Université Pierre et Marie Curie

Synthèse de l'activité scientifique en vue de l'obtention d'une Habilitation à Diriger des Recherches

Annick LESNE

Laboratoire de Physique Théorique des Liquides, UMR 7600 Université Pierre et Marie Curie Case 121, 4 Place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05

Approches multi-échelles

en physique et en biologie

Soutenue le 30 Juin 2003 devant le jury composé de

David BENSIMON

Bernard DERRIDA

Bertrand DUPLANTIER

Jacques PROST

Jean-Louis SIKORAV

Alberto VERGA

Examinateur

Président

Rapporteur

Rapporteur

Table des matières

Résumé 1:				
Summary 12				
1. Introduction1.1.1 Introduction générale1.1.2 Séparation des échelles ou phénomènes critiques1.1.3 Enchaînement des différentes questions abordées1.				
2. Concepts et méthodes physiques				
2.1 Séparation des échelles				
2.1.1 Interaction entre une onde électromagnétique et un plasma				
Une instabilité à contrôler: l'instabilité Brillouin				
Théorie cinétique des gaz				
Théorie hydrodynamique				
Onde incidente cohérente: théorie de couplage de modes				
Onde incidente incohérente: approximation des phases aléatoires (RPA) 2				
2.1.2 Le problème du «piston adiabatique»				
Les limites de la thermodynamique classique				
Une méthode perturbative singulière et multi-échelle				
Discussion et perspectives				
2.1.3 Équation maîtresse hiérarchique				
Formalisme de l'équation maîtresse				
Exemples				
Nécessité et difficultés d'un coarse-graining				
Décomposition spectrale de l'équation maîtresse				
Échelles temporelles de la relaxation				
Procédure de coarse-graining				
Équilibre ou non-équilibre				
Discussion et perspectives				
2.1.4 Quelques conclusions				
L'équilibre: une notion relative				
Systèmes hors d'équilibre				
La notion de réversibilité				
Origine de l'irréversibilité macroscopique				
Les approximations typiques				
2.2 Phénomènes critiques				

	2.2.1	Invariance d'échelle
		La notion de criticalité
		Propriétés critiques
		Dimension critique supérieure et échec des approches de champ moyen 49
		Origine(s) et universalité des comportements critiques 50
	2.2.3	Méthodes de renormalisation
		Nécessité d'une nouvelle approche: les méthodes de renormalisation 52
		Principes de renormalisation
		Succès des méthodes de renormalisation
		Limites des méthodes de renormalisation
	2.2.4	Renormalisation temporelle et systèmes dynamiques
		Aspects critiques du chaos déterministe
		Le scénario du doublement de période
		Analyse par renormalisation du scénario du doublement de période 59
		L'influence du bruit sur le scénario du doublement de période 60
	2.2.5	Unification des phénomènes critiques spatiaux et temporels
		Transitions de phase et bifurcations
		Transitions critiques et transition vers le chaos
	2.2.6	Renormalisation spatio-temporelle des processus de diffusion
		Diffusion: des trajectoires fractales sans criticalité
		Renormalisation d'un processus stochastique markovien
		Mouvements browniens fractionnaires
		Lois et vols de Lévy
	2.2.7	
		La place des phénomènes critiques et de l'invariance d'échelle 70
		Processus auto-similaires, criticalité et renormalisation
		Portée des méthodes de renormalisation
2.3	Des si	cuations plus complexes
	2.3.1	Influence du bruit sur un front de réaction-diffusion
		Fronts de réaction-diffusion
		Stochasticité intrinsèque d'une réaction chimique
		Des descriptions à différents niveaux
		Une augmentation de la vitesse due aux fluctuations de densité 79
		Discussion: plusieurs effets de taille finie
		Sensibilité au bruit interne et stabilité structurelle 80
	2.3.2	Transitions conformationnelles
		Physique des polymères: des objets multi-échelles 81
		Propriétés conformationnelles et lois d'échelle
		Le point Θ
		Polymères: des objets critiques particuliers
		La transition pelote-globule en taille finie
		Transitions de phase en taille finie
		Fondement statistique d'un modèle à deux états
		Aspects cinétiques
		Transitions conformationnelles et fonction biologique
	2.3.3	Auto-organisation
		Introduction: l'exemple des structures de Turing
		Auto-organisation et structures dissipatives
		Quelques exemples
		Échec des approches réductionnistes

3. Problématiques biologiques 3.1 Physique et biologie intégrative Relations inter-échelles «subjectives» ou propriétés émergentes Equilibres dynamiques, régulations et sélection naturelle Chromatine et approche multi-échelles de l'expression génétique 10. Chromatine et approche multi-échelles de l'expression génétique 11. 3.2 Mécanique et fonction biologique de la chromatine Architecture du chromosome eucaryote. Modèle géométrique minimal pour la fibre de chromatine 11. Propriétés élastiques de la fibre de chromatine 12. Propriétés élastiques de la fibre de chromatine 13.3 Régulation allostérique de la transcription 13.3 Régulation allostérique de la transcription 14. Aspects épigénétiques 15. Contrôle allostérique de l'intercalation 16. Aspects épigénétiques 17. Les échelles temporelles du métabolisme 18. Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) 19. Modèle cinétique minimal 10. Conclusions et perspectives 10. Electrophysiologie neuronale 10. Propriétés électrophysiologiques élémentaires 10. Automates cellulaires 10. Modèle numérique pour les courants ioniques 11. Propriétés électrophysiologiques élémentaires 12. Automates cellulaires 13. Quelques conclusions 14. Conclusions et perspectives 15. Electrophysiologie neuronale 16. Chonelusions et perspectives 17. Fondements théoriques pour les systèmes complexes 18. 19. Fondements théoriques pour les systèmes complexes 19. 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre 10. Entropie thermodynamique hors d'équilibre 11. Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et e-entropie 12. Analyse spectrale et résonances 13. Analyse entropique: c-entropie 14. 1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques 14. Analyse spectrale et résonances 15. Analyse entropique: c-entropie 16. Plusieurs niveaux de description 17. La notion de paysage 18. Analyse entropique: c-entropie 18. Préciser la notion de système complexe 19. La notion de propriété émergente 19. La notion de propriété mergente 19. La complexité et émergence de «nouvelles lois» 19.			Auto-organisation et rétroactions multi-échelles en biologie
3. Problématiques biologiques 3.1 Physique et biologie intégrative Relations inter-échelles «subjectives» ou propriétés émergentes Équilibres dynamiques, régulations et sélection naturelle Lindradine et approche multi-échelles de l'expression génétique 3.2 Mécanique et fonction biologique de la chromatine Architecture du chromosome eucaryote Modèle géométrique minimal pour la fibre de chromatine 1 Propriétés structurales de la fibre de chromatine 1 Propriétés élastiques de la fibre de chromatine 1 Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine 1 Interaction allostérique de la transcription 1 Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine 1 Contrôle allostérique de l'intercalation 1 Aspects épigénétiques 3.4 Contrôle métabolique 1 Les échelles temporelles du métabolisme 1 Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) 1 Modèle cinétique minimal 2 Conclusions et perspectives 3.5 Électrophysiologie neuronale 1 Propriétés électrophysiologiques élémentaires 1 Automates cellulaires 1 Modèle numérique pour les courants ioniques 2 Discussion et perspectives 3.6 Quelques conclusions 4. Conclusions et perspectives 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre 2 Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et e-entropie 3 Analyse entropique : entropie 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques 3 Analyse entropique: e-entropie 4.1.2 La notion de paysage 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» 1 Préciser la notion de système complexe 4.1.1 univeau élémentaire dépendant du phénomène observé 5 Emergence de lois statistique 6 La complexité et emergence de «nouvelles lois» 1 Préciser la notion de système complexe 1 La notion de propriété émergente 1 Adaptation, optimisation et sélection naturelle 1 La complexité une notion multiforme 1 La complexité une notion multiforme			Le rôle du bruit dans l'auto-organisation
3.1 Physique et biologie intégrative Relations inter-échelles «subjectives» ou propriétés émergentes Équilibres dynamiques, régulations et sélection naturelle Chromatine et approche multi-échelles de l'expression génétique 3.2 Mécanique et fonction biologique de la chromatine Architecture du chromosome eucaryote Modèle géométrique minimal pour la fibre de chromatine 1 Propriétés structurales de la fibre de chromatine 1 Propriétés élastiques de la fibre de chromatine 1 Propriétés élastiques de la fibre de chromatine 1 Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine 1 Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Contrôle allostérique de l'intercalation 1 Aspects épigénétiques 3.4 Contrôle métabolique Les échelles temporelles du métabolisme Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) 1 Modèle cinétique minimal Conclusions et perspectives 3.5 Électrophysiologie neuronale Propriétés électrophysiologiques élémentaires 1 Automates cellulaires 1 Modèle numérique pour les courants ioniques 1 Discussion et perspectives 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et e-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques La notion de paysage 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé Emergence de lois statistiques La notion de propriété émergente Adaptation, optimisation et sélection naturelle La complexité: une notion multiforme		2.4	Quelques conclusions
Relations inter-échelles «subjectives» ou propriétés émergentes Équilibres dynamiques, régulations et sélection naturelle	3.		
Équilibres dynamiques, régulations et sélection naturelle Chromatine et approche multi-échelles de l'expression génétique 3.2 Mécanique et fonction biologique de la chromatine Architecture du chromosome eucaryote Modèle géométrique minimal pour la fibre de chromatine Propriétés structurales de la fibre de chromatine 1 Propriétés structurales de la fibre de chromatine 1 Propriétés élastiques de la fibre de chromatine 1 Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine 1 Interactions da NN-protéines au sein de la chromatine 1 Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Contrôle allostérique de l'intercalation 1 Aspects épigénétiques 1 Les échelles temporelles du métabolisme Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) 1 Modèle cinétique minimal Conclusions et perspectives 1 Conclusions et perspectives 1 Automates cellulaires Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 1 Automates cellulaires Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 1 Conclusions et perspectives 1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4 Fondements théoriques spour les systèmes complexes 4 Fondements théoriques spour les systèmes complexes 4 Fondements microscopiques de la production d'entropie hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 1 Fondements microscopiques de la production d'entropie hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4 Fréciser la notion de système complexe 4 La notion de propriété émergente 4 Adaptation, optimisation et sélection naturelle La complexité: une notion multiforme 1 La complexité: une notion multiforme		3.1	Physique et biologie intégrative
Chromatine et approche multi-échelles de l'expression génétique 1 3.2 Mécanique et fonction biologique de la chromatine 1 Architecture du chromosome eucaryote . 1 Modèle géométrique minimal pour la fibre de chromatine 1 Propriétés s'elastiques de la fibre de chromatine 1 Propriétés s'elastiques de la fibre de chromatine 1 Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine 1 Interaction allostérique de la transcription 1 Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine 1 Contrôle allostérique de l'intercalation 1 Aspects épigénétiques 1 3.4 Contrôle métabolique 1 Les échelles temporelles du métabolisme 1 Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) 1 Modèle cinétique minimal 1 Conclusions et perspectives 1 3.5 Électrophysiologie neuronale 1 Propriétés électrophysiologiques élémentaires 1 Automates cellulaires 1 Modèle numérique pour les courants ioniques 1 3.6 Quelques conclusions 1 4. Conclusions et perspectives 1 4.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre 1 Entropie thermodynamique hors d'équilibre 1 Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 1 Analyse entropique: ε-entropie 1 Plusieurs niveaux de description 1 La notion de paysage 1 4.1.3 Complexité et êmergence de «nouvelles lois» 1 Préciser la notion de système complexe 1 La notion de propriété émergente 1 Adaptation, optimisation et sélection naturelle 1 La complexité: une notion multiforme 1 La notion de propriété émergente 1 Adaptation, optimisation et sélection naturelle 1 La complexité: une notion multiforme 1			
3.2 Mécanique et fonction biologique de la chromatine Architecture du chromosome eucaryote Modèle géométrique minimal pour la fibre de chromatine Propriétés structurales de la fibre de chromatine Propriétés élastiques de la fibre de chromatine Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Contrôle allostérique de l'intercalation Aspects épigénétiques 3.4 Contrôle métabolique Les échelles temporelles du métabolisme Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) Modèle cinétique minimal Conclusions et perspectives 3.5 Électrophysiologie neuronale Propriétés électrophysiologiques élémentaires Automates cellulaires Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 3.6 Quelques conclusions 4. Conclusions et perspectives 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe La notion de paysage 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe La notion de propriété émergente Adaptation, optimisation et sélection naturelle La complexité une notion multiforme La complexité une notion multiforme Intervale le mentonie multiforme 1. La complexité une notion multiforme			Équilibres dynamiques, régulations et sélection naturelle
Architecture du chromosome eucaryote Modèle géométrique minimal pour la fibre de chromatine Propriétés structurales de la fibre de chromatine 1 Propriétés élastiques de la fibre de chromatine Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine Interaction adN-protéines au sein de la chromatine Interaclation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Interaclation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Contrôle allostérique de l'intercalation Aspects épigénétiques 3.4 Contrôle métabolique Les échelles temporelles du métabolisme Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) Modèle cinétique minimal Conclusions et perspectives 3.5 Électrophysiologie neuronale Propriétés électrophysiologiques élémentaires Automates cellulaires Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 3.6 Quelques conclusions 4. Conclusions et perspectives 4.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ϵ-entropie Plusieurs microscopiques de la production d'entropie hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ϵ-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4.1.3 Complexité et mergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe La notion de paysage 4.1.3 Complexité et mergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe La notion de propriété émergente Adaptation, optimisation et sélection naturelle La complexité une notion multiforme La complexité une notion multiforme La complexité une notion multiforme			
Modèle géométrique minimal pour la fibre de chromatine Propriétés structurales de la fibre de chromatine Propriétés sélastiques de la fibre de chromatine 1 Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine 1 Intercalation allostérique de la transcription 1 Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Contrôle allostérique de l'intercalation 1 Aspects épigénétiques 1 3.4 Contrôle métabolique 1 Les échelles temporelles du métabolisme 1 Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) Modèle cinétique minimal 1 Conclusions et perspectives 1 3.5 Électrophysiologie neuronale Propriétés électrophysiologiques élémentaires 1 Automates cellulaires Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 1 3.6 Quelques conclusions 1 4. Conclusions et perspectives 1 4.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 1 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques 1 Analyse entropique: ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» 1 Préciser la notion de système complexe La notion de paysage 1 La notion de paysage 1 La complexité et émergence de «nouvelles lois» 1 Emergence de lois statistiques 1 La notion de propriété émergente 1 Adaptation, optimisation et sélection naturelle 1 La complexité une notion multiforme		3.2	
Propriétés structurales de la fibre de chromatine Propriétés élastiques de la fibre de chromatine Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Intercalation et flambage de l'Intercalation Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Intercalation et les l'Intercalation Intercalation et les l'Intercalation Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Intercalation et les l'Intercalation Intercalation et l'Inte			
Propriétés élastiques de la fibre de chromatine Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Intercalation et système complexe Intercalation et système complexe Intercalation et selection auturelle Intercalation et selection naturelle Intercalation et selection auturelle			Modèle géométrique minimal pour la fibre de chromatine
Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine 1 3.3 Régulation allostérique de la transcription 1 Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine 1 Contrôle allostérique de l'intercalation 1 Aspects épigénétiques 1: 3.4 Contrôle métabolique 1: Les échelles temporelles du métabolisme 1: Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) 1: Modèle cinétique minimal 1: Conclusions et perspectives 1: 3.5 Électrophysiologie neuronale 1: Propriétés électrophysiologiques élémentaires 1: Automates cellulaires 1: Modèle numérique pour les courants ioniques 1: Discussion et perspectives 1: 3.6 Quelques conclusions 1: 4. Conclusions et perspectives 1: 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre 1: Entropie thermodynamique hors d'équilibre 1: Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et e-entropie 1: Analyse spectrale et résonances 1: Analyse entropiques: e-entropie 1: La notion de paysage 1: 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» 1: Préciser la notion de système complexe 1: La notion de propriété émergente 1: La notion de propriété émergente 1: Adaptation, optimisation et sélection naturelle 1: La complexité: une notion multiforme 1: La complexité: une notion multiforme 1:			Propriétés structurales de la fibre de chromatine
3.3 Régulation allostérique de la transcription Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Contrôle allostérique de l'intercalation Aspects épigénétiques 3.4 Contrôle métabolique Les échelles temporelles du métabolisme Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) Modèle cinétique minimal Conclusions et perspectives 3.5 Électrophysiologie neuronale Propriétés électrophysiologiques élémentaires Automates cellulaires Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 3.6 Quelques conclusions 4. Conclusions et perspectives 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques Analyse spectrale et résonances Analyse entropique: ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé Émergence de lois statistiques La notion de propriété émergente Adaptation, optimisation et sélection naturelle La complexité: une notion multiforme			Propriétés élastiques de la fibre de chromatine
Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine Contrôle allostérique de l'intercalation			Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine
Contrôle allostérique de l'intercalation		3.3	Régulation allostérique de la transcription
Aspects épigénétiques			Intercalation et flambage de l'ADN au sein de la chromatine
3.4 Contrôle métabolique Les échelles temporelles du métabolisme Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) Modèle cinétique minimal Conclusions et perspectives 3.5 Électrophysiologie neuronale Propriétés électrophysiologiques élémentaires Automates cellulaires Automates cellulaires Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 3.6 Quelques conclusions 4. Conclusions et perspectives 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques Analyse spectrale et résonances Analyse entropique: ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4.1.3 Complexité et êmergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe La notion de propriété émergente Adaptation, optimisation et sélection naturelle La complexité: une notion multiforme			Contrôle allostérique de l'intercalation
Les échelles temporelles du métabolisme Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV) Modèle cinétique minimal Conclusions et perspectives 3.5 Électrophysiologie neuronale Propriétés électrophysiologiques élémentaires Automates cellulaires Automates cellulaires Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 3.6 Quelques conclusions 4. Conclusions et perspectives 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et \(\cdot \)-entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et \(\cdot \)-entropie 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques Analyse entropique: \(\cdot \)-entropie Analyse entropique: \(\cdot \)-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4.1.3 Complexité et \(\chi \)-entropie Préciser la notion de système complexe Un niveau \(\chi \)-entropie de mentaire dépendant du phénomène observé \(\chi \)-Emergence de lois statistiques La notion de propriété \(\chi \)-ergence de la complexité et demergence La notion de propriété \(\chi \)-ergence de la complexité et demergence La notion de propriété \(\chi \)-ergence de la production de propriété \(\chi \)-ergence de la production de propriété \(\chi \)-entropie La notion de propriété \(\chi \)-ergence de la production d'entropie hors d'équilibre			Aspects épigénétiques
Lipodistrophies latrogènes (traitement anti-HIV) 12 Modèle cinétique minimal 12 Conclusions et perspectives 13 3.5 Électrophysiologie neuronale 15 Propriétés électrophysiologiques élémentaires 16 Propriétés électrophysiologiques élémentaires 17 Automates cellulaires 18 Modèle numérique pour les courants ioniques 18 Discussion et perspectives 19 3.6 Quelques conclusions 19 3.6 Quelques conclusions 19 3.6 Quelques conclusions 19 3.6 Quelques conclusions 19 3.6 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 19 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre 10 Entropie thermodynamique hors d'équilibre 10 Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 19 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques 19 Analyse spectrale et résonances 10 Analyse entropique: ε-entropie 11 Analyse spectrale et résonances 12 Analyse entropique: ε-entropie 12 Plusieurs niveaux de description 12 La notion de paysage 13 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» 10 Préciser la notion de système complexe 10 La notion de propriété émergente 10 Adaptation, optimisation et sélection naturelle 10 Adaptation, optimisation et sélection naturelle 10 La complexité: une notion multiforme 10 10 10 10 10 10 10 1		3.4	Contrôle métabolique
Modèle cinétique minimal Conclusions et perspectives 1: 3.5 Électrophysiologie neuronale Propriétés électrophysiologiques élémentaires 1: Automates cellulaires 1: Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 1: 3.6 Quelques conclusions 1: 4. Conclusions et perspectives 1: 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 1: Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 1: Analyse spectrale et résonances Analyse entropique: ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 1: 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé Émergence de lois statistiques La notion de propriété émergente Adaptation, optimisation et sélection naturelle La complexité: une notion multiforme			Les échelles temporelles du métabolisme
Conclusions et perspectives			Lipodistrophies iatrogènes (traitement anti-HIV)
3.5 Électrophysiologie neuronale Propriétés électrophysiologiques élémentaires 1: Automates cellulaires 1: Modèle numérique pour les courants ioniques 1: Discussion et perspectives 1: 3.6 Quelques conclusions 1: 4. Conclusions et perspectives 1: 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 1: Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie thermodynamique hors d'équilibre Fondements microscopiques de la production d'entropie hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 1: Analyse spectrale et résonances Analyse entropique: ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 1: Analyse complexité et émergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe Lu notion de propriété émergente La complexité: une notion multiforme 1: La complexité: une notion multiforme			
Propriétés électrophysiologiques élémentaires Automates cellulaires 11: Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 3.6 Quelques conclusions 12: 4. Conclusions et perspectives 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques Analyse spectrale et résonances Analyse entropique: ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé Emergence de lois statistiques La notion de propriété émergente Adaptation, optimisation et sélection naturelle La complexité: une notion multiforme			Conclusions et perspectives
Automates cellulaires Modèle numérique pour les courants ioniques Discussion et perspectives 3.6 Quelques conclusions 13 4. Conclusions et perspectives 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques Analyse spectrale et résonances Analyse entropique: ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé Emergence de lois statistiques La notion de propriété émergente Adaptation, optimisation et sélection naturelle La complexité: une notion multiforme		3.5	± • •
Modèle numérique pour les courants ioniques 1: Discussion et perspectives 1: 3.6 Quelques conclusions 1: 4. Conclusions et perspectives 1: 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 1: 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre 1: Entropie thermodynamique hors d'équilibre 1: Fondements microscopiques de la production d'entropie hors d'équilibre 1: Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 1: 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques 1: Analyse spectrale et résonances 1: Analyse entropique: ε-entropie 1: Plusieurs niveaux de description 1: La notion de paysage 1: 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» 1: Préciser la notion de système complexe 1: Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé 1: Émergence de lois statistiques 1: La notion de propriété émergente 1: Adaptation, optimisation et sélection naturelle 1: La complexité: une notion multiforme 1:			
Discussion et perspectives			Automates cellulaires
3.6 Quelques conclusions			
4. Conclusions et perspectives 4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre Entropie thermodynamique hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ε-entropie 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques Analyse spectrale et résonances Analyse entropique: ε-entropie Plusieurs niveaux de description La notion de paysage 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» Préciser la notion de système complexe Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé Émergence de lois statistiques La notion de propriété émergente Adaptation, optimisation et sélection naturelle La complexité: une notion multiforme			Discussion et perspectives
4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes		3.6	Quelques conclusions
 4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre	4.	Co	nclusions et perspectives 131
Entropie thermodynamique hors d'équilibre		4.1	Fondements théoriques pour les systèmes complexes
Fondements microscopiques de la production d'entropie hors d'équilibre Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ϵ -entropie			4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre
Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ϵ -entropie 1: 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques 1: Analyse spectrale et résonances 1: Analyse entropique: ϵ -entropie 1: Plusieurs niveaux de description 1: La notion de paysage 1: 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» 1: Préciser la notion de système complexe 1: Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé 1: Émergence de lois statistiques 1: La notion de propriété émergente 1: Adaptation, optimisation et sélection naturelle 1: La complexité: une notion multiforme 1:			Entropie thermodynamique hors d'équilibre
 4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques			Fondements microscopiques de la production d'entropie hors d'équilibre 134
Analyse spectrale et résonances			Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ϵ -entropie 135
Analyse entropique: ε-entropie 1: Plusieurs niveaux de description 1: La notion de paysage 1: 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» 1: Préciser la notion de système complexe 1: Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé 1: Émergence de lois statistiques 1: La notion de propriété émergente 1: Adaptation, optimisation et sélection naturelle 1: La complexité: une notion multiforme 1:			4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques
Plusieurs niveaux de description 1: La notion de paysage 1: 4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois» 1: Préciser la notion de système complexe 1: Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé 1: Émergence de lois statistiques 1: La notion de propriété émergente 1: Adaptation, optimisation et sélection naturelle 1: La complexité: une notion multiforme 1:			Analyse spectrale et résonances
La notion de paysage			Analyse entropique: ϵ -entropie
4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois»			Plusieurs niveaux de description
Préciser la notion de système complexe			La notion de paysage
Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé			4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois»
Émergence de lois statistiques 1- La notion de propriété émergente 1- Adaptation, optimisation et sélection naturelle 1- La complexité: une notion multiforme 1-			Préciser la notion de système complexe
La notion de propriété émergente			Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé
La notion de propriété émergente			Émergence de lois statistiques
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$			La notion de propriété émergente
			Adaptation, optimisation et sélection naturelle
			La complexité: une notion multiforme
Complexité algorithmique et profondeur logique			Complexité algorithmique et profondeur logique

	4.1.4	Physique des systèmes complexes	. 145
		Systèmes hiérarchiques	. 145
		Systèmes modulaires	. 146
		Schémas de rétraoction	. 146
		L'intérêt d'étudier des systèmes modèles: universalité et robustesse	. 147
		Holisme, réductionnisme et auto-cohérence	
4.2	Physic	que de l'expression génétique	
		Aspects structuraux	
		Les nucléosomes	
		La chromatine	
		Le chromosome	
	4.2.2	Aspects fonctionnels	
		Démarche générale: un ADN aux fonctions contrôlées par la chromatine	
		La transcription, première étape de l'expression génétique	
		Décondensation de la fibre de chromatine	
		Liaison des facteurs de transcription	
		Régulation épigénétique	
	423	Aspects cinétiques et allostériques	
		Aspects dynamiques	
	425	Diversité des échelles en jeu	157
43		mique cérébrale	
1.0		Modéliser la dynamique cérébrale	
	7.5.1	Des «interactions» particulières	
		Topologie des interactions	
		Théories de champs corticaux	
		Propagation de fronts	
	132	Analyse de l'électroencéphalogramme	
	4.3.2	Analyse linéaire	
		Analyse non linéaire	
		«Codage» neuronal et EEG	
	122	Vers une approche intégrée de l'activité cérébrale	
4.4		Partie de la vivant de la crivité cerebraie de la constitue de la crivité cerebraie de la constitue de la cons	
4.4	0 ne p	Spécificité du vivant	167
	4.4.1	Des fonctions et non des propriétés	
		Une remise en cause des modèles?	
		Une approche fonctionnelle	
	4.4.0	Matière molle et «matière vivante»	
	4.4.2	L'apport de la physique	
		L'apport de la physique: mécanismes et méthodes	
		Une contribution d'importance et de nature variables	
	4 4 0	L'exemple du chromosome	
	4.4.3	En conclusion	. 172
ANN	IEXE	CS	175
А Т	1. 1	làme du «nisten edichetique» (8 2 1 2)	175
		lème du «piston adiabatique» (§ 2.1.2) lématique et équations générales	175
A.2	Pisto	n de masse infinie	
		Limite thermodynamique	. 1/6

		Résultats
		Deux régimes d'amortissement
	A .3	Piston de masse grande mais finie
		Hypothèses
		Démarche perturbative
		Résultats
		Une relaxation à deux échelles
	A 4	Enjeux et perspectives
		zajoua ou prispouros
в.	Μé	thodes d'analyse d'une dynamique multi-échelles 18:
	B.1	Développement en $1/\Omega$ de Van Kampen
	B.2	Séparation des variables rapides et des variables lentes
		Méthode des échelles multiples
C.		arse-graining d'une équation maîtresse (§ 2.1.3)
	C.1	$Introduction: \ qu'est \ ce \ qu'une \ observable \ «macroscopique»? \ \dots \ \dots \ 18 \ observable \ (a. 18)$
		Vision statique
		Vision quasi-statique
		Vision dynamique
	C.2	Équations maîtresses hiérarchiques
		Matrice de transition et décomposition spectrale
		Interprétation en termes de métastabilité
		Une décomposition hiérarchique et dynamique de l'espace de phase 19
		Équilibre local en cas de bilan détaillé
	C.3	Distance «dynamique» dans l'espace de phase
	0.0	Notion de distance dynamique d_T
		Distances fondées sur les vecteurs propres à gauche
		Distances intrinsèques $(d_T)_T$
		Équivalence des distances $(\delta_j)_j$ et $(d_T)_T$
	C 4	Coarse-graining dans l'espace de phase
	0.1	Procédure de coarse-graining
		Conservation des propriétés spectrales
		Considérations entropiques
		Conclusions
	0.5	Métastabilité, brisure d'ergodicité et transitions de phase
	C.5	Structuration hiérarchique de l'espace de phase
	O C	Dynamique lente et transitions de phase
	U.0	v e
		La notion de paysage
		Quelques exemples représentatifs
		Paysages hiérarchiques
	~ -	Origine des paysages accidentés
	C.7	Fondements et analogues déterministes de notre approche
		Partitions et dynamique symbolique
		Analyse spectrale et résonances
		Transformations markoviennes et coarse-graining
		Justification des modèles markoviens
		Coarse-graining et irréversibilité
	C.8	Conclusions et perspectives

D.	La	renormalisation: vers une description objective de la réalité physique	2	211
	D.1	Bref historique: les différents usages du terme «renormalisation»		211
	D.2	Les principales étapes d'une méthode de renormalisation		212
	D.3	Vers une description objective de la réalité physique		214
		Perspectives: la renormalisation en mathématiques		
		Conclusions		
Ε.		énario du doublement de période bruité (§ 2.2.4)		219
	E.1	Influences extérieures et formalisme fibré		
		Le modèle déterministe semi-produit		
		Deux exemples extrêmes	٠	220
	$\mathrm{E.2}$	Renormalisation en présence de bruit		220
		Observations numériques ou expérimentales		220
		Analyse par renormalisation		221
	E.3	Analyse linéaire et décomposition spectrale		222
		Exposant de Lyapounov de l'opérateur de renormalisation \mathcal{R}		
	E.4	Exposants critiques: résultats et conclusions		
		Résultats pour les principaux types de bruit		
		Commentaires et notes bibliographiques		
		0 1 1		
F.		onts de réaction-diffusion (§ 2.3.1)		22 5
	F.1	Propagation de fronts: notions de base et exemples	٠	225
		Modèles de réaction-diffusion		225
		Couplage diffusif		225
		Exemples de systèmes de réaction-diffusion		226
		La notion de front (de réaction-diffusion)		226
		Explications intuitives de la propagation d'un front		228
	F.2	Propagation de fronts: modèles typiques		229
		Les trois principaux modèles et leurs spécificités		229
		Quelques préliminaires mathématiques		230
		Analyse du portrait de phase de l'oscillateur équivalent		230
	F.3	Le modèle quadratique (FKPP): sélection de la vitesse de propagation		232
		Un continuum de solutions		232
		Sélection dynamique de la vitesse de propagation		232
		Le rôle de la condition initiale		233
		Stabilité structurelle comme critère de sélection		234
	F.4	Influence du bruit		235
		Une influence différente sur les différents modèles		235
		Bruit externe, bruit numérique, bruit interne: des effets différents		
		L'effet du caractère discret des particules		236
		Bruit interne et réalité microscopique		
		Approche développée pour étudier l'influence du bruit interne		
		Effet sur la vitesse de propagation		
		De nombreux modèles microscopiques possibles		$\frac{239}{239}$
	F.5	Propagation de fronts en biologie		$\frac{239}{239}$
	0	Quelques exemples		
		Robustesse des modèles de réaction-diffusion		
		Conclusions et perspectives		
		COMPARISON OF POTRECONTERN CONTRACTOR CONTRA		_ 10

\mathbf{G}	. Théorie de Kramers (§ 2.3.2)	241
	G.1 Introduction: le calcul des constantes cinétiques	241
	G.2 La théorie de Kramers	241
	G.3 Validité des approximations utilisées	243
	G.4 Comparaison avec la théorie de l'état de transition	244
	G.5 Limites de la théorie de Kramers	245
	G.6 Conclusion: le paradigme de «paysage énergétique»	
		_
Η.	Propriétés élastiques de la chromatine (§ 3.2)	247
	H.1 La fibre de chromatine	
	Hypothèses simplificatrices et construction d'une fibre modèle	
	Un modèle du ver généralisé pour la fibre de chromatine	
	Notre démarche	
	Discussion	
	H.2 Organisation des nucléosomes dans la fibre à 30nm	
	H.3 Localisation de l'histone H1	254
т	La notion d'allostérie (§ 3.3)	255
	I.1 Catalyse enzymatique	
	La notion de catalyseur	
	La loi d'action de masse	
	Le modèle cinétique de Michaelis et Menten	
	Approximation quasi-stationnaire et analyse multi-échelles	
	Cinétiques coopératives et coefficient de Hill	
	Accès expérimental	
	Irréversibilité d'une réaction chimique	
	I.2 Le modèle allostérique de Monod, Wyman et Changeux (1965)	
	I.3 Les différents aspects de la notion d'allostérie	
	L'allo-stérie: deux sites bien distincts	
	Allostérie et transitions conformationnelles	
	Allostérie et coopérativité	
	Homotropie et hétérotropie	
	I.4 Un modèle d'allostérie mécanique au sein de la chromatine	
	Le scénario: flambage de l'ADN et intercalation	
	Un mécanisme allostérique complexe	
	I.5 Une «invention» de la sélection naturelle	
	Avantages sélectifs de l'allostérie	
	Avantages sélectifs de la coopérativité	
	Transages selecting at the cooperativities is a selection of the cooperativities of the cooperativities is a selection of the cooperativities of the cooperativities is a selection of the cooperativities of the cooperativities is a selection of the cooperativities of the cooperativities is a selection of the cooperativities of the cooperativities is a selection of the cooperativities of the cooperativities is a selection of the cooperativities of the cooperat	211
J.	Électrophysiologie neuronale (§ 3.5)	273
	J.1 Problématique: électrophysiologie neuronale et EEG	273
	J.2 Courants ioniques et potentiel membranaire	274
	Équilibres ioniques transmembranaires	275
	Potentiel de repos	275
	La notion de perméabilité	
	J.3 Phénomènes physiologiques	278
	Des perméabilités variables	
	Genèse des potentiels d'action	
	Le modèle de Hodgkin-Huxley	
	Un modèle simplifié de milieu excitable	

Propagation des potentiels d'action	 284
Potentiels post-synaptiques	 283
J.4 Dipôles de courant et genèse de l'EEG	 28^{2}
Un milieu aux propriétés particulières	 28^{2}
Équations de Maxwell et dipôles de courant	 288
J.5 Modèle numérique (automates cellulaires)	 286
Modéliser le rôle des membranes	 287
Le modèle numérique: un automate cellulaire	 287
Diffusion libre	 288
Diffusion en présence d'une membrane	 289
J.6 Discussion et perspectives	 290
	20.6
	293 293
M. Du discret au continu, et inversement: modèles et réalité	 295
M. Du discret au continu, et inversement: modèles et réalité M.1 D'un modèle discret à un modèle continu	29 5
M. Du discret au continu, et inversement: modèles et réalité	 293 293 297
M. Du discret au continu, et inversement: modèles et réalité M.1 D'un modèle discret à un modèle continu	 293 293 293 293
M. Du discret au continu, et inversement: modèles et réalité M.1 D'un modèle discret à un modèle continu	 298 298 297 298 300
M. Du discret au continu, et inversement: modèles et réalité M.1 D'un modèle discret à un modèle continu M.2 D'un modèle continu à un modèle discret M.3 Émergence d'un comportement continu M.4 Émergence d'un comportement discret M.5 Discret vs continu, déterministe vs stochastique	 298 298 297 298 300
M. Du discret au continu, et inversement: modèles et réalité M.1 D'un modèle discret à un modèle continu M.2 D'un modèle continu à un modèle discret M.3 Émergence d'un comportement continu M.4 Émergence d'un comportement discret M.5 Discret vs continu, déterministe vs stochastique Liste des figures	 298 298 298 300 300
M.2 D'un modèle continu à un modèle discret	 298 298 298 298 300 300 300

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 different 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.

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier chaleureusement David Bensimon, Bertrand Duplantier et Jacques Prost d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et Bernard Derrida, Jean-Louis Sikorav et Alberto Verga d'avoir bien voulu se charger de la tâche supplémentaire d'écrire un rapport sur mon travail. La version définitive de ce mémoire a grandement bénéficié de leurs critiques et suggestions.

J'espère que mes coauteurs reconnaîtront dans les pages qui suivent tout ce que je leur dois: c'est aussi leur travail, et non seulement le mien, que j'expose ici.

Ma gratitude va également à l'ensemble des membres du LPTL, et en particulier les membres de l'équipe «Mécanique statistique de la matière vivante», pour leurs encouragements et leurs relectures. Merci à Laurent, pour m'avoir donné envie de rédiger ce mémoire, et à Jean-Marc, pour en avoir (sup)porté quotidiennement les conséquences.

Je voudrais enfin remercier toutes les personnes, en particulier les directeurs successifs du CPT (École Polytechnique): Jean Lascoux et Guy Laval, et du LPTL (Paris 6): Michel Moreau, Claire Lhuillier et Bertrand Guillot, pour m'avoir laissé la liberté de poursuivre une vision non spécialisée de la recherche, dans l'idée que des avancées pourraient aussi venir de connexions «transverses» et de la confrontation de domaines voire de disciplines.

Séparation des échelles, phénomènes critiques ou systèmes complexes

1.1 Introduction générale

La question abordée dans ce mémoire, et qui constitue le fil directeur de mes recherches, est celle du lien entre les différents «niveaux de réalité», niveaux définis par les échelles spatiales et temporelles auxquelles on se place. Cette question soulève deux types d'interrogations:

- les premières concernent *notre* vision subjective et la façon dont sont reliées *nos* descriptions aux différentes échelles d'un même phénomène (nous employons ici le terme de «description» au sens le plus large, englobant l'observation, la modélisation, et la théorie qui les réunit). La question est ainsi de savoir comment sont reliées de façon cohérente les réalités perçues aux différentes échelles et les théories les expliquant.
- les secondes concernent la réalité elle-même et l'émergence de phénomènes collectifs, à une échelle supérieure à celles des constituants considérés comme élémentaires. Il s'agit alors de comprendre comment les phénomènes prenant place aux différentes échelles influent les uns sur les autres, autrement dit comment les phénomènes eux-mêmes s'enchaînent à travers les échelles. Ce second aspect, plus objectif au sens où il peut se formuler hors de tout formalisme, est particulièrement crucial en biologie: il recouvre alors la question de l'organisation du vivant et celle, indissociable, de l'émergence de cette organisation au cours de l'Évolution.

Cette distinction entre descriptions subjectives et réalité objective¹, pour résumer un peu

Cette classification dichotomique doit être complétée par la classe des propriétés macroscopiques qui persistent, mais seulement «en moyenne», aux échelles inférieures, par exemple l'homogénéité ou la stationnarité.

^{1.} J'emploie les termes «subjectif» et «objectif» dans le sens particulier suivant.

[–] Les propriétés subjectives d'un phénomène sont celles qui dépendent de notre façon de l'observer; en particulier, elles vont changer avec l'échelle spatio-temporelle de l'observation, et elles vont se retrouver dans les caractéristiques du modèle correspondant à cette échelle. Je citerai comme exemples le caractère déterministe ou stochastique d'une évolution chaotique (la diffusion est déterministe à l'échelle des collisions moléculaires, elle devient stochastique à l'échelle d'un grain animé d'un mouvement brownien, elle redevient déterministe à l'échelle du profil de concentration d'une population macroscopique), le caractère markovien du mouvement brownien (il devient markovien à une échelle temporelle grande devant celle des corrélations moléculaires), le caractère hors d'équilibre d'un système relaxant lentement vers l'équilibre thermodynamique, le caractère discret ou continu d'un système (un polymère a une structure moléculaire discrète mais sa conformation peut être décrite comme une courbe continue aux échelles supramoléculaires).

[–] Les propriétés objectives d'un phénomène sont ses propriétés intrinsèques, indépendantes de notre observation ou de notre modélisation. En simplifiant, ce seront toutes les propriétés traversant les échelles (le caractère non markovien d'une marche aléatoire sans recouvrement, la divergence de la portée des corrélations aux points critiques, le caractère hors d'équilibre d'un système parcouru de flux) ou exprimant un lien entre les échelles (dimension fractale) ou en entre les étapes (régulation d'une réaction enzymatique par les produits de cette réaction, pour ne citer qu'un exemple parmi beaucoup d'autres).

abruptement, n'a pas lieu à terme de persister; c'est du moins un des objectifs du scientifique que de la faire disparaître. Le problème n'est pas vraiment nouveau. En effet, la naissance de la «science moderne» est souvent associée au nom de Galilée. Entre autres raisons (on pense bien sûr au rejet des arguments théologiques, remplacés par une démarche expérimentale), je soulignerai ici l'invention du microscope et du télescope et, avec eux, la prise de conscience des différents niveaux de perception d'un eunique réalité.

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 les phénomènes et leur compréhension globale, plutôt que sur l'étude de modèles spécifiques à une échelle donnée. C'est aussi, nous le verrons, l'une des morales à retenir des méthodes de renormalisation.

J'ai abordé cette question du lien entre les différents niveaux de description ou d'organisation d'un système dans divers domaines de la physique (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 de l'ADN, 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 vais tenter dans ce mémoire de donner un aperçu des réponses que l'on sait aujourd'hui donner, des méthodes utilisées pour les obtenir, et des difficultés qui demeurent, en particulier en biologie.

Le texte principal de ce mémoire ne citera que des exemples issus des travaux que j'ai effectués avec différents collaborateurs. Cette restriction académique est réparée dans des annexes autonomes où les principaux thèmes seront repris dans un contexte plus général; certains pointts techniques seront également reportés dans ces annexes. Rédigées de façon à être relativement autonomes, elles peuvent être lues séparément (mais elles présentent de ce fait de nombreuses redites par rapport au texte principal).

1.2 Séparation des échelles ou phénomènes critiques

Un premier élément d'orientation est la distinction entre les systèmes présentant une séparation des échelles, et les systèmes présentant un comportement critique.

Dans la première classe, un niveau n'influence les niveaux supérieurs que par l'intermédiaire de paramètres effectifs. Ces paramètres effectifs résument un phénomène sous-jacent complexe, au sens où ils suffisent à rendre compte de ses conséquences observables aux échelles supérieures. 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 (dite aussi approximation adiabatique ou approximation paramétrique).

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. 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. On sait maintenant décrire ce type de comportement, résumé dans le qualificatif de critique, par des lois d'échelle déterminées empiriquement ou, partant d'un niveau microscopique, à l'aide d'outils théoriques puissants, les méthodes de renormalisation.

1.3 Enchaînement des différentes questions abordées

La première partie de ce mémoire reprendra plus en détails cette classification bipartite (\S 2.1, \S 2.2) pour l'illustrer, la nuancer(\S 2.3) et surtout présenter quelques unes des approches multi-échelles développées avec succès en physique.

À partir de mon travail de thèse, en physique des plasmas, et de recherches récentes sur le problème dit du «piston adiabatique», je présenterai le cas exemplaire de la théorie cinétique des gaz: on sait tout à la fois lui donner un ancrage microscopique² déterministe (équation de Liouville, voire plus récemment, le modèle du gaz de Lorentz justifiant l'hypothèse du chaos moléculaire introduite par Boltzmann) et en extraire des équations d'évolution aux échelles supérieures, mésoscopiques voire macroscopiques: hydrodynamique, équation maîtresse, équation de Langevin ou équation de Fokker-Planck. Les questions que j'ai étudiées plus spécifiquement concernent le passage de la théorie cinétique à la théorie hydrodynamique, en l'occurrence magnéto-hydrodynamique puisqu'il s'agit de décrire une interaction laser/plasma (§ 2.1.1), puis les différentes méthodes de réduction et de résolution des équations hydrodynamiques. Je discuterai également le rôle des fluctuations microscopiques sur les phénomènes macroscopiques de relaxation vers l'équilibre, étudiée sur le système-modèle

^{2.} Tout au long de ce mémoire, j'emploierai les termes de microscopique et macroscopique dans un sens relatif: la plus petite échelle du système, dans la description considérée, sera l'échelle microscopique; elle sera précisée suivant le contexte, puisqu'elle correspond à ce que l'on choisit être les composants élémentaires du système. La plus grande, généralement celle à laquelle se fait l'observation courante, sera l'échelle macroscopique. S'intercalent éventuellement une ou plusieurs échelles intermédiaires, dites mésoscopiques.

du «piston adiabatique» (§ 2.1.2, annexe A). Dans les situations envisagées, c'est un argument de séparation des échelles qui permet de mettre en évidence les évolutions rapides et lentes, et d'expliciter la solution grâce à des méthodes perturbatives typiques des problèmes multi-échelles (§ 2.1.4, annexe B). Cette séparation des variables lentes et rapides sera ensuite reprise dans le formalisme de l'équation maîtresse, où nous proposerons une méthode de moyenne locale («coarse-graining») dans l'espace de phase (§ 2.1.3, annexe C). Son intérêt est de faire émerger l'éventuelle structure hiérarchique de phénomènes de relaxation lente, comme on en rencontre dans les verres de spins, certaines transitions conformationnelles (repliement des protéines) et, avec quelques nuances à discuter, dans les réseaux de neurones (réseaux de Hopfield utilisés pour modéliser la mémoire associative).

Je présenterai ensuite les *phénomènes critiques*, la notion d'invariance d'échelle qui leur est étroitement associée (§ 2.2.1), et les *méthodes de renormalisation* élaborées pour les étudier (§ 2.2.2, annexe D). Je développerai plus particulièrement la renormalisation temporelle utilisée dans le contexte des systèmes dynamiques et de la théorie du chaos déterministe (§ 2.2.4, annexe E), et je montrerai comment quelques principes directeurs des méthodes de renormalisation émergent de la comparaison des transitions de phase critiques et de la transition vers le chaos et des renormalisations associées (§ 2.2.5).

J'aborderai enfin trois exemples montrant que de nombreux systèmes physiques échappant à cette classification; sans être critiques, ils donnent néanmoins lieu à des phénomènes collectifs complexes. Il s'agit d'une part des fronts de réaction-diffusion et du problème de la sélection de leur vitesse de propagation, et plus généralement de la sélection dynamique d'un motif (§ 2.3.1, annexe F), d'autre part des transitions conformationnelles et plus généralement, de la mécanique statistique d'objets isolés et de taille finie (§ 2.3.2) et enfin des phénomènes auto-organisés (§ 2.3.3). La théorie de Kramers utilisée pour le calcul des constantes cinétiques, en particulier dans le contexte des transitions conformationnelles, est présentée dans l'annexe G, avec un accent particulier sur l'argument de séparation des échelles qu'elle invoque, rejoignant les méthodes générales présentées dans l'annexe B.

Ces trois questions ont d'intéressants prolongements en biologie. Les fronts de diffusion interviennent dans la morphogenèse, le développement, la dynamique des populations (fronts d'invasion) ou dans des phénomènes cellulaires tels la cicatrisation ou la croissance de tumeurs. Les transitions conformationnelles sont impliquées de façon cruciale dans la fonction des biomolécules (acides nucléiques ou protéines). L'auto-organisation se rencontre à tous les niveaux du vivant, depuis l'échelle subcellulaire (fuseau mitotique, appareil de Golgi, centrosome), cellulaire ou tissulaire (développement et morphogenèse), jusqu'à celle des populations et des écosystèmes. Ces sujets vont ainsi nous amener dans le domaine de la biologie, ce que je vais développer dans la seconde partie de ce mémoire.

Bien que la motivation de mes travaux dans ce domaine et le guide de leur progression soient des problématiques biologiques, nous retrouverons de façon centrale dans cette seconde partie du mémoire la question du lien entre les différentes échelles des systèmes envisagés (par exemple dans la chromatine ou dans le cortex). La question est ici d'autant plus cruciale qu'elle concerne le lien *fonctionnel* entre les différents niveaux. L'articulation entre les différentes échelles peut être en partie étudiée en s'appuyant sur les problèmes analogues rencontrés en physique: c'est ainsi que nous avons envisagé la modélisation des propriétés mécaniques de la chromatine (§ 3.2, annexe H).

C'est par contre une tout autre démarche qu'il faut envisager pour aborder le fonctionnement biologique et le possible rôle de ces propriétés physiques dans la régulation de l'expression génétique (§ 3.3, annexe I). Plusieurs points importants sont en effet 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 schémas 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. De plus, les systèmes vivants sont des systèmes dissipatifs, ouverts, maintenus dans un état stationnaire hors d'équilibre, contrôlé par les flux entrants et sortants. Leur structure émerge ainsi de leur dynamique. Une autre spécificité, tout aussi cruciale, est 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. Un quatrième point spécifique au vivant est l'existence d'un lieu d'archivage: le génome. Son rôle est pour le moins débattu, les avis allant d'un rôle fonctionnel analogue à celui des autres molécules présentes dans la cellule jusqu'à celui, à l'autre extrême, de «programme de vie»; la question majeure que nous retiendrons est de décrire comment cette information génomique exprimée au niveau moléculaire va être relayée, amplifiée et stabilisée par les processus dynamiques en jeu, pour se refléter dans des structures à toutes les échelles supramoléculaires, jusqu'à celle de l'organisme tout entier.

L'annexe J résume un travail de stage sur la modélisation de l'électrophysiologie neuronale à l'aide d'automates cellulaires, dans le but de construire un modèle physiologique opérationnel aux échelles supérieures, supracellulaires. Les annexes K, L et M sont des contributions à des écoles thématiques dont le sujet se rattache aux problématiques mentionnées dans ce paragraphe: approches multi-échelles en biologie (annexe K), auto-organisation (annexe L), question du choix de modèles discrets ou continus (annexe M).

La spécificité des systèmes vivants exige rapidement un cadre théorique résolument nouveau, dont les premiers développement sont regroupés aujourd'hui sous le terme d'étude des «systèmes complexes» (§ 4.1). C'est ce que j'illustrerai dans une troisième et dernière partie en présentant les directions dans lesquelles je souhaite poursuivre mes recherches et les perspectives sur lesquelles elles ouvrent. En ne conservant que les deux projets les plus ambitieux (et donc à long terme), je mentionnerai:

- la physique de l'expression génétique, thème central de l'équipe «Modélisation multiéchelles de la matière vivante» que nous avons créée au sein du LPTL avec Jean-Marc Victor (§ 4.2);
- -l'ancrage physiologique de l'électro-encéphalogramme et corrélativement, une analyse multiéchelle de la dynamique cérébrale, en collaboration avec Laurent Pezard (§ 4.3).

Je concluerai par une discussion des liens à développer entre la physique théorique et la biologie (§ 4.4).

Les références personnelles citées dans ce mémoire apparaissent dans le texte sous la forme [numéro]; les autres références apparaissent sous la forme [Auteur année]. Les listes bibliographiques respectives se trouvent à la fin du mémoire.

2. Concepts et méthodes physiques

2.1 Séparation des échelles

Dans ce premier paragraphe, je vais présenter trois exemples de systèmes dont l'évolution présente une claire séparation des échelles, en l'occurrence temporelles. Nous allons voir sur ces exemples que non seulement la compréhension qualitative d'une dynamique, mais également les méthodes permettant d'accéder à sa description quantitative, reposent de façon essentielle sur la mise en évidence des différentes échelles spatio-temporelles en jeu. Les aspects les plus techniques sont présentés dans l'annexe A (problème du piston adiabatique, § 2.1.2), l'annexe B (méthodes d'analyse de dynamiques multi-échelles rencontrées dans ce paragraphe § 2.1) et l'annexe C (équation maîtresse hiérarchique, § 2.1.3).

2.1.1 Interaction entre une onde électromagnétique et un plasma

En collaboration avec Denis Pesme et Guy Laval, Centre de Physique Théorique, École Polytechnique, Palaiseau.

Le premier exemple que je décrirai est celui de l'interaction d'une onde électromagnétique et d'un plasma, état de la matière observé à très haute température et dans lequel les électrons et les noyaux (des protons dans le cas d'un plasma d'hydrogène) sont totalement dissociés. Cette question intervient de façon cruciale dans les expériences de fusion de l'hydrogène «par confinement inertiel», dans lesquelles il est critique d'optimiser le transfert d'énergie électromagnétique à la cible d'hydrogène confiné; ce transfert est en effet destiné à l'amener dans les conditions de température où la réaction nucléaire de fusion se produit 3 .

RÉDUIRE L'INSTABILITÉ BRILLOUIN

J'ai plus particulièrement étudié la situation où l'interaction non-linéaire de l'onde électromagnétique incidente, de fréquence ω_0 et de vecteur d'onde k_0 , avec le plasma, engendre une onde électromagnétique rétrodiffusée (ω_1, k_1) et une onde sonore⁴ (ω_2, k_2) . L'instabilité (appelée l'instabilité Brillouin) ne se développe que sous les conditions de résonance: $\omega_0 = \omega_1 + \omega_2$ et $k_0 = k_1 + k_2$. Ces conditions rattachent l'instabilité Brillouin à la classe générale des instabilités paramétriques: c'est la dynamique elle-même qui sélectionne les modes instables. Du fait de ce caractère intrinsèque, les instabilités paramétriques sont en particulier invoquées dans les questions de formation de motifs, pour expliquer l'émergence de structures spatio-temporelles robustes [Turing 1952] [Cross et Hohenberg 1993]. L'état

^{3.} On sait tout à fait réaliser cette réaction de fusion, mais elle n'est pour l'instant pas rentable, au sens où elle produit moins d'énergie qu'il n'en faut pour maintenir les conditions où elle se produit.

^{4.} L'onde «sonore» est ainsi appelée parce que le champ électromagnétique associé possède une composante longitudinale, *i.e.* parallèle au vecteur d'onde (ce qui n'est possible que dans un plasma, milieu compressible où les populations d'électrons et de protons peuvent osciller l'une par rapport à l'autre).

du plasma dans la région où cette instabilité se produit autorise à se ramener à un modèle unidimensionnel, statistiquement homogène et stationnaire, et en équilibre thermodynamique local: sans interaction, les ondes se propageraient comme des ondes planes amorties, vérifiant des relations de dispersion $D_j(k_j,\omega_j)=0$ (j=0,1,2). Complétées par ces relations de dispersion, les conditions de résonance déterminent entièrement le triplet $(\omega_0,\omega_1,\omega_2)$ où ω_0 est imposée par la source laser utilisée. L'énergie transférée à la cible est celle de l'onde sonore; au contraire, l'énergie de l'onde rétrodiffusée est perdue puisqu'elle ressort de la cible: on cherchera donc à réduire l'instabilité Brillouin. La solution suggérée par Guy Laval et Denis Pesme est d'utiliser une onde incidente incohérente, de large bande spectrale $\Delta\omega_0$. L'objet de mon travail de thèse a été de valider cette suggestion en calculant, par une méthode analytique perturbative, l'énergie transférée à la cible dans cette situation et en montrant que le transfert était effectivement amélioré [1]. Je vais ici présenter les méthodes que j'ai utilisées pour aborder cette problématique, méthodes dépassant largement le cadre de la physique des plasmas et que j'ai exploitées dans des recherches plus récentes.

Le point de départ de l'analyse est la théorie cinétique du «gaz» d'électrons et de protons qu'est le plasma, complétée des équations de Maxwell puisque les espèces sont chargées. À ce stade, la seule approximation est celle des *milieux continus*, où l'on suppose que les diverses fonctions de distribution sont régulières ce qui, en l'occurrence, n'a pas lieu d'être remis en question compte tenu du grand nombre d'atomes en jeu et des échelles envisagées.

Théorie cinétique des gaz

Rappelons tout d'abord quelques grandes lignes de la théorie cinétique des gaz, en soulignant d'une part son ancrage microscopique et, d'autre part, les équations «mésoscopiques» réduites sur lesquelles elle débouche [Dorfman et van Beijeren 1977].

Le niveau le plus fondamental de la description classique est l'ensemble des équations déterministes et réversibles de la dynamique newtonienne, décrivant l'évolution de la position \vec{r} et de la vitesse \vec{v} de *chacune* des $N \gg 1$ particules en jeu, soit au total 6N degrés de liberté. Ce grand nombre de degrés de liberté, le caractère chaotique de leur dynamique illustré sur la figure 1 et, en tout état de cause, l'inutilité de décrire l'évolution avec cette précision font préférer une description statistique en termes des densités de probabilité conjointes $f_i(\vec{r}_1, \vec{v}_1, \dots, \vec{r}_i, \vec{v}_i, t)$, à j particules, où $j = 1, \dots, N$. On définit $f_1(\vec{r}_1, \vec{v}_1, t)d\vec{r}_1d\vec{v}_1$ comme étant la probabilité de trouver, à l'instant t, une particule en \vec{r}_1 (à $d\vec{r}_1$ près) avec une vitesse \vec{v}_1 (à $d\vec{v}_1$ près); cette distribution f_1 donne ainsi accès, par intégration sur \vec{v}_1 , à toutes les observables individuelles, entre autres la densité $n(\vec{r},t)$, la vitesse moyenne $\vec{u}(\vec{r},t)$ et l'énergie cinétique moyenne par particule $E_{cin}(\vec{r},t)$. On définit de même toutes les autres distributions $(f_j)_j$. Par exemple, $f_2(\vec{r}_1, \vec{v}_1, \vec{r}_2, \vec{v}_2, t) d\vec{r}_1 d\vec{v}_1 d\vec{r}_2 d\vec{v}_2$ est la probabilité de trouver, à l'instant t, deux particules respectivement en \vec{r}_1 (à $d\vec{r}_1$ près) avec une vitesse \vec{v}_1 (à $d\vec{v}_1$ près) et en \vec{r}_2 (à $d\vec{r}_2$ près) avec une vitesse \vec{v}_2 (à $d\vec{v}_2$ près); cette distribution f_2 donne accès aux fonctions de corrélation de paires. L'information pertinente, directement exploitable aux échelles supérieures, est ainsi contenue dans les distributions f_i d'ordre j le plus bas. Plus j est grand, plus on rend compte de corrélations complexes, impliquant simultanément j particules, et provenant du couplage entre les dynamiques des différentes particules («système à N corps»). À l'extrême, l'équation de Liouville, décrivant l'évolution de la distribution de probabilité de présence $f_N(\vec{r}_1, \vec{v}_1, \dots, \vec{r}_N, \vec{v}_N, t)$ dans l'espace de phase des N particules, est équivalente à l'ensemble des équations dynamiques moléculaires: elle contient exactement

la même information, mais sous une forme différente, en quelque sorte transverse, remplaçant la description d'un faisceau de trajectoires par une succession d'images instantanées du nuage de particules. Par intégration de cette équation de Liouville sur les degrés de liberté de N-j particules, on obtient une famille d'équations décrivant l'évolution des différentes distributions $(f_j)_j$. Connue sous le nom de hiérarchie BBGKY (des noms de Born, Bogoliubov, Green, Kirkwood et Yvon), elle consiste en un système infini d'équations couplées. On parle de «hiérarchie» car l'équation d'évolution de f_j fait intervenir des fonctions $(f_k)_{k>j}$ d'ordre supérieur: chaque équation «renvoie» sur la suivante, laquelle implique de nouvelles fonctions inconnues. Cette description, pourtant exacte, est telle quelle inexploitable du fait de sa structure hiérarchique: les équations d'évolution sont certes linéaires, mais en nombre infini et couplées.

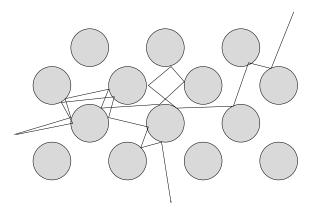


Figure 1: Modèle microscopique imagé (gaz de Lorentz) expliquant l'origine du chaos moléculaire. Une particule se déplace dans un réseau de centres diffuseurs fixes, avec lesquels elle subit des collisions élastiques. Malgré le caractère parfaitement déterministe de ce modèle, la trajectoire est imprédictible 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 déplacement observé aux temps longs et aux grandes échelles spatiales a toutes les caractéristiques d'un mouvement stochastique. Cette propriété est encore plus rapidement vérifiée lorsque la particule se déplace dans un nuage d'autres particules mobiles. On justifie ainsi la rapide décorrélation de la dynamique moléculaire.

Diverses relations de fermeture sont alors introduites pour obtenir un système fini et fermé (mais en général approché) d'équations cinétiques. Dans un gaz $dilu\acute{e}$, on a recours à l'approximation de Boltzmann où l'on néglige les corrélations entre deux particules avant leur collision, ce qui s'écrit $f_2(\vec{r}_1, \vec{v}_1, \vec{r}_2, \vec{v}_2, t) \approx f_1(\vec{r}_1, \vec{v}_1, t) f_1(\vec{r}_2, \vec{v}_2, t)$. La justification en est le chaos moléculaire illustré sur la figure 1 et la rapide décorrélation des mouvements qu'il induit [Gaspard et al. 1998]. En utilisant cette approximation, la première équation de la hiérarchie, décrivant l'évolution de f_1 , devient une équation fermée: l'équation de Boltzmann. Nous retrouverons une approximation de «décorrélation» de ce type au § 2.1.2; l'équation de Boltzmann sera par ailleurs utilisée au § 2.3.1 pour décrire un système de réaction-diffusion à l'échelle micro-

scopique. En présence d'un champ de force extérieur \vec{a} (champ rapporté à l'unité de masse), cette équation s'écrit pour une espèce donnée de particules:

$$\partial_t f_1 + \vec{v}. \vec{\nabla}_{\vec{r}} f_1 + \vec{a}. \vec{\nabla}_{\vec{v}} f_1 = \mathcal{I}(f_1) \qquad \text{(équation de Boltzmann)}$$

où \mathcal{I} décrit la contribution des collisions (intégrale de collisions); elle s'exprime exactement en fonction de f_2 mais l'approximation de Boltzmann la transforme en une fonctionnelle (une intégrale dans l'espace des vitesses) quadratique en f_1 . Dans le cas d'un plasma, \vec{a} est la force électromagnétique (la force de Lorentz) rapportée à l'unité de masse et on peut, ou bien négliger l'intégrale de collisions \mathcal{I} (plasma non collisionnel), ou bien la remplacer par un terme effectif d'amortissement linéaire en f_1 . De façon systématique (mais pas toujours très praticable) la hiérarchie elle-même fournit un moyen de tester la troncature utilisée: on peut utiliser l'équation d'évolution des fonctions de distribution «éliminées», que l'on tronque à l'ordre suivant, pour évaluer l'erreur commise en utilisant la relation de fermeture (erreur égale à $f_2 - f_1 f_1$ dans la cas de l'approximation de Boltzmann), et ainsi contrôler l'approximation et ses conditions de validité.

Remarque: Un prix à payer dans la troncature de la hiérarchie (outre son caractère approché) réside dans le fait que la relation de fermeture est en général non linéaire (par exemple, f_2 est remplacée par f_1f_1), et qu'elle va donc introduire des non-linéarités explicites dans les équations d'évolution des distributions. La non-linéarité de la dynamique microscopique n'est bien sûr que révélée par cette transformation des équations d'évolution; elle se cachait auparavant dans l'intervention de fonctions de distribution d'ordres de plus en plus élevés, en quelque sorte «intrinsèquement» non linéaires. Cette remarque nous amène à souligner le caractère «faussement linéaire» de la hiérarchie BBGKY, ne reflétant en rien une linéarité de la dynamique sous-jacente. Dans le cas d'un plasma, il s'ajoute une non-linéarité explicite, due au fait que le champ électromagnétique n'est pas donné de l'extérieur mais engendré par les particules décrites et dépendant donc de leur distribution: la force de Lorentz est directement couplée à f_1 .

THÉORIE HYDRODYNAMIQUE

Une autre procédure est de commencer par intégrer la hiérarchie BBGKY par rapport aux vitesses des particules, après avoir multiplié les équations d'évolution des distributions par diverses fonctions des vitesses, typiquement des polynômes (entre autres $\vec{v}_1, v_1^2, \vec{v}_1.\vec{v}_2$). On obtient ainsi une nouvelle hiérarchie d'équations spatio-temporelles pour les différents moments et fonctions de corrélations des vitesses, qui sont les quantités observables. Par exemple, les moments de \vec{v}_1 sont des champs $\phi(\vec{r},t)$ réguliers, d'interprétation physique immédiate (densité, vitesse de convection, température, pression). Cette étape d'intégration sur les vitesses moléculaires est la procédure systématique menant de la théorie cinétique à la théorie hydrodynamique. La théorie cinétique, s'inscrivant «entre» la description microscopique déterministe, hamiltonienne, et la description hydrodynamique par des champs spatio-temporels continus, permet d'ancrer cette dernière dans les équations microscopiques et de la compléter au besoin par des informations sur les fluctuations des vitesses moléculaires. Dans le cas d'un plasma, il s'agit de théorie magnéto-hydrodynamique, puisqu'aux équations hydrodynamiques s'ajoutent les équations d'évolution du champ électromagnétique (équations de Maxwell), couplées aux précédentes.

La difficulté n'est pas pour autant résolue puisque nous sommes toujours confrontés à une

hiérarchie d'équations (maintenant spatio-temporelles) couplées. On introduit là aussi des relations de fermeture permettant de tronquer la hiérarchie, i.e. de se ramener à un système fini d'équations fermées. Diverses relations de fermeture peuvent être introduites suivant le contexte, le plus souvent sur la base d'arguments physiques qualitatifs. Par exemple, pour tronquer la hiérarchie à l'ordre j, il faudra exprimer tous les moments d'ordre strictement supérieur à j apparaissant dans les équations d'évolution des moments d'ordre inférieur à j en fonction de ces moments. Comme dans le cas de la hiérarchie cinétique, il est toujours envisageable, sinon praticable, de tester ensuite la validité de la relation de fermeture en repoussant la troncature à l'ordre suivant pour évaluer les termes négligés.

Remarque: La théorie hydrodynamique fait intervenir deux hiérarchies: la hiérarchie BBGKY, reflétant le fait qu'une distribution f_j avec j < N ne contient qu'une information partielle sur la dynamique microscopique des N particules, et une hiérarchie pour les moments des vitesses, reflétant le fait que les moments de $(\vec{v}_1, \dots, \vec{v}_j) \to f_j(\vec{r}_1, \vec{v}_1, \dots, \vec{r}_j, \vec{v}_j, t)$ ne contiennent chacun qu'une information partielle sur la fonction de distribution f_j . Ce sont donc en général plusieurs relations de fermeture qui devront être introduites.

