

Commentaires de Sara Franceschelli et Jean Petitot

Équations de réaction-diffusion : de Turing à Thom. — Il est particulièrement intéressant de revenir un peu en détail sur l'introduction du modèle thomien dans cet article « princeps » écrit en 1966 et publié en 1968. Il concerne la biochimie de la différenciation cellulaire. Thom suppose qu'il existe dans le substrat des substances s_i de concentrations respectives c_i , les c_i évoluant selon des dynamiques métaboliques internes qui sont celles (fortement non linéaires) de la cinétique chimique : $\frac{dc_i}{dt} = X_i(c_j)$. Il « localise » alors ces réactions biochimiques internes en les faisant dépendre de l'extension spatiale du substrat. Il suppose donc que les c_i ne sont pas seulement des fonctions $c_i(t)$ du temps mais aussi des fonctions $c_i(u, t)$ de la position u dans l'extension U du substrat et il introduit sa toute première équation :

$$\frac{\partial c_i}{\partial t}(u, t) = X_i(c_j(u, t)) + k\Delta c_i(u, t)$$

où $k\Delta c_i$ est un terme de diffusion, Δ étant le laplacien spatial et k un coefficient de diffusion.

Dans une note, Thom explique alors que

« cette idée d'interpréter la différenciation cellulaire en terme de 'régime stable du métabolisme', d'attracteur de cinétique biochimique est attribuée souvent à Delbrück⁽¹⁾ et Szilárd. En fait, on la trouve énoncée — sous sa forme locale, qui est la seule correcte — dans Waddington, *An Introduction to Modern Genetics*, 1940. »

Ce texte de Waddington [Wa1] est en fait de 1939 et est suivi de près par l'ouvrage de 1940 *Organizers and Genes* [Wa2]. La note de Thom est l'enjeu du passionnant échange épistolaire avec Waddington reproduit ici pp. 310–328 :

Edimbourg, 25 janvier 1967 : Waddington mentionne sa priorité ;

Bures, 27 janvier : Thom propose sa note ;

Edimbourg, 4 février : Waddington lui envoie son texte avec celui de Delbrück ;

Bures, 20 février : Thom commente en détail les deux papiers et corrige l'interprétation de Delbrück donnée par Waddington ;

Edimbourg, 23 février : Waddington répond de façon détaillée aux commentaires de Thom.

⁽¹⁾ Après avoir travaillé en physique théorique jusqu'à la fin des années 1930, Max Delbrück fut l'un des fondateurs de la biologie moléculaire. Il reçut le prix Nobel en 1969. Après avoir collaboré au projet Manhattan, Leó Szilárd se tourna également vers la biologie moléculaire en 1947.

Dans son texte [De] de 1949, *Unités biologiques douées de continuité génétique*, Max Delbrück se réfère à Sonneborn et Beale et insiste sur le fait qu'il peut y avoir plusieurs équilibres métaboliques en compétition avec passage d'un équilibre à un autre (des bifurcations) « sous l'influence de perturbations transitoires ». Il donne un exemple très simple avec trois équilibres dont deux sont stables et un instable.

Les dates sont importantes : Waddington en 1940, Delbrück en 1949, Thom en 1966. Car ce qui est le plus intéressant est que l'équation de Thom est une *équation de réaction-diffusion* analogue à celle introduite par Alan Turing dans son article pionnier de 1952 sur la morphogenèse : *The Chemical Basis of Morphogenesis* [Tu]. La proximité entre l'article de Turing de 1952 et celui de Thom (qui ne le connaissait sans doute pas) de 1966 est saisissante sur plus d'un point. D'abord les références aux maîtres de la morphogenèse sont exactement les mêmes : D'Arcy Thompson, Child, Waddington. Le problème traité est exactement le même. Turing le formule ainsi en 1952 :

« *It is suggested that a system of chemical substances, called morphogens, reacting together and diffusing through a tissue, is adequate to account for the main phenomena of morphogenesis.* »

L'année d'après (1953), il le précise :

« *It was suggested in Turing (1952) that this might be the main means by which the chemical information contained in the genes was converted into a geometrical form.* »

On ne peut sans doute pas mieux formuler les choses : trouver comment « the chemical information contained in the genes was converted into a geometrical form ». Le problème est de comprendre comment une structuration *spatiale* (une forme, donc) peut émerger de réactions *biochimiques* génétiquement contrôlées. Pour Turing comme pour Thom, une forme est une brisure de l'homogénéité spatiale d'un tissu biologique et donc une brisure des symétries sous-jacentes à l'homogénéité.

Turing explique alors que la formation de patterns est causée par les instabilités des réactions chimiques et il la modélise par des équations de réaction-diffusion non linéaires qu'il étudiera numériquement au moyen des calculateurs qu'il avait lui-même créés quelques années auparavant (cf. notre survey [P13]) :

$$\frac{d\Gamma_m}{dt} = \mu_m \nabla^2 \Gamma_m + f_m(\Gamma_1, \dots, \Gamma_M)$$

où les Γ_m sont les concentrations respectives de M morphogènes, ∇^2 est le laplacien spatial, les μ_m des coefficients de diffusion et les f_m les équations de

cinétique chimique. Les instabilités sont donc des « *diffusion-driven instabilities* ».

Ces équations de réaction-diffusion ont suscité un considérable intérêt, mais seulement après plus de 20 ans comme l'a souligné James Murray en 1990. On a en particulier bien compris que c'étaient les *différences de valeurs* entre les coefficients de diffusion μ_m qui engendraient des instabilités. Un bon survey de ces phénomènes est celui de Hans Meinhardt de 2012 [Me].

Quelle est donc la différence entre les modèles de Turing et ceux de Thom ? *Thom évince la diffusion au nom de la stabilité structurelle*. Les termes de diffusion $k\Delta c_i(u, t)$ peuvent être selon lui traités comme des petites perturbations et donc, si les dynamiques de cinétique chimique $X_i(c_j(u, t))$ sont structurellement stables, ils ne changent pas la situation qualitative et n'ont pas d'effets morphogènes. À partir de là Thom introduit son modèle. Chez Turing la dynamique interne est partout la même et c'est la diffusion spatiale comme processus de transport qui produit les instabilités et les patterns. Chez Thom, l'espace externe paramétrise les dynamiques internes et sa polarisation guide les déploiements d'instabilités qui produisent les morphologies.

