

AFSCET

Res-Systemica

Revue Française de Systémique
Fondée par Evelyne Andreewsky

Volume 25, Rochebrune 2022

Systemes complexes ; théorie et pratiques

Res-Systemica, volume 25, article 04

De la contrainte à l'émergence :
comprendre la morphogénèse par la matrice extracellulaire

Alexandra Fronville, Frédéric Mercier

11 pages



Creative Commons

DE LA CONTRAINTE À L'ÉMERGENCE : COMPRENDRE LA MORPHOGENÈSE PAR LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

Alexandra Fronville¹ & Frédéric Mercier²

1. Université de Bretagne Occidentale

LaTIM - INSERM UMR 1101

alexandra.fronville@univ-brest.fr

2. Society for Fractones

frederic.mercier@fractones.org

Introduction

Un organisme multicellulaire en construction est un système dynamique multivalué en perpétuelle évolution qui atteint un équilibre dynamique à l'âge adulte. Les cellules, tissus et organes d'un animal sont constamment renouvelées à partir de cellules souches pendant toute la vie. Cette reconstruction perpétuelle du corps est donc une composante dynamiquement contrôlée par le système vivant.

Le modèle mathématique que nous proposons pour la création des formes a permis de soulever des questions qui nous ont poussés à explorer une biologie émergente et de rencontrer des scientifiques

qui évoquent l'existence d'un réseau de communication local et global dans l'ECM composée de glycoprotéines complexes. Ce modèle met en évidence l'importance du contrôle et de la régulation du destin des cellules souches. Ces régulations sont produites à travers son organisation physiologique, pour construire, maintenir et faire évoluer ses formes toute la vie. Cette biologie émergente suggère que l'ECM, est sécrétée par les cellules dès le début de la morphogénèse pour construire les formes. La circularité du couplage cellules/ECM ainsi que les régulations de la construction de la forme sont au cœur de ces recherches à l'interface des mathématiques, de l'informatique et de la biologie.

1. Analyse mutationnelle et morphologique

D'un point de vue des mathématiques, la morphogénèse, c'est-à-dire le développement de la forme d'une cellule jusqu'à l'organisme entier est un système dynamique multivalué, contrôlé dans le temps et dans l'espace.

Les outils d'analyse classiques comme les systèmes dynamiques ne sont pas adaptés à l'étude de la morphogénèse car ils sont univalués, et donc incapables de tenir compte de la dynamique tissulaire, multivaluée par nature. En effet, un organisme se développe par prolifération, migration et différenciation cellulaire ainsi que par apoptose (mort programmée). La diversité des formes biologiques résulte de petits changements dans cette

dynamique. La dynamique qui transforme la première cellule souche totipotente en ensembles de cellules différenciées est une dynamique multivoque de cellules contrôlées, soumises à des contraintes. Nous utilisons pour décrire le comportement tissulaire l'analyse mutationnelle, l'analyse morphologique (J.-P. Aubin, 2000) et la théorie de la viabilité (J.-P. Aubin, 1991) qui étend la théorie du contrôle aux sous-ensembles compacts de l'espace euclidien dépendant du temps (T. Lorenz. 2006).

L'objectif principal de la théorie de la viabilité est d'expliquer l'évolution de l'état d'un système contrôlé, régi par une dynamique non déterministe et soumis à des contraintes de viabilité. Il s'agit de révéler les régulations du système. L'évolution des formes au cours de la morphogenèse peut être décrite à l'aide d'équations mutationnelles qui montrent l'évolution dynamique de l'ensemble des cellules. Celles-ci peuvent être étudiées conjointement avec l'évolution de l'état du système dans un environnement dynamique, en utilisant les inclusions différentielles.

2. Algorithme discret pour la morphogenèse

Un algorithme morphologique a été développé dans le système de réalité virtuelle 3D DynCell (Fronville et al., 2010). Ce simulateur permet de simuler la dynamique du développement tissulaire composé de cellules autonomes en interaction sans contrôle central. Les cellules produisent leur environnement et en contrepartie l'environnement rétro-agit sur les cellules. Chaque

cellule avance différentiellement dans la lecture d'un code, mémoire de la forme qui s'est construite pendant la phylogenèse, en fonction de son environnement. Cet algorithme (Fronville, 2017) conduit à une forme solide, relativement stable et reproductible. Il permet d'explorer le lien entre le code utilisé par les premières cellules totipotentes et la forme émergente, c'est-à-dire le lien entre génotype et phénotype.

Nous avons créé un dictionnaire des formes atteignables qui permet de comprendre comment les organismes créent et régulent leur forme en constante évolution et quels contrôles sont utilisés pour les atteindre. La forme spécifique de certains organismes donne quelques idées sur ces contrôles mais il n'est pas possible de retrouver le code d'une forme complexe (Fronville et al., 2012). Nous avons ensuite cherché les codes d'exemples comme le « french-flag » de Wolpert et l'invagination d'un tissu (Fronville et al. 2014).

