turing. Il est ainsi clairement démontré que, pour donner lieu à des structurations, le système doit mettre en jeu des processus réactionnels non linéaires (c'est-à-dire où les effets ne sont pas proportionnels aux causes) et que le maintien des structures nécessite un échange permanent de réactifs entre le système et le milieu extérieur.

Ainsi les phénomènes d'auto-organisation nécessitent :

- des mécanismes d'auto-activation (en chimie, les plus simples sont des autocatalyses). Un (auto-)activateur est le promoteur de sa propre production, tel le feu qui consume une botte de paille : l'embrasement s'étend d'autant plus vite que s'accroît la quantité de chaleur produite par le développement des flammes.

- Des mécanismes d'inhibition qui s'opposent à la production d'activateur.

- Et... la diffusion ! C'est paradoxal, car l'expérience quotidienne nous enseigne plutôt que la diffusion estompe toute hétérogénéité de concentration. En effet, une goutte d'encre déposée dans un verre d'eau se dilue progressivement : comme les atomes d'un gaz, les molécules d'encre tendent à occuper tout le volume qui leur est offert.

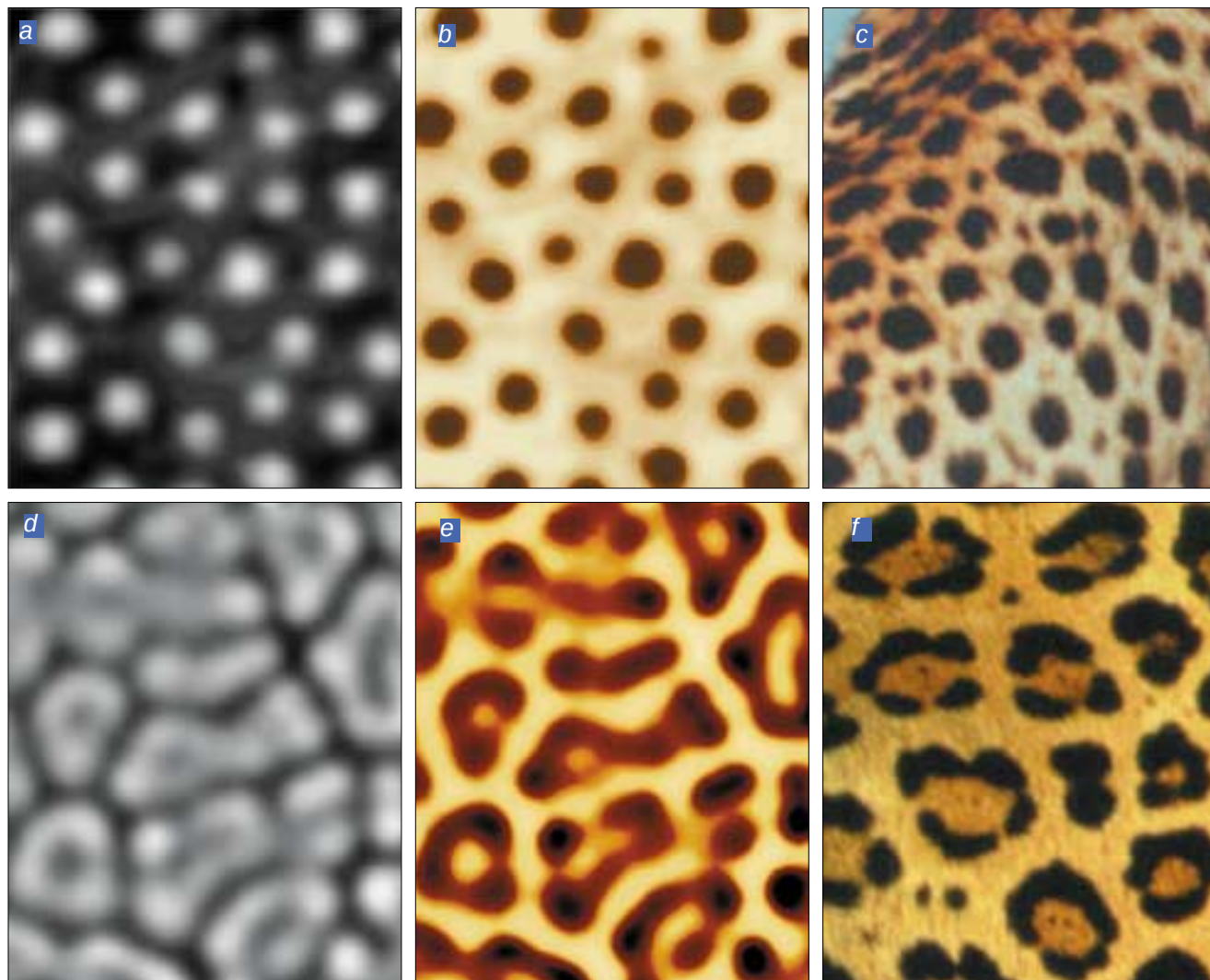
- En outre, le maintien de l'auto-organisation exige l'alimentation permanente du système en réactifs.

