

# Méthodes mathématiques, processus biologiques et philosophie de la nature

Luciano Boi

Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales, Centre de Mathématique

54, boulevard Raspail, 75006 Paris (France)

luciano.boi@ehess.fr

Achio que na sociedade nos falta filosofia. Filosofia como espaço, lugar, método de reflexao, que pode nôter um objectivo determinando, como a ciência, que avança para satisfazer objectivos. Falta-nos reflexao, pensar, precisamos do trabalho de pensar, e parece-me que, sem ideias, nao vamos a parte nenhuma. José Saramago, 2008.

Jusque-là, nous pouvons prêter à la “Nature” : lui donner des dessins, une mathématique, un goût, une imagination, qui ne sont pas infiniment indifférents des nôtres ; mais voici que, lui ayant concédé tout ce qu’il faut d’*humain* pour se faire comprendre des hommes, elle nous manifeste, d’autre part, tout ce qu’il faut d’*inhumain* pour nous déconcerter... Nous concevons la *construction* de ces objets, et c’est pas quoi ils nous intéressent et nous retiennent ; nous ne concevons pas leur formation, et c’est par quoi ils nous intriguent. Bien que faits ou formés nous-mêmes par voie de croissance insensible, nous ne savons rien créer par cette voie. P. Valéry, « L’homme et la coquille », *Œuvres*, I, 1957.

## 1. Remarques introductives

Les remarques qui vont suivre ont comme but d’examiner quelques aspects des interactions entre les mathématiques et les sciences du vivant. On propose une démarche qui se veut celle d’une philosophie de la nature renouvelée. Nous prenons en considération des questions qui n’en finissent pas de bouleverser nos connaissances sur le « vivant » et l’« humain », et qui demandent un grand effort d’analyse et de conceptualisation. Dans les temps récents, nous n’assistons pas seulement à un nouveau rapprochement entre les mathématiques, les sciences biologiques et les sciences humaines, mais à l’émergence d’une connexion profonde entre leurs objets et concepts respectifs à tous les niveaux d’organisation où elles interagissent. Il s’agit de redéfinir

sur de nouvelles assises les interactions entre sciences naturelles et sciences humaines : de repenser à la fois la biologie, la dynamique et la philosophie du vivant, dans les contextes scientifique, écologique et social inédits que l'on vit actuellement, et de mieux comprendre les relations complexes et changeantes entre inné/acquis, vivant/inerte, ordre/désordre, local/global, réversible/irréversible.

On se limitera ici à donner les jalons d'une modélisation topologique et dynamique de certains processus biologiques fondamentaux qui participent à la morphogenèse et à l'évolution des organismes vivants (notamment : repliement et remodelage de la chromatine, organisation spatiale du chromosome, développement spatial et temporel de l'embryon, organisation cellulaire et nature des interfaces génétique/épigénétique et organismes/écosystèmes). Les aspects théoriques et les enjeux épistémologiques majeurs de ces recherches gravitent autour de *la question des relations entre forme et fonction* ; il s'agit d'arriver à élucider comment la forme peut moduler la fonction et comment, en retour, la fonction est à même d'adapter la forme. Nous entendons ici la forme au sens morphologique<sup>1</sup>, une forme spatio-temporelle à caractère organisateur. La fonction biologique se réalise normalement en relation avec le déploiement d'une forme (c'est notamment le cas des fonctions cellulaires et tissulaires qui se mettent en place lors du développement de l'embryon), c'est dire qu'une fonction est toujours intégrée à une forme. La difficulté est de savoir comment nous allons comprendre et la relation vitale entre le polymorphisme (leur côté structural) et l'unité fonctionnelle (le côté fonctionnel) des systèmes vivants. C'est donc le problème de l'organisation et de la régulation qui est au cœur de cette question. Nous proposerons ici, en parallèle, une réflexion sur les possibilités nouvelles qui s'ouvrent aujourd'hui de développer une approche intégrative et relationnelle des êtres vivants et de leurs interactions avec un milieu naturel et humain plus vaste. On remarquera que la recherche dans de nombreux domaines des sciences sociales est directement confrontée à ce même problème.

---

<sup>1</sup> Nous pensons que tout problème de morphologie se résume en un processus d'*engendrement* : engendrement de formes, de structures, de configurations, de motifs, et en même temps, de propriétés, de qualités, de comportements, de significations. De plus, la génération successive de ces entités suit très probablement un certain ordre, encore insuffisamment inconnu. Dans le cas des systèmes vivants, le point essentiel est d'arriver à comprendre la manière dont la forme régule et affine la fonction, et la fonction modifie la forme en la reconfigurant pour qu'elle soit plus adaptée aux divers contextes biologiques et aux variations environnementales.

À partir de l'idée que les systèmes vivants sont des entités douées d'auto-organisation et d'une signification intrinsèque qui se construit dynamiquement dans l'espace et le temps en relation avec des contextes co-évolutifs et cognitifs, on voudrait montrer qu'une pluralité de niveaux morphologiques et ontogénétiques, irréductibles au modèle d'explication mécaniciste ou seulement moléculaire, doivent être intégrés à une définition plus complète et riche du vivant. Car, prétendre d'expliquer la vie uniquement par la chimie, cela revient à vouloir expliquer "*obscurum*" par "*obscurius*" ! Ces niveaux font intervenir des processus épigénétiques, des principes non mécaniques et des phénomènes autres que les phénomènes de nature purement chimico-physique, sous la forme notamment de propriétés holistiques émergentes, coopératives et rétroactives.

On verra dans la suite que le fait de concevoir le vivant de cette manière permet tout à la fois d'aller au-delà du déterminisme génétique selon lequel le vivant est entièrement déterminé par les gènes, et de l'idéal de la sélection naturelle fondé sur des purs mécanismes aveugles et justifié par des variations totalement aléatoires (par le hasard, diraient certains) auxquelles les individus et les espèces doivent passivement s'adapter afin de survivre. Nous cherchons à montrer que ce ne sont pas là les seuls modèles possibles pour penser les organismes vivants et leurs relations avec les milieux naturels et humains.

On souligne également qu'à toutes les échelles de grandeur et à tous les niveaux d'organisation, les êtres vivants sont les systèmes les plus complexes et les plus organisés que l'on trouve dans la nature, que l'on se place du point de vue morphologique, de celui de leur fonctionnement ou dans une perspective cognitive. Ce sont littéralement des structures chargées d'histoire puisqu'elles sont aptes à préserver la mémoire des formes et des fonctions acquises dans le passé, au cours de longues périodes qui furent celles de l'évolution biologique, écologique et éthologique. Les organismes vivants ne sont pas des observateurs extérieurs, ni des mécanismes passifs ; ce sont bien au contraire des entités actives qui croissent et évoluent dans plusieurs dimensions spatiales et temporelles en modifiant leurs contraintes internes, leur environnement et leur comportement, et qui, au cours de cette croissance et évolution, réalisent plusieurs formes, fonctions et significations. S'il est vrai que le sens s'inscrit dans les fonctions biologiques et physiologiques les plus fondamentales et dans les systèmes de communication qui leur sont associés (cellulaire, organismiques,

écosysthémiques), il est tout aussi vrai, par ailleurs, qu'il nécessite de fonctions supérieures et de situations appropriées pour pouvoir se déployer. En résumé, on peut dire que les êtres vivants sont des structures porteuses de sens (une telle affirmation mériterait une justification bien plus détaillée). D'une manière générale, celui-ci se constitue à partir de l'interface entre les sujets actifs et les propriétés et qualités des objets et de l'environnement.

## **2. Sur les interactions entre pensée de l'espace et monde vivant**

### **2.1. Remarques générales**

C'est ma conviction profonde, confortée d'ailleurs par un très grand nombre de connaissances théoriques et d'observations expérimentales, que la pensée de l'espace, et en particulier la géométrie et la topologie, peut être fructueuse dans l'étude des systèmes complexes et notamment des êtres vivants, de leurs morphologies, dynamiques et fonctions. On peut en effet y réfléchir en termes de propriétés structurelles qui admettent des classes d'équivalence topologiques (c'est-à-dire de transformations), et de déformations des structures. Comprendre les causes spatiales et les comportements dans le temps de ces transformations et de leurs éventuelles altérations est d'une importance fondamentale pour la connaissance des organismes vivants, et pour améliorer leurs capacités de survie. La stabilité, par exemple, permet de définir des familles de phénomènes : stables, quasi-stables, instables, très instables, en fonction de la sensibilité aux perturbations internes et externes. Dans les systèmes complexes les plus stables (ou robustes), tout particulièrement dans les systèmes vivants, la structure globale l'emporte sur les constituants individuels. Ils présentent aussi des invariances d'échelle, c'est-à-dire que certaines propriétés fondamentales sont dynamiquement conservées d'un niveau d'organisation à un autre. Mais les systèmes peuvent aussi exhiber une plus ou moins grande variabilité d'échelle, qui se traduit souvent dans une perte de robustesse et dans une augmentation de l'entropie. L'existence de plusieurs niveaux d'organisation est d'ailleurs l'une des caractéristiques fondamentales des systèmes vivants, même des plus "simples" des organismes. Dans un organisme eucaryote, par exemple, deux mécanismes essentiels comme la régulation et la régénération se retrouvent et opèrent à plusieurs niveaux, que ce soit moléculaire, cellulaire, tissulaire ou à l'échelle des

organes eux-mêmes. Plus important encore : les propriétés de la matière vivante se manifestent comme le maintien, l'auto-entretien de certaines situations topologiques et transformations morphologiques bien plus que comme des conditions énergétiques et fonctionnelles pures. Par exemple, le processus de l'embryogenèse humaine montre une série ordonnée de déformations topologiques et de modifications morphologiques fondamentales. C'est un phénomène remarquable qu'on observe, par exemple, lors de la gastrulation. La gastrulation est ce stade du développement embryonnaire (et de la morphogenèse) où se produit la formation des trois feuillets germinatifs : ectoderme, mésoderme, endoderme, qui correspondent à des états d'organisation primordiaux caractérisant tout organisme vivant à l'échelle de la cellule.

