

Gènes, cerveau et développement

Michel Laurent

Les techniques moléculaires ont apporté un nouvel élan à la biologie du développement. L'importance, au plan phylogénétique, de ces nouvelles approches est également incontestable [1]. Ce renouveau s'est concrétisé par l'attribution du prix Nobel de médecine 1995 à E. Lewis, C. Nüsslein-Volhard et E. Wieschaus qui a couronné un ensemble de travaux ayant mené à la découverte des gènes homéotiques [2]. Le numéro de février 1996 de *médecine/sciences* a consacré une série d'articles de synthèse et de *mini-synthèses* aux découvertes récentes dans ce domaine. Pour J. Watson, le XXI^e siècle sera celui de l'étude du cerveau. Aussi est-il tentant de penser que les méthodes moléculaires appliquées avec discernement en biologie du développement se révéleront tout aussi profitables à la neurobiologie. L'ontogenèse d'un organisme recouvre des mécanismes d'une grande complexité. On peut conjecturer, sans guère de risques de se tromper, que l'acquisition des fonctions cérébrales et des processus mentaux relève d'un niveau de complexité incomparablement plus grand encore. Aussi n'est-il pas sans intérêt de réfléchir à l'apport que l'on peut attendre, dans les deux disciplines, d'une approche génique exclusive, aux insuffisances qu'elle recèle en germe et au cadre plus global dans lequel pourrait s'inscrire l'approche expérimentale.

Développement, autorégulation et structures dissipatives

Par bien des aspects, l'approche génétique de la biologie du développement demeure une approche descriptive, une sorte d'« anatomie » au niveau des protéines et des gènes. Pour le généticien R. Holliday [3], « l'information moléculaire ne peut suffire à comprendre les mécanismes de développement car nous ne disposons pas du cadre conceptuel nécessaire à la perception de la manière dont se coordonnent l'ensemble de ces composants ». Les tentatives visant à dépasser l'aspect descriptif s'inscrivent dans le cadre de la dynamique des systèmes non linéaires, les structures engendrées étant des structures dissipatives. Cette expression (due à Ilya Prigogine et à son école) est en apparence paradoxale, *structure* évoquant l'ordre alors que *dissipation* est synonyme de dégradation et de désordre. L'existence de structures dissipatives signifie que l'irréversibilité, loin de l'équilibre, peut jouer un rôle constructif et devenir source d'ordre collectif. Les paramètres qui décrivent ces formes d'organisation supramoléculaire associent dans leur définition des propriétés moléculaires et des grandeurs macroscopiques qui caractérisent le système comme un tout (flux, gradient, dimensions). Aucun mécanisme même autorégulé ne peut être invoqué comme responsable de l'ordre macroscopique :

c'est l'ensemble des processus et non l'un ou l'autre qui, dans certaines conditions de flux, contribue à stabiliser une structure ou, au contraire, permet l'amplification d'une fluctuation et l'émergence d'un nouveau régime.

L'expression des gènes sélecteurs homéotiques est autoréglée, le produit d'un gène stimulant souvent sa propre synthèse [4]. Ainsi, chez la drosophile, la protéine Ultrabithorax agit en retour sur la séquence régulatrice du gène qui la code pour en augmenter l'expression. De plus, cette protéine peut agir sur la séquence régulatrice d'un autre gène (*Antennapedia*) pour le réprimer [5]. Des mécanismes semblables d'autorégulation ont été décrits, également chez la drosophile, en ce qui concerne les gènes *engrailed* [6], *even-skipped* [7], *fushi tarazu* [8, 9] et *deformed* [10]. Au cours du développement embryonnaire, le principe consistant à coupler un processus de rétroactivation de l'expression d'un gène à une répression d'autres gènes apparaît être le mécanisme commun conduisant à l'émergence d'états de détermination stables. L'existence de telles boucles d'autorégulation avait été prédite, grâce à la modélisation mathématique [11-15], bien avant leur mise en évidence expérimentale.