Le secret des structures proposées par Turing réside dans la cinétique non linéaire de la réaction associée à des différences de vitesses de diffusion des espèces chimiques mises en œuvre. Plus précisément, l'inhibiteur doit diffuser plus vite que l'activateur. Ces conditions, difficiles à réunir dans les milieux chimiques classiques, sont fréquentes dans les sys-

tèmes biologiques où processus d'auto-activation et d'inhibition sont de règle, et où certaines molécules diffusent plus difficilement que d'autres du fait de leur taille ou de leur forte interaction avec le milieu.

En s'appuyant sur des propriétés reconnues de nombreux mécanismes biochimiques, les biophysiciens allemands A. Gierer et H. Meinhardt construisent en 1972 un modèle « activateur-inhibiteur ». Ils admettent que l'espèce auto-catalytique (l'activateur) engendre son propre inhibiteur et que celui-ci diffuse beaucoup plus vite que l'activateur. À partir de là, ils expliquent de la façon suivante la formation d'une structure de Turing (*voir la figure 3*).

Supposons que, dans le milieu initialement homogène, une fluctuation naturelle produise en un point un léger excès d'activateur. Cela entraîne



2. L'ÉTONNANTE RESSEMBLANCE entre les structures chimiques et les motifs décorant le pelage de certains mammifères. Afin de souligner cette similarité, l'échelle de gris des images issues de la chimie (*a* et *d*) est traduite en palette de couleurs (*b* et *e*). Des gros

plans des motifs du dos d'un guépard (*c*) et d'un léopard (*f*) sont présentés pour comparaison. Les images *a* et *d* sont obtenues avec la même réaction chimique, mais pour deux concentrations différentes des solutions de réactifs.

bientôt une très forte élévation locale de la concentration d'activateur, qui ne diffuse que lentement dans le voisinage. L'inhibiteur qui est produit simultanément diffuse beaucoup plus vite et s'étend rapidement dans un plus vaste domaine autour de cette zone : l'inhibiteur empêche ainsi la propagation de l'activateur. Il se forme donc un pic localisé d'activateur. De tels pics tendent à émerger un peu partout, aléatoirement distribués. De leur compétition naissent, dans un système plan, des organisations régulières en réseaux hexagonaux de taches ou en bandes parallèles régulièrement espacées.

Les structures stationnaires obtenues résultent d'un bilan équilibré (d'un «équilibre dynamique») entre vitesse de transformation chimique et vitesse de diffusion des réactifs. Ce ne sont pas, comme les cristaux, des structures d'équilibre. Quand on cesse de fournir des réactifs, la réaction s'épuise, le caractère homogénéisant de la diffusion reprend ses droits et les structures s'effacent. Comme les êtres vivants, les structures de Turing meurent quand on cesse de les alimenter. Ces structures sont dites «dissipatives», car leur existence est liée à la consommation (dissipation) de matière ou d'énergie.

