

Sous la
direction de

Paul
Bourgine

Annick
Lesne

ÉCHELLES

Collection

Morphogenèse

L'origine des formes



Belin

CHAPITRE

16

MORPHOGENÈSE, STABILITÉ STRUCTURELLE ET PAYSAGE ÉPIGÉNÉTIQUE

par Sara Franceschelli

Ce chapitre propose un commentaire d'une correspondance entre René Thom et Conrad Hal Waddington poursuivie durant l'année 1967, sur l'interprétation en termes de *théorie des catastrophes* des notions de *paysage épigénétique* et de *chréode* introduites à partir des années 1940 par Conrad Hal Waddington.

Il voudrait fournir quelques éléments de réflexion sur les difficultés des échanges entre un mathématicien et un biologiste, en ce qui concerne la mathématisation, ici par une approche « systèmes dynamiques », d'une question théorique en biologie, que la métaphore composite du paysage épigénétique exprime en images. Une première interprétation du désaccord entre les deux savants peut être basée sur la différence de leurs cultures mathématiques, qui rend difficile la constitution d'un dictionnaire commun (c'est l'interprétation de René Thom). Mais un autre aspect est à prendre en compte pour comprendre les difficultés du dialogue entre les deux savants : le choix des variables (et des échelles temporelles qui leur sont propres) pour la construction d'un modèle mathématique du paysage épigénétique.

16.1. La correspondance

La théorie des catastrophes, provenant des recherches de René Thom en topologie et en analyse différentielle sur le problème de la stabilité structurelle, est conçue par son auteur comme une théorie mathématique de la morphogenèse.

On peut considérer que le papier *princeps* de la théorie des catastrophes est « Une théorie dynamique de la morphogénèse », écrit par Thom en 1966 et paru dans *Towards a Theoretical Biology I*, publié sous la direction de Conrad Hal Waddington [7]. René Thom y déclare que l'embryologie et, en particulier, les notions de paysage épigénétique et de chréode introduites par Conrad Hal Waddington, sont à la fois source et champ d'application de la théorie des catastrophes. Pour illustrer ce propos, il choisit comme exemple de morphogénèse le modèle de différenciation cellulaire introduit par Max Delbrück en 1949 [2], en montrant comment il peut être repris dans le cadre de la théorie des catastrophes. Ce choix a suscité une correspondance entre Waddington et Thom, publiée en partie en 1980 en annexe de la version française de ce papier parue dans le recueil *Modèles mathématiques de la morphogénèse* (cinq lettres, du 25 Janvier au 23 Février 1967) [8]. Cette correspondance révèle des points de désaccord entre les deux auteurs concernant la pertinence de cet exemple pour aborder la question de la différenciation cellulaire dans le contexte du développement.

Waddington adresse deux critiques à la première version du papier de Thom. La première de ses critiques concerne la paternité de l'interprétation biochimique de la différenciation cellulaire, qu'il revendique pour lui-même. Il conteste dans le texte de Thom : « *l'interprétation biochimique (due à Delbrück et Szilard) de la différenciation cellulaire.* »¹ La seconde critique est plus subtile. Elle concerne l'utilisation (de la part de Delbrück et Szilard) d'états stationnaires, au lieu de chréodes étendues temporellement, pour traiter la question de la différenciation cellulaire. Selon Waddington, la phrase suivante du texte de Thom pose problème : « *toute spécialisation cellulaire étant — selon l'idée de Delbrück et Szilard — caractérisée par un régime stable du métabolisme, c'est-à-dire un attracteur A de la dynamique biochimique locale*¹. » Elle conduirait à penser que Thom soutient une description en termes d'états stationnaires. Pour Waddington l'expression « régime stable » est synonyme d'« état stationnaire », et demande donc à être modifiée. Il propose, concernant le premier point : « *J'ai exprimé le point le plus important déjà en 1939*². » Et concernant le second : « *Je l'ai exprimé correctement, et j'ai parlé d'alternatives entre chréodes étendues temporellement (même si à cette époque je ne les avais pas appelées ainsi), tandis que Delbrück et Szilard ont eu l'idée plus simple et foncièrement inadéquate, dans le contexte du développement, d'une alternative entre états stationnaires*³. »

