A. Le problème du «piston adiabatique»

Nous avons vu au § 2.1.2 que la dynamique de relaxation d'un piston «adiabatique» de masse M grande devant la masse m des molécules du gaz présentait deux régimes. Dans une première étape, il n'y a aucun transfert de chaleur entre les deux compartiments et seul l'équilibre mécanique est atteint; c'est le seul régime observé dans la limite où le piston est de masse infinie [17]. Dans une seconde étape, sur des échelles de temps beaucoup plus longues, d'ordre M/m, les fluctuations de la vitesse du piston induites par ses collisions avec les molécules de gaz réalisent un transfert de chaleur entre les deux compartiments, ce qui entraîne une relaxation du système vers un état d'équilibre thermique[20]. Je vais ici présenter plus explicitement la démarche qui nous a permis d'obtenir ces résultats et les conditions de validité des approximations utilisées.

A.1 - Problématique et équations générales

En collaboration avec Christian Gruber (EPFL, Lausanne), je poursuis actuellement des recherches sur un problème de mécanique statistique fondamentale, connu sous le nom de «problème du piston adiabatique». La question est de savoir dans quelle mesure son comportement mérite ce qualificatif d'adiabatique, et plus généralement de décrire sa dynamique de relaxation à partir d'une situation hors d'équilibre. Nous avons vu au § 2.1.2 que les deux principes de la thermodynamique ne sont pas suffisants pour déterminer l'évolution ou même seulement l'état final du système: la résolution de ce problème exige de revenir à une échelle microscopique.

Le modèle est présenté sur la figure 2, reproduite ci-dessous par commodité. Nous avons tout d'abord envisagé le cas limite où la masse M du piston est infinie, puis le cas où elle est grande devant la masse m des N molécules mais finie, ce qui nous a amenés à utiliser une approche perturbative par rapport à $m/M \ll 1$ (petit paramètre $\alpha = 2m/(m+M) \approx 2m/M$). L'étude analytique a été complétée par une simulation numérique, ayant pour principal objectif de tester la validité de nos hypothèses simplificatrices et d'estimer les limites de l'approche perturbative, laquelle s'avère valable pour des rapports m/M bien plus grands (jusqu'à 0.01) que ce que le calcul pouvait laisser espérer.

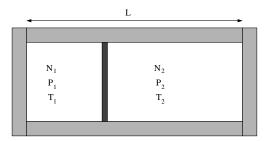


Figure A.1: Schéma du système-modèle envisagé: un piston adiabatique sépare en deux compartiments un cylindre étanche, isolé thermiquement, de longueur L, de section A et rempli de gaz parfait. On étudie la relaxation du système à partir d'un état déséquilibré.

176 Annexe A

Comme dans le cas du mouvement brownien, la dynamique du piston est entièrement due aux collisions qu'il subit avec les N molécules de gaz en agitation thermique. Le problème étant essentiellement unidimensionnel (les composantes des vitesses moléculaires parallèles à la section du piston sont sans conséquences sur son mouvement), les règles de collision s'écrivent, en notant v' et V' les vitesses après la collision, respectivement de la molécule et du piston:

$$v \to v' = 2V - v + \alpha(v - V)$$
 $V \to V' = V + \alpha(v - V)$ $\alpha = \frac{2m}{M + m}$ (61)

L'équation de départ est l'équation de Liouville pour la distribution complète (position et vitesse de toutes les particules et du piston), complétée par des conditions aux bords réfléchissantes en x=0 et x=L. L'intégration sur les coordonnées moléculaires et sur la position du piston conduit à l'équation d'évolution de la distribution $\Phi(V;t)$ de la vitesse V du piston:

$$\partial_{t}\Phi(V;t) = A \int_{-\infty}^{\infty} (V-v)[\theta(V-v)\rho_{surf}^{-}(v';V';t) + \theta(v-V)\rho_{surf}^{-}(v;V;t)]dv - A \int_{-\infty}^{\infty} (V-v)[\theta(v-V)\rho_{surf}^{+}(v';V';t) + \theta(V-v)\rho_{surf}^{+}(v;V;t)]dv$$
 (62)

où l'indice + (resp. –) est relatif au compartiment de droite (resp. de gauche); ρ_{surf}^{\pm} sont les distributions conjointes de vitesse (piston et une particule) à la surface du piston:

$$\rho_{surf}^{-}(v;V;t) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho_{1,P}(X,v;X,V;t)dX, \qquad \rho_{surf}^{+}(v;V;t) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho_{P,1}(X,V;X,v;t)dX \quad (63)$$

Dans des limites (\S A.2) ou des approximations (\S A.3) adéquates, cette équation va fournir une hiérarchie d'équations décrivant l'évolution des moments successifs de la vitesse V, grâce auxquels nous allons caractériser le mouvement du piston.

Expérimentalement, ce dispositif a été utilisé dès avant 1940 [Clark et Katz 1940] pour mesurer le rapport $\gamma=c_p/c_v$. On peut aussi utiliser un simple piston: le piston ferme un unique compartiment et on lui applique une force constante, remplaçant la pression exercée par le gaz du second compartiment [De Lange et al. 2000] [Morris et Gruber 2002]. On observe alors des oscillations amorties de la position du piston. L'amortissement est faible si $R^\pm \equiv mN^\pm/M < 4$, et la fréquence mesurée est alors pratiquement égale à la fréquence calculée en supposant des oscillations adiabatiques; l'amortissement est fort si $R^\pm > 4$, et la fréquence mesurée est alors pratiquement égale à la fréquence calculée en supposant des oscillations isothermes.

A.2 - Piston de masse infinie

LIMITE THERMODYNAMIQUE

La première situation que nous avons envisagée est la limite thermodynamique dans laquelle on fait tendre la masse M du piston, sa section A et les nombres de molécules N^\pm des compartiments vers l'infini, en gardant $\gamma = 2mA/(m+M)$ et $R^\pm = mN^\pm/M$ fixés. Dans cette limite, les distributions $\rho_{surf}^\pm(v,V,t)$ se factorisent: $\rho_{surf}^\pm(v;V;t) = a^\pm(v;V;t)\Phi(V;t)$, et l'évolution s'écrit:

$$\partial_t \Phi(V;t) = -\frac{\partial}{\partial V} [\Phi(V;t)F(V;t)] \tag{64}$$

ave

$$F(V;t) = \gamma \left[\int_{V}^{\infty} (v - V)^{2} a^{-}(v; V; t) dv - \int_{-\infty}^{V} (v - V)^{2} a^{+}(v; V; t) dv \right]$$
 (65)

Résultats

- Si $\Phi(V; t = 0) = \delta(V V_0)$, alors $\Phi(V; t) = \delta(V V(t))$ où V(t) est la solution de dV/dt = F(V, t) avec $V(0) = V_0$.
- Si $\Psi(X,V;t=0) = \delta(X-X_0)\delta(V-V_0)$, alors l'évolution du piston est déterministe, *i.e.* $\Psi(X,V;t) = \delta(X-X(t))\,\delta(V-V(t))$ et les distributions conjointes (pour une particule et le piston) se factorisent: $\rho^{\pm}(x,v;X,V;t) = \rho^{\pm}(x,v;t)\,\Psi(X,V;t)$.
- L'équation pour V(t) s'écrit $dV/dt = A(\widehat{p}^- \widehat{p}^+)/M \lambda(V)$ V où le coefficient de friction $\lambda(V)$, dû aux collisions des molécules sur le piston ne dépend que de $\rho_{surf}^{\pm}(v,t)$; les quantités \widehat{p}^{\pm} sont les pressions à la surface du piston, qu'on identifie avec les pressions des deux compartiments sous une hypothèse d'homogénéité (très bien vérifiée dans la simulation).
- l'évolution du système est adiabatique, au sens où il n'y a que des échanges de travail entre les deux compartiments (le flux de chaleur est nul).
- Si $L=\infty$, le piston atteint un régime stationnaire déterministe, à une vitesse \bar{V} finie.
- Si $L < \infty$, le piston évolue vers une position X_{ad} où il est en équilibre mécanique. L'entropie de chacun des compartiments, calculée en utilisant l'expression de l'entropie thermodynamique d'un gaz parfait, augmente au cours de cette relaxation vers l'équilibre mécanique.

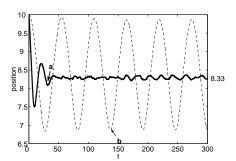


Figure A.2: Deux régimes d'amortissement peuvent être observés durant la phase de relaxation adiabatique vers l'équilibre mécanique en taille finie $(L<\infty)$: amortissement fort si $R^\pm>4$ (en gras, $N^\pm=3.10^5$, $M=3.10^4$, $R^\pm\equiv mN^\pm/M=10$), amortissement faible si $R^\pm<4$ (trait fin, $N^\pm=2.10^4$, $M=10^5$, $R^\pm=0.2$).

Deux régimes d'amortissement

Nous pouvons décrire cette relaxation, qui est une oscillation harmonique amortie: $x=X-X_{ad}$ est solution d'une équation de la forme $\ddot{x}=-\omega_0^2x-\lambda\dot{x}$ où ω_0 et λ dépendent de façon explicite des paramètres du problème $(N^\pm,\,T^\pm$ et $\rho^\pm)$. L'amortissement est faible ou fort suivant que ω_0^2 est supérieur ou inférieur à $\lambda/4$, ce qui apparaît dépendre de la position de R^\pm par rapport à une valeur de seuil $R^*\approx 4$ (voir figure A.2). Néanmoins, alors que la période des oscillations que nous obtenons analytiquement est en très bon accord avec les simulations (dynamique moléculaire complète, [17], ou [Morris et Gruber 2002] pour le cas du piston simple), et avec les résultats expérimentaux (§ A.1), les taux d'amortissement sont incorrects. Le mouvement du piston va en effet créer des «ondes sonores» dans le gaz, lesquelles se réfléchissent aux parois (en x=0 et x=L) et participent de façon essentielle à l'amortissement. Ces ondes ne sont pas prises en compte dans notre première approche analytique (hypothèse d'homogénéité du gaz dans chaque compartiment). Ctte question est une des directions dans lesquelles nous poursuivons nos travaux.

A.3 - Piston de masse grande mais finie

Hypothèses

Nous avons ensuite abordé perturbativement le cas où le piston est de masse M grande mais finie. Trois hypothèses sont nécessaires pour obtenir des équations décrivant le mouvement du piston qui soient fermées et pour les résoudre. En ce sens, notre approche n'est pas exacte; ces hypothèses sont cependant tout à fait réalistes, habituelles, et validées par les simulations directes de la dynamique moléculaire complète.

Hypothèse 1: il s'agit d'une hypothèse de factorisation de la densité à deux corps (le piston et une particule), analogue à l'hypothèse de décorrélation de Boltzmann. Nous avons vu qu'elle est exacte dans le cas d'un piston de masse infinie (§ A.1); nous la supposons ici vérifiée à l'ordre 1 en $\alpha \approx 2m/M$:

$$\rho_{surf}^{\pm}(v, V, t) = \rho_{surf}^{\pm}(v, t) \Phi(V, t)$$

$$(66)$$

Hypothèse 2: il s'agit d'une hypothèse d'homogénéité, suivant laquelle nous identifions (à l'ordre 1 en α) les densités et les températures à la surface du piston et celles dans le gaz («bulk»):

a)
$$T_{surf}^{\pm} = T^{\pm}$$
 où $N^{\pm} k_B T^{\pm} = 2 \langle E^{\pm} \rangle$.

b)
$$\rho_{surf}^{\pm} = \rho^{\pm}$$
 où $\rho^{-} = \frac{N^{-}}{AX}$, $\rho^{+} = \frac{N^{+}}{A(L-X)}$, et donc $p_{surf}^{\pm} = p^{\pm} = \rho^{\pm}k_{B}T^{\pm}$

<u>Hypothèse 3:</u> nous supposons que le relations entre les premiers moments de la vitesse du piston sont les mêmes (à l'ordre 1) que celles vérifiées pour une distribution maxwellienne. En notant $F_k^-(V) = \int_V^\infty (v-V)^k \rho_{surf}^-(v,t) dv$ et $F_k^+(V) = \int_{-\infty}^V (v-V)^k \rho_{surf}^+(v,t) dv$, nous écrirons que:

a)
$$F_3^{\pm}(V) = 2k_B T^{\pm} F_1^{\pm}(V)/m - V F_2^{\pm}(V) + \mathcal{O}(\alpha)$$
 pourvu que $V = \mathcal{O}(\alpha)$

b)
$$F_1^{\pm}(0) = \mp \rho^{\pm} \sqrt{k_B T^{\pm}/2m\pi} + \mathcal{O}(\alpha)$$

DÉMARCHE PERTURBATIVE

La méthode, perturbative, est basée sur une approximation quasi-statique (en anglais slaving principle), arguant de la séparation des échelles (d'un facteur $\alpha \approx 2m/M$) pour résoudre les équations de la dynamique rapide sans prendre en compte les dépendances temporelles lentes. Dans le contexte présent, ce principe apparaît comme une condition de cohérence de l'approche perturbative: les quantités présumées être des variables lentes et traitées comme telles doivent effectivement être constantes aux échelles de temps rapides $(t = \mathcal{O}(1))$; leur variation temporelle ne doit être significative que sur des durées $t = \mathcal{O}(1/\alpha)$. On retrouve ici l'esprit général des méthodes perturbatives dites «à échelles multiples» présentées dans l'annexe B (§ B.3). Nous introduisons ainsi une nouvelle variable temporelle $\tau = \alpha t$, qui sera la variable pertinente pour décrire les dépendances lentes. Les variables rapides ne dépendront par contre pas de τ (à l'ordre le plus bas en α).

Résultats

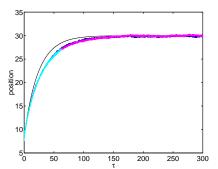
La première phase coı̈ncide avec l'évolution obtenue dans la limite thermodynamique tant que V reste d'ordre $\mathcal{O}(1)$. Un second régime émerge aux temps longs, d'ordre $\mathcal{O}(1/\alpha)$; la vitesse V est alors d'ordre $\mathcal{O}(\alpha)$. Notre résultat principal est une équation remarquablement simple décrivant la relaxation lente de la position moyenne du piston vers sa position d'équilibre (mécanique et thermique) [20]:

$$X_{M}(\tau) = L\left(\frac{1}{2} - \xi(\tau)\right) \qquad \frac{d\xi}{d\tau} = -\frac{1}{3L}\sqrt{\frac{8E_{0}}{Nm\pi}} \left[\sqrt{\frac{N(1+2\xi)}{N^{+}}} - \sqrt{\frac{N(1-2\xi)}{N^{-}}}\right]$$
(67)

où E_0 est l'énergie totale (conservée) du système et $N=N^++N^-$. Durant la première phase, le changement d'énergie des gaz correspond au travail effectué par la piston, lequel est en ce sens «adiabatique». Dans le second régime, le travail est cédé au côté le plus chaud, mais davantage de chaleur passe du chaud au froid, de sorte qu'en bilan les températures des deux compartiments évoluent vers une température d'équilibre intermédiaire. En taille infinie, ou bien $P^- \neq P^+$ et le piston atteint un régime stationnaire où sa vitesse V est déterministe, proportionnelle à la différence de pression entre les deux compartiments et indépendante de M [20], ou bien $P^- = P^+$ et le piston acquiert également une vitesse de dérive, déterministe mais induite par les fluctuations thermiques des gaz, dirigée vers le côté le plus chaud et proportionnelle à $(1/M)(\sqrt{T^+} - \sqrt{T^-})$ [Piasecki et Gruber 1999]. En taille finie, la situation est différente car le mouvement du piston comprime le gaz, engendrant des «ondes sonores» qui vont se réfléchir en x=0 et x=L et se traduire au niveau du piston par des oscillations amorties autour de la position d'équilibre mécanique. Nous pouvons ainsi confirmer et préciser les résultats obtenus dans la limite thermodynamique, en mettant de nouveau en évidence deux régimes d'amortissement suivant la valeur de $R^\pm = mN^\pm/M$:

- l'amortissement est fort si $R^{\pm} > 4$; l'évolution est alors indépendante de M et R^{\pm} .
- l'amortissement est faible si $R^{\pm} < 4$; la fréquence des oscillations et leur taux d'amortissement croît avec R^{\pm} .

Les simulations donnent accès à des valeurs de M relativement peu élevées, par exemple M/m=100. Elles montrent que la validité de nos résultats analytiques s'étend sur une gamme de valeurs de m/M beaucoup plus large que ne le laissait a priori espérer le caractère perturbatif des calculs. Prendre en considération des collisions entre les molécules du gaz (au lieu d'un gaz parfait) ne change pas la dynamique de relaxation du piston. Les collisions vont seulement accélérer la relaxation de la distribution des vitesses des molécules du gaz vers la distribution maxwellienne, relaxation qui se produit sinon indirectement, via les collisions avec le piston, et donc dans une troisième phase, encore plus lente, de l'évolution. Les simulations numériques, réalisées ou bien avec des particules fantômes, ou bien avec des particules à cœur dur, permettent de vérifier ce point.



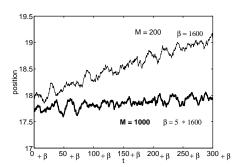


Figure A.3: À gauche, relaxation lente vers l'équilibre thermique (prédiction analytique et résultats de simulation pour $N^\pm=3.10^4$ et M=100,200,1000); la variable temporelle pertinente est alors $\tau=2mt/M$. À droite, zoom de cette évolution autour de τ_0 fixé $(\tau_0=16)$; en revenant localement à la variable t, on met en évidence le réajustement rapide vers un état d'équilibre mécanique instantané, «esclave» de la relaxation thermique lente (trait fin: M=200, trait épais: M=1000).

Annexe A

Une relaxation à deux échelles

J'ai décrit au § A.2 la dynamique rapide aux temps courts $t=\mathcal{O}(1)$, où elle correspond effectivement au comportement observé puisque le régime de relaxation lente ne s'est pas encore développé; aux temps longs $t=\mathcal{O}(1/\alpha)$, c'est ce régime de relaxation lente qui domine le comportement. Néanmoins, une «loupe» temporelle en un point de cette évolution lente montrerait qu'une dynamique rapide est toujours présente, correspondant à la relaxation mécanique rapide du système suivant l'évolution lente des températures des deux gaz (figure A.3). En discrétisant artificiellement pour mieux comprendre ce qui se passe: après un pas de temps $\delta \tau = \mathcal{O}(1)$, les températures des compartiments ont évolué de δT^- et δT^+ ; il se produit alors une relaxation mécanique rapide, sur une durée $\delta \tau' = \mathcal{O}(\alpha)$, au cours de laquelle les pressions se réajustent aux nouvelles valeurs des températures. Bien entendu, l'évolution réelle ne procède pas par sauts discontinus, mais elle présente bien cette superposition de deux dynamiques d'échelle différentes, la dynamique rapide étant esclave de la dynamique lente.

A.4 - Enjeux et perspectives

Ce problème est fondamental, dans la mesure où il montre l'insuffisance de la thermodynamique pour décrire les problèmes de relaxation vers l'équilibre. Cette théorie macroscopique s'avère ici incapable de prédire l'existence des deux régimes de relaxation, ou même simplement de prédire l'état du piston à l'équilibre mécanique, correspondant à l'état observé avec un piston macrospique dans l'expérience courante. Il faut recourir à une approche cinétique, explicitant les fluctuations microscopiques, pour accéder à la relaxation vers l'équilibre thermique induite par ces fluctuations (couplage indirect des deux compartiments par l'intermédiaire du mouvement aléatoire du piston). À côté de notre contribution, qui résout le problème dans le cadre d'une approche cinétique «à la Boltzmann» (hypothèse de décorrélation des vitesses), et à l'aide d'une méthode de perturbation singulière, il faut mentionner d'autres travaux récents: [Lebowitz et al. 2000] et [Chernov et al. 2001]. En considérant une limite particulière ($N^{\pm} \sim L^3$, $M \sim L^2$, $A \sim L^2$), ces auteurs peuvent démontrer rigoureusement les résultats obtenus pour le début de l'évolution (tant que $t < \mathcal{O}(\alpha)$, donc sans pouvoir mettre en évidence l'existence des deux phases de la relaxation).

Nous abordons maintenant l'étude plus détaillée de la relaxation du gaz, en particulier pour élucider l'origine de l'amortissement du mouvement du piston et déterminer la valeur des taux d'amortissement. Nous envisagerons également la situation hors d'équilibre contrôlée, dans laquelle le mouvement du piston est imposé, de vitesse constante. L'enjeu est alors de définir l'entropie ou du moins la production d'entropie dans un système hors déquilibre.

Le théorème fluctuation-dissipation s'applique dans l'état d'équilibre thermique ultime: le spectre de puissance (transformée de Fourier des fonctions de corrélation temporelles) doit alors présenter trois pics: un pic central, correspondant à la relaxation vers l'équilibre thermique, et deux pics $\pm \omega_0$, correspondant aux oscillations amorties vers l'équilibre mécanique, ce qui a effectivement été mis en évidence sur une simulation de dynamique moléculaire en dimension 2 [White et al. 2002]. Une autre étape de notre travail sera de regarder dans quelle mesure le théorème fluctuation-dissipation s'applique aux états de quasi-équilibre obtenus dans chaque compartiment, à chaque instant de la relaxation lente (i.e. à τ fixé).

S'il ne s'applique pas, la différence entre le spectre à l'équilibre et le spectre dans un état de quasi-équilibre pourrait fournir un test expérimental permettant de détecter que l'équilibre n'est pas atteint [Cugliandolo et Kurchan 1999]. Dans l'un ou l'autre cas, l'analyse du spectre de puissance, si elle peut se faire de façon statistiquement significative, montrerait que le système est animé d'une dynamique de relaxation lente.

B. Méthodes d'analyse d'une dynamique multi-échelles

Bien qu'il soit difficile d'exposer des outils techniques de façon générale, je vais rassembler ici quelques indications sur quelques méthodes utilisées pour analyser une dynamique multi-échelles dans le cas où il y a séparation des échelles. Cette séparation, quantifiée par un petit paramètre ϵ , autorise des approches perturbatives, pouvant être régulières, ou au contraire singulières si le comportement pour $\epsilon \to 0$ diffère qualitativement du comportement obtenu pour $\epsilon = 0$ et ne peut s'y raccorder continuement. Dans le premier cas, celui des méthodes régulières, la démarche consistant à développer les différents termes des équations en puissances de ϵ et à résoudre par ordres successifs conduit au résultat, à savoir un développement uniformément convergent de la solution en puissances de ϵ , ce qui justifie a posteriori l'identification terme à terme effectuée lors de la résolution. C'est bien sûr le second cas, regroupant toutes les situations où cette procédure directe échoue, qui retiendra ici notre attention.

B.1 - Développement en $1/\Omega$ de Van Kampen

Je vais tout d'abord présenter le développement en $1/\Omega$ de Van Kampen, utilisé au § 2.3.1. Il s'agit d'un développement perturbatif d'une équation maîtresse lorsque la «taille» $1/\Omega$ du système est très grande. Cette taille peut être le nombre de particules, le volume du système dans le cas où l'espace réel intervient explicitement, ou tout autre caractéristique extensive contrôlant l'amplitude des fluctuations des observables globales autour de leur moyenne. Nous choisirons une variable Ω adimensionnée. Le caractère singulier va se traiter assez facilement par une redéfinition de la variable temporelle. Ce développement est exemplaire du point de vue méthodologique. Il mérite d'autant plus d'être mentionné qu'il fournit une méthode systématique et constructive pour approcher une évolution stochastique décrite par une équation maîtresse (lorsqu'on ne sait pas la résoudre) par une équation de Fokker-Planck.

Je vais ici me limiter au cas le plus simple, où la variable X décrite par l'équation maîtresse est scalaire et correspond à une quantité globale, extensive, du système 121 . Le traitement pour une variable X multidimensionnelle n'amène pas d'autre difficulté qu'une lourdeur technique. X se comporte donc comme la taille Ω . Par contre, les sauts δX par lesquels X évolue ne dépendent pas de Ω car ils sont prescrits par la dynamique microscopique. En d'autres termes, on suppose que les sauts ont effectivement une taille typique, intrinsèque à la dynamique microscopique, non influencée par la taille Ω du système, ce qui revient à dire que le système n'est pas critique. La forme canonique des probabilités de transition pour laquelle la méthode de Van Kampen s'applique est la suivante:

$$W_{\Omega}(X|Y) = f(\Omega) \left[\Phi_0 \left(\frac{Y}{\Omega}, r = X - Y \right) + \frac{1}{\Omega} \Phi_1 \left(\frac{Y}{\Omega}, r = X - Y \right) + \dots \right]$$
 (68)

 $f(\Omega)$ rend compte d'une modification globale de l'échelle de temps de la dynamique lorsque la taille Ω varie. On effectuera un changement de variable temporelle $t \to \tau$ approprié (rescaling) de façon à inclure d'emblée dans τ la dépendance «naturelle» de l'horloge de l'évolution par rapport à la taille, pour pouvoir ensuite traiter perturbativement la dépendance restante; ce changement va

^{121.} X sera par exemple le nombre de molécules d'une espèce chimique impliquée dans une réaction. Van Kampen illustre sa méthode sur l'exemple de la réaction $A \to X$, $2X \to B$, où l'on alimente le réacteur continuement en A (concentration ϕ_A fixée) et où on draine B hors du réacteur (concentration ϕ_B fixée); Ω est alors le volume du réacteur [Van Kampen 1981].

182 Annexe B

être déterminé par une condition de cohérence apparaissant au cours de la résolution. On cherche alors l'équation décrivant l'évolution de la distribution de probabilité P(X,t). L'étape essentielle est de faire un changement de variable $X = \Omega x(t) + \sqrt{\Omega} \xi(t)$ intégrant les idées que l'on a a priori sur le comportement d'échelle typique de X: distribution piquée en $\Omega x(t)$, où x(t) est la variable intensive décrivant l'évolution macroscopique et $\xi(t)/\sqrt{\Omega}$ le terme décrivant les fluctuations autour de ce comportement déterministe dominant. On cherche alors la distribution sous la forme $P(x,t) \equiv \Pi(\xi,\tau)$, où x(t) est supposée connue. On vérifiera la validité de cette hypothèse a posteriori, sur les résultats obtenus pour x(t) et $\xi(t)$. Cette démarche est, en termes modernes, une théorie d'échelle ou, dans le contexte plus restreint des méthodes perturbatives, une méthode perturbative multiéchelles. La dérivation temporelle $\partial_t P$ se faisant à X fixé, il vient $\partial_t P = \partial_t \Pi + (d\xi/dt)_{|X|} \partial_\xi \Pi$ avec $(d\xi/dt)_{|X|} = -\sqrt{\Omega}(dx/dt)$. C'est ici que le choix du changement d'échelle temporelle qu'il est pertinent de faire s'impose: $\tau = t f(\Omega)/\Omega$. On voit que ce changement élimine la singularité temporelle qui apparaît pour $\Omega \to \infty$ lorsque $f(\Omega)$ ne se comporte pas comme Ω (singularité pour $t \to 0$ si $f(\Omega)$ croît plus vite que Ω , singularité pour $t \to \infty$ si $f(\Omega)$ croît moins vite que Ω). Le développement perturbatif s'écrit alors $t \to 0$ si $t \to 0$ si

$$\partial_{\tau}\Pi - \sqrt{\Omega} \frac{dx}{d\tau} \partial_{\xi}\Pi = -\sqrt{\Omega} a_{1,0}(x) \partial_{\xi}\Pi + -a'_{1,0}(x) \partial_{\xi}(\xi\Pi) + \frac{1}{2} a_{2,0}(x) \partial_{\xi\xi}^{2}\Pi + \mathcal{O}\left(\frac{1}{\sqrt{\Omega}}\right)$$

$$(69)$$

où Π dépend des variables (ξ,τ) et où les quantités $a_{j,k}$ définies par:

$$a_{j,k}(x) \equiv \int z^j \Phi_k(x,z) dz \tag{70}$$

dépendent de $x(\tau)$. La cohérence du développement en puissance du petit paramètre $1/\Omega$ exige qu'il n'y ait pas de terme «divergent» du point de vue de la démarche perturbative, *i.e.* de termes se comportant comme une puissance positive de Ω . De cette condition découle l'équation d'évolution déterministe:

$$\frac{dx}{d\tau} = a_{1,0}[x(\tau)] \tag{71}$$

À l'ordre suivant en Ω , l'identification terme à terme donne l'équation de Fokker-Planck pour la distribution des fluctuations:

$$\frac{\partial \Pi}{\partial \tau}(\xi, \tau) = -a'_{j,0}(x) \frac{\partial (\xi \Pi)}{\partial \xi}(\xi, \tau) + \frac{1}{2} a_{2,0}(x) \frac{\partial^2 \Pi}{\partial \xi^2}(\xi, \tau)$$
(72)

Les coefficients dépendent implicitement du temps, via l'évolution déterministe $x(\tau)$, mais ils ne dépendent pas de ξ : c'est ce qu'on appelle une équation de Fokker-Planck linéaire, dont on peut montrer qu'elle admet pour solution un processus gaussien. La distribution des fluctuations ξ est de ce fait entièrement définie par la description des deux premiers moments (moyennes et corrélations). On obtient les équations suivantes pour les moments:

$$\begin{cases}
\partial_{\tau} \langle \xi \rangle = A \langle \xi \rangle & \text{où } A = -a'_{j,0}(x) \\
\partial_{\tau} \langle \xi^{2} \rangle = 2A \langle \xi^{2} \rangle + B & \text{où } B = \frac{1}{2} a_{2,0}(x) \\
\partial_{\tau} \text{Var}(\xi) = 2A \text{ Var}(\xi) + B & & & \\
\langle X \rangle = \Omega x(\tau) + \sqrt{\Omega} \langle \xi \rangle & & & \\
\text{Var}(X) = \Omega \text{ Var}(\xi) & & & & \\
\end{cases}$$
(73)

^{122.} L'hypothèse perturbative assure que la dérivée n-ème $a_{j,k}^{(n)}$ du moment d'ordre j de Φ_k apparaît dans un terme d'ordre $\Omega^{-(1+k-j/2-n/2)}$.

On peut enfin écrire l'équation de Langevin vérifiée par le processus stochastique $\xi(\tau)$; elle est strictement équivalente à l'équation de Fokker-Planck (72) (elle implique en particulier les mêmes approximations et les mêmes paramètres A et B):

$$\frac{d\xi}{d\tau} = -A\xi + b \qquad \text{avec} \quad \begin{cases} \langle b(\tau) \rangle = 0 \\ \langle b(\tau)b(\tau') \rangle = 2B\delta(\tau - \tau') \end{cases}$$
(bruit blanc) (74)

B.2 - Séparation des variables rapides et des variables lentes

Lorsque la dynamique présente des variables lentes et des variables rapides, un argument de séparation des échelles va permettre de les découpler en parties et de résoudre par étapes successives un problème a priori auto-cohérent. Je vais ici montrer que cette séparation des variables lentes et des variables rapides se met en œuvre différemment suivant qu'on s'intéresse à la dynamique lente, à la dynamique rapide du système, ou aux deux à la fois. Une situation singulière apparaît lorsqu'on considère l'évolution dans son ensemble et qu'on cherche à relier le comportement asymptotique aux conditions initiales dont il provient. En effet, par construction même, l'évolution aux temps courts ne donne pas accès au comportement asymptotique et l'évolution aux temps longs laisse de côté le régime transitoire observé avant qu'elle ne s'établisse. L'idée est alors d'effectuer les deux résolutions, aux temps courts et aux temps longs, et de les raccorder, le comportement asymptotique du régime rapide fournissant la condition initiale du régime lent.

Considérons l'exemple formel suivant:

$$\begin{cases} \dot{x} = f_0(x, y) & \text{(rapide)} \\ \dot{y} = g_0(x, y) & \text{(lente)} \end{cases}$$
(75)

avec des conditions initiales $x(t=0)=x_0$, $y(t=0)=y_0$. Il est fructueux d'expliciter le paramètre de séparation des échelles ϵ . Il y a alors deux possibilités.

Ou bien on se concentre sur le comportement aux temps courts:

avec $f = f_0$ et $g = g_0/\epsilon$. On résout alors $\dot{x} = f(x,y)$ en considérant que y ne varie pas: $\dot{y} = 0$, donc $y(t) \equiv y_0$, ce qui ramène à résoudre l'équation fermée:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, y_0) \\ x(t=0) = x_0 \end{cases}$$
 de solution $[X_{x_0, y_0}(t), Y_{x_0, y_0}(t) \equiv y_0]$ (77)

Ou bien on se concentre sur le comportement aux temps longs: on doit alors prendre comme unité de temps $\Delta t \sim \mathcal{O}(1/\epsilon)$ et changer de variable temporelle: $\tau = \epsilon t$ (et donc $\partial_t = \epsilon \partial_\tau$). Je note $\tilde{x}(\tau) \equiv x(t)$ et $\tilde{y}(\tau) \equiv y(t)$. Il vient:

$$\begin{cases} \epsilon \partial_{\tau} \tilde{x} = f(\tilde{x}, \tilde{y}) & \text{temps caractéristique } \mathcal{O}(\epsilon) \\ \partial_{\tau} \tilde{y} = g(\tilde{x}, \tilde{y}) & \text{temps caractéristique } \mathcal{O}(1) \end{cases}$$

$$(78)$$

 \tilde{x} va rapidement atteindre un état asymptotique paramétré par \tilde{y} . L'approximation consistant à identifier \tilde{x} à cet état asymptotique s'appelle l'approximation quasi-statique, aussi connue sous le nom anglais de slaving. On résout donc $f(\tilde{x}, \tilde{y}) = 0$. Considérons le cas où il y a au moins une

Annexe B

solution physiquement acceptable $\tilde{x} = \phi(\tilde{y})$. En la reportant dans l'équation pour \tilde{y} , on obtient l'équation fermée:

$$\partial_{\tau}(\tilde{y}) = g[\phi(\tilde{y}), \tilde{y}] \equiv G(\tilde{y}) \qquad \text{de solution} \quad [\phi(\tilde{y}(\tau)), \tilde{y}(\tau)] \tag{79}$$

Raccordement: si on cherche le comportement asymptotique associé aux conditions initiales (x_0, y_0) en t = 0, les constantes d'intégration dont dépend la solution aux temps longs vont être déterminées par la condition de raccorder continuement les solutions obtenues aux temps courts et aux temps longs $(matching\ condition)$:

$$\begin{cases} \tilde{y}(\tau=0) = \lim_{t \to \infty} Y_{x_0, y_0}(t) = y_0\\ \tilde{x}(\tau=0) = \phi(y_0) = \lim_{t \to \infty} X_{x_0, y_0}(t) \end{cases}$$
(80)

C'est précisément le fait que $\phi(y_0) \neq x_0$ qui montre que l'approximation quasi-statique ne peut être vraie pour des temps arbitrairement courts: il existe un régime transitoire initial, vérifiant les conditions initiales (x_0, y_0) et se raccordant avec la solution quasi-statique.

<u>Exemples:</u> cette démarche est par exemple utilisée en catalyse enzymatique pour décrire la réaction <u>enzymatiq</u>ue la plus simple:

$$S + E \rightleftharpoons ES \longrightarrow P + E$$
 (81)

ce qui conduit à la cinétique de Michaelis-Menten (voir annexe I, [Murray 2002], [Keener et Sneyd 1998]). Elle est également utilisée pour résoudre la dynamique d'un milieu excitable, décrit par le modèle de FitzHugh-Nagumo ¹²³ [FitzHugh 1961] [Nagumo et al. 1962]. Elle se généralise à la version spatio-temporelle de ce modèle, à savoir un système de réaction-diffusion ayant un terme de réaction de type «milieu excitable», qui est utilisé entre autres pour rendre compte de la propagation d'un potentiel d'action (§ 4.3). En transposant aux variables spatiales ce qui vient d'être fait avec le temps, cette méthode est couramment utilisée en hydrodynamique et en aérodynamique pour les problèmes de couches limites: à la surface d'un obstacle (une aile d'avion, par exemple), il apparaît un régime localisé, assurant le raccord entre les conditions à la surface de l'obstacle et la solution asymptotique, invariante d'échelle et valable dans la masse du fluide. C'est aussi une méthode de cette nature que j'ai développée, jointe à une approche perturbative, pour décrire les deux régimes de relaxation du «piston adiabatique» (§ 2.1.2 et annexe A).

B.3 - Méthode des échelles multiples

Lorsque coexistent deux dépendances, ici temporelles, l'une lente, l'autre rapide, une approche fructueuse pour accéder simultanément aux deux dépendances est d'introduire deux variables temporelles $t_0 = t$ et $t_1 = \epsilon t$, telles que la dépendance rapide soit décrite par des termes $\mathcal{O}(1)$ par rapport à la variable t_0 et la dépendance lente par des termes $\mathcal{O}(1)$ par rapport à la variable t_1 . On considère t_0 et t_1 comme des variables indépendantes donc: $\partial_t = \partial_{t_0} + \epsilon \partial_{t_1}$. Il faut ajouter

$$\begin{cases} du/dt = 3u - u^3 - v \\ dv/dt = \epsilon(v - \Delta) \end{cases}$$

 Δ est un paramètre, inférieur à 1 dans le régime de « milieu excitable» (un régime où il n'y a qu'un seul point fixe, stable). ϵ est un petit paramètre qui reflète la différence des temps caractéristiques τ_u et $\tau_v = \tau_u/\epsilon$ des évolutions de u et de v. La variable u (le potentiel de la membrane du neurone) évolue rapidement vers un état d'équilibre instantané contrôlé par la variable lente v (reliée à la perméabilité de la membrane): on dit que u est esclave des variations de v. Le système va suivre les deux branches stables de la courbe du/dt=0 [Murray 2002] [Keener et Sneyd 1998].

^{123.} Ce modèle classique, utilisé par exemple pour décrire l'activité des cellules cardiaques ou des neurones, s'écrit sous forme réduite:

une condition de cohérence (annulation des termes séculaires 124) pour lever l'indétermination introduite par cette double dépendance temporelle. C'est une méthode typiquement employée dans le cas d'une modulation lente de l'amplitude d'oscillations de haute fréquence (§ 2.1.1), dans des procédures d'homogénéisation ou dans la dérivation d'équations cinétiques [Piasecki 1997]. Au premier abord technique, voire étrange, elle s'avère extrêmement efficace, donnant simultanément accès aux différentes échelles (de temps ou d'espace) du problème. Je vais présenter plus explicitement cette méthode sur un exemple trivial mais démonstratif, car on peut y contrôler la qualité des méthodes perturbatives employées: la résolution perturbative de $\dot{x}=a(1+\epsilon)x$.

Méthode classique: on cherche la solution sous la forme $x(t) = x_0(t) + \epsilon x_1(t) + \mathcal{O}(\epsilon^2)$, en développant l'équation différentielle et en identifiant terme à terme. À l'ordre 0, l'équation s'écrit $\dot{x_0} = ax_0$ et se résout en $x_0(t) = c_0 e^{at}$. À l'ordre 1, l'équation s'écrit $\dot{x_1} - ax_1 = x_0(t)$, autrement dit $\dot{x_1} - ax_1 = c_0 e^{at}$: on voit là apparaître un terme séculaire, lié au fait que le second membre $x_0(t)$ est solution de l'équation homogène. En cherchant la solution sous la forme $x_1(t) = c_1(t)e^{at}$, il vient $\dot{c_1} = c_0$ d'où $x_1(t) = c_1^0 e^{at} + c_0 t e^{at}$. On arrive ainsi à un développement de la solution sous la forme: $x_1(t) = c_1^0 e^{at} + c_0^0 t e^{at} +$

Il n'est pas uniformément convergent: pour $t=\mathcal{O}(1/\epsilon)$, les termes sont tous du même ordre et le développement n'a plus aucun sens. Cette approche ne donne donc une estimation de la solution qu'aux temps courts $t\ll 1/\epsilon$.

Méthode multi-échelle: comme indiqué dans la présentation générale, on introduit deux variables temporelles: $t_0 = t$ et $t_1 = \epsilon t$, considérées comme des variables indépendantes. On cherche ainsi une solution de la forme: $x(t) \equiv x_0(t_0,t_1,\ldots) + \epsilon x_1(t_0,t_1,\ldots) + \mathcal{O}(\epsilon^2)$. L'équation d'évolution à l'ordre 0 s'écrit $\partial_{t_0} x_0 = ax_0$ et se résout en $x_0(t_0,t-1,\ldots) = c_0(t_1,\ldots)e^{at_0}$. À l'ordre 1, elle s'écrit $\partial_{t_0} x_1 + \partial_{t_1} x_0 = x_0 + ax_1$, c'est-à-dire $(\partial_{t_0} - a)x_1 = e^{at_0}(ac_0 - \partial_{t_1} c_0)$. On voit ici apparaître la condition de cohérence mentionnée ci-dessus; elle correspond à éviter l'apparition de termes séculaires, ce qui est précisément le fondement de cette méthode. On impose ainsi $ac_0 - \partial_{t_1} c_0 = 0$, ce qui lève l'arbitraire provenant de l'introduction d'une seconde variable temporelle indépendante, et conduit à l'expression $c_0 = ce^{at_1}$. L'équation $(\partial_{t_0} - a)x_1$ devient ici inutile (mais en général, il reste à ce niveau une équation non triviale pour x_1). On obtient ainsi directement la solution 125 :

$$x(t) = c e^{at_1} e^{at_0} = c e^{a(1+\epsilon)t}$$
(83)

Comme dans la plupart des méthodes perturbatives singulières 126 , la difficulté vient typiquement de l'existence de deux limites, la limite $\epsilon \to 0$ et la limite $t \to \infty$ qui ne peuvent être interverties. Le comportement $\lim_{\epsilon \to 0} \lim_{t \to \infty}$ observé ne coïncide pas avec l'ordre $0 \lim_{t \to \infty} \lim_{\epsilon \to 0}$. Il s'agit ici de la limite de $y_{\epsilon}(t) = x_{\epsilon}(t)e^{-at}$: on a $\lim_{t \to \infty} \lim_{\epsilon \to 0^+} y_{\epsilon}(t) = c$ alors que $\lim_{\epsilon \to 0^+} \lim_{t \to \infty} y_{\epsilon}(t) = \infty$. L'importance concrète de ces problèmes impliquant différentes limites qui ne commutent pas («non-interversion des limites»), leur origine et leurs conséquences observables sont discutées dans [19] à partir d'un exemple cité par Feynman et dont nous proposons un traitement mathématique complet.

^{124.} Comme nous le verrons dans l'exemple traité $\dot{x}=a(1+\epsilon)x$, les termes séculaires sont des termes apparaissant à un certain ordre de la méthode perturbative mais dont l'effet finit par se faire sentir aux ordres inférieurs; ils détruisent ainsi l'éventuelle convergence uniforme du développement perturbatif. On parle de termes «séculaires» car ce type de difficultés est apparu dans les méthodes perturbatives utilisées en mécanique céleste pour prédire le mouvement des planètes; ces termes d'influence négligeable à l'échelle d'une année, modifiaient radicalement les prédictions à l'échelle du siècle [Nayfeh 1973].

^{125.} Elle est ici exacte, mais ce résultat est anormalement bon et vient de la simplicité de l'exemple considéré. 126. La limite temporelle incriminée sera $t \to \infty$ ou $t \to 0$ suivant la variable temporelle choisie, voir B.2.

C. Coarse-graining d'une équation maîtresse

Je présente dans cette annexe une méthode systématique de réduction d'une équation maîtresse à ses modes lents (§ C.1), élaborée en collaboration avec B. Gaveau (Paris 6) et L. Schulman (Clarkson University) [9] et brièvement présentée au § 2.1.3. Elle s'applique aux situations où il y a une nette séparation des échelles temporelles de relaxation vers l'état stationnaire, séparation qui se reflète dans une quasi-dégénérescence de la matrice de transition régissant l'évolution, § C.2. L'étape essentielle en est un «coarse-graining» de l'espace de phase, fondé sur une distance d_T faisant explicitement intervenir la dynamique du système et l'échelle de temps T de l'observation (§ C.3); ce coarse-graining permet de dégager les paramètres d'ordre pertinents à l'échelle de temps T (§ C.4). Nos résultats suggèrent une nouvelle vision de la métastabilité (§ C.5). La démarche s'applique aux systèmes relaxant vers un état d'équilibre aussi bien qu'aux états stationnaires hors d'équilibre, ne vérifiant pas la condition de bilan détaillé. Dans le premier cas, où la dynamique vérifie la condition de bilan détaillé, un résultat supplémentaire est que les régions de l'espace de phase définies par la distance d_T sont en équilibre local aux temps t > T, au sens où les poids relatifs dans une même région coïncident déjà avec ceux qui seront obtenus à l'équilibre; cette propriété est essentielle dans la théorie de Kramers (annexe G) et pour exploiter la notion de paysage d'énergie libre, en particulier dans le cas de paysages hiérarchiques (§ C.6). Je terminerai en discutant les liens qu'il est possible d'établir entre cette description stochastique markovienne et l'opérateur de Frobenius-Perron utilisé dans la description probabiliste des systèmes dynamiques déterministes; dans les deux cas, une analyse spectrale permet de faire émerger naturellement les temps caractéristiques de la dynamique (§ C.7).

C.1 - Introduction: qu'est ce qu'une observable «macroscopique»?

La description thermodynamique, par exemple la description des transitions de phase dans la théorie de Landau, présuppose d'avoir déterminé les observables macroscopiques, en particulier les paramètres d'ordre du système. La question générale abordée par Bernard Gaveau (Paris 6) et Lawrence Schulman (Clarckson University), et qui sous-tend le travail que j'ai effectué en leur collaboration, est de donner un fondement dynamique et ainsi intrinsèque à la définition de ces paramètres d'ordre et, plus généralement, à la distinction entre observables «microscopiques» et «macroscopiques» [9]. L'idée que je vais ainsi argumenter et mettre en œuvre dans cette annexe est que la dynamique doit elle-même faire émerger ces grandeurs, de façon à ce qu'elles soient tout à la fois naturelles et significatives du point de vue du système, mais également accessibles et pertinentes pour décrire les comportements observés à une échelle de temps donnée. Je montrerai également que ce point de vue permet de développer une approche générale qui reste valable dans les situations loin de l'équilibre, dans lesquelles l'état stationnaire est parcouru de flux et ne vérifie pas la condition de bilan détaillé (figure 4). De plus, elle ne requiert pas de prendre la limite thermodynamique et elle sera donc encore pertinente dans les systèmes de taille finie.

Vision statique: macroétats en mécanique statistique à l'équilibre

Pour mieux montrer l'originalité de notre approche et son intérêt pour traiter les situations hors d'équilibre, je vais commencer par rappeler la démarche utilisée dans le cadre de la mécanique statistique à l'équilibre pour définir les paramètres d'ordre au niveau microscopique, démarche que j'ai utilisée au § 2.3.2 dans le contexte des transitions conformationnelles. Le point de départ en est la distribution de Boltzmann $P^{(\beta)}([s])$ des configurations microscopiques [s] à la température inverse $\beta = 1/kT$. Un paramètre d'ordre est alors une fonction d'état m(s) choisie de façon à refléter de façon significative les propriétés collectives du système, et plus particulièrement ses changements qualitatifs (les transitions de phase) lorsqu'on fait varier un paramètre de contrôle, très souvent la température. Par exemple, dans le cas abordé au $\S 2.3.2$ de macromolécules isolées, m sera un paramètre conformationnel simple, par exemple le rayon de giration. Chaque valeur m du paramètre d'ordre définit un $macro\'{e}tat,~i.e.$ un ensemble de configurations [s] «indiscernables» du point de vue de ce paramètre d'ordre. La distribution $P^{\beta}(m)$ s'obtient par intégration à l'intérieur des régions de l'espace de phase associées 127 aux différentes valeurs de m. La difficulté se situe ainsi dans le choix de la fonction d'état m([s]) ou, de façon équivalente, dans le choix d'une partition pertinente de l'espace de phase, conduisant à une forme de $P^{(\beta)}(m)$ à la fois exploitable et physiquement significative. Au niveau de la description thermodynamique, le paramètre d'ordre correspondant sera (comme pour toutes les autres observables) la moyenne statistique de m, prise par rapport à la distribution de Boltzmann $P^{(\beta)}(m)$. Cette identification n'a cependant de sens que dans la limite thermodynamique, et j'ai montré au § 2.3.2 tout l'intérêt opératoire de rester au niveau du paramètre d'ordre m(s) et de la distribution $P^{(\beta)}(m)$ pour un système de taille finie.

Vision quasi-statique: macroétats proches de l'équilibre et paysage énergétique

Ce point de vue statique, valable pour décrire des situations d'équilibre, s'avère déjà inadapté pour décrire les systèmes présentant une dynamique de relaxation très lente, ou des propriétés de métastabilité (verres, verres de spins, repliement des protéines ...) et dont la distribution aux échelles de temps de l'observation n'est pas encore la distribution de Boltzmann. L'échec est encore plus flagrant dans les situations loin de l'équilibre, où même la distribution de probabilité asymptotique des différentes configurations n'est pas la distribution de Boltzmann. Dans ces situations diversement hors d'équilibre, une définition pertinente des macroétats exige de s'appuyer sur la dynamique sous-jacente: un macroétat est une grandeur dont la valeur va évoluer assez lentement pour correspondre à un effet observable à l'échelle macroscopique. C'est cette idée intuitive que nous allons chercher à développer le plus quantitativement possible dans cette annexe.

Se pose alors la question de la modélisation de la dynamique sous-jacente, essentielle puisqu'elle va fonder la suite de l'analyse. Partant de la description statistique à l'équilibre, il est courant de rendre compte de la dynamique microscopique de façon implicite, à travers le bruit thermique, dans le cadre de la théorie de Kramers [Hänggi et al. 1990] et du paradigme du paysage énergétique [Sherrington 1997] (§ 2.3.2, annexe G). La température quantifie l'amplitude typique des fluctuations spontanées présentes dans le système, i.e. l'amplitude du «bruit thermique». Par analogie, on peut identifier température et niveau de bruit, en d'autres termes définir une «température» fictive, effective, dans un système bruité [Amit et al. 1989] ou dans un milieu granulaire placé sur un vibreur. L'idée clé est que le niveau de bruit fixe l'échelle de temps de la dynamique, en contrôlant les probabilités de transition dans l'espace des configurations.

Ce cadre permet en quelque sorte de «reconstruire la dynamique microscopique» à partir des

^{127.} Explicitement, $P^{(\beta)}(m_0) = \sum_{[s],m([s])=m_0} P^{(\beta)}([s])$ si m prend des valeurs m_0 discrètes ou $P^{(\beta)}(m_0)dm = \sum_{[s],m_0 \leq m([s]) < m_0+dm} P^{(\beta)}([s])$ si m prend des valeurs continues. Comme illustré au § 2.3.2, on en déduit une énergie libre locale $F(\beta,m)$ égale à $-kT\log P^{(\beta)}(m)$ à une constante additive près (constante dépendant de β mais non de m).

informations relatives à la situation d'équilibre (en l'occurrence la connaissance du paysage d'énergie libre $F(\beta,m)$, égale à $-kT\log P^{(\beta)}(m)$ à une constante additive près, et du niveau de bruit thermique, à travers la température inverse $\beta=1/kT$), bien qu'il s'agisse précisément de décrire un régime hors d'équilibre. La justification de cette démarche un peu paradoxale (déduire la dynamique des propriétés d'équilibre) est que l'évolution est une relaxation vers la situation d'équilibre, et que la dynamique va très vite porter la marque de cet équilibre qu'elle atteint asymptotiquement. On va ainsi utiliser explicitement une propriété d'équilibre thermodynamique local dans chaque puits du paysage. Mais pour que cette propriété soit vérifiée, et par suite pour que l'ensemble de la démarche ait un sens, il faut:

- d'une part que la dynamique présente une nette séparation des échelles temporelles, permettant de découpler la relaxation du paysage vers sa forme d'équilibre $F(\beta, m)$ (correspondant à la relaxation des variables rapides) et une évolution beaucoup plus lente dans ce paysage (relaxation lente des degrés de liberté m restant), conduisant à une distribution de probabilité de présence dans ce paysage qui est globalement équilibrée, coïncidant avec la distribution de Boltzmann complète;
- d'autre part que la dynamique asymptotique satisfasse la condition de bilan détaillé, condition nécessaire pour que la distribution aux temps longs (mais pas encore asymptotiques) soit dans chaque puits proportionnelle à la distribution de Boltzmann; la normalisation de la distribution de Boltzmann «partielle» fait intervenir une fonction de partition restreinte, et c'est ensuite cette fonction de partition qui relaxe lentement, les poids relatifs à l'intérieur de la sous-région restant inchangés (nous détaillons ce point ci-dessous, § C.2 et § C.6).

Cette esquisse de l'approche en termes de paysage d'énergie libre $F(\beta, m)$ suffit à montrer la nécessité de fonder la définition du paramètre d'ordre m sur la (vraie) dynamique microscopique du système: il est indispensable que les grandeurs m soient des variables lentes, d'échelles de temps caractéristiques très grandes comparées à celles de toutes les variables microscopiques n'apparaissant plus explicitement; ces variables rapides sont supposées avoir atteint l'équilibre thermique au sens où leurs fluctuations vérifient l'équipartition de l'énergie, attribuant une énergie quadratique moyenne kT/2 à chaque degré microscopique.

VISION DYNAMIQUE: MACROÉTATS HORS D'ÉQUILIBRE ET MODÈLES MARKOVIENS

Pour nous affranchir de la référence à un état d'équilibre, centrale dans la précédente démarche, nous avons choisi une approche différente, conservant l'hypothèse de séparation des échelles mais n'exigeant aucune condition sur l'état asymptotique. Notre point de départ est une description explicite de la dynamique microscopique à l'aide d'une équation maîtresse en temps discret. Nous ne traiterons ici que le cas le plus simple où l'espace de phase est fini (nombre fini de configurations, que nous noterons x ou y). En d'autres termes, le modèle dynamique adopté est une chaîne de Markov. Je discuterai au § C.7 comment il est parfois possible de déduire exactement cette description stochastique markovienne à partir de l'analyse spectrale de la dynamique microscopique déterministe, analyse au demeurant reliée à l'analyse spectrale de l'équation maîtresse que je vais exploiter dans les paragraphes suivants. Plus généralement, un argument d'hyperbolicité impliquant les propriétés chaotiques de la dynamique microscopique déterministe justifie d'adopter un modèle markovien (associé à une partition finie particulière de l'espace de phase); ce type d'équivalence entre la dynamique microscopique déterministe et une dynamique effective markovienne dans un espace fini de symboles (les indices des éléments de la partition) fait l'objet de la dynamique symbolique [Guckenheimer et Holmes 1983].

Le passage à une description «macroscopique», en particulier la détermination des paramètres d'ordre, va là aussi impliquer des macroétats. La difficulté semble encore plus grande que dans la démarche «statique»: il faut non seulement choisir des macroétats significatifs vis-à-vis du phénomène observé, comme dans la démarche «statique», mais aussi les choisir de sorte qu'il soit possible d'obtenir une description fermée, i.e. des équations d'évolution «macroscopiques» ne faisant inter-

venir que ces macroétats. C'est cette seconde condition qui va nous guider vers la solution, en fournissant un critère dynamique suivant lequel construire les macroétats; elle va de plus éliminer en grande partie l'arbitraire de leur construction. La démarche rejoint à ce stade les procédures de séparation des variables lentes et rapides, où la fermeture des équations d'évolution pour les variables lentes est généralement réalisée au prix d'approximations (approximation quasi-stationnaire et slaving, § 2.1.1, § 2.1.2, § B.2) voire en introduisant une stochasticité intrinsèque («bruit interne», § 2.3.1, § F.4). C'est donc la pertinence de ces approximations et, en amont, le choix des variables lentes, que nous allons ici discuter. Cette discussion rejoint celle relative aux variables essentielles et inessentielles, résolue par les approches de renormalisation. Nous allons voir que l'analyse spectrale de la dynamique microscopique (qu'elle soit déterministe ou stochastique, pourvu qu'elle soit markovienne) peut alors donner une réponse systématique et constructive.

C.2 - Équations maîtresses hiérarchiques

Pour la commodité de la lecture, le début de ce paragraphe reprend en grande partie le § 2.1.3. Je vais y définir les notations indispensables, puis les principales propriétés d'une dynamique markovienne lorsque la matrice de transition est quasi-dégénérée, i.e. possède n valeurs propres $\lambda_1, \ldots, \lambda_n$ très proches de 1, autrement dit n modes lents. Je vais donner ici plus de détails sur les comportements métastables associés à cette quasi-dégénérescence. Je montre dans la dernière partie de ce paragraphe une propriété d'équilibre local des équations maîtresses hiérarchiques vérifiant la condition de bilan détaillé, à savoir l'établissement progressif de la distribution d'équilibre: celle-ci décrit localement les poids relatifs entre des configurations différentes, à l'intérieur de régions d'autant plus grandes que la durée de la relaxation préalable est grande. Ce résultat joue de ce fait un rôle important dans l'étude des propriétés de métastabilité et de vieillissement de systèmes présentant une dynamique de relaxation lente.

Matrice de transition et décomposition spectrale

Je note x, y les configurations, p une distribution de probabilité sur l'espace \mathcal{X} (fini) des configurations et R la matrice de transition régissant l'évolution (évolution non linéaire et stochastique des configurations, évolution linéaire et déterministe des distributions de probabilité). J'utiliserai l'écriture matricielle (noter l'inversion de l'ordre dans lequel apparaissent les états x et y):

$$R(y \to x) \equiv R_{xy} \qquad |p(t)\rangle = R|p(t-1)\rangle = R^t|p(0)\rangle \tag{84}$$

Par construction, R possède au moins une valeur propre 1, de vecteur propre q_0 s'interprétant comme un état 128 stationnaire. Je me placerai uniquement dans le cas où R est irréductible, i.e. où pour tout couple x,y de points de l'espace de phase, il existe $n\geq 0$ tel que $R^n_{xy}>0$. Cette hypothèse ne restreint pas la généralité: il est toujours possible de se ramener à une sous-matrice irréductible, ce qui correspond à restreindre l'espace de phase à une région invariante. La caractérisation spectrale de l'irréductibilité est l'unicité de la valeur propre 1; l'état stationnaire q_0 a alors des composantes toutes strictement positives: $q_0(x)>0$. Nous supposerons de plus qu'il n'y a pas d'autres valeurs propres sur le cercle unité: $|\lambda_i|<1$ pour tout $i\geq 1$ (ce qui correspond à un caractère mélangeant de la dynamique [Mackey 1992]); les valeurs propres seront rangées par modules décroissants.

Une étape préliminaire très fructueuse est la décomposition spectrale de l'opérateur R (nous ne considérerons que des situations où une telle décomposition existe) faisant intervenir ses vecteurs

^{128.} Le terme «état» est ici à comprendre dans le sens qui lui est attribué en mécanique statistique et en thermodynamique; il désignera non pas une configuration $x \in \mathcal{X}$ mais une distribution de probabilité sur \mathcal{X} .

propres à droite $(|q_i\rangle_i)_i$ et les vecteurs propres à gauche $(\langle A_i|)_i$ associés:

$$R = |q_0\rangle\langle A_0| + \sum_{i\geq 1} \lambda_i |q_i\rangle\langle A_i| \quad \text{donc} \quad R^t = |q_0\rangle\langle A_0| + \sum_{i\geq 1} \lambda_i^t |q_i\rangle\langle A_i|$$
 (85)

Une distribution de probabilité s'écrira:

$$|p\rangle = |q_0\rangle + \sum_{i\geq 1} c_i |q_i\rangle \quad \text{donc} \quad R^t |p\rangle \equiv |p(t)\rangle = |q_0\rangle + \sum_{i\geq 1} \lambda_i^t c_i |q_i\rangle$$
 (86)

La composante $c_i(t) = \lambda_i^t c_i(0)$ sur le vecteur propre $|q_i\rangle$ de la distribution $|p(t)\rangle$ tend donc vers 0, exponentiellement vite, en e^{-t/τ_i} , avec:

$$|\lambda_i| \equiv e^{-1/\tau_i}$$
 soit $\tau_i = \frac{1}{-\log|\lambda_i|}$ $(i \ge 1, |\lambda_i| < 1)$ (87)

On peut donc associer à chaque vecteur propre $|q_i\rangle$ un temps caractéristique τ_i , avec $\tau_i \geq \tau_{i+1}$; le temps caractéristique le plus long est τ_1 . Le formalisme de l'équation maîtresse apparaît ainsi naturellement adapté à l'extraction d'une dynamique réduite macroscopique, puisqu'on peut d'emblée (au moins conceptuellement) identifier les modes lents et les modes rapides. Les valeurs propres de modules proches de 1 (quasi-dégénérescence de R) sont associées à des modes de relaxation lents; en effet, si $|\lambda_i| \approx 1$, alors $\tau_i \approx 1/(1-|\lambda_i|) \gg 1$. Physiquement, ces modes lents sont la signature d'états métastables, que nous allons chercher à caractériser.

Interprétation en termes de métastabilité

Un premier lien entre quasi-dégénérescence, modes lents et métastabilité a été démontré par Sokal et ses collaborateurs, dans le cas particulier où l'évolution vérifie la condition de bilan détaillé. On définit le temps de transition $T_{\mathcal{AB}}$ d'une région \mathcal{B} vers une région \mathcal{A} de l'espace de phase:

$$T_{\mathcal{AB}} = \inf [n \ge 1, R_{xy}^n > 0 \text{ pour au moins un } x \in \mathcal{A} \text{ et un } y \in \mathcal{B}]$$
 (88)

 $T_{\mathcal{AB}} = 1$ si et seulement si il y a des transitions de \mathcal{B} vers \mathcal{A} (en un pas). Ce temps peut être beaucoup plus long si le passage de \mathcal{B} vers \mathcal{A} ne se fait pas directement mais par des chemins, contenant au moins $T_{\mathcal{AB}}$ pas. Ce temps peut être borné supérieurement [Lawler et Sokal 1988]:

$$T_{\mathcal{AB}} \le 1 + \frac{\tau_1}{2} \log \left(\frac{1}{p_{eq}(\mathcal{A})p_{eq}(\mathcal{B})} \right)$$
 (89)

L'interprétation de cette majoration est que $T_{\mathcal{AB}}$ peut être long, soit parce que \mathcal{A} a une faible probabilité, soit parce que \mathcal{B} a une faible probabilité 129 , soit parce que τ_1 est grand. On notera que la borne fait apparaître la distribution d'équilibre p_{eq} , ce qui découle de la condition de bilan détaillé; cette condition assure que la distribution d'équilibre reflète en partie la dynamique locale, puisque $R_{xy}/R_{yx} = p_{eq}(y)/p_{eq}(x)$. L'échelle de temps τ_1 , par contre, est une caractéristique essentiellement dynamique, qui ne peut être obtenue que par l'analyse spectrale de R. Sokal et ses collaborateurs ont également obtenu une estimation des flux circulant dans l'espace de phase en régime stationnaire. En notant $\mathcal{J}(\mathcal{A})$ le courant de \mathcal{A} vers $\mathcal{X}-\mathcal{A}$ et \mathcal{J} son minimum:

$$\mathcal{J}(\mathcal{A}) = \frac{\sum_{x \in \mathcal{A}, y \in \mathcal{X} - \mathcal{A}} R_{yx} p_{eq}(x)}{p_{eq}(\mathcal{A}) p_{eq}(\mathcal{X} - \mathcal{A})} \qquad \qquad \mathcal{J} = \inf_{\mathcal{A}, 0 < p_{\mathcal{A}} < 1} k(\mathcal{A})$$
(90)

^{129.} La symétrie des rôles joués par \mathcal{A} et \mathcal{B} , non triviale puisque les éléments R_{xy}^n sont des probabilités conditionnelles, découle de la condition de bilan détaillé.

on a l'encadrement [Sokal et Thomas 1989]:

$$1 - |\lambda_1| \le \mathcal{J} \le \sqrt{8(1 - |\lambda_1|)} \tag{91}$$

Autrement dit, une quasi-dégénérescence de la matrice de transition R entraı̂ne l'existence d'une métastabilité quelque part dans l'espace de phase. Remarquons toutefois que la relation de bilan détaillé assure que $\mathcal{J}(\mathcal{A}) = \mathcal{J}(\mathcal{X} - \mathcal{A})$: le flux de \mathcal{A} vers $\mathcal{X} - \mathcal{A}$ est contrebalancé par un flux identique de $\mathcal{X} - \mathcal{A}$ vers \mathcal{A} , si bien que le courant net est nul. Ce n'est que si la dynamique est loin de l'équilibre, ne vérifiant pas la condition de bilan détaillé, qu'on voit apparaı̂tre des courants de probabilité (nets) non nuls:

$$J_{xy} \equiv R_{xy} p_{eq}(y) - R_{yx} p_{eq}(x) \tag{92}$$

Une décomposition hiérarchique et dynamique de l'espace de phase

La force des encadrements précédents est d'être des résultats exacts. Ils sont néanmoins insuffisants puisqu'ils ne décrivent que très partiellement, et dans une situation particulière (équilibre), la structuration dynamique de l'espace de phase i.e. la façon dont les transitions s'organisent entre ses différentes régions. Nous pouvons énoncer un résultat beaucoup plus général, n'exigeant pas que soit vérifiée la condition de bilan détaillé, lorsque la matrice R possède n modes lents bien séparés $\tau_{n+1} = \mathcal{O}(1) \ll \tau_n \ll \ldots \ll \tau_1$. Dans une telle situation de quasi-dégénérescence de la matrice R, on peut exploiter la séparation des échelles dans un méthode perturbative (par rapport au facteur de séparation) et montrer que les vecteurs propres à gauche sont pratiquement constants par morceaux; plus précisément, on montre que A_i prend au plus i+1 valeurs bien distinctes, à l'ordre le plus bas de l'analyse perturbative [Gaveau et Schulman 1998]. Par exemple, si n=1, on peut montrer que A_1 prend approximativement deux valeurs, et que la partition de l'espace de phase en deux régions qui s'en déduit est invariante tant que $\lambda_1^t \approx 1$, i.e. aux temps $t < \tau_1$. Plus généralement, si n > 1, nous pouvons construire pour tout $i \leq n$ une partition de l'espace de phase:

$$\mathcal{X} = \bigcup_{a_1 \dots a_i} \mathcal{X}_{a_1 \dots a_i}^{(i)} \qquad \mathcal{X}_{a_1 \dots a_i}^{(i)} = \{x, \ A_1(x) \approx a_1, \dots, A_i(x) \approx a_i\}$$
(93)

- Aux temps $t < \tau_i$, cette partition est quasi-invariante, au sens où le point x représentatif du système n'a qu'une faible probabilité ($\approx 1 e^{-t/\tau_i}$) d'avoir quitté la région $\mathcal{X}^{(i)}$ où il se trouvait initialement.
- Aux temps $t > \tau_i$, des transitions apparaissent entre ces régions et deux au moins d'entre elles «fusionnent» (la dynamique ne les distingue plus, les trajectoires allant de l'une à l'autre). C'est alors la partition en régions $\mathcal{X}^{(i-1)}$ qui devient pertinente (voir figure 3, § 2.1.3).
- Aux temps $t \sim \tau_i$, les régions $\mathcal{X}^{(i)}$ vont constituer les macroétats du coarse-graining destiné à faire émerger les i premiers modes. Les valeurs (a_1,\ldots,a_i) des vecteurs propres à gauche (A_1,\ldots,A_i) apparaissent comme les paramètres d'ordre pertinents aux échelles de temps $\tau_{i-1} < t < \tau_{i+1}$; les composantes sur les vecteurs propres suivants ont en effet déjà relaxé vers 0. Insistons sur le fait que ce sont les vecteurs propres à gauche qui sont significatifs.

Au prix de quelques approximations (au demeurant contrôlées), nous avons obtenu une image complète de la façon dont la dynamique se développe hiérarchiquement; les éventuelles limitations de la validité de l'approche perturbative ne remettent pas fondamentalement en cause le comportement qualitatif que nous venons de présenter. Les écarts dus à l'approximation sont seulement quantitatifs: toutes les propriétés, énoncées ici comme des égalités, ne sont strictement vérifiées qu'avec un certain flou, effectivement négligeable si les valeurs propres $\lambda_1,\ldots,\,\lambda_n$ sont assez proches de 1 et si T est assez grand, i.e. si $\lambda_n^T\ll 1$. On peut plus rigoureusement reprendre les énoncés en introduisant explicitement une tolérance η .

À titre d'illustration, on peut regarder ce que devient cette image générale dans le cas du modèle à deux états présenté au § 2.3.2. La distribution de Boltzmann du paramètre d'ordre (scalaire) a est alors bimodale et l'énergie libre présente deux puits, bien séparés par une barrière de hauteur Δ (on a alors n=1 dans les notations ci-dessus). Il est toujours possible, que l'équilibre soit ou non atteint, de définir deux macroétats associés à chacun des puits (des pics pour la distribution). La spécification du modèle à deux (macro)états se fait d'ailleurs à partir de la situation d'équilibre; le rapport des poids statistiques des deux puits donne alors la constante d'équilibre de la transition conformationnelle faisant passer d'un (macro)état à l'autre. Par contre, les macroétats n'existent au sens envisagé ici qu'à des temps assez courts pour que les puits ne communiquent pas $(t \ll e^{\beta \Delta})$. Une fois l'équilibre conformationnel atteint, il n'existe plus qu'un seul macroétat dynamique. La définition pertinente des macroétats se fera donc de façon radicalement différente suivant qu'on s'intéresse à des propriétés d'équilibre ou aux propriétés de relaxation lente, comme je l'ai discuté au § C.1.

