

Annick Lesne

Laboratoire de Physique Théorique des Liquides,

Université Pierre et Marie Curie,

Case courrier 121, 4 Place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05, France

lesne@lptl.jussieu.fr

École thématique « **Forme et Information en biologie** », Berder, 17-23 Mars 2002

Un système est qualifié de *complexe* lorsque son organisation implique différentes échelles d'espace et de temps et engendre un comportement global inédit, ne se déduisant pas simplement du comportement des parties élémentaires. (on parle de « propriétés émergentes »). C'est le cas de nombreux systèmes biologiques : organismes pluricellulaires, cerveau, écosystèmes, par exemple. De plus, ces systèmes sont dissipatifs, ouverts, maintenus dans un état stationnaire hors d'équilibre, ce qu'on pourrait appeler un « *équilibre dynamique* », contrôlé par les flux entrants et sortants. Leur structure émerge ainsi de leur dynamique. Par conséquent, c'est le plus souvent au niveau de la dynamique et de sa description que devront être élaborées les approches multi-échelles, pour être réellement explicatives.

Deux domaines de la physique théorique, la *mécanique statistique* et les *systèmes dynamiques*, fournissent des concepts et des méthodes pour comprendre et décrire quantitativement le fonctionnement global des systèmes complexes. Un premier enseignement est de souligner une distinction essentielle, qui doit être présente à l'esprit lorsqu'on aborde l'étude d'un système multi-échelles.

Une première classe regroupe les systèmes où l'on a *séparation des échelles*. Un niveau n'influence les niveaux supérieurs que par l'intermédiaire de *paramètres effectifs*. Un exemple familier est celui de la diffusion : le phénomène observé est décrit par une loi de diffusion ($\langle \vec{r}^2(t) \rangle \sim Dt$), une équation de diffusion ($\partial_t c = D\Delta c$), voire une distribution de probabilité de présence ($P(\vec{r}, t) \sim e^{-r^2/2Dt}$), faisant intervenir un coefficient de diffusion D , seule trace à notre échelle de l'agitation thermique moléculaire responsable du phénomène. Ces paramètres effectifs résument à une échelle macroscopique un phénomène sous-jacent complexe, au sens où ils suffisent à rendre compte de ses conséquences macroscopiques ; outre les coefficients de diffusion, mentionnons également la viscosité d'un fluide, les constantes élastiques d'une macromolécule, d'une membrane ou d'un tissu, les constantes cinétiques d'une réaction chimique, les taux de croissance et de mortalité d'une population. Cette classe de systèmes est le domaine d'application des théories de champ moyen et de réponse linéaire, de la décomposition en modes rapides et modes lents (« approximation adiabatique ») ; Citons deux situations exemplaires du point de vue de la modélisation.

- La description de la *catalyse enzymatique* dans le cadre de la cinétique chimique conduit à des équations d'évolution couplées pour les concentrations des substrats et des enzymes ; néanmoins, les temps caractéristiques de ces équations sont typiquement très différents (les concentrations des enzymes et des complexes enzymatiques relaxent très vite vers des valeurs stationnaires). Cela permet de les envisager et de les résoudre séparément, successivement, ce qui conduit à des cinétiques effectives pour le (ou les) substrat (cinétique Michaelienne, par exemple, dans le cas d'un substrat et d'une seule enzyme).

- La propagation d'un *potentiel d'action* dans un milieu excitable (modèle de Hodgkin-Huxley pour les neurones et équations de FitzHugh-Nagumo, par exemple) est un autre phénomène dont la description s'appuie sur la mise en évidence et le découplage de variables rapides et de variables lentes.

Une seconde classe, représentée de façon emblématique par les *phénomènes critiques* (transitions de phase du second ordre, par exemple) et les *structures fractales*, rassemble les systèmes où, au contraire, les échelles ne se découplent pas. La signature la plus caractéristique est la *divergence des longueurs et temps de corrélation*. Une conséquence observable est la présence de fluctuations à toutes les échelles ; la distribution des fluctuations suit une loi de puissance et non plus une loi exponentielle (pour une observable A de moyenne $\langle A \rangle$, $\text{Prob}(\delta A) \sim |\delta A|^{-\gamma}$ au lieu de $\text{Prob}(\delta A) \sim e^{-\delta A/A_0}$, où $\delta A = A - \langle A \rangle$). On observe également des propriétés de réponse anormales : une perturbation à l'échelle microscopique peut être ou bien totalement amortie, ou bien amplifiée et propagée jusqu'aux plus grandes échelles, et ce de façon a priori imprédictible. Seule une approche globale peut donc permettre d'appréhender de tels systèmes. Bien plus, l'essentiel du phénomène est contenu dans le *lien entre les échelles*, typiquement dans la façon dont les flux de matière, d'énergie et d'information s'organisent entre les différents niveaux, et non dans les détails à une échelle

donnée. Cela se traduit par l'existence de lois d'échelle, de structures auto-similaires et de propriétés d'universalité.