À notre connaissance, Thom n'est jamais revenu aux équations de réaction-diffusion. Et peu de spécialistes se sont intéressés à la comparaison des deux types de modèles. Citons toutefois l'article de Grégoire Nicolis (avec J.F.G Auchmuty) de 1974 [Ni] pour qui les équations de Turing sont des structures dissipatives. Dans sa comparaison, Nicolis réduit les modèles de Thom aux CE et donc à des dynamiques internes de gradient, ce qui lui permet d'affirmer que Thom ne tient pas compte de bifurcations de systèmes non-gradient comme la bifurcation de Hopf et ne considère pas des EDP non linéaires. Cela est inexact car Thom pensait plus aux catastrophes généralisées que l'on trouve dans des systèmes lents/rapides qu'aux simples CE. Mais Nicolis souligne néanmoins avec justesse le point clé :

« *In Thom's theory the explicit influence of diffusion in the equations of evolution of chemical systems is neglected. Instead only the parametric dependence of the local reaction rates on the spatial position is taken into account.* »

Et après avoir souligné cette divergence, il souligne la convergence malgré tout remarquable des deux points de vue :

« *However, in both our analysis and in Thom's theory one observes qualitatively different solutions of systems of nonlinear differential equations in different regions of a parameter space and these qualitatively different solutions describe the morphology of the system.* »

En 1973–1974, Yoram Schiffmann discuta en détail le problème et montra que l'on pouvait construire de façon assez compliquée des potentiels explicites et appropriés (ce n'étaient pas ceux obtenus en négligeant la diffusion) permettant d'exprimer les bifurcations de patterns en termes de bifurcations de potentiels. Il est intéressant de le citer [Sc] :

« *The difficulty with Thom's approach to biological morphogenesis is two-fold. First, it neglects diffusion. But diffusion is central to biological morphogenesis. Second, it assumes the existence of a meaningful potential but does not prove its existence. But the existence of a potential is central to CT. It is precisely because potentials were not envisaged for an arbitrary mechanism in a reaction-diffusion system far from equilibrium that CT was criticized in the literature.* »

J.P. & S.F.

Stabilité structurelle et paysage épigénétique. — Il existe chez Thom une analogie entre, d'un côté, la topologie comme théorie mathématique dont le problème principal est de construire une forme globale à partir de propriétés locales et, d'un autre côté, la biologie théorique qui, à partir d'un déterminisme biochimique local, cherche à expliquer la stabilité et la reproduction de structures globales spatio-temporelles. La théorie des catastrophes, vue comme un art des modèles, permet de penser le passage entre propriétés locales et formes globales de façon non-réductionniste : elle ne tente pas, comme dans l'approche réductionniste, de reconstruire une forme spatiale complexe à partir d'éléments simples considérés être plus fondamentaux. La morphologie catastrophiste de Thom est en revanche structuraliste – c'est précisément en cela que réside son non-réductionnisme. Sur l'entreprise structuraliste, Thom écrit, dans le recueil d'articles *Modèles mathématiques de la morphogénèse* ([84, p. 132], [136, pp. 142-43]) :

« Elle [l'entreprise structuraliste] représente sur le plan qualitatif l'homologue du célèbre « Hypotheses non fingo » de Newton. On se propose en effet, dans l'optique structuraliste, non pas d'expliquer une morphologie à l'aide d'éléments empruntés à une autre théorie supposée plus fondamentale, ou plus élémentaire (comme d'expliquer la Biologie par la Physico-Chimie, ou la Sociologie par la Psychologie ou la Biologie), mais simplement d'améliorer la description formelle de la morphologie empirique, en mettant en évidence ses régularités, ses symétries cachées, en exhibant son caractère global par la description d'un processus formel qui l'engendre

axiomatiquement. En ce sens, le structuralisme est une théorie modeste, puisque son seul but est d'améliorer la description. »

Le structuralisme de René Thom, trait original par lequel il s'inscrit dans le sillage morphologique tracé par Goethe, est aussi un platonisme. En cela il entre en résonance avec la tradition morphologique qui le précède. Il poursuit par ailleurs l'entreprise de D'Arcy Thompson qui défend l'importance des mathématiques pour la morphologie. Dans le cas de l'embryologie, qui est le domaine prioritairement concerné par les premiers textes sur la théorie des catastrophes et la biologie ici présentés, les images du « paysage épigénétique » de l'embryologiste Conrad Hal Waddington offrent une perspective privilégiée pour comprendre le type d'intelligibilité du développement embryonnaire proposée par Thom grâce à la notion de stabilité structurelle. En effet, dans l'article fondateur « Une théorie dynamique de la morphogenèse » que nous commentons ici, Thom déclare [51, p. 253] qu'il y a deux sources de sa théorie : d'un part ses recherches en topologie et analyse différentielle, d'autre part la lecture des traités d'embryologie, en particulier les livres de Waddington avec ses notions de « paysage épigénétique » et de « chréode ». Ces deux notions ont été introduites par Conrad Hal Waddington par des images, avant même que par des définitions (Figures 1 et 2). Il semble donc pertinent de les prendre en considération pour se demander si la proposition de Thom arrive à exprimer en termes mathématiques ce que ces images veulent dire. Il n'est pas exagéré d'affirmer que la relation de la théorie des catastrophes avec la biologie telle qu'elle émerge de la lecture des premiers textes de Thom est crucialement liée à sa pertinence pour la mathématisation de ces images.

Thom voit dans le développement embryonnaire un exemple du fait que les phénomènes morphogénétiques - de génération ou de destruction de formes - qui ne sont pas déterministes dans le sens laplacien, sont toutefois assez prévisibles si l'on consulte les traités d'embryologie. C'est grâce à des considérations de stabilité structurelle que Thom peut rendre compte de cette prévisibilité qui est, de plus, indépendante de la connaissance du substrat et des forces en jeu, ce dernier aspect nous faisant comprendre pourquoi, selon Thom, une approche réductionniste de la morphogenèse serait vain. Dans l'article princeps de la théorie des catastrophes [51], ces considérations sont appliquées au paysage épigénétique de Waddington.

