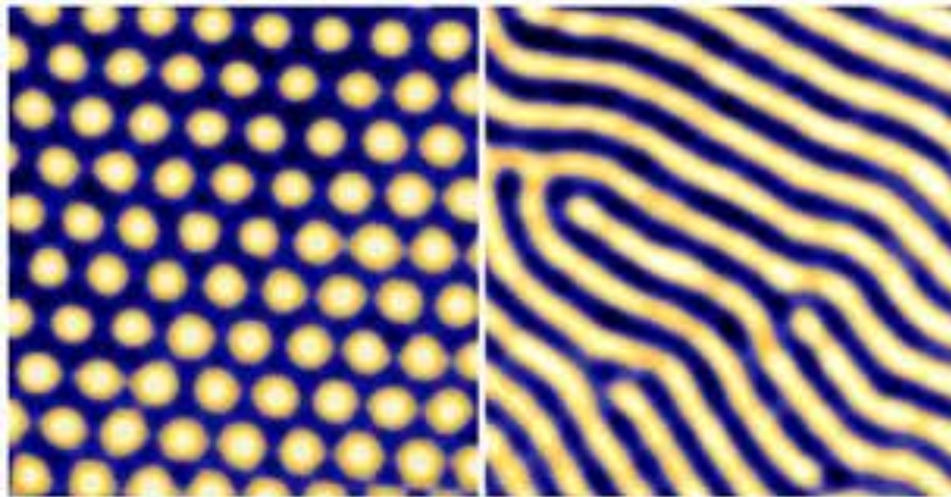


Turing et la morphogenèse: les "structures de Turing"

Annick Lesne

Directrice de recherche CNRS au Laboratoire de Physique Théorique de la Matière Condensée (CNRS-Paris 6) et à l'IHÉS (Bures-sur-Yvette)

En 1952, Turing proposait un modèle mathématique de morphogenèse. Les structures spatiales formées par le mécanisme physico-chimique très simple qu'il a suggéré s'appellent depuis des "structures de Turing". Nous analysons l'originalité de cet article, son influence et sa modernité.



Structures de Turing observées dans un réacteur chimique

(avec l'aimable autorisation de Patrick de Kepper)

Il a fallu attendre quarante ans après Turing et un concours de circonstances pour obtenir la première mise en évidence expérimentale d'une structure de Turing (Castets et coll. 1990, *Physical Review Letters*, n° 64, p. 2953), c'est-à-dire d'un motif en bandes ou en taches régulièrement espacées, observé dans un système alimenté en continu, et suivant le mécanisme de réaction-diffusion proposé par Turing. Pour que le mélange uniforme d'espèces chimiques se déstabilise sous l'effet des réactions et de la diffusion moléculaire, il faut que le mélange contienne une espèce auto-activatrice A, activant la production d'une seconde espèce B inhibitrice, et que B diffuse plus vite que A. Cette seconde condition n'est pas souvent réalisée: il faut que la molécule B soit beaucoup plus grosse que A, ce qui découle ici de la complexation de B à une (grosse) molécule d'amidon, à des fins de visualisation. Il faut aussi réaliser la réaction dans un gel, afin d'éviter que la convection ne vienne tout homogénéiser. Turing montre avec ce modèle très simple tout ce qu'on peut déjà expliquer avec seulement des mécanismes physico-chimiques. Ce modèle emblématique est aujourd'hui invoqué pour expliquer de nombreuses structures naturelles, y compris vivantes, et il est en général complété pour mieux rendre compte de la réalité.

Résumé: Le modèle proposé par Turing est un exemple typique de système de réaction-diffusion. Turing explique la formation de structures, appelée aujourd'hui des structures de Turing, par la conjonction de réactions locales et de la diffusion moléculaire. Bien que la diffusion tende à lisser les différences de concentrations, le couplage avec des réactions entre une espèce qui active sa propre production et la production d'une espèce inhibitrice, ajouté à une différence suffisante entre les coefficients de diffusion, peut conduire à l'apparition spontanée de motifs périodiques (bandes ou taches) dans un milieu initialement homogène. Ce mécanisme très simple de formation de motifs est devenu un modèle emblématique, invoqué pour expliquer de nombreuses structures naturelles, en particulier vivantes.