Du fait de son interaction avec le plasma et des non-linéarités qu'elle induit dans la dynamique, les différentes composantes de Fourier du champ électromagnétique ne vont pas évoluer indépendamment: on parle de couplage de modes. Plus précisément, les grandeurs dont on va décrire l'évolution sont le champ électrique de l'onde incidente, qui se réduit à une composante transverse (i.e. orthogonale au vecteur d'onde), le champ électrique de l'onde rétrodiffusée, qui se réduit également à une composante transverse, et le champ électrique de l'onde «sonore», qui se réduit à une composante longitudinale. Le champ magnétique s'en déduit. De même, la densité et le champ de vitesses des deux espèces en présence (électrons et protons), couplés au champ électromagnétique, sont déterminés lorsque le champ électrique est connu. Le problème se ramène donc à décrire l'évolution spatio-temporelle de trois champs scalaires. Ce sont les méthodes générales de résolution et de réduction de ce système d'équations que je vais maintenant présenter. Nous allons voir qu'elles sont différentes suivant que l'onde électromagnétique incidente est cohérente ou incohérente. Néanmoins, elles s'appuient toutes, en premier lieu, sur le fait que la non-linéarité est faible et que son influence va se traduire par une modulation lente d'une évolution (propagation d'ondes) basiquement linéaire. Il s'agit donc de méthodes perturbatives, fondées sur cette séparation des échelles temporelles (évolution linéaire rapide/évolution non-linéaire lente). Le petit paramètre perturbatif y est relié au facteur de séparation des échelles, lui-même relié à l'importance de la non-linéarité. Il faut noter qu'un changement qualitatif se produit entre les situations où ce paramètre est petit mais non nul et celle où il est exactement nul (il ne reste alors qu'une échelle caractéristique dans le système). Par suite, ce sont des méthodes perturbatives singulières, permettant de traiter simultanément les différentes échelles, que j'ai dû développer.

Onde incidente cohérente: théorie de couplage de modes

La première situation envisagée, la plus naturelle et la plus fréquente puisque la source lumineuse est un laser, est celle où l'onde électromagnétique incidente est quasi-monochromatique. On observe dans ce cas trois paquets d'ondes localisés dans l'espace conjugué, autour des modes (ω_0, k_0) , (ω_1, k_1) , (ω_2, k_2) satisfaisant les conditions de résonance $\omega_0 = \omega_1 + \omega_2$,

 $k_0 = k_1 + k_2$ et les relations de dispersion $D_i(\omega_i, k_i) = 0$ décrivant la propagation linéaire de chaque onde (électromagnétique ou sonore) en l'absence d'interaction. J'ai alors effectué la théorie de couplage de modes du problème, dans laquelle le champ électrique (le champ magnétique s'en déduit) est décomposé en trois modes ou «paquets d'onde» $A_i(x,t)e^{i(\omega_j t - k_j x)}$ dont les évolutions sont couplées (termes de couplage quadratiques). Les conditions de résonance permettent d'éliminer la composante triviale de la dynamique ⁵, à savoir les oscillations $e^{i(\omega_j t - k_j x)}$, pour se concentrer sur la variation spatio-temporelle de leurs enveloppes $A_j(x,t)$. La non-linéarité étant faible, le temps caractéristique sur lequel va se développer l'instabilité est très grand devant les temps caractéristiques $2\pi/\omega_i$ associés à la propagation linéaire des ondes. De ce fait, ces amplitudes $A_i(x,t)$ seront des amplitudes lentement variables, dont on peut écrire explicitement les équations d'évolution; cette analyse peut ainsi être vue comme une approche perturbative autour du couplage résonant [1]. Cette démarche consistant à extraire des dépendances spatio-temporelles bien identifiées – des modes – est très fréquemment utilisée dans l'étude d'instabilités. Les quantités variables «résiduelles», qui deviennent les grandeurs pertinentes pour décrire la dynamique, peuvent être des paramètres (le cas du système de Lorenz) [Manneville 1991], des phases [Kuramoto 1984] ou, comme dans le cas présent, l'amplitude des modes: on parle alors d'équations aux amplitudes (ou équations d'enveloppes) [Cross et Hohenberg 1993].

Une autre façon de formuler cette démarche et d'exploiter plus systématiquement la séparation des échelles invoque la notion de slaving, popularisée par [Haken 1983] et développée depuis longtemps en physique des plasmas sous le nom d'approximation paramétrique: aux temps courts, on «fige» les modulations lentes dans leur valeur instantanée et on les prend comme des paramètres de l'évolution rapide, en l'occurrence le système d'équations linéaires décrivant la propagation d'ondes dans un milieu dispersif donné. On brise ainsi les boucles de rétroaction non-linéaires, ce qui transforme le problème multi-échelles auto-cohérent initial en problème à plusieurs niveaux emboîtés, à résoudre par étapes successives.

La mise en œuvre techniquement la plus efficace est la méthode des échelles multiples, présentée explicitement dans l'annexe B. Le principe en est d'introduire deux variables temporelles $t_0 = t$ et $t_1 = \epsilon t$ où ϵ est un petit paramètre relié à la séparation des échelles temporelles; t_0 et t_1 sont considérées comme des variables indépendantes et impliquées respectivement dans les dépendances temporelles rapides et lentes. On découple ainsi, de fait, les composantes rapides et lentes de l'évolution. Les deux types de dépendance varient alors sur des échelles $\mathcal{O}(1)$ comparables et peuvent de ce fait être traitées simultanément dans l'analyse perturbative des équations d'évolution. Le degré d'arbitraire associé à l'introduction d'une nouvelle variable indépendante est levé en cours de résolution, dans une condition de cohérence exprimant que la dépendance en t_0 n'engendre pas de termes à variation lente, autrement dit qu'on a correctement fait la séparation initiale et l'attribution des variables t_0 et t_1 intervenant dans les différentes composantes en jeu [Nayfeh 1973], [1].

Onde incidente incohérente: approximation des phases aléatoires (RPA)

La seconde situation est celle où l'onde incidente présente une large bande spectrale $\Delta\omega_0$. Avant d'interagir avec le plasma, elle apparaît comme une superposition d'ondes élémentaires de fréquences ω comprises entre $\omega_0 - \Delta\omega_0/2$ et $\omega_0 + \Delta\omega_0/2$, incohérentes au sens où les phases

^{5.} Par exemple, l'évolution de l'onde 0 fait intervenir un terme de couplage quadratique entre les ondes 1 et 2, produisant un facteur $e^{i(\omega_1 t - k_1 x)}e^{i(\omega_2 t - k_2 x)}$ identique à $e^{i(\omega_0 t - k_0 x)}$.

de ces composantes (donc par suite, les composantes elles-mêmes) sont statistiquement indépendantes 6 . Lors de l'interaction avec le plasma, cette incohérence se transmet à l'onde rétrodiffusée et à l'onde sonore: on a autant de conditions de résonance que de valeurs de ω et par conséquent, les deux ondes naissant de l'instabilité Brillouin seront également incohérentes et présenteront un spectre large (de largeur du même ordre de grandeur que $\Delta\omega_0$). La notion de paquets d'ondes (quasi)-cohérents disparaît et l'évolution présente davantage d'analogies avec l'évolution d'un flot turbulent qu'avec celle de trois ondes en interaction résonante. En particulier, seule une description statistique aura un sens. On peut rapidement oublier que la stochasticité est extrinsèque, introduite par l'intermédiaire de l'onde incidente, et traiter les trois ondes sur le même plan. Pour résumer, on a maintenant affaire à un plasma faiblement turbulent [2]. Le problème présente trois échelles spatio-temporelles:

- l'échelle $(l_1 \sim 2\pi/k_j, \tau_1 \sim 2\pi/\omega_j)$ des oscillations rapides associées à la propagation linéaire des ondes. Comme précédemment, on élimine cette dépendance spatio-temporelle la plus rapide en extrayant le facteur $e^{i(\omega_j t k_j x)}$ de la composante j (j = 0, 1, 2) pour étudier son enveloppe («amplitude lentement variable»);
- l'échelle (l_2, τ_2) d'auto-corrélation des paquets d'ondes, fixée par leur largeur: $\tau_2 \sim 2\pi/\Delta\omega_0$. On voit que dans le cas d'une onde cohérente, ce temps caractéristique diverge, ou du moins devient beaucoup plus grand que le temps d'observation, et il n'entre pas en ligne de compte. Au contraire, si la largeur spectrale de paquets d'onde est assez grande, cette échelle devient inférieure au temps d'observation et à la troisième échelle intrinsèque du problème;
- l'échelle (l_3, τ_3) de l'instabilité; c'est l'échelle qui nous intéresse, à laquelle on veut décrire l'évolution des propriétés statistiques du plasma.

On continue à représenter le champ électrique comme par trois composantes scalaires, associées respectivement à l'onde incidente, à l'onde rétrodiffusée et à l'onde sonore (les bandes spectrales, bien que larges, restent suffisament disjointes). L'ordre 0 de la description sera de considérer que les composantes du champ électromagnétique sont totalement incohérentes: c'est l'approximation des phases aléatoires (random phase approximation - RPA). Dans ce cas, la turbulence est statistiquement homogène, isotrope, stationnaire et gaussienne. Il s'ensuit qu'à l'ordre 0, les composantes de Fourier spatiales $\phi(k,t)$ des amplitudes lentement variables sont des variables aléatoires gaussiennes, de moyenne nulle, et statistiquement indépendantes: $\langle \phi(k,t)\phi(k',t)\rangle = \delta(k+k')\Phi(k,t)$. Mais le caractère non linéaire de l'évolution détruit aussi bien l'indépendance des modes que leur caractère gaussien. Les composantes sont donc corrélées: $\langle \phi(k,t)\phi(k',t)\rangle = \Phi(k+k',(k-k')/2,t)$. Nénamoins, l'effet de l'interaction est faible et cette dépendance reste très piquée autour de 0, suffisamment pour permettre un traitement perturbatif. Le caractère non gaussien résultant des non-linéarités reste lui aussi assez faible, et il peut être quantifié sur les moments irréductibles 7 . L'hypothèse, tout à fait classique, est alors de considérer que l'ordre des moments irréductibles est

^{6.} Rappelons que d'après le théorème de Wiener-Khinchine, le spectre de puissance est égal à la transformée de Fourier des corrélations. Une onde cohérente aura ainsi pour spectre un pic étroit – un paquet d'ondes très localisé. À l'inverse, un champ totalement incohérent (bruit blanc) aura un spectre plat. La situation considérée se situe entre les deux, où l'incohérence est trop grande pour être négligée, comme on le fait lorsqu'on utilise la notion de paquets d'ondes, mais où des corrélations restent présentes, donnant une largeur finie $\Delta\omega_0$ au spectre: le temps de corrélation, fini, peut s'estimer par $2\pi/\Delta\omega_0$.

^{7.} Pour une variable aléatoire gaussienne z, les moments d'ordre ≥ 3 s'expriment en fonction de $\langle z \rangle$ et $\langle z^2 \rangle$, sous une forme $\langle z^n \rangle = g_n(\langle z \rangle, \langle z^2 \rangle)$. Pour une variable aléatoire gaussienne quelconque, on définit les moments irréductibles $\langle z^n \rangle_{irr} = \langle z^n \rangle - g_n(\langle z \rangle, \langle z^2 \rangle)$ (ou «cumulants»). Ils quantifient l'écart à la gaussienne et, lorsque le caractère non gaussien est peu marqué, ils sont d'autant plus faibles que n est grand.

directement relié à leur influence sur l'évolution, ce qui amène à développer une résolution perturbative de la hiérarchie des moments du champ électrique. J'ai ainsi étudié l'évolution des moments d'ordre 2 et 3; l'approximation gaussienne (où on négligerait les moments irréductibles dès l'ordre 3) s'avère en effet insuffisante. L'approximation que j'ai utilisée consiste donc à négliger les moments irréductibles d'ordre ≥ 4 et elle a l'effet d'une relation de fermeture. En reportant le résultat – formel – de la résolution des équations d'évolution des moments d'ordre 3 dans celles des moments d'ordre 2, *i.e.* dans les équations d'évolution des densités spectrales des trois composantes (incidente, rétrodiffusée et sonore) du champ électrique. Appelées équations RPA, elles intègrent dans des paramètres effectifs l'effet de la stochasticité sur l'interaction laser-plasma. Notons que cette approximation RPA n'est valable que si la largeur spectrale des paquets d'onde est assez grande (il faut que $\tau_2 \ll \tau_3$, *i.e.* que le temps d'auto-corrélation des paquets d'onde soit petit devant le temps caractéristique de l'évolution lente des moments irréductibles). En analysant l'évolution des moments irréductibles d'ordre 4, on peut plus précisément déterminer les conditions de validité du calcul perturbatif (en particulier cette largeur de bande minimale pour l'approximation RPA).

J'ai pu ainsi montrer que l'utilisation d'une onde incidente à bande large améliorait effectivement le transfert d'énergie du laser à la cible [1]. Je concluerai en mettant l'accent sur l'intérêt méthodologique de ce travail, du fait de sa large portée, en particulier pour des recherches que je développe actuellement: théories cinétique et hydrodynamique pour poursuivre des investigations autour du «piston adabatique» (§ 2.1.2), théorie de couplage de modes (et comme ici, extensions stochastiques de cette théorie) pour exploiter les modèles de dipôles et les modèles de champs corticaux et relier l'électro-encéphalogramme respectivement à l'électrophysiologie neuronale et à la dynamique des réseaux neuronaux (§ 4.3).

2.1.2 Le problème du «piston adiabatique»

En collaboration avec Christian Gruber, Institut de Théorie des Phénomènes Physiques, École Polytechnique Fédérale de Lausanne.

Un problème fondamental en mécanique statistique est celui de la relaxation irréversible d'un système vers son état d'équilibre, ou plus généralement vers un état stationnaire si le système est ouvert. Avec Christian Gruber, nous l'avons abordé avec un système-modèle connu sous le nom de «problème du piston adiabatique» 8 . Le système envisagé est un cylindre de longueur L (éventuellement infinie), étanche, isolé thermiquement, rempli de gaz parfait et séparé en deux compartiments par une paroi mobile: le piston (figure 2). Ce piston est «adiabatique» au sens où il ne possède pas de degrés de liberté internes. À l'instant initial, on libère le piston alors que les gaz contenus dans les deux compartiments sont à des pressions et à des températures différentes; il s'agit alors de décrire l'évolution du système et son état final. Ce problème a suscité une longue controverse avant qu'il soit définitivement reconnu qu'il ne pouvait être résolu dans le cadre de la thermodynamique classique, à partir du Premier Principe et du Second Principe [Callen 1963] [Gruber 1999], comme

^{8.} Ce problème a été cité par E. Lieb au cours du congrès StatPhys 20 (Unesco, Paris, juillet 1998) comme l'une des grandes questions encore ouvertes de la mécanique statistique [Lieb 1999].

je le détaille ci-dessous. Il connaît aujourd'hui un regain d'intérêt dans le contexte de la mécanique statistique hors d'équilibre et des tentatives pour définir des notions d'entropie et de production d'entropie qui soient constructives et opératoires dans les situations hors d'équilibre. Il illustre également le rôle des fluctuations hors d'équilibre dans l'émergence de mouvements macroscopiques orientés [Gruber et Piasecki 1999] [Lieb 1999] [Kestemont et al. 2000] [Lebowitz et al. 2000] [Chernov et al. 2002] [Piasecki 2002].

LES LIMITES DE LA THERMODYNAMIQUE CLASSIQUE

Bien que le système envisagé soit excessivement simple, ce problème met en évidence les limites de la thermodynamique classique (on devrait d'ailleurs plutôt parler de thermostatique) fondée sur le Premier et le Second Principes. Ces principes sont ici vérifiés, bien sûr, mais ils ne sont pas constructifs au sens où ils ne permettent pas de déterminer l'évolution, ni même l'état final du piston. On peut comprendre cet échec par analogie avec l'évolution avec frottements d'une bille dans un puits à fond plat. Le critère de minimisation de l'énergie assure que la bille s'arrêtera au fond du puits, mais il ne dit pas où; il faut résoudre les équations de la dynamique de Newton, où l'effet de la friction est explicitement décrit, pour déterminer le point où la bille va s'immobiliser. La situation est tout à fait similaire ici: l'évolution et la production d'entropie qui l'accompagne dépendent du coefficient de friction du piston dans le gaz. Il est ainsi nécessaire de prendre comme point de départ la dynamique microscopique, en l'occurrence l'équation de Liouville, décrivant explicitement l'effet des collisions des molécules de gaz sur le piston [17].

Partant de l'équation de Liouville, on procède ensuite de façon assez classique: intégration sur les variables moléculaires pour obtenir l'évolution de la distribution des variables (X,V) relatives au piston, approximation de Boltzmann (absence de corrélations entre les molécules et le piston avant leur collision, conduisant à factoriser leur distribution de probabilité de présence conjointe dans l'espace de phase, voir aussi § 2.1.1) permettant d'obtenir une équation fermée pour cette distribution, laquelle conduit à une hiérarchie d'équations pour les moments de la vitesse V du piston (voir annexe A).

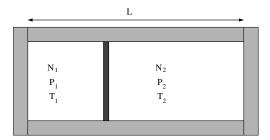


Figure 2: Schéma du système-modèle envisagé: un piston adiabatique sépare en deux compartiments un cylindre étanche, isolé thermiquement, de longueur L, de section A et rempli de gaz parfait. On étudie la relaxation du système à partir d'un état déséquilibré.

Une méthode perturbative singulière et multi-échelle

Dans un système de longueur L finie et dans la limite où la masse M du piston est très grande devant la masse m des molécule du gaz, nous avons développé une méthode perturbative par rapport au petit paramètre $\alpha \approx 2m/M$ pour tronquer cette hiérarchie et résoudre analytiquement les deux premières équations, décrivant respectivement l'évolution de la vitesse moyenne $\bar{V} \equiv \langle V \rangle$ du piston et celle des fluctuations de sa vitesse V [20]. Il y a bien ici séparation des échelles (quantifiée par α) ce qui est la base de la résolution perturbative. Cela ne veut pas dire pour autant qu'on ait un découplage complet des échelles: l'échelle rapide «alimente» de façon non triviale la dynamique lente, ce qui se reflète dans le caractère singulier de la limite $\alpha \to 0$. Le traitement perturbatif correct exige ainsi de développer un analogue temporel des méthodes utilisées pour décrire des couches limites spatiales, en mécanique des fluides (annexe B). Notre méthode perturbative multi-échelles donne alors simultanément accès aux différentes échelles de temps de la dynamique et elle permet d'établir les résultats suivants, confirmés par simulations numériques jusqu'à des valeurs relativement grandes ($\alpha = 1/100$) de α :

• la première phase de l'évolution est une relaxation rapide du système vers un état d'équilibre mécanique où les pressions des deux gaz sont égales. Cette relaxation est réellement adiabatique au sens où le transfert d'énergie entre les compartiments se fait uniquement sous forme de travail. Durant cette phase, le mouvement du piston est essentiellement déterministe au sens où les fluctuations de sa vitesse V sont d'ordre α , négligeables devant la moyenne \bar{V} qui reste finie, d'ordre $\mathcal{O}(1)$, aussi grande que soit la valeur de la masse M; ce mouvement est d'ailleurs indépendant de M si M est assez grande ($M > 10^4$).

La compression des gaz accompagnant le mouvement du piston provoque un amortissement du mouvement. L'équation d'évolution explicite pour \bar{V} met en évidence deux régimes d'amortissement, suivant la valeur du nombre sans dimension $R^{\pm} = mN^{\pm}/M$ (en notant N^+ le nombre de molécules de gaz, de masse m, à droite, et N^- leur nombre à gauche du piston): si $R^{\pm} > 4$, le mouvement est suramorti et l'évolution ne dépend ni de M, ni de N^{\pm} ; si $R^{\pm} < 4$, l'amortissement est faible et on observe un grand nombre d'oscillations significatives (voir annexe A, figure A.2) dont la fréquence et le taux d'amortissement croissent avec R^{\pm} . Ces résultats se retrouvent dans le cas d'un simple piston soumis à une force constante [Morriss et Gruber 2002] et ils sont dans les deux situations confirmés par les simulations numériques. Ce régime est le seul observé si $\alpha=0$, autrement dit dans la limite thermodynamique $M \to \infty$ [17].

• lorsque le piston est de masse M grande mais finie, l'évolution présente une seconde phase, durant laquelle les fluctuations du mouvement du piston assurent un couplage indirect des deux compartiments; un échange de chaleur s'effectue alors par l'intermédiaire de ces fluctuations, permettant au système d'évoluer vers un état d'équilibre thermique [20]. L'échelle de temps de ce second régime croît comme M/m: il faut expliciter les échelles de temps en jeu pour déterminer quel régime va correspondre au comportement observé sur des échelles de temps expérimentales.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

La situation $(L < \infty, M < \infty)$ que je viens de présenter concerne la relaxation d'un système vers un état d'équilibre. L'étude met en évidence que l'état observé aux échelles courantes ne sera le plus souvent qu'un état de quasi-équilibre (équilibre mécanique mais non thermique),

dans lequel une relaxation lente se poursuit. Nous allons retrouver ce type de comportement métastable, dans lequel l'évolution présente plusieurs temps caractéristiques très différents, au paragraphe § 2.1.3 suivant, pour une dynamique régie par une équation maîtresse.

Ce problème du piston adiabatique peut être vu comme un exemple simple et préliminaire pour comprendre le mouvement d'une particule brownienne dans un milieu inhomogène [Piasecki 2002]. Dans un contexte biologique, à l'échelle nanométrique, nos travaux peuvent éclairer certains aspects fondamentaux du fonctionnement des moteurs moléculaires et plus généralement, des mécanismes permettant de «rectifier» les fluctuations thermiques, *i.e.* de les exploiter sélectivement, dans des situations hors d'équilibre et en milieu inhomogène, pour produire des mouvements orientés.

Le débat soulevé par ce problème a éclairé quelques unes des questions concernant l'origine de l'irréversibilité des phénomènes macroscopiques, la production d'entropie associée et le statut du Second Principe de la thermodynamique. Ses prolongements s'inscrivent dans la réflexion actuelle sur les fondements de la mécanique statistique, dont l'enjeu est de faire progresser la compréhension et la description des systèmes loin de l'équilibre. Dans cette perspective, nous abordons maintenant l'étude détaillée des phénomènes prenant place dans le gaz, pour élucider l'origine de l'amortissement et décrire la production d'entropie associée. Nous envisagerons ensuite le cas d'un cylindre de taille $L=\infty$, dans lequel la relaxation conduit vers un état stationnaire hors d'équilibre. Un résultat conceptuellement important serait de faire le lien entre les approches classiques utilisées jusqu'à présent dans ce problème (équation de Boltzmann, hydrodynamique) et les avancées récentes de la mécanique statistique hors d'équilibre utilisant les concepts de la théorie du chaos ([Gallavotti et Cohen 1995], [Ruelle 1998], [Gaspard 1998] [Dorfman 1999]).

2.1.3 Équation maîtresse hiérarchique

En collaboration avec Bernard Gaveau, Institut de Mathématiques, Université Paris 6, et Lawrence Schulman, Physics Department, Clarkson University, Potsdam, USA.

L'équation maîtresse est l'un des modèles les plus courants d'évolution stochastique, valable dès que le processus envisagé est markovien (i.e. sans mémoire) aux échelles de temps
envisagées. Nous allons voir sur quelques exemples qu'elle s'écrit souvent dans un espace
de phase \mathcal{X} discret mais de grande dimension. La question que j'ai abordée, en collaboration avec Bernard Gaveau (Paris 6) et Lawrence Schulman (Clarkson University, USA),
est de faire émerger les modes lents d'une telle dynamique. Dans le cas où il existe effectivement une claire séparation entre modes rapides et modes lents (je décrirai ci-dessous la
signature de cette situation sur l'équation maîtresse), nous avons proposé une méthode systématique pour réaliser cet objectif, méthode que je désignerai par son appellation anglaise
de coarse-graining, faute d'équivalent français aussi précis et concis. Elle fournit une description hiérarchique de la dynamique de relaxation du système vers son état stationnaire.
L'exemple que nous citons est celui des verres de spins, mais notre méthode peut s'appliquer
à de nombreux autres systèmes complexes, présentant une dynamique multi-échelle, comme
les transitions conformationnelles de macromolécules (§ 2.3.2), par exemple le repliement
des protéines, ou les réseaux de neurones (§ 4.3). En particulier, notre étude traite aussi

bien la relaxation vers un état d'équilibre que l'évolution vers un état stationnaire loin de l'équilibre, ne vérifiant pas la condition de bilan détaillé. Une présentation plus complète, en particulier des prolongements de ce travail, est proposée dans l'annexe C.

FORMALISME DE L'ÉQUATION MAÎTRESSE

J'ai rappelé au § 2.1.1 comment l'équation de Liouville, décrivant l'évolution de la distribution de probabilité d'un système hamiltonien dans son espace de phase, pouvait être réduite par intégration sur certaines variables (hiérarchie d'équations cinétiques, équation de Boltzmann, équations hydrodynamiques). Une autre procédure pour réduire cette équation de Liouville est de découper l'espace $\{\vec{r}, \vec{v}\}$ en cellules et de décrire les nombres d'occupation de ces cellules et leur évolution. À des échelles de temps assez grandes, la décorrélation temporelle rapide assurée par le chaos moléculaire (figure 1) permet de considérer l'évolution comme un processus markovien et de la décrire par une équation maîtresse, forme infinitésimale de l'équation de Chapman-Kolmogorov exprimant l'absence de mémoire du processus:

$$\frac{dp(x,t)}{dt} = \sum_{y} W(y \to x)p(y,t) \qquad \text{avec} \qquad \sum_{x} W(y \to x) = 0$$
 (2)

où p(x,t) est la probabilité d'observer à l'instant t la configuration 9 x (ici l'ensemble des valeurs des nombres d'occupation) et où $W(y \to x)$ est le taux de transition de la configuration y vers la configuration x. Toute la physique est contenue dans les probabilités de transition $W(y \to x)$. C'est à ce niveau qu'il convient de faire le lien avec la description des mécanismes moléculaires. La somme dans (2) porte sur toutes ¹⁰ les configurations x possibles, formant l'espace de phase \mathcal{X} de l'équation maîtresse. L'égalité de droite assure la conservation de la normalisation de la loi de probabilité p. La discrétisation de l'espace $\{\vec{r}, \vec{v}\}$ remplace ainsi une évolution déterministe continue par une évolution stochastique à une échelle un peu supérieure. C'est en fait une procédure très générale, pouvant être effectuée pour un système dynamique déterministe dans un espace de phase \mathcal{X}_0 quelconque. Si le système dynamique est suffisamment chaotique (uniformément hyperbolique, par exemple) on peut choisir la partition de \mathcal{X}_0 définissant \mathcal{X} de sorte que l'évolution dans \mathcal{X} soit markovienne et donc décrite par une équation maîtresse [Nicolis et Nicolis 1988].

Mais il est souvent plus pertinent, ou du moins plus opératoire, de partir d'emblée 11 d'une description stochastique effective dans un espace de phase $\mathcal X$ discret approprié: espace des configurations d'un réseau de spins, espace des conformations d'une macromolécule, nombres d'occupation d'une ou plusieurs espèces de particules dans l'espace réel $\{\vec{r}\}$ ou $\{\vec{r},\vec{v}\}$

^{9.} Dans tout ce paragraphe § 2.1.3, je noterai x un point de l'espace de phase \mathcal{X} (en général de grande

dimension), i.e. une configuration du système à l'échelle mésoscopique où se situe cette description.

10. En utilisant le fait que $W(x \to x) = -\sum_{y \neq x} W(x \to y)$, nous pouvons transformer l'équation et l'écrire sous la forme équivalente: $(dp/dt)(x,t) = \sum_{y \neq x} [W(y \to x)p(y,t) - W(x \to y)p(x,t)]$. C'est cette seconde forme qui apparaît la première dans la limite continue en temps de l'équation d'évolution discrète d'une chaîne de Markov, et elle conduit alors à définir $W(x \to x) \equiv -\sum_{y \neq x} W(x \to y)$ [Van Kampen 1981] [Lemarchand et Vidal 1988]. En tout état de cause, les deux équations sont équivalentes et la question de leur primauté dépend du point de départ adopté.

^{11.} Notons également que certaines évolutions rencontrées en mécanique quantique (théorie perturbative dépendant du temps) s'écrivent directement sous la forme d'une équation maîtresse, à condition là-encore de supposer vérifiée la propriété de Markov à l'échelle de temps envisagée [Van Kampen 1981].

discrétisé. Il faut également placer la modélisation à une échelle Δt suffisante, supérieure à la mémoire du système, à laquelle l'approximation markovienne est valable.

Nous envisagerons plutôt des modèles en temps discret ¹²:

$$p_{n+1}(x) = \sum_y R(y \to x) p_n(y) \qquad \text{avec} \qquad \sum_x R(y \to x) = 1 \tag{3}$$
 Dans le cas d'une population de particules ou de spins, j'insisterai sur le fait que R représente

Dans le cas d'une population de particules ou de spins, j'insisterai sur le fait que R représente la probabilité des transitions entre des configurations globales du système et non celle des transitions effectuées individuellement par les particules: R ne décrit pas l'évolution d'une configuration mais l'évolution d'un état statistique, autrement dit d'une distribution de probabilité dans l'espace \mathcal{X} des configurations. Même si l'on part d'une configuration précise, i.e. d'une distribution de Dirac $p_0(x) = \delta_{xx_0}$, l'évolution stochastique peut la transformer dès l'instant suivant en différentes configurations y, avec une probabilité $R(x_0 \to y)$ d'obtenir y; c'est même la façon la plus pertinente d'interpréter les éléments de la matrice R.

EXEMPLES

Ce formalisme est utilisé pour décrire la dynamique de spins sur réseaux (dynamiques de Glauber et de Kawasaki); c'est aussi celui des simulations Monte Carlo suivant la procédure de Metropolis [Sokal 1989]. On peut y inclure le cas d'une évolution déterministe en posant: $R(x \to y) = \delta(y - f(x))$; on rejoint alors le formalisme de l'opérateur de Frobenius-Perron ([Mackey 1992], annexe B). On peut ainsi, au moins formellement, représenter toutes les évolutions en temps discret, dans un espace de phase fini, et sans mémoire.

Je soulignerai la «fausse linéarité» de l'équation maîtresse $p_{t+1}(x) = \sum_y R(y \to x) p_t(y)$ qui apparaît clairement ici, puisque f peut être aussi non linéaire que l'on veut dans l'espace de phase \mathcal{X} , sans que cela affecte la linéarité de l'opérateur R dans l'espace des distributions de probabilité sur \mathcal{X} .

D'autres exemples sont la dynamique déterministe d'un réseau de Hopfield, la dynamique stochastique d'un réseau de Hopfield bruité, la dynamique de repliement d'une protéine ou de toute autre transition conformationnelle d'une macromolécule complexe.

NÉCESSITÉ ET DIFFICULTÉS D'UN COARSE-GRAINING

Nous supposerons désormais $donn\acute{e}e$ une équation maîtresse en temps discret, et son pas de temps sera pris comme unité. L'espace \mathcal{X} est en général gigantesque: il contient par exemple $\mathcal{N}=2^N$ états pour N spins d'Ising. Et si \mathcal{X} a \mathcal{N} éléments, R est une matrice $\mathcal{N}\times\mathcal{N}$ (autant de lignes, ou de colonnes, que de configurations microscopiques) ce qui rend pratiquement inexploitable l'équation (3). Une question cruciale est donc de savoir s'il est possible, de façon systématique, de réduire la description à celle d'un petit nombre de degrés de liberté essentiels, suffisant à rendre compte du comportement aux échelles supérieures. C'est une idée tout à fait habituelle, face à une situation microscopique complexe dont on cherche les propriétés macroscopiques, que de changer le niveau de la description élémentaire et de raisonner sur des «macroétats» correspondant aux différents états discernables à une échelle supérieure. Il faut ensuite déterminer l'équation d'évolution de ces macroétats, et c'est là que les difficultés apparaissent. La démarche n'est cohérente, ou du moins fructueuse, que si on peut obtenir une équation d'évolution fermée pour les macroétats. On retrouve la question

^{12.} La relation $R = \exp(\tau W)$, où τ est le pas de temps de la description discrète, exacte pour un processus continu, permet de traduire aisément les énoncés d'un cadre dans l'autre.

des relations de fermeture rencontrée au § 2.1.1. On peut toujours écrire l'équation d'évolution comme une équation fermée additionnée d'une correction, représentant les influences microscopiques «directes» ne pouvant être intégrées dans une influence collective à l'échelle des macroétats, mais cette décomposition n'a d'intérêt que si le second terme est une petite perturbation de l'équation d'évolution fermée. La relation de fermeture utilisée pour déterminer le comportement macroscopique consiste alors simplement à négliger ce terme correctif. Moins brutalement, ce terme représentant des influences microscopiques peut être vu comme un bruit. À l'échelle des macroétats, il devient en effet une variable aléatoire si on ne fait plus mention explicite des microétats, mais de nouveau, cette décomposition n'est utile que si la séparation des échelles temporelles permet de considérer que ce bruit à l'instant t est statistiquement indépendant des macroétats aux instants $t' \leq t$.

Le travail que je vais présenter résout ces difficultés en déterminant de façon très générale le choix optimal pour les macroétats lorsque l'évolution est décrite par une équation maîtresse. Son point de départ est l'étude de l'effet d'un coarse-graining (moyenne locale dans l'espace de phase \mathcal{X}) sur la loi d'évolution. Avant de pouvoir énoncer nos résultats (détaillés dans l'annexe B), il me faut préciser les notations et énoncer quelques propriétés de base sur lesquelles s'appuie notre analyse.

DÉCOMPOSITION SPECTRALE DE L'ÉQUATION MAÎTRESSE

J'utiliserai la notation matricielle:

$$R(y \to x) \equiv R_{xy}$$
 $|p(t)\rangle = R|p(t-1)\rangle = R^t|p(0)\rangle$ (4)

Tous les éléments de la matrice R sont positifs et la somme des éléments de chacune des colonnes est égale à 1: une telle matrice est appelée une matrice stochastique car elle est univoquement associée à une chaîne de Markov. Ses propriétés particulières assurent que son spectre est contenu dans le disque unité et que $\lambda_0=1$ est valeur propre [Van Kampen 1981]. Nous considérons la situation où cette valeur propre est simple, propriété de R qualifiée d'indécomposabilité et équivalente à l'unicité de l'état stationnaire $|q_0\rangle$. Nous supposerons de plus qu'il n'y a pas d'autres valeurs propres sur le cercle unité: $|\lambda_i| < 1$ pour tout $i \ge 1$; 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 propres à droite $(|q_i\rangle_i)_i$ et les vecteurs propres à gauche $(\langle A_i|)_i$ associés:

$$R = |q_0\rangle\langle A_0| + \sum_{i\geq 1} \lambda_i |q_i\rangle\langle A_i| \quad \text{donc} \quad R^t = |q_0\rangle\langle A_0| + \sum_{i\geq 1} \lambda_i^t |q_i\rangle\langle A_i|$$
 (5)

Une distribution de probabilité s'écrira:

$$|p\rangle = |q_0\rangle + \sum_{i\geq 1} c_i |q_i\rangle \quad \text{donc} \quad R^t |p\rangle \equiv |p(t)\rangle = |q_0\rangle + \sum_{i\geq 1} \lambda_i^t c_i |q_i\rangle$$
 (6)

ÉCHELLES TEMPORELLES DE LA RELAXATION

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 $\tau_i = \frac{1}{-\log|\lambda_i|}$ $(i \ge 1, |\lambda_i| < 1)$ (7)

On peut donc associer à chaque vecteur propre $|q_i\rangle$ un temps caractéristique τ_i : 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. Physiquement, les modes de relaxation lents, associés à des valeurs propres de module proche de 1 (quasi-dégénérescence de R), sont la signature d'états métastables, que nous allons chercher à caractériser.

PROCÉDURE DE COARSE-GRAINING

Lorsque la dynamique présente de tels modes lents, l'idée que nous avons développée est de les faire émerger en éliminant les modes rapides par une procédure de coarse-graining dans l'espace de phase. Comme on peut s'en douter intuitivement, la procédure ne sera réellement efficace que s'il y a une claire séparation des échelles lentes et des échelles rapides dans l'évolution, ce qui va se traduire par une séparation entre des valeurs propres proches de 1 (modes lents) et des valeurs propres à distance finie de 1 (modes rapides). Nous nous placerons désormais dans la situation où la matrice R possède n valeurs propres proches de 1, que nous supposerons de plus réelles:

$$\begin{cases} \lambda_i = 1 - \epsilon_i \approx 1 & \text{pour } i = 1, \dots, n \quad (n \ge 1) \\ |\lambda_i| \le \eta < 1 & \text{pour } i > n \end{cases}$$
(8)

Les n premières valeurs propres correspondent à des modes de relaxation lents puisqu'alors $\tau_i \approx 1/\epsilon_i \gg 1$. Ces modes peuvent eux-mêmes se développer à des échelles différentes si $\epsilon_i/\epsilon_{i+1} \ll 1$. Les écarts $\epsilon_i = 1 - \lambda_i$ quantifient ainsi la séparation des échelles. Les autres valeurs propres, pour i > n, correspondent au contraire à des modes rapides $(\tau < \log(1/\eta))$.

La procédure de coarse-graining s'appuie sur le fait que dans une telle situation de quasidégénérescence de la matrice R, 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 [Gaveau et Schulman 1998]. Par exemple, si n=1, on peut montrer que $|A_1\rangle$ 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 $i \le n$ une partition de l'espace de phase:

$$\mathcal{X} = \bigcup_{a_1, \dots, a_i} \mathcal{X}_{a_1, \dots, a_i}^{(i)} \qquad \qquad \mathcal{X}_{a_1, \dots, a_i}^{(i)} = \{x, \ A_1(x) \approx a_1, \dots, A_i(x) \approx a_i\}$$
 (9)

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 $t \sim \tau_i$, des transitions apparaissent entre ces régions; aux temps $t > \tau_i$, deux au moins d'entre elles «fusionnent» (la dynamique les mélange) et c'est la partition en régions $\mathcal{X}^{(i-1)}$ qui devient pertinente (voir figure 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 ¹³ pertinents à cette échelle

^{13.} Les paramètres d'ordre dont je parle ici sont des fonctions $A_j(x)$ de l'état microscopique x, autrement dit des paramètres d'ordre au sens de la mécanique statistique, «microscopiques». Les paramètres d'ordre au sens de la thermodynamique, «macroscopiques», sont définis comme la moyenne statistique des précédents;

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. Soulignons également qu'il y aura autant de coarse-grainings que de choix de i (i.e. de choix du niveau de la partition ou de façon équivalente, de l'échelle de temps).

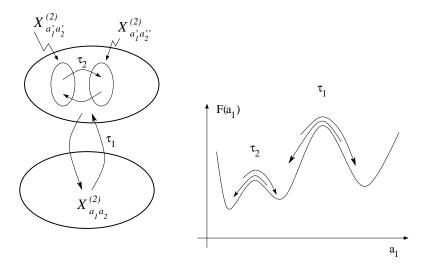


Figure 3: À gauche, décomposition hiérarchique dynamique de l'espace de phase lorsque la matrice stochastique R décrivant l'évolution possède n valeurs propres réelles $\lambda_1,\ldots,\lambda_n$ proches de 1, ce qui entraîne l'existence de n+1 phases, et de n modes de relaxation lents, de temps caractéristiques $\tau_i=1/(1-\lambda_i)$, 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 (§ 2.3.2, annexe G); la description présentée ici a au contraire un ancrage dynamique et elle s'applique aux situations hors d'équilibre.

En notant de façon abrégée $\mathcal{X} = \bigcup_a \mathcal{X}_a$, le coarse-graining s'écrit pour une distribution de probabilité $|p\rangle$ et une observable $\langle B|$:

$$\widetilde{p}(a) = \sum_{x \in \mathcal{X}_a} p(x) \qquad \widetilde{b}(a) = \sum_{x \in \mathcal{X}_a} A(x) \frac{q_0(x)}{\widetilde{q}_0(a)}$$
(10)

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 :

$$\widetilde{R}_{ab} = \sum_{x \in \mathcal{X}_a} \sum_{y \in \mathcal{X}_b} R_{xy} \frac{q_0(y)}{\widetilde{q}_0(b)}$$
(11)

ils sont donnés par les composantes $\langle A_j|p\rangle$ de la distribution de probabilité p du système sur les vecteurs propres à gauche $(a_j)_{j\leq i}$. Ils coïncident avec les premiers lorsque le système est dans un état pur, autrement dit lorsque le support de p est contenu dans une région $\mathcal{X}_{a_1,\dots,a_i}^{(i)}$. Ce point est repris dans l'annexe C.

(il faudrait strictement noter $\widetilde{R}^{(i)}$ cette matrice, puisque l'évolution qu'elle décrit dépend de la partition envisagée). On vérifie facilement que $\widetilde{R}\widetilde{q}_0 = \widetilde{q}_0$ (exactement) et que $\widetilde{A}_j\widetilde{R} \approx \lambda_j\widetilde{A}_j$ pour tout $j \leq i$ (l'égalité serait exacte si A_j était exactement constant par morceaux). Autrement dit, le coarse-graining élimine les modes rapides, alors qu'il préserve les modes lents et les valeurs propres $\lambda_1, \ldots, \lambda_i$ associées. Les résultats sont résumés sur la figure 3, où i=2. Aux temps $t < \tau_2$, l'espace phase se subdivise en trois régions $\mathcal{X}_{a_1a_2}^{(2)}$, $\mathcal{X}_{a_1'a_2'}^{(2)}$ et $\mathcal{X}_{a_1'a_2'}^{(2)}$, dynamiquement disjointes et correspondant en ce sens à trois phases. Le système reste dans la phase où il a été préparé. Aux temps $t \sim \tau_2$, des transitions se produisent entre $\mathcal{X}_{a_1'a_2'}^{(2)}$ et $\mathcal{X}_{a_1'a_2'}^{(2)}$, décrites par la matrice stochastique $\widetilde{R}^{(2)}$. Aux échelles de temps $t > \tau_2$, la probabilité de présence du système est distribuée entre $\mathcal{X}_{a_1'a_2'}^{(2)}$ et $\mathcal{X}_{a_1'a_2'}^{(2)}$ dans le même rapport qu'en régime asymptotique (ce rapport n'évolue plus). On continue par contre à distinguer deux phases métastables $\mathcal{X}_{a_1}^{(1)}$ et $\mathcal{X}_{a_1'}^{(1)}$ tant que $t < \tau_1$; le coarse-graining adapté serait alors celui associé à cette partition en deux régions (modèle à deux états, matrice de transition $\widetilde{R}^{(1)}$).

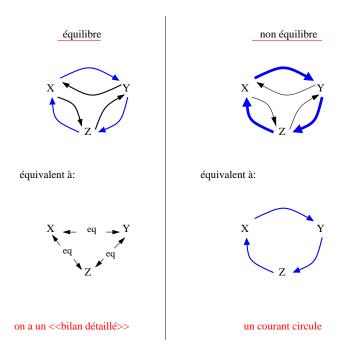


Figure 4: Bilan détaillé vs système hors équilibre. La matrice des courants de probabilité $J_{xy} = R_{xy}p_y - R_{yx}p_x$ est identiquement nulle dans une situation d'équilibre (à gauche): on a en moyenne autant de transitions de x vers y que de transitions de y vers x. Par contre, cette matrice J est non triviale dans une situation hors d'équilibre (à droite) et elle décrit les flux. On peut la décomposer en «boucles de courant» indépendantes, analogues à la boucle xyzx représentée sur la figure. Soulignons que x, y et z sont ici des points de l'espace de phase, i.e. des configurations du système dans son ensemble; les courants sont des courants de probabilité.

Je montrerai dans l'annexe C qu'il est possible de construire une distance d_T ancrée dans la dynamique et permettant de définir plus précisément la partition en macroétats appropriée à une observation sur des durées d'ordre T et supérieures. Le résultat est essentiellement celui que je décris ici, le coarse-graining adapté à la partition en régions $\mathcal{X}^{(i)}$ étant obtenu avec la distance d_T pour $T = \tau_i$ (mais sa formulation en termes de distance d_T est plus opératoire, comme je le présente dans l'annexe C).

ÉQUILIBRE OU NON-ÉQUILIBRE

Un point important est que $|q_0\rangle$ correspond à un état stationnaire mais pas forcément à un état d'équilibre. La différence réside dans l'existence ou non de courants de probabilité. Détaillons ce point important. Un état d'équilibre p est caractérisé par un ensemble de relations, appelé condition de bilan détaillé en physique et en chimie et microréversibilité dans le contexte plus mathématique des chaînes de Markov: pour toute paire d'états (x, y):

$$R_{xy}p_y = R_{yx}p_x$$
 (pour toute paire (x, y) de configurations) (12)

Notons qu'il n'y a pas de sommation dans ces conditions. Cette propriété du couple (R, p) reflète une condition d'équilibre local dans l'espace des configurations: il y a par unité de temps autant de transitions de x vers y que de y vers x; le courant de la configuration x vers la configuration y est donc nul en bilan (voir figure 4). Elle entraı̂ne la stationnarité de p. Les états stationnaires hors d'équilibre seront tous ceux ne vérifiant pas cette condition [Gaveau et Schulman 1996]; on définit alors une matrice des courants (anti-symétrique):

$$J_{xy} = R_{xy}p_y - R_{yx}p_x = -J \tag{13}$$

Cette matrice des courants J, rendant compte des flux d'information à travers l'espace de phase, peut être utilisée pour quantifier la complexité du système, par exemple en calculant $|J| = (1/2) \sum_{x,y} |J_{xy}| = \sum_{x,y} J_{xy}^+$ (soulignons qu'il s'agit là d'une notion dynamique de complexité).

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Les résultats mettent en évidence le fondement dynamique de la notion de métastabilité, phénomène qui n'est pas décrit de façon satisfaisante dans le formalisme thermodynamique. La métastabilité apparaît ici comme un piégeage temporaire dans une région délimitée de l'espace de phase, ou en termes techniques, une brisure d'ergodicitité apparente aux temps courts, lorsque le temps de récurrence est supérieur au temps d'observation. Nos résultats s'inscrivent dans les recherches actuelles sur les dynamiques lentes et le vieillissement, observés par exemple dans les verres ou les verres de spins [Yoshino et al. 1997] [Biroli et Kurchan 2001]. Leur portée est cependant plus grande, car ils fournissent un formalisme permettant d'aborder tout aussi bien les relaxations lentes vers des états d'équilibre, comme les articles cités, que d'étudier des situations hors d'équilibre (états stationnaires loin de l'équilibre), en particulier leurs propriétés de relaxation et de réponse à des perturbations.

Nous retrouverons des idées voisines pour les transitions conformationnelles, au § 2.3.2, dans le cadre de la mécanique statistique à l'équilibre thermique: une transition conformationnelle apparaît comme une transition du premier ordre lorsque la distribution de Boltzmann (elle correspond ici à $|q_0\rangle$) est bimodale, définissant une partition de l'espace

des conformations en deux régions, telles que le temps caractéristique τ_1 de relaxation vers l'équilibre thermique soit beaucoup plus court que le temps caractéristique des transitions entre ces régions. La théorie de Kramers, ne faisant intervenir qu'une unique coordonnée réactionnelle, et la notion associée de paysage énergétique [Sherrington 1997] [Frauenfelder et al. 2001], sont ainsi la version «coarse-grained» de la dynamique conformationnelle moléculaire complète (voir aussi l'annexe G). Les transitions conformationnelles sont les modes lents de cette dynamique, ce qui peut effectivement être utilisé de façon numérique pour les identifier [Tama et Sanejouand 2001].

Le problème pratique majeur sera la diagonalisation de R: il faut non seulement les valeurs propres mais aussi les vecteurs propres à droite et à gauche. La procédure de coarsegraining est plus couramment développée dans l'espace réel, dans le contexte de structures spatio-temporelles [Rabinovich et al. 1999]. L'application et l'interprétation de nos résultats dans le cas d'un système étendu dans l'espace (les configurations sont alors des champs) est une question sur laquelle je travaille actuellement. Il s'agit de comprendre les liens pouvant exister entre les structures observées dans l'espace réel et la structuration dynamique, prenant place dans l'espace de phase, que je viens de décrire. L'enjeu en est de déterminer des méthodes opératoires permettant de relier une dynamique stochastique (mésoscopique) complexe, d'une part aux dynamiques effectives de basse dimension, d'autre part aux structures spatio-temporelles accessibles expérimentalement. Cette question se pose de façon particulièrement cruciale dans l'étude des transitions conformationnelles (§ 2.3.2); il s'agit alors d'interpréter les modes lents de la dynamique moléculaire en termes de déformations spatiales, correspondant aux transitions conformationnelles. Elle se pose aussi dans l'analyse de l'électro-encéphalogramme (§ 4.3); il s'agit alors de déterminer les dynamiques mésoscopiques sous-jacentes compatibles avec les signaux observés, pour en extraire le maximum d'information sur la dynamique cérébrale.

2.1.4 Quelques conclusions

Ce premier paragraphe nous a permis de présenter quelques idées fructueuses pour comprendre et analyser la dynamique de systèmes présentant une nette séparation des échelles (temporelles), idées que je vais brièvement résumer dans cette conclusion.

L'ÉQUILIBRE: UNE NOTION RELATIVE

Une première et évidente conclusion de ce paragraphe § 2.1 est l'importance des échelles caractéristiques des différents mécanismes en jeu dans le phénomène envisagé. Elle conduit au constat d'une irréductible ¹⁴ part de subjectivité dans la description et plus encore dans la modélisation de ce phénomène. Pour préciser cette assertion, prenons l'exemple pourtant familier de la notion d'équilibre.

Si le système ne comprend que quelques degrés de liberté, la notion pertinente d'équilibre

^{14.} Sauf, comme nous allons le voir dans le paragraphe § 2.2 suivant, dans le cas de structures fractales ou de phénomènes invariants d'échelle, où l'auto-similarité et les théories d'échelle qui en découlent permettent de dépasser cette subjectivité liée au choix d'une échelle d'observation.

se définit en termes courants comme étant l'état observé lorsque les processus rapides sont terminés et que les processus lents n'ont pas encore commencé. Autrement dit, les équilibres ne sont jamais que des états d'équilibres locaux et instantanés: le système est en équilibre à une échelle d'observation donnée dès que les variables plus rapides ont relaxé vers un état stationnaire et que les autres variables manifestent une évolution trop lente pour être appréciable. En particulier, on ne peut distinguer un état métastable d'un état d'équilibre si on n'observe pas le système assez longtemps.

S'il y a beaucoup de degrés de liberté en jeu, par exemple à l'échelle moléculaire, la notion pertinente est alors celle d'équilibre statistique: les distributions de probabilité n'évoluent plus, sans pour autant que cessent les mouvements microscopiques (ce sont même précisément ces mouvements qui assurent la stationnarité de la distribution).

En pratique, quelle que soit l'échelle de l'observation, il existera (i) des mouvements trop lents qu'on ne verra pas se développer, (ii) des mouvements rapides ayant déjà relaxé vers leur état stationnaire et (iii) des degrés de liberté microscopiques, extrêmement rapides et nombreux, dont on ne percevra qu'une moyenne temporelle. Nous allons voir au § 2.2 suivant que des difficultés apparaissent dès que ces différents niveaux ne se découplent pas, ce qui est la signature d'un phénomène critique ou encore plus complexe (§ 4.1); En particulier, on ne peut plus utiliser les approximations, fondées sur la séparation des échelles, que nous avons rencontrées tout au long de ce paragraphe § 2.1 et que je vais récapituler ci-dessous, à la fin de paragraphe § 2.1.4.

Du point de vue théorique, toute discussion sur la notion d'équilibre et la façon dont il est atteint va de pair avec le débat sur la notion d'entropie et sur les fondements microscopiques de l'entropie thermodynamique et du Second Principe [Wehrl 1978] [Mackey 1992] [Dorfman 1999]. C'est l'un des aspects du travail que je poursuis avec Christian Gruber sur le problème du piston adiabatique (annexe A).

Systèmes hors d'équilibre

La discussion de la notion d'équilibre ouvre naturellement sur la caractérisation des situations hors d'équilibre, terme encore plus ambigu que celui d'équilibre. Les problèmes statiques sont essentiellement des problèmes de statistique; la situation est radicalement différente pour des systèmes hors d'équilibre, qu'il s'agisse de phénomènes de relaxation ou d'états stationnaires loin de l'équilibre. Dans ce cas, un ancrage dans le dynamique microscopique est incontournable ce qu'illustrent les situations abordées dans ce \S 2.1:

- au § 2.1.1, j'ai décrit une instabilité non linéaire d'un état stationnaire. À l'ordre 0 (évolution linéaire), même lorsque le système est maintenu dans un état turbulent par la stochasticité de l'onde incidente, le plasma est à tout instant dans un état d'équilibre thermodynamique local, statistiquement homogène et stationnaire. Mais la non-linéarité de l'interaction laser-plasma détruit l'homogénéité et la stationnarité, induisant une évolution lente et des fluctuations non gaussiennes.
- au § 2.1.2, j'ai décrit un exemple de relaxation à deux échelles vers un état d'équilibre thermique. Cet exemple relativise la notion d'équilibre puisque l'état couramment observé n'est pas l'état d'équilibre ultime mais un état métastable relaxant très lentement. Ainsi, en présence d'une dynamique de relaxation lente, parler d'équilibre exige de préciser les échelles temporelles auxquelles on se place;

- au § 2.1.3, j'ai décrit la relaxation hiérarchique vers un état stationnaire pouvant être hors d'équilibre (ne vérifiant pas la condition de bilan détaillé et parcouru de flux).

Ces exemples montrent qu'il est essentiel de distinguer deux types très différents de systèmes hors d'équilibre:

- ceux qui n'ont pas encore fini de relaxer mais dont l'état asymptotique est un état d'équilibre. Si l'évolution est markovienne, décrite par une équation maîtresse comme au § 2.1.2, ces systèmes satisfont la condition de bilan détaillé;
- ceux qui ont atteint un régime stationnaire, hors d'équilibre au sens où le système est parcouru de flux non nuls; un tel régime ne peut prendre place que dans un système ouvert et il nécessite d'être entretenu (apport de matière ou d'énergie).

Je reviendrai au § 4.1.1 sur quelques unes des questions actuellement ouvertes concernant les systèmes hors d'équilibre et, dans ce contexte, sur les perspectives dans lesquelles je poursuis les travaux que je viens de présenter.

LA NOTION DE RÉVERSIBILITÉ

Le qualificatif *réversible* va être rencontré à plusieurs reprises dans ce mémoire, mais dans des sens et des contextes différents. Citons les trois principaux:

- une équation différentielle (ou une équation aux dérivées partielles) est réversible si elle est invariante par renversement du temps $t \leftrightarrow -t$. En d'autres termes, si $t \to a(t)$ (resp. $a(\vec{r},t)$) est solution, $t \to a(-t)$ est aussi une solution. On voit ainsi que le mouvement d'un oscillateur $md^2x/dt^2 + U(x) = 0$ est réversible, mais que celui d'un oscillateur amorti $md^2x/dt^2 + \gamma dx/dt + U(x) = 0$ ne l'est pas. De même, l'équation de diffusion n'est pas réversible car un coefficient de diffusion négatif n'a aucun sens physique;
- au § 2.1.3 et dans l'annexe C, les évolutions stochastiques réversibles ou plus précisément, microréversibles, sont celles qui vérifient la condition de bilan détaillé: pour toute paire (x,y) de configurations, on a $R_{xy}p_y = R_{yx}p_x$ où R est la matrice de transition et p la distribution stationnaire. Cette condition exprime qu'en régime stationnaire, on observe autant de transitions de x vers y que de transitions de y vers x. Il n'y a alors pas de courants de probabilité dans l'espace de phase, autrement dit l'état stationnaire est un état d'équilibre. Du point de vue mathématique, cela correspond au caractère auto-adjoint de R; en particulier, les vecteurs propres à droite q_i sont alors reliés 15 aux vecteurs propres à gauche A_i suivant $q_i(x) = A_i(x)p(x)$;
- au § 2.3.2 et dans l'annexe I, § I.1, une réaction chimique $\sum_i a_i X_i \xrightarrow{k} \sum_j b_j Y_j$ sera dite réversible, théoriquement, si la réaction inverse $\sum_j b_j Y_j \xrightarrow{k'} \sum_i a_i X_i$ est possible. En pratique, la réaction inverse sera effectivement observée seulement si le temps caractéristique associé à k' est assez grand. Il faut également éviter qu'une consommation de Y_j (par une réaction auxiliaire rapide ou tout autre mécanisme entraînant Y_j hors du système) ne vienne diminuer la constante de réaction effective $k'\prod y_j^{b_j}$ en-dessous des limites observables et rendre ainsi irréversible (ou moins réversible) la réaction: en particulier, la présence d'un flux traversant le système, alimentant en réactifs et évacuant les produits, peut rendre irréversible une réaction réversible en milieu fermé.

^{15.} Je montre dans l'annexe C que cette propriété a des conséquences en termes d'équilibre local: les poids relatifs sont donnés par p dans toute région quasi-invariante, voir aussi \S G.6.

Origine de l'irréversibilité macroscopique

Les trois exemples traités dans ce paragraphe § 2.1 illustrent également le passage d'une dynamique moléculaire déterministe et réversible à une dynamique macroscopique irréversible, les étapes intermédiaires étant des descriptions dynamiques stochastiques. La «dégradation» des équations d'évolution moléculaires en processus irréversibles se produit lors de la fermeture de la hiérarchie d'équations d'évolution pour les fonctions de distribution (par exemple l'approximation de Boltzmann $f_2 \approx f_1 f_1$), lors de la troncature de la hiérarchie hydrodynamique pour les moments des vitesses et lors des éventuelles réductions ultérieures (projections, movenne sur les variables rapides ou toute autre procédure de coarse-graining). A chacune de ces étapes et des approximations qu'elles impliquent, on élimine de la description explicite des corrélations et plus généralement des informations indispensables pour réaliser le renversement du temps et parcourir en sens inverse exactement la même trajectoire (il faut pouvoir retourner toutes les vitesses moléculaires). Ceci résout l'apparente contradiction entre nos descriptions, microscopique réversible et macroscopique irréversible. L'explication de l'irréversibilité observée est au fond similaire: l'interaction du système avec l'environnement ne se fait en général pas de façon compatible avec sa dynamique microscopique et avec l'ensemble des corrélations entre ses molécules, si bien qu'un retournement simultané de toutes les vitesses moléculaires est exclu. L'argument de récurrence de Poincaré n'est pas davantage paradoxal: le temps de récurrence pour un objet macroscopique est simplement bien supérieur à l'âge de l'univers. Cette irréversibilité est un exemple de propriété émergente 16 que rien dans les mécanismes élémentaires ne peut laisser présager; ce phénomène n'apparaît qu'à des échelles macroscopiques, du fait du grand nombre de degrés de liberté couplés qui entrent en jeu à ces échelles, mais qu'il n'est plus possible de suivre individuellement, qu'il s'agisse de les décrire théoriquement ou de les contrôler expérimentalement.

Dans le même ordre d'idées, aussi bien le déterminisme que la stochasticité peuvent apparaître comme des propriétés émergentes. Le premier cas est abondamment illustré par la loi des grands nombres et ses variantes (en particulier le théorème ergodique), rendant compte qu'un comportement déterminisme reproductible émerge d'une mulitute d'événements aléatoires. Le second cas est illustré par les systèmes chaotiques et a fortiori par les systèmes constitués d'un grand nombre de particules et vérifiant la propriété de chaos moléculaire (figure 1); un exemple en est le comportement diffusif observé dans un gaz de Lorentz ou pour un mouvement brownien.

LES APPROXIMATIONS TYPIQUES

La séparation des échelles temporelles reflète un certain découplage des phénomènes prenant place aux différentes échelles; nous avons vu dans ce § 2.1 qu'elle autorise de ce fait de nombreuses approximations. Ces approximations sont ensuite prises comme ordre 0 d'approches perturbatives (singulières sauf dans les situations triviales où le découplage est complet), où le «petit paramètre» est naturellement relié au facteur de séparation des échelles.

^{16.} Strictement, c'est le *modèle* macroscopique, idéalisé par le passage à la limite thermodynamique, qui présente une propriété émergente, ici l'irréversibilité. Dans le système réel, l'évolution inverse n'est pas strictement interdite, elle est seulement de probabilité trop faible pour être observée. C'est ce passage d'une improbabilité à une impossibilité qui crée l'émergence (et les paradoxes associés).

- l'approximation markovienne consiste à négliger les effets de mémoire, autrement dit à supposer que les couplages (influences directes) sont de portée temporelle microscopique, i.e. très inférieure à l'échelle τ_{obs} de la description. C'est une approximation implicite aussi bien dans les modèles déterministes (systèmes dynamiques) que stochastiques (équation maîtresse). Elle est exacte au niveau de la dynamique moléculaire, et il faut «seulement» montrer que les différentes procédures de réduction de l'espace de phase conservent (approximativement) la propriété à l'échelle envisagée. L'approximation markovienne est ainsi impliquée dans la réduction de la hiérarchie d'équations cinétiques conduisant à l'équation de Boltzmann ou à une description en termes d'équation maîtresse. L'argument invoqué est généralement celui du chaos moléculaire (figure 1), le même qui justifie les propriétés statistiques du bruit («bruit blanc») intervenant dans une équation de Langevin 17. Soulignons que c'est un argument sur les corrélations microscopiques qui est employé pour justifier la modélisation adoptée pour les couplages à des échelles mésoscopiques, voire macroscopiques.
- l'approximation gaussienne repose sur le fait que la portée des corrélations entre les éléments reste très inférieure à l'échelle de temps τ_{obs} de la description. L'argument mathématique pour justifier cette approximation est en général le théorème-limite central. Cette approximation est plus forte que l'approximation markovienne précédente (voir note 17), qui concerne les couplages et non les corrélations, lesquelles peuvent avoir une portée infiniment plus grande (certaines chaînes de Markov présentent des temps de corrélation divergents, par exemple lorsque la matrice de transition est quasi-dégénérée, § 2.1.3 et annexe C).
- l'approximation paramétrique exploite la différence entre les temps caractéristiques des variables rapides et des variables lentes: ces dernières sont alors considérées comme des paramètres dans les équations décrivant l'évolution des variables rapides (on parle également d'approximation quasi-statique pour les variables lentes).

Dans ce contexte, parler d'équilibre à l'échelle τ_{obs} équivaut à faire une approximation quasi-stationnaire pour les variables rapides x et une approximation quasi-statique pour les variables lentes X i.e. $\dot{x}=0,~X=cte,~$ qu'on résout en $x=x_{\infty}(X)$ à l'échelle τ_{obs} . En se plaçant à une échelle inférieure $\epsilon\tau_{obs}\ll\tau_{obs}$, on verra l'évolution de x, à condition de prendre comme variable temporelle un temps apparent $t'=t/\epsilon$ (la multiplication par $1/\epsilon\gg 1$ équivaut à faire un ralenti). En se plaçant à une échelle supérieure $\tau_{obs}/\epsilon\gg\tau_{obs}$, on verra l'évolution de X (et l'évolution esclave $x_{infty}(X)$), à condition de prendre comme variable temporelle un temps apparent $t''=\epsilon t$ (la multiplication par $\epsilon\ll 1$ équivaut à regarder l'évolution en accéléré). Ces deux méthodes multi-échelles, impliquant une redéfinition (un «rescaling») de la variable temporelle, sont détaillées dans l'annexe B.

Notons que les variables lentes correspondent typiquement à des modes collectifs. Faire émerger l'évolution lente, autrement dit effectuer une projection sur ces modes, réalise de plus une réduction dimensionnelle en général drastique.

• les procédures de coarse-graining réalisent une réduction du nombre d'états en travaillant avec des «macro-états», obtenus soit en partitionnant l'espace de phase (§ 2.1.3), soit en

^{17.} Soulignons cependant que les équations de Langevin, ou les équations de Fokker-Planck équivalentes se situent à un niveau impliquant plus d'approximations que celui des équations maîtresses; elles se déduisent de ces dernières, plus générales, par exemple par un développement en fonction de l'inverse $1/\Omega$ de la taille du système, lorsque celle-ci est très grande (développement en $1/\Omega$ de Van Kampen, § B.1), ou en ajoutant une approximation gaussienne.

partitionnant l'espace réel (dans le cas d'un système étendu). La difficulté dans une procédure de coarse-graining est d'obtenir une équation fermée ¹⁸. Un coarse-graining diffère d'une projection au sens où il ne réalise pas d'emblée une réduction dimensionnelle de l'espace de phase (ainsi, il s'accompagne d'une augmentation de l'entropie statistique alors qu'une projection conduit à une diminution de cette entropie). S'il est pertinent, il fera effectivement apparaître les modes lents et se prêtera à une réduction ultérieure. J'aborderai de nouveau cette question au § 4.3, où elle se pose de façon cruciale dans la modélisation de la dynamique cérébrale.

Les approches perturbatives partant de ces approximations permettent ensuite d'évaluer les corrections à apporter mais aussi, par là-même, de contrôler la validité des approximations invoquées. Ce sont précisément ces approximations, et les résolutions perturbatives associées, qui échouent face à un phénomène critique; je vais exposer au paragraphe § 2.2 suivant l'origine de cet échec et les méthodes alternatives (théories d'échelle, renormalisation) développées pour le surmonter.

^{18.} Nous retrouverons également cette question dans le contexte de la renormalisation au § 2.2.2: l'étape élémentaire de la renormalisation débute en effet par un coarse-graining. Le fait qu'il soit ensuite complété par un changement d'échelle («rescaling») pour conserver l'échelle minimale de la description et rendre comparables le modèle initial et le modèle renormalisé, est déconnecté du problème considéré ici, à savoir obtenir une équation d'évolution fermée pour le modèle renormalisé. Le coarse-graining y est le plus souvent construit à partir d'une partition de l'espace réel.