Certaines protéines se distribuent selon un gradient spatial (antéro-postérieur dans le cas du produit du gène *bicoid*) dans l'œuf de drosophile. Au-

delà d'un seuil de concentration (fonction de la pente du gradient), la protéine bicoid qui est un facteur de transcription active le gène *hunchback* dont le produit va, lui-même, se distribuer selon un gradient. Comme le montrent les modèles dissipatifs [11-14], la formation et le maintien d'un gradient stationnaire dans le temps et dans l'espace peuvent refléter l'existence d'une source (synthèse) et d'un puits (destruction) d'une substance susceptible de diffuser entre ces deux points singuliers. Ces observations semblent établir une remarquable cohérence entre les données expérimentales et les modèles s'appuyant sur le concept de structure dissipative. Cette cohérence est-elle réellement aussi parfaite qu'il pourrait y paraître ?

Morphogènes, gradients et information de position

En reprenant la terminologie adaptée à la biologie du développement, nous dirions que, chez la drosophile, les protéines Bicoid et Hunchback sont toutes deux des « morphogènes » dont la distribution spatiale sous forme de gradient procure à l'embryon une « information de position » conduisant à l'activation de gènes spécifiques en des positions elles-mêmes bien déterminées. Remarquons cependant que les messagers proviennent des cellules nourricières et non de l'ovocyte. Protéines et messagers sont transportés jusque dans l'ovocyte, *via* de probables moteurs moléculaires, le long d'un réseau microtubulaire mis en place durant les premiers stades de l'ovogénèse [16, 17]. La formation du gradient initial dépend ainsi de la polarité des microtubules et de la différenciation des cellules dans la chambre ovarienne et non d'une expression autorégulée de gènes de l'ovocyte. Si information de position initiale il y a, celle-ci est procurée par l'ensemble microtubules-moteurs-messagers et non par l'un quelconque de ces éléments isolés.

L'existence de gradients et le concept d'information de position qui en découle posent d'autres problèmes encore. La notion d'information de position est dérivée de la théorie du *potentiel morphogénétique* établie il y a un

demi-siècle par l'embryologiste Yamada. Selon cette théorie, le développement des organismes pourrait être vu comme l'expression de la détermination de différents territoires disposant chacun d'un certain « potentiel » de développement. Wolpert [18] a renommé *information de position* les fameux potentiels. L'idée centrale est que le signal – le contenu du message – détermine, mais ne fait que déterminer, une localisation. L'information est neutre quant à la nature de la structure qui va se développer au lieu ainsi spécifié. Le développement en question dépendra d'une deuxième étape qui correspond à l'*interprétation* de l'information de position. Cette interprétation est fonction des compétences du territoire spécifié donc, en dernière analyse, de l'état d'activation des gènes en ce champ. Les étapes de développement antérieures à la réception du signal de position doivent avoir conduit à la création de domaines ayant acquis une certaine détermination caractérisée par un état génique présentant une certaine réceptivité (ou une absence de réceptivité) au signal de position, celui-ci ne faisant que révéler la prédétermination. Spécification et interprétation de l'information positionnelle sont souvent confondues aujourd'hui. L'important apparaît être qu'en fonction de la valeur du gradient en chacun des points de l'espace, donc en fonction de la localisation particulière des cellules, celles-ci, qui ont une histoire qui leur est propre et qui a été mémorisée par l'état de réceptivité de leurs gènes à certains signaux, sont capables de réagir de manière spécifique et différenciée, donc d'exprimer une destinée particulière.

A l'origine, les morphogènes étaient supposés être de petites molécules susceptibles de diffuser au travers des membranes cellulaires. Malheureusement, l'existence de tels gradients n'a pu encore être confirmée expérimentalement. Le rôle de l'acide rétinolique qui a paru être un temps un candidat potentiel à une telle fonction, est aujourd'hui remis en question [19]. Il n'est pas nécessairement anodin de substituer, dans la théorie de l'information de position, un gradient de protéine à un gradient de petites molécules. L'embryon de drosophile