Un article fondateur

En 1952, dans un article intitulé "The chemical basis of morphogenesis", Turing proposait un modèle mathématique très simple suivant lequel la conjonction de la diffusion moléculaire et de certaines réactions chimiques pouvait conduire à une structuration spatiale des concentrations des espèces chimiques. Il suggérait que ces processus purement physico-chimiques pouvaient être à la base de la morphogenèse animale et végétale. De telles structures sont souvent appelées structures de réaction-diffusion (voir le zoom ci-dessous) ou structures de Turing. Elles font partie de la classe plus générales des structures dites dissipatives, car une dissipation d'énergie chimique est nécessaire pour amener et maintenir le système assez loin de l'équilibre afin qu'une structuration puisse apparaître spontanément (on parle d'auto-organisation). Elles s'observent ainsi dans des systèmes ouverts, alimentés en continu. Turing ne prétend pas qu'il s'agit du seul mécanisme possible de morphogenèse, ni même qu'il est effectivement à l'œuvre dans tel ou tel système vivant --- il est conscient du manque de preuves expérimentales. Son but est davantage de proposer un mécanisme plausible, et de montrer tout ce qu'il permet déjà d'expliquer, malgré sa simplicité. Il souligne que le modèle est une "simplification" et une "idéalisations", et par conséquent une "falsification" (au sens d'une contre-façon, les termes sont de Turing), mais il fait la pétition de principe que les quelques mécanismes retenus sont effectivement les mécanismes dominants. De nombreux articles et livres ont déjà été consacrés aux structures de Turing et à la validation de leur implication dans la morphogenèse biologique (nous donnons ci-dessous quelques références). Nous allons plutôt présenter les apports tout autant techniques que conceptuels de l'article de 1952, en soulignant sa modernité.

Expliquer la formation de motifs

Turing souligne d'entrée le défi majeur auquel se trouve confrontée toute tentative d'expliquer la morphogenèse: comment passe-t-on d'un embryon initialement parfaitement symétrique (une sphère) à un organisme structuré. Il se ramène au problème de la formation de motifs à partir d'un état homogène. Ce phénomène a déjà un nom: on parle de brisure spontanée de symétrie. Ce terme peut sembler contre-intuitif dans le cas des structures de Turing qui présentent de remarquables symétries, en l'occurrence la périodicité spatiale des motifs, en bandes ou en taches suivant la géométrie du système (voir figure). Il y a brisure de symétrie par rapport à la symétrie complète d'un état homogène (invariant par toute translation,

rotation, réflexion, inversion et dilatation). Mathématiquement, cela se reflète dans le fait que la solution de l'équation d'évolution présente moins de symétries que l'équation elle-même. Turing donne toute de suite l'explication de base (et une analyse complète de son modèle en présence de bruit dans un paragraphe technique de son article): les différentes perturbations aléatoires subies par l'état homogène, complètement symétrique, vont avoir un devenir très différent. Certaines vont être amorties, d'autres amplifiées. La dynamique intrinsèque va ainsi sélectionner certaines fluctuations, dont les caractéristiques particulières vont se refléter dans la solution. Les autres fluctuations n'auront aucun effet. Ceci n'est rien d'autre qu'un phénomène de résonance, bien connu dans l'étude des pendules et autres oscillateurs. Une conséquence remarquable est que la perturbation ne détermine pas les caractéristiques des motifs mais seulement la possibilité de son émergence. C'est l'instabilité intrinsèque de la dynamique qui prescrit les caractéristiques du motif. L'idée est remarquable: suivant le modèle de Turing, la formation des motifs est spontanée, elle ne nécessite ni patron préalable ni prescription extérieure.

Une conjonction de réactions chimiques et de diffusion

La dynamique que Turing explicite dans son modèle résulte du couplage entre des réactions chimiques et la diffusion des réactifs (voir le zoom si-dessous). Les "structures de Turing" correspondent aux variations spatialement périodique des concentrations des espèces chimiques (voir figure). Turing a appelé ces réactifs chimiques des "morphogènes" car il pensait qu'ils pouvaient participer à la morphogenèse biologique, en induisant le développement de structures répétées comme les taches d'un guépard (voir figure), les pétales de fleurs ou les tentacules de l'hydre (voir figure). L'effet de la diffusion moléculaire est d'homogénéiser un mélange d'espèces chimiques. Pour observer des variations spatiales de concentrations, il faut donc que d'autres mécanismes entrent en jeu. Turing propose un scénario basé sur la conjonction des facteurs suivants:

- l'espèce A est auto-activatrice
- l'espèce A active aussi la production de la seconde espèce B
- l'espèce B inhibe la production de A
- B diffuse plus vite que A.