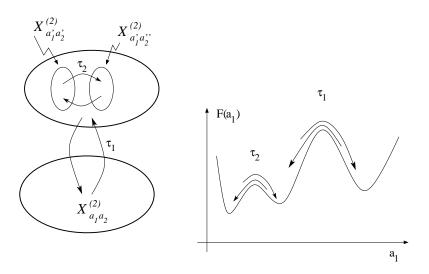


Figure C.1: Figure 3, reproduite ici pour la commodité de la lecture. À gauche, décomposition hiérarchique dynamique de l'espace de phase lorsque la matrice stochastique R décrivant l'évolution possède n valeurs propres réelles $\lambda_1,\dots,\lambda_n$ proches de 1, ce qui entraı̂ne l'existence de n+1 phases, et de n modes de relaxation lents, de temps caractéristiques $\tau_i=1/(1-\lambda_i)$, associés aux transitions entre ces phases (ici n=2). La figure présente à droite la correspondance avec la vision à l'équilibre, en termes de paysage énergétique (voir § C.6); L'approche présentée ici est plus générale: elle s'ancre dans la dynamique sous-jacente et elle s'applique également aux situations loin de l'équilibre; elle englobe la notion de paysage comme un cas particulier.

ÉQUILIBRE LOCAL EN CAS DE BILAN DÉTAILLÉ

Je considère ici le cas où l'état asymptotique est un état d'équilibre p_{eq} , au sens où il vérifie la condition de bilan détaillé (courants de probabilité asymptotiquement nuls). Le point remarquable est que cette distribution p_{eq} intervient bien avant que l'état asymptotique $p_{t\to\infty}=p_{eq}$ ne soit atteint. Elle décrit en effet les poids relatifs à l'intérieur d'une région quasi-invariante; dès que x et

y sont dans la même région $\mathcal{X}^{(i)}$, on a:

si
$$t \gg \tau_{i+1}$$
, $\frac{p_t(x)}{p_t(y)} \approx \frac{p_{eq}(x)}{p_{eq}(y)}$ pour $x, y \in \mathcal{X}^{(i)}$ (94)

Le point clé de la preuve est que la condition de bilan détaillé assure que les vecteurs propres à droite $(q_j)_j$ et à gauche (A_j) sont reliés par $q_j(x) = p_{eq}(x)A_j(x)$. À partir de la décomposition spectrale de p_t , en négligeant λ_i^t devant 1 si j > i et en utilisant le fait que les vecteurs $A_1, \ldots A_i$ sont constants dans une région $\mathcal{X}^{(i)}$, on obtient que ¹³⁰:

pour
$$x \in \mathcal{X}^{(i)}$$
, $p_t(x) = C(\mathcal{X}^{(i)}, p_0, t) p_{eq}(x) + \mathcal{O}\left(e^{-t/\tau_{i+1}}\right)$ (95)

où $C(\mathcal{X}^{(i)}, p_0, t)$ est un facteur scalaire dépendant de la région $\mathcal{X}^{(i)}$, de la distribution initiale p_0 et évoluant au cours du temps. C'est ainsi en bloc que la distribution p_t va évoluer, à travers un rééquilibrage des poids $C(\mathcal{X}^{(i)}, p_0, t)$ entre les différentes régions $\mathcal{X}^{(i)}$.

En particulier, dès que $t\gg au_i$, $C(\mathcal{X}_a^{(i)},p_0,t)$ et $C(\mathcal{X}_b^{(i)},p_0,t)$ coïncident si $\mathcal{X}_a^{(i)}$ et $\mathcal{X}_b^{(i)}$ sont inclus dans la même région $\mathcal{X}^{(i-1)}$; il faudra par contre attendre des durées $t\gg au_{i-k+1}$ si la plus petite région contenant simultanément $\mathcal{X}_a^{(i)}$ et $\mathcal{X}_b^{(i)}$ est une région d'ordre i-k (avec $i-k\geq 1$). Aux temps $t \gg \tau_1$, l'équilibre est en pratique atteint et $p_t \equiv p_{eq}$; tous les poids locaux $C(\mathcal{X}^{(i)}, p_0, t)$ sont alors devenus égaux à 1 (y compris pour i = 1).

Ce résultat justifie l'approximation adiabatique utilisée dans la théorie de Kramers (annexe G) et plus généralement dans la notion de paysage d'énergie libre présentée ci-dessous, § C.6. Sa validité, outre la condition de bilan détaillé assurant que $q_j = p_{eq}A_j$, repose sur le caractère hiérarchique de la dynamique: $\tau_{i+1} \ll \tau_i$ pour $i=1,\ldots,n$ de façon à négliger $\lambda_{i+1}^{\tau_i} = e^{-\tau_i/\tau_{i+1}}$ devant 1, et à pouvoir considérer des relaxation successives, séparées dans le temps, à l'intérieur de régions $\mathcal{X}^{(i+1)}$ et $\mathcal{X}^{(i)}$ emboîtées. Dans le cas général, le résultat ne sera donc valable qu'aux temps assez longs (ici $t\gg au_{n+1}$) pour qu'émergent des régions quasi-invariantes (ici les régions $\mathcal{X}^{(i)}$), et à condition que le temps de relaxation à l'intérieur de chacune de ces régions soit très inférieur aux temps typiques mis pour s'en échapper (soit ici $\tau_{i+1} \ll \tau_i$). Les échelles $\tau \leq \tau_{n+1}$ s'interprètent ainsi comme les échelles de la dynamique microscopique rapide, et les échelles $au \geq au_n \gg au_{n+1}$ comme les temps caractéristique des variables lentes, macroscopiques.

C.3 - Distance «dynamique» dans l'espace de phase

Notion de distance dynamique d_T

Étant donné une durée d'observation T, l'objectif est de construire une distance d_T dans l'espace de phase telle que la probabilité qu'une transition se produise entre deux configurations x et y durant une durée T soit appréciable si $d_T(x,y) < \epsilon$ et au contraire négligeable si $d_T(x,y) > \epsilon$, où ϵ est à déterminer en fonction du niveau de précision requis (résolution dans l'espace de phase). En d'autres termes, les points x et y seront dynamiquement disjoints si $d_T(x,y) > \epsilon$, au sens où x et y resteront séparés tout au long de l'observation. Ils seront au contraire impossibles à distinguer à l'échelle T si $d_T(x,y) < \epsilon$ parce que trop de transitions entre x et y se produisent pendant l'observation

$$p_t(x) \approx p_{eq}(x) \left[1 + \sum_{j=1}^{i} c_j(p_0)e^{-t/\tau_j}a_j\right] = C(\mathcal{X}_{a_1...a_i}^{(i)}, p_0, t) p_{eq}(x).$$

^{130.} $p_t(x) = p_{eq}(x) + \sum_{j \geq 1} c_j(p_0)e^{-t/\tau_j}q_j(x) \approx p_{eq}(x) + \sum_{j=1}^i c_j(p_0)e^{-t/\tau_j}q_j(x)$ dès que $t \gg \tau_{i+1}$. En utilisant la relation $q_j(x) = p_{eq}(x)A_j(x)$, valable lorsque la dynamique satisfait la condition de bilan détaillé, et le fait que $A_j(x) \equiv a_j$ dans la région $\mathcal{X}^{(i)}_{a_1...a_i}$, il vient: $p_t(x) \approx p_{eq}(x) \ [1 + \sum_{j=1}^i c_j(p_0) e^{-t/\tau_j} a_j] = C(\mathcal{X}^{(i)}_{a_1...a_i}, p_0, t) \ p_{eq}(x).$

si bien que l'enregistrement, si on le visualisait dans l'espace des configurations, serait une grosse tache recouvrant x et y. Pour représenter la réalité telle qu'on l'observe aux échelles de temps T, on construira donc une partition de \mathcal{X} en boules $\mathcal{B}_T(r=\epsilon)$ (boules de rayon ϵ pour la distance d_T). Divers choix permettent de mettre en œuvre ce principe qualitatif. Nous en proposons et comparons deux: le mérite du premier choix est sa lisibilité, en termes de structure dynamique de l'espace de phase; le mérite du second est la simplicité de sa mise en œuvre. Nous montrerons que ces deux choix sont en fait équivalents, ce qui permettra d'atteindre de façon satisfaisante l'objectif que nous venons de nous fixer.

DISTANCES FONDÉES SUR LES VECTEURS PROPRES À GAUCHE

Au vu des propriétés spectrales des équations maîtresses hiérarchiques et de la structure particulière de leurs vecteurs propres à gauche $(A_j)_j$, constants sur des régions entières de l'espace de phase, une définition possible est:

$$\delta_k(x,y) = \sup_{j \le k} |A_k(x) - A_k(y)| \tag{96}$$

On a $\delta_k \leq \delta_{k+1}$ donc la distance δ_k séparera d'autant plus finement l'espace de phase que k sera grand. L'analyse qualitative des partitions $[\mathcal{X}_{a_1...a_i}^{(i)}]_{a_1...a_i}$ montre que δ_i est la distance pertinente aux temps $t \leq \tau_i$. Aux temps $t \gg \tau_{i+1}$, on ne distingue plus, du point de vue dynamique, l'appartenance aux régions $\mathcal{X}^{(i+1)}$ (certaines ont fusionné du fait de trop nombreuses transitions entre elles). La plus petite valeur k_{min} de i pour laquelle $\delta_k(x,y)$ est appréciable va spécifier l'ordre $i=k_{min}-1$ de la plus petite région contenant x et y; aucune région $\mathcal{X}^{(i+1)}$ ne contient associée à la fois x et y. L'intérêt de cette famille $(\delta_k)_k$ de distances est donc d'être naturellement associée à la représentation hiérarchique de l'espace de phase en termes des partitions emboîtées $[\mathcal{X}_{a_1...a_i}^{(i)}]_{a_1...a_i}$. L'inconvénient majeur de cette définition est qu'elle exige une analyse spectrale préalable de la matrice R et qu'elle n'apporte finalement rien de plus.

DISTANCES INTRINSÈQUES $(d_T)_T$

Une définition réalisant mieux nos objectifs est la suivante:

$$d_T(x,y) = \sup_{u \in \mathcal{X}} |R_{ux}^T - R_{uy}^T|$$
(97)

En effet, elle ne requiert pas d'effectuer au préalable une analyse spectrale de la dynamique, ni de choisir à l'avance le nombre de modes lents pertinents à une échelle de temps donnée: le calcul de $d_T(x,y)$ demande seulement d'itérer R. Cette distance d_T mesure le recouvrement (overlap) au temps T des distributions issues des distributions ponctuelles localisées respectivement en x et en y. Elle est bornée supérieurement par 1. On choisit un seuil ϵ correspondant à ce qu'on peut considérer comme une probabilité négligeable. Si $d_T(x,y) < \epsilon$, on ne pourra discriminer l'origine x ou y de l'évolution (stochastique) dont on observe le résultat à l'instant T: les points x et y sont dynamiquement indiscernables. On a $\lim_{T\to\infty} d_T(x,y)=0$, propriété reflétant l'hypothèse d'irréductibilité de R et la convergence de toute distribution initiale vers la distribution stationnaire: $\lim_{T\to\infty} R_{ux}^T = q_0(u)$. En pratique, on peut estimer R à partir de données expérimentales (une trajectoire) en supposant le régime stationnaire atteint. Il est en général préférable d'estimer les itérées R^T directement à partir de la trajectoire plutôt qu'en itérant R (ce qui multiplierait les erreurs). On peut en déduire les distances $d_T(x,y)$. Il faut souligner que les configurations u rarement atteintes depuis x et y, pour lesquelles l'estimation de R_{ux}^T et R_{uy}^T risque d'être très mauvaise, n'interviennent pas dans $d_T(x,y)$.

ÉQUIVALENCE DES DISTANCES $(\delta_j)_j$ ET $(d_T)_T$

Il faut maintenant montrer que d_T donne effectivement accès aux régions quasi-invariantes et fournit ainsi une procédeure de mise en œuvre très simple pour expliciter l'organisation hiérarchique de la dynamique dans l'espace de phase. En d'autres termes, il faut montrer l'équivalence des distances $(d_T)_T$ et des des distances $(\delta_j)_j$. En reportant la décomposition spectrale de R, il vient:

$$d_T(x,y) = \sup_{u \in \mathcal{X}} | \sum_{j \ge 1} \lambda_j^T q_j(u) [A_j(x) - A_j(y)] |$$
(98)

On en déduit tout d'abord l'inégalité, pour tout entier i:

$$d_T(x,y) \leq \sum_{j>1} |A_j(x) - A_j(y)| e^{-T/\tau_j} ||q_j||_{\infty}$$
(99)

$$\leq \delta_i(x,y) \left(\sum_{j=1}^i ||q_j||_{\infty} e^{-T/\tau_j} \right) + \mathcal{O}\left(e^{-T/\tau_{i+1}}\right)$$
 (100)

fournissant une relation entre les deux distances d_T et δ_i lorsque le reste est négligeable, autrement dit lorsque $T \gg \tau_{i+1}$. Inversement, pour tout u:

$$-d_{T}(x,y) \leq \sum_{j\geq 1} \lambda_{j}^{T} q_{j}(u) [A_{j}(x) - A_{j}(y)] \leq d_{T}(x,y)$$
En multipliant par $A_{i}(u)$ et en sommant sur u , en utilisant que $\sum_{u\in\mathcal{X}} q_{j}(u) A_{i}(u) = \delta_{ij}$, il vient:

$$e^{-T\tau_i} |A_i(x) - A_i(y)| \le d_T(x, y) \sum_u |A_i(u)|$$
 (102)

En d'autres termes,

autres termes,

$$|A_i(x) - A_i(y)| \le d_T(x, y) ||A_i||_1 e^{T/\tau_i}$$
 et $\delta_i(x, y) \le d_T(x, y) \sup_{j \le i} (||A_j||_1 e^{T/\tau_j})$ (103)

Cette inégalité fournit une borne non triviale pour les premiers vecteurs propres, tant que $T \leq \tau_i$. En notant i(T) la plus grand valeur de i telle que $T \leq \tau_i$, on peut énoncer le résultat suivant: pour tout $j \leq i(T)$, il existe un entier $j(\epsilon, T)$ tel que la partition en boules $B_T(\epsilon)$ de rayon ϵ (pour la distance d_T) soit équivalente à la partition en régions $(\mathcal{X}_a^{(j)})_a$, i.e. à la partition associée à la distance δ_i . L'équivalence des distances $(d_T)_T$ et $(\delta_i)_j$ n'est donc pas stricte, mais les deux inégalités que nous venons de démontrer suffisent à assurer que les partitions associées seront les mêmes, avec un peu de flou lié au fait que les régions elles-mêmes sont caractérisées avec une certaine tolérance (l'arbitraire ne portant que sur des configurations de faible probabilité).

Dans ce qui suit, nous allons exploiter cette équivalence généralisée des distances $(d_T)_T$ et $(\delta_j)_j$, et celle des topologies associées. Elle va nous permettre de travailler avec les distances $(\delta_i)_i$ pour établir les résultats, en sachant que leur mise en œuvre pratique pourra se faire, beaucoup plus commodément, en utilisant les distances $(d_T)_T$ puisque les inégalités précédentes permettent de traduire les hypothèses et énoncés de l'un quelconque des deux cadres à l'autre.

C.4 - Coarse-graining dans l'espace de phase

En réponse à la problématique exposée au § C.1, je vais montrer que la structure hiérarchique de l'évolution engendrée par une matrice stochastique irréductible quasi-dégénérée conduit à une définition naturelle et constructive des macroétats. Nous obtiendrons par là-même une définition intrinsèque des paramètres d'ordre et une caractérisation quantitative du qualificatif «macroscopique».

Procédure de coarse-graining

Les principes généraux d'un coarse-graining ancré de façon intrinsèque dans la dynamique du système sont les suivants: our être cohérent à une échelle de temps τ , le découpage de l'espace de phase \mathcal{X} en macroétats doit tout d'abord être tel que $\tau\gg\tau_m$ où τ_m est le temps d'équilibration des microétats à l'intérieur d'un même macroétat (relaxation des variables rapides); il faut ensuite que $\tau\ll\tau_M$ où τ_M est le temps caractéristique de transition entre deux macroétats (évolution des variables lentes). Il est donc nécessaire que $\tau_m\ll\tau_M$, autrement dit qu'il y ait une nette séparation entre les échelles de temps de relaxation des degrés de liberté microscopiques et celles des variables lentes, souvent collectives, qu'il s'agit de faire émerger explicitement pour les associer aux paramètres d'ordre: un coarse-graining pertinent présuppose une structure hiérarchique de la dynamique dans l'espace de phase, qu'il exploite et qu'a posteriori il reflète. Si $\tau_m < \tau < \tau_M$, on a brisure d'ergodicité apparente aux temps τ et les macroétats ne communiquent pas; ce sont des entités bien séparées, au sein desquelles la dynamique est stationnaire. Ce n'est qu'à partir de $\tau > \tau_M$ qu'on observe des transitions entre les macroétats, conduisant à une équilibration statistique aux temps $\tau\gg\tau_M$, où il n'y a plus lieu, du point de vue de la dynamique, de distinguer des macroétats.

Nous avons vu au § C.2 que dans le cas d'une équation maîtresse hiérarchique présentant n valeurs propres $\lambda_i = e^{1/\tau_i}$ proches de 1 et bien séparées, i.e. telles que $\tau_{i+1} \ll \tau_i$ pour $i=1,\ldots,n,$ on obtenait une hiérarchie de partitions $\mathcal{X} = \cup_a X_a^{(i)}$ (je note de façon abrégée a l'indice $(a_1,a_2\ldots a_i)$). Il est immédiat de vérifier que chacune de ces partitions remplit les deux conditions ci-dessus, à des échelles de temps successives:

pour la partition
$$\mathcal{X} = \bigcup_a \mathcal{X}_a^{(i)}, \ \tau_m = \tau_{i+1}$$
 et $\tau_M = \tau_i$

Aux échelles $t < \tau_i$, la distribution $(p_t)_{|X_a^{(i)}}$ restreinte à l'une quelconque des régions $X_a^{(i)}$ est bien invariante et peut être utilisée pour déterminer les observables macroscopiques. Il faut attendre $t \gg \tau_i$ pour qu'il se produise assez de transitions entre certaines de ces régions $X_a^{(i)}$ pour avoir équilibration: elles vont alors former une région $X_b^{(i-1)}$ invariante ergodique à cette nouvelle échelle de temps τ_{i-1} . Cet énoncé qualitatif peut être exploité de façon plus formelle dans une procédure de coarse-graining de la dynamique. C'est en fait une famille de coarse-grainings (indexée par i) que nous allons introduire, adapté chacun à l'une des partitions $\mathcal{X} = \bigcup_a \mathcal{X}_a^{(i)}$, pour $i = 1 \dots n$. L'équivalence des distances montrée au § C.3 montre que les mêmes formules de coarse-graining peuvent tout aussi bien s'appliquer t à la famille de partitions $\mathcal{X} = \bigcup_\alpha \mathcal{A}_\alpha^{(T)}$ paramétrées par la durée T et construites en utilisant les distances d_T introduites au § C.3.

Le coarse-graining pour la partition $\mathcal{X} = \bigcup_a \mathcal{X}_a^{(i)}$ envisagée s'écrit pour une distribution de probabilité $|p\rangle$ et une observable $\langle B|$:

$$\widetilde{p}(a) = \sum_{x \in \mathcal{X}_a} p(x) \qquad \widetilde{b}(a) = \sum_{x \in \mathcal{X}_a} A(x) \frac{q_0(x)}{\widetilde{q_0}(a)}$$
(104)

On notera qu'on effectue une sommation par paquets pour les distributions de probabilité et une moyenne pour les observables. L'évolution pertinente doit seulement décrire les probabilités de transition entres les macroétats $\mathcal{X}_a^{(i)}$, ce qui conduit à définir:

$$\widetilde{R}_{ab} = \sum_{x \in \mathcal{X}_a} \sum_{y \in \mathcal{X}_b} R_{xy} \frac{q_0(y)}{\widetilde{q}_0(b)} \tag{105}$$

(il faudrait strictement noter $\widetilde{R}^{(i)}$ cette matrice, puisque l'évolution qu'elle décrit dépend de la partition $\mathcal{X} = \bigcup_a \mathcal{X}_a^{(i)}$ envisagée). \widetilde{R} est encore une matrice stochastique ($\sum_a \widetilde{R}_{ab} = 1$ pour tout b) de sorte qu'elle engendre bien une évolution markovienne dans l'espace des macroétats $\{\mathcal{X}_a^{(i)}\}$

^{131.} C'est la procédure à suivre en pratique. Nous exploitons l'équivalence des partitions $\mathcal{X} = \cup_a \mathcal{X}_a^{(i)}$ et $\mathcal{X} = \cup_\alpha \mathcal{A}_\alpha^{(T)}$ pour utiliser ici la première famille, car elle se prête mieux aux démonstrations, sans devoir ajouter à chaque étape la lourdeur d'expliciter le lien entre les durées T et les indices i.

(autrement dit dans l'espace des indices $\{a\}$). Par construction, $\widetilde{q_0}$ est la distribution stationnaire de \widetilde{R} et il est immédiat de vérifier que $(\widetilde{R}, \widetilde{q_0})$ vérifie la condition de bilan détaillé si (R, q_0) la vérifie.

En omettant de nouveau l'indice (T) ou (i) dans \widetilde{p} , \widetilde{R} et \mathcal{X}_a pour alléger les notations, on peut «inverser» ces expressions, en faisant apparaître un terme de fluctuation, décrivant les écarts à la valeur «coarse-grained» à l'intérieur d'une même région \mathcal{X}_a . Si $x \in \mathcal{X}_a$ et $y \in \mathcal{X}_b$, alors ¹³²:

$$p(x) = \widetilde{p}(a)\frac{q_0(x)}{\widetilde{q_0}(a)} + \delta p(x) \qquad R_{xy} = \widetilde{R}_{ab} \frac{q_0(x)}{\widetilde{q_0}(a)} (1 + \Delta R_{xy})$$
(106)

où, par construction:

$$\sum_{x \in \mathcal{X}_a} \delta p(x) = 0, \qquad \sum_{x \in \mathcal{X}_a} q_0(x) \Delta R_{xy} = 0 \quad \text{et} \quad \sum_{y \in \mathcal{X}_b} \Delta R_{xy} q_0(y) = 0$$
(107)

On utilise une norme L^1 pour les vecteurs propres à droite $(||q|| = \sum_y |q(y)|)$, une norme L^∞ pour les observables (vecteurs propres à gauche, $||B|| = \sup_x |B(x)|$), et ainsi une norme mixte pour les matrices R ou leur perturbations, selon: $||R|| = \sum_x \sup_y |R_{xy}|$. On pourra ainsi mesurer l'importance relative des restes δp et ΔR . Il faut en effet pouvoir négliger ces restes pour obtenir une équation d'évolution fermée, puisque $\widetilde{p}_{t+1} = \widetilde{R}\widetilde{p}_t + \mathcal{O}(\Delta R)\mathcal{O}(\delta p)$. On peut montrer que $\delta p = \mathcal{O}(\lambda_1^t)$, d'ordre $\mathcal{O}(1)$ si $t < \tau_1$, sauf conditions initiales particulières, de sorte que c'est l'amplitude du reste ΔR , indépendante de t, et qui vont contrôler la qualité du coarse-graining.

Nous allons maintenant voir que c'est l'action de R et \widetilde{R} sur les vecteurs propres à gauche et sur les observables qui conduit à des résultats remarquables et riches de conséquences exploitables.

Conservation des propriétés spectrales

L'intérêt du coarse-graining associé à la partition $(\mathcal{X}_a^{(i)})_a$ est de préserver les i premiers modes lents (il faut bien sûr $i \leq n$, pour que ces i modes soient effectivement lents). Je vais en particulier montrer que les i premières valeurs propres sont conservées. En ce sens, le coarse-graining proposé est adapté à la dynamique lente. Le point clé est que le coarse-graining conserve par construction les i premiers vecteurs propres à gauche 133 :

$$\widetilde{A}_j = A_j \text{ si } j \le i \text{ donc } \widetilde{R}\widetilde{A}_j = \lambda_j \widetilde{A}_j \text{ puisque } \delta A_j \equiv 0$$
 (108)

On a donc conservation des i premiers vecteurs propres à gauche et des valeurs propres correspondantes, i.e. des modes apparaissant comme lents à l'échelle temporelle associée au coarse-graining. On vérifie que le vecteur \widetilde{q}_j (avec $j \leq i$) est orthogonal aux vecteurs propres $(\widetilde{A}_k)_{k \leq i, k \neq j}$ et que $\langle \widetilde{A}_j | \widetilde{q}_j \rangle = 1$. De plus, $\widetilde{q}_j = 0$ si j > i, ce qui achève de montrer que \widetilde{R} décrit uniquement la dynamique lente, de temps caractéristique très supérieur à τ_{i+1} . En particulier, avec toujours le même niveau d'approximation, \widetilde{R} coı̈ncide avec la décomposition spectrale de R sur les i premiers modes et le

^{132.} Aucune composante de q_0 ne s'annule dans le cas d'une dynamique irréductible, on pourrait donc décomposer $p(x) = \widetilde{p}(a) \frac{q_0(x)}{\widetilde{q}_0(a)} (1 + \Delta p(x))$, avec $\delta p(x) = q_0(x) \Delta p(x)$. Mais $q_0(x)$ peut néanmoins prendre des valeurs très faibles, auquel cas $||\Delta p(x)||$ pourrait prendre une valeur très grande, mais qui ne serait absolument pas significative de l'amplitude réelle du reste: c'est $||\delta p(x)||$ qui est la mesure pertinente. Par contre, $q_0(x)$ ne peut prendre une faible valeur que si tous les termes $R_{xy}q_0(y)$ sont faibles; en définissant comme ci-dessus le reste δR et le reste relatif ΔR , il s'ensuit que les normes $||\delta R||$ et $||\Delta R||$ seront simultanément faibles (ou non); il s'avère alors plus parlant de travailler avec le reste relatif ΔR .

^{133.} On a $\widetilde{BR} = \widetilde{BR} + \delta B \delta R$ pour toute observable B, où $\delta R_{xy} = R_{xy} - \widetilde{R}_{ab} q_0(x) / \widetilde{q}_0(a)$.

coarse-graining commute avec l'évolution ¹³⁴. Il s'ensuit que les temps de transition entre les macroétats $(\mathcal{X}_a^{(i)})_a$ sont donnés par $\tau_1,\ldots\tau_i$. Dans le cas d'une dynamique stochastique markovienne, il y a ainsi équivalence entre métastabilité et relaxation lente, i.e. entre piégeage dans une région de l'espace de phase et convergence lente d'une distribution quelconque vers la distribution d'équilibre. Chaque temps τ_i avec $i \leq n$ apparaît comme le temps caractéristique pour que les régions $(\mathcal{X}_{a_1\ldots a_{i+1}}^{(i+1)})_{a_1\ldots a_{i+1}}$ fusionnent pour former la partition plus grossière $(\mathcal{X}_{a_1\ldots a_i}^{(i)})_{a_1\ldots a_i}$, et ainsi de suite jusqu'à i=1. Pour $t\gg\tau_i$, la partition permettant de décrire à la fois le plus économiquement et le plus précisément possible ce qu'on observe devient la partition $(\mathcal{X}_{a_1\ldots a_{i-1}}^{(i-1)})_{a_1\ldots a_{i-1}}$. Il faut attendre $t\approx\tau_{i-1}$ pour voir les premières transitions entre les régions $\mathcal{X}^{(i-1)}$.

Par construction, les observables macroscopiques déterminées par moyenne à partir de B et de \widetilde{B} coïncident:

$$\widetilde{B}(b) = \sum_{y \in \mathcal{X}_b^{(i)}} B(y) \frac{q_0(y)}{\widetilde{q}_0(b)} \qquad \text{et} \qquad \langle \widetilde{B} \rangle_{\widetilde{q}_0} = \langle B \rangle_{q_0}$$
(109)

confirmant le fait que le coarse-graining conserve les propriétés macroscopiques du système. Si $\tau_{i+1} < T < \tau_i$, l'évolution sur la durée T reste dans la région reste dans la région $\mathcal{X}_a^{(i)}$ dont elle est issue; de plus, la moyenne temporelle de la suite λ_k^t vaut alors, ou bien approximativement 1 si $k \leq i$, ou bien $\mathcal{O}(1/T)$ si $k \geq i+1$. Il s'ensuit et la moyenne temporelle de B sur la durée T s'écrit $\bar{B}_T = \sum_{k=1}^i B_k a_k + \mathcal{O}(1/T)$, où $B_k = \langle B|q_k \rangle$, si bien qu'elle coïncide avec sa valeur réduite (« coarse-grained»): $\tilde{B}(a) = \sum_{k=1}^i B_k a_k + \delta B$ dès que l'on peut négliger les restes. Autrement dit, la moyenne temporelle de B sur une durée T, avec $\tau_{i+1} < T < \tau_i$, est entièrement déterminée par $\tilde{B}(a)$ si l'évolution débute dans la région $\mathcal{X}_a^{(i)}$, ce qui achève de montrer que la coarse-graining préserve, et même dégage, toutes les propriétés macroscopiques d'intérêt.

Considérations entropiques

Il est intéressant d'analyser l'effet du coarse-graining sur les différentes entropies caractérisant l'évolution. La première notion pertinente d'entropie est l'entropie de Boltzmann 135 $H(q_0)$ de la distribution de probabilité q_0 décrivant le système une fois atteint le régime stationnaire:

$$H(q_0) \equiv -\sum_{x \in \mathcal{X}} q_0(x) \log q_0(x) \tag{110}$$

Il est immédiat de déterminer l'effet du coarse-graining:

$$H(\widetilde{q}_0) - H(q_0) = \sum_{a} \sum_{x \in \mathcal{X}_a^{(i)}} q_0(x) \log \left(\frac{q_0(x)}{\widetilde{q}_0(a)} \right) < 0$$

$$(111)$$

Cette inégalité s'explique par le plus petit nombre de degrés de liberté envisagés au niveau de la distribution \widetilde{q}_0 (obtenue par une sommation sur chaque région $\mathcal{X}_a^{(i)}$) comparé au nombre de degrés de liberté impliqués dans q_0 . Par contre, si on considère une distribution p arbitraire et la distribution moyennée correspondante:

$$p_m(x) \equiv q_0(x) \frac{\widetilde{p}(a)}{\widetilde{q}_0(a)} \tag{112}$$

134. On part de la décomposition spectrale: $R^t_{xy} = q_0(x) + \sum_{k \geq 1} \lambda^t_k q_k(x) A_k(y)$. En utilisant la constance des vecteurs propres à gauche sur chaque région du coarse-graining, i.e. $A_k(y) \approx \widetilde{A}_k(b) = b_k$ pour tout $y \in \mathcal{X}_k^{(i)}$, on obtient la décomposition spectrale de \widetilde{R}^t :

$$\widehat{(R^t)}_{ab}^u = \widetilde{q}_0(a) + \sum_{k \geq 1}^i \lambda_k^t \widetilde{q}_k(a) b_k + \mathcal{O}(\lambda_{i+1}^t) = (\widetilde{R})_{ab}^t + \mathcal{O}(\lambda_{i+1}^t)$$

La dernière relation, montrant que le coarse-graining commute avec l'évolution (à condition de négliger les termes $\mathcal{O}(\lambda_{i+1}^t)$) découle de l'orthogonalité des vecteurs \widetilde{q}_k et \widetilde{A}_j si $k \neq j, \ j \leq i$ et $k \leq i$.

135. Elle coïncide avec l'entropie de Shannon de la variable aléatoire x, qui ne doit pas être confondue avec l'entropie de Shannon du processus dynamique dont x est la réalisation instantanée.

laquelle est une distribution sur le $m\hat{e}me$ espace \mathcal{X} , donc traitant le même nombre de degrés de liberté (en particulier, cette opération conserve q_0), alors:

$$H(p_m) \ge H(p) \tag{113}$$

et, si l'on envisage les entropies relatives:

$$H(p_m|p_m') \ge H(p|p')$$
 où $H(p|q) \equiv -\sum_{x \in \mathcal{X}} p(x) \log \left[\frac{p(x)}{q(x)}\right]$ (114)

La mesure entropique naturelle de l'évolution engendrée par la matrice R est l'entropie conditionnelle (moyenne) d'un état par rapport au précédent; en régime stationnaire, elle s'écrit par définition:

$$S(R) \equiv -\sum_{y} q_0(y) \left(\sum_{y} R_{xy} \log R_{xy} \right)$$
 (115)

Pour un processus de Markov d'ordre 1, ce qu'on suppose être le cas ici, cette entropie co"incide avec l'entropie de Shannon du processus [Honerkamp 1998]. La détermination de l'effet du coarse-graining sur cette entropie n'est pas immédiate; il y a en effet superposition de deux opérations, dont nous venons d'étudier séparément l'effet sur l'entropie d'une distribution: d'une part une homogénéisation au sein de chaque région $\mathcal{X}_a^{(i)}$ (l'opération $\sum_{y \in \mathcal{X}_b^{(i)}} R_{xy} q_0(y)/\widetilde{q}_0(b)$), qui augmente l'entropie (voir (113)), d'autre part une réduction du nombre de degrés de liberté décrits, par sommation sur chaque région $\mathcal{X}_a^{(i)}$ (l'opération $\sum_{x \in \mathcal{X}_a^{(i)}}$ qui achève la construction de \widetilde{R}_{ab}), qui diminue l'entropie (voir (111)). La décomposition précédente (106) de R, faisant émerger la matrice de la dynamique réduite additionnée d'un terme de fluctuations, permet d'écrire cette entropie sous une forme rendant explicite l'effet entropique dominant du coarse-graining et permettant de déterminer son signe (on a $S(q_0|\widetilde{q}_0) \geq 0$ puisque $q_0(x) \leq \widetilde{q}_0(b)$ pour tout $x \in \mathcal{X}_b^{(i)}$):

$$S(R) = -\sum_{a} \sum_{b} \widetilde{R}_{ab} \widetilde{q}_{0}(b) \log \widetilde{R}_{ab} - \sum_{x} q_{0}(x) \ln (q_{0}(x)/\widetilde{q}_{0}(b_{x})) + \mathcal{O}[(\Delta R)^{2}]$$

$$= S(\widetilde{R}) + S(q_{0}|\widetilde{q}_{0}) + \mathcal{O}[(\Delta R)^{2}] \geq S(\widetilde{R}) + \text{reste}$$
(116)

Conclusions

La méthode de réduction de l'espace de phase que je viens de présenter, fondée sur les propriétés dynamiques du système, fournit donc une description et des prédictions prenant en compte, explicitement et quantitativement, les limitations qui vont affecter nos observations: durée d'observation finie, résolution finie dans l'espace de phase. La validité et la pertinence du coarse-graining proposé reposent sur le fait que les temps caractéristiques de la dynamique réduite \widetilde{R} coïncident avec les temps caractéristiques les plus lents de la dynamique R de départ. Cette méthode est de plus exploitable en pratique, à partir de données expérimentales. L'étape préliminaire sera de construire un modèle d'évolution en ajustant les paramètres d'une équation maîtresse, i.e. en estimant les coefficients d'une matrice de transition; le pas de temps devra être pris assez grand pour que l'hypothèse de Markov soit valable.

Soulignons pour terminer ce paragraphe que le passage du microscopique au macroscopique que je discute ici s'effectue par un «coarse-graining» de l'espace de phase: $\mathcal{X} = \sum_a \mathcal{X}_a$. Un tel coarse-graining ne doit être confondu ni avec les procédures de coarse-graining dans l'espace réel, lorsque le système est spatialement étendu, ni avec les hiérarchies de moments: $M_n(t) = \int_{\mathcal{X}} f^n(x,t) dx$. Il se rattache par contre aux méthodes de trace où l'on intègre la fonction de distribution sur des variables présumées purement microscopiques (rapides, inessentielles): $f(x_1,t) = \int f(x_1,x_2,t) dx_2$; les macroétats sont alors des «tranches» prescrites par la valeur de la variable macroscopique (lente, essentielle) x_2 : la partition de \mathcal{X} est alors un feuilletage.

C.5 - Métastabilité, brisure d'ergodicité et transitions de phase

STRUCTURATION HIÉRARCHIQUE DE L'ESPACE DE PHASE

Nous avons maintenant une image claire et quantitative de la structuration dynamique de l'espace de phase. À toute durée T (assez grande) est associée un indice i_T et une partition:

$$\mathcal{X} = \bigcup_{(a_1 \dots a_{i_T})} \mathcal{X}_{a_1 \dots a_{i_T}}^{(i_T)} \tag{117}$$

Le résultat important est la quasi-invariance de ces régions $\mathcal{X}_{a_1...a_i}^{(i)}$ sous l'action de l'évolution stochastique, qui conduit à les interpréter comme des états métastables. Plus précisément, le temps pour sortir d'une région $\mathcal{X}_{a_1...a_i}^{(i)}$ coïncide avec le temps de relaxation τ_i . Ce temps caractéristique τ_i donne une estimation de la durée de vie de l'état métastable associé à la région $\mathcal{X}_{a_1...a_i}^{(i)}$. Quand la durée de l'observation est inférieure $(t \ll \tau_i)$, il se produit une apparente brisure d'ergodicité: la partition $\mathcal{X} = \bigcup_{(a_1...a_i)} \mathcal{X}_{a_1...a_i}^{(i)}$ peut alors être vue comme une partition de l'espace de phase en composantes ergodiques. Si $\tau_i < t \ll \tau_{i-1}$, les seules transitions de probabilité non négligeable seront celles prenant place entre des régions $\mathcal{X}_{a_1...a_i}^{(i)}$ contenues dans la même région $\mathcal{X}_{a_1...a_{i-1}}^{(i-1)}$. À cette échelle de temps, c'est maintenant $\mathcal{X}_{a_1...a_{i-1}}^{(i-1)}$ qui est la région invariante ergodique. L'ergodicité est ainsi restaurée hiérarchiquement. À ce stade, il est important de souligner que nous sommes en présence de deux processus dynamiques distincts:

- une relaxation vers 0 des modes i, pour $i=1\ldots n$, qui induit une fusion hiérarchique des régions invariantes $\mathcal{X}^{(i)}$; cette relaxation assure à terme la convergence de la distribution initiale vers la distribution stationnaire q_0 , atteinte asymptotiquement;
- des transitions entre les différentes régions $\mathcal{X}^{(i)}$; celles-ci se produisent tout autant (sinon plus) une fois l'état stationnaire atteint, mais dans un sens comme dans l'autre, avec une probabilité prescrite par la matrice $\widetilde{R}^{(i)}$ et l'état stationnaire q_0 (ce qui conduit à des flux nuls dans le cas particulier où l'état stationnaire est un état d'équilibre).

Corrélativement, à ces deux processus sont associées deux signatures de la métastabilité:

- une relaxation très lente vers la distribution stationnaire q_0 , si bien qu'aux temps finis $p_t \neq q_0$;
- un caractère multimodal de la distribution stationnaire q_0 , avec des barrières très hautes si bien que les transitions entre les différents états sont suffisamment rares et lentes pour pouvoir les associer chacun à une phase, comme je vais l'argumenter plus en détail ci-dessous.

Nous venons de montrer que ces deux signatures sont simultanément présentes, qu'elles reflètent la structure hiérarchique de la dynamique stochastique sous-jacente, et par suite qu'elles présentent les mêmes temps caractéristiques τ_i , reliés aux valeurs propres de la matrice de transition R.

Dynamique lente et transitions de phase

L'idée que je vais défendre, à partir des résultats précédents, est que d'un point de vue dynamique (aussi bien déterministe que stochastique), une transition de phase est la conséquence observable à l'échelle macroscopique d'une bifurcation de la dynamique microscopique quand un paramètre de contrôle varie, s'accompagnant d'une brisure d'ergodicité [21]. L'intérêt de ce point de vue est de ne pas requérir de passage à la limite thermodynamique (l'émergence vient ici de la limite asymptotique, voir § 4.1.3) et de fournir ainsi un cadre théorique pour aborder les transitions de phase en taille ou hors d'équilibre (il n'y a pas non plus de référence à un état d'équilibre). Dans le contexte présent, deux caractérisations d'une transition de phase, au demeurant reliées, peuvent être envisagées:

- ou bien une migration d'une région quasi-invariante de l'espace de phase vers une autre,
- ou bien une bifurcation de la dynamique stochastique, correspondant à un changement qualitatif dans les valeurs propres ou les vecteurs propres de R.

Une propriété générale des bifurcations est d'être associées à une forme de ralentissement critique, en l'occurrence un ralentissement de la vitesse de convergence vers l'état stationnaire (le temps d'atteinte de l'attracteur diverge au point de bifurcation) [8]. Il n'est donc pas surprenant que les transitions de phase, émanation macroscopique d'une bifurcation sous-jacente, soient également caractérisées par une dynamique lente de relaxation vers l'état stationnaire [21]. Notre étude permet de préciser cette relation entre transitions de phase et dynamique relaxationnelle lente.

Une transition du premier ordre apparaît lorsqu'un petit changement de R (une variation d'un paramètre intervenant dans R, par exemple) induit une modification notable des états stationnaires, faisant par exemple passer d'une distribution stationnaire à une autre de support presque disjoint. On peut montrer qu'une telle situation est équivalente à l'existence d'une quasi-dégénérescence de R ($\lambda_1 \approx 1$), elle-même équivalente à son tour à l'existence de deux régions quasi-invariantes. Il est ainsi pertinent d'identifier ces deux régions avec des phases 136, et la migration de l'une vers l'autre comme la transition de phase associée [Gaveau et Schulman 1998] [9]. Cette notion élargie de phase implique essentiellement une brisure d'ergodicité transitoire, en d'autres termes un piégeage dans une région déterminée de l'espace de phase. La «stabilité» d'une telle phase se détermine en comparant le temps de piégeage, autrement dit le temps de vie de cette phase, et la durée de l'observation.

La démonstration de cet énoncé repose sur la construction d'une famille paramétrée R([c]) de matrices stochastiques proches de la matrice R initiale, telle qu'il existe une valeur $[c]_a$ du paramètre de contrôle [c] (à i composantes) pour laquelle l'état stationnaire de $R([c]_a)$ est la restriction de q_0 à $\mathcal{X}_a^{(i)}$. La démonstration de ce résultat s'appuie sur la décomposition des distributions de probabilité:

$$p = q_0 + \sum_{j \ge 1} c_j q_j \equiv p([c]) \quad \text{avec} \quad c_j = \langle A_j | p \rangle$$
(118)

On vérifie alors que:
$$R_{xy}([c]) \equiv q_0(x) + \sum_{j \geq 1} c_j (1 - \lambda_j) q_j(x) + \sum_{j \geq 1} \lambda_j q_j(x) A_j(y) \tag{119}$$
 laisse $p([c])$ invariant, pourvu que tous ses éléments de matrice soient positifs (la condition de

laisse p([c]) invariant, pourvu que tous ses éléments de matrice soient positifs (la condition de normalisation $\sum_{x \in \mathcal{X}} R_{xy}([c]) = 1$ est trivialement vérifiée). On montre ensuite que:

$$R([c])q_j = \lambda_j q_j \tag{120}$$

$$A_0 R([c]) = A_0 (121)$$

$$(A_j - c_j A_0) R([c]) = \lambda_j (A_j - c_j A_0)$$
(122)

La variation de la matrice de transition et de l'état stationnaire quand [c] varie peut être estimée comme suit (en notant c une norme de [c]):

$$R([c]) - R = \sum_{j \ge 1} c_j (1 - \lambda_j) q_j \sim \mathcal{O}[c \sup_j (1 - \lambda_j)]$$
(123)

$$p([c]) - p_{stat} = \sum_{j>1} c_j q_j \sim \mathcal{O}(c)$$
(124)

La situation qui nous intéresse est celle où $c_j=0$ pour j>n: on a en effet $1-\lambda_j\ll 1$ pour $j\leq n$, ce qui montre qu'un petit changement dans la loi d'évolution R induit un grand changement (i.e.

^{136.} Alors que les phases thermodynamiques sont directement spécifiées comme des régions dans l'espace des paramètres de contrôle, les phases dont il est ici question sont, comme au § 2.3.2, des régions de l'espace $\mathcal X$ des configurations du système. C'est seulement dans un second temps qu'on associera à chacune de ces phases la région de l'espace des paramètres où elle domine et où elle suffit à décrire les comportements observés, ce que je vais aborder dans ce qui suit.

d'ordre différent d'un facteur au moins égal à $\tau_n \gg 1$) au niveau de l'état stationnaire, ce qui est la caractérisation qualitative d'une transition du premier ordre.

C.6 - Paysages hiérarchiques et dynamiques multi-échelles

Comme je l'ai mentionné en introduction, l'approche dynamique fondée sur la donnée d'un paysage est de validité plus limitée que celle que nous proposons: elle requiert que l'état stationnaire soit un état d'équilibre, et moins intrinsèque: le paysage est souvent ajusté de façon phénoménologique. Précisément pour ces raisons, elle peut aussi s'avérer plus opératoire dans certaines situations, par exemple le calcul de constantes cinétiques de réactions chimiques ou de transitions conformationnelles. C'est l'objet de la théorie de Kramers, que je présente et discute dans l'annexe G. La notion de paysage se rattache en fait à l'approche plus générale et plus intrinsèque envisagée dans cette annexe; cette dernière éclaire les fondements et les conditions de validité d'une approche fondée sur un paysage (ce que nous avons déjà illustré avec le résultat sur l'équilibre local présenté à la fin de § C.1) et les propriétés de la dynamique associée à un paysage hiérarchique.

LA NOTION DE PAYSAGE

Le paradigme de «paysage» (landscape) est utilisé pour décrire les fonctions globales (énergie ou énergie libre, valeur adaptative) contrôlant les comportements collectifs de systèmes comportant un grand nombre de degrés de liberté couplés. D'emblée, le fait qu'il s'agisse de fonctions d'état révèle une hypothèse, implicite mais essentielle: une séparation des échelles temporelles. Le système doit présenter une relaxation rapide d'une partie des degrés de liberté vers un état d'équilibre (équilibre partiel, métastable, pour le système complet) auquel on associe le paysage, et une dynamique lente prescrite par les caractéristiques de ce paysage. La notion de paysage n'a de sens qu'en regard de l'influence qu'il exerce, via un principe supplémentaire motivant la définition du paysage, sur la dynamique lente. En d'autres termes, le paysage va précisément être défini pour rendre compte de la façon dont l'état d'équilibre atteint par les variables rapides influence la dynamique lente. Dans sa version classique, la notion de paysage est associée, ou bien à des dynamique de relaxation déterministes «suivant le gradient», à température nulle, ou bien à des dynamiques stochastiques (théorie de Kramers) vérifiant la condition de bilan détaillé; c'est alors le niveau de bruit (par exemple la température s'il s'agit d'un bruit thermique) qui «fixe le tempo», i.e. qui fixe l'échelle de temps de la dynamique en contrôlant les probabilités de transition dans l'espace des conformations.

QUELQUES EXEMPLES REPRÉSENTATIFS

Je citerai quelques exemples parmi les plus fréquemment rencontrés. Les trois premiers, déterministes, correspondent à la notion de «paysage d'énergie potentielle» et présentent une dynamique suivant le gradient d'énergie; les deux derniers sont deux versions équivalentes (à un changement global de signe près) d'un paysage d'énergie libre, où la dynamique est une marche aléatoire biaisée par la topographie du paysage.

- Je mentionnerai tout d'abord les paysages réels, à l'origine de la métaphore: la fonction à minimiser (en dimension d=2) est l'altitude (loi de la pesanteur). La dynamique est ici déterministe. La lecture dynamique du paysage correspond à sa partition en bassins hydrographiques.
- Plus généralement, la même physique est à l'œuvre dans tout système dissipatif athermal: le paysage pertinent est le paysage d'énergie potentielle; un exemple typique est celui des matériaux granulaires.
- Le modèle de Hopfield de réseaux de neurones, dans le cas où les poids synaptiques sont symétriques, peut être décrit par un paysage d'«énergie», tel que la dynamique fasse diminuer de façon monotone cette énergie, jusqu'à ce qu'elle atteigne un minimum local, correspondant à une

configuration stable du réseau. Plus généralement, dans le cas d'une dynamique déterministe, toute fonction de Lyapounov du système fournit une notion de paysage appropriée.

- Dans la théorie de Kramers, la dynamique (thermique) est stochastique et le paysage est un paysage d'énergie libre $F(\beta, a)$; sa dimension d est le nombre de composantes du paramètre d'ordre a (ou de la coordonnée réactionnelle, dans le contexte des réactions chimiques).
- La théorie de l'Évolution par sélection naturelle des espèces peut être modélisée à travers paysage de valeur adaptative (à maximiser); ici d est le nombre d'espèces présentes dans l'écosystème envisagé, et la dynamique est une marche aléatoire dont la règle est déterminée par la nature et la fréquence des mutations.

Paysages hiérarchiques

Une question cruciale est la dimension de l'espace sur lequel est défini le paysage: la notion de paysage n'a d'intérêt que si cette dimension est faible, mais la définition du paysage implique alors une procédure de réduction de l'espace de phase (celui des «microétats»), avec le degré d'arbitraire et d'approximations (relations de fermeture) que cela implique; en d'autres termes, il est associé à la construction d'une partition de l'espace de phase en «macroétats». Changer la procédure de réduction va changer le paysage. Prenons le cas exemplaire d'une macromolécule: le «paysage brut» est son énergie E([s]) où [s] décrit sa configuration atomique tridimensionnelle complète; le paysage exploitable est un paysage d'énergie libre $F(\beta,a)$ où a décrit un ou plusieurs paramètres conformationnels: rayon de giration, distance entre deux domaines, taux de recouvrement avec la structure native, nombre de contacts, par exemple. Les caractéristiques du paysage sont reliées à l'évaluation de la $complexit\acute{e}$ du système: un paysage presque plat est intuitivement moins complexe qu'un paysage très accidenté, mais il faudrait pouvoir quantifier cette caractéristique.

Les paysages accidentés (rugged landscapes) présentent des barrières de toutes les hauteurs, correspondant par construction à des dynamiques hiérarchiques comme celle que je viens de présenter au § C.2, avec la restriction que l'état stationnaire doit être un état d'équilibre. Le lien quantitatif s'explicite grâce à la théorie de Kramers (annexe G). On travaille alors proche de l'équilibre (thermique) et la distance dynamique entre deux configurations x et y va être reliée à la hauteur de la barrière d'énergie libre Δ_{xy} rencontrée sur le chemin reliant y à x (de y vers x): on a en effet $R_{xy}=R_0\exp[-\beta\Delta_{xy}]$ où le préfacteur R_0 dépend de la dynamique microscopique au voisinage de y, avant de franchir la barrière. La dynamique stochastique induite par le bruit thermique dans le paysage d'énergie libre vérifie par construction la condition de bilan détaillé par rapport à la distribution d'équilibre (distribution de Boltzmann). Si la barrière est très grande devant l'énergie termique $1/\beta$, le temps caractéristique associé est $\tau_{xy} \sim \exp[\beta \Delta_{xy}]$, à comparer à la durée T: on peut prendre $d_T(x,y)=(1/T) \, \sup(\exp[-\beta \Delta_{xy}], \exp[-\beta \Delta_{yx}])$. On retrouve en particulier un résulta montré au \S C.1: il suffira d'attendre assez longtemps pour que x et y se trouvent dans une même région et que leur poids relatif soit donné par la distribution de Boltzmann p_{eq} , c'est-à-dire $p_t(x)/p_t(y) \approx p_{eq}(x)/p_{eq}(y)$ si $d_t(x,y) < 1$. On voit également qu'une hiérarchie de hauteurs de barrières se traduirra par une hiérarchie de temps caractéristiques.

Un paysage accidenté va être associé à une brisure apparente d'ergodicité: il présente pour chaque échelle de temps T des régions ergodiques $\mathcal{X}_i^{(T)}$ dynamiquement disjointes, i.e. des régions entre lesquelle se manifeste la brisure d'ergodicité de la dynamique à ces échelles de temps. Notons que l'échelle de temps T est contrôlée par la stochasticité qui permet le franchissement des barrières; autrement dit, c'est le niveau de bruit qui fixe l'unité de temps, le «tempo». On comprend intuitivement que le nombre de régions ergodiques sera d'autant plus grand que la durée d'observation T est courte (ou que la stochasticité est faible). Dans la limite asymptotique, l'ergodicité est restaurée. Si par contre on envisage une limite thermodynamique avant la limite asymptotique, cette limite va radicaliser la situation (barrières infinies ou, de façon équivalente, disparition des fluctuations) et la

brisure d'ergodicité se retrouve «entérinée», à toute échelle de temps. Il faut alors envisager autant de phases (et autant de distributions de probabilité invariantes associées) que de régions ergodiques [Shalloway 1996] [Sherrington 1997] [Mackey 1992].

En conclusion, un paysage très accidenté conduira à une dynamique présentant toute une hiérarchie de temps caractéristiques; effectuer un coarse-graining du paysage revient à changer de résolution temporelle en ne conservant que les temps caractéristiques les plus longs, autrement dit en ne décrivant plus que les phénomènes les plus lents.

Origine des paysages accidentés

De façon générale, on observe des paysages très accidentés:

- lorsque de nombreuses interactions microscopiques de natures (attractives/répulsives) et de portées différentes sont en compétition: ferromagnétiques/antiferromagnétiques dans les verres de spins, excitatrices/inhibitrices dans les réseaux de neurones, hydrophiles/hydrophobes dans les protéines, prédateurs/proies en écologie;
- lorsque des interactions microscopiques sont confrontées à des contraintes globales (lois de conservation, invariants topologiques);
- lorsque des forces extérieures complexes interviennent (champs aléatoires).

Ces situations sont rassemblées sous le terme de frustration. Les compromis associés peuvent être déplacés qualitativement par de faibles modifications des interactions en présence. Cela donne une grande sensibilité de réponse au système et si celle-ci est contrôlée par des rétraoctions, une grande souplesse adaptative au système; sont également associées à cette frustration des propriétés de vieillissement. Dans des systèmes où n'existent que des interactions locales, à courte portée, par exemple un verre de spins, la topographie complexe du paysage reflète simplement un caractère aléatoire et désordonné du système. Dans le cas des écosystèmes, soumis à la sélection naturelle, des réseaux de neurones, capables d'apprentissage (sélection naturelle à l'échelle cellulaire) ou des protéines (également soumises à une sélection naturelle, à l'échelle moléculaire), la topographie complexe du paysage se retrouve ajustée pour optimiser une fonction. Mais cet ajustement spontané n'est pas une spécificité du vivant, même si il s'y rencontre de façon plus marquée et quasi-systématique. Dans des systèmes où existent une rétroaction de l'état global sur la dynamique locale, on observe une évolution spontanée vers un état de stabilité marginale. Typiquement, une dynamique localement instable est maintenue au seuil d'instabilité par une dynamique globalement stable. C'est le cas dans le tas de sable ou plus généralement dans toutes les structures dissipatives, observées dans les systèmes ouverts et forcés à leurs bords par des conditions incompatibles avec une situation d'équilibre, ce qui entretient des flux à travers le système; c'est alors la production d'entropie (encore appelée l'irréversibilité) qui est optimisée. Lorsque les contraintes locales et globales sont par nature indépendantes (injection d'énergie et friction, typiquement), le compromis ne peut se faire que par une structure dans échelle caractéristique; on observe alors une criticalité auto-organisée. La signature observable en est la présence de lois de puissance, reflétant l'invariance d'échelle du raccord entre les contraintes microscopiques et macroscopiques [21]. Les systèmes vivants peuvent d'ailleurs être vus comme des structures dissipatives particulièrement efficaces et robustes, dont l'organisation sophistiquée a pu être atteinte par les effets conjoints de leur capacité à se reproduire, de la sélection naturelle et de la possibilité de conserver dans un génome et de transmettre les combinaisons les plus réussies.

C.7 - Fondements et analogues déterministes de notre approche

PARTITIONS ET DYNAMIQUE SYMBOLIQUE

L'idée que je vais maintenant présenter est que la description de l'évolution par une équation maîtresse peut être vue comme le résultat d'un coarse-graining d'une dynamique déterministe plus microscopique f, définie sur un espace de phase \mathcal{Y} , en général continu. La perte d'information sur la dynamique lorsqu'on décrit l'évolution à l'échelle d'une partition finie $\mathcal{Y} = \bigcup_{x \in \mathcal{X}} \mathcal{A}_x$, indexée sur un espace discret \mathcal{X} , se reflète dans le caractère stochastique de l'évolution (dans \mathcal{X}) ainsi obtenue: étant donné la région \mathcal{A}_{x_t} où se trouve la trajectoire à l'instant t, on ne peut en général décrire que la probabilité que la trajectoire se trouve dans la partie $\mathcal{A}_{x_{t+1}}$ à l'instant t+1, puisque de nombreuses trajectoires différentes, atteignant des parties $\mathcal{A}_{x'_{t+1}}$ différentes, sont issues de \mathcal{A}_{x_t} . Le point délicat, que je vais discuter dans la suite de ce paragraphe § C.7, est la justification du caractère markovien de cette évolution dans l'espace \mathcal{X} .

Cette discussion va s'inscrire dans le cadre de ce qu'on appelle la dynamique symbolique: remplacer \mathcal{Y} par une partition $\cup_{x \in \mathcal{X}} \mathcal{A}_x$, c'est remplacer chaque point $y \in \mathcal{Y}$ par un symbole x choisi parmi le nombre fini d'éléments de \mathcal{X} , tel que $y \in \mathcal{A}_x$. On représente ainsi une trajectoire $(y_t)_{t \geq 0}$ par une suite de symboles $(x_t)_{t \geq 0}$ avec $y_t \in \mathcal{A}_{x_t}$ à tout instant $t \geq 0$. Le point intéressant est que cette représentation peut parfois suffire à décrire l'évolution, i.e. la succession des symboles rend compte des caractéristiques majeures de la dynamique, voire se fait sans perte d'information (la représentation étant alors asymptotiquement univoque). Cette dernière situation, bien qu'exigeant des hypothèses particulières, est conceptuellement important au sens où elle abolit la différence de nature entre une évolution déterministe et une évolution stochastique: c'est notre modèle qui est déterministe ou stochastique, et une même évolution peut parfois être représentée par un modèle déterministe et un modèle stochastique strictement équivalents. L'exemple typique est le système dynamique déterministe $x \to 2x$ (modulo 1 sur [0,1[, strictement équivalent à un tirage à pile (si x < 1/2) ou face (si $x \ge 1/2$). Cette équivalence va nous permettre de mettre plus généralement en correspondance le formalisme des systèmes dynamiques discrets et celui des équations maîtresses.

Analyse spectrale de l'opérateur de Frobenius-Perron et résonances

Lorsqu'une dynamique déterministe est chaotique, décrire l'évolution en termes de trajectoires n'a plus de sens et on doit se tourner vers une description statistique, en termes de moyennes temporelles. En contrepartie, le caractère mélangeant (donc ergodique) de la dynamique permet d'accéder à ses propriétés statistiques à partir de la mesure invariante m_{∞} : les moyennes temporelles coïncident asymptotiquement avec les moyennes statistiques (ou moyennes d'ensemble pour reprendre la terminologie de la mécanique statistique) calculées par rapport à m_{∞} [Lasota et Mackey 1985].

Les évolutions chaotiques ont ainsi renforcé le développement de l'approche probabiliste des systèmes dynamiques. Une première branche est la théorie ergodique, relevant dans ses concepts et ses méthodes de la théorie de la mesure. Une autre branche est la théorie de Koopman, relevant de la théorie des opérateurs linéaires; elle est fondée sur l'opérateur de Frobenius-Perron. décrivant la loi d'évolution d'une distribution de probabilité initiale m_0 arbitraire dans \mathcal{X} : $m_t = \mathcal{P}^t m_0$, remplaçant $x_y = f^t(x_0)$. On retrouve ici une «fausse linéarité» de l'évolution, venant du fait qu'on décrit cette évolution sur un espace fonctionnel (espace des distributions de probabilité): le lien entre m_0 et m_t fait intervenir un opérateur linéaire \mathcal{P} , mais la valeur $m_t(A)$ dépend du poids $m_0(B)$ de régions B reliées à A de façon non linéaire: c'est ici dans la structure même de m_t , comparée à celle de m_0 , que se reflète la non linéarité. C'est encore plus net sur l'évolution des densités, lorsqu'elle existent: $\rho_t(x)$ fait intervenir la valeur de ρ_0 en des points reliées de façon non linéaire à x. On peut caractériser sur \mathcal{P} les propriétés d'ergodicité et de mélange de l'évolution, à travers le comportement de $\mathcal{P}^t f$, pour une densité f quelconque. Si l'espace de phase est fini, et donc que le spectre est discret, on peut caractériser ces propriétés en termes de valeurs propres: l'évolution est ergodique par rapport

à un état stationnaire si et seulement si celui-ci est unique, autrement dit si la valeur propre $\lambda=1$ est non dégénérée; elle est mélangeante si de plus $\lambda=1$ est la seule valeur propre de module 1.

Dans le cas des systèmes dynamiques, l'analyse de l'opérateur de Frobenius-Perron rejoint les résultats du formalisme de la fonction zeta de Ruelle. Ce dernier a montré que les temps de corrélation de la dynamique (temps caractéristiques de décroissance des fonctions de corrélation) sont reliés aux valeurs propres de l'opérateur de Frobenius-Perron 137 , ou bien aux pôles z_i de la fonction [Ruelle 1986, 1987] [Pollicott 1985, 1986]:

$$\zeta(z) = \frac{1}{\det[1 - zU]}$$
 (fonction zeta) (125)

Ces valeurs z_i , appelées des résonances («résonances de Ruelle-Pollicott»), sont directement reliées aux valeurs propres λ_i de $\mathcal P$ suivant $z_i=1/\lambda_i$. Les résonances sont donc reliées à des temps de corrélation (décroissance exponentielle des fonctions de corrélation). En pratique, il faut bien noter qu'à la décorrélation intrinsèque due à la propriété de mélange et évaluée d'après les valeurs propres de $\mathcal P$ s'ajoute une décorrélation due à l'amplification du bruit présent sur les conditions initiales, de temps caractéristique 1/h où $h=\sum_{\gamma>0}\gamma$ est la somme des exposants de Lyapounov positifs, coïncidant avec l'entropie de Kolmogorov-Sinai pour des systèmes dynamiques hyperboliques (théorème de Pesin) 138 .

Au-delà des aspects techniques, qui dépassent largement le cadre de cette discussion [Gaspard 1998], je soulignerai seulement que les résultats de l'analyse spectrale de \mathcal{P} ont la même interprétation que les résultats similaires obtenus pour une équation maîtresse: les valeurs propres sont reliées aux temps caractéristiques, les vecteurs propres à gauche aux observables. Dans le cas particulier des applications unimodales, l'évolution de la distance à 1 du module des valeurs propres (spectral gap) quand le paramètre de contrôle varie permet de localiser le point où le chaos apparaît. L'opérateur de Frobenius-Perron appartient d'ailleurs à la classe plus générale des opérateurs de Markov (transformant une densité de probabilité en une autre), auxquels s'appliquent également les critères d'ergodicité énoncés ci-dessus et l'interprétaion des valeurs propres en termes de temps de corrélation [Mackey 1992]. Un autre point intéressant est qu'il est parfois possible d'obtenir une représentation de $\mathcal P$ sur une base de vecteurs propres; tronquer cette représentation revient à effectuer un coarse-graining de façon très similaire à la démarche que j'ai présentée dans le cas stochastique. C'est ce que je vais exposer brièvement ci-dessous.

Transformations markoviennes et procédure de coarse-graining

La question est ici de ramener une dynamique déterministe (dans un espace de phase \mathcal{Y} , de loi d'évolution f et de mesure invariante m_{∞}) à une chaîne de Markov sur un espace \mathcal{X} fini, en effectuant un coarse-graining adapté à une partition finie $\mathcal{Y} = \bigcup_{x \in \mathcal{X}} \mathcal{A}_x$. Dans le cas général, le coarse-graining ne conduit pas à une équation (même stochastique) fermée: on obtient un processus de mémoire infinie. En notant E la projection associée à la partition:

$$Eg(y) = \sum_{x \in \mathcal{X}} \mathbf{1}_{A_x}(y) \int_{A_x} g(z) \frac{dm_{\infty}(z)}{m_{\infty}(A_x)}$$

$$(126)$$

137. On travaille plutôt avec son adjoint $U=\mathcal{P}^\dagger$, l'opérateur de Koopman (de mêmes valeurs propres). 138. La démonstration se fait en utilisant l'analogie entre les réseaux unidimensionnels de spins et les systèmes dynamiques de type «Axiome A», exploitant le formalisme thermodynamique dans le cadre des systèmes dynamiques (on comprend alors la terminologie d'«état de Gibbs» pour désigner la mesure invariante ergodique d'un tel système dynamique). Les fonctions de corrélation spatiales du réseau de spins correspondent aux fonctions de corrélation temporelles du système dynamique (une maille du réseau correspondant à un pas de temps). Dans cette analogie thermodynamique, l'opérateur de Frobenius-Perron P joue le rôle de la matrice de transfert de la mécanique statistique [Ruelle 1987].

et \mathcal{P} l'opérateur de Frobenius-Perron, la condition nécessaire et suffisante pour que la dynamique coarse-grained soit un processus de Markov est que, pour tout n [Nicolis et al. 1991]:

$$(E\mathcal{P}E)^n = E\mathcal{P}^n E \tag{127}$$

Une partition telle que l'opérateur de projection E associé vérifie cette condition peut effectivement exister, mais seulement dans des cas particuliers: un exemple est fourni par les applications linéaires par morceaux sur [0,1] telles que les points de discontinuités appartiennent (après un nombre fini de pas) à des orbites périodiques (piecewise linear Markov maps) [Nicolis et Nicolis 1988].

Une variante proposée par Mac Kernan et Nicolis pour analyser \mathcal{P} est de choisir des espaces \mathcal{F} de dimension finie, avec bien sûr la contrainte forte qu'ils soient invariants par \mathcal{P} , ce qui ramène l'action de \mathcal{P} à celle d'une matrice (opérateur linéaire). L'interprétation physique est qu'un tel espace \mathcal{F} correspond à un sous-ensemble de manifestations observables du système, et l'analyse spectrale de la restriction de \mathcal{P} à \mathcal{F} donne accès aux fonctions de corrélation temporelle des observables associées et à leurs temps caractéristiques [Mac Kernan et Nicolis 1994]. Partant de la dynamique déterministe, c'est un choix, semble-t-il a priori, des observables qui permet de ramener le problème à une équation maîtresse (évolution stochastique markovienne). Ce choix n' est en fait pas du tout arbitraire, du fait de la condition d'invariance de \mathcal{F} par \mathcal{P} , indispensable pour assurer le caractère markovien de l'évolution restreinte. La dynamique va donc fortement contraindre ces réductions, au point de pouvoir les considérer comme des propriétés intrinsèques: la dynamique présente des observables collectives et ce sont elles, et elles seules, qui permettent de se ramener à des espaces \mathcal{F} de dimension finie. L'illustration la plus claire ce de point est la construction de \mathcal{F} s'appuyant sur une partition de Markov de la dynamique, notion que je vais exposer dans les lignes qui suivent.

JUSTIFICATION DES MODÈLES MARKOVIENS

Bien que la dynamique de départ soit maintenant une évolution déterministe, l'argument de séparation des échelles utilisé au § C.4 peut encore s'appliquer avec succès lorsque la dynamique se décompose en modes rapides et en modes lents. En prenant un coarse-graining adapté aux modes lents, on peut négliger les modes rapides et se ramener ainsi de façon approchée à une équation maîtresse pour ces modes lents. Autrement dit, on néglige le reste $(E\mathcal{P}E)^n - E\mathcal{P}^n E$, à condition de considérer un opérateur \mathcal{P} décrivant l'évolution à une échelle de temps très grande devant le temps de corrélation τ_m de la dynamique rapide, mais bien sûr petit devant le temps caractéristique τ_M de l'évolution macroscopique, ce que permet la séparation des échelles $\tau_m \ll \tau_M$. Une telle situation de séparation des échelles temporelles peut se mettre en évidence sur le spectre de l'opérateur de Frobenius-Perron P_0 décrivant l'évolution à l'échelle la plus microscopique: ce spectre doit présenter une composante (en général continue) bornée par e^{-1/τ_m} et une composante discrète proche de 1 (quasi-dégénérescence, modes lents). Le coarse-graining, suivant une procédure très analogue à celle du § C.4 , extrait cette composante discrète et la séparation des échelles permet de négliger le reste, associé à la composante continue bornée, aux temps assez longs.

Un guide pour trouver la «bonne» partition est de considérer une partition de Markov. Je ne vais envisager ici que le cas d'un espace de phase \mathcal{Y} de dimension 1 (la définition est plus compliquée en dimension d > 1): une partition $finie \cup_{x \in \mathcal{X}} \mathcal{A}_x$ est une partition de Markov si $\mathcal{A}_{x_1} \cup f(\mathcal{A}_{x_0}) = \emptyset$ ou $\mathcal{A}_{x_1} \subset f(\mathcal{A}_{x_0})$, autrement dit si $f(\mathcal{A}_{x_0})$ est une réunion de parties \mathcal{A}_x . On peut ensuite raffiner la partition de Markov minimale en ajoutant aux points définissant les intervalles de la partition de [0,1] les points d'une orbite périodique ou les images réciproques des points de discontinuités.