Depuis les travaux de I. Prigogine, elles ont été étudiées théoriquement, notamment par des biologistes théoriciens et des biomathématiciens qui les utilisent pour expliquer différents aspects de la morphogenèse. Ainsi, J. Murray s'est efforcé de rendre compte de la diversité des motifs sur le pelage des mammifères : rayures du zèbre, taches du léopard ou du guépard.

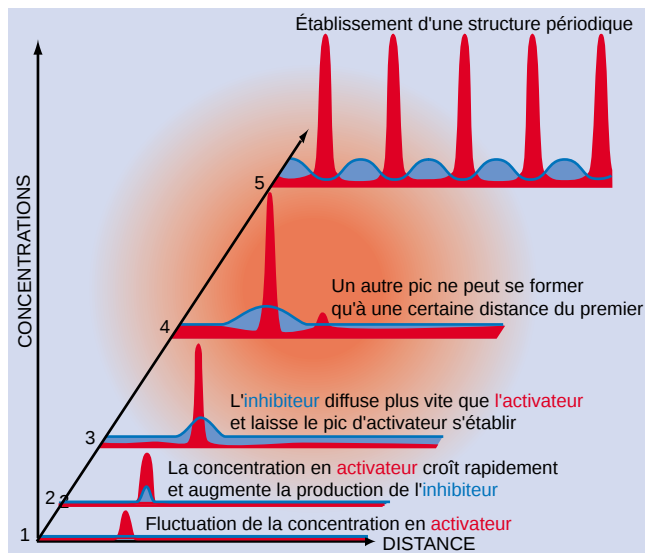
Pour J. Murray, l'organisation en taches ou en bandes est liée à une distribution spatiale de la concentration d'un morphogène. Cette distribution constituerait un «prémotif» et résulterait d'une instabilité de réaction-diffusion de type Turing. Ce prémotif, formé très tôt au cours du développement embryonnaire, serait «lu» à un stade ultérieur et figé. Le motif final sur le pelage des mammifères refléterait ce prémotif : la forte ou la faible concentration de morphogène, suivant la position considérée dans le prémotif, induirait ou non la différenciation des mélanocytes (cellules sécrétrices du pigment, la mélanine). Or, l'idée d'une organisation guidée par l'information reçue par chaque cellule est fondamentale en biologie du développement : selon L. Wolpert, le devenir d'une cellule au cours du développement peut être

détourné d'un type cellulaire vers un autre type, suivant la concentration locale ambiante des morphogènes.

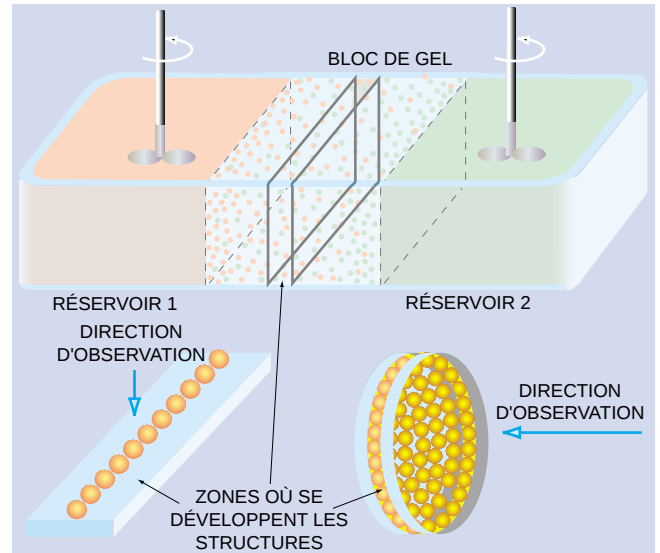
Ainsi les structures stationnaires de Turing pourraient expliquer certains aspects de la morphogenèse... pourvu que l'on accepte l'idée de morphogène. Les biologistes ont identifié des substances morphogénétiques dans certains tissus en développement.