Il suffit alors qu'une petite fluctuation locale induise un léger excès de l'activateur A pour que la production de A et de B s'accélère à cet endroit. L'excès de B, diffusant plus vite que l'excès de A, crée une couronne inhibitrice autour du point initial, isolant le pic de A par une zone plus riche en B. Cette explication intuitive et locale doit être complétée par une vision plus globale. A une certaine distance de la première fluctuation, une autre peut se développer de façon analogue et créer un pic de A, et ainsi de suite. La répartition dynamiquement la plus stable des pics d'activateur, découlant de l'amplification sélective des innombrables infimes fluctuations qui affectent spontanément l'état de mélange homogène, forme un motif périodique. Turing parle "d'ondes stationnaires" pour désigner un tel motif mais le terme ne doit pas prêter à confusion: la dynamique est très différente des équations d'onde décrivant la propagation du son ou de la lumière. Pour rendre compte de ces mécanismes moléculaires, Turing considère un modèle macroscopique en termes de concentrations des espèces chimiques, sans jamais oublier qu'il s'agit d'une approximation que la réalité déborde; en particulier, Turing discute les conditions d'application de la loi d'action de masse pour décrire les réactions chimiques, avec des mises en garde toujours pertinentes. En termes

mathématiques, l'évolution du système sera décrite par un système d'équations différentielles (dans le cas discret, où le système est représenté comme un ensemble fini de cellules et leurs concentrations respectives en espèces chimiques) ou par une équation aux dérivées partielles (dans le cas continu, où le système est représenté à l'aide de champs de concentration, c'est à dire des fonctions continues de l'espace et du temps).

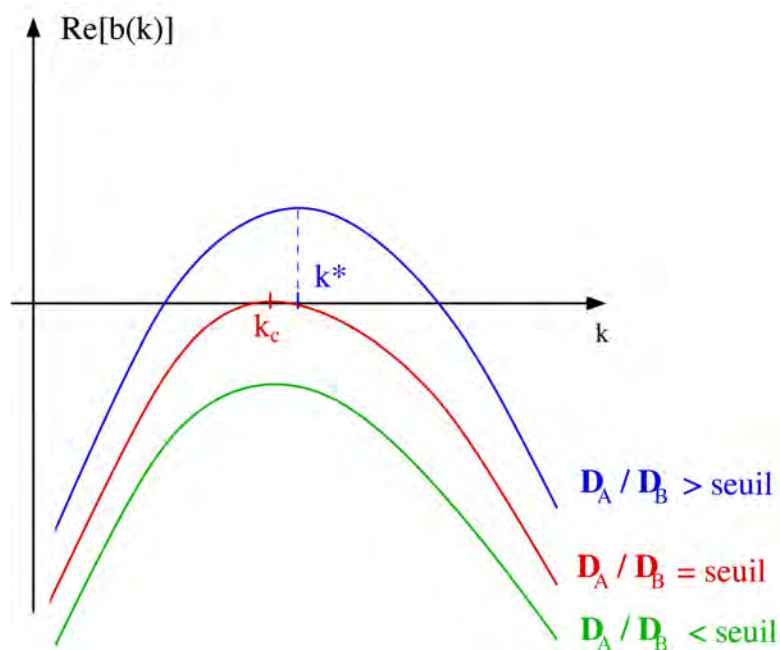
ZOOM sur ... les systèmes de réaction-diffusion

L'effet de la diffusion sur la concentration $c(x,t)$ au point x et à l'instant t d'une espèce chimique est décrit par l'équation de diffusion $\partial c/\partial t = D \Delta c$ où Δ est l'opérateur Laplacien. Elle rend compte de la diffusion des molécules des régions de grande concentration vers les régions de faible concentration, avec un courant proportionnel au gradient de concentration. Le coefficient de proportionnalité D s'appelle le coefficient de diffusion. Dans les systèmes de réaction-diffusion, il s'ajoute un terme de réaction, purement local, de la forme $f[c(x,t)]$. Il vient $\partial c/\partial t = D \Delta c + f(c)$. De telles équations sont utilisées pour modéliser des phénomènes naturels les plus divers, allant de la propagation d'un front de combustion ou d'une épidémie aux ondes spirales observées dans des milieux excitable tel le tissu cardiaque ou les réseaux de neurones. Les mêmes méthodes de résolution s'appliquent (voir par exemple le livre de J. Murray).