Les systèmes dynamiques hyperboliques (continûment hyperboliques, pour être tout à fait précis) possèdent des partitions de Markov $(A_i)_i$ finies de diamètre arbitrairement petit ([Bowen 1975] [Guckenheimer et Holmes 1983]). Du point de vue topologique (propriétés géométriques des trajectoires), ils sont équivalents à une dynamique symbolique (shift σ): $\bar{x} = \phi(y)$ avec $f^n(y) \in A_{x_n}$ et $\phi \circ f = \sigma \circ \phi$. La connaissance des transitions possibles: $\epsilon_{x_1x_2} = 1$ si $f^{-1}(A_{x_1}) \cap A_{x_2} \neq \emptyset$ (et alors $f(A_{x_1}) \subset A_{x_2}$) suffit à déterminer à déterminer les séquences admissibles. On peut montrer

qu'un système dynamique hyperbolique n'est en général pas isomorphe du point de vue probabiliste, à une chaîne de Markov. Cependant, il peut être approché (arbitrairement près) par une chaîne de Markov, d'autant mieux que le diamètre de la partition de Markov est faible [Gaspard 1998]. Cette propriété justifie d'adopter des modèles markoviens (équations maîtresses des modèles d'automates cellulaires) pour la dynamique mésoscopique.

Coarse-graining et irréversibilité

Les procédures transformant un système dynamique déterministe en équation maîtresse amènent naturellement à réfléchir sur la nature de l'irréversibilité observée à l'échelle macroscopique et à son apparente contradiction avec la réversibilité des équations d'évolution microscopiques. Il a été proposé dès Gibbs, puis par les Ehrenfests, que le coarse-graining inhérent à toute observation était à l'origine de la croissance de l'entropie observée pour un système isolé et permettait de réconcilier la réversibilité des équations d'évolution microscopiques et l'irréversibilité des phénomènes que nous observons [Wehrl 1978]. Néanmoins, bien qu'un coarse-graining d'une évolution déterministe réversible (donc d'entropie constante) se traduise par une croissance de l'entropie «coarse-grained» (§ 4.1.1), il ne peut rendre compte de l'irréversibilité des phénomènes observés, car cette croissance de l'entropie se produit aussi si on effectue un coarse-graining de l'évolution inverse, en remontant le temps. C'est aujourd'hui une opération de trace ϕ , transformant un automorphisme chaotique F (K-système) en évolution «exacte 139» f, suivant $f \circ \phi = \phi \circ F$ qui est invoquée pour réconcilier réversibilité microscopique, irréversibilité macroscopique et Second Principe [Mackey 1992].

C.8 - Conclusions et perspectives

Un premier intérêt de notre approche est de prendre en compte le caractère en partie arbitraire de nos descriptions et plus encore, de nos observations: durée d'observation T finie, taille finie du système, résolution finie dans un espace de phase incomplet (il y a toujours des degrés de liberté laissés de côté) ce qui requiert une description stochastique de l'évolution. Ces limitations, en fin de compte irréductibles même si on peut les repousser, n'interdisent pas d'obtenir des énoncés cohérents concernant le comportement sur cette durée, à cette résolution. En fixant des seuils de tolérance, on peut énoncer des propriétés de quasi-invariance, d'ergodicité apparente, et définir ce que seront dans ces conditions d'observation les variables macroscopiques, autrement dit les paramètres d'ordre pertinents. Les propriétés obtenues sont à la fois explicitement subjectives, car elles dépendent des échelles d'observation, et intrinsèques, car elles vont émerger de la dynamique envisagée à ces échelles.

Je soulignerai de nouveau une spécificité de notre approche: c'est la dynamique elle-même, introduite ici à un niveau mésoscopique (espace de phase fini, équation maîtresse), qui spécifie les observables d'intérêt et les coarse-grainings permettant de les faire émerger, en fonction de l'échelle de temps de l'observation. Notre but d'extraire de la dynamique mésoscopique elle-même la bonne façon d'observer et de décrire le système à une échelle macroscopique, spécifiée uniquement par l'échelle temporelle de l'observation, est ainsi pleinement atteint. Nous avons ainsi mis en évidence pour chaque échelle de temps T, des régions ergodiques $\mathcal{X}_{\alpha}^{(T)}$ dynamiquement disjointes, i.e. des régions entre lesquelle se manifeste la brisure d'ergodicité de la dynamique à ces échelles de temps: une quasi-dégénérescence de l'opérateur d'évolution va donc être associée à une brisure apparente d'ergodicité. On comprend intuitivement que le nombre de régions ergodiques sera d'autant plus grand que la durée d'observation T est courte. L'ergodicité est restaurée dans la limite asymptotique.

^{139.} Une transformation est dite *exacte* si elle est mélangeante et si l'image itérée de tout ensemble de mesure positive finit par recouvrir l'espace de phase tout entier.

Un prolongement de cette approche est l'introduction d'une notion élargie de phase, de paramètre d'ordre et de transition de phase, cette notion élargie de phase implique essentiellement une brisure d'ergodicité transitoire, en d'autres termes un piégeage dans une région déterminée de l'espace de phase. Contrastant avec l'approche classique (thermodynamique) des transitions de phase et de la métastabilité, notre formalisme et les résultats obtenus n'impliquent ainsi ni limite thermodynamique, ni limite asymptotique, ni limite continue, ni approximation d'équilibre local. Ils vont ainsi s'avérer fructueux, voire indispensables, dans toutes les situations où les limites, et les modèles idéalisés qui s'ensuivent, ne correspondent pas du tout aux comportements observés, autrement dit lorsque les effets de taille finie 140 et les régimes transitoires dominent et que les limites mentionnées sont très loin d'être atteintes dans les conditions expérimentales envisagées. C'est par exemple le cas dans les systèmes complexes et désordonnés, présentant une dynamique de relaxation lente et un paysage d'énergie libre au relief accidenté. La relaxation lente (qui est le phénomène expérimental pertinent, celui qu'on cherche à expliquer) se situe, par définition même, avant que le régime asymptotique ne s'établisse (lequel peut être un état d'équilibre trivial); le relief disparaîtrait dans la limite thermodynamique (il ne resterait qu'un paysage plat parsemé de pics de Dirac), ce qui confirme la nécessité d'une approche ancrée dans la dynamique du système réel de taille finie. Les applications, déjà envisagées ou potentielles, sont nombreuses; verres de spins [Yoshino et al. 1997] [Biroli et Kurchan 2001], repliement des protéines [Cieplak et al. 1998] et plus généralement les transitions conformationnelles de macromolécules isolées, voire en sciences humaines et sociales, par exemple pour décrire les transactions au sein d'un groupe 141 [Altmann 1965]. La principale difficulté de la démarche que nous proposons est pour l'instant la mise en œuvre numérique explicite pour des systèmes de tailles réalistes.

^{140.} C'est au demeurant la même perspective que nous avons adoptée au § 2.3.2 (mais dans une situation d'équilibre) pour la description des transitions de phase en taille finie à partir de caractéristiques quantitatives de la distribution de Boltzmann (par exemple, pour des macromolécules isolées).

^{141.} De façon imprévue, c'est peut-être dans ce domaine que les retombées expérimentales pourraient être les plus immédiates, du fait du petit nombre d'acteurs élémentaires, des codages symboliques utilisés pour décrire leur état et de la taille raisonnable qui s'ensuit pour l'espace de phase (J.L. Nandrino, L. Pezard, A. Lesne, projet «Dynamique des interactions familiales dans les addictions», ACI «Systèmes complexes en sciences humaines et sociales», 2003-2006).

D. La renormalisation: vers une description objective de la réalité physique

Les méthodes de renormalisation sont devenues un outil omniprésent en physique théorique: elles sont indispensables dans l'étude des *propriétés asymptotiques* (grandes échelles d'espace et de temps) de systèmes où les *fluctuations* se développent à toutes les échelles et jouent de ce fait un rôle essentiel. Bien plus, en unifiant les différents modèles effectifs représentant un même système physique lorsqu'on change les échelles de la description, ces méthodes donnent accès à des propriétés intrinsèques, indépendantes des détails microscopiques et insensibles aux possibles lacunes et erreurs entachant leur modélisation. Le développement de ces méthodes a accompagné celui des notions d'*invariance d'échelle*, illustrée par exemple dans les structures fractales, et d'*universalité*, à rapprocher de celles de forme normale et de robustesse. Après une brève présentation de ce que recouvre le terme de «renormalisation» et des déplacements de sens qu'il a connu, nous présenterons quelques principes communs à toutes les méthodes de renormalisation; nous montrerons que c'est le statut même des modèles physiques qu'elles ont bouleversé.

Repris d'un texte publié dans Femmes et mathématiques 3, 15-23 (1999).

D.1 - Bref historique: les différents usages du terme «renormalisation»

Le terme de «renormalisation» a d'abord été employé sous forme d'adjectif. L'idée remonte au siècle dernier où, dans le contexte hydrodynamique, la masse «renormalisée» d'un corps en mouvement dans un fluide est sa masse apparente, c'est-à-dire le coefficient d'inertie m intervenant dans l'expression de son énergie cinétique $mv^2/2$ et dans l'équation fondamentale de son mouvement (mdv/dt=résultante des forces). Cette masse renormalisée est supérieure à la masse au repos car elle prend en compte une contribution due au fluide déplacé, l'énergie cinétique de ce dernier s'ajoutant à celle du corps considéré [Brown 1993]. Plus généralement, une grandeur renormalisée est la valeur apparente de cette grandeur, obtenue en ajoutant à la valeur intrinsèque une contribution de même dimension résultant d'interactions, d'influences extérieures ou de degrés de liberté n'apparaissant pas explicitement dans la description. On distingue par exemple les corrélations directes entre deux particules d'un fluide et les corrélations renormalisées, ces dernières reflétant les interactions implicites (i.e. relayées par le reste du système) entre les particules.

La renormalisation est ensuite apparue en électrodynamique quantique, et plus généralement dans les théories quantiques de champs, avec le sens de régularisation. Une théorie renormalisable est une théorie où l'influence des phénomènes de très grande fréquence (ou de façon équivalente, de très grande énergie) peut être prise en compte de façon implicite en remplaçant les paramètres initiaux θ par des paramètres effectifs $\tilde{\theta}$; conjointement, on ne décrit explicitement que les modes de fréquences ω inférieures à une valeur de coupure Ω . L'expression des paramètres effectifs dépend bien sûr du choix arbitraire de Ω . On appelle (opérateurs de) renormalisation les transformations $\mathcal{R}_{\Omega,\infty}$ et $\mathcal{R}_{\Omega_1,\Omega_0}$ reliant les paramètres initiaux et les paramètres renormalisés:

$$\tilde{\theta}(\Omega) \equiv \mathcal{R}_{\Omega,\infty}(\theta) \qquad \qquad \tilde{\theta}(\Omega_1) = \mathcal{R}_{\Omega_1,\Omega_0}[\tilde{\theta}(\Omega_0)] \qquad (128)$$

La condition de cohérence de la démarche est la loi de groupe généralisée:

$$\mathcal{R}_{\Omega_1,\infty} = \mathcal{R}_{\Omega_1,\Omega_0} \mathcal{R}_{\Omega_0,\infty} \qquad \qquad \mathcal{R}_{\Omega_2,\Omega_0} = \mathcal{R}_{\Omega_2,\Omega_1} \mathcal{R}_{\Omega_1,\Omega_0} \qquad (129)$$

212 Annexe D

Lorsque $\mathcal{R}_{\Omega_1,\Omega_0}$ ne dépend que du rapport $k=\Omega_0/\Omega_1$, on retrouve une loi de groupe usuelle $\mathcal{R}_{k_2}\mathcal{R}_{k_1}=\mathcal{R}_{k_2k_1}$. L'intérêt de cette structure de groupe est si grand qu'on parle du ¹⁴² groupe de renormalisation [Toulouse et Pfeuty 1974]. Cette structure permet tout d'abord de mettre en œuvre la renormalisation en utilisant les outils de théorie des groupes (algèbres de Lie, représentations) déjà largement utilisés pour exploiter l'existence de groupes de symétrie. Au-delà des arguments techniques, les groupes de symétrie d'un système physique déterminent une grande partie de ses propriétés observables; le groupe de renormalisation apparaît comme un groupe de symétrie particulier, et on peut souvent traduire en informations quantitatives les propriétés d'invariance par renormalisation du système physique.

Devenus indispensables dans de nombreux problèmes d'électro dynamique quantique, les groupes de renormalisation ont ensuite été introduits en mécanique statistique [Wilson 1971, 1975]. Ils sont aujourd'hui l'outil privilégié pour étudier les phénomènes critiques, c'est-à-dire tous les phénomènes où la divergence d'une longueur de corrélation interdit de découpler les échelles et de remplacer les degrés de liberté microscopiques par quelques grandeurs moyennes. La renormalisation permet de déterminer la façon dont s'organisent les fluctuations aux différentes échelles et d'expliciter les lois d'échelle découlant de cette organisation. L'invariance par renormalisation équivaut alors à une invariance d'échelle. La renormalisation a ensuite été utilisée dans le contexte des systèmes dynamiques pour décrire quantitativement les scénarios d'apparition du chaos. La clé pour relier cette renormalisation avec celles utilisées en mécanique statistique est de traduire les dépendances et grandeurs spatiales en dépendances et grandeurs temporelles. Depuis lors, les méthodes de renormalisation se rencontrent dans les domaines les plus variés de la physique théorique [8]. Nous allons maintenant présenter quelques principes généraux communs à toutes ces méthodes, lesquels justifient l'emploi d'un unique vocable pour les désigner.

D.2 - Les principales étapes d'une méthode de renormalisation

Insistons avant tout sur le fait que la renormalisation va opérer sur des $modèles \mathcal{M}$, c'est-à-dire sur des représentations en partie subjectives du système physique \mathcal{S} , dépendant par exemple des phénomènes qu'on choisit d'étudier et, de façon essentielle, de l'échelle $minimale \ a$ qu'on peut apprécier (résolution de l'appareil de mesure, par exemple). Cette échelle a, que nous qualifierons de microscopique par opposition à l'échelle $macroscopique \ L$ de l'observation, détermine les sous-systèmes de \mathcal{S} qui seront considérés comme des constituants élémentaires, sans structure interne et décrits par un petit nombre de grandeurs, notées s de façon abrégée. Un constituant élémentaire sera typiquement une cellule d'extension linéaire a, assimilée à un point dans le modèle \mathcal{M}_a . À l'échelle microscopique, l'état de \mathcal{S} sera décrit par une $configuration \ \bar{s} \equiv (s_1, \ldots, s_N)$ donnant l'état des N constituants élémentaires (par exemple $N = (L/a)^d$ dans un espace de dimension d). Nous pouvons maintenant préciser les ingrédients définissant un modèle \mathcal{M} :

- l'espace de phase est l'ensemble $\mathcal{E} = \{\bar{s}\}\$ des configurations (il dépend donc de a et de N);
- le cœur du modèle est une fonction $\phi(\bar{s})$ que nous appellerons sa règle (de structure ou d'évolution); dans une situation d'équilibre, elle détermine le poids statistique de la configuration \bar{s} dans les propriétés macroscopiques de \mathcal{S} ; dans un problème hors d'équilibre, elle détermine l'évolution de la configuration \bar{s} . Par exemple, ϕ sera l'hamiltonien du système en mécanique statistique, la loi d'évolution pour un système dynamique ou les probabilités de transition pour un processus stochastique. Au lieu de faire intervenir un ensemble fonctionnel $\Phi = \{\phi\}$, on suppose souvent que la règle de structure est de forme paramétrée connue $\phi = \phi_K$. Le modèle est alors déterminé par un jeu de paramètres, noté de façon compacte $K \in \mathcal{K}$. Néanmoins, la renormalisation se développe plus correctement dans l'espace Φ [21].

^{142.} Ce groupe n'est bien sûr pas unique: chaque méthode de renormalisation fait appel à un groupe différent.

Les ingrédients de base de toute méthode de renormalisation sont (i) une décimation, (ii) des changements d'échelle et (iii) une transformation des paramètres que l'on remplace par des paramètres effectifs. Introduits bien antérieurement, ils sont déjà en eux-mêmes des outils efficaces. La nouveauté apportée par les méthodes de renormalisation est d'itérer une combinaison adéquate de ces trois étapes, combinaison appelée transformation de renormalisation, et d'étudier l'action de cette transformation dans l'espace des modèles.

- Les changements d'échelle: ils permettent de conserver l'échelle minimale apparente, le but étant:
- d'une part de conserver le même espace de phase,
- d'autre part de mettre en évidence les propriétés d'auto-similarité, suivant le principe d'un zoom. Si n facteurs d'échelles sont impliqués, il n'y a en général qu'une famille $(k, k^{\alpha_2}, \dots, k^{\alpha_n})_{k\geq 1}$ conduisant à une limite $k\to\infty$ non triviale, ce qui fournit la valeur α_2,\dots,α_n de certains exposants. Prenons l'exemple d'une marche aléatoire en temps discret, sans biais (c'est-à-dire sans composante déterministe qui donnerait une dépendance linéaire par rapport au temps), en dimension d. Elle obéit à la loi de diffusion $\langle |\vec{r}(t)|^2 \rangle = 2dDt$ si $\vec{r}(t)$ est la position atteinte à l'instant t sachant qu'on part de O à t=0. Si on contracte le temps d'un facteur k, en ne regardant que les positions $[\vec{r}(kt)]_{t\geq 0}$, il faut contracter l'espace d'un facteur \sqrt{k} pour obtenir une trajectoire statistiquement identique. Ce facteur \sqrt{k} est le seul pour lequel on obtient une limite $k\to\infty$ non triviale: si on contracte d'un autre facteur $k^{-\alpha}$, $\alpha\neq 1/2$, on obtient un coefficient de diffusion renormalisé $D_{k\to\infty}=0$ si $\alpha>1/2$, ou $D_{k\to\infty}=\infty$ si $\alpha<1/2$.
- Les paramètres effectifs: pour que l'on continue à décrire le même système physique, l'effet conjoint de la décimation et des changements d'échelle doit être «compensé» par une transformation de la règle ϕ du modèle en $R_k(\phi)$, de façon à ce que $R_k(\phi)$ décrive la statistique ou l'évolution de $T_k(\bar{s})$. Par exemple, si ϕ engendre une distribution de probabilité P_{ϕ} dans l'espace de phase, on aura:

$$P_{R_k(\phi)}(\bar{s}') = \sum_{s \in T_k^{-1}[\bar{s}']} P_{\phi}(\bar{s}) = P_{\phi}(T_k^{-1}[\bar{s}'])$$
(130)

 R_k , agissant dans l'espace fonctionnel Φ , est appelé l'*opérateur de renormalisation*. Dans le cas d'un modèle paramétré $(\phi_K)_{K \in \mathcal{K}}$, on écrira:

$$R_k(\phi_K) \approx \phi_{r_k(K)} \tag{131}$$

en général au prix d'approximations dont il faudra ensuite discuter la pertinence. Les paramètres $r_k(K)$ sont appelés les paramètres renormalisés; ils intégrent l'effet aux échelles supérieures à ka des détails microscopiques d'échelle inférieure à ka.

214 Annexe D

Une notion essentielle sur laquelle reposent les méthodes de renormalisation est ainsi celle de covariance. Elle exprime la condition de cohérence que doit vérifier une transformation conjointe des différents ingrédients de \mathcal{M} pour que le modèle \mathcal{M}' obtenu décrive la même réalité physique. Ici, la propriété de covariance, explicitée dans des exemples dans les équations (130) et (131), assure que le modèle initial et le modèle renormalisé décrivent le même système physique (en particulier, la renormalisation conservera les invariants physiques du problème). Cette propriété exprime simplement l'inaltérabilité de la réalité physique lorsque change notre façon de l'observer et de la décrire. Remarquons que cette notion se rencontre dans la formulation de n'importe quelle invariance par symétrie du système. On retrouve le fait qu'un groupe de renormalisation n'est rien d'autre qu'un groupe de symétrie particulier. Par exemple 143 , l'invariance par rotation d'un système décrit par un champ de vecteurs $V(\vec{r})$ s'écrit: pour toute rotation R, $R[V(\vec{r})] = V(R\vec{r})$. Une notion plus forte est celle d'invariance par renormalisation. Elle s'écrit:

$$R_k(\phi^*) = \phi^* \tag{132}$$

Elle exprime une propriété du système, à savoir son auto-similarité: le système observé à l'échelle ka est identique à l'image observée à l'échelle a et dilatée d'un facteur k. Les points fixes de la renormalisation sont ainsi, par contruction même de R_k , associés à des systèmes présentant une invariance d'échelle exacte. Les points fixes jouent un rôle crucial dans l'analyse par renormalisation pour les raisons suivantes:

- tous les modèles convergeant vers un point fixe sous l'action de la renormalisation manifesteront les mêmes propriétés aux grandes échelles;
- du fait des changements d'échelle inclus dans la renormalisation, l'échelle caractéristique ξ^* (typiquement une longueur ou un temps de corrélation) associée à un point fixe, devant vérifier $\xi^* = k\xi^*$, sera ou bien nulle, ou bien infinie. Si $\xi^* = 0$, le point fixe est un modèle idéal où il n'y a aucun couplage entre les constituants élémentaires. Si $\xi^* = \infty$, le point fixe est un modèle décrivant un phénomène critique;
- le résultat crucial est que l'analyse de R_k au voisinage d'un point fixe ϕ^* critique $(\xi^* = \infty)$ détermine explicitement les lois d'échelle asymptotiques décrivant les phénomènes critiques se rattachant à ce point fixe (les modèles associés convergent vers le point fixe sous l'action de la renormalisation). On montre en particulier que les exposants critiques sont simplement reliés aux valeurs propres de l'opérateur de renormalisation linéarisé en ϕ^* [8] [21].

D.3 - Vers une description objective de la réalité physique

Revenons au cas fondamental de la renormalisation utilisée dans les théories quantiques de champs, présenté schématiquement au § D.1. Le modèle de départ – notons le \mathcal{M}_{∞} – sans coupure (c'est-à-dire sans limitation supérieure des vecteurs d'onde et des fréquences), est assurément incorrect. En effet, nous manquons d'informations expérimentales sur les phénomènes de très grande énergie et ce modèle ne peut être obtenu qu'en extrapolant les mécanismes connus jusqu'à des fréquences et des vecteurs d'onde arbitrairement grands. Il s'ensuit des divergences dites «ultra-violettes»; elles reflètent simplement l'inadéquation de notre description au-delà de certaines énergies, et non une catastrophe physique observable. Le modèle \mathcal{M}_{Ω} , associé à une coupure Ω et à des paramètres renormalisés $\tilde{\theta}(\Omega)$, ne présente évidemment plus de divergences ultra-violettes puisque par construction, il ne décrit que des modes $|\omega| < \Omega$. Cependant, la prise en compte dans $\tilde{\theta}(\Omega)$ des phénomènes de fréquence $|\omega| > \Omega$ est nécessairement entachée d'erreur puisque nous ne pouvons faire que des conjectures sur ces phénomènes. Les modèles \mathcal{M}_{Ω} sont donc subjectifs (choix arbitraire de Ω) et

^{143.} Dans le cas général, si $(T_g)_{g \in G}$ décrit l'action du groupe de symétrie G sur les configurations \bar{s} du système, l'expression de l'invariance par symétrie fait intervenir une représentation \mathcal{T} de G dans l'espace vectoriel E où la règle de structure ϕ prend ses valeurs et s'écrit: $\forall g \in G, \mathcal{T}_g[\phi(\bar{s})] = \phi[T_g(\bar{s})]$.

approchés. Par contre, le lien entre ces modèles donne accès à des propriétés intrinsèques. Ce lien est précisément donné par les transformations de renormalisation $\mathcal{R}_{\Omega_1,\Omega_0}$. Elles décrivent comment doit changer notre modélisation \mathcal{M}_{Ω} de la réalité quand change notre échelle de description $|\omega| < \Omega$. La transformation $\mathcal{R}_{\Omega_1,\Omega_0}$ décrit l'influence aux échelles $|\omega| < \Omega_1$ des modes $\Omega_1 < |\omega| < \Omega_0$. Les transformations de renormalisation \mathcal{R} décrivent ainsi la façon dont coopérent les différentes échelles. En s'attachant à décrire l'organisation des phénomènes plus que les phénomènes eux-mêmes, les méthodes de renormalisation conduisent à des résultats intrinsèques, insensibles aux inévitables approximations intervenant dans la description théorique.

Pour illustrer notre propos, considérons une courbe fractale. Sa «longueur» est une grandeur subjective L(a) dépendant du pas a avec lequel on arpente la courbe. Par contre, le lien entre des mesures L(a) et L(ka) obtenues en choisissant des échelles minimales a et ka différentes donne accès à une caractéristique intrinsèque: la dimension fractale D_f de la courbe, définie à travers $L(ka) = k^{1-D_f}$ L(a). Cette dernière relation exprime l'auto-similarité – l'invariance d'échelle – de la courbe fractale.

Cette discussion dépasse largement le cadre des théories quantiques de champs. Construire un modèle physique, c'est choisir de se mettre des œillères: échelles minimales et maximales, délimitation du système S et de ses degrés de liberté, simplification du milieu extérieur et de ses interactions avec S, pour ne citer que les plus générales. Un modèle est donc nécessairement subjectif et imparfait. La démarche usuelle, consistant à déduire le maximum d'informations sur le comportement d'un système idéal décrit par le modèle, est donc par construction entachée d'incertitudes, voire d'erreurs. Les méthodes de renormalisation proposent une approche complètement différente. L'analyse se déplace de l'espace de phase dans un espace de modèles. En reliant entre eux des modèles, les groupes de renormalisation réalisent une partition de l'ensemble de modèles considéré en classes d'universalité, regroupant des modèles conduisant aux mêmes propriétés asymptotiques. Notons qu'un groupe de renormalisation n'est rien d'autre qu'un système dynamique dans l'espace des modèles. Il est immédiat de voir que le flot associé («le flot de renormalisation») structure cet espace autour des points fixes de la transformation de renormalisation: les classes d'universalité sont les bassins d'attraction des points fixes stables ou les variétés stables des points fixes hyperboliques.

Il suffit alors de déterminer la classe d'universalité à laquelle appartient le système physique – pour cela, un modèle rudimentaire suffit – pour prédire correctement ses propriétés aux grandes échelles. Les exposants apparaissant dans les lois d'échelle asymptotiques seront les mêmes que ceux du représentant typique de la classe d'universalité (le point fixe associé).

Les méthodes de renormalisation permettent également de déterminer si une perturbation du modèle détruit («perturbation essentielle») ou ne détruit pas («perturbation inessentielle») les prédictions macroscopiques: une perturbation est essentielle si elle change la classe d'universalité du modèle; elle est inessentielle si la classe d'universalité du modèle perturbée est la même que celle du modèle initial. On peut ainsi prouver la robustesse des résultats par rapport aux modifications des détails microscopiques et par là même la validité du modèle, puisque ses possibles inexactitudes microscopiques sont sans conséquences à l'échelle de l'observation.

D.4 - Perspectives: la renormalisation en mathématiques

L'irruption de la renormalisation dans un journal de mathématiques est doublement justifiée. D'une part, c'est un bel exemple d'utilisation d'outils mathématiques sophistiqués (analyse spectrale d'opérateurs fonctionnels, par exemple) pour résoudre des problèmes physiques bien tangibles (transitions de phase, dynamique chaotique, diffusion, physique des polymères, croissance fractale). D'autre part, les méthodes de renormalisation peuvent être dégagées de leur contexte physique et appliquées à des questions mathématiques.

216 Annexe D

• Un premier exemple est celui des méthodes perturbatives singulières, où la renormalisation offre une autre approche que celle dite «des échelles multiples» (voir annexe B, § B.3). La situation typique est la suivante: étant donnée une certaine équation fonctionnelle ¹⁴⁴ dépendant d'un petit paramètre $\epsilon \ll 1$, on cherche à expliciter sa solution $f(\epsilon, \theta, t)$, en particulier son comportement asymptotique (temps $t \to \infty$) et la dépendance de ce dernier par rapport au(x) paramètre(s) θ . La solution d'ordre 0 (correspondant à $\epsilon = 0$) est supposée connue. La résolution perturbative en ϵ est dite singulière lorsque le développement associé:

$$f(\epsilon, \theta, t) = \sum_{n=0}^{\infty} \epsilon^n f_n(\theta, t)$$
(133)

n'est pas uniformément convergent en t et θ , par exemple si $\lim_{t\to\infty} f_n(\theta,t)=\infty$. La méthode des échelles multiples consiste à découpler les dépendances temporelles d'échelles caractéristiques différentes, ce qui permet de contourner le problème des divergences séculaires [Nayfeh 1973], § B.3. La solution est cherchée sous la forme:

$$f(\epsilon, \theta, t) = \sum_{n=0}^{\infty} \epsilon^n F_n(\theta, t_0, t_1, \dots, t_k)$$
(134)

où $t_0 = t$, $t_1 = \epsilon t$, ..., $t_k = \epsilon^k t$ sont considérées comme k+1 variables indépendantes. L'approche par renormalisation consiste au contraire à absorber la contribution divergente de la série dans une transformation du (ou des) paramètre(s) θ :

$$f(\epsilon, \theta, t) = g[\epsilon, \Theta(\epsilon, \theta, t), t] \tag{135}$$

Le paramètre renormalisé $\tilde{\theta}(\epsilon,\theta,t)$ est construit de façon à ce que $g(\epsilon,\Theta,t)$ admette un développement en puissances de ϵ qui soit uniformément convergent par rapport à Θ et à t. Cette approche permet par exemple de déterminer le comportement aux grandes échelles spatio-temporelles des solutions d'équations aux dérivées partielles dépendant de façon singulière d'un petit paramètre ϵ (i.e. la solution pour $\epsilon \to 0$ diffère de celle pour $\epsilon = 0$) [Goldenfeld 1992].

• La renormalisation des processus de Markov montre l'équivalence asymptotique (i.e. aux grandes échelles temporelles) des marches aléatoires browniennes et des processus de Wiener [8], § 2.2.6. On peut montrer par cette méthode qu'une mémoire finie (la distribution d'un pas dépend de la réalisation des k pas précédents) et qu'un faible désordre (probabilités de transition aléatoires, variant à chaque pas de temps) ne détruisent pas la diffusion normale $\langle X^2(t) \rangle \sim Dt$ (pour $t \to \infty$) [Bricmont et Kupiainen 1991].

On peut aussi déterminer la loi de diffusion $\langle X^2(t)\rangle \sim t^{2\nu}$ asymptotique de processus nonmarkoviens (marches aléatoires auto-évitantes) et calculer son exposant $\nu \neq 1/2$ [De Gennes 1984].

Enfin, la renormalisation met naturellement en évidence le caractère auto-similaire des lois stables et des processus browniens fractals; ceux-ci sont en effet des points fixes d'une transformation de renormalisation adéquate. Cette propriété peut être exploitée pour dégager, par renormalisations successives, la partie asymptotiquement auto-similaire d'une évolution stochastique [8], § 2.2.6.

• Dans le contexte des équations aux dérivées partielles stochastiques, la renormalisation permet de tester la stabilité structurelle d'une équation aux dérivées partielles déterministe par rapport à une perturbation stochastique additive [Forster et al. 1977]. En revenant dans le cadre physique, ce «bruit» modélise l'influence des degrés de liberté microscopiques non pris en compte explicitement dans le modèle. Suivant la démarche générale présentée au § D.3, on justifie ainsi la capacité de l'équation déterministe à représenter la réalité physique telle qu'elle est perçue à notre échelle.

^{144.} Pour fixer les idées, nous envisageons le cas de fonctions f(t) dépendant d'une seule variable temporelle t; la généralisation à plusieurs variables est immédiate.

• Un problème ouvert est de clarifier le lien entre la renormalisation et l'analyse non standard [Diener et Reeb 1989]. Cette dernière est susceptible de fournir un langage particulièrement adapté à la mise en œuvre de méthodes de renormalisation. Il serait très certainement fructueux de considérer des transformations de renormalisation dépendant de facteurs d'échelle non standard. Inversement, certaines notions de base de l'analyse non standard peuvent être formulées en termes de transformations de renormalisation. Par exemple, l'étude des singularités locales d'une fonction f fait appel à l'opérateur de renormalisation fonctionnel $R_{\alpha,x_0,\epsilon}$ défini par

$$[R_{\alpha,x_0,\epsilon}f](x) = f(x_0) + \frac{f[x_0 + \epsilon(x - x_0)] - f(x_0)}{\epsilon^{\alpha}} \qquad (\epsilon \text{ infiniment petit})$$
 (136)

On a bien sûr la loi de groupe $R_{\alpha,x_0,\epsilon_1}R_{\alpha,x_0,\epsilon_2}=R_{\alpha,x_0,\epsilon_1\epsilon_2}$ pour tout couple (ϵ_1,ϵ_1) de nombres infiniment petits (donc non standard). La transformation $R_{\alpha,x_0,\epsilon}$ agit sur f comme une loupe parfairement locale puisque son champ de vision est réduit au halo 145 de x_0 . L'approche se généralise aux mesures fractales, où le caractère local de $R_{\alpha,x_0,\epsilon}$ apporte une précieuse simplification technique [8]. En effet, les halos de points différents étant disjoints, il n'y a plus à se soucier du «recollement» des opérateurs $(R_{\alpha,x_0,\epsilon})_{x_0}$; on construit ainsi une transformation d'échelle «ponctuelle» qui permet d'élargir considérablement la notion d'auto-similarité d'une fonction ou d'une mesure.

D.5 - Conclusions

Les méthodes de renormalisation apparaissent comme un outil rigoureux – et néanmoins constructif – pour étudier des phénomènes s'étendant sur une large gamme d'échelles (d'espace et/ou de temps), à utiliser lorsque les méthodes usuelles fondées sur la séparation des échelles échouent. Cet échec reflète l'existence de couplages entre les échelles, conduisant à des lois d'échelle dès qu'ils sont «homogènes et l'échelle ka le long de l'axe des échelles», c'est-à-dire auto-similaires. Bien que leur champ d'application soit très large, les méthodes de renormalisation sont toutes fondées sur les mêmes principes (décimations ou coupures, prise en compte des degrés de liberté éliminés dans des paramètres effectifs, changements d'échelle) et leur mise en œuvre suit les mêmes étapes (construction de l'opérateur de renormalisation, analyse du flot de renormalisation dans un espace de modèles).

Le choix délibéré d'abandonner la description des détails «microscopiques» rend possible une vision globale du système, centrée sur la description des phénomènes collectifs et des liens entre les différentes échelles présentes dans le problème. Les résultats sont non seulement qualitatifs (preuve de l'existence de comportements auto-similaires décrits par des lois d'échelle) mais aussi quantitatifs (valeur des exposants et expression des fonctions universelles intervenant dans ces lois d'échelle). Ils sont surtout robustes puisqu'ils sont identiques pour tous les modèles d'une même classe d'universalité; ils ne sont donc pas invalidés par la possible méconnaissance du système aux petites échelles. En ce sens, les méthodes de renormalisation permettent de dépasser les limitations expérimentales et la «subjectivité» des théories physiques. À ce titre, elles marquent un tournant de la physique théorique.

^{145.} Le halo de x_0 est l'ensemble $\{x_0 + \epsilon\}$ où ϵ décrit l'ensemble des nombres infiniment petits (donc non standard); le seul élément standard du halo de x_0 est x_0 .

E. Scénario du doublement de période bruité: une approche par renormalisation

Pour pouvoir rendre compte de comportements réels, l'étude de l'apparition du chaos dans les systèmes dynamiques déterministes doit être prolongée par celle de l'influence du bruit sur les scénarios mis en évidence. Des méthodes de renormalisation vont permettre de décrire comment les conséquences du bruit dépendent de son amplitude et de montrer, le cas échéant, les propriétés d'échelle et d'universalité de cette dépendance. Ce type d'étude est indispensable pour comparer les prédictions théoriques avec les observations expérimentales ou numériques, et pour identifier dans ces dernières un éventuel scénario déterministe. Nous détaillons dans cette annexe l'analyse élaborée avec Pierre Collet (CPT, École Polytechnique) pour le scénario du doublement de période [3] [4].

E.1 - Influences extérieures et formalisme fibré

Pour modéliser l'évolution d'un système physique \mathcal{S} , il faut commencer par le délimiter en spécifiant son espace de phase \mathcal{X} , puis décrire l'influence de tout ce qui lui est extérieur. Ce «milieu extérieur» \mathcal{M} peut comprendre des systèmes physiques distincts de \mathcal{S} mais aussi les aspects de \mathcal{S} qui ne sont pas explicitement pris en compte dans sa description par un élément x de l'espace de phase \mathcal{X} , typiquement parce qu'ils sont d'échelle inférieure à la résolution fixée par le choix de \mathcal{X} . Dans le modèle le plus simple, cette influence transparaît dans un paramètre de contrôle μ , dont la valeur apparaît dans la loi d'évolution déterministe f_{μ} de \mathcal{S} .

LE MODÈLE DÉTERMINISTE SEMI-PRODUIT

- Une première façon d'affiner le modèle déterministe précédent est de rendre compte de l'influence indéterminée et incontrôlée de \mathcal{M} en ajoutant une composante aléatoire à la loi d'évolution f_{μ} ; L'évolution de \mathcal{S} est alors décrite par une équation de Langevin. Cette démarche «naturelle» est par exemple employée dans les études systématiques de la robustesse du modèle déterministe.
- Une approche moins empirique est d'envisager des modèles totalement stochastiques (théorie cinétique présentée au § 2.1.1, équation maîtresse présentée au § 2.1.3) où \mathcal{M} et \mathcal{S} apparaissent sur le même plan. Sous certaines conditions, il est possible d'en extraire une équation de Langevin pour les variables d'états de \mathcal{S} ou, de façon équivalente, une équation de Fokker-Planck pour l'évolution de leur distribution de probabilité [Gaspard 1999], [21]; ces modèles stochastiques sont ainsi le soubassement microscopique de la première catégorie de modèles bruités. C'est l'approche que nous avons utilisée dans le contexte des fronts de réaction-diffusion (§ 2.3.1). On peut aussi extraire de ces modèles stochastiques des équations (déterministes) pour les moments des variables d'états de \mathcal{S} . C'est la démarche que nous avons utilisée dans le problème du piston adiabatique (§ 2.1.2).
- L'approche que nous avons utilisée s'inscrit au contraire dans le formalisme déterministe des systèmes dynamiques, ce qui s'avère techniquement très fructueux. Le bruit est introduit comme une variable y supplémentaire, appartenant à un certain espace $\mathcal Y$ (l'espace de phase du bruit). Nous supposerons de plus que $\mathcal S$ ne rétroagit pas, du moins pas de façon appréciable, sur la source de bruit: l'évolution du bruit est ainsi décrite par une transformation g de $\mathcal Y$ dans lui-même. Cette description revient formellement à se placer à une échelle encore plus microscopique que celle des modèles stochastiques, celle où le bruit est une évolution déterministe très complexe. À cette échelle, la dynamique est réversible et g sera ainsi supposée inversible. Néanmoins, il s'agit bien d'un «bruit»

220 Annexe E

au sens où seules les propriétés statistiques de cette évolution g seront prescrites, par l'intermédiaire des caractéristiques de sa mesure invariante ν .

L'évolution a ainsi lieu sur un nouvel espace de phase $\mathcal{X} \times \mathcal{Y}$. La loi \widetilde{f} décrivant le mouvement apparaît comme une transformation de $\mathcal{X} \times \mathcal{Y}$ dans lui-même, fibrée au-dessus de g. Sa première composante est la transformation f définie sur l'espace de phase «réel» \mathcal{X} et dépendant de la réalisation g du bruit. La seconde est la loi d'évolution g du bruit:

$$\widetilde{f}: \mathcal{X} \times \mathcal{Y} \to \mathcal{X} \times \mathcal{Y}$$
 $\widetilde{f} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f(x,y) \\ g(y) \end{pmatrix}$

D'où la formule d'itération fibrée pour la loi d'évolution f de \mathcal{S} :

$$f^{[n]}(x,y) = f \left[f^{[n-1]}(x,y), g^{n-1}(y) \right]$$

Elle dépend de l'évolution g du bruit: la notation complète serait $f^{[g;n]}$. Cette formule montre que c'est l'évolution g du bruit qui va être essentielle dans l'analyse asymptotique $(n \to \infty)$ de la dynamique et non le bruit qui est une variable de l'espace de phase. Un intérêt de ce formalisme est que l'influence du bruit n'y est pas limitée à une faible perturbation additive.

Deux exemples extrêmes

- Pour les bruits quasi-périodiques, \mathcal{Y} est le cercle $\mathbf{S}_1 \sim [0,1[$ muni de sa mesure de Lebesgue $d\nu(y) = dy$, et la loi d'évolution g est une rotation indexée par son nombre de rotation $\omega \in \mathbf{S}_1$: $g(y) = y + \omega$ (modulo 1);
- Pour les bruits non corrélés en temps, décrits par une suite de variables aléatoires indépendantes, \mathcal{Y} est un produit infini d'espaces mesurables (\mathcal{Y}_0, ν_0) , identiques par stationnarité du bruit, et l'évolution g est le décalage d'indice (ou *shift*):

$$\mathcal{Y} = \mathcal{Y}_0^{\otimes \mathbf{Z}}, \ \nu = \nu_0^{\otimes \mathbf{Z}}, \ g = \sigma \text{ où } [\sigma(\bar{y})]_j = y_{j+1} \text{ si } \bar{y} = [y_j]_{j \in \mathbf{Z}}.$$

E.2 - Renormalisation en présence de bruit

Partant des résultats obtenus sur la transition vers le chaos par accumulation de doublements de période, nous avons étudié les modifications qu'un bruit extérieur induit sur un tel scénario. Rappelons que les familles paramétrées de transformations présentant ce scénario se rangent en classes \mathcal{F}_{ϵ} déterminées par la nature de la singularité au «point critique» (on appelle ainsi le point où la dérivée de f s'annule, ici f s'annul

Observations numériques ou expérimentales

L'influence d'un bruit sur le schéma de bifurcation de ce scénario (figure 12) est de rendre inobservables les cycles de grande période: de façon imagée, on reproduit l'effet du bruit en traçant le schéma avec un trait d'épaisseur $a(\eta)$ d'autant plus large que l'amplitude η du bruit est grande. Les points distants de moins de $a(\eta)$ ne sont plus séparés et on ne distingue plus qu'un nombre fini $N(\eta)$ de bifurcations, d'autant plus petit que η est grand. La question est de déterminer, en fonction de la classe d'universalité \mathcal{F}_{ϵ} dans laquelle on envisage le scénario et en fonction du type de bruit perturbant les lois d'évolution déterministes appartenant à \mathcal{F}_{ϵ} , de quel facteur $\gamma_{\epsilon} > 1$ doit être réduite l'amplitude η du bruit pour observer une bifurcation supplémentaire: $N(\gamma_{\epsilon}\eta) = N(\eta) - 1$.

On trouve numériquement une valeur universelle $\gamma_{\epsilon=1} \approx 6.62$ dans la classe $\mathcal{F}_{\epsilon=1}$ des applications unimodales et pour un bruit blanc, c'est-à-dire un bruit gaussien spatialement uniforme et sans corrélations temporelles. Cette universalité incite à aborder l'étude analytique en utilisant des outils de renormalisation.

Analyse par renormalisation

Les premières recherches analytiques effectuées sur cette question procédaient par perturbation du scénario déterministe, le petit paramètre étant l'amplitude relative $\eta \ll 1$ du bruit; la renormalisation de la loi d'évolution était alors complétée par une renormalisation linéarisée de la perturbation stochastique ajoutée pour modéliser le bruit [Crutchfield et al. 1982] [Schraiman et al. 1981]. Nous présentons ici une analyse plus générale; adaptée à tous les types de bruit, sans restriction sur leur amplitude ni sur leur autocorrélation temporelle, elle va permettre de discuter l'universalité des conclusions par rapport au bruit considéré. Elle s'appuie sur la modélisation formellement déterministe présentée ci-dessus, ce qui rend presque immédiate la transposition de la renormalisation utilisée dans le cas sans bruit. L'idée de base est de reporter la limite asymptotique $n \to \infty$ prise en suivant une trajectoire du système dynamique étendu (dans $\mathcal{X} \times \mathcal{Y}$) sur l'itération d'un opérateur de renormalisation dans l'espace des lois d'évolution fibrées \widetilde{f} . Les variables $x \in \mathcal{X}$ (représentant la configuration de \mathcal{S}) et $y \in \mathcal{Y}$ (décrivant la réalisation instantanée du bruit) sont ici traitées sur le même plan. Il est par conséquent naturel de renormaliser de façon similaire les lois d'évolution f de \mathcal{S} et g du bruit, ce qui conduit à la définition suivante de l'opérateur de renormalisation \mathcal{R} :

$$\mathcal{R} \begin{pmatrix} f \\ g \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} R_g f \\ g^2 \end{pmatrix} \qquad \text{où} \qquad [R_g f](x,y) = \frac{f[f(\lambda[g^{-1}(y)]\,x,\,y),g(y))]}{\lambda[g(y)]}$$

et $\lambda(y) = f(f(0, g^{-1}(y)), y) = f^{[2]}(0, g^{-1}(y))$. Tout comme en l'absence de bruit, \mathcal{R} contracte d'un facteur 2 la durée apparente de l'évolution et R_g préserve la normalisation $f(0, y) \equiv 1$. La dilatation spatiale du graphe de $f^{[2]}$ qui achève la transformation R_g n'est par contre plus isotrope dans $\mathcal{X} \times \mathcal{X}$ ni stationnaire puisque le facteur d'échelle est égal à $1/\lambda[g^{-1}(y)]$ pour les abscisses et à $1/\lambda[g(y)]$ pour les ordonnées et qu'il varie dans le temps avec l'état y du bruit. La formule de composition de R_g découle de celle de \mathcal{R} :

$$\mathcal{R}^n \binom{f}{g} = \binom{R_g^{[n]} f}{g^{2^n}} \Longrightarrow R_g^{[n]} = R_{g^{2^{n-1}}} \circ \ldots \ldots \circ R_{g^2} \circ R_g = R_{g^{2^{n-1}}} \circ R_g^{[n-1]}$$

Le lien entre les trajectoires de $\mathcal S$ dans $\mathcal X$ et les itérées de R_g est:

$$[R_g^n f](x,y) = \frac{1}{\Lambda_n(y)} f^{[2^n]} \left(\Lambda_n[g^{-2^n}(y)] x, y \right) \quad \text{avec} \quad \Lambda_n(y) = f^{[2^n]}(0,y)$$

 R_g est bien définie quelle que soit la forme de la dépendance de f par rapport au bruit y. Si f est indépendante de y ou si $g=\mathbf{1}_{\mathcal{Y}}$ (auquel cas y est un paramètre constant), R_g coı̈ncide avec l'opérateur R construit en l'absence de bruit. Nous limitant au cas $\mathcal{X}=[-1,1]$ envisagé en l'absence de bruit, nous étudierons le flot engendré par \mathcal{R} dans l'espace \mathcal{G}_{ϵ} formé des fonctions f(x,y) dont la dépendance en x appartient à la classe d'universalité \mathcal{F}_{ϵ} et dont la dépendance en y est de carré $d\nu$ -intégrable ¹⁴⁶. L'espace \mathcal{G}_{ϵ} peut être muni d'une structure hilbertienne, prolongeant celle de $L_2(\mathcal{Y}, d\nu)$. Le point fixe φ_{ϵ} de R, indépendant du bruit, est donc point fixe de tous les opérateurs R_g , quelle que soit l'évolution du bruit g. On pose $\phi_{\epsilon}(x,y) \equiv \varphi_{\epsilon}(x)$ pour obtenir un point fixe de \mathcal{R} dans \mathcal{G}_{ϵ} .

^{146.} Quel que soit $y \in \mathcal{Y}$ fixé, on aura $f(x,y) = F(|x|^{1+\epsilon},y)$ où la fonction $z \mapsto F(z,y)$ est analytique dans un voisinage complexe $B_{\epsilon} = B(0,r_{\epsilon})$ de [0,1], prend des valeurs réelles sur [0,1], vérifie $F(0,y) \equiv 1$ et $\partial_1 F(z,y) < 0$ sur [0,1] et est telle que la dérivée Schwartzienne Sf(x,y) soit négative sur $\mathcal{X} - \{0\}$ [Collet et Eckmann 1981]. Dans \mathcal{G}_{ϵ} , ces conditions sont inchangées à la seule différence près qu'il faut maintenant utiliser la relation d'itération fibrée.

222 Annexe E

E.3 - Analyse linéaire et décomposition spectrale

L'analyse linéaire de la renormalisation \mathcal{R} autour du point fixe $\phi_{\epsilon} \in \mathcal{G}_{\epsilon}$ repose sur la décomposition spectrale du Hilbert \mathcal{G}_{ϵ} adaptée à l'opérateur linéaire 147 U_g que g induit sur \mathcal{G}_{ϵ} suivant la relation $[U_g f](x,y)=f[x,g(y)]$ [Yosida 1971]. L'opérateur U_g n'agit que sur la dépendance en y des fonctions et il vérifie $U_g \cap \mathcal{O}_{g^k} = U_{g^{n+k}} = (U_g)^{n+k}$; l'invariance de la mesure ν par rapport à g et l'inversibilité de g assurent que U_g est unitaire dans \mathcal{G}_{ϵ} . On peut alors montrer qu'il existe une 148 mesure spectrale μ_g sur le cercle \mathbf{S}_1 , et une famille d'espaces de Hilbert $(\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega})_{\omega\in\mathbf{S}_1}$, telles que:

$$\mathcal{G}_{\epsilon} = \int_{\mathbf{S}_{1}}^{\oplus} \mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega} \ d\mu_{g}(\omega) \qquad \text{et} \qquad (U_{g})_{|\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}} = e^{i\omega} \ Id_{\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}}$$

Le sens de cette écriture est que toute fonction $f \in \mathcal{G}_{\epsilon}$ possède une famille $[\widehat{f}_{g,\omega}]_{\omega \in \mathbf{S}_1}$ de composantes spectrales, où $\widehat{f}_{g,\omega} \in \mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}$ et où:

$$\forall f \in \mathcal{G}_{\epsilon}, \quad \|f\|_{\mathcal{G}_{\epsilon}}^{2} = \int_{\mathbf{S}_{1}} \|\widehat{f}_{g,\omega}\|_{\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}}^{2} d\mu_{g}(\omega)$$

$$\forall f^{(1)}, \ f^{(2)} \in \mathcal{G}_{\epsilon}, \qquad \langle f^{(1)}|f^{(2)}\rangle_{\mathcal{G}_{\epsilon}} = \int_{\mathbf{S}_{1}} \langle \widehat{f^{(1)}}_{g,\omega}|\widehat{f^{(2)}}_{g,\omega}\rangle_{\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}} d\mu_{g}(\omega)$$

Les composantes spectrales de f sont uniques une fois fixées la mesure μ_g et les normes $(\|\ \|_{\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}})_{\omega \in \mathbf{S}_1}$. Cette décomposition ne doit pas être confondue ave l'analyse de Fourier: les composantes spectrales de f ne sont pas des scalaires mais des éléments appartenant à des espaces de Hilbert différents. L'écriture $\int_{S_1} \widehat{f}_{\epsilon,g,\omega} d\mu_g(\omega)$ n'a donc a priori aucun sens; seule est bien définie l'écriture intégrale des normes $\|f\|_{\mathcal{G}}^2$ et des produits hermitiens $\langle f_1|f_2\rangle_{\mathcal{G}}$. De plus, la décomposition dépend explicitement de l'opérateur U_g , dont elle réalise par construction une représentation diagonale: les composantes de la fonction $U_g^n f = U_g^n f$ sont $[e^{in\omega}\widehat{f}_{g,\omega}]_{\omega \in \mathbf{S}_1}$. Notons que l'invariance du point fixe ϕ_{ϵ} par U_g , due au fait que $\phi_{\epsilon}(x,y)$ ne dépend pas de y, entraîne que la composante spectrale $\widehat{\phi}_{\epsilon_{g,\omega}}$ est nulle si $\omega \neq 0$.

Exposant de Lyapounov de l'opérateur de renormalisation ${\mathcal R}$

L'opérateur linéarisé s'explicite $\mathcal{L}_{\epsilon,g} \equiv \mathrm{D}R_g(\varphi_{\epsilon}) = U_g A_{\epsilon} + B_{\epsilon} + U_g^{-1} C_{\epsilon}$ où:

$$(A_{\epsilon}v)(x) = \lambda_{\epsilon}^{-1} [v(\varphi_{\epsilon}(\lambda_{\epsilon}x)) - v(1)\varphi_{\epsilon}(x)]$$

$$(B_{\epsilon}v)(x) = \lambda_{\epsilon}^{-1} [\varphi'_{\epsilon}(\varphi_{\epsilon}(\lambda_{\epsilon}x))v(\lambda_{\epsilon}x)]$$

$$(C_{\epsilon}v)(x) = \lambda_{\epsilon}^{-1} [x\varphi'_{\epsilon}(x)v(1)]$$

Le caractère diagonal de U_g dans la décomposition spectrale se transmet à $\mathcal{L}_{\epsilon,g}$: la composante de $\mathcal{L}_{\epsilon,g}$ agissant dans $\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}$ est de la forme $L_{\epsilon,\omega}Id_{\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}}$, où $L_{\epsilon,\omega}=e^{i\omega}A_{\epsilon}+B_{\epsilon}+e^{-i\omega}C_{\epsilon}$ est un opérateur linéaire indépendant de l'évolution g du bruit et agissant uniquement sur la dépendance en x des fonctions; il s'itère suivant $L_{\epsilon,\omega}^{[n]}=L_{\epsilon,2^{n-1}\omega}\circ.....\circ L_{\epsilon,2\omega}\circ L_{\epsilon,\omega}$. La renormalisation $g\to g^2$ de la loi d'évolution du bruit, remplaçant U_g par U_g^2 et son action $e^{i\omega}Id_{\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}}$ sur la composante spectrale $\widehat{f}_{g,\omega}$ par $e^{2i\omega}Id_{\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}}$, transparaît alors dans la transformation $\omega\mapsto 2\omega$ (modulo 1) sur le cercle \mathbf{S}_1 . Pour certaines valeurs de ϵ , par exemple $\epsilon\ll 1$ ou $\epsilon=\mathcal{O}(1)$, des arguments mathématiques

^{147.} Lorsqu'il opère dans L^{∞} , cet opérateur U_g est appelé l'opérateur de Koopman. Son adjoint, opérant alors dans L^1 , est l'opérateur de Frobenius-Perron associé à g [Mackey 1992].

^{148.} μ_g est définie à une équivalence près car $a.\mu_g$, définie par $d(a.\mu_g)(\omega) = a(\omega)d\mu_g(\omega)$, convient si la fonction $a(\omega)$, définie sur \mathbf{S}_1 , est strictement positive et si on modifie du facteur $[a(\omega)]^{-1/2}$ la norme $\| \|_{\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}}$: on parle plutôt de classe de mesures spectrales,.

permettent de déduire que la famille $(L_{\epsilon,\omega})_{\omega\in\mathbf{S}_1}$ possède un champ continu de directions propres $(e_{\epsilon,\omega};a_{\epsilon,\omega})_{\omega\in\mathbf{S}_1}$ où $e_{\epsilon,\omega}\in\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}$ vérifie $L_{\epsilon,\omega}\,e_{\epsilon,\omega}=a_{\epsilon,\omega}\,e_{\epsilon,2\omega}$ (avec $a_{\epsilon,\omega}>0$); on montre l'existence de la limite suivante (moyenne géométrique des taux d'amplification locaux en suivant «l'évolution par renormalisation» d'un composante spectrale):

$$\log \rho_{\epsilon,\omega} = \lim_{n \to \infty} \frac{1}{n} \, \log \, \left[\prod_{0 \le j < n} a_{\epsilon,2^j \omega} \right] \qquad \quad (\omega \in \mathbf{S}_1 \text{ fixé})$$

Le réel $\log \rho_{\epsilon,\omega}$ s'interprète comme un exposant de Lyapounov du flot engendré par la renormalisation dans l'espace $\mathcal{G}_{\epsilon,g,\omega}$. On peut ensuite montrer l'existence, la différentiabilité et la convexité de la limite:

$$\Theta_{\epsilon}(\beta) = \lim_{n \to \infty} \frac{1}{n} \log \int_{\mathbf{S}_1} \exp \left[\beta \log \prod_{0 \le j < n} \rho_{\epsilon, 2^j \omega} \right] d\mu_g(\omega)$$

Si la mesure spectrale μ_g est invariante et ergodique par rapport à la transformation $\omega \mapsto 2\omega$ (modulo 1) sur \mathbf{S}_1 , l'application du théorème de Birkhoff donne l'exposant de Lyapounov typique global de l'opérateur de renormalisation \mathcal{R} dans \mathcal{G}_{ϵ} ; pour μ_g -presque tout $\omega \in \mathbf{S}_1$:

$$\lim_{n\to\infty}\ \frac{1}{n}\ \log\prod_{0\le j< n}\rho_{\epsilon,2^j\omega}=\int_{\mathbf{S}_1}\log\rho_{\epsilon,\omega}d\mu_g(\omega)\equiv\log\gamma_\epsilon(\mu_g)$$

La limite dépend implicitement de μ_g à travers l'ensemble, de μ_g -mesure pleine, des valeurs ω pour lesquelles elle vaut $\log \gamma_{\epsilon}(\mu_g)$; la dépendance par rapport à μ_g apparaît par contre explicitement dans l'expression intégrale de $\gamma_{\epsilon}(\mu_g)$.

L'analyse linéaire du flot engendré par la renormalisation $\mathcal R$ s'achève par la détermination de l'espace linéaire stable $\mathcal E_{\epsilon,g}\subset \mathcal G_\epsilon$ tel que pour μ_g -presque tout $\omega\in \mathbf S_1$, le comportement asymptotique de la composante spectrale $\widehat f_{g,\omega}$ sous l'action de $L_{\epsilon,\omega}$ est décrit par l'exposant $\log\gamma_\epsilon(\mu_g)$ si $f-\phi_\epsilon\not\in \mathcal E_{\epsilon,g}$ ou amène $\widehat f_{g,\omega}$ en $\widehat\phi_{\epsilon g,\omega}$ (nulle si $\omega\neq 0$) si $f-\phi_\epsilon\in \mathcal E_{\epsilon,g}$. L'analyse non linéaire de l'action de $\mathcal R$ au voisinage de ϕ_ϵ montre enfin que les résultats linéaires restent valables pour le flot réel (engendré par $\mathcal R$) à condition de remplacer l'espace affine $\phi_\epsilon+\mathcal E_{\epsilon,g}$ par la variété stable de $\mathcal R$ au point fixe ϕ_ϵ .

E.4 - Exposants critiques: résultats et conclusions

Une fois le paramètre de régularité $\epsilon>0$ fixé, le comportement asymptotique de $\mathcal{L}_{\epsilon,g}$ dans l'espace \mathcal{G}_{ϵ} ne dépend que de la mesure spectrale μ , ce qui prouve l'universalité de l'exposant $\log \gamma_{\epsilon}(\mu)$ par rapport aux bruits d'un type donné, définis comme des bruits ayant des mesures spectrales équivalentes (même si leur espace de phase (\mathcal{Y},ν) ou leur évolution g diffèrent). Dans le cas du scénario du doublement de période perturbé par un bruit, le réel γ_{ϵ} s'interprète comme le nombre par lequel il faut diviser l'amplitude du bruit pour observer une bifurcation supplémentaire. Par contre, $\gamma_{\epsilon}(\mu)$ n'est pas universel par rapport au type de bruit: il est identique pour les bruits gaussiens et les bruits à spectre de Lebesgue, mais diffère pour les bruits quasi-périodiques. Comme en l'absence de bruit, la régularité des fonctions, spécifiée par le paramètre ϵ , influe de façon essentielle sur la classe d'universalité. Le calcul explicite de $\gamma_{\epsilon}(\mu)$ peut être mené à bien analytiquement dans deux situations:

— pour $\epsilon = 1$, les fonctions de \mathcal{G}_{ϵ} , dont le point fixe ϕ_{ϵ} , sont analytiques par rapport à x^2 ; on procède alors en effectuant des développements analytiques de toutes les relations (équation de point fixe, équation aux valeurs propres). Le calcul peut alors être assisté par ordinateur;

— pour $\epsilon \ll 1$, on effectue un développement perturbatif des équations à résoudre par rapport aux petits paramètres $\epsilon > 0$ et $\lambda_{\epsilon} = \epsilon \log \epsilon + \mathcal{O}(\epsilon) < 0$.

Toute l'étude effectuée pour la transition vers le chaos par doublement de période se transpose à d'autres transitions, par exemple l'intermittence.

224 Annexe E

Résultats pour les principaux types de bruit

• Mesure spectrale singulière en $\omega=0$: $d\mu_g(\omega)=\delta(\omega)d\omega$. On retrouve les résultats obtenus en l'absence de bruit: $\gamma_0(\epsilon)=\rho_{\epsilon,\omega=0}=\delta_{\epsilon}$. Pour $\epsilon=1,\ \gamma_0\approx 4,6692$ et pour $\epsilon\ll 1,\ \gamma_0\approx 2-1/\log\epsilon$ (à des termes d'ordres supérieurs $\mathcal{O}(\epsilon)$ près).

- Bruit à spectre de Lebesgue: $d\mu_g(\omega) = d\omega$. L'indice critique a pour valeur $\log \gamma_L(\epsilon) = \Theta_{\epsilon}(2)/2$. Il coïncide avec l'exposant $\log \gamma_G(\epsilon)$ obtenu pour un bruit décrit par une suite de variables aléatoires gaussiennes indépendantes. Pour $\epsilon = 1$, $\gamma_G(\epsilon) \approx 6$, 619 et pour $\epsilon \ll 1$, $\gamma_G(\epsilon) \approx \sqrt{2} (\epsilon \log 1/\epsilon)^{-1}$.
- Bruit quasi-périodique de nombre de rotation ω_0 irrationnel. La décomposition spectrale de \mathcal{G}_{ϵ} se ramène ici à effectuer une décomposition en série de Fourier de ses éléments par rapport au bruit $y \in \mathcal{Y} \equiv \mathbf{S}_1$, sur la base $(e^{2i\pi ny})_{n \in \mathbf{Z}}$. La détermination de l'exposant $\log \gamma(\epsilon)$ est complexe car elle fait intervenir une infinité de directions propres de l'opérateur de renormalisation linéarisé. Dans chaque secteur de Fourier (indexé par $n \in \mathbf{Z}$), excepté le secteur n = 0, cet exposant est donné par l'exposant de Lyapounov maximal $\log \gamma(\epsilon)$ de la famille $(L_{\epsilon,\omega})_{\omega \in S_1}$, mais pour décrire le comportement global du flot engendré par $\mathcal{L}_{\epsilon,\omega}$, il faut contrôler les grandes déviations des quantités globales résultant de la somme de composantes de Fourier. Nous pouvons montrer que pour un bruit quasi-périodique régulier, c'est-à-dire si on impose aux éléments de \mathcal{G}_{ϵ} d'être C^{∞} par rapport au bruit $y \in \mathbf{S}_1$, l'exposant global est bien donné par l'exposant de Lyapounov observé dans chacun des secteurs $n \neq 0$. Pour $\epsilon = 1$, l'exposant est numériquement proche de celui observé (et identique) dans le cas d'un bruit à spectre de Lebesgue, mais on peut montrer qu'il est différent. Si $\epsilon \ll 1$ on obtient: $\gamma(\epsilon) \approx (\epsilon \log 1/\epsilon)^{-1}$.

Commentaires et notes bibliographiques

Des ouvrages de référence sur l'influence du bruit dans les systèmes dynamiques et en particulier sur leurs comportements asymptotiques sont [Freidlin et Wentzell 1984], [Kifer 1986] et plus récemment, [Arnold 1998]. Plus spécifiquement, le scénario du doublement de période est étudié par exemple dans [Crutchfield et al. 1981], [Crutchfield et al. 1982] ou [Schraiman et al. 1981]. L'approche générale présentée ici unifie ces premiers travaux et permet de rechercher les propriétés d'universalité par rapport au bruit [3]; les démonstrations sont détaillées dans [4].

Cette approche est fondée sur la décomposition spectrale d'un espace de Hilbert relativement à un opérateur unitaire (ici U_g). D'autres utilisations de ce cadre mathématique se trouvent par exemple dans des travaux de Tsuda, dans le contexte de la dynamique neuronale [Tsuda 1994] [Kaneko et Tsuda 2000]. Une approche similaire pourrait également s'avérer fructueuse dans le cadre de la dynamique adaptative actuellement développée en écologie mais de portée potentielle beaucoup plus large (par exemple en neurodynamique, § 4.3).

Par ailleurs, l'analyse par renormalisation de l'influence d'une perturbation stochastique sur une dynamique déterministe a par exemple été menée dans le cas des équations de Navier-Stokes [Forster et al. 1977] ou dans le cas de l'équation KPZ [Barabasi et Stanley 1995] («dynamic renormalization group»). Bien que la problématique soit en partie similaire (test de la robustesse du modèle déterministe vis-à-vis du bruit) la démarche est très différente. En effet, outre le fait qu'il s'agit d'équations aux dérivées partielles (et non de transformations en temps discret), le bruit est décrit comme un processus stochastique, il est additif et la démarche est perturbative, dans l'espace conjugué. Il s'avère également techniquement indispensable que le bruit soit stationnaire: la stationnarité assure l'indépendance statistique des modes de Fourier du bruit. Dans notre cas, l'hypothèse de stationnarité est requise pour assurer l'existence d'une mesure invariante ν (par rapport à l'évolution g du bruit) et elle intervient dans les propriétés de l'opérateur U_g . C'est là un point faible, mais il est possible de généraliser notre approche et d'envisager une mesure invariante «instantanée» [Ruelle 1998], alors que la dépendance statistique des différents modes de Fourier d'un bruit non stationnaire invalide irrémédiablement la méthode de renormalisation perturbative que nous venons de mentionner.

F. Fronts de réaction-diffusion

Cette annexe présente le contexte dans lequel s'inscrivent mes travaux sur les fronts de réaction-diffusion, menés en collaboration avec Annie Lemarchand (LPTL). Audelà de la définition générale des système de réaction-diffusion, on distingue trois classes de modèles, suivant la forme du terme de réaction, pour lesquels il existe des résultats mathématiques exacts sur les fronts qui peuvent s'y propager, leur profil et leur vitesse de propagation. Du point de vue physique, une question qui se pose est celle de la robustesse de ces modèles vis-à-vis d'une part de perturbations déterministes, d'autre part de perturbations stochastiques rendant compte de l'influence de degrés de liberté d'échelles inférieures. Rejoignant la notion plus formelle de stabilité structurelle, cette robustesse garantit la pertinence des modèles et leur validité pour décrire des phénomènes réels. Je citerai quelques écarts à cette robustesse, en expliquant leur origine (changement de classe de modèles, effets de taille finie, par exemple), de façon à placer les résultats que nous avons obtenus en regard des études menées sur des problématiques identiques ou voisines.

F.1 - Propagation de fronts: notions de base et exemples

Modèles de réaction-diffusion

Les modèles de réaction-diffusion décrivent une catégorie de systèmes spatialement étendus dont l'évolution est régie par la conjonction d'un mécanisme de réaction local et d'un couplage spatial de type diffusif. La forme typique de ces modèles est ainsi la suivante (en dimension d):

$$\partial_t u(\vec{r}, t) = D\Delta u(\vec{r}, t) + F[u(\vec{r}, t)] \qquad (\vec{r} \in \mathbf{R}^d)$$
(137)

 \vec{r} varie dans un domaine ouvert; $u(\vec{r},t)$ décrit l'état local instantané du système et peut comprendre plusieurs composantes. F(u) est le terme de réaction, en général non linéaire; $\partial_t u = F(u)$ décrit la dynamique locale en chaque point du système. Le caractère «local» se traduit par le fait que la contribution à l'évolution au point \vec{r} n'est fonction que de l'état en ce point. Si le système est inhomogène, voire fluctuant, cette contribution s'écrit $F[u(\vec{r},t),\vec{r},t]$. Le terme de diffusion $D\Delta u$ décrit génériquement un couplage spatial à courte portée («couplage diffusif»), qu'il soit ou non assuré par un mécanisme physique de diffusion moléculaire (voir ci-dessous). Si u possède plusieurs composantes, D est une matrice, le plus souvent diagonale. Ces modèles fournisent une explication et une modèlisation de phénomènes de propagation de nature complètement différente de celle fournie par l'équation des ondes (opérateur différentiel parabolique $\partial_t - D\partial_{xx}^2$ dans le cas présent au lieu du d'Alembertien $\partial_{tt}^2 - c^2\partial_{xx}^2$ dans le cas de l'équation des ondes, par exemple pour les ondes sonores ou électromagnétiques). C'est de ces phénomènes de propagation dont il sera ici question, et plus particulièrement de la robustesse de leur description macroscopique vis-à-vis des fluctuations microscopiques.