2.2 Phénomènes critiques

Nous allons aborder dans ce § 2.2 un ensemble de situations, complémentaires de celles exposées au § 2.1 au sens où elles ne présentent plus de séparation des échelles. Dans ces situations, qualifiées de critiques, les variables d'état du système présentent des fluctuations de toutes tailles et de toutes durées, depuis les plus petites échelles jusqu'aux échelles macroscopiques: les fluctuations «microscopiques» s'étendent maintenant jusqu'aux échelles de l'observation courante, sans séparation qualitative, en manifestant au contraire une invariance d'échelle (§ 2.2.1). L'exemple le plus connu est l'opalescence d'un fluide au «point critique» de la transition liquide-gaz: à une température $T=T_c$ particulière, les fluctuations de densité atteignent des tailles de l'ordre des longueurs d'onde visibles (figure 5), et sont ainsi capables de diffuser la lumière blanche. Le caractère critique d'un système se reflète aussi sur sa réponse à des petites perturbations extérieures: une cause d'amplitude très petite, s'exerçant à une échelle microscopique, peut avoir des conséquences arbitrairement grandes, perceptibles sur des échelles d'espace et de temps elles aussi arbitrairement grandes. Un phénomène critique est identifié, quantitativement, par la divergence de la portée des corrélations (§ 2.2.2). Un phénomène critique est enfin caractérisé par sa dimension critique supérieure: en dimension $d>d_c$, la criticalité disparaît et des approches de champ moyen, rejoignant les méthodes décrites au § 2.1, s'appliquent. Si $d < d_c$, le phénomène est réellement critique et invariant d'échelle. Les phénomènes critiques les plus courants sont les transitions du second ordre (transition liquide-gaz à 374°C pour l'eau ou 31°C pour le gaz carbonique, apparition d'une aimantation spontanée dans les matériaux ferromagnétiques comme le fer, le cobalt ou le nickel). Leur pendant temporel est le voisinage d'une bifurcation. Il n'y a d'ailleurs pas lieu de séparer les phénomènes critiques spatiaux et les phénomènes critiques temporels (§ 2.2.4) voire spatio-temporels (§ 2.2.6): les mêmes concepts, et par suite les mêmes outils, peuvent être utilisés. J'appuierai cette constatation en dressant une analogie (§ 2.2.5) entre la transition de phase critique observée dans le modèle d'Ising et l'apparition d'un comportement chaotique par accumulation de bifurcations (scénario du doublement de période).

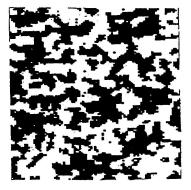


Figure 5: Observation par diffusion de la lumière des fluctuations de concentration près du point critique d'un mélange d'eau et d'acide isobutyrique $(T-T_c=0.001~{\rm K})$. En vraie grandeur, la figure est un carré de côté $0.2~{\rm mm}$ [Beysens et~al.~1988]. $T=T_c$.

Un phénomène critique (en dimension $d < d_c$) est un exemple de *phénomène émergent*, qu'il est impossible de comprendre par une approche réductionniste, à une échelle donnée: seules des approches multi-échelles sont envisageables. Elles sont de deux types:

- les théories d'échelle, où l'on *suppose* une forme invariante d'échelle pour les observables;
- les méthodes de renormalisation, démonstratives et prédictives (§ 2.2.3); nous verrons que la notion de classe d'universalité qui en découle a radicalement changé le statut des modèles et la façon d'appréhender un phénomène réel (§ 2.2.7, voir aussi l'annexe D reproduisant un article de revue pour un journal de mathématiques sur les méthodes de renormalisation).

Mes recherches sur la notion d'invariance d'échelle, les phénomènes critiques et les méthodes de renormalisation m'ont conduit à la rédaction de deux livres de synthèse [8] [21].

2.2.1 Invariance(s) d'échelle

En collaboration avec Michel Laguës, Laboratoire de Physique Quantique, École Supérieure de Physique et Chimie Industrielles, Paris.

Un exemple, aujourd'hui familier, d'invariance d'échelle est fourni par les structures fractales. Leur invariance d'échelle est exacte pour les structures mathématiques engendrées par des algorithmes (ensemble de Cantor, courbes de Koch et de Hilbert, tamis et éponge de Sierpinski, voir figure 6); elle est seulement statistique pour les structures fractales naturelles (figures 5 et 7). La notion de longueur n'a plus de sens pour une courbe fractale. C'est précisément l'auto-similarité qui va permettre de définir un indicateur objectif, la dimension fractale, décrivant la façon dont le résultat de la mesure varie avec la résolution a de l'appareil de mesure: $L(a) \sim a^{1-d_f}$. La dimension fractale décrit ainsi la façon dont sont reliées les perceptions que l'on a de l'objet à des échelles d'observation différentes; en considérant l'objet dans sa globalité, à toutes les échelles, on peut ainsi extraire une information objective (la valeur de d_f) de nos perceptions subjectives.

On ne peut comprendre l'omniprésence de ces structures sans échelle caractéristique qu'en se penchant sur les mécanismes de leur apparition. La présence de structures auto-similaires est généralement la signature spatiale des phénomènes critiques, reflétant la divergence d'une longueur de corrélation et s'accompagnant de lois d'échelle pour les différentes observables du système (figure 5). Elle suggère donc de ne pas s'attacher outre mesure à la description détaillée du comportement à une échelle donnée mais au contraire de privilégier l'étude du lien entre les comportements observés aux différentes échelles. L'invariance d'échelle peut concerner non seulement des objets mais aussi des mécanismes physiques. L'idée fondamentale est la même: les grandeurs significatives vont être les exposants intervenant dans les lois d'échelle exprimant de façon quantitative l'invariance d'échelle du phénomène envisagé.

Nous retiendrons plus généralement que la compréhension d'une structure sans échelle caractéristique – en pratique, une structure présentant un grand nombre d'échelles spatiales ou temporelles – exige une approche globale, dynamique et multi-échelles de l'ensemble du phénomène qui l'engendre. Il faut alors centrer l'étude sur les échanges entre les différents niveaux d'organisation. Ce sont les compromis entre les différentes contraintes extérieures, les lois physico-chimiques internes et les interactions entre les différentes parties du système qui doivent être déterminés pour obtenir le schéma, nécessairement global, d'organisation et de fonctionnement du système [21].

L'invariance d'échelle participe à la notion de criticalité (un phénomène critique est invariant d'échelle) sans toutefois s'y identifier. Je discuterai ce point au § 2.2.2 en distinguant des notions faibles et fortes de criticalité, suivant qu'une description macroscopique moyenne est ou non possible Introduisons dès à présent l'exemple de la diffusion (précisé au § 2.2.6): les trajectoires d'une particule animée d'un mouvement brownien sont auto-similaires (fractales de dimension égale à 2), sans contradiction avec la validité d'une description macroscopique de type champ moyen, à savoir l'équation de diffusion $\partial_c = D\Delta c$ pour la concentration c en particules, dans laquelle la physique microscopique est entièrement contenue dans le paramètre effectif D. On peut déjà préciser ce point en distinguant [Barenblatt 1979]:

- une similarité normale $A=f(z_1,z_2)$ où z_1 et z_2 sont des variables sans dimension et A la fonction sans dimension que l'on cherche à déterminer; la fonction f est ici une fonction $r\acute{e}gulière$ de ses deux arguments; c'est la similarité du mouvement brownien et plus généralement de toute diffusion normale. La variable d'échelle r/\sqrt{t} se déduit de l'analyse dimensionnelle de l'équation de diffusion.
- une similarité anormale $A=z_2^{\alpha}$ $g(z_1/z_2^{\alpha})$ où g est une fonction régulière; il apparaît ici un exposant anormal α qui ne peut se déduire d'une simple analyse dimensionnelle du système. C'est par exemple le cas de la diffusion dans un milieu poreux «mouillant», *i.e.* retenant une fraction de liquide [Goldenfeld 1992], et plus généralement de toute diffusion anormale (§ 2.2.5, [21]). Une analyse par renormalisation est alors indispensable pour traiter correctement la singularité (ici spatio-temporelle) du phénomène.

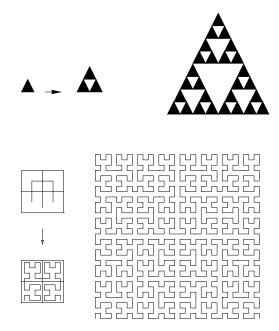


Figure 6: En bas, la courbe de Hilbert [Hilbert 1891], courbe remplissant de façon dense une région du plan; sa dimension fractale est $d_f=2$. Au dessus, le tamis de Sierpinski [Sierpinski 1915], ensemble dont tous les points sont des points de branchement (où se raccordent les pointes de deux triangles); sa dimension fractale est $d_f=\log 3/\log 2<2$.



Figure 7: Un exemple de fractale naturelle: le chou Romanesco (à droite) et deux zooms successifs de l'image initiale, illustrant l'auto-similarité de sa structure.

2.2.2 La notion de criticalité

Propriétés critiques

Que le système soit spatial, temporel ou spatio-temporel, les signatures de la criticalité sont les mêmes: le phénomène présente un grand nombre d'échelles qui ne se découplent pas.

- Cela s'exprime quantitativement sur le comportement des fonctions de corrélation: la décroissance exponentielle $C(r) \sim e^{-r/\xi}$ (dans le cas spatial) observée en dehors des points critiques laisse place à une décroissance lente, en loi de puissance $C(r) \sim r^{-\alpha}$ avec $\alpha > 0$, reflétant la divergence de la longueur de corrélation ξ . Nous verrons ci-dessous que cette divergence est une condition seulement nécessaire de criticalité, néanmoins très utile pour localiser un (éventuel) phénomène critique dans l'espace des paramètres de contrôle.
- Une autre conséquence observable (figure 5) du couplage fort entre les différentes échelles est la présence de *fluctuations à toutes les échelles* (en pratique, bornées inférieurement par la taille des éléments et bornées supérieurement par la taille du système, mais se développant sur plusieurs voire beaucoup d'ordres de grandeur).
- Pour la même raison, la criticalité s'accompagne de propriétés de réponse anormales ¹⁹: le système est extrêment sensible et une infime perturbation peut être suivie d'effets à toutes les échelles, entraînant une réorganisation complète de l'état du système. En particulier, même pour une perturbation localisée en temps et en espace, c'est tout le système qui est

^{19.} On parle plus spécifiquement de comportement anomal (anomalous en anglais) au sens étymologique: «sans mesure»; les propriétés critiques, tout comme les propriétés fractales auxquelles elles sont étroitement reliées, ont la spécificité de ne pas présenter d'échelle caractéristique ou plutot, de présenter un grand nombre d'échelles caractéristiques, dispersées des plus petites échelles aux plus grandes, sans valeur moyenne.

impliqué dans la relaxation vers l'état d'équilibre initial, ce qui exige une durée plus longue que celle observée loin du point critique: on parle de ralentissement critique.

• Une autre signature, généralement admise, de la criticalité est la présence de lois de puissance. Un phénomène critique se traduit effectivement par des lois de puissance reflétant son invariance d'échelle mais l'identification, en sens inverse, est abusive: il existe beaucoup d'autres mécanismes, non critiques, qui peuvent conduire à des comportements ou des distributions en lois de puissance (voir [Sornette 2000] pour une revue détaillée de ces mécanismes). En particulier, on peut reproduire une loi de puissance par une somme d'exponentielles, et il est intéressant de décrire dans quelles conditions. Le comportement asymptotique d'une distribution $P(x) = \int_1^\infty p(\lambda)e^{-x/\lambda}d\lambda$ est une loi de puissance $P(x) \sim x^{-\alpha}$ (aux grandes valeurs de x) si la distribution de l'échelle caractéristique λ des exponentielles est une loi de puissance $p(\lambda) \sim \lambda^{-\alpha}$ (aux grandes valeurs de λ , avec $\alpha > 1$). Dans ce cas, le sens physique d'une décroissance en loi de puissance est l'existence de décroissances exponentielles à toutes les échelles et elle correspond bien à un caractère critique.

La conclusion opératoire concernant les systèmes critiques est que seule une approche globale peut permettre d'appréhender leurs propriétés. Bien plus, l'essentiel du phénomène est contenu dans le lien entre les échelles, typiquement dans la façon dont les flux de matière, d'énergie et d'information s'organisent de façon hiérarchique entre les différents niveaux, et non dans les détails à une échelle donnée. C'est ce qui explique l'existence de lois d'échelle, de structures auto-similaires et de propriétés d'universalité. Des exposants critiques ²⁰ sont la signature d'un phénomène émergent, dont les propriétés ne sont pas directement visibles dans les constituants ni dans les dans les lois élémentaires de construction ou d'évolution; ces propriétés «émergent», à une échelle supérieure, de l'organisation particulière d'un grand nombre d'éléments.

DIMENSION CRITIQUE SUPÉRIEURE ET ÉCHEC DES APPROCHES DE CHAMP MOYEN

La divergence de la longueur de corrélation ξ , caractéristique de tout phénomène critique, n'a pas toujours les mêmes conséquences au niveau macroscopique; il faut aussi évaluer l'amplitude des des fluctuations du paramètre d'ordre pour avoir une image complète. C'est le critère de Ginzburg-Landau qui complète la caractérisation d'un point critique, en évaluant l'énergie libre contenue dans un volume de cohérence, i.e. un volume de taille de taille $\xi(T)$. Si cette énergie, liée à l'ordre du système (elle s'oppose au désordre thermique) est supérieure à kT, alors les fluctuations thermiques ont un poids négligeable. Le traitement de champ moyen reste valable, autrement dit le niveau microscopique n'intervient aux échelles supérieures que par l'intermédiaire de grandeurs moyennes. Ce critère est vérifié à toutes températures, y compris exactement en $T=T_c$, si la dimension d de l'espace est assez grande, supérieure à une dimension d_c appelée la dimension critique d1 et dépendant, de façon très universelle, du phénomène considéré. Cela signifie que le poids des fluctuations est finalement négligeable, bien que les corrélations soient à longue portée.

Par contre, en dimension $d < d_c$, le critère n'est vérifié qu'assez loin du point critique, et

^{20.} On les qualifie également d'exposants *anormaux* (ou anomaux, voir note 19); ils s'écartent en effet des exposants déduits par analyse dimensionnelle, tout comme une dimension fractale s'écarte de la dimension euclidienne, topologique, de l'objet considéré.

^{21.} Dans le contexte des transitions de phase, on précise: dimension critique supérieure, pour la distinguer de la dimension critique inférieure en-dessous de laquelle on n'observe plus de transition.

il donne la distance $|T-T_c|$ minimale à partir de laquelle la théorie de champ moyen peut être appliquée. Près du point critique, les fluctuations jouent maintenant un rôle essentiel et l'approche de champ moyen, qui les néglige, n'est donc plus valable. C'est pour prendre correctement en compte les fluctuations critiques que les approches par renormalisation ont été élaborées. Le critère de Ginzburg-Landau décrit ainsi le passage d'un comportement non critique (avec séparation des niveaux microscopique et macroscopique, et pouvant être décrit par une approche de champ moyen ou par homogénéisation) à un comportement critique, où les différentes échelles sont indissociables. Cette propriété, qui fait la difficulté de l'étude des phénomènes critiques, entraîne également une invariance d'échelle sur laquelle vont précisément s'appuyer les méthodes de renormalisation, comme nous allons le voir ci-dessous [21].

Une conclusion de cette discussion est qu'un «point critique» au sens thermodynamique, *i.e.* une transition du second ordre, *n'est pas forcément associé à un phénomène critique*. La divergence de la longueur de corrélation, la présence de lois d'échelle et de propriétés d'auto-similarité ne s'accompagnent pas forcément de fluctuations critiques. Je distinguerai ainsi deux types de criticalité, parallèles aux deux types de similarité mentionnées au § 2.2.1:

- une criticalité faible, correspondant à la similarité normale; c'est celle d'un point critique en dimension supérieure à la dimension critique d_c et, nous le verrons plus loin, celle des bifurcations (§ 2.2.3) et de la diffusion normale (§ 2.2.5). Malgré la divergence de la portée des corrélations, les fluctuations jouent un rôle négligeable (ce sont de simples corrections au comportement moyen dominant) et les approches de champ moyen s'appliquent. Ce type de comportement rejoint en fait les situations envisagées au § 2.1.
- une criticalité forte, correspondant à la similarité anormale; c'est celle d'un point critique en dimension inférieure à la dimension critique d_c , celle du seuil d'apparition du chaos (§ 2.2.3) et celle des diffusions anormales (§ 2.2.5). Les fluctuations jouent alors un rôle essentiel et il faut se tourner vers les méthodes de renormalisation.

De même que dans la notion de similarité faible ou forte, la différence entre criticalité faible ou forte va se refléter sur les exposants. On aura d'une part les exposants de champ moyen, dans le premier cas (criticalité faible): ils sont rationnels, indépendants de d ($d > d_c$) et peuvent être déterminés par analyse dimensionnelle à partir de l'expression de l'énergie libre de champ moyen (énergie libre à la Landau). On parlera au contraire d'exposants critiques dans le second cas; ils diffèrent de façon significative des exposants de champ moyen.

Origine(s) et universalité des comportements critiques

Parmi les phénomènes «fortement critiques» (l'adjectif «fortement» sera désormais sousentendu, comme il l'a été dans l'introduction de ce § 2.2), je distinguerai au moins trois types de criticalité [21]:

• la criticalité au passage d'un seuil, associée à la notion usuelle de point critique, que nous venons de discuter dans le contexte des transitions de phase. La particularité de ce point vient de ce qu'il correspond à un compromis particulier entre ordre et désordre (interactions alignant les spins vs agitation thermique dans un matériau magnétique, connexité du réseau vs taux de lacunes dans un système de percolation) ou à différentes formes de stabilité marginale (par exemple au seuil d'une instabilité dynamique). C'est cette situation marginale, «critique» au sens courant du terme, qui autorise des fluctuations et des réponses à toutes les

échelles. Les exemples typiques sont la percolation, l'apparition du chaos et les transitions critiques. Le système n'est alors critique qu'en taille infinie (durée infinie pour un système dynamique) et si le paramètre de contrôle prend précisément sa valeur de seuil;

Le cas des polymères, vus comme des marches aléatoires sans recouvrement, est à rattacher aux points critiques usuels, à condition de faire jouer à 1/N le rôle de paramètre de contrôle réduit s'annulant au point critique [De Gennes 1984]. La température apparaît alors comme un paramètre de «crossover» entre différentes classes d'universalité (§ 2.3.2).

- la criticalité « constitutive», rencontrée dans la diffusion anormale sur une structure fractale ou sur un support présentant des pièges à toutes les échelles de temps. Dans ce cas, la criticalite est celle de la géométrie sous-jacente, qui se reflète dans tous les phénomènes qui y prennent place. Le système est alors exactement critique dès que sa taille (sa durée s'il s'agit d'un phénomène dynamique) est infinie.
- la criticalité auto-organisée, où des mécanismes de rétroaction de l'état global sur la dynamique locale dans un système ouvert, alimenté en continu, l'amènent spontanément le système dans un état marginalement stable, critique au premier sens mentionné ci-dessus («criticalité au passage d'un seuil»). L'exemple emblématique, introduit par [Bak, Tang et Wiesenfeld 1988], est celui d'un tas de sable alimenté lentement par son sommet et présentant des avalanches à toutes les échelles d'espace et de temps (i.e. les distributions des durées, des magnitudes et des fréquences à magnitude fixée sont en lois de puissance). En introduisant une rétroaction de la longueur de corrélation sur le paramètre de contrôle, on peut transformer un système possédant un point critique en système critique auto-organisé [Sornette 1992].

Une explication du comportement singulier de la fonction de corrélation C(r) en un point critique, passant d'une décroissance exponentielle en r à une décroissance en loi de puissance, lente et sans échelle caractéristique, a été proposée par [Stanley 1999], dans le contexte des réseaux de spins. L'idée de base en est la compensation entre le nombre $\mathcal{N}(r)$ de chemins allant d'un spin à un autre spin, distant de r dans l'espace réel, et la décroissance exponentielle de la corrélation «curviligne» entre ces deux spins le long d'un chemin les reliant de proche en proche, contribuant partiellement à C(r). À une certaine température, la compensation de la croissance exponentielle en r de $\mathcal{N}(r)$ par la décroissance des contributions curvilignes est exacte et le comportement statistique résultant (i.e. le comportement de la fonction de corrélation C(r)) est alors régi par son préfacteur algébrique, ce qui se traduit par la loi d'échelle $C(r) \sim r^{-(d+2-\eta)}$. Le point critique peut ainsi être vu comme une «catastrophe statistique», plus exactement comme un compromis équilibré entre les propriétés géométriques (type d'ordre, notion de connexité et de voisinage) et les propriétés statistiques (niveau de bruit, importance du désordre). Cette interprétation explique la remarquable universalité des points critiques, où les exposants critiques ne dépendent que des deux paramètres géométriques que sont la dimension d de l'espace et le nombre n de composantes du paramètre d'ordre. La localisation du point critique est moins universelle: elle dépend en outre du type de réseau (dans un système discret).

2.2.3 Méthodes de renormalisation

NÉCESSITÉ D'UN NOUVELLE APPROCHE: LES MÉTHODES DE RENORMALISATION

Une difficulté de l'étude d'un phénomène critique est le grand nombre de degrés de liberté qui doivent explicitement rentrer dans le modèle: tous les degrés microscopiques, tous susceptibles d'avoir des répercussions observables, doivent a priori rentrer en ligne de compte. Un petit nombre de variables macroscopiques ne suffit pas à décrire le système car les différentes échelles ne se découplent pas. La méthode consistant à se ramener à un échantillon n'apporte rien du fait de la divergence de la taille ξ qu'il doit avoir (égale à la longueur de corrélation): un échantillon représentatif ne peut être moins que le système lui-même. La solution se trouve dans la nature même des phénomènes critiques, à savoir l'existence d'un comportement collectif, organisé de façon hiérarchique depuis les échelles microscopiques jusqu'à celles de l'observation. C'est précisément en s'appuyant sur l'invariance d'échelle des phénomènes critiques et en mettant en relation leurs différentes échelles qu'il sera possible de décrire quantitativement comment les couplages physiques microscopiques engendrent le phénomène perçu aux grandes échelles. La mise en œuvre de cette idée a conduit aux «méthodes de renormalisation». D'abord développées pour décrire les transitions de phase critiques ²² et pallier l'échec des approches de champ moyen, elle ont ensuite permis d'obtenir explicitement les propriétés d'échelle de nombreux autres systèmes critiques: conformations de polymères, percolation, dynamiques chaotiques, croissance [8].

PRINCIPES DE RENORMALISATION

Au sens premier, encore employé, une «renormalisation» est une «redéfinition d'un paramètre pour y inclure de façon effective des influences qu'on ne veut pas décrire explicitement», détails microscopiques ou corrélations, par exemple. Cette procédure, introduite il y a plus d'un siècle en hydrodynamique, n'est pas sans lien avec les méthodes dont nous parlons ici: elle en constitue l'étape élémentaire [Brown 1993]. Elle est suffisante dans les situations non critiques, où une séparation des échelles rend possible une procédure d'homogénéisation. Dans les situations critiques, sans échelle caractéristique, elle doit être renouvelée à l'infini. L'idée supplémentaire des méthodes de renormalisation «modernes» est en effet d'itérer cette étape de redéfinition des paramètres, qui les transforme en paramètres effectifs intervenant dans un modèle à une échelle supérieure [Kadanoff 1966]. L'itération de cette «transformation de renormalisation» R conduit à travailler dans un espace de modèles $\mathcal E$ et permet d'y délimiter différentes classes d'universalité. Celles-ci apparaissent comme les bassins d'influence de points fixes Φ^* de la transformation, exactement auto-similaires et fournissant des représentants typiques, idéaux, à partir desquels on pourra calculer les exposants critiques. Les principes directeurs communs à toutes les méthodes de renormalisation sont résumés sur les figures 8, 9 et 10; ils sont présentés de façon plus explicite dans l'annexe D et dans [8].

^{22.} Un historique complet partirait des méthodes de renormalisation développées en électrodynamique quantique [Brown 1993] et transposées par Wilson à la mécanique statistique [Wilson 1971, 1975], sans oublier les travaux antérieurs ou parallèles de Kadanoff [1966] et Fisher [1974, 1998] (voir annexe D, § D.1).

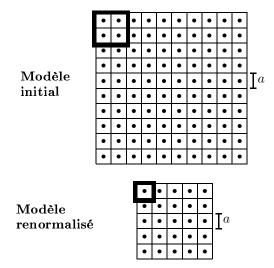


Figure 8: Renormalisation dans l'espace réel. S'appuyant sur l'auto-similarité du système observé, la renormalisation débute par un pavage en «macrocellules» identiques à celle soulignée. Elle se poursuit par une moyenne locale sur chaque macrocellule («coarse-graining»). C'est là l'étape techniquement difficile, souvent approchée et en partie arbitraire: il s'agit en effet de construire un modèle effectif, n'impliquant plus que les variables décrivant les macrocellules, i.e. un modèle fermé, mais rendant compte du même phénomène que le modèle initial. La renormalisation s'achève en contractant les longueurs d'un facteur k (ici k=2) pour conserver l'échelle minimale a. Le nombre de degrés de liberté a été réduit d'un facteur k^d , égal ici à 4, et la longueur de corrélation ξ , quantifiant le caractère critique, d'un facteur k. Le résultat est une transformation R transform

Succès des méthodes de renormalisation

La force des méthodes de renormalisation est de fournir un outil démonstratif et prédictif pour établir des propriétés d'échelle: elles permettent de démontrer l'existence de lois d'échelle, de calculer leurs exposants, et le cas échéant, de déterminer les fonctions d'échelle [Wilson 1971, 1975]. Mais la portée de ces méthodes est en fait beaucoup plus grande, du fait du «changement de niveau» associé à la démarche de renormalisation, quittant l'espace de phase d'un modèle pour se situer dans un espace de modèles. Elles permettent d'établir explicitement les classes d'universalité, ce qui permet de déduire d'informations assez vagues, parfois purement qualitatives (l'appartenance à une classe d'universalité) des résultats quantitatifs (la valeur des exposants) [Fisher 1974, 1998]. Corrélativement, elles ont la capacité de montrer que certains termes ne jouent aucun rôle dans les propriétés asymptotiques; il suffit

qu'ils ne fassent pas sortir de la classe d'universalité du modèle initial. On parlede termes inessentiels ou non pertinents (irrelevant en anglais). On peut ainsi justifier rigoureusement l'utilisation de modèles minimaux pour décrire le comportement aux grandes échelles. En particulier renormalisation est une méthode générale, constructive et démonstrative, pour effectuer correctement les passages à la limite continue: elle permet d'unifier modèles discrets et modèles continus et de montrer que leurs propriétés asymptotiques sont identiques. Par exemple, on peut montrer que le processus de Wiener et les marches aléatoires browniennes appartiennent effectivement à la même classe d'universalité, celle de la diffusion normale [8].

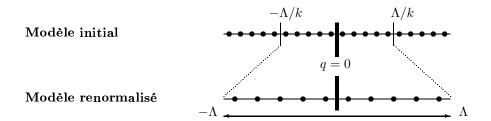


Figure 9: Renormalisation dans l'espace conjugué. Par rapport à la figure 8, il faut intervertir résolution et extension: une échelle minimale a donne une extension $\Lambda \sim 2\pi/a$ dans l'espace conjugué; la taille L détermine la résolution $\Delta q \sim 2\pi/L$. Le nombre de degrés de liberté est réduit en intégrant sur les grands vecteurs d'onde $(|q| > \Lambda/k)$. L'étape de renormalisation proprement dite doit établir un modèle effectif fermé, i.e. ne faisant intervenir que les vecteurs d'onde $|q| < \Lambda/k$ et décrivant la même réalité. Une dilatation d'un facteur k ramène l'extension apparente à la valeur Λ . Perceptible dans la limite $L \to \infty$, le caractère critique du phénomène observé se traduit par une singularité des composantes spectrales en q=0, correspondant à une accumulation de degrés de liberté significatifs comme le symbolise le trait fort; la renormalisation, agissant comme une loupe en q=0, permet de « déplier» la singularité, de l'intégrer par étapes successives dans une redéfinition du modèle et de ses paramètres (paramètres renormalisés) et ce faisant, de dégager les propriétés d'auto-similarité au voisinage de q=0.

Limites des méthodes de renormalisation

Le point fixe Φ^* (figure 10) dépend de l'opérateur de renormalisation R et de l'espace des modèles \mathcal{E} dans lequel on travaille. Une certaine invariance par difféomorphisme peut être établie, mais Φ^* n'est pas une grandeur universelle, et n'a d'ailleurs pas lieu de l'être: la localisation des points critiques (valeur de la température critique, par exemple) n'est pas une propriété universelle. Ce qui est universel est le regroupement d'une classe de modèles autour du représentant typique, idéal, qu'est le point fixe Φ^* , invariant par renormalisation donc présentant une propriété d'auto-similarité exacte. Toutes les familles paramétrées transverses à la variété stable $\mathcal{V}^s(\Phi^*)$ vont manifester le même comportement critique, déterminée par l'action de R dans la variété instable $\mathcal{V}^u(\Phi^*)$, au voisinage de Φ^* (figure 10).

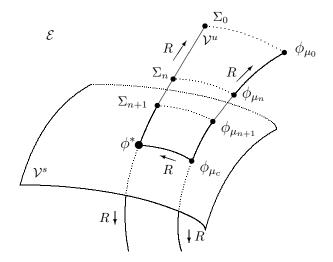


Figure 10: Flot de renormalisation dans un espace de modèles \mathcal{E} . Dans le cas où l'opérateur de renormalisation R possède un unique point fixe $hyperbolique \phi^*$ dans \mathcal{E} , on construit ses variétés stable \mathcal{V}^s et instable \mathcal{V}^u en ϕ^* . Le comportement critique d'un système physique contrôlé par le paramètre μ peut être relié aux caractéristiques de R si la famille $[\phi_{\mu}]_{\mu \geq \mu_0}$ de modèles le décrivant est transverse à \mathcal{V}^s , ayant donc une unique intersection $\overline{\phi_{\mu_c}}$ avec \mathcal{V}^s donnant la valeur critique μ_c du paramètre. Le système critique obtenu pour μ_c est relié au système critique typique que décrit ϕ^* par $\lim_{k \to \infty} R^k(\phi_{\mu_c}) = \phi^*$, montrant que ϕ^* est une fonction universelle de ce phénomène critique. Les exposants critiques sont directement reliés aux valeurs propres de l'opérateur renormalisé $DR(\phi^*)$, ce qui prouve leur universalité dans $\mathcal{E}.$ Il existe typiquement une variété Σ_0 telle que ses images réciproques $[\Sigma_n=R^{-n}\Sigma_0]_{n\geq 1}$ s'accumulent sur \mathcal{V}^s («feuilletage» transverse à \mathcal{V}^u). Si $DR(\phi^*)$ possède une seule direction instable de valeur propre $\delta > 1$ (comme sur la figure), la suite de paramètres $(\mu_n)_{n>0}$ définie par $\phi_{\mu_n} \in \Sigma_n$ converge vers μ_c avec $\mu_c - \mu_n \sim \delta^{-n}$. Par ailleurs, la longueur de corrélation du système satisfait $\xi(\mu_n)=k\xi(\mu_{n-1})$ si k est le facteur de changement d'échelle spatiale, ce qui $d\acute{e}montre$ la loi d'échelle $\xi \sim (\mu_c - \mu_n)^{u}$ où $\nu = \log k/\log \delta$. Le raisonnement se généralise au cas où $DR(\phi^*)$ possède plusieurs directions instables, lorsque le système possède plusieurs exposants critiques.

Il faut cependant souligner que les résultats ne seront en général pas des résultats exacts. En effet, ou bien la définition de la transformation de renormalisation présente un certain arbitraire (relations de fermeture pour obtenir une règle de structure ou d'évolution qui n'implique que les macro-états, dans le cas de la renormalisation dans l'espace réel), ou bien la mise en œuvre explicite de la démarche exige de recourir à un calcul perturbatif (développement en $\epsilon=4-d$, dans le cas de la renormalisation dans l'espace conjugué). Une autre source d'arbitraire vient du choix de l'espace des modèles \mathcal{E} , surtout lorsqu'on travaille dans un espace paramétré: plus on considère de termes dans l'hamiltonien ou la loi

d'évolution, plus on décrit finement l'effet du changement d'échelle dans l'espace des modèles, donc plus on a de chances de discriminer correctement les différentes classes d'universalité ²³. Ce sont alors des arguments de cohérence qui déterminent la validité d'une méthode de renormalisation: on montre que les paramètres qui pourraient venir élargir l'espace dans lequel agit la renormalisation ne jouent en fait aucun rôle dans les propriétés aux grandes échelles (paramètres «inessentiels»).

En conclusion, la localisation des points critiques (intersection des familles paramétrées avec la variété stable $\mathcal{V}^s(\Phi^*)$) ne sera déterminée que très approximativement par renormalisation, car elle est trop sensible aux choix arbitraires intervenant dans R. Le calcul des exposants critiques donne de bien meilleurs résultats (surtout par les méthodes développées dans l'espace conjugué) puisqu'il n'implique que le comportement linéaire de R au voisinage de Φ^* , sans qu'intervienne explicitement la localisation de Φ^* . L'universalité de ces exposants peut être établie avec une plus grande généralité car elle découle d'une partition de l'espace des modèles en classes d'universalité, plus robuste vis-à-vis des modifications de R que le comportement au voisinage des points fixes. On montre ainsi que les exposants critiques de systèmes de particules à l'équilibre thermique et régis par des interactions attractives à courte portée ne dépendent que de la dimension d de l'espace et du nombre n de composantes du paramètre d'ordre. Cette universalité est remarquablement vérifiée expérimentalement. Une discussion plus approfondie peut se trouver dans [8] et [21].

2.2.4 Renormalisation temporelle et systèmes dynamiques

Dans le contexte des systèmes dynamiques, des méthodes de renormalisation temporelles ont été développées pour mettre en évidence, quantitativement, des comportements invariants d'échelle observés au seuil d'apparition du chaos. J'ai présenté une revue de ces méthodes dans [8]. Je présenterai ici le cas du scénario du doublement de période, auquel j'ai plus directement contribué [3] [4]. Les aspects techniques sont reportés dans l'annexe E.

ASPECTS CRITIQUES DU CHAOS DÉTERMINISTE

Les systèmes dynamiques chaotiques sont un analogue temporel des systèmes critiques au sens où les plus infimes perturbations finissent pas avoir des répercussions à toutes les échelles. Cette sensibilité enlève tout intérêt à la notion de trajectoire, qu'il faut remplacer par une description statistique en termes de mesure invariante. L'étude porte alors non pas sur les détails d'une trajectoire particulière mais sur les propriétés globales du flot. Comme dans l'étude des transitions de phase, la mise en évidence de propriétés universelles, la détermination de classes d'universalité et de façon équivalente, l'analyse de la stabilité structurelle des modèles considérés deviennent les questions pertinentes.

Un comportement chaotique est également critique au sens où il possède une infinité de temps caractéristiques: un attracteur chaotique (dans le cas dissipatif) contient une *infinité d'orbites périodiques instables*, de périodes arbitrairement grandes. C'est l'analogue de

^{23.} Il peut arriver qu'une amélioration de la procédure de renormalisation conduise à raffiner la caractérisation des classes d'universalité associées. Inversement, des classes d'universalité peuvent rester partiellement indéterminées si la démarche de renormalisation n'est pas assez fiable ou précise, par exemple pour discriminer la frontière entre deux classes et l'appartenance d'un modèle à l'une ou l'autre de deux classes complémentaires [Fisher 1974, 1998].

l'existence de domaines de toutes tailles dans un système de spins d'Ising à T_c . Bien qu'instables, ces orbites influencent transitoirement la dynamique et lui donnent effectivement une infinité de temps caractéristiques. Nous allons retrouver explicitement cette propriété dans le scénario du doublement de période: au seuil d'apparition du chaos, toutes les orbites de période 2^n sont présentes (mais instables).

Toutefois, la propriété de mélange (mixing) associée aux régimes chaotiques développés se reflète dans une décroissance rapide, en général exponentielle, des corrrélations temporelles; ce n'est qu'au seuil d'apparition du chaos qu'on observe une divergence du temps de corrélation.

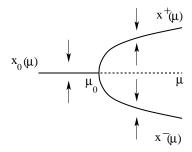


Figure 11: Bifurcation du doublement de période en temps discret, observée par exemple sur l'évolution $x_{n+1}=1-\mu x_n^2$ en $\mu_0=3/4$. Le point fixe $x_0(\mu)$ y est remplacé par un cycle de période 2: $x^{\pm}(\mu)=f_{\mu}[x^{\mp}(\mu)]$. Les flèches soulignent les branches stables.

LE SCÉNARIO DU DOUBLEMENT DE PÉRIODE

Dans ce scénario, le plus remarquable par son universalité et donc par son pouvoir prédictif, le passage d'une situation où le système physique se stabilise dans un état d'équilibre (point fixe stable) à une situation où le régime asymptotique est chaotique se fait par une succession de bifurcations associées chacune à un doublement de période [Feigenbaum 1978] [8].

À mesure qu'on augmente le paramètre de contrôle μ , le point fixe stable va laisser place en $\mu=\mu_0$ à un cycle ayant une certaine période T (le point fixe existe toujours pour $\mu>\mu_0$ mais il est alors instable). Puis, en $\mu=\mu_1$, ce cycle va à son tour se déstabiliser et être remplacé par un autre cycle stable de période 2T. Et ainsi de suite: le cycle stable de période $2^{j-1}T$ observé pour $\mu<\mu_j$ va se déstabiliser en $\mu=\mu_j$; il apparaît simultanément un cycle stable de période double 2^jT qui devient l'attracteur pour $\mu>\mu_j$. Le scénario est souvent observé dans une section de Poincaré: les cycles deviennent discrets, et la bifurcation impliquée est représentée sur la figure 11.

Cette bifurcation de doublement est observée par exemple sur l'évolution $x_{n+1} = f_{\mu}(x_n) \equiv 1 - \mu x_n^2$. L'unique point fixe $x_0(\mu)$ perd sa stabilité en $\mu_0 = 3/4$; on a alors $f'_{\mu_0}(x_0) = -1$. Cette traversée du cercle unité en -1 de la valeur propre de module maximal s'accompagne de l'apparition d'un cycle limite de période 2, déterminée en cherchant les point fixes de $f_{\mu} \circ f_{\mu}$. Ce cycle se raccorde continuement à la branche de points fixes en μ_0 : on vérifie que $x_0(\mu_0) = x^+(\mu_0) = x^-(\mu_0)$. Une succession de bifurcations du même type est observée lorsqu'on continue à augmenter μ . Il est par exemple facile de voir que $f_{\mu} \circ f_{\mu}$ présente une bifurcation de doublement en $\mu_1 = 5/4$, conduisant donc à un cycle de période 4 lorsqu'on revient à l'évolution engendrée par f_{μ} .

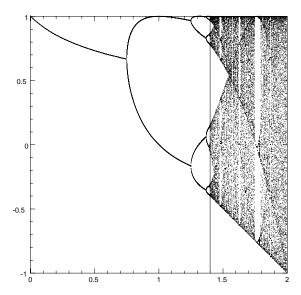


Figure 12: Diagramme de bifurcation de l'application logistique $f(x)=1-\mu x^2$. On place en abscisse le paramètre μ et en ordonnée l'attracteur. On voit nettement l'accumulation de doublements de période conduisant au chaos en $\mu_c \approx 1.4011550$.

Le premier point remarquable est que les doublements de période se succèdent indéfiniment (figure 12). La suite croissante $(\mu_j)_{j\geq 0}$ des valeurs de bifurcation tend vers une limite μ_c . En $\mu=\mu_c$, on observe l'apparition d'un régime chaotique. Le second point, encore plus remarquable, est l'universalité de ce scénario, mise en évidence tout d'abord numériquement puis analytiquement, par renormalisation [Feigenbaum 1978] [Coullet et Tresser 1978]. Les valeurs de bifurcation $(\mu_j)_{j\geq 0}$ sont spécifiques au système considéré, de même que leur limite μ_c . Par contre, l'accumulation de ces valeurs en μ_c suit une progression géométrique:

$$\lim_{j \to \infty} \frac{\mu_{j+1} - \mu_j}{\mu_{j+2} - \mu_{j+1}} = \delta \quad \iff \quad \mu_c - \mu_j \sim \delta^{-j}$$
(14)

où δ est un nombre universel: $\delta=4,66920...$ Cela signifie qu'il est identique pour tous les systèmes dans lesquels on observe cette accumulation de doublements de période conduisant au chaos: une analogie qualitative entre des comportements entraîne ici une analogie quantitative. Ce scénario est aussi appelé cascade sous-harmonique car dans l'espace des fréquences, chaque bifurcation correspond à l'apparition d'une fréquence moitié (sous-harmonique); c'est d'ailleurs le critère expérimental le plus simple et le plus fiable pour le mettre en évidence. Pour $\mu_j < \mu < \mu_{j+1}$, le spectre comprendra des pics en $\omega = \omega_0$, $\omega_1 = \omega_0/2, \ldots, \omega_j = \omega_0/2^j$. En $\mu = \mu_{j+1}$ apparaissent des raies spectrales en $\omega_{j+1} = \omega_j/2$ reflétant le doublement de période du régime asymptotique. Le spectre observé au seuil du chaos, en $\mu = \mu_c$, est un spectre large, ce qui reflète l'apparence aléatoire d'une dynamique chaotique. Ce scénario est observé dans de nombreuses situations expérimentales (par exemple dans la convection de Rayleigh-Bénard) et les mesures tendent à confirmer l'universalité du scénario et la valeur de δ [Manneville 1991].

Analyse par renormalisation du scénario du doublement de période

Ce scénario est complètement décrit et compris analytiquement [Collet et Eckmann 1980]. On sait caractériser les familles à un paramètre $(f_{\mu})_{\mu}$ de systèmes dynamiques qui vont présenter une accumulation de doublements de période, puis montrer par une méthode de renormalisation l'universalité de l'exposant δ et calculer sa valeur (figure 13). Ces familles forment la classe d'universalité du scénario.

En considérant le cas de la famille $f_{\mu}(x)=1-\mu x^2$, le point de départ de l'approche par renormalisation est le fait que le graphe de $f_{\mu_c}^2$, restreint à l'intervalle $[1-\mu_c,\mu_c-1]$ et dilaté du facteur $1-\mu_c=f_{\mu_c}(1)$ est presque superposé à celui de f_{μ_c} . Cette similitude du graphe conduit à comparer f et l'application $Rf(x)=(1/\lambda_f)f\circ f(x\lambda_f)$ où $\lambda_f=f(1)$ pour conserver la normalisation Rf(0)=1. Le facteur de décimation temporelle est ici k=2, choix naturel dans l'étude de doublements de période. L'opérateur de renormalisation est ainsi:

$$Rf(x) = \frac{1}{\lambda_f} f \circ f(x\lambda_f)$$
 avec $\lambda_f = f[f(0)] = f(1)$

La conjugaison de Rf et f^2 se transmet à leurs itérées: $(Rf)^n(x) = \lambda_f^{-1} f^{2n}(x\lambda_f)$, ce qui assure que les trajectoires engendrées par Rf se déduisent par décimation temporelle (d'un facteur 2) et changement d'échelle (d'un facteur λ_f^{-1}) de celles engendrées par f; elles auront donc des propriétés statistiques (moyennes temporelles) identiques. Le lien explicite entre les trajectoires et les itérées de R:

$$R^n f(x) = \frac{1}{\Lambda_n} f^{2^n}(\Lambda_n x)$$
 avec $\Lambda = f^{2^n}(0)$

montre comment l'itération de f (le long d'une trajectoire donnée) est reportée sur celle de R (dans l'espace des lois d'évolution). Le schéma de bifurcation (figure 12) confirme la pertinence du choix de R en montrant que les itérées $[f_{\mu}^{2^n}]_{n\geq 0}$ suivent le même scénario de doublage que f_{μ} . Elles présentent des cascades de bifurcations décalées: la j-ème bifurcation de $f_{\mu}^{2^n}$ a lieu en μ_{n+j-1} , en même temps que (j+n)-ème bifurcation de f_{μ} puisqu'elles correspondent à une bifurcation fourche élémentaire de $f_{\mu}^{2^{(n+j-1)}}$. R est ainsi adapté aux propriétés d'auto-similarité:

- de l'évolution au seuil du chaos puisque par construction $Rf_{\mu_c} \approx f_{\mu_c}$;
- du scénario puisque Rf_{μ_j} et $f_{\mu_{j-1}}$ sont donc comparables.

L'analyse de l'opérateur montre qu'il possède un point fixe φ hyperbolique, ayant des directions stables et des directions instables; la direction instable est en fait unique, associée à la valeur propre $\delta > 1$. L'analyse de l'action de R (linéarisée en φ) sur une famille à un paramètre $[f_{\mu}]_{\mu}$ d'un espace fonctionnel $\mathcal F$ approprié ²⁴ prouve que cette valeur propre δ est le taux de convergence suivant lequel s'accumulent les valeurs de bifurcation; il est donc identique pour toutes les familles présentant cette accumulation, ce qui est le cas dès qu'elles satisfont une condition de transversalité. Le raisonnement est schématisé sur la figure 13. L'analyse détaillée est présentée dans [8].

^{24.} \mathcal{F} est l'espace des applications $unimodales\ f$, définies sur [-1,1], paires, analytiques, strictement croissantes sur [-1,0] telles que f(0)=1, et que Sf<0 sur $[-1,1]-\{0\}$ où Sf est la dérivée Schwartzienne de $f\colon Sf=(f'''/f')-(3/2)(f'/f')^2$, ce qui assure la forme «en cloche» des fonctions de \mathcal{F} .

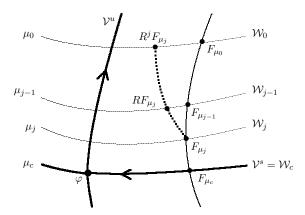


Figure 13: Renormalisation pour le scénario du doublement de période. $[F_{\mu}]_{\mu}$ est une famille d'applications unimodales transverse à la variété stable \mathcal{V}^s de la renormalisation R au point fixe φ . L'application critique est $F_{\mu_c} \in \mathcal{V}^s$. Les variétés $[\mathcal{W}_j]_{j \geq 0}$ sont le lieu des bifurcations de doublement successives donc $F_{\mu_j} \in \mathcal{W}_j$. L'action de R se résume dans les relations $\lim_{n \to \infty} R^n F_{\mu_c} = \varphi$ et $RF_{\mu_j} \in \mathcal{W}_{j-1}$. Linéariser R dans la relation approchée $RF_{\mu_j} \approx F_{\mu_{j-1}}$ conduit à la loi d'échelle $\mu_c - \mu_j \sim \delta^j$ $(j \to \infty)$ où $\delta > 1$ est l'unique valeur propre instable de $DR(\varphi)$.

On peut mettre en évidence d'autres classes d'universalité, déterminées par la régularité de la famille au point critique x=0: si le comportement est en $|x|^{1+\epsilon}$ au voisinage de 0 (et que la famille satisfait les conditions nécessaires à l'observation d'une accumulation de doublements de période), on observe un exposant δ_{ϵ} , que l'on sait déterminer de façon perturbative pour ϵ assez petit.

L'INFLUENCE DU BRUIT SUR LE SCÉNARIO DU DOUBLEMENT DE PÉRIODE

L'effet d'un bruit sur une évolution déterministe est sensible au voisinage d'une bifurcation ²⁵. L'explication intuitive s'appuie sur l'existence d'une ou plusieurs directions marginales (valeurs propres nulles ou de partie réelle nulle) à la bifurcation. Pour simplifier l'exposé, je prendrai ici le cas le plus simple de l'échange de stabilité entre deux points fixes (et non la bifurcation de doublement de période envisagée par la suite); au voisinage de la bifurcation vont coexister un point fixe stable et un point fixe instable. Pour toutes les valeurs du paramètre de contrôle distinctes mais assez proches de la valeur de bifurcation, il existe donc deux régions distinctes de l'espace de phase où la dynamique est très ralentie, centrées sur chacun des deux points fixes. En l'absence de bruit, les trajectoires vont finir par

^{25.} Par exemple, l'effet du bruit sur une bifurcation fourche (système dynamique en temps continu) peut être décrit à l'aide d'une équation de Langevin, ou de façon équivalente, par une équation de Fokker-Planck. La résultat est la convergence aux temps longs vers une unique distribution stationnaire, d'équilibre [Nicolis et Gaspard 1994]. Comme en l'absence de bruit, elle change de forme (unimodale en bimodale) à la valeur de bifurcation. Le point important, expliquant les conséquences observables du bruit, est que le pic est non gaussien au point de bifurcation.

pénétrer dans la région associée au point fixe stable, y demeurer définitivement et converger vers le point fixe stable. Au contraire, la présence de bruit induit des transitions entre les voisinages de ces deux points fixes. En effet, le bruit va sans arrêt déplacer la valeur effective de bifurcation du paramètre de contrôle: chaque point fixe est alternativement perçu comme le point fixe stable de la trajectoire, qui va se diriger vers lui jusqu'au prochain renversement de tendance. On aura donc une probabilité de présence asymptotique non nulle dans ces deux régions de l'espace de phase, dans tout l'intervalle de valeurs du paramètrer de contrôle autour de la valeur de bifurcation, d'autant plus grand que le bruit est important. Le raccord entre les deux branches se fera donc par l'intermédiaire d'une zone floue où les deux branches coexistence et sont alternativement visitées, ce qui implique aussi la traversées répétée de la zone intermédiaire: on observera un fort épaississement des «nœuds» du diagramme de bifurcation (figure 14). De ce fait, dans le cas du scénario du doublage de période, la présence d'un bruit va limiter le nombre N de bifurcations effectivement observables. Ce nombre N sera d'autant plus faible que le niveau de bruit η est important, ce qui est quantifié par un facteur γ , par lequel il faut diminuer le bruit pour observer une bifurcation supplémentaire: $N(\eta/\gamma) = N(\eta) + 1$. En collaboration avec Pierre Collet, nous avons montré par une méthode de renormalisation que ce facteur γ était universel au sein de classes de bruit; ces résultats sont présentés dans l'annexe E.

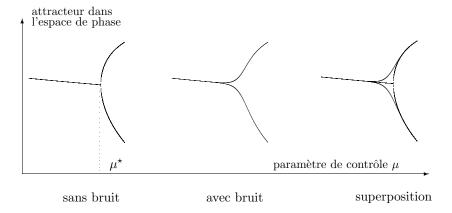


Figure 14: Influence du bruit sur la bifurcation de doublement de période. Sans bruit, la bifurcation a lieu pour une valeur μ^* bien définie, où les branches du 2-cycle se raccordent à la branche du point fixe avec une tangente verticale. Le bruit détruit ces deux caractéristiques: le régime asymptotique varie alors continuement avec μ . Le schéma de droite montre la superposition des précédents, pour mieux visualiser leurs différences.

2.2.5 Comparaison des phénomènes critiques spatiaux et temporels et des renormalisations associées

Transitions de phase et bifurcations

Je commencerai par montrer que les bifurcations présentent une étroite analogie avec les transitions de phase, qu'il s'agisse des propriétés d'échelle ou des propriétés d'universalité.

Je soulignerai tout d'abord que la limite asymptotique $t\to\infty$ est l'analogue d'une limite thermodynamique. Il s'agit également d'une idéalisation, correspondant à une situation limite qui n'est jamais strictement atteinte, mais qu'on espère être une approximation correcte de ce qui se passe aux temps longs mais finis. Le passage à la limite ne conservant que les termes dominants, la description est à la fois plus simple et plus universelle; elle permet de faire émerger les notions pertinentes, par exemple celle de bifurcation, de façon opératoire. Notons que la même difficulté apparaît lorsque le système dynamique dépend de façon singulière d'un petit paramètre ϵ . Il peut arriver que les limites $t\to\infty$ et $\epsilon\to0$ ne commutent pas [19]. Le diagramme de bifurcation obtenu pour $\epsilon=0$ sera alors qualitativement différent du comportement limite obtenu en considérant l'attracteur pour des valeurs ϵ tendant vers 0. De même, dans le modèle d'Ising, la limite thermodynamique ne commute pas avec la limite $H\to0$; il faut faire tendre le champ magnétique H vers 0 une fois déterminées les grandeurs thermodynamiques pour accéder au comportement réellement observé du système. Assurer un traitement correct de telles situations singulières où plusieurs limites interviennent conjointement est un des succès des méthodes de renormalisation [8].

Une bifurcation apparaît comme la version temporelle d'une transition de phase de type champ moyen; le paramètre d'ordre M est alors relié à l'état asymptotique du système dynamique. Avant la bifurcation ($\mu < \mu_0$), $x_0(\mu)$ est un point fixe stable; on peut toujours le ramener à 0 par changement de variable, de sorte que $M(\mu) = 0$ si $\mu < \mu_0$. Au-dessus de la bifurcation, l'état asymptotique peut être:

- un point fixe $x_1(\mu)$ (échange de stabilité) et on a $M(\mu) = x_1(\mu) \neq 0$;
- un cycle d'amplitude $r(\mu)$ et on a $M(\mu) = r(\mu)$.

En dimension 1, une bifurcation ne peut être qu'un échange de stabilité entre deux points fixes; l'analogie avec une théorie de champ moyen est alors exacte car le système dynamique $\dot{x} = V(x)$ peut s'écrire $\dot{x} = -\partial F/\partial x$; les points fixes s'obtiennent donc en minimisant F(x) qui joue ainsi le rôle de l'énergie libre de Landau.

Comme toutes les situations de transition où le système hésite entre deux régimes, une bifurcation va manifester des propriétés critiques. Considérons une évolution $\dot{x}=V(\mu,x)$ ayant $x_0=0$ comme point fixe stable si $\mu<\mu_0$ et présentant une bifurcation en $\mu=\mu_0$. Pour $\mu<\mu_0$, la dérivée $\partial V/\partial x$ prise en $x_0=0$ est négative, et on peut l'écrire $-1/\tau(\mu)$. Le système linéarisé s'écrit $\dot{x}=-x/\tau(\mu)$ et il a pour solution des exponentielles $x(0)\exp[-t/\tau(\mu)]$, dépendant de la condition initiale x(0). Le temps caractéristique $\tau(\mu)$ estime le «temps d'atteinte» du point fixe. Au point de bifurcation, la dérivée $\partial V/\partial x(\mu_0,0)$ s'annule, ce qui correspond à la divergence du temps caractéristique $\tau(\mu_0)=\infty$. Cette divergence du temps d'atteinte de l'attracteur est une signature tout à fait générale des points de bifurcation. Le système s'écrit à l'ordre le plus bas $\dot{x}=-cx^2$ où c est égal à (-1/2) $\partial^2 V/\partial x^2(\mu_0,0)$. L'intégration donne $x=x_0/[1+x_0ct]$ qui se comporte comme 1/ct aux temps longs: on a

donc un régime asymptotique invariant d'échelle et indépendant de la condition initiale. Ce régime est caractérisé par l'exposant 1. Nous pouvons ainsi résumer:

$$\mu < \mu_0: \quad \frac{dV}{dx}(\mu, 0) = -\frac{1}{\tau(\mu)} < 0 \qquad x(t) \sim e^{-t/\tau(\mu)}$$

$$\mu = \mu_0: \quad \frac{dV}{dx}(\mu_0, 0) = 0 \qquad x(t) \sim 1/t \text{ et } \tau(\mu_0) = \infty$$
(15)

Il peut arriver que toutes les dérivées $\partial^k V/\partial x^k(\mu_0,0)$ soient nulles pour tout $k \leq n$; on vérifie facilement qu'on a alors un exposant différent, égal à 1/n: asymptotiquement, l'approche du point fixe se fait avec le comportement $x(t) \sim t^{-1/n}$. Comme nous l'avons déjà mentionné, l'analogie a lieu avec les transitions de phase des théories de champ moyen: les exposants critiques seront toujours rationnels.

Une première condition est qu'il faut, comme pour les phénomènes critiques en mécanique statistique à l'équilibre, il faut distinguer deux catégories de criticalité temporelle, faible et forte:

- le voisinage d'une bifurcation entre des attracteurs simples: points fixes ou cycles limites. La situation est alors analogue à celle d'un point critique dans une théorie de champ moyen, i.e. un point critique en dimension $d > d_c$; en particulier, les exposants critiques sont obligatoirement rationnels.
- le seuil d'apparition du chaos, correspondant à une forme beaucoup plus forte de criticalité, analogue à celle d'un point critique en dimension $d>d_c$, comme je vais l'illustrer dans le tableau ci-dessous, comparant le modèle d'Ising et l'application logistique. Les exposants critiques y sont toujours universels, mais pas forcément rationnels. Dans le cas du scénario du doublement de période, en $\mu=\mu_c$, on peut montrer que l'attracteur possède des propriétés d'auto-similarité [Collet et Eckmann 1981] [8] et que les trajectoires présentent des corrélations temporelles à longue portée [Ebeling et Nicolis 1992].

Poursuivons l'examen de l'analogie en considérant les effets de taille finie. Si on observe les trajectoires sur une durée finie T insuffisante, elles pourront ne pas être encore parfaitement stabilisées sur l'attracteur mais seulement localisées dans son voisinage, d'autant plus que le temps d'atteinte de l'attracteur diverge à la bifurcation. Le diagramme de bifurcation qu'on obtient alors présente des distorsions similaires à celles observées sur le diagramme de phase d'un échantillon de taille finie N: les caractéristiques abruptes du diagramme, par exemple les sauts ou les tangentes verticales, disparaissent pour laisser la place à des tracés continus, sans accident (figure 4). Cela est tout à fait prévisible: les trajectoires de durée finie T sont régulières par rapport aux variations du paramètre de contrôle μ : ce n'est que dans la limite $T \to \infty$ qu'apparaissent des singularités, aux valeurs de bifurcation. Nous pouvons résumer l'analogie:

```
\begin{array}{cccc} t & \longleftrightarrow & \vec{r} \\ \text{dur\'e} \ T & \longleftrightarrow & \text{taille} \ L \\ \text{r\'egime asymptotique} & \longleftrightarrow & \text{limite thermodynamique} \\ & \int dm & \longleftrightarrow & \langle \ \rangle \\ \text{bifurcation} & \longleftrightarrow & \text{transition de phase} \\ \text{divergence du temps d'atteinte} & \longleftrightarrow & \text{ralentissement critique} \end{array}
```

Pour conclure, j'insisterai sur le fait que cette analogie est profonde, au point de pouvoir être vue comme une $identit\acute{e}$: une transition de phase n'est rien d'autre qu'une bifurcation de la dynamique microscopique sous-jacente, qui va explorer des régions différentes de l'espace de phase de part et d'autre de la transition (plus exactement, elle explore l'espace de phase avec des pondérations différentes). Les brisures de symétrie observées par exemple dans la transition ferromagnétique (brisure de la symétrie $M \leftrightarrow -M$) ou dans la formation du caoutchouc (brisure de symétrie s'exprimant à travers la non-équivalence topologique des différentes réalisations du réseau formant le caoutchouc) s'interprètent simplement comme des brisures d'ergodicité. Une phase sera une région invariante de l'espace des configurations. Elle n'est exactement invariante que dans la limite thermodynamique. En taille finie, on pourra encore avoir quelques transitions entre les différentes régions, ce qui correspond à une barrière d'énergie libre finie et une séparation floue des phases (je discuterai ce point au § 2.3.2). Les bifurcations sont ainsi le soubassement dynamique des transitions de phase.

Transitions critiques et transition vers le chaos

Nous venons de voir que l'analogie précédente incluait des transitions plus particulières: l'apparition d'un comportement chaotique, pouvant être mise en regard des transitions de phase fortement critiques ($d < d_c$). Concrètement, l'analogie se traduit dans la possibilité de transposer les outils de renormalisation développées en mécanique statistique, dans le contexte des phénomènes critiques, au domaine des systèmes dynamiques [8].

Dans le tableau ci-dessous, j'illustre cette idée et ses fructueuses conséquences avec la comparaison point par point des propriétés, respectivement de la transition critique du modèle d'Ising et du scénario vers le chaos par doublement de période, et de leur analyse. Cette analogie débouche naturellement sur les méthodes de renormalisation dynamiques, spatio-temporelles. Celles-ci ont tout d'abord été développées, essentiellement dans l'espace conjugué, pour décrire les propriétés dynamiques (relaxation ou réponse à une perturbation) des transitions de phase critiques [Hohenberg et Halperin 1977]. Les fluctuations spatiales, telles qu'on peut les mettre en évidence dans une description statistique, sont étroitement couplées aux fluctuations temporelles, si bien que le temps de corrélation et la longueur de corrélation vont simultanément diverger; il est donc naturel de traiter sur le même pied les dépendances spatiales et temporelles.

Les méthodes de renormalisation spatio-temporelles ont ensuite été appliquées à diverses équations aux dérivées partielles, éventuellement stochastiques, *i.e.* additionnées d'un terme de bruit, pour obtenir les propriétés d'échelle asymptotiques de phénomènes de croissance [Barabasi et Stanley 1995], de diffusion anormale [Goldenfeld 1992] [Bricmont et Kupiainen 1994] ou de turbulence [Forster et al. 1977] [Yakhot et Orszag 1986]. Elles peuvent également être mises en œuvre dans un cadre probabiliste (processus stochastiques), ce que je vais présenter dans le paragraphe suivant (§ 2.2.6).

MODÈLES	Modèle d'Ising	Scénario vers le chaos
	(à une dimension)	par doublement de période
		11
Extension	spatiale	temporelle
(discrétisation sur Z)	$\Delta x = x_{j+1} - x_j = a$ spatiale	$\Delta t = t_{j+1} - t_j = \tau$ temporelle
Invariance du modèle		<u> </u>
par translation $j \rightarrow j+1$	système homogène	système autonome
État individuel	$\begin{vmatrix} \log a \\ \log a \end{vmatrix} = o(x_0) \in \left\{ \begin{array}{c} 1 & +1 \\ 1 & +1 \end{array} \right\}$	instantané $x_1 = x(t_1) \in [-1, +1]$
(indexé par $j \in \mathbf{Z}$) État collectif	$s_j = s(x_j) \in \{-1, +1\}$ configuration	$x_j = x(t_j) \in [-1, +1]$ trajectoire
(N constituants)	<u> </u>	$(x_j)_{1 \le j \le N}$
Couplage direct entre	$[s] = (s_j)_{1 \le j \le N}$	$(x_j)_{1 \leq j \leq N}$
proches voisins $(j, j + 1)$	$h \cdot (I) = -I_{S \cdot S \cdot I}$	$x \dots = f(x)$
Paramètre de contrôle	$h_j(J) = -Js_j s_{j+1}$ $K = J/k_B T$	$x_{j+1} = f_{\mu}(x_j)$ μ
r arametre de controle	importance relative des interactions	importance des non linéarités
	par rapport aux fluctuations thermiques	importance des non imeantes
Description statistique	à l'équilibre thermique	enrégime stationnaire
Sessifican statistique	a requirere mermique	(sur l'attracteur, hors d'équilibre)
	distribution de Boltzmann $e^{-\mathcal{H}}$	mesure invariante
	associée à l'hamiltonien réduit	associée à la loi d'évolution
	$\mathcal{H}(N,K) = -\sum_{j=1}^{N-1} K s_j s_{j+1}$	$f_{\mu}(x) = 1 - \mu x^2$
ASPECTS CRITIQUES	$\sum_{j=1}^{j-1} \operatorname{Traj} = j+1$	$J_{\mu}(\omega)$ 1 $\mu\omega$
	1: 1, 1 1 2	. 1
Le caractère critique	limite thermodynamique $N \to \infty$	évolution asymptotique $N \to \infty$
se manifeste pour	$L \equiv Na \rightarrow \infty \text{ et } K \rightarrow K_c$	$t \equiv N\tau \to \infty \text{ et } \mu \to \mu_c$ période du cycle stable
Divergence de l'échelle caractéristique	longueur de corrélation (taille des domaines connexes de spins $s = +1$)	periode du cycle stable
Paramètre d'ordre	aimantation moyenne par spin	exposant de Lyapounov (enveloppe)
(global, ramené à un élément)	aimantation moyenne par spin	ou entropie topologique
RENORMALISATION	<u> </u>	ou entropie topologique
Décimation $N' = N/2$	$N \text{ spins} \rightarrow N/2 \text{ macrospins}$	$N \text{ pas} \rightarrow N/2 \text{ macropas}$
$(2j, 2j + 1) \rightarrow j$	$s'_j = s_{2j}$	$x_j' = x_{2j}/\lambda \text{ où } \lambda = f_\mu(1)$
$(2J,2J+1) \rightarrow J$	$s_j - s_{2j}$ trace partielle dans la fonction	$x_j = x_{2j}/\lambda$ of $\lambda = f_{\mu}(1)$ itération de f_{μ} et changement
	de partition	d'échelle $x' = x/\lambda$
Changement d'échelle conservant	do paration	a concine w w/n
l'échelle minimale de la description	$x'-\frac{x}{2} \rightarrow \Lambda x' = \frac{x_{2j+2}-x_{2j}}{2} - a$	$t'-\frac{t}{2} \rightarrow \Delta t' = \frac{t_{2j+2}-t_{2j}}{2} - \tau$
Invariants physiques	$x' = \frac{x}{2} \to \Delta x' \equiv \frac{x_{2j+2} - x_{2j}}{2} = a$ densité de spins $1/a$	$t' = \frac{t}{2} \to \Delta t' \equiv \frac{t_{2j+2} - t_{2j}}{2} = \tau$ domaine [-1, 1]
invariants physiques	densite de spins 1/ a	normalisation $f(0) = 1$
Conservation du système physique		
par la renormalisation ${\cal R}$	$Z[2N,\mathcal{H}] = C(\mathcal{H})^N Z[N,\mathcal{RH}]$	$f^{2N}(x) = \lambda(f)[\mathcal{R}f]^N(x/\lambda(f))$
Réduction de l'échelle	$Z[2N, \mathcal{H}] = C(\mathcal{H})^{N} Z[N, \mathcal{R}\mathcal{H}]$ $\xi[\mathcal{R}\mathcal{H}] = \xi(\mathcal{H}/2)$	$f^{2N}(x) = \lambda(f)[\mathcal{R}f]^N(x/\lambda(f))$ $\xi[\mathcal{R}f] = \xi(f)/2$
caractéristique	3. 3 3(1 /	3. 0.1 5/0//
Renormalisation r exprimée		
sur le paramètre de contrôle	$\mathcal{R}[\mathcal{H}(K)] = \mathcal{H}[r(K)]$	$\mathcal{R}(f_{\mu}) = f_{r(\mu)}$
Point critique = point fixe	$\mathcal{R}[\mathcal{H}(K)] = \mathcal{H}[r(K)]$ $r(K_c) = K_c$	$\mathcal{R}(f_{\mu}) = f_{r(\mu)}$ $r(\mu_c) = \mu_c$
instable de la renormalisation	$K_c = \infty$ pour Ising en $d = 1$	$\mu_c \approx 1.401155$ pour l'app. logistique
Lois d'échelle	Paramètre réduit θ , transformé par \hat{r} au cours de la renormalisation ($\theta_c = 0$).	
	Les lois d'échelles universelles résultent de la linéarisation $\hat{r}(\theta) = \delta\theta$,	
	où $\delta = \hat{r}'(\theta = 0) > 1$ s'obtient par l'analyse linéaire de \hat{r} au point fixe $\theta = 0$.	
	W . W (17)	
	$ heta=e^{-K} ext{ et } \hat{r}(e^{-K})=e^{-r(K)} \ e^{-r(K)} \sim \sqrt{2}e^{-K} ext{ donne } \delta=\sqrt{2}$	$\theta = \mu_c - \mu$ et $\hat{r}(\mu_c - \mu) = \mu_c - r(\mu)$
	$e^{-r(K)} \sim \sqrt{2}e^{-K} \text{ donne } \delta = \sqrt{2}$	$\mu_c - r(\mu_j) \sim \mu_c - \mu_{j-1} \sim \delta(\mu_c - \mu_j)$
		où $\delta \approx 4,66920$
	La loi d'échelle vérifiée par la portée des corrélations statistiques est	
$\xi(\theta) \sim \theta^{-\nu}$ où $\xi(\hat{r}(\theta)) = \xi(\theta)/2$ donne $\delta^{\nu} = 2$, soit $\nu = (\log 2)/(\log \delta)$.		