Des réactions oscillantes aux structures de Turing

Pourquoi fallut-il attendre si longtemps pour observer de telles structures alors que tant d'équipes, depuis les années 1970, rêvaient de les découvrir ? Le premier obstacle à leur réalisation était de disposer de réactions chimiques adéquates. Il s'agit de réactions chimiques oscillantes. Ce n'est qu'en 1968, au Congrès de Prague, après de longues années de contestations, que cette aptitude de certaines réactions chimiques à osciller a été reconnue par la communauté scientifique. À Prague, des chimistes et des biochimistes apportaient la preuve que les oscillations de ces systèmes (phénomènes à l'évolution périodique au cours du temps) étaient reproductibles



3. NAISSANCE D'UNE STRUCTURE DE TURING. Dans un système activateur (bleu)-inhibiteur (rouge) homogène se développent des hétérogénéités de concentration. (1) Sous l'effet de fluctuations du milieu un léger excès d'activateur se forme localement. (2) La concentration locale en activateur croît, entraînant la production locale d'inhibiteur. (3) L'inhibiteur diffuse plus rapidement que l'activateur, empêchant la concentration d'activateur de s'élever autour du pic d'activateur, qui est ainsi circonscrit. La concentration en activateur diminue même autour du pic. (4) D'autres pics d'activateur émergent, mais à distance du premier. (5) Il en résulte une structure stationnaire périodique.



4. LE RÉACTEUR SPATIAL est constitué d'un bloc d'hydrogel dont deux faces opposées sont en contact avec les solutions de réactifs contenues dans les réservoirs. L'oxydant est en 1, et le réducteur en 2. À partir de ces faces opposées, les réactifs diffusent dans le gel, se rencontrent et réagissent. Les structures de Turing se développent dans une strate entre les faces d'alimentation du gel. Des réacteurs de deux géométries ont été utilisés : ils diffèrent par le rapport de leurs dimensions et par la direction d'observation. Dans le réacteur à bande de gel représenté ici, on regarde entre les faces d'alimentation. Dans un autre type de réacteur à disque de gel, l'observation se fait à travers les faces d'alimentation.

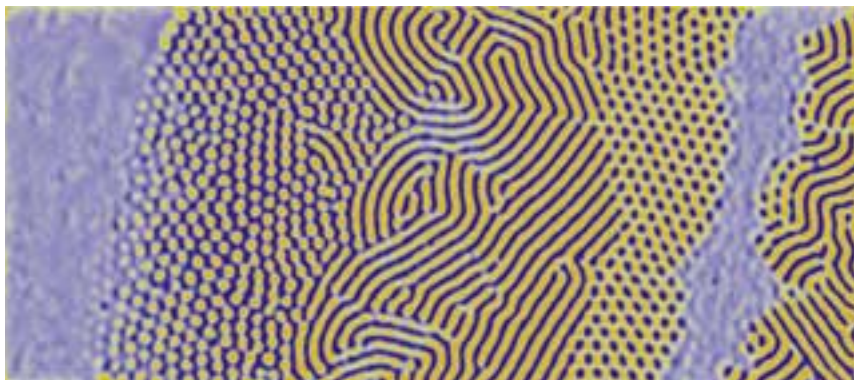
et contrôlables... et non des artefacts. Ces oscillations s'interprètent dans le cadre de la thermodynamique des processus irréversibles chère à l'école de Bruxelles.

Il n'existe pas de condition suffisante pour produire des systèmes chimiques oscillants : tous ceux que l'on connaissait avant 1980 étaient, soit le fruit du hasard, soit le résultat de modifications de réactions oscillantes déjà connues (par substitution d'un substrat ou d'un catalyseur par un autre), ou encore il s'agissait de systèmes biologiques oscillants tels que celui de la glycolyse.

À cette époque, notre équipe, en collaboration avec une équipe réunie autour de K. Kustin et I. Epstein, à l'Université de Brandeis, propose une méthode systématique pour découvrir des réactions oscillantes véritablement nouvelles. La méthode est fondée sur l'utilisation de réacteurs agités et continûment alimentés en réactifs – de véritables systèmes ouverts – et sur des aspects topologiques des diagrammes d'états associant phénomènes de bistabilité et d'oscillation. La méthode se révéla fructueuse : plus de 30 familles de nouveaux oscillateurs et dix fois plus de variantes (ce sont généralement des réactions d'oxydo-réduction) furent ainsi découvertes au cours des années 1980. Ainsi vit le jour la réaction «CIMA» qui permet, quelques années plus tard, de produire des structures de Turing.