## **2.2. Le vivant : au carrefour des sciences naturelles et des sciences humaines**

Le thème du vivant se situe précisément au carrefour des sciences de la nature et de l'homme, et la compréhension de ses mystères, qui restent encore aujourd'hui nombreux, en appelle urgemment à une transversalité de nos méthodes et à une intégration effective de nos connaissances. Qui plus est, les mathématiques, les sciences du vivant et les sciences humaines doivent faire converger leurs efforts vers une plus grande intelligence de ces processus qui sous-tendent la vie : sa reproduction tout comme son évolution et son maintien. Mais c'est par la connaissance des organismes biologiques eux-mêmes, de leurs formes surprenantes et variables, de leurs comportements complexes<sup>2</sup>, que nous pouvons être bien équipés pour trouver les meilleurs solutions aux risques que pèsent aujourd'hui lourdement sur la préservation de la biosphère, la conservation de la biodiversité et la survie de nombreuses espèces animales et végétales. Il s'agit également d'écarter les différentes menaces qui pèsent sur la sécurité alimentaire pour notamment améliorer la prévention de certaines maladies liées plus que d'autres aux styles de vie et aux modes d'organisation sociale. La possibilité de faire face à une telle situation implique que nous brisions les barrières

---

<sup>2</sup> Ces comportements sont en partie contraints en partie contingents, toujours proches d'un seuil robuste certes mais en même temps fort sensible aux agressions externes et qui, lorsqu'il est soumis à d'importantes perturbations, peut faire passer un être vivant d'un régime stable à un régime instable qui laisse parfois surgir la maladie.

disciplinaires<sup>3</sup> pour ouvrir un nouvel espace de connaissance qui soit fondé sur un dialogue et un échange constants entre nos objets, concepts et modèles de recherche respectifs.

La biologie est, de toutes les sciences, la plus proche de l'existence de l'homme. C'est, après tout, la seule qui permet de revenir sur notre propre racine, qui promet, de manière plausible, de réduire les souffrances que provoque la maladie, de lutter contre la mort. Mais les sciences biologiques ont envahi nos vies également d'une autre manière, en quelque sorte contradictoire par rapport à celle que l'on vient de rappeler, et elles menacent de manipuler nos aliments, d'altérer notre nature, de détruire nos mythes. Il est incontestable que depuis la reproduction sexuée jusqu'à l'évolution, en passant par l'embryogenèse, les êtres humains s'inscrivent pleinement dans leur nature biologique, un ordre ontologique consubstantiel à l'humain qui en forge et oriente, tout au long de son cycle de vie, son fonctionnement physiologique, son métabolisme, mais aussi ses mouvements sensori-moteurs, ses perceptions, ses craintes. Mais si les êtres humains (tout comme, à ce titre, les primates) sont ontologiquement enracinés dans la nature par l'appartenance à un même ordre biologique, ils n'en sont pas pour autant complètement déterminé. Il y a en effet des aspects de la vie et de dimensions de l'existence qui s'éloignent de la détermination biologique proprement dite par des discontinuités qualitatives et des singularisations cognitives qui se manifestent sous la forme à la fois de morphologies plus complexes et des propriétés sensibles émergentes. Mais cette différenciation, au lieu de rompre la continuité fondamentale avec l'ontologie naturelle de l'ordre biologique, fait que nous pouvons en enrichir la perspective et en élargir l'horizon. L'impossibilité de réduire la matière biologique à la matière physique<sup>4</sup> et également l'impossibilité de réduire la matière pensante à la matière biologique relève moins d'un dualisme philosophique de type cartésien (qui pourtant existe et continue de conditionner nos conceptions du monde physique et biologique), que d'un phénomène fondamental qui récemment a changé notre compréhension de la réalité. C'est un fait que le réel s'(auto)-organise, par des brisures de symétries, des bifurcations et des transitions de phase successives, en des niveaux d'organisations et de types de

---

<sup>3</sup> Ce qui ne veut point dire qu'il faille éliminer les disciplines ou effacer les différences entre les savoirs, car elles sont constitutives de leur spécificité respective.

<sup>4</sup> C'est-à-dire l'impossibilité d'expliquer les qualités et les comportements biologiques des systèmes vivant en termes uniquement des lois et des propriétés physiques de la matière inorganique.

comportements irréductibles l'un à l'autre et dont chacun est caractérisé par de nouvelles propriétés et qualités impossibles à décrire et à expliquer à partir des propriétés qui ont servi à décrire et à expliquer un autre niveau et/ou comportement. Même si on était amené à reconnaître que la réalité était, dans le fond, de nature moniste, ce monisme est nécessairement complexe, mouvant et stratifié.

La biologie est une science imprégnée de théorie et, en même temps, elle est la science expérimentale par excellence. Même si elle est régie par les mêmes lois que la physique et la chimie, la biologie n'a pas l'exactitude de ces disciplines. Mais pas seulement, car les systèmes biologiques croissent et évoluent suivant des mécanismes fort différents de ces mêmes lois physiques et chimiques, et d'ailleurs ils manifestent des propriétés d'organisation et de régulation qui souvent contredisent les lois de la physique et de la chimie. Les objets biologiques sont trop complexes et particulièrement plastiques (mais pas nécessairement élastiques<sup>5</sup>), à la fois intrinsèquement robustes et fortement dépendants du milieu naturel dans lequel ils se trouvent, insuffisamment circonscrits pour qu'on puisse les décrire au moyen de théories générales – les théories, en biologie, sont au mieux approchées et provisoires. Les approches méthodologiques qui ont été utilisées au cours des dernières décennies pour explorer le vivant ont apporté au monde du vivant une notion d'unité jusqu'alors insoupçonnée. Ces approches n'ont peut-être pas produit de grandes théories unificatrices et prédictives du fonctionnement du vivant, mais nous pouvons en tout cas parler aujourd'hui d'une importante synthèse qui intègre l'étude du développement, l'analyse des morphologies et la description des trajectoires évolutives, qui cherche à expliquer les relations réciproques entre le génotype et le phénotype. En d'autres termes, cette synthèse permet en principe une plus grande intelligence des rapports entre les contraintes organisationnelles de la morphogenèse et les discontinuités contingentes de l'évolution et de la spéciation.

L'étude du développement et de la morphogène occupe une place centrale en biologie. Les forces et les transformations qui guident l'œuf dans sa croissance jusqu'à ce qu'il devienne un organisme multicellulaire, doté d'une forme qui lui est propre, et de caractéristiques biologiques et comportements particuliers, ont des siècles durant fasciné les observateurs de la nature. Les philosophes présocratiques, tout comme

---

<sup>5</sup> La différence entre objets « plastiques » et objets « élastiques » tient ici à ce que les premiers peuvent être déformés indépendamment des distances (c'est-à-dire que la notion de *distance* n'y a plus de sens), tandis que les seconds conservent les distances même quand ils sont soumis à de fortes déformations.

Aristote, se sont beaucoup employés à essayer de comprendre comment étaient générés les animaux. C'est à Aristote, dont les idées allaient prévaloir jusqu'au 17<sup>e</sup> siècle<sup>6</sup>, que l'on attribue les premières descriptions formelles et "topologiques" du développement et de la genèse des formes vivantes. La pensée biologique n'a jamais été éloignée de la réflexion philosophique – comment le pourrait-elle ? – comme le montrent les débats séculaires entre physicalisme et vitalisme, entre préformisme et épigénèse, entre finalisme et hasard.

Depuis nos connaissances du monde vivant se sont considérablement étendues et précisées. Même si la vie apparaît en grande partie reposer sur un petit nombre de constituants fondamentaux et de structures formelles de base (l'ADN, le code génétique, le mode de synthèse des protéines, ect.) communs à tous les organismes, des bactéries aux mammifères, cependant, elle émerge de processus très divers et d'interactions extrêmement complexes qui se produisent entre ces constituants. Comment se peut-il que de cette cellule unique qu'est l'œuf, surgissent les composants du corps de l'adulte, fait de nombreux milliards de cellules harmonieusement ordonnées pour former des organes aussi différents et complexes que le cerveau, les membres, les yeux ou la face ? Non seulement la cellule fondatrice et ses descendantes se multiplient un nombre de fois incalculable (encore que strictement contrôlé), mais les milliards de cellules qui en résultent doivent acquérir des spécialisations qui les rendent aptes à remplir les fonctions les plus variées. On dénombre ainsi, chez les humains, quelque trois cent cinquante types de cellules différentes. Encore faut-il que ces classes de cellules spécialisées se répartissent selon un plan défini pour chaque espèce afin qu'émerge la forme qui la caractérise. Enfin, les diverses activités biochimiques et fonctions physiologiques de ces cellules doivent être coordonnées. Cela implique un système complexe de communications internes et d'échanges d'informations avec le monde extérieur. L'adaptation de l'organisme aux variations de ce dernier conditionne en effet sa survie. La « multicellularité » a permis une augmentation de la taille, une complexification des organismes et l'infinie variété des formes vivant aujourd'hui sur notre planète. En conséquence, chaque cellule provenant de la division de l'ovule fécondé ne se comporte plus uniquement comme une entité propre, mais aussi en fonction et au bénéfice de l'ensemble des cellules qui forment l'individu.

---

<sup>6</sup> Quelques-unes de ces idées continuent de garder une certaine validité encore de nos jours.