2.2.6 Renormalisation spatio-temporelle des processus de diffusion

Nous avons déjà mentionné au § 2.2.3 qu'une approche par renormalisation spatio-temporelle pouvait être utilisée pour établir l'équivalence asymptotique des marches aléatoires browniennes (modèles en temps discret) et des processus de Wiener (modèles en temps continu). La renormalisation peut paraître une sophistication inutile, puisque ce résultat peut se montrer plus directement; l'intérêt de cet exemple est essentiellement méthodologique, pour élaborer et tester la démarche. Par contre, les méthodes de renormalisation, et elles seules, peuvent établir le comportement asymptotique pour des marches aléatoires plus complexes (la mise en œuvre est évidemment plus technique). Par exemple, elles permettent de montrer qu'une mémoire finie (la distribution d'un pas dépendant de la réalisation des k pas précédents, $k < \infty$) [8] et qu'un faible désordre (probabilités de transition aléatoires, variant à chaque pas de temps) ne détruisent pas la diffusion normale [Bricmont et Kupiainen 1990]. Nous allons montrer que la renormalisation s'applique également aux processus décrivant des diffusions anormales, et qu'elle permet de prouver l'universalité de lois limites rencontrées en théorie des probabilités. Du point de vue physique, l'enjeu est de déterminer les classes d'universalité associées aux différentes lois de diffusion et de mettre en évidence en évidence dans chacune d'elles un représentant typique, exactement auto-similaire, qu'on pourra ensuite prendre comme modèle minimal.

DIFFUSION: DES TRAJECTOIRES FRACTALES ... SANS CRITICALITÉ

Les trajectoires d'une particule brownienne illustrent de façon exemplaire la notion d'autosimilarité. Cette caractéristique avait déjà été soulignée par Perrin ²⁶, à partir de l'analyse graphique de trajectoires enregistrées point par point avec des fréquences d'échantillonnage variables ([Perrin 1913], figure 15). Cette auto-similarité se traduit par l'absence de tangente, autrement dit par le caractère mal défini de la vitesse d'une particule brownienne, se reflétant dans la non-dérivabilité de son modèle mathématique, le processus de Wiener [Wiener 1948].

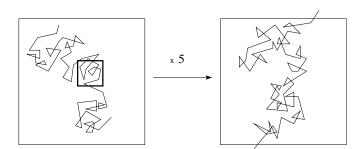


Figure 15: Auto-similarité de la trajectoire d'un grain de pollen animé d'un mouvement brownien. La trajectoire observée avec une résolution k fois plus fine et agrandie dans le même rapport ne se distingue pas de la trajectoire observée initialement.

^{26.} Il est d'ailleurs remarquable que cette propriété ait été décrite par Perrin, à partir de ses observations [Perrin 1913] bien avant l'émergence et le succès de la notion de fractale [Mandelbrot 1982].

Cette auto-similarité se retrouve dans les propriétés du processus de Wiener, de distribution invariante d'échelle au sens où elle prend la forme typique:

$$P_D(\vec{r},t) = \frac{1}{(2Dt)^{d/2}} G\left(\frac{r}{\sqrt{2Dt}}\right)$$
 avec $G(x) = \frac{1}{(2\pi)^{d/2}} e^{-x^2/2}$ (16)

Notons la forme gaussienne, de variance $\langle r^2 \rangle = 2dDt$ de cette distribution. Du point de vue mathématique, l'auto-similarité découle ici du théorème-limite central, pour une suite de variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées, de variance finie: une sommation par paquets de N pas redimensionnée par le facteur $1/\sqrt{N}$ converge (en loi) vers une variable aléatoire indépendante de N. Cette opération de sommation par paquets redimensionnée n'est rien d'autre qu'une renormalisation et nous verrons ci-dessous que P_D apparaît comme un point fixe de cette transformation.

Il est connu que les trajectoires du processus de Wiener (en dimension $d \geq 2$) sont presque sûrement de dimension fractale égale à 2 [Falconer 1990]. Mais l'auto-similarité du mouvement brownien est en un sens triviale, ou du moins naturelle, et de ce point de vue la diffusion brownienne n'est pas un phénomène critique. La loi de diffusion normale découle précisément de l'absence de corrélations temporelles entre les pas successifs et elle exige que ces pas aient une variance finie. Le phénomène a donc un temps de corrélation fini τ (la durée moyenne minimale d'un pas pour que les pas soient indépendants – l'analogue temporel d'une longueur de persistance) et une longueur caractéristique $a(\tau)$ associée (pas de variance $a^2(\tau) < \infty$). Le rapport $a^2/2d\tau = D$ est bien défini, donnant le coefficient de diffusion du grain. La persistance de cette relation $r^2(t) \sim 2dDt$ aux échelles supérieures apparaît en quelque sorte comme l'invariance d'échelle «triviale» d'un processus stochastique, au même titre que $r(t) \sim vt$ est l'invariance d'échelle «triviale» d'un mouvement déterministe.

Suivant la distinction établie au § 2.2.2, le mouvement brownien présente ainsi une criticalité qu'on pourrait qualifier de faible, et une invariance d'échelle «normale», comparé à la diffusion anormale (ou «anomale») et à la corrélation temporelle de portée infinie des marches aléatoires sans recouvrement. À l'appui de cette qualification d'auto-similarité non critique de la diffusion normale et du mouvement brownien, je donnerai les arguments complémentaires suivants:

- les fluctuations sont gaussiennes;
- la diffusion normale est correctement décrite par la théorie de champ moyen associée $\partial_t P = D\Delta P$ où P est la distribution de probabilité de présence d'une particule (équation de Fokker-Planck, à l'échelle mésoscopique) ou la concentration locale moyenne (équation de diffusion, à l'échelle macroscopique). Il est d'ailleurs remarquable que l'équation prenne la même forme à l'échelle mésoscopique et à l'échelle macroscopique, ce qui signifie que les fluctuations microscopiques ont été déjà entièrement intégrées dans le paramètre effectif D dès l'échelle mésoscopique.
- on peut prendre en compte dans D une modification non critique des propriétés du milieu. Par exemple, on aura $D_{eff} < D$ dans un milieu poreux où les pores ont une taille caractéristique finie [Nicholson] [21]. Par contre, si la diffusion prend place sur un milieu fractal, la théorie de champ moyen échoue et la diffusion devient anormale.
- l'effet d'une perturbation de taille et de temps caractéristiques finis sont sans conséquences à l'échelle globale. Aucune amplification critique (ou ralentissement critique de la relaxation)

n'est à l'œuvre. Ajouter un bruit sur $\partial_t P = D\Delta P$ est sans conséquences qualitatives. Nous allons voir au § 2.3.1 que ce n'est plus le cas en présence d'un terme de réaction non linéaire (systèmes de réaction-diffusion). Par exemple, si des réactions chimiques auto-catalytiques prennent place entre les molécules qui diffusent, les fluctuations de densité peuvent être amplifiées par la réaction autocatalytique qu'elles alimentent et conduire à des corrections macroscopiques (voir [Lemarchand et Vidal 1988] et [6]), alors qu'elles sont d'effet moyen nul dans un système purement diffusif.

- par comparaison, la diffusion est critique si la variance des pas élémentaires est infinie $(a(\tau) = \infty)$, par exemple les vols de Lévy) ou si la corrélation temporelle entre les pas est de portée infinie $(\tau = \infty)$, par exemple les marches aléatoires sans recouvrement). Autrement dit, les phénomènes critiques associés à la diffusion sont tous les phénomènes de diffusion anormales, dus [8] [21]:
- l'existence de corrélations temporelles à longue portée (mouvements browniens fractals);
- ou bien à l'existence de fluctuations instantanées géantes, de variance infinie (vols de Lévy). On obtient alors une loi de diffusion $\langle X^2(t)\rangle \sim t^{2\gamma}$ où l'exposant γ s'écarte de la valeur normale égale à 1/2.

RENORMALISATION D'UN PROCESSUS STOCHASTIQUE MARKOVIEN

L'objectif est de déterminer le comportement dominant aux grandes échelles (spatiales et temporelles) d'un processus $[\bar{X}_t]_{t\in\mathbf{R}}$, stationnaire et à valeurs dans \mathbf{R}^d . La renormalisation doit intégrer les détails à petite échelle du mouvement pour faire émerger par itération ses caractères statistiques observables aux échelles macroscopiques. Elle est complétée par une contraction conjointe des temps (d'un facteur K) et des longueurs (d'un facteur k) pour conserver les résolutions apparentes. Cette démarche très classique va s'expliciter sur la fonction caractéristique $\varphi(\bar{u},t)$ des accroissements ou sur la probabilité de transition $p(\vec{r},t)$. On définit 27 ainsi des opérateurs de renormalisation $[\mathcal{T}_{k,K}]_{k>0,K>0}$ par:

$$[\mathcal{T}_{k,K}\varphi](\bar{u},t) \equiv \varphi(\bar{u}/k,Kt) \qquad K > 0, \quad k > 0$$
(17)

ou par le biais des générateurs infinitésimaux du «groupe de renormalisation»:

$$A_{1} = (d\mathcal{T}_{k,1}/dk)(k=1) \qquad [A_{1}\varphi](\bar{u},t) = -\bar{u}.[\bar{\nabla}_{\bar{u}}\varphi](\bar{u},t)$$

$$A_{2} = (d\mathcal{T}_{1,K}/dK)(K=1) \qquad [A_{2}\varphi](\bar{u},t) = t(\partial_{t}\varphi)(\bar{u},t)$$

$$(18)$$

On définit parallèlement des opérateurs $[\mathcal{R}_{k,K}]_{k>0,K>0}$ par ²⁸:

$$[\mathcal{R}_{k,K}(p)](\bar{r},t) \equiv k^d \ p(k\bar{r},Kt) \qquad k > 0, \quad K > 0$$

$$\tag{19}$$

ou par les générateurs infinitésimaux du groupe de renormalisation associé:

$$B_{1} = (d\mathcal{R}_{k,1}/dk)(k=1) \qquad [B_{2}p](t,\bar{r}) = [(d+\bar{r}.\bar{\nabla}_{\bar{r}})p](t,\bar{r})$$

$$B_{2} = (d\mathcal{R}_{1,K}/dK)(K=1) \qquad [B_{2}p](t,\bar{r}) = t(\partial_{t}p)(t,\bar{r})$$
(20)

^{27.} Il faut bien sûr préciser l'espace sur lequel agit $\mathcal{T}_{k,K}$, i.e. l'espace des fonctions caractéristiques [8]. 28. Dans le cas général, les probabilités de transition dépendent explicitement de la valeur initiale \vec{x} et de la valeur finale \vec{y} du processus et pas seulement de son accroissement $\vec{r} = \vec{x} - \vec{y}$; elles se renormalisent alors suivant $[\mathcal{R}_{k,K}(p)](\bar{x},\bar{y},t) \equiv k^d \ p(k\bar{x},k\bar{y},Kt)$.

L'action de la renormalisation sur le déplacement quadratique moyen \mathcal{D} (où nous indiquerons explicitement de quel processus il s'agit, via la mention de la fonction caractéristique φ ou de la probabilité de transition p) s'obtient aisément:

$$k \mathcal{D}[T_{k,K}(\varphi), t] = \mathcal{D}(\varphi, Kt)$$
 qui s'itère $k^n \mathcal{D}[T_{k,K}^n(\varphi), t] = \mathcal{D}(\varphi, K^n t)$ (21)

ou, de façon analogue:

$$k \mathcal{D}[\mathcal{R}_{k,K}(p),t] = \mathcal{D}(p,Kt)$$
 qui s'itère $k^n \mathcal{D}[\mathcal{R}_{k,K}^n(p),t] = \mathcal{D}(p,K^nt)$ (22)

La limite $t \to \infty$ est ainsi reportée sur l'itération $n \to \infty$ de l'opérateur $\mathcal{T}_{k,K}$ ou $\mathcal{R}_{k,K}$. On cherche ensuite les points fixes de ces opérateurs. Ils vont dépendre de $\alpha = \log K/\log k$. Je travaillerai désormais avec les fonctions caractéristiques et les opérateurs $[T_{k,K}]_{k>0,K>0}$: les points fixes de tous les opérateurs $[T_{k,k^{\alpha}}]_{k>0}$ sont de la forme restreinte $\varphi_{\infty,\alpha}(\bar{u},t)=$ $\phi_{\alpha}[\operatorname{sg}(t)\bar{u}|t|^{1/\alpha}]$ où $\operatorname{sg}(t)$ est le signe de t. Ces points fixes définissent la notion de processus auto-similaire (en loi). La loi de diffusion d'un processus auto-similaire en loi est exactement $\mathcal{D}^2(t) = D|t|^{2/\alpha}$. La démarche de renormalisation s'achève par l'analyse des opérateurs $[\mathcal{T}_{k,k^{\alpha}}]_{k>0}$ au voisinage d'un de leurs points fixes $\varphi_{\infty,\alpha}$ communs. Les éléments du bassin d'attraction de $\varphi_{\infty,\alpha}$, convergeant vers $\varphi_{\infty,\alpha}$ sous l'action itérée de la renormalisation, sont associés à des processus ayant le même comportement asymptotique: lorsque la durée d'observation t tend vers l'infini, les variables aléatoires $t^{-1/\alpha}[\bar{X}_t - \bar{X}_0]$ convergent en loi vers une même variable aléatoire \bar{Y}_{α} , de fonction caractéristique $\varphi_{\infty,\alpha}(.,t=1)$. Les processus associés aux différentes fonctions φ du bassin d'attraction de $\varphi_{\infty,\alpha}$ ont la même loi de diffusion asymptotique $\mathcal{D}^2(\varphi,t) \sim D|t|^{2/\alpha}$ (si $t\to\infty$) où $D\equiv \mathcal{D}^2(\varphi_{\infty,\alpha},1)$; on peut estimer la rapidité de la convergence et majorer les restes. Une présentation plus détaillée se trouve dans [8]. Notons bien que la renormalisation qui vient d'être présentée ne s'applique qu'à des processus markoviens. D'autres méthodes doivent être développées dans le contexte des marches aléatoires auto-évitantes de mémoire infinie (modèles de polymères, [8]).

Mouvements browniens fractionnaires

On obtient une famille particulière de points fixes du groupe $[\mathcal{T}_{k,k^{\alpha}}]_{k>0}$ en imposant que le processus $(X_t)_{t>0}$, stationnaire et à valeurs dans \mathbf{R}^d , ait des accroissements gaussiens isotropes. Leur fonction caractéristique est donc de la forme $\varphi(\bar{u},t) = \exp(-u^2\sigma^2(t)/2)$. L'auto-similarité en loi $\mathcal{T}_{k,k^{\alpha}}\varphi = \varphi$ de ces processus exige que $\varphi(\bar{u},t) = \phi(u|t|^{1/\alpha})$; la forme générale de ces solutions, appelées processus browniens fractionnaires, est donc:

$$\varphi(\bar{u},t) = \exp[-au^2|t|^{2H}]$$
 où $H = 1/\alpha$ (exposant de Hurst) (23)

et la loi de diffusion associée est: $\mathcal{D}(t) = |t|^H$. Les accroissements sont positivement corrélés si H > 1/2 (mouvement persistant), négativement corrélés si H < 1/2 (mouvement antipersistant); ils ne sont indépendants que si H = 1/2, ce qui correspond au mouvement brownien. L'exposant de Hurst H décrit donc la nature et l'importance des corrélations temporelles du processus. Les mouvements browniens fractionnaires d'exposant H > 1/2 sont reliés aux phénomènes critiques car les comportements coopératifs qu'ils décrivent sont auto-similaires et engendrent des propriétés macroscopiques invariantes d'échelle.

Lois et vols de Lévy

On obtient une autre famille de points fixes du groupe $[\mathcal{T}_{k,k^{\alpha}}]_{k>0}$ en imposant que les processus stationnaires $[\bar{X}_t]_{t>0}$ associés (auto-similaires en loi) soient continus en loi et à accroissements indépendants. Limitons nous à un processus réel. La fonction caractéristique $\varphi(u,t)$ de ses accroissements, continue par rapport à t et vérifiant $\varphi(u,t+s)=\varphi(u,s)\varphi(u,t)$ du fait de leur indépendance, sera donc cherchée de la forme $\varphi(u,t)=[\varphi(u,1)]^t$. L'auto-similarité en loi impose $\varphi(u,t)=\phi^{\mp}(t|u|^{\alpha})$ où le signe \mp réfère au signe de u. Les solutions, appelées des lois stables²⁹ ou lois de Lévy, sont:

$$\varphi(u,t) = \exp(-a^{\mp}t|u|^{\alpha}) \qquad t \ge 0, \ u \in \mathbf{R}$$
 (24)

Le mouvement brownien (processus de Wiener) correspond à $\alpha=2$. Dans tous les autres cas $(\alpha<2)$, φ n'est pas deux fois dérivable en u=0, et le processus associé est donc de variance infinie; il est connu sous le nom de vol de Lévy. Les lois stables et leur extension temporelle, les vols de Lévy, décrivent donc des situations critiques où les fluctuations locales instantanées, statistiquement indépendantes, sont inorganisées mais d'amplitude suffisante pour perturber l'observation macroscopique.

2.2.7 Invariance d'échelle et renormalisation: quelques conclusions

La place des phénomènes critiques et de l'invariance d'échelle

La compréhension des phénomènes critiques correspond à un énorme progrès fondamental, tant au niveau conceptuel avec la notion d'invariance d'échelle et de lois d'échelle qui l'expriment quantitativement (§ 2.2.1), celle de criticalité (§ 2.2.2), celle d'universalité des exposants critiques (§ 2.2.3), qu'au niveau technique, avec les théories d'échelle (scaling) et les méthodes de renormalisation. En pratique, ces phénomènes peuvent cependant apparaître comme des phénomènes marginaux: il faut par exemple se placer dans une zone parfois très étroite (quelques milliKelvins, [21]) pour percevoir les propriétés critiques. Cette restriction est contrebalancée par les trois points suivants:

- même s'ils correspondent à des situations concrètes rarement observées exactement, les points critiques correspondent à des points de transition entre des régimes qualitativement différents, et la compréhension de ces régimes va de pair avec celle de la transition faisant passer de l'un à l'autre. Le même argument motive l'étude des bifurcations, lesquelles présentent d'ailleurs des aspects critiques, comme nous l'avons montré au § 2.2.5;
- certains systèmes, comme les polymères isolés (*i.e.* en solution assez diluée) dont on étudie les propriétés conformationnelles (§ 2.3.2), manifestent des propriétés d'invariance d'échelle à toute température, dès que leur longueur tend vers l'infini [De Gennes 1984].
- comme nous l'avons mentionné au § 2.2.2, il est apparu que certains systèmes, maintenus dans une situation hors d'équilibre par une alimentation continue en matière ou en énergie,

^{29.} La fonction de répartition F de la variable aléatoire Z associée à une «loi stable» est en effet stable par convolution au sens où, pour tous réels $a_1>0$, $a_2>0$, b_1 et b_2 , il existe A>0 et B tels que: $F_{a_1,b_1}*F_{a_2,b_2}=F_{A,B}$ où $F_{a,b}(z)\equiv Prob\left[aZ+b\leq z\right]$.

pouvaient évoluer spontanément vers un état critique, et non à la suite d'un réglage extérieur; on parle de criticalité auto-organisée [Bak et al. 1988].

Je soulignerai par ailleurs que l'invariance d'échelle est une propriété forte, correspondant à une forme d'homogénéité du phénomène dans l'espace des échelles (espace conjugué), ce que reflète le comportement en loi de puissance du spectre $S(\omega,k)$ (transformée de Fourier de la fonction de corrélation). Elle ne correspond donc pas à une réelle complexité du phénomène, et fournit au contraire un argument permettant de réduire sa description à la détermination d'exposants critiques. La complexité apparaît alors lorsqu'on perd la simplification apportée par l'invariance d'échelle tout en gardant l'existence de corrélations à longue portée et de phénomènes collectifs. Elle exige une approche simultanément locale et globale, du système, ni réductionniste, ni moyenne, mais intégrant les éléments dans des schémas d'organisation collective: c'est ainsi de nouveaux outils qui doivent être élaborés. Je reviendrai sur ce point et sur les perspectives qu'ouvrent l'étude des systèmes complexes au § 4.1.

Processus auto-similaires, criticalité et renormalisation

Il est possible d'établir un lien entre les processus auto-similaires, les phénomènes critiques et la renormalisation, dans le cadre des théorèmes probabilistes généralisant le théorème-limite central [Jona-Lasinio 1975, 2003]. La démarche reprend l'idée des blocs de spins de Kadanoff [1966]: étant donné un processus $(X_k)_k$ (ici en temps discret pour simplifier), on construit un nouveau processus en effectuant une sommation par paquets (coarse-graining):

$$Z_j^{(n)} = n^{-\alpha} \sum_{k=1}^{nj} X_k \tag{25}$$

Il s'agit alors de déterminer pour quelle valeur de l'exposant α le processus $Z^{(n)}$ et/ou ses accroissements présentent un comportement non trivial dans la limite $n \to \infty$. Dans le cas où les variables aléatoires $(X_k)_k$ sont identiquement distribuées, indépendantes et de variance finie, on doit prendre $\alpha=1/2$ (théorème-limite central) et $Z_j^{(n)}$ converge en loi vers une gaussienne quand $n \to \infty$ (à j fixé). Au contraire, il faudra prendre une valeur $\alpha \neq 1/2$ adéquate si la suite $(X_k)_k$ présente des corrélations temporelles à longue portée ou si la variance de X_k est infinie. D'une façon plus directe que celle présentée au § 2.2.6, on peut ainsi faire apparaître des lois stables et les processus browniens fractals comme des processus auto-similaires, points fixes d'une famille de transformations de renormalisation. Cette démarche de renormalisation permet de généraliser le théorème-limite central à de nouvelles situations, critiques soit parce que les fluctuations élémentaires divergent, soit parce que les fluctuations locales présentent corrélations à longue portée [8], criticalité que les résultats du § 2.2.6 avaient déjà dégagée.

PORTÉE DES MÉTHODES DE RENORMALISATION

J'ai montré dans ce paragraphe § 2.2 que les méthodes de renormalisation temporelles et spatio-temporelles sont fondées sur les mêmes principes et suivent des étapes tout à fait similaires à celles des méthodes de renormalisation utilisées en mécanique statistique à l'équilibre. En particulier, elles ne s'appliquent qu'à des phénomènes invariants d'échelle, précisément pour dégager quantitativement cette invariance d'échelle, en explicitant les lois d'échelle associées, et pour calculer leurs exposants.

En conclusion, je soulignerai que les méthodes de renormalisation sont bien plus qu'un outil mathématique sophistiqué. C'est un véritable changement dans la façon de concevoir et d'utiliser les modèles qu'elles ont suscité: on travaille avec elles dans un espace de modèles, et non dans l'espace des états d'un modèle donné. Une des idées de base de ces méthodes est précisément d'expliciter le caractère relatif d'un modèle: un même phénomène est décrit par différents modèles suivant l'échelle minimale de la description. En reliant entre eux des modèles à différentes échelles:

- elles donnent accès, de façon à la fois démonstrative et constructive, aux propriétés d'invariance d'échelle du phénomène. Par exemple, en reliant les longueurs L(a) et L(ka) de deux modèles d'une courbe fractale à des résolutions spatiales a et ka, on peut en faisant varier k avoir accès à d_f . De même, en reliant le paramètre $K = \beta J$ d'un réseau de spins au paramètre $K' = r_k(K)$ du réseau renormalisé (blocs de k^d spins et contraction des longueurs d'un facteur 1/k), on a accès aux exposants critiques (au point critique $K = K_c$), reliés à la différentielle $r'_k(K^*)$ prise au point fixe $K^* = r_k(K^*) \approx K_c$;
- elles montrent la cohérence de ces différentes descriptions, là encore de façon constructive, en explicitant le lien entre les paramètres des modèles aux différentes échelles. Je citerai de nouveau le cas d'école suivant lequel on montre qu'une marche aléatoire idéale dont es pas (indépendants) ont une longueur a et une durée τ , modélise le même phénomène que le processus de Wiener de coefficient $D=a^2/2d\tau$;
- elles permettent de ranger les modèles en classes d'universalité, présentant le même comportement asymptotique. Corrélativement, elles permettent de déterminer les termes (termes inessentiels) qui n'affectent pas ce comportement, i.e. qui ne modifient pas les lois d'échelles qui le décrivent, et justifient ainsi l'usage de modèles minimaux pour étudier les propriétés critiques.

2.3 Des situations plus complexes

La classification bipartite des phénomènes physiques que je viens d'exposer, d'une part en phénomènes présentant une claire séparation 30 des échelles (§ 2.1), d'autre part en phénomènes critiques (§ 2.2), a dégagé des concepts et des outils importants; elle est néanmoins trop réductrice et je vais dans ce paragraphe lui apporter quelques élargissments. À partir de mes recherches sur les fronts de réaction-diffusion, sur les transitions conformationnelles de macromolécules isolées et sur les mécanismes d'auto-organisation, je discuterai ici des comportements qu'il est difficile de classer dans l'une ou l'autre des deux catégories.

Une première raison, omniprésente, pour laquelle un système peut échapper à la classification précédente réside dans les effets de taille finie. En taille finie, la séparation des échelles et la criticalité (quantifiée par la divergence de la portée des corrélations et la taille des fluctuations) deviennent des notions relatives, et la frontière entre les deux catégories de phénomènes s'estompe, d'autant plus que la taille du système est réduite. Les fluctuations, même si elles ne sont pas critiques, ont un poids important. Il n'est plus possible de les négliger et elles peuvent aller jusqu'à remettre en cause les résultats de la description macroscopique. Nous verrons de tels effets de taille finie au § 2.3.1, sur la sélection de la vitesse de propagation d'un front de réaction-diffusion, à faible concentration, et au § 2.3.2, sur la nature de la transition de repliement d'un homopolymère isolé. Il est alors indispensable de partir du niveau le plus microscopique, qui reste la base incontestable, en général.

J'ai souligné ces derniers mots car une seconde raison de raffiner la vision dichotomique des § 2.1 et § 2.2. est l'existence de rétroactions du niveau macroscopique sur le niveau microscopique; elles rendent en fin de compte indissociables les échelles, même si elles semblent bien séparées; dans les systèmes ouverts, elles conduisent à des structures auto-organisées non triviales (§ 2.3.3). On doit abandonner l'image de comportements macroscopiques découlant par voie de conséquence des phénomènes microscopiques, pour la remplacer par celle d'une causalité circulaire, où chaque niveau influence et est influencé par les autres. Ce nouveau type d'organisation inter-échelles semble être la règle chez les organismes vivants [Polanyi 1968] et sera le leitmotiv des chapitres suivants, axés sur des problématiques biologiques.

Pour terminer cette introduction et annoncer le chapitre 3, je mentionnerai que les thèmes de ce § 2.3 peuvent être repris dans une perspective biologique. Les fluctuations microscopiques («bruit moléculaire»), dont nous discuterons le rôle dans les réactions chimiques au § 2.3.1, doivent souvent être prises en compte en biologie cellulaire, car les concentrations de certains réactifs peuvent être très faibles dans les compartiments cellulaires (certaines protéines ne sont vraisemblablement présentes qu'en quelques unités [Mentré 1995] [Luby-Phelps 2000]). Les transitions conformationnelles de macromolécules isolées interviennent dans un très grand nombre de processus biologiques moléculaires; la régulation d'une réaction biochimique est en effet très souvent assurée non par la présence ou l'absence d'un réactif (ou d'un catalyseur) mais par sa conformation, active ou inactive, ce qui permet des réponses plus rapides et mieux contrôlées (voir § I.5). Enfin, je citerai dès le § 2.3.3 des exemples montrant l'importance de la notion d'auto-organisation en biologie, depuis l'échelle subcellulaire jusqu'à l'échelle des populations.

^{30. «}Séparation» est ici à comprendre au sens de «découplage partiel», comme l'ont illustré les différents exemples présentés au § 2.1; il serait sinon trivial de dire que les échelles microscopiques et macroscopiques sont séparées.

2.3.1 Influence du bruit sur un front de réaction-diffusion

En collaboration avec Annie et Hervé Lemarchand, LPTL, et Michel Mareschal, Département de Chimie-Physique, Université Libre de Bruxelles.

FRONTS DE RÉACTION-DIFFUSION

On appelle systèmes de réaction-diffusion des systèmes étendus dont l'évolution spatiotemporelle résulte de la conjonction d'une réaction locale et d'un couplage à courte portée, prenant la forme d'un terme de diffusion («couplage diffusif»):

$$\partial_t a = D\Delta a + F(a) \tag{26}$$

Ces systèmes admettent, entre autres solutions remarquables, une classe de solutions appelées des fronts, se propageant sans déformation à une vitesse c constante: a(x,t) = A(x-ct). Ces solutions, intéressantes à de nombreux titres, montrent en particulier qu'une organisation spatio-temporelle globale peut émerger d'interactions uniquement locales(i.e. à courte portée). Je me limiterai dans ce paragraphe aux problématiques que j'ai abordées. Une présentation plus générale des fronts de réaction-diffusion, des résultats mathématiques et des questions physiques qu'ils soulèvent est donnée dans l'annexe F; j'y ai également reporté les aspects techniques des résultats que je vais simplement énoncer ici.

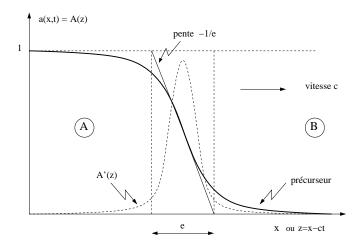


Figure 16: Front d'onde observé avec la réaction auto-catalytique $A+B\to 2A$ lorsque les deux espèces A et B ont des coefficients de diffusion identiques et sont initialement séparées [Fisher 1937] [Kolmogorov et al. 1937]. La grandeur représentée est la concentration locale de l'espèce A, rapportée à la concentration totale (homogène et constante); la concentration relative de l'espèce B est ainsi b(x,t)=1-a(x,t). Dans le référentiel mobile à la vitesse de propagation c, le profil A(z) du front est stationnaire (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. La dynamique de propagation, en particulier la sélection de la vitesse de propagation c, s'avère être contrôlée par le comportement dans la région $A \approx 0$ appelée le «précurseur» du front; elle est aussi sensible au bruit qui peut affecter cette zone.

Avec Annie Lemarchand (LPTL), nous avons étudié la propagation d'un front dans un état instable, situation observée lorsque le terme de réaction est essentiellement quadratique, par exemple F(a) = Ka(1-a) (voir figure 16). Ce type de front admet un continuum de vitesses de propagation: pour toute vitesse $c \geq c_{min} = 2\sqrt{KD}$, il existe une solution de type «front» décrivant la propagation de l'état stable $u \equiv 1$ dans l'état instable $u \equiv 0$ à la vitesse c. Mais une seule solution, celle se propageant à la vitesse minimale c_{min} , semble observée de façon reproductible expérimentalement ou numériquement (voir annexe F). Cette situation, où intervient un mécanisme de sélection d'une solution parmi toutes celles que peut développer la dynamique, est potentiellement sensible au bruit. C'est ce point que nous avons étudié, en portant notre attention sur l'influence du bruit interne sur la vitesse de propagation. J'ai souligné le qualificatif interne car le bruit envisagé est différent d'un bruit extérieur qui décrirait simplement l'influence d'un environnement fluctuant. Un tel bruit extérieur peut en général être considéré comme un bruit blanc, surimposé de façon additive à la dynamique déterministe. Au contraire, le bruit interne va être directement couplé à la dynamique du système puisqu'il en est par définition la composante microscopique, et ses propriétés statistiques seront prescrites par les paramètres et l'état du système (et il faudra déterminer ces propriétés dans une étude préalable). Avant de présenter nos résultats, je vais décrire brièvement les différentes modalités du bruit interne dans le contexte des réactions chimiques, pour mieux situer l'effet que nous avons analysé et pour pouvoir confronter nos résultats aux études menées par d'autres équipes.

Stochasticité intrinsèque d'une réaction chimique: l'effet du «bruit interne»

La stochasticité intrinsèque d'une réaction chimique peut parfois invalider la description macroscopique, de type «champ moyen», fournie par les équations cinétiques usuelles (loi d'action de masse). Les conséquences de cette stochasticité sont surtout sensibles au voisinage de bifurcations de la dynamique macroscopique [Lemarchand et Vidal 1988], ou lorsque celle-ci possède plusieurs solutions et que se pose alors la question de la sélection de la solution effectivement observée (la situation que nous allons considérer ci-dessous dans le cas d'un système de réaction-diffusion quadratique). L'existence de cette stochasticité exige d'étudier la stabilité structurelle du modèle macroscopique envisagé [Arnold 1980]. L'effet des fluctuations est particulièrement important dans le cas de réactions contrôlées par la diffusion et hors d'équilibre chimique (systèmes ouverts): elles peuvent alors modifier qualitativement la cinétique ou induire des phénomènes de ségrégation et de structuration spatiale des espèces chimiques (voir par exemple [Baras et Walgraef 1991] et [Berry 2002]). De façon très schématique, je distinguerai différentes contributions à ce «bruit interne»:

- l'influence du caractère discret des particules, qui se reflète dans une «quantification» des variations des concentrations. Elle peut être prise en compte dans la description macroscopique par l'intermédiaire d'une troncature du terme de réaction, qu'on impose être nul si la concentration ³¹ est inférieure à un seuil. Nous verrons ci-dessous son effet sur la vitesse de propagation d'un front de réaction-diffusion, effet décrit par [Brunet et Derrida 1997].
- l'influence des *fluctuations statistiques de densité*. C'est l'effet sur un front de réactiondiffusion (quadratique) de cette autre composante du bruit interne que nous avons étudié avec Annie Lemarchand et Michel Mareschal et nous allons voir ci-dessous que ce type de

^{31.} Dans le cas où il y a plusieurs espèces en jeu, la troncature se traduit par l'annulation du terme de réaction dès que l'une des concentrations est inférieure à un seuil donné.

stochasticité peut être pris en compte dans une description mésoscopique, par une équation de Langevin (équation différentielle stochastique) [Lemarchand et al. 1995]. Les propriétés statistiques de ce bruit sont reliées aux paramètres et à l'état du système par le théorème fluctuation-dissipation (c'est donc un effet à l'équilibre thermique qui est ici envisagé).

- l'influence des fluctuations spatiales de densité. Cet effet rejoint le précédent, mais je le mentionne séparément car l'accent est ici mis sur la corrélation spatiale des fluctuations; de plus, cet effet est connu depuis longtemps [Ovchinnikov et Zeldovich 1978] mais de façon heuristique, sans ancrage dans une description statistique à l'échelle microscopique, contrairement à ce que nous proposons pour le traitement des fluctuations statistiques. Dans le cas de réactions limitées par la diffusion et maintenues hors d'équilibre par les conditions aux bords (réacteurs ouverts, alimentés en continu), les corrélations des fluctuations spatiales de densité viennent ajouter un terme effectif dans les équations d'évolution des concentrations moyennes, pouvant modifier radicalement la cinétique de certaines réactions 32 . Par exemple, pour la réaction $A + B \to \emptyset$, la concentration de A relaxe vers 0 comme $a(t) \sim e^{-t}$ si d = 3 et $a_0 \neq b_0$, comme $a(t) \sim e^{-t/\log t}$ si d = 2 et $a_0 \neq b_0$, comme $a(t) \sim e^{-\sqrt{t}}$ si d = 1 et $a_0 \neq b_0$, et de façon tout à fait différente, comme $t^{-d/4}$ si $a_0 = b_0$. De plus, ces corrélations participent à l'apparition de structures spatio-temporelles; elles interviennent par exemple dans les phénomènes de ségrégation des espèces chimiques (structures dissipatives) ou de synchronisation spatiale dans le cas de réactions oscillantes (cohérence stochastique);
- une autre contribution à la stochasticité interne est l'influence des fluctuations du champ électrique local, par exemple le champ électrique du solvant. Le plus pertinent est alors d'inclure le champ comme une variable supplémentaire, contribuant au chemin réactionnel et non comme une fluctuation.
- une dernière contribution vient de l'influence de l'écart à une situation d'équilibre thermique, au sens où la distribution des vitesses moléculaires s'écarte d'une distribution maxwellienne. C'est le cas lorsque la réaction chimique consomme préférentiellement les molécules rapides, ce qui est par exemple le cas des réactions de combustion [Lemarchand et Nowakowski 1998] [Nowakowski et al. 2001]. Il faut alors se replacer au niveau de la théorie cinétique et utiliser une équation de Boltzmann, permettant de déterminer des paramètres (coefficients de diffusion et constantes cinétiques) effectifs. La méthode numérique la plus couramment utilisée est celle développée par Bird, décrivant explicitement les vitesses des particules et leurs collisions, réactives ou non [Baras et Walgraef 1992] [Bird 1994].

Des descriptions à différents niveaux

Pour étudier l'influence du bruit interne, nous envisagé différentes descriptions de la réaction $A+B\to 2A$ (conduisant au terme de réaction F(a)=Ka(1-a) à l'échelle macroscopique). Nous allons voir qu'elles prennent diversement en compte les différentes contributions au bruit interne que je viens d'identifier, suivant l'échelle considérée comme élémentaire.

^{32.} De récents résultats (G. Oshanin, communication personnelle) remettent drastiquement en cause la loi d'action de masse pour la plupart des réactions bimoléculaires réversibles. Non seulement la relaxation vers l'état asymptotique ne serait pas exponentielle mais beaucoup plus lente, en loi de puissance, mais cet état asymptotique ne serait pas un état d'équilibre (en particulier, il ne vérifierait pas le bilan détaillé). Toute la description macroscopique, moyenne, des réactions chimiques («cinétique chimique») est alors infondée. Il est remarquable que cet écart qualitatif soit induit par un détail spécifique des propriétés moléculaires (et encore plus remarquable qu'il soit resté ignoré à ce jour).

- aux échelles moléculaires, en faisant explicitement figurer chaque particule, on peut écrire les équations de la dynamique moléculaire, déterministes pour ce qui est du mouvement des particules. Ces particules interagissent au cours de collisions, réactives avec une certaine probabilité qu'il faut ensuite relier à la constante cinétique macroscopique K. La mise en œuvre est numérique ³³ ([Lemarchand et al. 1992]). Dans cette approche, correspondant à une description complète, exacte au niveau moléculaire, le bruit interne est intégralement pris en compte; elle se situe même en amont de la notion de «bruit», à une échelle suffisamment petite pour suivre les mouvements déterministes (voir la figure 1).
- à une échelle un peu supérieure, mais toujours microscopique, on peut dériver de la dynamique moléculaire précédente la théorie cinétique du problème. Notons que cette théorie implique une «approximation de milieu continu», permettant de considérer des fonctions de distributions, par exemple $f_1(\vec{r}, \vec{v}, t)$, qui soient des fonctions continues. Cette approximation est justifiée par l'échelle de l'élément $d^3\vec{r}$, contenant typiquement un grand nombre de molécules, mais elle lisse le caractère discret des particules. La hiérarchie d'équations cinétiques est ensuite réduite par une approximation de décorrélation (§ 2.1.1, § 2.1.4) à une équation de Boltzmann. Cette équation peut alors, ou bien être résolue numériquement, ou bien être traitée analytiquement (mais approximativement) par la méthode perturbative de Chapman-Enskog ³⁴ pour obtenir une équation de Fokker-Planck (en fait deux équations couplées, ici, car il y a deux espèces A et B en jeu). À ce stade, le caractère discret des particules n'est plus pris en compte, mais tous les autres aspects du bruit interne sont présents (quoique décrits de façon approchée: par exemple, les corrélations statistiques entre les différentes particules sont négligées dans l'approximation de Boltzmann).
- Au niveau mésoscopique, l'espace est discrétisé en cellules et les variables sont les nombres de particules $N_A(i)$ et $N_B(i)$ dans chaque cellule i. À une échelle de temps assez grande pour qu'une approximation markovienne soit valable (§ 2.1.4), l'évolution est décrite par une équation maîtresse, où la dynamique microscopique est implicitement prise en compte dans la valeur des probabilités de transition [Lemarchand et Vidal 1988]. À la différence de ce qui a été présenté au § 2.1.3, le «coarse-graining» est ici réalisé dans l'espace réel. Il s'y ajoute une intégration sur les vitesses moléculaires, qui n'apparaissent plus dans cette description. La perte d'information associée à ces deux opérations se reflète dans le caractère stochastique de l'évolution résultante: seule une approche statistique effective, en termes de probabilités de transition, peut restaurer une description fermée. Le caractère discret des particules est ici correctement pris en compte, de même que les autres aspects du bruit, mais dans une approximation markovienne.

^{33.} La méthode employée est due à Bird et connue sous le nom de «Direct Simulation Monte Carlo method» [Bird 1994].

^{34.} La procédure connue sous le nom de $m\acute{e}thode$ de Chapman-Enskog consiste en un développement perturbatif de l'équation de Boltzmann autour de l'état d'équilibre, dans lequel la distribution des vitesses est maxwellienne $(\phi_0(\vec{v}) \sim \exp[-mv^2/kT]$ à un facteur de normalisation près); on reporte ainsi une expression de la forme $f_1(\vec{r}, \vec{v}, t) = P(\vec{r}, t)\phi_0(\vec{v})[1+$ ordres supérieurs] dans l'équation de Boltzmann. Après intégration sur \vec{v} , on obtient à l'ordre le plus bas l'équation de Fokker-Planck mentionnée ci-dessus pour la fonction inconnue $P(\vec{r}, t)$, ici deux fonctions $P_A(\vec{r}, t)$ et $P_B(\vec{r}, t)$ [Van Kampen 1981].

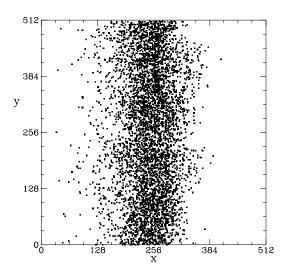


Figure 17: Structure fractale de la région active (simulation de type «automate cellulaire»). L'interface est définie comme l'ensemble des sites occupés simultanément par les deux espèces, et donc susceptibles d'être le siège de la réaction $A+B\to 2A$. On teste l'auto-similarité de cette interface et on peut alors calculer différentes dimensions fractales, par la méthode des boîtes («box-counting»): la dimension suivant Ox (moyennée suivant y) $F_x\approx 0.82\pm 0.02$, et la dimension suivant Oy (moyennée suivant x) $F_y\approx 0.82\pm 0.02$, ce qui montre l'isotropie de l'interface, alors pourtant que les deux directions ne sont pas équivalentes; la dimension globale vaut $F=1.63\pm 0.02$, coïncidant avec F_x+F_y . Ni cette dimension ni l'entropie statistique ne dépendent de K et D, ce qui reflète qu'un mécanisme universel est à l'œuvre dans l'établissement de cette interface réactive [5].

- À la même échelle, et avec les mêmes approximations, on peut envisager une approche numérique directe par automates cellulaires (reactive lattice gas automata [Boon et al. 1996] [Chopard et Droz 1998]). C'est cette approche que nous avons utilisée pour étudier la structure fractale du front (figure 17).
- Dans la limite où la taille du système et le nombre de particules impliquées sont grands, une approximation, dite «développement en 1/N de Van Kampen» permet de se ramener à une équation de Fokker-Planck ou de façon strictement équivalente à une équation de Langevin. Dans la limite où le nombre N de particules par cellules est grand $(1/N \to 0)$, on peut effectivement considérer que le processus est continu («processus de diffusion») et que seuls les deux premiers moments de transition sont importants; cela revient à considérer que le processus est gaussien (les moments de transition irréductibles d'ordre strictement supé-

rieur à 2 sont négligés), mais c'est le développement de l'équation d'évolution en puissances inverses de la taille du système qui justifie *a posteriori* cette approximation. J'expose en détails ce développement (dans un contexte général) dans l'annexe B, § B.1. Les équations obtenues dans la situation présente ³⁵ sont données dans l'annexe F. Du fait du passage à des variables continues (les concentrations), cette description ne prend plus en compte le carcatère discret et permet d'isoler l'effet des fluctuations de densité.

Une augmentation de la vitesse de propagation due aux fluctuations de densité

C'est la dernière approche, à savoir un développement à la Van Kampen de la description par une équation maîtresse, complété par la résolution numérique des équations de Langevin obtenues, qui nous a permis de déterminer l'effet des fluctuations de densité sur la vitesse de propagation du front. Cette approche permet en effet de prendre en compte ces fluctuations tout en s'affranchissant du bruit extérieur et du bruit numérique (qui eux tendent à stabiliser la solution se propageant à la vitesse minimale). Le paramètre déterminant apparaît être la concentration locale de particules \bar{C} . Le résultat est une augmentation de la vitesse de propagation sous l'effet des fluctuations de densité [6]:

$$c_{fluct} - c_{min} \sim \bar{C}^{-1/3} > 0 \tag{27}$$

C'est un effet observable, dès qu'on a suffisamment peu de particules. Numériquement, ce n'est pas la concentration \bar{C} qui apparaît mais un nombre N de particules, qui lui est directement proportionnel; ce nombre représente le nombre moyen de particules dans une cellule spatiale de la simulation, choisie comme un volume représentatif (volume de corrélation, par exemple [Doering et al. 2003]).

DISCUSSION: PLUSIEURS EFFETS DE TAILLE FINIE

Un article récent [Pechenik et Levine 1998] remet en cause le développement de Van Kampen et les résultats auxquels il nous a amenés [Lemarchand et al. 1995]. Cette méthode serait simplement fausse parce que le terme de bruit, dans les équations de Langevin auxquelles elle conduit, ne s'annule pas lorsque les concentrations s'annulent, ce qui peut conduire à des valeurs négatives pour les concentrations solutions. Cette difficulté souligne le caractère approché de la description mésoscopique obtenue. Il a néanmoins été montré [Arnold 1981 que la solution stochastique associée convergeait de façon satisfaisante vers la solution macroscopique lorsque le nombre de particules augmente, et que la probabilité de ces valeurs négatives était assez faible pour avoir une influence négligeable sur le comportement prédit (du même ordre que les termes négligés dans cette méthode perturbative, si bien qu'elles ne remettent pas en cause la cohérence de la démarche). L'apparente contradiction entre les différents résultats ne vient pas d'un échec de la méthode de Van Kampen mais du fait que les équations de Langevin auxquelles elle conduit ne rendent compte que d'une partie des effets reliés à la stochasticité interne du système de réaction diffusion et observables en taille finie. Dans notre approche, le passage à une variable spatiale continue ne permet en effet de rendre compte que de l'influence des fluctuations statistiques. La contri-

^{35.} J'insisterai sur le fait qu'on reste ici dans une description microscopique à l'équilibre: équilibre thermique local instantané, fluctuation-dissipation, distribution maxwellienne pour les vitesses. Dans le cas de réactions thermiquement activées (combustion), seules les collisions impliquant des particules de vitesse assez grande sont réactives ce qui induit une distorsion de la distribution des vitesses par rapport à la distribution maxwellienne à l'équilibre et invalide l'hypothèse d'équilibre local [Lemarchand et Nowakowski 1998].

bution que nous obtenons correspond ainsi à une description mésoscopique de l'effet des fluctuations internes [6], et elle doit être complétée par l'effet de la discrétisation. C'est la conjonction de ces deux effets (cependant non additive au niveau de la modification de la vitesse de propagation) qui détermine la modification réellement subie par la vitesse de propagation du front. La contribution complémentaire a été obtenue par Brunet et Derrida, qui en introduisant un cutoff dans la description macroscopique, rendent compte de l'influence du caractère discret des particules dans une «quantification» des variations de concentration [Brunet et Derrida 1997, 2001]. Une image complète a été obtenue récemment par Annie Lemarchand par deux méthodes numériques indépendantes: une simulation directe de l'équation maîtresse [Gillespie 1976] et une simulation plus microscopique, décrivant explicitement les vitesses des particules et leurs collisions, par la méthode de Bird (Direct Simulation Monte Carlo method, [Bird 1994]). Le résultat final est une diminution de la vitesse de propapagation: $c(N) < c_{min}$ [Lemarchand 2000]. Aux grandes valeurs de N (régime de «bruit faible», $N > 10^8$) l'effet de la discrétisation l'emporte nettement sur celui des fluctuations et la diminution de la vitesse de propagation est celle prédite par Brunet et Derrida: $c(N) = c_d(N)$ avec $c_{min} - c_d(N) = \pi^2/(\log N)^2$. L'écart est alors très faible. Aux petites valeurs de N (régime de «bruit fort»), l'effet des fluctuations statistiques n'est plus négligeable et il provoque une augmentation de la vitesse de propagation par rapport à $c_d(N)$. C'est à cette correction positive, due à l'effet des seules fluctuations statistiques, que notre description en termes d'équations de Langevin donne accès [6]; elle se comporte comme $c_{fluct}(n) - c_{min} \sim N^{-1/3} > 0$ aux petites valeurs de N ($N < 10^4$). La diminution de la vitesse de propagation est ainsi moins importante ³⁶ que celle prédite par Brunet et Derrida: $c_d(N) < c(N) < c_{min}$.

Sensibilité au bruit interne et stabilité structurelle

En conclusion, nous avons rencontré ici le problème général de la sensibilité au bruit d'un modèle macroscopique. Il conduit à des interrogations sur la validité même du modèle lorsque le bruit envisagé représente l'influence des degrés de liberté microscopiques, qui ne sont pris en compte que de façon très moyennée dans le modèle macroscopique (vruit interne). Ce problème renouvelle les questions de stabilité structurelle, dans un contexte physique. L'enjeu est en effet la pertinence de modèles macroscopiques, en un sens «subjectifs» car leurs ingrédients sont ceux que perçoit l'observateur, et la question sera donc celle de leur stabilité structurelle vis-à-vis de la réalité microscopique sous-jacente. La question est particulièrement importante dans les situations marginalement stables que la moindre fluctuation peut déséquilibrer. Le voisinage d'une bifurcation (§ 2.2.5) et la classe de fronts de réaction-diffusion («quadratiques») que je viens de présenter sont des exemples typiques. Citons également ³⁷ les phénomènes critiques qui, pratiquement par définition, échappent à une description macroscopique en termes de grandeurs moyennes, voire les phénomènes critiques auto-organisés, peut-être plus intéressants en pratique car ils sont observables sans requérir un réglage particulièrement précis des paramètres de contrôle.

^{36.} Le caractère non additif des deux effets en jeu interdit d'identifier $c(N) - c_d(N)$ et $c_{fluct}(N) - c_{min}$. 37. Nous avons d'ailleurs développé au § 2.2.5 l'analogie entre les bifurcations et les transitions de phases critiques, et en particulier montré l'origine commune de leur sensibilité au bruit.

2.3.2 Transitions conformationnelles

En collaboration avec Paul Sotta, Laboratoire de Physique des Solides, Université d'Orsay, Jean-Blas Imbert et Jean-Marc Victor, LPTL.

Physique des polymères: des objets multi-échelles

La notion de chaîne polymère, macromolécule linéaire formée par liaison covalente de $N\gg 1$ unités de base 38 , n'a été reconnue que dans les années 1930. À côté des questions de chimie, liées à la synthèse et à la réactivité de ces molécules géantes, s'est développée une physique des polymères [Flory 1953] [De Gennes 1984] [Des Cloizeaux et Jannink 1987]. Je ne parlerai ici que d'un aspect de ces propriétés physiques, à savoir les propriétés conformationnelles d'un polymère, i.e. les propriétés statistiques de sa structure géométrique tridimensionnelle. Cette question se rattache naturellement au fil directeur de ce mémoire puisque les polymères peuvent être envisagés à différentes échelles.

Les propriétés chimiques des motifs de base, à l'échelle atomique, s'avèrent tout à fait secondaires dans ce problème. La connexité de la chaîne est par contre un ingrédient fondamental. La nature des éléments participant à cet enchaînement linéaire n'intervient, aux échelles macromoléculaires, que par l'intermédiaire de quelques paramètres effectifs: la longueur de persistance, le volume exclu, l'intensité d'interactions effectives à courte portée induites par le solvant. Nous verrons que ces paramètres peuvent être intégrés dans des modèles géométriques abstraits, en général sur réseau, de polymères vus comme des filaments unidimensionnels, ou comme les trajectoires de marches aléatoires.

En ce sens, les polymères présentent une séparation entre les échelles moléculaires et l'échelle des monomères 39 puisque les détails atomiques n'interviennent aux échelles supérieures qu'à travers quelques paramètres moyens. Par contre, à partir de l'échelle des monomères jusqu'à l'échelle globale, la conformation d'un polymère manifeste des propriétés d'invariance d'échelle, par rapport au nombre N de monomères ou, de façon équivalente, par rapport à la longueur de la chaîne. Comme annoncé en introduction de ce paragraphe § 2.3, la nécessité de nuancer la classification entre systèmes présentant une séparation des échelles et les phénomènes critiques apparaît ainsi clairement: un polymère appartient simultanément à l'une ou l'autre classe, suivant la gamme d'échelles envisagées.

Les travaux que j'ai effectués dans ce domaine, en collaboration avec Jean-Blas Imbert, Jean-Marc Victor (LPTL) et Paul Sotta (LPS, Orsay), portent essentiellement sur les transitions conformationnelles d'un polymère isolé, i.e. en solution assez diluée pour pouvoir

^{38.} On parle d'homopolymère si les unités de base sont identiques (des exemples courants sont le polyéthylène et le polystyrène), d'hétéropolymère si elles sont différentes (les protéines, où les unités de base sont prises parmi les 20 acides aminés différents), de polyélectrolyte si elles sont chargées (par exemple l'ADN, où chaque unité—une paire de bases— porte deux charges négatives). J'envisagerai principalement dans ce § 2.3.2 le cas des homopolymères.

^{39.} Un monomère, du point de vue chimique, est le groupe d'atomes dont l'enchaînement répétitif constitue le polymère. Du point de vue physique, on est amené à généraliser cette définition et à appeler «monomère» l'unité de base du modèle envisagé, pouvant être constituée de plusieurs monomères au sens précédent. Par exemple, dans le modèle de la chaîne librement jointe, les monomères seront des segments assez longs pour que deux segments successifs puissent adopter une orientation relative arbitraire (i.e. de longueur supérieure à la longueur de persistance). Ainsi, à l'échelle d'un monomère, on pourra négliger les détails de la structure chimique, par définition même d'un monomère.

négliger toute interaction des chaînes les unes avec les autres. Je vais développer dans les pages qui suivent les conclusion générales suivantes, que nos résultats argumentent:

- la physique des polymères est un domaine où les lois d'échelle sont omniprésentes, tout à la fois fondamentales conceptuellement et extrêmement utiles en pratique. La raison en est qu'un polymère est un objet critique à toute température, dès que sa longueur tend vers l'infini. On retrouvera la distinction établie au § 2.2.2 entre une criticalité faible, lorsque la statistique conformationnelle du polymère est celle d'une chaîne gaussienne (trajectoire d'une marche aléatoire brownienne, associée à la diffusion normale) et une criticalité forte, lorsque la statistique conformationnelle du polymère est celle d'une marche aléatoire sans recouvrement (associée à une diffusion anormale).
- la taille finie du polymère peut exiger d'aller au-delà des approches thermodynamiques macroscopiques et d'ancrer sa description conformationnelle à un niveau plus microscopique. En particulier, même pour des macromolécules de grande taille, une transition conformationnelle (changement global de la conformation tridimensionnelle de la macromolécule) diffère d'une transition de phase, ne serait-ce que par le statut de l'espace réel sous-jacent.
- les transitions conformationnelles des biomolécules (protéines, ADN, ARN) ont un rôle biologique essentiel, ce que nous retrouverons de façon plus circonstanciée au chapitre 3 (architecture polymorphe de la chromatine, § 3.2, instabilité de flambage de l'ADN, § 3.3) et dans l'annexe I (protéines allostériques).

Propriétés conformationnelles et lois d'échelle en fonction de la longueur N

Les polymères possèdent une variable d'échelle naturelle: leur degré de polymérisation N, c'est-à-dire le nombre de monomères constituant chacun d'eux. N est directement relié à la masse de la chaîne, qui est d'ailleurs la grandeur mesurée expérimentalement. Du fait de la conjonction, ou plus souvent de la compétition, entre la connexité du polymère (enchaînement linéaire des monomères) et sa structure tridimensionnelle (les interactions entre les monomères dépendent de leur distance dans l'espace réel), la dépendance en N des observables sera non triviale, très différente de l'extensivité usuelle qui serait rencontrée dans un nuage de monomères libres. Cette dépendance prend la forme de lois d'échelle, universelles au sens où elles ne dépendent de la structure atomique spécifique du polymère que par l'intermédiaire de quelques paramètres effectifs, par exemple la longueur de persistance 40 et le

^{40.} La longueur de persistance est la longueur L_p au-delà de laquelle la chaîne a perdu la mémoire de son orientation initiale; en notant s l'abscisse curviligne et \vec{u}_s le vecteur unitaire tangent: $\langle \vec{u}_s.\vec{u}_0\rangle \sim e^{-s/L_p}$. Cette longueur de persistance a deux origines [21]:

⁻ la possibilité de géométries alternatives pour le groupement chimique de base; la longueur de persistance est alors liée au nombre d'unités aubout duquel la combinatoire autorise à peu près toutes les orientations relatives entre les deux extrémités; on définira alors un monomère comme ce nombre d'unités (aussi appelé le segment de Kuhn), si bien que deux monomères successifs pourront adopter n'importe quelle orientation l'un par rapport à l'autre (chaîne «librement jointe»);

[–] dans des chaînes complexes comme l'ADN, des contraintes supplémentaires (venant par exemple de liaisons hydrogène) viennent limiter la flexibilité de la chaîne; ce type de contraintes est associé à une énergie élastique de courbure, et la longueur de persistance sera reliée au module élastique κ suivant $L_p = \kappa/kT$ (elle va ainsi être plus grande à basse température). Lorsque cette longueur est grande, supérieure à la longueur du monomère défini au point précédent (i.e. au moins plusieurs nm), il faut prendre en compte cette énergie élastique de courbure dans la modélisation du polymère (*modèle du ver*): on parle de chaîne semi-flexible (par opposition aux chaînes flexibles pour lesquelles un modèle purement géométrique est suffisant).

volume exclu⁴¹. Les exposants sont encore plus universels et ils ne dépendent que de façon qualitative de ces paramètres effectifs: ils sont constants de part et d'autre de seuils, dépendant par exemple de la dimension, de la température, de la nature du solvant, comme nous le verrons plus en détail ci-dessous. Donnons dès à présent un premier exemple: si le poids relatif des interactions de volume exclu est négligeable, le rayon de giration (ou de façon équivalente, la distance bout-à-bout) se comporte comme $R(N) \sim \sqrt{N}$; cela se produit en $d \geq 4$ et on peut alors adopter un modèle de chaîne brownienne, à pas successifs indépendants. Si au contraire, la contrainte de volume exclu intervient de façon importante dans la statistique de la chaîne, ce qui se produit en d < 4, le comportement est $R(N) \sim N^{\nu}$ où l'exposant ν , appelé l'exposant de Flory, vaut avec une très bonne approximation $\nu = 3/(d+2)$; on doit alors adopter un modèle incluant la contrainte géométrique de non-recouvrement, appelé le modèle de la chaîne auto-évitante, figure 18 (sa statistique rejoint celle de la chaîne brownienne en $d \geq 4$ mais est radicalement différente en d < 4) [De Gennes 1984] [21].

La physique des polymères est un domaine où l'invariance d'échelle est très forte et ne s'arrête pas à l'existence d'exposants. Elle se reflète dans l'existence de fonctions universelles (scaling functions). En pratique, les courbes expérimentales ou numériques obtenues pour différentes valeurs de N se superposent sur une même courbe après une «redimensionnalisation» appropriée des variables et des observables (le terme consacré est «rescaling»). Par exemple, le rayon de giration R sera remplacé par la variable d'échelle $RN^{-\nu}$ où ν est l'exposant de Flory, voire, comme nous l'avons montré dans le contexte de la transition pelote-globule d'un polymère isolé, par une fonction de cette variable (une puissance) fournissant un paramètre d'ordre plus naturel et plus significatif pour décrire la transition [7]. Cette remarquable universalité est la preuve directement observable qu'il est possible de ramener toute la physique à l'œuvre dans les propriétés conformationnelles d'un polymère à des paramètres géométriques (longueur de persistance et volume exclu) ou effectifs (énergie d'interaction de contact). Cet argument justifie les études numériques de modèles sur réseaux que nous avons effectuées.

Par analogie, la limite $N\to\infty$ est souvent appelée «limite thermodynamique» mais la nature et les fondements théoriques de ces limites diffèrent, comme je le discuterai ci-dessous. Par exemple, dans un vaste gamme de températures, la densité moyenne du polymère se comporte comme $N^{1-d\nu}$, soit comme $N^{-4/5}$ en dimension d=3; elle tend donc vers 0 lorsque N tend vers l'infini, alors que la limite thermodynamique correspond à la prescription $N\to\infty$ à densité constante. Dans le point de vue assimilant un polymère à la trajectoire d'un processus de diffusion (marche aléatoire), cette limite $N\to\infty$ correspond à la limite asymptotique $t\to\infty$. Tout comme la limite thermodynamique et la limite asymptotique, la limite $N\to\infty$ a pour effet de «radicaliser» les propriétés en faisant émerger les comportements dominants aux dépens des corrections d'ordre supérieur qui les tempèrent en taille finie; par exemple, de tels passages à la limite $N\to\infty$ remplacent les pics par des distributions de Dirac et les marches douces par des discontinuités. Dans cette limite $N\to\infty$, l'effet du statut particulier des extrémités de la chaîne n'a plus qu'un rôle marginal, et les propriétés d'échelle

^{41.} Le paramètre de volume exclu mesure l'importance des contraintes stériques entre des monomères non consécutifs: c'est le volume effectif occupé par un monomère et où aucun autre ne peut pénétrer, ce qui interdit à la chaîne de se recouper. Il est relié à l'énergie répulsive que deux monomères exercent l'un sur l'autre, s'il leur arrive de se rapprocher très près l'un de l'autre (ce qui se produit avec une probabilité négligeable si $d \geq 4$, rendant alors possible de négliger le volume exclu et d'adopter un modèle de chaîne idéale) [De Gennes 1984] [21].

universelles vont l'emporter sur les propriétés spécifiques.

L'étude des propriétés conformationnelles d'un polymère a récemment vu son intérêt renforcé par les progrès expérimentaux, qui permettent maintenant d'observer et même de manipuler isolément une macromolécule: marquage par des sondes fluorescentes, évaluation de distances moléculaires par échange de fluorescence (FRET), cryomicroscopie électronique, greffage de billes magnétiques aux extrémités de la molécule et manipulation à l'aide de lasers utilisés comme des «pinces optiques», micropipettes ou pointes de microscopes à force atomique utilisées pour tirer sur une molécule. Les modèles théoriques peuvent ainsi être directement validés par l'expérience et inversement, leurs prédictions fournissent un guide précieux pour améliorer les manipulations, en concevoir de nouvelles et, de façon extrêmement fructueuse, pour les exploiter dans un contexte biologique (ADN, ARN). Nous en retrouverons un exemple au § 3.2 et dans l'annexe H, avec le modèle du ver utilisé pour rendre compte des propriétés élastiques de l'ADN, ou de la chromatine, après une extension appropriée du modèle, et interpréter les courbes force-extension expérimentales.

Le point Θ

Les travaux que je vais présenter dans ce paragraphe § 2.3.2 s'articulent autour de la transition pelote-globule d'un polymère $isol\acute{e}$, ce qui correspond expérimentalement au point Θ d'une solution $dilu\acute{e}e$. Pour une certaine température T_{θ} , dépendant du polymère et du solvant, on observe une transition entre des lois d'échelle d'exposants différents:

$$\begin{cases} R(N) \sim N^{\nu(d)} & \text{si } T > T_{\theta} \quad \text{(pelote)} \\ \\ R(N) \sim N^{\nu_{\theta}(d)} & \text{si } T = T_{\theta} \\ \\ R(N) \sim N^{1/d} & \text{si } T < T_{\theta} \quad \text{(globule)} \end{cases}$$
(28)

Le fait d'obtenir des lois d'échelle différentes de part et d'autre de la température T_{θ} révèle qu'une transition conformationnelle s'y produit. On peut comprendre qualitativement l'existence de ce point Θ : elle vient de ce que le poids relatif des interactions entre d'une part deux monomères et d'autre part un monomère et le solvant varie avec la température. À haute température $(T > T_{\theta})$, la répulsion entre les monomères (volume exclu) domine et un monomère «préfère» s'entourer de solvant: on parle de $bon \ solvant^{42}$. Le modèle de la marche aléatoire auto-évitante décrit alors très correctement les conformations de la chaîne (alors appelées des «pelotes», coil en anglais) et l'on a $R(N) \sim N^{\nu}$ avec $\nu = 3/(d+2)$ si $d \le 4$; la dimension fractale des conformations est alors $d_f = 1/\nu < 2$. En dimension $d \ge 4$, la probabilité des recoupements est négligeable, si bien que le modèle de la marche brownienne (ou marche idéale) à pas successifs indépendants, est suffisante, conduisant à $\nu=4$ et $d_f = 2$. À basse température $(T < T_\theta)$, la répulsion entre un monomère et les molécules de solvant est la plus forte si bien que le monomère va «préférer» s'entourer d'autres monomères plutôt que de solvant (lequel ne mérite alors plus guère son nom). Cela provoque un effondrement de la chaîne sur elle-même, conduisant à un comportement $R(N) \sim N^{1/d}$; on parle alors de mauvais solvant; la géométrie des conformations typiques (alors appelées des

^{42.} C'est en quelque sorte la situation par défaut, lorsqu'on parle d'un polymère en solution diluée sans davantage de précisions.