COUPLAGE DIFFUSIF

L'origine du «terme de diffusion» mérite d'être détaillée car elle n'implique pas nécessairement une diffusion moléculaire: dans une description macroscopique, de type «milieu continu», un terme de diffusion apparaît dans l'équation d'évolution d'une observable $A(\vec{r},t)$ dès que le couplage des différentes régions du système reste local. En effet, l'évolution (en dimension 1, pour simplifier le

propos) s'écrit sous la forme intégrale:

$$\partial_t A(x,t) = \int_{-\infty}^{\infty} K(x-y)A(y,t)dy + F[A(x,t)]$$
(138)

Le noyau K(x-y) décrit le poids avec lequel la valeur de A en y contribue à l'évolution de sa valeur en x, avec $\int_{-\infty}^{\infty} K(x) dx = 0$ (puisqu'il s'agit d'un terme de couplage) et $\int_{-\infty}^{\infty} x K(x) dx = 0$ (par symétrie). En réécrivant le terme intégral $\int_{-\infty}^{\infty} K(y) A(x-y,t) dy$ et en remplaçant A par son développement de Taylor en x (on supposera que le noyau K décroît assez rapidement à l'infini), le premier terme non nul est:

$$\partial_t A(x,t) = K_2 \partial_{xx}^2 A(x,t) + F[A(x,t)] \qquad \text{avec} \qquad K_2 = \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\infty} x^2 K(x) dx$$
 (139)

Si le couplage est à courte portée (c'est-à-dire si le noyau K(x) est piqué autour de 0, de largeur assez faible), le terme $K_2\partial_{xx}^2 A(x,t)$ domine ceux faisant intervenir les dérivées d'ordre supérieur de A, qu'on pourra négliger: on parle de couplage diffusif.

Exemples de systèmes de réaction-diffusion

Les exemples sont très nombreux; en nous limitant aux plus fréquemment rencontrés, nous citerons:

- les réactions chimiques, où l'on rencontre en particulier ce type de modèle pour décrire les phénomènes de conbustion et de propagation de flammes; les composantes de u sont alors les concentrations des différentes espèces chimiques en jeu;
- l'écologie, où ces modèles sont introduits pour décrire l'invasion d'un écosystème par une espèce mutante ou étrangère; les composantes de u sont alors les effectifs des différentes populations. Ces modèles se transposent aux populations cellulaires, pour décrire par exemple la croissance de tumeurs ou le processus de cicatrisation;
- les milieux excitables en biologie (cellules cardiaques et neurones, u étant alors le potentiel électrique transmembranaire); l'enjeu est par exemple de comprendre la fibrillation cardiaque ou la propagation d'un potentiel d'action le long d'un axone. Dans un milieu excitable, la dynamique locale possède un point fixe stable, mais sous l'effet d'une perturbation supérieure à un seuil, le système effectue une grande excursion dans l'espace de phase avant de revenir au point fixe; en particulier, la première phase de la réponse à l'excitation est une amplification de son effet.
- ces modèles sont couramment invoqués pour rendre compte de la formation de motifs [Turing 1952] dans divers contextes, en particulier celui de la morphogenèse chez les organismes vivants [Murray 2002], voire celui de leur développement à partir d'une cellule initiale [Maynard 2001]. Dans le modèle proposé par Turing, la dynamique locale résulte de deux réactions chimiques non linéaires couplées, impliquant une espèce A auto-catalytique (elle favorise sa propre production) et activatrice (elle favorise la production de l'espèce B) et d'une espèce inhibitrice B (elle ralentit la formation de A). Une condition importante pour l'apparition de motifs spatiaux est que la diffusion de l'inhibiteur B soit beaucoup plus rapide que la diffusion de A: on parle d'instabilité de diffusion. Lorsque D_B/D_A dépasse un certain seuil, l'état d'équilibre spatialement homogène est remplacé par une structure spatiale périodique (alternance de pics de concentration de A et de zones où B est majoritaire) dont la longueur caractéristique est fixée par les paramètres de la dynamique et non par les conditions aux bords, lesquelles ne contrôlent que la géométrie des motifs.

LA NOTION DE FRONT (DE RÉACTION-DIFFUSION)

On parle de phénomène de propagation si le comportement spatio-temporel du système est stationnaire dans un référentiel se déplaçant à une vitesse \vec{c} constante bien choisie. L'état du système s'exprime ainsi:

$$u(\vec{r},t) = U(\vec{r} - \vec{c}t) = U(\vec{z}) \qquad \text{où} \qquad \vec{z} = \vec{r} - \vec{c}t$$
 (140)

On voit alors une structure de profil $U(\vec{z})$ se propager sans se déformer à la vitesse \vec{c} . On parle plus spécifiquement de front lorsque U relie par une transition continue deux états d'équilibre u_0 et u_1 différents (ces états satisfont $F(u_0) = 0$ et $F(u_1) = 0$). Le phénomène observé est dans ce cas la propagation du basculement de l'état u_0 vers l'état u_1 , autrement dit une croissance du domaine spatial où l'on observe l'état d'équilibre u_1 aux dépens de celui où l'on observe l'état u_0 .

Il s'avère que les systèmes de réaction-diffusion (137) admettent des solutions de type front; avant d'entrer dans la justification mathématique de cette affirmation, nous allons donner quelques exemples typiques, sur lesquels on peut comprendre intuitivement le mécanisme à l'origine du phénomène de propagation.

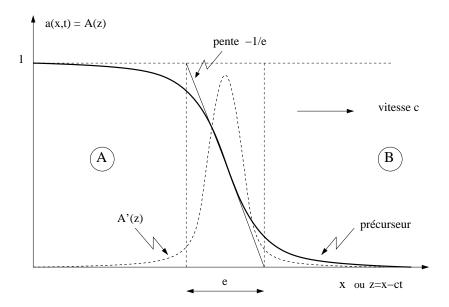


Figure F.1: Front d'onde observé avec la réaction auto-catalytique $A+B\to 2A$ lorsque les deux espèces A et B ont des coefficients de diffusion D identiques et sont initialement séparées [Fisher 1937] [Kolmogorov et al. 1937]. La grandeur représentée est la concentration locale a(x,t) de l'espèce A, rapportée à la concentration totale (homogène et constante); la concentration relative de l'espèce B est ainsi b(x,t)=1-a(x,t) si bien que l'équation d'évolution de la concentration de A s'écrit $\partial_t a=D\partial_{xx}a+Ka(1-a)$. Par définition d'une solution de type «front», le profil A(z) est stationnaire dans le référentiel mobile à la vitesse de propagation c, avec z=x-ct. La région active, où se produit la réaction, est la région du front ce que visualise le profil de la dérivée A'(z) (courbe tiretée). Son épaisseur e est reliée à la pente maximale du front.

EXPLICATIONS INTUITIVES DE LA PROPAGATION D'UN FRONT

Prenons l'exemple d'un phénomène de combustion: la réaction est initiée en un point x_0 par une élévation de la température. La réaction est exothermique, si bien que de la chaleur diffuse autour du point d'ignition. L'élévation de température qui s'ensuit va alors rapidement initier la réaction dans tout le voisinage de x_0 , de sorte que la combustion va s'étendre de proche en proche. C'est l'image familière du feu se propageant dans une traînée de poudre. Dans les réactions chimiques, la fonction d'étincelle (assurée ci-dessus par le caractère exothermique de la combustion) et sa transmission (réalisée ci-dessus par la diffusion thermique) sont respectivement assurées par le caractère autocatalytique d'un des réactifs et par sa diffusion (moléculaire). L'exemple typique, déjà rencontré au § 2.3.1 et sur lequel nous reviendrons longuement ci-dessous, est celui de la réaction $A+B \rightarrow 2A$ où les espèces A et B sont initialement séparées dans l'espace. Le front visualise l'avancée spatiale de la réaction (figure F.1). La région chimiquement active est localisée à l'interface entre la région où il n'y a que le réactif B (incapable de réagir seul) et la région où il n'y a plus que des produits A, ce que visualise la dérivée du profil du front.

La propagation de l'influx nerveux est également un phénomène de réaction-diffusion, ce qui a été mis en évidence par les travaux expérimentaux de Hodgkin et Huxley et par le modèle qu'ils en ont déduit. Le mécanisme en est le suivant. L'excitation de la membrane d'un neurone par un stimulus électrique (extérieur, in vitro, ou provenant des voies sensorielles ou des autres neurones, in vivo) modifie les perméabilités ioniques de cette membrane 149. Cela se traduit par une modification locale et transitoire des courants ioniques transmembranaires, essentiellement des courants d'ions sodium Na⁺ et d'ions potassium K⁺. On appelle potentiel d'action cette activité électrique de courte durée (de l'ordre de la ms) prenant place au niveau de la membrane de l'axone. Par diffusion des ions dans l'axone, le long de la membrane, cette activité va se comporter comme un stimulus vis-à-vis de la zone contiguë de membrane. L'équation qui porte aujourd'hui le nom de Hodgkin et Huxley (un système d'équations aux dérivées partielles paraboliques) et le modèle simplifié introduit par FitzHugh et Nagumo [FitzHugh 1961] [Nagumo et al. 1962], ont permis de montrer a montré explicitement qu'un mécanisme de réaction-diffusion pouvait rendre compte de la propagation sans déformation d'un potentiel d'action [Keener et Sneyd 1998] [Murray 2002]. On pensait auparavant que la propagation des influx nerveux devait nécessairement être modélisée par une équation d'onde, transposant au cas des neurones les équations des ondes électromagnétiques dans la matière (en oubliant le caractère excitable et actif de la «matière vivante»).

Le premier front fut mis en évidence en 1906 par Luther dans une réaction chimique (d'où le nom de «réaction-diffusion»). Mais le concept n'émergea réellement qu'avec les travaux effectués indépendamment par Fisher et par Kolmogorov sur la réaction auto-catalytique $A+B\to 2A$ et publiés la même année 1937. Pour résumer, le couplage de la diffusion avec un mécanisme non linéaire de réaction va:

- d'une part maintenir l'amplitude du profil du front (les états u_0 et u_1 sont prescrits par la dynamique, ce sont des valeurs intrinsèques et non des valeurs déterminées par une condition aux bords ou par l'amplitude d'une perturbation initiale);
- d'autre part réaliser une transmission d'un effet (le basculement de u_0 vers u_1) à une vitesse sans commune mesure avec celle d'un mouvement de diffusion. Alors qu'un processus de diffusion conduit à un élargissement du support de la perturbation joint à un affaiblissement de son amplitude, un front de réaction-diffusion correspond à un phénomène de propagation sans déformation.

^{149.} On sait aujourd'hui que cette modification est due à l'ouverture de canaux ioniques contrôlée par le potentiel transmembranaire (\S 3.5).

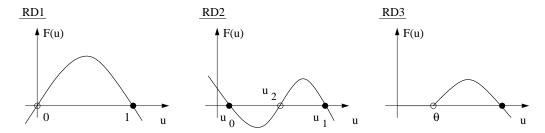


Figure F.2: Trois modèles de réaction-diffusion

F.2 - Propagation de fronts: modèles typiques

LES TROIS PRINCIPAUX MODÈLES ET LEURS SPÉCIFICITÉS

Nous nous limiterons au cas unidimensionnel $(x \in \mathbf{R})$ ou aux situations qui s'y ramènent par homogénéité et symétrie (direction de propagation Ox, front plan). Les trois modèles typiques que je présenterai sont les suivants (voir figure F.2):

$$\partial_t u = D\partial_{xx} u + Ku(1-u)$$
 RD1

$$\partial_t u = D\partial_{xx} u - K(u - u_0)(u - u_1)(u - u_2) \qquad (0 \le u_0 \le u_2 \le u_1 \le 1)$$
 RD2

$$\partial_t u = D\partial_{xx} u + F(u)$$
 $F(u) = 0 \text{ si } 0 \le u \le \theta, \quad F(1) = 0$ RD3

Je citerai d'emblée les résultats de l'analyse mathématique de ces modèles, à savoir les caractéristiques des solutions de type «front» que possèdent ces trois modèles et leurs différences essentielles [Showalter 1995] [Murray 2002]. La démarche et les arguments invoqués pour montrer l'existence et les propriétés de ces solutions seront brièvement abordés dans la suite du paragraphe ¹⁵⁰.

- Le modèle RD1 correspond plus généralement au cas où le terme de réaction F est est essentiellement quadratique, avec F(0) = F(1) = 0, F'(0) > 0 > F'(1); je soulignerai qu'il est indispensable d'avoir F > 0 sur]0,1[et une inégalité F'(0) > 0 stricte, sinon le comportement rejoint celui du modèle RD3. Ce modèle a été introduit et étudié d'une part par Fisher en génétique des populations pour décrire la propagation d'un gène A favorable [Fisher 1937], d'autre part par Kolmogorov, Petrovsky et Piskunov [Kolmogorov et al. 1937]: il est connu sous le nom de modèle KPP ou FKPP. Il possède une infinité de solutions décrivant la propagation d'une état stable $u_1 \equiv 1$ dans un état instable $u_0 \equiv 0$. Ces solutions diffèrent par leurs vitesses de propagation, variant dans un continuum $[c \geq c_{min}]$. Le front effectivement observé est en général celui se déplaçant à la vitesse minimale c_{min} (je reviendrai plus longuement sur ce point au § F.3) .
- Le modèle RD2 correspond au cas où F est essentiellement cubique et possède deux états stables $u \equiv u_0$ et $u \equiv u_1$ (tels que $F'(u_0) < 0$ et $F'(u_1) < 0$). On l'appelle pour cette raison le modèle bistable. Il ne possède qu'une seule solution de type front, reliant les deux états stables u_0 et u_1 . Sa vitesse de propagation est univoquement déterminée et son signe est celui de $\int_{u_0}^{u_1} F(u) du$.
- Le modèle RD3, présentant un seuil θ en-dessous duquel la réaction ne peut se déclencher, se rencontre par exemple dans le contexte de la combustion (θ est alors relié à la température d'ignition) [Berestycki 2000]. Bien que sa forme en cloche rappelle le modèle RD1, le modèle RD3 doit au contraire être vu comme une variante du modèle RD2 («court-circuit» de la région où F < 0).

^{150.} H. Berestycki, cours donné durant le semestre Dynamique des fronts réactifs, à l'IHP, sep-dec 2002.

En particulier, il ne possède qu'une seule solution de type front, reliant les deux états stables $u \equiv 0$ et $u \equiv 1$, se propageant à une vitesse c > 0 bien déterminée.

QUELQUES PRÉLIMINAIRES MATHÉMATIQUES

Avant de discuter plus en détail les différences entre les trois modèles ci-dessus, les méthodes permettant d'établir ces résultats et les problématiques physiques qui s'y rattachent, je vais présenter quelques notions et résultats préliminaires, indispensables à l'analyse des fronts de réaction-diffusion.

Un état $u \equiv u_0$, stationnaire et spatialement uniforme est solution si et seulement si $F(u_0) = 0$. Cet état est dit stable si $F'(u_0) < 0$: il s'agit donc a priori d'une stabilité vis-à-vis de la dynamique locale, purement temporelle, au sens où u_0 est alors un point fixe stable de du/dt = F(u). On peut chercher l'évolution d'un mode spatial $u_0 + \alpha_k(t)e^{ikx}$, de vecteur d'onde réel k. Il vient:

$$d\alpha_k/dt = [F'(u_0) - Dk^2] \alpha_k \tag{141}$$

Si $F'(u_0) < 0$, tous les modes sont linéairement stables, cette fois vis-à-vis de la dynamique globale, spatio-temporelle, et relaxent exponentiellement vite vers 0, uniformément par rapport à x: la stabilité purement temporelle de u_0 assure l'absence d'instabilités absolues, i.e. de perturbations croissant exponentiellement vite au cours du temps à x fixé. L'étude de l'existence d'une solution de type «front» et de sa stabilité va naturellement se faire dans le référentiel mobile à la vitesse c, qui est à ce stade une inconnue à déterminer. On pose:

$$z = x - ct (142)$$

L'équation conduisant au profil U(z) du front devient une simple équation différentielle ordinaire:

$$DU'' + cU' + F(U) = 0 (143)$$

Il existe une solution de type «front» si cette équation admet une solution convenable, en particulier telle que U>0. Notons qu'elle peut être vue, en interprétant z comme une variable temporelle, comme l'équation d'évolution d'un oscillateur de masse D, de coefficient de friction c, dans un potentiel \mathcal{W} tel que $\mathcal{W}'=F$. Cette équation différentielle ordinaire d'ordre 2 se ramène à un système dynamique de dimension 2:

$$\begin{cases}
U' = V \\
V' = -(1/D) \left[cV + F(U) \right]
\end{cases}$$
(144)

dont on peut tracer le portrait de phase dans le plan (U,V). Les points fixes de (144) sont tous les points de la forme $(u^*,0)$ où $F(u^*)=0$. La matrice de stabilité de ce système dynamique auxiliaire a alors pour valeurs propres les racines de l'équation $D\lambda^2+\lambda c+F'(u^*)=0$. Un point fixe u^* stable pour du/dt=F(u) va correspondre à un point fixe de type selle $(\lambda^+>0>\lambda^-)$ pour (144); un point fixe u^* instable pour du/dt=F(u) sera au contraire stable si c>0 (nœud stable si $c^2>4DF'(u^*)$, foyer stable si $c^2<4DF'(u^*)$). L'intérêt de cette approche est qu'on sait caractériser une solution de type front sur le portrait de phase: elle correspond à une séparatrice entre deux points fixes $(u_0,0)$ et $(u_1,0)$ puisqu'elle se développe sur une «durée» infinie, entre les deux points fixes qu'elle n'atteint qu'asymptotiquement: $U(s\to+\infty)=u_0$, $U(s\to-\infty)=u_1$, avec $u_0< u_1$. La condition physique $U\geq 0$ va conduire à rejeter tous les cas où cette séparatrice passe dans le demi-plan U<0. Les portraits de phase des deux modèles RD1 et RD2 et les solutions de type «front » qui s'en déduisent sont représentés sur les figures F.3 et F.4.

Analyse du portrait de phase de l'oscillateur équivalent

• Pour le modèle RD1, on a $u_0=0$ et $u_1=1$. Le point (1,0) est un point fixe hyperbolique (ou «point selle») alors que (0,0) est un foyer ou un nœud stable. La condition que la séparatrice reste dans le demi-plan U>0 exclut le cas où (0,0) est un foyer, ce qui borne inférieurement les vitesses admissibles: $c \geq c_{min} = 2\sqrt{DF'(0)}$. Pour toute valeur $c \geq c_{min}$, il existe une unique solution, de type front, de plus décroissante (U'(z)<0).

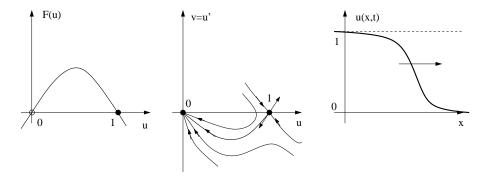


Figure F.3: Analyse par portrait de phase d'un front FKPP

• Pour le modèle RD2, $(u_1,0)$ et $(u_0,0)$ sont tous les deux des points fixes de type selle, autrement dit des états d'équilibre métastables de l'oscillateur équivalent (l'analogue de la position haute d'un pendule). L'analyse des différents portraits de phase obtenus en faisant varier c montre qu'il n'y a qu'une valeur pour laquelle il existe une séparatrice reliant les deux points fixes, i.e. une seule valeur du «coefficient de friction» c de cette pseudo-dynamique pour laquelle la trajectoire quittant l'une des positions d'équilibre métastables va exactement s'arrêter dans l'autre (l'atteindre avec une vitesse V = U' nulle). Une fois fixées les conditions aux limites $U(-\infty) = u_1$ et $U(+\infty) = u_0$, le signe de la vitesse de propagation se détermine en intégrant l'équation (143) entre $-\infty$ et $+\infty$ après l'avoir multipliée par U':

$$C\int_{-\infty}^{+\infty} [U'(z)]^2 dz = -\int_{-\infty}^{+\infty} F(U)U'(z)dz = \int_{u_0}^{u_1} F(u)du$$
 (145)

Si $\int_{u_0}^{u_1} F(u) du > 0$, alors c > 0; le profil du front est décroissant, reliant $u_1 = U(-\infty)$ à $u_0 = U(+\infty)$; on observe alors la propagation de l'état u_1 dans l'état u_0 , autrement dit un basculement de u_0 vers u_1 progressant dans l'espace vers les x positifs. Si au contraire $\int_{u_0}^{u_1} F(u) du < 0$, alors c < 0, le front progresse vers les x négatifs et décrit le basculement de u_1 vers u_0 : c'est maintenant u_0 l'état «dominant» qui envahit u_1 .

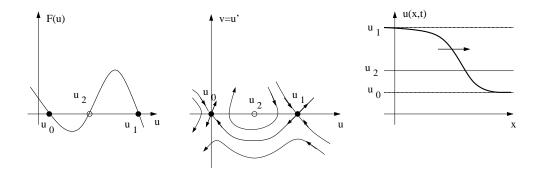


Figure F.4: Analyse par portrait de phase d'un front bistable (avec c > 0)

• Dans le cas du modèle RD3, 0 n'est pas un minimum isolé de \mathcal{W} (puits à fond plat): tous les points (u,0) avec $0 \le u \le \theta$ sont des états d'équilibre possibles. Il n'existe alors qu'une seule valeur du coefficient de friction telle que le mouvement s'arrête en (0,0), sachant qu'il est parti de (1,0). Une étude mathématique des trois modèles permet de montrer rigoureusement $(m\acute{e}thode\ du\ tir)$ l'existence de solutions de type «front» telles que $U(s \to +\infty) = u_0$ et $U(s \to -\infty) = u_1$; leur profil est décroissant et le signe de la vitesse de propagation est égal à celui de $\int_{u_0}^{u_1} F(u) du$ [Fife 1979].

La conclusion à retenir est qu'il y a ainsi une différence fondamentale entre la propagation dans un état instable (modèle RD1) et la propagation dans un état stable (modèle RD2) ou indifférent (modèle RD3). Dans les modèles RD2 et RD3, la résolution de (143) détermine une unique vitesse c. Dans le cas du modèle RD1, la détermination de la vitesse de propagation ne découle pas simplement de la résolution de (143); un mécanisme supplémentaire de sélection dynamique intervient, qui oblige à considérer l'équation spatio-temporelle complète pour suivre l'évolution de la condition initiale $u_0(x) \equiv u(x, t = 0)$ envisagée.

F.3 - Le modèle quadratique (FKPP): sélection de la vitesse de propagation

Notre attention va désormais porter sur le premier modèle RD1. Il correspond au schéma de réaction:

$$A + B \xrightarrow{K_0} 2A \tag{146}$$

La conservation de la concentration totale ρ (supposée homogène) permet de se ramener à l'équation d'évolution RD1 avec u égale à la concentration relative (bornée par 1) de l'espèce A. La constante K du modèle RD1 est reliée à la constante cinétique K_0 de la réaction suivant $K = K_0 \rho$ (K a pour dimension l'inverse d'un temps).

UN CONTINUUM DE SOLUTIONS

On montre rigoureusement (méthode du tir [Fife 1979]) ou plus intuitivement (méthode du portrait de phase détaillée au paragraphe précédent et illustrée sur la figure F.3) qu'il existe une solution de type «front» pour toute valeur $c \geq c_{min} = 2\sqrt{KD}$ de la vitesse de propagation ¹⁵¹. De plus, elle vérifie $0 \leq u(x,t) \leq 1$ et elle est strictement décroissante ¹⁵². On obtient ainsi une famille $U_c(z)$ de profils paramétrée par c avec $c \geq c_{min}$. On peut facilement déterminer l'épaisseur e du front si on choisit de l'estimer comme l'inverse de la pente au point d'inflexion $e = 1/|U'(z^*)|$ où $U''(z^*) = 0$ (voir figure F.1). On trouve ainsi e(c) = 4c/K; en particulier, $e_{min} = 8\sqrt{D/K}$ pour le front se propageant à la vitesse minimale c_{min} . On a explicitement $6c\int_{-\infty}^{\infty} [u'(z)]^2 dz = K$: si on a deux profils tels que $|u_2'| < |u_1'|$ en tout point, alors $c_2 > c_1$; cela montre que le front le plus le pentu le aussi le plus le lent.

Sélection dynamique de la vitesse de propagation

La question qui se pose alors est de déterminer laquelle de ces solutions $(U_c)_{c \geq c_{min}}$ sera effectivement observée, autrement dit quelles vitesses seront spontanément sélectionnées par la dynamique avec comme question subsidiaire celle de l'unicité. Le problème est d'ailleurs plus général que celui de la sélection d'une vitesse de propagation (et indirectement du profil $U_c(z)$ associé): il recouvre toutes les situations où il y a sélection dynamique parmi différents motifs spatio-temporels fournissant tous des solutions asymptotiques possibles des équations d'évolution. Le terme de sélection «dynamique»

^{151.} On rencontre parfois une inexactitude à ce sujet dans la littérature, où il est dit à tort que pour $c < c_{min}$, les fronts existent mais sont instables. Le résultat correct est qu'il n'existe pas de solution de type «front» pour $c < c_{min}$.

^{152.} Des arguments mathématiques basés sur le principe du maximum assurent que si $u(x, t = 0) \in [0, 1]$ pour tout x, alors la solution de l'équation RD1 reste bornée: $0 \le u(x, t) \le 1$ pour tout x et tout $t \ge 0$ [Protter et Weinberger 1967].

souligne que ce ne sont pas les conditions aux bords qui vont être déterminantes mais la dynamique elle-même; c'est assurément le cas ici, puisque les conditions aux bords sont les mêmes pour toutes les solutions: $U(-\infty) = 1$ et $U(+\infty) = 0$. Je commencerai par souligner que cette question de la sélection de la vitesse de propagation est double.

- (i) Elle peut s'envisager d'un point de vue mathématique et être étudiée comme une propriété mathématique de l'équation aux dérivées partielles RD1 qui engendre le front.
- (ii) Elle peut aussi s'envisager d'un point de vue physique, concret, en étudiant l'effet d'un bruit qui viendrait compléter le modèle. Les phénomènes de sélection qui peuvent alors prendre place apparaissent comme des propriétés d'un système plus complexe que celui décrit par le modèle RD1. Je discuterai en détail le point (ii) au § F.4, en particulier en distinguant les bruits externe, numérique ou interne et les influences dont ils rendent compte. Je vais dans la suite de ce paragraphe F.3 revenir sur le point (i) et présenter les résultats que l'on connaît.

LE RÔLE DE LA CONDITION INITIALE

Dans le point de vue (i), la question est abordée en étudiant le rôle de la condition initiale: on reste strictement dans le cadre du modèle RD1 et de son analyse mathématique. Il s'agit de déterminer quelle évolution asymptotique est associée à une condition initiale donnée, autrement dit d'étudier le bassin d'attraction (dans un espace fonctionnel approprié) d'une solution (u,c) de type front, vis-à-vis de la dynamique spatio-temporelle globale 153 engendrée par RD1.

Aronson et Weinberger [1978] ont montré que si $u_0(x) \equiv u(x,t=0)$ présentait un profil suffisamment abrupt, alors l'évolution conduisait asymptotiquement vers l'unique profil se propageant à la vitesse minimale c_{min} . Plus exactement, il faut que $u_0(x)$ tende vers 0 plus vite que e^{-x} en $x \to \infty$ pour observer c_{min} . Si $u_0(x)$ tend vers 0 comme $e^{-\alpha x}$ avec $\alpha < 1$, alors la vitesse sélectionnée est donnée par $c(\alpha)=(\alpha+1/\alpha)\sqrt{KD}>c_{min}$ [Murray 2002]. Il apparaît ainsi dans le cas du modèle RD1 que la sélection de la vitesse de propagation se fait dans la partie située en avant du front, où la concentration de A est encore très faible; nous appellerons cette région le «précurseur» du front (leading edge en anglais). Une explication intuitive est basée sur la croissance de la vitesse de propagation avec la largeur du front. Considérons un front «hybride», i.e. constitué du raccord de deux fronts de pentes et de vitesses différentes: la partie «plate» la plus rapide va «rattraper» la partie abrupte la plus lente, qui va elle persister. La propagation d'un tel front est ainsi un exemple de phénomène auto-organisé, au sens où il s'agit d'une manifestation collective, globale, macroscopique, émergeant de la conjonction de mécanismes microscopiques (réaction locale et couplage diffusif). On se rapproche alors du point de vue (ii): des perturbations ou inhomogénéités surimposées à un front se propageant à la vitesse c vont créer le genre de «raccord» que nous venons de décrire et diminuer de proche en proche la vitesse du front , jusqu'à ce qu'elle atteigne la valeur «butoir» c_{min}. On rejoint ici la notion de stabilité marginale ¹⁵⁴, elle aussi fréquemment

^{153.} Les solutions $(U_c)_{c\geq c_{min}}$ apparaissent comme des attracteurs de la dynamique globale, et le modèle RD1 admet donc une famille continue d'attracteurs. Nous ne développerons cependant pas ce point de vue car il est délicat et encore en développement. Il exige en particulier de préciser l'espace fonctionnel dans lequel on considère l'évolution et de le munir d'une topologie adéquate, reflétant la structure et les propriétés spatiales des solutions (continuité, dérivabilité, bornes). Il ne s'agit donc pas simplement d'étendre les notions et résultats obtenus pour des systèmes dynamiques de dimension finie au cas de systèmes de dimension infinie. 154. Des résultats sur la sélection de la vitesse de propagation, formalisant le raisonnement qualitatif que je viens de présenter, ont été énoncés sous la forme d'un critère «empirique» (i.e. sans réelle preuve mathématique) appelé le critère de stabilité marginale [van Saarloos 1987]. Explicitement, le critère s'énonce dans le cadre de l'analyse de stabilité linéaire dans le référentiel en mouvement, autour de l'état d'équilibre $a_0 \equiv 0$. On cherche le comportement des modes $e^{-kz+\omega t}$, ce qui conduit à une relation de dispersion $\omega(k)$ et à une vitesse de propagation $c(k) = \text{Re}[\omega(k)]/\text{Re}(k)$. Les solutions stables doivent vérifier $\text{Im}[\omega(k)] = 0$. Le point de stabilité marginale (k^*, c^*) est donnée par les deux équations $\text{Im}[d\omega(k)/dk](k^*) = 0$ et $c^* = d\omega/dk(k^*)$. L'idée qu'elles énoncent est que la vitesse de propagation c_{obs} du front effectivement observé est telle que le

associée aux phénomènes d'auto-organisation.

Stabilité structurelle comme critère de sélection

Un autre critère de sélection a été proposé sur un argument de stabilité structurelle 155 [Chen $et\ al.$ 1994]: une solution, pour être effectivement observée, doit persister si on modifie la loi d'évolution par une faible perturbation, ici déterministe 156. La justification de ce critère est que le terme de réaction F(u) n'est qu'un modèle et que dans la réalité, de multiples influences peuvent venir modifier ce terme par une contribution δF indéterminée, pouvant varier d'une observation à l'autre. La stabilité structurelle est donc indispensable pour que le phénomène soit reproductible. Le point délicat est alors de préciser ce qu'on entend par «faible perturbation»: cela va nécessiter de se placer dans un espace fonctionnel normé, par exemple l'espace \mathcal{C}^0 des fonctions continues (norme sup) ou l'espace \mathcal{C}^1 des fonctions continûment dérivables. Le choix de cet espace va beaucoup influer sur la réponse: on pourra avoir stabilité structurelle vis-à-vis d'un type de perturbations et perdre cette stabilité si on élargit la classe des perturbations considérées. Chen et al. montrent, par une approche de renormalisation, qu'on a stabilité dans C^1 de toutes les solutions de vitesse $c \geq c_{min}$ [Paquette et al. 1994]. Le seul front structurellement stable dans \mathcal{C}^0 est celui se propageant à c_{min} . Introduire une perturbation \mathcal{C}^0 -petite va simplement modifier continuement la vitesse de propagation. Par contraste, pour tous les autres fronts (avec $c > c_{min}$), il existe des perturbations \mathcal{C}^0 -petites de F qui les font disparaître, par exemple une perturbation de F transformant RD1 en RD2 ou RD3.

De ce point de vue, il est intéressant de comparer les modèles RD1 et RD3. Le modèle RD3 peut être rendu aussi proche que désiré de RD1 dans \mathcal{C}^0 en prenant θ suffisamment proche de 0 mais, aussi petite que soit la valeur de ce seuil θ , le modèle RD3 ne possède qu'une solution de type front, de vitesse $c(\theta)$ bien déterminée; cette vitesse varie continuement avec θ et le front est structurellement stable (dans \mathcal{C}^0). Par contre, ce résultat montre une instabilité structurelle du modèle RD1: le «cutoff» du terme de réaction pour $u \leq \theta$ modifie qualitativement le modèle, celui-ci devenant alors du type RD3. Tous les fronts de vitesse $c > c_{min}$ vont alors disparaître. Le front de vitesse c_{min} persiste mais avec une vitesse $c(\theta)$ un peu modifiée, se raccordant continuement à c_{min} en $\theta = 0$. Un théorème de comparaison des solution assure, a priori, que la vitesse $c(\theta)$ va être inférieure à c_{min} . C'est ce que retrouvent Brunet et Derrida [1998] à l'aide d'une simulation numérique 157. Mais ils obtiennent de plus le comportement quantitatif de $c(\theta)$: la correction $c(\theta) - c_{min}$ (négative) de la vitesse de propagation du front observé croît très lentement, en $1/(\log \theta)^2$, quand le seuil θ augmente à partir de 0.

La question que nous allons envisager au paragraphe suivant est de nature complètement différente, puisqu'il s'agit d'évaluer l'influence de la stochasticité microscopique *intrinsèque* sur la sélection de la vitesse de propagation du front.

compromis entre la diffusion des différentes espèces et les réactions chimiques qui les créent ou les consomment maintienne ce front dans un état de «stabilité marginale», i.e. $c_{obs}=c^*$; on trouve ici $c^*=c_{min}$.

^{155.} L'étude de stabilité structurelle ne doit pas être confondue avec l'étude de stabilité de la solution par rapport aux perturbations de cette solution. L'étude de stabilité structurelle se fait en considérant les propriétés globales de la dynamique engendrée par un terme de réaction $F+\delta F$. L'étude de la stabilité linéaire se fait en considérant l'évolution d'une perturbation spatio-temporelle $\xi(z,t)$, initialement de support borné, de la solution envisagée: $\partial_t \xi = D \partial_{zz} \xi + c \partial_z \xi + F'[U(z)] \xi$.

^{156.} Chen et al. considèrent des perturbations δF déterministes. Comme nous le discutons au § F.4, la différence avec la question de nous avons étudiée [6] n'est pas tant le caractère stochastique de la perturbation que nous envisageons que son origine: chez Chen et al., δF est une perturbation $g\acute{e}n\acute{e}rique$ décrivant toutes les distorsions que l'environnement peut faire subir à la loi d'évolution F; dans notre étude, la perturbation est $intrins\grave{e}que$, décrivant les distorsions que les composantes microscopiques de la dynamique du système font subir à la loi d'évolution macroscopique F.

^{157.} Le «cutoff» est introduit dans l'article de Brunet et Derrida pour modéliser le caractère discret de la dynamique microscopique. Il modifie qualitativement le modèle RD1: la dynamique macroscopique devient de type RD3; l'obtention d'une vitesse $c < c_{min}$ est d'ailleurs incompatible avec le modèle RD1.

F.4 - Influence du bruit

Nous avons jusqu'à présent considéré les propriétés du modèle de réaction-diffusion déterministe, éq. (137, en fonction de la forme du terme de réaction, mais sans remettre en question la pertinence d'un tel modèle. En quelque sorte, nous avons étudié l'équation (137) d'un point de vue mathématique, en analysant toutes ses caractéristiques mais sans nous soucier de son origine ni de sa signification. D'un point de vue physique, une question préliminaire est de justifier le recours à un tel modèle et de déterminer quelle réalité il recouvre, et sous quelles conditions de validité.

Une partie de cette interrogation va concernent la sensibilité au bruit d'un tel modèle; nous distinguerons ci-dessous le bruit extérieur et le bruit interne, en nous focalisant par la suite sur le bruit interne: il est indissociable du phénomène envisagé et il est donc essentiel que les prédictions du modèle soient robustes vis-à-vis de ce bruit intrinsèque pour que le modèle ait un sens.

Une influence différente sur les différents modèles

Des arguments qualitatifs suffisent à donner une idée préliminaire de l'influence des fluctuations locales de concentration (quelle qu'en soit l'origine, extérieure ou interne) sur les fronts décrits aux paragraphes précédents.

- Dans le cas RD1, la propagation du front se fait dans un état instable $u_0 = 0$: c'est ce qui explique que la sélection de la vitesse c effectivement observée dépende de ce qui se passe dans le précurseur du front, là où u est encore très faible (figure F.1). Or dans cette région, le poids relatif des fluctuations est très grand, et il est même amplifié par l'instabilité de l'état $u_0 = 0$. On s'attend donc à ce qu'elles puissent avoir une influence importante sur la vitesse c.
- Dans le cas RD2, on s'attend au contraire à une robustesse du comportement observé vis-à-vis des perturbations (variation continue de l'unique vitesse possible, sans modification qualitative du phénomène observé), sauf dans les situations limites où u_2 se rapproche de u_0 ou de u_1 . Un résultat général est en effet la sensibilité au bruit des points de bifurcation. La dégénérescence $u_2 = u_0$ ou $u_2 = u_1$ de la dynamique bistable peut être vue comme l'exact analogue d'un point critique, où une transition de phase du second ordre remplace en $T = T_c$ une transition du premier ordre en $T < T_c$; on trouve ici un prolongement de l'analogie entre les bifurcations et les transitions de phase présentée au § 2.2.5. Plus précisément, on peut ici mettre en parallèle la dynamique bistable et le gaz de Van des Waals, du fait de la similitude des équations cubiques. La disparition du point fixe instable u_2 par fusion avec l'un des points fixes stables u_0 ou u_1 correspond à la disparition des extrema sur les isothermes de Van der Waals, autrement dit au point critique de la transition liquide-gaz associée. L'analogie se poursuit en ce qui concerne l'importance des fluctuations et leurs conséquences à toutes les échelles [Lemarchand et Vidal 1988].
- Dans le cas RD3, l'existence d'un seuil θ rend le front insensible aux fluctuations présentes dans le précurseur (lequel est très en-dessous du seuil). De plus, comme dans RD2, l'unicité du front le rend structurellement stable. Il y a ainsi une différence qualitative entre RD1 et RD3 dans leur sensibilité au bruit, à mettre en regard de la différence existant entre leurs propriétés mathématiques.

Bruit externe, bruit numérique, bruit interne: des effets différents

On peut reprendre pour des perturbations stochastiques ¹⁵⁸ l'étude de stabilité structurelle développée au § F.3. Un bruit surimposé au modèle RD1 va ainsi typiquement amener la vitesse du front à la valeur c_{min} . J'ai introduit une réserve avec l'adverbe «typiquement»: pour un «bruit externe»

^{158.} Le caractère déterministe ou stochastique d'une perturbation n'est d'ailleurs pas intrinsèque mais au contraire tout à fait subjectif: c'est *notre* façon de la décrire qui est déterministe ou stochastique. Il est ici question de contributions à la dynamique qui apparaissent stochastiques là où la contribution dominante peut être décrite par un modèle de réaction-diffusion déterministe.

quelconque (bruit blanc, par exemple) tel celui qu'impose l'environnement extérieur, ou pour le «bruit numérique» qui intervient dans la résolution numérique de RD1, on observe effectivement une stabilisation de la vitesse de propagation sur la valeur $c=c_{min}$. Par contre, si le bruit est structuré d'une façon particulière, adaptée à la dynamique, il peut se produire des effets coopératifs entre cette dynamique et le bruit, et ces effets sont susceptibles de modifier les caractéristiques macroscopiques du front, en particulier sa vitesse de propagation. Nous allons voir que c'est le cas avec le «bruit interne» rendant compte de la composante microscopique d'une dynamique complexe dont l'équation aux dérivées partielles RD1 décrit la composante macroscopique. C'est en effet toute une dynamique organisée depuis les échelles microscopiques jusqu'à l'échelle d'observation qui est à l'œuvre dans un front de réaction-diffusion réel, et la question que nous posons est d'étudier la distorsion de la vitesse de propagation lorsqu'on ampute la dynamique de ses composantes microscopiques (ce que l'on fait en se limitant à une description macroscopique de type RD).

L'EFFET DU CARACTÈRE DISCRET DES PARTICULES

Un autre effet peut remettre en question la validité du modèle continu (137) pour décrire un système de réaction-diffusion réel: le caractère discret des particules. Les concentrations locales dans une petite région de l'espace varient en fait par pas de 1/N si N est le nombre moyen de particules dans cette région. Cet effet de discrétisation peut être important pour les systèmes où la concentration locale fait effectivement intervenir un petit nombre d'individus. C'est par exemple le cas lorsque de tels modèles sont introduits pour décrire l'évolution spatio-temporelle de colonies de bactéries [Kessler et al. 1998]. L'effet semble en général mineur dans le contexte des réactions chimiques, où il n'apparaît que pour des valeurs de la concentration locale beaucoup plus faibles que celles rencontrées dans les expériences [Gonze et al. 2002] sauf, par exemple, pour les réactions ayant lieu à l'intérieur d'une cellule [Vilar et al. 2002]. Du point de vue théorique, la question a été abordée par Brunet et Derrida [1997]. Leur résultat 159, confirmé plus récemment par [Pechenik et Levine 1999], montre que l'effet de la discrétisation est analogue à celui d'un cutoff $\theta(\bar{C})$, dépendant de la densité locale \bar{C} (il tend vers 0 quand la densité \bar{C} tend vers l'infini). Autrement dit, l'effet de la discrétisation peut être pris en compte au niveau de la description macroscopique dans un cutoff du terme de réaction, conduisant à un modèle de type RD3. Ce résultat met en évidence l'instabilité structurelle du modèle FKPP, puisque la prise en compte de la réalité microscopique conduit à un modèle de type RD3, pour lequel il n'y a qu'une vitesse de propagation $c(\theta)$ possible. Cette vitesse de propagation dépend continuement du cutoff, et de façon monotone décroissante (elle croît vers c_{min} si θ décroît, autrement dit si \bar{C} croît car alors, le poids relatif de la discrétisation tend vers 0):

$$c(\theta) < c(\theta = 0) = c_{min}$$
 et $c_{min} - c(\theta) \sim \frac{1}{(\log \bar{C})^2}$ (147)

Pour des particules discrètes, l'existence d'un continuum de fronts est donc un artefact de la modélisation macroscopique, de sorte qu'en réalité, il n'y a pas de problème de sélection de la vitesse de propagation: ce problème est une question mathématique relative au modèle RD1, mais qui ne se pose pas dans la situation réelle que RD1 est censé représenter.

Bruit interne et réalité microscopique

J'envisagerai désormais la question du bruit interne dans le modèle de réaction-diffusion macrocopique RD1 et par suite celle de la validité de ce genre de description macroscopique, de type «champ moyen», dans des situations où l'on s'attend à ce que les fluctuations microscopiques puissent être amplifiées jusqu'à avoir des conséquences directement observables. Il ne s'agit pas de mettre en évidence une propriété inédite de RD1 mais de montrer l'effet, aux échelle censées être décrites par

^{159.} Le fait que les auteurs considèrent initialement un terme de réaction $F(a) = a - a^3$ au lieu de $F(a) = a - a^2$ est sans conséquence. Les deux modèles appartiennent en effet à la même classe, caractérisée par F(0) = F(1) = 0, F > 0 sur [0, 1[, F'(0) > 0 > F'(1).

RD1, de corrections microscopiques stochastiques, *i.e.* de termes non pris en compte dans RD1 sur la foi d'un argument de séparation des échelles. Pour être utile, la réponse devra préciser quantitativement dans quelles conditions on peut se contenter de RD1 pour décrire correctement les propriétés macroscopiques du front que sont son épaisseur e et sa vitesse de propagation c (il est bien évident qu'il faut un modèle microscopique pour reproduire la structure microscopique). Notre approche va donc devoir s'ancrer directement dans la réalité microscopique.

Approche développée pour étudier l'influence du bruit interne

Dans les simulations directes (dynamique moléculaire, automates cellulaires), un bruit purement numérique, artefactuel, lié à la précision finie de la machine, s'ajoute aux fluctuations «réelles» venant du caractère discret et stochastique du modèle microscopique. Pour étudier l'influence du seul bruit interne sur la vitesse du front, sans qu'il soit «pollué» dans la région du précurseur par un bruit numérique, ces simulations ne sont donc pas une bonne méthode [Lemarchand 2000]. Elles sont par contre valables pour étudier la région du front, en particulier pour décrire les propriétés fractales de l'interface réactive (figure 17, [6]).

Pour répondre à la question de la sélection de la vitesse, l'approche utilisée est de commencer par intégrer le bruit interne dans des équations mésoscopiques de type Langevin, puis de résoudre numériquement les équations obtenues. Le point de départ est une équation maîtresse 160 décrivant l'évolution à l'échelle des molécules (processus de naissance et de mort décrivant la diffusion, complété par le terme de réaction, ici à deux corps). Pour cela, on subdivise l'espace en cellules de taille fixée. La taille a des boîtes est en fait prescrite par l'échelle de temps τ (taille $a \sim \sqrt{2D\tau}$); elle peut aussi être définie comme une longueur de corrélation. Une fois cette taille a fixée, on peut raisonner de façon équivalente en fonction de la concentration moyenne \bar{C} (grandeur absolue, mesurable) ou en fonction du nombre de particules $N \sim a^d \bar{C}$ (grandeur relative, dépendant du modèle adopté).

L'équation maîtresse décrit alors l'évolution de la distribution de probabilité $P([N_A(.), N_B(.)], t)$ où $[N_A(.), N_B(.)]$ est la configuration des nombres d'occupation des différentes cellules pavant l'espace [Lemarchand et Vidal 1988]. Nous avons ensuite adopté une approche perturbative inspirée du «développement en $1/\Omega$ » de Van Kampen (§ B.1). Cette démarche est maintenant un outil classique pour relier une description «microscopique» totalement stochastique à une description macroscopique déterministe, en faisant émerger les corrections stochastiques qu'il faut ajouter en taille finie, ou plus généralement lorsque le paramètre Ω de séparation des échelles est grand mais fini. Le résultat est une équation de Langevin et constitue une étape intermédiaire et constructive entre la description microscopique stochastique et la description macroscopique déterministe. La variable qui va jouer le rôle de Ω est ici le nombre moyen N de particules par cellule spatiale. On introduit alors les quantités (aléatoires) $a=N_A(i)/N$, $b=N_B(i)/N$ (où i indexe les différentes cellules spatiales) et c=a+b. Dans la limite $N\to\infty$ (donnant en particulier une limite continue pour la variable spatiale), l'approche perturbative montre que a et c sont solutions de deux équations de Langevin couplées, paramétrées par le coefficient de diffusion D, la constante cinétique K et la concentration moyenne (macroscopique) \bar{C} :

^{160.} Insistons sur le fait que la démarche ne s'applique qu'à une dynamique microscopique non critique, i.e. de temps de corrélation fini, puisque le modèle stochastique envisagé comme point de départ est une équation maîtresse (processus de Markov). Cette approche implique également une hypothèse d'équilibre local (il faut sinon revenir à la théorie cinétique et à une description plus microscopique par une équation de Boltzmann [Lemarchand 2000]). Notons que cette hypothèse d'équilibre thermique (en d'autres termes, de thermalisation des vitesses) n'est ni évidente ni automatique. Citons par exemple le cas les réactions chimiques activées, par exemple les réactions de combustion: la réaction va sélectionner les particules de vitesses élevées et donc déformer la distribution des réactifs vers les petites vitesses et celle des produit vers les grandes puisque les particules rapides auront une probabilité beaucoup plus grande de franchir la barrière d'activation et de réagir que les particules lentes [Lemarchand et Nowakowski 1998].

$$\begin{cases}
\partial_t a = Ka(c-a) + D\partial_{xx}^2 a + F_a \\
\partial_t c = D\partial_{xx}^2 b + F_c
\end{cases}$$
(148)

Les forces de Langevin, décrivant un bruit gaussien ¹⁶¹, sont entièrement déterminées par leur moyenne et leur fonction de corrélation ¹⁶². En notant $a_0 = a_0(x, t)$ la solution de l'équation déterministe $\partial_t a_0 = K a_0(1 - a_0) + D \partial_{xx}^2 a_0$, il vient:

$$\langle F_a(x,t)\rangle = \langle F_c(x,t)\rangle = 0$$
 (149)

$$\langle F_a(x,t)F_a(x',t')\rangle = \frac{\delta(t-t')}{\bar{C}} \left\{ Ka_0[1-a_0]\delta(x-x') + 2D\frac{\partial^2[a_0(x,t)\delta(x-x')]}{\partial x \partial x'} \right\}$$
(150)

$$\langle F_c(x,t)F_c(x',t')\rangle = \frac{\delta(t-t')}{\bar{C}}\frac{\partial^2[\delta(x-x')]}{\partial x \partial x'}$$
(151)

$$\langle F_a(x,t)F_c(x',t')\rangle = -\frac{2D}{\bar{C}}\delta(t-t')\frac{\partial^2[a_0(x,t)\delta(x-x')]}{\partial x \partial x'}$$
(152)

Effet sur la vitesse de propagation

Le paramètre déterminant apparaît être la concentration locale de particules \bar{C} . La résolution numérique des équations de Langevin montre que l'effet des fluctuations de densité (qu'elles décrivent correctement) est une augmentation de la vitesse de propagation:

$$c - c_{min} \sim \bar{C}^{-1/3} > 0$$
 (153)

Ce résultat est néanmoins partiel, ce qui permet d'expliquer qu'il soit en contradiction avec les résultats de Brunet et Derrida: l'effet des fluctuations de densité que nous décrivons est une correction positive à la vitesse c_d obtenue en ne prenant en compte que l'effet de la discrétisation. En bilan, l'effet résultant est une diminution: $c < c_{min}$ mais $c > c_d$. Détaillons davantage ce point. Il y a deux causes d'écart à la description macroscopique. Il y a d'une part l'effet de la discrétisation ([Brunet et Derrida 1997]), d'autre part l'effet des fluctuations statistiques, qui est le point que nous avons traité [6]. Les travaux cités envisageant respectivement une correction dans le cadre macroscopique (cutoff du terme de réaction) ou une correction à une échelle mésoscopique (équation de Langevin). Il s'agit ainsi de travaux complémentaires. Les deux effets interviennent conjointement, se superposant de façon d'ailleurs compliquée (non additive). Annie Lemarchand a récemment réalisé deux études numériques microscopiques, prenant donc simultanément en compte l'effet de la discrétisation et celui des fluctuations statistiques: la première en simulant directement l'équation maîtresse, la seconde par la méthode de simulation de Bird («Direct Simulation Monte Carlo method»). Elle a ainsi réconcilié les différents résultats. L'effet de la discrétisation (cutoff) domine aux grandes valeurs de N et la correction est alors celle prédite par Brunet et Derrida: $c_{min} - c \sim (\log N)^{-2}$ (régime de «bruit faible») Aux petites valeurs de N, l'effet des fluctuations statistiques ne peut par contre pas être négligé. Le résultat final est ainsi une diminution de la vitesse de propapagation moins importante que celle prédite par Brunet et Derrida, du fait de la correction positive due aux fluctuations de densité: on trouve $c_{min} - c \sim N^{-1/3}$ (régime de «bruit fort») [Lemarchand 2000].

^{161.} Le caractère gaussien découle du développement; il n'y a pas besoin de l'ajouter parmi les hypothèses. 162. Je donne ici les expressions pour un milieu unidimensionnel; notre article [6] présente également le cas d'un milieu bidimensionnel.

DE NOMBREUX MODÈLES MICROSCOPIQUES POSSIBLES

Un dernier point que je soulignerai, concernant l'étude des fluctuations internes et de leurs conséquences, est que de nombreux mécanismes moléculaires correspondent, à l'échelle macroscopique, au terme de réaction logistique intervenant dans l'équation de réaction-diffusion de FKPP. Un premier modèle possible est $A \rightleftharpoons A + A$; le terme non linéaire dans l'équation cinétique vient alors de la réaction de coagulation: $d\tilde{a}/dt = k\tilde{a} - k'\tilde{a}^2$. En normalisant \tilde{a} par la valeur d'équilibre $\tilde{a}_{eq} = k/k'$, il vient da/dt = ka(1-a). Mais le schéma de réaction $A+B \to A+A$, très différent (deux espèces, irréversible) conduit à la même équation cinétique dans l'approximation de champ moyen à laquelle correspond l'utilisation de ce type d'équation: $d\tilde{a}/dt = k\tilde{a}\tilde{b} = -d\tilde{b}/dt$. La non-linéarité vient alors de la conservation du nombre total de molécules, qui provoque un mécanisme de saturation: $\tilde{a}+\tilde{b}\equiv \tilde{a}_0=cte$. En normalisant $a=\tilde{a}/\tilde{a}_0$, il vient da/dt=Ka(1-a) avec $K=k\tilde{a}_0$.

F.5 - Propagation de fronts en biologie

QUELQUES EXEMPLES

Les fronts de réaction-diffusion sont omniprésents en biologie. Citons quelques exemples parmi les plus représentatifs [Murray 2002]:

- les phénomènes d'invasion d'un écosystème par une espèce étrangère
- la propagation d'une épidémie;
- les ondes calciques (ions calcium Ca⁺⁺) impliquées dans la signalisation cellulaire;
- la propagation de «l'influx nerveux» (potentiels d'action) dans les axones.

Des modèles plus complets où d'autres mécanismes (chimiotactisme, convection, division cellulaire) viennent se superposer (et se coupler) aux mécanismes de réaction-diffusion permettent de rendre compte de façon réaliste des propriétés essentielles de phénomènes biologiques pourtant complexes comme certaines étapes de l'embryogenèse la cicatrisation d'une blessure du derme ou la croissance de tumeurs cancéreuses ¹⁶³. Parmi les «raisons» pour lesquelles de tels mécanismes se sont mis en place au cours de l'Évolution, nous soulignerons le fait qu'un front de réaction-diffusion assure un transport sans déformation du profil, plus homogène et surtout plus rapide que celui que réalise un simple processus de diffusion.

Robustesse des modèles de réaction-diffusion

La modélisation des situations citées ci-dessus fait en général appel à des équations beaucoup plus complexe que les équations RD que nous avons présentée dans les paragraphes précédents. La question de la robustesse de ces modèles par rapport au «bruit interne» n'en est que plus importante. Il est vraisemblable que l'influence des fluctuations soit beaucoup plus dramatique qu'en physique, pour de nombreuses raisons dont les suivantes:

- la présence de boucles de régulation peuvent, si elles correspondent à une rétroaction positive, amplifier le bruit microscopique [Vilar et al. 2002]. Si au contraire elles correspondent à une rétroaction négative, elles tendent à lisser les fluctuations moléculaires et par là-même, elles peuvent améliorer la validité du modèle déterministe [Gonze et al. 2002].
- Lorsque les objets élémentaires sont des cellules et non des molécules, une distorsion importante, alimentant le bruit interne, est le passage d'un système discret à un modèle continu [Kessler et al. 1998].

^{163.} Cet exemple est d'ailleurs à rapprocher de l'exemple écologique du point de vue des mécanismes et de leur modélisation: compétition entre les capacités de croissance et de diffusion des différents types cellulaires ou des différentes espèces.

• La variabilité des éléments, les inhomogénéités du milieu et sa non-stationnarité doivent être pris en compte; l'effet de ces écarts au modèle de base ne peut être deviné a priori, ni résolu de façon générale. C'est dans chaque situation que la question devra être envisagée.

PERSPECTIVES

Dans mes recherches actuelles ou en projet, les fronts de réaction-diffusion présentés au § 2.3.1 et dans l'annexe F gardent une place dans le contexte de la dynamique cérébrale, qu'il s'agisse:

- de discuter le rôle des cellules gliales jouxtant les neurones et plus généralement de la transmission en volume sur la propagation des potentiels d'action (forme de front de réaction-diffusion observée dans les milieux excitables [Murray 2002]). Les potentiels d'action correspondent en effet à la propagation le long des axones d'une modification du potentiel de membrane couplée à une modification des courants ioniques transmembranaires. Une interaction de ces courants avec le milieu environnant (piégeage, consommation ou évacuation des ions) peut affecter le phénomène de propagation de l'influx nerveux.
- d'élaborer des modèles de champs corticaux, décrivant l'activité cérébrale et sa dynamique spatiotemporelle à l'échelle de groupes de neurones [Pinto et Ermentrout 2001]. Le problème de la validité d'une description moyenne et continue dans l'espace, et de l'influence de la dynamique des neurones individuels sur le comportement global rejoint la problématique développée dans le contexte des fronts de réaction-diffusion génériques les plus simples.

En conclusion

Les fronts de réaction-diffusion sont des exemples de structures spatio-temporelles, assez simples pour qu'il existe des résultats mathématiques exacts, mais néanmoins assez riches pour pouvoir aborder dans ce contexte des questions fondamentales sur la formation de motifs. En l'occurrence, la question abordée dans nos travaux est celle du rôle du bruit interne sur la sélection d'une solution lorsque plusieurs (un continuum) sont a priori possibles. Nos résultats soulignent la nécessité de s'interroger sur la pertinence d'une description macroscopique, déterministe et continue, dans toutes les situations présentant une certaine instabilité structurale: bifurcations, continuum de solutions, stabilité marginale.

G. Théorie de Kramers

Dans cette annexe, je présente brièvement quelques éléments de la théorie de Kramers [1940], invoqués au § 2.3.2 dans la détermination des constantes cinétiques d'une transition conformationnelle.

G.1 - Introduction: le calcul des constantes cinétiques

La théorie de Kramers, publiée en 1940, reste aujourd'hui la théorie de base pour calculer la constante cinétique d'une réaction chimique (ou d'une transition conformationnelle), i.e. la fréquence moyenne avec laquelle elle se produit [Kramers 1940]. Le principe en est de représenter la transformation comme une marche aléatoire dans un paysage énergétique, entre deux états A et Bcorrespondant respectivement à l'état initial et à l'état final du système. Notons dès à présent qu'il s'agit d'un paysage d'énergie libre dès que les états A et B sont définis comme des familles de configurations microscopiques (des «macroétats»). Le calcul des constantes cinétiques est un domaine très vaste (rate theory), dont on pourra trouver une revue dans [Hänggi et al. 1990]: il s'agit de faire le lien entre d'une part des connaissances sur la nature, le nombre et l'énergie des configurations microscopiques (moléculaires), et d'autre part des grandeurs statistiques, effectives, correspondant aux taux mesurables et intervenant comme constantes cinétiques de modèles mésocopiques voire macroscopiques (cinétique chimique). Bien que de nombreux progrès aient été réalisés depuis 1940, la théorie de Kramers est généralement utilisée en première approximation avant de recourir, si besoin est, à des calculs plus sophistiqués. Je vais dans cette annexe discuter seulement quelques aspects de cette théorie, dans le but de justifier son utilisation et de préciser ses limites pour décrire la cinétique d'une transition conformationnelle.

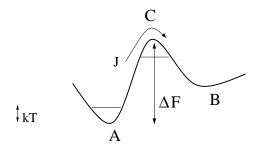


Figure G.1: Notations intervenant dans le calcul de la constante cinétique k de la transition $A \xrightarrow{k} B$ par la théorie de Kramers; sont aussi indiqués les voisinages de A («puits») et C («barrière») sur lesquels portent l'intégration dans le calcul de k (voir texte).

G.2 - La théorie de Kramers

La situation envisagée, correspondant en particulier au cas des transitions conformationnelles, est une transition $A \to B$ entre deux états A et B du système, dont on cherche à calculer la fréquence moyenne k (ou taux de transition, en s⁻¹). Pour que le problème soit bien posé, il faut que les états A et B soient définis à la même échelle que celle à laquelle on observe la fréquence des transitions. En d'autres termes, la définition même de la constante cinétique k va être prescrite par la définition des états A et B. Ce seront en général des macroétats, i.e. des ensembles de configurations atomiques décrits par un nombre réduit de variables, comparé au jeu complet des variables atomiques. Dans la

242 Annexe G

théorie de Kramers, on suppose qu'on peut réduire ce nombre à une seule variable, i.e. qu'il émerge une coordonnée réactionnelle suffisant à rendre compte de la transformation de A en B. Autrement dit, on suppose qu'on peut se ramener à un chemin réactionnel unidimensionnel. On parlera plutôt de paramètre d'ordre dans le cas de transitions conformationnelles et on l'identifiera, avec un certain degré d'arbitraire, avec une caractéristique conformationnelle globale du système (rayon de giration, distance moyenne entre deux sous-domaines, degré d'anisotropie, chiralité ...).

On suppose ensuite que la dynamique de cette coordonnée a est très lente devant celles des degrés de liberté moléculaires du système qu'on supposera en équilibre statistique (équilibre thermique). L'idée est alors de décrire la réaction comme le mouvement brownien d'une «pseudo-particule» de position a dans un paysage d'énergie libre F(a), obtenu par intégration partielle sur tous les autres degrés de liberté de la distribution d'équilibre du système, i.e. de sa distribution de Boltzmann 164. Je n'envisagerai ici que le cas suramorti, qui est le plus pertinent dans l'application de la théorie de Kramers au calcul des constantes cinétiques de transitions conformationnelles: les termes d'accélération (termes «inertiels», impliquant les masses des molécules en jeu) sont très rapidement amortis par friction (de coefficient γ , relativement à la variable a) et leur rôle est ainsi complètement négligeable. De même que dans la théorie classique du mouvement brownien [Kubo et al. 1991] [Honerkamp 1998], il est indispensable de supposer que la distribution des vitesses moléculaires a relaxé vers la distribution maxwellienne à la température envisagée. C'est à cette condition qu'on pourra effectivement décrire l'évolution comme un mouvement thermiquement activé dans un paysage d'énergie libre, et utiliser le théorème fluctuation-dissipation pour calculer son coefficient de diffusion ¹⁶⁵ $D = 1/\beta \gamma$. En notant P(a,t) la distribution de probabilité de la pseudo-particule et J(a,t) le courant de probabilité associé, l'évolution s'écrit:

$$\begin{cases}
\partial_t P(a,t) + \partial_a J(a,t) = 0 \\
J(a,t) = -\frac{1}{\beta \gamma} e^{-\beta F(a)} \partial_a \left[e^{\beta F(a)} P(a,t) \right]
\end{cases}$$
(154)

De façon cohérente, $P_{eq}(a) \sim e^{-\beta F(a)}$ est solution stationnaire. En nous limitant au cas où A et B sont séparés par une unique barrière, de sommet C (voir figure G.1) une condition de validité de cette approche et des approximations qu'elle implique est que la hauteur $\Delta F = F(a_C) - F(a_A)$ de cette barrière soit grande devant kT: cela assure une nette séparation entre l'échelle de temps rapide de la relaxation interne au puits (vers un état d'équilibre thermique local) et l'échelle de temps beaucoup plus lente de la relaxation vers l'équilibre global (équilibre conformationnel). Notons que l'échelle de temps de l'observation devra être encore plus grande, de façon à observer de nombreux événements et à pouvoir mesurer un taux moyen qui ne dépende que de la réaction et de sa statistique (et non un taux apparent aléatoire, dépendant de l'observation réalisée). Il faut souligner que ces processus de relaxation sont tous les deux d'origine thermique ce qui, précisément, explique la séparation de leurs échelles en présence de barrières importantes: l'énergie caractéristique, celle qui «fixe le tempo» du mouvement dans le paysage énergétique, est toujours kT, quel que soit le chemin envisagé.

Sous cette hypothèse $\Delta F \gg kT$ de séparation des échelles de temps, le courant J passant audessus de la barrière est très faible, ce qui va justifier une approximation quasi-statique: on considère que la distribution des positions (dans l'espace des configurations) à l'intérieur du puits où se trouve initialement le système a relaxé vers la distribution de Boltzmann réduite à ce puits, mais que la population totale du puits n'a pas encore sensiblement évolué. De cette dernière hypothèse découle

^{164.} Dans l'exemple d'une transition conformationnelle, l'énergie est généralement celle de la macromolécule; dans une description plus fine et plus réaliste, elle devra être remplacée par celle de l'ensemble formée par la macromolécule, les ligands, le solvant, les enzymes.

^{165.} Les dimensions de D et γ sont ici fixées par celle de la variable a (position dans l'espace de phase); on retrouve les dimensions usuelles (D en m²/s et γ en s⁻¹) si a est une longueur.

la constance par rapport à a du courant J de particules sortant du puits, d'après l'équation (154a) de conservation du nombre de particules, et sa constance par rapport à t, d'après l'expression explicite donnée dans (154b). On intègre alors cette expression (154b) sur un voisinage de C, en exploitant la constance de J et l'identification de P avec la distribution de Boltzmann restreinte au puits (à un coefficient près –à calculer– tel que P soit normalisée à 1 sur un voisinage de A, voir figure G.1). Cela conduit 166 à la formule de Kramers, puisque le courant J (ramené à une particule) n'est alors rien d'autre que la constante cinétique cherchée:

$$J \equiv k = k_0 e^{-\beta \Delta F} \quad \text{avec} \quad \Delta F = F(a_C) - F(a_A)$$
(155)

Le préfacteur k_0 dépend du coefficient de friction γ et des caractéristiques du paysage énergétique F(a) au voisinage du puits A et de la barrière C. Dans le régime suramorti envisagé ici, où le temps caractéristique associé à la friction est très petit devant ω_C^{-1} , on peut donner une expression approchée de ce préfacteur en fonction des fréquences harmoniques $\omega_{A,C} \sim \sqrt{F''(a_{A,C})}$:

$$k_0 \sim \frac{\omega_A \omega_C}{2\pi\gamma} \tag{156}$$

G.3 - Validité des approximations utilisées

Un point de terminologie mérite d'être détaillé: j'ai employé ci-dessus le terme d'approximation quasi-statique, alors qu'on associe d'ordinaire la théorie de Kramers à celui d'approximation quasi-stationnaire (dite aussi approximation adiabatique). Il n'y a là nulle contradiction: la théorie de Kramers invoque d'abord une approximation quasi-stationnaire, dans laquelle on suppose que la distribution P(a) coïncide avec la distribution d'équilibre dans le puits A (en particulier, P(a) ne dépend plus de t, ce qui assure en particulier J=k, constante cinétique cherchée), puis une approximation quasi-statique dans laquelle on calcule le courant J avant qu'il n'ait modifié la situation initiale où toute la population est au voisinage de A (ici, P(a) ne dépend pas encore de t). Comme nous l'avons déjà mentionné ci-dessus, la validité de ces approximations repose sur un argument de séparation des échelles temporelles: le temps de relaxation vers l'équilibre partiel à l'intérieur du puits initial, doit être très petit devant le temps typique (de l'ordre de 1/k) que met une particule pour sortir de ce puits.

L'approximation quasi-stationnaire a été récemment réexaminée dans [Derényi et Astumian 1999]. Ces auteurs calculent le temps de relaxation à l'intérieur d'un puits comme un temps de premier passage. Ce calcul implique un genre de renormalisation ¹⁶⁷ pour prendre en compte la nature des barrières, les éventuels «sous-puits» et ce qui se passe dans les régions peu visitées du puits. L'estimation de ce temps de relaxation permet alors de discuter cette approximation utilisée non seulement dans la théorie de Kramers mais aussi, plus généralement dans la notion même de paysage énergétique.

166. Plus explicitement, on écrit $P(a) = e^{-\beta F(a)}.[\int_{Vois(A)} e^{-\beta F(a')} da']^{-1}$, d'après l'approximation quasistationnaire, puis on calcule $\int_{Vois(C)} \beta \gamma J e^{\beta F(a')} da'$ en y reportant l'expression (154) de J et en utilisant que $P(a_C) = 0$, d'après l'approximation quasi-statique suivant laquelle la population n'a pas encore commencé à se répandre en dehors du puits initial. Du fait de la dépendance exponentielle en βF de l'intégrand et de la hauteur $\Delta F \gg 1/\beta$ de la barrière en C, les limites précises des voisinages de A et C impliqués dans les intégrations n'interviennent pas à l'ordre dominant, correspondant aux expressions (155) et (156).

167. Au sens premier de la renormalisation: détermination de paramètres et grandeurs effectifs prenant en compte, en bloc, d'une multitude (éventuellement infinie) de détails fins à toutes les échelles inférieures; il va ici s'agir d'intégrer l'influence de tous les minima locaux, raffinant le relief dominant formé par le puits en A et la barrière en C.

244 Annexe G

La signification de cette double approximation, quasi-stationnaire et quasi-statique, peut aussi se comprendre en regard de l'analyse hiérarchique des modes lents d'une équation maîtresse présentée au § 2.1.3 et dans l'annexe C: la coordonnée réactionnelle a correspond à un mode lent dont l'évolution ne débute que très longtemps après que tous les autres degrés de liberté aient relaxé vers leur état asymptotique. La théorie de Kramers se place à un instant intermédiaire, entre la fin de la relaxation des modes rapides et le début de la relaxation des modes lents. Les hypothèses faites ont entre autres pour effet d'assurer que cet instant existe. Les approximations consistent en quelque sorte à découpler ce qui se passe avant et après: cet instant sera décrit comme l'état final du régime rapide (la relaxation vers l'équilibre local) et la condition initiale du régime lent (les transitions au-dessus de la barrière C, dont on cherche le taux $J \approx k$).

Un autre point que je voudrais souligner, parce qu'il reste le plus souvent implicite, est l'importance dans la démarche de Kramers d'une hypothèse d'équilibre, le terme d'équilibre étant ici opposé à «état stationnaire parcouru de flux»: la théorie de Kramers exige que l'état asymptotique du système soit l'état d'équilibre thermodynamique décrit par la distribution de Boltzmann. Nous avons en effet montré, dans le formalisme de l'équation maîtresse présenté au § 2.1.3 qu'il fallait que l'état stationnaire soit un état d'équilibre, i.e. que la dynamique de transition vérifie la condition de bilan détaillé 168 , pour que la probabilité quasi-stationnaire observée aux temps intermédiaires dans le puits initial soit effectivement la distribution de Boltzmann restreinte à ce puits (§ C.2). Le calcul des constantes cinétiques se ramène alors à celui de la matrice de transition obtenue après coarsegraining sur tous les modes rapides et ne conservant que la variable a, ce qui justifie le principe même du calcul de Kramers.