L'appartenance des cellules à une « collectivité » peut être mise en évidence par la capacité d'une cellule isolée à construire un être tout entier, et par l'étonnant pouvoir de régulation de l'embryon, grâce auquel il peut construire un adulte conforme au modèle de l'espèce. Cela montre que chacune des cellules, et leur comportement lors du développement, se détermine en fonction de l'ensemble, et toutes concourent vers un but : construire un embryon conforme au plan d'organisation de l'espèce à laquelle il appartient. Les transformations spatiales et les dynamiques temporelles mises en jeu lors du développement de l'embryon ont une importance capitale pour assurer la croissance des formes vivantes et l'intégrité physiologique et cognitive des individus. Cette formidable capacité de coopération propre au vivant, combinée à l'extrême complexité des interactions cellulaires et à la surprenante plasticité des structures mises en place lors de la morphogenèse et de la construction de l'organisme, constitue le nouvel horizon de la biologie contemporaine.

De ces constats et des recherches récents en biologie se dégagent clairement trois sortes de considérations et conclusions.

1) Le décryptage du génome, à lui seul ne peut pas rendre compte des mécanismes extrêmement complexes qui assurent le développement et la survie des organismes. Pour comprendre ces phénomènes, il faut compléter la perspective génétique par d'autres approches susceptibles de révéler l'immense diversité de causes et d'interactions qui, toutes ensemble, participent à la vie. De plus, ces causes et ces interactions suivent dans le monde biologique un comportement profondément non linéaire et impossible à déterminer au moyen d'un programme donné à l'avance.

2) Un ensemble d'approches embryologiques, génétiques et épigénétiques a permis des percées significatives pour la compréhension des mécanismes moléculaires, cellulaires et évolutionnaires qui sous-tendent le développement des organismes pluricellulaires – bien que, par ailleurs, beaucoup de règles fondamentales et de processus vitaux soient encore très mal comprises – ; elles démontrent, notamment, que les mécanismes de base de la morphogenèse se conservent par-delà les barrières entre espèces. La conservation des mécanismes de la morphogenèse par-delà les barrières entre espèces nous permet de porter un regard unificateur sur le monde vivant ; les conséquences méthodologiques, épistémologiques et, au but du compte, sociétales, qui en résultent vont être tout à fait considérables. On sait aujourd'hui que le patrimoine

génétique des mouches et des vers est à bien des égards le même que celui de l'homme, comme l'indiquent les analyses récentes des génomes. On sait aussi que ces diverses espèces ont, de plus, en commun d'importants mécanismes biochimiques et génétiques. Il s'ensuit que l'explication des différences morphologiques et physiologiques entre diverses espèces, et des propriétés spécifiques à chacune d'entre elles, ne saurait être cherchée uniquement dans le pouvoir incontrôlé et infaillible des gènes, mais également dans d'autres niveaux d'organisation des êtres vivants. Cette dernière remarque non mène directement à la troisième de nos considérations.

3) Il est clair que nous sommes aujourd'hui confrontés à un changement de paradigme au niveau tant théorique qu'expérimental, qui va être riche de conséquences pour la démarche à suivre dans les recherches en biologie et dans les sciences humaines. Aujourd'hui le principal paramètre spatial et temporel n'est plus le gène isolé, et l'espace global des variables et des trajectoires dans lequel se développe et évolue un organisme pluricellulaire n'est pas le génome (ou n'est pas uniquement le génome), mais bien plutôt l'épigénome. On est ainsi passé du « tout génétique<sup>7</sup> » à l'épigénétique, et ce changement reflète une toute autre complexité et plasticité du vivant et de ses relations avec l'environnement naturel et social. Dès lors la notion de « programme génétique », c'est-à-dire l'idée que le plan du développement de chaque organisme vivant réside dans ses gènes, apparaît profondément insuffisante à rendre compte des différents niveaux d'organisation et des multiples mécanismes de régulation qui caractérisent les systèmes vivants. Il est de plus en plus clair qu'un tel programme n'existe pas et qu'il n'y a aucun niveau de causalité privilégié dans les systèmes biologiques. Cela a conduit à redéfinir le génome comme une "partition" utile pour la transmission de certaines informations génétiques aux organismes, plutôt que comme un programme qui les créerait ; d'ailleurs, cette partition n'est ni « lue » ni « interprétée » par les gènes, mais par des complexes de protéines et d'ARN dans le contexte dynamique de l'organisation spatiale de la chromatine et de certaines modifications chimiques de l'ADN. La connaissance des modifications conformationnelles et chimiques du génome, c'est-à-dire de ces changements épigénétiques, est en train de porter les comparaisons et autres considérations liées à la morphogenèse et à l'évolution

---

<sup>7</sup> Cf. H. Atlan, *La fin du «tout génétique» ? Vers de nouveaux paradigmes en biologie* (Paris, 1999) ; C. R. Lewontin, *Gène, organisme et environnement* (Paris, 2001).

vers des plans tout à fait inédits et a, sans nul doute, d'ores et déjà conduit à un rapprochement entre processus du développement, stratégies évolutives et questions environnementales. Les interrogations quant aux mécanismes qui sous-tendent les processus organiques, les interrogations quant au *comment*, ont été mises en rapport avec les interrogations quant au *pourquoi* de ces mécanismes.

4) Les découvertes faites au cours de trois dernières décennies concernant les phénomènes épigénétiques représentent un bouleversement important de notre compréhension de l'hérédité, du développement et de la diversité du monde vivant. Certains ont parlé de « révolution en biologie ». L'alphabet chimique de notre matériel génétique, l'ADN, est le même dans toutes les cellules de l'organisme. Pourtant, l'information portée par cette écriture n'est pas lue de la même manière dans nos cellules, et ceci contribue à la formation de tissus et organes variés qui constituent chaque individu. Cette lecture différente de l'information génétique selon la lignée cellulaire est permise par des modifications des protéines enroulées autour de l'ADN, les histones – ces histones contrôlent donc le compactage de la chromatine –, ainsi que par des méthylations de l'ADN qui répriment l'expression génique, ou des molécules d'ARN. Ces modifications de la chromatine sont transmises au cours de la duplication des chromosomes, permettant ainsi de les garder en mémoire au cours des divisions cellulaires. Elles sont dites *épiépigénétiques* parce qu'elles ne s'accompagnent pas de changements des séquences nucléotides. Ces modifications constituent les deux mécanismes principaux par lesquels l'épigénome assure la régulation de l'expression génique.

Les découvertes brièvement rappelées permettent de tirer plusieurs conclusions importantes concernant les processus vivants.

i) Le mot « épigénétique » a été introduit par le biologiste C.H. Waddington pour désigner une nouvelle science visant à étudier les mécanismes par lesquels des facteurs non génétiques contrôlent le rôle des gènes en amont de leur nombre et position dans les chromosomes. D'où l'image du paysage épigénétique : les gènes dessinent un paysage que les cellules parcourent, lorsqu'elles se différencient au cours du développement embryonnaire comme des rivières le long d'une vallée. Le sens du mot épigénétique se précisera considérablement à partir de la fin des années 1970. D'abord, beaucoup d'embryologistes ont mis en évidence que les variations d'activité des gènes

au cours du développement embryonnaire sont globales, affectant simultanément des centaines ou de milliers d'entre eux. En conséquence, d'autres mécanismes beaucoup plus globaux que, par exemple, le modèle de l'opéron proposé par F. Jacob et J. Monod au début des années 1960, doivent être responsables des premières étapes du développement : les modifications de la chromatine peuvent constituer un tel mécanisme. Des travaux révèlent alors l'activité différentielle des gènes selon l'état de la chromatine qui y est associée. Cette idée se précisera peu à peu et mènera au modèle selon lequel les modifications structurales (réversibles) de la chromatine et la méthylation de l'ADN gouvernent l'expression des gènes et concernent ainsi la différenciation cellulaire et la morphogenèse, c'est-à-dire que les facteurs épigénétiques gouvernent la « lecture » de l'ADN à l'intérieur de la cellule. Cette régulation épigénétique est donc conservée lors de la division cellulaire, la mitose, et chez les plantes, elle peut traverser la méiose, et être à l'origine des variations héréditaires.

ii) Le rôle que les facteurs épigénétiques jouent dans l'hérédité, le développement et pour l'intégrité de l'organisme semble être plus important que le rôle du code génétique. Pour le fonctionnement normal de notre organisme, le matériel génétique et les facteurs épigénétiques doivent agir de manière concertée et être déchiffrés correctement par la cellule. De plus, l'information épigénétique doit être préservée au cours du cycle cellulaire et pendant plusieurs générations ; son altération<sup>8</sup> (due notamment à l'inaccessibilité du génome à l'appareillage responsable de sa « traduction » en protéines et au fait que les régions de la chromatine fortement condensées restent silencieuses) peut compromettre le développement normal d'un organisme ou favoriser l'apparition de certaines maladies, ainsi que le vieillissement cellulaire. On comprend ainsi que c'est l'organisation spatiale et dynamique de la structure chromatinienne qui est le principal support de l'identité cellulaire et qui la transmet aux cellules filles au sein d'une même lignée.

iii) L'empreinte génomique nous a fait comprendre que la contribution maternelle et paternelle envers l'embryon est différente. Alors que la majorité des gènes

---

<sup>8</sup> On sait maintenant que le matériel génétique est régulièrement endommagé suite à des stress extérieurs, voire lors de sa réplication. Ces dommages sont le plus souvent éliminés par des systèmes de réparation cellulaires adéquats. Toutefois, pour accéder à ces dommages, il faut désorganiser la chromatine et donc ensuite rétablir son organisation initiale. Récemment, on a mis en évidence le rôle indispensable du facteur d'assemblage de la chromatine, CAF-1, dans ce processus. Ces résultats permettent de mieux comprendre comment l'information épigénétique véhiculée par la chromatine est préservée au cours de la réponse aux dommages de l'ADN.

