

TITRE (Français)	<b>MORPHOGENESE ET DEVELOPPEMENT PULMONAIRE</b>
TITRE (English)	<b>MORPHOGENESIS IN LUNG DEVELOPMENT</b>
AUTEUR	Raphaël Clément

UNIVERSITE	Paris 7 Denis Diderot
DATE	30 mars 2011
LABORATOIRE	Matière et Systèmes Complexes - UMR 7057
DIRECTION DE THESE	Stéphane Douady
PARRAINAGE	

L'arborescence bronchique résulte du branchement répété de l'épithélium pulmonaire dans le mésenchyme environnant pendant l'embryogenèse. Si l'on comprend bien les bénéfices d'un appareil respiratoire aérien arborescent (une grande surface dans un petit volume), les mécanismes à l'œuvre lors de sa morphogenèse restent assez obscurs. Le problème est en particulier d'identifier le mécanisme élémentaire du branchement, et de comprendre comment les événements de branchement peuvent être organisés dans le temps et dans l'espace pour construire une structure arborescente et auto-évitante, de façon robuste.

Cette thèse a permis de montrer, à travers l'expérience, la théorie et la simulation numérique, que l'auto-organisation pourrait jouer un rôle majeur lors du développement pulmonaire. Ce résultat est en décalage avec le paradigme actuel d'un encodage exhaustif et suggère que le gène *Fgf10*, principal facteur de croissance de l'épithélium, n'est pas en lui-même responsable du branchement. En revanche, la restriction de son expression au mésenchyme distal par la voie Hedgehog (*Shh*) établit un gradient du ligand FGF10 à l'origine d'une instabilité de croissance (fait confirmé par le phénotype *Shh*<sup>-/-</sup> pour lequel l'expression de *Fgf10* est homogène: on observe bien la croissance mais pas le branchement). Les simulations numériques ont permis de montrer que l'organisation de l'arbre en une structure auto-évitante est inhérente à l'existence d'un gradient du ligand promouvant la croissance; et ne nécessite donc pas d'encodage spécifique comme cela était jusque là supposé. Ce résultat est en adéquation avec les observations *in vivo*: malgré la variabilité importante des configurations de branchement d'un individu à l'autre, l'auto-évitement est systématiquement conservé. L'émergence spontanée de ces propriétés géométriques les rend à la fois très robustes du point de vue développemental et très économiques du point de vue évolutif, et pourrait être commune à d'autres organes arborescents régulés par une combinaison similaire de voies de signalisation antagonistes.

*The bronchial tree results from the repeated branching of the pulmonary epithelium in the surrounding mesenchyme during embryogenesis. While the benefits of a branched respiratory organ are straightforward (a great surface in a small volume), the mechanisms at play during morphogenesis remain challenging. The problem is in particular to identify the elementary branching mechanism, and to understand how branching events can be organized in space and time to achieve a self-avoiding tree in a robust manner.*

*In this work, we show through experiments, theory and simulation that self-organization might play a major role during lung development. This result contrasts with the paradigmatic scenario of an exhaustive encoding, and suggests that the *Fgf10* gene, main epithelial growth factor, is not directly responsible for branching. We rather demonstrate that the restriction of *Fgf10* expression to distal mesenchyme by the Hedgehog pathway (*Shh*) sets a gradient of FGF10 ligand, which is the origin of a growth instability of the epithelial sheet. This is well confirmed by the *Shh*<sup>-/-</sup> phenotype in which *Fgf10* expression is homogeneous and branching is lost. Numerical simulations allowed to show that both branching and organization of branching events in a self-avoiding structure are straightforward, and result from the existence of a gradient of a growth-promoting ligand. Thus, the branching pattern does not require a genetic encoding in a specific routine as it was supposed. Again, these results are in agreement with the robustness observed *in vivo*: despite the important variability of the branching patterns among individuals, the self-avoiding branching is always preserved. The spontaneous emergence of these striking geometric features makes them very robust for in terms of development and very economic in terms of evolution, and might be common to other branched organs regulated by a similar combination of antagonist pathways.*