Le problème de la diversité des réactions oscillantes étant résolu, notre équipe se lance alors, en collaboration avec l'équipe de Harry Swinney, au Texas, dans l'élaboration de réacteurs spatiaux ouverts. Mais, pour obtenir des structures de Turing, il restait à résoudre un autre problème délicat. Comment assurer un apport permanent en réactifs frais sans créer de mouvements convectifs ? Le seul processus de transport doit être, rappelons-le, la diffusion moléculaire des espèces. Des études théoriques conduites à la même époque à Bordeaux montrent qu'une structure de Turing peut se former dans des systèmes alimentés par diffusion des réactifs à partir des bords.

Alors s'ébauche naturellement le réacteur spatial ouvert : il est constitué d'un bloc d'hydrogel (polyacrylamide, agarose ou autre) dont deux faces opposées sont en contact avec



5. SÉQUENCE DE MOTIFS STATIONNAIRES déployée dans le plan et obtenue dans un réacteur à disque de gel dont l'épaisseur augmente de gauche à droite de la figure. L'épaisseur du système est ainsi le paramètre de contrôle des processus de sélection et de stabilité des structures. Le contraste des couleurs est rehaussé par traitement informatique. De gauche à droite, nous distinguons une succession de domaines correspondant aux états suivants du système : uniforme, réseau hexagonal centré de taches jaunes (minima de concentration d'activateur iodure), bandes parallèles, réseau hexagonal centré de taches bleues (maxima de concentration d'activateur), nouvel état uniforme, nouveau domaine de bandes.

les réactifs convenablement répartis dans deux réservoirs (voir la figure 4). Les solutions dans les réservoirs sont maintenues à concentration constante par renouvellement des réactifs à l'aide de pompes. À partir des faces d'alimentation, les réactifs diffusent dans le gel où ils se rencontrent et la réaction a lieu. L'hydrogel préserve le lieu de la réaction de tout mouvement convectif du fluide ; ainsi, la diffusion moléculaire reste le seul processus de transport des espèces. Pour des conditions appropriées de concentration et de température, une instabilité peut se développer, aboutissant à l'établissement de structures de Turing. Dans le premier réacteur spatial ouvert utilisé pour ces recherches, le morceau de gel est un ruban (bloc d'épaisseur faible). La réaction CIMA met en jeu des molécules de chlorite et d'iodure de sodium ainsi que de l'acide malonique, l'amidon servant d'indicateur coloré.

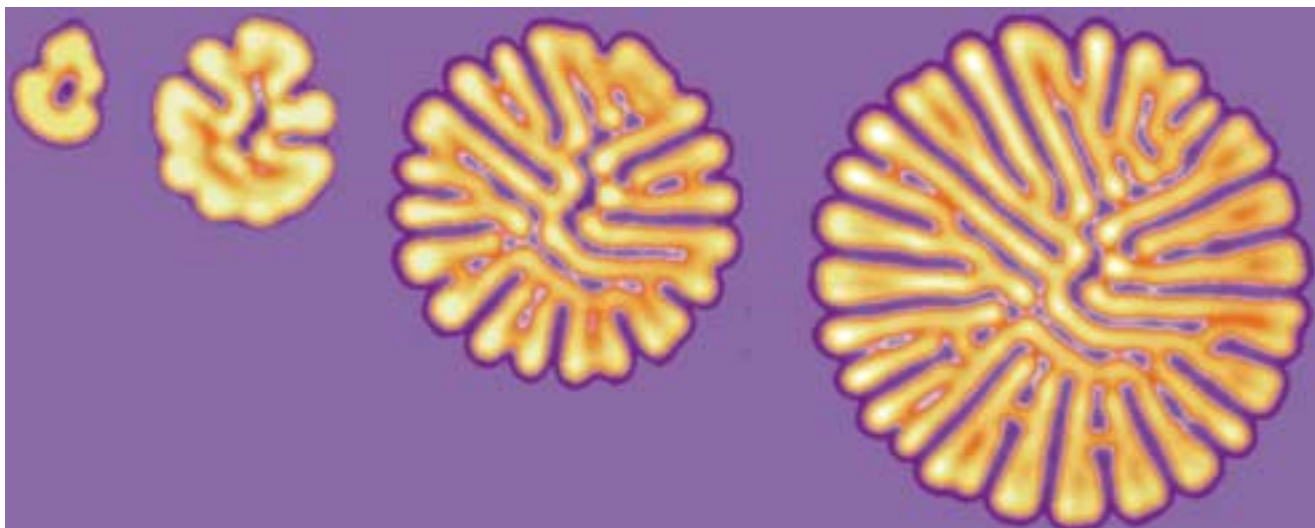
C'est en décembre 1989 que nous avons vu apparaître dans ce petit réacteur de minuscules taches claires et équidistantes se détachant sur un fond bleu sombre et formant des rangées parallèles aux bords du ruban. Aucune hétérogénéité macroscopique (précipité, destruction locale de la maille du gel) n'accompagne cette formation. La longueur d'onde du motif (quelques dixièmes de millimètre) est sans relation avec les dimensions géométriques du gel. La longueur d'onde est donc une caractéristique du milieu réactionnel. Ces motifs en taches constituent bien des structures de Turing !