Le paysage épigénétique est pour Conrad Hal Waddington une réponse, en termes d'images mentales, à ses questionnements sur une possible théorisation du développement embryonnaire. Les images de Waddington ne sont pas

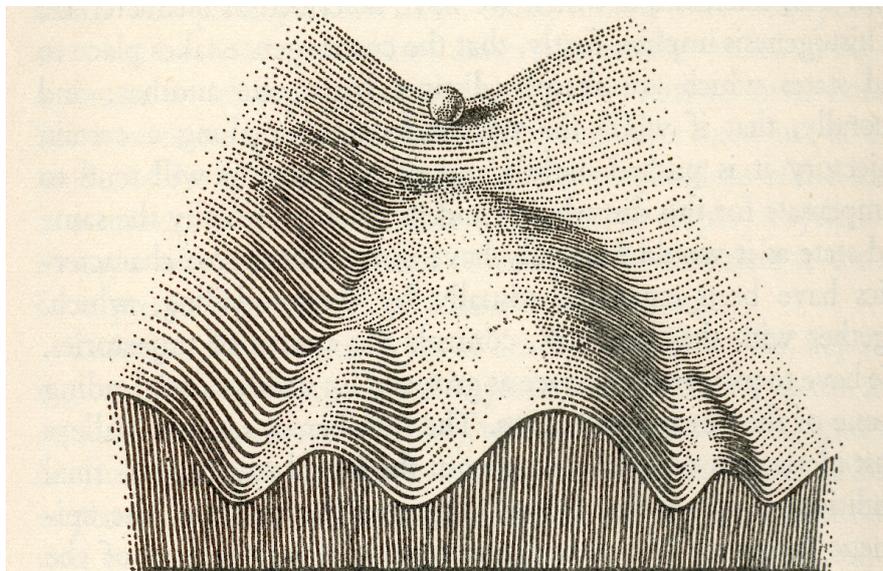


FIGURE 4

Part of an Epigenetic Landscape. The path followed by the ball, as it rolls down towards the spectator, corresponds to the developmental history of a particular part of the egg. There is first an alternative, towards the right or the left. Along the former path, a second alternative is offered; along the path to the left, the main channel continues leftwards, but there is an alternative path which, however, can only be reached over a threshold.

FIGURE 1. Représentation du paysage épigénétique, sous la forme d'un paysage collinaire sur lequel roule une balle. Le chemin qu'elle suit correspond à l'histoire du développement d'une région donnée de l'œuf [Wa5, p. 29].

des modèles, mais peuvent être vues comme définissant un agenda pour une mathématisation à venir, préconisée comme relationnelle et dynamique.

Une première image de paysage épigénétique est introduite par Waddington dans *Organisers and genes* [Wa2, frontispice]. Elle est reprise et articulée en plusieurs images pendant les années 1950, présentées dans *The strategy of the genes* [Wa5, pp. 29 et 36].

Dans cette représentation une balle est susceptible de descendre une surface vallonnée. Waddington indique que le chemin suivi par la balle correspond à

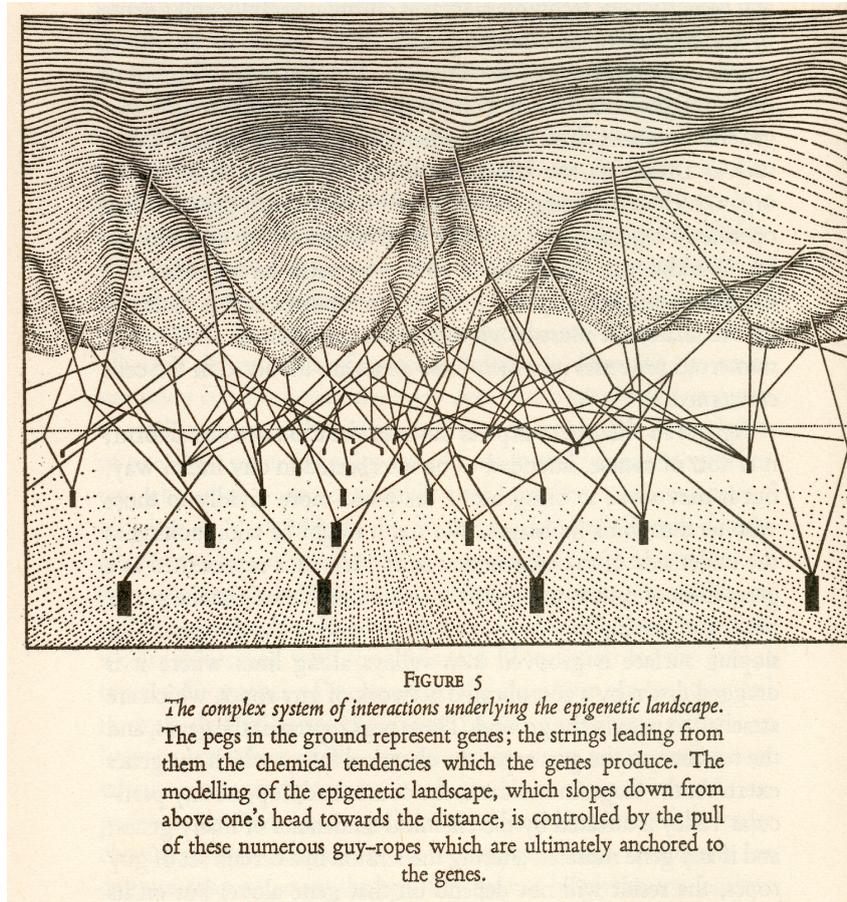


FIGURE 2. Le réseau d'interactions sous-jacent à la surface épigénétique [Wa5, p. 36]

l'histoire du développement d'une partie donnée de l'œuf (figure 1). La partie sous-jacente du paysage (figure 2) représente le système des interactions tramées entre les gènes, système définissant la forme du paysage même, les différents piquets représentant les gènes. Les ficelles entre les gènes représentent les tendances chimiques des gènes. Le paysage épigénétique est modelé par la tension des ficelles qui, à partir de ce réseau, se branchent au-dessous de la surface du paysage.

La notion de stabilité structurelle, que Thom reprend de la théorie des systèmes dynamiques, est l'outil conceptuel et mathématique qui lui permet

d'aborder la question de la stabilité et du changement des structures vivantes et d'établir ainsi un lien avec l'embryologie, via le paysage épigénétique.

Un processus (P) est structurellement stable, « si une petite variation des conditions initiales conduit à un processus (P') isomorphe à (P) » [51, p. 256]. Du point de vue mathématique l'idée qualitative est qu'une fonction F est structurellement stable si, en perturbant la fonction F suffisamment peu, la fonction perturbée $G = F + \delta F$ a encore la même forme topologique que la fonction F initiale.