Pour prendre en compte ces remarques, Thom propose la modification suivante : « *Cette idée d'interpréter la différenciation cellulaire en terme de « régime stable du métabolisme », d'attracteur de la cinétique biochimique est attribuée souvent à Delbrück et Szilard. En fait, on la trouve énoncée — sous sa forme locale, qui est la seule correcte — dans Waddington, Introduction to Modern Genetics, 1939.* » Il propose en outre : À de la dynamique biochimique locale « *Toute spécialisation cellulaire étant caractérisée par un régime stable du métabolisme*

¹ [8, p. 23].

² TdA. Texte original : « *I had stated the main point as early as 1939.* » [8, p. 23]

³ TdA. Texte original : « *I got it right, and spoke of alternatives between time-extended chreods (though I did not yet call them that), whereas Delbrück and Szilard had the simpler and basically inadequate idea in the context of development of an alternative between steady states.* » [8, p. 23]

local. » Mais, concernant sa deuxième critique, la plus importante conceptuellement, Waddington préférerait : « *par un régime stable mais évoluant du métabolisme local*.⁴ » Pour Waddington, en effet, la spécification « état local », par opposition implicite à « état global », n'est pas explicative. Pour lui il s'agit de marquer une différence entre un régime stable, invariant au cours du temps (comme c'est le cas, à son avis, dans le modèle de Delbrück), et un régime qui est « *stable à chaque instant, mais qui change progressivement au cours du temps*⁵ ». Thom suggère alors : « *un attracteur de la cinétique biochimique tangente au point considéré*.⁶ » Cette réplique montre comment Thom cherche la meilleure expression, en termes mathématiques (« forme locale », « cinétique tangente au point considéré »), pour répondre aux exigences explicitées par Waddington. La suite de la correspondance montre toutefois que cette dernière formulation n'est pas complètement satisfaisante pour Waddington ; ce sera cependant celle retenue par Thom dans la version finale de son article.

Une interprétation de ce désaccord terminologique entre les deux savants peut être basée, en première analyse, sur la différence de leurs cultures scientifiques, notamment en ce qui concerne les mathématiques. Eux-mêmes suggèrent ce point de vue. Ainsi René Thom présente cette correspondance comme un exemple typique de difficulté de compréhension, voire de malentendu, entre mathématiciens et biologistes, causés par une différence dans l'exigence de rigueur mathématique avec laquelle les notions employées sont définies. Pour René Thom, c'est la propriété de stabilité structurelle qui fait le lien entre sa théorie de catastrophes et la notion de chréode introduite par Waddington : une chréode ne serait rien d'autre que ces parties du domaine de l'espace des paramètres pour lesquelles un processus est structurellement stable. De ce fait, selon Thom, la propriété d'*homéorhesis*⁷ invoquée par Waddington ne ferait que découler de la définition même de chréode. Si l'on se tient à Waddington, le désaccord vient du fait que Thom, en tant que mathématicien, n'apprécie pas la valeur particulière de la variable temporelle dans l'appréhension du développement, et il la considère à tort comme une variable assimilable, par exemple, à des concentrations⁸ : « ... *Delbrück en 1949 parlait des alternatives de tourner en rond autour de la Place de la Concorde, ou autour de l'Étoile ; il s'agissait seulement d'un cas dégénéré de ce dont j'avais parlé en 1940, c'est-à-dire de l'alternative de prendre le bus de l'Aérogare des Invalides jusqu'à l'Aéroport d'Orly ou jusqu'à l'Aéroport du Bourget. La seule façon d'éliminer cette différence entre Delbrück et moi-même serait d'être un mathématicien si pur au point de ne reconnaître aucune différence*

⁴ En français dans l'original [8, p. 25].

⁵ TdA. Texte original : « *at any moment, stable, but which changes progressively as time passes.* » [8, p. 25].

⁶ [8, p. 33].

⁷ Waddington introduit le terme *homéorhesis* pour désigner la propriété de stabilité (en langage contemporain on parlerait de robustesse) des processus du développement par rapport à des perturbations subies au cours de ces mêmes processus. Pour Waddington il est essentiel de ne pas confondre cette propriété d'équilibre le long d'un chemin du développement (qu'il appelle *chréode*) avec la propriété d'homéostasie, appropriée pour indiquer un équilibre autour d'un état qui ne change pas.