Bientôt, l'équipe texane confirme cette découverte. Elle utilise un réacteur fondé sur les mêmes principes de fonctionnement, mais le bloc de gel est, dans ce cas, un disque alimenté par ses deux faces circulaires. À travers ces faces, on observe des plans recouverts, soit de taches arrangées en hexagones, soit de bandes parallèles. Ces motifs sont exactement ceux que prévoit la théorie. Actuellement, le réacteur disque est le plus couramment utilisé pour étudier les structures spatiales chimiques.

Un activateur ralenti !

Cependant, l'origine de la nécessaire différence de diffusivité entre activateur et inhibiteur est assez obscure au moment de la découverte. Les faibles différences de masse molaire entre espèces chlorées et iodées (qui participent respectivement aux processus d'inhibition et d'activation) pourraient-elles suffire à l'expliquer ? Des interactions spécifiques entre matrice polymérique du gel et certaines espèces chimiques interviendraient-elles ?

I. Lengyel et I. Epstein, à Brandeis, proposent, sur la base d'un mécanisme cinétique de la réaction, que l'indicateur coloré ralentisse la diffusion de l'iodure (activateur) par rapport à celle du chlorite (inhibiteur). Des expériences réalisées à Bordeaux confirment immédiatement cette hypothèse : l'iodure, en présence de l'iode produite par la réaction, forme avec l'amidon, indicateur coloré utilisé au cours de ces expériences, un complexe



6. D'ÉTRANGES MOTIFS «FLORAUX» se déploient transitoirement lors du développement de la structure de Turing. Ces structures «transitoires» semblent résulter de l'interaction entre l'instabilité de

Turing et d'autres instabilités morphologiques. Nous voyons ici différents stades du développement de ces motifs transitoires, pris à des intervalles de dix minutes.

bleu sombre, réversible. L'amidon, compte tenu de sa taille (c'est un polysaccharide de masse molaire de l'ordre du million de daltons), diffuse très lentement par rapport aux petits ions impliqués dans la réaction chimique. On peut même le considérer comme immobile. Ainsi, le complexe amidon-iodure immobilise à tout moment une partie de l'iodure en solution et la diffusion apparente de l'iodure total s'en trouve ralentie, alors que celle du chlorite n'est pas affectée. Pour mieux comprendre ce phénomène, comparons la diffusion des ions iodure aux mouvements d'une population de petites billes que l'on aurait déposées sur un plateau parsemé de petites alvéoles et agité en tous sens. Une partie des billes est immobilisée en passant dans les alvéoles. L'agitation les faisant ressortir au bout d'un certain temps, elles reprennent alors leur libre circulation. Ainsi, le mouvement de la population de billes est globalement ralenti par la rétention temporaire d'une fraction d'entre elles dans les alvéoles.

