

ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2018 - 2019

Résumé des cours et travaux

119^e
année



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

DYNAMIQUES DU VIVANT

Thomas LECUIT

Membre de l'Institut (Académie des sciences),
professeur au Collège de France

Mots-clés : morphogenèse, information, auto-organisation

La série de cours « Mécanique de la morphogenèse : temps, espace, information » est disponible en audio et en vidéo sur le site internet du Collège de France, avec les supports de ces cours (<https://www.college-de-france.fr/site/thomas-lecuit/course-2018-2019.htm>), ainsi que le colloque « Contrôle et auto-organisation des processus morphogénétiques » (<https://www.college-de-france.fr/site/thomas-lecuit/symposium-2018-2019.htm>) et les conférences du professeur invité Claude Desplan (<https://www.college-de-france.fr/site/thomas-lecuit/guestlecturer-2018-2019.htm>).

ENSEIGNEMENT

COURS – MÉCANIQUE DE LA MORPHOGENÈSE : TEMPS, ESPACE, INFORMATION

Introduction

Le cours 2018-2019, « Mécanique de la morphogenèse : temps, espace, information », poursuit et étend le thème initié l'an dernier sur l'origine biochimique et mécanique des formes. Cette année, le cours s'appuie sur les bases mécaniques de la morphogenèse vues en 2017-2018 pour comprendre l'origine de l'organisation en trois dimensions des cellules et des tissus. Quelle est la nature de l'information biologique, selon quelles modalités cette information se déploie-t-elle au cours du développement ? En s'inscrivant dans une démarche historique des concepts-clés, le

cours rendra compte des avancées scientifiques décisives permettant de comprendre le « langage des formes ».

Ce cours conduira à une extension du concept traditionnel selon lequel les gènes contiennent toute l'information morphogénétique. On verra comment, plus largement, la biochimie, la mécanique et la géométrie participent ensemble à une paramétrisation interne aux structures biologiques de l'espace et du temps et comment émergent ainsi les motifs spatiaux et temporels de la morphogenèse.

Cours 1 – Introduction : auto-organisation et contrôle de la morphogenèse

13 novembre 2018

Ce premier cours introductif retrace les grandes étapes historiques du concept d'information morphogénétique, en particulier dans un cadre mécanique de l'épigénèse où les formes sont élaborées progressivement. Le point culminant est le concept d'information de position qui détermine les coordonnées spatiales des cellules. Le cours comprend alors deux grandes parties consacrées à deux modalités générales de flux d'information. Dans un premier temps nous retraçons les étapes clés d'une longue tradition qui a vu le déploiement de l'information développementale telle l'exécution d'un programme déterministe, organisé de manière hiérarchique et modulaire, où les gènes contrôlent tous les événements cellulaires dans l'espace et le temps. Les concepts de gènes maîtres ou sélecteurs, de paysage épigénétique, de lignage cellulaire qui modélise le développement comme un arbre décisionnel, de centre organisateur et de morphogènes témoignent de cette vision « programmatique » de l'information développementale. En second lieu, le cours développe le concept d'auto-organisation, qui abandonne toute hiérarchie dans le flux d'information, et tout déterminisme : les formes organisées émergent de processus stochastiques désorganisés à une échelle inférieure, sans hiérarchie, comme on le voit dans des fourmilières ou des structures arborescentes. L'auto-organisation implique aussi l'existence de nombreuses rétroactions. Le cours se termine sur une définition revisitée de l'information morphogénétique dont la nature est mécano-chimique et non seulement génétique, opérant de manière récursive à différentes échelles.

Cours 2 – Instabilités mécano-chimiques spatiales et temporelles (1)

27 novembre 2018

Ce cours et le suivant approfondissent le concept d'auto-organisation en étudiant l'émergence de motifs spatiaux et temporels dans des systèmes où opèrent des instabilités chimiques ou mécaniques. Tout au long de ces cours nous présentons des articles théoriques et expérimentaux qui illustrent la richesse et la complexité de ces systèmes auto-organisés.

Dans un souci de clarté nous voyons d'abord les instabilités spatiales purement chimiques dans des systèmes de réaction-diffusion. Ces instabilités connues sous le nom d'« instabilité de Turing » sont caractérisées par une excitation locale qui provient d'une boucle auto-catalytique, et d'une inhibition à distance qui provient d'un inhibiteur. Une différence de diffusion entre l'activateur et l'inhibiteur suffit à générer des motifs spatiaux dont les longueurs caractéristiques reflètent les détails des interactions entre activateur et inhibiteur et leur diffusion différentielle. Nous

voions ensuite des instabilités temporelles à l'état stationnaire dans des systèmes dits « excitables » en suivant le modèle heuristique de FitzHugh-Nagumo : bistabilité, excitabilité et oscillations émergent d'interaction entre une réaction autocatalytique rapide et une réaction inhibitrice plus lente. En ajoutant un mécanisme de couplage spatial par diffusion, on voit émerger des structures spatio-temporelles sous forme de *trigger-wave* qui se manifestent de façon très diverse sous forme d'ondes calciques ou d'ondes de cycle cellulaire dans l'embryon de Xénope, de potentiel d'action, ou de motifs pigmentés à la surface des coquillages.