«globules») y est compacte, de dimension fractale $d_f=d$. En $T=T_\theta$, la répulsion de volume exclu entre deux monomères est exactement compensée par l'apparente attraction entre les monomères venant de ce que le solvant les repousse. Pour rendre compte du point Θ , on complète le modèle de la marche auto-évitante en ajoutant une interaction attractive -J à courte portée (J>0), se manifestant dès que deux monomères non consécutifs sont voisins sur le réseau (voir figure 18). Le paramètre effectif contrôlant le poids de l'interaction est $K=\beta J$, on retrouve la marche auto-évitante dans la limite $T\to\infty$: celle-ci décrit donc la contribution entropique intervenant dans la distribution conformationnelle de la chaîne.

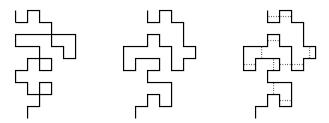


Figure 18: Trois modèles de polymères sur réseau (ici carré, d=2): à gauche, la marche idéale à pas successifs indépendants (la longueur d'un pas est égale à la longueur de persistance du polymère); au milieu, la marche auto-évitante dont le tracé ne peut se recouper; à droite, la marche auto-évitante avec interactions, où une énergie attractive (effective) -J<0 est attribuée à chacun des contacts représentés en pointillés.

La démarche que nous avons choisi de suivre est d'échantillonner numériquement 43 (par une simulation Monte Carlo) la distribution à température infinie puis, en s'appuyant sur des arguments d'échelles, de déduire une expression explicite de cette contribution entropique, permettant d'aborder analytiquement l'étude du comportement en température finie lorsqu'on y ajoute la contribution énergétique [7]. L'intérêt du passage à une expression analytique est qu'une très grande gamme de températures et de tailles (en particulier, le passage à la limite $N \to \infty$) peuvent ainsi être explorées (de plus continuement). Les questions théoriques sont de déterminer la nature de cette transition pelote/globule et d'unifier les trois lois d'échelle observées dans chacune des phases sous une forme compacte:

$$R(N,T) \sim N^{\nu_{\theta}} f[N^{\phi}(T - T_{\theta})] \tag{29}$$

^{43.} Il s'agit de simuler un échantillon statistiquement représentatif de configurations. Les configurations sont obtenues comme des trajectoires d'une marche aléatoire sans recouvrement. De très nombreux algorithmes ont été conçus, que l'on peut très schématiquement ranger en deux catégories:

⁻ les algorithmes de croissance, où on reconstruit à chaque itération une nouvelle configuration,

[–] les algorithmes Monte Carlo, où on fait évoluer pas à pas une configuration initiale donnée, les règles probabilistes de l'évolution étant choisies, suivant le critère de Metropolis, de façon à ce que la distribution converge vers la vraie distribution statistique du système, *i.e.* la distribution de Boltzmann à une température donnée [Sokal 1989]. Soulignons que des simulations de dynamique moléculaire seraient inutilement précises pour cette étude conformationnelle, qui s'attache précisément à mettre en évidence des caractéristiques universelles, indépendantes des détails moléculaires.

où l'exposant ϕ est appelé exposant de cross-over. Le comportement à l'infini de la fonction universelle f est fixé par la condition de retrouver les lois d'échelle de la phase pelote et de la phase globulaire:

$$f(z \to +\infty) \sim z^{\frac{\nu - \nu_{\theta}}{\phi}}$$
 $f(z \to -\infty) \sim |z|^{\frac{1/d - \nu_{\theta}}{\phi}}$ (30)

La question concrète est de décrire les effets de taille finie par lesquels le point Θ des polymères réels va se démarquer des prédictions théoriques obtenues dans la limite $N \to \infty$.

Polymères: des objets critiques particuliers

Il existe des différences cruciales entre les transitions de phase, telles qu'on les observe dans un système de spins (modèle d'Ising) et les transitions conformationnelles d'un polymère isolé ⁴⁴. La taille N d'un polymère est à la fois la variable extensive de référence, directement proportionnelle au poids moléculaire du polymère, et un paramètre contrôlant l'état du polymère puisque 1/N joue le même rôle que l'écart de température $T-T_c$ dans un système de spins ⁴⁵. Pour un polymère isolé, faire tendre N vers l'infini est une procédure très particulière ⁴⁶: en même temps qu'on fait tendre la taille du système vers l'infini, on fait tendre le paramètre de contrôle $\epsilon=1/N$ vers sa valeur critique $\epsilon_c=0$: on atteint simultanément la «limite thermodynamique» et le point critique, comme si on faisait tendre conjointement le nombre de spins vers l'infini et la température vers T_c . Cela confirme la constatation déjà faite ci-dessus: dans la limite où sa taille tend vers l'infini, un polymère est un objet critique à toute température, et il va manifester des lois d'échelles à toute température. La criticalité sera faible en $d \geq d_c = 4$ (modèle de la marche idéale et traitement de chmp moyens corrects); elle sera forte en $d \leq 4$.

Le rôle de l'espace réel est également très particulier dans le système formé d'un seul polymère, ce qui interdit de transposer sans précautions les notions d'extensivité, de limite thermodynamique et le formalisme thermodynamique qui s'ensuit [Ruelle 1978]. En effet, alors que le volume V et la densité N/V du système de spins sont fixés une fois pour toutes au moment de la «fabrication» (éventuellement mentale) du système, le volume R^d et la densité NR^{-d} d'un polymère isolé (où R est le rayon de giration) sont des observables, découlant spontanément de la statistique des conformations du polymère et variant de ce

^{44.} Il faut considérer différemment la transition hélice-pelote (par exemple) prenant place le long d'une même chaîne, et dans laquelle on observe la coexistence de domaines où la conformation locale est respectivement une hélice ou une pelote. Je n'envisage ici que des transitions globales, i.e. décrites au niveau de la molécule dans son ensemble.

^{45.} Les marches aléatoires sans recouvrement apparaissent de façon indirecte dans le calcul des moments d'un système de spins ayant chacun n composantes, dans la limite $n \to 0$: elles interviennent comme les ensembles ordonnés d'indices caractérisant les produits de spins deux à deux voisins apparaissant dans le calcul de la fonction génératrice; les seuls termes non nuls correspondent aux produits $S_{\vec{r}_1}...S_{\vec{r}_N}$ où $(\vec{r}_1,...,\vec{r}_N)$ est une marche aléatoire sans recouvrement. Dans cette limite $n \to 0$, on peut relier les propriétés statistiques du réseau de spins et celles des marches aléatoires sans recouvrement. Dans cette correspondance, $T_{spins} - T_c$ joue le rôle de N et N_{spins} est relié à une fugacité w. Notons que la température n'intervient pas dans les propriétés statistiques de la marche aléatoire sans recouvrement. En effet, celle-ci ne prend en compte qu'une interaction infiniment répulsive entre deux monomères au même site, laquelle peut s'exprimer de façon purement géométrique, à travers une réduction de l'espace des configurations (le facteur de Boltzmann valant 0 ou 1, quelle que soit la marche aléatoire sans recouvrement).

^{46.} Ce dernier point vient de ce que N mesure de fait l'importance du caractère non markovien de la marche aléatoire sans recouvrement: au pas N, il faut avoir gardé la trace des N pas précédents pour ne pas les recouper; la mémoire (en d'autres termes, le temps de corrélation) devient ainsi de durée infinie avec N.

fait avec les paramètres de contrôle 47 . Suivant la température, on a un rayon de giration $R \sim N^{\nu}$ si $T > \theta$, $R \sim N^{\nu_{\theta}}$ si $T = \theta$, et $R \sim N^{1/d}$ si $T < \theta$. En un sens, tout se passe comme si le polymère «vivait» dans un espace de dimension $d_{eff} = 1/\nu_{eff}$ (avec $\nu_{eff} = \nu$, ν_{θ} ou 1/d), ce qui lui donnerait un volume $V_{eff} = R^{1/\nu_{eff}} \sim N$ et ainsi une densité apparente constante (comme je l'ai rappelé ci-dessus, la limite thermodynamique d'un système étendu, par exemple un système de spins, se définit et se calcule à densité constante). De ce fait, la géométrie fractale des conformations typiques du polymère ne peut être laissée de côté dans l'étude des propriétés statistiques et dans le définition de la limite thermodynamique. Par exemple, l'invariance d'échelle de la distribution $P_N(r)$ du rayon de giration 48 sera radicalement différente:

- dans la phase étirée, $d_{eff}=1$; le polymère est une suite de segments approximativement alignés et l'extensivité s'écrit en dimension 1: $P_N(r) \sim p(r/N)$.
- dans la phase pelote, $d_{eff} = 1/\nu$; le polymère manifeste une invariance d'échelle fractale $P_N(r) \sim p(rN^{-\nu})$.
- dans la phase globule, $d_{eff} = d$; localement, le polymère remplit tout l'espace et l'extensivité s'écrit en dimension d: $P_N(r) \sim p(r/N^{1/d})$.

Notons que les fonctions auxiliaires p (différentes dans les différentes phases) qui apparaissent ici ne sont pas égales à $P_{N=1}$; ces fonctions p incluent de façon effective les corrélations aux petites échelles; ce sont des distributions renormalisées [7].

LA TRANSITION PELOTE-GLOBULE EN TAILLE FINIE

Les arguments d'échelle précédents peuvent être poussés plus loin pour obtenir une expression unifiée de la distribution du rayon de giration. Sur la base de résultats numériques, pour un modèle de marche aléatoire auto-évitante sur réseau, nous avons obtenu:

$$P_N(t) \sim N^{1+c} t^c e^{-ANt-BNt^n} e^{-A'(Nt)^{-q}}$$
 (31)

où, en notant r le rayon de giration de la conformation:

$$t = (Nr^{-d})^{\frac{1}{\nu d - 1}}$$
 $q = (\nu - 1/d)/(1 - \nu)$ $c < -1$ $n \approx 2$ (32)

Le choix de ce paramètre d'ordre t (plutôt que la densité Nr^{-d}) est justifié par le fait que l'énergie d'interaction moyenne du polymère reliée au nombre moyen de contacts, est:

$$U = -NJt \qquad \text{(interaction de contact } -J < 0) \tag{33}$$

On peut ainsi développer une théorie de champ moyen de la transition pelote-globule, en prenant comme référence non pas la statistique gaussienne d'une chaîne idéale, comme cela est fait dans la théorie de Flory, mais la statistique d'une marche aléatoire sans recouvrement, décrite par $P_N(t)$. Cette approche sera plus correcte que la théorie de Flory, puisque les corrélations entre les monomères dues à la contrainte de volume exclu sont exactement prises en compte dans $P_N(t)$, au lieu de l'être de façon moyenne, dans la théorie de Flory.

^{47.} On obtient une limite thermodynamique au sens strict [Ruelle 1978] à condition de se placer dans le formalisme grand-canonique: volume tendant vers l'infini, fugacité w fixée. Le nombre N de monomères est alors une observable.

^{48.} Je note r le rayon de giration d'une configuration donnée et $R \equiv \int r P_N(r) dr$ le rayon de giration moyen.

L'expression explicite de la distribution $P_N^{(\beta)}(t) \sim P_N(t)e^{N\beta Jt}$ en température finie, valable sur une large gamme de températures, permet d'explorer les effets de taille finie sur le point Θ . Les approches purement analytiques ne donnent en effet que des résultats asymptotiques, valables dans la limite $N \to \infty$ [De Gennes 1984]. Notre approche d'échelle, mi-numérique, mi-analytique, nous a permis de mettre en évidence le comportement suivant: la transition pelote-globule en taille finie présente les caractéristiques d'une transition du premier ordre, à savoir la coexistence de deux phases au point de transition lorsqu'on considère une population de polymères isolés (sans interaction entre eux), autrement dit un échantillon statistique ⁴⁹. Notre résultat va dans le même sens qu'une observation expérimentale de cette coexistence ⁵⁰ [Yoshikawa 2001]. Dans la limite $N \to \infty$, on passe ⁵¹ d'une transition du premier ordre à une transition du second ordre (point Θ usuel) [7].

Ces investigations sur la nature de la transition Θ ont été complétées par une étude de l'influence du confinement géométrique sur cette transition. Nous avons étudié le point Θ d'un polymère dans un pore cylindrique de rayon R_{pore} en exploitant comme précédemment des simulations Monte Carlo dans une théorie d'échelle. Le polymère adopte alors une conformation formée de l'empilement de «blobs» de rayon R_{pore} . La transition prend place dans chaque blob et manifeste un déplacement correspondant aux effets de taille finie [11][12].

L'énoncé ci-dessus sur la nature du point Θ pour une chaîne de longueur finie exige d'être précisé, car la notion de «transition de phase du premier ordre» n'est strictement définie que dans la limite thermodynamique, au vu des singularités de l'énergie libre qui peuvent alors apparaître. Je vais montrer qu'une retombée de notre travail, au-delà du problème spécifique de la transition pelote-globule d'un polymère isolé, est de proposer une démarche générale et naturelle pour étudier les transitions de phase en taille finie, et tout particulièrement les transitions conformationnelles. L'idée que je vais développer et argumenter ci-dessous est simplement de situer l'étude au niveau de la distribution de probabilité du système, ici $P_N^{(\beta)}(t)$, dans l'espace du ou des paramètres d'ordre, ici la quantité t introduite dans (32). Une transition de phase du «premier ordre» correspond alors à un échange d'importance entre deux pics de positions à peu près fixes lorsque la température varie; une transition de phase du «second ordre» correspond à la fusion de deux pics d'importances à peu près égales et constantes lorsque la température varie (figure 19).

Transitions de phase en taille finie

Strictement, la notion de transition de phase n'est bien définie que dans la limite thermodynamique. Une transition de phase est donc une caractéristique du système idéal de taille infinie. En ce sens, une transition de phase est une propriété émergente: c'est une singularité (saut ou point anguleux) de l'énergie libre macroscopique (i.e. la fonction d'état thermodynamique). On peut identifier l'origine de cette singularité dans la non-commutativité des limites $T \to T_c$ et $N \to \infty$ [19]. Cette définition n'est pas complètement satisfaisante. Elle

^{49.} Soulignons que la coexistence observée à la transition dans une solution diluée est une coexistence statistique entre des individus ne se voyant pas: il n'y a pas de séparation de phase.

^{50.} Cette observation est faite sur des molécules d'ADN (un polyélectrolyte), mais dans des conditions de salinité où la contribution venant de la connexité de la chaîne domine les effets coulombiens liés aux charges portées par l'ADN, écrantées par les ions de la solution.

^{51.} Voir aussi: A. Lesne et J.M. Victor, First-order theta-point of a single polymer chain cond-mat/0004273 (2000); A. Lesne et J.M. Victor, Anomalous tricritical behaviour in the coil-globule transition of a single polymer chain, cond-mat/0005049 (2000).

ne permet pas de comprendre si une transition de phase correspond à un phénomène particulier dans le système observé à une échelle plus microscopique, et de ce fait, elle n'indique guère quelle serait l'extension naturelle de la notion de transition de phase dans un système de taille finie. Une question connexe est de comprendre comment «émerge» le comportement collectif responsable de la singularité observée dans la limite thermodynamique. Pour répondre à ces questions, il faut revenir aux principes de base.

L'intérêt du formalisme thermodynamique est d'obtenir les relations usuelles de la thermodynamique classique à partir de la description statistique de Boltzmann-Gibbs (ensemble canonique à la température T, plus souvent indiquée par la température inverse $\beta=1/k_BT$) et ce faisant, de donner un ancrage microscopique à la théorie macroscopique, phénoménologique, qu'est la thermodynamique. Pour mieux en situer les limites de validité, je rappellerai que cette justification de la thermodynamique est fondée sur l'identification, à l'équilibre thermique (a est partout une grandeur rapportée au nombre N de particules ou au volume V=Nv du système) de:

- (i) la grandeur thermodynamique a_{thermo} (déterministe);
- (ii) la grandeur a_{obs} (aléatoire) observée expérimentalement;
- (iii) la moyenne statistique $\langle a \rangle$ de la fonction a([s]), où [s] est la configuration microscopique;
- (iv) la valeur a_m la plus probable de cette fonction a([s]).

L'argumentation repose sur l'expression 52 de la distribution de probabilité $P_N^{(\beta)}(a)$, supposée unimodale, i.e. n'ayant qu'un seul pic centré en a_m et de variance $\sim 1/N$. Pour N assez grand, la méthode du col (autour de $a=a_m$) s'applique et assure que $\langle a \rangle = a_m + \mathcal{O}(1/\sqrt{N})$; négliger les fluctuations conduit alors à l'identification $\langle a \rangle \approx a_m \approx a_{obs} \approx a_{thermo}$. Ce raisonnement est mis en échec dans au moins deux situations:

- si $P_N^{(\beta)}(a)$ présente plusieurs pics;
- au voisinage d'un point critique, où des fluctuations géantes, ne décroissant plus en $1/\sqrt{N}$, se développent dans le système.

Ces situations correspondent précisément aux transitions de phase, respectivement du premier et du second ordre. D'un point de vue physique, il apparaît donc naturel d'ancrer la notion de phase et de transitions de phase directement dans la distribution de Boltzmann. La grandeur essentielle ne sera plus la limite thermodynamique de l'énergie libre mais la distribution $P_N^{(\beta)}(a)$ à l'équilibre thermique, en taille finie N, d'une quantité a, fonction de la configuration microscopique du système, et dont la valeur caractérise physiquement la phase. Je l'appellerai encore le paramètre d'ordre, éventuellement complété du qualificatif «microscopique» pour souligner qu'il est fluctuant, relatif à une réalisation donnée du système, à la différence du paramètre d'ordre «macroscopique» des transitions thermodynamiques. a sera par exemple la densité dans le cas de la transition liquide-gaz, l'aimantation par spin dans le cas de la transition ferromagnétique ou le rayon de giration dans le cas d'un polymère. Si $P_N^{(\beta)}(a)$ est bimodale, on identifiera chaque pic, formant une sous-population bien identifiée, avec une phase. La fraction d'individus appartenant à cette sous-population est donnée par l'aire du pic. Une transition de phase du premier ordre correspond à un échange de poids, les pics restant bien séparés, autrement dit à un accroissement d'une sous-

^{52.} À partir de la distribution de Boltzmann $P_N^{(\beta)}([s])$, elle s'obtient par un «coarse-graining» dans l'espace des configurations $[s]: P_N^{(\beta)}(a)da = P_N^{(\beta)}(\{[s], a < a([s]) < a + da\})$.

population au détriment de l'autre, dans une plage finie ΔT de températures (figure 19). Chaque pic j donne accès à l'énergie libre thermodynamique de la phase correspondante, suivant la formule:

$$\mathcal{F}_{j}(N,T) \equiv \mathcal{F}(N,T) - kT \log \int_{pic \ j} P_{N}^{(\beta)}(a) da \qquad \sum_{j} \mathcal{F}_{j}(N,T) = \mathcal{F}(N,T)$$
 (34)

Soulignons qu'il faut que les pics soient assez séparés ou, en termes de paysage d'énergie libre, que la barrière soit assez élevée, pour avoir deux «phases» bien identifiées. Il ne faut cependant pas que la barrière soit trop haute, de façon à ce qu'il y ait suffisamment de transitions pour assurer l'équilibre thermique global sur la durée d'observation et pour que la distribution statistique des valeurs de a soit effectivement la distribution de Boltzmann. Sinon, il ne s'agirait pas d'une transition de phase à l'équilibre thermique 53 . Dans la limite thermodynamique, on obtient deux Diracs en $T=T^*$, unique température où les aires des pics sont égales. Le rapport des aires tend vers 0 d'un côté de T^* et vers l'infini de l'autre côté: en dehors de T^* , il ne restera qu'un Dirac, autrement dit une seule phase. On retrouve ainsi toute la description thermodynamique habituelle. Le cas où deux pics fusionnent en un seul quand on fait varier un paramètre de contrôle correspond à une transition critique (transition du second ordre). Le pic est anormalement large au moment du fusionnement, ce qui explique les fluctuations géantes et la divergence de la susceptibilité qu'on observe en $T=T_c$ (figure 5).

En conclusion, les singularités associées aux transitions de phase n'apparaissent strictement que dans la limite thermodynamique. En taille finie, nous proposons de caractériser une transition de phase (à l'équilibre) sur les déformations de la distribution de Boltzmann. Les phases sont alors définies qualitativement comme des domaines de l'espace de phase, associés à des pics de la distribution de Boltzmann. En taille finie, les fluctuations restent importantes, le comportement garde une composante observable: on obtient une transition floue; c'est exactement le même mécanisme qui produit des bifurcations floues dans un système dynamique bruité (figure 14). Dans la limite thermodynamique, les pics deviennent des Diracs et on peut définir les transitions de phase comme des lieux dans l'espace des paramètres où il y a brisure d'analyticité de l'énergie libre thermodynamique; les phases deviennent alors des domaines dans l'espace des paramètres intensifs du système (température, potentiel chimique . . .).

^{53.} On aurait sinon brisure d'ergodicité apparente sur la durée de l'observation. Il n'est alors plus possible de décrire les propriétés statistiques du système à partir de sa distribution de Boltzmann. Le système n'exploite plus qu'une partie de l'espace des configurations, d'autant plus grande que la durée de l'observation est longue, ce qui se traduit par un vieillissement du système. Ici, l'état ultime serait l'état d'équilibre décrit par la distribution de Boltzmann. J'ai montré au § 2.1.3 et dans l'annexe B que les poids relatifs dans chaque pic (chaque puits du paysage énergétique $F_N^\beta(a) \equiv -kT\log P_N^\beta(a)$) i.e. dans chaque phase, sont alors déjà donnés par la distribution de Boltzmann (on parle d'équilibre local). Par contre, seule une description de la dynamique peut donner accès aux poids relatifs des différents pics (la distribution complète n'est pas encore la distribution de Boltzmann). La théorie de Kramers (annexe G) permet de reconstruire cette dynamique à partir du paysage énergétique $F_N^\beta(a)$ sous réserve que la dynamique de relaxation équilibrant les poids des pics soit très lente devant la dynamique de relaxation vers l'équilibre thermique local à l'intérieur de chacun des puits.

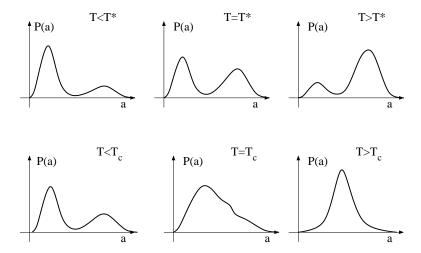


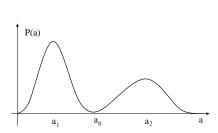
Figure 19: Transitions de phase en taille finie (en haut, premier ordre; en dessous, second ordre), telles qu'on peut les observer sur le comportement de la distribution de probabilité $P_N^{(\beta)}(a)$ du paramètre d'ordre a, rapporté à la taille; le paramètre d'ordre thermodynamique serait $a_{thermo} = \lim_{N \to \infty} \int a P_N^{(\beta)}(a) da$.

Fondement statistique d'un modèle à deux états

Le «modèle à deux états» est utilisé couramment, dans un cadre thermodynamique, pour analyser les résultats expérimentaux sur les transitions conformationnelles, par exemple les mesures de microcalorimétrie pour étudier la dénaturation de biomolécules (ADN, protéines) ou de complexes (chromatine) [Cantor et Schimmel 1980]. Je vais montrer qu'il peut être relié quantitativement à la description statistique que je viens de proposer, description fondée sur l'analyse de la distribution $P_N^{(\beta)}(a)$ d'un paramètre d'ordre a de la transition. Cette grandeur a doit être calculable à partir de la conformation de la macromolécule. Le choix de a n'est pas unique 54 . Pour jouer le rôle de paramètre d'ordre (ou, en employant la terminologie des réactions chimiques, de coordonnée réactionnelle), a doit varier de façon monotone au

^{54.} Cette notion de paramètre d'ordre est assez proche d'une tautologie, puisque son choix ne peut être justifié qu'a posteriori, par sa capacité à discriminer les différentes phases. Dans le traitement thermodynamique, le paramètre d'ordre est n'importe quelle grandeur manifestant une singularité au point de transition. En taille finie, il va s'agir d'anticiper ce comportement singulier, ce qui s'obtient par l'analyse de la dépendance en taille des pics de $P_N^{\beta}(a)$ et des moments de a (finite-size scaling). J'ai proposé au § 2.1.3 une autre façon de définir les phases et le paramètre d'ordre associé, plus systématique car ancrée dans la dynamique du système. Elle n'est cependant pas directement praticable dans la description à l'équilibre, fondée sur la distribution de Boltzmann, que j'envisage ici. C'est là une des difficultés à laquelle se heurte la mécanique statistique à l'équilibre, puisque l'approche en termes d'ensembles statistiques a éliminé la dynamique de la description explicite pour n'en conserver qu'une conséquence émergente: la distribution de probabilité à l'équilibre. La théorie de Kramers (annexe G) contourne en partie cette difficulté, puisqu'elle permet de reconstruire la dynamique de relaxation lente, mais précisément sous l'hypothèse que cette dynamique est beaucoup plus lente que celles des autres degrés de liberté. Son application exige d'avoir au préalable mis en évidence les paramètres d'ordre pertinents (les variables lentes) si bien qu'elle n'est d'aucun recours pour la question soulevée ici (y répondre est au contraire un pré-requis pour utiliser la théorie de Kramers).

cours de la transition. Ce sera par exemple une quantité reliée au rayon de giration, si la transition est une compaction globale (protéines globulaires, par exemple) ou une quantité reliée à une distance entre deux domaines de la macromolécule si la transition correspond à un mouvement relatif de ces domaines (protéines allostériques, par exemple). Nous allons voir que le choix de a importe peu au niveau thermodynamique, pourvu que sa valeur reflète de façon significative la transition.



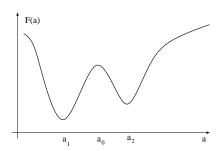


Figure 20: À gauche, distribution du paramètre d'ordre a d'un système à deux états, i.e. susceptible d'être décrit de façon pertinente par un modèle à deux états. À droite, paysage énergétique correspondant (énergie libre $F(a) = -kT \log P(a) + cte$).

Je considère un échantillon statistique de macromolécules, en pratique, une solution assez diluée pour pouvoir négliger toute interaction entre elles. Au niveau macroscopique, dans le cadre d'un modèle à deux états, on a à l'équilibre une fraction x(T) de ces macromolécules dans l'état (1), où le paramètre d'ordre vaut $a_1(T)$, et une fraction 1 - x(T) de macromolécules dans l'état (2), où le paramètre d'ordre vaut $a_2(T)$. On observe donc une valeur moyenne $a_{eq}(T) = a_1(T)x(T) + a_2(T)[1 - x(T)]$, de sorte que la constante d'équilibre s'écrit:

$$K(T) \equiv \frac{x(T)}{1 - x(T)} = \frac{a_2(T) - a_{eq}(T)}{a_{eq}(T) - a_1(T)}$$
(35)

Le modèle à deux états va être associé à une transition du premier ordre si x(T) passe de valeurs proches de 0 à des valeurs proches de 1 lorsque T varie. On peut alors définir ⁵⁵ une température de transition T^* par $x_{eq}(T^*)=1/2$, autrement dit par $K(T^*)=1$. Cette situation correspond à une coexistence «indifférente» des deux phases, à l'équilibre thermique: une macromolécule a la même probabilité de se trouver dans l'un ou l'autre état. K(T) est associée à l'énergie $\Delta U_{VH}(T)$ et à l'énergie libre $\Delta F_{VH}(T)$ de Van't Hoff suivant les définitions:

$$\frac{d \log K(T)}{dT} = \frac{\Delta U_{VH}(T)}{kT^2} \qquad \Delta F_{VH}(T) = -kT \log K(T)$$
(36)

À la transition, $K(T^*)=1$ et donc $\Delta F_{VH}=0$. Si un modèle à deux états est valable, K(T) ne dépend pas du choix du paramètre d'ordre a, ce qui constitue un premier test de validité,

^{55.} Il existe des définitions alternatives: point d'inflexion de K(T), de $a_{eq}(T)$ ou de x(T) (figure 21).

par cohérence interne du modèle. On peut valider davantage l'utilisation d'un modèle à deux états en se plaçant à un niveau inférieur, mésoscopique, celui de la distribution de probabilite $P_N^{\beta}(a)$ de la macromolécule. Un modèle à deux états est envisageable si $P_N^{\beta}(a)$ présente deux pics centrés en $a_1(T)$ et $a_2(T)$ et séparés par un minimum en $a_0(T)$. On définit alors deux «macro-états» en partitionnant l'espace des configurations de part et d'autre de $a_0(T)$ (figure 20):

 $\mathcal{X}_1(T) = \{ \text{ configurations pour lesquelles } a < a_0(T) \}$

 $\mathcal{X}_2(T) = \{ \text{ configurations pour lesquelles } a > a_0(T) \}$

Une première condition de validité apparaît: il faut pouvoir considérer que a_0 ne dépend pas de la température, de façon à pouvoir obtenir une partition, autrement dit des macro-états, indépendants de T. La position du «goulot» de $P_N^{\beta}(a)$ (ou de façon équivalente la position du maximum de l'énergie libre $F_N^{\beta}(a)$) doit rester approximativement constante quand T évolue, ce que nous supposerons désormais vérifié (c'est le cas pour le modèle d'homopolymère que nous avons étudié ⁵⁶ [7]). L'aire des pics de $P_N^{\beta}(a)$, ou en d'autres termes, le poids statistique des deux régions que je viens de délimiter, donne alors la fraction de macromolécules dans le macroétat (1), respectivement (2), à l'équilibre thermique:

$$K(T) \equiv \frac{x(T)}{1 - x(T)} = \frac{\int_{a < a_0} P_N^{\beta}(a) da}{\int_{a > a_0} P_N^{\beta}(a) da}, \qquad x(T) = \frac{\int_{a < a_0} P_N^{\beta}(a) da}{\int P_N^{\beta}(a) da}$$
(37)

Notons qu'il n'y a pas besoin ici d'avoir normalisé la probabilité $P_N^{\beta}(a)$: ce sont des rapports de probabilités, *i.e.* des différences d'énergie libre (des «hauteurs de barrière») qui interviennent. Comme x = K/(K+1), il vient:

$$\frac{dx}{dT} = x(1-x)\frac{d\log K}{dT} = x(1-x)\frac{\Delta U_{VH}(T)}{k_B T^2}$$
(38)

Mais d'autre part, la dérivation directe par rapport à T de l'expression (37) de x, donne

$$\frac{dx}{dT} = \frac{x(U_1 - U_{eq})}{k_B T^2} = \frac{x(1 - x)(U_1 - U_2)}{k_B T^2} \qquad (U_{eq} = xU_1 + (1 - x)U_2)$$
(39)

où je note $U_j(T)$ l'énergie moyenne dans la région \mathcal{X}_j à la température T et $U_{eq}(T)$ l'énergie moyennée sur tout l'espace de phase (à l'équilibre thermique). Il s'ensuit qu'à toute température:

$$\Delta U_{VH}(T) = U_1(T) - U_2(T) \tag{40}$$

Les énergies libres thermodynamiques $\mathcal{F}_1(t)$ et $\mathcal{F}_2(T)$ des deux phases \mathcal{X}_1 et \mathcal{X}_2 sont reliées à la description statistique suivant:

$$\mathcal{F}_1(t) \equiv -kT \log \int_{a < a_0} P_N^{\beta}(a) da + cte = -kT \log \int_{a < a_0} e^{-\beta F_N^{\beta}(a)} da + cte$$
 (41)

^{56.} Voir aussi: A. Lesne et J.M. Victor, First-order theta-point of a single polymer chain cond-mat/0004273 (2000); A. Lesne et J.M. Victor, Anomalous tricritical behaviour in the coil-globule transition of a single polymer chain, cond-mat/0005049 (2000).

où la constante est la même dans l'expression de $\mathcal{F}_2(T)$, si bien que

$$\Delta F_{VH}(T) = \mathcal{F}_1(T) - \mathcal{F}_2(T) \tag{42}$$

En particulier les énergies libres des deux phases sont égales au point de transition. Considérons une fonction d'état microscopique X et notons respectivement $X_k(T)$ sa moyenne statistique sur \mathcal{X}_j et $X_{eq}(T)$ sa moyenne sur tout l'espace de phase:

$$X_1(T) = \frac{\int_{a < a_0} X(a) P_N^{\beta}(a) da}{\int_{a < a_0} P_N^{\beta}(a) da} = \frac{\sum_{[s], a([s]) < a_0} X([s]) P_N^{\beta}([s])}{\sum_{[s], a([s]) < a_0} P_N^{\beta}([s])}$$
(43)

où [s] parcourt l'ensemble des configurations («microétats») de la macromolécule. Il vient:

$$X_{eq}(T) = x(T)X_1(T) + [1 - x(T)]X_2(T)$$
(44)

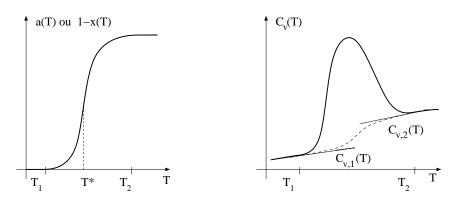


Figure 21: À gauche, allure en sigmoïde de la fraction 1-x(T) de macromolécules dans la configuration (2) ou allure similaire (cas $a_1 < a_2$) du paramètre d'ordre moyen $a_{eq}(T) = x(T)a_1 + (1-x(T))a_2$. Plus cette sigmoïde est abrupte, plus cela a un sens de parler de transition de phase. À droite, capacité calorifique de l'échantillon. La courbe en pointillés correspond à la contribution $xC_{v,1} + (1-x)\,C_{v,2}$; la «bosse», de hauteur relative maximale $\Delta U_{VH}^2/4k_BT^2$, s'interprète comme la chaleur latente de la transition.

La variation de $X_{eq}(T)$ par rapport à T fait apparaître deux contributions: celle provenant de la dépendance en température des valeurs moyennes $X_1(T)$ et $X_2(T)$ dans chaque «phase» et celle provenant de la variation avec T de la répartition de la population de macromolécules entre les deux phases:

$$\frac{dX_{eq}}{dT} = x(T)\frac{dX_1}{dT} + [1 - x(T)]\frac{dX_2}{dT} + \frac{dx}{dT}(X_1 - X_2)$$
(45)

Avec X = U, on obtient la relation suivante entre les capacités calorifiques:

$$C_v = xC_{v,1} + (1-x)C_{v,2} + x(1-x)\frac{\Delta U_{VH}^2}{k_B T^2}$$
(46)

où toutes les quantités dépendent de T, de façon plus ou moins importante: x en dépend fortement, puisqu'il passe de 0 à 1 sur une gamme ΔT assez étroite de températures; par contre, les capacités calorifiques $C_{v,j}$ et l'énergie ΔU_{VH} ne varient que lentement par rapport à T. Le terme $x(1-x)\Delta U_{VH}^2/k_BT^2$ correspond à une chaleur latente (voir figure 21), confirmant le caractère «premier ordre» de la transition.

Une caractéristique importante d'un modèle à deux états est la plage de température $\Delta T = T_2 - T_1$ sur laquelle prend place la transition, où les températures T_1 et T_2 sont telles que $x(T_1) \approx 1$ (presque toutes les macromolécules sont dans l'état (1) pour $T = T_1$) et $x(T_2) \approx 1$ (presque toutes les macromolécules sont dans l'état (2) pour $T = T_2$). Plus cette plage est étroite, plus la transition est abrupte et proche d'un comportement en tout ou rien, ce qui est la signature d'une certaine coopérativité. En effet, ΔT quantifie la rapidité avec laquelle le paysage d'énergie *libre* change avec la température, rapidité que réalise par exemple la (dé)stabilisation coopérative de liaisons (repliement en épingle-à-cheveux d'un oligonucléotide) ou un guidage entropique (l'entonnoir de repliement d'une protéine). La largeur ΔT peut s'estimer comme l'inverse de la pente de la sigmoïde x(T) au point de transition T^* :

$$\Delta T \approx \left(\frac{dx}{dT}\Big|_{T^*}\right)^{-1} \approx \frac{4kT^2}{\Delta U_{VH}}$$
 (47)

Expérimentalement, on a accès à K(T), a(T) (méthodes spectroscopiques) et à $C_v(T)$ (microcalorimétrie). Le modèle prédit une forme sigmoïde pour a(T), fournissant un test d'adéquation du modèle (figure 21). On peut aussi, comme je l'ai mentionné ci-dessus, tester que la constante d'équilibre K(T) ne dépend pas de l'observable a utilisée pour la déterminer (viscosité, absorption UV, pouvoir rotatoire, par exemple). Le fondement «microscopique» que je viens d'établir permet de plus de préciser le lien entre $\Delta U_{VH}(T)$ et:

$$\Delta U_{cal} = \int_{T_1}^{T_2} C_v(T) dT$$
 $(x(T_1) \approx 1, \quad x(T_2) \approx 0)$ (48)

 ΔU_{cal} est une grandeur mesurable et un test empirique de la validité d'un modèle à deux états, couramment utilisé, est que $\Delta U_{cal} = \Delta U_{VH}(T)$ [Cantor et Schimmel 1980]. Il est donc intéressant de réexaminer ce critère expérimental dans notre point de vue. Notons tout d'abord que cette grandeur «expérimentale» ΔU_{cal} est assez mal définie, puisque T_1 et T_2 ne sont pas bien déterminées. Le point est d'importance mineure si la contribution essentielle à ΔU_{cal} vient de la chaleur latente (la «bosse» sur la figure 21) et que les contributions $C_{v,1}\delta T_1$ et $C_{v,2}\delta T_2$ intervenant si on déplace T_1 de δT_1 et T_2 de δT_2 sont relativement négligeables: c'est déjà implicitement supposer que la transition est fortement du premier ordre et que le modèle à deux états est valable. C'est d'ailleurs exactement cette cohérence interne que teste le critère expérimental $\Delta U_{cal} = \Delta U_{VH}$, puisque le calcul explicite conduit à l'estimation suivante:

$$\Delta U_{cal} - \Delta U_{VH}(T^*) \le x(T_2)\Delta U_{VH}(T_2) + [1 - x(T_1)]\Delta U_{VH}(T_1) + \Delta T \sup(C_{v,1}, C_{v,2})$$
 (49)

Un modèle à deux états, autrement dit un paysage énergétique nettement bimodal, correspond à un comportement en tout ou rien, donc à un comportement collectif. Dans un contexte biologique, le système est susceptible d'être utilisé dans une fonction de «commutateur»

(comme d'ailleurs tous les systèmes bistables). C'est là un des ingrédients des mécanismes allostériques, et la coopérativité de la transition est de même nature que celle observée dans les enzymes allostériques. Nous reviendrons sur le lien étroit existant entre les transitions conformationnelles et l'allostérie aux § 3.3 et § 4.2, et dans l'annexe I. Signalons que des analyses plus détaillées («dissection» des courbes calorimétriques) permettent de discriminer un modèle à deux états et des modèles impliquant un plus grand nombre d'états (de puits dans le paysage), i.e. d'états intermédiaires métastables dans la transition conformationnelle [Freire et Biltonen 1978] [Kidokoro et Wada 1987]. La même approche statistique que celle que je viens de présenter pourrait être développée dans ces situations plus complexes.

Le modèle à deux états est le modèle couramment utilisé par les expérimentateurs pour interpréter leurs données sur une transition conformationnelle. Notre étude donne ainsi un fondement microscopique, rigoureux et quantitatif, à cette procédure. Son usage et sa pertinence soulignent qu'une transition conformationnelle est plus proche d'une réaction chimique que d'une transition de phase: une transition conformationnelle peut être vue comme une réaction d'isomérisation $(A_1 \rightleftharpoons A_2)$. Un autre avantage du «formalisme» chimique est de s'étendre naturellement aux situations hors d'équilibre chimique 57 , dans lesquelles le système est alimenté par un flux continu de matière. Enfin, le lien entre les transitions conformationnelles et les réactions chimiques s'étend, de façon encore plus fructueuse, aux aspects cinétiques que je vais maintenant aborder.

ASPECTS CINÉTIQUES

Nous venons de voir que le modèle à deux états permettait de replacer une transition conformationnelle dans le formalisme des réactions chimiques:

$$A_1 \underset{k_2}{\rightleftharpoons} A_2 \qquad \left(\text{constante d'équilibre } K(T) = \frac{k_2}{k_1}\right) \tag{50}$$

Ce lien va s'avérer utile dans les travaux que je poursuis actuellement sur les transitions allostériques de l'ADN, au sein de la chromatine (§ 3.3, § 4.2), pour en décrire la cinétique (cinétique à l'équilibre thermique, à T fixée). La cinétique de la transition conformationnelle entre les deux états A_1 et A_2 peut en effet être décrite par les équations de la cinétique chimique 58 pour la réaction d'isomérisation entre les espèces A_1 et A_2 . Les paramètres inconnus, à savoir les «vitesses» de réaction $k_1(T)$ et $k_2(T)$ (ou, à plus proprement parler, les taux de réaction) sont généralement déterminés dans le cadre de la théorie de Kramers, comme étant la probabilité par unité de temps de franchissement de la barrière d'énergie libre. Une présentation de cette théorie de Kramers et une discussion des hypothèses et approximations qu'elle implique sont données dans l'annexe G. Je donnerai ici la forme

^{57.} Je souligne «hors d'équilibre chimique» car dans ces situations, le système reste à l'équilibre thermique: la relaxation rapide des degrés de liberté individuels est inchangée, de sorte que la notion de paysage énergétique demeure valable. On étudie alors la situation où on injecte un flux continu en un point de ce paysage. 58. Pour une isomérisation, on a $\dot{x}_1=k_2x_2-k_1x_1=-\dot{x}_2$ et donc $x_1+x_2=cte=1$; il vient finalement $\dot{x}_1=k_2(1-x_1)-k_1x_1$. Une fois l'équilibre «chimique» atteint, on a $K(T)\equiv\frac{x_{eq,1}(T)}{1-x_{eq,1}(T)}=k_2/k_1$.

générale du résultat. En notant ⁵⁹ $F_j = F_N^{\beta}[a_j(T)]$ (dépendant de T):

$$k_{1} = k_{1}^{0} e^{-\beta(F_{0} - F_{1})}$$

$$k_{2} = k_{2}^{0} e^{-\beta(F_{0} - F_{2})}$$

$$K(T) = \frac{k_{2}}{k_{1}} = K^{0} e^{\beta(F_{2} - F_{1})}$$

$$(51)$$

Les préfacteurs k_1^0 et k_2^0 dépendent des détails du paysage énergétique $F_N^\beta(a)$ au voisinage du fond des puits (1) et (2) et du sommet (0) de la barrière (figure 22). Toutes les grandeurs dépendent de la température (fixée). Comme précédemment, je suppose la population de macromolécules est à l'équilibre thermique à cette température 60 ; il faut pour cela que la barrière ne soit pas trop haute, et avoir attendu un temps suffisant, croissant exponentiellement avec la hauteur de la barrière (et avec la température inverse β). En T^* (figure 21), les deux régions \mathcal{X}_1 et \mathcal{X}_2 sont d'aires égales, $F_1(T^*) = F_2(T^*)$ et donc $k_1(T^*) = k_2(T^*)$. Cette propriété donne une nouvelle interprétation du point de transition: à l'équilibre thermique à T^* , on observe autant de transitions de (1) vers (2) que de transitions de (2) vers (1).

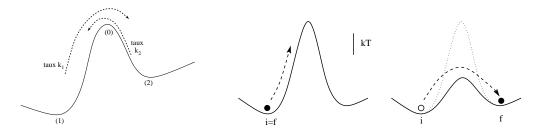


Figure 22: À gauche, cinétique d'une transition conformationnelle telle qu'on peut la déduire de la connaissance du paysage énergétique (théorie de Kramers, annexe G). À droite, l'effet d'un catalyseur sur cette cinétique est d'abaisser la barrière, ce qui accélère la cinétique et peut rendre observable (i.e. observable sur une durée réaliste) une transition qui ne l'est pas (si la barrière est très haute comparée à kT).

Les principales hypothèses invoquées dans le calcul de la constante cinétique k d'une transition $A \to B$ dans le cadre de la théorie de Kramers sont les suivantes: n suppose qu'on peut se ramener à un chemin réactionnel unidimensionnel. La théorie de Kramers n'est valable que si l'état asymptotique (état $t \to \infty$ si on laisse le système évoluer spontanément) est un état d'équilibre, décrit par la distribution de Maxwell-Boltzmann. L'évolution du système se ramène alors à une équation de diffusion dans l'espace des configurations. La même hypothèse permet de plus d'utiliser le théorème fluctuation-dissipation pour calculer les paramètres de cette équation de diffusion. Ces hypothèses, leur rôle et leurs limites de validité sont discutées en détail aux § G.3 et § G.5. J'insisterai ici sur les points les plus importants

^{59.} À l'ordre dominant en N, ces énergies $F_j = F_N^{\beta}[a_j(T)]$ coïncident avec les énergies libres moyennes \mathcal{F}_j introduites ci-dessus, ce qu'on peut montrer directement en utilisant la méthode du col.

^{60.} Il faut souligner que ce n'est pas la situation dans laquelle on détermine les constantes de réaction k_1 et k_2 . La théorie de Kramers considère en effet une situation où toute la population est dans un seul des puits et commence juste à relaxer vers l'équilibre thermique (puits (i) pour calculer k_i). Comme je le discute aux \S G.5 et \S G.6, le fait que l'état ultime soit un état d'équilibre assure que les constantes de réaction déterminées dans ce contexte coïncident avec leurs valeurs à l'équilibre thermique, ce que j'exploite ici.

- Je mentionnerai tout d'abord que cette approche cinétique des transitions conformationnelles n'a de sens qu'en taille finie: les constantes cinétiques divergent dans la limite $N \to \infty$ et la constante cinétique serait nulle ou infinie.
- Comme tous les raisonnements s'appuyant sur le concept de paysage énergétique, les expressions des taux de réaction $k_1(T)$ et $k_2(T)$, et plus généralement la théorie de Kramers, s'appuient en effet sur une hypothèse implicite de séparation des échelles de temps: la relaxation vers l'équilibre thermique décrit par la distribution de Boltzmann, doit avoir lieu sur des échelles de temps beaucoup plus courtes que celles intervenant dans la transition, ce qui justifie de décrire cette dernière comme le déplacement du point a représentant le système (sa coordonnée réactionnelle) dans un paysage d'énergie libre $F_N^{\beta}(a)$ fixé (voir § G.6).
- Une vision réaliste est *a priori* associée à un paysage énergétique multidimensionnel: il est rare de pouvoir rendre compte de toute la complexité tridimensionnelle de la transition à l'aide d'un seul paramètre d'ordre. Nous avons cependant vu au § 2.1.3 que l'on pouvait justifier cette réduction du problème par un argument d'échelle de temps, dans le cas où la dynamique de la macromolécule possède un mode beaucoup plus lent que les autres.
- Nous retrouvons ainsi des résultats exposés au § 2.1.3 dans un cadre plus général: la dynamique conformationnelle correspond à un mode lent de la dynamique de relaxation, associé à une valeur propre proche de 1 de la matrice stochastique décrivant l'évolution; le vecteur propre à gauche détermine le paramètre d'ordre pertinent a, prenant deux valeurs typiques a_1 et a_2 et de ce fait associé à une partition de l'espace des configurations en deux régions: les deux états du modèle considéré ici. La séparation des échelles moléculaires et de l'échelle τ des transitions d'un état à l'autre ($\tau \sim e^{\beta \Delta F_{VH}}$) donne un sens à l'identification de deux états, des «phases», de définition maintenant ancrée dans la dynamique d'exploration de l'espace conformationnel, et non dans les singularités des fonctions d'état thermodynamiques. La cinétique de la transition peut être décrite par une équation maîtresse effective, en l'occurrence une chaîne de Markov à deux états, définie par les taux de transition k_1 et k_2 , avec $k_1 = R_{eff}(1 \rightarrow 2)$ et $k_2 = R_{eff}(2 \rightarrow 1)$ qui pourrait être obtenue à partir de l'évolution moléculaire suivant la procédure de moyenne locale dans l'espace de phase («coarse-graining») exposée au § 2.1.3.
- En l'absence de flux entrants et sortants, et à des échelles de temps assez grandes pour que beaucoup de transitions aient eu lieu $(\Delta t \gg 1/k_j)$, on arrive à une situation d'équilibre conformationnel («équilibre chimique»), où la population des n macromolécules observées se répartit suivant la distribution de Boltzmann. Cette population est toujours animée de transitions, lesquelle suivent la relation de bilan détaillé (figure 4). Il y a donc au total autant de transitions de (1) vers (2) que de (2) vers (1).
- Si on injecte des macromolécules dans l'état (1) et qu'on consomme (2) avec la même vitesse, on va maintenir un état stationnaire hors d'équilibre, ne vérifiant plus le bilan détaillé⁶¹, sans pour autant remettre en cause l'expression de k_1 et k_2 : on reste au niveau sous-jacent dans un état stationnaire d'équilibre thermique local et instantané (éventuellement esclave de la réaction chimique lorsque celle-ci est exo- ou endo-thermique, voir § B.2).

$$x_{1,st} = \frac{a+k_2}{k_1+k_2} = x_{1,eq} + \frac{a}{k_1+k_2} > x_{1,eq}$$

^{61.} Il vient maintenant $\dot{x_1} = a + k_2x_2 - k_1x_1$ et $\dot{x_2} = b - k_2x_2 + k_1x_1$: on ne peut atteindre un état stationnaire que si le flux entrant a est égal au flux sortant b (pas d'accumulation de matière à l'intérieur du système). On a alors $x_1 + x_2 = 1$ et, dans cet état stationnaire:

Je discute plus en détail dans l'annexe I, § I.1 (dans le contexte des protéines allostériques) la notion, ou plutôt les notions, d'irréversibilité d'une réaction chimique ou d'une transition conformationnelle.

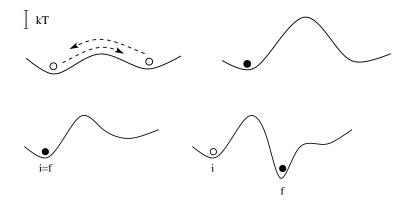


Figure 23: Deux mécanismes alternatifs d'interaction entre des macromolécules, par exemple entre une protéine et un acide nucléique, ou entre deux protéines: la capture conformationnelle (en haut) ou l'adaptation induite (en bas). Les abscisses représentent le paramètre d'ordre a et les ordonnées l'énergie libre (l'échelle de référence kT est indiquée).

- La théorie de Kramers doit parfois être remise en question [Hänggi et al. 1990]. Une première situation d'échec est celle où le système est maintenu loin de l'équilibre, soit au niveau moléculaire (réaction de combustion, par exemple, qui consomme préférentiellement les molécules rapides), soit au niveau global, par l'application d'un champ ou par des conditions aux bords particulières. L'état asymptotique n'est alors plus décrit par la distribution de Maxwell-Boltzmann, non plus que les états transitoires localisés dans un puits (plus de notion d'équilibre local), ce qui invalide la théorie de Kramers. Une autre objection, déjà soulevée, est que la modification du système ne peut être décrite par le biais d'une seule coordonnée réactionnelle a. C'est par exemple le cas lorsque la dynamique conformationnelle présente plusieurs modes lents, d'échelles de temps comparables. La transformation réellement suivie par la macromolécule correspond à un chemin dans son espace conformationnel complet, multidimensionnel et même de grande dimension. Il peut en particulier y avoir des compétitions cinétiques entre plusieurs chemins possibles 62.
- On peut continuer à employer le modèle à deux états (ou plus généralement, un modèle à q états) et l'approche «statistique» sous-jacente pour une réaction plus complexe, par exemple catalysée par une enzyme. On décrira la modification de $P_N^{\beta}(a)$, autrement dit la modification du paysage d'énergie libre, induite par la liaison du substrat et de l'enzyme (figures 22 et 23). Celle-ci peut ajouter de nouveaux macroétats, en créant ou en éliminant des barrières et des vallées: c'est le mécanisme d'adaptation induite (induced fit). Elle peut aussi simplement

^{62.} Ce qui explique par exemple qu'en biologie, ce soit rarement la même enzyme qui catalyse la réaction de (1) vers (2) et la réaction inverse, de (2) vers (1), simplement parce que ce n'est pas le même chemin qui est suivi dans un sens et dans l'autre. Je citerai par exemple les couples kinase/phosphatase (pour la phosphorylation), acétylase/déacétylase (pour la déacétylation), polymérase/nucléase (pour la liaison phosphodiester des acides nucléiques).

changer la hauteur de certaines barrières, transformant en «piège» un des états: c'est le mécanisme de capture conformationnelle. L'importance relative des régions (1) et (2), dans leur globalité, ne change par contre pas: l'enzyme ne modifie par la constante d'équilibre de la réaction. Le calcul des constantes cinétiques avec ce nouveau paysage «catalysé» conduit à des constantes cinétiques effectives; cette formulation est néanmoins simpliste car elle ignore totalement les effets coopératifs, fréquents en catalyse enzymatique. Je discuterai l'origine et la modélisation de ces effets, en lien avec la notion d'allostérie, au § 3.3 et dans l'annexe I.

Transitions conformationnelles et fonction biologique

Je terminerai de § 2.3.2 sur les transitions conformationnelles par une ouverture sur leur(s) fonction(s) biologique(s), que nous retrouverons de façon plus circonstanciée au § 3.2 (transitions conformationnelles de la chromatine), au § 3.3 (instabilité de flambage de l'ADN) et dans l'annexe I (protéines allostériques). L'existence de transitions conformationnelles rend la structure des macromolécules multiforme, déformable, et par là fonctionnelle. Leur paysage énergétique est ainsi complexe, voire adaptable. Il s'ensuit que leur stéréospécificité est fluctuante et adaptable, donnant une souplesse fonctionnelle et un aspect aléatoire à la vision rigide et univoque associée à la notion de reconnaissance stéréospécifique. Les transitions conformationnelles sont ainsi à la base du fonctionnnement des moteurs moléculaires, des canaux ioniques, des pompes (NaK-ATPase) et transporteurs transmembranaires, des récepteurs synaptiques comme l'acétylcholine.

En biologie, la théorie de Kramers reste la démarche classique pour relier les conformations macromoléculaires et les flux métaboliques; il semble cependant pertinent, voire indispensable, de généraliser à des paysages multidimensionnels, et surtout à des situations où le paysage évolue (lentement) en réponse aux événements qui s'y déroulent, par exemple des processus allostériques ou plus généralement catalytiques ⁶³. Les méthodes d'analyse de dynamiques multi-échelles (§ B.2, § B.3) pourraient alors être fructueuses.

Pour conclure, je soulignerai que la démarche que je viens d'exposer dans ce § 2.3.2 est avant tout opératoire. Il est aujourd'hui possible d'accéder par un échantillonnage numérique à la distribution $P_N^{\beta}(a)$, pour diverses tailles, dans un large domaine de températures (méthodes des histogrammes multiples, «parallel tempering») et pour différents paramètres d'ordre a, en particulier multi-dimensionnels (par exemple l'énergie et le rayon de giration, ou toute autre caractéristique géométrique). Les outils d'analyse présentés ici permettent alors d'exploiter les résultats numériques, à savoir une famille $[F_N^{\beta}(a)]$ de paysages d'énergie libre, et de les traduire en prédictions quantitatives sur le comportement thermodynamique (caractérisation des phases, localisation de la température de transition, chaleur latente), sur les effets de taille finie (largeur $\Delta T(N)$ de la transition) et, à N fixé (fini), sur la cinétique (coopérativité, allostérie, efficacité catalytique). Un accès expérimental est également envisageable (microcalorimétrie, micromanipulations de molécules isolées).

^{63.} Il serait certainement intéressant d'exploiter l'analogie avec la dynamique adaptative développée en écologie, pour décrire les situations où le paysage de valeur adaptative (landscape fitness) évolue lentement en réponse aux changements survenant dans les populations qui composent l'écosystème.

2.3.3 Auto-organisation

Une notion importante, celle d'auto-organisation, apparaît très souvent dans l'étude des systèmes multi-échelles: on parle d'auto-organisation dès qu'un système composé d'un grand nombre d'éléments interagissant localement (interactions de portée finie) les uns avec les autres manifeste un comportement collectif qualitativement différent de celui de ses éléments.

INTRODUCTION: L'EXEMPLE DES STRUCTURES DE TURING

Nous avons déjà rencontré un comportement de ce type au § 2.3.1 avec les systèmes de réaction-diffusion: c'est la conjonction d'une réaction locale et d'un couplage diffusif qui donne naissance à une structure spatio-temporelle remarquable, alors qu'isolément, la réaction ou la diffusion n'induisent que des comportements triviaux. Outre les fronts que nous avons étudié 64 , on trouve dans cette catégorie les structures de Turing [Turing 1952]. Le modèle de base proposé par Turing 65 implique deux espèces chimiques A et B couplées, A catalysant la production de B et sa propre production, B inhibant la production de A. L'état stationnaire (A_0, B_0) de cette réaction chimique est non trivial, contrôlé par les échanges du système avec l'extérieur (il apparaît essentiel que le système soit ouvert). En l'absence de diffusion, on observe cet état en tout point de l'espace, autrement dit un mélange spatialement homogène de A et de B. Si A et B diffusent, avec un rapport des coefficients de diffusion D_B/D_A assez grand, on montre que l'état homogène devient instable et que la moindre fluctuation nuclée un motif en zones où alternativement A et B dominent [Murray 2002]. L'apparition spontanée de structures spatiales organisées découle dans ce cas de la conjonction:

- du caractère ouvert du système, fixant (A_0, B_0) non nul;
- du caractère auto-catalytique de A, qui amplifie localement les fluctuations $\delta A \equiv A A_0 > 0$;
- de l'inhibition de B sur A, qui amplifie localement tout déséquilibre en faveur de B.
- de la diffusion différentielle de A et de B ($D_B \gg D_A$) qui dissocie spatialement les deux mécanismes précédents et rend l'état homogène dynamiquement instable.

Il est ici hors de propos de présenter exhaustivement la notion d'auto-organisation, ses variantes (auto-assemblage, autopoïèse ⁶⁶), ses manifestations naturelles et les modèles élaborés pour comprendre ses ingrédients indispensables et ses mécanismes (voir par exemple [Atlan 1979] et [Prigogine et Nicolis 1977]). Je ne donnerai que quelques éléments de discussion, en

^{64.} En biologie, par exemple, les fronts de réaction-diffusion se rencontrent dans les phénomènes de cicatrisation et, à une échelle très supérieure, en dynamique des populations, pour décrire l'envahissement d'un écosystème par une espèce étrangère ou mutante. Citons également une de leurs variantes: les potentiels d'action assurant la propagation de l'influx nerveux dans les axones (§ 4.3) grâce à la conjonction du caractère excitable de leur membrane et d'un couplage diffusif.

^{65.} Bien que le mécanisme théorique ait été proposé dès 1952 par Turing, il a fallu attendre 1989 pour que la première réalisation expérimentale valide ce scénario [Pacault 1997].

^{66.} Le terme d'auto-assemblage, moins fort que celui d'auto-organisation, réfère à des processus conduisant spontanément à une structure ordonnée et plus ou moins reproductible; un complexe macromoléculaire (les nucléosomes que nous rencontrerons au § 3.2), un microtubule ou un filament d'actine s'auto-assemblent dans certaines conditions (pouvant inclure la présence de catalyseurs); la notion d'équilibre dynamique entre des influences contradictoires, conduisant à l'émergence d'une structure organisée, est ici absente.

Le terme d'autopoïèse, introduit par [Maturana et Varela 1994], réfère au contraire à une forme particulièrement forte d'auto-organisation, dans laquelle le système lui-même produit les facteurs qui vont assurer son auto-organisation et sa régulation (on pense par exemple à une cellule vivante, qui produit les enzymes et les hormones nécessaires à la régulation de son propre métabolisme).

lien avec les problématiques multi-échelles de ce mémoire, particulièrement celles touchant aux systèmes vivants. Certains de ces éléments, liés à la théorie générale des systèmes, se retrouveront dans le § 4.1 abordant quelques perspectives sur les systèmes complexes.

AUTO-ORGANISATION ET STRUCTURES DISSIPATIVES

Au sens précédent, les transitions de phase sont un phénomène auto-organisé. Mais on réserve généralement ce qualificatif pour les phénomènes prenant place dans des systèmes ouverts, maintenus par les flux entrants et sortants dans un état stationnaire hors d'équilibre ⁶⁷, ce qu'on pourrait appeler un équilibre dynamique. Citons un exemple imagé: le nombre de personnes présentes dans les salles d'une exposition très courue est fixe (il y a des compteurs aux tourniquets d'entrée et de sortie) mais il y a un flux continu de visiteurs.

L'état stationnaire obtenu est non trivial lorsque le système est dissipatif et entretenu: l'énergie et la matière fournies au système sont dégradées, assimilées et rejetées sous une forme différente. La matière est transformée au cours de réactions chimiques. En physique, l'énergie est fournie à une échelle macroscopique et ressort à l'échelle moléculaire, par exemple sous forme de chaleur; en biologie, l'énergie fournie par le soleil (pour les plantes) ou par la nourriture est assimilée à l'échelle moléculaire et va au contraire être utilisée de façon organisée pour produire des conséquences macroscopiques.

L'importance des flux d'énergie traversant le système et leur rôle «organisateur» mérite d'être développée davantage. Parler d'auto-organisation signifie intuitivement qu'il y a apparition d'ordre: la structure est plus organisée que ne l'était l'état de départ, par exemple une structure spatiale va émerger d'un mélange homogène de composants. En termes techniques, on parle d'une diminution locale de l'entropie. C'est donc bien le flux d'énergie dissipée qui permet au système de s'auto-organiser, sans violer le Second Principe puisque le système est ouvert: la diminution d'entropie se fait aux dépens d'une consommation d'énergie. On parle de «structures dissipatives» [Prigogine et Nicolis 1977]. Les structures de Turing citées en introduction ci-dessus en sont un exemple emblématique. Un autre exemple est celui des systèmes vivants, qui consomment de l'énergie non pas tant comme combustible que pour empêcher leur entropie d'augmenter et leur organisation de disparaître au profit d'un état amorphe, inerte, homogène, nettement plus favorable du point de vue entropique. Une propriété de ces états stationnaires hors d'équilibre est d'être très facilement modifiables: modifier un état d'équilibre exige de fournir au système une énergie suffisante pour «sortir du puits d'énergie libre». Par contre, une faible modification des paramètres peut faire évoluer notablement l'équilibre dynamique (particulièrement s'il présente des bifurcations).

QUELQUES EXEMPLES

Nous avons cité en introduction de ce § 2.3.3 l'exemple des structures de Turing: elles sont un modèle de base, au moins conceptuellement, pour expliquer la morphogenèse, aussi bien en physico-chimie qu'en biologie. Ce mécanisme (l'une de ses variantes) a été proposé pour expliquer la formation des motifs sur le pelage d'animaux [Murray 2002] et comme précurseur dans l'embryogenèse de structures régulières, par exemple l'implantation des plumes

^{67.} Ces systèmes sont également dits loin de l'équilibre, pour souligner le fait que les méthodes usuelles de la mécanique statistique «hors d'équilibre», essentiellement fondées sur la théorie de réponse linéaire et sur le théorème de fluctuation-dissipation ne s'appliquent pas. L'état, déterminé par les flux parcourant le système, est radicalement distinct des états d'équilibre et il ne peut s'en déduire par l'approche perturbative (autour de l'équilibre) que constitue la théorie de la réponse linéaire.

(plus précisément des rémiges). La croissance des plantes (phyllotaxie) est elle aussi un phénomène d'auto-organisation résultant de la conjonction d'apports de matière, de contraintes géométriques et de mécanismes très locaux de croissance cellulaire ⁶⁸.

Un autre exemple est celui du fuseau mitotique [Karsenti et Vernos 2001]. Il s'agit d'un assemblage dynamique de microtubules (filaments dynamiquement instables présents dans le cytoplasme) et de moteurs moléculaires, assurant la ségrégation des chromosomes après leur réplication durant la mitose. L'adjectif dynamique est ici employé au sens le plus couramment utilisé en biologie, à savoir celui d'un objet en perpétuels construction, déconstruction et réarrangements, et réalisant malgré cela une structure statistiquement stable, reproductible et fonctionnelle. Il faudrait d'ailleurs mieux dire «grâce à» plutôt que «malgré», car c'est précisément l'accumulation d'événements aléatoires positifs et négatifs, et le compromis entre des influences et tendances contradictoires et en partie désordonnées, qui réalisent en bilan une structure stationnaire capable d'assurer sa fonction de façon robuste.

Citons enfin l'exemple du réseau hexagonal formé par les rayons d'une ruche, dû à la règle locale et individuelle suivant laquelle les changements de direction des abeilles venant déposer de la cire sont quantifiés, égaux à $\pm 120^{\circ}$. Les abeilles n'ont pas de plan de ruche en tête, et nul chef ne régit leurs mouvements et leurs actions. Il faut un grand nombre d'abeilles travaillant simultanément et sans direction privilégiée pour qu'émerge une structure symétrique; une abeille seule ne pourrait réaliser une telle structure régulière. Bien que l'échelle soit tout à fait différente de celles, moléculaires ou cellulaires, des exemples précédents, les mécanismes et leur modélisation sont analogues [Camazine et al 2001].

Le point commun de ces exemples d'auto-organisation est que la réalisation d'un motif globalement reproductible, cohérent, voire fonctionnel en biologie, n'implique que des mécanismes locaux et des interactions à courte portée.