Une profusion de motifs

La différence de composition des solutions de réactifs dans les réservoirs de part et d'autre du bloc de gel engendre des gradients de concentration entre les deux faces d'alimentation du gel. Du caractère plus ou moins abrupt de ces gradients dépend la largeur de la région où se développe l'instabilité de Turing. On obtient ainsi des motifs très différents : simples

motifs bidimensionnels tels que les réseaux hexagonaux de taches ou les bandes parallèles décrits précédemment, mais aussi des motifs plus exotiques liés au caractère tridimensionnel des structures qui s'établissent parfois (voir la figure 1).

Tout comme pour les systèmes à l'équilibre, il est possible d'établir des diagrammes d'état des systèmes de non-équilibre en fonction des valeurs de divers paramètres (généralement, la concentration de divers réactifs dans les réservoirs). On détermine ainsi, pas à pas, toute une séquence d'états. Une telle séquence d'états peut être observée en une seule expérience, dans des disques de gel dont l'épaisseur varie continûment (ce sont des disques aux faces non parallèles). Dans de tels cas, l'épaisseur du disque joue le rôle du paramètre de contrôle dont la valeur varie continûment le long d'un diamètre du disque. Une séquence de motifs peut être ainsi analysée en une seule expérience (voir la figure 5).

Chimie et biologie : mêmes dessins

Comme nous l'évoquions au début de cet article, A. Turing proposait des processus de réaction-diffusion pour expliquer certains aspects de la morphogenèse des êtres vivants. En particulier, les motifs pigmentés décorant la peau de nombreux animaux pourraient résulter de tels processus.

Nous avons vu que des systèmes chimiques relativement simples peu-

vent spontanément produire des motifs variés. Toutefois, la ressemblance entre les motifs issus de la chimie et présentés plus haut et ceux que l'on observe dans la nature n'est souvent qu'assez lointaine ; l'organisation des motifs décorant les fourrures animales est bien plus irrégulière que la répartition périodique des motifs chimiques. D'après J. Murray, le prémotif de morphogènes est déposé très tôt au cours du développement embryonnaire et les expansions diverses subies ultérieurement par les différentes parties de l'embryon conduiraient à des déformations plus ou moins sévères du motif initial. Cela expliquerait les différences qualitatives entre motifs chimiques et biologiques.

Par ailleurs, si nous considérons la naissance des motifs chimiques, il convient de remarquer que les structures, au moment où elles émergent de l'état uniforme, sont le plus souvent irrégulières. Ce n'est que très progressivement que s'opère leur réarrangement aboutissant aux structures périodiques présentées sur la figure 1. Elles correspondent à un système ayant atteint son état asymptotique. Il est probable que, chez l'embryon, le prémotif de morphogène soit traduit en motif coloré avant que ne se soit écoulée cette période de réarrangement du motif (période qui, d'ailleurs, n'a peut-être aucun sens en biologie). Les motifs colorés sur les pelages des animaux ne seraient que l'image instantanée d'un «transitoire» (au sens mathématique de ce terme)

des processus qui leur ont donné naissance. Nous donnons, pour illustrer ce propos, deux instantanés de motifs chimiques tels qu'apparus au cours d'états transitoires du système et qui, à long terme, auraient abouti à une structure en réseau hexagonal de taches. Un traitement approprié de la palette de couleurs met en évidence d'étonnantes similarités entre ces motifs chimiques et ceux portés par les peaux du guépard et du léopard (voir la figure 2).

Dans des conditions un peu particulières («loin du seuil d'instabilité», diraient les spécialistes des systèmes non linéaires), bien d'autres motifs surprenants peuvent apparaître. Dans certains cas, les motifs s'étendent par division des premières taches apparues, évoquant curieusement la division cellulaire au cours de la croissance de tissus biologiques. Enfin notre équipe a récemment observé des croissances en forme de doigts, donnant naissance à d'étranges et transitoires «fleurs» chimiques (voir la figure 6).

