



## **Cérémonie de réception des nouveaux membres – Le 23 juin 2015**

### **Développement et Morphogenèse : de l'information biologique à la mécanique**

Thomas LECUIT, *membre de l'Académie des sciences*

Messieurs les Président et Vice-président,  
Madame et Monsieur les secrétaires perpétuels,  
Chères consœurs, chers confrères,  
Chers collègues et amis,

"D'une lave en fusion, d'une pâte d'étoile, d'une cellule vivante germée par miracle nous sommes issus, et, peu à peu, nous nous sommes élevés jusqu'à écrire des cantates et à peser des voies lactées." Dans cette évocation poétique de l'évolution et du développement de l'homme, St Exupéry affirme la grandeur de la création artistique et de la recherche scientifique. Il suggère tout autant son apparente vanité. -à quoi bon peser des galaxies ?

C'est avec la double conviction de cette grandeur et de cette vanité que je me présente devant vous, empli de reconnaissance pour l'honneur immense que vous me faite en m'accueillant dans votre compagnie.

St-Exupéry nous rappelle aussi que l'homme provient de l'humus, que la vie tire son origine de la matière inerte avec laquelle elle partage les mêmes lois physico-chimiques. Et pourtant, il fallut attendre longtemps avant que les biologistes ne reconnaissent unanimement la continuité matérielle du monde physique au monde vivant. Mon parcours de chercheur est précisément marqué par la présence croissante de la physique dans la biologie.

Enfant de la campagne, je fis très jeune l'étonnante diversité des formes vivantes. L'observation minutieuse du développement des papillons sollicita mon attention : comment un papillon richement coloré, aux ailes subtilement découpées pouvait-il émerger d'une nymphe, au contenu liquide si curieusement informe ? Ainsi naquit la quête d'une compréhension toujours plus aiguë de la morphogénèse. Quelles sont les règles d'organisation du vivant ? Quelles molécules informent les cellules de leur destin ?

Je ne pouvais alors imaginer qu'un jour, en étudiant un autre insecte, la Drosophile, je trouverais des réponses à ces questions sérieuses. Des lectures devaient plus tard me révéler combien la morphogénèse a fasciné les scientifiques mais aussi les philosophes d'Aristote aux Lumières, et au-delà. En 1924, Hilde Mangold et Hans Spemann élaborent le concept de centre organisateur en observant la duplication d'une larve de salamandre autour d'un greffon. Celui-ci induit et informe les cellules voisines de leur destin développemental.



Devenu étudiant à Paris, les évènements s'enchaîneront. Un article sur la découverte des gènes Hox dû à Ed Lewis, Prix Nobel 1995, me fascina car il apportait un cadre conceptuel et mécanistique à la formation de l'axe antéro-postérieur de la Drosophile. Au printemps 92, alors en première année à l'Ecole Normale Supérieure, Claude Desplan m'ouvrit généreusement les portes de son laboratoire à New York pour étudier la segmentation de l'embryon.

Dans le langage de la génétique moléculaire alors en pleine expansion, on voit se dessiner la logique qui définit les coordonnées spatiales de chaque cellule dans un organisme, et ainsi leur différenciation fonctionnelle.

C'est à cette époque que je découvrais opportunément les approches théoriques de la morphogénèse. En 1952, Alan Turing avait exposé un modèle formel de réaction-diffusion produisant diverses structures spatiales. Qu'un modèle mathématique puisse «être utile à l'interprétation des formes biologiques réelles » me séduisait. A la suite de d'Arcy Thompson, on pouvait ainsi penser mathématiquement la morphogénèse, proposer un modèle et tester ses prédictions par l'observation.

Le modèle du morphogène, formalisé par Wolpert dans sa présentation du concept d'information de position retint mon attention. Une substance formant un gradient de concentration induirait l'expression de gènes distincts dans des territoires différents, en fonction du seuil d'activation de ces gènes. Ce modèle explique en termes aisément traduisibles dans le langage de la génétique, comment un champ continu de cellule se subdivise en domaines discrets, comme la tête, le tronc et l'abdomen. Au cours de ma thèse, conduite à Heidelberg avec Stephen Cohen, j'en découvrais l'existence chez la Drosophile. Je montrais qu'un facteur de croissance, présent chez tous les animaux, produit par des cellules source, forme un gradient de concentration dans l'ensemble du tissu. La concentration locale détermine directement la position d'une cellule dans le champ tissulaire. Ce morphogène définit ainsi les axes de développement des ailes et des pattes de la mouche.