Dans un second lieu, le cours montre l'émergence de motifs spatiaux de nature purement mécanique. Il s'appuie sur les travaux pionniers du biologiste Albert Harris et des physiciens George Oster et James Murray, sur l'apparition d'agrégats cellulaires à partir de cellules réparties uniformément sur un substrat élastique. Les cellules contractiles déforment le substrat, induisent localement une motilité cellulaire orientée et constituent ainsi une boucle de rétroaction positive qui amplifie la formation d'un agrégat cellulaire local. L'élasticité du substrat se comporte en revanche comme un inhibiteur à longue portée. On retrouve donc *mutatis mutandi* un motif de Turing caractérisé par la compétition entre une excitation locale et une inhibition globale dans un système mécanique. La répartition spatiale des bourgeons précurseurs des plumes chez les oiseaux illustre remarquablement l'importance de ce mode opératoire.

Cours 3 – Instabilités mécano-chimiques spatiales et temporelles (2)

4 décembre 2018

Ce cours poursuit la présentation d'instabilités mécaniques. Quittant les systèmes purement élastiques, nous voyons maintenant des écoulements hydrodynamiques de gels actifs comme les réseaux d'actine mis en mouvement par des moteurs moléculaires de Myosine-II (voir le cours 6 de 2017-2018 « Tension cellulaire 2-tension corticale »). Ces réseaux d'actomyosines manifestent des dynamiques complexes qui forment parfois à l'état stationnaire des motifs spatiaux remarquables. L'excitation locale provient d'une boucle de rétroaction mécanique (advection) qui amplifie les fluctuations locales en concentrant davantage l'actine et Myosine-II. La diffusion aplatit ces irrégularités transitoires. L'écoulement par advection du réseau est d'origine active (moteur Myosine-II). La friction s'oppose à cet écoulement et se comporte ainsi comme un inhibiteur à distance de l'écoulement. La compétition entre excitation locale et inhibition globale est à l'origine de motifs spatiaux.

Le cours aborde ensuite les instabilités temporelles caractéristiques de systèmes excitables de nature mécano-chimique (bistabilité, excitabilité, oscillations), et les instabilités spatio-temporelles (*trigger waves*). L'action conjuguée de la diffusion et l'advection de molécules qui régulent le cytosquelette génère des dynamiques complexes que l'on observe de manière quasi ubiquitaire au cortex de cellules animales. Nous soulignons en particulier les manifestations morphogénétiques de ces comportements dynamiques des réseaux d'actomyosine.

Cours 4 – Courbures et invaginations

11 décembre 2018

Ce cours et le suivant abordent la morphogenèse à une échelle plus large, celle de tissus entiers, et d'organes. Ils se donnent pour objet d'illustrer en quoi les processus

morphogénétiques tissulaires procèdent conjointement d'un flux d'information comme dans un programme déterministe, et de manière auto-organisée.

Nous commençons par traiter d'une grande classe de déformations : courbures, repliements et invaginations.

Le cours comprend deux grandes parties. La première est consacrée aux repliements auto-organisés par des instabilités mécaniques qui proviennent de la croissance différentielle de tissus connectés mécaniquement. C'est le cas des convolutions du cortex des vertébrés (gyrification), de la formation des boucles de l'intestin et de l'émergence de villosités intestinales (villifications). Des modèles élastiques de flambage rendent compte remarquablement des structures observées. Le positionnement et l'orientation des repliements sont aussi déterminés par la géométrie globale du tissu car celle-ci dicte le champ de contrainte dans le tissu.

En second lieu, le cours développe la formation d'invagination dans les embryons de vertébrés et invertébrés au cours du processus dit « de gastrulation ». Dans ce cas, il existe une invagination unique, à un site bien déterminé d'un embryon. Le principe général relève plutôt d'un modèle de contrôle hiérarchique par un programme génétique qui définit le territoire tissulaire à invaginer, sa géométrie, et qui dirige localement l'amplitude et l'orientation des forces contractiles d'invagination au niveau cellulaire. Nous montrons néanmoins que l'invagination dans un embryon peut être initiée génétiquement puis auto-entretenu mécaniquement par rétroaction, comme dans un système auto-organisé. Ainsi, même dans un embryon, programme et auto-organisation constituent deux modalités conjointes de flux d'information morphogénétique.