Je terminerai en mentionnant deux propriétés des constantes cinétiques ainsi calculées; elles découlent ici des hypothèses faites dans le théorie de Kramers mais elles ont au contraire le statut de résultats dans le modèle d'équation maîtresse hiérarchique présenté au § 2.3.1. La première est le fait que la constante cinétique k prend la même valeur asymptotiquement, à l'équilibre, et au début de la relaxation à partir d'un état déséquilibré (toute la population étant initialement au voisinage de A). La seconde est le fait que les constantes cinétiques k (de A vers B) et k' (de B vers A) vérifient la condition de bilan détaillé (par rapport à la distribution de Boltzmann des macroétats A et B, i.e. de la distribution intégrée sur les puits A et B), en accord avec le fait, souligné au § 2.1.3, que le coarse-graining conserve le bilan détaillé.

G.4 - Comparaison avec la théorie de l'état de transition

La théorie de Kramers et la théorie de l'état de transition, développée antérieurement, correspondent à la même situation physico-chimique, mais elles situent le calcul des constantes cinétiques à des moments différents [Hänggi et al. 1990]. Comme nous venons de le détailler au \S G.3, on part dans la théorie de Kramers d'un état où les particules sont localisées en A, d'un seul côté de la barrière. Le calcul se fait à l'instant t+0, dans le cadre d'une approximation quasi-stationnaire pour la densité de particules en A et pour le courant J au-dessus de la barrière.

La théorie de l'état de transition se place au contraire à un instant ultérieur, où les régions autour de A et B ont atteint un état d'équilibre thermodynamique global (équilibre conformationnel). Le flux net de particules en C est nul, d'après la condition de bilan détaillé. Les flux partiels orientés donnent par contre accès aux constantes cinétiques. En résumant un peu abruptement, la théorie de l'état de transition est plus simple mais aussi plus approchée: elle ne fournira qu'une borne supérieure sur le taux de réaction. En effet, ce calcul suppose implicitement que toutes les particules passant

^{168.} Je réserve le terme de «bilan détaillé» à la relation faisant intervenir la distribution de probabilité stationnaire et énonçant, pour tout couple d'états A et B, l'égalité des fréquences de la transformation $A \to B$ et de la transition inverse $B \to A$ en régime stationnaire (§ 2.1.3, figure 4); cette relation équivaut à dire que l'état asymptotique est un état d'équilibre, dans lequel les courants de probabilité entre les différents états (ou les différentes régions) sont nuls.

G. Théorie de Kramers 245

en C dans un sens, disons de A vers B, ont une probabilité nulle de revenir du côté de A. Ce calcul, local en C, est particulièrement inadéquat si le paysage présente de nombreux minima locaux au voisinage de C. Dans ce cas, la valeur du flux va être une superposition de contributions d'échelles de temps très différentes, où les plus rapides ne correspondent pas du tout à une transition de A vers B mais à des transitions de moindre ampleur de part et d'autre de la barrière. Un point délicat de la théorie de l'état de transition est ainsi de définir le macroétat C: la délimitation de cet état va en général varier avec la résolution avec laquelle on décrit le chemin réactionnel. On s'attend ainsi à ce que la théorie de l'état de transition donne des résultats particulièrement médiocres si le profil énergétique F(a) est très accidenté. Par comparaison, le flux J, stationnaire et constant le long du chemin réactionnel, qui intervient dans la théorie de Kramers est un flux effectif, renormalisé (au sens rappelé en note ci-dessus), décrivant réellement la probabilité que la particule représentant l'avancement de la réaction sorte du puits où elle est initialement localisée et passe la barrière; il est donc bien directement relié à la constante cinétique cherchée.

G.5 - Limites de la théorie de Kramers

Bien qu'elle soit plus correcte que la théorie de l'état de transition, nous avons vu que la théorie de Kramers implique néanmoins de nombreuses approximations qui peuvent remettre en question sa pertinence dans certaines situations.

Une première objection à la théorie de Kramers est le caractère unidimensionnel du chemin réactionnel envisagé. Cette objection est d'autant plus justifiée que le paysage énergétique sous-jacent est complexe et accidenté (ce qui est généralement le cas pour une protéine [Frauenfelder et al. 1998] [Frauenfelder 2002]).

Une autre difficulté est la définition du macroétat A. Par exemple, dans le cas d'une macromolécule, ce sera en général un ensemble de conformations voisines, ce qui va requérir une typologie préalable [Frauenfelder 2002]. Le puits où sera localisée la pseudo-particule décrivant l'état du système, la barrière qu'il s'agira de franchir ainsi que les temps caractéristiques de relaxation à l'intérieur du puits et de sortie du puits, vont dépendre de la définition adoptée pour le macroétat. Les méthodes probabilistes fondées sur le calcul d'un temps de premier passage permettent de contourner ce genre de difficultés [Hänggi et al. 1990].

Si on part d'une situation atypique où la pseudo-particule est avec une probabilité 1 dans une sous-région de l'espace de phase, la distribution restreinte à cette sous-région est très rapidement une distribution de Maxwell-Boltzmann à condition, comme je l'ai présenté dans l'annexe C et au § G.3, que l'état ultime soit effectivement un état d'équilibre décrit par la distribution de Maxwell-Boltzmann. C'est uniquement cette situation qui peut être envisagée dans la théorie de Kramers. Si au contraire le système est maintenu loin de l'équilbre par les conditions aux bords ou un champ extérieur, cette condition n'est plus satisfaite et les constantes cinétiques vont s'en trouver affectées. Les constantes cinétiques sont également affectées s'il y a un déséquilibre profond à l'échelle moléculaire, i.e. si la distribution des vitesses s'écarte fortement de la maxwellienne, comme c'est par exemple le cas dans les réactions de combustion.

G.6 - Conclusion: le paradigme de «paysage énergétique»

Les prolongements de la théorie de Kramers ont conduit au paradigme de paysage énergétique [Sherrington 1997]. Au départ, dans la description «brute» (microscopique, complète) du système, le «paysage» impliqué sera l'énergie U(x) d'une configuration du système. À l'équilibre thermodynamique, les propriétés statistiques du système sont décrites par la distribution de Maxwell-Boltzmann:

$$P(x,p) = \frac{e^{-\sum_{i} p_{i}^{2}/2m_{i}} e^{-\beta U(x)}}{Z_{tot}(\beta)}$$
(157)

Annexe~G

où p est le moment (multidimensionnel) conjugué de x et m les paramètres inertiels correspondants, ou par la distribution de Boltzmann:

$$P(x) = \frac{e^{-\beta U(x)}}{Z(\beta)} \tag{158}$$

si les observables ne font pas explicitement intervenir les vitesses moléculaires. Cette distribution suppose que le système est à l'équilibre. On peut étendre cette description au cas où le système est alimenté en continu, mais où l'injection de matière ou d'énergie se fait suffisamment lentement (i.e. à des échelles de temps macroscopiques, très grandes devant le temps de relaxation vers l'équilibre) de sorte qu'à chaque instant le système soit décrit par une distribution de Maxwell-Boltzmann, associée aux valeurs instantanées de la température et des paramètres de U. Néanmoins, cette description est approchée, et il faudra évaluer dans quelle mesure un argument de séparation des échelles de temps permet d'invoquer une telle approximation d'équilibre local.

Que l'état d'équilibre asymptotique soit ou non atteint dans le situation expérimentale considérée, on travaille rarement dans l'espace de phase (x,p) complet, mais plutôt dans un espace de coordonnées réactionnelles (ou, en langage physique, de paramètres d'ordre), de dimension plus faible, voire unidimensionnel dans le cas de la théorie de Kramers. L'étude quantitative présentée au § 2.1.3 et dans l'annexe C montre que le choix pertinent pour les coordonnées réactionnelles est de prendre les modes les plus lents du système. Par exemple, dans le cas d'une macromolécule, ce seront typiquement les modes collectifs correspondant à des mouvements de grande ampleur de la macromolécule. Ce choix n'aura réellement d'intérêt et de puissance opératoire que si on a séparation des échelles de temps, i.e. si les autres modes relaxent beaucoup plus vite vers l'équilibre. Il est alors fructueux de construire le paysage d'énergie libre F(a).

Si le système est maintenu loin de l'équilibre (i.e. dans un état stationnaire non trivial, parcouru de flux) par les conditions aux bords («asymmetric exclusion process», par exemple [Derrida 1998]) ou par une dynamique microscopique particulière (réactions de combustion, par exemple), la situation est radicalement différente. La distribution des vitesses n'est plus maxwellienne, l'équipartition de l'énergie n'est plus vérifiée, la notion d'entropie statistique (entropie de Boltzmann-Gibbs) disparaît, celle d'énergie libre également (la statistique stationnaire n'est plus déterminée en maximisant l'entropie sous contraintes) et les théories s'appuyant sur la distribution de Maxwell-Boltzmann ne sont plus valables (théorème fluctuation-dissipation, mouvement brownien, théorie de Kramers). En conséquence, la notion même de paysage énergétique n'a plus de sens.

Revenons au cas où l'état asymptotique du système est un état d'équilibre. Nous avons alors montré dans l'annexe C (§ C.2) que les poids relatifs sont donnés par la distribution d'équilibre: $P_t(x)/P_t(y) = P_{eq}(x)/P_{eq}(y)$ dès que les configurations x et y sont dans une même région invariante à l'échelle de temps t, ce qui légitime la notion de paysage, et montre son intérêt pour décrire des brisures d'ergodicité transitoires. Comme nous l'avons déjà mentionné (§ G.2) et discuté (§ G.3 et § G.5), cette propriété intervient de façon cruciale dans la théorie de Kramers.

Le point qu'il me paraît intéressant de souligner pour conclure est qu'un paysage d'énergie libre, du fait des hypothèses inhérentes à cette notion, décrit à la fois:

- la probabilité asymptotique (équilibre conformationnel);
- les probabilités relatives (à l'intérieur d'une région quasi-invariante);
- les cinétique de transition d'un puits à un autre (théorie de Kramers);
- les transitions de phase (transitions conformationnelles à travers la modification qualitative du paysage lorsqu'un paramètre de contrôle varie.

Un paysage d'énergie libre est donc un «raccourci» extrêmement opératoire pour décrire le régime lent d'une dynamique présentant deux échelles de temps bien séparées. C'est la même idée de représenter le résultat asymptotique de la composante rapide d'une dynamique à deux échelles par un relief dans l'espace de phase qui se retrouve dans la notion de paysage de valeur adaptative (fitness landscape) en écologie et théorie de l'Évolution [Kauffman 1993].

H. Propriétés élastiques de la chromatine

Dans cette annexe, je vais présenter, avec plus de détails qu'au § 3.2, la détermination des propriétés élastiques d'une fibre de chromatine modèle, travail effectué en collaboration avec Eli Ben Haïm et Jean-Marc Victor (LPTL). Étant donné l'architecture locale de la fibre, caractérisée par deux paramètres l (longueur des linkers i.e. des segments d'ADN nu séparant deux nucléosomes, voir ci-dessous) et ϕ (angle entre deux linkers consécutifs), il s'est agi de déduire les constantes élastiques de la superstructure à partir de celles, connues, de l'ADN. Le résultat montre que l'élasticité de la fibre est très sensible à ces paramètres l et ϕ . Cette propriété de la fibre de chromatine d'être un «ressort accordable» pourrait jouer un rôle important dans la régulation de l'expression génétique [15] [16].

H.1 - La fibre de chromatine: un élément clé de l'expression génétique et de sa régulation

Chez les organismes possédant des chromosomes, l'ADN génomique présente une organisation spatiale hiérarchique dont le premier niveau est un enroulement régulier autour de cœurs protéiques formés de huit histones: 146 paires de bases d'ADN s'enroulent en hélice gauche autour de chaque octamère, formant un nucléosome, séparé par un segment d'ADN nu (ou linker) du nucléosome suivant (voir figure 24). Ce complexe nucléoprotéique est extrêmement conservé d'une espèce à l'autre (donc au cours de l'Évolution), ce qui laisse penser qu'il joue un rôle clé dans l'organisation fonctionnelle du chromosome.

Les fonctions de réplication, de réparation et de transcription prennent place au niveau de l'ADN mais la régulation de ces fonctions doit impliquer les niveaux supérieurs d'organisation, en particulier celui de la fibre de chromatine, fibre de diamètre environ égal à 30 nm formée par l'enroulement en hélice du «collier de perles» formé par l'ADN et les nucléosomes. C'est cette idée que nos travaux cherchent à étayer en explicitant les mécanismes physiques à l'œuvre dans cette régulation. Un premier argument à l'appui d'une telle régulation multi-échelles est le fait que l'organisation de la fibre est étroitement couplée, de façon auto-cohérente, avec le positionnement des nucléosomes, lequel influe sur l'activité de l'ADN puisque les séquences situées dans l'ADN nucléosomal seront peu voir pas du tout opérationnelles. La superstructure qu'est la fibre de chromatine va de plus créer des contraintes mécaniques et topologiques au niveau de l'ADN et ainsi moduler son affinité pour tous les facteurs protéiques impliqués dans l'expression génétique et son contrôle. Elle va également organiser tridimensionnellement l'ADN et favoriser ou prohiber la mise en place de corégulations (régulations impliquant un facteur et des cofacteurs) et des réseaux de gènes. Elle va enfin participer à la cohésion du chromosome et à ses propriétés globales, en particulier au niveau du centromère, ou durant l'anaphase. La fibre de chromatine apparaît donc comme un niveau intermédiaire, impliqué à la fois dans les propriétés du chromosome et dans celles de l'ADN. C'est également le niveau de la régulation épigénétique de la transcription: les variations de l'environnement local, l'aboutissement de voies de signalisation intranucléaires ou le marquage épigénétique de l'ADN (méthylation) peuvent induire des modifications post-traductionnelles des histones, Celles-ci vont d'une part modifier les interactions directes des histones avec les linkers, d'autre part modifier l'architecture de la fibre, et indirectement les contraintes ressenties au niveau des linkers.

L'objectif étant de déterminer des propriétés génériques à l'échelle de la fibre (fibre à 30 nm), nous avons volontairement élagué au maximum la description des éléments de cette fibre, à savoir

248 Annexe H

les nucléosomes et les «linkers» ¹⁶⁹: l'objectif n'est pas de rendre compte de l'ensemble du schéma biologique (on se l'interdit d'entrée en simplifiant drastiquement le niveau moléculaire) mais de dégager ce que peut déjà expliquer la physique à l'œuvre dans le système considéré. Ces propriétés physiques génériques fournissent un soubassement dans lequel intégrer l'action de facteurs biologiques plus spécifiques (ici, les effets de séquence, l'intervention de facteurs protéiques spécifiques, les modifications post-traductionnelles des histones, les déformations du nucléosome et les interactions entre les nucléosomes).

Hypothèses simplificatrices et construction d'une fibre modèle

Je vais tout d'abord discuter les hypothèses sous lesquelles nous avons abordé la modélisation des propriétés structurales puis mécaniques de la fibre de chromatine. L'ADN est considéré comme un filament continu, homogène, à symétrie cylindrique, présentant une élasticité de courbure (longueur de persistance A, isotrope) et une élasticité de torsion (longueur de persistance C). L'ADN est alors décrit comme une courbe paramétrée (abscisse curviligne s), caractérisée localement par deux vecteurs unitaires: le vecteur $\vec{u}(s)$ tangent à la courbe et un vecteur $\vec{t}(s)$ transverse permettant de repérer les déformations de torsion (figure H.1). Les énergies élastiques sont calculées dans l'approximation harmonique (réponse linéaire), ce qui correspond au $modèle\ du\ ver$, généralisé pour inclure la torsion; les densités s'écrivent:

$$\epsilon_{twist} = \frac{k_B T C}{2} (\omega - \omega^0)^2$$
 $C \approx 75 \text{ nm} \text{ (torsion)}$ (159)
 $\epsilon_{bend} = \frac{k_B T A}{2} \rho_{DNA}^2$ $A \approx 53 \text{ nm} \text{ (courbure)}$

où ρ_{DNA} est la courbure locale de l'ADN et ω le taux de torsion (angle de torsion par unité de longueur le long de l'axe de la double hélice); ω_0 est sa valeur relaxée, égale à $2\pi/10.6$ Å. Cette description de l'ADN, qui serait de toute évidence inadéquate à l'échelle de la paire de bases, est par contre pertinente à l'échelle d'un linker de plusieurs dizaines de paires de bases ¹⁷⁰ [Marko 1998]. Les valeurs de A et C ont été mesurées par micromanipulations (courbes force-extension de molécules sous torsion [Strick et al. 1996]) et calculées théoriquement [Bouchiat et Mézard 1998]; les résultats s'accordent sur les valeurs $A\approx 53$ nm et $C\approx 75$ nm dans les conditions physiologiques et la cohérence des différents résultats théoriques et expérimentaux valide a posteriori la description continue de l'ADN par le modèle du ver généralisé. La valeur mesurée pour le module élastique $\gamma_{ADN}\approx 1100$ pN permet de négliger toute extensibilité des linkers ¹⁷¹ dans le régime de forces considéré; notons également que ce modèle élastique est limité au régime de réponse linéaire.

^{169.} Je rappellerai qu'un chromosome est constitué par une seule molécule d'ADN: la séparation entre nucléosomes et linkers peut sembler artificielle puisqu'une seule molécule connexe intervient. La justification est qu'un nucléosome (8 histones et 146 pb d'ADN) est une entité bien définie, identique chez toutes les espèces eucaryotes et qu'il est possible d'étudier isolément [Luger et al. 1997] [Leforestier et Livolant 1997]. 170. Pour que l'utilisation d'un modèle à symétrie cylindrique ait un sens, il faut même considérer des longueurs supérieures au pas de la double hélice. De plus, ce modèle homogène ne décrira que des phénomènes où les effets de séquence peuvent être négligés, soit parce que la nature des bases n'intervient pas, soit parce que les effets se moyennent aux échelles considérées.

^{171.} Donnons un ordre de grandeur: $\gamma(\Delta l)^2/2l=k_bT.(\Delta l/l)^2.l(\text{nm}).(1100/4.4)$. Il s'ensuit que l'énergie thermique k_BT ne permet un allongement relatif d'au plus 2 % pour un linker de 30 paires de bases et d'au plus 1 % pour un linker de 120 paires de bases. Si on applique une force f<10 pN, il apparaît une déformation relative $\Delta l/l=f/\gamma<1$ % et il s'emmagasine une énergie $f^2l/2\gamma\approx0.3$ k_BT relativement négligeable.

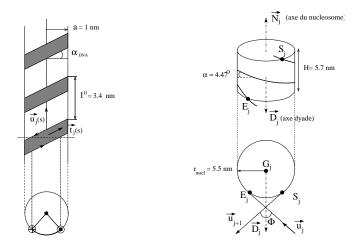


Figure H.1: Modèle géométrique pour les éléments constitutifs de la fibre de chromatine (à gauche, l'ADN; à droite, un nucléosome). On retiendra de ces schémas la définition des vecteurs $\vec{u}_i(s)$ et $\vec{t}_i(s)$, des points d'entrée E et de sortie S et de l'angle ϕ (voir texte).

L'assemblage des linkers et des nucléosomes est purement géométrique: les linkers sont rectilignes dans l'état relaxé, de même longueur l. Le nucléosome est univoquement positionné une fois prescrite la longueur du linker, car cet objet considéré comme un solide fait des angles déterminés, connus expérimentalement [Luger et al. 1997], avec les vecteurs \vec{u}_E et \vec{t}_E du linker au point d'entrée E sur le nucléosome (figure H.1). Le linker sortant est alors entièrement prescrit par la position au point de sortie S, ou de façon équivalente par l'angle ϕ qu'il fait avec avec le linker entrant (en projection dans un plan perpendiculaire à l'axe du nucléosome, figure H.1). Cet angle ϕ sera considéré comme constant d'un nucléosome à l'autre (fibre homogène). Nous négligerons toute interaction entre les nucléosomes; les contraintes stériques seront prises en compte a posteriori (zones de paramètres exclus, en grisé, sur la figure H.2).

Ce modèle du ver pour l'ADN est un exemple de modèle effectif, continu et homogène, permettant de traiter relativement simplement un objet discret, inhomogène et beaucoup plus complexe lorsqu'on l'envisage à des échelles inférieures, par exemple l'échelle de la paire de bases voire l'échelle atomique, où la structure est encore plus compliquée. C'est la même démarche que nous allons effectuer ici, maintenant entre l'échelle de l'ADN et l'échelle de la fibre de chromatine: l'idée est de construire un modèle élastique continu, homogène et à symétrie cylindrique pour la fibre à 30 nm. Bien sûr, de même que l'utilisation du modèle du ver pour l'ADN laisse de côté les effets de séquence, un tel modèle pour la fibre de chromatine n'aura de sens que pour décrire ses propriétés mécaniques moyennes ou génériques. Nous allons donc envisager une fibre d'architecture régulière 172.

Une hypothèse majeure dans notre détermination des propriétés élastiques de la fibre de chromatine est de supposer que l'assemblage et en particulier le nucléosome ne se déforment pas et que, par conséquent, l'énergie élastique de la fibre est simplement la somme des énergies élastiques emmagasinées dans les linkers. L'argument est analogue à un argument de réponse linéaire: les dé-

^{172.} Ce qui n'est d'ailleurs pas très éloigné de la réalité, au moins localement, comme nous l'avons discuté au § 3.2 [Yao et al 1993] [Weidemann et al. 2003].

250 Annexe H

formations de l'architecture de la fibre sont un effet non linéaire d'ordre supérieur, tout comme les termes non linéaires dans la réponse élastique des linkers. On fera un calcul asymptotique, au sens où on calculera les constantes élastiques d'une fibre de longueur infinie ayant de façon homogène les paramètres structuraux l et ϕ envisagés; cela permet de ne pas prendre en compte les effets de bords et de taille finie, et d'utiliser des arguments de symétrie cylindrique. Enfin, le régime de réponse linéaire suffira dans les régimes de force envisageables physiologiquement.

Un modèle du ver généralisé pour la fibre de chromatine

La relation entre les contraintes appliquées à la fibre de chromatine (force F le long de son axe, couples de courbure M_b et de torsion M_t) et les déformations qui s'ensuivent (allongement relatif u, courbure ρ et taux de variation de la torsion Ω) s'écrit ainsi:

$$\begin{pmatrix} F \\ M_t \\ M_b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \gamma & k_B T g & 0 \\ k_B T g & k_B T C & 0 \\ 0 & 0 & k_B T A \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ \Omega \\ \rho \end{pmatrix} \equiv \Gamma \begin{pmatrix} u \\ \Omega \\ \rho \end{pmatrix}$$
(160)

L'expression intégrée de la densité d'énergie élastique de la fibre s'écrit en fonction des variables canoniques u(S), $\Omega(S)$ et $\rho(S)$, i.e. des déformations locales, S étant l'abscisse curviligne le long de l'axe de la fibre de chromatine (modèle du ver extensible avec torsion):

$$\epsilon_{fibre}(S) = \frac{k_B T \mathcal{A}\varrho^2(S)}{2} + \frac{k_B T \mathcal{C}\Omega^2}{2} + \frac{\gamma u^2(S)}{2} + k_B T g \Omega(S) u(S)$$
(161)

Elle $d\acute{e}finit$ les constantes élastiques de la fibre de chromatine: la longueur de persistance de courbure \mathcal{A} , la longueur de persistance de torsion \mathcal{C} , le module élastique γ (une force) et le coefficient de couplage g entre l'étirement et la torsion (sans dimension). Les autres termes quadratiques sont nuls pour des raison de symétrie. Nous utiliserons plutôt l'expression de ϵ_{fibre} en fonction des contraintes, qu'on obtient en reportant les relations de réponse linéaire entre les déformations et les contraintes:

$$\epsilon_{fibre} = \frac{\left[k_B T \mathcal{C} F^2 + \gamma M_t^2 - 2k_B T g F M_t\right]}{2\left(k_B T \mathcal{C} \gamma - k_B^2 T^2 g^2\right)} + \frac{M_b^2}{2k_B T \mathcal{A}}$$

$$(162)$$

Notre démarche

La démarche consiste alors à relier non pas les déformations observées aux deux niveaux (fibre de chromatine/ADN) mais les contraintes, tout aussi facilement et univoquement reliées aux énergies élastiques dans le régime de réponse linéaire.

- on applique des contraintes (\vec{F}, \vec{M}) à la fibre;
- on écrit l'énergie totale $\mathcal{E}_{fibre}(\vec{F}, \vec{M})$ de la fibre, dans le modèle ci-dessus;
- on détermine, en utilisant des arguments de symétrie, les contraintes locales $(\vec{f_j}, \vec{m_j})$ au niveau de chaque linker j. En notant $O_j(s)$ la projection orthogonale sur l'axe \vec{A} de la fibre du point courant $P_j(s)$ le long de l'ADN:

$$\begin{cases} \vec{f_j}(s) = \vec{F} \\ \vec{m_j}(s) = \vec{M} - [O_j(s)\vec{P_j}(s)] \wedge \vec{F} \end{cases}$$
 (163)

• la réponse linéaire au niveau de chaque linker j permet de déterminer l'énergie élastique $E_j(\vec{f_j}, \vec{m_j})$ emmagasinée dans le linker j, qu'on réécrit comme une fonction de (\vec{F}, \vec{M}) d'après (163);

• on écrit alors l'identité $\mathcal{E}_{fibre} = \sum_j E_j$ et on identifie terme à terme, ce qui conduit aux expressions explicites des constantes élastiques de la fibre. Le résultat a de plus une valeur $d\acute{e}monstrative$, prouvant que le modèle élastique envisagé (modèle du ver extensible et avec torsion) décrit effectivement les propriétés élastiques de la fibre de chromatine. En notant D la distance entre deux nucléosomes successifs projetée sur l'axe de la fibre, η l'angle entre ces nucléosomes, projeté dans le plan perpendiculaire à l'axe, r la distance d'un nucléosome à l'axe et z l'angle entre un linker et l'axe, il vient [15]:

$$\mathcal{A} = \frac{AD/l}{1 - \frac{(C-A)}{2C}\sin^2 z}
C = \frac{CD}{l} \left(\frac{\tan^2(\eta/2)}{3} + \cos^2 z + \frac{A}{C}\sin^2 z \right) \left(\frac{1}{1 + \frac{\tan^2(\eta/2)}{3} \left(\cos^2 z + \frac{C}{A}\sin^2 z \right)} \right)
\gamma = k_B T \frac{D}{l} \left(\frac{A\cos^2 z + C\sin^2 z}{r^2\cos^2(\eta/2)} \right) \left(\frac{1}{1 + \frac{\tan^2(\eta/2)}{3} \left(\cos^2 z + \frac{C}{A}\sin^2 z \right)} \right)
g = \frac{D}{l} \left(\frac{(C-A)\sin z \cos z}{r\cos(\eta/2)} \right) \left(\frac{1}{1 + \frac{\tan^2(\eta/2)}{3} \left(\cos^2 z + \frac{C}{A}\sin^2 z \right)} \right)$$

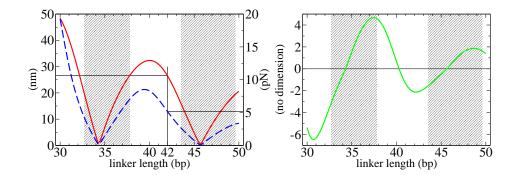
DISCUSSION

Les constantes élastiques obtenues peuvent être représentées comme des fonctions ¹⁷³ de l et ϕ , via la dépendance en l et ϕ des caractéristiques géométriques D, r, z et η de la fibre (figure H.2).

Nous avons fait un calcul asymptotique, pour une fibre infinie, pour s'affranchir de difficultés techniques. Mais les constantes élastiques obtenues ont un sens localement et peuvent être considérées comme des fonctions de l et ϕ dès l'échelle de quelques nucléosomes (typiquement, assez pour qu'un modèle à symétrie cylindrique ait un sens).

^{173.} Une approche alternative à la nôtre a été utilisée par Schiessel et al.; en considérant des architectures particulières de la fibre, ces auteurs ont pu relier les déformations de la chromatine à celles subies conjointement par l'ADN des linkers et ainsi obtenir une expression des constantes élastiques en fonction des paramètres locaux de la fibre, analogues de l et ϕ [Schiessel et al. 2001] [Schiessel 2003].

252 Annexe H



H.2 - Organisation des nucléosomes dans la fibre à 30nm

Les lignes de rappel, sur la figure H.2 (gauche), représentent les valeurs expérimentale obtenues par micromanipulations [Cui et Bustamante 2001]. Elles proviennent de courbes force-extension de relaxation, où il est légitime de négliger les interactions entre les nucléosomes, comme dans notre modèle. Elles correspondent à une $m \ell m e valeur$ de $l \approx 42$ bp, multiple du pas de l'ADN et pour laquelle les nucléosomes sont donc phasés. La structure associée, dans laquelle les nucléosomes s'organisent en colonnes, est représentée sur la figure H.3 (gauche). Cette structure, obtenue dans un modèle géométrique minimal et validée par une expérience $in \ vitro$, semble cependant une structure plausible $in \ vivo$, ou plus exactement un point de départ intéressant pour obtenir une structure possible de la fibre à 30 nm $in \ vivo$.

Le premier point notable est qu'elle se démarque radicalement (orientation des nucléosomes par rapport à l'axe de la fibre, par exemple) du «modèle du solénoïde», omniprésent, en particulier dans l'iconographie (voire figure 24), bien que de nombreuses expériences l'aient fortement remis en cause, et probablement définitivement écarté [Wolffe 1995] [Zlatanova et al. 1999].

Le second point est que cette structure est compatible avec l'observation de phases de type

«cristal liquide» dans des solutions de mononucléosomes [Leforestier et Livolant 1997]. Il est vraisemblable que la sélection naturelle ait favorisé des structures de fibre pouvant exploiter la tendance naturelle des nucléosomes à s'empiler, ici à des fins de compaction et de verrouillage de la fibre lorsque l'expression génétique doit être inhibée. Mozziconnacci et Victor [2003] ont récemment suggéré qu'une légère ouverture du nucléosome (gaping, comme une huître qui bâillerait) pouvait participer à l'obtention d'une structure verrouillée, en permettant un empilement («stacking») des nucléosomes dans une structure de départ un petit peu différente, où un réglage fin de l et ϕ autour des valeurs précédentes a amélioré le taux de compaction (figure H.3, droite). On voit d'ailleurs sur cette figure la lacune à combler entre les nucléosomes pour que leur interaction soit optimale, ce que réalise une légère ouverture induisant un angle entre les faces opposées du nucléosome. C'est dans cette structure verrouillée que prendrait place l'initiation de la transcription, impliquant entre autres le mécanisme proposé au § 3.3.

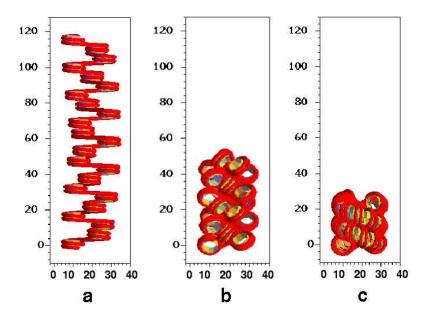


Figure H.3: À gauche, structure en colonnes des nucléosomes obtenue dans notre modèle purement géométrique pour l=42 bp (nucléosomes phasés). Au milieu, structure condensée qui s'en déduit par réglage fin de ϕ et en prenant en compte les interactions attractives entre nucléosomes (stacking). À droite, une déformation du nucléosome (gaping) intervient alors pour améliorer l'empilement («stacking») des faces adjacentes, ce qui achève de compacter et de verrouiller la structure [Mozziconacci et Victor 2003]. Les distances sur les axes sont données en nm.

254 Annexe H

H.3 - Localisation de l'histone H1

Il a été suggéré (expérimentalement sur mononucléosomes [Leuba et al. 1998]) que la partie C-terminale des histones H1 venait s'enrouler autour de deux linkers en formant une tige («stem»). Par ailleurs, d'autres observations montrent que H1 est mobile et que son temps de résidence est assez court, de l'ordre de la minute [Misteli 2001]. Nous suggérons que plusieurs localisations alternatives et en général transitoires sont possibles pour H1. Au demeurant, l'image classique propose déjà deux sites accepteurs par nucléosome (pour une stœchiométrie moyenne d'une histone H1 par nucléosome et une double occupation exclue). L'histone H1 apparaît de plus comme un constituant mobile, multiforme (il existe différents types de H1, suivant l'espèce et le type cellulaire) et jouant vraisemblablement un rôle additionnel de réglage fin (l'élimination de H1 par knock-out des gènes codant cette protéine n'est pas létale et il existe des organismes sans H1).

Dans le contexte de la structure verrouillée, à nucléosomes empilés en colonnes que nous proposons (figure H.3), un positionnement possible pour H1 pourrait être à cheval entre deux nucléosomes superposés, les linkers de ces deux nucléosomes étant plus proches que les linkers d'un même nucléosome (figure H.4); cette localisation renforcerait la stabilité et la compaction de cette structure inactive et son déplacement participerait à la «pré-activation» locale de la fibre, conjointement à d'autres modifications (modifications post-traductionnelles des parties terminales des linkers, modification structurale des nucléosomes). Je concluerai en soulignant que cette question de la localisation est encore très débattue ¹⁷⁴ et que d'ailleurs rien n'exige que la réponse soit unique, tout au contraire. La localisation de l'histone H1 entre les linkers entrant et sortant, peut effectivement être argumentée: elle formerait un pivot favorisant certaines déformations du nucléosome et fournirait une position plausible et adaptée à certains scénarios de décondensation sur lesquels nous travaillons actuellement, dans l'équipe «Modélisation multi-échelles de la matière vivante» du LPTL.

Dans une vision dynamique du rôle de H1, une compétition entre différents sites apparaît d'ailleurs comme un atout, permettant une plus grande flexibilité et une adaptation rapide de l'influence de H1 sur l'architecture de la fibre (possibles effets rétroactifs et coopératifs).

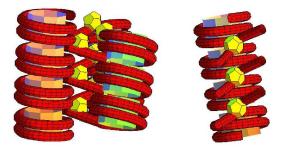


Figure H.4: Une nouvelle localisation pour l'histone H1 (détail à droite), à cheval entre deux nucléosomes superposés au sein de la fibre. Notons que cette localisation n'est envisageable que dans une fibre condensée, où les nuclésomes sont étroitement superposés.

^{174.} Les résultats expérimentaux avérés sont obtenus $in\ vitro$, sur des fibres relativement décondensées, où seule une localisation «interne» à un nucléosome est envisageable.

I. La notion d'allostérie

La notion d'allostérie joue un rôle essentiel dans les mécanismes de régulation et de signalisation cellulaire, au point d'avoir été qualifiée par Monod de «second secret de la vie» (le premier étant la structure en double hélice de l'ADN). Elle se rattache aux problématiques de ce mémoire à plusieurs titres: elle implique des transitions conformationnelles (§ 2.3.2) de la protéine concernée; nous en avons proposé au § 3.3 une généralisation supramoléculaire; c'est un exemple emblématique de mécanisme établi par sélection naturelle (§ 3.1, § 4.4). Je débuterai cette annexe par les éléments nécessaires de cinétique chimique, en particulier les modèles de base de la catalyse enzymatique et la notion de réversibilité d'une réaction chimique (§ 1.1). J'introduirai alors la notion de protéine allostérique avec le modèle historique de Monod, Wyman et Changeux [1965], lequel s'applique à des enzymes formées de plusieurs sous-unités identiques et associe allostérie et arguments de symétrie pour expliquer la coopérativité manifestée par ces enzymes (§ 1.2). Plus généralement, la notion d'allostérie repose sur la séparation du site actif et du site de régulation (§ 1.3). J'envisagerai enfin l'élargissement de la notion d'allostérie à des échelles supramoléculaires, en m'appuyant sur un travail effectué avec Jean-Marc Victor (LPTL) sur le comportement allostérique de l'ADN au sein de la chromatine [18], § 3.3. L'idée générale que nos résultats illustrent est que la structure globale d'un assemblage de macromolécules, en l'occurrence l'architecture de la fibre de chromatine, induit des contraintes topologiques et mécaniques au niveau de ses éléments et peut par ce biais leur donner des potentialités allostériques. Nous suggérons ainsi que des $m\acute{e}canismes$

allostériques multi-échelles, dans lesquels les niveaux supérieurs d'organisation contrôlent les propriétés allostériques des niveaux inférieurs, pourraient jouer un rôle crucial dans la régulation de l'expression génétique chez les eucaryotes (§ 1.4). Je discuterai en conclusion l'avantage évolutif des mécanismes allostériques et leur

émergence par sélection naturelle (§ 1.5).

I.1 - Catalyse enzymatique

LA NOTION DE CATALYSEUR

De façon générale, un catalyseur est une espèce chimique qui, sans être consommée, est utile voire nécessaire au déroulement d'une réaction chimique: elle participe à la réaction en accélérant sa cinétique mais elle est intégralement restituée à la fin du processus. Il suffit en général d'une petite quantité de catalyseur pour atteindre la performance maximale. Dans un contexte biologique, les catalyseurs sont principalement des protéines; on appelle ces protéines des *enzymes* et elles sont baptisées d'un nom en -ase pour rappeler leur nature et leur fonction (kinase, protéase, polymérase, par exemple). Ce sont parfois aussi des acides nucléiques, en majorité des molécules d'ARN appelées des ribozymes. Leur rôle est essentiel: la grande majorité des réactions chimiques intervenant en biologie ne sont observées ¹⁷⁵ qu'en présence de l'enzyme adéquate, le plus souvent très spécifique.

^{175.} En replaçant cette observation dans un contexte évolutif, on peut penser que la lenteur des réactions biochimiques spontanées (en l'absence d'enzymes) a été sélectionnée: le fait qu'elles nécessitent une activation ciblée par une ou plusieurs enzymes spécifiques donne des moyens de contrôler très précisément et très

J'ai décrit au § 2.3.2 l'interprétation cinétique du rôle d'un catalyseur: il modifie le paysage énergétique (énergie ou enthalpie libres) en abaissant les barrières, voire en créant de nouveaux chemins réactionnels, ce qui va accélérer la cinétique de la réaction. Je rappellerai brièvement l'argument dans le cas d'un modèle à deux états S et P (associé par exemple à une transition conformationnelle, § 2.3.2). On peut définir ¹⁷⁶ des constantes cinétiques, k et k', égales à la probabilité par unité de temps, respectivement d'une transition $S \to P$ et d'une transition $P \to S$. Elles dépendent de tout le chemin réactionnel menant respectivement de S à P ou de P à S. Dans la théorie de Kramers, en supposant que S et P sont séparés par une barrière T (comme représenté sur la figure 22), on a $k = cte. \exp[-\beta(F_T - F_S)]$ et $k' = cte. \exp[-\beta(F_T - F_P)]$; les constantes k et k' dépendent donc de la hauteur de la barrière, respectivement vue depuis S ou depuis P. En notant s et p les concentrations, la constante d'équilibre $K_{eq} \equiv s_{eq}/p_{eq}$ est égale à k'/k, puisqu'à l'équilibre, on a la relation de bilan détaillé: $k s_{eq} = k' p_{eq}$; on obtient ici $K_{eq} = \exp[\beta(F_P - F_S)]$. L'action du catalyseur est alors d'abaisser la barrière: typiquement, sa liaison avec le substrat va modifier l'état T et augmenter sa probabilité $\exp(-\beta F_T)$. Dans ce point de vue classique, la présence du catalyseur va ainsi augmenter k et accélérer la réaction $S \to P$; elle va aussi augmenter k' et accélérer la réaction $P \to S$. La constante d'équilibre K_{eq} ne dépend pas de la barrière d'activation, mais seulement des énergies libres des états S et P, de sorte que la constante d'équilibre K_{eq} n'est pas modifiée par le catalyseur: il accélère la cinétique de la réaction sans affecter sa thermodynamique à l'équilibre.

Ce raisonnement est une image qualitative, voire simpliste. Il demanderait à être repris dans un paysage multidimensionnel pour pouvoir mieux y rendre compte de l'influence du catalyseur sur le ou les chemins réactionnels possibles. Dans le contexte biologique envisagé ici, il faut aussi tenir compte du fait que certaines enzymes fonctionnent de façon active et hors d'équilibre chimique, typiquement en «consommant» de l'ATP (couplage avec la réaction très irréversible d'hydrolyse de l'ATP). Les degrés de liberté atomiques restent à l'équilibre thermique, ce qui permet encore de parler de paysage énergétique et de constantes cinétiques, et de rester dans le cadre de la cinétique chimique (loi cinétique d'action de masse, voir ci-dessous). Mais il faut dans une telle situation prendre en compte les flux entrants et sortants: en particulier, la relation de bilan détaillé conduisant à $K_{eq} = k'/k$ n'est plus vérifiée et la notion même de constante d'équilibre n'a plus d'intérêt. Cette spécificité biologique se reflète en particulier dans le fait que ce sont en général deux enzymes différentes qui catalysent une réaction et la réaction inverse 177 .

Les exemples de catalyse enzymatique sont innombrables [Fersht 1985]: polymérases qui catalysent la polymérisation des acides nucléiques (via une liaison phosphodiester), nucléases qui catalysent la dégradation des acides nucléiques par coupure du squelette phosphodiester, protéases qui dégradent les protéines par coupure des liaisons peptidiques. Je mentionnerai également deux exemples reliés à mes thèmes de recherches car impliqués dans les modifications post-traductionnelles des histones:

- celui des kinases, catalysant la réaction de phosphorylation et des phosphatases, catalysant la réaction inverse. Ces réactions sont également impliquées dans diverses cascades de signalisation cellulaire et interviennent en particulier dans l'oscillateur mitotique [Goldbeter 1996].
- celui des acétyltransférases, catalysant l'acétylation de certains résidus protéiques (les lysines, dans le cas des histones H3) et des déacétylases, catalysant leur déacétylation.

rapidement ces réactions, en lien avec l'environnement ou avec d'autres voies métaboliques.

^{176.} La définition des constantes cinétiques (comme la notion même de paysage énergétique) repose sur une hypothèse d'équilibre thermique local, pour que les poids relatifs soient donnés par la distribution de Boltzmann (§ G.3 et § G.6); elle n'exige par contre pas qu'il y ait équilibre chimique: les constantes k et k' décrivent également les régimes transitoires – par exemple l'évolution à partir de la situation où toutes les protéines sont dans l'état S – ou un régime maintenu hors d'équilibre par un apport extérieur de substrat en forme S (système ouvert).

^{177.} Dans ce cas, une situation courante est que l'une des deux enzymes, et seulement l'une des deux, consomme de l'ATP (processus catalytique «actif»), l'énergie thermique suffisant pour l'autre.

Ces exemples illustrent la très grande spécificité des enzymes; par exemple, l'acétylation de différents résidus fera intervenir des acétyltransférases différentes, bien que ce soit la même réaction chimique (fixation d'un radical acétyl) qui se produise. Ils illustrent également le fait, déjà souligné, que ce n'est pas la même enzyme qui catalyse une réaction et la réaction inverse. L'intervention d'enzymes permet ainsi de réaliser des réactions pratiquement irréversibles dans des conditions données, i.e. de contrôler la possibilité mais aussi le sens d'une réaction.

LA LOI D'ACTION DE MASSE

Les réactions catalytiques sont plus couramment décrites à une échelle supérieure à celle de la théorie de Kramers, en termes de concentrations moyennes, dans le cadre de la cinétique chimique. J'enploierai ¹⁷⁸ le terme de loi (cinétique) d'action de masse pour désigner la structure des équations d'évolution associées, dans ce cadre, à des réactions supposés élémentaires, sans présumer d'une situation d'équilibre chimique:

$$\sum_{i} a_{i} X_{i} \stackrel{k}{\rightleftharpoons} \sum_{j} b_{j} Y_{j} \qquad \frac{dY_{q}}{dt} = b_{q} \left[k \prod_{i} x_{i}^{a_{i}} - k' \prod_{j} y_{j}^{b_{j}} \right]$$

$$(164)$$

(en notant x et y les concentrations) si Y_q n'est égal à aucun X_i ; si $Y_q = X_{i_q}$, il faut remplacer b_q par $b_q - a_{i_q}$. Ces équations peuvent se déduire des équations moléculaires dans la cadre d'une approche de champ moyen [Lemarchand et Vidal 1988] où l'on néglige les fluctuations statistiques et les fluctuations spatiales de densité. La loi d'action de masse ne s'applique pas lorsque la réaction n'est pas élémentaire (par exemple, une réaction $S \to P$ catalysée par une enzyme E doit être décomposée en étapes $E + S \rightleftharpoons ES$ et $ES \to E + P$). Elle échoue plus profondément lorsque les fluctuations microscopiques participent de façon essentielle à la cinétique et modifient les équations d'évolution des concentrations moyennes, comme je l'ai discuté au § 2.3.1. Je vais maintenant présenter quelques modèles cinétiques de référence pour décrire l'activité enzymatique.

LE MODÈLE CINÉTIQUE DE MICHAELIS ET MENTEN

Le modèle de base est celui associé aux noms de Michaelis et Menten [1913]. Il décrit la plus simple des réactions enzymatiques: un substrat S est transformé en un produit P à l'aide d'une enzyme E. La réaction enzymatique $S \stackrel{E}{\longrightarrow} P$ est une réaction chimique complexe. Pour expliciter sa cinétique, il faut se ramener à un schéma constitué de réactions élémentaires, les seules auxquelles on puisse appliquer la loi cinétique d'action de masse. Le schéma proposé est le suivant:

$$S + E \underset{k'}{\rightleftharpoons} ES \xrightarrow{k_{cat}} P + E \qquad [S] \equiv s, \quad [E] \equiv e \quad [ES] \equiv c \qquad (165)$$

On suppose ici que le produit est consommé d'une façon ou d'une autre 179 , de sorte que la réaction inverse $E+P\to ES$ ne se produit pas. Je noterai c la concentration du complexe enzyme-substrat ES. Il y a conservation de la concentration totale de l'enzyme puisque celle-ci est régénérée à la

178. Ce sens se trouve par exemple dans [Turing 1952]. Dans un sens plus restreint, la «loi d'action de masse» désigne la relation entre les concentrations à l'équilibre:

$$k \; \prod_i x_{i,eq}^{a_i} = k' \; \prod_j y_{j,eq}^{b_j}$$

Cette loi d'action de masse rejoint la condition de bilan détaillé discutée au § 2.1.3; elle n'est donc plus vérifiée dès que des flux parcourent le système et le maintiennent hors d'équilibre chimique.

179. On peut rendre plus réaliste ce schéma en explicitant la consommation de P (terme -uP) ce qui correspond aux situations expérimentales, in vitro. Pour une enzyme in vivo, la situation est parfois plus compliquée car le produit P peut rétroagir plus ou moins directement sur les différentes étapes de sa fabrication [Goldbeter 1996]; nous laisserons ici de côté cette difficulté.

fin de la réaction: $e + c = cte = e_0$. Pour être complets, rappelons tout d'abord l'ensemble des hypothèses implicites dans l'utilisation du modèle de Michaelis et Menten: il n'y a qu'une seule espèce enzymatique, le produit P ne se forme pas en l'absence d'enzymes, la réaction enzymatique n'est pas coopérative et il n'y a pas de rétroaction du produit P sur la cinétique enzymatique.

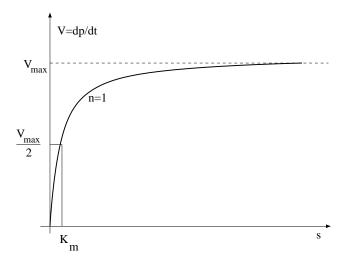


Figure I.1: Cinétique michaelienne. La vitesse V de la réaction est définie comme le taux avec lequel le produit se forme au tout début de la réaction, juste après la fin du régime transitoire durant lequel les espèces intermédiaires (complexes enzymes-substrat) se forment; V est représentée en fonction de la concentration initiale s_0 de substrat (espèce transformée au cours de la réaction), avec $s_0 \gg e_0$ si e_0 est la concentration totale d'enzymes.

Plusieurs analyses cinétiques de ce modèle sont alors possibles, suivant les hypothèses que l'on introduit, et elles conduisent à différents régimes. La cinétique de Michaelis et Menten découle d'une hypothèse d'équilibre local de la première réaction. La cinétique de Briggs et Haldane s'obtient sous l'hypothèse de quasi-stationnarité dc/dt = 0. Une troisième approche est l'approximation quasi-statique, consistant à supposer que $s = s_0$; elle permet de décrire la mise en place de la concentration stationnaire $c^*(s_0)$, aux temps très courts. L'alternative entre approximation quasi-stationnaire et approximation quasi-statique est tout à fait générale; elle se rencontre dans toutes les dynamiques à deux échelles de temps bien séparées (§ B.2). La résolution perturbative associée est présentée plus en détail ci-dessous.

L'approximation de Michaelis et Menten suppose que la réaction $S+E \rightleftharpoons ES$ est à l'équilibre, si bien qu'on peut exploiter la relation de bilan détaillé se/c=k'/k; cette approximation est valable si la réaction produisant P est beaucoup plus lente que l'équilibration de la première réaction, ce qui s'écrit quantitativement $k_{cat} \ll k'$. On obtient alors:

$$V \equiv \frac{dp}{dt} = V_{max} \left(\frac{s}{K_{eq} + s}\right) \qquad V_{max} = k_{cat} e_0 \qquad K_{eq} = \frac{k'}{k}$$
 (166)

L'approximation de Briggs et Haldane se ramène à une approximation quasi-stationnaire, mise en œuvre dans de nombreuses réactions de catalyse enzymatique. On y suppose que le complexe atteint très rapidement un état d'équilibre, contrôlé par la concentration s de substrat [Keener et Sneyd 1998]. On écrira dc/dt = 0, conduisant à $kes = (k' + k_{cat})c = ks(e_0 - c)$, d'où l'on tire l'expression suivante pour la vitesse de réaction:

$$V \equiv \frac{dp}{dt} = -\frac{ds}{dt} = V_{max} \left(\frac{s}{K_m + s}\right) \qquad V_{max} = k_{cat} \ e_0 \qquad K_m = \frac{k' + k_{cat}}{k}$$
 (167)

La dépendance de cette vitesse par rapport à la concentration s de substrat est représentée sur la figure I.1. On notera qu'elle est linéaire aux faibles valeurs de s, et qu'elle sature à une valeur V_{max} , proportionnelle à la concentration initiale e_0 de l'enzyme: toutes les enzymes sont alors en action et elles ne peuvent traiter davantage de substrat. V_{max} est aussi proportionnelle à la constante cinétique k_{cat} , qui est parfois utilisée pour quantifier l'activité catalytique de l'enzyme. K_m est appelée la constante de Michaelis de l'enzyme ¹⁸⁰; elle correspond à la concentration de substrat pour laquelle la vitesse de réaction est égale à la moitié de sa valeur maximale V_{max} . On retrouve $K_m \approx K_{eq}$ si $k_{cat} \ll k'$, ce qui correspond à l'analyse de Michaelis et Menten. On montre que la condition de validité de cette approche de Briggs et Haldane est que l'enzyme ne soit présente qu'en très faible quantité, si bien que la quantité de complexe ES atteint très rapidement sa valeur stationnaire $e^*(s) = e_0 s/(s + K_m)$, adaptée à chaque instant à la concentration s de substrat. Je vais ci-dessous préciser ce point, qui s'appuie sur une analyse multi-échelles déjà rencontrée aux § 2.1.1 et § 2.1.2 et exposée dans le cas général au § 8.2.

APPROXIMATION QUASI-STATIONNAIRE ET ANALYSE MULTI-ÉCHELLES

Le calcul de la cinétique du schéma de Michaelis et Menten peut être mené à bien en utilisant une méthode perturbative multi-échelles, de type «couche limite» (temporelle) [Murray 2002], § B.2. L'intérêt de faire le calcul complet est double. Il permet d'une part de décrire le régime transitoire observé au début de la réaction, lequel est, par construction même, inaccessible dans l'approximation quasi-stationnaire. Il permet surtout de tester la pertinence de cette approximation et d'établir quantitativement les conditions de sa validité: il faut que la quantité initiale e_0 d'enzyme soit petite devant la quantité initiale e_0 de substrat. Le rapport e_0/e_0 est en effet le paramètre perturbatif, en l'occurrence le paramètre quantifiant la séparation des échelles, sur laquelle s'appuie la résolution approchée décrite au § B.2. En pratique, le passage à des variables e_0 0 est en effet de paramètre de faire explicitement apparaître ce petit paramètre e_0 1 dans les équations d'évolution:

$$\tilde{s} \equiv \frac{s}{s_0}, \quad \tilde{c} \equiv \frac{c}{e_0}, \quad K_m \equiv \frac{k' + k_{cat}}{k} \quad \lambda \equiv \frac{k_{cat}}{ks_0} \quad \epsilon = \frac{e_0}{s_0}$$
 (168)

Aux temps courts, la variable temporelle pertinente est $\tau = t/\epsilon$ et l'évolution s'écrit alors:

$$\frac{d\tilde{s}}{d\tau} = \epsilon \left[-\tilde{s} + \tilde{c}(\tilde{s} + K_m/s_0 - \lambda) \right] \qquad \frac{d\tilde{c}}{d\tau} = \tilde{s} - \tilde{c}(\tilde{s} + K_m/s_0)$$
 (169)

La loupe temporelle réalisée par le changement de variable $\tau=t/\epsilon$ ramène sur une durée apparente finie le régime transitoire très court pendant lequel le complexe (variable rapide c, \tilde{c} sans dimension) atteint sa valeur stationnaire. L'approximation, dans ce régime, consiste à négliger la consommation de S (variable lente s, \tilde{s} sans dimension) et la formation de P: elles n'ont pas encore commencé (approximation quasi-statique pour S). On écrit alors $\tilde{s} \equiv 1$ ($s \equiv s_0$) et on ne s'occupe que de l'évolution de c depuis sa valeur initiale c(0) = 0 jusqu'à sa concentration en régime stationnaire $\tilde{c}^* = s_0/(K_m + s_0)$ (soit $c^*(s_0) = e_0 s_0/(K_m + s_0)$ en vraie grandeur), à la fin du régime transitoire.

^{180.} Ce nom prête à confusion car ce n'est pas cette constante K_m mais la constante d'équilibre $K_{eq} = k'/k$ qui intervient dans le traitement proposé par Michaelis et Menten [1913].

Aux temps d'observation $t \sim \mathcal{O}(1)$, c se réajuste instantanément à l'évolution de s, sur des durées $\delta t \sim \mathcal{O}(\epsilon)$ infinitésimales. On comprend alors la condition de validité $\epsilon \ll 1$ de l'approximation de Briggs et Haldane: si $e_0 \ll s_0$, l'évolution de c sur une durée $\mathcal{O}(\epsilon)$ ne modifie effectivement pas s de façon appréciable (de plus la quantité relative de S impliquée dans le complexe ES est négligeable). On écrit ainsi que c est à tout instant dans son état asymptotique, esclave de la concentration s à cet instant: $c = c^*(s) \equiv e_0 s/(K_m + s)$. Comme je l'ai explicité dans § B.2, on obtient pour les variables adimensionnées des équations de la forme:

$$\frac{\tilde{s}}{dt} = -\tilde{s} + \tilde{c}(\tilde{s} + K_m + \lambda) \qquad \epsilon \frac{\tilde{c}}{dt} = g(\tilde{s}, \tilde{c}) \equiv \tilde{s} - \tilde{c}(\tilde{s} + K_m/s_0)$$
(170)

ce qui rend naturelle l'approximation quasi-stationnaire consistant à écrire $g(\tilde{s},\tilde{c})=0$ (ordre 0 de la démarche perturbative par rapport à ϵ). La démarche perturbative s'achève par le raccord des deux régimes, quasi-statique ou quasi-stationnaire, à un instant correspondant à $\tau=\infty$ et t=0. En d'autres termes, on place le raccord à un instant où les processus rapies sont terminés ($c=c^*(s_0)$) mais où les processus lents n'ont pas encore commencé ($s=s_0$) On a donc simultanément une approximation quasi-statique pour S (du côté des temps courts) et une approximation quasi-stationnaire pour ES (du côté des temps longs). Comme décrit dans § B.2, le raccord s'explicite en écrivant: $\lim_{\tau\to\infty} s(\tau) = \lim_{t\to 0} s(t) = s_0$ et $\lim_{\tau\to\infty} c(\tau) = \lim_{t\to 0} c(t) = c^*(s_0)$ (figure I.2).

Cet argument de séparation des échelles où l'on suppose que certaines espèces intermédiaires (ici le complexe ES) atteignent très rapidement une valeur stationnaire, esclave des concentrations des substrat (ici S), se rencontre très souvent en catalyse enzymatique.

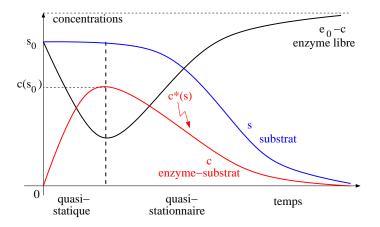


Figure I.2: Les deux régimes cinétiques du schéma de Michaelis et Menten. Aux temps courts, on utilise l'approximation quasi-statique $s\equiv s_0$ et la condition initiale c(0)=0; aux temps longs, on utilise l'approximation quasi-stationnaire («approximation de Briggs et Haldane») suivant laquelle c est esclave de s: $c\equiv c^*(s)$. La verticale pointillée correspond au crossover entre les temps courts $\tau\equiv t/\epsilon=\mathcal{O}(1)$ et les temps longs $t=\mathcal{O}(1)$.

CINÉTIQUES COOPÉRATIVES ET COEFFICIENT DE HILL

On peut reprendre le schéma de réaction précédent et considérer que l'enzyme a la capacité de se lier à deux molécules de substrat et de catalyser simultanément leur transformation:

$$S + E \stackrel{k_1}{\rightleftharpoons} ES \stackrel{k_{cat,1}}{\longrightarrow} P + E \qquad S + ES \stackrel{k_2}{\rightleftharpoons} ESS \stackrel{k_{cat,2}}{\longrightarrow} 2P + E \qquad (171)$$

En utilisant l'approximation quasi-stationnaire pour les deux espèces intermédiaires (ES et ESS), on obtient l'expression:

$$V = e_0 s \left(\frac{k_{cat,1} K_2 + k_{cat,2} s}{K_1 K_2 + K_2 s + s^2} \right) \qquad K_1 = \frac{k_{cat,1} + k_1}{k_1'} \qquad K_2 = \frac{k_{cat,2} + k_2}{k_2'}$$
 (172)

Ce qui apparaît significatif dans cette expression est la présence de termes quadratiques en s qui apparaissent. Il est possible de généraliser l'analyse au cas où l'enzyme peut se lier à n molécules de substrat; ce sont alors des termes en s^n qui apparaissent. Cela conduit à proposer le modèle effectif suivant pour caractériser une cinétique coopérative et pour modéliser les données expérimentales obtenues dans cette situation:

$$V = V_{max} \left(\frac{s^n}{K^n + s^n} \right) \tag{173}$$

Pour des raisons dimensionnelles, on convient de noter la constante cinétique sous la forme K^n . La forme de cette dépendance de V par rapport à la concentration s de substrat est représentée sur la figure I.3. Elle a l'allure d'une sigmoïde, centrée en $s^* = K$ et de largeur Δs d'autant plus étroite que n est grand. Cet exposant n, appelé le coefficient de Hill et en général non entier, quantifie ainsi la coopérativité de la réaction.

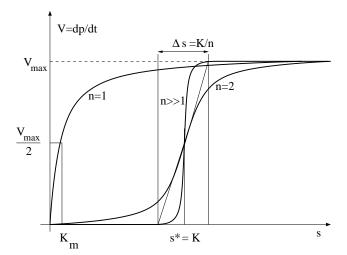


Figure I.3: Dépendance V(s) sigmoïdale caractéristique d'une cinétique coopérative, pour un coefficient de Hill n=2 ou $n\gg 1$ (correspondant à une coopérativité d'autant plus marquée de l'activité catalytique de l'enzyme qu'il est grand). Par comparaison, la cinétique Michaelienne correspond à la courbe hyperbolique obtenue pour n=1.

La réaction ne débute qu'une fois atteinte une concentration s^* de substrat (seuil) et sa vitesse est alors pratiquement indépendante de s (saturation) (voir aussi § M.4, figure M.8). Cet effet en tout ou rien est une manifestation caractéristique d'un mécanisme coopératif. C'est sa propriété émergente essentielle, celle à laquelle on peut réduire le comportement global, ce qui est fait dans le modèle (173) à trois paramètres: V_{max} décrivant le niveau de saturation, K localisant le seuil $s^* = K$, et n estimant la largeur $\Delta s = K/n$. C'est aussi sa justification sélective, i.e. la raison pour laquelle de telles cinétiques se sont mises en place au cours de l'Évolution, préférentiellement aux autres (voir § I.5); la propriété biologiquement intéressante peut être:

- soit la stabilité de la vitesse au-dessus du seuil: $V \approx V_{max}$ dès que $s > s^*$, de valeur insensible aux fluctuations même importantes de s;
- soit au contraire la grande sensibilité observée au voisinage du seuil s^* : il suffit de faire varier s de Δs pour passer de V=0 à V_{max} ; de plus, on n'observera en pratique que les valeurs extrêmes 0 et V_{max} si n est assez grand, ce qui réalise un véritable commutateur biochimique.

ACCÈS EXPÉRIMENTAL

On a accès expérimentalement aux propriétés cinétiques en mesurant le taux de formation de produit, identifié avec la vitesse instantanée de réaction V(t) que l'on peut ainsi suivre au cours du temps. On ralentit la réaction, sans changer la cinétique autrement que par un facteur multiplicatif $(e_0$ n'intervient que dans V_{max} , qui lui est proportionnelle) en diminuant la quantité d'enzymes, pour l'amener dans des échelles de temps plus facilement observables. Lorsqu'il n'est pas possible de suivre simultanément V et s au cours du temps, on mesure la vitesse initiale $V(s,t\approx0)$ pour différentes concentrations initiales s de substrat (ce qui suppose implicitement une dépendance de [P](t) linéaire en temps dans la fenêtre temporelle de la mesure). Une autre observable est la fraction c/s de substrat lié (ou plus facilement sa valeur de saturation). Il faut ensuite un modèle cinétique paramétré pour interpréter les observations expérimentales en termes de constantes d'équilibre ou de constantes cinétiques élémentaires. Le modèle de cinétique coopérative, éq. (173), englobant le modèle de Michaelis-Menten pour n=1, est ainsi très couramment utilisé pour exploiter les données expérimentales. Le coefficient de Hill n s'interprète comme un indice de coopérativité, d'autant plus grand que la réaction est coopérative: il peut être vu comme le nombre de sites catalytiquement actifs par enzyme (comme le montre le schéma cinétique explicité ci-dessus pour n=2 et généralisable à n quelconque). En pratique, n est un nombre effectif et non nécessairement entier, car il peut arriver que les sites catalytiques ne puissent pas être tous actifs simultanément [Robert et al. 1987); les valeurs observées ne sont jamais très élevées, dépassant rarement 4.

IRRÉVERSIBILITÉ D'UNE RÉACTION CHIMIQUE

Une parenthèse mérite d'être ouverte sur la notion d'irréversibilité d'une réaction chimique, que je vais discuter sur l'exemple simple d'une réaction $S \rightleftharpoons P$ (par exemple, une transition conformationnelle entre deux formes S et P d'une macromolécule).

• Un premier type d'irréversibilité apparaît lorsque les constantes cinétiques sont très différentes, par exemple $k' \ll k$ (en notant k la constante cinétique de $S \to P$ et k' celle de $P \to S$). Si on part d'une situation où l'espèce est en forme S, on observera sur une durée finie beaucoup de transitions $S \to P$ et aucune transition $P \to S$. À l'échelle usuelle, macroscopique, de l'observation, on décrira l'évolution de S à travers l'équation cinétique: ds/dt = -ks, en négligeant la voie retour de P vers S. Ce traitement approché est valable tant que $k'p(t) \ll ks(t)$. Asymptotiquement, la forme S se dépeuple au profit de la forme P et on aboutit, une fois atteint l'équilibre thermodynamique, à la condition de bilan détaillé: $ks_{eq} = k'p_{eq}$. Il y a alors autant de transitions par unité de temps de P vers S que de S vers P: la probabilité de $P \to S$ est très faible devant celle de $S \to P$ mais $p_{eq} \gg s_{eq}$ et le rapport p_{eq}/s_{eq} compense exactement le rapport k'/k. Il s'agit donc d'une irréversibilité apparente (quoique bien réelle expérimentalement dès que le régime asymptotique est

trop long à atteindre) liée à la disparité des temps caractéristiques de transition et au fait qu'on part d'un état hors de l'équilibre thermodynamique.

• Un second type d'irréversibilité apparaît lorsqu'on injecte un flux ϕ de l'espèce S dans le système. En restant dans le cadre de la cinétique chimique, on écrit:

$$ds/dt = -dp/dt = \phi + k'p - ks = \phi = k's_0 - (k+k')s$$
(174)

En régime stationnaire, le système est parcouru par un flux ϕ et les valeurs s_{st} et p_{st} ne vérifient plus la condition de bilan détaillé:

$$s_{st} = \frac{k's_0 + \phi}{k + k'} \qquad p_{st} = \frac{ks_0 - \phi}{k + k'} \qquad ks_{st} - k'p_{st} = \phi \qquad (175)$$
 Il faut néanmoins discuter le fait de prendre les mêmes constantes k et k' que celles déterminées à

Il faut néanmoins discuter le fait de prendre les mêmes constantes k et k' que celles déterminées à flux $\phi = 0$, ce qui va reposer sur un argument d'équilibre thermodynamique local (dans l'espace de phase), justifié si l'injection est lente par rapport aux échelles de temps microscopiques.

• Un troisième type d'irréversibilité, plus rare, apparaît lorsque la réaction chimique induit une distorsion de la distribution des vitesses moléculaires (écart à la distribution maxwellienne). C'est le cas dans les réactions de combustion, où les molécules rapides vont réagir plus efficacement que les particules lentes, induisant une déplétion de la distribution du côté des grandes vitesses. Ce phénomène invalide les hypothèses de la théorie de Kramers, qui ne peut plus être utilisée pour calculer les constantes cinétiques.

Notons pour refermer cette parenthèse qu'à ces trois types d'irréversibilité correspondent trois notions différentes de système «hors d'équilibre». Il convient ainsi de distinguer les systèmes hors d'équilibre:

- parce qu'ils n'ont pas terminé leur relaxation vers l'équilibre;
- parce qu'ils sont parcourus de flux créés par les conditions aux bords;
- parce que la dynamique microscopique crée une situation ne pouvant être décrite, dans le cadre de la mécanique statistique à l'équilibre, par une distribution de Maxwell-Boltzmann.

I.2 - Le modèle allostérique de Monod, Wyman et Changeux (1965)

Le modèle allostérique proposé par Monod, Wyman et Changeux en 1965 («modèle MWC») avait pour but de fournir un mécanisme rendant compte de la coopérativité observée dans la cinétique de nombreuses enzymes (figure I.3). Il s'agissait donc de rassembler dans un modèle quantitatif des arguments structuraux et cinétiques pour expliquer comment une activité catalytique pouvait être coopérative. Le succès de ce modèle s'explique autant par son apport conceptuel que par sa validation expérimentale, montrant une adéquation quasi-parfaite avec le mécanisme à l'œuvre dans l'hémoglobine [Perutz 1990]. Il a été appliqué depuis à d'autres enzymes, en particulier à la phosphofructokinase impliquée dans la glycolyse ¹⁸¹ et à un récepteur transmembranaire du cAMP participant à la signalisation inter-cellulaire chez l'amibe Dictyostelium discoideum [Goldbeter 1996].

Le mécanisme moléculaire proposé situe l'origine de la coopérativité dans la structure même de l'enzyme, supposée symétrique et composée de plusieurs (n) sous-unités identiques, portant chacune un site actif vis-à-vis du substrat S. Chaque sous-unité existe sous deux formes R et T, d'affinités différentes envers le substrat (R est d'affinité plus grande) et éventuellement d'activités catalytiques 182 différentes (l'activité de R est supérieure), voir la figure I.4. Une transition confor-

^{181.} La phosphofructokinase présente en fait un comportement très complexe au sens où elle possède un activateur (l'ADP), un inhibiteur (le pyruvate) et deux substrats (l'ATP, non coopératif, et le fructose-6-phosphate, qui lui se lie de façon coopérative). L'affinité de l'ATP pour l'enzyme est la même en forme R ou T alors que l'affinité de l'enzyme pour le fructose est supérieure en forme R [Goldbeter 1996].

^{182.} L'activité catalytique se mesure sur l'accélération de la réaction que réalise l'enzyme, autrement dit par le facteur k_{cat}/q_0 par lequel est multipliée la constante cinétique q_0 de la réaction sans enzyme. Le

mationnelle peut faire passer la sous-unité de l'état T en état R, ou inversement. Sans ligand, on a $[R_0]/[T_0] = l'/l \ll 1$ et la sous-unité est très préférentiellement en forme T. Le caractère allostérique (je reviendrai sur ce point au § I.3) vient de ce que la liaison d'une molécule de substrat déplace l'équilibre conformationnel entre les formes R et T. La coopérativité vient du fait que les sous-unités passent simultanément de forme T en forme R pour conserver la symétrie structurale de l'enzyme. La liaison d'une molécule de substrat sur une sous-unité va modifier l'affinité des sites de liaison des autres sous-unités: le premier site de liaison à être occupé joue ainsi le rôle de site effecteur vis-à-vis des n-1 autres sites de liaison.