sont monozygotes (génétiquement identiques) qu'ils soient hérités du père ou de la mère (transmission biallélique), les gènes soumis à l'empreinte ne s'expriment typiquement qu'à partir du chromosome paternel ou maternel (transmission monoallélique). Une perturbation lors du processus de l'empreinte peut mener à une pathologie chez l'humain suite au déséquilibre d'expression de gènes parvenant soit de la mère, soit du père. Des maladies comme le diabète néonatal transitoire ainsi que quelques syndromes de retard de croissance ou de croissance excessive ont récemment été associées aux changements épigénétiques.

iv) L'environnement exerce une grande influence sur notre épigénome pendant le développement et le vieillissement et peut expliquer, par exemple, pourquoi deux jumeaux identiques ne développent pas forcément les mêmes maladies. La séquence d'ADN est identique chez les vrais jumeaux, l'épigénome en revanche ne l'est pas. Ces différences se multiplient par trois entre l'âge de trois ans et 50 ans. Cette différence est davantage marquée si l'environnement diverge beaucoup. En effet, l'épigénome est en perpétuel changement d'état, une entité toujours en évolution ; il y a potentiellement autant d'épigénomes que des cellules ou des tissus à l'intérieur d'un seul organisme vivant, en fonction des contextes micro-environnementaux. On voit donc que des décennies de séquençage et de dissection du génome humain ont confirmé que les causes réelles des problèmes de santé sont en partie d'origine environnementale, écologique et sociale. Ce ne sont pas en effet les messages génétiques qui sont codés dans l'ADN génomique, mais bien des modifications épigénétiques induites par l'environnement. Un autre aspect important à mettre en relation à ce qui vient d'être dit, est que les processus épigénétiques ont démontré l'inutilité de la notion de programme génétique, introduite dans les années 1960 comme extension induite du mécanisme de reproduction des constituants macromoléculaires à l'organisme entier. Cela laisse beaucoup plus de place à la possibilité que l'environnement modifie les caractéristiques des organismes vivants, et que ces modifications soient transmises au cours des générations.

v) Ces résultats remettent en question les principes fondamentaux de l'hérédité, et notamment le déterminisme génétique, qui a dominé la biologie pendant une centaine d'années : c'est-à-dire la conviction que l'environnement ne peut pas influencer directement sur les gènes et que les caractères acquis au cours de la durée de la vie ne

peuvent pas être hérités. L'épigénétique a mis un terme au déterminisme génétique (*sensu stricto*), mais ne soutient pas non plus la notion d'un déterminisme d'origine environnementale. La marque de l'hérédité épigénétique est son dynamisme et sa plasticité. Bien que l'influence épigénétique de l'environnement puisse persister pendant des périodes variables, et peut se trouver transmise entre plusieurs générations, elle peut aussi être inversée, ou être modifiée en changeant les conditions de l'environnement d'une manière appropriée, notamment en réduisant des stress extérieurs comme les ultraviolets, les produits chimiques, les agents toxiques<sup>9</sup>, ect.

Il est temps de se demander en quoi ces découvertes ont-elles changé notre façon de voir la vie ? Tout au long de ces cinquante dernières années, on a procédé en morcelant les systèmes vivants jusqu'à leur plus petits éléments, le gène et la molécule. Humpty-Dumpty (le personnage ovoïde dans *De l'autre côté du miroir* de Lewis Carroll) a été brisé en milles morceaux. Cette méthode a été héritée de la physique et elle a été adoptée par la plupart des biologistes de manière acritique. On désigne ce modèle épistémique sous le nom de *réductionnisme intégral* (à ne pas confondre avec des réductions ou simplifications partiales ou locales, qui sont communément utilisées dans la pratique scientifique, surtout expérimentale). Mais, en dépit de sa prodigieuse réussite, cette méthode ne nous dit pas comment reconstituer globalement un système vivant à partir de ses éléments. En réalité, nous savons aujourd'hui qu'un système vivant considéré dans sa globalité, comme un « tout », ne se comporte pas de la même manière que ses éléments pris isolément, et qu'en plus il manifeste de nouvelles propriétés, appelées aussi « émergentes », qui l'on n'observe pas dans les constituants individuels<sup>10</sup>. La raison de cette situation procède de la relation qu'il y a entre les

---

<sup>9</sup> Il est reconnu depuis longtemps que, par contraste avec les effets subtiles des gènes de sensibilité, les effets de l'environnement entraînent de grandes différences génétiques. Par exemple, il a été trouvé que des agents toxiques présents dans l'environnement peuvent brouiller les séquences génomiques et produire de nouvelles transcriptions liées à un éventail de maladies chroniques telles le Syndrome de la guerre du Golfe, le Syndrome de fatigue chronique, les leucémies et les maladies auto-immunes.

<sup>10</sup> Cf. P. W. Anderson, « More is different. Broken symetry and the nature of hierarchical structure of science », *Science*, 177 (4047), 1972, 393-396. Une notion importante est la distinction entre l'échelle des phénomènes et les niveaux d'organisation. À une même échelle, on peut avoir plusieurs niveaux d'organisation, et donc plusieurs configurations spatiales. Il suffit de penser à l'exemple des transitions de phase, phénomène fondamental aussi bien dans le monde quantique que dans notre réalité macroscopique. Les changements de phase sont des transitions brutales qui ont lieu lorsque le paramètre fondamental d'un phénomène atteint une certaine valeur critique. La transition qui transforme un état de la matière en un autre fait apparaître de nouvelles structures spatiales et de nouvelles propriétés physiques. Ainsi quand on dit qu'un corps a changé de nature, on doit essentiellement entendre que c'est la nature des symétries de la manière dont il s'organise dans l'espace, visible

échelles microscopique, mésoscopique et macroscopique. On connaît beaucoup de choses sur les mécanismes moléculaires, mais on connaît encore très mal les processus morphogénétiques et les relations des organismes avec l'environnement. À mesure que l'on avance depuis les gènes vers les protéines pour lesquelles ils codent, puis vers les interactions entre ces protéines, puis encore vers les propriétés globales des organismes et leurs comportements en réponse aux caractéristiques des écosystèmes, les problèmes deviennent très complexes. L'approche systémique (ou la notion de « biologie des systèmes ») peut précisément nous aider à avoir une plus grande intelligence *des* interactions multi-échelle et *des* propriétés globales des organismes vivants. À chaque niveau de l'organisme, ses différents composants font partie d'une structure topologique et dynamique intégrée, d'un espace morpho-fonctionnel, bref d'un système. Chacun de ces systèmes a sa logique propre, et il est impossible de comprendre cette logique par la seule étude des propriétés des composants du système. La biologie des systèmes nécessite une transformation théorique profonde et une autre manière de penser le développement et l'évolution des êtres vivants. Il s'agit de ressembler plutôt que de séparer, d'intégrer au lieu de réduire. C'est un changement majeur, dont les implications vont bien au-delà de la pensée purement scientifique, pour investir les milieux humains et naturels, les domaines de la politique de santé et de la régulation de la société, en particulier nos représentations symboliques, esthétiques et épistémologiques de comment l'environnement influence le vivant, de ce que signifient l'hérédité et le développement, de ce qu'est le vivant. Il s'agit au fond de changer notre conception philosophique de la vie.

Revenons à la double distinction mentionnée plus haut entre, d'une part, le phénomène de changement d'espace et celui de changement d'échelle, et de l'autre, entre ce dernier et le niveau d'organisation. D'abord, il est important d'admettre l'existence d'une pluralité d'espaces et d'interactions entre eux. Par exemple, l'« espace substrat » de la cellule est distinct de l'espace usuel dans lequel nous vivons, car l'espace caractéristique des activités biochimiques et métaboliques d'un organisme vivant possède des propriétés différentes de l'espace euclidien. C'est un espace déterminé par ces activités biochimiques et métaboliques, et impossible à isoler de celles-ci, tout comme, en quelque sorte, l'espace de la relativité générale, à une autre échelle, est inséparable des phénomènes physiques qui s'y déroulent. En d'autres

termes, dans l'espace tridimensionnel qui est celui de nos activités quotidiennes, il y a un emboîtement d'espaces plus précis et plus spécialisés, dont l'espace macroscopique, l'espace cellulaire, l'espace moléculaire, l'espace quantique. Nous avons une pluralité d'espaces, qui n'est pas qualitativement réductible au seul espace euclidien.

Le point essentiel est qu'à la même échelle macroscopique de systèmes apparemment aussi simples qu'une couche de fluide, un mélange chimique ou un alliage métallique peuvent s'auto-organiser selon des modes différents dont chacun fait apparaître une grande variété de motifs spatiaux et de dynamiques complexes<sup>11</sup>. L'auto-organisation consiste alors en l'émergence spontanée d'une structure géométrique ou d'une forme spatiale qui ne résulte pas d'un programme codé par un algorithme, c'est-à-dire comme une suite d'instructions menant à un résultat prédéterminé. Elle résulte bien plutôt de l'évolution spontanée de systèmes très divers sous l'effet de certaines transformations géométriques et de la variation de paramètres physiques. Le fait qu'une goutte d'eau en apesanteur prenne une forme sphérique est l'exemple le plus simple d'auto-organisation. La disposition des feuilles sur une branche ou celle des pétales sur une fleur lors de la croissance sont d'autres exemples de processus d'auto-organisation en spirale. Remarquons au passage qu'il existe une unique spirale logarithmique et équiangulaire qui contient tous les points du système. En botanique, on l'appelle *spirale ontogénétique*. Il s'agit donc d'un phénomène, dont la signification est universelle, qui illustre très bien la corrélation profonde entre les propriétés géométriques et les qualités dynamiques dans de très nombreux systèmes naturels.