Ainsi, l'information biochimique complexe du développement agit selon une logique simple et des principes généraux. Cette information se déploie dans le temps et l'espace comme celle d'un plan d'architecte. Mais qu'en est-il de la réalisation effective de la forme ? A l'instar de l'origami, il convient de savoir où et quand plier un tissu. Quelle est la mécanique de la déformation tissulaire ? A cette question, le concept de morphogène n'apportait aucune réponse.

1998 fut un tournant. Je décidai d'abandonner provisoirement la biologie du développement, mû par la nécessité d'étudier l'architecture et la dynamique de la cellule. Car une cellule n'est pas une entité abstraite, caractérisée seulement par son expression génétique. Je rejoignis à Princeton Eric Wieschaus, nobélisé en 95 pour ses travaux sur le contrôle génétique du développement. Je résolus d'observer la dynamique interne de la cellule dans l'embryon de Drosophile. Le terrain était vierge et les techniques d'imagerie par fluorescence allaient révolutionner la biologie en permettant de suivre la dynamique



moléculaire et cellulaire. Je mis en évidence les flux de membrane et leur rôle dans la polarisation cellulaire. Ce fut une parenthèse initiatique. J'étais devenu un biologiste cellulaire. Mes interactions quotidiennes au département de biologie avec les physiciens qui gravitaient autour de Stanislas Leibler avaient élargi mes horizons.

En arrivant en 2001 à l'Institut de Biologie du Développement de Marseille, fraîchement recruté au CNRS, je pouvais enfin revenir à la morphogenèse et renouveler mon approche. L'enjeu était de comprendre, avec les collègues de mon équipe, comment la morphogenèse d'un tissu émerge de la dynamique des cellules qui le composent et donc des forces mécaniques qu'elles produisent. De nouvelles techniques d'imagerie nous permirent d'abord de révéler la dynamique insoupçonnée des cellules in situ. N'était-il pas surprenant de constater que nos tissus restent structurellement cohérents et fonctionnels alors qu'ils se remodelent en profondeur lorsque les cellules se divisent, meurent ou se déplacent ? La découverte de réarrangements géométriques ou topologiques stéréotypés à l'origine de déformations tissulaires bien distinctes surprenait: simples, esthétiques, nos observations ouvraient de multiples portes et révélaient des analogies avec des processus physiques tels que les écoulements de mousses. Une seconde découverte allait à rebours des théories mécaniques de la morphogenèse

fondées sur les forces d'adhésion entre cellules. Nous montrions que la plasticité tissulaire est un phénomène actif dû aux forces contractiles générées par des moteurs moléculaires. On pouvait ainsi comprendre comment des réseaux dynamiques contractiles de polymères allongent un tissu ou le courbent.

Nos recherches en cours entreprennent d'expliquer comment l'information génétique et biochimique développementale contrôle l'émergence des forces mécaniques, leur organisation spatiale dans les cellules et leur coordination dans un tissu. Nous explorons aussi d'autres formes de plasticité tissulaire, telles que la croissance.

Nous sommes désormais dans l'ère de la bio-mécanique, où l'information biochimique contrôle la mécanique cellulaire et où celle-ci modifie en retour le déploiement de l'information de la cellule au tissu. À n'en pas douter, cela change notre façon de comprendre le développement mais aussi la physiologie, la régénération, et des pathologies comme la progression tumorale.

Du fond du cœur, je tiens à remercier les personnes exceptionnelles et généreuses qui m'ont accueilli, formé, guidé et qui m'ont exprimé leur confiance : Claude Desplan, Stephen Cohen et Eric Wieschaus. Je ne saurais assez dire ma gratitude envers tous mes étudiants, postdocs, chercheurs et ingénieurs, avec qui j'ai partagé mes plus belles heures d'obscurité, de brouillard et de lumières et sans qui je ne serais pas ici aujourd'hui, ainsi qu'à mes collègues et en particulier Pierre-François Lenne, physicien et collaborateur depuis 10 ans.



Qu'il me soit enfin permis de dire ma reconnaissance envers mes parents ici présents qui ont su prendre au sérieux mes interrogations d'enfant.

Mes derniers mots reviendront à mon épouse Marie, et à nos quatre enfants, qui depuis presque 20 ans me donnent l'envie, la force et la joie d'aller toujours plus avant dans l'inconnu.

Je vous remercie.