⁸ Comme nous le verrons dans le paragraphe 2, pour interpréter en termes mathématiques le problème de la différenciation cellulaire à partir du modèle de Delbrück, Thom écrit une loi différentielle dont les variables sont des concentrations.

entre une dimension consacrée à une variable matérielle, comme la concentration, et une variable consacrée au temps. Mais c'est là un niveau d'abstraction dans lequel les mathématiques perdent le contact avec les problèmes du monde réel des biologistes⁹. » Pour préciser les termes de ce désaccord, il sera utile de considérer l'exemple dont il est question : le modèle de Delbrück.

16.2. Le modèle de Delbrück

Ce modèle fut introduit par Max Delbrück pendant une conférence sur la génétique tenue à Paris en 1949, pendant laquelle fut présentée la preuve de l'héritabilité de certains traits phénotypiques chez les paramécies et chez d'autres ciliés à travers un nombre élevé, mais fini, de générations [2]. Cela pouvait plaider contre une transmission de ces traits sur une base chromosomique. G.H. Beale émit alors l'hypothèse de l'existence de populations de gènes cytoplasmiques, ou plasmagènes, qui seraient transmises à travers un nombre fini de divisions cellulaires avant de disparaître, et qui seraient responsables de l'existence de ces traits. Le commentaire de Delbrück voulait montrer qu'il est possible d'expliquer ces observations sans faire recours ni aux gènes ni aux plasmagènes. Pour cela il développe l'argument suivant : ...« de nombreux systèmes en équilibre de flux sont capables de plusieurs équilibres différents dans des conditions identiques. Ils peuvent passer d'un état d'équilibre à un autre sous l'influence de perturbations transitoires¹⁰. » Delbrück propose ainsi un modèle de chemins métaboliques réagissant de façon croisée, selon le diagramme de la FIG. 16.1, mais sans écrire explicitement les équations associées. A_1 , A_2 , B_1 , B_2 représentent différents types d'enzymes au sein de la cellule (représentée par le cercle).

a_1 et b_1 sont des substances du milieu, a_2 et b_2 des métabolites intermédiaires produits à partir de a_1 et b_1 sous l'influence de A_1 et B_1 . Ils sont à leur tour les substrats des enzymes A_2 et B_2 qui les

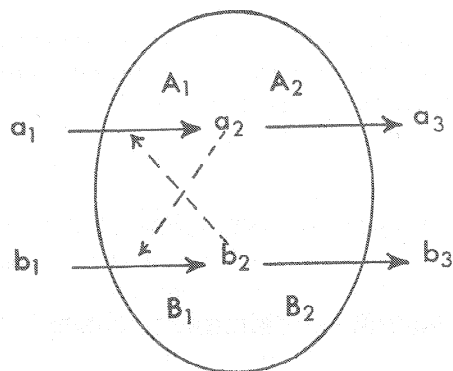


Figure 16.1. A_1 , A_2 , B_1 , B_2 sont différents types d'enzymes au sein de la cellule (représentée par le cercle). a_1 et b_1 sont des substances du milieu environnant. a_2 et b_2 sont des métabolites intermédiaires produits à partir de a_1 et b_1 sous l'influence de A_1 et B_1 . Ils sont à leur tour les substrats des enzymes A_2 et B_2 qui les transforment en a_3 et b_3 , produits de déchet [2].

⁹ TdA. Texte original : « 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. » [8, pp. 34-35].