La notion de stabilité structurelle utilisée par Thom a été initialement proposée par Andronov et Pontrjagin dans les années 1930 [AP]. Cette notion joue un rôle important pour analyser les systèmes physiques oscillants dans le livre sur la théorie du contrôle et les auto-oscillations de 1937, par Andronov, Vitt et Khaikin [AVK]. La stabilité structurelle y est décrite comme une caractéristique que devrait présenter un système dynamique (dans le sens d'un modèle mathématique) afin de correspondre à un système observable dans le monde physique. Pour ces chercheurs, il faut garder à l'esprit que, quand on écrit une équation, on ne peut pas prendre en compte tous les facteurs qui influencent un système physique et que, de plus, il n'est pas garanti que les facteurs considérés restent parfaitement constants pendant l'évolution du système. Ces questionnements révèlent une véritable ambition épistémique : qu'une théorie mathématique en tant que telle soit en mesure de garantir la qualité d'un modèle, c'est-à-dire son aptitude à bien correspondre à un phénomène donné.

Il est difficile d'exprimer l'idée plus clairement que dans le passage suivant [AVK, pp. 374–375] (dans ce texte les expressions « rough systems » ou « coarse systems » sont employées pour désigner ce que nous appelons aujourd'hui systèmes «structurellement stables », à la suite de la première traduction anglaise supervisée par Solomon Lefschetz) :

« What properties must dynamic systems (models) possess to correspond to physical systems ?

In setting out the differential equations we cannot take account of all the factors that influence in some manner or other the behavior of the physical system. On the other hand, none of the factors taken into account can remain absolutely constant during a motion of the system [...]. A certain number of parameters corresponding to physical parameters of the problem occur in the functions P and Q of our system equations, so these functions are never known exactly. Small variations of these parameters must leave unchanged the qualitative structure of the phase portrait. Therefore, if

certain qualitative features appear for well-determined quantitative relations between the parameters but vanish for an arbitrarily small variation of the parameters, then it is clear that such qualitative features are not, generally speaking, observed in real systems. It is natural, therefore, to separate the class of dynamic systems whose topological structure of the phase paths does not vary for small variations of the differential equations. We call such systems « coarse » or structurally stable [...]

Cette perspective a été consolidée au début des années 1960 par un théorème d'analyse globale de Mauricio Peixoto⁽²⁾. Thom, à la suite du théorème de Stephen Smale qui montre que le théorème de Peixoto n'est pas généralisable pour des systèmes à plus de deux dimensions, a restreint la classe des systèmes susceptibles d'être concernés par la théorie des catastrophes, mais il a gardé intacte l'énorme ambition épistémique à l'origine de la notion de stabilité structurelle⁽³⁾. Il l'a même radicalisée, en invoquant explicitement en sa faveur un argument platonicien qui semble attribuer à la théorisation mathématique seule, et préalablement à, voire indépendamment de, tout contact avec l'expérience, la tâche de discriminer les bons des mauvais modèles mathématiques, alors qu'Andronov et ses collaborateurs adoptaient une attitude beaucoup plus pragmatique et accompagnaient leur approche théorique d'un constant dialogue avec l'étude numérique des systèmes non-linéaires modélisant leurs systèmes d'auto-oscillations.

S.F.

La correspondance Thom-Waddington : convergence et questions ouvertes. — On l'a vu dans le commentaire précédent, les notions de paysage épigénétique et de chréode ont suscité une correspondance entre Thom et Waddington, au sujet de leur expression mathématique dans le cadre de la théorie des catastrophes. Cette correspondance a été en partie publiée⁽⁴⁾ en annexe de l'article princeps de la théorie des catastrophes [51], auquel le présent commentaire se rattache. Elle a été significative pour les deux savants, qui ont poursuivi leur dialogue bien au-delà de cet échange de lettres, en réservant à maintes occasions, et chacun de son côté, un rôle important, dans leurs écrits respectifs, à la voix de l'autre.

⁽²⁾ (M.C.) Voir les notes sur [47] p. 280. Les travaux d'Anosov sur les systèmes hyperboliques, contemporains de [51], vont dans le même sens.

⁽³⁾ Sur cette question on pourra se reporter à [50].

⁽⁴⁾ Ce volume, pp. 310–328, reprises dans [84, pp. 271–288].

A partir de cette correspondance, nous considérons ici la théorie des catastrophes en deçà de ses développements formels (par exemple la classification des sept catastrophes élémentaires) pour la penser comme une tentative d'utiliser la théorie des systèmes dynamiques pour étudier des phénomènes de développement embryonnaire. La correspondance entre les deux savants, qui a suivi la toute première élaboration de la théorie de Thom, porte en effet sur des pratiques de raisonnement qualitatif, en termes d'espace de phases, d'attracteurs, de caractérisation des équilibres, et de types de stabilité en jeu⁽⁵⁾.

A côté de la recherche d'une convergence sur comment traduire mathématiquement la notion de chréode dans les termes d'« un attracteur de la cinétique biochimique tangente au point considéré »⁽⁶⁾, elle met en évidence des divergences (ou au moins des malentendus) entre les deux savants autour des notions de stabilité utilisables à propos du paysage et des dynamiques qui le caractérisent.

Waddington utilise son néologisme « homeorhesis » pour désigner la propriété de stabilité des processus de développement par rapport à des perturbations subies au cours de ce même processus. Pour Waddington, il est essentiel de ne pas confondre cette propriété d'équilibre le long d'un chemin du développement (chemin qu'il appelle « chréode ») avec la propriété d'homéostasie, uniquement appropriée, à son avis, pour désigner l'équilibre autour d'un état final stationnaire. L'homeorhesis de Waddington a un sens dynamique. Dans un paysage épigénétique (voir le commentaire précédent), la pente des vallées du paysage garantit que la balle ne s'échappe pas du canal, même si elle suit une trajectoire perturbée – à moins que la perturbation ne soit trop importante, auquel cas la balle sauterait dans une autre vallée (pour Waddington le développement est canalisé, cf. la section suivante p. 343). Selon Waddington, le modèle de Delbrück concerne des dynamiques homéostatiques, qui tendent vers un même état d'équilibre final, non des dynamiques homéorhétiques, dans lesquelles l'équilibre varie à chaque instant.

Or, Thom a bâti sa théorie des catastrophes sur la propriété de stabilité structurelle qui, étant selon lui une propriété de toute forme observable, lui permet de lier sa vision de la morphogenèse au paysage de Waddington. Pour Thom une chréode donnée serait définie par une certaine région de l'espace des paramètres pour laquelle un processus donné est structurellement stable. De cette définition de la notion de chréode la propriété d'homeorhesis découlerait

⁽⁵⁾ Pour une étude détaillée de cette correspondance on pourra se reporter à [Fra1].