Prédiction de la période des motifs

Turing poursuit l'analyse pour une configuration en anneau correspondant à des conditions aux bords périodiques. Il se concentre sur le moment où l'état homogène laisse place à un état structuré: c'est le moment où le mécanisme essentiel, responsable de la brisure de symétrie, est à l'œuvre, et ce qui se passe est bien décrit par l'équation d'évolution linéarisée. Une méthode systématique est de chercher la solution comme une superposition de modes sinusoïdaux $a_k(t) \cos(kx + \Omega)$. Le caractère linéaire de la dynamique permet de considérer séparément le devenir de chaque mode. Turing obtient une dépendance exponentielle en temps, $\exp[b(k)t]$, où l'exposant $b(k)$ dépend de période $2\pi/k$ du mode. Les modes tels que la partie réelle $\text{Re}[b(k)]$ est positive sont dits "instables" car leur amplitude augmente sous l'effet de la dynamique (voir figure). Turing établit la condition d'instabilité en fonction des paramètres du modèle, et il montre que plusieurs régimes sont possibles: des motifs périodiques stationnaires, mais aussi des structures se propageant à vitesse constante. Cette analyse linéaire de stabilité n'est valable qu'au voisinage de l'état d'équilibre homogène. Elle n'explique pas la stabilisation du motif par la dynamique complète, mais elle est suffisante pour prédire la période spatiale $2\pi/k^*$ du motif, qui est simplement celle du mode le plus instable. La période du motif est ainsi intrinsèque, contrôlée par la dynamique et non par une hétérogénéité préalable du substrat, la géométrie ou les conditions initiales. Ceci est vrai à un détail technique près: en géométrie bornée, les conditions aux bords imposent des contraintes sur les périodes possibles. Le nombre de pics, de bandes ou de digitations sera le nombre entier le plus proche de $k^*L/2\pi$ où L est la taille du système. Il faut souligner que l'échelle spatiale des motifs est sans commune mesure avec les échelles moléculaires des processus sous-jacents, montrant le caractère émergent de leur formation. Il n'y a pas de traitement systématique de l'équation d'évolution non linéaire, pour laquelle Turing recommande le

recours à la résolution numérique, avec la restriction que seule une étude au cas par cas est alors possible. En présence de plusieurs modes instables, le nombre de bandes observé dans le motif peut varier de quelques unités. On observe par exemple une variation du nombre de tentacules chez l'hydre et du nombre de feuilles dans une rosette chez l'aspérule (voir figure). Turing termine son article par extension à la sphère en décomposant la solution cherchée sur une base d'harmoniques sphériques. L'application qui le motive est l'étape de l'embryogenèse appelée "gastrulation", durant laquelle on observe la première invagination de l'embryon jusque-là sphérique.