¹⁰ [2, p. 33].

transforment en a_3 et b_3 , produits de déchet. En milieu constant, ce modèle ne présente qu'un état stable. Mais Delbrück ajoute à ce point l'hypothèse qu'il existe des interactions mutuelles entre les deux séries de réactions enzymatiques (exprimées dans le diagramme par les flèches en pointillé). Il existe maintenant trois équilibres possibles pour les mêmes conditions du milieu environnant : deux états stables et un état instable : « *En résumé, notre modèle de cellule est capable d'exister sous deux états fonctionnellement différents d'équilibre de flux, sans que cela implique un changement quelconque dans les propriétés des gènes, plasmagènes, enzymes, ou de toutes autres unités structurales; les passages d'un état à un autre peuvent être provoqués par des modifications transitoires des conditions du milieu*¹¹. »

En commentant ce modèle et le rôle qu'il a joué dans le développement de la biologie du développement, Evelyn Fox-Keller remarque qu'il a connu une série de glissements de sens selon les contextes dans lesquels il a été considéré. Elle suggère aussi qu'il a joué davantage le rôle d'une métaphore que celui d'un modèle [3]. Pour illustrer, mais seulement qualitativement, une application de la théorie des catastrophes, Thom écrit explicitement un système d'équations différentielles inspiré par ce modèle/métaphore, en introduisant k substances chimiques s_1, s_2, \dots, s_k de concentrations respectives c_1, c_2, \dots, c_k :

$$\frac{dc_i}{dt} = X_i(c_1, \dots, c_k) \quad (\text{loi différentielle de variation des concentrations}) \quad (16.1)$$

Il étend ensuite le modèle en prenant en compte son extension spatiale, introduisant pour ce faire un système de coordonnées (x) sur le domaine U occupé par le système :

$$\frac{\partial c_i(x_i, t)}{\partial t} = X_i(c_i, x, t) + k \Delta c \quad (16.2)$$

où le laplacien, supposé petit par rapport à X , peut être négligé.

16.3. Stabilité structurelle et champ morphogénétique

Dans l'acception adoptée par Thom, très générale, le terme « morphogenèse » désigne tout processus créateur (ou destructeur) de formes, sans se préoccuper ni de la nature (matérielle ou non) du substrat des formes considérées, ni de la nature des forces qui causent ces changements. La notion clé permettant à Thom de lier sa vision de la morphogenèse en termes de théorie des catastrophes aux notions de chréode et de paysage épigénétique de Waddington est la stabilité structurelle. L'idée 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.

Une définition plus technique, qui a été proposée par Andronov et Pontrjagin, remonte à 1935 [1]. Les auteurs se demandent quelles sont les propriétés qu'un système dynamique (un modèle) doit posséder pour correspondre à un système physique. D'une part on ne peut pas prendre en compte tous les facteurs qui

¹¹ *Ibidem.*

influencent un système physique ; de plus, il n'est pas garanti que les facteurs considérés resteront parfaitement constants pendant l'évolution du système. D'où la notion suivante de stabilité structurelle :

« pour un système dynamique défini par le champ de vecteur X sur la variété M , on dira que ce système (M, X) est structurellement stable, si, pour tout champ X' topologiquement assez voisin de X il existe un homéomorphisme h_x , de M sur elle-même qui transforme toute trajectoire de X en une trajectoire de (M, X') . Autrement dit, la décomposition totale de M en orbites ne change pas de type topologique lorsqu'on perturbe X en X' . »¹²

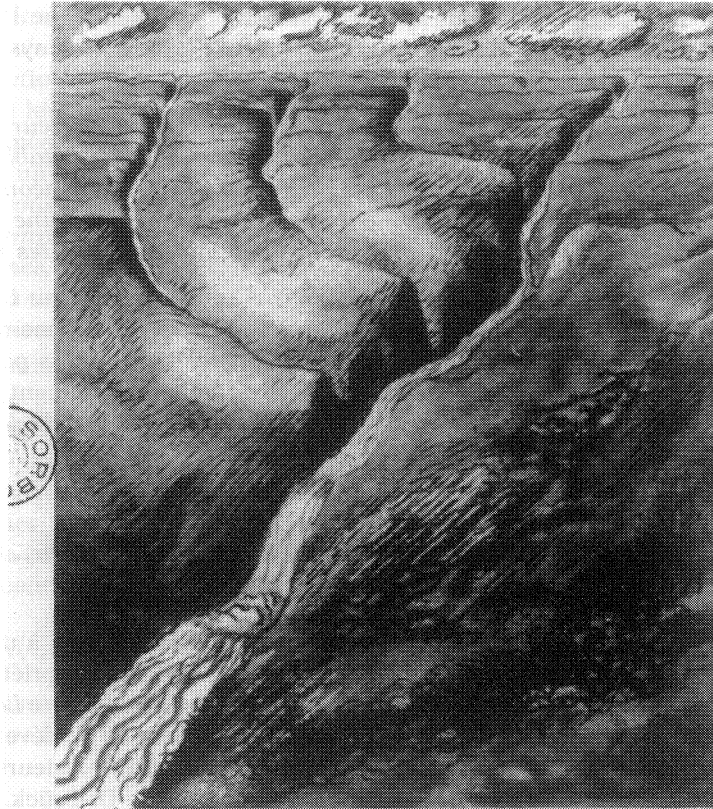
Selon Thom, un champ morphogénétique sur un ouvert U de l'espace-temps résiderait dans la donnée d'un « modèle universel » dont le processus particulier à l'étude serait une copie. Un tel processus se déroulerait conformément au modèle universel donné *a priori* et il serait, de ce fait, structurellement stable.