est très particulier en ce sens qu'il possède, à l'origine, plusieurs noyaux au sein d'un vaste cytoplasme encore non cellularisé. Une possible diffusion passive de protéines ou de messagers est beaucoup plus difficile à envisager dans le cas d'un embryon multicellulaire. Les expériences de Gurdon *et al.* [20] d'injection localisée du messager de l'activine dans un embryon précoce de xénope et le suivi de la distribution spatiale de l'expression induite de gènes dans le mésoderme montre, pourtant, que les effets gradués de l'injection sont décelables à une distance représentant dix fois la taille des cellules au stade blastula tardif. Le gradient supposé d'activine n'a cependant pu être visualisé dans ces expériences. Les données de microscopie électronique vont à l'encontre d'une diffusion éventuelle de la protéine entre les cellules et les expériences de Gurdon *et al.* semblent exclure que la membrane ou la matrice extracellulaire soit le siège d'un mécanisme de transport ou de transmission du signal à longue distance. Comme le souligne Slack [21], ces travaux montrent la pertinence de la notion de gradient tout en laissant entière la question centrale et ancienne : comment se met en place le gradient initial ?

Gènes et fonctions cérébrales

Rappelons quelques données qui ne sont pas sans importance lorsque l'on désire aborder l'aspect moléculaire des fonctions cérébrales : un certain nombre de protéines (les deux chaînes α et β de l'hémoglobine par exemple) ne présentent aucune différence de séquence entre le chimpanzé et l'homme [22]. De manière plus générale, les différences moyennes de séquence entre les protéines de ces deux espèces ne semblent guère excéder 0,8 %. Les groupes sanguins et le facteur rhésus se retrouvent pratiquement à l'identique. Si l'on considère les possibilités d'hybridation de l'ADN de chimpanzé avec celui de l'homme, l'appariement est obtenu sur près de 99 % de la longueur des brins homologues [22]. Et encore a-t-il été montré depuis cet article ancien que les différences entre les deux espèces

concernent pour l'essentiel les parties non codantes de l'ADN. Pour J.P. Changeux [23], la « distance génétique » entre le chimpanzé et l'homme ne serait que de 25 à 60 fois plus grande que celle observée entre des populations humaines natives de l'Afrique ou du Japon. Notre patrimoine génétique est donc très proche de celui du singe. Et pourtant, quelques différences semblent exister entre les fonctions cérébrales des deux espèces...

Une combinatoire impliquant une suite de réarrangements géniques ne peut expliquer la mise en place des connexions complexes, prélude à l'acquisition des fonctions cérébrales, entre les quelque 10 milliards de cellules nerveuses du cerveau humain. Le « tissu » neuronal ne dispose plus de cellules souches. Tous les neurones possèdent donc le même noyau qui exprime un même stade de développement. L'invocation d'une possible expression différentielle des gènes comme explication à la mise en place de ce réseau complexe et ordonné, supposerait l'existence d'un « programme » canalisant de manière sélective le produit de chaque gène vers chaque synapse individuelle. L'existence de mécanismes aussi élégants que le mécanisme de spécification latérale (grâce auquel deux cellules équipotentes se différencient de manière fonctionnelle [24]), ne peut suffire à permettre d'envisager un tel déterminisme.

Il serait tout aussi vain de nier l'intervention de déterminants géniques dans l'ontogenèse du cerveau et dans sa différenciation. Cependant, l'observation selon laquelle, chez la souris, l'inactivation du gène *Otx2*, apparenté au gène *bicoid* de la drosophile, produit des souris sans tête [25, 26] ne nous apprend rien concernant la mise en place et la différenciation fonctionnelle du réseau de neurones. De même, le fait que le gène *Emx2* soit exprimé, dans le cerveau humain, jusqu'à l'âge de 4 ou 5 ans ne suggère aucun mécanisme d'acquisition de l'intelligence. Comme le souligne le généticien E. Boncinelli à l'origine de la découverte des gènes *Emx1* et *Emx2*, « Personne ne sait ce qu'est l'intelligence ; les gènes ne peuvent la coder. La seule chose que l'on puisse

dire est que leur dérèglement peut conduire à la stupidité » (Newsweek, 26 février 1996). Les succès remarquables de la génétique moléculaire n'annoncent nullement que l'on pourra faire l'impasse, pour comprendre le fonctionnement cérébral, d'une théorie des organisations qui fera probablement davantage appel à l'épigenèse qu'à la génétique.