Le principal mécanisme à l'œuvre dans le modèle MWC est une $transition\ concert\'ee$ (suivant la terminologie employée par Monod lui-même), notifiant à la fois la présence d'une transition conformationnelle dans chaque sous-unité et celle d'un mécanisme coopératif (expliqué par un argument de symétrie structurale) coordonnant ces transitions conformationnelles, suivant l'image du parapluie qu'on ouvre ou ferme en bloc. La liaison de la première molécule de substrat $active\ tous\ les\ sites$, en bloc, et facilite la liaison des molécules de substrat sur les n-1 autres sous-unités. La meilleure façon de désigner ce mécanisme, en accord avec le modèle cinétique développé par Monod, Wyman et Changeux, est de dire qu'il y a une $capture\ conformationnelle$ de l'état R de l'enzyme (état global car la transition est concertée) par la première molécule de substrat qui vient se lier.

Le modèle d'origine suppose que seule est affectée l'affinité pour le substrat (les formes T et R ont la même activité catalytique), qu'il n'y a effectivement que deux états T et R, et que la transition $T \leftrightarrow R$ est totalement concertée, si bien qu'il suffit de parler de la forme R ou T de l'enzyme dans son ensemble. Le schéma qualitatif est ensuite mis en œuvre quantitativement dans le cadre de la cinétique chimique, en considérant comme espèces intermédiaires $(R_i)_{i=0,\dots,n}$ et $(T_j)_{j=0,\ldots,n}$ (enzyme en forme R, respectivement T, liée à j molécules de substrat). La transition conformationnelle est supposée se produire exclusivement entre R_0 et T_0 (figure I.4); c'est la prise en compte dans le schéma cinétique des réactions de liaison de S, avec des constantes d'équilibre $K_R \ll K_T$ très différentes, qui déplace vers R l'équilibre observé en l'absence de substrat (entre R_0 et T_0). Ce déplacement rétroagit sur la cinétique, favorisant les liaisons multiples ¹⁸³ de molécules de substrat, ce qui conduit à une expression de la vitesse de réaction présentant effectivement une dépendance sigmoïdale. «coopérative», vis-à-vis de la concentration de substrat. Il faut souligner que ce modèle cinétique, représenté sur la figure I.4, ne fait intervenir aucune constante cinétique effective ou ajustable. Par contraste, le modèle coopératif (171) doit faire explicitement intervenir des constantes d'équilibre $K_2 \ll K_1$ différentes $(k_2' \ll k_1')$ ou $k_2 \gg k_1$ pour la liaison de la première molécule de substrat et la liaison de la seconde, pour reproduire une cinétique coopérative. Dans le modèle MWC, la cinétique coopérative découle entièrement de la plus grande affinité du substrat pour la forme R et du caractère concerté de la transition $T \to R$.

Les travaux de Monod, Jacob et leurs collaborateurs restent exemplaires de l'intérêt voire même de la nécessité de coordonner des approches réductionnistes et holistes, et montrent qu'elles sont complémentaires et non pas contradictoires. Ils ont d'une part ouvert la voie à la biologie moléculaire et aux analyses détaillées, expérimentales aussi bien que numériques aujourd'hui, du rôle spécifique de régions précises de biomolécules (protéines, ARN, ADN, principalement) via leur structure tri-dimensionnelle, leurs interactions, leur environnement ionique et leurs transitions conformation-

plus souvent, la valeur de q_0 est inaccessible (ou n'a pas de sens si la réaction ne se produit jamais sans enzyme). Ce qui aura un sens sera de comparer les constantes cinétiques $k_{cat,T}$ et $k_{cat,R}$ obtenues avec deux enzymes ou deux états T et R d'une même enzyme; la plus efficace a la plus grande constante cinétique: $k_{cat,R} \ge k_{cat,T}$.

^{183.} En termes qualitatifs, on retrouve ici un effet «boule de neige», qui avec son alternative, l'effet «domino», sont typiques des mécanismes coopératifs; associés à une bistabilité des éléments, ils conduisent à des comportements en «tout ou rien».

nelles. Loin de faire de ce type d'investigations précises mais ponctuelles une fin en soi, ils ont d'autre part posé les bases d'une approche systémique permettant d'articuler les propriétés individuelles des différents ingrédients moléculaires suivant des schémas de couplage et de régulation très généraux [Monod et Jacob 1961]. C'est ainsi la conjonction de schémas directeurs abstraits et de mécanismes élémentaires concrets qui donne accès à une réelle compréhension de la fonction biologique et de sa mise en œuvre. Le postulat implicite de cette démarche est qu'il existe effectivement des schémas de régulation génériques, mis en œuvre avec des molécules différentes dans des contextes variés, mais suivant une même structure logique. Un exemple est précisément le fonctionnement des enzymes allostériques: il émerge une notion d'allostérie, commune à de nombreuses réactions enzymatiques par ailleurs sans relations ni similitudes (ce qui justifie d'ailleurs d'en présenter les principes de façon abstraite).

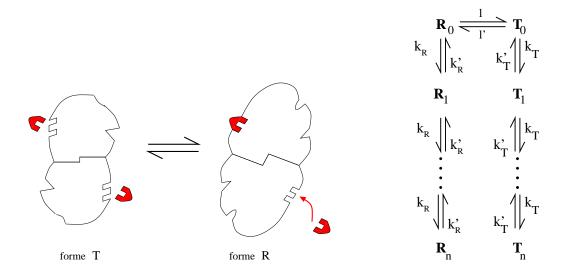


Figure I.4: La figure résume les caractéristiques du modèle allostérique de Monod, Wyman et Changeux [1965]: à gauche, schéma du mécanisme structural (pour deux sous-unités). Un argument essentiel du modèle est que l'enzyme est composée de plusieurs sous-unités identiques, possédant chacune un site catalytique, et que celles-ci passent simultanément de forme T en forme R (transition concertée). À droite, schéma cinétique global. l et l' sont les constantes cinétiques de la transition conformationnelle entre la forme R et la forme T, sans ligand: $[R_0]/[T_0] = l'/l \ll 1$. Les deux conformations diffèrent par l'affinité que manifestent leurs sites catalytiques (sites de liaison pour le substrat S); celui-ci se lie plus facilement avec la forme R ($k_R \ge k_T$) ou s'en dissocie moins rapidement ($k_R' \le k_T'$), ce qui se résume sur les constantes d'équilibre par $K_R \ll K_T$, où K = k'/k. La transition ne se produit que sur les formes «nues» R_0 et T_0 ; l'affinité très supérieure du substrat pour la forme R déplace l'équilibre conformationnel vers R, alors qu'il favorise T en l'absence de substrat.

I.3 - Les différents aspects de la notion d'allostérie

L'ALLO-STÉRIE: UN SITE CATALYTIQUE ET UN SITE RÉGULATEUR BIEN DISTINCTS

Le modèle MWC, s'il a «popularisé» la notion d'allostérie, l'a aussi présentée dans un contexte particulier, où elle est étroitement associée avec la notion, différente, de coopérativité. Je vais ici montrer que la notion d'allostérie est plus générale et de portée encore plus grande. Le point essentiel, c'est même le sens étymologique, est que la protéine allostérique possède deux sites de liaison bien distincts, l'un ayant un rôle catalytique et l'autre un rôle régulateur sur l'activité catalytique du premier. il suffit pour cela que la liaison d'un ligand sur l'un des sites (régulateur) influence l'affinité de l'autre site pour le ligand associé (identique ou non, je reviendrai sur ce point ci-dessous). Cela se produit dès que les deux sites sont reliés du point de vue conformationnel: l'occupation du premier site induit un changement de structure global de la protéine, lequel va en particulier modifier la structure locale de l'autre site et donc son affinité pour ses ligands [Wyman et Gill 1990]. La liaison d'un ligand spécifique (on parle d'effecteur) au site régulateur se répercute ainsi jusqu'au site catalytique par l'intermédiaire d'une transition conformationnelle du domaine contenant les deux sites. L'existence de deux états (au moins) et d'une transition conformationnelle faisant passer de l'un à l'autre est donc implicite mais essentielle dans le fonctionnement d'un enzyme allostérique, et je vais discuter plus en détail ce double point dans la suite du paragraphe. La spécificité de cette transition conformationnelle, comparée à celles 184 intervenant dans les enzymes «ordinaires», est la communication entre deux sites, le site régulateur et le site catalytique, et la coordination de leurs modifications structurales. L'enzyme allostérique induit une interaction indirecte entre l'effecteur et la réaction impliquant le site catalytique et le substrat; le «relais composite» que cette enzyme constitue (ici entre les ligands et leurs sites de liaison) est nécessaire, précisément parce que la reconnaissance moléculaire n'est pas un «transfert d'information» mais un mécanisme mécanochimique. Il est possible d'employer un raccourci et de parler de transfert d'information à partir du moment où il y a ce relais contingent établi par sélection naturelle.

Allostérie et transitions conformationnelles

Le terme d'allostérie se rencontre donc associé à différents mécanismes, que je vais récapituler.

- Une enzyme allostérique peut exister dans deux conformations différentes: une conformation inactive (ou peu active) notée ¹⁸⁵ T et une conformation R, plus active parce que le substrat impliqué dans la réaction catalytique se lie préférentiellement à R ($K_R \ll K_T$) et/ou parce que R est catalytiquement plus efficace ($k_{cat,R} \gg k_{kat,T}$).
- La notion d'allostérie implique non seulement une transition de l'enzyme de sa forme T en forme R mais aussi le contrôle de cette transition par un agent extérieur, l'effecteur. De façon générale, un ligand stabilise la conformation pour laquelle il a le plus d'affinité et déplace ainsi l'équilibre conformationnel de l'enzyme vers cette conformation favorable (capture conformationnelle). Ici, la liaison d'un effecteur sur un site récepteur (différent du site catalytique) déplace l'équilibre conformationnel de T vers R, ce qui induit à distance une modification au niveau du site catalytique. Il y a ainsi un couplage (structural, via une transition conformationnelle) entre un site de contrôle et le site catalytique. Par exemple, les contraintes mécaniques (élasticité) et topologiques (symétries, invariants) donnent une cohésion, une rigidité à l'assemblage: une perturbation locale réorganise l'ensemble et peut ainsi induire des effets à distance, i.e. allostériques [Gerstein et al. 1994].
- L'enzyme joue un rôle d'adaptateur en permettant à un effecteur «arbitraire» (au sens où l'effecteur

^{184.} Toute activité protéique implique une transition conformationnelle; Une protéine totalement rigide, ou au contraire de structure fluctuante, ne peut assurer de fonction enzymatique.

^{185.} Suivant l'usage, j'utilise les notations introduites par Monod, Wyman et Changeux pour les deux conformations de l'enzyme: T (pour «tendue») et R (pour «relâchée»), plus active.

est spécifique de son site récepteur mais non du site catalytique, voir § I.5) de réguler le site catalytique.

• Il peut également exister des *inhibiteurs allostériques*, où la liaison de l'effecteur au site récepteur va au contraire déplacer l'équilibre conformationnel vers T et diminuer ainsi les performances du site catalytique. Cette notion s'oppose à celle d'inhibiteur compétitif venant occuper le site actif à la place du substrat adéquat.

Allostérie et coopérativité

C'est le modèle MWC, impliquant une enzyme possédant plusieurs sous-unités identiques et une transition concertée de ces sous-unités, qui a réuni dans un même schéma la notion de coopérativité et l'allostérie. Dans ce modèle, c'est le substrat lui-même qui joue le rôle d'effecteur (ce point amène à la notion d'allostérie homotropique, discutée ci-dessous). L'enzyme présente plusieurs sites catalytiques, et la liaison de la première molécule de substrat favorise celle des autres. Les conséquences sur la cinétique de la réaction enzymatique se déduisent du modèle de Hill (171), considérant la présence de plusieurs sites catalytiques par enzyme. Considérons par exemple le cas d'une enzyme ayant deux sous-unités (figure I.4). Si on suppose que les sites catalytiques sont identiques et in-dépendants, la formule pour V(s), éq. (172) se simplifie: les termes quadratiques disparaissent et on retombe sur une forme michaelienne, éq. (167). Si au contraire on suppose que la liaison de la première molécule de substrat est très lente alors que la liaison de la deuxième est très rapide, autrement dit une coopérativité forte $(k_1 \to 0, k_2 \to \infty, k_1 k_2$ fixé), on obtient une expression de la forme (173) avec n = 2. L'intérêt du mécanisme proposé est qu'il rend compte de la coopérativité sans qu'il y ait besoin de «mettre à la main» des constantes cinétiques effectives avec $k_2 \gg k_1$.

Le coefficient de Hill effectivement observé est en général très inférieur au nombre de sites de liaison quand celui-ci est grand; l'explication est que la transition concertée, décrite par le modèle MWC et expliquant la coopérativité, n'implique qu'un domaine contenant q sites, avec $n \approx q$ (n légèrement inférieur). Van Holde et al. [2000] ont montré sur de nombreux exemples que la structure globale intervient cependant, de façon essentielle: c'est elle qui contrôle les potentialités allostériques de ce domaine, lequel ne manifeste pas de coopérativité s'il est considéré isolément.

La propriété essentielle des enzymes allostériques coopératives, déjà soulignée par Changeux et Thiery [1967] sur l'exemple d'une protéine membranaire, est le caractère «tout ou rien» des phénomènes qu'elles vont induire, rapprochant une réaction allostérique d'une transition du premier ordre. Cette caractéristique va se retrouver dans tout système régulier, symétrique, où la transition conformationnelle d'un élément se répercute et se propage à tout l'ensemble ¹⁸⁶ et induit une variation discontinue de ses caractéristiques globales.

Homotropie et hétérotropie

Il faut en fait distinguer deux types d'allostérie:

L'allostérie hétérotropique: c'est ici la liaison d'un effecteur spécifique sur un site récepteur distant qui fait basculer le site catalytique en forme R et permet ensuite la liaison du substrat. Il faut ici noter l'importance, dans ce mécanisme, que l'enzyme ait une structure rigide, passant de façon quasi-discontinue de l'état T dans l'état R: ce sont des contraintes structurales et mécaniques qui assurent la transmission jusqu'au site catalytique de la modification subie par l'enzyme lors de la liaison de l'effecteur au site récepteur. Un exemple est celui des $protéines\ G$, où la liaison d'un effecteur rend la protéine catalytiquement active. Elles interviennent en endocrinologie et comme «second messager» dans la transduction des stimuli, au début des voies sensorielles.

^{186.} Citons par exemple la modification structurale d'un nucléosome dans une fibre de chromatine compacte, présentée au § 3.2 [Mozziconacci et Victor 2003].

Cette idée a été introduite par Monod avec la notion de facteur inductible jouant le rôle de relais (allostérie hétérotropique, avec un effecteur différent du ligand). L'existence de tels facteurs a été mise en évidence dans l'opéron lactose. Ils jouent des rôles-clés dans les mécanismes d'adaptation (au cours de l'évolution): leur caractéristique est d'avoir, en citant l'expression de Monod, un portrait composite, adapté à l'effecteur au niveau du site de régulation et adapté au ligand au niveau du site de liaison [Monod 1966].

L'allostérie homotropique: l'effecteur est ici le substrat lui-même; le site récepteur et le site catalytique jouent alors des rôles symétriques. Ce cas, correspondant au modèle de Monod, Wyman et Changeux, se rencontre lorsque l'enzyme elle-même est symétrique. C'est cette symétrie qui assure le caractère collectif de la transition $T \to R$, pour minimiser les contraintes structurales qui apparaissent lorsque cette symétrie est brisée. L'exemple typique est celui de l'hémoglobine, de structure symétrique, à 4 domaines identiques portant chacun un site de liaison de l'oxygène ¹⁸⁷ [Perutz 1990]. Citons aussi, de nouveau, celui de la phosphofructokinase impliquée dans la glycolyse (§ I.1), et dont la richesse de comportement montre comment des facteurs et effets additionnels peuvent venir moduler et complexifier le schéma de base de l'allostérie sans pour autant l'invalider [Blangy et al. 1968] [Goldbeter 1996].

I.4 - Un modèle d'allostérie mécanique au sein de la chromatine

Les interactions entre les protéines et l'ADN génomique prennent place au sein d'une superstructure, la chromatine, laquelle peut imposer des contraintes mécaniques sur l'ADN qu'elle contient. C'est le cas lorsqu'elle est en forme très condensée ¹⁸⁸ (figure H.3, droite): les linkers se comportent comme des segments d'ADN d'extrémités fixes, puisque les nucléosomes sur lesquels ils viennent s'ancrer sont positionnés au sein d'une superstructure tridimensionnelle «verrouilléee». Nous avons étudié l'insertion d'intercalants (figure 29) dans de tels linkers, contraints mécaniquement et topologiquement (§ 3.3). Je vais montrer que ces premiers résultats suggèrent un mécanisme beaucoup plus général d'allostérie mécano-chimique et multi-échelles, qui pourrait intervenir dans la régulation épigénétique de la transcription et par suite dans la différenciation cellulaire. En particulier, c'est la structure de la chromatine qui donne des potentialités allostériques à l'ADN qu'elle organise.

LE SCÉNARIO: FLAMBAGE DE L'ADN ET INTERCALATION

Le scénario proposé, décrit en détail au § 3.3, est résumé sur la figure I.5. Avant de montrer qu'il se rattache dans sa logique aux mécanismes allostériques, je vais en rappeler les points essentiels:

- Les fluctuations thermiques ouvrent transitoirement des sites d'intercalation entre les paires de bases adjacentes; l'insertion d'un intercalant va «entériner» la présence d'un tel site et la force de compression F que son ouverture induit sur le linker.
- ullet Cette force provoque un flambage du linker si elle est supérieure à un seuil F_c dépendant de la nature de l'ancrage des extrémités du linker sur le nucléosome. Le seuil est 4 fois plus grand lorsque les extrémités sont rigidement fixées sur le nucléosome, comparé au cas où elles peuvent s'en écarter. En reportant les valeurs des différents paramètres, on constate que ce facteur 4 suffit à exclure le flambage lorsque les extrémités sont encastrées alors qu'il est autorisé si elles sont mobiles.

^{187.} D'autres globines suivent des scénarios plus complexes d'allostéries emboîtées (nested) [Robert et al. 1987]. Cet exemple rejoint notre modèle d'allostérie mécanique (§ I.4) au sens où c'est alors la structure d'ensemble qui donne une capacité allostérique à une sous-unité.

^{188.} Cette étude, basée sur notre modélisation préalable des propriétés mécaniques de la chromatine, ne concerne donc que les eucaryotes. Il est néanmoins possible qu'un mécanisme analogue intervienne chez les procaryotes, où l'ADN génomique est sous la forme d'une boucle fermée, donc fortement contraint vis-à-vis de la torsion (on parle de «contraintes topologiques»); le contrôle des contraintes mécaniques à des fins de régulation impliquerait aussi des topoisomérases.

L'intercalation stabilise la forme flambée (capture conformationnelle).

- L'ancrage des extrémités est contrôlé par le statut post-traductionnel des parties terminales des histones: elles sont rigidement fixées aux nucléosomes si ces queues sont déacétylées; l'acétylation de ces parties terminales libère les linkers.
- Le flambage du linker abaisse le coût énergétique des intercalations suivantes.

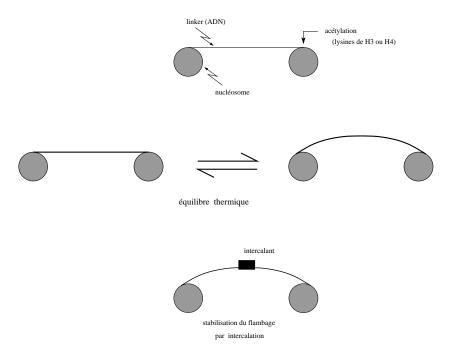


Figure I.5: Mécanisme allostérique dans un linker. La première étape, en haut, est l'acétylation sélective des lysines des histones H3 et H4, ce qui libère l'ancrage du linker sur les nucléosomes et par suite diminue le seuil de flambage. Les fluctuations thermiques suffisent alors à réaliser un équilibre entre les formes droite (T) et flambée (R) du linker (figure du milieu). La présence d'un intercalant stabilise la forme flambée (bas) [18].

Un mécanisme allostérique complexe

Ce scénario présente plusieurs niveaux d'allostérie «emboîtés»:

- il y a tout d'abord une allostérie hétérotropique, où l'effecteur est l'acétyltransférase qui produit une acétylation de certains résidus des parties terminales des histones. Il s'ensuit une modification de l'ancrage des linkers sur le nucléosome, ancrage qui passe de la «forme T» encastrée à une «forme R» plus flexible et autorisant le flambage.
- il y a ensuite une allostérie homotropique, au niveau du *linker lui-même* considéré dans son ensemble comme l'objet allostérique; la conformation rectiligne correspond à la forme T alors que la conformation flambée correspond à la forme R. Les fluctuations thermiques assurent un équilibre conformationnel entre ces deux formes. Exactement comme dans le modèle de Monod, Wyman et Changeux, la liaison de la première molécule de substrat (le premier intercalant) stabilise la forme

R et facilite les liaisons suivantes (prohibées en forme T, pour des raisons énergétiques).

• soulignons enfin qu'un troisième niveau, supérieur, vient contrôler les deux autres: la fibre de chromatine doit être verrouillée pour que l'ensemble du scénario fonctionne. C'est ainsi la superstructure qui transforme les linkers en objets allostériques.

C'est donc une nouvelle forme d'allostérie, supramoléculaire et coordonnée sur plusieurs niveaux, que nous suggérons. On y retrouve les différents aspects associés aux notions plus classiques d'allostérie: transition conformationnelle entre deux états d'activités différentes, coopérativité, séparation du site actif et du site de régulation permettant de découpler la structure (de l'effecteur) et la fonction (du site actif).

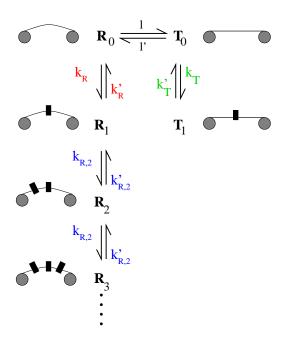


Figure I.6: Un modèle de linker allostérique: la potentialité allostérique de l'ADN est donnée et contrôlée par la superstructure chromatinienne. Le schéma met en regard le scénario que nous proposons et le modèle MWC (figure I.4).

I.5 - Une «invention» de la sélection naturelle

Bien que toutes les étapes élémentaires des mécanismes allostériques découlent directement des lois de la physico-chimie, leur assemblage «composite» et «gratuit», discuté au § 1.3, n'a pu se faire que par sélection naturelle de façon très précisément adaptée à une fonction biologique. L'allostérie est donc une notion spécifiquement biologique. Je vais ici présenter quelques raisons pour lesquelles l'allostérie, hétérotropique ou bien homotropique et coopérative, a pu ainsi émerger au cours de l'Évolution.

Avantages sélectifs de l'allostérie

Les mécanismes allostériques hétérotropiques ont tout d'abord pour «intérêt» de réaliser des couplages à longue portée, très supérieure à celle des interactions moléculaires usuellement observées en chimie (inférieure au nanomètre). Ce point est obtenu grâce aux couplages mécano-chimiques à l'œuvre dans l'allostérie, impliquant des transitions conformationnelles de macromolécules fortement structurées.

La dissociation du site régulateur et du site actif, caractéristique de l'allostérie, permet de coupler des processus physico-chimiques de façon contingente: leur couplage vient uniquement de leur présence sur une même enzyme, établie au cours de l'évolution, par sélection naturelle. Pour résumer, l'enzyme allostérique joue le rôle d'un adaptateur entre la structure (site récepteur reconnaissant l'effecteur) et la fonction (activité catalytique au site actif). On voit ici à l'œuvre la notion de «gratuité» introduite par Monod, en parfaite cohérence avec les règles de la cinétique chimique. Les mécanismes allostériques offrent donc une grande souplesse adaptative [Monod 1970]; ils permettent d'assurer un relais entre une voie de signalisation et une voie métabolique, entre deux voies métaboliques, entre une voie métabolique et une voie de régulation génétique, entre une voie sensorielle chimique et son prolongement électrique.

L'allostérie supramoléculaire, comme celle que nous proposons pour l'ADN au sein de la chromatine (§ I.4), est un exemple typique de mécanisme biologique où les niveaux supérieurs régulent et contrôlent les propriétés fonctionnelles des niveaux inférieurs [Robert et al 1987].

Avantages sélectifs de la coopérativité

L'avantage sélectif de la coopérativité, i.e. d'une dépendance de forme sigmoïdale de la vitesse de réaction V par rapport à la concentration s de substrat, est de conduire à une grande sensibilité vis-à-vis de s lorsque la réaction opère autour de la valeur de seuil s^* (voir figure I.3). Cela autorise de grandes variations des flux métaboliques en réponse à des variations relativement faibles des concentrations des espèces intermédiaires: cette propriété fournit un mécanisme de «commutateur» (switch), comme on en observe dans de nombreux schémas de régulation, d'activation ou d'adaptation à des modifications environnementales. Il peut ainsi y avoir simultanément réponse à une sollicitation extérieure et respect de l'homéostasie. La sensibilité de cette réponse s'estime simplement:

$$\frac{\Delta s}{s^*} \approx \frac{V_{max}}{V'(s^*)s^*} \approx \frac{4}{n}$$
 (voir figure I.3)

Elle est d'autant plus grande ($\Delta s/s^*$ d'autant plus faible) que n est grand, i.e. d'autant plus grande que la réaction est coopérative. Les mécanismes allostériques permettent de plus une régulation réversible et rapide, à la différence de celles impliquant un changement du niveau d'expression d'une protéine, la dégradation d'éléments ou le transport de substances.

Pour résumer, l'allostérie est la manifestation moléculaire la plus caractéristique de la théorie darwinienne: c'est un exemple de mécanisme établi par sélection naturelle, couplant de façon gratuite des éléments de logiques différentes et permettant de réguler une voie (métabolique, de signalisation) par une autre. C'est par suite un exemple d'objet biologique qui ne peut s'étudier que dans une approche fonctionnelle (§ 4.4.1).

J. Électrophysiologie neuronale

Je présente dans cette annexe un travail mené en collaboration avec Laurent Pezard sur la modélisation des courants ioniques impliqués à la fois dans l'activité neuronale fonctionnelle et dans la genèse du champ électromagnétique détecté par électro-encéphalographie (EEG) ou magnéto-encéphalographie (MEG). Ce travail préliminaire, essentiellement méthodologique, met en place un cadre (un modèle d'automates cellulaires) qui nous permettra d'aborder deux questions fondamentales mais encore peu étudiées théoriquement:

- traduire en termes de signaux observables (EEG et MEG) différents schémas d'activité neuronale (potentiels d'action et transmission synaptique) en partant du niveau où les deux modalités s'articulent, à savoir le niveau des courants ioniques; - évaluer l'importance d'une part fonctionnelle, d'autre part au niveau du champ électromagnétique engendrant l'EEG, d'aspects généralement négligés de l'activité neuronale: interactions des neurones et des cellules gliales, transmission en volume. Ce travail a débuté lors du stage de DEA «Modélisation dynamique et statistique des systèmes complexes» de Laurent Pezard: *Phénomènes élémentaires de l'électrophysiologie neuronale. Une approche par automates cellulaires* (septembre 2002). Il se prolonge actuellement en thèse de physique théorique.

J.1 - Problématique: électrophysiologie neuronale et électroencéhalogramme

Les méthodes d'investigation du fonctionnement cérébral humain se répartissent entre les méthodes dites métaboliques et les méthodes électromagnétiques. Les premières (tomographie par émission de positons – TEP – ou imagerie par résonance magnétique fonctionnelle – IRMf) ont une bonne résolution spatiale (échelle des neurones) mais une résolution temporelle modeste, ce qui les destine principalement à des études visant à mettre en évidence les zones cérébrales activées durant la réalisation d'une tâche donnée. Les secondes (électroencéphalogramme – EEG – et magnétoencéphalographie – MEG) ont une très bonne résolution temporelle (de l'ordre de la ms, c'est-à-dire l'échelle de temps de l'activité neuronale) mais une résolution spatiale médiocre (plusieurs mm, impliquant donc une moyenne spatiale sur un grand nombre de neurones); ce sont ainsi des techniques de choix pour l'étude de la dynamique de l'activité cérébrale chez l'homme.

Notre travail concerne l'EEG; précisons que ce signal est obtenu en plaçant des macroélectrodes sur le cuir chevelu d'un sujet et en enregistrant l'évolution de la différence de potentiel entre ces électrodes (dites actives) et une (ou plusieurs) électrodes de référence. L'EEG est issu de l'activité neuronale sous-jacente, mais il ne représente que la résultante, $très\ moyennée$, de l'activité électrique individuelle des neurones: alors que les variations du potentiel de membrane d'un neurone sont de l'ordre de plusieurs dizaines de mV, l'amplitude de l'EEG se mesure en μ V. Pour cette raison, le lien entre l'EEG et l'électrophysiologie des neurones reste mal défini [Niedermeyer 1996] [Makeig 2002]. Savoir relier le niveau cellulaire et le signal macroscopique permettrait en particulier de faire bénéficier les études chez l'homme de la somme de connaissances obtenues au niveau cellulaire chez l'animal. Notre travail tente de définir les étapes d'une telle unification et propose un cadre numérique pour aborder ce problème.

Notre point de départ est l'ensemble des modèles de physiologie cellulaire, décrivant l'activité neuronale en utilisant comme variables d'état le potentiel membranaire des cellules. Les principales

274 Annexe J

grandeurs prises en compte sont les perméabilités membranaires aux différents ions présents dans les milieux intracellulaire et extracellulaire, les concentrations de ces ions et les courants ioniques (voir § J.2). Ces modèles permettent de décrire et d'interpréter de façon précise de nombreux phénomènes de la physiologie cellulaire [Koch et Segev 1998] [Poznanski 1999] mais cette précision représente aussi une difficulté dès qu'il s'agit de dépasser l'échelle des neurones: le trop grand nombre de variables en jeu interdit d'envisager des propriétés collectives. Notre objectif va être d'en extraire un modèle numérique suffisamment élagué pour articuler le niveau cellulaire aux modèles mésoscopiques (voir aussi la figure 37, § 4.3.3). Ces modèles mésoscopiques sont de deux types:

- les modèles de réseaux neuronaux, dont les variables d'état représentent des moyennes de nombres de cellules actives. On y distingue deux catégories: les modèles dérivés du modèle d'Ising, fondés sur la représentation du neurone par un automate à deux états [McCullogh et Pitts 1943], et généralement appelés les modèles ou réseaux de Hopfield [Hopfield 1982, 1984] [Amit 1989] et les modèles de champs corticaux fondés sur une description statistique continue des populations de neurones actifs [Beurle 1956] [Griffith 1963, 1965] [Wilson et Cowan 1972, 1973].
- le modèle biophysique de l'EEG dans lequel on postule l'existence de dipôles de courant macroscopiques pour rendre compte du champ électrique enregistré au niveau du scalp [Hämälainen et al. 1993] [Baillet et al. 2001]. On distingue alors le problème direct où il s'agit de déterminer le signal engendré par une distribution donnée de dipôles, et le problème inverse, lequel n'a pas une solution unique (ce résultat négatif est connu depuis Helmholtz).

Un autre objectif de notre travail est de relier ces deux types de modèles mésoscopiques. En effet, ceux-ci ne peuvent être mis directement en relation puisqu'ils mettent l'accent sur deux phénomènes complémentaires de l'activité neuronale: d'une part (§ J.3) la propagation de potentiels d'action dans le réseau d'axones et de dendrites, d'autre part (§ J.4) la genèse de courants ioniques se reflétant (après moyenne spatiale) dans l'EEG. Ils ne peuvent se rejoindre qu'au niveau cellulaire sous-jacent, ce qui prescrit encore davantage d'ancrer notre modélisation dans les courants ioniques.

J.2 - Courants ioniques et potentiel membranaire

Ce paragraphe va résumer le contexte électrophysiologique de notre travail en décrivant la physique des échanges ioniques transmembranaires observés au niveau des neurones et des cellules gliales ¹⁸⁹. Les échanges ont lieu au niveau de la membrane qui sépare le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire (figure J.1). Cette membrane, constituée d'une bicouche de phospholipides, est imperméable aux ions; le passage d'ions est rendu possible par des protéines transmembranaires spécifiques: les canaux qui permettent les déplacements passifs dans le sens du gradient électrochimique et les pompes qui réalisent les échanges actifs contre les gradients en consommant de l'ATP ¹⁹⁰. L'activité neuronale va reposer sur la dépendance des caractéristiques des canaux (et par suite des courants ioniques) vis-à-vis de la différence de potentiel existant entre les deux côtés de la membrane, ce qu'on appelle le potentiel de membrane. Les pompes auront une activité adaptée à celles des canaux, permettant de maintenir l'homéostase des cellules (autrement détruite par les courants ioniques – orientés – à travers les canaux). Pour résumer, la fonction neuronale implique des échanges ioniques variables à travers les canaux ioniques, et les pompes sont là pour ramener les cellules dans leur état physiologique de référence. C'est donc sur les canaux ioniques et les cou-

^{189.} Le cerveau comprend deux familles de cellules: les neurones et les cellules gliales, dix fois plus nombreuses mais de volume total sensiblement égal à celui des neurones. Les principes élémentaires qui permettent de décrire l'électrophysiologie cellulaire sont communs à ces deux types de cellules. Les différentes cellules sont séparées par un milieu extracellulaire, représentant de 20% à 30% du volume total du cerveau. 190. Comparés aux courants créés par les pompes, les courants ioniques dans les canaux (ou plutôt leurs variations, que nous verrons être associées à la propagation de l'influx nerveux) sont rapides (un ion met une dizaine de ns pour traverser le canal), intenses (de l'ordre du pA) et de courte durée (un potentiel d'action dure quelques ms au plus).

rants ¹⁹¹ qui les traversent que nous allons porter notre attention. Le rôle joué par les pompes sera implicitement pris en compte en considérant que les concentrations ioniques moyennes de part et d'autre des membranes sont prescrites et constantes.

ÉQUILIBRES IONIQUES TRANSMEMBRANAIRES

Je vais tout d'abord rappeler les équations de base décrivant les courants ioniques dans les canaux et les conditions d'équilibre qui en découlent. Le formalisme utilisé aujourd'hui reste celui introduit par Goldman [1943] et complété un peu plus tard par Hodgkin et Katz [1949].

Envisageons une membrane d'épaisseur a, immergée dans une solution contenant des ions. Elle va être considérée comme un système diélectrique effectif uniforme dans lequel les mobilités ioniques et les activités sont spatialement homogènes. Une telle hypothèse provient de l'homogénéisation de la partie imperméable aux ions (les phospholipides) et de la partie perméable (les canaux). Les ions se déplacent sous l'influence combinée de la diffusion et du champ électrique (électro-diffusion). En notant x la coordonnée spatiale transversalement à la membrane, de l'intérieur vers l'extérieur, V(x) le potentiel en x, $c_k(x)$ la concentration de l'ion k, z_k sa valence et u_k sa mobilité, la contribution moyenne $\vec{j}_k(x)$ de l'espèce ionique k à la densité de courant totale dans le canal est donnée par une combinaison de la loi de Fick et de la loi d'Ohm, conduisant à l'équation de Nernst-Planck:

$$\vec{j}_k = -u_k \left(\mathcal{R} T \vec{\nabla} c_k + z_k c_k \mathcal{F} \vec{\nabla} V \right) \tag{177}$$

où $D_k = u_k k_B T$ est le coefficient de diffusion de l'ion k (avec k_B la constante de Boltzmann), $1/u_k$ est le coefficient de friction de l'ion k et \mathcal{F} la constante de Faraday ($\mathcal{F} = \mathcal{N}e$ avec \mathcal{N} le nombre d'Avogadro et e la charge élémentaire, e > 0). Il s'agit donc d'une équation impliquant une approximation de champ moyen (pour pouvoir écrire une équation fermée pour les concentrations moyennes), une approximation de réponse linéaire, et une hypothèse d'équilibre thermique (équipartition de l'énergie thermique) pour utiliser le théorème fluctuation-dissipation et la relation d'Einstein entre D_k et u_k qui en découle.

L'équilibre pour une espèce ionique k est atteint si $\vec{j}_k = 0$, ce qui conduit ¹⁹² à l'équation définissant le potentiel d'équilibre E_k de l'ion k (la notation E_k est traditionnelle en électrophysiologie):

$$E_k \equiv [V_i - V_e]_{\acute{e}q.} = \frac{\mathcal{R}T}{z_k \mathcal{F}} \ln \left[\frac{c_e}{c_i} \right]$$
(178)

Par exemple, dans les conditions physiologiques, $E_K = -77$ mV (dans tous les cas nettement négatif) alors que $E_{Na} = 50$ mV (dans tous les cas nettement positif). Ce potentiel correspond:

- soit au potentiel que l'on doit appliquer entre les deux milieux pour contrebalancer la diffusion,
- soit au potentiel créé entre les deux milieux lorsque les concentrations intracellulaire et extracellulaire sont fixées, et qu'il n'y a qu'une seule espèce ionique k.

POTENTIEL DE REPOS

Les milieux intracellulaires et extracellulaires contiennent des ions de différents types ¹⁹³, principalement Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ et Cl⁻, si bien que (178) décrit seulement le potentiel pour lequel la contribution de l'ion k au courant total dans le canal s'annule. Pour dériver la valeur à l'équilibre du potentiel de membrane $V_m = V_i - V_e$, égal à la différence de potentiel entre le milieu intracellulaire

^{191.} Soulignons que les courants sont ici engendrés par le déplacement d'ions positifs (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) ou négatifs (Cl^-) et non, comme dans les métaux, par le déplacement d'électrons.

^{192.} On peut remarquer ici qu'un raisonnement thermodynamique consistant à écrire l'égalité des potentiels électrochimiques $\tilde{\mu}_k = \mu_k + V \mathcal{F} z_k$ entre les deux compartiments pour une solution aqueuse diluée idéale où $\mu_k(p,T) = \mu_k^0(T) + \mathcal{R}T \ln[c_k]$ donne un résultat équivalent. On retrouve ainsi la cohérence entre la thermodynamique et la mécanique statistique.

276 Annexe J

et le milieu extracellulaire, on repart de (177) écrite pour les différentes espèces ioniques. Plusieurs hypothèses et approximations vont alors intervenir. Nous avons vu que (177) s'obtenait dans une théorie de réponse linéaire et de champ moyen; il s'ajoute une approximation quasi-stationnaire $\partial \rho/\partial t = 0$ justifiée aux échelles de temps considérées ¹⁹⁴. Les autres hypothèses intervenant dans le raisonnement sont les suivantes [Goldman 1943] [Hodgkin et Katz 1949]:

- les ions se déplacent dans le canal transmembranaire sous l'effet de la diffusion et du champ électrique de la même façon que dans la solution, *i.e.* (177) a bien un sens dans le canal;
- le champ électrique est constant dans la membrane, ce qui s'écrit: $E = -dV/dx = V_m/a$;
- Les concentrations des ions à la limite de la membrane sont proportionnelles à celles mesurées dans la solution qui baigne la membrane c'est-à-dire que la concentration intramembranaire c_k est reliée à la concentration [k] dans le milieu par $c_k = \kappa_k[k]$, où κ_k est un facteur à déterminer;
- la membrane est homogène.

Cette hypothèse d'homogénéité assure qu'il n'y pas de composante longitudinale $j_y=0$ et pas de dépendance longitudinale $\partial_y j=0$ dans le courant, de sorte que nous pouvons ne considérer que la direction x transverse à la membrane et réécrire (177) sous la forme scalaire, unidimensionnelle:

$$j_k = -u_k \mathcal{R}T \left(\frac{dc_k}{dx} + c_k z_k \beta e \frac{dV}{dx} \right) \tag{179}$$

en utilisant le fait que $\beta e = \mathcal{F}/\mathcal{R}T$. Par ailleurs, on remarque que :

$$\frac{d}{dx}\left(c_k e^{z_k \beta e V}\right) = e^{z_k \beta e V} \left(\frac{dc_k}{dx} + c_k z_k \beta e \frac{dV}{dx}\right) \tag{180}$$

En reportant (180) dans (179), on obtient:

$$e^{z_k\beta eV}j_k = -u_k\mathcal{R}T\frac{d}{dx}\left(c_k e^{z_k\beta eV}\right) \tag{181}$$

L'hypothèse de quasi-stationnarité réduit l'équation de continuité pour l'ion k à $\vec{\nabla} \cdot \vec{j_k} = dj_k/dx = 0$, si bien que j_k est indépendant de x. Dans l'hypothèse de champ constant $(dV/dx = -V_m/a)$, il vient alors :

$$\frac{d}{dx}\left(j_k e^{z_k \beta e V}\right) = e^{z_k \beta e V} j_k z_k \beta e^{-V_m} = \frac{u_k z_k \mathcal{F}}{a} V_m \frac{d}{dx} \left(c_k e^{z_k \beta e V}\right) \tag{182}$$

soit en intégrant entre le milieu intracellulaire $(x = 0, V(0) = V_i, c_k(0) = c_k^i)$ et le milieu extracellulaire $(x = a, V(a) = V_e, c_k(a) = c_k^e)$:

$$j_k \left(e^{z_k \beta e V_m} - 1 \right) = \frac{u_k z_k \mathcal{F}}{\sigma} V_m \left(c_k^i e^{z_k \beta e V_m} - c_k^e \right) \qquad \text{avec} \qquad V_m = V_i - V_e$$
 (183)

En écrivant que $c_k = \kappa_k[k]$ où [k] est la concentration dans le milieu [Hodgkin et Katz 1949] [Hille 1992], et en appelant perméabilité le rapport: $P_k = (u_k \kappa_k \mathcal{R}T)/(a\mathcal{F})$ on peut écrire la densité de courant de particules j_k (ou la densité de courant de charges I_k) sous la forme:

$$j_k = P_k \frac{z_k \mathcal{F}^2}{\mathcal{R}T} V_m \left[\frac{[k]_i e^{z_k \beta e V_m} - [k]_e}{e^{z_k \beta e V_m} - 1} \right], \qquad P_k = \frac{u_k \kappa_k \mathcal{R}T}{a \mathcal{F}} \qquad \text{et } I_k = z_k e j_k$$
 (184)

et ce, pour les quatre types d'ions prépondérants pour la physiologie neuronale, à savoir Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ et Cl⁻. On observera un courant d'ions k sortant de la cellule $(j_k > 0)$ si $z_k(V_m - E_k) > 0$.

^{194.} L'argument est que les variations de ρ ont lieu a des échelles très rapides, de sorte qu'on peut remplacer la quantité par sa valeur asymptotique constante.

La densité de courant de charges totale est $J = \sum_k I_k$. Du fait des très faibles concentrations de ions Ca^{++} par rapport à celles des autres ions, on on néglige habituellement l'influence des ions Ca^{++} dans le courant membranaire 195, on obtient alors:

$$J = \frac{\mathcal{F}^2}{\mathcal{R}T} V_m \left[\frac{w - ye^{-\beta e V_m}}{e^{-\beta e V_m} - 1} \right] \quad \text{où} \quad \begin{cases} w = P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e + P_{Cl}[Cl]_i \\ y = P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_e \end{cases}$$
(185)

Cet ensemble d'équations permet de calculer le potentiel de membrane à l'équilibre ¹⁹⁶ (J=0 et $V_m=V_{\acute{e}g}$) dans le cas d'un membrane perméable aux ions Na⁺, K⁺ et Cl⁻:

$$V_{eq} = \frac{\mathcal{R}T}{\mathcal{F}} \ln \left(\frac{P_{K}[K]_{i} + P_{Na}[Na]_{i} + P_{Cl}[Cl]_{e}}{P_{K}[K]_{e} + P_{Na}[Na]_{e} + P_{Cl}[Cl]_{i}} \right)$$

$$(186)$$

 $V_{\acute{e}q}$ est appelé le potentiel de repos et son expression (186) l'équation de Goldman-Hodgkin-Katz. Le potentiel de repos de la membrane vaut environ $V_{\acute{e}q} = -70$ mV. On a toujours $E_K < V_{\acute{e}q} < E_{Na}$: en régime permanent, le courant de charges total sera nul mais on verra entrer des ions Na⁺ et sortir des ions K⁺. Retenons également que la dizaine de mV est l'ordre de grandeur typique des potentiels et des variation de potentiel de membrane.

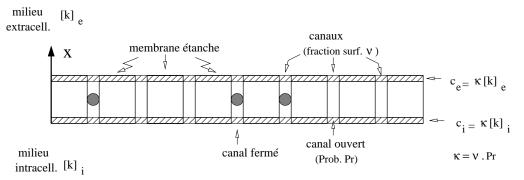


Figure J.1: Membrane d'un axone: dans la bicouche phospholipidique sont encastrées des protéines transmembranaires en forme de cylindres creux et déformables: les *canaux ioniques*. Suivant la valeur du potentiel de membrane, ces canaux laissent ou non passer les ions. Le schéma illustre les notations introduites dans le texte.

La notion de perméabilité

Nous avons suivi dans ce qui précède les notations et la dérivation de Hodgkin et Katz; ils utilisent l'hypothèse selon laquelle $c_k = \kappa_k[k]$ où [k] est la concentration dans le milieu et c_k celle dans la membrane [Hodgkin et Katz 1949]. Cette hypothèse est liée au fait que la membrane est assimilée à un milieu effectif homogène: κ_k est le facteur de réduction apparaissant dans le procédure d'homogénéisation. Nous savons aujourd'hui que les ions traversent la membrane en empruntant des

^{195.} On néglige ici leur rôle électrophysiologique mais leur rôle fonctionnel dans la signalisation et la régulation de nombreuses réactions enzymatiques métaboliques est par contre crucial.

^{196.} Il s'agit à plus proprement parler d'un régime stationnaire: J=0 mais les contributions partielles I_k ne sont pas nulles.

278 Annexe J

canaux ioniques distribués de façon variable selon le type de cellule et l'endroit de la cellule que l'on considère. La formulation moderne revient à remplacer les c_k par [k] dans (179) ou (183) mais en interprétant le courant comme celui traversant un canal. Dans ce cas (en supposant l'indépendance des canaux, aussi bien en ce qui concerne leur localisation que leur ouverture), la densité de courant pour une portion effective de membrane serait proportionnelle à la fraction surfacique ν_k de canaux et à la probabilité \Pr_k d'ouverture d'un canal, ce qui conduit à définir:

$$\kappa_k = \nu_k \operatorname{Pr}_k$$
(187)

pour rendre compte de façon «effective» d'une portion de membrane. Comme je l'ai mentionné en introduction, les concentrations des ions diffusibles ne sont pas seulement affectées par les phénomènes passifs de diffusion, mais aussi par les phénomènes actifs liés aux pompes entretenant les gradients de concentration. Ces phénomènes permettent de considérer que les concentrations $[k]_i$ et $[k]_e$ sont constantes (il faut bien noter que cet effet n'est pas dû à un réservoir mais qu'il est le résultat d'un processus actif consommant de l'énergie, sous forme d'ATP).

J.3 - Phénomènes physiologiques

Pour élaborer un modèle numérique minimal mais pertinent d'électrophysiologie neuronale, il nous faut préciser davantage le rôle fonctionnel des courants ioniques transmembranaires, en d'autres termes décrire comment ils interviennent dans l'activité fonctionnelle des neurones. Nous venons de voir comment le potentiel de membrane et la perméabilité de la membrane (liée aux caractéristiques des canaux que contient la membrane) contrôlent ces courants. Je vais maintenant montrer que les courants modifient en retour le potentiel de membrane, et que ces variations de potentiel de membrane modifient à leur tour les perméabilités, bouclant un schéma «circulaire» de causalité ¹⁹⁷. Nous avons mentionné au § 2.3.3 que ces schémas, omniprésents en biologie, ont la structure logique requise pour engendrer des phénomènes émergents et robustes, auto-adaptés sur des comportements non génériques mais néanmoins reproductibles avec une grande précision. Je vais montrer que c'est effectivement le cas ici, en décrivant brièvement l'émission et la propagation de potentiels d'action, puis les phénomènes synaptiques qui les relaient. Nous allons voir que cette activité fonctionnelle des neurones a pour conséquences auxiliaires une modification des courants ioniques dans le milieu extracellulaire et un surcroît d'activité des pompes.

Des perméabilités variables

La propriété fondamentale, permettant une activité neuronale basée sur des échanges ioniques transmembranaires, est que les courants ioniques peuvent être contrôlés par l'intermédiaire des variations des perméabilités membranaires ¹⁹⁸. Il existe en effet des canaux activables qui sont fermés quand la cellule est au repos mais qui peuvent s'ouvrir sous l'effet de stimulations mécaniques, de variations de concentration d'une molécule (par exemple un neurotransmetteur) ou encore de variations du potentiel de membrane. Ces effets sont modélisés en représentant un canal (ou une portion effective de membrane) par un circuit électrique comprenant en série : une pile dont la force électromotrice

^{197.} On peut également qualifier ce schéma de mécanisme *auto-cohérent*; en particulier, les valeurs stationnaires des grandeurs en jeu (le potentiel, les courants, les perméabilités) vont être déterminées, de façon implicite, en écrivant que les différentes influences s'équilibrent et que les grandeurs ont *simultanément* atteint leur régime permanent.

^{198.} Le terme de $perméabilit\acute{e}$ est employé, suivant les ouvrages et les auteurs, pour désigner des quantités différentes (quoique reliées): nous avons appelé perméabilité pour l'espèce ionique k la quantité $P_k = \kappa_k u_k \mathcal{R} T/a\mathcal{F} = \nu_k D_k \Pr_k/ae$, incluant la probabilité \Pr_k d'ouverture des canaux; sa dimension est celle d'une longueur par unité de temps et de charge. On rencontre aussi la perméabilité diffusive $P_k^{diff} = \nu_k D_k/a$ (ayant la dimension d'une vitesse), reliée à la première par $P_k^{diff} = eP_k/\Pr_k$. Il y a enfin la perméabilité magnétique qui intervient dans les équations de Maxwell, \S J.4.

correspond au potentiel d'équilibre E_k de l'espèce ionique dont on veut rendre compte et une conductance G_k variable. Cette dernière est le produit de la conductance maximale \bar{G}_k par la probabilité d'ouverture du canal \Pr_k , et c'est elle qui peut varier avec la concentration d'un neurotransmetteur, avec le potentiel de membrane ou sous l'effet d'un phénomène mécanique.

En linéarisant l'expression (184) de la densité surfacique de courant de charges $I_k(V)$ autour du potentiel de repos E_k , avec $I_k(V = E_k) = 0$, on montre que les courants de charges associés aux mouvements de l'espèce ionique k suivent une loi d'Ohm:

$$I_k = \bar{G}_k \operatorname{Pr}_k (V_m - E_k) \tag{188}$$

avec une conductance \bar{G}_k donnée par $\bar{G}_k \Pr_k = (dI/dV)(V = E_k)$, d'où l'on tire l'expression:

$$\bar{G}_{k} = \frac{u_{k}\nu_{k}z_{k}^{2}e\mathcal{F}}{a} \left[\frac{[k]_{e}[k]_{i}}{[k]_{e} - [k]_{i}} \right] \ln \frac{[k]_{e}}{[k]_{i}}$$
(189)

On peut mettre cette conductance sous une forme plus lisible en faisant intervenir une concentration effective $[k]_{eff}$ de l'espèce k:

$$\bar{G}_k = g_k(z_k e)^2 \mathcal{N}[k]_{eff}$$
 avec $g_k = \frac{u_k \nu_k}{a} = \frac{eP_k}{k_B T}$ (190)

GENÈSE DES POTENTIELS D'ACTION

L'activité électrique d'un neurone est caractérisée par l'émission de potentiels d'action qui correspondent à une inversion temporaire et locale de polarité de la membrane. Chaque potentiel d'action se traduit ainsi par une perturbation du potentiel de membrane V_m , allant jusqu'à modifier localement et transitoirement son signe. Cette perturbation va ensuite se propager sans déformation le long de l'axone du neurone, ce qui permet de transmettre l'excitation neuronale fidèlement et sur de longues distances. Nous allons voir que ce phénomène, fondamental pour le fonctionnement du système nerveux, est lié au fait que les propriétés électriques de la membrane de l'axone varient avec la valeur du potentiel membranaire: l'onde de dépolarisation résulte d'une onde de variation de perméabilité. Avant de décrire le phénomène complet, se rattachant à la classe des fronts de réaction-diffusion présentés dans l'annexe F, je vais tout d'abord présenter le mécanisme de leur émission, dans une situation spatialement homogène (la variable spatiale devient de ce fait inutile) ce qui correspond aux expériences dites de «space-clamp»: dans ce protocole expérimental, on relie les extrémités du fragment de membrane étudié, de façon à ce que tous les points de la membrane soient simultanément au même potentiel, pour abolir les variations spatiales et se concentrer sur les variations temporelles. Le phénomène d'émission d'un potentiel d'action (spike) est lié à la séquence d'événements suivante:

- une augmentation rapide de la perméabilité aux ions Na⁺ (au niveau des canaux activables) pendant un cours laps de temps. Cette phase entraîne l'entrée des ions Na⁺ et donc une forte dépolarisation membranaire (la tendance du potentiel V_m est alors d'évoluer vers le potentiel d'équilibre des ions sodium $E_{Na} > 0$, de l'ordre de +50 mV);
- une augmentation retardée de perméabilité aux ions K^+ qui entraîne la sortie des ions K^+ favorisant le retour du potentiel de membrane au niveau du potentiel d'équilibre E_K de l'ion K^+ (négatif, avec $E_K < V_{\acute{e}q}$) et ensuite au potentiel de repos $V_{\acute{e}q}$.

L'émission d'un potentiel d'action, s'accompagnant d'un double transfert d'ions, court mais intense, va modifier localement leurs concentrations: il y a trop d'ions Na⁺ et pas assez d'ions K⁺ à l'intérieur de l'axone et un écart aux conditions physiologiques opposé s'observe dans le milieu extracellulaire. L'équilibre ionique des cellules nerveuses et du milieu extracellulaire est rétabli grâce à des pompes, dont le temps caractéristique d'action est sans commune mesure avec celui des canaux: un potentiel

280 Annexe J

d'action dure de 1 à 5 ms mais il faut aux pompes de l'ordre d'une dizaine de secondes pour rétablir l'état ionique de référence. Alors que le passage des ions dans un canal est un phénomène passif d'électrodiffusion, «profitant» des gradients électro-chimiques, leur passage en sens inverse, assuré par les pompes à l'encontre du gradient électrochimique, implique des mécanismes complexes et actifs, consommant de l'énergie chimique, sous forme d'ATP: transitions conformationnelles de la pompe, liaison d'ions auxiliaires, changements structuraux de l'eau contenue à l'intérieur de la pompe, hydrolyse d'ATP, conduisant au final à la translocation des ions envisagés, dans une stechiométrie (par molécule d'ATP consommée) précisément fixée. Par exemple, la NaK-ATPase fait sortir 3 ions sodium Na⁺ et fait rentrer 2 ions potassium K⁺ par molécule d'ATP hydrolysée; elle intervient donc de façon privilégiée pour rétablir la situation physiologique de référence après le passage d'un potentiel d'action. Je soulignerai de nouveau que les pompes fonctionnent déjà en régime permanent, pour maintenir les gradients de concentrations et le potentiel de membrane qui leur est associé; ce faisant, elles ferment en boucle les courants ioniques induits par ce potentiel (courant entrant d'ions Na⁺, courant sortant d'ions K⁺). Le passage d'un potentiel d'action est donc une perturbation d'un équilibre dynamique maintenu (et rétabli) par les pompes, fonctionnant hors d'équilibre. Le sous-produit de la relaxation ramenant les concentrations à leur niveau de référence entre chaque potentiel d'action est une somme de courants ioniques dont la résultante observable à l'échelle macroscopique contribue à l'électro-encéphalogramme (l'autre contribution principale vient des phénomènes synaptiques décrits ci-dessous).

LE MODÈLE DE HODGKIN-HUXLEY

La genèse du potentiel d'action a été étudiée expérimentalement (avec le protocole de space-clamp) puis modélisée par Hodgkin et Huxley en 1952. Leur modèle est encore aujourd'hui la base pour la simulation de l'activité électrique de neurones isolés ou de petits réseaux de neurones [Hodgkin et Huxley 1952] [Meunier et Segev 1953]. En décrivant quantitativement les variations de perméabilités et leur couplage avec le potentiel, il rend compte de l'excitabilité de la membrane, i.e. de sa capacité à répondre par une émission de pics discrets identiques à une stimulation continue assez grande 199. Ce modèle est fondé sur les hypothèses suivantes [Koch98]:

- le courant ionique transmembranaire I_{ions} (une densité surfacique de courant de charges 200 en A/m^2) est principalement dû aux déplacements des ions Na^+ et K^+ . La contribution des autres ions et des pompes est représentée par un courant de fuite I_f : $I_{ions} = I_{Na} + I_K + I_f$;
- les courants suivent une loi d'Ohm: $I_k = G_k(V_m E_k)$ où E_k est le potentiel d'équilibre de l'ion k et G_k la conductance de la membrane pour l'ion k à cet instant;
- la conductance G_{Na} (resp. G_K) est liée à une conductance maximale constante \bar{G}_{Na} (resp. \bar{G}_K), multipliée par un coefficient dépendant du potentiel V_m et du temps t, et représentant la fraction de conductance effectivement offerte au passage des ions à l'instant t; pour le courant de fuite, la conductance est considérée comme constante: $I_f = G_f(V_m E_f)$;
- une dernière hypothèse implicite est que les concentrations ioniques restent inchangées au cours de l'activité des neurones ce qui se traduit dans les équations par la constance des potentiels d'équilibre E_{Na} et E_K et des conductances maximales \bar{G}_{Na} et \bar{G}_K .

Les résultats expérimentaux amènent à postuler les expressions suivantes:

$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$
 et $I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$ (191)

où n, m et h sont des fonctions de V_m et de t définies implicitement par les équations:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1-m) - m\beta_m(V_m) \tag{192}$$

^{199.} C'est seulement leur fréquence d'émission qui change avec l'amplitude de la stimulation (tant que cette amplitude reste suffisante).

^{200.} L'unité courante, correspondant aux valeurs typiques pour un axone, est le $\mu A/cm^2$.

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1-n) - n\beta_n(V_m) \tag{193}$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1-h) - h\beta_h(V_m) \tag{194}$$

Ces expressions déterminées par Hodgkin et Huxley en 1952, avant de connaître l'existence des canaux ioniques, s'avèrent très proches des courbes obtenues en décrivant la cinétique d'ouverture et de fermeture des canaux ioniques. La forme explicite des fonctions $\alpha(V_m)$ et $\beta(V_m)$ est déterminée expérimentalement ²⁰¹ [Koch 1998] [Keener et Sneyd 1998]. En introduisant la capacité C_m par unité de surface de la membrane, l'évolution du potentiel de membrane V_m s'écrit:

$$C_m \frac{dV_m(t)}{dt} = I_{inj}(t) - I_{ions} \tag{195}$$

où I_{inj} correspond à un courant de stimulation. En explicitant le courant transmembranaire I_{ion} , il vient 202 :

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \bar{G}_{Na} m^3 h(E_{Na} - V_m) + \bar{G}_K n^4 (E_K - V_m) + G_f (E_f - V_m) + I_{inj}(t)$$
(196)

Cette équation et le système d'équations (192-194) correspondent au modèle phénoménologique de Hodgkin et Huxley. L'aspect heuristique le plus important de ce modèle est d'avoir ramené la physiologie cellulaire à des variations de perméabilité pour les différents ions en solution, à travers les variables m, n et h. Il a ensuite permis d'intégrer les résultats sur les canaux ioniques dans le contexte de l'activité électrique des neurones, en reliant ces variables m, n et h à la cinétique d'ouverture et de fermeture de ces canaux et les conductances maximales \bar{G} à leur fraction surfacique.

Un modèle simplifié de milieu excitable

Compte-tenu de sa relative complexité, le modèle de Hodgkin et Huxley n'est pas aisément utilisable lorsque l'on souhaite rendre compte de la dynamique d'un réseau relativement important de neurones en interaction. Dans ce cas, la version simplifiée obtenue par FitzHugh et Nagumo dans les années 1960 lui est préférée. Elle n'implique que deux variables, d'échelles séparées: le potentiel membranaire (variable rapide) et une combinaison des perméabilités (variable lente). Après réduction des variables à une forme adimensionnée, ce modèle simplifié s'écrit [Murray 2002]:

$$\begin{cases}
 du/dt = 3u - u^3 - v \\
 dv/dt = \epsilon(v - \Delta u)
\end{cases}$$
(197)

 ϵ est un petit paramètre qui reflète la différence des temps caractéristiques τ_u et $\tau_v = \tau_u/\epsilon$ des évolutions de u et de v. Si le paramètre Δ est assez petit, inférieur à 1, c'est un modèle typique de

201. On obtient:

$$\alpha_n(V_m) = \frac{0.01(V_m + 55)}{1 - \exp[-(V_m + 55)/10]} \qquad \beta_n(V_m) = 0.125 \exp[-(V_m + 65)/80]$$

$$\alpha_m(V_m) = \frac{0.1(V_m + 40)}{1 - \exp[-(V_m + 40)/10]} \qquad \beta_m(V_m) = 4 \exp[-(V_m + 65)/18]$$

$$\alpha_h(V_m) = 0.07 \exp[-(V_m + 65)/20] \qquad \beta_h(V_m) = \frac{1}{1 + \exp[-(V_m + 35)/10]}$$

282 Annexe J

milieu excitable: (0,0) est alors le seul point fixe stable, mais une perturbation δu_0 assez grande, supérieure à un seuil u_c (voir la figure J.2), va commencer à être amplifiée, s'accompagnant d'une croissance simultanée de v, avant que (u,v) ne se restabilisent sur (0,0). C'est le décours d'une telle perturbation dépassant le seuil qu'on appelle un potentiel d'action. Nous allons voir que sa forme ne dépend pratiquement pas de la perturbation, pourvu qu'elle dépasse le seuil. C'est aussi ce modèle simplifié de Fitz-Hugh-Nagumo qui est utilisé pour décrire la propagation des potentiels d'action, ce que nous allons maintenant brièvement présenter.

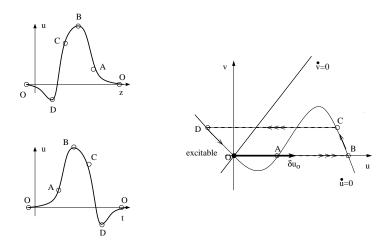


Figure J.2: Milieu excitable et potentiel d'action. À droite, portrait de phase typique d'un milieu excitable, décrit par les équations de Fitz-Hugh-Nagumo (197). $u_c = OA$ est l'amplitude minimale d'une perturbation δu_0 (flèche épaisse) pour qu'elle induise l'émission d'un potentiel d'action. Le décours temporel de ce dernier correspond à la trajectoire OABCDEO, dans l'approximation consistant à séparer l'évolution de la variable rapide u (qui va évoluer à v fixé vers un état asymptotique esclave de v: approximation paramétrique pour v) et celle de la variable lente v (évolution adiabatique suivant l'isocline $\dot{u}=0$: approximation quasi-stationnaire pour u). La position du point C est déterminée de sorte que la vitesse de propagation des différentes zones du potentiel d'action (la partie avancée OB et la partie retardée CD) se propagent à la même vitesse, condition pour obtenir une structure cohérente se propageant sans déformation. À gauche, allure d'un potentiel d'action dans l'espace (le long de la membrane, à un instant donné) et au cours du temps (en un point donné de la membrane). La forme du potentiel d'action ne dépend pratiquement pas du stimulus δu_0 appliqué pourvu qu'il dépasse le seuil.

Propagation des potentiels d'action

Qualitativement, le principe de la propagation d'un potentiel d'action est analogue à celui des fronts de réaction-diffusion présentés dans l'annexe F (§ F.1), et on peut comparer cette propagation à celle d'une vague ou à l'embrasement d'une traînée de poudre [Berestycki et Hamel 2002]. La variation locale δV_m du potentiel de membrane (la variable u dans le modèle de Fitz-Hugh-Nagumo) produit une modification de la perméabilité membranaire, ce qui provoque brutalement des courants ioniques importants; la modification des concentrations ioniques qui s'ensuit induit à son tour une modification du potentiel membranaire des régions voisines, ce qui propage la perturbation initiale.

Quantitativement, la propagation des potentiels d'action le long des axones est décrite en ajoutant un terme de couplage diffusif $D\Delta V_m$ dans les équations de Fitz-Hugh-Nagumo (197): on obtient une équation de réaction-diffusion unidimensionnelle (de type RD2 d'après la terminologie introduite dans l'annexe F). Le coefficient de diffusion intervenant dans ce modèle de réaction-diffusion est relié à la conductance de l'axone, puisque ce sont les courants le long de l'axone (existence impliquée par la conservation du courant - pas d'accumulation de charges) qui sont responsables du couplage et à terme de la propagation du potentiel d'action le long de l'axone. Soulignons qu'il s'agit d'un système de réaction-diffusion: il n'y a rien de commun entre l'extension et la vitesse de ce courant longitudinal, uniquement responsable du couplage local des tronçons d'axone, et la vitesse de propagation du potentiel d'action. On cherche ensuite une solution de la forme $V_m(x-ct)$, décrivant la propagation sans déformation d'un profil stationnaire reliant (0,0) à (0,0) en réponse à un stimulus dépassant le seuil. Cela ramène à un système dynamique, de variable «temporelle» z=x-ct, dont on peut établir le portrait de phase. Nous avons vu au § F.2 que lorsque le terme de réaction était cubique, il existait une unique vitesse de propagation obtenue en écrivant qu'il existait une séparatrice reliant les deux points fixes correspondant aux conditions aux extrémités (méthode du tir). C'est ici un tout petit peu plus compliqué, car le profil relie l'état d'équilibre (0,0) à lui-même, si bien qu'il y a un front avant et un front arrière; il faut alors déterminer à quelle condition sur la forme de ce profil (i.e. pour quelle position du point C sur la figure J.2) la vitesse de propagation de l'avant du profil coïncide avec la vitesse du profil arrière [Murray 2002].

La conclusion à retenir est l'existence d'un unique profil, de vitesse déterminée par les paramètres du modèle de réaction-diffusion il s'agit d'une vitesse de propagation, plus rapide que les vitesses associées aux mécanismes élémentaires ²⁰³ (électro-diffusion et ouverture/fermeture des canaux activables).

Potentiels post-synaptiques

Deux neurones connectés par une synapse ne sont pas jointifs: l'axone du premier neurone (en amont, relativement au sens de propagation de l'influx nerveux) et la dendrite du second neurone (en aval) sont séparés par un espace extracellulaire, large de 10 à 50 nm, qu'on appelle la fente synaptique. La propagation des potentiels d'action le long de l'axone va être interrompue lorsqu'on arrive à la frontière de la synapse: le relais dans l'espace extracellulaire est assuré par des neurotransmetteurs libérés par le neurone amont à l'arrivée d'un potentiel d'action. À son arrivée sur la membrane des dendrites (partie «post-synaptique», appartenant au neurone en aval), le neurotransmetteur se fixe sur des protéines transmembranaires spécifiques qu'on appelle ses récepteurs, ce qui va modifier par un mécanisme chimique l'état de certains canaux activables de la membrane 204 . Les courants ioniques transmembranaires vont s'en trouver modifiés et par suite induire des variations du potentiel de membrane, ce qu'on appelle les potentiels post-synaptiques. Ces variations sont locales et vont diffuser passivement (c'est-à-dire sans émettre de potentiel d'action) le long de la membrane de la dendrite du neurone post-synaptique, en s'amortissant exponentiellement vite (spatialement). C'est la somme, prise au point de départ de l'axone, des variations du potentiel membranaire prenant naissance dans les différentes dendrites (et amorties en fonction de la dis-

^{203.} Soulignons que la création d'un potentiel d'action ne se fait pas dans le cadre des équations de Maxwell: en particulier, la propagation n'est pas celle d'un courant électrique orienté et continu le long de l'axone. Il intervient des générateurs de courant biochimiques, entretenus par des pompes consommant de l'ATP (les pompes). Nous allons voir que les courants synaptiques impliquent de plus des neuro-transmetteurs et une réponse biochimique des membranes. Ce n'est qu'à une échelle supérieure, après une procédure d'homogénéisation, qu'on peut se placer dans le cadre des équations de Maxwell.

^{204.} Notons qu'un phénomène d'auto-organisation des récepteurs synaptiques sous la synapse fonctionnant avec leur neurotransmetteur spécifique a récemment été observé et expliqué par D. Choquet et son équipe [Choquet et Triller 2003]; il pourrait être impliqué dans la plasticité synaptique, suivant laquelle une synapse fréquemment activée voit l'intensité de sa réponse post-synaptique augmenter (règle de Hebb).

