

évolution rapide et ne produit pas de motifs périodiques complexes...

VERS UNE RÉCONCILIATION DES DEUX THÉORIES

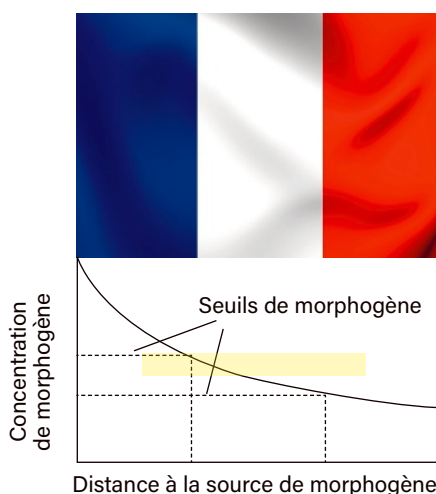
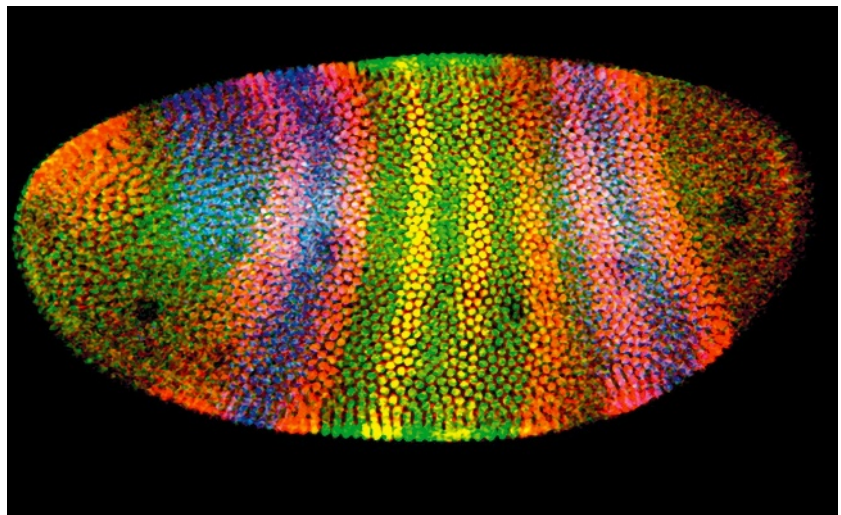
Longtemps, autoorganisation et instruction ont divisé partisans et détracteurs. Mais ces dix dernières années, les progrès de la biologie cellulaire et une meilleure compréhension de l'embryogenèse ont fini par les réconcilier. En effet, il est possible que ces deux stratégies agissent de concert, chacune apportant ses propres bénéfices au système. Par exemple, des signaux instructifs – c'est-à-dire fournis par un gradient de concentration d'une molécule – pourraient orienter l'autoorganisation. Ce serait notamment le cas lors de la formation des doigts, dont la répétition périodique est due à une autoorganisation du membre (voir la figure page ci-contre), mais dont la disposition radiale est contrôlée par un gradient d'une protéine nommée FGF, qui active la migration de certaines cellules.

On peut même extrapoler ce type de combinaison aux motifs comportementaux, par exemple des fourmis et des escargots de mer. En effet, plusieurs équipes françaises et anglaises ont montré que lorsque l'autoorganisation des fourmis en file indienne ou des escargots de mer en agrégats, créée par des fluctuations de leurs trajectoires ou de leurs recherches de nourriture, est simulée par ordinateur, les motifs obtenus sont très variables – un scénario peu souhaitable dans la nature (en trop petits groupes, les escargots de mer dessécheraient à marée basse, et désorganisées, les fourmis ne retrouveraient pas leur colonie). En revanche, si l'on ajoute des facteurs environnementaux comme la température pour les escargots de mer, qui influe sur le comportement des individus, l'autoorganisation se stabilise et reproduit les motifs observés en conditions naturelles.

Aussi, ces dernières années, on invoque souvent une combinaison de l'autoorganisation et de l'instruction dans le temps et l'espace pour

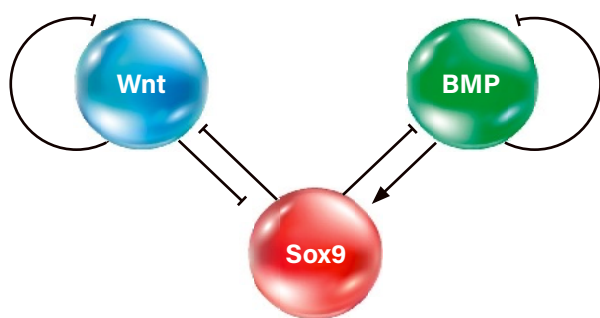
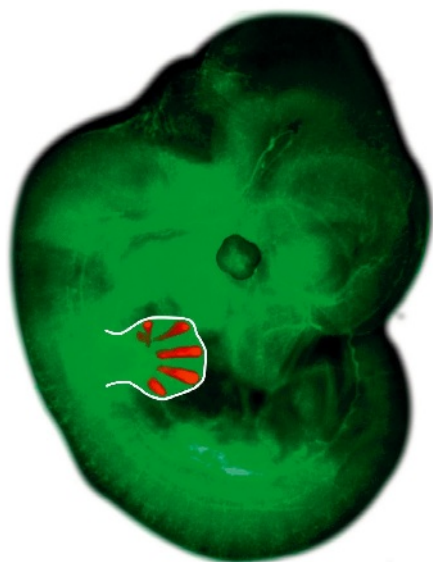
LE MODÈLE D'INSTRUCTION DE WOLPERT