■ **L'intelligence des abeilles**

Le nid des abeilles, et plus généralement celui des insectes « sociaux » (guêpes, termites, fourmis) sont des structures très élaborées. De manière anthropomorphique, des spécialistes du comportement ont émis l'hypothèse selon laquelle il existerait une hiérarchie sociale chez les insectes, certains d'entre-eux se comportant en architectes responsables de l'organisation et de l'élaboration de ces constructions. Cette hypothèse a paru très tôt invraisemblable à l'entomologiste P.P. Grassé, eu égard au faible nombre de neurones dont sont pourvus les insectes et à la complexité d'un tel projet. Aussi avait-il proposé, dès la fin des années 50, une explication alternative en inventant la notion de « stigmergie », qui désigne le fait qu'une action se produit sous l'effet d'un aiguillon. Cette idée trouvait son origine dans l'observation selon laquelle le comportement bâtisseur de chaque individu semble déterminé, à un instant donné et étape après étape, par l'état présent du nid. En d'autres termes, la coopération entre insectes ne serait pas commandée par la communication d'informations entre individus mais par la structure même du nid.

La stigmergie, qui n'eut guère de succès à l'origine, vient cependant de retrouver une nouvelle jeunesse grâce au travail de deux théoriciens français, Guy Théraulaz et Éric Bonabeau. Ceux-ci ont élaboré un algorithme dont l'objet est de modéliser les différentes étapes concourant à la construction d'un nid de guêpes [27]. Les guêpes se déplacent de manière stochastique, dans un espace à trois dimensions. Leur comportement est régi par un petit nombre (une quarantaine) de règles qui sont

des règles primaires, en ce sens qu'elles ne font intervenir que des configurations élémentaires de la structure locale. L'action déclenchée par la combinatoire de plusieurs de ces règles est donc dépouillée de tout projet d'ensemble et ne fait en rien appel à une communication finalisée entre insectes. Sur ces bases, étape après étape, s'élaborent et s'auto-organisent des structures de plus en plus complexes (plateaux, étages, escaliers en spirales, etc.). Le répertoire des formes modulaires ainsi engendrées – selon toute vraisemblance les seules formes stables – est très restreint : il ne dépasse pas la douzaine après plus d'un million de simulations.

Ce modèle reste en tout point déterministe : les règles ont été établies à partir de l'observation de nids existants, en essayant de définir les mécanismes élémentaires présidant à ces constructions. L'existence éventuelle de règles simples, ne faisant appel qu'à des propriétés locales d'auto-assemblage de modules élémentaires, permet l'émergence d'une variété restreinte de structures complexes reproduisant celles des nids d'insectes. L'étape suivante consistera à substituer aux règles logiques (au sens de l'algèbre de Boole) des règles physiques, c'est-à-dire fondées sur des propriétés moléculaires. Celles des phéromones apparaissent pour l'heure susciter le plus d'espoir. La démarche consistant à définir des règles à partir de structures existantes est inverse de celle du réductionnisme méthodologique, celle-ci tentant de comprendre la mise en place de structures à partir de la connaissance des propriétés des constituants élémentaires. Il n'est pas exclu – sans être certain pour autant – que les deux approches finissent par se rejoindre.

Le modèle de Théraulaz et Bonabeau s'inscrit dans une logique qui rappelle celle des mécanismes inducteurs en embryologie. Les cellules en développement dans un cas et le cerveau des insectes dans l'autre sont susceptibles de recevoir des signaux qui n'ont en eux-mêmes aucune finalité mais qui sont interprétables en fonction d'une prédétermination génétique et de la nature de l'environnement.

La neurobiologie, science du XXI^e siècle ?