Analogies et universalité

Aussi extraordinaires que soient les ressemblances entre structures chimiques de réaction-diffusion et certains motifs observés dans la nature, de telles similarités ne permettent nullement de conclure à l'identité des processus qui président à leur développement. De plus, étant donné l'extraordinaire complexité du réseau d'interactions propre à tout système biologique, isoler chez un être vivant des auto-activateurs et des inhibiteurs afin d'en vérifier le comportement *in vitro* tient souvent de la gageure.

Tout au plus, dans certains organismes où apparaissent des structures périodiques, on a réussi à identifier des morphogènes (par exemple le calcium au cours du développement des ramifications de l'algue *Acetabularia*) ou des molécules participant au processus d'auto-activation (au cours du développement du membre supérieur de l'embryon de poulet). Des expériences de biologie confirment aussi que, lors de la formation des motifs pigmentés sur la peau des mammifères, il y a bien développement de pré-motifs; toutefois l'origine de ceux-ci reste mal établie, et l'on sait que ce processus met aussi en

œuvre des migrations de cellules et l'adhésion entre cellules.

Quoi qu'il en soit des difficultés inhérentes au milieu biologique, les systèmes biologiques, aussi bien que les systèmes chimiques non linéaires, sont capables d'évoluer d'un état quasi indifférencié vers un nouvel état plus structuré. Cette transition constitue ce que les physiciens appellent une «brisure de symétrie». Ces brisures de symétrie peuvent être décrites par les mêmes équations mathématiques, définissant ainsi des classes d'universalité. Certains systèmes biologiques, tout comme les systèmes chimiques de réaction-diffusion, appartiennent au moins en partie à la même classe d'universalité, et les connaissances que l'on acquiert sur les uns contribuent à élucider les comportements des autres. Si des biologistes de plus en plus nombreux pensent que les processus de réaction-diffusion jouent un rôle au cours de la morphogenèse, il est certain que, outre la réaction-diffusion, d'autres processus physiques contribuent à l'élaboration des formes lors des multiples modifications qui ont lieu au cours du développement embryonnaire. Ce domaine de recherches est en plein essor.

Sur *Archimède*, l'émission franco-allemande de vulgarisation scientifique d'ARTE, P. De KEPPEL présente «Les taches du léopard», le 13 mai 1997 à 20 heures.

P. De KEPPEL est directeur de recherche et É. DULOS est chargée de recherche au Centre de recherche Paul Pascal, laboratoire du CNRS à Bordeaux.

Oscillations and travelling waves in chemical systems, sous la direction R.J. Field et M. Burger, John Wiley & Sons, 1985.

Chemical waves and patterns, sous la direction de R. Kapral et K. Showalter, éditions Kluwer, 1995.

V. CASTETS, E. DULOS, J. BOISSONADE et P. De KEPPEL, *Experimental evidence of a sustained standing Turing-type non equilibrium chemical pattern*, in *Physical Review Letters*, n° 64, pp. 2953-2956, 1990.

P. De KEPPEL, J.J. PERRAUD, B. RUDOVICS et E. DULOS, *Experimental study of stationary Turing patterns...* in *International Journal of Bifurcation and Chaos*, n° 4, pp. 1215-1231, 1995.

INTERNET

Les promesses seront-elles tenues?

42 **L'Internet :
du chaos à l'ordre?**



44 **La recherche
d'information**
Clifford Lynch



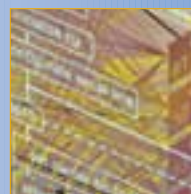
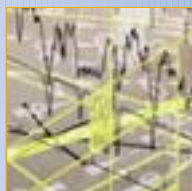
49 **Les bibliothèques
numériques**
Michael Lesk



52 **Le filtrage
d'information**
Paul Resnick



55 **Le multilinguisme**
Bruno Oudet



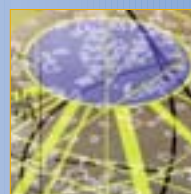
**Les interfaces
de recherche**
Marti Hearst

57



**Les systèmes
sécurisés**
Mark Stefik

62



Transferts rapides
Jacques Dupraz

66



**Les archives
d'un réseau actif**
Brewster Kahle

68