284 Annexe J

tance qu'elles ont à parcourir jusqu'à l'axone) qui détermine l'émission d'un potentiel d'action: un potentiel d'action est émis si cette somme de stimulations venant d'autres neurones est positive et assez élevée. Au niveau d'une synapse, les variations induites par le neuro-transmetteur et son récepteur peuvent:

ou bien augmenter le potentiel de membrane, ce qui va donner une contribution favorisant l'émission des potentiels d'action par le neurone post-synaptique; une telle synapse sera dite excitatrice;
ou bien abaisser le potentiel de membrane: l'émission des potentiels d'action est rendue plus difficile, puisque la contribution de la synapse va augmenter la valeur le potentiel de membrane doit augmenter pour atteindre le seuil d'émission; la synapse sera dite inhibitrice;

Le caractère excitateur ou inhibiteur dépend du neurotransmetteur libéré et de son récepteur ²⁰⁵: c'est une propriété de la synapse, *i.e.* de la connexion et non des neurones impliqués. Un même neurone peut donc *a priori* établir des connexions excitatrices et des connexions inhibitrices; certains types de neurones se sont spécialisés dans un seul type de connexions (par exemple les interneurones, établissant des connexions inhibitrices à courte portée). Comme précédemment, les courants transmembranaires au niveau de la synapse suivent une loi d'Ohm adaptée à la physiologie neuronale:

$$I_k^{syn} = \bar{G}_k^{syn} \operatorname{Pr}_k^{syn} (V_m - E_k)$$
(198)

où k indexe l'espèce ionique. Des modèles markoviens de cinétique chimique adaptés à chaque type de synapse, similaires au modèle de Hodgkin-Huxley dont ils suivent les principes généraux, permettent d'expliciter les équations d'évolution couplées des courants I_k^{syn} , du potentiel V_m et des conductances \bar{G}_k^{syn} (a priori différentes de celles intervenant dans les axones) [Destexhe et al. 1994].

J.4 - Dipôles de courant et genèse de l'électro-encéphalogreamme (EEG)

Un milieu aux propriétés particulières

Nous venons de voir que les couplages entre le potentiel de membrane, les courants ioniques et la perméabilité font du cerveau un milieu excitable (émission de potentiels d'action) et actif (source de courants), et que ces caractéristiques sont à l'origine de ses capacités fonctionnelles. Elles sont également à l'origine de la trace observable de l'activité électrique des neurones, principalement corticaux, qu'est l'EEG [Charpier 2002].

Les courants ioniques physiologiques dont je viens de décrire l'origine et les conséquences observables sont transmembranaires. Les boucles de courant se ferment, après un trajet dans le milieu extracellulaire, grâce aux courants traversant les pompes en sens opposé, au prix d'une consommation d'ATP, puisqu'ils vont en sens inverse du sens prescrit par les gradients électrochimiques suivant l'équation de Nernst-Planck (177). En pratique, la membrane se comporte donc comme si elle contenait en tout point des générateurs de courant: nous allons voir que ce caractère actif introduit une «cinquième équation de Maxwell», absente de la description des milieux diélectriques plus traditionnels en physique, où les générateurs de courant ne sont présents qu'à l'échelle macroscopique, et non distribués en volume comme ils le son ici.

Le modèle biophysique de l'EEG est, comme les équations de Maxwell auxquelles il fait appel, un modèle de milieu continu. En effet, on estime 206 qu'une surface corticale de $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ est nécessaire pour engendrer un courant de charges détectable au niveau de l'EEG. Le modèle va donc

^{205.} Un même neurotransmetteur (par exemple, la noradrénaline) peut avoir des effets différents, excitateur ou inhibiteur, suivant les récepteurs présents dans le neurone post-synaptique.

^{206.} Une source intracérébrale (courant de charges) ne serait détectable en surface que si son intensité est de l'ordre de 10 nA.m [Hämälainen et al. 1993]. On peut estimer que l'activité d'une seule synapse produit une source d'environ 20 fA.m, ce qui nécessite environ 10^6 synapses actives en même temps pour obtenir un signal détectable. Si l'on rapporte cette estimation à la densité cellulaire corticale (environ 10^5 cellules pyramidales par mm² de cortex et environ 10^3 synapses par cellule), on trouve qu'une seule synapse sur 1000 est suffisante pour fournir un signal détectable. Les courants pouvant avoir des directions qui s'annulent en

se placer à une échelle très supérieure à celle où nous avons dérivé l'équation de Nernst-Planck (177) décrivant l'électro-diffusion dans un canal ionique. L'expression du courant de charges prendra une forme analogue $\vec{J} = \sigma \vec{E} + \vec{J_p}$ mais l'interprétation des termes sera un peu différente [Malmivuo et Plonsey 1995]. Le premier terme utilise une loi d'Ohm, dans une hypothèse de réponse linéaire: le moteur en est le champ électrique local. Le second, décrivant la résultante de la contribution des courants transmembranaires (canaux et pompes), autrement dit la contribution de boucles de courant fermées, sera modélisé par des dipôles de courant $Q\delta(\vec{r}-\vec{r}_Q)$: ce sont là les générateurs de courant dont je mentionnais ci-dessus la spécificité. Ce modèle implique donc une procédure d'homogénéisation, valable car les membranes et les boucles de courant associées ont des échelles caractéristiques finies: il suffit de se placer à des échelles supérieures pour qu'une description homogène movenne soit valable. Les courants présents dans le tissu cérébral vont ainsi avoir deux origines: d'une part une origine physique, électromagnétique (le terme $\sigma \vec{E}$), d'autre part une origine biochimique spécifique (courants ioniques générés au niveau des membranes, lors du passage des potentiels d'action et de l'activité synaptique; c'est ce que décrit le terme J_p).

En conclusion, le milieu cérébral est:

- structuré (axones, de différents longueurs, myélinisés ou non, synapses),
- fortement non linéaire (seuil, saturation, amplification non linéaire).

mais à la différence d'un milieu physique, il est aussi:

- plastique (aussi bien dans sa structure que dans sa biochimie),
- actif (générateurs de courant locaux, à l'échelle microscopique),

et nous allons maintenant voir comment cela se traduit quantitativement sur les équations de Maxwell décrivant les courants et le champ électro-magnétique qui règnent dans ce milieu.

ÉQUATIONS DE BASE: ÉQUATIONS DE MAXWELL ET DIPÔLES DE COURANT

Si la conductivité σ du milieu est connue, les équations de Maxwell et l'équation de continuité $ec{
abla}\cdotec{J}=-\partial
ho/\partial t$ peuvent être utilisées pour calculer les champs électrique $ec{E}$ et magnétique $ec{B}$ responsables respectivement de l'EEG et du signal MEG (magnéto-encéphalographie) [Hämälainen et al. 1993 [Scott 2002]. Le traitement des équations de Maxwell est simplifié en considérant que:

- le conducteur est infini et homogène;
- la perméabilité (magnétique) des tissus de la tête est égale à celle du vide: $\mu = \mu_0$;
- les termes de source $\partial \vec{E}/\partial t$ et $\partial \vec{B}/\partial t$ sont négligeables (approximation quasi-stationnaire);
- la réponse du champ est linéaire (loi d'Ohm).

Les équations de Maxwell se réduisent alors à :

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \rho/\epsilon \qquad \qquad \vec{\nabla} \wedge \vec{E} = 0 \quad \text{d'où} \quad \vec{E} = -\vec{\nabla}V$$

$$\vec{\nabla} \wedge \vec{B} = \mu_0 \vec{J} \qquad \qquad \vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0$$
(199)

$$\vec{\nabla} \wedge \vec{B} = \mu_0 \vec{J} \qquad \qquad \vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \tag{200}$$

On néglige le terme $\partial \vec{E}/\partial t$ dans $\vec{\nabla} \wedge \vec{B}$ (en se plaçant à une échelle de temps intermédiaire, où les causes de variation rapide ont relaxé vers 0 et où les rétroactions provoquent une évolution lente des paramètres, considérés comme constants à chaque instant), ce qui permet d'exprimer le champ magnétique à partir du courant total J (une densité surfacique de charges):

$$\vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \vec{J}(\vec{r}') \wedge \left(\frac{\vec{r} - \vec{r}'}{||\vec{r} - \vec{r}'||^3}\right) d^3\vec{r}'$$
(201)

Nous avons vu que ce courant total se décomposait en un courant actif et un courant passif:

$$\vec{J}(\vec{r}) = \vec{J}_p(\vec{r}) - \sigma(\vec{r})\vec{\nabla}V(\vec{r}) \tag{202}$$

Si l'on se place dans les milieux intra- ou extracellulaires, il n'y a pas d'effet capacitifs, donc pas de processus d'accumulation de charges; dans l'approximation quasi-stationnaire, les inhomogénéités

bilan, il est généralement accepté qu'une surface de 5 mm ×5 mm est une estimation réaliste de la surface corticale active nécessaire à la genèse d'un courant de charges de l'ordre de 10 nA.m [Baillet et al. 2001].

286 Annexe J

transitoires sont supposées avoir déjà relaxé vers 0, si bien qu'on écrira $\partial \rho/\partial t = 0$, d'où $\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = 0$ d'après l'équation de continuité. À partir de l'équation (202), on obtient alors:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J}_p = \vec{\nabla}(\sigma \vec{\nabla} V) \tag{203}$$

Si σ est constante (spatialement), cette équation s'écrit :

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J}_p = \sigma \Delta V \tag{204}$$

c'est-à-dire une équation, analogue à l'équation de Poisson, décrivant un milieu contenant des générateurs de courant décrits par \vec{J}_p . Nous touchons là en quoi le milieu cérébral est un milieu «actif», fondamentalement différent des milieux «passifs» habituellement rencontrés en physique. L'activité neuronale donne naissance au courant \vec{J}_p principalement au voisinage des cellules alors que le courant \vec{J} se propage passivement dans tout le volume. En trouvant le courant \vec{J}_p , appelé le courant primaire, on localise l'activité cérébrale. Dans le cas général, σ est un tenseur, qui se réduit à un scalaire si le milieu est isotrope. L'inversion du laplacien conduit alors à la relation explicite:

$$V(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi} \int \frac{\vec{J}_p(\vec{r}')}{\sigma(\vec{r}')} \cdot \left(\frac{\vec{r} - \vec{r}'}{||\vec{r} - \vec{r}'||^3} \right) d^3 \vec{r}'$$
 (205)

Nous avons vu ci-dessus que le courant primaire (son unité est l'A.m) était modélisé comme une superposition de dipôles de courant:

$$\vec{J}_p(\vec{r}) = \sum_i Q_i \delta(\vec{r} - \vec{r}_{Q_i}) \tag{206}$$

où $\delta(\vec{r})$ est la distribution de Dirac tridimensionnelle. Pour relier la physiologie cellulaire et l'EEG, il est donc nécessaire de déterminer les dipôles responsables du courant primaire. Deux problèmes se posent alors:

- Les dipôles généralement invoqués pour modéliser l'EEG (problème inverse où l'on détermine une distribution de dipôles compatible avec le signal enregistré) sont des dipôles «phénoménologiques» représentant l'activité d'une zone corticale à l'échelle du millimètre; les dipôles «physiologiques» que nous avons décrits au § J.3, sont eux des dipôles à l'échelle d'un fragment de membrane, de l'ordre du micromètre. Le point mérite d'être souligné: dans l'analyse du signal EEG ou MEG, la démarche générale, aussi bien pour le pb direct que pour le pb inverse, est de relier des sources macroscopiques locales au champ électromagnétique observé; il n'y a aucun changement de niveau dans ce genre de description: on décrit «autrement» le signal observé. Au niveau de ces dipôles macroscopiques, on a une description effective très homogénéisée, qui ne s'interprète pas directement en termes physiologique et ne permet plus de comprendre les mécanismes de réponse, de régulation et d'adaptation impliqués dans l'activité fonctionnelle.
- De plus, la modélisation dipolaire macroscopique, sous-tendant la résolution du problème inverse, est *statique* (résolution à chaque pas de temps) elle ne permet donc pas d'accéder au fonctionnement cérébral, c'est-à-dire à la *dynamique des activités neuronales*; elle ne permet donc pas de relier l'EEG aux modèles de dynamique neuronale (réseaux de neurones ou théorie de champ).

Je vais esquisser dans le paragraphe suivant l'approche numérique que nous proposons pour aborder les problèmes qui viennent d'être soulevés.

J.5 - Modèle numérique (automates cellulaires)

Partant des équations de Maxwell spécifiques au cerveau décrites au § J.4, la description des courants ioniques et des champs électrique et magnétique associés permet de relier formellement la physiologie neuronale à l'EEG. Établir un lien opératoire est une question beaucoup plus difficile, encore ouverte; elle implique en effet un changement d'échelle notable puisque l'EEG n'est enregistré qu'avec une résolution spatiale assez médiocre (de l'ordre de quelques mm²) ce qui correspond à enregistrer la

résultante de l'activité de dizaines de milliers de neurones ²⁰⁷. Préciser ce lien est un des objectifs, à terme, de la modélisation que je vais maintenant présenter. Le travail que nous avons effectué est un ensemble de simulations numériques visant à reproduire les propriétés fondamentales des échanges ioniques transmembranaires dans le formalisme le plus simple possible (automates cellulaires): c'est à cette condition qu'il pourra être exploité constructivement aux échelles supérieures.

Modéliser le rôle des membranes

Nous avons vu que l'électrophysiologie neuronale se ramenait essentiellement à des variations de courants ioniques à travers les membranes cellulaires, courants qui acquièrent des significations diverses en fonction des instants et des endroits où ils naissent (potentiels d'action, potentiels synaptiques, tampons spatiaux, etc.). Le rôle biologique des membranes apparaît être:

- de *localiser* l'activité électrique et les échanges ioniques, de façon à ne pas pertuber l'activité physiologique (métabolique) de la cellule.
- de ralentir énormément les phénomènes électriques, en ramenant les échanges élémentaires à des échelles de temps quasi-macroscopiques. Expliquons ce point: un ion traversant la membrane met un temps comparable pour parcourir les 5 nm de longueur du canal ou 5 nm dans le cytoplasme 208 , mais seule une infime fraction des ions arrivant au voisinage de la membrane la traverse. La densité surfacique de courant à travers la membrane est de l'ordre du $\mu A/cm^2$.

Un ingrédient essentiel du modèle numérique doit donc être de prendre correctement en compte l'effet des membranes sur le déplacement des ions. Alors que les mouvements des ions dans les milieux intra- et extra-cellulaire peuvent être reliés à de simples processus de diffusion [Nicholson 2001], ils subissent au niveau de la membrane:

- une influence dissymétrique due à l'existence du potentiel de membrane et d'un gradient électrochimique entretenu activement par les pompes;
- \bullet une « résistance » liée au fait que les ions ne peuvent traverser la membrane que par la fraction de la membrane portant des canaux ouverts.

Une approche par automates cellulaires ayant été fructueuse pour modéliser la diffusion d'ions dans le milieu extracellulaire [Dai et Miura 1999], nous l'avons adaptée à notre problème:

- en tenant compte des deux compartiments intra- et extra-cellulaire,
- en simplifiant la géométrie du problème en réalisant un modèle unidimensionnel (transverse par rapport à la membrane) $^{209},$
- en introduisant des paramètres supplémentaires afin de rendre compte de la dissymétrie et de la résistance de la membrane.

Je vais maintenant présenter avec plus de détails techniques la mise en œuvre numérique de cet automate cellulaire.

LE MODÈLE NUMÉRIQUE: UN AUTOMATE CELLULAIRE

Rappelons tout d'abord qu'on appelle «automate cellulaire» un modèle discret dans le temps $(t = n\tau, n \in \mathbb{N})$, dans l'espace $(x = n\lambda, n \in \mathbb{N})$ dans le cas unidimensionnel que nous considérons ici) et

207. S'ajoutent les distorsions dues à la propagation des champs, par exemple à travers le crâne, jusqu'à l'extérieur de la tête, où se fait l'enregistrement. Décrire ces distorsions participe du problème direct; les éliminer pour retrouver le signal électrique émis au niveau du cortex intervient dans le problème inverse [Hämälainen et al 1993] [Baillet et al 2001]. La question que j'envisage ici est très différente: il s'agit de relier constructivement l'activité physiologique à l'échelle des neurones et ce qui en résulte à l'échelle de l'électroencéphalogramme (ou plutôt de l'électro-corticogramme, qui serait enregistré directement sur le cortex – ce qui est exclu chez l'homme – pour laisser de côté les distorsions que je viens de mentionner).

208. Avec $D = 5.10^{-9}$ m²/s, il faut $\Delta t = 2.5$ ns à l'ion K⁺ pour parcourir 5 nm par diffusion.

209. Il faut noter que la procédure d'électrophysiologie expérimentale appelée «space clamp», qui consiste à éliminer les variations longitudinales de potentiel pour ne s'intéresser qu'aux phénomènes transmembranaires, est l'équivalent concret de notre modèle (voir aussi le modèle de Hodgkin-Huxley, § J.3).

288 Annexe J

dans les variables d'état. De façon à pouvoir réaliser des itérations en parallèle, nous avons utilisé le modèle de diffusion proposé à cet effet par Chopard et Droz [1998]. À chaque site x de l'automate, on définit deux variables booléennes $n_l(x,t)$ et $n_r(x,t)$ qui représentent l'occupation des liens entre les sites du réseau: $n_l(x,t) = 1$ (resp. $n_r(x,t) = 1$) si une particule arrive en x au temps t par la gauche (resp. par la doite) c'est-à-dire selon la direction e_l (resp. e_r), comme représenté sur la figure J.3.

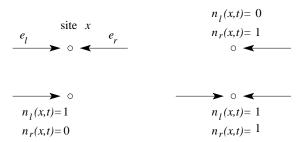


Figure J.3: Simulation par un automate cellulaire de la diffusion transmembranaire des ions: principes et notations (voir le texte).

Un mouvement aléatoire est obtenu en autorisant de façon probabiliste des changements de direction. Pour cela, on définit une variable booléenne $\mu(x,t)$ qui vaut 1 avec la probabilité p: la quantité $1-\mu(x,t)$ s'interprète comme la probabilité de changer de direction en (x,t). La dynamique de l'automate est alors, par construction, la suivante:

$$n_l(x+\lambda,t+\tau) = \mu(x,t)n_l(x,t) + [1-\mu(x,t)]n_r(x,t) n_r(x-\lambda,t+\tau) = [1-\mu(x,t)]n_l(x,t) + \mu(x,t)n_r(x,t)$$
(207)

Ainsi, une particule qui arrivera en $x+\lambda$ à $t+\tau$ selon la direction e_l (i.e. $n_l(x+\lambda,t+\tau)=1$) est, ou bien une particule arrivant selon e_l en x à t si $\mu(x,t)=1$ (la particule n'aura pas changé de sens, elle aura juste « traversé » le site x), ou bien une particule arrivant selon e_r en x à t si $\mu(x,t)=0$ (la particule aura alors changé de sens). Pour le site $x-\lambda$, les rôles de $n_l(x,t)$ et $n_r(x,t)$ sont inversés. Nous avons pris un réseau de taille L finie avec des conditions aux bords réfléchissantes, ce qui se traduit pour le bord gauche, x=0, par:

$$n_l(0, t+\tau) = 0 \qquad n_r(0, t+\tau) = (1 - \mu(\lambda, t))n_l(\lambda, t) + \mu(\lambda, t)n_r(\lambda, t)$$
(208)

et pour le bord droit, $x = (L+1)\lambda$, par :

$$n_l(L+\lambda, t+\tau) = \mu(L, t)n_l(L, t) + (1 - \mu(L, t))n_r(L, t)$$
 $n_r(L+\lambda, t+\tau) = 0$ (209)

Nous avons mis en œuvre ce modèle dans deux situations;

- nous avons tout d'abord simulé la dynamique de l'automate en l'absence de membrane, pour le valider et le calibrer en comparant aux résultats connus sur la diffusion libre;
- nous avons ensuite envisagé sa dynamique en présence de membranes; la question méthodologique est alors de rendre compte du phénomène et des paramètres physiologiques à travers des paramètres effectifs intervenant dans les règles probabilistes d'évolution de l'automate, à une échelle où une membrane apparaît comme une barrière semi-perméable sans structure interne.

DIFFUSION LIBRE

Dans le cas sans membrane, nous avons correctement reproduit le régime de diffusion libre ainsi que l'effet de saturation lié à la taille finie du système (le mouvement indéfini de diffusion est alors remplacé par une relaxation vers un état d'équilibre homogène). L'automate cellulaire ayant une

dynamique artificielle, les paramètres λ , τ et p ne peuvent s'interpréter qu'au vu du comportement macroscopique de l'automate, par exemple par comparaison avec des lois phénoménologiques ²¹⁰. On montre par une analyse de type «champ moyen» du comportement global de l'automate que le coefficient de diffusion D de la particule dans le milieu modélisé est relié aux paramètres du modèles par la relation [Chopard et Droz 1998]:

$$D = \frac{\lambda^2}{\tau} \left(\frac{p}{2(1-p)} \right) \tag{210}$$

En faisant varier le paramètre p (donc D variable et λ et τ constants), il est ainsi possible de reproduire, avec un unique modèle, le comportement diffusif d'une même particule dans différents milieux ou de particules différentes dans un même milieu (pour des échelles de temps et d'espace données), i.e. de faire varier continuement le coefficient de diffusion. Dans ce qui suit, nous fixerons l'échelle spatiale λ égale à l'épaisseur de la membrane. Si de plus nous fixons le coefficient de diffusion (connu expérimentalement), alors d'après (210), faire varier p reviendra à faire varier τ , autrement dit à observer l'évolution du système à des échelles de temps variables 211 .

DIFFUSION EN PRÉSENCE D'UNE MEMBRANE

Après ce préliminaire, nous pouvons passer à la situation qui nous intéresse et aborder la simulation du déplacement des ions physiologiquement importants dans un milieu contenant des membranes. Nous avons donc placé en certains sites m_j du réseau des obstacles ponctuels, présentant une perméabilité finie et dissymétrique, pour modéliser des membranes. La dynamique des particules au niveau d'une membrane m_j est alors:

$$n_l(m_j + \lambda, t + \tau) = \mu_l(m_j, t) n_l(m_j, t) + (1 - \mu_r(m_j, t)) n_r(m_j, t)$$

$$n_r(m_j - \lambda, t + \tau) = (1 - \mu_r(m_j, t)) n_l(m_j, t) + \mu_l(m_j, t) n_r(m_j, t)$$
(211)

Un changement de direction au site m_j correspond soit à un changement de direction spontané, comme dans le cas de la diffusion libre, soit à une réflexion sur la membrane lorsque l'ion n'a pas pu la traverser. Les particules ayant ainsi une probabilité plus grande de changer de sens à la membrane qu'ailleurs dans le milieu, $\mu_i(m_j,t)$ doit valoir 1 avec une probabilité p_i^m plus faible que p (i=l,r). Nous avons pris $p_i^m \equiv p/r_i$ si bien que le rapport $\alpha = r_l/r_r$ quantifie la dissymétrie. Il faut alors relier les paramètres r_l et r_r (ou de façon équivalente $r \equiv r_l$ et α) aux paramètres physiologiques. Au niveau de la membrane, le courant s'écrit: $j = (\mu_l n_l - \mu_r n_r) \lambda/\tau$. Le courant moyen est donc, dans une approximation de champ moyen:

$$\langle j \rangle = \frac{\lambda}{\tau} \left[\langle \mu_l \rangle \langle n_l \rangle - \langle \mu_r \rangle \langle n_r \rangle \right]$$
 (212)

Relativement peu d'ions traversent la membrane, ce qui autorise les approximations $\langle n_l \rangle \sim c_l/2$ et $\langle n_r \rangle \sim c_r/2$; en utilisant les valeurs $\langle \mu_l \rangle = q_l = p/r$ et $\langle \mu_r \rangle = q_r = q_l/\alpha$ des moyennes, la densité de courant de charges totale $J = z_k e \mathcal{N}(j)$ s'écrit:

$$J = \frac{z_k e \mathcal{N} \lambda}{2\tau} \left(q_l c_l - q_r c_r \right) \tag{213}$$

La comparaison avec l'équation de Nernst (178) à l'équilibre (J=0) donne:

$$\alpha = e^{z_k \beta e E_k} \tag{214}$$

^{210.} Notons cependant que l'interprétation se fait strictement dans la limite $\lambda \to 0$ et $\tau \to 0$, et qu'on l'extrapole aux valeurs finies de λ et τ .

^{211.} Avec $D=2.10^{-5} {\rm cm}^2 {\rm s}^{-1}$, valeur approximative du coefficient de diffusion des ions K⁺ ou Cl⁻ en solution aqueuse [Chen et Nicholson 2000], on obtient $\tau \sim 10^{-10} {\rm s}$ pour p=0.1 et $\tau \sim 10^{-8} {\rm s}$ pour p=0.9. L'expression du temps en vraie grandeur $\tau = (\lambda^2/2D).p/(1-p)$ est cependant asymptotique et il y aura des effets de taille finie, d'autant plus que p est grand; à la limite, on observe même un crossover en p=1 vers un mouvement déterministe de dérive à la vitesse λ/τ .

290 Annexe J

Par ailleurs, l'interprétation physiologique de la simulation amène à identifier: $\kappa_k \sim 1/r$ (notons que p, r_m et α dépendent de l'espèce ionique k). La comparaison des résultats de simulation pour un système ne comprenant qu'une seule membrane et des comportements décrits analytiquement au § J.2 achèvent de valider notre modèle numérique reproduisant l'effet des membranes sur la diffusion des ions.

J.6 - Discussion et perspectives

L'analyse théorique présentée aux § J.2 et § J.3 montre que les phénomènes physiologiques impliqués dans l'activité fonctionnelle des neurones ont lieu au niveau de leurs membranes. La résistance membranaire ralentit fortement le passage des ions d'un milieu à un autre. Il est alors important de souligner l'existence de deux échelles de temps: l'une rapide ²¹², «physique», de la diffusion des ions dans les milieux intra- et extra-cellulaires, l'autre lente, «physiologique», du passage des ions au travers de la membrane, correspondant aussi de ce fait aux échelles de temps des phénomènes actifs. Ce sont donc les propriétés des membranes qui permettent de passer d'une échelle temporelle à une autre. Nos résultats montrent la possibilité de réaliser un automate simple dont les paramètres sont reliés à la physiologie; cette adéquation doit être encore améliorée, en prenant en compte:

- le fait que le milieu extracellulaire est en fait limité par deux membranes semi-perméables dont les propriétés sont variables selon le type de cellule;
- le fait que les milieux intra- et extra-cellulaire sont composés de différentes espèces ioniques en interactions par l'intermédiaire du potentiel membranaire;
- la géométrie des espaces intercellulaires qui est différente selon que l'on cherche à modéliser le cortex, des nerfs ou des noyaux. En particulier, cette étape est fondamentale dans la détermination des effets volumiques sur le signal EEG.

L'objectif de notre modélisation était de fournir un modèle minimal à l'échelle des neurones, à intégrer dans une description hiérarchique aux échelles supérieures (modèles de dipôles, modèles de champs corticaux), échelles plus réalistes aussi bien du point de vue «cognitif» que du point de vue de l'EEG. La simplicité du modèle numérique utilisé, comparé aux mises en œuvre extensives couramment utilisées (logiciel NEURON, par exemple) a été recherchée pour pouvoir étudier dans le même cadre les courants ioniques s'établissant dans des systèmes multicellulaires. Le résultat de ces simulations préliminaires est de fournir un cadre opératoire pour étudier la genèse de l'EEG au niveau électrophysiologique. Les questions ouvertes auxquelles nous travaillons sont:

- d'une part d'évaluer la part des effets de volume dans la communication interneuronale; une question connexe est d'élucider le rôle des cellules gliales dans cette communication et dans la distribution et la régulation des courants ioniques;
- d'autre part d'élaborer en parallèle des modèles mésoscopiques effectifs pour l'activité de réseau des neurones (description de la propagation des potentiels d'action à l'échelle d'assemblées de neurones par des modèles de champs corticaux) et pour les courants ioniques résultants (à l'origine de l'EEG).

Une réponse à ces deux questions conduirait à une interprétation mieux fondée de l'EEG en termes d'activité électrophysiologique. Cela permettrait de mieux identifier les limites et les biais intervenant dans l'analyse et l'interprétation de l'EEG, d'apporter des contraintes physiologiquement fondées pour la résolution du problème inverse, et d'intégrer les connaissances acquises chez l'animal au niveau des neurones isolés ou de petits réseaux de neurones.

^{212.} Elle est en fait très lente à l'échelle moléculaire, mais la diffusion à travers les membranes est encore plus lente, conduisant à des phénomènes à des échelles de temps quasiment macroscopiques (ms).

K. Lois d'échelle et approches multi-échelles en biologie

Texte d'un exposé présenté dans le cadre de l'école thématique CNRS-INRA «Forme et information en biologie», Berder (Morbihan), 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 directement du comportement des parties élémentaires (on parle de «propriétés émergentes»). C'est le cas de nombreux systèmes biologiques: organismes pluricellulaires, cerveau, écosystèmes. 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 (je reprends ici dans le contexte biologique la discussion générale présentée en introduction, § 1.2).

Une première classe regroupe les systèmes où l'on a séparation des échelles (§ 2.1). 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 distribution de probabilité de présence $(P(\vec{r},t) \sim e^{-r^2/4Dt})$ ou une équation de diffusion $(\partial_t c = D\Delta c)$; ces descriptions mésoscopiques ou macroscopiques ne font intervenir qu'un seul paramètre effectif, le coefficient de diffusion D, seule trace aux échelles supramoléculaires envisagées de l'agitation thermique moléculaire à l'origine du mouvement de diffusion. D'autres exemples sont la viscosité d'un fluide, les constantes élastiques d'une macromolécule ou d'une membrane, 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 paramétrique»). 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), voir § B.2, [Murray 2002], et [Goldbeter 1996] pour des exemples concrets.
- La propagation d'un potentiel d'action dans un milieu excitable (modèle de Hodgkin-Huxley pour les neurones et plus généralement équations de FitzHugh-Nagumo, [Murray 2002] [Keener et Sneyd 1998]) est un autre phénomène dont la description s'appuie sur la mise en évidence et le découplage de variables rapides et de variables lentes.

La seconde classe, représentée 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 en est la divergence des longueurs et temps de corrélation. Une conséquence observable est la présence de fluctuations à toutes les échelles (en

292 Annexe K

pratique, dans une gamme d'échelles bornée par la taille du système). Typiquement, la distribution des fluctuations suit une loi de puissance et non plus une loi exponentielle: pour une observable A de moyenne $\langle A \rangle$, les fluctuations $\delta A = A - \langle A \rangle$ sont distribuées suivant $\operatorname{Prob}(\delta A) \sim |\delta A|^{-\gamma}$ au lieu de $\operatorname{Prob}(\delta A) \sim e^{-\delta A/A_0}$. On observe également des propriétés de réponse anormales: une perturbation intervenant 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, autrement dit 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 structures auto-similaires, de propriétés d'invariance d'échelle et d'universalité.

- 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 [Brown et West 2000]. 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 [Albert et Barabasi 2001].
- 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 [Vicsek 2001].
- Des dynamiques complexes, présentant des comportement collectifs et des propriétés émergentes remarquables ont été mises en évidence dans des modèles d'oscillateurs couplés [Strogatz 2001] [Kaneko et Tsuda 2000]. 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 (qui pourrait participer aux mécanismes de la différenciation cellulaire) [Winfree 2000] [Glass 2001].

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 [Camalet et al. 2000], 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 [Drossel 2001]). Une telle stabilisation dans une situation non générique se met en place au cours de l'Évolution 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 de leur 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 achevés (ou sur leur génome, vu comme une représentation complète des organismes).

L. Auto-organisation en biologie

Texte d'un exposé présenté dans le cadre de l'école thématique CNRS-INRA «Forme et information en biologie», Berder (Morbihan), 17-23 Mars 2002.

Dans les systèmes ouverts, parcourus par des flux de matière, d'énergie ou de charges, les formes observées s'expliquent par la dynamique sous-jacente, dont elles sont des états stationnaires. Ce point de vue dynamique relie naturellement la notion de forme à celle d'auto-organisation. Ce terme résume le fait qu'un équilibre dynamique s'établit spontanément et, implicitement, que l'assemblage des différents éléments par le biais d'échanges, d'interactions, de couplages divers conduit à un résultat inédit, qualitativement différent de chacune de ses parties.

Se pose alors la question de la *stabilité* de cet assemblage. On doit analyser d'une part la sensibilité aux conditions initiales, d'autre part la *stabilité structurelle*, c'est-à-dire la sensibilité aux variations des paramètres et plus généralement aux modifications des règles de construction et d'évolution à l'œuvre dans le système. Cette étude est indispensable pour évaluer la robustesse des phénomènes observés et déterminer s'ils sont la règle ou l'exception. On peut aussi chercher à quantifier la *complexité* de la structure auto-organisée, par exemple à des fins de comparaison ou de classification. Pour toutes ces questions, c'est la dynamique sous-jacente qui doit être analysée et non la structure en elle-même. Dans ce cadre, la *morphogenèse* apparaît comme un phénomène régi tout à la fois par l'*information génétique*, qui contrôle certains de ses paramètres ainsi que les éléments constitutifs (toutes les protéines), et par les caractéristiques du *métabolisme*, qui contrôlent les flux de matière ou d'énergie entrants et sortants.

Une grande similitude émerge entre les formes spatiales ou spatio-temporelles apparaissant à l'intérieur d'une cellule (cytosquelette, fuseau mitotique, centrosome, réseaux de protéines, oscillateurs biochimiques), celles constituées d'un assemblage de cellules (réseaux de neurones, système immunitaire, chimiotactisme, vision «hasard-sélection» de la différenciation cellulaire et de l'embryogenèse, phyllotaxie) et, à une échelle très supérieure, celles rencontrées dans les écosystèmes (système prédateur-proie, métapopulations). Cela n'a rien d'étonnant; cette similitude reflète simplement la robustesse et l'universalité des principes à l'œuvre dans les structures auto-organisées. En effet, ce sont les schémas relationnels, c'est-à-dire la façon dont les éléments sont couplés et dont se fait la répartition des flux entrants et sortants, qui sont déterminants, et non la nature concrète de ces couplages et de ces flux.

En conclusion, les formes observées dans les organismes vivants sont des structures stationnaires dites hors d'équilibre, au sens où elles résultent d'un équilibre dynamique entre des flux entrants et sortants. Leur compréhension nécessite une approche globale, à la fois en temps et dans l'espace, et reliant les différentes échelles caractéristiques du système. En particulier, ce point de vue dynamique est nécessaire pour expliquer le passage du génotype au phénotype et déterminer le rôle exact des gènes dans la construction et le fonctionnement d'un organisme vivant. L'information génétique intervient basiquement, via les protéines exprimées, au niveau des interactions moléculaires (acides nucléiques/protéines et protéines/protéines), des réactions chimiques (catalyse enzymatique) et des mouvements microscopiques (protéines motrices). Ce qu'il «reste» à décrire, c'est comment cette information exprimée au niveau moléculaire va être relayée, amplifiée et stabilisée par les processus dynamiques en jeu, pour finalement se refléter dans des structures à toutes les échelles supramoléculaires, jusqu'à celle de l'organisme tout entier. Les travaux sur l'auto-organisation dans les systèmes physiques, chimiques et dans les écosystèmes peuvent fournir aussi bien des concepts que des outils pour progresser dans cette direction.

M. Du discret au continu, et inversement: modèles et réalité

Cet énoncé «du discret au continu» et l'énoncé symétrique «du continu au discret» qui le complète soulèvent deux types d'interrogations, suivant qu'elles concernent les modèles ou les phénomènes eux-mêmes. Les exemples considérés pourraient alimenter un débat parallèle entre déterminisme et stochasticité.

Texte d'un exposé présenté durant l'école thématique CNRS-INRA «Biologie intégrative: l'organisation du vivant», Berder (Morbihan), 16-22 Mars 2003.

M.1 - D'un modèle discret à un modèle continu

Le passage du discret au continu intervient dans la modélisation d'un système lorsque le trop grand nombre d'éléments qui le constitue rend inopérante leur description en tant qu'entités distinctes (trop grand nombre de degrés de liberté), et/ou quand l'échelle de l'observation est très supérieure à l'échelle typique des phénomènes élémentaires. Fournir des méthodes pour réaliser de façon systématique et contrôlée ce passage est l'un des enjeux de la physique statistique, et l'un de ses succès pour les systèmes à l'équilibre. Les outils sont encore à développer dans le cas des systèmes complexes et loin de l'équilibre, en particulier dans le cas des systèmes vivants. Donnons quelques exemples classiques pour illustrer ce propos.

Une première voie permettant de replacer le comportement d'un ensemble d'éléments (atomes, molécules, bactéries, fourmis) dans un modèle continu est de décrire le comportement de moyennes locales instantanées, par exemple la concentration moyenne (nombre d'éléments par unité de volume) ou la vitesse moyenne. C'est ainsi qu'on définit la température d'un gaz à partir de la vitesse quadratique moyenne des molécules de masse m qui le constituent, suivant la relation $m\langle v^2\rangle$ 3kT où k est la constante de Boltzmann; on montre que cette définition coïncide avec la notion familière de température lorsque le gaz est à l'équilibre. Cette démarche n'est cependant valable que dans une certaine limite (dite bien sûr «limite continue») dans laquelle le volume $d^3\vec{r}$ considéré comme élémentaire contient assez d'éléments pour que les inhomogénéités se moyennent, i.e. pour que le caractère discret soit relativement négligeable, et que le champ $a(\vec{r})$ décrivant l'observable d'intérêt puisse être considéré comme une fonction régulière. C'est l'approximation dite des milieux continus, usuelle en mécanique des fluides et en théorie de l'élasticité [Landau et Lifshitz]. Ce type d'approximation est également utilisé à des échelles nanométriques en physique des polymères, par exemple pour décrire l'ADN comme une fibre élastique homogène («modèle du ver») [Allemand et al. 1996]. De même, l'intervalle de temps infinitésimal dt doit être assez grand devant les temps caractéristiques microscopiques pour que la dépendance temporelle du champ $a(\vec{r},t)$ soit régulière. Cet argument est implicite en cinétique chimique, où l'on décrit des réactions se produisant chacune entre quelques molécules par des équations différentielles pour les concentrations des différentes espèces en présence. Cette description peut cependant échouer s'il y a trop peu de molécules en jeu (typiquement moins d'un millier), par exemple pour une réaction chimique enzymatique à l'intérieur d'un compartiment cellulaire (voir la discussion dans § 2.3.1 et [Gonze et al. 2002]).

Une démarche assez analogue est la procédure d'homogénéisation, où la description détaillée d'un milieu inhomogène, aux petites échelles, est remplacée par une description effective, à plus grande échelle, où le milieu apparaît comme un milieu homogène. L'exemple de la diffusion d'une particule dans un milieu poreux rempli de fluide, est présenté sur la figure M.1; il s'applique entre autres à la diffusion d'ions et de petites molécules dans le tissu cérébral [Nicholson 2001][21].

296 Annexe M

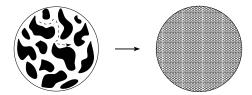


Figure M.1: À gauche, le milieu poreux réel: les interstices (en blanc) sont remplis de fluide dans lequel prend place la diffusion, avec un coefficient de diffusion D et de nombreuses conditions aux bords, rendant compte du fait que les particules ne pénètrent pas dans les régions solides (en noir). À droite, le milieu effectif homogène; on décrit l'état local par une concentration effective obtenue par une moyenne spatiale sur un volume représentatif. Le coefficient de diffusion effectif D_{eff} , proportionnel à D, rend compte de façon moyenne du ralentissement de la diffusion dû au moindre espace réellement accessible; la diffusion reste ici normale.

Une autre voie menant d'un comportement individuel à une description continue est de décrire la distribution de probabilité d'une observable individuelle. Par exemple, la distribution de probabilité de présence d'une particule animée d'un mouvement brownien est une fonction $P(\vec{r},t)$ régulière, vérifiant l'équation de diffusion $\partial_t P = D\Delta P$. Un autre exemple, celui d'un front de diffusion, est illustré sur la figure M.2. Une idée similaire sous-tend la dualité onde-corpuscule en mécanique quantique: une particule peut être décrite par une fonction d'onde $\psi(\vec{r},t)$ telle que $|\psi(\vec{r},t)|^2$ soit sa densité de probabilité de présence en \vec{r} à l'instant t. C'est aussi une idée présence dans la théorie des systèmes dynamiques, où l'on remplace la description de la trajectoire $[x(t)]_{t\geq 0}$ du système dans l'espace de phase \mathcal{X} (espace des configurations du système) par celle de sa mesure invariante, i.e. par celle de sa distribution de probabilité de présence instantanée dans \mathcal{X} , en régime stationnaire; on peut également décrire ainsi le régime transitoire, en étudiant l'évolution de la distribution initiale.

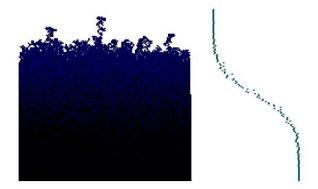


Figure M.2: Front de diffusion observé à l'échelle microscopique, à partir d'un profil en marche (simulation numérique en dimension 2). Le front apparaît comme une interface rugueuse, présentant des fluctuations spatiales d'échelles très différentes: c'est une structure fractale. Néanmoins, le profil moyen présenté à droite est presque régulier, d'autant plus régulier que le nombre de particules impliquées est grand, et son évolution est décrite par une équation de diffusion [21].

M.2 - D'un modèle continu à un modèle discret

Inversement, un élagage adéquat des degrés de liberté explicitement décrits peut permettre de réduire un modèle continu à un modèle discret. Un premier exemple est celui des modèles sur réseaux introduits entre autres pour étudier la conformation spatiale d'un ou plusieurs polymères (voir figure M.3), ou le mouvement de diffusion d'une particule (marche aléatoire). De tels modèles se prêtent particulièrement bien aux études numériques, ainsi qu'à certaines approches analytiques (énumération exacte, renormalisation). Dans le cas de polymères linéaires, la longueur des pas (i.e. la taille des mailles du réseau) est pris égal ou supérieur à la longueur de persistance de la chaîne, de façon à pouvoir négliger toute contrainte angulaire sur l'orientation relative de deux pas successifs. La distorsion la plus importante, dans le modèle sur réseau, est la perte de l'isotropie présente dans le système réel. Cette distorsion est d'autant plus faible (relativement) que le polymère ou la trajectoire sont longs, et que la connexité du réseau est élevée (un réseau triangulaire est «meilleur» qu'un réseau carré). L'erreur provenant de la discrétisation doit être prise en compte, voire étudiée de façon systématique, dans le cas de chaînes courtes.

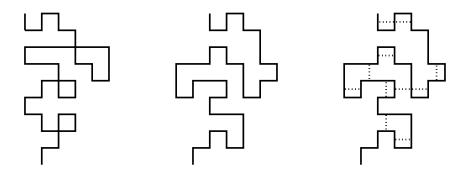
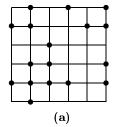
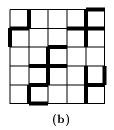


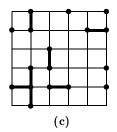
Figure M.3: Trois modèles de polymère sur réseau (ici carré): à gauche, la marche idéale à pas successifs indépendants; au milieu la marche auto-évitante dont le tracé ne peut se recouper; à droite, la marche auto-évitante avec interactions, où une énergie attractive -J < 0 est attribuée à chacun des contacts représentés en pointillés.

Les modèles de percolation forment un autre type de modèles discrets: le système est discrétisé en cellules (percolation de sites) ou sous la forme d'un réseau (percolation de liens); suivant la valeur d'une observable locale, un site (ou un lien) sera occupé ou vide, et codé respectivement 1 ou 0 (voir figure M.4). On peut alors décrire quantitativement les propriétés statistiques d'occupation du réseau et comment elles varient quand on fait varier les paramètres contrôlant la probabilité d'occupation d'un site. Précisément parce qu'on néglige les détails spécifiques et concrets, i.e. les propriétés physiques, chimiques ou biologiques correspondant à l'occupation d'un site, pour ne retenir qu'une information qualitative sur l'état local, codée de la façon la plus minimale possible, ces modèles se rencontrent dans les domaines les plus divers: milieux poreux, alliages, gels de polymères, épidémies. Bien plus, ils sont par construction même destinés à faire émerger des propriétés universelles, liées à la géométrie de l'organisation spatiale du système et non aux phénomènes physiques, chimiques ou biologiques qui y prennent place.

298 Annexe M







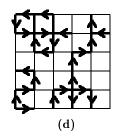


Figure M.4: Percolation de sites (a), de liens (b), de sites-liens (c) et dirigée (d). (a) la probabilité p qu'un site soit occupé coïncide avec la concentration totale si le réseau est suffisamment grand; (b) la probabilité p_B qu'un lien soit présent coïncide avec la concentration totale de liens si le réseau est assez grand; (c) on retrouve (a) si tous les liens admissibles sont présents $(p_B=1)$ et (b) si tous les sites sont occupés (p=1); (d) les liens du modèle (b) sont de plus orientés.

Une méthode classique permet de ramener une évolution en temps continu, approximativement périodique, à une évolution en temps discret. Connue sous le nom de section de Poincaré, elle consiste à n'enregistrer l'état du système que lorsqu'une de ses observables passe par une valeur particulière (annulation d'une phase, par exemple), ce qui se produit de façon récurrente du fait de la «presque périodicité» de la dynamique (figure M.5). À la différence de la méthode consistant à stroboscoper l'évolution continue, la discrétisation est ici intrinsèque, adaptée à la dynamique.

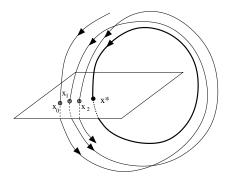


Figure M.5: Discrétisation par «section de Poincaré», au voisinage d'une orbite périodique (en gras). On remplace l'étude d'une trajectoire x(t) par celle de la suite de ses points d'intersection $(x_n)_{n\geq 0}$ avec une section transverse de l'orbite périodique. La correspondance univoque donnant x_{n+1} en fonction de x_n s'appelle l'application de premier retour. L'intersection de l'orbite périodique soulignée avec la section de Poincaré est un point fixe x^* de cette application (c'est un point fixe ou cycle pour une orbite périodique plus générale). Il faut noter que cette discrétisation est intrinsèque à la dynamique (le «temps de premier retour» mis pour passer de x_n à x_{n+1} dépend de n et de la trajectoire considérée).

Une réduction plus drastique est d'envisager une partition finie $\mathcal{X} = \bigcup_{i=1}^n A_i$ de l'espace de phase \mathcal{X} du système, et de représenter l'état instantané non plus par le point x_t de l'espace de phase décrivant l'état du système à l'instant t mais par le symbole s_t indexant la région A_{s_t} où se trouve ce point x_t . Une trajectoire est alors simplement représentée par une suite de symboles. Pour certains systèmes dynamiques chaotiques, cette représentation grossière suffit à déterminer univoquement la trajectoire et permet de calculer les propriétés statistiques que possède la dynamique (en régime stationnaire). Un exemple typique est celui de l'évolution en temps discret $x_{t+1} = 10 \ x_t$ (modulo 1) sur l'intervalle [0,1]. Le symbole associée à un point x_0 est sa première décimale, le symbole associé à son image x_1 est sa deuxième décimale, et ainsi de suite: la suite de symboles associée à ce point x_0 est donc son écriture décimale complète et elle le définit entièrement [Badii et Politi 1999].

Le pendant dynamique des modèles de percolation est fourni par ce qu'on appelle des automates cellulaires; dans ces modèles, l'espace, le temps et les variables d'états sont discrétisés. Les automates cellulaires fournissent des modèles discrets d'équations déterministes continues, plus faciles à simuler et permettant des études systématiques (exploration de l'espace des paramètres de contrôle, par exemple). Inversement, on sait associer des équations continues déterministes à un automate cellulaire, décrivant l'évolution de diverses moyennes statistiques (cf. § M.1); elles permettent d'interpréter les paramètres microscopiques de l'automate cellulaire en termes de paramètres macroscopiques observables [Chopard et Droz 1998].

M.3 - Émergence d'un comportement continu

Le passage du discret au continu peut concerner les *phénomènes eux-mêmes*. Il existe de nombreux exemples d'émergence d'un comportement continu, «fluide», dans un système composé d'éléments pourtant distincts:

- un fluide est formé de molécules en agitation thermique, libres de se déplacer; ce sont uniquement leurs interactions, à courte portée, qui assurent la cohésion du fluide aux densités intermédiaires (à basse densité, on obtient un gaz alors qu'à haute densité, on obtient un solide);
- par certains aspects, le *sable* se comporte comme un liquide; l'exemple familier est celui d'un sablier, où le sable et l'air sont d'ailleurs parfois remplacés par deux liquides visqueux non miscibles;
- le trafic des voitures sur une autoroute se rapproche de l'écoulement d'un milieu granulaire et présente certains comportements fluides, voire solides (figure M.6). On peut aussi voir émerger des comportements collectifs continus dans les troupeaux d'animaux, les bancs de poissons voire dans une foule [Vicsek 2001].

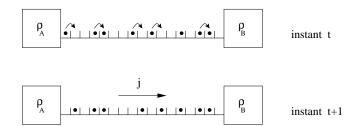


Figure M.6: Modèle du «processus totalement asymétrique avec exclusion», permettant d'étudier l'émergence d'un comportement fluide, continu, dans le trafic d'éléments discrets. Les particules se déplacent ici par sauts élémentaires, uniquement vers la droite, et à la condition que le site d'arrivée soit inoccupé. Les densités ρ_A et ρ_B imposées au extrémités, incompatibles ($\rho_A \neq \rho_B$) maintiennent le système hors d'équilibre, parcouru par un courant j de particules [Derrida 1998].

300 Annexe M

M.4 - Émergence d'un comportement discret

Un comportement discret émerge spontanément dès que la dynamique possède plusieurs états d'équilibre. Suivant les conditions initiales et les éventuelles perturbations subies au cours de l'évolution, le système pourra être dans l'un ou l'autre de ces états discrets, bien différenciés les uns des autres. Typiquement, une dynamique présentant un schéma de rétroaction positive est susceptible de présenter un comportement bistable [Thomas 1998]; cette idée intuitive doit néanmoins être complétée par une analyse d'un modèle dynamique explicite. En mécanique statistique, une telle situation correspond à un paysage énergétique présentant plusieurs vallées. Le cas de figure le plus simple est celui de la courbe en W unidimensionnelle associée à la bistabilité (figure M.7). Une perturbation, déterministe ou stochastique, peut induire une transition entre deux de ces états. Citons par exemple les transitions conformationnelles de macromolécules (ARN, ADN, protéines) impliquées dans tous les mécanismes de régulation allostérique. Le même formalisme, centré autour de la théorie de Kramers, est utilisé pour décrire ces transitions et les réactions chimiques les plus générales [Hänggi et al. 1990], annexe G.

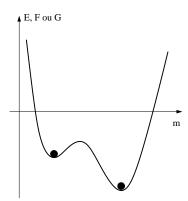


Figure M.7: Paysage énergétique bistable. La variable m en abscisse est le paramètre d'ordre en mécanique statistique ou la coordonnée réactionnelle (avancement de la réaction, par exemple) dans le contexte des réactions chimiques. En réalité, les paysages sont multi-dimensionnels.

Une autre situation est celle des milieux excitables. Ces milieux, monostables, présentent des mécanismes de réponse fortement non linéaires (fonction de réponse sigmoïdale, voir la figure M.8). Ils peuvent de ce fait jouer un rôle d'interrupteur et transformer un signal d'entrée continu en signal de sortie discret 0/1. L'un des «intérêts» de cette conversion est la robustesse qu'elle donne au signal de sortie, alors moins sensible aux bruits surimposés au signal entrant que ne le serait un signal relié de façon graduée au signal d'entrée. En théorie de l'information, on parlerait de conversion d'un codage analogique en codage digital, ici binaire, en «tout ou rien». Une telle conversion se produit dans la membrane d'un neurone: un potentiel d'action n'est émis au niveau de l'axone que si le stimulus (le signal d'entrée) est supérieur à un seuil. L'amplitude des potentiels d'action émis est alors indépendante de celle du signal d'entrée; seule la fréquence d'émission en dépend [Keener et Sneyd 1998].

Signalons enfin que dans les milieux spatialement étendus, la conjonction d'une dynamique excitable ou bistable et d'un couplage diffusif peut engendrer des phénomènes de propagation, appelés des *fronts de réaction-diffusion*, où l'on voit se propager le «basculement» d'un état discret à un autre (§ 2.3.1, annexe F, [Murray 2002]).

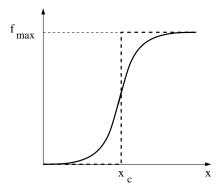


Figure M.8: Fonction de réponse non linéaire typique («sigmoïde») avec un seuil x_c et une saturation à la valeur f_{max} . Dans la limite où cette pente tend vers l'infini, on obtient une fonction en marche (réponse en «tout ou rien», courbe en pointillés).

M.5 - Discret vs continu, déterministe vs stochastique

Pour conclure, nous noterons que ce débat entre le discret et le continu rejoint très souvent celui existant entre déterministe et stochasticité. Typiquement, le système est décrit au niveau microscopique par un très grand nombre de degrés de liberté déterministes, dont l'évolution, chaotique, est très rapidement imprédictible (voir figure M.9). À une échelle un peu supérieure, mésoscopique, il sera donc plus pertinent et plus efficace d'utiliser une modélisation stochastique [Bricmont 2002]; l'état du système est alors décrit par des observables $a(\vec{r},t)$ aléatoires. Mais les moyennes spatiales (voire temporelles) locales et instantanées $\bar{a}(\vec{r},t)$ sont des champs non seulement réguliers, comme nous l'avons vu au § M.1, mais aussi déterministes: on moyenne non seulement les inhomogénéités mais aussi des fluctuations. La justification mathématique de cette affirmation s'appuie sur la loi des grands nombres et le théorème-limite central; comme telle, elle n'est valable qu'asymptotiquement, et elle échoue dans diverses situations critiques où ces deux théorèmes ne s'appliquent pas: corrélations de portée infinie entre les individus, distributions individuelles larges, non stationnarité ou inhomogénéités (voir § 2.2).

Les automates cellulaires mentionnés au § M.2 peuvent être utilisés pour modéliser l'évolution aléatoire d'un système à l'échelle mésoscopique; l'automate est alors régi par des règles probabilistes. Le comportement spatio-temporel de l'automate est relié à la description macroscopique déterministe par approximation de «champ moyen»: typiquement, si X est une observable (aléatoire) de l'automate, l'observable macroscopique déterministe correspondante sera $\langle X \rangle$ et on obtient l'équation d'évolution macroscopique en identifiant $\langle X^2 \rangle$ avec $\langle X \rangle^2$, autrement dit en négligeant les fluctuations $\delta X = X - \langle X \rangle$. Évaluer l'influence de ces fluctuations dans le comportement global, i.e. évaluer l'écart à la théorie de champ moyen, et en fin de compte, évaluer la validité de la description macroscopique déterministe, est l'un des intérêts des automates cellulaires [Chopard et Droz 1998].

Inversement, la discrétisation (par projection ou par coarse-graining, *i.e.* par moyenne locale dans l'espace de phase) d'un système dynamique déterministe conduit généralement à une description stochastique; en effet, un terme de bruit doit généralement être ajouté à la dynamique pour rendre compte des degrés de liberté qui ne sont alors plus décrits explicitement, et obtenir des équations fermées.

En conclusion, un même phénomène peut typiquement être décrit par une succession de modèles emboîtés, d'échelles croissantes, et de natures (discret/continu ou déterministe/stochastique) différentes, en alternance. 302 Annexe M

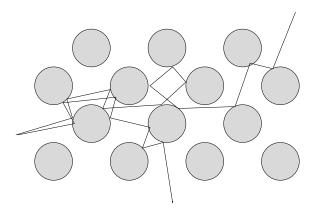


Figure M.9: Modèle moléculaire imagé (gaz de Lorentz) expliquant l'origine du caractère aléatoire de la diffusion. Ici, une particule se déplace dans un réseau de centres diffuseurs fixes, avec lesquels elle subit des collisions élastiques: sa vitesse, bien définie entre les collisions, reste égale à sa vitesse thermique. Malgré le caractère parfaitement déterministe de ce modèle, la trajectoire est imprédictible à long terme, car chaque collision double l'incertitude angulaire sur la condition initiale, due au bruit inévitablement présent dans le système. En pratique, le phénomène observé aux temps longs et aux grandes échelles spatiales a toutes les caractéristiques d'un mouvement stochastique. On montre qu'il suit une loi de diffusion normale, sous certaines conditions sur la densité des obstacles, qui ne doivent être ni trop nombreux (piégeage) ni trop clairsemés (mouvement rectiligne). Ces propriétés sont encore observées lorsque la particule se déplace dans un nuage d'autres particules elles-mêmes mobiles (figure analogue à la figure 1, reproduite ici pour la commodité de la lecture).

Liste des figures 303

Liste des figures

Figure	1: Modèle du gaz de Lorentz: l'origine du chaos moléculaire	23
Figure	2: Le système modèle du «piston adiabatique»	29
Figure	3: Décomposition hiérarchique dynamique de l'espace de phase	36
	4: Bilan détaillé vs système hors équilibre	
	5: Fluctuations de densité critiques	
Figure	6: Des structures fractales mathématiques: la courbe de Hilbert et le tamis de Sierpinski	47
Figure	7: Une structure fractale naturelle: le chou Romanesco	48
	8: Renormalisation dans l'espace réel	
Figure	9: Renormalisation dans l'espace conjugué	54
	10: Flot de renormalisation dans un espace de modèles	
Figure	11: Bifurcation du doublement de période	57
Figure	12: Diagramme de bifurcation de l'application logistique	58
	13: Renormalisation pour le scénario du doublement de période	
	14: Influence du bruit sur la bifurcation de doublement de période	
	15: Auto-similarité du mouvement brownien	
	16: Front de réaction-diffusion	
	17: Structure fractale d'un front de réaction-diffusion	
	18: Trois modèles de polymères sur réseau	
	19: Transitions de phase en taille finie	
	20: Distribution du paramètre d'ordre et paysage énergétique d'un système à deux états	
	21: Modèle à deux états: paramètre d'ordre et capacité calorifique	
	22: Cinétique d'une transition conformationnelle et effet d'un catalyseur	
	23: Capture conformationnelle ou adaptation induite	
	24: Niveaux d'organisation de l'ADN dans un chromosome eucaryote	
	25: Chromatine: modélisation des ingrédients	
Figure	26: Chromatine: modélisation de l'assemblage	113
Figure	27: Structures possibles pour la fibre de chromatine (modèle)	114
	28: Constantes élastiques d'une fibre de chromatine	
	29 Simple et double intercalation dans l'ADN	
	30: Mécanisme de linker allostérique	
	31: Flambage et intercalation: scénario	
	32: Flambage et intercalation: aspects énergétiques	
	33: Modèle minimal du métabolisme du glucose	
	34: Membrane d'un neurone et canaux ioniques	
	35: Organisation hiérarchique du chromosome	
	36: Propagation retardée de l'influx nerveux	
_	37: Liens entre les différentes modalités du fonctionnement cérébral	
	38: Questions ouvertes dans l'exploration à différents niveaux de la dynamique cérébrale	
	A.1: Système-modèle du «piston adiabatique»	
	A.2: Amortissement durant la relaxation adiabatique vers l'équilibre mécanique	
Figure	A.3: Relaxation vers l'équilibre thermique	179

304 Liste des figures

Figure C.1:	Décomposition hiérarchique dynamique de l'espace de phase (voir figure 3)	193
	Front de réaction-diffusion	
Figure F.2:	Trois modèles de réaction-diffusion	229
	Analyse par portrait de phase d'un front FKPP	
	Analyse par portrait de phase d'un front bistable	
	Modèle géométrique pour la fibre de chromatine	
	Constantes élastiques de la fibre de chromatine	
Figure H.3:	Structure en colonnes des nucléosomes dans la fibre à 30nm	253
	Une nouvelle localisation pour l'histone H1	
Figure I.1:	Cinétique michaelienne	258
Figure I.2: I	Les deux régimes cinétiques du schéma de Michaelis-Menten	260
	Cinétique coopérative	
Figure I.4: I	Modèle MWC: Schéma cinétique au niveau d'une sous-unité	265
	Mécanisme allostérique dans un linker	
_	Un modèle de linker allostérique	
	Membrane et canaux ioniques d'un neurone (schéma)	
	Milieu excitable et potentiel d'action	
Figure J.3:	Simulation par un automate cellulaire de la diffusion transmembranaire des ions	288
Figure M.1:	: Homogénéisation d'un milieu poreux	296
Figure M.2:	: Front de diffusion observé à l'échelle microscopique	296
Figure M.3:	: Trois modèles de polymère sur réseau	297
Figure M.4:	: Percolation de sites, de liens, de sites-liens et dirigée	298
Figure M.5:	: Discrétisation d'un système dynamique par «section de Poincaré»	298
	: Modèle du «processus totalement asymétrique avec exclusion»	
Figure M.7:	: Paysage énergétique bistable	300
Figure M.8:	Fonction de réponse non linéaire typique («sigmoïde»)	301
Figure M.9:	: Modèle moléculaire de diffusion (gaz de Lorentz)	302

Références personnelles citées dans ce mémoire 213

- 1. A. Lesne. Thèse de troisième cycle «Évolution non linéaire de l'instabilité Brillouin stimulée par une onde électromagnétique incohérente dans un plasma de longueur finie», Paris 6 (1985).
- 2. A. Bourdier, D. Pesme, A. Lesne, R.L. Berger, E.A. Williams. Effect of induced spatial incoherence on parametric instabilities, *Rapport CEA* **CEAN 2692**, 1-107 (1992).
- F. Argoul, A. Arneodo, P. Collet, A. Lesne. Transitions to chaos in the presence of an external periodic field: cross - over effect in the measure of critical exponents, *Europhysics Letters* 3, 643-651 (1987).
- 4. P. Collet, A. Lesne. Renormalization group analysis of some dynamical systems with noise, *Journal of Statistical Physics* 57, 967-992 (1989).
- A. Lemarchand, A. Lesne, A. Perera, M. Moreau, M. Mareschal. Chemical wave front in two dimensions, *Physical Review E* 48, 1568-1571 (1993).
- 6. A. Lemarchand, A. Lesne, M. Mareschal. Langevin approach to a chemical wave-front: selection of the propagation velocity by internal noise, *Physical Review E* **51**, 4457-4465 (1995).
- 7. J.B. Imbert, A. Lesne, J.M. Victor. On the distribution of the order parameter of the coil-globule transition, *Physical Review E* **56**, 5630-5647 (1997).
- 8. A. Lesne. Renormalization Methods, Wiley (1998).
- B. Gaveau, A. Lesne, L.S. Schulman. Spectral signatures of hierarchical relaxation, *Physical Letters A* 258, 222-228 (1999).
- D. Stauffer, H.E. Stanley, A. Lesne. Cours de Physique: de Newton à Mandelbrot, Springer, Paris (1999).
- 11. P. Sotta, A. Lesne, J.M. Victor. Monte Carlo simulation of a grafted polymer chain confined in a tube, *Journal of Chemical Physics* **112**, 1565-1573 (2000).
- 12. P. Sotta, A. Lesne, J.M. Victor. The coil-globule transition for a polymer chain confined in a tube: a Monte Carlo simulation, *Journal of Chemical Physics* **113**, 6966-6973 (2000).
- A. Lesne, J.M. Victor. First-order theta-point of a single polymer chain, cond-mat/0004273 (2000).
- A. Lesne, J.M. Victor. Anomalous tricritical behaviour in the coil-globule transition of a single polymer chain, cond-mat/0005049 (2000).
- 15. E. Ben-Haïm, A. Lesne, J.M. Victor. Chromatin: a tunable spring at work inside chromosomes, *Physical Review E* 64, 051921 (2001).
- E. Ben-Haïm, A. Lesne, J.M. Victor. Adaptive elastic properties of chromatin fiber, *Physica A*, 314, 592-599 (2002).
- 17. C. Gruber, S. Pache, A. Lesne. Deterministic motion of the controversial piston in the thermodynamic limit, J. Stat. Phys. 108, 669-701 (2002).
- 18. J.M. Victor, E. Ben-Haïm, A. Lesne. Intercalation and buckling instability of DNA linker within locked chromatin fiber, *Physical Review E* 66, 060901 (2002).
- 19. H. Krivine, A. Lesne. Mathematical puzzle in the analysis of a low-pitched filter, *American Journal of Physics* 71, 31-33 (2003).
- C. Gruber, S. Pache, A. Lesne. Two-time-scale relaxation towards thermal equilibrium of the enigmatic piston, *Journal of Statistical Physics*, 112, 1199-1228 (2003).
- 21. M. Laguës, A. Lesne. Invariances d'échelle. Collection «Échelles», Belin (2003).

^{213.} Elles apparaissent dans le texte sous la forme [numéro].

Bibliographie citée dans ce mémoire 214

- Abarbanel, H.D.I., Rabinovich, M.I. Neurodynamics: nonlinear dynamics and neurobiology, Current Opinion in Neurobiology 11, 423-430 (2001).
- Albert, R., Barabasi, A.L. Statistical mechanics of complex networks, Rev. Mod. Phys. **74**, 47-97 (2001).
- Allemand, J.F., Bensimon, A., Bensimon, D., Caron, F., Chatenay, D., Cluzel, P., Croquette, V., Heller, C., Lavery, R., Lebrun, A., Strick, T., Viovy J.L. L'ADN, ressort moléculaire, *Pour la Science* 224, 76-82 (1996).
- Alonso, D., Mac Kernan, D., Gaspard, P., Nicolis G. Statistical approach to nonhyperbolic chaotic systems, Phys. Rev. E 54, 2474-2478 (1996).
- Altmann, S.A. Sociobiology of Rhesus monkeys. II: Stochastic of social communication Journal of Theoretical Biology 8, 490-522 (1965).
- Amari, S., Yoshida, K., Kanatani, K. Mathematical foundation of statistical neurodynamics, *SIAM J. Appl. Math.* **33**, 95-126 (1977).
- Amit, D. Modelling brain functions. The world of attractor neural networks, Cambridge University Press (1989).
- Anderson, P.W. More is different: broken symmetry and the nature of the hierarchical structure of science, *Science* 177, 393-396 (1972).
- Anderson, P.W. Physics: The opening to complexity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 6675-6676 (1995).
- Arnold, L. On the consistency of the mathematical models of chemical reactions, pp. 107-118 dans Dynamics of synergetic systems, édité par H. Haken, Springer, Berlin (1980).
- Arnold, L. Random dynamical systems, Springer, Berlin (1998).
- Aronson, D.G., Weinberger, H.F. Multidimensional nonlinear diffusion arising in population genetics, Adv. Math. 30, 33-76 (1978).
- Ashby, W.R. Design for a brain: the origins of adaptive behavior, Wiley, New York (1960)
- Atlan, H. Entre le cristal et la fumée; essai sur l'organisation du vivant, Points Sciences, Le Seuil, Paris (1979).
- Audit, B., Vaillant, C., Arneodo, A., d'Aubenton-Carafa, Y., Thermes, C. Long-range correlations between DNA bending sites: relation to the structure and dynamics of nucleosomes, J. Mol. Biol. 316, 903-918 (2002).
- Badii, R., Politi, A. Complexity. Hierarchical structures and scaling in physics, Cambridge University Press (1999).
- Baillet, S., Mosher, J.C., Leahy, R.M. Electromagnetic brain mapping, *IEEE Signal Processing Magazine* 18, 14-30 (2001).
- Bak P., Paczuski, M. Complexity, contingency, and criticality *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 6689-6696 (1995).
- Bak P., Tang, C., Wiesenfeld, K. Self-organized criticality, Phys. Rev. A 38, 364-374 (1988).
- Barabasi, A.L., Stanley, H.E. Fractal concepts in surface growth, Cambridge University Press (1995).
- Baras, F., Walgraef, D. (éditeurs). Nonequilibrium chemical dynamics: from experiment to microscopic simulations, Physica A 188, numéros 1-3, (1992).

^{214.} Ces références apparaissent dans le texte sous la forme [Auteur année].

Barenblatt, G.I. Similarity, self-similarity and intermediate asymptotics, Consultants Bureau, New York (1979); réédition chez Cambridge University Press (1996).