Les dernières décennies ont apporté leur lot de découvertes importantes concernant la neurobiologie du cerveau. Quelques exemples passés (voir par exemple la dérive concernant le codage moléculaire de la mémoire dont M. Morange a retracé récemment l'historique [28]) doivent malgré tout nous rendre circonspects vis-à-vis d'interprétations « moléculaires » visant à approcher d'un point de vue biologique la notion de conscience.

En l'état actuel de nos techniques et de nos concepts, que pouvons-nous attendre de l'approche moléculaire des fonctions cérébrales ? Sans doute la découverte de nouveaux médiateurs chimiques. Probablement une cartographie de plus en plus précise du cerveau et même du cortex. A coup sûr l'identification de voies complexes de transduction neuronale des signaux chimiques et électriques. De manière évidente, le fait que l'inactivation d'un certain nombre de gènes influe sur telle ou telle fonction cérébrale, plus particulièrement lors de son développement. Nous progresserons également dans la compréhension des mécanismes de communication entre neurones, en particulier grâce à l'utilisation de sondes de fluorescence sensibles à des différences de potentiel membranaires. Nous parviendrons également à décrire de mieux en mieux (et c'est une première étape importante) les mécanismes de plasticité neuronale intervenant au niveau sensoriel et les réorganisations qui ont lieu lors de l'apprentissage. Progressera-t-on ainsi pour autant dans la connaissance des mécanismes psychiques ?

Nous savons déjà qu'il faut mesurer les espoirs que l'on peut fonder sur la topographie et la visualisation des aires d'activité cérébrale au moyen de caméras à positrons. Même s'il ne s'agit pas nécessairement d'identifier un support matériel stable à la pensée abstraite, cette recherche pose, à tout le moins, de sérieux problèmes méthodologiques. Comment assigner un signal spécifique à une pensée volontaire noyée au milieu de multiples autres signaux liés à d'autres activités cérébrales non contrôlables ? Ces mé-

thodes qui n'atteignent pas la résolution du neurone montrent déjà qu'il est impossible d'assigner à une zone unique du cerveau l'activité liée au processus mental de la pensée. Ces processus semblent toujours mettre en œuvre de multiples aires cérébrales discontinues.

Les mécanismes psychiques dépassent en complexité toutes les questions auxquelles la biologie s'est jusqu'ici confrontée. Associer biologie et conscience heurte encore certaines convictions. Sans préjuger de leur contenu, certains des séminaires de la Chaire de Communications Cellulaires du Collège de France pourraient laisser croire par leur titre* qu'il est temps de se débarrasser de toute précaution sémantique. Considérer la pensée comme l'expression, en dernière analyse, de forces physico-chimiques ne signifie pas pour autant accepter l'idée d'un quelconque déterminisme linéaire. L'existence d'une composante génétique dans le programme de développement du cerveau ne saurait réduire les manifestations de la plasticité phénotypique à l'expression de quelques gènes.

Une façon différente d'aborder le problème consiste à admettre que l'émergence d'une pensée consciente échappera à toute description microscopique mais ne dépendra que de l'aptitude du réseau de neurones à adopter un comportement cohérent qu'il devrait être possible de caractériser. On sait depuis longtemps enregistrer le signal électrique global résultant de l'activité synchrone de groupes de neurones corticaux. On a appris à reconnaître, sur les tracés d'électroencéphalogramme (EEG), la présence de signaux caractéristiques de rythmes associés à différents états psychiques et physiologiques. Même si ces résultats demandent encore confirmation, l'existence d'attracteurs étranges, témoins de comportements chaotiques, a déjà été décrite pour certaines ondes cérébrales, dans des conditions pathologiques [29] ou même normales [30]. Le chaos constitue, au même titre que les comportements périodiques ou multi-stables, une structure dissipative susceptible d'émerger dans les systèmes soumis à une dynamique non linéaire.