⁽⁶⁾ Ce volume, p. 325.

tout naturellement. Thom estimait donc que les réticences de Waddington à reconnaître que sa mise en équations du modèle de Delbrück revenait à décrire une chréode étaient dues à une difficulté d'apprécier pleinement la théorie mathématique en question. Au-delà de quelques embarras de communication inhérents aux différences culturelles entre les deux savants, qui certes existent, les obstacles dans la recherche d'une expression mathématique accomplie de l'image du paysage, qui selon Waddington ne pouvait pas être la même que celle valable pour le modèle de Delbrück, tenaient en dernière analyse, pour Waddington, au sens différent donné à la variable temps par un mathématicien et par un biologiste :

« Delbrück in 1949 was talking about the alternatives of driving round and round the Place de la Concorde, or round and round the Étoile ; and that is only a degenerate case of what I had been talking about in 1940, which is the alternative of taking the bus from the Aérogare des Invalides to the Aéroport Orly or the Aéroport Le Bourget. The only way to eliminate this difference between Delbrück and myself would be if you are so “pure” a mathematician that you acknowledge no difference between a dimension devoted to a material variable, such as concentration, and one devoted to time. But this is a level of abstractness at which mathematics loses touch with the real-world problems of biologists.⁽⁷⁾ »

En fait, Waddington confond la stabilité structurelle chez Thom avec la stabilité des trajectoires dans un système dynamique alors que la stabilité structurelle concerne chez Thom des familles de dynamiques “internes” paramétrées par un espace “externe”.

Dans les maquettes de Thom (Fig. 3), des puits de potentiel décrivent la structure phénotypique d'un organisme. On peut remarquer que, malgré sa correspondance précédente avec Waddington, Thom confirme implicitement une vision assez statique du paysage où la dimension temporelle ne fait que paramétrer les étapes d'un développement déjà prédéfini par la forme du paysage. La façon dont les interactions entre les gènes définissent la structure phénotypique n'est pas prise en compte par ces maquettes, dont le seul aspect dynamique est représenté par le déversement d'un fluide dans un paysage déjà défini.

Thom écrit⁽⁸⁾ :

⁽⁷⁾ Ce volume, p. 327.

⁽⁸⁾ Lettre de René Thom à Conrad Hal Waddington, 11 Décembre 1967 (Figure 4).

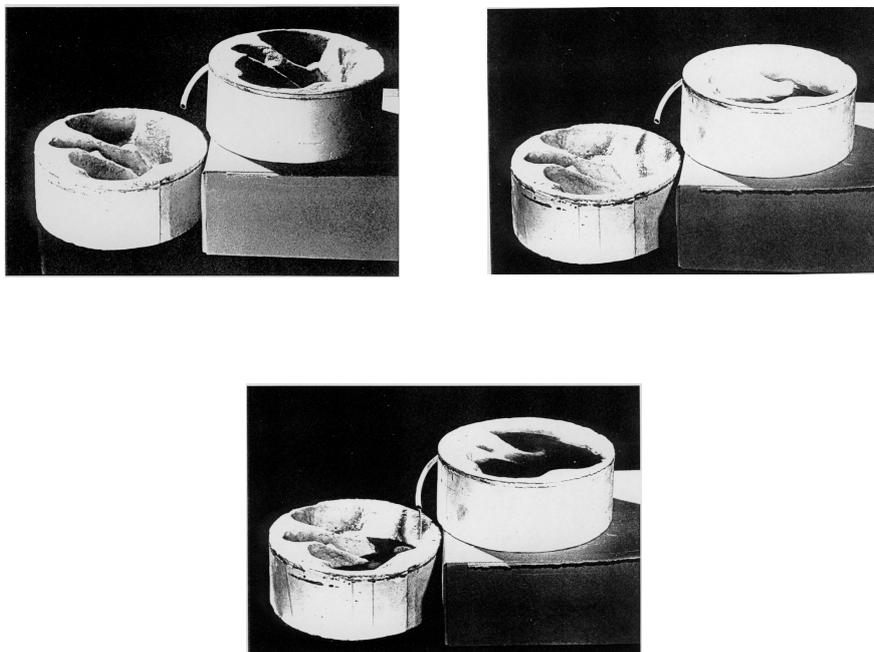


FIGURE 3. «I am happy to offer you some pictures of the wet form of the epigenetic landscape ». Lettre de Thom à Waddington, 19 Janvier 1968 (Archives Waddington, Université d'Édimbourg). On trouve une description détaillée de ce que ces images représentent dans la lettre du 11 Décembre 1967 reproduite ci-après.

« As I wrote you in a previous letter, I got the idea that your model of “epigenetic landscape” might be somewhat improved as follows : the whole phenotypic structure of an animal can be described as a potential well ; let Z be the potential function, geometrically realised by the “cote”, the height (vertical coordinate). Inside the potential well, there is a geography describing the whole story of development : the point of lower value (absolute minimum Z) is the “germinal” point. To this point arrive three valleys, describing the main embryological differentiations : ectoderm, mesoderm, endoderm ; above, there are between valleys saddle points, and isolated lakes describing the formation of organs : the neural lake, communicating with the ectoderm valley, the “digestive tube”, at the source of the endoderm valley. . . and so on. . . Now the main idea is that development has to