- Par exemple, les réseaux d'approvisionnement (système vasculaire chez les animaux) présentent une structure ramifiée, hiérarchique, remplissant tout l'espace, et dont les propriétés fractales se reflètent dans la loi d'échelle $B \sim M^{3/4}$ reliant la masse M de l'organisme à l'énergie B qu'il lui faut consommer par jour pour rester en vie. Les réseaux d'interactions (réseaux métaboliques, chaînes alimentaires) ou de communication présentent eux aussi des propriétés d'invariance d'échelle reflétant leur organisation particulière, très différentes de celles d'un réseau aléatoire où les connexions sont établies au hasard avec une probabilité fixée.

- Le développement de colonies de bactéries est un exemple de croissance fractale, dont le mécanisme (« instabilité de croissance » au niveau des pointes) se retrouve dans de très nombreux domaines de la physique (digitation visqueuse, éclairs et décharges électriques, fractures, cristaux dendritiques, dissolution). L'essentiel de ces phénomènes est reproduit par un modèle numérique, connu sous le nom de *agrégation limitée par la diffusion* (ou DLA comme Diffusion Limited Aggregation). C'est un modèle typique pour expliquer l'apparition de structures fractales.

- Des dynamiques complexes, présentant des comportements collectifs et des propriétés émergentes remarquables ont été mises en évidence dans des modèles d'*oscillateurs couplés*. Suivant que le couplage est local (couplage diffusif) ou global (couplage de type « champ moyen »), faible ou intense, et suivant les caractéristiques des dynamiques locales (oscillations propres, chaos), on peut observer des phénomènes de synchronisation (invoqués, dans le contexte des réseaux de neurones, pour expliquer certains aspects du fonctionnement cérébral) ou de ségrégation (ce qui pourrait être un des mécanismes de la différenciation cellulaire).

Pour conclure, soulignons deux points importants, à prendre en compte dans la transposition à la biologie des méthodes développées dans d'autres contextes. Il s'agit tout d'abord de la présence systématique de circuits de régulation par lesquels l'état global rétroagit non seulement sur les états, mais aussi sur les dynamiques et les paramètres régissant les comportements aux échelles inférieures. Cette régulation supplémentaire des mécanismes et de leurs paramètres de contrôle par le phénomène résultant peut permettre au système de se stabiliser dans des situations marginales jamais observées sinon : points de bifurcation (détection des sons par les cellules ciliées de l'oreille interne, par exemple), ou états critiques. On parle dans ce dernier cas de *criticalité auto-organisée* (les données sur les extinctions d'espèces suggèrent que l'évolution pourrait être un processus de ce type). Une telle stabilisation dans une situation non générique se met en place au cours de l'Evolution si elle constitue un avantage sélectif. Cela nous amène au second point, à savoir la présence implicite, dans les systèmes observés, de la *sélection naturelle* dont ils sont le produit. Cette sélection s'est exercée à tous les niveaux d'organisation. Bien plus, du fait de l'intrication des différentes échelles, c'est conjointement que les différents niveaux, et peut-être encore davantage leurs relations, ont été soumis à la pression sélective, ce qui tend à remettre en cause l'idée d'une sélection portant exclusivement sur les organismes (ou sur leur génome, vu comme une représentation complète des organismes).

Bibliographie

- R. Albert et A.L. Barabasi, *Statistical mechanics of complex networks*, Rev. Mod. Phys. **74**, 47-97 (2001).
- J.H. Brown et G.B. West (éditeurs), *Scaling in Biology*, Oxford University Press (2000).
- S. Camalet, T. Duke, F. Jülicher et J. Prost, Auditory sensitivity provided by self-tuned critical oscillations of hair cells, *PNAS* **97**, 3183-3188 (2000).
- H. Haken, *Synergetics*, Springer, (1983).
- K. Kaneko et H. Tsuda, *Complex systems : chaos and beyond*, Springer (2001).
- A. Lesne, *Méthodes de renormalisation*, Eyrolles (1995).
- J. Maynard Smith et E. Szathmáry, *Major transitions in evolution*, Oxford University Press,
- J.D. Murray, *Mathematical biology*, Springer, (1995).
- G. Nicolis et I. Prigogine, *Exploring complexity*, Freeman (1989).
- D. Raup, *Extinction : bad genes or bad luck ?* W.W. Norton, London (1992).
- T. Vicsek, *Fluctuations and scaling in biology*, Oxford University Press (2001).