Même si l'on ne peut attendre de l'analyse des EEG en termes de structures dissipatives la moindre esquisse de compréhension de ce qu'est la conscience, l'étude théorique des systèmes complexes est sans doute susceptible d'apporter des idées nouvelles concernant les mécanismes de fonctionnement du cerveau. L'étude sur ordinateurs des réseaux neuronaux a ainsi montré que ceux-ci pouvaient être « éduqués » à reconnaître des séries d'entrées et à répondre, en sortie, avec des profils d'activité spécifiques de la série reconnue [31]. Pour intéressante qu'elle soit, cette approche possède des limites sur lesquelles il n'est guère utile d'insister. Les neurones ne parlent pas en binaire et sont selon toute vraisemblance incapables de stocker individuellement l'information. Les aires de la mémoire et de la pensée ne sont pas séparées. Il n'existe pas de programme central ordonnant l'exécution de sous-tâches aux différents neurones. C'est une trivialité de rappeler que les possibilités d'un cerveau humain sont incommensurablement plus grandes que celles de l'ordinateur le plus puissant. Comparée à la vitesse de transmission de l'information dans un ordinateur, la vitesse de propagation de l'influx nerveux dans le cerveau est d'une lenteur désespérante. Pourtant, celui-ci est d'une rapidité que l'ordinateur est très loin d'approcher dans ce qui a trait à l'intégration d'éléments subjectifs (les problèmes de reconnaissance de forme par exemple). C'est pourquoi l'affirmation suivante de C. Langton (citée dans [32]), prosélyte de la vie artificielle, aura de quoi laisser perplexe plus d'un biologiste : « *La vie artificielle nous apprendra beaucoup sur la biologie – beaucoup plus que ce que nous avons appris de l'étude des éléments biologiques eux-mêmes, mais la vie artificielle a une dimension dépassant largement le cadre de la biologie, pour nous conduire vers une réalité encore sans nom mais dans laquelle nous devons inclure la culture et la technologie en tant que conception étendue du monde naturel* ». Singulier retournement des choses pour une vision qui risque de paraître, à

* « Théâtre et Neurosciences », « Neuroesthétique des arts visuels », etc.

bien des égards, au moins aussi stérile que celle des molécularistes les plus radicaux. Si le cerveau est une machine organique dotée de processus du même type, le calcul n'est, lui, qu'une représentation abstraite n'existant que par sa relation avec des observateurs conscients. L'intégration de processus numériques dans des machines électroniques ne suffit pas à transformer le calcul en une réalité électronique ou chimique.

C'est vraisemblablement d'une approche pluridisciplinaire modeste, s'étendant des mathématiques aux sciences humaines et dans laquelle la méthode analytique aura toute sa place (mais rien que sa place) que l'on peut attendre de réels progrès dans la connaissance des mécanismes cérébraux. Par «modeste», il faut entendre une démarche dans laquelle chacune des disciplines n'aurait pas pour objet de phagocyter l'autre. La science du XXI^e siècle, si elle doit réellement s'occuper en priorité du cerveau, sera donc une science à la recherche des convergences, tranchant singulièrement avec la pratique de cette fin de siècle qui tend, au contraire, à atomiser nos connaissances en autant de sous-disciplines aux frontières bien étanches ■

Michel Laurent

Directeur de recherche au Cnrs, Service d'imagerie cellulaire, bâtiment 441, Université Paris-Sud, 91405 Orsay Cedex, France.