16.4. Paysage épigénétique : une image mentale, une métaphore... de quoi ?

In *The strategy of the genes*, Waddington fait explicitement appel à une mathématisation des processus de développement basée sur leurs propriétés géométriques, plus que sur leurs propriétés algébriques. Dans son chapitre *La cybernétique du développement*, il soutient la thèse que les processus du développement ne peuvent pas être modélisés en termes d'alternatives entre plusieurs états stationnaires, comme c'est le cas, selon lui, dans le modèle de Delbrück. Il connaît la propriété de dépendance sensible vis-à-vis des conditions initiales, qu'il appelle « l'exagération des différences initiales¹³ » [12, p. 16]. Il tire cette connaissance des travaux en biomathématique de Lotka (1925) [5], Kostizin [4] et d'autres... Par ailleurs en appendice de son ouvrage, on trouve un traitement des réactions autocatalytiques écrit par Kacser. Si l'on se tient à Needham (1936) [6], Waddington rechercha dès les années 30 une façon de représenter le cours de la détermination embryonnaire par une succession de choix entre des équilibres instables, dans la tradition des recherches en embryologie (Needham, p. 58 et ss.). L'analyse des différents types d'équilibre dans l'étude du vivant avait été déjà prise en considération par Lotka, mais dans le domaine de l'épidémiologie ou de la dynamique des populations. Lotka, pour des systèmes à deux variables, était en mesure de dessiner les courbes intégrales. Needham, dans l'ouvrage cité (p. 61) propose un modèle tridimensionnel en plâtre pour représenter ces courbes. La similarité avec l'image collinaire du paysage épigénétique est évidente... Waddington connaissait ces études et les résultats de Lotka. Et il s'en est peut-être inspiré pour les images mentales qu'il évoque avec ses paysages. Ce qui restait difficile à réaliser, et que Waddington n'a pas, de fait, réalisé puisqu'il s'est limité à proposer des métaphores, était le transfert des techniques de mathématisation (et d'étude des équilibres) de la biologie des populations au domaine du développement.

¹² [9, p.48].

¹³ TdA. Texte original : « *The exaggeration of initial differences* » [12, p. 16]



THE EPIGENETIC LANDSCAPE

From a drawing by JOHN PIPER

Looking down the main valley towards the sea. As the river flows away into the mountains it passes a hanging valley, and then two branch valleys, on its left bank. In the distance the sides of the valleys are steeper and more canyon-like. (See p. 91.)

Figure 16.2. L'écoulement d'un fleuve vers la mer (à l'horizon), et les canaux qui se forment le long de cet écoulement, constituent la première représentation que Waddington donne du paysage épigénétique [9].

Nous allons maintenant voir, en décomposant la métaphore composite du paysage épigénétique en ses trois aspects significatifs, quelles sont les variables à prendre en compte selon Waddington.