Cet algorithme permet donc à toutes les cellules d'avoir une information de position sans utiliser les équations de réaction-diffusion. L'information de position et les frontières entre les tissus sont plus précises que pour les simulations qui utilisent la concentration de morphogène comme déclencheur de différenciation.

Ce modèle évolutif discret a ensuite été couplé à une équation différentielle contrôlant l'accès aux nutriments. Ces automates hybrides régissent le comportement des cellules et celui de

l'organisme. La contrainte que nous avons choisie est le maintien, dans un intervalle donné, du nombre de cellules composant le tissu à un certain horizon de temps donné (A. Sarr et al., 2016). Pour cela, nous avons programmé l'algorithme du noyau de viabilité pour approcher le sous-ensemble d'états initiaux (formes) pour qu'il existe au moins une évolution viable avec une certaine gestion des éléments nutritifs qui leur permettent de proliférer et de se différencier. Le noyau de viabilité contient peu de formes qui satisfont cette contrainte après un certain nombre de cycles (A. Fronville et al., 2017). Pour toutes les formes appartenant à l'ensemble des 1029 tissus de 16 cellules. Ce noyau de viabilité contenait 402 tissus après 100 cycles, 102 après 1000 cycles et 5 après 10000 cycles.

Cet algorithme permet de comprendre un certain nombre de phénomènes biologiques mais l'équilibre dynamique et les interfaces entre les tissus différenciés ne sont pas maintenus lorsque les cellules se renouvellent. Ceci nous oblige donc à approfondir notre compréhension de ce qui existe dans les organismes biologiques afin de dépasser cette difficulté.

3. Structures biologiques contrôlant la morphogenèse

D'un point de vue biologique, existe-t-il comme le suggère notre modèle un mécanisme biologique qui contrôle dans le temps et dans l'espace la prolifération, la différenciation, la migration et l'apoptose c'est-à dire les événements morphogéniques? Il existe

plus de mille facteurs de croissance, cytokines et chemokines qui influencent le devenir cellulaire mais comment toutes ces molécules diffusibles sont elles contrôlées pour générer des formes? La réponse est venue des recherches en biologie fondamentale, des éléments de la niche des cellules souches (F. Mercier et al. 2002, 2016). Ces éléments, appelés fractones ont été caractérisés dans la niche à cellules souches du cerveau de souris. Les fractones sont des structures extracellulaires en contact direct avec les cellules souches, et sont composées de collagènes, de laminines et de nombreuses formes de protéoglycanes de type héparane sulfate (HSPG) qui lient et concentrent les facteurs de croissance pour les diriger vers les cellules souches, leur permettant de proliférer, migrer, mourir ou se différencier. Ces fractones agissent comme des co-récepteurs essentiels au choix et à l'activation des facteurs de croissance circulant dans l'espace extracellulaire, contrôlant ainsi le destin des cellules souches (V. Douet et al. 2012, A. Kerever et al. 2007). Bien qu'initialement caractérisées dans le cerveau adulte des mammifères, les fractones sont présentes dans tous les organismes adultes et pendant tout le développement dès qu'il y a des cellules souches et de la dynamique cellulaire. Leur rôle en tant que capteurs/activateurs des facteurs de croissance permettrait la construction biologique sur un mode beaucoup plus contrôlé que les modèles classiques. La distribution et la composition des fractones pourraient coordonner dans le temps et dans l'espace la prolifération

DE LA CONTRAINTE A L'EMERGENCE : COMPRENDRE LA MORPHOGENESE PAR
LA MATRICE EXTRACELLULAIRE
cellulaire, guidant ainsi la morphogénèse et une certaine
dynamique d'évolution pendant la vie adulte.

4. Stabilisation des formes biologique

Notre algorithme évolutif permet d'atteindre une forme cible si on connaît le code de la première cellule qui va créer le tissu. Mais que se passe-t-il quand certaines cellules du tissu meurent? Notre modèle réagit correctement au centre des tissus mais ce n'est pas le cas à l'interface de deux types de cellules différentes ou sur les bords de notre organisme.

La réponse vient de nouveau de la biologie : les lames basales, dont la composition chimique est proche de celle des fractones, définiraient l'interface de communication entre tous les tissus et organes (Mercier et al. 2004). Si nous ajoutons cette interface à notre modèle, à la limite des tissus différenciés et tout autour et à l'intérieur de l'organe, le modèle construit la forme cible et la forme devient robuste, elle se maintient dans le temps avec le renouvellement des cellules. Cet ensemble de lames basales et de cellules spécialisées (fibroblastes/macrophages) constitue ce que l'on appelle le tissu conjonctif (Mercier et al. 2002). L'ECM est produite localement par ces cellules et agirait sur les cellules souches pour les activer et définir leur devenir (stem cell fate) à l'aide de facteurs de croissance. Les membranes basales et les fractones initieraient et contrôlraient le développement mais aussi la plasticité et la viabilité de la forme des organismes

biologiques. Dans cette hypothèse, le tissu conjonctif fonctionnerait comme un échafaudage de la forme qui se construit et réagit aux changements.