### 3. Du réductionnisme séquentiel à une conception intégrative du vivant

Ces dernières années, il est apparu de plus en plus clairement que le décodage des séquences linéaires du génome humain constitue une description incomplète de notre patrimoine génétique et, à fortiori, des mécanismes responsables du développement des êtres vivants. La raison en est que l'information relative aux fonctions du génome et de la régulation génétique est aussi et peut-être davantage

---

<sup>11</sup> R. May, « Simple mathematical models with very complicated dynamics », *Nature*, vol. 261, juin 1976, 459-467. L'idée fondamentale est que des modèles mathématiques simples, descriptibles par des équations différentielles de premier ordre, peuvent exhiber un spectre très large de comportements dynamiques complexes tels que des bifurcations, des attracteurs étranges et des fluctuations aléatoires.

inscrite dans la manière dont l'ADN, en association avec plusieurs familles de protéines, est plusieurs fois replié à l'intérieur du chromosome dans le noyau de la cellule. De ce fait, le seul séquençage de l'ADN donne une description tout à fait partielle de cette information et organisation complexes<sup>12</sup>.

En fait, l'idée que l'agencement ordonné et contrôlé de la chromatine contribue de façon essentielle à la régulation de l'expression génétique et à plusieurs autres fonctions nucléaires est de plus en plus confirmée par les modèles théoriques et les données expérimentales récents<sup>13</sup>. Mentionnons à ce propos trois faits qui apportent de nouvelles preuves à l'existence d'une relation importante entre la structure et dynamique spatiales de la chromatine et de ses composants et la régulation des gènes.

i) La chromatine et ses unités de bases, les nucléosomes formés d'un assemblage de protéines histones, autour desquels l'ADN s'enroule, est étroitement lié à l'activité transcriptionnelle. En effet, ainsi enroulé l'ADN n'est pas accessible aux facteurs de transcription, ces protéines qui activent les gènes. Or il y a des gènes qui sont capables d'ôter des nucléosomes pour laisser ainsi libre accès aux facteurs de transcription, qui peuvent alors activer les gènes.

ii) Quand on pense que deux mètres d'ADN arrivent à rentrer dans un noyau d'une cellule de quelques micromètres de diamètre, on pourrait croire que la position exacte d'un gène sur son chromosome n'a pas grande importance. Cependant, faire passer un gène d'un endroit à un autre et l'insérer dans un autre voisinage chromosomal peut l'activer ou le désactiver, s'avère être une tâche d'une complexité redoutable et d'importance vitale pour la cellule. Dernièrement, il a été possible d'identifier des protéines qui permettent à différents voisinages d'un chromosome d'activer ou

---

<sup>12</sup> Depuis la fin du projet sur le génome humain en 2003, toute la séquence des 3 milliards de paires de bases de l'ADN est maintenant connue. Cependant, le génome humain n'est pas juste une chaîne linéaire de paires de bases, mais se replie pour former une structure dynamique tridimensionnelle contenant des protéines et de l'ARN. Un aspect important de cette structure dynamique concerne la position des différents chromosomes et gènes dans le noyau de la cellule et comment la position des gènes dans le noyau affecte leur activité ou inactivité au cours du développement. En d'autres termes, si les séquences ADN sont importantes pour la fonction génique, leur environnement sur le chromosome et leur position au sein du noyau de la cellule le sont aussi. En fait, en contrôlant si les gènes sont activés ou désactivés, l'environnement des gènes peut avoir un effet sur le mode de développement d'une cellule.

<sup>13</sup> Pour plus de détails, nous renvoyons à nos articles, "Epigenetic Phenomena, Chromatin Dynamics, and Gene Expression. New Theoretical Approaches in the Study of Living Systems", *Rivista di Biologia/Biology Forum*, 101 (2009), pp. 405-442 ; et "Plasticity and Complexity in Biology: Topological Organization, Regulatory Protein Networks and Mechanisms of Gene Expression", in *The Concept of Information in Living Systems*, G. Terzis and R. Arp (éds.), The MIT Press, Cambridge MA, 2010, pp. 114-159.

désactiver des gènes. En outre, ces protéines ont la capacité de modifier l'emballage de l'ADN avec les protéines qui s'y associent.

iii) De plus, chez les eucaryotes, la topologie de l'ADN et le remodelage de la chromatine auraient pu favoriser l'évolution de mécanismes moléculaires spécifiques pour permettre que même l'ADN carentiel réponde aux signaux qui sont notamment déclenchés lors la différenciation cellulaire. D'où l'hypothèse selon laquelle les différents événements épigénétiques ayant lieu dans les structures nucléaires de la cellule pourraient influencer d'une manière souvent décisive sur le cours du développement embryonnaire et du métabolisme global de l'organisme.

#### **4. Objets topologiques et propriétés fonctionnelles du génome**

Nous pensons qu'il est essentiel que des méthodes topologiques permettant d'inférer de nouvelles propriétés structurelles et biologiques du génome puissent être développées. La recherche devrait viser une compréhension du génome à un niveau qui se situe au-delà de la simple description de la séquence linéaire de l'ADN, et qui, partant, prendrait en compte l'ensemble des processus épigénétiques qui semblent jouer un rôle important dans l'organisation, la dynamique et le fonctionnement du chromosome et de la cellule, sans que la séquence de l'ADN soit modifiée pour autant. Il s'agit plus précisément d'étudier de la manière dont le génome est topologiquement et dynamiquement organisé à l'intérieur de l'espace nucléaire des cellules.

Dans une approche post-génomique, systémique et intégrative de la biologie, l'importance de l'interface entre organisation de la chromatine, processus épigénétiques et facteurs environnementaux est très probablement l'un des enjeux majeurs des recherches actuelles et futures dans les sciences du vivant et de l'homme. En effet, au vue de la mise en place de ses structures et de sa dynamique fonctionnelle, les génome des organismes pluricellulaires apparaît comme étant un système hautement complexe, dont la régulation se fait à quatre niveaux hiérarchiquement organisés. Ces niveaux sont : 1) la séquence linéaire de l'ADN ; 2) la chromatine ; 3) la structure nucléaire qui inclut la dynamique et l'organisation spatiale tridimensionnelle du génome dans le noyau de la cellule ; 4) les interactions entre les processus morphogénétiques et les conditions des écosystèmes. Parmi les processus morphogénétiques, il faut notamment

prendre en compte le développement embryonnaire et la formation des morphologies globales des organismes, et parmi les écosystèmes, il convient de considérer surtout les styles de vie, l'organisation du travail et la santé publique, l'état de la biodiversité et ses possibles conséquences sur le métabolisme général des êtres vivants.

Le principal but doit être d'explorer l'interface entre géométrie, physique et biologie, et d'étudier les interactions entre objets topologiques et processus biologiques. Il s'agit, plus précisément, de mieux comprendre certains aspects de la relation entre la manière dont se mettent en place les structures macromoléculaires et leurs fonctions biologiques, ainsi que le rôle des divers mécanismes de régulation dans le cas, par exemple, des manipulations de l'ADN provoquées par l'action des topoisomérases lors d'un cycle cellulaire, ou de celui du repliement des protéines à l'intérieur de la cellule. Dans ce même ordre d'idées, il est essentiel d'approfondir l'étude de quelques aspects importants relatifs aux propriétés topologiques et épigénétiques de la chromatine et de la compartimentation spatiale du chromosome<sup>14</sup> dans le noyau<sup>15</sup>. Il est apparu de plus en plus clairement, au cours des deux dernières décennies, que la description des mécanismes qui favorisent la condensation de la chromatine puis sa compaction sous la forme du chromosome dans le noyau de la cellule, ainsi que leur rapport avec la régulation génétique et épigénétique, est aujourd'hui l'une des questions centrales de la biologie.

Lié à ce qui vient d'être dit, il y a la propriété de la plasticité topologique qui semble intervenir à tous les niveaux de formation et d'organisation des structures macromoléculaires, et elle revêt donc un rôle fondamental dans l'ensemble des événements majeurs du cycle cellulaire (réplication, transcription, réparation et

---

<sup>14</sup> Les chromosomes sont constitués d'un mélange de protéines et d'ADN appelé chromatine, dont l'unité de base est le nucléosome. Les nucléosomes comportent des protéines histone et contribuent à l'organisation de l'ADN en agissant comme un fuseau autour duquel l'ADN s'enroule. Afin de comprendre comment la chromatine est assemblée, des chercheurs ont étudié des complexes protéiques (parmi lesquels le CAF<sub>1</sub> joue un rôle fondamental) qui aident l'ADN à s'enrouler autour des nucléosomes. On a découvert que ces complexes concourent à l'organisation de nouvel ADN sous forme de chromatine chaque fois que le génome est copié pour une nouvelle cellule, et qu'ils aident au maintien de la structure de la chromatine pendant que les protéines qui réparent les lésions subies par l'ADN sont à l'œuvre.

<sup>15</sup> Les cellules de notre corps stockent l'information génétique dans leur noyau. Comme les noyaux sont très petits et que les molécules d'ADN sont très longues, cette opération est très complexe. L'ADN doit donc être fortement compacté pour pouvoir rentrer dans le noyau. Certaines protéines facilitent ce conditionnement de l'ADN en formant avec lui cette structure que l'on appelle chromatine. Il existe plusieurs groupes d'enzymes qui se servent d'énergie chimique pour que la chromatine reste souple et que l'information génétique puisse être utilisée selon les besoins, malgré son empaquetage extrêmement compact.

recombinaison des structures nucléaires). Cette plasticité présente des propriétés d'une complexité croissante (c'est-à-dire qu'elle dépend du niveau d'organisation à lequel on se place pour analyser le phénomène), et son action ne peut pas être caractérisée par des modèles traditionnels de type purement statistique, par exemple. Une telle propriété ne concerne pas que les mécanismes de régulation du génome, mais également ceux processus qui sont directement associés au remodelage, à la condensation et à la dynamique de la chromatine et du chromosome. En particulier, on peut penser qu'une meilleure compréhension des principales déformations qui affectent certains sites de l'ADN, des chaînes DNA-protéines histones, de la chromatine et du chromosome, à commencer par les sites où se mettent en place les complexes nucléosomeaux, pourrait permettre de mieux expliquer le rôle des systèmes d'interactions fonctionnels entre les différentes structures nucléaires, les phénomènes de la régulation et de l'expression des gènes.