Le Sud-Africain Lewis Wolpert est à l'origine de certaines des plus grandes avancées de la biologie du développement. En 1969, il formula le « French Flag Problem », dans lequel le drapeau tricolore représente des régions ayant adopté une couleur différente en fonction d'une information de position (ci-dessous). Cette information peut provenir d'une autoorganisation similaire à celle du modèle de Turing (ce que Wolpert nomme le « balancing model » ou « modèle d'équilibrage ») ou d'une source externe – ce que l'on nomme aujourd'hui « modèle d'instruction ». Dans ce dernier cas, la source crée un gradient de signalisation (la quantité



de signaux est plus grande dans les régions proches de la source que dans les régions plus éloignées). Le gradient est « lu » par les éléments du système, par exemple les cellules d'un tissu, qui adoptent alors un destin (comme une couleur) en fonction de leur distance par rapport à la source. Ce modèle a servi de base théorique aux études d'embryologie précoce. En particulier, chez la drosophile, divers travaux ont montré que les segments de l'exosquelette sont formés par une série de gradients moléculaires que produisent des « morphogènes », comme l'avait prévu le théoricien. Notamment, à un

stade embryonnaire assez précoce, un gradient de la protéine Bicoid apparaît selon l'axe antéro-postérieur de l'embryon et déclenche la production de plusieurs gènes de segmentation le long de cet axe (sur l'image ci-dessus, on distingue les gènes de segmentation hairy en rouge, krüppel en vert et giant en bleu). Ces gènes déclenchent à leur tour l'expression d'une autre classe de gènes de segmentation, les gènes pair-rule, toujours selon des bandes transversales, qui correspondront aux différents segments du corps de la mouche. Lewis Wolpert s'est tristement éteint cette année, de complications liées au Covid-19.



Lors de la formation des doigts, autoorganisation et instruction agiraient de concert

différentes, une nécessité pourtant si l'on veut comprendre comment la formation des motifs régit leurs grandes tendances et leur diversité.

LE PLUMAGE DES OISEAUX, UN MODÈLE IDÉAL

Face à ces difficultés techniques, les oiseaux se sont révélés de précieux alliés. L'embryon d'oiseau se développe en effet dans un œuf: on peut ménager une fenêtre dans un œuf fertilisé et observer, voire manipuler, l'embryon vivant, refermer l'œuf avec un petit scotch, le remettre dans un incubateur et, quelques heures plus tard, analyser le devenir des tissus! Dans les années 1970, la biologiste française du développement Nicole Le Douarin et ses collaborateurs en ont tiré profit et ont ainsi établi des techniques de greffe tissulaire qui ont révolutionné les études de lignage cellulaire, c'est-à-dire de suivi de la descendance d'une cellule (voir l'encadré page 32). Aujourd'hui, prenant sa suite, des dizaines d'équipes utilisent le poulet domestique ou la caille du Japon pour étudier le développement des membres, des doigts, des compartiments du cerveau, de la peau...

Les scientifiques exploitent les possibilités d'expérimentation *in ovo* pour effectuer de l'imagerie en temps réel ou des études génétiques – des cailles transgéniques exprimant la protéine fluorescente GFP sont nées il y a quelques mois à l'institut Pasteur! La malléabilité technique des systèmes aviaires permet également de sortir des sentiers balisés des animaux de laboratoire et de suivre aisément le développement de n'importe quelle espèce, pourvu qu'on puisse en récupérer des œufs fertilisés. Notre équipe au Collège de France a ainsi pu établir un véritable réseau de collaboration auprès d'éleveurs de volaille (nombreux en France!), de zoos comme celui de La Palmyre près de la Rochelle, ou sur le terrain en Australie pour certaines espèces de passe-reaux ou aux îles Malouines pour collecter des œufs de manchot. Les oiseaux offrent donc la possibilité unique de comparer le développement de motifs entre plusieurs espèces.

expliquer la formation de motifs. Cependant, il reste difficile d'étudier comment cette coordination peut jouer un rôle à la fois dans le maintien de la précision des motifs naturels et dans la production de leur diversité.

Premièrement, on connaît mal les acteurs biologiques des deux mécanismes, car ils agissent avant que le motif ne soit visible, c'est-à-dire en l'absence de toute référence spatiale. Les identifier exige donc une exploration à l'aveugle de l'embryon précoce.

Deuxièmement, on ne sait que rarement si certains acteurs biologiques identifiés, comme des signaux moléculaires, des dynamiques cellulaires ou des forces mécaniques intégrées et transmises à l'échelle des tissus, agissent effectivement dans les animaux sauvages. Il faut en effet pouvoir en collecter des embryons! Pour les mêmes raisons, il est encore plus difficile de comparer ces facteurs dans des espèces

En 2014, en combinant des expériences sur des souris (en haut, un embryon de souris) et des modélisations numériques (au centre), Jelena Raspopovic et ses collègues, de l'université Pompeu Fabra, en Espagne, ont montré que les doigts pourraient résulter d'un mécanisme d'autoorganisation de type Turing, fondé sur l'interaction de trois protéines impliquées dans le développement embryonnaire, BMP (en vert), Sox9 (en rouge) et Wnt (en bleu).