- Barenblatt, G.I. Dimensional analysis, Gordon & Breach, New York (1987).
- Baviera R., Virasoro, M. A. Multiscale analysis of hierarchical landscapes *Physica D* **107**, 151-155 (1997).
- Belmont A.S. Large-scale Chromatin Structure, pp. 261-278 dans *Genome Structure and Function*, NATO Advanced Study Institute, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1997).
- Bennett, C.H. Logical depth and physical complexity, pp. 227-257 in *The Universal Turing Machine* a half-century survey, édité par R. Herken, Oxford University Press (1988).
- Berestycki, H. Nonlinear PDE's in combustion modelling, ICIAM 99 Proceedings of the Fourth International Congress in Industrial and Aplied Math., édité par J.M. Ball et J.C.R. Hunted, Oxford University Press (2000).
- Berestycki, H., Hamel, F. Front propagation in periodic excitable media, Commun. Pure Appl. Math. 55, 949-1032 (2002).
- Berry, H. Monte Carlo simulations of enzyme reactions in two dimensions: fractal kinetics and spatial segregation, *Biophys. J.* 83, 1891-1901 (2002).
- Bertalanfy (von), L. General Systems Theory, George Braziller, New York (1968).
- Beurle, R.L. Properties of a mass of cells capable of regenerating pulses, *Proc. Roy. Soc. B* **240**, 55-94 (1956).
- Beysens, D., Guenoun, P., Perrot, F. Phase separation of critical binary fluids under microgravity. Comparison with matched density conditions, *Phys. Rev. A* 38, 4173-4185 (1988).
- Bird, G.A. Molecular gas dynamics and the direct simulation of the gas flows, Clarendon, Oxford (1994).
- Biroli, G., Kurchan, J. Metastable states in glassy systems, Phys. Rev. E 64, 016101 (2001).
- Blangy, D., Buc, H., Monod, J. Kinetics of the allosteric interactions of phosphofructokinase from *Escherichia coli*, J. Mol. Biol. 31, 13-35 (1968).
- Boffetta, G., Cencini, M., Falcioni, M., Vulpiani, A. Predictability: a way to characterize complexity, *Physics Reports* **356**, 367-474 (2002).
- Boltzmann, L. Leçons sur la théorie des gaz, traduction française publiée en 1902 (Tome I) et 1905 (Tome II), aux Éditions Gauthier-Villars. Réimpression aux Éditions J. Gabay, Paris (1987).
- Boon, J.P., Dab, D., Kapral, R., Lawniczak, A. Reactive lattice gas automata, *Physics Reports* **273**, 55-147 (1996).
- Bouchiat C., Mezard, M. Elasticity model of a supercoiled DNA molecule, *Phys. Rev. Lett.* **80** 1556-1559 (1998).
- Boy de la Tour, E., Laemmli, U.K. The metaphase scaffold is helically folded: sister chromatids have predominately opposite helical handedness, *Cell* **55**, 937-944 (1988).
- Bricmont J. Determinism, chaos and quantum mechanics, *Dogma*, disponible en ligne à l'adresse http://dogma.free.fr/txt/JB-Determinism.pdf
- Bricmont J., Kupiainen, A. Renormalization group for diffusion in a random medium, *Phys. Rev. Lett.* **66**, 1689-1692 (1991).
- Bricmont J., Kupiainen, A. Renormalization group and asymptotics of solutions of nonlinear parabolic equations. *Comm. Pure Appl. Math.* 47, 893-922 (1994).
- Bricmont J., Kupiainen, A. Renormalization group for fronts and patterns, *Progress in Math.* **168**, 121-130 (1998).
- Brower-Toland, B.D., Smith, C.L., Yeh, R.C., Lis, J.T., Peterson, C.L., Wang, M.D. Mechanical disruption of individual nucleosomes reveals a reversible multistage release of DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 1960-1965 (2002).

- Brown, J.H., West, G.B. (éditeurs). Scaling in Biology, Oxford University Press (2000).
- Brown L.M. Renormalization. From Lorentz to Landau (and beyond), Springer, Berlin (1993).
- Brunet, E., Derrida, B. Shift in velocity of a front due to a cutoff, *Phys. Rev. E* 56, 2597-2604 (1997).
- Brunet, E., Derrida, B. Effect of microscopic noise on front propagation, J. Stat. Phys. 103, 269-282 (2001).
- Callen, H.B. Thermodynamics (Appendix C) John Wiley and Sons, New York (1963).
- Callen, H.B. Thermodynamics and Thermostatics (pp. 51-53) Wiley, New York (1985).
- Camalet S., Duke, T., Jülicher, F., Prost, J. Auditory sensitivity provided by self-tuned critical oscillations of hair cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 3183-3188 (2000).
- Camazine, S., Deneubourg, J.L., Franks, N.R., Sneyd, J., Theraulaz, G., Bonabeau, E. Self-organization in biological systems, Princeton University Press (2001).
- Cantor C.R., Schimmel, P.R. Biophysical chemistry. III. The behavior of biological macromolecules, Freeman, New York (1980).
- Cariani, P. Symbols and dynamics in the brain, Biosystems 60, 59-83 (2001).
- Changeux, J.P., Thiery, J. On the mode of action of colicins: a model of regulation at the membrane level, J. Theor. Biol. 17, 315-318 (1967).
- Charpier, S. Les bases cellulaires et synaptiques de l'activité EEG, in L'imagerie fonctionnelle électrique et magnétique: ses applications en sciences cognitives, Hermès, Paris (2002).
- Chaté, H. On the analysis of spatiotemporally chaotic data, Physica D 86, 238-247 (1995).
- Chauvet, G. Non-locality in biological systems results from hierarchy. Application to the nervous system, J. Math. Biol. 31, 475-486 (1993).
- Chen, C., Dimer, K., Doolen, G.D., Eggert, K., Fu, C., Gutman, S., Travis, B.J. Lattice gas automata for flow through porous media, *Physica D* 47, 72-84 (1991).
- Chen, K.C., Nicholson, C. Spatial buffering of potassium ions in brain extracellular space, *Biophysical J.* 78, 2776-2797 (2000).
- Chen, L.Y., Goldenfeld, N., Oono, Y. Renormalization group theory and variational calculations for propagating fronts, *Phys. Rev. E* 49, 4502-4511 (1994).
- Chernov, N.,. Sinai, Ya.G, Lebowitz, J.L. Scaling dynamic of a massive piston in a cube filled with ideal gas: exact results, J. Stat. Phys. 109, 529-548 (2002).
- Chopard B., Droz, M. Cellular automata modeling of physical systems, Cambridge University Press (1998).
- Chopard B., Frachebourg, L., Droz, M. Multiparticle lattice gas automata for reaction diffusion systems, Int. J. Mod. Phys. C 5, 47-63 (1994).
- Choquet, D. Triller, A. The role of receptor diffusion in the organization of the postsynaptic membrane, Nat. Rev. Neurosci. 4, 251-265 (2003).
- Cieplak, M., Henkel, M., Karbowski, J., Banavar, J.R. Master equation approach to protein folding and kinetic traps *Phys. Rev. Lett.* **80**, 3654-3657 (1998).
- Clark, A.L., Katz, L. Resonance method for measuring the ratio of specific heats of a gas, C_p/C_v , Canadian Journal of Research 18 Part I: (2) 23-38 et Part II: (3) 39-53 (1940).
- Collet, P., Eckmann, J.P. Iterated maps of the interval as dynamical systems, Birkhäuser (1980).
- Collet, P., Eckmann, J.P. Instabilities and fronts in extended systems, Princeton University Press (1990).
- Costalat, R., Delord, B. Ephaptic interactions between neurons. The example of hippocampus, pp. 321-353 dans *Modeling in the neurosciences*, édité par R.R. Poznanski, Harwood Academic Publishers (1999).

Coullet, P., Tresser, C. Itérations d'endomorphismes et groupe de renormalisation, C.R. Acad. Sci. (Paris) 287, 577-580 (1978) et J. Physique C 5, 25-28 (1978).

- Cover, T.M., Thomas, J.A. Elements of information theory, Wiley, New York (1991).
- Crick, F.H.C. Linking numbers and nucleosomes, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 2639 (1976).
- Cross, M.C., Hohenberg, P.C. Pattern formation outside equilibrium, Rev. Mod. Phys. 65, 851-1112 (1993).
- Crutchfield, J., Nauenberg, M., Rudnick, J. Scaling for external noise at the onset of chaos, Phys. Rev. Lett. 46, 933-936 (1981).
- Crutchfield, J., J. Farmer, B. Huberman. Fluctuations and simple chaotic dynamics, *Physics Reports* 92, 45 (1982).
- Cugliandolo L.F., Kurchan, J. Thermal properties of slow dynamics, Physica A 263, 242-251 (1999).
- Cui, Y., Bustamante, C. Pulling a single chromatin fiber reveals the forces that maintain its higher-order structure, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 127-132 (2000).
- Cvitanovic, P. (éditeur). Universality in Chaos: a reprint selection, Adam Hilger, Bristol (1989).
- Dai, L., Miura, R.M. A lattice cellular automata model for ion diffusion in the brain-cell microenvironment and determination of tortuosity and volume fraction, SIAM J. of Applied Math. 59, 2247-2273 (1999).
- Dee, G., Langer, J.S. Propagating pattern selection, Phys. Rev. Lett. 50, 383-386 (1983).
- De Gennes P.G. Scaling concepts in polymer physics. 2ème édition. Cornell University Press, Ithaca (1984).
- De Lange, O.L., Pierrus, J. Measurement of bulk moduli and ratio of specific heats of gases using Rúchardt's experiment, Am. J. Phys. 68, 265-270 (2000).
- Derényi, I., Astumian, R.D. Intrawell relaxation time: the limit of the adiabatic approximation, *Phys. Rev. Lett.* **82**, 2623-2627 (1999).
- Derrida B., An exactly soluble non-equilibrium system: the asymmetric simple exclusion process, *Phys. Rep.* **301**, 65-83 (1998).
- Des Cloizeaux, J., Jannink, G. Les polymères en solution: leur modélisation et leur structure, Éditions de Physique, Les Ulis (1987).
- Destexhe, A., Mainen, Z.F., Sejnowski, T.J. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common formalism ("Kinetic models of ion channels"), J. Comput. Neurosci. 1, 195-231 (1994).
- Diener, F., Reeb, G. Analyse Non Standard, Hermann, Paris (1989).
- Dodds, P.S., Rothman, D.H., Weitz, J.S. Re-examination of the "3/4-law" of metabolism, J. Theor. Biol. 209, 9-27 (2001).
- Doering, C.R., Mueller, C., Smereka, P. Interacting particles, the stochastic Fisher-Kolmogorov-Petrovsky-Piscounov equation, and duality, *Physica A* **325**, 243-259 (2003).
- Doi, M. Second quantization representation for classical many-particles system, J. Phys. A 9, 1465-1477 (1976).
- Dorfman, J.R. An introduction to chaos in nonequilibrium statistical mechanics, Cambridge University Press (1999).
- Dorfman, J.R., van Beijeren, H. The kinetic theory of gases, pp. 65-179 in *Statistical mechanics*.

 Part B: time-dependent processes, édité par B.J. Berne, Plenum Press, New York (1977).
- Drossel, B. Biological evolution and statistical physics, Advances in Physics 50, 209-295 (2001).
- Droz, M., Sasvári, L. A renormalization-group approach to simple reaction-diffusion phenomena, *Phys. Rev. E* 48, R2343-R2346 (1993).

Ebeling, W., Nicolis, G. Word frequency and entropy of symbolic sequences: a dynamical perspective, *Chaos, Solitons and Fractals* **2**, 635-650 (1992).

- Eigen, M., Schuster, P. The hypercycle, Springer, Berlin (1979).
- Einstein, A.J., Wu, H.S., Gil, J. Self-affinity and lacunarity of chromatin texture in bening and malignant breast epithelial cell nuclei, *Phys. Rev. Lett.* **80**, 397-400 (1998).
- Ermentrout, G.B. Neural networks as spatio-temporal pattern forming systems, *Rep. Prog. Phys.* **61**, 353-430 (1998).
- Ermentrout, G.B., Edelstein-Keshet, L. Cellular automata approaches to biological modeling, *J. Theor. Biol.* **60**, 97-133, (1993).
- Evans, M.R., Kafri, Y., Koduvely, H.M., Mukamel, D. Phase separation and coarsening in one dimensional driven diffusive systems: local dynamics leading to long range Hamiltonians, *Phys. Rev. E* 58, 2764-2778 (1998).
- Falcioni, M., Loreto, V., Vulpiani, A. Entropy, chaos and complexity, p. 85-108 in *Kolmogorov's legacy in physics*, édité par R. Livi et A. Vulpiani, Springer (2003).
- Falconer, K. Fractal geometry, Wiley, New York (1990).
- Feigenbaum M. Quantitative universality for a class of nonlinear transformations, J. Stat. Phys. 19, 25-52 (1978).
- Fersht, A. Enzyme structure and mechanism, 2ème édition Freeman, New York (1985).
- Fife, P.C. Mathematical aspects of reacting and diffusing systems, Springer, Berlin (1979).
- Fisher, R.A. The wave of advance of advantageous genes, Ann. Eugenics 7, 353-369 (1937).
- Fisher, M.E. The renormalization-group and the theory of critical behavior, Rev. Mod. Phys. 46, 597-616, (1974).
- Fisher, M.E. Renormalization group theory: its basis and formulation in statistical physics, *Rev. Mod. Phys.* **70**, 653-681, (1998).
- FitzHugh, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, *Biophys. J.* 1, 445-466 (1961).
- Flory P.J. Principles of polymer chemistry, Cornell University Press, Ithaca (1953).
- Forster, D., Nelson, D.R., Stephen, M.J. Large-distance properties of a randomly stirred fluid, *Phys. Rev. A* **16**, 732-749 (1977).
- Frauenfelder H. Proteins: paradigms of complexity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 2479-2480 (2002).
- Frauenfelder H., MacMahon, B.H., Austin, R.H., Chu, K., Groves, J.T. The role of structure, energy landscape, dynamics, and allostery in the enzymatic function of myoglobin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 2370-2374 (2001).
- Frauenfelder H., Wolynes, P.G., Austin, R.H. Biological physics, Rev. Mod. Phys. 71, S419-S430 (1999).
- Fraysse N., Sornette A., Sornette, D. Critical phase transitions made self-organized: proposed experiments, J. Phys. I France 3, 1377-1386 (1993).
- Freeman, W.J. Analytic techniques used in the search for the physiological basis of the EEG, chapter 18, pp. 583-664 dans *Methods of analysis of brain electrical and magnetic signals*, édité par A.S. Gevin et A. Rémond, Elsevier (1987).
- Freidlin, M.I., Wentzell, J. Random perturbations of dynamical systems, Spinger, Berlin (1984).
- Freire, E., Biltonen, R.L. Statistical mechanical deconvolution of thermal transitions in macromolecules. I. Theory and application to homogeneous systems, *Biopolymers* 17, 463-479 (1978).
- Fukuysama, F., Ando, T. (éditeurs). Transport phenomena in mesoscopic systems, Springer, Berlin (1992).

Galambos, R., Juhasz, G. The contribution of glial cells to spontaneous and evoked potentials, Int. J. Psychophysiol. 26, 229-36 (1997).

- Gallavotti, G., Cohen, E.G.D. Dynamical ensembles in nonequilibrium statistical mechanics, *Phys. Rev. Lett.* **74**, 2694-2696 (1995).
- Gaspard, P. Chaos, scattering theory and statistical mechanics, Cambridge University Press (1998).
- Gaspard, P. Microscopic chaos and chemical reactions, *Physica A* 263, 315-328 (1999).
- Gaspard P., Briggs, M.E., Francis, M.K., Sengers, J.V., Gammon, R.W., Dorfman, J.R., Calabrese, R.V. Experimental evidence for microscopic chaos, *Nature* **394**, 865-868 (1998).
- Gaspard, P., Wang, X.J. Noise, chaos, and (τ, ϵ) -entropy per unit time, *Phys. Rep.* **235**, 321-373 (1993).
- Gaveau, B., Schulman, L.S. Master equation based formulation of non-equilibrium statistical mechanics, J. Math. Phys. 37, 3897-3932 (1996).
- Gaveau, B., Schulman, L.S. Theory of non-equilibrium first-order phase transitions for stochastic dynamics J. Math. Phys. 39, 1517-1533 (1998).
- Gerstein, M., Lesk, A.M., Chothia, C. Structural mechanisms for domain movement in proteins, *Biochemistry* **33**, 6739-6749 (1994).
- Gil L., D. Sornette, Landau-Ginzburg theory of self-organized criticality, *Phys. Rev. Lett.* **76**, 3991 (1996).
- Gilden D.L., Thornton, T., Mallon, M.W. 1/f noise in human cognition, Science **267**, 1837-18398 (1995).
- Gillespie, D.T. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions, J. Comput. Phys. 22, 403-434 (1976).
- Glass, L. Synchronization and rythmic processes in physiology, Nature 410, 277-284 (2001).
- Goldbeter, A. Biochemical oscillations and cellular rhythms; the molecular bases of periodic and chaotic behaviour, Cambridge University Press (1996).
- Goldenfeld, N. Lectures on phase transitions and the renormalization-group, Addison-Wesley, Reading (1992).
- Goldman, D.E. Potential, impedances and rectification in membranes, J. Gen. Physiol. 27, 37-60 (1943).
- Gong, P., van Leeuwen, C. Emergence of scale-free network with chaotic units, *Physica A* **321**, 679-688 (2003).
- Gonze, D., Halloy, J., Goldbeter, A. Robustness of circadian rhythms with respect to molecular noise, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 673-678 (2002).
- Gotlib, M. La rubrique-à-brac, Dargaud (1971).
- Gouyet, J.F. Physique et structures fractales, Masson (1992).
- Green, H.S., Triffet, T. Information and energy flow in a simple nervous system, J. Theor. Biol. 86, 3-44 (1980).
- Griffiths, J.S. A field theory of neural nets. I: derivation of field equations, *Bull. Math. Biophysics* **25**, 111-120 (1963).
- Griffiths, J.S. A field theory of neural nets. I: properties of the field equations, *Bull. Math. Bio-physics* **25**, 111-120 (1965).
- Gross, D.H.E., Votyakov, E. Phase transitions in "small" systems, Eur. Phys. J. B 15, 115-126 (2000).
- Gruber, C. Thermodynamics of systems with internal adiabatic constraints: time evolution of the adiabatic piston, Eur. J. Phys. 20, 259-266 (1999).
- Gruber, C. Piasecki, J. Stationary motion of the adiabatic piston, *Physica A* 268, 412-423 (1999).

Guckenheimer, J., Holmes, P. Non linear oscillations, dynamical systems and bifurcations of vector fields, Springer, Berlin (1983).

- Haken, H. Synergetics, Springer, Berlin (1983).
- Haken, H. Information and Self-Organization, Springer, Berlin (1988).
- Haken, H. Brain Dynamics. Synchronization and activity patterns in pulse-coupled neural nets with delays and noise, Springer, Berlin (2002).
- Hämälainen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R.J., Knuutila, J., Lounasmaa, O.V. MEG: theory, instrumentation and applications to noninvasive studies of the working human brain, Rev. Mod. Phys. 65, 413-497 (1993).
- Hänggi, P., Talkner P., Borkovec, M. Reaction-rate theory: fifty years after Kramers, Rev. Mod. Phys. 62, 251-341 (1990).
- Hansen, J.C. Conformational dynamics of the chromatin fiber in solution: determinants, mechanisms, and functions. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **31**, 361-392 (2002).
- Hayes, J.J., Hansen, J.C. New insights into unwrapping DNA from the nucleosome from a single-molecule optical tweezers method, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 1752-1754 (2002).
- Hilbert D., Über die stetige Abbildung einer Linie auf ein Flächenstück, Mathematische Annalen 38, 459-460 (1891).
- Hill, A.V. The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its oxygen dissociation curve, J. Physiol. (London) 40, iv-vii (1910).
- Hille, B. Ionic channels of excitable membranes, 2ème édition, Sinauer, Sunderland, MA (1992).
- Hodgkin, A.L., Huxley, A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, J. Physiol. 117, 500-544 (1952).
- Hodgkin, A.L., Katz, B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid, J. Physiol. 108, 37-77 (1949).
- Hohenberg, P.C., Halperin, B.J. Theory of dynamic critical phenomena, Rev. Mod. Phys. 49, 435-479 (1977).
- Honerkamp, J. Statistical Physics, Springer, Berlin (1998).
- Hopfield, J.J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**, 2554-2558 (1982).
- Hopfield, J.J. Neurons with graded response have collective computational properties like those of two-state neurons, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 3088-3092 (1984).
- Hopfield, J.J. Neurons, dynamics and computation, *Physics Today* 47, 40-46 (1994).
- Hopfield, J.J. Tranforming neural computations and representing time, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 15440-15444 (1996).
- Hopfield, J.J. Odor space and olfactory processing: collective algorithms and neural implementation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 12506-12511 (1999).
- Hopfield, J.J., Brody, C.D. What is a moment? Transient synchrony as a collective mechanism for spatiotemporal integration, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 1282-1287 (2001).
- Horn, P.J., Peterson, C.L. Chromatin higher order folding: wrapping up transcription, *Science* **297**, 1824-1827 (2002).
- Horwitz, B., Friston, K.J., Taylor, J.G. Neural modeling and functional brain imaging: an overview, *Neural Networks* **13**, 829-846 (2000).
- Houchmandzadeh, B., Marko, J.F., Chatenay, D., Libchaber, A. Elasticity and structure of eukaryote chromosomes studied by micromanipulation and micropipette aspiration, J. Cell Biol. 139, 1-12 (1997).
- Ingber, L. Statistical mechanics of neocortical interactions: a scaling paradigm applied to electroencephalography, *Phys. Rev. A* 44, 4017-4060 (1991).

Ito, J., Kaneko, K. Spontaneous structure formation in a network of chaotic units with variable connection strengths, *Phys. Rev. Lett.* **88**, 028701 (2002).

- Jacob, F. La logique du vivant, Gallimard (1970).
- Jaksic, V., Pillet, C.A. Spectral theory of thermal relaxation, J. Math. Phys. 38, 1757-1780 (1997).
- Jefferys, J.G.R. Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions, *Physiol. Rev.* **75**, 689-723 (1995).
- Jenuwein, T., Allis, C.D. Translating the histone code, Science 293, 1074-1080 (2001).
- Jirsa, V. K., Haken, H. A derivation of a macroscopic field theory of the brain from the quasimicroscopic neural dynamics, *Physica D* 99, 503-526 (1997).
- Jirsa, V. K., H. Haken. Field theory of electromagnetic brain activity, Phys. Rev. Lett. 77, 960-963 (1996).
- Jona-Lasinio, G. The renormalization-group: a probabilistic view, *Nuovo Cimento* **26B**, 99-119 (1975).
- Jona-Lasinio, G. Champs aléatoires auto-similaires: de Kolmogorov au groupe de renormalisation, p. 221-236 in L'héritage de Kolmogorov en physique, édité par R. Livi et A. Vulpiani, Collection «Échelles», Belin, Paris (2003).
- Kacser, H. Some physico-chemical aspects of biological organisation, pp. 191-249 in *The strategy* of the genes, Waddington, C.H., public chez George Allen and Unwin, London (1957).
- Kager, H., Wadman, J., Somjen, G.G. Simulated seizures and spreading depression in a neuron model incorporating interstitial space and ion concentrations, J. Neurophysiology 84, 495-512 (2000).
- Kadanoff, L.P. Scaling laws for Ising models near T_c , Physics 2, 263-272 (1966).
- Kaneko, K., Tsuda, I. Complex systems: chaos and beyond, Springer, Berlin (2000).
- Kantz, H., Schreiber, T. Nonlinear time series analysis, Cambridge University Press (1997).
- Karlin, S., Taylor, H.M. A first course in stochastic processes, Academic Press, New York (1975).
- Karsenti, E., Vernos, I. The mitotic spindle: a self-made machine, Science 294, 543-547 (2001).
- Kauffman, S.A. The origins of order: self-organization and selection in evolution, Oxford University Press (1993).
- Kauffman, S.A. At home in the universe: the search for laws of self-organization and complexity, Oxford University Press (1995).
- Keener, J., Sneyd, J. Mathematical physiology, Springer, Berlin (1998).
- Kelso, J.A.S, Jirsa, V.K., Fuchs, A. From level to level in brain and behavior, pp. 113-130 dans Statistical Physics on the eve of the 21st century, édité par M.T. Batchelor et L.T. Wille, World Scientific (1999).
- Kessler, D.A., Levine, H. Fluctuation-induced diffusive instabilities, Nature 394, 556-558 (1998).
- Kessler, D.A., Ner, Z., Sander, L.M. Front propagation: precursors, cutoffs and structural stability, *Phys. Rev. E* 58, 107-114 (1998).
- Kestemont, E. Van den Broeck, C., Malek Mansour, M. The "adiabatic" piston: and yet it moves, Eur. J. Phys. 49, 143-149 (2000).
- Khorana, H.G. Biography, p. 332-333 in *Nobel Lectures in Molecular Biology 1933-1975*, édité par D. Baltimore, New York (1977).
- Kidokoro, S.I., Wada, A. Determination of thermodynamic functions from scanning calorimetry data, *Biopolymers* **26**, 213-229 (1987).
- Kifer, Y. Random perturbations of dynamical systems, Birkhaüser, Boston (1986).
- Koch, C. Biophysics of computation: information processing in single neurons, Oxford University Press (1999).

Koch, C., Segev, I. (éditeurs). Methods in neuronal modeling, MIT Press, Cambridge, Mass. (1998).

- Kolmogorov, A., Petrovsky, I., Piskunov, N. Étude de l'équation de la diffusion avec croissance de la quantité de matière et son application à un problème biologique, *Moscow University*, *Bull. Math.* 1, 1-25 (1937).
- Kolmogorov, A.N. A new metric invariant of transient dynamical systems and automorphisms in Lebesgue spaces, *Dokl. Acad. Nauk, SSSR* **119**, 861-864 (1958).
- Kolmogorov, A.N., Tikhomirov, V.M. ε-entropy and ε-capacity of sets in functional space, Russian Mathematical Surveys 2, 277-364 (1959). Traduit dans Translations Am. Math. Soc. 17, 277-364 (1961). Disponible p. 86-170 in Selected works of A. N. Kolmogorov, Vol. III, édité par A.N. Shiryayev, Kluwer, Dordrecht (1993).
- Kosikov, K.M., Gorin, A.A., Zhurkin, V.B., Olson, W.K. J. Mol. Biol. 289, 1301-1326 (1999).
- Kosygin, D.V., Sinai, Ya.G. From Kolmogorov's work on entropy of dynamical systems to non-uniform hyperbolicity, in *L'héritage de Kolmogorov en mathématiques*, édité par E. Charpentier, à paraître chez Belin (2004).
- Kramers, H.A. Brownian motion in a field of force and the diffusion model of chemical reactions, *Physica* 7, 284-304 (1940).
- Kuramoto Y. Chemical oscillations, waves and turbulence, Springer, Berlin (1984).
- Kubo R., Toda, M., Hatsuhime, N. Statistical Physics II. Non equilibrium statistical mechanics, Springer, Berlin (1991).
- Lafontaine, I. Lavery, R. Optimization of nucleic acid sequences, Biophys. J. 79, 680-685 (2000).
- Landau L.D., Lifshitz, E.F. Mécanique des fluides, Mir, Moscou (1971).
- Landau L.D., E.F. Lifshitz. Théorie de l'élasticité, Mir, Moscou (1967).
- Lavelle, C. Polymorphisme structural et dynamique du nucléosome: influence de la séquence d'ADN, Thèse de Doctorat de l'Université Paris 6, 18 décembre 2002.
- Lawler, G. Sokal, A.D. Bounds on the L_2 spectrum for Markov chains and Markov processes: a generalization of Cheeger's inequality, *Transactions of the American Mathematical Society* **109**, 557-580 (1988).
- Lawniczak, A., Dab, D., Kapral, R., Boon, J.P. Reactive lattice gas automata, *Physica D* 147, 132-158 (1991).
- Lebowitz, J.L. Boltzmann's entropy and time's arrow, *Physics Today* 46, 32-38 (1993).
- Lebowitz, J.L., Piasecki, J., Sinai, Ya. Scaling dynamics of a massive piston in an ideal gas, pp. 217-227 dans *Hard ball systems and the Lorentz gas*, édité par D. Szász, Encyclopedia of Mathematical Sciences Series **101**, Springer, Berlin (2000).
- Lee, B.P., Cardy, J.L. Renormalization group study of the $A + B \to \emptyset$ diffusion-limited reaction, J. Stat. Phys. 80, 971-1007 (1995).
- Leforestier, A., Livolant, F. Liquid crystalline ordering of nucleosome core particles under macromolecular crowding conditions: evidence for a discotic columnar hexagonal phase, *Biophysical J.* **73**, 1771-1776 (1997).
- Le Goff, L., Hallatschek, O., Frey, E., Amblard, F. Tracer studies on F-actin fluctuations, *Phys. Rev. Lett.* **89**, 258101 (2002).
- Lehnertz, K., Elger, C.E., Arnhold, J., Grassberger, P. (éditeurs). *Chaos in brain*, World Scientific, Singapour (2000).
- Lehninger, A.L., Nelson, D.L., Cox, M.M. *Principles of biochemistry* (chapitres 15 et 16), Worth Publishers, New York (2000).
- Lemarchand, A. Selection of an attractor in a continuum of stable solutions: descriptions of a wave front at different scales, J. Stat. Phys. 101, 579-598 (2000).

Lemarchand, A., Lemarchand, H., Mareschal, M. Microscopic simulation of a wavefront propagating into an unstable state: internal fluctuation effects, *Diffusion and Defect Data* 23, 49-63 (1992).

- Lemarchand, A., Nowakowski, B. Perturbation of local equilibrium by a chemical wave front, *J. Chem. Phys.* **109**, 7028-7037 (1998).
- Lemarchand, H., Vidal, C. La réaction créatrice: dynamique des systèmes chimiques, Hermann, Paris (1988).
- Leuba, S.H., Bustamante, C., Zlatanova, J., van Holde, K. Contributions of linker histones and histone H3 to chromatin structure: scanning force microscopy studies on trypsinized fibers, Biophys. J. 74, 2823-2829 (1998).
- Leulliot, N., Varani, G. Current topics in RNA-protein recognition: control of specificity and biological function through induced fit and conformational capture, *Biochemistry* **40**, 7947-7956 (2001).
- Lieb, E. Some problems in statistical mechanics that I would like to see solved, *Physica A* **263**, 491-499 (1999).
- Livi, R., Vulpiani, A. L'héritage de Kolmogorov en physique, Collection «Échelles», Belin, Paris (2003).
- Love, A.E.H. A treatise on the mathematical theory of elasticity, 4ème édition, chapitres XVIII et XIX, Dover, London (1986).
- Luby-Phelps, K. Cytoarchitecture and physical properties of cytoplasm: volume, viscosity, diffusion, intracellular surface area, *Int. Rev. Cytology* **192**, 189-221 (2000).
- Ludwig, M.L., Matthews, R.G. Effector regulation in a monomeric enzyme, *Nature Structural Biology* 9, 236-238 (2002).
- Luger, K., Mäder, A.W., Richmond, R.K., Sargent, D.F., Richmond, T.J. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution, *Nature* **389**, 251-260 (1997).
- McCullogh, W.S., Pitts, W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity, *Bull. of Math. Biophysics* 5, 115-133 (1943).
- McHugh, B., Heck, M. Regulation of chromosome condensation and segregation, Current Opinion in Genetics and Development 13, 185-190 (2003).
- Mac Kernan, D. Sensitive response to time dependent perturbations and spectral properties of deterministic chaos, *Chaos, solitons and fractals* 4, 59-68 (1994).
- Mac Kernan, D., Nicolis, G. Generalized Markov coarse-graining and spectral decompositions of chaotic piecewise linear maps, *Phys. Rev. E* **50**, 988-999 (1994).
- Mackey, M.C. The dynamic origin of increasing entropy, Rev. Mod. Phys. 61, 981-1016 (1989).
- Mackey, M.C. Times's arrow: the origins of thermodynamic behavior, Springer, Berlin (1992).
- Mackey, M.C., Glass, L. Oscillation and chaos in physiological control systems, *Science* **197**, 287-289 (1977).
- Mac Quarrie, D.A. Statistical mechanics, Harper & Row, New York, (1973).
- Makeig, S. Event-related brain dynamics unifying brain electrophysiology, *Trends in Neurosciences* 25, 390 (2002).
- Malmivuo, J., Plonsey, R. Bioelectromagnetism Principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields, Oxford University Press (1995).
- Mandelbrot B. The fractal geometry of Nature, Freeman, San Francisco (1982).
- Manneville P., Structures dissipatives, chaos et turbulence, Eyrolles, Paris (1991).
- Manning, G.S. Correlation of polymer persistence length with Euler buckling fluctuations, Phys. Rev. A 34, 4467-4468 (1986).

Marko, J. DNA under tension: overstretching, undertwisting and relaxation dynamics, *Phys. Rev.* E 57, 2134-2149 (1998).

- Marsden M.P.F., Laemmli, U.K. Metaphase chromosome structure: Evidence for a radial loop model, *Cell* 17, 849-858 (1979).
- Maturana, H., Varela, F. L'arbre de la connaissance, Addison-Wesley France, Paris (1994).
- May, R.M. Dynamical diseases, Nature 270, 673-674 (1978).
- Maynard Smith, J. La construction du vivant. Gènes, embryons et évolution, Cassini, Paris (2001).
- Maynard Smith, J., Szathmáry, E. Major transitions in evolution, Oxford University Press (1997).
- Meersseman, G., Pennings, S., Bradbury, E.M. Mobile nucleosomes: a general behaviour, *EMBO J.*, **11**, 2951-2959 (1992).
- Mentré, P. L'eau dans la cellule, Masson, Paris (1995).
- Meunier, C., Segev, I. Playing the Devil's advocate: is the Hodgkin-Huxley model useful? *Trends in Neurosciences* **25**, 558-563 (2002).
- Michaelis, L., Menten, M.I. Die Kinetik des Invertinwirkung, Biochem. Z. 49, 333-369 (1913).
- Milton, J.G., Mackey, M.C. Neural ensemble coding and statistical periodicity: speculations on the operation of the mind's eye, J. Physiol. (Paris) 94, 489-503 (2000).
- Misteli, T. Protein dynamics: implication for nuclear architecture and gene expression, *Science* **291**, 843-847 (2001).
- Monod, J. From enzymatic adaptation to allosteric transitions, Science 154, 475-483 (1966).
- Monod, J. Le hasard et la nécessité: essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne, Le Seuil, Paris (1970).
- Monod, J., Jacob, F. General conclusions: teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth and differentiation, Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative Biology 26, 389-401 (1961).
- Monod, J., Changeux, J.P., Jacob, F. Allosteric proteins and cellular control systems, *J. Mol. Biol.* **6**, 306-329 (1963).
- Monod, J., Wyman, J., Changeux, J.P. On the nature of allosteric transitions: a plausible model, J. Mol. Biol. 12, 88-118 (1965).
- Morris, G., Gruber, C. Strong and weak damping in the adiabatic motion of the simple piston, J. Stat. Phys. 109, 549-568 (2002).
- Morris, G., Gruber, C. A Boltzmann Equation approach to the dynamics of the simple piston, *J. Stat. Phys.* **113**, 297-333 (2003).
- Mozziconacci, J., Victor, J.M. Nucleosome gaping supports a functional structure for the 30 nm chromatin fiber, *Journal of Structural Biology*, **143**, 72-76 (2003).
- Mozziconacci, J., Lavelle, C., Victor, J.M. Topological constraints drive chromatin domains postmitotic decondensation: a model for the making of interphasic chromosomes, soumis à *Bioessays* (2003).
- Munakata, T., Ogawa, H. Dynamical aspects of an adiabatic piston, *Phys. Rev. E* 64, 036119 (2001).
- Murray, J.D. Mathematical biology, 3ème édition, Springer, Berlin (2002).
- Nagumo, J.S., Arimoto, S., Yoshizawa, S. An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proc. IRE* **50**, 2061-2071 (1962).
- Nakanishi, H., Mukherjee, S., Fuchs, N.H. Random walks on random systems: eigenspectrum of large Markov matrices, *Phys. Rev. E* 47, R1463-R1466 (1993).
- Nayfeh, A.H. Perturbation methods, Wiley, New York (1973).
- Newman, C.M, Stein, D.L. Equilibrium pure states and nonequilibrium chaos, J. Stat. Phys. 94, 709-722 (1999).

Newman, E.A. Glial cell regulation of extracellular potassium, pp. 319-331 dans *Neuroglia*, édité par H. Ketterman et B.J. Ransom, Oxford University Press (1995).

- Nicholson, C. Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue, Rep. Prog. Phys. 64, 815-884 (2001).
- Nicolis, G. Introduction to Nonlinear science, Cambridge University Press (1995).
- Nicolis, G., Gaspard, P. Toward a probabilistic approach to complex systems, *Chaos, Solitons and Fractals* 4, 41-57 (1994).
- Nicolis, G., Prigogine, I. Exploring complexity, Freeman, New York (1989).
- Nicolis, G., Martínez, S., Tirapegui, E. Finite coarse-graining and Chapman-Kolmogorov equation in conservative dynamical systems, *Chaos, solitons and fractals* 1, 25-37 (1991).
- Nicolis, G., Nicolis, C. Master-equation approach to deterministic chaos, *Phys. Rev. A* 38, 427-433 (1988).
- Nicolis, G., Nicolis, C. Closing the hierarchy of moment equations in nonlinear dynamical systems, *Phys. Rev. E* **58**, 4391-4400 (1998).
- Niedermeyer, E., Da Silva, F.L. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields, 3ème édition, Williams & Wilkins, Baltimore (1993).
- Nirenberg, M., Caskey, C.T., Marshall, R., Brimacombe, R., Kellog, D., Doctor, B., Hatfield, D., Levin, J., Rotman, F., Pestka, S., Wilcox, M., Anderson, F. The RNA code and protein synthesis, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **31** 11-24 (1966).
- Nunez, P.L. The brain wave equation: a model for the EEG, Math. Biosciences 21, 279-297 (1974).
- Nowakowski, B., Lemarchand, A., Nowakowska, E. Nonstandard reaction kinetics: microscopic simulations of a system with product removal, *Chem. Phys.* **270**, 287-292 (2001).
- Nunez, P.L. Neocortical dynamics and human EEG rhythms, Oxford University Press (1995).
- Onsager, L., Machlup, S. Fluctuations and irreversible processes I, *Phys. Rev.* **91**, 1505-1512 (1953); Fluctuations and irreversible processes II, *Phys. Rev.* **91**, 1512-1515 (1953).
- Ovchinnikov, A.A., Zeldovich, Y.B. Role of density fluctuations in bimolecular reaction kinetics, *Chem. Phys.* **28**, 215-218 (1978).
- Pacault, A. Rythmes et formes en chimie, Que sais-je **3235**, Presses Universitaires de France (1997).
- Paquette, G.C., Chen, L.Y., Goldenfeld, N., Oono, Y. Structural stability and renormalization group for propagating fronts, *Phys. Rev. Lett.* **72**, 76-79 (1994).
- Pattee H.H. The physics of symbols: bridging the epistemic cut, Biosystems 60, 5-21 (2001).
- Pechenik, L., Levine, H. Interfacial velocity corrections due to multiplicative noise, *Phys. Rev. E* **59**, 3893-3900 (1999).
- Perrin J., Les Atomes, Champs Flammarion. Réédition de l'édition originale de 1913, publiée aux Éditions Felix Alcan.
- Perutz, M.F. Mechanisms of cooperativity and allosteric regulation in proteins, Cambridge University Press (1990).
- Pezard, L., Martinerie, J., Müller-Gerking, J., Varela, F.J. Renault, B. Entropy quantification of human brain spatio-temporal dynamics, *Physica D* **96**, 344-354 (1996).
- Pezard, L., Nandrino, J.L. Paradigme dynamique en psychopathologie: la «Théorie du chaos», de la physique à la psychiatrie, *l'Encéphale* **XXVII**, 260-268 (2001).
- Piasecki, J. Échelles de temps en théorie cinétique, Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, Lausanne (1997).
- Piasecki, J. Drift velocity induced by collisions, J. Stat. Phys. 104, 1145-1154 (2001).
- Piasecki, J. A model of Brownian motion in an inhomogeneous environment, J. Phys. Condens. Matter 14, 9265-9273 (2002).

Piasecki, J., Gruber, C. From the adiabatic piston to macroscopic motion induced by fluctuations, *Physica A* **265**, 463-472 (1999).

- Piasecki, J., Sinai, Ya.G. A model of non-equilibrium statistical mechanics, pp. 181-208 in *Dynamics: Models and kinetic methods for non-equilibrium many-body systems*, édité par J. Karkheck, Kluwer, Dordrecht (2000).
- Pimm S.L. The Balance of Nature? Ecological issues in the conservation of species and communities, Chicago University Press (1991).
- Pinto, D.J., Ermentrout, G.B. Spatially structured activity in synaptically coupled neuronal networks: I. Traveling fronts and pulses, SIAM J. Appl. Math. 62, 206-225 (2001).
- Pinto, D.J., Ermentrout, G.B. Spatially structured activity in synaptically coupled neuronal networks: II. Lateral inhibition and standing pulses, SIAM J. Appl. Math. 62, 226-243 (2001).
- Poirier, M.G., Nemani, A., Gupta, P., Eroglu, S., Marko, J.F. Probing chromosome structure with dynamic force relaxation, *Phys. Rev. Lett.* **86**, 360-363 (2001).
- Poirier M.G., Eroglu, S., Marko, J.F. The bending rigidity of mitotic chromosomes, *Mol. Biol. Cell.* 13, 2170-2179 (2002).
- Polanyi, M. Life's irreducible structure, Science 160, 1308-1312 (1968).
- Pollicott, M. On the rate of mixing of Axiom A flows, Invent. Math. 81, 413-426 (1985).
- Pollicott, M. Meromorphic extensions of generalized zeta functions, *Invent. Math.* **85**, 147-164 (1986).
- Pollicott, M. Dynamical systems and ergodic theory, Cambridge University Press (1998).
- Poznanski, R.R. (éditeur). Modeling in the neurosciences, Harwood Academic Publishers (1999).
- Protter, M., Weinberger, H. Maximum principle for differential equations, Prentice-Hall (1967).
- Rabinovich, M.I., Ezersky, A.B., Weidman, P.D. Dynamical theory of pattern formation, World Scientific, Singapour (1999).
- Rabinovich, M.I., Varona, P., Torres, J.J. Huerta, R., Abarbanel, H.D.I. Slow dynamics and regularization phenomena in ensembles of chaotic neurons, *Physica A* **263**, 405-414 (1999).
- Résibois, P.M.V. Electrolyte theory, Harper & Row, New York (1968).
- Rieke, F., Warland, D., de Ruyter van Steveninck, R., Bialek, W. Spikes: exploring the neural code, MIT Press, Cambridge Mass. (1997).
- Robert, C.H., Decker, H., Richey, B., Gill, S.J., Wyman, J. Nesting: Hierarchies of allosteric interactions, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 1891-1895 (1987).
- Robinson, P.A., Rennie, C.J., Wright, J.J., Bahramali, H., Gordon, E., Rowe, D.L. Prediction of electroencephalograpic spectra from neurophysiology, *Phys. Rev. E* **63**, 021903 (2001).
- Roy, M., Amritkar, M.E. Observation of stochastic coherence in coupled map lattices, *Phys. Rev.* E 55, 2422-2425 (1997).
- Ruelle, D. Thermodynamic formalism, Addison-Wesley, Reading Mass. (1978).
- Ruelle, D. Resonances of chaotic dynamical systems, Phys. Rev. Lett. 56, 405-408 (1986).
- Ruelle, D. Resonances for Axiom A flows, J. Differential Geometry 25, 99-116 (1987).
- Ruelle, D. General linear response formula in statistical mechanics, and the fluctuation-dissipation theorem far from equilibrium, *Physics Letters A* **245**, 220-224 (1998).
- Ruelle, D. Smooth dynamics and new theoretical ideas in nonequilibrium statistical mechanics, J. Stat. Phys. 95, 393-468 (1999).
- Ruelle, D. Some ill-formulated problems on regular and messy behavior in statistical mechanics and smooth dynamics for which I would like the advice of Yasha Sinai, J. Stat. Phys. 108, 723-728 (2002).
- Ruelle, D. Extending the definition of entropy to nonequilibrium steady states. Preprint cond-mat/0303156 (2003).

Ruelle, D., Sinai, Ya.G. From dynamical systems to statistical mechanics and back, *Physica A* **140**, 1-8 (1986).

- Saitoh, Y., Laemmli, U.K. Metaphase chromosome structure: bands arise from a differential folding path of the highly AT-rich scaffold, *Cell* **76**, 609-622 (1994).
- Savageau, M.A. Biochemical systems analysis: a study of function and design in molecular biology, Addison-Wesley, Reading, Mass. (1976).
- Scannell, J.W., Balkemore, C. Young, M.P. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex, J. Neurosci. 15, 1463–4183 (1995)
- Scher, H., Shlesinger, M.F., Bendler, J.T. Time-scale invariance in transport and relaxation, Physics Today 44 (1), 26-34 (1991).
- Schiessel, H., Gelbart, W.M., Bruinsma, R. Structural and mechanical properties of the two-angle model for chromatin, *Biophys. J.* 80, 1940-1956 (2001).
- Schiessel, H. The physics of chromatin, Journal of Physics Condensed Matter 15, R699-R774 (2003)
- Schraiman, B., Wayne, C.E. Martin, P.C. Scaling theory for noisy period-doubling transition to chaos, Phys. Rev. Lett. 46, 935-938 (1981).
- Scott, A. Neuroscience. A mathematical primer, Springer Berlin (2002).
- Shalloway, D. Macrostates of classical stochastic systems, J. Chem. Phys. 105, 9986-10007 (1996).
- Shannon, C.E. A mathematical theory of communication, *The Bell System Technical Journal* 27, 479-423 et 623-656 (1948).
- Sherrington, D. Landscape paradigms in physics and biology: introduction and overview, *Physica D* **107**, 117-121 (1997).
- Showalter, K. Quadratic and cubic reaction-diffusion fronts, Nonlinear Science Today 4, 3-10 (1995).
- Sibani, P., Hoffmann, K.H. Hierarchical models for aging and relaxation of spin glasses, *Phys. Rev. Lett.* **63**, 2853-2856 (1989).
- Sierpinski W. Sur une courbe cantorienne dont tout point est un point de ramification, C.R. Acad. Sci. Paris 160, 302-305 (1915).
- Sierpinski W. Sur une courbe cantorienne qui contient une image biunivoque et continue de toute courbe donnée, C.R. Acad. Sci. Paris 162, 629-632 (1916).
- Simon, H.A. The architecture of complexity, Proc. Am. Phil. Soc. 106, 467-482 (1962).
- Simon, H.A. The science of the artificial, MIT Press, Cambridge Mass. (1969).
- Sinai, Ya.G. On the concept of entropy for dynamical systems, *Dokl. Acad. Nauk, SSSR* **124**, 768-771 (1959).
- Smoller, J. Shock waves and reaction-diffusion equations, Springer, Berlin (1982).
- Sokal, A.D., Thomas, L.E. Exponential convergence to equilibrium for a class of random-walk models, *Journal of Statistical Physics* **54**, 797-828 (1989).
- Sokal, A.D. Monte Carlo methods in statistical mechanics: foundations and new algorithms, Cours de Troisième Cycle de la Physique en Suisse Romande, Lausanne (1989); disponible également pp. 131-192 dans Functional intégration: basics and applications, édité par C. DeWitt-Morette, P. Cartier et A. Folacci, Plenum Press, New York, 1997)
- Somjen, G.G. Electrophysiology of mammalian glial cells in situ, pp. 319-331 dans Neuroglia, édité par H. Ketterman et B.J. Ransom, Oxford University Press (1995).
- Sonigo, P., Stengers, I. Évolution, Éditions de Physique, Paris (2003).
- Sornette D. Critical phase transitions made self-organized: a dynamical system feedback mechanism for self-organized criticality, J. Phys. I France 2, 2065-2073 (1992).
- Sornette, D. Critical Phenomena in Natural Sciences, Springer, Berlin (2000).

Stanley, H.E. Scaling, universality, and renormalization: three pillars of modern critical phenomena, *Rev. Mod. Phys* **71**, S358-S366 (1999).

- Stein, D.L., Newman, C.M. Broken ergodicity of rugged landscape, *Phys. Rev. E* **51**, 5228-5238 (1995).
- Stevens, C.F. What form should a cortical theory take, dans Large scale neuronal theories of the brain, édité par C. Koch et J.L. Davis, MIT Press, Cambridge Mass. (1994).
- Stillinger, F.H. Exponential multiplicity of inherent structures, Phys. Rev. E 59, 48-51 (1999).
- Strick, T.R., Allemand, J.F., Bensimon, D., Bensimon, A., Croquette, V. The elasticity of a single supercoiled DNA molecule, *Science* **271**, 1835-1837 (1996).
- Strogatz, S.H. Exploring complex networks, Nature 410, 268-276 (2001).
- Struhl, K., Kadosh, D., Keaveney, M., Kuras, L., Moqtaderi, Z. Activation and repression mechanisms in yeast, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **63**, 413-443 (1998).
- Sutton, W.S. On the morphology of the chromosome group in *Brachystola magna*, *Biological Bulletin* 4, 24-39 (1902).
- Swain, P.S., Elowitz, M.B., Siggia, E.D. Intrinsic and extrinsic contributions to stochasticity in gene expression, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 12795-12800 (2002).
- Swendsen, R.H. Monte Carlo renormalization group, Phys. Rev. Lett. 42, 859-861 (1979).
- Takahashi M. A fractal model of chromosomes and chromosomal DNA replication, *J. Theor. Biol.* **141**, 117-36 (1989).
- Tama, F., Sanejouand, Y.H. Conformational change of proteins arising from normal mode calculations, *Protein Engineering* 14, 1-6 (2001).
- Thom, R. Stabilité structurelle et morphogenèse. Essai d'une théorie générale des modèles, Benjamin, Reading Mass. (1972).
- Thomas, R. Laws for the dynamics of regulatory networks, Int. J. Dev. Biol. 42, 479-485 (1998).
- Thomas, R., Kaufman, M. Multistationarity, the basis of cell differentiation and memory. I. Structural conditions of multistationarity and other non-trivial behaviour. II. Logical analysis of regulatory networks in terms of feedback circuits, *Chaos* 11, 170-195 (2001).
- Toulouse, G., Pfeuty, P. Introduction au groupe de renormalisation, Presses Universitaires de Grenoble (1974).
- Tsodyks, M.V., Markram, H. The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 719-723 (1997).
- Tsuda, I. Can stochastic renewal of maps be a model for cerebral cortex? *Physica D* **75**, 165-178 (1994).
- Turing, A.M. The chemical basis of morphogenesis, *Phil. Trans. R. Soc. London B* **237**, 37-72 (1952), réimpression dans *Collected works of A.M. Turing*, vol. 2 (Morphogenesis), édité par P.T. Saunders, North Holland, Amsterdam (1992).
- Van Enter, A.C.D., van Hemmen, J.L. Statistical-mechanical formalism for spin-glasses, Phys. Rev. A 29, 355-365 (1984).
- Van Holde, K. Chromatin, Springer, Berlin (1988).
- Van Holde, K.E., Miller, K.I., Van Olden, E. Allostery in very large molecular assemblies, *Biophysical Chemistry* 86, 165-172 (2000).
- Van Holde, K., Zlatanova, J. Chromatin higher order structure: chasing a mirage?, J. Biol. Chem. **270**, 8373-8376 (1995).
- Van Kampen, N.G. Stochastic processes in physics and chemistry, North Holland, Amsterdam (1981).
- Van Saarloos, W. Dynamical velocity selection: marginal stability, Phys. Rev. Lett. 58, 2571-2574 (1987).

Van Saarloos, W. Front propagation into unstable states I: Marginal stability as a dynamical mechanism for velocity selection, *Phys. Rev. A* **37**, 211-229 (1988).

- Van Saarloos, W. Front propagation into unstable states II: Linear versus nonlinear marginal stability and rate of convergence, *Phys. Rev. A* **39**, 6367-6390 (1989).
- Van Wijland, F., Oerding, K., Hilhorst, H.J. Wilson renormalization of a reaction-diffusion process, *Physica A* **251**, 179-201 (1998).
- Varga-Weisz, P.D., Becker, P.B. Chromatin-remodelling factors: machines that regulate? Curr. Opin. Cell Biol. 10, 346-353 (1998).
- Vicsek T. (éditeur), Fluctuations and scaling in biology, Oxford University Press (2001).
- Vilar, J.M.G., Kueh, H.Y., Barkai, N., Leibler, S. Mechanisms of noise-resistance in genetic oscillators, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 5988-5992 (2002).
- Waddington, C.H. The strategy of the genes, George Allen & Unwin, London (1957).
- Wang, J.S., Swendsen, R.H. Monte Carlo renormalization-group study of Ising spin glasses, *Phys. Rev. B* 37, 7745-7750 (1988).
- Watson, J.D., Crick, F.H.C., A structure for deoxyribose nucleic acid, *Nature* **171**, 737-738 (1953). Werhl, A. General properties of entropy, *Rev. Mod. Phys.* **50**, 221-260 (1978).
- Weidemann, T., Wachsmuth, M., Knoch, T.A., Müller, G., Waldeck, W., Langowski, J. Nucleosome density distribution in interphase nuclei of living cells: a quantitative study, preprint (2003).
- White, J.A., Roman, F.L., Gonzales, A., Velasco, S. The "adiabatic" piston at equilibrium: spectral analysis and time-correlation function, *Europhys. Lett.* **59**, 459-485 (2002).
- Widom, J. Structure, dynamics and function of chromatin in vitro, Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 27, 285-327 (1998).
- Wiener, N. Cybernetics or control and communication in the animal and the machine, MIT Press Cambridge Mass. (1948).
- Wilson, H.R., Cowan, J.D. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons, *Biophys. J.* 12, 1-24 (1972).
- Wilson, H.R., Cowan, J.D. A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue, *Kybernetic* 13, 55-80 (1973).
- Wilson, K. The renormalization-group and critical phenomena I: Renormalization and the Kadanoff scaling picture, *Phys. Rev. B* 4, 3174-3184 (1971).
- Wilson, K. The renormalization-group and critical phenomena II: Phase space cell analysis of critical behavior, *Phys. Rev. B* 4, 3184-3205 (1971).
- Wilson, K. Renormalization-group methods, Adv. in Maths. 16, 170-186 (1975).
- Wilson, K. Les phénomènes physiques et les échelles de longueur, pp. 88-115 dans L'ordre du chaos. Bibliothèque «Pour la Science», Belin, Paris (1989).
- Winfree, A.T. Geometry of biological time, 2ème édition, Springer, New York (2000).
- Wolffe, A. Chromatin, Academic Press, San Diego (1995).
- Wolpert, L. Biologie du développement, Dunod (1999).
- Woodcock, C.L., Grigoryev, S.A., Horowitz, R.A., Whitaker, N. A chromatin coiling model that incorporates linker variability generates fibers resembling the native structures, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 9021-9025 (1993).
- Wyman, J., Gill, S.J. Binding and linkage: functional chemistry of biological macromolecules, University Science Books, Mill Valley (1990).
- Yakhot, V., Orszag, S.A. Renormalization group analysis of turbulence, J. Sci. Comput. 1, 3-51 (1986).
- Yamada, W.M., Koch, C., Adams, P.R. Multiple channels and calcium dynamics, pp. 137-170 dans *Méthods in neuronal modeling*, édité par C. Koch et I. Segev, MIT Press, Cambridge Mass. (1998).

Yao, J., Lowary, P.T., Widom, J. Twist constraints on linker DNA in the 30-nm chromatin fiber: implications for nucleosome phasing, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 9364-9368 (1993).

- Yoshikawa, K. Controlling the higher-order structure of giant DNA molecules, Advanced drug delivery reviews 52, 235-244 (2001).
- Yoshino, H, Hukushima, K., Takayama, H. Relaxational modes and aging in the gluber dynamics of the Sherrington-Kirkpatrick model, *Prog. Theor. Phys. Suppl.* **126**, 107-110 (1997).
- Yosida, K. Functional analysis, Springer, Berlin (1971).
- Ziv, J., Lempel, A. Compression of individual sequences by variable rate coding, *IEEE Transactions in Information Theory* **24**, 530-536 (1978).
- Zlatanova, J., Leuba, S.H., van Holde, K. Chromatin structure revisited, Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. 9, 245-255 (1999).

Index

Acétylation 155, 156, 256
Action de masse 257
Adaptation 109, 132, 140, 168
Adaptation induite 99
Allostérie 117, 150, 155
Amplitudes (équation aux) 26
Anomal 48
ATP 256
Auto-assemblage 101
Auto-cohérence 278
Auto-organisation 101, 141, 149
Auto-similarité 46, 66, 106, 216, 217
Automate cellulaire 78, 128, 209, 299
Autopoïèse 101

Bifurcation 57, 61–63, 75, 80
Bilan détaillé 38, 41, 98, 189, 244
Bird (méthode) 77, 80
Bistabilité 229, 235, 300
Boltzmann (équation) 24, 77
Boltzmann (approx.) 23, 29, 42, 77, 178
Boltzmann (distribution) 188
Boltzmann (entropie) 199
Brisure d'ergodicité 64
Brownien (mouvement) 47, 66, 106, 242
Brownien fractal (processus) 68, 69
Brownienne (chaîne) 82–84
Bruit 60, 75, 90, 104, 188, 219, 221, 223

Bruit blanc 183

Canal activable 278
Canal ionique 274, 277
Capture conformationnelle 100, 264
Catalyse 121, 184, 256, 291
Causalité circulaire 132, 278
Chaleur latente 95
Champ 274
Champ moyen 49, 50, 62, 67, 87, 106, 275, 301
Chaos 56, 63, 206
Chaos moléculaire 23, 137

Chaotique (hypothèse) 135 Chapman-Enskog (dév.) 77 Chimiotactisme 171 Chromatine 111, 117, 149, 153, 247, 268 Chromonème 110 Chromosome 109, 149, 153, 248 Cicatrisation 239 Cinétique (constante) 241 Cinétique (théorie) 22 Coarse-graining 31, 35, 44, 77, 200, 209, 213, 301 Code des histones 121, 154 Code génétique 149 Code neuronal 164 Cohérence stochastique 76, 105 Combustion 228, 229, 237 Complexe (système) 132, 140, 173, 291 Complexité algorithmique 136, 140, 144 Conductance 279 Conformationnelle (transition) 73, 82, 241 Coopérativité 120, 261, 263, 264 Coordonnée réactionnelle 91, 242 Corrélations 48, 51 Couche limite 184, 259 Couplage de modes 25 Courant de probabilité 192 Courant primaire 286 Covariance 214 Criticalité 140, 168 Criticalité auto-organisée 51, 80, 108, 205, 292 Criticalité faible 50, 63, 67 Criticalité forte 50,63 Critique (point) 45, 50, 56, 80, 86, 89, 214 Crossover 51, 86, 260 Cumulants 27

Dimension critique 49
Dipôle de courant 274, 285
Dissipative (structure) 76, 102
DLA 292
Doublement de période 57, 220
Drapeau français (modèle) 145
Drosophile (embryon) 145
Dynamique (assemblage) 103
Dynamique moléculaire 77
Dynamique symbolique 189, 206, 208

Echelles multiples (méthode) 26, 184, 216 EEG (électro-encéphalogramme) 273 Effecteur 266 Effectif (paramètre) 82, 211, 213, 249, 278, 291 Electro-diffusion 275 Electro-encéphalogramme 159, 163, 273 Emergente (propriété) 42, 88, 140, 291 Enlacement (nombre) 154 Entropie (densité) 134 Entropie (Boltzmann) 134 Entropie (Kolmogorov-Sinai) 136 Entropie (microcanonique) 134 Entropie (production) 29, 134, 135 Entropie (Shannon) 135 Enzyme 99, 169, 184, 255, 291 Epigénétique 117, 120, 149, 170, 247 Epsilon-entropie 136, 138, 144 Equilibre 38, 39, 244 Equilibre (constante) 92, 256 Equilibre dynamique 102, 146, 280, 291 Equilibre local 38, 40, 90, 189, 237, 256 Equilibre statistique 40 Ergodicité 90, 206, 209 Etat de transition (théorie) 244 Euler (instabilité) 118 Evolution 132, 140, 167, 239, 246, 292 Excitable (milieu) 184, 226, 280, 300 Exposant critique 49, 51, 55, 71, 214

Faraday (constante) 275
Fermeture (relation) 23, 25, 190
Fibre à 30 nm 110, 114
FitzHugh-Nagumo (équations) 184, 291
FKPP (modèle) 229, 239
Flambage 118
Flory (exposant) 83
Fluctuations 17, 40, 73, 75, 89, 170, 292, 301
Fluide 299
Fokker-Planck 43, 77, 78, 182, 219, 242, 296

Fonction 109, 150, 167, 168, 205 Fractale (dimension) 46 Fractale (structure) 46, 78, 140, 144 Friction 29, 177, 230, 242 Frobenius-Perron (opérateur) 33, 137, 206, 222 Front 74, 227, 230 Frustration 205 Fuseau mitotique 103

Générateur de courant 171 Gène 149 Gaussienne (approx.) 43 Gliale (cellule) 240, 274 Glycolyse 125 Goldman-Hodgkin-Katz 277 Gratuité 168

H (fonction) 134 Hémoglobine 263, 268 Hétéropolymère 81 Hétérotropique (allostérie) 267 Hebb (règle) 283 Hiérarchie (théories) 142 Hiérarchie BBGKY 23, 25 Hiérarchique (système) 109, 145 Hilbert (courbe) 47 Hill (coefficient) 261 Hodgkin-Huxley (modèle) 228 Homogénéisation 277, 283, 285, 295 Homopolymère 81 Homotropique (allostérie) 268 Hopfield (modèle) 274 Hors d'équilibre 98, 102, 103, 108, 132, 256 Hurst (exposant) 69 Hydrodynamique (théorie) 24

Indécomposabilité 34 Inessentiel 54, 215 Intercalation 117, 268 Irréductible (matrice) 190 Irréductibles (moments) 27 Irréversibilité 42, 134, 209

Kolmogorov-Sinai (entropie) 136 Koopman (opérateur) 137 Kramers (formule) 243 Kramers (théorie) 90, 91, 96, 139, 188, 256

Lévy (vol) 68,70 Landau (énergie libre) 62

Langevin (équation) 43, 76, 78, 183, 219, 237 Paramètre d'ordre 35, 89, 91, 187, 188, 192, 242 Limite thermodynamique 83, 86, 90, 188, 209, 210 Partition 188, 189, 197, 206 Linker 110, 111, 121, 152, 247 Pathologie dynamique 126 Liouville (équation) 22, 29, 134, 137 Paysage 90, 98, 188, 210, 241, 245, 246, 256 Lipodistrophies 123 Percolation 297 Loi de puissance 49 Perméabilité 276, 278 Loi statistique 142 Persistance (longueur) 82, 248 Lorentz (gaz) 23 Phosphofructokinase 263, 268 Lyapounov (exposant) 137 Phyllotaxie 103 Piégeage 199, 202 Méiose 149 Plasma 21 Mélange (mixing) 57 Plectonème 154 Mélange (mixing) 190 Poincaré (section) 298 Métabolisme 123, 292 Point Θ 84 Métastabilité 38, 40, 140 Point critique 45, 50, 56, 80, 86, 89, 214 Maîtresse (équation) 32,77 Poisson (équation) 286 Maîtresse (équation) 209 Polyélectrolyte 81 Macroétat 33, 35, 38, 93, 99, 188, 192, 241, 245 Polymérase 149 Macroscopique 17, 187, 196 Polymère 51, 81, 297 Magnéto-encéphalographie 273 Pompe 274, 278 Marginale (stabilité) 80, 233 Post-traductionnel 114, 121, 152 Markov (approx.) 43, 77, 137, 209 Potentiel d'équilibre 275 Markov (opérateur) 207 Potentiel d'action 101, 228, 291 Markov (partition) 208 Potentiel de membrane 274, 276 Markov (processus) 31, 68, 189, 209, 216, 237 Potentiel de repos 277 MEG (magnéto-encéphalographie) 273 Précurseur 233, 237 Membrane 274, 277, 287 Problème direct 274 Michaelis et Menten 257 Problème inverse 274, 286 Microcalorimétrie 95 Profondeur logique 144 Micromanipulation 84 Propagation 226 Microréversibilité 38,41 Protéine G 267 Microscopique 17 Milieu continu 22, 77, 118, 225, 249, 284, 295 Quasi-dégénérescence 190–192 Modèle à deux états 91, 96, 193, 256 Quasi-périodique (bruit) 220, 224 Modulaire (système) 146 Quasi-stationnaire (approx.) 139, 243, 259, 276 Monomère 81,82 Quasi-statique (approx.) 178, 183, 243, 259 Monte Carlo 85 Morphogenèse 102 Réaction-diffusion 74, 75, 101, 225, 228, 300 Récepteur 283 Nernst-Planck (équation) 275 Régulation 108, 169, 292 Neurotransmetteur 283 Réponse critique 48 Non linéaire (analyse) 163 Réponse linéaire 275 Non linéarités 24, 206 Réseau 292 Non standard (analyse) 217 Réseau de neurones 160, 166 Nucléosome 110, 111, 151, 247 Résonance stochastique 105 Rétroaction 73, 104, 108, 168, 239, 292, 300 Objectif 15 Réversibilité 41 Opalescence 45 Ralentissement critique 49 Optimisation 140, 143

Paramétrique (approx.) 26,43

Random phase approximation (RPA) 27

Relâché (état) 119

Relaxation (modes) 35
Remodelage (facteur) 155
Renormalisation 52, 55, 59, 106, 211
Renormalisation (groupe) 212
Repliement (protéine) 139, 210
Rescaling 43, 83, 181, 213
Ribosome 157
Robustesse 215
Ruche 103, 143
Ruelle-Pollicott (résonance) 137, 207

Sélection naturelle 109, 132, 167, 255, 262, 292 Séparation des échelles 139, 189, 192, 259, 281 Second Principe 134 Shannon (entropie) 135, 200 Sierpinski (tamis) 47 Sigmoïde 300 Similarité 47 Singulière (perturbation) 25, 185, 216 Slaving 106, 178, 183 Solénoïde (modèle) 111 Solvant (bon, mauvais) 84 Sous-harmonique (cascade) 58 Space-clamp (expérience) 279 Spectrale (décomposition) 222 Spectrale (mesure) 222 Spike 279 Stabilité marginale 143, 205 Stabilité structurelle 80, 234, 236 Stochastique (matrice) 34 Subjectif 15, 80, 136, 142, 209, 214 Symbolique (dynamique) 299 Synapse 283 Systémique 131

Taille finie (effets) 63, 73, 82, 83, 86, 88, 90, 91
Température 188, 295
Temps d'atteinte 62
Tendu (état) 119
Tir (méthode) 232
Torsion 154
Traduction 149
Trafic 299
Transcription 149, 154
Transcription (facteur) 155
Transition concertée 264
Transition conformationnelle 139
Transition de phase 88, 91, 142
Turing (structures) 101, 145, 153, 226
Twist 154

Uniworsalité 51, 54, 56, 82, 83, 223, 297 Universalité (classe) 52, 59–61, 72, 217

Valeur adaptative 204 Van Kampen (dév.) 78,79,181,237 Van't Hoff (énergie) 92 Variable lente 137,183,190,197,281 Variable rapide 137,183,190,197,281 Ver (modèle) 82,118,248,250,295 Verre de spins 188,205,210 Vieillissement 90 Volume exclu 83,84 Vrillage 154

Wiener (processus) 54, 66, 70, 138, 216 Wiener-Khinchine (théorème) 27 Writhe 154

Zeta (fonction) 137, 207

Résumé

La question générale qui sous-tend ce mémoire est celle des rapports entre les différents niveaux de réalité d'un phénomène physique ou d'un système biologique. Une partie de cette interrogation est subjective: il s'agit de déterminer, de la façon la plus constructive possible, comment sont reliées nos descriptions d'un même phénomène à différentes échelles d'espace et de temps. Le second aspect de la question est au contraire intrinsèque aux phénomènes envisagés: il s'agit de comprendre les mécanismes d'émergence de comportements globaux, qualitativement différents de ceux des éléments composant le système.

J'ai abordé cette double question dans divers domaines de la physique théorique (théorie cinétique, phénomènes critiques, systèmes dynamiques chaotiques, systèmes de réaction-diffusion, transitions conformationnelles) et plus récemment de la biologie, où les perspectives sont nombreuses et très ouvertes (organisation fonctionnelle du chromosome, régulation allostérique, électrophysiologie neuronale et dynamique cérébrale). À partir de ces recherches et de la présentation des contextes variés dans lesquels elles s'inscrivent, je montrerai qu'une meilleure compréhension d'un phénomène est obtenue par une vision transverse, multi-échelles, s'attachant à relier les différents niveaux de description. Pour résumer, les approches multi-échelles ont l'ambition de mettre l'accent sur la compréhension globale des phénomènes, en coordonnant les modèles introduits pour rendre compte des manifestations à une échelle donnée.

Je terminerai ce mémoire par quelques conclusions sur les liens que la biologie et la physique, et plus particulièrement la physique théorique, me semblent pouvoir développer. Un de ces liens me paraît être le développement d'approches multi-échelles, inspirées de celles utilisées en physique mais adaptées aux systèmes et problématiques biologiques: elle devront être centrées sur les fonctions biologiques et sur leur mise en œuvre concrète, aussi bien structurale que dynamique, suivant des schémas multi-échelles mis en place au cours de l'Évolution. C'est dans cette perspective que je résumerai les directions dans lesquelles je poursuis actuellement mes recherches.

Summary

This report is devoted to the links between the different levels of reality of a physical phenomenon or biological system. The first side of the question lies in the subjectivity of our observations and associated modelings; it focuses on constructive relationships that can be established between *our* descriptions at different scales of the same phenomenon. The second side of the question is related to the emergence of collective behaviors and cooperative effects; it focuses more generally on complex, multiscale behaviors for which the global properties of the system qualitatively differ from those of its elementary parts.

I investigated this two-fold question in various subfields of theoretical physics (kinetic theory, critical phenomena, dynamical systems and chaos theory, reaction-diffusion systems, conformational transitions) and more recently, in biology (chromosome functional organization, allosteric control, neural electrophysiology and brain dynamics). The presentation of these researches and, more largely, of their backgrounds will lead to an overview of answers and tools available at the present time, and also of still open issues. I will show that a better understanding of a phenomenon is gained from a global and multilevel viewpoint, focusing on the *links* between the different scales of the phenomenon and aiming at coordonating the descriptions relevant at each of these scales.

The report ends with some conclusions about the possible interplay between biology and theoretical physics: a fruitful bridge is the development of multiscale methods adapted to biological questions. I will argue that these methods should be centered on biological functions and their actual adaptive, self-organized implementation, deviced through natural selection.