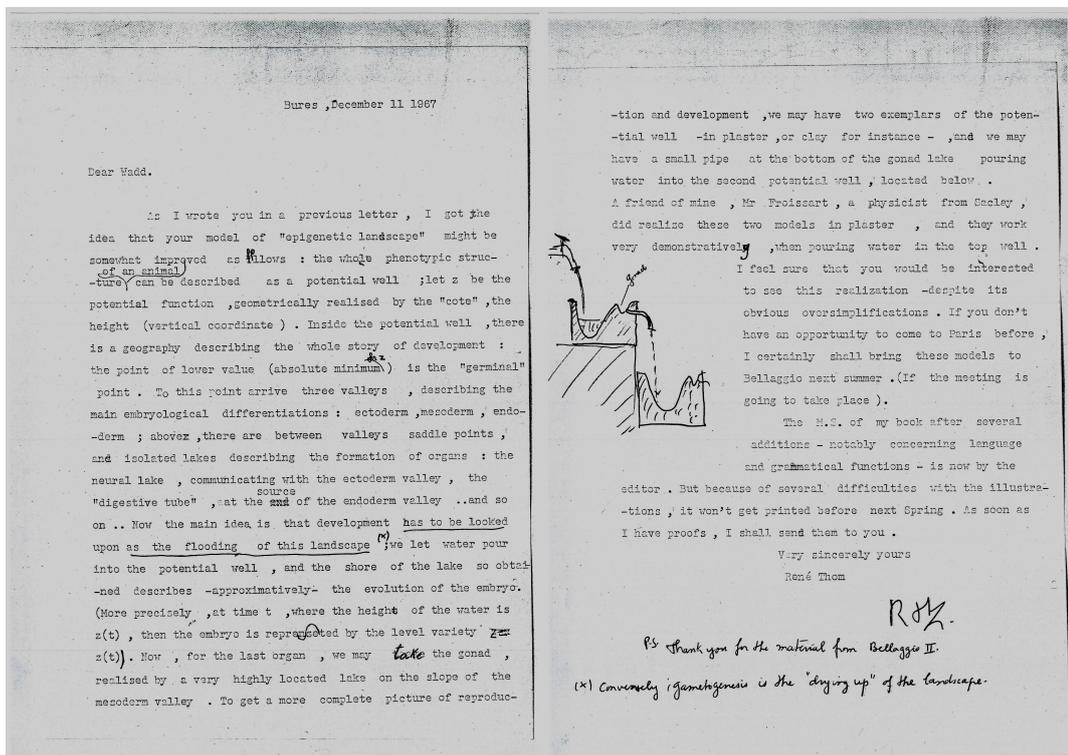


FIGURE 4. Lettre de Thom à Waddington, 11 Décembre 1967 (Archives Waddington, Université d'Édimbourg).

be looked upon as the flooding of this landscape, conversely, gametogenesis is the "drying up" of the landscape; we let water pour into the potential well, and the shore of the lake so obtained describes -approximately- the evolution of the embryo. (More precisely, at time T , where the height of the water is $z(t)$, then the embryo is represented by the level variety $z = z(t)$). Now, for the last organ, we may take the gonad, realised by a very highly located lake on the slope for the mesoderm valley. To get a more complete picture of reproduction and development, we may have two exemplars of the potential well - in plaster, or clay for instance -, and we may have a small pit at the bottom of the gonad links pouring water into the second potential well, located below. A friend of mine, Mr Froissart, a physicist from Saclay, did realize these two models in plaster, and they work very demonstratively, when pouring water in the top well. I feel sure

that you would be interested to see this realization –despite its obvious oversimplifications. [...] »

Dans sa réponse du 19 décembre 1967⁽⁹⁾, Waddington écrit :

« Thanks very much for your letter describing your model of an epigenetic landscape in the form of a potential well which can be flooded. I am sure you can express the ideas very well in this form and I shall look forward to see it. I have myself, in the past, made one or two physical models of the epigenetics landscape in which balls ran along valleys etc. with switches to control the way they went. I shall see if I can find one of them, or at any rate a photograph of it. »

Je n'ai pas trouvé dans les archives Waddington à Édimbourg une suite à cet échange, ni d'autres documents relatifs à de telles maquettes. Cependant, du mémoire biographique de la Royal Society composé après sa mort par Alan Robertson [Ro, p. 583], on apprend que lors de la célébration du cinquantième anniversaire de Waddington dans son laboratoire à Édimbourg trônait une maquette de paysage épigénétique sous la forme d'un flipper dans lequel la majorité des boules descendaient le long de la vallée principale produisant des phénotypes normaux, mais elles étaient parfois détournées dans une vallée secondaire, produisant un « mutant ».

Pour revenir à ce dernier échange de la correspondance Thom-Waddington, on remarquera que le contenu de la lettre de Thom commentant le modèle en plâtre du paysage épigénétique a été repris par Thom dans l'article *Topological models in biology* [52] pour décrire le « modèle hydraulique »⁽¹⁰⁾.

On peut remarquer toutefois que les images de Waddington présentent un aspect qui n'est pas pris en compte par la conceptualisation de Thom : c'est la pente générale du paysage, du sommet vers le bas, qui renvoie en effet à la dimension temporelle du processus.

Il y a aussi un autre aspect, qui n'est pas discuté dans l'article princeps ni dans la correspondance, mais qui est d'une importance centrale dans les travaux de Waddington : la forme de son paysage peut changer, et cela est interprétable selon Waddington dans une perspective populationnelle et évolutive. On ne trouve pas trace de cette possibilité que le paysage soit modifié sous l'effet de stimulations de nature variée (extérieures ou intérieures) dans les articles fondateurs de Thom. Pour autant, Thom reviendra plus tard sur la possibilité de modification du paysage, montrant un véritable intérêt pour cette

⁽⁹⁾ (Archives Waddington, Université d'Édimbourg).

⁽¹⁰⁾ Ce volume, pp. 372–373, en référence aux tables V et VI p. 360.

plasticité, tout en refusant implicitement d’y donner une interprétation de type darwinien [247]. Une connotation darwinienne est au contraire inscrite dans les images de Waddington, via l’interprétation populationnelle et statistique du paysage épigénétique sous-jacente aux expérimentations de Waddington sur l’assimilation génétique.

S.F.

Modéliser la canalisation ?— Comme nous l’avons vu dans le commentaire p. 329, Thom et Turing partagent les mêmes références en biologie : Child, D’Arcy Thompson, et Waddington. De plus, Waddington n’a pas seulement été l’interlocuteur privilégié de René Thom en biologie : il a aussi été l’un des premiers biologistes à s’intéresser au travail de Turing. Il a notamment remarqué que, malgré le titre de l’article *The Chemical Basis of Morphogenesis*, ce que le modèle de Turing décrit n’est pas vraiment un mécanisme de morphogénèse, mais un mécanisme de formation de motifs (patterns). La critique principale que Waddington lui adresse présente des analogies avec ses commentaires à propos du modèle de Thom présenté dans l’article princeps. Elle met en évidence des spécificités des processus vivants qui échappent aux modélisations mathématiques.

Comme d’autres approches de l’époque en biologie théorique, le travail de Waddington renoue, en ce qui concerne le rôle essentiel de la mathématisation dans l’étude de la morphogénèse, avec la perspective développée par Wenworth D’Arcy Thompson dans *On Growth and Form* [D’Ar].

Thompson y critique le fait de penser la morphogénèse sur des bases purement adaptationnistes et exprime la conviction que l’enjeu est de comprendre ce qui est partagé par les processus vivants et ceux non-vivants, et cela grâce à une approche mathématique et mécanique.