ÉCHEC DES APPROCHES RÉDUCTIONNISTES

Les propriétés globales d'un système auto-organisé ne peuvent se réduire à celles des éléments isolés: La structure observée émerge d'un compromis entre les différentes interactions et couplages présents dans le système. Elle reflète une gestion équilibrée et optimale des flux, conduisant à un état stationnaire stable. Il est alors patent que l'analyse de chaque élément, aussi rigoureuse et détaillée soit elle, ne suffit pas à comprendre la structure globale. L'échec d'une approche réductionniste est encore plus évident lorsque l'état global rétroagit sur les paramètres locaux. La compréhension de l'auto-organisation nécessite donc une approche globale, à la fois en temps et dans l'espace, et reliant les différentes échelles caractéristiques du système. 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. La nature concrète de ces couplages et de ces flux est secondaire, ce qui explique la grande similitude des structures auto-organisées observées dans la nature, reflétant simplement la robustesse et l'universalité des mécanismes de leur formation. On peut résumer, très généralement donc très schématiquement, les ingrédients de l'auto-organisation:

ullet le système doit être maintenu loin de l'équilibre par une injection de matière ou d'énergie, par exemple par les conditions aux bords, ou par les éléments eux-mêmes s'il s'agit d'in-

^{68.} Une inadaptation du taux de croissance aux contraintes géométriques peut conduire à des structures inhabituelles, par exemple la corolle circonvoluée des «crêtes-de coq».

dividus animés (moteurs moléculaires, animaux ...). Sinon le système relaxe vers un état d'équilibre, moins organisé ⁶⁹, et on parlera plutôt d'auto-assemblage (voir la note 66);

- le système doit être non linéaire;
- le système doit présenter une forme de frustration, i.e. des mécanismes contradictoires, exigeant de trouver un compromis (plusieurs sont en général possibles);

Sans les deux dernières conditions, l'auto-organisation sera triviale: un état d'équilibre ou un flot laminaire sont en un sens «auto-organisés», mais sans la richesse de structures ou de comportements qu'on associe généralement au mot «organisation».

AUTO-ORGANISATION ET RÉTROACTIONS MULTI-ÉCHELLES EN BIOLOGIE

Une variante de l'auto-organisation, particulièrement importante en biologie, est le cas où l'état global rétroagit sur les mécanismes aux échelles inférieures. Cette rétroaction peut être directe, par exemple lorsque l'état global du système modifie un ou plusieurs paramètres de contrôle microscopiques. L'idée de rétroaction est au fond assez banale: elle est déjà présente dans les théories de champ moyen, par exemple pour le ferromagnétisme [21] et dans de nombreuses autres théories qualifiées pour cette raison de théories auto-cohérentes. Moins banal est le cas où la rétroaction couple des dynamiques complexes (régimes oscillants ou chaotiques, par exemple) et pas seulement des états d'équilibre (points fixes). Encore plus riche est le cas où la rétroaction implique un délai (réseaux de neurones, par exemple).

La rétroaction peut aussi être indirecte, en biologie, lorsqu'elle découle de la pression de sélection. On peut néanmoins se ramener au cas de la rétroaction directe, en prenant comme paramètre de contrôle (alors fonctionnel) le paysage de valeur adaptative (fitness landscape) lequel varie lentement en fonction des espèces présentes dans l'écosystème, puisque la valeur adaptative d'une espèce dépend des autres (proies, prédateurs, compétiteurs) [Kauffman 1993, 1995]. On peut alors observer une stabilisation spontanée du système dans un état particulier, par exemple un état critique sans échelles caractéristiques [Sornette 2000] ou bien un point de bifurcation, où la réponse à une excitation extérieure est non linéaire et particulièrement amplifiée [Camalet et al. 2000]. Cette stabilisation dans un état marginalement stable ne serait jamais observée sans une rétroaction stabilisatrice, car elle réclame autrement un ajustement improbable des paramètres. Ce type de situation est un exemple de causalité circulaire et semble être, sinon spécifique, du moins omniprésent en biologie (annexe L). Le résultat en est la capacité d'adaptation des organismes vivants, extrêmement robuste car inscrite dans la structure même de leurs schémas de régulation.

LE RÔLE DU BRUIT DANS L'AUTO-ORGANISATION

L'effet du bruit sur une boucle de rétroaction est une question encore peu abordée, du moins dans le contexte des systèmes complexes. Pour les boucles de rétroaction s'explicitant sous la forme de systèmes dynamiques génériques, on retrouve des résultats classiques. Dans le cas d'une boucle négative, associée à un mécanisme de régulation, l'effet du bruit, tout comme celui d'une faible perturbation déterministe, va être limité par la rétroaction. Loin

^{69.} Cela n'exclut pas une auto-organisation transitoire, alimentée par l'énergie initiale, mais le phénomène sera voué à disparaître. Envisageons par exemple un réseau d'oscillateurs harmoniques couplés: si l'on part d'une situation atypique où chaque oscillateur possède une très grande énergie potentielle, et que les frottements sont très faibles, des structures spatio-temporelles peuvent être observées, mais passagèrement: on n'aura une structuration dynamique stationnaire que si le système est entretenu.

de nuire à l'homéostase, le bruit peut au contraire participer à l'auto-ajustement dynamique du système dans une situation stationnaire globalement stable. Dans le cas d'une boucle positive, associée à une bistabilité, la présence du bruit peut induire des transitions (autrement absentes) entre les deux états stables. S'il se surimpose à un faible signal déterministe périodique, un phénomène de résonance stochastique peut apparaître [Hänggi et al. 1990].

Ce dernier point m'amène à souligner que le bruit peut avoir un effet positif sur la réponse d'un système à une excitation déterministe, voire un *rôle organisateur* [Atlan 1979]. Je citerai les mécanismes suivants:

- l'accumulation d'un grand nombre d'événements stochastiques indépendants donne un résultat déterministe et robuste à l'échelle supérieure, d'après la loi des grands nombres;
- l'énergie du bruit permet d'explorer plus largement l'espace de phase; il n'y a plus de piégeage strict et irrémédiable. Un système dynamique perturbé par un bruit (assez faible pour ne pas modifier notablement les attracteurs, assez important pour que son effet se fasse sentir sur l'échelle de temps de l'observation) va explorer l'ensemble de ses attracteurs au lieu de rester indéfiniment piégé sur le premier qui l'attire [Freidlin et Wentzel 1984];
- un bruit peut synchroniser des oscillateurs couplés: c'est le mécanisme de cohérence stochastique [Roy et Amritkar 1997];
- c'est une idée analogue qui explique le phénomène de résonance stochastique déjà cité: un bruit peut permettre à un système bistable ou à effet de seuil (décharges neuronales, par exemple), de suivre un faible signal déterministe périodique, trop faible pour induire à lui seul une réponse. Le bruit ne doit pas être trop important, sinon il détruit la cohérence prescrite par le forçage déterministe. Il doit être assez important pour fournir au système une énergie suffisante pour franchir le seuil ou la barrière: cela se traduit directement sur le temps caractéristique τ de franchissement, déterminé par exemple dans le cadre de la théorie de Kramers, annexe G. D'où la dénomination de «résonance»: le niveau de bruit doit être tel que τ coïncide avec la période du signal déterministe [Hänggi et al. 1990].

2.4 Quelques conclusions

À l'issue de ce long chapitre, je vais en résumer les conclusions les plus importantes. Non seulement toute observation, mais aussi toute description et toute modélisation sont relatives, voire subjectives, puisqu'elles dépendent des échelles auxquelles on se place. Des méthodes pour relier les descriptions aux différentes échelles sont donc essentielles pour assurer une cohérence tant théorique (justification des hypothèses et approximations des modèles par la compréhension du niveau sous-jacent) que pratique (relier les paramètres des modèles aux différentes échelles, en lien avec l'accès expérimental). Je distinguerai:

- ceux où le niveau microscopique n'est impliqué au niveau global que par l'intermédiaire de quelques paramètres effectifs (séparation des échelles, § 2.1); les approches de *champ moyen*, négligeant les fluctuations sont valables (l'approximation typique est d'écrire $\langle m^2 \rangle \approx \langle m \rangle^2$ pour le paramètre d'ordre m);
- ceux où le niveau microscopique se reflète de façon *auto-similaire* jusqu'au niveau global (invariance d'échelle, § 2.2); le champ moyen échoue et il faut faire appel à des théories d'échelle ou à des méthodes de renormalisation.
- ceux où il y a une rétroaction du niveau global sur le niveau microscopique (§ 2.3.3).

Les points critiques peuvent appartenir à chacune de ces catégories, correspondant respectivement à une criticalité faible ($d > d_c$), forte ($d < d_c$) ou auto-organisée. Suivant la gamme d'échelle envisagée, un système peut appartenir à l'une ou l'autre de ces catégories. Par exemple, le mouvement brownien est auto-similaire depuis l'échelle des molécules jusqu'à celle de la particule, échelle au-delà de laquelle on peut utiliser une description moyenne, n'impliquant le niveau microscopique que par l'intermédiaire du coefficient de diffusion D.

Un point remarquable concernant les comportements multi-échelles est que le développement des outils a accompagné celui des concepts, de façon indissociable. Par exemple, la notion de variable rapide esclave d'une variable lente (slaving) a conduit aux méthodes perturbatives singulières, multi-échelles. La notion de champ moyen a conduit à introduire des paramètres et grandeurs effectifs et à développer des méthodes d'homogénéisation. La notion d'auto-similarité sous-tend les théories d'échelle et les méthodes de renormalisation où les opérations qu'on fait subir aux modèles sont directement inspirées des propriétés observables des systèmes critiques. Inversement, le développement d'un outil technique et spécialisé, la renormalisation, a fait émerger des notions changeant profondément notre façon d'envisager les modèles: celle de classes d'universalité, corrélativement celles de termes essentiels ou inessentiels et de modèle minimal, rejoignant les notions de formes normales et de catastrophes développées dans le contexte des systèmes dynamiques [21].

Je vais maintenant présenter des travaux plus récents, relevant du domaine de la biologie quant à leurs problématique et motivations; l'existence de niveaux d'échelles différentes, et d'interactions et rétroactions entre ces niveaux, va s'y avérer importante, sinon déterminante. Nous verrons que les systèmes biologiques vont rarement présenter les comportements purs identifiés aux § 2.1 et § 2.2. Je développerai ce point au § 3.1, avant de l'illustrer dans plusieurs domaines: régulation de l'expression génétique au § 3.2 et § 3.3, contrôle métabolique et homéostase au § 3.4, électrophysiologie neuronale et rôle des membranes au § 3.5. Les thèmes traités dans le § 2.3, à savoir les fronts de réaction-diffusion, les transitions conformationnelles et l'auto-organisation, jouent par ailleurs un rôle important en biologie.

3. Problématiques biologiques

Un prolongement des travaux que je viens de présenter au chapitre 2 sur le statut relatif des différents niveaux d'un phénomène naturel, depuis le niveau des ingrédients élémentaires jusqu'au niveau global, et sur les méthodes multi-échelles permettant de les appréhender, est leur application aux systèmes multi-échelles et complexes par excellence que sont les systèmes vivants. Depuis quelques années, j'ai ainsi abordé différentes questions biologiques:

- l'organisation fonctionnelle hiérarchique de l'ADN au sein du chromosome (§ 3.2);
- le rôle dans la régulation de l'expression génétique des propriétés structurales et mécaniques de la chromatine et des contraintes qu'elles créent au niveau de l'ADN (§ 3.2, § 3.3);
- le contrôle métabolique, en l'occurrence le contrôle oxydatif du métabolisme du glucose et les déplacements que peut subir l'équilibre dynamique observé en régime normal (§ 3.4);
- l'électrophysiologie neuronale et la genèse de l'électro-encéphalogramme (§ 3.5). Je commencerai par discuter au § 3.1 l'intérêt et les limites, dans ce contexte, des approches multi-échelles développées en mécanique statistique et pour les systèmes dynamiques.

Mener des travaux sans des domaines aussi différents n'est possible qu'en collaboration étroite avec des biologistes spécialistes de chaque sujet. Ma motivation est d'étudier la mise en œuvre de principes d'organisation multi-échelles dans des systèmes biologiques différents (les chromosomes, le métabolisme, le cerveau), en parallèle, précisément pour faire apparaître les similitudes de leur organisation, révélant des mécanismes communs dans l'établissement et le contrôle de fonctions biologiques pourtant différentes.

3.1 Approches multi-échelles en biologie

Les méthodes d'analyse multi-échelles que j'ai utilisées et développées permettent d'aborder l'étude des systèmes présentant des comportements émergents. Elles semblent donc prometteuses en biologie, où l'existence de différents niveaux et l'intervention de processus à différentes échelles sont la règle, même dans les fonctions les plus simples. Nous verrons cependant qu'une spécificité des systèmes vivants, à savoir être le résultat d'un processus d'évolution et de sélection naturelle, couple les différents niveaux par de multiples rétroactions, et qu'une application directe des méthodes développées pour les systèmes physiques est de ce fait insuffisante voire inappropriée. Je défendrai l'idée d'une approche fonctionnelle, intégrant l'évolution (ou plutôt son résultat, observé dans les organismes vivants aujourd'hui) sous forme d'un principe supplémentaire d'optimisation et de fonctionnalité.

Relations inter-échelles «subjectives» ou propriétés émergentes

Je soulignerai tout d'abord que les approches multi-échelles présentent deux facettes très différentes. La première est de comprendre comment sont reliées les réalités que nous percevons aux différentes échelles. Il s'agira en particulier de coordonner les résultats obtenus par des approches expérimentales ou des simulations numériques réalisées à différentes échelles. Je citerai à titre d'exemple l'intérêt qu'il y aurait à savoir relier:

- les informations conformationnelles ou cinétiques obtenues par micromanipulations ou observation de molécules uniques, et celles découlant de l'analyse statistique de populations;
- les résultats numériques obtenus par différentes méthodes: calculs quantiques, dynamique moléculaire, dynamique brownienne, simulations Monte Carlo. À cette fin, des méthodes hybrides et multi-échelles commencent à être développées, intégrant par exemple les résultats de simulations fines sous forme de paramètres dans des simulations à des échelles supérieures (ajustement des champs de force par des calculs quantiques, calcul par dynamique moléculaire de barrières et autres caractéristiques de paysages énergétiques, par exemple);
- l'imagerie cérébrale «physiologique» (flux sanguins, résonance magnétique, tomographie par émission de positrons) et les observations électro-magnétiques (magnéto- ou électro-encéphalogramme) de l'activité cérébrale (humaine).

La seconde facette des méthodes multi-échelles est de comprendre comment les phénomènes aux différentes échelles influent les uns sur les autres. Réaliser une description intégrant de façon cohérente les phénomènes aux différentes échelles spatiales et temporelles est une question encore plus cruciale en biologie qu'en physique: la plupart des systèmes biologiques sont complexes au sens où leur organisation multi-échelles engendre un comportement global inédit, ne se déduisant pas simplement du comportement des parties élémentaires. Il faudrait par exemple savoir relier la description structurale, à l'équilibre thermique, des différentes macromolécules - la biologie moléculaire - aux flux métaboliques irriguant la cellule – la biologie cellulaire – voire aux flux régis à l'échelle de l'organisme entier. Développer des méthodologies pour atteindre cet objectif est l'un des thèmes de recherche de l'équipe «Modélisation multi-échelles de la matière vivante» que nous avons créée au sein du LPTL avec Jean-Marc Victor. Les enjeux sont la compréhension de problèmes biologiques majeurs tels le contrôle de l'expression génétique (§ 3.2, § 3.3; § 4.2), les interactions gènes-environnement, la signalisation cellulaire ou le contrôle métabolique (§ 3.4). Une autre question, d'égale ampleur, est l'étude du fonctionnement cérébral; il s'agit de comprendre comment les activités cérébrales organisées émergent de l'activité conjointe des «unités de base» que sont les neurones et les cellules qui les jouxtent. L'objectif est ainsi de relier l'électrophysiologie neuronale à la dynamique cérébrale (§ 3.5, § 4.3).

ÉQUILIBRES DYNAMIQUES, RÉGULATIONS ET SÉLECTION NATURELLE

La difficulté des approches multi-échelles dans les systèmes biologiques est accrue par le caractère auto-organisé et fondamentalement hors d'équilibre du vivant. Les systèmes à étudier seront 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 et 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. Une seconde difficulté est 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 les phénomènes globaux qui en résultent peut permettre au système de se stabiliser dans des situations marginales, jamais observées spontanément et de façon robuste sinon: points de bifurcation ou états critiques 70. Une telle stabilisation dans une situation non générique se

^{70.} On parle dans ce dernier cas de criticalité auto-organisée; par exemple, les données sur les extinctions

met en place au cours de l'Évolution si elle constitue un avantage sélectif.

Cela nous amène à la troisième difficulté, spécifique des systèmes vivants, à savoir la présence implicite, dans les systèmes observés, de la sélection naturelle dont ils sont le produit. Il s'agit alors de de comprendre comment la vie arrive à répondre aux contraintes macroscopiques par la modification d'éléments microscopiques ignorant la finalité de l'organisme et régis par une logique différente. Un élément de réponse est que cette sélection s'est exercée à tous les niveaux d'organisation: du fait de l'intrication des différentes échelles, c'est conjointement que les différents niveaux, et peut-être encore davantage leurs relations, ont été soumis à la pression sélective, ce qui tend à remettre en cause l'idée d'une sélection portant exclusivement sur les organismes (ou sur leur génome, vu comme une représentation complète des organismes). La présence de la sélection naturelle introduit a posteriori un principe supplémentaire d'adaptation et d'optimisation: alors qu'un système physique va présenter des propriétés, un système biologique va présenter des fonctions.

CHROMATINE ET APPROCHE MULTI-ÉCHELLES DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE

Un exemple emblématique de l'existence et de l'importance fonctionnelle de différents niveaux d'organisation dans un système biologique est l'organisation hiérarchique 71 tridimensionnelle de l'ADN au sein du chromosome La première étape du travail, que je détaillerai au § 3.2, est de décrire les conséquences de cette organisation sur les propriétés structurales, mécaniques et dynamiques de la chromatine, du chromosome et des éventuelles fibres intermédiaires, les chromonèmes. Bien au-delà de cette démarche purement physique, il s'agit ensuite de comprendre le rôle fonctionnel de cette architecture et les possibilités spécifiques que lui confère sa structure hiérarchique. Nous avons abordé cette étude avec l'idée que cette architecture a été sélectionnée pour ses propriétés particulières, et que ces propriétés sont optimales vis-à-vis des fonctions biologiques du chromosome (expression génétique et réplication, pour ne citer que les deux principales). On peut citer dans le même esprit le modèle fractal de chromosome de Takahashi, dans le contexte de la réplication [Takahashi 1989]. Nos premiers résultats, concernant la transcription, montrent que la structure hiérarchique du chromosome offre effectivement des mécanismes de régulation mécano-chimiques très sensibles et participe au contrôle épigénétique de l'expression génétique. Dans les scénarios que nous proposons (§ 3.2, § 3.3, § 4.2), la structure des niveaux supérieurs contrôle les propriétés fonctionnelles des niveaux inférieurs, fournissant un mécanisme d'adaptation très efficace du système dans son ensemble. Si elle s'avère générale, cette propriété serait un des arguments expliquant l'omniprésence des assemblages et des complexes en biologie.

En conclusion, les approches multi-échelles de la physique vont fournir des résultats d'autant plus pertinents qu'ils seront intégrés dans une compréhension «biologique», en termes d'équilibres dynamiques et de fonctions sélectionnées au cours de l'Évolution. Ces approches peuvent dégager des maillons essentiels dans les schémas biologiques, en expliquant des propriétés émergentes ou, en sens inverse, en décrivant comment les niveaux supérieurs rétroagissent sur les niveaux inférieurs et peuvent ainsi les stabiliser dans des états ou régimes dynamiques particuliers. C'est ce que je vais illustrer dans les paragraphes qui suivent.

d'espèces suggèrent que l'évolution pourrait être un processus de ce type.

^{71.} J'emploie le qualificatif *hiérarchique* au sens de «présentant plusieurs niveaux emboîtés» (et non au sens courant présupposant un chef au sommet de la hiérachie). C'est le sens adopté par Simon dans sa discussion des systèmes hiérarchiques, envisagés comme une classe remarquable de systèmes complexes [Simon 1962].

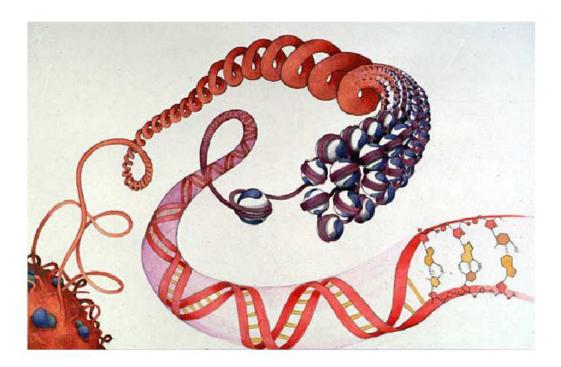


Figure 24: Représentation schématique des différents niveaux d'organisation de l'ADN dans un chromosome eucaryote (schéma extrait du site de G. Almouzni):

- appariement Watson-Crick des bases (A-T et G-C);
- double hélice d'ADN;
- fibre à 11 nm ou «collier de perles», formée de nucléosomes (complexes de huit histones autour desquelles s'enroulent 146 paires de bases d'ADN [Luger et al. 1997]) reliés par des segments d'ADN nu (les «linkers»);
- fibre de chromatine, dite aussi fibre à 30 nm, formée de l'enroulement en superhélice de la fibre précédente; c'est aux propriétés structurales et mécaniques de cette fibre que nous nous sommes intéressés (§ 3.2, annexe H);
- niveaux supérieurs d'organisation pouvant impliquer (le point est débattu) des enroulements hélicoïdaux supplémentaires (chromonèmes, de diamètre environ 60 nm, ou 120 nm [Belmont $et\ al.\ 1997$]), des boucles ancrées sur un squelette protéique (présumé) ou stabilisées par des agrafes protéiques (condensines et cohésines [MacHugh et Heck 2003]).

3.2 Mécanique et fonction biologique de la chromatine

En collaboration avec Eli Ben Haïm et Jean-Marc Victor, Équipe «Modélisation multi-échelle de la matière vivante», LPTL.

La chromatine est le complexe d'ADN et de protéines dont sont constitués les chromosomes des animaux et des plantes (figure 24). La question générale que j'ai envisagée, en collaboration avec Eli Ben Haïm et Jean-Marc Victor (LPTL), concerne le rôle des propriétés mécaniques, et plus généralement physiques, de la chromatine dans le fonctionnement du chromosome. La compréhension de ce rôle dans le contrôle de l'expression génétique est particulièrement importante car elle pourrait éclairer des questions aussi fondamentales que la différenciation cellulaire, le développement, le vieillissement ou la cancérogenèse [15] [16].

ARCHITECTURE DU CHROMOSOME EUCARYOTE

Dans les cellules végétales et animales, l'ADN se trouve complexé à des protéines particulières, appelées des histones, pour former une superstructure assez régulière: la chromatine. Le premier niveau d'organisation de ce complexe a l'allure d'un «collier de perles». Chaque perle, appelée un *nucléosome*, est constituée d'un octamère d'histones, autour duquel viennent s'enrouler 146 paires de bases d'ADN, en hélice gauche d'un tour trois-quarts. Les nucléosomes peuvent exister isolément, et leur structure a pu être déterminée avec une grande précision (par cristallographie, avec une résolution de 2.8 Å [Luger *et al.* 1997]); ils ont grossièrement la forme de cylindres de diamètre 11 nm et de hauteur 5.7 nm (figure 25). L'unique molécule d'ADN constituant le chromosome continue ensuite son trajet pour aller s'enrouler un peu plus loin autour d'un autre octamère. On appelle *linkers* les segments d'ADN «nu» (de quelques dizaines de paires de bases) reliant ces nucléosomes.

Le «collier de perles», appelé «fibre à 11 nm», s'organise en superhélice, appelée la «fibre à 30 nm» (d'après son diamètre typique) ou plus simplement la «fibre de chromatine» [15], figure 24. C'est au sein de cette chromatine que le support moléculaire de l'information génétique qu'est l'ADN est exploité. Comprendre l'architecture de la chromatine et ce qui contrôle ses changements conformationnels est donc un préalable à la compréhension globale de l'expression génétique et de sa régulation durant sa première étape, la transcription (synthèse d'un segment d'ARN simple brin à partir d'une séquence génétique portée par la double-hélice d'ADN). Soulignons que la structure représentée sur la figure 24 est une «vue d'artiste». En particulier, l'arrangement des nucléosomes au sein de la fibre de chromatine est incorrect: il s'appuie sur un modèle, connu sous le nom de «modèle du solénoïde», dont on s'accorde aujourd'hui à dire qu'il ne rend pas compte de la structure réelle (voir [Zlatanova et al. 1999] et la structure alternative que nous proposons, figure H.3).

La question de l'organisation aux échelles supérieures, entre la fibre à 30 nm et le chromosome, est encore très ouverte [Belmont 1997] et constitue l'une de nos directions de recherche. Il a été avancé que ces niveaux supérieurs d'organisation jouaient aussi un rôle régulateur important [Horn et Peterson 2002]; la structure et l'élasticité de la fibre vont de façon évidente être des facteurs contrôlant notablement la conformation de cette hyperstructure, ce qui fournit une motivation supplémentaire à notre travail. Je concluerai par une conjecture: l'organisation en chromatine est présente chez tous les organismes eucaryotes ⁷² et extrê-

^{72.} Lorsqu'on étudie la variabilité de l'organisation chromatinienne au sein des eucaryotes, les différences les plus importantes (présence ou non de l'histone H1) s'observent entre les protozoaires (eucaryotes unicel-

mement conservée ⁷³: il est tentant de l'associer à la différenciation cellulaire, spécialisation des fonctions cellulaires associée à l'émergence d'organismes pluricellulaires. Il n'y a pas de procaryotes pluricellulaires, ce qui peut laisser penser que les schémas de régulation procaryotes, sans noyau et sans chromatine, sur le modèle de l'opéron lactose, sont incompatibles avec l'établissement et le maintien d'une expression génétique différente dans des cellules possédant des génomes identiques.

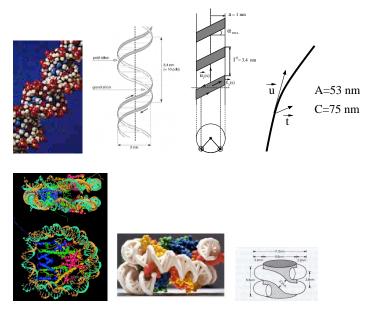


Figure 25: Chromatine: modélisation des ingrédients: ADN (haut) et nucléosome (bas). 74

Modèle géométrique minimal pour la fibre de chromatine

Notre premier travail, préalable à l'étude du fonctionnement biologique, a été de déterminer des propriétés structurales et mécaniques $g\acute{e}n\acute{e}riques$ de la fibre, en d'autres termes ce que peut déjà expliquer la physique à l'œuvre dans ce système: nous avons ainsi volontairement élagué au maximum la description des éléments de la fibre. Notre objectif était en particulier de déterminer les différentes contraintes (géométriques, topologiques, cinématiques, énergétiques) présentes à l'échelle de la fibre et intervenant dans ses fonctions biologiques: contrôle des niveaux supérieurs d'organisation et des scénarios de compaction au cours du cycle cellulaire, décondensation sélective permettant l'initiation de la transcription, régulation de l'accès et de l'action de divers facteurs.

lulaires) et les métazoaires (eucaryotes pluricellulaires), ce qui confirme notre hypothèse.

^{73.} Les histones sont les protéines les mieux conservées et les gènes codant ces protéines sont présents en très nombreuses copies sur le génome.

^{74.} Les photographies et modèles tridimensionnels sont tirées de [Wolffe 1995] et des sites suivants:

http://www.aibarra.org/familia/antonio/images/adn.jpg

http// www.fnclcc.fr/-dic/dico/adn.gif

http://tfiib.med.harvard.edu/.../structures/nucleosome/disc1.html

http://www.umass.edu/microbio/chime/nucleosome.jpg

Le modèle géométrique minimal que nous avons adopté pour la fibre de chromatine, détaillé dans l'annexe H et illustré sur la figure 26, ne dépend que de deux paramètres: la longueur l des linkers et l'angle ϕ entre les directions des linkers entrant et sortant d'un même nucléosome. On néglige toute interaction entre les nucléosomes, et leur non-recouvrement est vérifié a posteriori, ce qui conduit à exclure certaines valeurs des paramètres (régions en grisé sur la figure 28).

l varie de façon constitutive, suivant le type cellulaire et la région du chromosome. Il est plausible que sa valeur puisse être réajustée au cours du cycle cellulaire du fait de la mobilité (passive) du nucléosome (glissement avec vissage) que suggèrent certains résultats expérimentaux [Meersseman et al. 1992], ou par repositionnement (actif) du nucléosome, impliquant des facteurs de remodelage consommant de l'ATP [Varga-Weisz et Becker 1998].

L'angle ϕ est un angle effectif. Pour arriver jusqu'aux propriétés globales de la fibre, il est en effet essentiel d'utiliser des paramètres locaux effectifs, en l'occurrence de traiter dans une autre étape l'analyse de la façon dont ϕ dépend de l'environnement physiologique local de la fibre (ions, protéines non-histones), du statut (modifications post-traductionnelles) des parties terminales des histones ou encore de la présence éventuelle d'histones H1 et le cas échéant, de leur localisation. En nous limitant à un énoncé qualitatif, ϕ décroît si la force ionique augmente (ce qui diminue la répulsion entre les linkers chargés négativement), si les parties terminales des histones sont déacétylées et viennent s'enrouler autour des linkers (ce qui les neutralise et autorise leur rapprochement) et en présence d'histones H1, qui agissent directement sur l'orientation des linkers 75 .

L'hypothèse la plus délicate de notre modèle est la constance de l et ϕ d'un linker à l'autre. Cette hypothèse doit en fait être comprise comme une hypothèse locale, à l'échelle d'une dizaine de nucléosomes; notre étude donne en effet accès à des propriétés structurales et mécaniques locales de la fibre. Cette hypothèse d'homogénéité est néanmoins plus réaliste qu'il n'y paraît, car de récents résultats expérimentaux montrent qu'une faible fraction de nucléosomes positionnant suffit à assurer une structure régulière [Weidemann et al. 2003]. Des résultats plus anciens [Yao et al. 1987] corroborent cette hypothèse, laquelle est de plus avérée dans certaines régions comme le centromère où la présence de séquences répétées assure la régularité de l'architecture de la fibre de chromatine.



Figure 26: Chromatine: modélisation de l'assemblage

^{75.} Notons qu'en présence de l'histone H1, c'est une longueur l_{eff} effective, comptée à partir de l'endroit où l'ADN quitte le domaine globulaire de H1 et est réellement libre et nu, qui doit être considérée (\S H.4).

Propriétés structurales de la fibre de chromatine

Un premier ensemble de résultats concerne les propriétés structurales de la fibre de chromatine et leur sensibilité vis-à-vis de son architecture locale. L'échantillon de structures présenté sur la figure 27 montre la variété que l'on peut obtenir en ne jouant pourtant que sur le paramètre l. Les différentes structures obtenues en faisant varier l et ϕ reproduisent toute la variété des structures antérieurement proposées [Van Holde 1988] [Woodcock et al. 1993] [Wolffe 1995]. Notre étude peut être vue comme le pendant théorique des «nucleosomal arrays» reconstitués à partir de la répétition de séquences d'ADN positionnantes: on réalise par exemple un arrangement régulier de 12 nucléosomes, chacun positionné identiquement sur une séquence d'ADN particulière de 208 bp (répétée 12 fois) [Hansen 2002]. On peut sur ces systèmes modèles étudier l'influence de la force ionique (concentration en sel monovalent ou divalent) ou celui des parties terminales des différentes histones et de leur état post-traductionnel (acétylation, par exemple) sur la conformation (état de condensation) de la fibre, ce qui revient dans notre modélisation à faire varier l'angle ϕ .

Nous avons également étudié les changements de structure obtenus en faisant varier l à ϕ fixé, ce qui correspond à étudier différentes fibres (l varie d'un tissu à l'autre). La figure 28 présente la variation du diamètre de la fibre en fonction de l à ϕ fixé, ainsi que le pas avec lequel la fibre à 11 nm s'enroule en superhélice pour former la fibre de chromatine. Les zones hachurées représentent les zones de valeurs de l où on peut observer de l'encombrement stérique; les zones complémentaires correspondent par contre à des structures acceptables de point de vue des contraintes de volume exclu. On voit que le diamètre garde une valeur sensiblement égale à 30 nm, donc est peu sensible à l'architecture locale. Cela justifie de parler de «fibre à 30 nm» pour désigner la fibre de chromatine, mais cela montre également que cette appellation ne doit pas sous-entendre un caractère compact de la structure: des structures aussi différentes que celles présentées sur la figure 27 ont le même diamètre d'environ 30 nm.

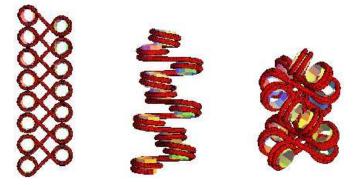


Figure 27: Quelques structures possibles pour la fibre de chromatine, obtenues dans notre modélisation avec un angle entrée-sortie ϕ fixé ($\phi=50^{\circ}$) et en faisant varier la longueur l des linkers. Le diamètre de ces fibres est approximativement de 30 nm, justifiant l'utilisation du vocable commun de fibre à 30 nm pour désigner la fibre.

Propriétés élastiques de la fibre de Chromatine

L'idée a été de construire un modèle élastique continu, homogène et à symétrie cylindrique, intégrant les propriétés architecturales locales de la chromatine et les propriétés élastiques de l'ADN sous forme de paramètres effectifs à l'échelle de la fibre à 30 nm (les détails de la démarche sont décrits dans l'annexe H). En mettant en œuvre une modélisation directement inspirée de la théorie classique des ressorts, nous avons obtenu le jeu complet des constantes élastiques de la fibre de chromatine à 30 nm, à savoir le module élastique, les longueurs de persistance de flexion et de torsion, et le couplage torsion-extension, en fonction des longueurs de persistance (connues) de l'ADN et de la structure locale de la fibre de chromatine. La figure 28 présente la dépendance de ces constantes élastiques par rapport à la longueur ldes linkers, l'angle ϕ étant fixé. La même variabilité des constantes élastiques est observée par rapport à ϕ qui est un paramètre pouvant varier (en un point donné du génome) au cours du cycle cellulaire. Un des résultats les plus notables de notre calcul est ainsi la grande sensibilité des constantes élastiques vis-à-vis des paramètres architecturaux de la fibre [15] [16]. Ce caractère accordable, susceptible d'être exploité in vivo dans divers schémas de régulation (accessibilité des séquences, interactions avec des facteurs enzymatiques, blocage ou facilitation de l'avancée des polymérases) ou de reconnaissance de régions du génome, pourrait donc avoir des conséquences biologiques remarquables.

Interactions ADN-protéines au sein de la chromatine

Ce travail suggère également une nouvelle approche des interactions ADN-protéines. D'une part, la liaison de protéines sur l'ADN au sein de la chromatine peut contrôler la structure de la fibre et induire des transitions conformationnelles locales favorisant ou inhibant l'expression de certains gènes. D'autre part, l'architecture complexe de la chromatine, en particulier durant certaines phases du cycle cellulaire où elle forme une structure très organisée, crée des contraintes mécaniques au niveau de l'ADN, lesquelles peuvent intervenir dans la régulation de ses interactions avec diverses protéines. Je vais présenter au paragraphe § 3.3 suivant le cas des intercalants (figure 29).

En conclusion, notre modèle mécanique, effectif et minimal, met en évidence toute une richesse de structures et de comportements pouvant s'expliquer uniquement sur des arguments physiques, sans qu'il soit nécessaire d'invoquer des facteurs biologiques spécifiques. En ce sens, il dégage des propriétés génériques de la fibre. Celles-ci forment un soubassement universel sur lequel viendront se greffer des facteurs et mécanismes biochimiques, permettant de moduler ces propriétés de façon locale et spécifique.

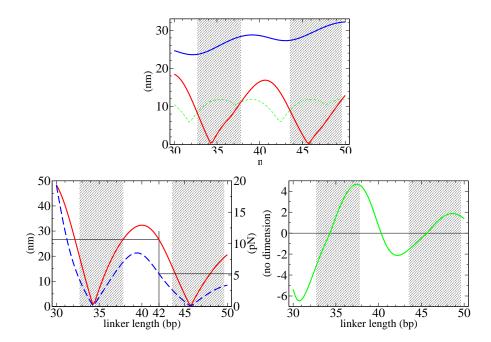


Figure 28: Variation des caractéristiques structurales et élastiques de notre fibre modèle en fonction de la longueur l des linkers, l'angle ϕ étant fixé. Figure du haut: la courbe supérieure représente le diamètre de la fibre, la courbe inférieure le pas de la «superhélice»; la ligne en tirets donne une borne supérieure pour la contrainte d'encombrement stérique; les régions où le pas lui est supérieure sont autorisées; les zones en grisé représentent les valeurs de l où un empêchement stérique peut se produire. Figure du bas, gauche: longueur de persistance de courbure $\mathcal A$ (trait plein, en nm) et module élastique γ (trait tireté, en pN). $\mathcal A$ coıncide pratiquement avec le pas de la superhélice, montrant la grande souplesse de cette dernière. Figure du bas, droite: constante de couplage g entre l'élasticité de torsion et l'élasticité d'étirement («twist-stretch»). On notera son changement de signe, correspondant à un changement de chiralité de l'enroulement en superhélice de la fibre à 11 nm formant la fibre à 30nm; tordre la fibre sur elle-même dans un sens donné va l'allonger ou la contracter suivant le signe de g.

Les lignes de rappel horizontales représentent les valeurs obtenues par micromanipulation dans des conditions où notre modélisation est pertinente [Cui et Bustamante 2001]; elles correspondent à une $m\hat{e}me\ valeur$ 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 présentée sur la figure 27 (image centrale). Une condensation supplémentaire impliquant des interactions entre les nucléosomes et une modification structurale des nucléosomes [Mozziconacci et Victor 2003] conduit à une structure verrouillée dans laquelle la chromatine se trouve à la fin de la mitose et où va se produire l'initiation (sélective) de la transcription (voire annexe H, figure H.3).

3.3 Régulation allostérique de la transcription

En collaboration avec Jean-Marc Victor, Équipe «Modélisation multi-échelle de la matière vivante», LPTL.

Durant certaines phases du cycle cellulaire, la chromatine forme une structure très organisée au sein de laquelle l'ADN se trouve contraint mécaniquement. Une question générale que nous étudions est l'influence de ces contraintes mécaniques sur le fonctionnement biologique de l'ADN génomique, en particulier sur toutes les interactions ADN/protéines que ce fonctionnement implique. Nous allons ici discuter le cas particulier de l'insertion d'intercalants dans l'ADN; nous montrons que ce mode de fixation des protéines se couple à une instabilité de flambage de l'ADN. Plus précisément, l'insertion d'un intercalant peut stabiliser le flambage de l'ADN et par là-même faciliter l'insertion de protéines supplémentaires. Ce scénario physique est rendu ou non possible par des modifications biochimiques, épigénétiques, des protéines (histones) participant à la chromatine. Nous mettons ainsi en évidence un mécanisme d'allostérie à l'échelle de la fibre de chromatine qui pourrait contrôler la fixation des facteurs d'initiation de la transcription et par suite participer à la régulation de l'expression génétique. De plus, du fait de son caractère épigénétique, il pourrait intervenir dans la différenciation cellulaire.





Figure 29: Intercalation simple ou double d'une protéine dans l'ADN. La protéine vient intercaler des résidus entre des couples de paires de bases consécutives (pour la double intercalation, les couples ne sont pas forcément consécutifs). Cette insertion induit un allongement Δl de l'intervalle séparant les paires de bases concernées, et diminue la torsion de la double hélice à ce niveau (de -26° pour le bromure d'éthidium, par exemple)

Intercalation et flambage de l'adn au sein de la chromatine

Les points essentiels du scénario que nous proposons sont les suivants:

• 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_{int} qu'il exerce sur le reste du linker:

$$F_{int} = \gamma \, \frac{\Delta l}{l - h} \tag{52}$$

où $\gamma \approx 1200$ pN est le module d'élasticité de l'ADN, l la longueur du linker, h la distance entre deux paires de base le long de l'axe de l'ADN et Δl l'allongement de cette distance induit par l'ouverture du site d'intercalation.

• Cette force F_{int} induit un flambage ⁷⁶ 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, ce que l'on prend en compte par l'intermédiaire d'un paramètre effectif sans dimension ν :

$$F_c = \frac{\pi^2 k T A}{(\nu l)^2},\tag{53}$$

où $A \approx 53$ nm est la longueur de persistance de courbure de l'ADN. Ce seuil F_c croît d'un facteur 4 entre le cas où les extrémités du linker sont libres de s'écarter des nucléosomes $(\nu = 1)$ et le cas où elles sont comme encastrées dans la surface du nucléosome $(\nu = 1/2)$; il lui correspond une longueur minimale l_c du linker pour que le flambage se produise:

$$\begin{cases} \text{ ancrage faible } (\nu = 1) & F_c \approx 20 \text{ pN et } l_c \approx 16 \text{ bp} \\ \text{ancrage fort } (\nu = 1/2) & F_c \approx 80 \text{ pN et } l_c \approx 65 \text{ bp} \end{cases}$$
(54)

- 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 queues libère les linkers.
- Le flambage du linker modifie le coût énergétique des intercalations suivantes; ce coût devient linéaire et non plus quadratique par rapport à la compression du linker provoquée par les intercalations [18].
- Je n'ai ici mentionné que les contraintes et énergies élastiques liées à l'étirement et à la compression. Les contraintes de torsion se traitent de façon analogue; elles donnent des contributions d'ordre supérieur et ne changent donc pas qualitativement le scénario [18].

^{76.} Cette instabilité de flambage, dite aussi instabilité d'Euler, au-delà de laquelle il est énergétiquement favorable pour la fibre de se courber plutôt que de se comprimer, a bien un sens au niveau de l'ADN [Manning 1986], au même titre que sa description par un modèle continu (le modèle du ver). La description des polymères semi-flexibles dans le cadre de la mécanique des milieux continus (en l'occurrence des filaments unidimensionnels) a été validée expérimentalement aussi bien pour l'actine que pour d'autres filaments, par exemple l'actine. Pour l'ADN, la validation du modèle du ver repose sur la comparaison entre les courbes force-extension obtenues par micromanipulation et les prédictions du modèle continu [Strick et al. 1996]. Pour l'actine, sa grande longueur de persistance $(L_p \approx 15 \mu)$ autorise une observation directe des propriétés configurationnelles par analyse d'image, après avoir visualisé le filament à l'aide de sondes fluroescentes. En particulier, la validité de l'expression de la force critique (y compris sa dépendance vis-àvis du statut des extrémités, caractérisé par un facteur ν de renormalisation de la longueur L du filament) à ces échelles pourtant moléculaires a pu être ainsi confirmée, par comparaison entre la valeur théorique $F_c = L_p \pi^2 kT/L^2 \nu^2$ et la valeur obtenue par ajustement paramétriqe des données mesurées [Le Goff et al. 2002]. Cette description continue d'une instabilité d'Euler moléculaire est également reconnue comme valable dans le cas de l'ADN, où elle est cohérente avec les propriétés statistiques (conformationnelles) observées [Manning 1986]

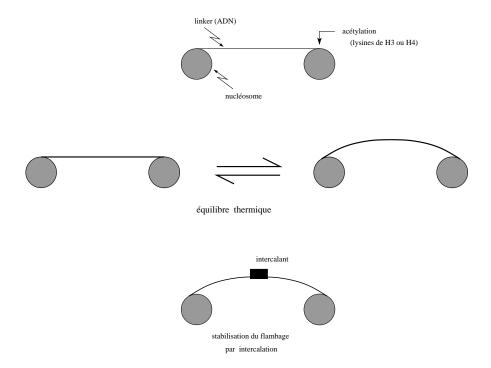


Figure 30: Mécanisme allostérique dans un linker. La première étape, en haut, est l'acétylation sélective des lysines des histones H3 et H4, ce qui libère l'ancrage du linker sur les nucléosomes et diminue le seuil de flambage. Les fluctuations thermiques suffisent alors à réaliser un équilibre entre les formes droite («forme T») et flambée («forme R» du linker (milieu). La présence d'un intercalant stabilise la forme flambée (bas) [18].

Contrôle allostérique de l'intercalation

Je détaille dans l'annexe I en quoi ce scénario se rattache à un mécanisme allostérique. Le point de vue que nous défendons, dans le contexte de l'expression génétique, est que le schéma allostérique de Monod, Wyman et Changeux [1965] est également mis en œuvre à des échelles supramoléculaires, en l'occurrence celles de la fibre de chromatine. Je citerai brièvement ici les points essentiels justifiant cette affirmation.

Par comparaison avec l'exemple emblématique de l'hémoglobine, les intercalants jouent ici le rôle de l'oxygène et le linker celui de l'enzyme à 4 domaines symétriques. Les sites sont ici tous les espaces séparant deux paires de bases successives; ils sont identiques si on néglige les effets de séquence 77. L'état «tendu 78» T correspond à la conformation rectiligne du linker, alors que l'état relâché R correspond à la conformation flambée. L'intercalation est plus facile dans l'état R, ce qui revient à dire que l'affinité du linker avec le ligand est plus grande dans l'état R. Le flambage correspond ainsi à une transition concertée de

^{77.} Ce schéma doit, et peut facilement, être modifié si l'intercalant reconnaît spécifiquement un site; par exemple, dans le cas de la TBP (TATA-box binding protein), il n'y a alors que deux sites catalytiques. Cela va de plus ralentir la cinétique, puisque parmi les fluctuations thermiques ouvrant des sites d'intercalation dans le linker, seules seront efficaces celles ouvrant le «bon» site.

^{78.} J'adopte ici la terminologie et les notations introduites par Monod, Wyman et Changeux [1965].

tous les sites (transition $T \to R$) analogue à l'image du parapluie qui s'ouvre et se ferme proposée pour l'hémoglobine [Perutz 1990]. Cette transition $T \leftrightarrow R$ est contrôlée par le statut des extrémités, exactement comme dans une enzyme allostérique hétérotropique où la transition $T \leftrightarrow R$ peut être contrôlée par l'effecteur sur un site complètement différent des sites catalytiques. Cette transition de flambage est activée par l'insertion d'un premier intercalant et son caractère global, tout ou rien, engendre de la coopérativité en facilitant l'insertion des intercalants suivants.

Il y a donc ici à la fois l'allostérie du modèle de Monod, Wyman et Changeux [1965], au niveau de l'insertion coopérative d'intercalants dans la forme flambée «active», et allostérie hétérotropique, où l'effecteur est en fin de compte l'ensemble des modifications post-traductionnelles des histones (ou bien les enzymes impliquées dans la réalisation de ces modifications), *i.e.* un élément de régulation épigénétique. De plus, ces deux niveaux d'allostérie sont contrôlés par la structure de la fibre elle-même, qui doit être suffisamment condensée et organisée pour créer des contraintes mécaniques sur les extrémités des linkers et leur donner des propriétés allostériques que je viens de décrire.

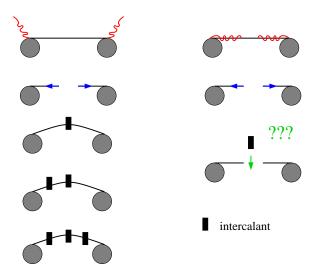


Figure 31: Flambage et intercalation: scénarios alternatifs suivant que l'ancrage de l'ADN sur les nucléosomes est fort (parties terminales des histones déacétylées, à droite) ou au contraire souple (à gauche), autorisant un flambage qui s'avère favorable, et même indispensable à une intercalation multiple et coopérative.

ASPECTS ÉPIGÉNÉTIQUES

Dans le scénario proposé, la régulation de l'expression génétique au niveau de la chromatine fait intervenir un contrôle épigénétique des contraintes mécaniques: ce sont les modifications post-traductionnelles des histones, et principalement l'acétylation des lysines des parties ter-

minales des histones H3 et H4, qui contrôlent l'ancrage des linkers sur les nucléosomes; elles vont indirectement, «allostériquement», contrôler la possibilité d'un flambage, *i.e.* contrôler les potentialités allostériques du linker lui-même.

En inversant le raisonnement, on peut aussi dire que le scénario suggère un mode de lecture des modifications post-traductionnelles des histones. L'importance régulatrice présumée de ces modifications a conduit à l'idée d'un code épigénétique (le «code des histones») suivant lequel elles constitueraient la «typographie» du texte génétique, exactement comme on change le type de caractères d'un texte pour indiquer le statut (titres, transitions, dialogues) ou l'importance particulière de certains passages [Jenuwein et Allis 2001]. C'est en lien avec l'initiation de la transcription que le schéma que nous proposons pourrait permettre une lecture concrète de ce code des histones. La première étape, semble-t-il assez universelle, de la transcription est la liaison d'une protéine TBP (TATA-box binding protein) sur une séquence spécifique, contenant le motif ... TATA... et appelée pour cette raison une TATA-box, présente en amont des gènes, dans la région promotrice. Une partie des gènes est réprimée du fait de la localisation de leur TATA-box, par exemple dans l'ADN nucléosomal. J'envisage ici le cas des gènes dont la TATA-box est située dans un linker. Un mécanisme possible de régulation a été associé à un marquage épigénétique par l'acétylation des parties terminales des histones H3 et H4, corrélé à l'activation du gène envisagé. Notre schéma éclairerait ce second mécanisme compte tenu du fait que la TBP est un bis-intercalant (figure 29). Alors que l'insertion du premier intercalant est toujours possible, thermiquement activée, l'insertion du second domaine de la TBP n'est énergétiquement possible que dans un linker flambé, donc à extrémités articulées, ce que contrôle l'acétylation des histones. Autrement dit, le statut post-traductionnel des parties terminales des histones H3 et H4, en contrôlant la possibilité d'un flambage induit par le premier intercalant, contrôle la liaison de la TBP (ou de tout autre facteur de transcription bis-intercalants) et participerait ainsi à la régulation de la transcription.

Je soulignerai que c'est ici l'ADN qui joue le rôle d'un catalyseur allostérique, le substrat étant l'intercalant. Ce mécanisme de linker allostérique réactualise le point de vue proposé en 1952 par Turing ⁷⁹ suivant lequel les gènes agissent comme des catalyseurs, catalysant les réactions impliquant toutes les protéines qui viennent se lier à l'ADN. L'intérêt de ce point de vue, aujourd'hui, est de s'écarter de la vision du génome comme un programme dont il s'agirait de comprendre les lignes de commande, voire comme un message dont il s'agirait de décoder le contenu informationnel. Il suggère ainsi d'abandonner les métaphores issues de la théorie de l'information, de la programmation voire de la linguistique pour revenir à une vision plus mécaniste, concrète, causale et en fin de compte plus explicative.

Une des conclusions à retenir de ce paragraphe § 3.3 s'inscrit dans cette ligne et dépasse largement le mécanisme d'ADN allostérique que je viens de décrire: la fibre de chromatine, du fait de ses propriétés structurales et mécaniques, pourrait réguler les fonctions biologiques de l'ADN génomique; elle s'ajouterait à la liste d'exemples biologiques où une superstructure rétroagit sur les niveaux inférieurs qui la constituent et sur leurs fonctions.

^{79.} Donc avant que ne soit élucidée la biochimie du génome, en particulier la structure en double hélice de l'ADN établie en 1953 par Watson et Crick.

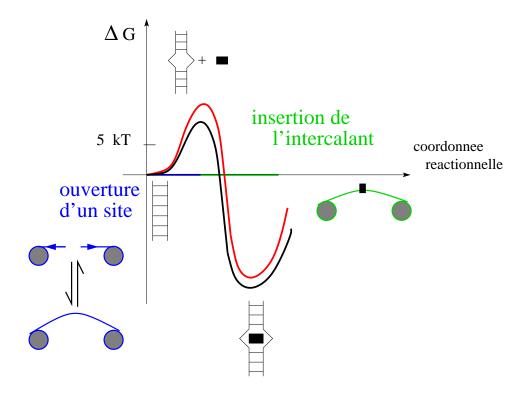


Figure 32: Flambage et intercalation: aspects énergétiques. Les étapes successives du scénario sont représentées avec les coûts énergétiques correspondants (la chronologie correspond à l'avancement d'une «coordonnée réactionnelle», en abscisse).

3.4 Contrôle métabolique

En collaboration avec Jacques Leibowitch, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, et Pierre Sonigo, Laboratoire de Génétiques de Virus, Institut Cochin de Génétique Moléculaire, Paris.

LES ÉCHELLES TEMPORELLES DU MÉTABOLISME

Le métabolisme d'un organisme vivant fait intervenir de nombreuses échelles spatiales et temporelles, associées à de multiples niveaux de contrôle et de régulation. Une conséquence, célèbre quoique débattue, en est l'existence de lois d'échelle allométriques, reliant par exemple le taux métabolique au repos B (énergie à fournir à l'organisme pour le maintenir en vie) à sa masse totale M, suivant $B \sim M^{3/4}$ [Brown et West 2000] [Dodds et al. 2001] [21]. Cet exemple illustre que des arguments d'échelle (séparation des échelles ou au contraire invariance d'échelle) peuvent intervenir de façon fructueuse dans l'analyse du métabolisme.

Dans l'exemple que je vais présenter ci-dessous, à savoir la modification du métabolisme du glucose corrélée à des lésions iatrogènes de l'ADN mitochondrial, au moins trois échelles de temps bien séparées interviennent. La plus rapide est celle à laquelle s'établissent les valeurs stationnaires des concentrations intracellulaires des composés moléculaires intermédiaires. À une échelle très différente, celle de la cellule voire du tissu, une lente étape d'adaptation so optimise le métabolisme cellulaire en fonction des apports extérieurs en matière et en énergie; par exemple, une cellule très irriguée en oxygène va développer des organites, les mitochondries, permettant d'exploiter cet oxygène. Le modèle cinétique sera établi à une troisième échelle, située entre les deux précédentes: on pourra ainsi, d'une part utiliser l'approximation quasi-statique statu de réaction comme des constantes déterminées par l'argument d'adaptation des cellules à leur environnement.

LIPODISTROPHIES IATROGÈNES (TRAITEMENT ANTI-HIV)

Un effet secondaire des traitements antiviraux utilisés contre le virus HIV est l'apparition de lipodistrophies, i.e. d'anomalies dans la répartition et le volume des tissus adipeux. Une hypothèse, avancée par Jacques Leibowitch et Pierre Sonigo, est que l'origine commune de ces lipodistrophies, positives ou négatives suivant les parties du corps, réside dans la destruction des mitochondries par les antiviraux. En collaboration avec ces chercheurs, j'ai effectué une modélisation cinétique des réactions métaboliques impliquées, dans le but de tester la plausibilité de cette hypothèse et de suggérer des validations expérimentales.

L'idée directrice est de chercher l'explication au niveau de la gestion par les cellules des flux d'oxygène. En effet, le métabolisme de l'oxygène est fortement affecté par la destruction des mitochondries, et le niveau d'oxygénation est la différence la plus évidente entre les tissus «artériels» très oxygénés (visage, membres) où l'on observe des lipoatrophies et les tissus «veineux» (tissus adipeux, abdomen) où l'on observe au contraire des lipohypertrophies.

^{80.} Cette étape se fait très vraisemblablement par «sélection naturelle», exploitant la variabilité naturelle présente au sein d'une population cellulaire suivant un schéma darwinien transposé à l'échelle des cellules [Sonigo et Stengers 2003].

^{81.} Cette approximation quasi-statique, omniprésente dans l'analyse cinétique des réactions enzymatiques, est présentée dans l'annexe I.

Nous sommes ainsi ramenés à montrer que la destruction des mitochondries (ou du moins de leur fonction de respiration) induit un stockage de lipides dans les tissus peu oxygénés et, au contraire, une consommation des réserves lipidiques dans les tissus très oxygénés. Une unique hypothèse: la destruction de la fonction respiratoire des mitochondries par les antiviraux, pourra alors rendre compte de deux effets opposés suivant la localisation du tissu considéré. Ce sera cette hypothèse qu'il conviendra d'étudier expérimentalement, et à ce niveau qu'on pourra chercher une amélioration du traitement actuel.

Modèle cinétique minimal

Le modèle, ne retenant que les deux voies essentielles du métabolisme du glucose, est résumé sur la figure 33. En régime normal, la réaction $A \rightleftharpoons L$ est équilibrée (bilan détaillé, figure 4) et la fermentation alimente la respiration sans accumulation de lipides. Le traitement antiviral, en réduisant l'activité des mitochondries, va déplacer cet équilibre dynamique. Le point que permet de mettre en évidence notre modèle volontairement rudimentaire est que ce déplacement se fait dans des directions opposées suivant le niveau d'activité initial.

Un paramètre déterminant va être la réduction η ($0 \le \eta \le 1$) de l'activité mitochondriale; intuitivement, η est la fraction de mitochondries détruites par le traitement. Ce paramètre η évolue au cours du temps, mais assez lentement pour être considéré comme une constante à l'échelle de temps des réactions métaboliques. On retrouve ici l'approximation paramétrique rencontrée au $\S 2.1.1$, au $\S 2.1.2$ et au $\S B.2$: le métabolisme est «esclave» de η et l'évolution à long terme s'obtient simplement en faisant varier après coup η dans les résultats. J'introduis deux types cellulaires, i = F ou R, correspondant respectivement aux cellules peu oxygénées ou très oxygénées; le nombre de mitochondries qu'elles contiennent s'est adapté à l'apport d'oxygène, si bien que $n_R > n_F$. En régime stationnaire, la concentration en oxygène dans les mitochondries est une fonction $c(\eta)$ indépendante du type cellulaire, qui détermine le taux de réaction effectif $resp(\eta)$ de la respiration, rapporté au nombre de mitochondries. Lorsque $\eta > 0$, l'oxygène qui n'est plus consommé dans les mitochondries vient augmenter la pression partielle du cytoplasme, laquelle va ainsi s'écrire $p(i, \eta) = n_i \tilde{p}(\eta)$; elle va intervenir dans le taux de réaction effectif de la fermentation (effet Pasteur). L'équation essentielle décrit le compromis observé en régime stationnaire entre les deux réactions consommant les produits de fermentation A (voir figure 33). En régime normal $(\eta = 0)$, l'équation $A \rightleftharpoons L$ vérifie la condition de bilan détaillé (figure 4) et le terme de respiration compense donc exactement le terme de fermentation, montrant qu'ils sont tous les deux proportionnels au nombre n_i de mitochondries. Les réactions métaboliques sont des réactions enzymatiques, suivant typiquement des cinétiques sigmoïdales, donc présentant un phénomène de saturation vis-à-vis de leur substrat [Goldbeter 1996]; j'utilise ici cet argument pour négliger une éventuelle dépendance vis-à-vis de la concentration en glucose dans le terme de fermentation n_i ferm $[p(i,\eta)]$ ou vis-à-vis de la concentration en produits A dans le terme de respiration $n_i \operatorname{resp}(\eta)$. En notant l la concentration en lipides L, il vient finalement l'équation suivante:

$$\frac{dl}{dt} = n_i \left[\text{ferm}(n_i \tilde{p}(\eta)) - \text{resp}(\eta) \right] \qquad i = F \text{ ou } R$$
 (55)

Le point clé apparaît sur le terme entre crochets: la réduction de la fermentation dépend du type cellulaire, alors que la respiration n'en dépend pas. Il peut donc arriver, suivant le métabolisme initial, que $\operatorname{ferm}(n_R\tilde{p}(\eta)) < \operatorname{resp}(\eta) < \operatorname{ferm}(n_F\tilde{p}(\eta))$. En supposant des dépendances linéaires, ce qui est au moins valable pour η suffisamment petit, l'équation précédente montre qu'il existe un seuil n^* tel qu'on observe des lipoatrophies si $n>n^*$ et

des lipohypertrophies si $n < n^*$. Ces conditions dépendent du nombre natif de mitochondries dans les cellules, variant considérablement avec les tissus et d'un individu à l'autre; ceci est en accord avec les observations cliniques, montrant une grande variabilité de l'apparition et de la localisation des lipodistrophies d'un patient à l'autre. En utilisant les nombreuses études réalisées sur la glycolyse (voir par exemple [Goldbeter 1996] et [Lehninger et al. 2000]), il serait possible d'expliciter les taux de réaction «ferm» et «resp» pour obtenir des résultats plus quantitatifs. J'ai volontairement conservé la forme la plus générale possible, pour mettre en évidence les ingrédients minimaux suffisant à expliquer les lipodistrophies et leur variabilité d'un tissu à l'autre; la robustesse de l'explication proposée s'en trouve de plus renforcée.

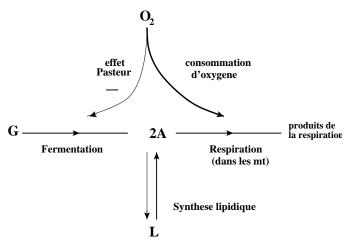


Figure 33: Notre modèle minimal ne retient que deux voies alternatives dans le métabolisme du glucose. Leur première étape, commune, est la fermentation du glucose; elle se produit dans le cytoplasme, où elle est inhibée par la présence d'oxygène (effet Pasteur). Une première voie est la respiration (irréversible): les produits de fermentation A passent à l'intérieur des mitochondries, où ils réagissent avec l'oxygène fixé par ces dernières pour produire une forme d'énergie chimique directement utilisable par la cellule («rechargement» de l'ADP en ATP). La seconde voie est la transformation (réversible) des produits A en lipides stockés par la cellule [Lehninger et al. 2000].

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Ces premiers résultats montrent qu'une seule hypothèse, à savoir la nocivité des antiviraux sur la fonction de respiration des mitochondries, permet de rendre compte des effets opposés que l'on observe suivant le type cellulaire. Ils ont motivé une nouvelle série d'expériences et d'observations cliniques, actuellement en cours. Le modèle proposé a en particulier suggéré le protocole d'une expérience destinée à évaluer le lien entre la baisse de la fonction respiratoire des mitochondries et les modifications qu'il est possible ⁸² d'observer sur leur ADN.

^{82.} C'est l'une des analyses pratiquées sur les patients.

Du point de vue théorique, un apport plus général de ces travaux est de proposer une description de la régulation du métabolisme des acides gras en termes «d'équilibre dynamique» contrôlé par les flux d'oxygène. Dans le cas présent, les lipodistrophies apparaissent comme une conséquence de la rupture de cet équilibre dynamique, due à une déficience des mitochondries, elle-même induite par le traitement antiviral. Ce mécanisme en cascade n'est pas sans rappeler la notion de pathologie dynamique introduite par Mackey et Glass, dans laquelle la modification d'un paramètre physiologique (ici l'activité mitochondriale) modifie la dynamique d'une fonction biologique ou d'un schéma de régulation (ici la synthèse lipidique) [Mackey et Glass 1977] [May 1978]; ceux-ci manifestent alors une pathologie sans pourtant être directement atteints. C'est ainsi de façon indirecte que le traitement antiviral modifie la synthèse lipidique et induit des lipodistrophies. En conséquence, c'est probablement au niveau de l'action délétère du traitement sur les mitochondries, et non au niveau des réactions de synthèse lipidique, qu'il sera possible de réduire la formation des lipodistrophies.

Pour obtenir des prédictions quantitatives, il apparaît nécessaire de mieux prendre en compte le réseau complexe d'interactions impliqué dans le métabolisme «mitochondrial» et les compétitions cinétiques intervenant entre les différentes voies. Il faudrait surtout décrire la dynamique adaptative (lente) de ce réseau métabolique pour comprendre les effets à long terme du traitement (possible stabilisation de η , par exemple). Une de nos perspectives est maintenant d'étendre le modèle dans ces directions, mais en conservant son caractère minimal, qui le rend tout à la fois parcimonieux et robuste, donc explicatif.

3.5 Électrophysiologie neuronale

En collaboration avec Laurent Pezard, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale LENA (CNRS UPR 640), Hôpital de la Salpêtrière, Paris.

Le travail que je vais présenter dans ce paragraphe est la première étape d'un projet à long terme, mené en collaboration avec Laurent Pezard. Ce projet, que j'exposerai plus en détail au § 4.3, a pour objectif de donner un fondement physiologique, en termes de dynamique neuronale, à l'analyse de l'électroencéphalogramme. L'EEG provient de l'enregistrement du potentiel électrique au niveau d'électrodes (typiquement 32, au grand maximum 256) placées sur le scalp. Pour relier ce signal macroscopique à l'activité neuronale et aux fonctions cérébrales qui en découlent, nous proposons de revenir à sa source, i.e. au niveau des courants ioniques induits localement par l'activité des neurones et responsables (après des moyennes et des filtrages) du champ électromagnétique observé dans l'EEG. Cette approche, destinée à terme à faire émerger des phénomènes collectifs à l'échelle de l'enregistrement de l'EEG, nécessite l'élaboration préalable d'un modèle minimal à l'échelle des neurones, ne conservant que les éléments essentiels ⁸³.

Je commencerai par résumer la physique des échanges ioniques transmembranaires observés au niveau des neurones ou des cellules gliales. Puis je présenterai l'approche numérique que nous avons développée: nous avons choisi des automates cellulaires, avec l'idée de repro-

^{83.} Laurent Pezard, *Phénomènes élémentaires de l'électrophysiologie neuronale. Une approche par automates cellulaires*, stage de DEA «Modélisation dynamique et statistique des systèmes complexes», Université Pierre et Marie Curie, Avril-Septembre 2002.

duire les échanges ioniques transmembranaires à partir d'un modèle effectif le plus simple possible. C'est à cette condition que le modèle pourra être exploité aux échelles supérieures pour déterminer les comportements émergeant des phénomènes électrophysiologiques locaux, que je vais maintenant décrire.

