

Éditorial

Mais où sont passés les gènes ?

Jacques Prost



► Les grands succès de la génétique ont conduit les scientifiques de la deuxième moitié du xx^e siècle à négliger les aspects physique et mécanique du vivant. Dans la première moitié de ce même siècle, les succès de la théorie de l'évolution occultaient l'importance de ces deux sciences, comme s'en plaignait D'Arcy Thompson [1]. Si son livre avait fasciné et inspiré de nombreuses générations de « penseurs », il n'avait pas de pouvoir prédictif et en conséquence, il n'avait été reconnu que par son élégance, mais pas comme un apport essentiel aux sciences de la vie. Par exemple, sa reconnaissance de l'existence de « suites de Fibonacci ¹ » dans la disposition des feuilles dans les végétaux, pour harmonieuse qu'elle fut, ne s'accompagnait pas d'une explication quantitative de l'observation. Il aura fallu les belles analyses de S. Douady et Y. Couder, doublées d'expériences subtiles presque quatre-vingts ans plus tard, pour dégager les raisons essentielles de l'apparition de ces objets mathématiques originaux [2].

Pour beaucoup, la morphologie était entièrement programmée génétiquement, et le programme était exécuté sans référence explicite aux lois de la physique pourtant incontournables. Ceux qui cherchaient à comprendre comment le programme était exécuté étaient d'ailleurs plus enclins à invoquer des structurations spatiales d'origine chimique que des mécanismes physiques, comme le suggérait le grand mathématicien britannique Alan Turing [3]. La découverte expérimentale de ces structures spatiales dans des systèmes chimiques simples encourageait les esprits dans ce sens [4]. Leur implication dans le vivant n'était pas toujours admise, et les analogies de formes étaient souvent considérées comme naïves. De nos jours, de nombreuses expériences montrent qu'il faut éviter tout dogmatisme et que chimie non linéaire, physique et mécanique sont également importantes et souvent simultanément présentes. C'est le cas en biologie du développement, ce qui rend les analyses particulièrement délicates.

¹ La suite de Fibonacci tient son nom du mathématicien italien Leonardo Fibonacci, qui a vécu à Pise au $xiii^e$ siècle (1175-1240). La suite de Fibonacci se construit ainsi : chaque terme de la suite s'obtient en additionnant les deux précédents, les deux premiers termes sont 0 et 1. Le troisième terme est donc $1 (0 + 1 = 1)$, le quatrième terme $2 (1 + 1 = 2)$, le cinquième $3 (1 + 2 = 3)$, le sixième $5 (2 + 3 = 5)$, et ainsi de suite.

Les premiers succès des approches « entièrement mécaniques » ont certainement été acquis en biologie végétale où la forme des pétales peut être expliquée de manière élégante par des différences de croissance entre le bord des pétales et l'intérieur [5, 6]. Conceptuellement simple, cette approche est mathématiquement difficile bien que rendue plus abordable par l'informatique. La croissance des racines s'explique aussi par des arguments mêlant physique des fluides, mécanique et lois de conservation [7].

L'application au monde animal semblait plus délicate. Peut-on légitimement considérer les tissus comme des milieux élastiques ? Ce n'est pas évident *a priori*. Certes, on peut mesurer des modules de compression et de cisaillement, en sollicitant le matériau de manière alternative à une fréquence donnée, mais les valeurs obtenues dépendent en général de la fréquence et il n'est pas garanti qu'aux échelles de plusieurs semaines, plusieurs mois, plusieurs années voire d'une vie, un tissu se comporte de manière élastique. On sait même le contraire : la masse musculaire augmente ou décroît suivant le niveau d'entraînement, les blessures cicatrisent, les os brisés se soudent, etc.

Cependant, la belle étude de Thierry Savin [8] (dans ce numéro de *m/s*) montre qu'une analyse élastique bien choisie rend compte fidèlement des formes intestinales présentes chez les différents animaux et propose des lois d'échelle tout à fait compatibles avec les observations *in vivo* [9]. L'étude est sérieuse et montre bien pourquoi le mésentère peut être considéré comme un film élastique étiré. La raison pour laquelle l'intestin lui-même se comporte comme un milieu élastique alors qu'il se reproduit très vite - nous « fabriquons » plusieurs tonnes d'intestin en une vie ! -, est précisément que cette vitesse de reproduction, grande comparée à celle du mésentère, crée des contraintes essentiellement élastiques. Au total, un comportement semblable à celui d'un tuyau de silicone connecté à un film mince de latex, ce dernier ayant été étiré environ deux fois avant sa mise en regard avec le tuyau ! Toutes les structures sont observées ! C'est à n'en pas douter un beau succès de l'approche élastique.