Nous pensons que l'interface entre les aspects topologique, dynamique et biologique joue un rôle fondamental dans le processus de formation et de régulation de la chromatine et du chromosome. Un enjeu majeur est d'arriver à décrire, à la lumière de cette interaction, le rôle de la forme topologique et de ses structures dans la modulation de la fonction biologique. Récemment, nous avons cherché à montrer comment les événements génétiques les plus fondamentaux à l'intérieur de la cellule, tels la réplication, la transcription, la recombinaison et la réparation, sont profondément liés à plusieurs changements de la géométrie locale (variations de la courbure et augmentation de la torsion), dans la conformation topologique et dans l'état dynamique de la macromolécule en forme de double hélice. De plus, nous avons décrit la façon dont les cellules peuvent moduler le degré de surenroulement, de nouement et d'entrelacement des brins d'ADN grâce à l'activité des enzymes topoisomérases.

Détaillons brièvement ce point fondamental. Les enzymes topoisomérases, découvertes au début des années 1970, sont capables de modifier les propriétés topologiques de l'ADN. Universellement répandues et présentes dans tous les organismes, tant procaryotes qu'eucaryotes, ces enzymes sont indispensables au fonctionnement de toutes les cellules vivantes. On leur attribue deux rôles majeurs : le premier est l'élimination des enchevêtrements produits lors de la plupart des processus qui impliquent l'ADN ; le second est la modification et la régulation de l'état

topologique de l'ADN, notamment son degré d'enroulement. Les modifications topologiques de l'ADN se traduisent par des changements de la géométrie de la macromolécule : surenroulement, formation de structures non canoniques de la double hélice, etc. La propriété du surenroulement apparaît donc une propriété fondamentale aussi bien au point de vue structural qu'au point de vue biologique<sup>16</sup>. On peut ainsi affirmer que la configuration topologique est un niveau d'organisation structural essentiel pour les anneaux d'un ou de deux brins qui forment la double hélice d'ADN. Le nombre de tours que fait l'un des brins autour de l'autre brin décrit bien la configuration des anneaux bicaténaires. En fait, ce nombre, appelé *nombre d'enlacements*, est un invariant par déformation topologique de la macromolécule d'ADN, qui influe de manière importante sur l'activité génique et, plus généralement, sur ses fonctions biologiques. En d'autres termes, quelle que soit la façon dont l'anneau bicaténaire d'ADN est étiré ou enroulé et aussi longtemps que les deux brins ne se cassent pas, leur nombre d'enlacements ne change pas ; ce nombre est donc un invariant de la topologie de la double hélice d'ADN.

À la lumière de ce qui vient d'être dit, il nous apparaît essentiel que des méthodes géométriques et topologiques soient développées pour décrire et expliquer la formation et l'évolution des formes et fonctions biologiques, depuis la cellule jusqu'à l'organisme. Ces méthodes pourraient être aptes en particulier pour analyser l'architecture et la flexibilité organisationnelle du noyau, sa compartimentation spatiale et l'interaction dynamique entre la chromatine et les autres composantes nucléaires. Il s'agit de comprendre, en définitive, comment et pourquoi ces différents niveaux d'organisation influencent l'expression des gènes et le fonctionnement du chromosome.

## **5. Quelques jalons d'une topobiologie : transformations topologiques et processus biologiques**

L'idée qui sous-tend les considérations précédentes est que la production du vivant doit beaucoup à des mécanismes topologiques qui interviennent directement aux

---

<sup>16</sup> Pour un modèle topologique du surenroulement, voir nos articles, "Geometrical and topological modeling of supercoiling in supramolecular structures", *Biophysical Review and Letters*, 2 (3-4), 2007, pp. 287-299 ; et "When Topology Meets Biology 'For Life'. Remarks on the way in which topological form modulates biological function", in *New Trends in Geometry, and Its Role in the Natural and Life Sciences*, L. Boi, C. Bartocci, C. Sinigaglia (éds.), Imperial College Press, Londres, 2010, pp. 213-272.

niveaux de l'organisation et de l'évolution des êtres biologiques. On peut ainsi parler d'une topologie du vivant, qui agit sur l'espace substrat des activités métaboliques et physiologiques de tout organisme biologique. Il existe des transformations géométriques et des remodelages topologiques qui semblent jouer un rôle central dans la modulation des changements spatiaux ayant lieu dans l'organisme au cours du développement embryonnaire et de la différenciation cellulaire (formation des tissus et des organes). Il existe aussi, en amont, des transformations et des remodelages des structures nucléaires qui semblent contrôler les conditions d'expressivité des gènes et les systèmes de régulation épigénétique au niveau de l'assemblage de la chromatine et de l'organisation du chromosome.

Mentionnons deux exemples de transformations topologiques et changements morphologiques ayant un pouvoir générateur et régulateur des formes fonctionnelles. Le premier concerne le repliement des protéines, le second, l'embryogenèse.

1) Pour assurer leur fonction génétique, les protéines doivent réaliser certains mouvements typiques dans l'espace de la cellule. Elles se déforment en plusieurs séquences ordonnées de repliement et dépliement afin d'adopter une nouvelle configuration tridimensionnelle. Cette déformation continue ne fait intervenir aucune notion de métrique, mais elle s'avère pourtant indispensable au déclenchement de certaines activités vitales. Autrement dit, la topologie joue un rôle essentiel dans la communication intracellulaire. *Les protéines sont des donneurs d'ordre de nature topologique : l'information n'est pas codée sous forme de programme, mais dans l'espace.* Elle est configurée, construite spatialement. C'est un exemple superbe d'interaction entre la géométrie intrinsèque des cellules et le plan d'ensemble de l'organisme dans lequel elles s'insèrent.

2) Le processus de la gastrulation, événement fondamental à la fois sur le plan morphologique, physiologique et métabolique, présente des affinités remarquables avec le concept topologique de *déformation de plongement ou d'immersion*. Il s'agit d'une opération qui consiste, en bref, à amener la face externe d'une surface sphérique vers sa partie interne. Grâce à cela, apparaît une auto-intersection de la région annulaire bornant la surface correspondant à l'embryon, et une interpénétration de la partie connexe (externe) avec la partie concave (interne) de la même surface qui peut ainsi se traverser,

mais non se déchirer, et la courbure membranaire ne doit pas devenir infinie. Plusieurs déformations et réarrangements spatiaux alors s'ensuivent, en affectant la diversification cellulaire et l'organisation physiologique du futur organisme individué (formation des feuilletts germinatifs : mésoderme, ectoderme, endoderme), et surtout permettant la constitution de formes nouvelles (tissus et organes) chez le jeune organisme en développement.

Il faut cependant reconnaître que le type de relation qui existe entre ces deux processus est encore peu compris. Comme plusieurs biologistes y ont récemment et justement insisté, les gènes en plus d'avoir une réalité physique que leur confèrent ses bases physico-chimiques, se laissent également définir par l'activité de contrôle et de régulation qu'exercent les milieux extra-chromosomique et extracellulaire en amont et en aval de la transcription. Non seulement l'expression des gènes est liée aux processus du développement, mais en plus chaque gène doit être régulé en interaction avec (et en fonction des) autres gènes. D'ailleurs, les manifestations variables de certains gènes semblent ne pouvoir être expliquées qu'en supposant une connaissance des mécanismes de la morphogenèse, et en particulier de la division et différenciation cellulaires<sup>17</sup>.

Un problème fondamental de la biologie est aujourd'hui celui d'arriver à mieux comprendre les processus de régulation, de transcription par exemple, mais pas seulement. On n'est pas encore capable de fournir d'explication véritable de ce processus. Mais les données expérimentales et théoriques dont on dispose à présent permettent de faire l'hypothèse que la régulation de l'expression génétique et les systèmes d'interactions fonctionnelles jouent un rôle fondamental dans la construction de ce qu'on pourrait appeler la *complexité structurale des gènes*. Une telle complexité conduit à faire la distinction entre propriétés topologiques, propriétés dynamiques et propriétés biologiques de la régulation génétique et épigénétique. On a par ailleurs besoin des connaissances plus approfondies des processus épigénétiques et de

---

<sup>17</sup> In n'est peut-être pas inutile de rappeler que bien que toutes les cellules du corps humain possèdent la même information génétique, notre corps contient environ 200 types de cellules différentes. Comment est-ce possible ? La réponse (peut-être pas la seule) vient des divers sous-ensembles de gènes qui sont activés dans les différents types de cellules. Les marques épigénétiques déterminent souvent quels sous-ensembles de gènes sont activés. Afin qu'un embryon puisse se développer et devenir un petit être possédant toutes sortes de cellules, toutes les marques épigénétiques parentales d'origine, comme les modifications chimiques de l'ADN et des protéines associées, doivent être reconfigurées. L'étude de ces marques épigénétiques et de leurs reconfigurations est un sujet aujourd'hui fondamental de l'épigénétique.

l'influence qu'ils exercent sur les événements génétiques dans la cellule. Enfin, l'élaboration de modèles topologiques adaptés aux situations biologiques, et effectifs d'un point de vue expérimental, pourrait aider à mieux comprendre la nature des propriétés de robustesse et de stabilité que présentent les auto-assemblages moléculaires et supramoléculaires, et ce en dépit des fluctuations et des instabilités physiques et biochimiques, en partie aléatoires et chaotiques, que l'on observe, par exemple, au cours de l'évolution temporelle d'un cycle cellulaire ou du développement de l'embryon.