Même si Waddington peut être considéré comme l’un des héritiers de Thompson, il n’a jamais cessé de se considérer comme un darwinien et un évolutionniste. Dans la proposition théorique véhiculée par ses images, la dimension évolutive est toujours présente, via la partie cachée du paysage épigénétique, et l’effet des gènes sur le développement embryonnaire (et donc sur la genèse des formes) est considéré comme jouant un rôle central. Cependant, à l’encontre de l’opinion dominante à son époque, Waddington ne pense pas en termes linéaires l’action d’un gène pris individuellement⁽¹¹⁾, et il soutient

⁽¹¹⁾ On pourra voir à propos des débats de l’époque sur l’action génique les travaux d’E. Fox Keller, notamment [FK1] (ch. I. « Language and Science : Genetics, Embryology, and the

en revanche un point de vue holiste, prenant en compte l'effet des interactions entre tous les gènes de l'organisme et leurs actions sur le développement.

Vue la centralité d'arguments de stabilité (entendus dans un sens large qui inclut aussi les conditions de l'établissement d'instabilités) dans les recherches de Waddington [Fra2], qui sont fortement enracinées dans une pratique expérimentale, on comprend facilement la pertinence et la portée théorique de l'approche de Thom, mais aussi de celle de Turing, pour l'étude de la morphogénèse. Par delà leurs différences, en fait, toutes les deux offrent un point de vue où les changements de stabilité d'un système, ou d'une famille de systèmes, jouent un rôle clé. Ainsi Waddington, en plus de reconnaître la pertinence de la traduction mathématique opérée par Thom de la notion de chréode, reconnaît dans les catastrophes de Thom les « switches » entre chréodes. D'autre part, le travail de Turing avait déjà, quant à lui, mis en exergue que le cœur théorique de son modèle résidait dans l'étude de l'établissement d'instabilités dans les réactions entre morphogènes, permettant ainsi d'accéder à un niveau théorique de modélisation de processus morphogénétiques irréductible à un matérialisme physicaliste. Il suffira de rappeler à ce propos la définition relationnelle que Turing donne des morphogènes, ces acteurs de ses équations de réaction-diffusion [Tu, p. 38] :

« These substances will be called morphogens, the word being intended to convey the idea of a form producer. [...] “[the term “morphogen”] is not intended to have any exact meaning, but it is simply the kind of substance concerned in this theory. »

Un morphogène est donc une substance chimique qui entre dans une certaine relation avec une autre substance chimique (un autre morphogène), relation qui peut être décrite par des équations de réaction-diffusion. C'est l'étude de l'apparition de l'instabilité qui permet de comprendre la formation d'un pattern par rapport à la situation homogène précédente. En ce sens la définition de morphogène est relationnelle. Il en suit que différentes substances se comportant dans l'interaction comme celles définies par le système de Turing peuvent potentiellement être considérés comme des morphogènes.

Discourse of Gene Action») et [FK2] (ch. IV. « Genes, Gene Action, and Genetic Programs »). Pour un recueil récent sur le travail de Waddington on pourra consulter aussi [HL].

En fait, Waddington exprime son intérêt pour l'approche de Turing dans une lettre de Septembre 1952⁽¹²⁾. Il estime toutefois que le genre de processus décrit par Turing joue un rôle dans la formation de patterns, comme les taches du pelage des animaux, les motifs sur les ailes des papillons ou sur les coquillages de mollusques, mais il doute qu'il joue un rôle très important dans l'embryogenèse. Waddington pense en effet que le nouvel ovule fécondé ne satisfait pas la condition d'homogénéité que le modèle de Turing suppose et qu'il possède un pattern initial qui lui est propre.

Waddington détaille dans sa lettre les desiderata que des modèles mathématiques adaptés à la description des premiers stades du développement embryologique devraient satisfaire⁽¹³⁾ :

«The problem of embryological interest which I should most like to see tackled from a mathematical point of view is the following : *Development is particularly characterised by the fact that it produces a finite number of quite definitely distinct tissues and organs and does not produce all intermediate types of tissues between the kidney and the liver for instance.* If one imagines a series of synthetic chemical processes, probably autocatalytic and interfering with or stimulating one another, for instance by competing for substrates or in other ways, *under what conditions will the system have a finite number of distinct paths, which it may follow ?* What sort of alterations would be necessary to cause the development to click over from one path into another alternative ? »

Si Waddington exprime ainsi son intérêt pour le genre de modèles autocatalytiques que Turing propose, il pense néanmoins que le modèle de Turing ne peut pas représenter un processus présentant un nombre fini de voies alternatives distinctes, sans possibilité de solutions intermédiaires. Ce commentaire de Waddington permet de mieux comprendre les difficultés de traduction mathématique des concepts décrivant des processus biologiques. Même si Waddington n'emploie pas le terme, ce qui est en question ici est la possibilité d'exprimer mathématiquement la notion de « canalisation », que Waddington avait introduit en 1942. Depuis son introduction, cette notion est profondément intriquée avec des arguments de sélection naturelle et de génétique. Dans son article «Canalization of development and the inheritance of acquired characters» [Wa3]

⁽¹²⁾ Lettre de Waddington à Turing, 11 Septembre 1952, du Turing Digital Archive, AMT/D/1TLS (images 19-20).

⁽¹³⁾ Ibidem, italiques de S.F.

Waddington introduit la canalisation comme une propriété de réactions constitutives du développement qui dépend de leur nature même. C'est parce que ces réactions se produisent dans des organismes soumis à la sélection naturelle, qu'elles sont, pour Waddington, canalisées [Wa3, p. 563] :

« That is to say, they are adjusted so as to bring about one definite end-result regardless of minor variations in conditions during the course of the reaction. »

De ce point de vue, le néologisme « canalisation » semble indiquer la propriété de « robustesse », qui dans le langage contemporain des systèmes complexes désigne la capacité d'un système de résister à différents types de perturbations. Le terme « robustesse » n'est toutefois pas utilisé par Waddington. Toujours est-il que l'obstacle à la modélisation mathématique de la propriété de canalisation ne concerne pas seulement le modèle de Turing. Dans son inventaire des termes waddingtoniens publié en 1990, Thom souligne que la propriété de stabilité structurelle est incapable d'exprimer la canalisation, puisque cette dernière a un caractère local et métrique, contrairement à la stabilité structurelle, qui a un caractère topologique global [247, p. 3] :

« [Canalization] describes any kind of process whose temporal evolution is buffered against external perturbations. There is apparently no strict mathematical equivalent to this concept, as the classical 'structural stability' is of global topological nature, whereas 'canalization' has a metric and local character. »

Cette remarque de Thom pourrait se transformer en une invitation, pour qui voudrait suivre le chemin ouvert par son travail morphologique, à pousser plus loin les questionnements sur la mathématisation de ce type de processus vivants. De ce point de vue, la notion de canalisation est prometteuse car, ainsi que celle d'« assimilation génétique » [Wa4], elle est sans cesse rapportée, dans les écrits de Waddington, aux propriétés dynamiques et plastiques du paysage épigénétique vis-à-vis de stimulations intérieures ou extérieures.