Propriétés électrophysiologiques élémentaires

Les bases de notre modélisation sont les propriétés des échanges ioniques à travers la membrane d'une cellule ⁸⁴. L'observable principale est le potentiel transmembranaire $V = V_i - V_e$ où l'indice i fait référence au milieu intracelullaire (respectivement e pour extracellulaire). Dans la membrane sont enchâssés des «canaux ioniques», protéines transmembranaires autorisant de façon sélective la traversée des ions, ce qui va être pris en compte dans un paramètre de perméabilité pour chaque espèce ionique. La différence de potentiel V crée un champ électrique qui va biaiser le mouvement de diffusion dans le canal: la force électrique va compenser ou s'ajouter, suivant la charge de l'ion, à la tendance statistique due au gradient de concentration (loi de Fick). Étant donnés le potentiel V et les concentrations $[c_{q,e}]_q$ et $[c_{q,i}]_q$ des différentes espèces ioniques k de part et d'autre de la membrane, on détermine 85: - le courant $J_k(V, c_{k,e}, c_{k,i})$ de l'espèce k à travers la membrane (équation de Nernst-Planck);

- le potentiel d'équilibre $E_k(c_{k,e}, c_{k,i})$ pour lequel $J_k = 0$ (formule de Nernst);
- le courant total $J(V, [c_{q,e}]_q, [c_{q,i}]_q) = \sum_k J_k$ à travers la membrane;

– le potentiel de repos $V_m([c_{q,e}]_q, [c_{q,i}]_q)$ tel que J=0 (formule de Goldman-Hodgkin-Katz). Ce potentiel de repos correspond à un équilibre dynamique: le courant électrique J (bilan des transferts de charges) est nul mais il y a des transferts d'ions, puisque $J_k \neq 0$ pour chaque espèce ionique k. Le courant J_k est alors une fonction $J_k([c_{q,e}]_q, [c_{q,i}]_q)$ de l'ensemble des différentes concentrations ioniques. Le maintien des concentrations est assuré par des pompes, protéines transmembranaires capables de transférer des ions en sens inverse du courant d'électrodiffusion grâce à une consommation d'ATP. En particulier, c'est la vitesse avec laquelle fonctionnent les diverses pompes (en d'autres termes, les transferts ioniques assurés par les pompes par unité de temps) qui déterminent ⁸⁶ les concentrations $[c_{a,e}]_q$ et $[c_{q,i}]_q$ de part et d'autre de la membrane. Dans notre modélisation, nous allons «courtcircuiter» ce processus d'homéostase et fixer non pas les concentrations mais les paramètres de la dynamique qui établit les courants dans les canaux, à savoir les paramètres contrôlant l'électrodiffusion. En effet, seuls nous intéressent ces courants et leur conséquences, en particulier le champ électromagnétique qu'ils créent, et non l'ensemble des conditions environnementales qui rendent compte de facon cohérente de leur genèse (ce qui exigerait de prendre explicitement en compte non seulement les pompes, mais aussi tous les mécanismes assurant l'homéostase des milieux intracellulaire et extracellulaire).

^{84.} Notons qu'une «raison d'être» (évolutive) ou du moins, une conséquence remarquable de la présence de membranes est le changement d'échelle temporelle qu'elles induisent dans le comportement d'objets élémentaires comme les ions: très peu d'ions traversent la membrane par unité de temps et les échelles de temps typiques deviennent de l'ordre de la ms, sans commune mesure avec les échelles de temps moléculaires.

^{85.} Les équations fondamentales régissant les phénomènes électrophysiologiques élémentaires sont rappelées dans l'annexe J. Je note $[c_{q,e}]_q$ l'ensemble des concentrations des différentes espèces ioniques, $c_{k,e}$ étant la concentration de l'espèce k.

^{86.} Ce processus d'auto-organisation repose sur le fait que les courants ioniques à travers les canaux sont prescrits par les concentrations $[c_{q,e}]_q$ et $[c_{q,i}]_q$ (dans une approximation quasi-stationnaire tout à fait justifiée); le régime stationnaire est atteint lorsque ces concentrations sont telles que les transferts ioniques assurés par les pompes compensent exactement les courants ioniques dans les canaux.

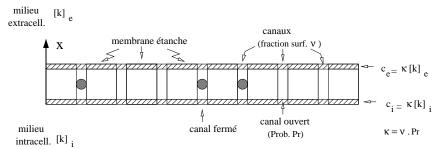


Figure 34: Membrane et canaux ioniques

AUTOMATES CELLULAIRES

Le modèle que nous utilisons pour simuler ces courants ioniques est un automate cellulaire, i.e. un modèle où le temps, l'espace mais aussi les variables d'états ne prennent que des valeurs discrètes. Les automates cellulaires sont donc particulièrement adaptés aux études numériques. Typiquement, on fait bouger des particules de site en site suivant des règles probabilistestrès simples. On les utilise pour étudier de nombreux phénomènes de transport, par exemple les phénomènes de réaction-diffusion (§ 2.3.1) ou ceux rencontrés en hydrodynamique et en dynamique des populations [Ermentrout et Edelstein-Keshet 1993] [Chopard et Droz 1998].

Le lien entre les paramètres de l'automate cellulaire et les paramètres observables se fait dans un traitement de champ moyen des équations d'évolution de l'automate, en se plaçant dans une situation limite adéquate (nombre de particules infini, par exemple) où les fluctuations deviennent effectivement négligeables. On identifie les moyennes des observables locales de l'automate (densité, vitesse moyenne, par exemple) et leurs fonctions de corrélation avec des grandeurs macroscopiques mesurables ⁸⁷. La simulation, qui elle est réalisée hors de la situation limite décrite par l'approche de champ moyen, permet de rendre compte exactement des fluctuations microscopiques. C'est précisément une des motivations des approches par automates cellulaires que d'étudier comment les fluctuations microscopiques peuvent être relayées et amplifiées jusqu'à donner des corrections macroscopiques; ces simulations peuvent aussi fournir des informations sur les structures et la dynamique qui échappent à la description macroscopique (effets de taille finie, effets liés au caractère discret des particules).

Modèle numérique pour les courants ioniques

Les règles dynamiques probabilistes de l'automate font intervenir trois paramètres:

- $-p_k$, relié au coefficient de diffusion de l'espèce ionique k;
- $-R_{k,a}$, proportionnel à la perméabilité de la membrane a vis-à-vis de l'espèce ionique k;
- $-\alpha_{k,a}$, quantifiant l'asymétrie de la membrane a vis-à-vis de l'espèce ionique k, asymétrie venant du potentiel membranaire V et du biais qu'il impose sur le mouvement de diffusion de l'espèce k dans les canaux ioniques de la membrane a.

Ces paramètres p, R, et α , ici donnés, fournissent un moyen d'injecter dans la simulation

^{87.} Du point de vue théorique, la loi d'évolution de l'automate cellulaire est une équation maîtresse. Le développement de Van Kampen (§ B.1) permet d'en extraire la composante déterministe de l'évolution et sa composante stochastique à l'ordre dominant, à partir desquelles il est également possible de faire le lien entre les paramètres microscopiques de la simulation et les paramètres mesurables.

les valeurs des concentrations ioniques dans les différents compartiments. C'est par l'intermédiaire de ces paramètres que les caractéristiques électrophysiologiques des membranes et de leur environnement immédiat sont prises en compte dans le modèle numérique. Il est alors possible d'étudier les courants ioniques résultants dans les différentes régions du système-modèle. Résumons les intérêts de notre modélisation:

- il n'y a que trois paramètres (dépendant de l'espèce ionique et de la membrane);
- il n'y a pas besoin d'expliciter le détail des canaux et leur diversité;
- il n'y a pas besoin de faire explicitement figurer les pompes;
- dans la simulation, la dynamique des ions, contrôlée par les paramètres effectifs p, R et α , n'est pas affectée par les fluctuations de densité artefactuelles de la simulation.

Les premiers tests, effectués dans des situations simples (se ramenant à un modèle unidimensionnel) montrent la convergence de ce modèle effectif vers l'état physiologique stationnaire (en particulier, un état d'équilibre cohérent s'il n'y a qu'une espèce ionique). Je terminerai par une remarque: des modèles numériques extrêment précis et complets sont maintenant développés comme des outils de routine (logiciels NEURON ou GENESIS 88); j'insiste sur le fait que notre but n'est absolument pas la construction d'un tel modèle, mais à l'opposé l'élaboration d'un modèle minimal pouvant être pris comme «brique de base» dans des descriptions aux échelles supérieures. La démarche est tout à fait classique en physique. C'est par exemple dans cet esprit qu'on réduit à des variables binaires couplées par une interaction ferromagnétique à courte portée l'ensemble des caractéristiques envisageables des atomes d'un matériau comme le fer, lorsque seules ses propriétés magnétiques sont en jeu.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

L'étude réalisée montre qu'il est possible de reproduire, avec un modèle numérique extrêmement élagué, les courants ioniques prenant place à l'échelle cellulaire, courants impliqués à la fois dans l'activité «de réseau» du neurone (réception, transformation et transfert de stimuli aux neurones voisins dans le réseau) et dans la genèse du champ électromagnétique détecté par EEG ou MEG. Ce travail préliminaire d'élaboration du modèle va maintenant pouvoir être exploité pour décrire des comportements à l'échelle de groupes de cellules.

Essentiellement, il s'agira de 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 transmembranaires et des courants intracellulaires et extracellulaires qu'ils induisent. Tous les mécanismes de rétroaction, de réponse à des excitations, de couplage intercellulaire, pourront être pris en compte de façon effective au niveau des paramètres p, R et α de notre modèle. On pourra par exemple évaluer l'importance d'aspects généralement négligés de l'activité neuronale: interactions des neurones et des cellules gliales, transmission en volume.

Pour résumer, notre objectif est de donner un fondement physiologique à l'analyse de l'EEG en termes de dipôles de courants macroscopiques, considérés comme les sources locales du signal électromagnétique enregistré [Niedermeyer 1993]. Cela permettrait de mieux identifier les limites et les biais de l'observation par EEG du fonctionnement cérébral et, plus positivement, d'intégrer les connaissances acquises chez l'animal au niveau des neurones isolés ou de petits réseaux de neurones.

^{88.} Voir les sites http://www.neuron.yale.edu/neuron/ et http://www.genesis-sim.org/GENESIS/.

3.6 Quelques conclusions

Ce chapitre consacré à des problématiques biologiques a illustré tout à la fois la nécessité et la difficulté des approches multi-échelles en biologie. La compréhension d'une fonction biologique (et plus encore d'une cellule voire d'un organisme) exige de toute évidence d'envisager simultanément les différents niveaux (d'échelles croissantes) et d'élucider comment ils s'articulent et se contrôlent mutuellement. Typiquement, des comportements collectifs, tant structuraux que dynamiques, émergent de l'assemblage d'éléments; le point important est qu'ils vont ensuite rétroagir sur les propriétés mêmes de ces éléments et modifier leurs potentialités, par exemple en induisant des comportements bistables là où un élément isolé n'a qu'un seul état stable (ou un seul régime stationnaire). Pour illustrer l'intrication des structures aux différentes échelles, je rappellerai l'exemple de la structure chromatinienne (§ 3.2, § 3.3) qui, en créant des contraintes locales, modifie les interactions entre des éléments (linkers et nucléosomes) et les protéines impliquées dans l'expression génétique; ces contraintes peuvent aussi favoriser des instabilités structurales des éléments (en rendant métastables des états excités). Pour illustrer le couplages des dynamiques à différentes échelles, je citerai l'exemple du métabolisme (§ 3.4), où l'irrigation d'un tissu peut contrôler qualitativement le régime stationnaire des réactions métaboliques qui y prennent place (dans des situations où plusieurs régimes sont possibles). J'ai aussi abordé l'électro-physiologie neuronale (§ 3.5) dans une perspective multi-échelles et intégrative, ayant pour objectif de mieux articuler les différents niveaux d'observations de la dynamique cérébrale.

L'influence réciproque des niveaux (niveau supérieur émergeant du niveau inférieur et rétroagissant sur ses propriétés) constitue un mécanisme auto-cohérent d'adaptation et d'optimisation du système. Les notions de sensibilité, d'adaptabilité et de robustesse d'une fonction biologique sont à étudier dans ce contexte multi-échelles.

Une conséquence technique est qu'il faut réétudier les propriétés des éléments au sein de la structure globale, par exemple déterminer le paysage énergétique des éléments au sein de la superstructure, et déterminer comment les dynamiques locales sont esclaves des dynamiques globales lentes. On procédera ou bien par itérations, en centrant alternativement l'analyse sur le niveau local ou sur le niveau global, ou bien suivant une approche auto-cohérente où l'on détermine les paramètres et les fonctions inconnues de façon à satisfaire simultanément les contraintes microscopiques et les contraintes macroscopiques.

Aussi bien ce type d'organisation multi-échelles «circulaire» que les méthodes à élaborer pour les appréhender sont d'une portée très générale, et ils peuvent être adoptés comme une caractérisation opératoire des systèmes complexes. Je vais dans le chapitre suivant présenter les prolongements en cours de mes travaux et leurs perspectives, dans le domaine des systèmes complexes, puis plus spécifiquement dans le domaine de la biologie (dans deux directions principales: la physique de l'expression génétique et la dynamique cérébrale) en dégageant ce que la physique théorique peut apporter dans ces deux domaines.

4. Conclusions et perspectives

L'axe de recherches qui sous-tend ce mémoire relève de la théorie générale des systèmes laquelle étudie l'organisation, le fonctionnement et l'évolution de systèmes au-delà du domaine spécifique (physique, biologie, sciences sociales, économie ...) duquel relève le système envisagé [Wiener 1948] [Simon 1962] [von Bertalanfy 1968] [Kauffman 1993,1995]. Un de mes objectifs, à long terme, est de dégager par la confrontation de différents systèmes, modèles ou concrets, des mécanismes généraux d'émergence et d'organisation des systèmes complexes, en particulier des systèmes vivants. L'identification et l'analyse des propriétés émergentes, qu'on ne peut attribuer à l'un des éléments isolément, ni même localiser dans un sous-système, rend nécessaires des approches multi-échelles, aussi bien structurales (analyse à l'équilibre) que dynamiques (analyse de processus). Dans ce dernier chapitre, je vais préciser cette interrogation systémique, en regard des travaux déjà effectués et des perspectives qu'ils ouvrent. Dans ce contexte général, mes recherches se développent suivant trois grands thèmes:

- mécanique statistique et dynamique des sytèmes complexes (§ 4.1);
- physique de l'expression génétique (§ 4.2);
- dynamique cérébrale (§ 4.3).

Dans chacune de ces directions, une démarche intégrative, abordant simultanément les différents niveaux d'organisation, est assurément indispensable, mais les approches multi-échelles existantes (mécanique statistique, séparation des variables lentes et rapides, méthodes perturbatives à échelles multiples, coarse-grainings, homogénéisation, renormalisation et théories d'échelle, pour ne citer que les approches développées dans ce mémoire) sont insuffisantes ou inadaptées. La plupart des difficultés ont déjà été identifiées dans les travaux que je viens de présenter aux chapitres 2 et 3. Il s'agit du caractère hors d'équilibre des systèmes envisagés, de la rétroaction des différentes échelles les unes sur les autres, de la présence d'interactions de portées voire de natures différentes. Dans le contexte biologique, s'ajoutent l'intervention de la sélection naturelle et la présence d'information génétique, dont la part dans l'organisation du vivant reste à décrire en termes concrets et opératoires. Aux enjeux intrinsèques des trois problématiques ci-dessus s'ajoute ainsi le défi méthodologique voire conceptuel que représente leur étude théorique: il s'agit de développer des modèles multiéchelles articulant les différents niveaux de description, ce qui permettrait tout à la fois de coordonner les données expérimentales accessibles aux différentes échelles et de dégager des principes de fonctionnement globaux. Je concluerai ce chapitre de perspectives par quelques éléments pour mieux situer la place possible de la physique théorique en biologie (§ 4.4).

4.1 Fondements théoriques pour les systèmes complexes

De façon très générale, je qualifierai un système de complexe lorsqu'un comportement global inédit émerge de l'assemblage d'un grand nombre d'éléments en interaction. Cette définition est cependant trop générale pour être réellement opératoire; la préciser va aller de pair avec la discussion des problématiques associées à ces systèmes et des difficultés de leur étude,

discussion qui ouvre sur de nombreux programmes de recherche, à court et à (très) long termes. Je montrerai que les questions que j'ai abordées au chapitre 2 peuvent servir de base, ou tout au moins de repères, pour développer les outils, aussi bien conceptuels que pratiques, nécessaires pour aborder l'étude de ces systèmes complexes.

Une première direction de recherche (§4.1.1) s'ancre dans le caractère hors d'équilibre des systèmes complexes; prolongeant l'étude du piston adiabatique présentée au § 2.1.2 et dans l'annexe A, elle va concerner l'extension de la mécanique statistique aux situations loin de l'équilibre et les difficultés aussi bien fondamentales que techniques auxquelles elle se heurte [Gaspard 1998] [Dorfman 1999]. Une notion particulièrement délicate à étendre aux systèmes hors d'équilibre est celle d'entropie; je discuterai ci-dessous quelques-unes des extensions proposées, leurs domaines d'application et leurs liens (ou différences) éventuels.

Une seconde direction (§ 4.1.2) concerne l'analyse de dynamiques impliquant de nombreux degrés de liberté et des échelles de temps très différentes, ce qui est, presque par définition, une signature de complexité dynamique. Dans le cas d'évolutions sans mémoire (markoviennes), deux descriptions alternatives, respectivement déterministe, par des systèmes dynamiques, ou stochastique, par des équations maîtresses, se prêtent à des méthodes de réduction (par exemple le coarse-graining présenté aux § 2.1.3 et § C.4): elles gagneraient à être confrontées et reliées. Je mentionnerai deux voies possibles: l'analyse spectrale (résonances) de l'opérateur d'évolution et l'analyse entropique (ϵ -entropies) des trajectoires ⁸⁹

Une troisième direction est motivée par des systèmes complexes particuliers, les systèmes adaptatifs, dont des exemples typiques sont les systèmes vivants, les systèmes sociaux, ou les écosystèmes. La complexité de ces systèmes résulte de processus d'évolution et d'adaptation, qui ont établi au cours d'une multitude d'étapes de mutation et de sélection ce qui apparaît au final comme une nouvelle forme de cohérence logique, ce qu'on pourrait appeler de façon un peu abrupte une «causalité circulaire»: le niveau microscopique fait émerger des formes organisées au niveau macroscopique qui influencent en retour le niveau microscopique initial et les niveaux intermédiaires, par exemple en créant des contraintes (mécaniques, topologiques) au niveau des éléments ou en modifiant les paramètres de leur évolution (constantes cinétiques prescrites par le paysage énergétique, taux de reproduction influencés par l'environnement, par exemple). Les phénomènes ne se produisent pas sous l'effet d'une seule cause (qu'elle soit microscopique ou macroscopique) mais sous l'effet de causes multiples venant les unes des niveaux microscopiques (structure et dynamique des éléments), les autres des niveaux macroscopiques (champs et contraintes globales), articulés de façon auto-cohérente par tout un réseau d'interactions. Par exemple, des approches multi-échelles sont indispensables pour comprendre les liens fonctionnels entre les différents niveaux d'organisation d'un être vivant, depuis l'échelle moléculaire jusqu'à celle de l'organisme, pour décrire leur cohérence et pour expliquer leur émergence et leur persistance au cours de l'Évolution. Dans cette perspective, je discuterai la notion (ou plutôt les notions) de complexité au § 4.1.3, et je tenterai au § 4.1.4 de donner quelques pistes pour aborder l'étude d'un système complexe.

^{89.} Notons que la théorie spectrale des processus, stochastiques ou déterministes, a été développée antérieurement à la théorie ergodique, avec les travaux de Von Neumann à partir de 1932. C'est l'introduction de la notion d'entropie par Kolmogorov [1958] puis Sinai [1959] qui a initié la développement de l'approche alternative, culminant avec la théorie du chaos déterministe [Kosygin et Sinai 2004].

4.1.1 Mécanique statistique et entropie hors d'équilibre

En collaboration avec Christian Gruber, Institut de Théorie des Phénomènes Physiques, École Polytechnique Fédérale de Lausanne.

Le système-modèle du piston adiabatique présenté au § 2.1.2 apparaît comme un inspirateur, puis un banc d'essai des notions et des outils de la mécanique statistique hors d'équilibre, comme le prouve le nombre croissant de publications récentes sur le sujet, par exemple [Gruber 1999] [Piasecki et Sinai 2000], [Munakata et Ogawa 2001] [17] [Chernov et al. 2002] [Piasecki 2002] [20]. Ce modèle est en effet accessible analytiquement et numériquement, aussi bien dans des situations relaxant lentement vers l'équilibre que dans des situations stationnaires maintenues loin de l'équilibre [20], par exemple en imposant un vitesse constante au piston, dans un cylindre infini [Morris et Gruber 2002, 2003]. Malgré sa simplicité, des questions fondamentales sur son comportement ne sont pas encore résolues, par exemple la relaxation du gaz (apparition de structures dissipatives, ondes de choc dans le gaz) ou les aspects entropiques liés au transfert de chaleur entre les deux compartiments par l'intermédiaire des fluctuations du piston. En particulier, un problème ouvert sur lequel nous travaillons est de donner un ancrage constructif, au niveau des descriptions mésoscopiques ou microscopiques de la dynamique, aux équations phénoménologiques, macroscopiques, de la thermodynamique hors d'équilibre. L'enjeu de ce problème est principalement:

- de justifier et interpréter le Second Principe (et l'irréversibilité dont il est présumé rendre compte) au niveau de la dynamique microscopique, dans la perspective d'une généralisation qui décrirait aussi l'évolution vers des états stationnaires hors d'équilibre [Mackey 1992].
- d'expliciter la production d'entropie (thermodynamique) au niveau de la dynamique mésoscopique, voire microscopique. Des résultats prometteurs ont été obtenus [Ruelle 1999] pour une classe particulière de systèmes dynamiques; ces systèmes (hyperboliques) pourraient jouer en mécanique statistique loin de l'équilibre le même rôle que les évolutions ergodiques en mécanique statistique à l'équilibre: celui d'intermédiaires mathématiques idéalisés permettant d'établir des relations et des principes de portée et de validité beaucoup plus générales [Gallavotti et Cohen 1995] [Dorfman 1999].

Je vais, dans ce § 4.1.1, faire brièvement le point sur les concepts d'entropie et de production d'entropie dans les systèmes hors d'équilibre et sur les interrogation qu'ils soulèvent.

Entropie thermodynamique hors d'équilibre

Une première notion d'entropie est l'entropie thermodynamique, initialement introduite par Clausius, en lien avec le Second Principe: la thermodynamique postule l'existence d'une fonction d'état S(U,V,N) (pour un fluide simple, ou $S(U,V,[N_i]_{i=1,\dots,q})$ pour un fluide à q composantes). Cette entropie n'a de a priori de sens que dans un état d'équilibre thermodynamique, et le Second Principe énonce une condition sur les transformations reliant deux états d'équilibre thermodynamique (l'énoncé de base étant que cette entropie ne peut qu'augmenter au cours de l'évolution spontanée d'un système isolé). Cette notion, phénoménologique et macroscopique, a été généralisée aux milieux spatialement étendus hors d'équilibre (i.e. parcourus de flux) mais localement à l'équilibre thermique, comme on en rencontre par exemple en hydrodynamique [Landau et Lifshitz]. Sous une hypothèse d'équilibre thermodynamique local permettant de donner (localement) un sens aux variables d'état et de définir une densité locale $\rho(\vec{r},t)$, un champ de vitesse, un champ de pression et un champ de tem-

pérature, on peut ainsi introduire une densité d'entropie thermodynamique $s(\vec{r},t)$ (entropie par unité de masse – la densité volumique est ρs). L'équation de continuité associée:

$$\partial_t(\rho s) + \vec{\nabla}.\vec{\jmath}_S = \sigma_{irr} \tag{56}$$

fait apparaître une densité (volumique) de courant d'entropie $\vec{\jmath}_S$, reliée au courant de chaleur par $\vec{\jmath}_Q = T\vec{\jmath}_S$, et un terme de production d'entropie σ_{irr} . Néanmoins, ces notions sont plus descriptives qu'opératoires: elles ne permettent pas de prédire l'évolution du système car on ne sait pas exprimer σ_{irr} à partir de la dynamique du système. On obtient seulement une condition nécessaire d'admissibilité de l'évolution (ou de cohérence de la description) à travers la contrainte de positivité:

$$\sigma_{irr} \ge 0 \tag{57}$$

Ce terme $\sigma_{irr}(\vec{r},t)$ va quantifier l'irréversibilité observée à cette échelle macroscopique, mais sa signification physique, tout comme celle de s et $\vec{\jmath}_S$, reste à établir: alors qu'on sait relier la pression à la somme des transferts d'impulsion moléculaires sur la paroi et la température à l'énergie cinétique moyenne des molécules, on ne sait pas interpréter l'entropie thermodynamique à l'échelle moléculaire dans les situations hors d'équilibre. Ce n'est que dans un système à l'équilibre qu'on sait, depuis Boltzmann, la relier au nombre Ω de configurations, selon $S = k_B \log \Omega$, ou plus généralement à la densité d'état ρ_{eq} dans les ensembles autres que l'ensemble microcanonique: $S = -\sum_x \rho_{eq}(x) \log \rho_{eq}(x)$ où x parcourt l'espace des configurations [Wehrl 1978]. L'entropie thermodynamique, macroscopique, reflète alors des propriétés microscopiques du système, en l'occurrence les propriétés statistiques de ses configurations microscopiques accessibles: on énonce souvent que l'entropie mesure le désordre microscopique, i.e. le nombre de configurations microscopiques différentes donnant le même état d'équilibre thermodynamique. C'est dans cette optique qu'on cherche à généraliser la notion d'entropie aux situations hors d'équilibre (systèmes métastables présentant une relaxation lente) et aux situations loin de l'équilibre (systèmes stationnaires parcourus de flux).

FONDEMENTS MICROSCOPIQUES DE LA PRODUCTION D'ENTROPIE HORS D'ÉQUILIBRE

La question que nous envisageons actuellement avec Christian Gruber est ainsi d'élucider le lien – s'il existe – entre la notion thermodynamique hors d'équilibre (i.e. les quantités s, $\vec{\jmath}_S$ et σ_{irr}) et des notions microscopiques d'entropie. Comme elles concernent une situation hors d'équilibre, ces dernières devront être ancrées dans la dynamique moléculaire. Les définitions proposées à l'échelle microscopique sont essentiellement fondées:

• d'une part sur l'entropie de Boltzmann, dans le contexte de la théorie cinétique, mais des difficultés apparaissent. L'entropie $-\int f_N(\omega_N) \log f_N(\omega_N) d\omega_N$ calculée à partir de la distribution de probabilité complète f_N dans l'espace de phase des N particules, d'élément de volume $d\omega_N$, est satisfaisante sur de nombreux points (maximale pour une distribution uniforme, sous-additive) mais elle est constante au cours du temps, en accord avec la réversibilité de l'équation de Liouville. Elle ne rend donc pas compte de l'irréversibilité observée à notre échelle et ne peut être identifiée avec l'entropie thermodynamique. On obtient une notion plus opératoire en effectuant au préalable une projection, reflétant le fait qu'on n'observe jamais ω_N dans son intégralité. Après une intégration sur toutes les particules sauf une, et une approximation de décorrélation conduisant à l'équation de Boltzmann (§ 2.1.1), on considère la «fonction H» de Boltzmann $H(f_1) \equiv -\int f_1(\vec{r}, \vec{v}, t) \log f_1(\vec{r}, \vec{v}, t) d\vec{r} d\vec{v}$ [Wehrl 1978] [Dorfman 1999]. Elle croît au cours de l'évolution vers son maximum, atteint pour la distribution d'équilibre (distribution de Maxwell-Boltzmann), ce qui est réputé être une formulation du

Second Principe à l'échelle moléculaire; de plus, cette fonction H coı̈ncide à l'équilibre thermique avec l'entropie de la thermodynamique classique. Cependant, ce résultat (outre le fait que l'irréversibilité et le mécanisme de relaxation ont été introduits «subjectivement» par l'approximation de décorrélation), ne rend compte que d'une relaxation globale dans l'espace de phase. Il est en particulier impossible d'identifier $-\int f_1(\vec{r},\vec{v},t)\log f_1(\vec{r},\vec{v},t)d\vec{v}$ avec la densité d'entropie $s(\vec{r},t)$: dans certaines situations (par exemple la relaxation du piston adiabatique), cette identification conduit à une production d'entropie $\sigma_{irr}(\vec{r},t)$ devenant par endroits négative 90 .

On peut en fait construire une hiérarchie d'entropies, depuis le niveau quantique (où l'on définit $S=-\operatorname{Tr}[\hat{\rho}\log\hat{\rho}]$ si $\hat{\rho}$ est la matrice densité) jusqu'au niveau macroscopique, en passant par des niveaux de plus en plus grossiers (obtenus par des opérations successives de projections, de traces et/ou de coarse-grainings) [Werhl 1978]. Sans être directement reliées à l'entropie thermodynamique, elles ont en commun de fournir une mesure du désordre: elles sont maximales pour un système dans lequel les particules sont uniformément distribuées, i.e. sur lequel on n'a aucune information a priori. C'est en ce sens qu'il existe un lien entre l'entropie et la théorie de l'information de Shannon (lien qui a conduit Shannon à baptiser du nom d'entropie la mesure d'information qu'il a introduite). Il y a toutefois des nuances importantes qui vont apparaître dans la suite de ce paragraphe.

• d'autre part sur le taux de contraction du volume de l'espace de phase, dans le contexte des systèmes dynamiques et de la théorie ergodique [Ruelle 1999] [Dorfman 1999]. Pour un système dynamique $\dot{x}=F(x)$ sur une variété compacte, la production d'entropie peut être définie par $e(\rho)=-\int \mathrm{div} F(x) d\rho(x)$ où ρ est la mesure stationnaire vers laquelle évolue la distribution initiale ⁹¹; Ruelle a montré que $e(\rho)\geq 0$ pour différentes classes de systèmes dynamiques hyperboliques. Une conjecture, introduite par Gallavotti et Cohen sous le nom «d'hypothèse chaotique» [Gallavotti et Cohen 1995], est que les résultats obtenus dans ce cadre ont en fait une portée plus générale, et que l'hypothèse restrictive sur le caractère hyperbolique de la dynamique n'est qu'une idéalisation mathématique, techniquement nécessaire pour établir des résultats mais inutilement stricte du point de vue physique.

Entropie de Shannon, entropie de Kolmogorov-Sinai et ϵ -entropie

Malgré une terminologie très voisine, il ne faut pas confondre la production d'entropie que je viens de discuter et les notions d'entropie (par unité de temps, i.e. des taux d'entropie) développées en théorie de l'information, en théorie des processus stochastiques, et en théorie des systèmes dynamiques: l'entropie de Shannon h, l'entropie de Kolmogorov-Sinai h_{KS} ([Eckmann et Ruelle 1985], l' ϵ -entropie de Kolmogorov reprise et développée par Gaspard [1998] et par l'équipe de Vulpiani [Boffetta et~al.~2002] pour ne citer que les développements les plus récents. Ces notions dynamiques d'entropie, que je vais présenter plus en détail cidessous, sont étroitement reliées et elles s'interprètent en termes d'information manquante sur la source, ou de façon équivalente en termes de prédictibilité [Falcioni et~al.~2003].

L'entropie de Shannon est définie pour une évolution stochastique dans un espace de

^{90.} C. Gruber, S. Pache, A. Lesne. On the Second Law of thermodynamics and the piston problem, soumis à Journal of Statistical Physics (2003).

^{91.} Le bruit, extérieur ou interne, fournit un mécanisme sélection nant cette mesure ρ dans les situations réelles, d'où le qualificatif par fois utilisé de mesure naturelle.

phase discret ou discrétisé à l'aide d'une partition $\mathcal{X} = \sum_{s=1}^k \mathcal{X}_s$. Elle mesure l'information manquante moyenne pour prédire un symbole connaissant les précédents. Elle va donc faire intervenir l'information que l'on a a priori sur la source, autrement dit la probabilité des différentes séquences:

$$h = \lim_{n \to \infty} h_n \qquad \text{avec} \quad h_n = \frac{H_n}{n} \tag{58}$$

et
$$H_n = -\sum_{[s_1 s_2 \dots s_n]} \text{Prob}_n([s_1 s_2 \dots s_n]) \log_2 \text{Prob}_n([s_1 s_2 \dots s_n])$$
 (59)

La somme porte sur toutes les séquences de n pas, et Prob_n désigne la distribution de ces séquences $[s_1s_2\dots s_n]$ où s_i indexe la partie \mathcal{X}_{s_i} visitée à l'instant i [Shannon 1948]. Cette entropie est donc une notion subjective puisqu'elle intègre explicitement dans Prob_n les connaissances que l'on a sur la source: espace des séquences possibles, séquences privilégiées ou au contraire équiprobabilité si on ne sait rien par avance. C'est pourquoi il est essentiel de parler d'«information manquante», venant compléter celle déjà fournie par Prob_n . Par exemple, si Prob_n est uniforme et sans corrélations temporelles, elle n'apporte aucune connaissance permettant de prévoir qu'une séquence va être émise plutôt qu'une autre, et h sera maximale, égale à 1. Si au contraire l'évolution est déterminée, Prob_n vaut 0 sauf pour une séquence, qui va se produire avec certitude, et h vaut alors 0. Les situations intéressantes se situent bien entendu entre ces deux extrêmes; h reflète à la fois la dispersion des symboles à un instant donné et les corrélations temporelles présentes dans l'évolution.

En faisant tendre le diamètre ϵ des éléments de la partition vers 0, on obtient le taux d'entropie d'un processus à valeurs continues [Karlin et Taylor 1975] [Cover et Thomas 1991]. Les entropies obtenues pour $\epsilon > 0$ sont appelées ϵ -entropies (il s'agit toujours de taux de production d'entropie, *i.e.* d'entropie par unité de temps) [Kolmogorov et Tikhomirov 1959] [Gaspard et Wang 1993] [Boffetta et al. 2002]. Le formalisme développé pour des sources stochastiques s'applique aux systèmes dynamiques, décrits dans un cadre probabiliste (théorie ergodique); la définition de l'entropie de Shannon rejoint alors celle de l'entropie de Kolmogorov-Sinai h_{KS} , à un facteur log 2 près 92 .

Pour une source stationnaire ergodique, on montre que la complexité algorithmique ⁹³ d'une séquence typique coïncide avec l'entropie de Shannon de la source [Lempel et Ziv 1978], autrement dit que le taux de compression optimal d'une séquence individuelle, directement reliée à sa prédictibilité, est presque sûrement égal au taux de production d'entropie de la source [Badii et Politi 1999] [Falcioni et al. 2003]. Ce lien s'avère essentiel en pratique car elle relie une propriété statistique globale de la source et une propriété d'une seule suite typique, ce qu'on observe expérimentalement ⁹⁴.

^{92.} En théorie de l'information, l'usage est de prendre le logarithme binaire dans la définition de l'entropie de Shannon, *i.e.* de mesurer l'information en bits; dans le contexte des systèmes dynamiques et de la théorie ergodique, c'est le logarithme naturel qui est utilisé.

^{93.} La complexité algorithmique d'une séquence est définie comme le rapport de la longueur K(N) (en nombre de bits) du plus court programme permettant d'engendrer cette séquence, à la longueur totale N, dans la limite où celle-ci tend vers l'infini: $\lim_{N\to\infty} \frac{\langle K(N)\rangle}{N}$.

^{94.} Cette équivalence ne tient que pour une source stationnaire ergodique. Un contre-exemple est fourni par la situation suivante, un peu artificielle mais illustrative: une personne doit transmettre à une autre, par exemple par téléphone, un texte parmi un ensemble de cent textes prescrits à l'avance et connus des deux interlocuteurs. La complexité algorithmique de chaque texte sera en général très grande, alors qu'il suffira

L'entropie de Shannon h et l'entropie de Kolmogorov-Sinai h_{KS} , s'interprètent en termes de corrélations temporelles, mais pas directement en termes de production d'entropie [Ruelle 1999]. Pour donner l'origine de la différence sans entrer dans les détails techniques: h et h_{KS} décrivent l'organisation temporelle des flux d'information, alors que la production d'entropie $e(\rho)$ est reliée aux flux dans l'espace de phase. Alors que $e(\rho)$ reflète la contraction du volume dans l'espace de phase, l'entropie de Kolmogorov-Sinai ne fait intervenir que les directions instables (les directions essentielles du point de vue de la théorie ergodique); dans les systèmes dynamiques hyperboliques, h_{KS} sera égale à la somme des exposants de Lyapounov positifs (égalité de Pesin) alors que la production d'entropie $e(\rho)$ sera égale à la somme de tous les exposants. Ainsi, l'entropie de Kolmogorov-Sinai est un indicateur précieux de l'organisation temporelle de l'évolution et des corrélations temporelles qu'elle présente, mais elle ne se raccorde pas simplement à la thermodynamique hors d'équilibre.

4.1.2 Équations maîtresses et systèmes dynamiques chaotiques

Je soulèverai ici la question du lien entre les descriptions en termes de systèmes dynamiques et celles en termes d'équations maîtresses [Nicolis et Nicolis 1988], [Mackey 1992]. Ce lien, bien sûr difficile à établir explicitement dans des situations concrètes, est néanmoins d'un grand intérêt fondamental. C'est en particulier un moyen de justifier⁹⁵ le recours à des modèles markoviens pour décrire l'évolution à l'échelle mésoscopique. L'utilisation d'une équation maîtresse invoque en effet une approximation markovienne que légitime le caractère mélangeant de la dynamique microscopique (hypothèse de chaos moléculaire, figure 1, § 2.1.1), mais ce point n'est en général pas davantage précisé, et encore moins quantifié. Il faudrait pour cela savoir estimer les temps de corrélation les plus longs (ou au moins une borne supérieure) de la dynamique déterministe dont rend compte l'équation maîtresse. Je vais ici présenter deux directions pouvant conduire à des liens quantitatifs et constructifs entre les deux points de vue, déterministe et stochastique.

Analyse spectrale et résonances

Une connexion qu'il serait à la fois intéressant et techniquement envisageable de développer se situe au niveau de l'analyse spectrale. Nous avons présenté au § 2.1.3 l'analyse spectrale d'une équation maîtresse, l'identification des variables rapides et lentes (paramètres d'ordre) qu'elle permet et le coarse-graining associé. Dans le contexte des systèmes dynamiques, l'analyse spectrale de l'opérateur de Frobenius-Perron P (ou de son adjoint U) a débuté avec la théorie de Koopman. Les valeurs propres λ de P (ou de U, ce sont les mêmes) correspondent aux inverses des pôles d'une fonction, appelée la fonction zeta de Ruelle $\zeta(z) = [\det(1-zU)]^{-1}$. Connues sous le nom de résonances de Ruelle-Pollicott, elles sont directement reliées ($\lambda = e^{1/\tau}$) aux temps caractéristiques τ de la dynamique, i.e. aux temps

d'entendre les premiers mots pour identifier ce texte parmi les autres, si bien que les entropies H_n vont saturer rapidement; h sera nulle aux effets de taille finie près, ce qui reflète l'importante information que le destinataire a par avance sur la séquence émise. Il n'y a pas de contradiction avec l'énoncé , donné dans le texte, reliant la complexité algorithmique et l'entropie de Shannon, car ici la source n'est pas stationnaire (l'ensemble des séquences possibles n'est déjà pas invariant par translation dans le temps).

95. J'entends ici une justification microscopique, partant d'une description dynamique avérée (par exemple l'équation de Liouville). Une autre justification se fonde sur la compatibilité des observations macroscopiques et des prédictions du modèle markovien (qui se situe à une échelle mésoscopique intermédiaire), mais elle ne permet pas de valider sélectivement les différentes approximations introduites au cours de la modélisation.

de relaxation vers l'état asymptotique stationnaire, coïncidant avec les temps de réponse à une perturbation et avec les temps de corrélation. De plus, les propriétés spectrales reflètent les éventuelles propriétés d'ergodicité et de mélange de l'évolution [Mackey 1992].

Dans ce contexte, le lien entre les deux formalismes (systèmes dynamiques et équations maîtresses) peut se faire explicitement (au niveau de l'opérateur Frobenius-Perron) pour certains systèmes dynamiques uniformément hyperboliques, possédant des partitions de Markov et asymptotiquement équivalents à des chaînes de Markov [Nicolis et Nicolis 1988] [Mac Kernan 1994] [Alonso et al. 1996], voir aussi l'annexe C, § C.7.

Analyse entropique: ϵ -entropie

Une autre connexion se situe au niveau du taux d'entropie introduit au paragraphe § 4.1.1 précédent (entropie de Shannon h ou entropie de Kolmogorov-Sinai h_{KS}). En effet, ce taux est défini aussi bien pour une source stochastique que pour une source déterministe, et il caractérise les corrélations temporelles présente dans l'évolution, hors de tout modèle, en particulier sans avoir à se placer a priori dans un cadre déterministe ou stochastique. Encore plus utile en pratique est la notion d' ϵ -entropie $h(\epsilon)$, de plus accessible expérimentalement puisqu'elle n'envisage que des résolutions ϵ finies. Le point remarquable est que le comportement en ϵ de cette grandeur révèle le caractère déterministe ou stochastique de l'évolution: quand $\epsilon \to 0$, elle tend vers une constante pour un système déterministe (constante égale à l'entropie de Kolmogorov-Sinai $h_{KS} > 0$ si le système est chaotique), alors qu'elle diverge pour un processus, plus ou moins violemment suivant la nature du processus: $h(\epsilon) \sim \log(1/\epsilon)$ pour un processus à valeurs continues mais en temps discret alors que $h(\epsilon) \sim 1/\epsilon^2$ pour le mouvement brownien [Gaspard et Wang 1993]. Le comportement en ϵ peut présenter des crossovers, dans le cas d'évolutions présentant une séparation des échelles. On pourra ainsi distinguer les niveaux où une description déterministe est pertinente (gamme d'échelles où $h(\epsilon)$ est approximativement constante, indépendante de ϵ) et ceux où une description stochastique est préférable (gamme d'échelles où $h(\epsilon)$ se comporte comme une fonction de ϵ divergeant en 0). Par exemple, dans un système déterministe chaotique présentant un comportement asymptotique diffusif («diffusion chaotique», comme dans le gaz de Lorentz de la figure 1), on observera une ϵ -entropie constante aux très petites échelles, coïncidant avec l'entropie de Kolmogorov-Sinai du système dynamique $(h(\epsilon) \approx h_{KS})$ si $\epsilon < \epsilon_0$. À des valeurs de ϵ supérieures ($\epsilon > \epsilon_0$), on aura au contraire une dépendance $h(\epsilon) \sim 1/\epsilon^2$ identique à celle du processus de Wiener, justifiant d'adopter un tel modèle stochastique à ces échelles, plutôt que de décrire la trajectoire déterministe.

PLUSIEURS NIVEAUX DE DESCRIPTION

Un enjeu pratique est d'établir des méthodes systématiques et intrinsèques de coarse-graining d'une dynamique microscopique [Nicolis et al. 1998] [Rabinovich 1999a] [9]. Cette question est particulièrement cruciale face à un système complexe: le nombre de degrés de liberté rend nécessaire une réduction de la dynamique, mais l'organisation multi-échelles du système, essentielle à l'émergence de ses propriétés, exige de le faire d'une façon adaptée à la dynamique, donc autant que possible prescrite par la dynamique elle-même.

Un second enjeu, en quelque le problème inverse du précédent, serait de savoir déterminer les différents modèles microscopiques compatibles avec une suite de données expérimentales. Les descriptions mésoscopiques en termes d'équations maîtresses fournissent un point de

rencontre entre les deux accès extrêmes que sont d'une part la connaissance des objets élémentaires (théories microscopiques ou analyses expérimentales locales) et d'autre part les observations macroscopiques (enregistrement d'un signal moyen, souvent unidimensionnel).

Je reviendrai au § 4.3 sur une des problématiques qui gagnerait à disposer de tels guides et outils méthodologiques: la compréhension de la dynamique cérébrale, depuis l'activité neuronale jusqu'aux comportements macroscopiques enregistrés par magnéto- et électro-encéphalographie. Une autre application concerne les transitions conformationnelles (§ 2.3.2) et le lien à développer entre les études par dynamique moléculaire et les approches cinétiques. Sur ces deux exemples, on voit tout à la fois la nécessité et l'immense difficulté technique d'approches dynamiques multi-échelles opératoires pour les systèmes complexes.

LA NOTION DE PAYSAGE

Je terminerai ce paragraphe § 4.1.2 en résumant quelques conclusions à retenir sur la notion de paysage que nous avons déjà rencontrée à plusieurs reprises (§ 2.3.2, annexes C et G). Cette notion se situe entre la description complète de la dynamique microscopique et une description effective, mésoscopique voire macroscopique, en termes d'équation maîtresse (marche aléatoire dans un paysage donné, lequel fixe les probabilités de transition). Pour exploiter une notion de paysage, le pré-requis est que la dynamique complète présente une séparation des échelles; c'est à cette condition qu'on pourra invoquer une approximation quasi-stationnaire pour rendre compte de l'effet des variables rapides sur l'évolution macroscopique. Les degrés de liberté microscopiques sont supposés atteindre rapidement leur équilibre, ce qui dessine le paysage dans lequel vont évoluer lentement des degrés de liberté macroscopique. Autrement dit, la dynamique microscopique va prescrire un paysage U(x)dans l'espace de phase $\mathcal{X}_M = \{x\}$ des variables lentes et des règles de déplacement pour le point représentatif $x \in \mathcal{X}_M$; mais une fois cette construction effectuée (explicitement par un coarse-graining, ou plus souvent de façon phénoménologique), on peut occulter le niveau microscopique et ne plus travailler qu'avec les variables lentes, i.e. dans \mathcal{X}_M . On exploite ainsi de façon opératoire la structure temporelle hiérarchique du système [Sherrington 1997]. J'ai discuté au § G.6 les limites de cette approche, qui ne s'applique en particulier qu'à des systèmes relaxant vers un état d'équilibre (et non lorsque l'état asymptotique est un état stationnaire parcouru de flux). Mises en garde et limites de validité ne doivent cependant pas amoindrir les nombreux succès de ce «court-circuit» de la dynamique microscopique que réalise la notion de paysage; je citerai parmi eux:

- la théorie de Kramers, pour calculer les constantes cinétiques de réactions chimiques, présentée dans l'annexe G [Kramers 1940];
- la compréhension des principes à l'œuvre dans le repliement des protéines (l'image de l'entonnoir, folding funnel) [Frauenfelder et al. 1999] [Frauenfelder 2002];
- plus généralement, la dissection de l'espace conformationnel d'une macromolécule en macroétats, taxonomie préalable et indispensable à la description de ses transitions conformationnelles [Frauenfelder et al. 1998];
- la description des phénomènes de vieillissement dans les verres de spins et autres matériaux désordonnés [Sherrington 1997];
- la notion d'entropie configurationnelle utilisée dans l'élaboration d'une mécanique statistique des milieux granulaires [Stillinger 1999];
- une description dynamique de la métastabilité en termes de brisure apparente d'ergodicité

[Stein et Newman 1995], [9];

- les dynamiques adaptatives rencontrées dans le contexte de la théorie de l'Évolution; le paysage est alors un paysage de valeur adaptative (fitness landscape) et non un paysage d'énergie libre comme dans tous les exemples précédents. Ce formalisme est particulièrement commode pour prendre en compte la rétroaction des espèces sur leur environnement, via la modification que les populations présentes imposent aux paysages de valeur adaptative des différentes espèces [Kauffmann 1993].
- De nombreux problèmes d'optimisation peuvent également être envisagés dans ce cadre; le paysage est alors une fonction de coût [Kauffman 1995].

4.1.3 Complexité et émergence de «nouvelles lois»

Préciser la notion de système complexe

J'ai employé les termes de «complexe» et «complexité» dans le sens généralement accepté: un système est complexe si ses propriétés globales ne se déduisent pas simplement des propriétés de ses éléments. Cette définition est bien sûr trop floue pour être d'une quelconque utilité opératoire mais elle permet de nommer les situations où aussi bien les approches de champ moyen que les théories d'échelle sont insuffisantes voire totalement inapplicables.

Je choisis ici de ne pas inclure les systèmes critiques invariants d'échelle dans les systèmes complexes, bien qu'ils exigent une approche globale et qu'ils soient de toute évidence plus «compliqués» que les systèmes présentant un découplage des échelles et approche de type champ moyen. En effet, une fois spécifiée l'invariance d'échelle, autrement dit la façon dont les propriétés à une échelle donnée sont reliées aux propriétés à l'échelle supérieure, le comportement du système est déterminé non seulement qualitativement, à travers des lois d'échelle, mais aussi quantitativement, par la valeur des exposants intervenant dans ces lois d'échelle. Une illustration de cet argument est fournie par la construction d'une structure fractale, extrêmement compliquée si on tente de la faire point par point mais extrêmement simple si on connaît l'algorithme générateur (voir figure 6): la complexité algorithmique d'une fractale, proportionnelle au logarithme du nombre de bits du programme le plus court permettant de l'engendrer, est très faible.

Un autre mérite de la définition proposée ci-dessus est de mettre en avant une question de fond dans l'étude d'un système complexe: comprendre l'origine des propriétés émergentes, au sens de propriétés «qualitativement différentes de celles de leurs éléments». La question est ancienne et parfaitement résumée dans le titre d'un article maintenant fameux d'Anderson [1972]: more si different, et déjà discutée, dans le contexte encore plus délicat de l'émergence et de la spécificité de la vie, par Polanyi [1968] (life's irreducible structure). Je vais ci-dessous discuter la place des approches et arguments multi-échelles dans la compréhension et dans la modélisation des systèmes complexes et de leurs propriétés émergentes.

Un niveau élémentaire dépendant du phénomène observé

J'ai déjà discuté, tout au long de ce mémoire, le fait que la pertinence d'un modèle et l'inventaire de ses ingrédients dépendait de façon essentielle de l'échelle envisagée. Il convient ainsi d'élaborer un cadre opératoire approprié à chaque échelle d'observation. Typiquement ⁹⁶,

^{96.} Sauf pour les phénomènes critiques discutés au § 2.2. Mais même dans un phénomène critique, il existe

on introduira des paramètres effectifs pour prendre en compte l'influence résultant des niveaux sous-jacents (homogénéisation, champ moyen), et on négligera les degrés de liberté aux échelles supérieures, de variation trop lente ou d'influence trop faible. Par exemple, on ne va pas partir des quarks pour expliquer un mouvement de diffusion; il sera suffisant de le décrire par un mouvement brownien si on l'observe au microscope, ou par une équation de diffusion si on envisage le phénomène observé à notre échelle, le détail des trajectoires n'étant alors plus perceptible. Inversement, la gravité, dominante à notre échelle, peut en général être négligée aux échelles microscopiques (submicrométriques). L'idée supplémentaire avancée par Anderson [1972] est qu'un changement qualitatif dans les modèles, voire dans les théories, doit non seulement intervenir quand on change l'échelle d'observation, mais également quand la complexité (au sens courant du terme) du système augmente: la complexité du système global va exiger de réduire les informations retenues dans la modélisation des éléments au strict nécessaire 97. Par exemple, lorsqu'on étudie l'auto-organisation et les mouvements d'un essaim d'insectes ou d'un banc de poisson, seules quelques fonctions biologiques des animaux seront prises en compte: leurs modes de communication, quelques voies sensorielles et motrices, quelques limitations métaboliques.

J'ai également précisé, par exemple dans le § 2.2 sur les phénomènes critiques, le bon usage de telles réductions et leurs alternatives, et je ne reviendrai pas davantage ici sur cette discussion. Je vais plutôt discuter le caractère «élémentaire» du niveau le plus microscopique de la description. En physique, on peut souvent oublier la complexité des éléments et n'en garder que des caractéristiques résultantes à l'échelle de la description. Par exemple, lorsqu'on étudie la compressibilité d'un gaz, il est inutile de prendre en compte la structure en quarks des noyaux et les molécules elles-mêmes peuvent être considérées comme des masses ponctuelles, entièrement décrites par seulement 6 coordonnées. Il s'avère, en biologie, et les situations présentées au chapitre 3 confortent ce point, que les ingrédients élémentaires (par exemple les cellules si on étudie un organisme, ou les biomolécules si on étudie une cellule) sont déjà très compliqués. De plus, il est souvent nécessaire de continuer à prendre en compte le niveau moléculaire (celui des histones au § 3.3, celui des canaux ioniques au § 3.5, par exemple) pour comprendre les mécanismes de régulation à l'échelle d'une fonction ou même d'un organe. La question sera donc plutôt de rendre compte du passage d'une forme de complexité (richesse de détails spécifiques à une échelle donnée) à une autre (issue des assemblages, des rétroactions à différentes échelles et des comportements collectifs qui en émergent).

Ce que je viens d'exposer pour les modèles est également vrai pour les théories dans leur ensemble. Nous avons par exemple vu aux § 2.1.1 et § 2.1.2 comment la dynamique newtonienne devait être remplacée par la théorie cinétique lorsqu'on décrit un grand nombre de particules. À complexité croissante des systèmes envisagés, chaque théorie laisse place à une théorie effective dont elle justifie les fondements et les lois élémentaires. Par exemple,

des échelles inférieures à celles où la criticalité se manifeste, et qu'on pourra, elles, prendre en compte par l'intermédiaire de quelques termes et paramètres effectifs. Par exemple, le terme de couplage ferromagnétique $-Js_is_j$ est une interaction effective émergeant de la description quantique; sa dérivation est valable à toute température T, et la valeur de J ne dépend pas de T. C'est à un niveau supérieur que se développe et s'observe la criticalité éventuelle du système de spins.

^{97.} Dans ce contexte, l'élagage des degrés de liberté n'implique pas nécessairement un changement d'échelle: des ingrédients du modèle individuel pourront persister dans le modèle global mais de façon très sélective, suivant leur rôle dans le comportement du système global.

la physique atomique et la physique quantique laissent place à la chimie dès qu'on envisage des assemblages atomiques et des réactions entre ces assemblages. La mécanique quantique intervient «une fois pour toutes» dans la détermination des espèces intermédiaires et dans les calculs de réactivité. Nous avons vu au § 2.3.2 que la chimie laissait place à la physique des polymères, voire à la mécanique et à la topologie, lorsqu'on étudiait des macromolécules. Les exemples de cet enchaînement logique hiérarchique des théories pourraient être multipliés.

La question ouverte est de savoir si ce type de réduction, justifié par la structure hiérarchique naturelle des phénomènes, garde un sens dans un système complexe où les rétroactions du niveau global, émergent, sur les niveaux inférieurs s'avèrent essentielles (§ 4.1.1).

Dans le cas de systèmes adaptatifs, par exemple vivants, cette causalité circulaire rend très difficile d'expliquer leur comportement dans une théorie unique (alors que, par exemple, l'hydrodynamique et l'équation de Navier-Stokes permettent de rendre compte de l'ensemble des phénomènes turbulents). Il faudra simultanément décrire l'architecture des interactions à l'œuvre dans le système, et expliciter quantitativement leur influence, en d'autres termes adopter une démarche à la fois holiste et réductionniste. Ce sont ainsi des théories différentes et hétérogènes qui vont intervenir: par exemple, les activités neuronales peuvent être pensées à la fois comme des équations dynamiques et comme des structures logiques.

ÉMERGENCE DE LOIS STATISTIQUES

Une articulation typique entre deux théories, dans la hiérarchie que je viens de mentionner, découle du passage à une description probabiliste. Quand on augmente les échelles, en partant de l'échelle microscopique des lois fondamentales, on ne voit pas apparaître de nouvelles lois au sens strict. Mais on voit émerger des lois statistiques, décrivant non pas les comportements possibles mais les comportements probables. Dans la limite «thermodynamique» et/ou asymptotique (taille $N \to \infty$, durée d'observation $t \to \infty$, i.e. infiniment grandes devant les échelles microscopiques), elles donnent une image (idéalisée) plus sélective, comme s'il y avait une nouvelle loi à l'œuvre. Éliminer les comportements qui sont improbables dans cette limite, pour ne conserver que les comportements émergents typiques, revient à introduire de nouveaux principes. Alors que les lois fondamentales sont strictes, absolues, ces «nouvelles lois» sont statistiques, asymptotiques, en partie subjectives puisqu'elles reposent sur l'échelle de l'observateur, la durée de son observation, et le niveau de tolérance (pour les probabilités) en-dessous duquel il considère que l'événement ne se produit pas. Strictement, ces lois ne s'appliquent qu'à une idéalisation de la réalité, puisqu'elles impliquent l'identification de la situation limite $(N \to \infty, t \to \infty)$ et de la situation réelle; elles sont en sens approchées, ce qu'il est important conceptuellement de souligner pour éviter les paradoxes, même si l'erreur ainsi commise est effectivement négligeable en pratique. Des exemples classiques sont la diffusion (loi de Fick $i = -\nabla c$ émergeant de marches aléatoires isotropes), l'irréversibilité macroscopique décrite par le Second Principe et les discontinuités apparaissant aux transitions de phase thermodynamiques.

La notion de propriété émergente

C'est en fin de compte une définition opératoire de la notion d'émergence qu'il s'agit d'établir. Une caractérisation possible de l'émergence est celle proposée par Anderson: le changement de niveau lorsqu'on passe d'un élément à une population s'accompagne d'un changement des propriétés de symétrie au niveau des lois et des grandeurs effectives appropriées pour décrire

le comportement à l'échelle de la population.

La discussion précédente sur les lois statistiques montre que le caractère émergent d'une propriété est en fait une caractéristique du modèle. Par exemple, la singularité au point de transition donnant un caractère émergent à une transition de phase n'apparait strictement que dans le modèle, après passage à la limite. Ce point est tout à fait général et se retrouve dans toutes les manifestations d'émergence; strictement, c'est le modèle utilisé à l'échelle d'observation qui est émergent. On peut extrapoler et parler de propriété émergente pour qualifier le phénomène observé parce que la propriété réellement observée est celle du modèle idéal obtenu après passage à la limite $(N \to \infty, t \to \infty, \epsilon \to 0)$ et qualitativement différent du modèle macroscopique se déduisant rigoureusement et logiquement de l'assemblage de modèles microspiques pour les différents ingrédients.

Adaptation, optimisation et sélection naturelle

Expliciter les lois statistiques que je viens de discuter est particulièrement intéressant dans un système complexe où une rétroaction des propriétés globales sur les comportements élémentaires va mettre en acte ces nouvelles lois au niveau microscopique, en les couplant aux «vraies» lois agissant à ce niveau; elles peuvent ainsi orienter le système dans des régions de l'espace de phase qui ne seraient pas atteintes sinon. En particulier, les comportements émergents, en rétroagissant sur la dynamique microscopique, peuvent stabiliser des états marginaux ou critiques.

Dans le domaine du vivant, une loi émergente est le principe d'optimisation et d'adaptation induit par la sélection naturelle: si une sous-espèce est un peu mieux adaptée à l'environnement et se reproduit un peu mieux qu'une autre sous-espèce, elle dominera complètement au bout d'un nombre suffisant de générations; l'idéalisation consiste à supposer qu'il y a eu suffisamment de générations (et que l'environnement ne change pas plus vite que les espèces ne s'adaptent) pour identifier à chaque moment l'espèce dans son ensemble avec la sous-espèce optimale, ce qui revient à prendre en compte un critère d'optimisation supplémentaire pour spécifier la réalité observée. Ce point, énoncé pour des espèces, peut se transposer aux fonctions biologiques et aux macromolécules [Eigen et Schuster 1979].

LA COMPLEXITÉ: UNE NOTION MULTIFORME

La complexité, censée mesurer le caractère complexe d'un système, est tout aussi difficile à définir que les systèmes auxquelles elle doit s'appliquer. Un premier point, contraignant les possibles définitions, est que la complexité n'est pas extensive: elle devra prendre la même valeur pour une réunion finie de systèmes identiques. Par exemple, la complexité d'une abeille doit être la même que celle de deux abeilles, mais différer de celle d'une ruche.

Un second point à souligner est que la complexité ne doit pas être identifiée avec une forme d'entropie: alors que l'entropie augmente avec le désordre (elle est maximale pour un système aléatoire), la complexité doit être nulle aussi bien pour une source déterministe que pour une source totalement aléatoire. On a ainsi proposé des définitions de la complexité sous la forme de fonctions convexes f(h) de l'entropie de Shannon (taux d'entropie borné par 1, en fait) telle que f(0) = f(1) = 0. La complexité algorithmique introduite au § 4.1.1 est au contraire de même nature que h, et son appellation prête donc à confusion. Des notions plus intéressantes sont obtenues en décrivant comment l'entropie de Shannon tend vers sa limite $h = \lim_{n \to \infty} h_n$ par rapport à la longueur n des mots considérés, autrement dit en

considérant la dépendance $n \to H_n$. Une notion de complexité est alors fournie par:

$$c = \sum_{n=1}^{\infty} (h_n - h) = \lim_{n \to \infty} (H_n - nh) = \lim_{n \to \infty} 2H_n - H_{2n}$$
(60)

Par exemple, l'évolution engendrée par l'application logistique $x_{n+1} = \mu x_n (1 - x_n)$, on a $h(\mu_c) = 0$ $(H_n \sim \log_2(3n/2))$ et $c(\mu_c) = \infty$ au seuil d'apparition du chaos, qui est un régime dynamique très complexe, alors qu'au contraire, $h(\mu = 4) = \log_2 2$ et $c(\mu = 4) = 0$ pour $\mu = 4$, où l'on a un régime de chaos développé, sans corrélations temporelles.

Les mesures de complexité que nous venons de présenter permettent de quantifier une structure spatiale ou temporelle, à une échelle donnée. Ces mesures de complexité vont bien sûr présenter une trace de l'existence de structures à différentes échelles, par exemple des corrélations à longue portée, mais elles ne sont pas conçues pour refléter directement (et encore moins pour explorer) une organisation multi-échelle. Les notions pertinentes de complexité devront ainsi être des notions hiérarchiques. Par exemple, on peut comme pour l'entropie considérer des résolutions ϵ différentes (dans l'espace de phase), ce qui donne un indicateur $c(\epsilon)$ permettant d'apprécier quantitativement la complexité de l'organisation à différentes échelles.

L'exemple des structures fractales illustre que la complexité d'une structure est une notion indissociable du processus permettant de l'engendrer, et que les notions de complexité les plus significatives seront des notions ancrées dans la dynamique interne du système. Un exemple similaire est celui d'un attracteur étrange, de complexité bien différente suivant qu'on tente de le reconstruire ponctuellement ou de le décrire à travers la dynamique déterministe qui l'engendre. Une caractérisation des objets complexes (par opposition aux objets «compliqués») pourrait être cette disparité de l'information nécessaire pour les reconstruire (ou de l'information qu'on peut en extraire) suivant le procédé qu'on utilise. Cette caractérisation aurait pour interêt de souligner que ce n'est pas une accumulation de détails mais une organisation collective particulière qui est responsable de la richesse des comportements (ou des structures) observés. C'est une idée similaire qui a conduit à la notion de profondeur logique, que je vais brièvement présenter.

Complexité algorithmique et profondeur logique

Il est ainsi apparu important de distinguer la mesure de la complexité d'une structure et la caractérisation du processus l'ayant engendrée. Reprenons le cas d'une structure fractale, par exemple la courbe de Koch (figure 6) citée ci-dessus: elle demande un grand nombre de spécifications pour être engendrée point par point, et au contraire très peu si on s'appuie sur l'algorithme générateur. Cette dualité entre complexité d'une structure et complexité du processus générateur a été formalisée avec les notions de complexité algorithmique et de profondeur logique [Crutchfield et Shalizi 99]: alors que la complexité algorithmique est la longueur en bits du plus court programme permettant d'engendrer la structure, la profondeur logique correspond (sans rentrer dans les détails) au temps CPU nécessaire pour l'engendrer. Cette distinction, ou plutôt cette complémentarité entre deux aspects des systèmes complexes, est particulièrement cruciale dans la compréhension de la «complexité du vivant». Pour réaliser une fonction, deux options opposées (et tous les intermédiaires) sont possibles:

• ou bien un mécanisme de faible complexité algorithmique et de grande profondeur logique. C'est par exemple le cas d'un processus de morphogenèse suivant le schéma de réactiondiffusion proposé par Turing (instabilité de diffusion dans un système activateur-inhibiteur) et plus récemment invoqué dans le développement de la drosophile et la segmentation de son embryon en 14 bandes parallèles (transverses) où le schéma de l'expression génétique alterne d'une bande à l'autre;

• ou bien un mécanisme de grande complexité algorithmique et de faible profondeur logique. C'est le cas du schéma alternatif de développement «du drapeau français ⁹⁸», proposé par Wolpert, suivant lequel chacun des 14 segments de l'embryon serait spécifié par un niveau particulier des concentrations de certaines espèces chimiques [Maynard Smith 2000].

4.1.4 Physique des systèmes complexes

En conclusion, nous voyons qu'il est difficile de donner une définition des systèmes complexes qui ne soit ni réductrice ni, à l'inverse, trop vague. J'ai adopté celle fondée sur l'existence de propriétés émergentes et de rétroactions, qui est à la fois une caractéristique des systèmes complexes et une explication des comportement observés: du grand nombre d'éléments présents au niveau microscopique émergent des formes ou des comportements organisés au niveau macroscopique, qui influencent en retour le niveau microscopique et les mécanismes élémentaires.

C'est précisément la complexité des systèmes qui peut laisser espérer mettre en évidence des schémas d'organisation et de régulation généraux, au-delà des détails particuliers à chaque système et de son contexte. Les relations entre leurs parties (couplages, rétroactions...) sont aussi significatives que le détail et même la nature de ces parties. Par exemple, on cherchera à dégager des mécanismes généraux d'homéostase ou d'adaptation. C'est dans cet esprit qu'ont été développées la théorie de l'information [Shannon 1948], la cybernétique [Wiener 1948], la science de l'artificiel [Simon 1969] et également, par le même auteur, l'étude de l'architecture de la complexité [Simon 1962].