Cours 5 – Extension et écoulement

18 décembre 2018

Ce dernier cours traite des écoulements et extensions des tissus, que l'on rencontre de manière ubiquitaire au cours de la morphogenèse. En suivant une perspective historique du développement embryonnaire, nous présentons le phénomène de convergence extension par lequel un tissu change de géométrie sans changer de surface. Nous abordons dans un premier temps les bases cellulaires de ce processus, et en particulier le rôle de l'intercalation cellulaire en détaillant ses caractéristiques mécaniques, le rôle des forces protrusives et contractiles et de l'adhérence. À une échelle plus tissulaire nous soulignons alors l'importance des interactions tissulaires aux frontières du tissu et le caractère intégré du processus. La géométrie des frontières joue un rôle déterminant. Un tissu s'allonge aussi sous l'action de divisions cellulaires orientées. Le cours aborde l'importance de ce processus et les interactions entre division cellulaire et intercalation.

Comment ces processus cellulaires mécaniques sont-ils orientés ? Le cours répond à cette question en étudiant le problème fascinant de la polarisation planaire de la mécanique cellulaire. La polarité planaire couple la polarité globale de l'embryon (axes antéro-postérieur et dorso-ventral par exemple) et la polarité locale de la cellule.

Au terme de ce cours, nous présentons une synthèse générale pour cette année. Nous proposons une vision renouvelée de l'information morphogénétique reposant sur trois modules en interaction permanente à travers différentes échelles : information biochimique, mécanique et géométrique. Nous soulignons la grande pertinence d'un modèle auto-organisé de ce flux d'information sans rejeter pour autant l'utilité d'une vision « programmatique ».

COLLOQUE – CONTRÔLE ET AUTO-ORGANISATION DES PROCESSUS
MORPHOGÉNÉTIQUES

22 mars 2019

Ce colloque approfondit les thèmes abordés pendant les cours de cette année et illustre l'importance des processus d'auto-organisation d'origine mécano-chimique au cours du développement d'organismes très variés comme le myxomycète *Physarum polycephalum*, la drosophile, l'ascidie, le poulet et la souris.

- Ewa Paluch (université College de Londres) : « Morphogenesis across scales : molecular control of cellular shape » ;
- Karen Alim (institut Max-Planck de Göttingen) : « Fluid flows organising morphology » ;
- Marie-Hélène Verlhac (Collège de France) : « Modulation of gene expression by an actin-dependent pressure gradient in mouse oocytes » ;
- Edwin Munro (université de Chicago) : « Dynamic coupling of adhesion, signaling and force generation during neural tube closure » ;
- Jean-Léon Maître (institut Curie) : « Hydraulic fracturing and coarsening position the lumen of the mouse blastocyst » ;
- Guillaume Salbreux (institut Crick de Londres) : « Physics of epithelial flows and folds » ;
- Maria Leptin (EMBL Heidelberg) : « Cell shape changes in a folding epithelium : genetically and mechanically determined boundaries » ;
- Jérôme Gros (institut Pasteur) : « Mechanical control of avian gastrulation » ;
- Suzanne Eaton (institut Max-Planck de Dresde) : « Molecular mechanisms underlying epithelial viscoelasticity in the *Drosophila* wing » ;
- Edouard Hannezo (IST Vienne) : « Bulk actin dynamics drives active phase segregation in zebrafish oocyte » ;
- Olivier Pourquié (Harvard Medical School) : « Physical principles underlying patterning of the vertebrate body axis » ;
- Cliff Tabin (Harvard Medical School) : « Signals and forces patterning the intestinal smooth muscle ».

COURS À L'EXTÉRIEUR

États-Unis, université de Chicago

Deux cours donnés, entre le 22 et le 26 avril 2019 : « Program, control and self-organisation of development » et « Tissue looping, folding and invagination by mechano-chemical signaling ».

RECHERCHE

Nos recherches portent principalement sur l'exploration des stratégies d'auto-organisation au cours de la morphogenèse embryonnaire et chez l'adulte. Ces recherches font entre autre l'objet d'un nouveau *grant advanced* de l'ERC (« Selfcontrol ») attribué à notre équipe en 2019 pour une durée de cinq ans. Un nouveau projet sur la morphogenèse des neurones dendritiques a aussi été développé.

PUBLICATIONS

DE LAS BAYONAS A.G., PHILIPPE J.-M., LELLOUCH A.C. et LECUIT T., « Distinct RhoGEFs activate apical and junctional actomyosin contractility under control of G proteins during epithelial morphogenesis », *Current Biology*, vol. 29, n° 20, 2019, p. 3370-3385, e7, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.08.017>.

BAILLES A., COLLINET C., PHILIPPE J.-M., LENNE P.-F., MUNRO E. et LECUIT T., « Genetic induction and mechanochemical propagation of a morphogenetic wave », *Nature*, vol. 572, n° 7770, 2019, p. 467-473, <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1492-9>.

KALE G.R., YANG X., PHILIPPE J.-M., MANI M., LENNE P.-F. et LECUIT T., « Distinct contributions of tensile and shear stress on E-cadherin levels during morphogenesis », *Nature Communications*, vol. 9, n° 1, 2018, p. 5021, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07448-8>.

LELLOUCH A.C., DE LAS BAYONAS A.G. et LECUIT T., « Strengthen your junctions to resist the force », *Developmental Cell*, vol. 47, n° 4, 2018, p. 406-407, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.11.007>.