(i) Différenciation cellulaire (voir FIGS. 16.2 et 16.3)

La FIG. 16.2 est la première représentation en images du paysage épigénétique. Elle remonte à 1940. Il s'agit d'un paysage montrant le cours d'un fleuve qui coule vers la mer (à l'horizon, au-dessous des nuages) en se ramifiant en différents canaux, au bout desquels on peut imaginer les produits de la différenciation cellulaire. En 1957 Waddington propose une image plus explicite du paysage épigénétique (voir FIG. 16.3). L'interprétation de la FIG. 16.3 comme métaphore de la différenciation cellulaire s'appuie sur la notion de sensibilité aux conditions initiales [12, p. 16 et ss.]. Au bout du paysage collinaire il faut imaginer les différents tissus ou organes, produits de la différenciation. La position initiale de la balle au sommet représente l'un des différents états cytoplasmiques régnant dans les

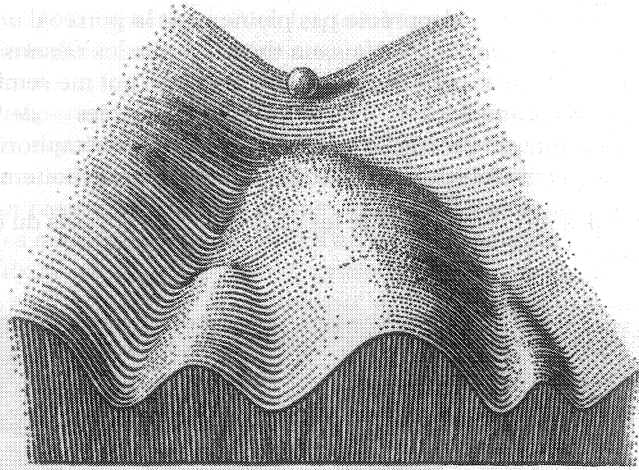


FIGURE 4

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 16.3. En 1957 Waddington donne cette représentation du paysage épigénétique, sous la forme d'un paysage collinaire sur lequel se déroule le parcours d'une balle qui du sommet descend vers le bas. Le chemin suivi par la balle correspond à l'histoire du développement d'une partie donnée de l'œuf [12, p. 29].

différentes régions de l'œuf. Waddington montre ainsi qu'il avait bien compris la propriété de sensibilité aux conditions initiales, qu'il invoque comme responsable de la différenciation cellulaire progressive : « *Ou bien nous pourrions représenter les différentes conditions initiales en imaginant différents degrés de biais sur les balles qui traverseront la surface*¹⁴ ».

(ii) Robustesse, chréode, homéorhesis

Les différents chemins possibles que la balle peut parcourir sont des chemins stables du développement, ou chréodes, garantes de la robustesse du processus. Si on émet l'hypothèse que les travaux sur les différents types d'équilibre de Lotka ont suggéré à Waddington l'image du paysage épigénétique, on remarquera qu'un déplacement s'opère chez Waddington au niveau des chréodes. Alors que dans les travaux de Lotka le modèle collinaire en plâtre n'était qu'une représentation en trois dimensions des courbes intégrales, donc une conséquence de l'étude des équilibres, Waddington s'intéresse directement aux chréodes, en croyant ainsi « inventer » un nouveau type d'équilibre qui serait spécifique à l'étude du vivant, puisqu'il garantirait un équilibre qui évolue au cours du temps, le long d'un chemin stable du développement... De ce point de vue, Thom semble avoir raison quand

¹⁴ TdA. Texte original : « *Or we could represent the various different initial conditions by imagining various degrees of bias on the balls which are to run across the surface.* ». *Ibidem*, p. 29.

il affirme que Waddington n'apprécie pas pleinement la portée d'une approche en termes de systèmes dynamiques. Mais ma thèse est que les raisons de leur incompréhension mutuelle ne s'arrêtent pas à cet aspect. Ce qui me semble encore plus remarquable dans les ambitions — certainement très élevées — de Waddington est d'intégrer à cette image, qui suggère déjà deux lectures métaphoriques, une troisième image, que la modélisation de Thom ne prend pas explicitement en compte.