Remarquons par ailleurs que le type de comportement qui semble régir la matière dans le cas de plusieurs phénomènes macroscopiques et mésoscopiques (matière condensée, matière molle, cristaux liquides, quasi-cristaux, systèmes hors de l'équilibre) suggère une analogie importante avec le domaine du vivant et ses différents niveaux d'organisation, où l'on remarque une relation forte entre la dynamique des forces et la morphologie géométrique des processus, d'où résulte nécessairement une véritable dynamique des structures. On peut illustrer brièvement ce que cela signifie par un exemple important. Des études récentes en biochimie ont révélé en particulier que ni les acides nucléiques ni les protéines ne sont pas des structures figées et que leurs interactions mettent en jeu des modifications de leur architecture, de leur conformation. Qui plus est, dans la cellule, le processus de repliement des protéines, qui convertit l'information génétique en une activité cellulaire, doivent être contrôlés dans l'espace et le temps pour être efficaces, et c'est probablement à cet effet que toute une catégorie de protéines appelées « protéines chaperons » a été sélectionnée au cours de l'évolution. La structure et le repliement des protéines font partie intégrante des constructions moléculaires qui aident à l'acquisition de certaines formes spatiales dans le contexte cellulaire.

Dans le même ordre d'idées, des études récentes de la structure de la double hélice montrent qu'elle n'est pas aussi régulière qu'on le pensait : elle présente de légères variations qui dépendent des séquences de base. Certaines de ces irrégularités, que l'on peut modéliser mathématiquement en leur associant notamment des taux de courbure et des degrés de torsion, sont reconnues par des protéines. On arrive ainsi à la notion selon laquelle la conformation spatiale de la macromolécule imposée par l'enchaînement de ses composantes joue un rôle important pour ses propriétés biologiques. Cette notion se trouve confirmée par la mise en évidence d'enzymes, les

topoisomérases (dont il en existe plusieurs familles, remplissant chacune des fonctions précises) qui modifient la topologie de la molécule, et par la mise en évidence de segments en hélice gauche alors que le modèle de Watson et Crick était en hélice droite, sur toute sa longueur. Enfin, ces études montrent clairement que la molécule d'ADN est une structure dynamique, flexible et extensible, sujette à des changements réversibles de conformation spatiale, ce qui permet d'affirmer que l'une des caractéristiques fondamentales du vivant est sa plasticité topologique d'une part, et sa complexité fonctionnelle de l'autre.

Illustrons ce point théorique fondamental en rappelant brièvement quelques défis majeurs qui sont posés actuellement à la recherche biologique et à la modélisation mathématique des phénomènes vivants. Nous avons déjà mentionné que les principaux événements génétiques à l'intérieur de la cellule, tel que la réplication, la transcription et la recombinaison de l'ADN ne sont possibles que parce qu'il existe, dans tous les organismes vivants (procaryotes et eucaryotes), plusieurs familles d'enzymes spécifiques, les topoisomérases, qui sont capables de modifier, en l'adaptant dans l'espace et le temps à chacun de ces événements, la structure géométrique et la conformation topologique de la macromolécule d'ADN. Celle-ci peut, en effet, prendre plusieurs formes topologiques au cours du cycle vital de la cellule, qui lui confèrent, au demeurant, une flexibilité suffisante pour lui permettre de se condenser et se compacter sous forme de chromosome dans l'espace extrêmement réduit (de l'ordre de quelques micromètres) du noyau de la cellule. Cela pose un problème mathématique de plongement autant intéressant que complexe : l'espace nucléaire de la cellule doit se transformer et se réorganiser à son intérieur pour permettre que plusieurs processus biophysiques, cinétiques et conformationnels puissent se mettre en place de façon optimale. En effet, toute altération importante de ces mécanismes régulateurs et organisationnels peut entraîner des pathologies plus ou moins graves dans le fonctionnement du système, et induire ainsi des comportements instables, qui peuvent soit revenir à un régime stable, soit demeurer instables de manière irréversible. C'est le cas lorsque telle et telle topoisomérase n'atteint pas exactement la cible localisée sur le substrat nucléaire sur lequel elle agit, ou lorsque, en raison d'un état biochimique ou thermodynamique critique, le surenroulement de l'ADN ne se fait pas de manière exacte, ou encore, lorsqu'il se produit un déséquilibre de concentration dans la

distribution de la chromatine dans les territoires spatiaux du chromosome<sup>18</sup>. À partir de l'observation et de l'explication des changements qui ont lieu dans la géométrie et la topologie de l'ADN et de la chromatine, nous pensons qu'il pourrait être possible de reconstruire les mécanismes enzymatiques qui orchestrent et régulent l'ensemble des processus génétiques et des fonctions biologiques de tout organisme. Le fait donc de trouver les « bons » invariants de déformation des structures nucléaires tridimensionnelles peut contribuer de façon importante à l'élucidation de quelques mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'organisation et l'évolution des organismes vivants.

Nous cherchons à donner une justification par des modèles topologiques et dynamiques des propriétés locales et globales de l'embryogenèse et de l'apparition des structures morphologiques. Ces dernières années, nous avons amorcé la modélisation de trois étapes essentielles du développement de l'embryon et de la morphogenèse, et montré, à partir de là, comment la topologie éclaire les phénomènes biologiques. En particulier, nous avons montré que la phase de la gastrulation (qui conduit à la formation du système digestif de l'être vivant) du développement des organismes pluricellulaires obéissait à ce type de transformation. Elle correspond précisément à ce que nous avons appelé un *processus topologique d'immersion*. Elle permet de faire venir la face externe d'une sphère-embryon à l'intérieur, et vice-versa. Ajoutons que les structures fondamentales de l'organisme en développement, déjà au stade de la différenciation cellulaire et de l'ontogenèse, émergent de ce processus à travers des mouvements morphogénétiques induits par la redistribution et la compaction cellulaires lors de la gastrulation et de la neurulation. C'est à ce stade qui se met en place l'architecture interne de l'organisme, et ce, grâce à une réorganisation spatiale qui accompagne certains processus embryogénétiques fondamentaux ; cette réorganisation joue en plus un rôle important dans le développement physiologique des organismes. Les cellules dont les positions relatives changent se distribuent en trois grandes catégories, à partir desquelles émergent les divers types cellulaires qui contribuent à la formation des tissus puis des organes. Les trois couches de cellules, auxquelles on

---

<sup>18</sup> Rappelons que le complexe d'ADN et protéines, nommé chromatine, se compose d'hétérochromatine lorsqu'elle est très compacte et euchromatine quand elle l'est moins. Contrairement à ceux de l'euchromatine, les gènes de l'hétérochromatine sont habituellement désactivés car l'ADN n'y est pas facilement accessible aux protéines requises pour activer les gènes.

donne le nom de feuillets, se disposent de telle sorte que, schématiquement, elles semblent emboîtées les unes dans les autres : l'ectoderme superficiel recouvre le mésoderme intermédiaire, qui enveloppe l'endoderme situé en position profonde.

À la lumière de ce qui vient d'être dit, il est raisonnable de penser que seul un ensemble de nouvelles méthodes et théories mathématiques, formant ce qu'on pourrait appeler une *topobiologie* ou une *morphomatique*, rigoureusement fondées sur les données et les processus biologiques eux-mêmes, peut permettre de résoudre certaines des énigmes fondamentales de la biologie actuelle<sup>19</sup>. La topologie de l'ADN rassemble deux disciplines *a priori* éloignées : la biologie moléculaire et la théorie topologique des nœuds. Notons d'abord que c'est assez récemment, au tout début des années 1970, que le biochimiste James Wang a découvert les enzymes, qu'il a appelé *topoisomérases*, qui sont capables de modifier les propriétés topologiques de la macromolécule d'ADN. Soulignons ensuite, en plus de ce qui vient d'être dit à ce sujet, que la principale opération que les topoisomérases peuvent effectuer, est de surenrouler les brins d'un anneau d'ADN bicaténaire en utilisant l'énergie nécessaire aux réactions biochimiques des molécules, mais pour que cela soit possible, il faut qu'elles forment des nœuds. Mais il y a d'autres enzymes topoisomérases qui, elles, interviennent pour relâcher les structures d'ADN, dérouler les enroulements et défaire les nœuds. Or il est tout à fait remarquable que toutes ces manipulations interviennent pour permettre la réplication puis la recombinaison du matériel génétique, et qu'elles sont donc nécessaires pour que la cellule réalise son cycle vital.

Aussi subversif que cela puisse paraître aux praticiens des sciences notamment expérimentales, si nous voulons vraiment comprendre comment se produit l'apparition de telle et telle structure ou de telle et telle forme dans la nature organique et inorganique, il nous faut inventer un nouveau type d'approche, reposant plus sur des objets de nature géométrique et topologique, qui puisse être utilisé en parallèle et de façon complémentaire avec les méthodes traditionnelles qui mettent l'accent sur les lois et les équations. Les simulations par ordinateur et les modèles numériques constituent l'un des éléments certes important de cette nouvelle approche, mais elles ne suffisent pas. Car il ne suffit pas de savoir que telle ou telle forme apparaîtrait parce que l'ordinateur

---

<sup>19</sup> Pour une étude approfondie, je me permets de renvoyer à notre étude "Topological knots models in physics and biology", in *New Interactions of Mathematics with Natural Sciences and the Humanities*, L. Boi (éd.), Berlin, Springer, 2003, pp. 78-139.

prédit qu'il doit en être ainsi, nous voulons en plus et fondamentalement connaître le comment et le pourquoi. Nous devons donc développer un nouveau type de mathématiques, plus concentrées sur des méthodes qualitatives<sup>20</sup>, qui ont comme objet la formalisation et la compréhension des structures et des formes nouvelles que l'on observe dans la nature, au lieu de les traiter comme des conséquences accidentelles d'interactions à petite échelle, ou des épiphénomènes d'une prétendue réalité plus fondamentale. De nouvelles mathématiques pour comprendre intrinsèquement les processus selon lesquels les objets physiques et les êtres vivants qui nous entourent naissent, se transforment et évoluent dans l'espace et le temps qui sont les leurs. Évidemment, la rigueur et la profondeur de nos théories scientifiques ont tout avantage à considérer les nombres et les entités spatiales comme deux faces complémentaires de la même réalité.