Plusieurs décennies après leur formulation, les notions de canalisation et d'assimilation génétique ont été reconsidérées et exprimées avec succès en termes de biologie moléculaire, à partir des travaux de Rutherford et Lindquist sur la « heatshock protein » HSP90 dans le développement de la drosophile [RL]. Cette reconnaissance tardive de la valeur théorique du travail holiste et non-réductionniste de Waddington ne peut que relancer l'intérêt pour le travail de Thom, qui a su offrir des outils mathématiques appropriés pour penser en termes de stabilité structurelle, d'attracteurs, et de changement d'attracteurs,

le paysage de Waddington. Il s'agirait ainsi de prendre en compte une connotation des paysages épigénétiques qui n'est pas discuté dans les premiers textes de Thom sur la théorie des catastrophes, mais qui a attiré son attention par la suite, notamment lors du développement de son travail sur les saillances et les prégnances : leur connotation plastique, c'est-à-dire susceptible de garder une forme impartie par l'extérieur. Il s'agit d'une connotation qui, chez Waddington, est étroitement liée à une interprétation darwinienne et populationnelle des paysages. Dans un écrit de 1959⁽¹⁴⁾ Waddington précise que le cours du développement normal peut être représenté par le creux d'une vallée dont les cotés représentent l'opposition que le système présente à des stresses qui pourraient le perturber ; plus précisément, une section de la vallée, c'est-à-dire d'une chréode, représente la courbe d'adaptabilité du système. C'est avec la rencontre de cette lecture populationnelle, statistique et darwinienne du paysage, qui a déjà été reconnue en biologie moléculaire, que le programme thomien pourrait, paradoxalement, être poursuivi.

S.F.

Références

- [AP] Andronov A.A., Pontrjagin L. (1937). Coarse Systems. *Dokl. Akad. Nau. S.S.S.R.* **14** (5), 247–250.
- [AVK] Andronov A.A., Vitt A.A., Khaikin S. (1966). *Theory of oscillators* (tr. from the Russian, first edition Moscow, 1937). Pergamon Press.
- [D'Ar] D'Arcy Thompson, 1917. *On Growth and Form*, Cambridge University Press, 2nd edition, 1942, reprinted 1945.
- [Ch] Child, C.M. *Patterns and Problems of Development*, Chicago, The University of Chicago Press, 1941.
- [De] Delbrück, M. (1949) « Unités biologiques douées de continuité génétique », CNRS, Paris, 1949.
- [FK1] Fox Keller, E. *Refiguring Life – Metaphors of Twentieth-Century Biology*, Columbia University Press, 1995.
- [FK2] ———, *Making Sense of Life, Explaining Biological Development with Models, Metaphors and Machines*, Harvard University Press, 2002.

⁽¹⁴⁾ [Wa6, p. 392], voir aussi [Ga].

- [Fra1] Franceschelli, S. (2006). Morphogenèse, stabilité structurelle et paysage épigénétique. *Morphogenèse. L'origine des formes. P. Bourguine, A. Lesne (eds.)*. Paris, Belin, 2006⁽¹⁵⁾, Berlin and Heidelberg, pp. 298–308
- [Fra2] ——. Arguments of stability in the study of morphogenesis. In *Vercellone F. (ed.), Azafra. Revista de Filosofía. La Nueva Morfología*, **19** (2017), pp. 11–135.
- [Ga] Gayon J. (1998). La marginalisation de la forme dans la biologie de l'évolution. *Bull. Hist. Epistém. Sci. Vie* 5(2), p. 133-66.
- [HL] Hall B.K., Laubichler M.(eds.). *Biological theory*, Volume 3, Issue 3 - Summer 2008 - Conrad Hal Waddington, Theoretical Biology, and EvoDevo Thematic Issue.
l'évolution. *Bull. Hist. Epistém. Sci. Vie* **5** (2), p. 133–66.
- [Me] Meinhardt, H., Turing's theory of morphogenesis of 1952 and the subsequent discovery of the crucial role of local self-enhancement and long-range inhibition, *Interface Focus* 2, 4 (2012), pp. 407–416.
- [Ni] Nicolis, G., Auchmuty, J.F.G. Dissipative Structures, Catastrophes, and Pattern Formation : A Bifurcation Analysis, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71, 7 (1974), pp. 2748–2751.
- [P13] Petitot, J., 2013 « Complexity and self-organization in Turing », *The Legacy of A.M. Turing*, (E. Agazzi, ed.), Franco Angeli, Milano, pp. 149–182, 2013.
- [Ro] Robertson A. (1977). Conrad Hal Waddington 1905-1975. Biographical memoirs of Fellow of the Royal Society, Volume 23, December 1977, p. 573-623.
- [RL] Rutherford S., Lindquist S. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, **396**, 1998, p. 336–342.
- [Sc] Schiffmann, Y., (1981) Potentials in Chemical Systems Far from Thermodynamic Equilibrium : The Reduction of Reaction-Diffusion Systems to Catastrophe Theory, *Progress in Theoretical Biology* 6 (1981), pp. 1–21.

⁽¹⁵⁾ Translated as *Morphogenesis. Origins of Patterns and Shapes*, Springer Verlag, 2011.

- [Tu] Turing, A.M. The Chemical Basis of Morphogenesis, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences* **237**, 641 (1952), pp. 37–72.
- [Wa1] Waddington, C.H. *An introduction to modern genetics*, New York, The Macmillan Company, 1939.
- [Wa2] ——. *Organisers and Genes*, Cambridge University Press, Cambridge, 1940.
- [Wa3] ——. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, **3811** (1942), p. 563–565.
- [Wa4] ——. Genetic assimilation of an acquired character. *Evolution*, **7** (1953), 118–126.
- [Wa5] ——. *The strategy of the genes*. London, Allen & Unwin, 1957.
- [Wa6] ——. Evolutionary Adaptation. *Perspectives in Biology and Medicine*, **2** (4), Summer 1959, p. 379–401.