TIRÉS À PART

M. Laurent.

RÉFÉRENCES

1. Duboule D, Sordino P. Des nageoires aux membres: l'apport de la génétique moléculaire du développement dans l'étude de l'évolution des morphologies chez les vertébrés. *médecine/sciences* 1996; 12: 147-54.
2. Deutsch J, Lamour-Isnard C, Lepesant JA. Le prix Nobel 95 attribué à Ed Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus: la reconnaissance de la génétique du développement. *médecine/sciences* 1995; 11: 1625-8.
3. Holliday R. Epigenetics: an overview. *Dev Genet* 1994; 15: 453-7.
4. Desplan C, Theis J, O'Farrell PH. The sequence specificity of homeodomain-DNA interaction. *Cell* 1988; 54: 1081-90.
5. Beachy PA, Krasnow MA, Gavis FR, Hoegness DS. An Ultrabithorax protein binds sequences near its own and the *Antennapedia* P1 promoters. *Cell* 1988; 55: 1069-81.
6. Condie JM, Brower DL. Allelic interactions at the *engrailed* locus of *Drosophila-engrailed* protein expression in imaginal disks. *Dev Biol* 1989; 135: 31-42.
7. Jiang J, Hoey T, Levine M. Autoregulation of a segmentation gene in *Drosophila*: combinatorial interaction of the *even-skipped* homeobox protein with a distal enhancer element. *Genes Dev* 1991; 5: 265-77.
8. Hiromi Y, Gehring WJ. Regulation and function of the *Drosophila* segmentation gene *fushi tarazu*. *Cell* 1987; 50: 963-74.
9. Schier AF, Gehring WJ. Direct homeodomain-DNA interaction in the autoregulation of the *fushi tarazu* gene. *Nature* 1992; 356: 804-7.
10. Regulski M, Dessain S, Meginnis N, Meginnis W. High-affinity binding sites for the *Deformed* protein are required for the function of an autoregulatory enhancer of the *Deformed* gene. *Genes Dev* 1991; 5: 278-86.
11. Meinhardt H. *Models of biological pattern formation*. Londres: Academic Press, 1982.
12. Meinhardt H. Models for maternally supplied positional information and the activation of segmentation genes in *Drosophila* embryogenesis. *Development* 1988; 104 (Suppl.): 95-110.
13. Meinhardt H. A model for pattern formation of hypostome, tentacles, and foot in *Hydra*: how to form structures close to each other, how to form them at a distance. *Dev Biol* 1993; 157: 321-3.
14. Meinhardt H. Biological pattern formation: new observations provide support for theoretical predictions. *BioEssays* 1994; 16: 627-32.
15. Slack JMW. *From egg to embryo*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1991.
16. Theurkauf WE. Microtubules and cytoplasm organization during *Drosophila* oogenesis. *Dev Biol* 1994; 165: 352-60.
17. Lehmann R. Cell-cell signaling, microtubules and the loss of symmetry in the *drosophila* oocyte. *Cell* 1995; 83: 353-6.
18. Wolpert L. Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation. *J Theoret Biol* 1969; 25: 1-47.
19. Wolpert L. Positional information and pattern formation in development. *Dev Genet* 1994; 15: 485-90.
20. Gurdon JB, Harger M, Mitchell A, Le Maire P. Activin signalling and response to a morphogen gradient. *Nature* 1994; 371: 487-92.
21. Slack JMW. How to make the gradient. *Nature* 1994; 371: 477-8.
22. King MC, Wilson A. Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science* 1975; 188: 107-16.
23. Changeux JP. *L'homme neuronal*. Paris: Fayard, 1983: 337 p.
24. Schweisguth F, Israël A. Signalisation intercellulaire par le récepteur Notch: conservation de la drosophile aux mammifères. *médecine/sciences* 1996; 12: 155-63.
25. Acampora D, Mazan S, Lallemand Y, Avantaggiato V, Maury M, Simeone A, Brulet P. Forebrain and midbrain regions are deleted in *Otx2*^{-/-} mutants due to a defective anterior neuroectoderm specification during gastrulation. *Development* 1995; 121: 3279-90.
26. Matsuo I, Kuratani S, Kimura C, Takeda N, Aizawa S. Mouse *Otx2* functions in the formation and patterning of rostral head. *Genes Dev* 1995; 9: 2646-58.
27. Théraulaz G, Bonabeau E. Modelling the collective building of complex architectures in social insects with lattice swarms. *J Theoret Biol* 1995; 177: 381-400.
28. Morange M. *Histoire de la biologie moléculaire*. La Découverte, 1994; 234-5.
29. Babloyantz A, Destexhe A. Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3513-7.
30. Cerf R. Le chaos cérébral. *Pour la Science* 1995; 112-3.
31. Hinton GE. How neural networks learn from experience. *Sci Am* 1992; 267: 144-51.
32. Horgan J. From complexity to perplexity. *Sci Am* 1995; 272: 74-9.