(iii) Influence des interactions entre les gènes sur le processus du développement (épigénétique), FIG. 16.4

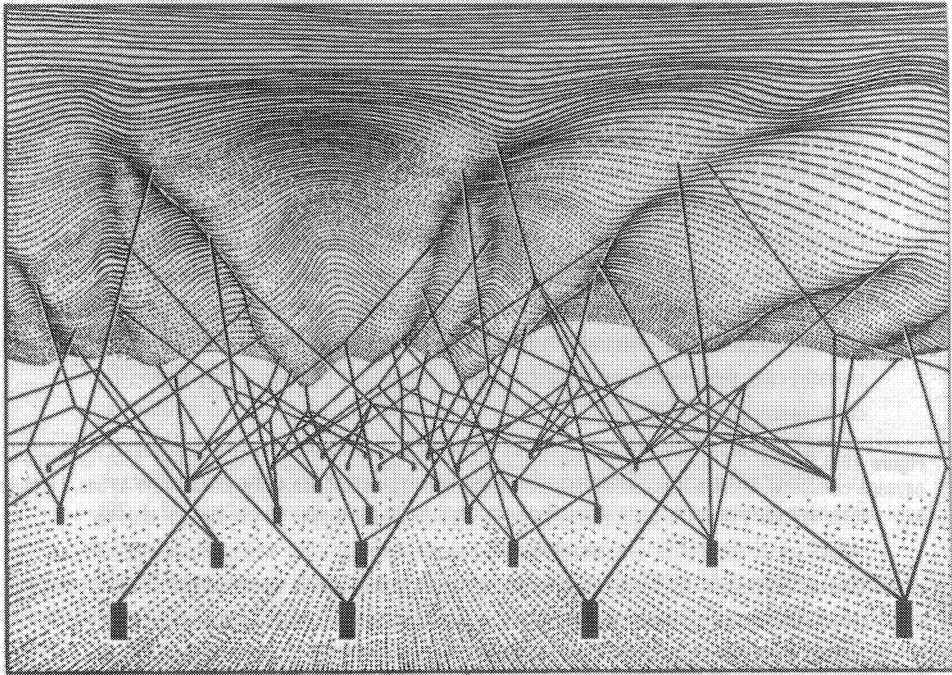


FIGURE 5

The complex system of interactions underlying the epigenetic landscape. The pegs in the ground represent genes; the strings leading from them the chemical tendencies which the genes produce. The modelling of the epigenetic landscape, which slopes down from above one's head towards the distance, is controlled by the pull of these numerous guy-ropes which are ultimately anchored to the genes.

Figure 16.4. Dans le même ouvrage, Waddington ajoute cette image, qui représente le système des interactions tissées entre les gènes sous-jacents au paysage épigénétique. Les différents piquets représentent les gènes. Les ficelles entre les gènes représentent les tendances chimiques des gènes. Le paysage épigénétique est modelé par la tension des cordes qui, à partir de ce réseau, se branchent au-dessous de la surface du paysage [12].

Pour Waddington, l'épigénétique étudie l'effet des relations causales ayant pour origine les gènes dans le passage génotype-phénotype [11]. Waddington veut exprimer le fait que ce sont les gènes et les interactions entre les gènes qui déterminent

la forme du paysage épigénétique. Pour lui, la surface du paysage épigénétique, qui régit le cours de la différenciation cellulaire, peut être vue, en changeant d'échelle temporelle, comme une métaphore de la résultante des interactions entre les gènes : « *Il est important de réaliser que l'ordre relativement simple du paysage épigénétique — son nombre restreint de vallées avec leurs points de branchement et leurs contours caractéristiques — est une propriété d'ordre plus élevé dépendant d'un réseau sous-jacent d'interactions qui est beaucoup plus compliqué. Les cellules qui progressent le long d'un chemin du développement doivent avoir un métabolisme de complexité correspondante. [...] Mais la génétique nous apprend encore plus sur la complexité réelle des processus épigénétiques apparemment simples par rapport à la biochimie. [...] Puisque chaque gène doit être regardé comme une entité chimique distincte, le chemin du développement tel qu'il est observé par un anatomiste doit être vu comme la résultante de tous les nombreux processus dans lesquels ces gènes sont impliqués dans les cellules concernées*¹⁵. ».

