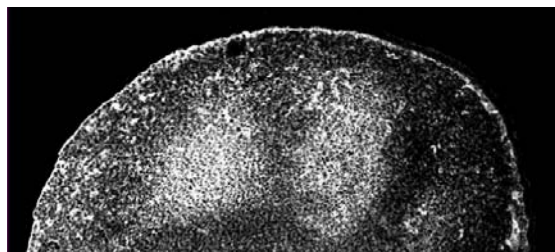
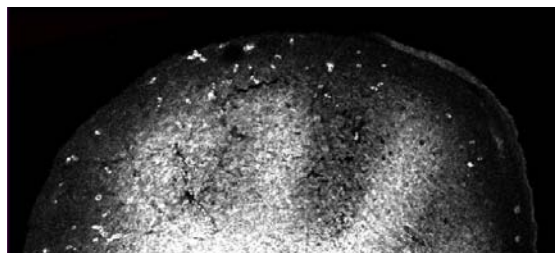


Embryologie

Comment les doigts se forment

À l'instar des taches du pelage d'un guépard ou des couleurs des plumes d'un oiseau, les doigts pourraient naître d'une structure de Turing : un motif périodique chimiquement auto-organisé.



Chez l'embryon de souris, le squelette des doigts se dessine à partir du 11^e jour de gestation. À gauche, un membre prélevé sur un embryon de souris de 11 jours et mis en culture pendant 48 heures exprime la protéine Sox9, impliquée dans la croissance des doigts, couplée à une protéine fluorescente. La voie de signalisation Wnt, qui inhibe l'expression du gène de Sox9, est active entre les doigts (à droite en bas). Sox9 n'est ainsi détectée qu'au niveau des doigts (à droite en haut).

Comment apparaissent les doigts ? Jelena Raspopovic, de l'Université Pompeu Fabra à Barcelone, en Espagne, et ses collègues apportent des éléments de réponse. En combinant des expériences sur des souris et des modélisations informatiques, ils ont montré que les doigts pourraient résulter d'un mécanisme d'auto-organisation, dit de Turing, fondé sur la régulation mutuelle de trois protéines impliquées dans l'embryogenèse, BMP, Sox9 et Wnt.

Dès 1979, s'appuyant sur des simulations, Stuart Newman, du Collège médical de New York, et ses collègues avaient proposé, pour décrire la formation des doigts, un mécanisme de réaction-diffusion sur le modèle de celui imaginé en 1952 par Alan Turing. Le mathématicien britannique cherchait à expliquer, par une dynamique chimique, comment une organisation peut naître à partir d'un état homogène de la matière vivante.

Dans son modèle, deux substances chimiques – des morphogènes – diffusent à des vitesses différentes. L'une active la production de l'autre, qui inhibe celle de la première. Une perturbation aléatoire rompt l'équilibre, aug-

mentant localement la production de l'activateur. La concentration de l'activateur croît à cet endroit, formant un pic, ce qui augmente la production locale de l'inhibiteur. Celui-ci diffuse plus vite que l'activateur, dont il empêche la production dans un périmètre autour du pic. D'autres pics activateurs se forment plus loin, déclenchant à leur tour la production d'inhibiteurs, etc.

Depuis, ce modèle a été invoqué maintes fois pour décrire des structures du vivant telles que les taches du pelage des félins ou les motifs des plumes. En l'appliquant aux doigts, S. Newman s'oppose à l'idée d'une croissance déterminée par un processus purement génétique : une régulation spatiale de l'expression de certains gènes, inscrite dans le génome. Les publications en faveur de chaque hypothèse se sont multipliées, mais aucune n'a permis de trancher. En particulier, personne n'a pu identifier de candidats sérieux pour les morphogènes.

Or c'est ce que J. Raspopovic et ses collègues ont fait. Après quelques jours de développement embryonnaire, le gène de Sox9, un régulateur de la transcription

de gènes impliqués dans l'embryogenèse, est exprimé dans le bourgeon du membre selon un motif périodique correspondant aux futurs doigts. Les biologistes ont montré que cette protéine constitue un bon candidat : sa production semble régulée par un mécanisme d'auto-organisation et elle contrôle l'organisation périodique d'autres protéines. Par ailleurs, la voie de signalisation déclenchée par BMP est très active dans les régions des futurs doigts, où elle favorise l'activité de Sox9, tandis que Wnt produit un signal plus fort entre les doigts, lequel inhibe l'expression du gène de Sox9 et la formation du cartilage.

Forts de ces résultats, les biologistes ont imaginé un modèle de Turing à trois morphogènes : la voie Wnt inhibe l'expression du gène de Sox9 entre les futurs doigts, tandis que la voie BMP la stimule dans les régions qui formeront les doigts. En retour, Sox9 régule ces deux voies. Ce modèle fournit bien un motif conforme aux observations... Reste à vérifier qu'il est robuste.

Marie-Neige Cordonnier

J. Raspopovic et al., *Science*, en ligne le 1^{er} août 2014