Ce travail est à rapprocher de notre propre étude des villosités de ces mêmes intestins, publiée simultanément [10]. L'épithélium intestinal se reproduit très vite et sa croissance crée une contrainte sur la membrane basale de l'intestin

et sur le stroma adjacent. Une instabilité de flambage² en résulte, qui génère les villosités [11]. Dans ce cas, une analyse mécanique seule – qui ne considère que des phénomènes élastiques voire plastiques –, ne parvient pas à décrire toutes les observations : elle trouve correctement la forme de villosités de l'intestin grêle et leur agencement sur un réseau carré, mais elle est incapable de rendre compte de la forme de villosités du côlon et de leur organisation en réseau hexagonal. Ceci n'est pas une limitation de l'approche physique, mais une limitation de l'approche entièrement mécanique. Si l'on reconnaît que les taux de division et de mort cellulaires dépendent non seulement des contraintes mais aussi de la courbure de l'épithélium, et si l'on traite la dynamique du problème, on trouve aussi bien les structures du côlon que celles de l'épithélium. Une généralisation simple de l'approche mécanique est donc suffisante. Ces deux travaux, à deux échelles différentes, donnent une description pratiquement complète de la morphologie de l'intestin.

L'importance des effets mécaniques en biologie commence juste à être explorée. Les exemples sont maintenant nombreux et ils couvrent des échelles allant de la cellule aux organes. L'effet le plus inattendu est certainement l'importance cruciale du module de cisaillement³ du gel de croissance sur la différenciation des cellules souches mésenchymateuses [12]. Des gels de très faible module engagent ces cellules souches vers une différenciation de type neuronal, de module un peu plus fort vers une voie astrocytaire, de module « moyen » vers des myocytes et de module élevé vers une différenciation en ostéocytes ! Mais où sont passés les gènes ?

Les contraintes agissent directement sur l'expression génétique, et les cellules sont capables de tester leur environnement mécanique. Inversement, l'expression génétique contrôle les propriétés cellulaires y compris les propriétés mécaniques. On commence à saisir le lien entre génétique, mécanique et dynamique. Tous les phénomènes sont liés et, en général, il

faut tenir compte de tous ces aspects simultanément pour comprendre la morphogenèse. C'est un défi considérable mais enthousiasmant. ♦

But where are the genes?

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Thompson D'AW. *On growth and form*. Cambridge : Cambridge University Press, 1917 : 794 p.
2. Douady S, Couder Y. Phyllotaxis as a physical self-organized growth process. *Phys Rev Lett* 1992 ; 68 : 2098-2101.
3. Turing AM. The chemical basis of morphogenesis. *Phil Trans Roy Soc Lond B Biol Sci* 1952 ; 237 : 37-72.
4. Castets VV, Dulos E, Boissonade J, De Kepper P. Experimental evidence of a sustained standing Turing-type nonequilibrium chemical pattern. *Phys Rev Lett* 1990 ; 64 : 2953-6.
5. Dervaux J, Ben Amar M. Elastic growth in thin geometries. In : Génin M, Maurel MC, eds. *Origins of life: self-organization and/or biological evolution?* Paris : EDP Sciences, 2009 : 79-94.
6. Liang H, Mahadevan L. The shape of a long leaf. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 22049-54.
7. Campas O, Mahadevan L. Shape and dynamics of tip-growing cells. *Curr Biol* 2009 ; 19 : 2102-7.
8. Savin T. La morphogenèse de l'enroulement intestinal. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 1061-4.
9. Savin T, Kurpios NA, Shyer AE, et al. On the growth and form of the gut. *Nature* 2011 ; 476 : 57-62.
10. Hannezo E, Prost J, Joanny JF. Instabilities of monolayered epithelia: shape and structure of villi and crypts. *Phys Rev Lett* 2011 ; 107 : 078104.
11. Drasdo D. Buckling instabilities of one-layered growing tissues. *Phys Rev Lett* 2000 ; 84 : 4244-7.
12. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell* 2006 ; 126 : 677-89.




J. Prost
Laboratoire physico-chimie
Curie, Institut Curie/CNRS/
Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.
ESPCI Paris Tech, Paris, France
jacques.prost@curie.fr

TIRÉS À PART

J. Prost

² Le flambage est un phénomène d'instabilité d'une structure, qui, soumise à un effort normal de compression, a tendance à fléchir et se déformer. L'enroulement et le repliement périodique sont deux exemples des instabilités de flambage.

³ Le module de cisaillement est un des deux modules d'élasticité caractérisant un milieu élastique, le second est le module de compression.



Tarifs d'abonnement m/s - 2012

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 1134 dans ce numéro de m/s