C'est cette exigence de représenter des phénomènes se déroulant à des échelles différentes qui ne peut pas complètement laisser Waddington satisfait de la proposition de Thom ... Bien sûr, comme Waddington l'explique très clairement, il ne s'agit que d'images mentales. Mais si on accepte de raisonner en termes d'images, ce que Thom propose ne rend pas compte du processus de différenciation cellulaire, dans le cadre métaphorique de Waddington. Tout au plus, il peut rendre compte de la genèse des chréodes !

16.5. Interprétations

Pour résumer, ce commentaire met en lumière deux possibles interprétations, qui ne sont pas mutuellement exclusives, du désaccord entre les deux savants.

– La première se base sur les différences entre les cultures scientifiques des deux auteurs, notamment en ce qui concerne leurs exigences de rigueur mathématique. Cela reviendrait à dire que Waddington n'a pas assez de connaissances mathématiques pour comprendre que la terminologie employée par Thom ne ferait qu'expliquer des propriétés implicites dans la notion de chréode, dont le trait caractéristique et essentiel serait celui de représenter le domaine (dans l'espace des paramètres) d'un processus structurellement stable, trait duquel ses autres propriétés suivraient. En outre, toujours si l'on se tient à Thom, Waddington ne comprendrait pas que, en effet, le modèle de Delbrück, s'il était exprimé en toute généralité, en termes mathématiques, ne se réduit pas forcément à une alternative entre états stationnaires.

¹⁵ TdA. Texte original : « *It is important to realize that the comparatively simple orderliness of the epigenetic landscape — its restricted number of valleys with their branching points and characteristic contours — is a property of higher order dependent on an underlying network of interactions which is vastly more complicated. The cells proceeding along any development pathway must have a metabolism of some corresponding complexity. [...] But genetics still gives us more insight into the real complexity of apparently simple epigenetic processes than does biochemistry. [...] Since each gene must be regarded as a distinct chemical entity, the path of development as it is observed by the anatomist must be viewed as the resultant of all the very numerous processes in which these genes are involved in the cells concerned.* » [12, p. 34-35]

– La seconde se base sur l'existence d'une question théorique sous-jacente à l'ensemble des images métaphoriques (formant une métaphore composite) du paysage épigénétique, que Thom ne prend pas en compte : comment modéliser mathématiquement deux processus qui se déroulent à deux échelles temporelles différentes (une lente, celle de l'évolution, agissant au niveau de l'interaction entre les gènes, et une rapide, celle du développement, agissant au niveau des différents états cytoplasmiques dans différentes régions de l'œuf) ? Il s'agirait d'écrire un système dynamique à coefficients dépendants du temps. On encore, de décrire une dynamique, sur un réseau (sous-jacent au paysage, qui en serait une propriété émergente). Les variables de la dynamique seraient les différents états cytoplasmiques ; les nœuds du réseau, les gènes ...

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Andronov A.A. et Pontryagin L.S. (1937), Coarse Systems, *Dokl. Akad. Nau. SSSR*, 14: 247.
- [2] Delbrück M. (1949), *Unités biologiques douées de continuité génétique*, CNRS, Paris en annexe de [8].
- [3] Fox-Keller E. (2002), *Making Sense of Life, Explaining Biological Development with Models, Metaphors and Machines*, Harvard University Press.
- [4] Kostizin V.A. (1937), *Biologie mathématique*, A. Colin, Paris.
- [5] Lotka A.J. (1925), *Elements of Physical Biology*, William & Wilkins, Baltimore.
- [6] Needham J. (1936), *Order and Life*, MIT Press.
- [7] Thom R., *Une théorie dynamique de la morphogenèse*, in *Towards a theoretical biology*, Vol. 1, pp. 152-166, C.H. Waddington Editeur, Edinburg University Press, Edinburg, 1968. Nouvelle édition, voir [8].
- [8] Thom R. (1980), in *Modèles mathématiques de la morphogenèse*, Christian Bourgois Éditeur, Paris.
- [9] Thom R. (1980), *Mathématique* in [8, p. 37-56]
- [10] Waddington C.H. (1940), *Organisers and genes*, Cambridge University Press.
- [11] Waddington C.H. (1942), The epigenotype, *Endeavour*, 1: 18-20.
- [12] Waddington C.H. (1957), *The strategy of the genes*, London, Allen & Unwin.