## **6. Le rôle des modèles mathématiques dans les sciences de la nature et de l'homme**

Nous pensons que les méthodes et les modèles mathématiques doivent avoir comme objectif la formalisation et la compréhension des structures et des formes nouvelles que l'on observe dans la nature, dans le monde vivant et aussi dans les structures sociales, au lieu de les traiter comme des conséquences accidentelles d'interactions à petite échelle, ou des épiphénomènes d'une prétendue réalité plus fondamentale. Nous avons ainsi besoin de concepts et d'objets mathématiques pour expliquer les processus intrinsèques selon lesquels les phénomènes physiques et les êtres vivants autour de nous naissent, se transforment et évoluent dans l'espace et le temps qui sont les leurs.

Soulignons quelques-uns des points théoriques et épistémologiques les plus importants abordés dans les pages précédentes.

---

<sup>20</sup> Pendant longtemps, la plupart des scientifiques, et tout particulièrement dans les sciences dites expérimentales, ont cru que le qualitatif, c'est ce que l'on fait quand on ne peut pas faire du quantitatif, mais c'est là un point de vue qui, à mes yeux, a perdu de signification. En effet, on peut à présent renverser l'argument et dire que l'on fait du quantitatif quand on ne peut pas faire du qualitatif.

i) Les espaces se modifient sous l'effet des phénomènes qui s'y déroulent. Ce qui veut dire que la structure dépend pour une large part des phénomènes dynamiques qu'elle organise et qui en deviennent une part intégrante.

ii) La géométrie et la topologie possèdent une valeur heuristique, et en même temps générative, en quelque sorte créative. Valeur heuristique, parce que si les phénomènes sont déterminés par des structures mathématiques fondamentales, alors les modèles que nous pouvons construire ne seront pas uniquement des outils de simulation des phénomènes, mais ils permettront de comprendre de l'intérieur certaines de leurs propriétés essentielles. Et valeur générative, car c'est de façon géométrique et topologique que la nature crée en permanence, et sur un mode inépuisable.

iii) Les sciences mathématiques et de la nature s'interpénètrent intimement et s'influencent mutuellement, comme nulle part ailleurs, dans le problème de l'espace. Je suis persuadé que les sciences du vivant et de l'homme pourraient tirer profit, dans la démarche qui leur est propre, d'une réflexion approfondie et transversale sur les objets, les concepts et les formes qui caractérisent les divers espaces réels ou abstraits, en articulant leurs relations à des échelles et à des niveaux d'organisation différents.

## Références bibliographiques

- Alberch, P., "Ontogenesis and morphological diversification", *American Zoologist*, 24 (1998), 653-667.
- Anderson, P. W., "More is different. Broken symmetry and the nature of hierarchical structure of science", *Science*, 177 (4047), 1972, 393-396.
- Arthur, W., "D'Arcy Thompson and the theory of transformations", *Nature Reviews Genetics*, 7 (2006), 401-406.
- Atlan, H., *La fin du «tout génétique» ? Vers de nouveaux paradigmes en biologie*, Éditions de l'INRA, Paris, 1999.
- Boi, L., "Epigenetic Phenomena, Chromatin Dynamics, and Gene Expression. New Theoretical Approaches in the Study of Living Systems", *Rivista di Biologia/Biology Forum*, 101 (2008), 405-442.
- Boi, L., "Geometrical and topological modeling of supercoiling in supramolecular structures", *Biophysical Review and Letters*, 2 (3-4), 2007, 287-299.

- Boi, L., "Plasticity and Complexity in Biology: Topological Organization, Regulatory Protein Networks and Mechanisms of Gene Expression", in *The Concept of Information in Living Systems*, G. Terzis and R. Arp (eds.), The MIT Press, Cambridge MA, 2010, 114-159.
- Boi, L., "Topological invariants in physical and biological structures", in *Modelling and Simulations in Science* (Proceedings of the 6th International Workshop on Data Analysis in Astronomy, Ettore Majorana Foundation and Center for Scientific Culture, Erice, Italy), V. Di Gesù, G. Lo Bosco, M.C. Maccarone (eds.), World Scientific, Singapore, 2007, 187-199.
- Boi, L., "Topological knots models in physics and biology", in *New Interactions of Mathematics with Natural Sciences and the Humanities*, L. Boi (ed.), World Scientific, Singapore, 2005, 78-139.
- Boi, L., "Géométrie, dynamique et auto-organisation dans la nature et le vivant", in *Symétries, Brisures de Symétries et Complexité en mathématiques, physique et biologie*, Peter Lang, Berne, 2006, 9-19.
- Boi, L., "Topological knot theory and macroscopic physics », in *Encyclopedia of Mathematical Physics*, J.-P. Francoise, G. Naber, T. S. Tsun (eds.), Elsevier, Oxford, 2006, 271-278.
- Boi, L., "When Topology Meets Biology 'For Life'. Remarks on the way in which topological form modulates biological function", in *New Trends in Geometry, and Its Role in the Natural and Life Sciences*, L. Boi, C. Bartocci, C. Sinigaglia (eds.), Imperial College Press, Londres, 2010, 213-272.
- Boi, L., "Sur quelques propriétés géométriques globales des systèmes vivants", *Bulletin d'Histoire et d'Epistémologie des Sciences de la Vie*, Paris, 14 (2007), 71-113.
- Boi, L., « Les formes vivantes : de la topologie à la biologie », in *Vie, Monde, Individuation*, J.-M. Vaysse (éd.), Georg Olms Verlag, Hildesheim, 2003, 159-170.
- Bouligand, Y., "Morphological singularities and macroevolution", *Memorie della Società Italiana di Scienze Naturali*, Milano, 27 (1), 1996, 22-40.
- Edelmann, M. G., *Topobiology. Introduction to molecular biology*, Wiley, New York, 2003.
- Feltz, B., Crommelinck, M. et Ph. Goujon (éds.), *Auto-organisation et émergence dans les sciences de la vie*, J. Vrin, Paris, 1999.
- Fusco, G., Minelli, A., *Evolving Pathways. Key Themes in Evolutionary Developmental Biology*, Cambridge University Press, Cambridge, 2008.
- Goodwin, B. et G. Webster, *Form and Transformation. Generative and Relational Principles in Biology*, Cambridge University Press, Cambridge, 1966.
- Gould, S. J., *Ontogeny and Phylogeny*, Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1977.
- Guckenheimer, J. et Ph. Holmes, *Nonlinear oscillations, dynamical systems and bifurcations of vector fields*, Springer-Verlag, Berlin, 1983.
- Kauffman, S. A., *The Origins of Order. Self-Organization and Selection in Evolution*, Oxford University Press, Oxford, 1993.
- Lewontin, C. R., *Gène, organisme et environnement*, Éditions du Seuil, Paris, 2001.
- Meinhardt, H., "Biological Pattern Formation as a Complex Dynamic Phenomena", in *Pattern Formation in Biology, Vision and Dynamics*, A. Carbone, M. Gromov, P. Prusinkiewicz (eds.), World Scientific, Singapore, 2000, 97-132.

- May, R., « Simple mathematical models with very complicated dynamics », *Nature*, vol. 261, juin 1976, 459-467.
- Maynard Smith, J., *Shaping Life: Genes, Embryos and Evolution*, Weidenfeld & Nicolson, London, 1998.
- Milnor, J., “The Geometry of Growth and Form”, Institute for Advanced Study, Princeton Preprint, septembre 2010, 35 p. (à paraître).
- Mistelli, T., “Beyond the sequence : cellular organization of genome function”, *Cell*, 128 (2007), 787-800.
- Morange, M., “Post-genomics, between reduction and emergence”, *Synthese*, 151 (2006), 355-360.
- Morin, B. et J.-P. Petit, “Le retournement de la sphère”, *Comptes Rendus Acad. Sci. Paris*, **287** (1978), 767-770.
- Murray, J. D., *Mathematical Biology, I: An Introduction*, Springer, New York, 2002.
- Nicolis, G., Prigogine, I., *À la rencontre du complexe*, Presses Universitaires de France, Paris, 1992.
- Smale, S., “A classification of immersions of the two-sphere”, *Trans. Amer. Math. Soc.*, **90** (1958), 281-290.
- Smet-Nocca, C., Paldi, A. et A. Benecke, “De l’épigénomique à l’émergence morphogénétique”, in *Morphogénèse. L’origine des formes*, sous la dir. de P. Bourguin et A. Lesne, Éditions Belin, Paris, 2006, 153-178.
- Stern, C. D. (ed.), *Gastrulation: from Cells to Embryos*, Cold Spring Harbor, New York, 2006.
- Stewart, I., *L’altro segreto della vita. La nuova matematica e gli esseri viventi*, Longanesi, Milano, 1998.
- Stone, J. R., “The spirit of D’Arcy Thompson dwells in empirical morphospace”, *Math. Biosci.*, 142 (1997), 13-30.
- Strohman, R. C., “Epigenesis and complexity. The coming kuhnian revolution in biology”, *Nature Biotechnology*, 15 (1997), 194-200.
- Thom, R., *Stabilité structurelle et morphogénèse. Pour une théorie générale des modèles*, Benjamin, Boston, 1972.
- Thom, R., *Modèles Mathématiques de la Morphogénèse*, C. Bourgois, Paris, 1980.
- Thompson, D’Arcy, *Growth and Form*, Cambridge University Press, Cambridge, 1916.
- Waddington, C. H., *Genes and organizers*, Allen & Unwin, London, 1950.
- Waddington, C. H. (ed.), *Towards a Theoretical Biology, I*, University of Edinburgh Press, Edinburgh, 1966.