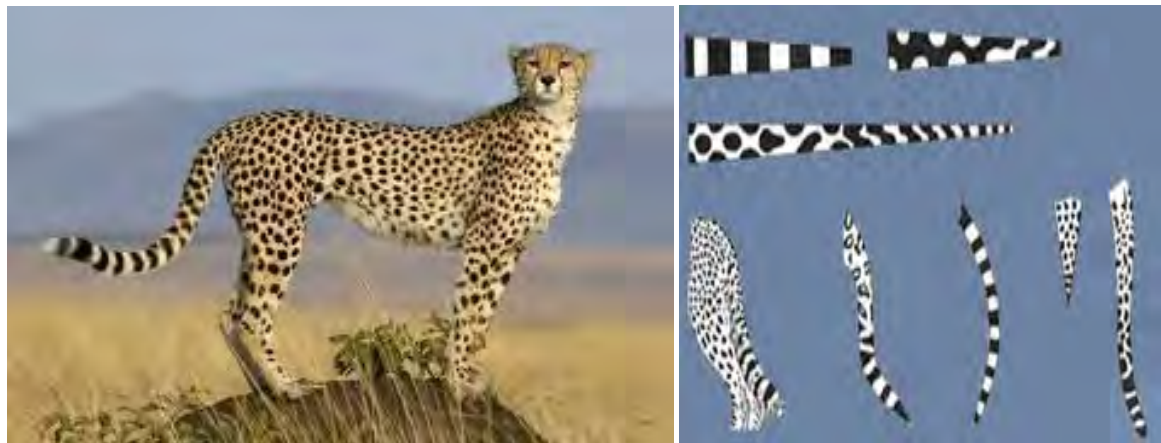


Détermination de la période spatiale du motif.

Une équation d'évolution linéarisée suffit à décrire comment le système s'écarte de l'état uniforme. Turing cherche la solution sous la forme d'une superposition de modes spatialement périodiques. Le caractère linéaire de la dynamique permet de considérer séparément leur devenir. Turing montre que la dépendance temporelle du mode de période $2\pi/k$ est $\exp[b(k)t]$. Le schéma, inspiré de la Figure 1 de l'article de Turing, représente l'allure de la relation de dispersion, c'est-à-dire l'expression de la partie réelle $\text{Re}[b(k)]$ du taux de croissance en fonction de k . Le paramètre de contrôle est le rapport D_B/D_A des coefficients de diffusion des deux espèces. Lorsque ce paramètre est sous un seuil (courbe verte), le mode est amorti au cours du temps. Le seuil d'instabilité est atteint lorsque le taux de croissance est négatif sauf en un point k_c où il s'annule (courbe rouge). Lorsque le paramètre est au dessus du seuil (courbe bleue), le mode initié par une fluctuation aléatoire est amplifié par la dynamique et donne naissance à un motif spatialement périodique caractérisé par k^* . La période du motif est l'entier le plus proche de $k^*L/2\pi$ où L est la taille du système.

Une validation expérimentale délicate mais avérée

Il a fallu quarante ans avant que les premières structures de Turing soient mises en évidence expérimentalement. Il faut en effet des situations assez particulières où le coefficient de diffusion de l'espèce inhibitrice est beaucoup plus grand que celui de l'espèce activatrice (voir figure). Les exemples donnés par Turing sont les motifs tachetés (voir figure), l'hydre et la phyllotaxie des feuilles en rosette (voir figure), et l'étape de l'embryogenèse appelée gastrulation, durant laquelle on observe la première invagination de l'embryon jusque-là sphérique. Il est possible que le mécanisme proposé par Turing ne fournisse que le principe directeur de la formation des motifs observés chez les êtres vivants, et que d'autres mécanismes plus fins et spécifiques se surimposent. En effet, la similitude des motifs observés ne fournit pas la preuve que le mécanisme proposé par Turing est réellement à l'œuvre. Ce piège de l'analogie se rencontre par exemple avec la structure en bandes d'un embryon de drosophile, tout à fait similaire à une structure de Turing mais où chaque bande est en fait contrôlée individuellement par un mélange de morphogènes qui lui est spécifique (voir Maynard Smith). Des arguments supplémentaires en faveur (ou rejetant) d'un mécanisme de Turing sont obtenus grâce à l'étude des défauts ou de la réponse à des perturbations (par exemple la régénération, ou non, des motifs lors de la cicatrisation après une blessure) qui révèle davantage les mécanismes en jeu et le niveau auxquels ils entrent en jeu, lors de l'embryogenèse ou bien en continu lors de la croissance de l'animal.