Conclusion

Le réseau de fibroblastes/macrophages serait un continuum fonctionnel dans l'organisme contrôlant la dynamique tissulaire pendant le développement et la vie adulte. Le système que nous avons décrit apporte une nouvelle dimension épigénétique via ce réseau. Bien que ces hypothèses soient spéculatives, il serait intéressant de savoir si certains événements induits par ce réseau cellulaire peuvent se transmettre et intervenir dans l'hérédité.

Notre modèle doit maintenant évoluer en ajoutant les composantes de l'ECM et intégrer des cellules de fibroblaste à pieds allongés en réseau capables de détecter des facteurs environnementaux et de communiquer entre elles par une signalisation électro-chimique de type gap-jonctions (Mugnaini et al., 1986). Ce modèle sera utilisé pour comprendre le lien entre la viabilité d'un organisme qui se crée et la forme de cet organisme avec une contrainte forte : la distance restreinte de toutes les cellules au réseau de fibroblastes/macrophages. Nous voulons ainsi comprendre comment la co-évolution des cellules du parenchyme et celles du réseau conjonctif permettraient la création et la stabilisation de la forme.

Ce travail interdisciplinaire a permis de valider les hypothèses mathématiques par des simulations de systèmes hybrides. Ces modèles ont été confirmés par l'existence de structures qui guident le comportement des cellules souches. Ils intègrent des ingrédients lamarckiens - la notion de transformisme - qui permettent à l'organisme de réagir aux influences du milieu et d'évoluer vers des formes nouvelles inattendues mais reproductibles (Lamarck 1809).

Bibliographie

J.-P. Aubin, *Viability theory*. Birkhauser, 1991.

J.-P. Aubin. *Mutational and morphological analysis : tools for shape regulation and morphogenesis*. Birkhauser, 2000.

V. Douet, E. Arikawa-Hirasawa, et F. Mercier. *Fractone-heparan sulfates mediate bmp-7 inhibition of cell proliferation in the adult subventricular zone*. *Neuroscience Letters*, 528(2) :120–125, 2012.

A. Fronville et al. *Simulation tool for morphological analysis*. ESM 2010, pages 127–132, 2010.

A. Fronville, A. Sarret V. Rodin. *Modelling multi-cellular growth using*

morphological analysis. Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B, 22(1) :83–99, 2017.

A. Fronville, A. Sarr, P. Ballet et V. Rodin. *Mutational analysis-inspired algorithms for cells self-organization towards a dynamic under viability constraints*. 2012 IEEE Sixth International Conference on Self-Adaptive and Self-Organizing Systems, pages 181–186, 2012.

A. Fronville, A. Sarr, P. Ballet et V. Rodin. *French Flag Tracking by Morphogenetic Simulation Under Developmental Constraints*. In Springer International Publishing, editor, Lecture Notes in Computer Science, CIBB, pp 90–106. Springer, Cham, July 2014

A. Fronville, A. Sarr et V. Rodin. *Viability kernel algorithm for shapes equilibrium*. AIMS Cell and Tissue Engineering, 1(2) :118–139, 2017.

A. Kerever, J. Schnack, D. Vellinga, N. Ichikawa, C. Moon, E. Arikawa-Hirasawa, J. T. Efirid, et F. Mercier. *Novel extracellular matrix structures in the neural stem cell niche capture the neurogenic factor fibroblast growth factor 2 from the extracellular milieu*. Stem Cells, 25(9) :2146–2157, 2007.

J.B. de Monet de Lamarck, . *Philosophie zoologique, ou Exposition des considérations relatives à l'histoire naturelle des animaux*. 1809.

T. Lorenz. *A viability theorem for morphological inclusions*. SIAM Journal on Control and Optimization, 47(3) :1591–1614, 2006.

F. Mercier, J.T. Kitasako et G. I. Hatton. A. *Anatomy of the brain neurogenic zones revisited : Fractones and the fibroblast/macrophage network*. Journal of Comparative Neurology, 451(2) :170–188, 2002.

F. Mercier and G. I. Hatton. *Meninges and perivasculature as mediators of cns plasticity*. In Non-Neuronal Cells of the Nervous System : Function and Dysfunction, volume 31 of Advances in Molecular and Cell Biology, pages 215–253. Elsevier, 2003.

F. Mercier Fractones : *extracellular matrix niche controlling stem cell fate and growth factor activity in the brain in health and disease*. Cellular and molecular life sciences : CMLS, 73(24) :4661–4674, Jul 2016.

E. Mugnaini. *Cell junctions of astrocytes, ependyma, and related cells in the mammalian central nervous system, with emphasis on the hypothesis of a generalized functional syncytium of supporting cells*. Astrocytes, Academic Press : 329-371, 1986.