Guépard

L'implication effective du mécanisme de Turing dans la morphogenèse animale est un sujet encore ouvert et débattu. Les rayures du poisson-ange, les motifs de certains coquillages, le pelage du guépard figurent parmi les exemples consensuels. Les motifs résultent d'une dynamique globale: on ne peut supprimer une tache sans les supprimer toutes. Leur période spatiale est entièrement déterminée par les paramètres de la dynamique. En revanche, le type de motif, taches ou bandes, est déterminé par la géométrie du système. Des simulations ont montré qu'un motif en taches se transforme en motif en bandes lorsque le rapport d'aspect (longueur rapportée à la largeur) change. L'exemple couramment cité est celui des animaux tachetés comme le guépard ou la genette, qui présentent des taches sur le corps mais des rayures à l'extrémité de leur queue, plus étroite. Une difficulté de la validation est que le mécanisme de Turing peut n'être présent que pendant une courte phase du développement. Le fait que la distance entre les rayures augmente quand l'animal grandit, alors que le modèle de Turing la prédit constante, n'est pas un argument contraire suffisant.



Hydre d'eau douce (Hydra) et feuilles d'aspérule (Asperula odorata)

Deux exemples de morphogénèse cités par Turing en illustration de son modèle sont le positionnement des tentacules de l'hydre et celui en rosette des feuilles de l'aspérule. L'hydre est un petit animal aquatique pluricellulaire d'une dizaine de millimètres de long (du même embranchement que les méduses et les anémones de mer) capable de se régénérer après avoir été tronqué ou même passé à la moulinette et réduit à un amas informe de cellules -- c'est à peu près le traitement qu'on lui fait subir en laboratoire. L'apparition des cinq à dix bras terminaux et leur positionnement en étoile régulière autour de la "bouche" de l'animal semblent régis par un mécanisme de Turing au niveau moléculaire, comme le suggèrent Koch & Meinhardt. Un processus analogue expliquerait le bourgeonnement en rosette des feuilles de l'aspérule à un niveau donné de la tige. Turing argumente que la "bouche" de l'hydre et la périphérie de la tige de la plante peuvent être assimilés de par leur géométrie au cas de l'anneau de cellules qu'il a résolu mathématiquement. Le nombre de tentacules ou de feuilles est donné par l'entier le plus proche du périmètre divisé par la période du mode le plus instable

**Des perspectives encore
prometteuses aujourd'hui**

L'article de Turing, très riche, est cependant écrit avec un grand effort pour rendre accessibles les aspects techniques, tant mathématiques que biologiques. Soixante ans après sa publication, il mérite toujours d'être lu tant par les curieux que par les spécialistes. Turing y annonce une série de résultats, à paraître dans un article ultérieur. La mort prématurée de Turing nous en a privé. Son approche est méthodologiquement exemplaire: le modèle qu'il propose montre la richesse de structures qu'on peut expliquer en n'invoquant qu'un ensemble minimal de mécanismes uniquement physico-chimiques, sans avoir besoin d'arguments ou d'ingrédients spécifiques. En indiquant que les gènes contrôlent les vitesses des réactions impliquées, il fait un pas majeur dans l'explication du lien entre génotype et phénotype. Turing mentionne la contribution mécanique à l'évolution du système, typiquement des forces et contraintes élastiques: c'est tout un champ de recherches actuel, étudiant le rôle des couplages mécano-chimiques dans les processus intracellulaires ou cellulaires, qu'il anticipe. Turing mentionne également (sans la traiter) la difficulté liée au fait que le substrat, typiquement un embryon en

train de se développer, n'a pas une géométrie fixée, mais une géométrie qui évolue avec le temps. Ce n'est que très récemment que des chercheurs tels Jean-Louis Giavitto (un des auteurs de ce numéro) et ses collaborateurs ont développé le concept de système dynamique à structure dynamique pour envisager la formation de motifs dans un système lui-même en évolution. Et l'extension du modèle de Turing sur des géométries déjà structurées (réseaux, substrats lacunaires) commence seulement à être envisagée

Pour en savoir plus

Bourgine P., Lesne A. (éds.) *Morphogenèse*. Belin (2006).

De Kepper P., Dulos E. Chimie des formes et motifs de pelage, Dossier Pour la Science, n°44 (2004).

Koch A.J., Meinhardt H. Biological pattern formation, *Rev. Mod. Phys.* n°66, pp. 1481–1507 (1994).

Lesne A. Auto-organisation, *Notions*, Encyclopaedia Universalis.

Maynard Smith J. *La construction du vivant*, Cassini (2001).

Meinhardt H. *The Algorithmic beauty of sea shells*. Springer (1995).

Murray J.D. *Mathematical biology*, Springer (2005).