Systèmes hiérarchiques

Particulièrement intéressant pour mon propos est sa discussion des systèmes hiérarchiques et des propriétés qu'ils partagent du seul fait de la similitude de leur organisation. Simon mentionne en particulier comme étant la situation la plus fréquente (ou du moins celle où on peut envisager une description quantitative du système) celle où le système hiérarchique est quasi-décomposable, au sens où, à un niveau donné, on peut séparer des interactions fortes, internes aux groupes, et des interactions faibles prenant place entre les groupes [Simon 1962]. Parallèlement, la dynamique sera rapide à l'intérieur d'un groupe et beaucoup plus lente à

^{98.} L'embryon de drosophile est orienté suivant un axe antéro-postérieur, le long duquel un gradient de gènes maternels a été imposé par les conditions aux bords. Dans l'image du drapeau français, cela revient à imposer un gradient de la gauche (c=1) vers la droite (c=0); c'est alors le seuillage de la concentration en 2/3 et 1/3 qui définit 3 régions et 3 niveaux d'expression génétique, le bleu s'exprimant dans la région 1/3>c>1/3 et le rouge dans la région 1/3>c>0. Dans le cas de l'embryon de drosophile, ce sont 14 zones qui sont ainsi discriminées, une à une. Le schéma alternatif «à la Turing», impliquant deux espèces chimiques (des «morphogènes») expliquerait au contraire la génération simultanée de ces 14 bandes, apparaissant comme un tout cohérent dont les éléments n'existent qu'associés les uns aux autres (exemple typique de phénomène émergent). Il est aujourd'hui avéré que la première explication est la bonne [Wolpert 1999]. L'explication en termes de structures de Turing reste acceptée pour les motifs sur le pelage des animaux ou les ailes des papillons, et pour rendre compte de certaines étapes du développement (apparition des bourgeons de membres et de rémiges) [Murray 2002].

l'échelle des groupes. C'est une idée que nous avons déjà plusieurs fois rencontrée (§ 2.1.2, § 2.1.3) sous l'appellation de séparation des variables lentes et rapides, et exploitée suivant le schéma multi-échelles présenté au § B.2.

Systèmes modulaires

Les systèmes hiérarchiques sont des exemples de systèmes modulaires. Une première idée, soulignée par Simon, est que les systèmes modulaires sont plus souples du point de vue évolutifs et susceptibles de s'adapter plus rapidement qu'un système organisé comme une seule entité indécomposable. Une autre idée remarquable est que la construction modulaire conduit au résultat global, de façon reproductible, sans qu'il y ait besoin d'invoquer un mécanisme téléologique: la stabilité des formes intermédiaires suffit à guider l'assemblage des éléments vers la forme finale. À chaque étape du développement, les éléments du niveau considéré se regroupent, éventuellement par le biais de mécanismes en partie aléatoires, en entités stables formant les éléments du niveau suivant dans la hiérarchie (ces éléments ne sont pas forcément identiques); la théorie darwinienne intervient à chaque étape du développement, sélectionnant les groupements stables parmi tous les possibles explorés transitoirement. Soulignons qu'il s'agit de stabilité de systèmes ouverts, assurée par les flux qu'ils échangent avec leur environnement (en général, ce type d'équilibre dynamique est déplacé dès que les flux subissent une modification, ce qui en fait des états très facilement adaptables).

SCHÉMAS DE RÉTRAOCTION

Il est possible de faire une analyse qualitative des schémas de rétroaction caractéristiques des sstèmes complexes [Thomas et Kaufman 2001]: le principe de base est simplement d'attribuer un signe + aux influences excitatrices, amplificatrices, et un signe - aux influences inhibitrices, et en caractérisant une boucle de rétroaction par le signe produit. Une boucle négative correspond à un mécanisme de régulation et conduit à des comportements stables (homéostase, ou bien oscillations s'il y a des délais entre les influences successives). Une boucle positive présente au contraire un mécanisme d'auto-amplification conduisant typiquement à de la multi-stabilité: plusieurs états (ou plusieurs régimes, s'il s'agit d'un système dynamique) seront possibles, et une perturbation suffisante fera passer de l'un à l'autre. Dans les deux cas, on obtient des états auto-organisés reproductibles, puisqu'ils correspondent à un compromis bien défini entre diverses influences.

Cette analyse très simple n'a d'autre ambition que de dégager deux principes assez généraux pour guider l'intuition dans le développement d'une démarche plus quantitative, face à un système inconnu. En particulier, elle ne requiert pas une modélisation explicite des mécanismes ou des lois d'évolution en jeu, et viendra justement en préalable d'une modélisation plus quantitative, par exemple à l'aide de systèmes dynamiques. Au-delà de l'aide technique qu'elle apporte, elle confirme un point énoncé au début de ce § 4.1.4: c'est précisément parce qu'un système est complexe qu'il sera possible de faire l'inventaire de ses comportements, de déterminer ses paramètres de contrôle, ainsi que les influences et ingrédients essentiels. En effet, le schéma des interactions apparaît plus important que certains détails microscopiques, aux variations desquels le système complexe est précisément capable de s'adapter sans que son comportement global change.

L'INTÉRÊT D'ÉTUDIER DES SYSTÈMES MODÈLES: UNIVERSALITÉ ET ROBUSTESSE

Un argument à première vue analogue a déjà été rencontré au § 2.2 pour expliquer l'universalité des phénomènes critiques; il y a toutefois quelques nuances. Dans le cas des phénomènes critiques, l'universalité vient du fait qu'un point critique est un point particulier déterminé par une compensation entre des propriétés statistiques et des propriétés géométriques (pensons par exemple à la transition de percolation ou à l'exemple des systèmes de spins détaillé au § 2.2.2). Le point où les effets entropiques (liés à la statistique des configurations) et les effets énergétiques (liés à la géométrie des interactions) s'équilibrent dépend de l'amplitude des interactions et il n'est pas universel; néanmoins, la nature de la compensation et les propriétés d'échelle associées ne vont dépendre que de quelques paramètres géométriques, essentiellement la dimension de l'espace et le nombre de composantes du paramètre d'ordre. Cette réduction des propriétés, asymptotiques mais quantitatives (les lois d'échelle et la valeur des exposants) à quelques paramètres spécifiant une classe d'universalité laisse penser, comme je l'ai déjà argumenté en introduction du § 4.1.3, que les phénomènes critiques ne sont pas des systèmes complexes, du moins pas aussi complexes que peuvent l'être un réseau métabolique ou un écosystème.

Dans le cas des systèmes complexes, c'est la présence d'un schéma de rétroactions très connecté et multi-échelles, qui apporte la robustesse. Le phénomène observé est un des résultats possibles de la compétition entre des interactions et des contraintes différentes, voire contradictoires («frustration»). Les portées, amplitudes et délais relatifs des différentes interactions doivent être intégrés dans le schéma logique pour en déterminer l'issue. L'universalité sera beaucoup moins forte, moins stricte – c'est aussi là qu'il y a complexité – mais suffisante pour assurer la solidité des résultats face aux lacunes et approximations de la modélisation quantitative. En fait, elle autorise de se placer à un niveau presque qualitatif (par exemple l'ordre dans lequel se rangent les portées, ou les délais, peut suffire). C'est ce qui justifie les approches symboliques, discrètes (automates cellulaires, par exemple) des systèmes complexes.

Dans un système complexe, il y a en fait une très grande réduction des possibles par rapport à l'ensemble des comportement obtenus en combinant diversement les comportements individuels. C'est ce qui différencie un système complexe d'un système aléatoire. Dans un système complexe, il y a plusieurs combinaisons stables (sinon on a un simple équilibre, ou un régime laminaire) mais elles ne le sont pas toutes: seules certaines vont être spontanément sélectionnées. Cela laisse penser que l'étude de systèmes-modèles, minimaux, pourrait être très fructueuses pour dégager les différentes architectures, nécessairement multi-échelles, associées à la complexité. Je citerai de nouveau l'analyse exemplaire faite par Simon de la classe des systèmes hiérarchiques [Simon 1962]. On étudiera ensuite la mise en œuvre spécifique des schémas génériques obtenus, en explicitant les mécanismes concrets réalisant les couplages requis. Proposer une architecture fournit une trame pour exploiter les données expérimentales, et aussi pour guider les observations, permettant en retour de valider ou d'infirmer l'architecture proposée.

HOLISME, RÉDUCTIONNISME ET AUTO-COHÉRENCE

J'ai au long ce mémoire tenté de dégager quelques-uns des mécanismes généraux d'émergence et d'organisation des systèmes complexes, en particulier la mise en place de rétroactions des échelles supérieures (structure et dynamique globales) sur les propriétés et même les potentialités des éléments aux niveaux inférieurs, microscopiques. L'étape complémentaire (mais décisive), est de les confronter aux études de terrain, où la connaissance qualitative d'un «plan de fonctionnement» sous-jacent peut guider aussi bien l'analyse diagnostique des données que la modélisation. Une telle connaissance est de plus indispensable pour articuler les études préalables, précises mais partielles, effectuées à une échelle donnée ou ne portant que sur un ingrédient isolé, comme je l'ai illustré au § 3.3 dans le contexte de la modélisation moléculaire. Le débat entre holisme et réductionnisme me paraît rapidement déboucher sur une vision plus consensuelle: il est clair que la connaissance, aussi claire soit-elle, des éléments isolés ne peut donner une quelconque compréhension d'un phénomène complexe, issus de leurs multiples interactions et rétroactions. Inversement, un squelette de fonctionnement est insuffisant car il ne peut être confronté aux données expérimentales: il faut y adjoindre un peu de «chair», en l'occurrence des mécanismes concrets et des données précises sur les ingrédients pour en déduire des prédictions quantitatives et le rendre ainsi falsifiable.

Pour conclure, une définition des systèmes complexes pourrait être celle fondée sur la méthodologie requise pour les étudier, reflétant étroitement leur organisation et leurs propriétés spécifiques:

- on ne peut limiter la description à quelques degrés de liberté effectifs, ni dans l'espace réel, ni dans l'espace conjugué: les procédures d'homogénéisation tout comme les théories d'échelle échouent;
- l'approche doit être simultanément locale et globale; il n'y a pas de découplage des échelles ni même un emboîtement des échelles; une approche hiérarchique séquentielle (i.e. qui traiterait les niveaux les uns après les autres) est insuffisante;
- le système présente une auto-cohérence très forte: on observe typiquement une rétroaction des niveaux supérieurs sur les règles microscopiques.

Dans le corpus théorique des sciences de la complexité figurent actuellement en bonne palce les outils développés et présentés au chapitre 2 dans des contextes plus simples, mieux délimités et formalisés de plus longue date: mécanique statistique, homogénéisation, «coarse-grainings», dynamiques multi-échelles, notion de paysage et rôle des fluctuations. Nous venons de voir qu'ils sont néanmoins très insuffisants: l'enjeu est aujourd'hui de les adapter à l'architecture des systèmes complexes pour construire des modèles intégratifs opératoires qui permettront, sinon de dégager quelques-uns des principes à l'œuvre dans les systèmes complexes adaptatifs (en particulier vivants), du moins de mieux organiser et interpréter les connaissances expérimentales que nous en avons.

4.2 Physique de l'expression génétique

Équipe «Modélisation multi-échelles de la matière vivante», LPTL: Maria Barbi, Christophe Lavelle, Annick Lesne, Julien Mozziconacci, Jean-Marc Victor.

Depuis la découverte au tout début du XX^e siècle que le chromosome était le support de l'hérédité ⁹⁹ [Sutton 1902], suivie cinquante ans plus tard par celle de la structure en double hélice de l'ADN [Watson et Crick 1953], parachevées peu après par le décryptage du code génétique par Holley, Khorana et Nirenberg en 1966 [Nirenberg at al. 1966] [Khorana 1977], les gènes et leur «expression» en ARN (la transcription) puis en protéines (la traduction) sont étroitement associées aux explications que l'on donne aujourd'hui du développement des organismes et de la régulation de leurs fonctions vitales. Je me garderai d'engager le débat sur la place — cause première, secret de la vie, programme, ou ingrédient parmi beaucoup d'autres — qu'il convient de donner au génome et à l'expression des gènes qu'il contient. Je soulignerai seulement que le passage du génotype au phénotype (i.e. aux caractères visibles de l'organisme) est loin d'être compris, et que le cadre théorique de la génétique est lui-même sujet de débat [Sonigo et Stengers 2003]. En particulier, il n'y a guère de consensus, loin s'en faut, sur la notion même de gène 100. Pour progresser et mieux comprendre l'implication du génome dans les organismes vivants, une voie possible est de partir du fait que l'expression génétique est d'abord un phénomène physico-chimique, débutant par la sélection d'une séquence d'ADN génomique (on parle de reconnaissance) où viennent se fixer diverses protéines, appelées des facteurs de transcription; celles-ci recrutent et participent au fonctionnement d'une ARN-polymérase qui traduit une partie de la séquence d'ADN en une séquence-miroir d'ARN. Comprendre les mécanismes concrets qui mettent en œuvre et contrôlent ces différentes étapes semble un pré-requis indispensable pour dépasser la métaphore du «programme» génétique et articuler les approches symboliques, en termes d'analyse de séquences d'ADN et les visions dynamiques du développement et du métabolisme, en termes d'auto-organisation. Chez les eucaryotes, l'expression génétique prend place dans une superstructure complexe, présentée au § 3.2: la chromatine (figure 24) Le rôle fonctionnel de son architecture hiérarchique n'est pas encore complètement élucidé.

Un thèmes de recherche majeurde l'équipe «Modélisation multi-échelles de la matière vivante», que nous avons créée au LPTL avec Jean-Marc Victor, est ainsi de décrire les mécanismes physiques, fondés sur les propriétés structurales et mécaniques de la chromatine, qui interviennent dans la régulation de l'expression génétique, au niveau de la transcription. Nous avons déjà proposé plusieurs scénarios (§ 3.2, § 3.3, annexes F et I) montrant comment les différents niveaux d'organisation coopèrent et se contrôlent mutuellement pour réaliser certaines des fonctions nécessaires à la transcription (reconnaissance, activation, décondensation). L'idée directrice que nous cherchons à argumenter par la modélisation de mécanismes explicites est que la chromatine n'a pas seulement un rôle de compaction et d'organisation de l'ADN au sein du chromosome, mais également un rôle régulateur et coordonnateur envers les différentes étapes de la transcription. Elle pourrait ainsi contrôler l'expression sélective des gènes, en lien avec le type cellulaire, et fournir ainsi un élément-clé, épigénétique, pour

^{99.} Une expérience décisive a été l'observation de la méiose, en 1902, par Sutton et Boveri.

^{100.} On pourra consulter sur ce point le dossier «Qu'est ce qu'un gène?» de La Recherche, **342** (mai 2001) où il est demandé à différents spécialistes de définir la notion de gène.

la compréhension de la variabilité de l'expression génétique, de la différenciation cellulaire et de la cancérogenèse. Plus largement, il est plausible que tous les niveaux d'organisation, depuis les détails moléculaires jusqu'au chromosome dans son ensemble, soient impliqués dans cette régulation, avec de multiples rétroactions. La conséquence en est la nécessité d'élaborer des approches multi-échelles originales, coordonnant des cadres théoriques et techniques pour l'instant disjoints, pour accéder à une vision globale de la régulation de l'expression génétique, ce que nous pourrions appeler l'analogue eucaryote des opérons des bactéries.

J'ai présenté au § 3.1 le recours à une approche fonctionnelle que nous proposons pour intégrer dans l'analyse le fait que les organismes observés aujourd'hui sont le produit de l'Évolution et de la sélection naturelle. Dans cet esprit, notre point de départ est l'ensemble des données expérimentales sur les fonctions biologiques de la chromatine et de ses différents éléments. Notre étude est d'abord structurale: inventaire des contraintes géométriques et énergétiques puis des structures possibles, paramètres pertinents, sensibilité de la structure vis-à-vis de ces paramètres. L'étude doit ensuite aborder des aspects cinématiques: transitions conformationnelles de la fibre à 30 nm, contraintes topologiques globales, aspects électrostatiques, rôle des modifications post-traductionnelles des histones, intervention de facteurs protéiques auxiliaires. L'ensemble de ces ingrédients peut se coordonner sous forme de mécanismes allostériques supramoléculaires, partageant avec l'allostérie des protéines (annexe J), l'existence de plusieurs conformations métastables, et la dissociation des sites «actifs», fonctionnels, et des sites «effecteurs», contrôlant les transitions conformationnelles. L'étude devra enfin envisager les aspects cinétiques et dynamiques: équilibre dynamique de l'environnement protéique de la chromatine, voire de sa structure, intervention de mécanismes actifs consommant de l'ATP, contrôle enzymatique et étapes limitantes, coordination avec les phases du cycle cellulaire.

Nos travaux en cours et leurs prolongements à proche et long termes sont menés en collaboration avec des équipes expérimentales étudiant les différents ingrédients (nucléosomes, ADN) à différentes échelles et dans différentes conditions expérimentales (solutions de monoucléosomes, nucléosome sur un minicercle d'ADN, fibres de chromatine reconstituées, fibres de chromatine purifiées, chromatine $in\ vivo$); nos liens les plus étroits sont établis:

- avec l'équipe «Biochimie de la Chromatine» d'Ariel Prunell (Institut Jacques Monod), qui étudie le polymorphisme et les transitions structurales du nucléosome, placé dans un minicercle d'ADN (une boucle fermée d'ADN de quelques centaines de paires de bases), pour pouvoir reproduire et ainsi prendre en compte les contraintes topologiques présentes dans la chromatine.
- avec l'équipe «Complexes Macromoléculaires en Cellules Vivantes» de Maïté Coppey (Institut Jacques Monod), concernant les interactions entre la chromatine et les protéines intercalantes, qu'il s'agisse de reproduire des mécanismes biologiques ou de concevoir des méthodes d'exploration in vivo de la chromatine à l'aide de marqueurs fluorescents;
- avec l'équipe de Françoise Livolant (Laboratoire de Physique des Solides, Orsay), pour ce qui est de l'étude structurale de la fibre de chromatine et du chromosome, en particulier pour déterminer l'organisation des nucléosomes au sein du chromosome, (à partir de l'observation de solutions de mononuclésomes, et de cryomicroscopie de fibres $in\ situ$);
- avec l'équipe d'Andras Paldi (EPHE, Institut Jacques Monod et Génopole) sur les aspects épigénétiques liés à la structure et aux transitions conformationnelles de la chromatine.

4.2.1 Aspects structuraux

Les nucléosomes

Parmi les ingrédients physiques ou physico-chimiques contrôlant la structure de la fibre figurent en bonne place les propriétés des nucléosomes. On peut tout d'abord les envisager isolément, en tant que «monomères» de la chromatine. L'étude d'une solution de mononucléosomes montre leur tendance à s'organiser en phases de cristaux liquides; la géométrie de ces phases va être principalement contrôlée par la densité de «particules» et la force ionique de la solution [Leforestier et Livolant 1997]. Cette tendance intrinsèque est un ingrédient important dans l'organisation du «collier de perles» (fibre à 11 nm, figure 24) aux échelles supérieures; nous avons déjà mentionné cette propriété à l'appui de la structure à nucléosomes en colonnes que nous proposons, sur la base de nos résultats sur les propriétés élastiques de la fibre à 30 nm (figures H.2 et H.3). Déterminer quelle est l'organisation des nucléosomes au sein de la fibre à 30 nm (voire au sein du chromosome) et ce qui la contrôle, qualitativement et quantitativement, peut être une clé décisive pour comprendre les changements conformationnels et fonctionnels de la chromatine, et leur régulation. C'est un projet que nous développons actuellement avec Françoise Livolant (LPS, Orsay). Du point de vue théorique, une des difficultés est ici d'incorporer des résultats sur la «matière molle» qu'est une solution de nucléosomes (diagramme de phase de la solution, interactions entre les nucléosomes) dans une modélisation de la «matière vivante» qu'est le chromosome, pour en faire émerger des schémas biologiques fonctionnels, auto-organisés et pouvant être régulés de façon sélective dans le système ouvert et hors d'équilibre chimique qu'est la cellule.

Aux échelles inférieures, moléculaires, les propriétés structurales des nucléosomes euxmêmes apparaissent essentielles au contrôle fonctionnel de la fibre de chromatine. La structure cristallographique du nucléosome est connue avec une impressionnante résolution spatiale (2.8 Å voire plus récemment 1.9 Å) jusque dans les détails atomique fins, par exemple les 14 points d'ancrage de l'ADN sur le cœur protéique, le long d'un sillon en hélice gauche d'un tour trois-quarts [Luger et al. 1997]. Il s'agit cependant de la structure du nucléosome dans une phase cristallisée: il est possible qu'elle diffère un peu de la structure fonctionnelle, ou qu'elle ne soit qu'une des structures jouant un rôle in vivo. Des expériences sur minicercles, réalisées dans l'équipe d'Ariel Prunell, ont effectivement montré le polymorphisme du nucléosome [Lavelle 2002]. La modélisation moléculaire permet de préciser les informations expérimentales et de les compléter par des informations cinématiques, par exemple la localisation de pivots ou d'agrafes moléculaires, travail effectué actuellement par Julien Mozziconacci, en thèse dans notre équipe [Mozziconnacci et Victor 2003]. La localisation des parties terminales des histones, au demeurant mouvante (c'est d'ailleurs pour cela qu'elle n'est pas accessible par cristallographie) doit être déterminée par des moyens expérimentaux, biochimiques, plus indirects. Il est avéré que cette localisation dépendait du statut post-traductionnel des histones et qu'elle contrôlait l'ancrage des linkers sur le nucléosome aux points d'entrée et de sortie (§ 3.3, annexe I). S'ajoute également le débat sur la localisation, vraisemblablement dynamique, et le rôle fonctionnel des histones H1, qui doivent eux-aussi être pris en compte dans les schémas cinématiques et cinétiques décrivant les transitions conformationnelles de la fibre (§ H.4), par exemple sa condensation en métaphase et sa décondensation locale préalable à la transcription.

La chromatine

La structure de la fibre de chromatine est encore débattue [Wolffe 1995] [Zlatanova et al. 1999]. Les inconnues et incertitudes sont encore plus grandes en ce qui concerne les niveaux supérieurs d'organisation. Le débat vient de la difficulté expérimentale à observer cette structure in vivo sans artefacts; par exemple, le marquage métallique nécessaire à l'observation par microscopie électronique est réputé modifier cette structure [Van Holde et Zlatanova 1995]. Une validation expérimentale directe et complète semble dans l'immédiat hors de portée. L'intérêt d'une approche théorique, utilisant des arguments mécaniques et cinématiques pour proposer des structures plausibles et déterminer quantitativement des conséquences observables, est donc particulièrement grand. À la différence des études antérieures, purement géométriques, [Woodcock et al. 1993] [Widom 1998], notre approche s'appuie sur le rôle fonctionnel de la fibre, impliquant des transitions conformationnelles, par exemple celle de condensation/décondensation. Les structures sont retenues pour leurs potentialités cinématiques (d'après les chemins accessibles dans l'espace conformationnel) et fonctionnelles (d'après les mécanismes de régulation qu'elles permettent [Mozziconnaci et al. 2003]). Ce sont ainsi les mécanismes fonctionnels qu'elles offrent qui nous paraissent le mieux discriminer, les différentes structures proposées. ne fois retenue la structure la plus vraisemblable, un second intérêt de l'approche théorique est qu'il sera alors possible d'étudier quantitativement l'influence, à l'échelle de la fibre, des différents ingrédients contrôlant directement son architecture locale et pouvant servir de cible dans les mécanismes de régulation et de signalisation; je citerai

- la longueur l des linkers et par suite l'orientation relative des nucléosomes successifs, longueur contrôlée par leur positionnement le long de l'ADN;
- l'angle ϕ entre les linkers entrant et sortant d'un nucléosome, contrôlé par la force ionique, les interactions entre les linkers et les nucléosomes, la présence et la localisation de H1, mais aussi par la localisation des parties terminales des histones et leur statut post-traductionnel (contrôlant l'ancrage des linkers sur les nucléosomes).

LE CHROMOSOME

Les niveaux supérieurs d'organisation tridimensionnelles de l'ADN génomique sont actuellement très mal connus et le débat porte encore sur la nature même des structures susceptibles d'apparaître à ces niveaux [MacHugh et Heck 2003]. Les expériences semblent avoir mis en évidence aussi bien l'existence de boucles [Marsden et Laemmli 1979] [Saitoh et Laemmli 1994] que celle de «superfibres» à 60 nm ou 120 nm de diamètre [Belmont 1997]. Divers modèles de superstructures ont été proposés partant de la fibre à 30 nm: enroulement hélicoïdal compact, enroulement en plectonème, ancrage en rosette sur un squelette chromosomique, gel amorphe de chromatine stabilisé par des «agrafes» protéiques. Les propriétés élastiques du chromosome commencent à être bien explorées expérimentalement [Poirier et al. 2001, 2002] et peuvent fournir, comme dans le cas de la chromatine, un banc d'essai indirect des modèles structuraux. Deux travaux fondateurs, certainement complémentaires plutôt que contradictoires, sont le modèle de structure des chromosomes mitotiques, en rosette, de Boy de le Tour et Laemmli [1988], et le modèle fractal de chromosome de Takahashi [1989]. Dans ce dernier modèle, la définition et la mesure d'une dimension fractale, au sens strict du terme, est un peu discutable, compte tenu du fait qu'on a au plus deux niveaux similaires. Par contre, l'indice calculé définit une intéressante mesure de lacunarité, pouvant être utilisée à des fins de diagnostic. Cette idée est aujourd'hui exploitée cliniquement: dans une cellule cancéreuse, la structure apparente (la texture) de la chromatine, telle qu'elle est observée dans les analyses cytologiques et quantifiée par analyse d'image, est de dimension fractale plus faible et de lacunarité plus grande que dans une cellule saine [Einstein et al. 1998].

Nous travaillons actuellement sur deux hypothèses: d'une part une structuration hiérarchique hélicoïdale ayant l'avantage de se prêter à plusieurs scénarios de décondensation impliquant les contraintes topologiques et les énergies élastiques emmagasinées; d'autre part une interdigitation des fibres à 30 nm, ayant l'avantage d'être compatible avec les phases «cristal liquide» observées dans les solutions de mono-nucléosomes. Ce projet est mené en collaboration avec Françoise Livolant (LPS, Orsay) pour la partie expérimentale.

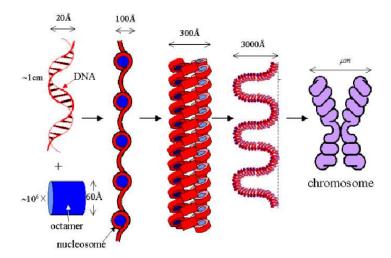


Figure 35: Organisation hiérarchique du chromosome. Notre travail met en évidence des mécanismes par lesquels la structure des niveaux supérieurs contrôle les propriétés des niveaux inférieurs, régule leur fonctions, et leur donne des potentialités nouvelles, par exemple allostériques, absentes ou inaccessibles dans les éléments isolés.

4.2.2 Aspects fonctionnels

DÉMARCHE GÉNÉRALE: UN ADN AUX FONCTIONS CONTRÔLÉES PAR LA CHROMATINE

L'idée que nous défendons, à travers les différents aspects fonctionnels que je vais mentionner dans la suite du paragraphe, est celle d'un rôle fonctionnel direct ¹⁰¹ de l'ADN par ses propriétés structurales locales (effets de séquence) et ses propriétés mécaniques, contrôlées

^{101.} Il est intéressant de noter que Turing, dans son papier de 1952 où il introduit un modèle de morphogenèse aujourd'hui considéré comme un archétype de comportement auto-organisé — les structures de Turing (§ 2.3.3) — donnait aux gènes un rôle de catalyseur [Turing 1952]. Notre hypothèse de travail d'un rôle fonctionnel direct de l'ADN rejoint partiellement ce point de vue, et elle ferait ainsi le pont entre l'analyse de séquences (les séquences conditionnant les propriétés mécaniques et l'affinité chimique du segment d'ADN qui les porte) et la vision «métabolique», en termes de processus physico-chimiques en compétition.

et modulées par son insertion dans la chromatine. Cette insertion se traduit, lorsque la chromatine est en forme compacte et les nucléosomes fixes, par des contraintes topologiques et mécaniques. S'ajoute l'influence sur la conformation de la fibre ¹⁰² des queues des histones, via leurs interactions électrostatiques avec l'ADN des linkers et avec l'ADN nucléosomal, et sa modulation épigénétique par le biais de modifications post-traductionnelles de certains résidus de ces queues. Il s'agit ainsi de comprendre les mécanismes de régulation au niveau de la fibre. Par exemple, nous avons proposé au § 3.3 un scénario dans lequel l'insertion de l'ADN dans la fibre de chromatine lui donne des potentialités allostériques, dont la régulation épigénétique réalise un mode de lecture direct du code des histones. Ce scénario pourrait illustrer un comportement beaucoup plus général de l'ADN, exploitant les nombreux degrés de liberté de cette molécule complexe: respirations et bulles de dénaturation, propagation d'ondes non linéaires (solitons), élongation, en terminant par les plus classiques, prises en compte dans le modèle du ver de l'ADN: la courbure et la torsion; ces deux derniers modes sont indissociables des contraintes topologiques existant dans un segment d'ADN fermé en boucle ou ancré à ses extrémités ¹⁰³.

Je concluerai ce résumé introductif en soulignant que la question qui se pose n'est pas seulement de comprendre comment la transcription prend place dans la chromatine, «malgré» la chromatine, mais de déterminer le rôle actif de la chromatine dans la transcription.

LA TRANSCRIPTION, PREMIÈRE ÉTAPE DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE

La transcription, synthèse d'une molécule d'ARN correspondant à une séquence d'ADN ¹⁰⁴ est la première étape de l'exploitation concrète du génome, et donc aussi le premier niveau de régulation de l'expression génétique. Dans certains cas, l'expression génétique s'arrête une fois obtenu un ARN fonctionnel: ribozymes, ARN ribosomaux, ARN de transfert; je ne distinguerai pas ce cas de celui de la synthèse protéique puisque l'étape de transcription est identique. Je me limiterai essentiellement ici à l'étude des mécanismes contrôlant les étapes initiales de la transcription. Nous allons voir que leur régulation est (au moins) triple:

- au niveau de la conformation globale de la fibre;
- au niveau de la liaison des facteurs de transcription;
- au niveau des contraintes topologiques qui s'exercent sur l'ADN du fait de son insertion dans la fibre, contrainte régulée épigénétiquement.

^{102.} Notons que les parties terminales des histones ont aussi une influence directe sur l'ADN, puisque leurs interactions avec l'ADN créent une inhibition compétitive vis-à-vis d'autres facteurs. Nous étudierons davantage ici les effets indirects qu'elles induisent via leur influence sur la conformation de la fibre.

^{103.} La contrainte topologique vient de la conservation du nombre d'enlacements L_k (linking number), nombre de tours que fait un brin d'ADN autour de l'autre. Le théorème de Fuller montre que ce nombre se décompose en deux contributions globales complémentaires [Crick 1976]: la torsion et le vrillage: $L_k = T_w + Wr$. La torsion T_w (twist) est l'intégrale le long de l'ADN du taux de torsion local, et l'énergie de torsion est directement proportionnelle à son carré. Par contre, le vrillage W_k (writhe) est une quantité globale, liée aux propriétés dans l'espace du chemin tracé par l'ADN; elle n'est reliée qu'indirectement à l'énergie de courbure (les deux quantités s'expriment – mais différemment – à partir de la courbure locale). Le compromis énergétiquement optimal entre ces deux contributions explique par exemple l'instabilité observée à fort L_k et conduisant à une forme «tortillée sur elle-même» de l'ADN, ce qu'on appelle des plectonèmes (cette instabilité est exactement la même que celle qui peut être observée sur les cordons de téléphone).

^{104.} La molécule d'ARN (simple brin) a la même séquence qu'un des brins complémentaires du tronçon de double hélice d'ADN servant de patron, hormis le remplacement des bases «thymine» T par des bases «uracile» U et bien sûr le remplacement d'un atome d'hydrogène par un groupement OH dans chaque nucléotide (Acide RiboNucléique au lieu d'Acide DéoxyriboNucléique).

DÉCONDENSATION DE LA FIBRE DE CHROMATINE

La première étape de notre travail va concerner une corrélation plus générale entre la structure de la fibre à 30 nm et l'expression génétique, avérée expérimentalement [Struhl et al. 1998] [MacHugh et Heck 2003]: les gènes présents dans une région où la fibre de chromatine est très condensée ne sont pas exprimés, et l'activation d'un gène va de pair avec une décondensation locale de la fibre de chromatine. On retrouve ici, à une échelle supramoléculaire, le rôle de «commutateur moléculaire» (switch) joué par les macromolécules présentant deux conformations stables (par exemple, les protéines allostériques) et décrites par un modèle à deux états (§ 2.3.2). Notre premier objectif est ainsi la compréhension de cette transition conformationnelle de la fibre à 30 nm, apparaissant comme une étape de préactivation, préalable à l'activation proprement dite, qui elle est liée à la fixation de l'ensemble des facteurs de transcription. C'est une étape indispensable pour aborder ensuite les mécanismes plus spécifiques régulant la liaison des facteurs de transcription, mécanismes que j'ai mentionnés ci-dessus. La description de cette transition est indissociable de la détermination de la structure de la fibre. Une question connexe est le rôle joué par les niveaux supérieurs d'organisation dans ce comportement «bistable» de la fibre de chromatine.

LIAISON DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION

Différents processus biologiques participent à la régulation de la phase initiale de la transcription en contrôlant la liaison des facteurs de transcription avec l'ADN:

- (i) Les promoteurs et autres sites de liaison spécifiques peuvent être inactivés, du fait de leur positionnement particulier, par exemple dans l'ADN nucléosomal. L'initiation de la transcription va alors requérir un déplacement du nucléosome (voire une déstructuration du nucléosome libérant l'ADN nucléosomal), avec intervention de cofacteurs consommant de l'ATP et agissant en synergie avec les facteurs de transcription.
- (ii) La liaison simultanée d'un facteur (sur le promoteur, en amont du gène à transcrire) et d'un cofacteur (au voisinage du premier, en amont du gène ou bien en aval, sur un «enhancer», voire les deux) et le positionnement relatif tridimensionnel adéquat de ces deux facteurs sont nécessaires pour que leur fonction s'établisse; il est vraisemblable que la fibre de chromatine joue un rôle architectural pour positionner dans l'espace, les unes par rapport aux autres, des séquences éloignées le long de l'ADN.
- (iii) On peut observer une inhibition compétitive si le site spécifique d'un facteur de transcription est également un site de liaison pour d'autres protéines, par exemple les domaines terminaux des histones. Le site ne devient réellement actif vis-à-vis de la transcription que si les domaines terminaux sont liés ailleurs, ou modifiés (acétylation, par exemple) de sorte que leur liaison soit beaucoup plus faible que celle du facteur transcriptionnellement actif.
- (iv) On peut aussi concevoir une inhibition allostérique: le site de liaison (sur l'ADN) du facteur de transcription doit être dans une configuration moléculaire adéquate, ce qui peut être modifié de façon allostérique par les contraintes exercées au niveau des linkers par la superstructure qu'est la chromatine. Un exemple de cette «allostérie mécanique» est le scénario de flambage des linkers favorisant l'intercalation présenté au § 3.3.

Les faits biologiques expérimentaux que je viens très brièvement de citer suggèrent ainsi différents mécanismes par lesquels l'architecture de la fibre de chromatine (fibre à 30 nm) peut réguler l'action des facteurs de transcription. Dans ce contexte, le rôle des facteurs de

remodelage (par exemple SWI-SNF) est une question cruciale; ces facteurs, fonctionnant de façon active (i.e. en consommant de l'ATP), peuvent altérer la structure des nucléosomes, permettre leur repositionnement et ainsi affecter l'architecture de la fibre de chromatine, mais aussi les contraintes mécaniques qui y prennent place du fait des positions fixes des nucléosomes. L'action de ces facteurs de remodelage va donc interférer avec les mécanismes de régulation mécano-chimiques que nous envisageons.

RÉGULATION ÉPIGÉNÉTIQUE

L'idée courante dans l'explication du rôle épigénétique des modifications post-traductionnelles des parties N-terminales des histones H3 et H4 est qu'elles se comportent comme un «marquage» de certains résidus, permettant d'y recruter des facteurs de transcription spécifiques. Nous avons proposé au § 3.3 un modèle dans lequel l'insertion de bis-intercalant dans les linkers est indirectement crontrôlée, via une instabilité de flambage de l'ADN par l'acétylation des parties terminales des histones H3 et H4. Une conclusion générale de ce travail est un mode de lecture «physique» du codes des histones, suivant lequel les modifications des interactions électrostatiques induites par les modifications post-traductionnelles affectent la structure des nucléosomes, la géométrie des linkers, les contraintes topologiques ou mécaniques qu'ils subissent et en fin de compte modifient l'architecture de la fibre de chromatine et se propriétés de régulation et de contrôle de la transcription.

4.2.3 Aspects cinétiques et allostériques

J'ai mentionné au § 3.2 un fait essentiel et pourtant méconnu: l'insertion de l'ADN au sein de la fibre de chromatine (pouvant elle-même participer à une superstructure au sein du chromosome) va changer de façon importante les interactions entre cet ADN et les différentes protéines qui viennent s'y lier. La modification des constantes d'affinité qui s'ensuit, typiquement liée aux contraintes mécaniques présentes dans l'ADN, va se répercuter sur la cinétique de liaison de ces protéines et par suite sur le résultat des différentes «compétitions cinétiques» auxquelles elles sont soumises. Par conséquent, c'est l'ensemble de la régulation enzymatique de l'exploitation du génome (et à terme, les flux métaboliques eux-mêmes) qui peuvent être affectés par les contraintes mécaniques induites par la structure de la fibre, et en retour influencer cette structure. Je rappellerai également une conclusion relative au mécanisme de «linker allostérique» présenté au § 3.3: c'est son insertion dans une fibre de chromatine verrouillée qui rend le linker allostérique. Les niveaux supérieurs contrôlent ainsi la structure et l'activité des unités de bases (nucléosomes et linkers), qui en retour contrôlent l'établissement de ces niveaux supérieurs, en premier lieu la structure et les propriétés mécaniques de la fibre à 30 nm.

Bien qu'il ne soit par relié à la chromatine puisqu'il prend place à l'extérieur du noyau, durant l'étape de traduction, je citerai un autre exemple potentiel d'allostérie mécano-chimique impliquant plusieurs niveaux structuraux, à savoir le contrôle de l'activité d'un ribosome. En effet, les sites où viennent se fixer les enzymes régulatrices ¹⁰⁵ sont très distants (plus de 50

^{105.} C'est en particulier le cas pour l'enzyme inhibant la translocation de l'ARN de transfert de sa position d'accueil vers une seconde position où s'effectue l'intégration de l'acide aminé qu'il transporte.

Å) du site où se produit la reconnaissance entre le codon (sur l'ARN messager) et l'anticodon (appartenant à l'ARN de transfert) alors que leur action catalytique est, de façon expérimentalement avérée, conditionnée par cette reconnaissance. Cette possible allostérie aurait pour «intérêt» de fournir un second mécanisme de contrôle du bon appariement codon/anticodon (proofreading), s'ajoutant de façon indépendante au test fourni par les affinités très supérieures de l'anticodon pour le codon complémentaire, comparée à celle pour n'importe quel autre triplet de nucléotides.

4.2.4 Aspects dynamiques

Une dernière classe d'interrogation concerne les aspects dynamiques de la fibre de chromatine, au sens biologique de «structure en perpétuel réarrangement» [Widom 1998]. Bon nombre de protéines impliquées dans le fonctionnement de la chromatine ont des temps de résidence très courts [Misteli 2001]. De nombreux facteurs interagissent avec la fibre en consommant de l'ATP, donc fonctionnent ainsi hors d'équilibre pour réaliser diverses opérations de remodelage de la fibre. Il faut également mentionner les débats autour du positionnement et de la mobilité des nucléosomes [Meersseman et al. 1992]. La chromatine est dans une structure dynamique, en prise directe avec le métabolisme cellulaire, transmis à l'intérieur du noyau par diverses cascades de signalisation.

Le travail effectué jusqu'à présent doit ainsi être vu comme une étude préliminaire, cinématique, des mouvements possibles et des contraintes qu'ils rencontrent ou génèrent.

4.2.5 Diversité des échelles en jeu

L'une des difficultés auxquelles nous sommes confrontés est la diversité des échelles qui doivent être envisagées simultanément. Une vision globale de l'architecture et des propriétés élastiques de la chromatine, et a fortiori du chromosome, ne peut être obtenue qu'avec un modèle effectif relevant de la mécanique macroscopique (équilibres hyperstatiques, mécanique des ressorts et des filaments semi-flexibles, élasticité des milieux continus, § 3.2, annexe H) voire même seulement de la topologie (théorie des nœuds).

À l'autre extrême, certaines interactions moléculaires doivent être décrites explicitement, parfois même jusqu'aux détails quantiques. C'est le cas pour certains groupements atomiques jouant des rôles de charnières ou d'agrafes (propriétés mécaniques à l'échelle atomique). De même, il faut parfois connaître la *localisation* exacte de certains atomes, dont le positionnement contrôle l'activité chimique de la molécule (catalyse, allostérie).

À des niveaux intermédiaires, interviennent de façon cruciale les structures repliées des protéines ou des ARN, les effets de séquences nucléiques, les séquences protéiques et leurs modifications post-traductionnelles, le solvant, la nature et le nombre des contre-ions. La chromatine apparaît comme une structure fonctionnelles multi-échelles possédant de multiples niveaux de régulation, impliquant des mécanismes de toutes natures: biochimiques, électrostatiques, mécaniques et, coordonnant ces différents aspects, des mécanismes allostériques.

La poursuite des travaux présentés au § 3.2 et § 3.3 se fera ainsi dans des directions complémentaires et à différents niveaux:

- description des transitions conformationnelles à l'échelle de la fibre de chromatine, en particulier celles impliquées dans la décompaction locale de la fibre préalable à la transcription ou inversement, celles impliquées dans la compaction associée à une répression des gènes. À l'échelle de la fibre comme aux niveaux supérieurs, la possibilité cinématique d'une transition conformationnelle entre deux états, respectivement condensé et décondensé, va discriminer les structures possibles ou du moins conduire à en rejeter certaines;
- influence des modifications structurales du nucléosome sur les propriétés structurales, mécaniques et fonctionnelles de la fibre;
- étude des mécanismes physiques par lesquels les modifications post-traductionnelles des histones (ce qu'on appelle le «code des histones») sont interprétées au niveau de la transcription, fournissant un mode de régulation épigénétique de l'expression des gènes.
- description des aspects cinétiques du modèle de flambgae de l'ADN proposé au § 3.3. Ce modèle, en contrôlant la liaison de protéines bis-intercalantes, pourrait jouer un rôle important dans la régulation de l'expression génétique, d'autant plus qu'il intègre un mode de régulation épigénétique. Il s'agira tout d'abord de développer le schéma cinétique généralisant le modèle de Monod, Wyman et Changeux [1965] au cas d'un mécanisme allostérique à plusieurs niveaux [Robert et al. 1987];
- étude de l'effet des contraintes mécaniques, exercées par la structure chromatinienne sur l'ADN qu'elle contient, sur d'autres modes d'interactions ADN-protéines;
- propriétés structurales, mécaniques et fonctionnelles, indissociables dans notre approche, des niveaux supérieurs d'organisation, de la fibre à 30 nm jusqu'au chromosome.
- étude du lien entre l'existence de la structure chromatinienne et l'émergence (et plus encore le maintien) de la pluricellularité; la chromatine est en effet présente chez tous les organismes pluricellulaires, sans exception, et extrêmement conservée.

En conclusion, les projets développés dans notre équipe «Modélisation multi-échelles de la matière vivante» au LPTL sont centrés sur le rôle fonctionnel de la chromatine dans le contrôle de la transcription. Ce retour dans le «hardware» du «programme génétique» donne des rôles beaucoup plus équilibrés mais aussi beaucoup plus complexes aux différents constituants de la chromatine. La fibre de chromatine apparaît comme le niveau épigénétique de régulation, absent chez les procaryotes, et jouant très certainement un rôle majeur dans la variabilité de l'expression génétique et la différenciation cellulaire qui peut s'ensuivre. Les transitions conformationnelles de cette fibre et les mécanismes allostériques qu'elle permet et qu'elle contrôle pourraient ainsi être des pièces maîtresses dans les schémas de régulation de l'expression génétique chez les eucaryotes.

4.3 Dynamique cérébrale

En collaboration avec Laurent Pezard, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale LENA (CNRS UPR 640), Hôpital de la Salpêtrière, 47 Bd de l'Hôpital, F-75651 Paris cedex 13

Le cerveau est probablement un exemple typique de la complexité rencontrée dans les systèmes biologiques. Il présente en effet de nombreuses échelles spatio-temporelles, étroitement couplées, depuis l'échelle moléculaire des neurotransmetteurs et des récepteurs synaptiques, ou l'échelle cellulaire de l'activité neuronale, jusqu'à celle, macroscopique, à laquelle on observe son activité par électro-encéphalogramme (EEG) ou magnéto-encéphalogramme (MEG). Le signal EEG (un potentiel électrique), enregistré sur plusieurs électrodes, possède une excellente résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde, mais il ne fournit que des mesures macroscopiques moyennes assez éloignées de la dynamique du réseau de neurones que constitue notre cerveau. Actuellement, c'est indirectement, par un recours à une modélisation (oscillateurs couplés, champs corticaux) ou plus souvent suivant des idées a priori sur la signification de l'activité des zones cérébrales (localisation, synchronisation) qu'on peut interpréter l'EEG en termes de processus fonctionnels, voire computationnels, prenant place dans le réseau. La motivation de nos travaux est précisément de rendre plus explicite cette interprétation, en la fondant le plus possible dans l'électrophysiologie et la dynamique neuronale (puis cérébrale); l'essentiel de la fonction cérébrale, lié à la propagation de potentiels d'action dans des réseux de neurones, diverge en effet dès le niveau neuronal des mécanismes responsables de l'EEG et donc des phénomènes que celui-ci reflète directement.

Cette problématique s'ancre bien évidemment dans toutes les connaissances biologiques, acquises expérimentalement, sur le fonctionnement cérébral: émission et propagation des potentiels d'action, transmission synaptique et action des neurotransmetteurs, plasticité synaptique, pour ne citer que les plus essentielles. Mais elle fait également appel à des notions issues de la mécanique statistique (interactions effectives, homogénéisation) et des systèmes dynamiques étendus (réseaux d'oscillateurs couplés) ou même relevant de ces deux domaines (couplage de modes, théories de champ). Elle va cependant requérir le développement d'approches radicalement nouvelles, intégrant la spécificité biologique et fonctionnelle du cerveau, par exemple l'existence d'interactions à toutes portées, orientées et retardées, ou son caractère hors d'équilibre, constitué d'éléments actifs dont l'état dit «de repos» est déjà une activité entretenue. Développer de telles approches, en lien avec l'analyse et l'interprétation de l'EEG, est le projet, à long terme, sur lequel je travaille actuellement en collaboration avec Laurent Pezard (LENA, Paris).

4.3.1 Modéliser la dynamique cérébrale

La modélisation du fonctionnement cérébral, en lien avec l'analyse des données expérimentales accessibles aux différentes échelles, requiert sans nul doute une approche globale, dynamique et multi-échelles. Je vais présenter ici quelques aspects et quelques difficultés spécifiques à cette modélisation. Je soulignerai que cette présentation, partielle, et même partiale puisque j'y mettrai en perspective l'analyse de l'EEG, ne reflète absolument pas la riches et la complexité du sujet.

Des «interactions» particulières

Une difficulté de la modélisation de la dynamique cérébrale vient de l'existence de connexions directes (i.e. impliquant un seul axone et une seule synapse) à différentes échelles, au sens où elles peuvent relier aussi bien deux neurones voisins (distances de l'ordre de quelques microns) que deux neurones diamétralement opposés dans le cortex (distances de l'ordre de quelques centimètres). Ces connexions vont coupler l'activité des neurones qu'elles relient par l'intermédiaire de potentiels d'action 106, inversions de polarité localisées et transitoires du potentiel transmembranaire (entre l'intérieur et l'extérieur du neurone) qui se propagent unidirectionnellement et à vitesse finie le long des axones, ce qu'on appelle en langage courant l'influx nerveux (figure 36). La spécificité et la complexité de la dynamique cérébrale viennent ainsi de ce que les interactions entre les neurones sont non seulement de portées diverses mais aussi orientées et retardées, d'autant plus retardées que leur portée (la longueur de l'axone) est grande. Ce sont donc des modèles dynamiques impliquant des noyaux spatio-temporels qu'il va falloir développer [Kelso et al. 1999] [Pinto et Ermentrout 2001].

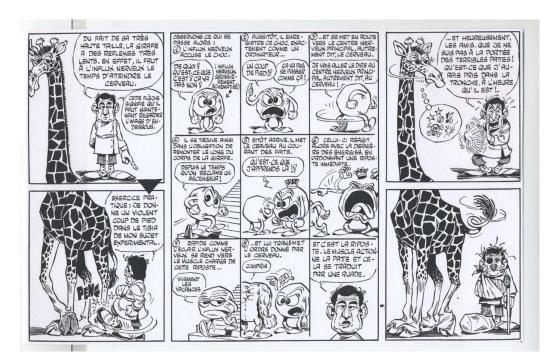


Figure 36: Propagation retardée de l'influx nerveux [Gotlib 1971]. L'image de l'escalier n'est toutefois pas réaliste: ce n'est pas le même qui est utilisé à la montée et à la descente (ce sont également des personnages différents qui interviennent).

^{106.} Ces potentiels d'action et les mécanismes de leur propagation sont de même nature que les fronts de réaction-diffusion présentés dans l'annexe F. Leur spécificité vient de la forme du terme de réaction, reproduisant une propriété d'excitabilité: la réponse du potentiel membranaire à une excitation suffisamment intense est tout d'abord une amplification de cette excitation, avant de revenir à la situation de repos.

TOPOLOGIE DES INTERACTIONS

Un degré de complexité supplémentaire vient de l'ambivalence de l'espace «réel» sous-jacent et de sa topologie: il faut tout d'abord considérer une topologie de type réseau (au demeurant assez compliquée) exclusivement neuronale et associée au treillis d'axones et de dendrites impliqués dans la propagation des potentiels d'action. Mais il faut aussi considérer, de façon presque «orthogonale», la topologie tridimensionnelle usuelle du tissu cérébral, incluant les neurones, les autres cellules (cellules gliales) et le milieu extracellulaire. C'est là que prennent place 107 les courants ioniques et se développent les champs électromagnétiques détectés par EEG et MEG [Niedermeyer 1993] [Hämälainen et al. 1993]. Pour dépasser cette dualité, et en particulier interpréter l'EEG en termes d'activité d'un réseau de neurones, il faut se placer au niveau où les deux topologies (et les phénomènes qui y prennent respectivement place) s'articulent, à savoir le niveau cellulaire. C'est l'une des motivations de notre modélisation par automates cellulaires des courants ioniques, présentée au § 3.5 et dans l'annexe G.

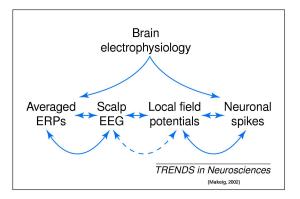


Figure 37: Bilan de la compréhension actuelle des liens entre différentes manifestations du fonctionnement cérébral (potentiels évoqués, potentiels d'action, champ électromagnétique local dans le tissu cérébral) et les accès expérimentaux (EEG, électrophysiologie) [Makeig 2002]. La flèche en pointillé souligne la correspondance encore à établir entre le signal EEG, externe et macroscopique, et le champ électromagnétique local, au niveau des neurones. En fait, la description des liens entre le champ local et l'émission de potentiels d'action par les neurones individuels présente suffisamment de lacunes pour que la flèche de droite mérite d'être elle aussi en pointillé.

^{107.} D'autres aspects tridimensionnels, généralement négligés, peuvent intervenir: transmission en volume de l'activité neuronale [Costalat et Delord 1999], rôle des cellules gliales, transfert de molécules entre les cellules nerveuses [Somjen 1995].

Théories de Champs Corticaux

Une «mécanique statistique» des neurones est envisageable; elle conduit à des théories de champ pour décrire l'activité cérébrale, en particulier celle observée au niveau du cortex (dont l'anatomie permet de mieux contrôler les procédures d'homogénéisation impliquées dans le passage à une description continue) [Ingber 1991]. L'idée, déjà ancienne, est de décrire l'activité au niveau d'ensembles de neurones (neuron pools [Amari et al. 1977]), correspondant dans le cortex aux colonnes corticales. Pour obtenir des schémas d'activité réalistes (autres que la saturation ou l'extinction), il faut prendre en compte la présence de neurones excitateurs (les communication synaptiques qu'ils établissent augmentent l'excitabilité des neurones récepteurs) et de neurones ayant au contraire une activité inhibitrice [Beurle 1956] [Griffith 1963, 1965] [Wilson et Cowan 1972, 1973]. Pour chacune de ces deux populations, l'activité est décrite par deux grandeurs moyennes: le taux moyen de décharges et le courant moyen au niveau des dendrites; autrement dit, il s'agit d'une description moyenne des entrées (via les arbres dendritiques, sous forme de courants continus exponentiellement décroissants dans le temps et le long des membranes des dendrites) et des sorties (via les axones, sous forme de potentiels d'action). Ces deux grandeurs évoluent de façon couplées, ce qu'on peut décrire à l'aide de deux équations intégro-différentielles retardées. Cette modélisation conduit à la description d'un champ d'activité corticale, à une échelle macroscopique, ce qui est généralement considéré comme une condition suffisante pour le comparer directement aux données expérimentales issues d'enregistrements EEG ou MEG [Jirsa et Haken 1996] [Kelso et al. 1999]. Une objection est que ce ne sont pas forcément les mêmes variables et la même organisation hiérarchique qui entrent en jeu dans la genèse de l'EEG et dans l'obtention du champ cortical. En effet, les processus de moyenne et de filtrage de la dynamique neuronale utilisés pour obtenir les modèles de champs corticaux sont différents de ceux intervenant dans l'émergence de l'EEG (sur lesquels on n'a aucun contrôle). Étudier ce point plus en détail est l'un de nos objectifs.

PROPAGATION DE FRONTS

Les fronts de réaction-diffusion, présentés au § 2.3.1 et dans l'annexe F, et les différentes questions abordées dans l'étude de ces structures spatio-temporelles particulières 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 inversion de polarité 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 décrire la structuration spatio-temporelle de l'activité cérébrale [Pinto et Ermentrout 2001]. Le problème de la validité d'une description moyenne et continue dans l'espace (modèles de champs corticaux présentés ci-dessus), 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.

4.3.2 Analyse de l'électroencéphalogramme

L'EEG étant enregistré simultanément sur plusieurs électrodes, c'est donc un signal spatiotemporel complexe qu'il s'agit d'analyser. Aussi bien les méthodes statistiques (analyse spectrale) que les méthodes d'analyse non linéaires du signal, exploitant les grandeurs introduites pour quantifier le caractère chaotique d'une évolution, doivent être généralisées pour inclure la dimension spatiale du signal [Pezard et al. 1996].

Analyse linéaire

Les méthodes linéaires de représentation de l'EEG comme une superposition de bruits blancs filtrés permettent sans nul doute une description quantitative du signal; elles peuvent également être utilisées à des fins de comparaison (outil diagnostique). Mais elles ne donnent aucun accès explicatif, en termes d'activité cérébrale: la genèse de l'EEG ne procède pas par superposition linéaire de bruits, et cette vision ne peut donc rien apporter sur la compréhension de la dynamique cérébrale.

Des corrélations temporelles à longue portée ont été mises en évidence. Leur observation suggère que le cerveau fonctionne autour d'un état critique [Gilden et al. 1995]. Une conclusion plus certaine est que l'existence de telles corrélations remet fortement en cause de nombreuses méthodes statistiques d'analyse de l'EEG, fondées sur l'hypothèse inverse. En particulier, la représentation de l'EEG comme une superposition linéaire judicieuse de bruits blancs ou colorés ¹⁰⁸ est invalidée; il faut ou bien faire intervenir des mouvements browniens fractals, ou bien abandonner l'approche linéaire. Dans un point de vue dynamique, l'interprétation des corrélations à longue portée est que le signal observé reflète une dynamique collective du réseau de neurones sous-jacent, dont les propriétés émergentes présentent une large gamme d'échelles temporelles et vraisemblablement spatiales. Une exploration de la dynamique (spatio-temporelle et bien sûr non linéaire) sous-jacente à l'EEG semble ainsi indispensable.

Analyse non linéaire

L'une des retombées peut-être les plus fructueuses de la théorie du chaos est l'ensemble des méthodes «d'analyse non linéaire» du signal exploitant les notions introduites pour mesurer le chaos, afin d'obtenir des informations quantitatives sur la dynamique sous-jacente [Kantz et Schreiber 1997]. Elles sont par exemple utilisées avec profit dans l'analyse et l'interprétation de l'électro-encéphalogramme ¹⁰⁹. Par exemple, la détermination de la diminution de la dimension de corrélation permet d'évaluer en termes dynamiques différents régimes de l'activité cérébrale: niveau de vigilance, pathologies, influence de médicaments et de substances diverses [Lehnertz et al. 2000] Les indices issus de la théorie du chaos révèlent ainsi les changements de la dynamique sous-jacente. On peut également estimer la région visitée dans l'espace de phase (après reconstruction) et ainsi obtenir non seulement une signature d'états pathologiques comme la dépression, caractérisée lorsqu'elle est devenue chronique par une nette diminution de la taille de l'espace visité, mais aussi les premières mises en

^{108.} Il s'agit de bruits dont l'amplitude dépend du temps, mais toujours sans corrélations temporelles.

^{109.} On peut néanmoins souligner que l'EEG est une mesure ponctuelle d'une activité spatio-temporelle: si chaos il y a, il s'agit plus vraisemblablement de chaos spatio-temporel, voire de dynamique encore plus complexe, multi-échelles, comparable à la turbulence. L'interprétation de ces indices est plus simple et plus fiable dans le cas de l'électro-cardiogramme.

évidence quantitatives du lien entre la dynamique cérébrale et les « états mentaux» [Pezard et Nandrino 2001].

Une difficulté majeure vient de ce que les méthodes d'analyse non linéaire inspirée de la théorie du chaos sont encore insuffisamment développées pour les systèmes spatialement étendus. Elles ne permettent pas une analyse en termes de structures spatio-temporelles qui donnerait accès à des caractéristiques des schémas («patterns») d'activité [Chaté 1995] [Kantz et Schreiber 1997].

«Codage» neuronal et EEG

Dans la compréhension des fonctions cérébrales, une question clé est celle du «codage neuronal de l'information». En formulant cette question sans employer les métaphores de la théorie de l'information, il s'agit de comprendre sous quelle(s) forme(s) (i.e. par l'intermédiaire de quelles modifications de la dynamique neuronale) les stimuli extérieurs et leurs variations temporelles participent aux processus cognitifs, voire les suscitent, pour conduire à des réponses spécifiques et appropriées de l'organisme. Différents «codes» ont été proposés (et rien n'exclut que la même diversité soit effectivement à l'œuvre dans les différentes fonctions cognitives) [Rieke et al. 1999]. En ne gardant que les schémas extrêmes, on distingue le codaqe temporel au niveau d'un neurone isolé, où le stimulus est représenté dans le schéma temporel d'activité du neurone 110 (forme et fréquence des potentiels d'action émis par ce neurone) [Tsodyks et Markram 1997] et le codaqe de population, impliquant un groupe de neurones et où ce sont les propriétés statistiques de l'activité de la population qui représentent le stimulus. Du fait de son caractère instantané (le codage temporel doit au contraire s'inscrire dans le temps pour acquérir une signification), le codage de population serait associé aux tâches cognitives rapides, par exemple le suivi en temps réel d'un environnement dynamique [Milton et Mackey 2000]. Alors que les codes temporels peuvent être étudiés sur l'enregistrement de l'activité d'un neurone isolé, les codes de populations ne sont pas directement accessibles à l'échelle cellulaire 111: il faudrait pour cela enregistrer simultanément l'activité de tous les neurones de la population concernée, à déterminer au préalable. Par contre, l'information 112 étant présumée se situer au niveau des propriétés statistiques de la population, il est possible de se tourner vers des accès expérimentaux fournissant des schémas d'activité moyens (moyenne spatiale), en particulier l'EEG. Il serait donc intéressant d'étudier, et en quelque sorte d'étalonner sur des modèles, le lien entre des schémas spatio-temporels d'activité au niveau de populations, leurs propriétés statistiques, et le reflet détectable au niveau de l'EEG [Milton et Mackey 2000].

^{110.} En regard de la discussion du § I.5, il est intéressant de noter qu'on retrouve dans ce contexte la notion de «transformateur» (au sens courant, électrique, du terme) i.e. l'existence de neurones intermédiaires, assurant la conversion d'un code temporel, adapté au stimulus ou aux premières cellules de la voie sensorielle, en un autre, compréhensible par le réseau en aval [Hopfield 1996]. C'est ici la faculté d'apprentissage des réseaux de neurones qui joue (mais au sein d'un même individu) le rôle adaptateur de la sélection naturelle. Dans les deux cas, le principe est une rétroaction, directe ou effective, de l'état global (ici en sortie du réseau), sur les caractéristiques des composants (et ici sur les schémas suivant lesquels ils traitent les signaux entrants). 111. Chez l'animal, ils peuvent être observés à l'aide de colorants sensibles au potentiel électrique (voltagesensitive dyes) ou d'électrodes multiples (electrode arrays).

^{112.} i.e., les variations temporelles corrélées au signal d'entrée et exploitées par le réseau situé en aval.

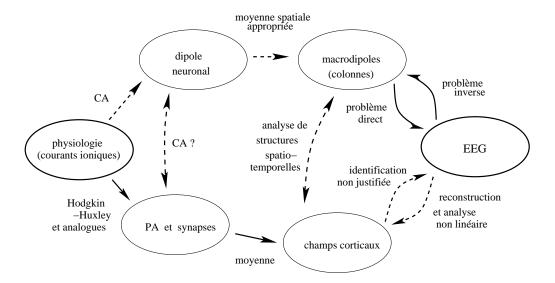


Figure 38: Questions ouvertes dans l'exploration à différents niveaux de la dynamique cérébrale (CA = automates cellulaires, PA = potentiels d'action). Les flèches en trait plein représentent les liens aujourd'hui bien établis (liens constructifs et quantitatifs); des références représentatives sont données dans le texte. Les flèches en pointillé représentent les liens dont l'exploration n'est pas achevée, et les approches que nous envisageons pour tenter de les préciser.

4.3.3 Vers une approche intégrée de l'activité cérébrale

En résumant les points discutant au § 4.3.1, je distinguerai deux directions pour modéliser les processus cérébraux émergents à partir de l'activité neuronale. Elles correspondent au choix de mettre l'accent sur l'une ou l'autre des deux modalités très différentes de l'activité neuronale, divergeant dès le niveau cellulaire: la génération de courants ioniques extracellulaires ou la propagation de potentiels d'action. Elles présentent toutes les deux un niveau microscopique, discret, à l'échelle des cellule, pouvant être mis en œuvre numériquement par des automates cellulaires. Aux échelles supérieures, mésoscopiques voire macroscopiques, les conséquences des courants ioniques sont reproduites par des modèles de dipôles alors que l'activité «de réseau» est décrite à l'aide des champs corticaux décrits au § 4.3.1. L'interprétation des donnés expérimentales et interprétation en termes de propriétés cognitives sont ainsi l'aboutissement de deux démarches distinctes. Il va donc s'agir ¹¹³:

^{113.} Pour éviter ce détour, une autre voie est d'envisager d'autres accès expérimentaux, par exemple l'analyse du langage suivant des protocoles expérimentaux où elle peut révêler des propriétés quantitatives de la dynamique cérébrale sous-jacente [Leroy et Pezard 2003]

- ou bien de reprendre les deux approches « $bottom\ up$ », partant respectivement des courants ioniques et des neurones organisés en réseau, en développant leur correspondance à chaque niveau (neurones, petits nombres de neurones, populations de neurones).
- ou bien de développer les approches « top down» donnant accès, à partir d'une description donnée, à des propriétés à des échelles inférieures. Une première difficulté, connue sous le nom de problème inverse et relativement bien résolue aujourd'hui (numériquement), est d'éliminer les filtrages et moyennes entre le champ électromagnétique au niveau du cortex et le potentiel enregistré dans l'EEG au niveau du scalp. Une seconde est la reconstruction à partir du signal EEG d'une dynamique spatio-temporelle sous-jacente, avec une interrogation sur ce que représente cette dynamique reconstruite.

Le plan de travail est schématisé sur la figure 38. Un enjeu en est d'établir des liens entre les schémas d'activité des neurones organisés en réseau, en termes de potentiels d'action, et l'EEG associé, *i.e.* le reflet de cette activité «de réseau» au niveau du champ électromagnétique (local et celui, réellement enregistré, qui s'en déduit au niveau du scalp).

Il apparaît alors une troisième direction de recherche, cruciale pour l'articulation des deux précédentes, et concernant la topologie des réseaux de neurones. Il est aujourd'hui avéré que la grande majorité des réseaux réels, naturels ou artificiels (réseaux sociaux, écosystèmes, web, internet, réseaux de gènes, réseaux métaboliques) présentent une topologie particulière, caractérisée par un très faible diamètre (distance minimale moyenne, comptée en nombre de connexions directes, pour relier deux sites quelconques) et une grande dispersion statistique des degrés (nombres de liens attachés à un même site), distribués en loi de puissance [Albert et Barabasi 2001]. Il est ainsi vraisemblable que les réseaux formés par les connexions nerveuses (axones et dendrites) présentent une telle topologie, très différente de celles des réseaux réguliers et des réseaux aléatoires. La validation anatomique de cette assertion puis, si elle se confirme, sa prise en compte dans les modèles de dynamique cérébrale [Ito et Kaneko 2002] et la compréhension des mécanismes de son émergence [Gong et van Leeuwen 2003] sont des questions encore pratiquement inexplorées. Elles s'intègrent naturellement dans nos investigations de l'organisation multi-échelles du fonctionnement cérébral ¹¹⁴.

^{114.} Une étude préliminaire a été réalisée en collaboration avec Matthieu Latapy (LIAFA) et Laurent Pezard (LENA) à l'occasion d'un co-encadrement de stage: Charles Hébert, *Modélisation élémentaire de la topologie du cortex*, stage de Licence de Bio-informatique (Paris 7), Juin-Septembre 2003.

4.4 Une physique (théorique) du vivant

Je terminerai ce mémoire par quelques conclusions sur les liens que la physique théorique et la biologie me semblent pouvoir établir ou renforcer. Parmi ces liens, le thème général de ce mémoire m'amène à souligner plus particulièrement le développement d'approches multi-échelles, inspirées (dans leurs techniques) de celles utilisées en physique mais adaptées (dans leur logique) aux systèmes et problématiques biologiques. Elles me paraissent pouvoir fournir des notions et des outils pour une biologie intégrative, centrée sur les fonctions biologiques et sur leur mise en œuvre matérielle, aussi bien structurale que dynamique. Sans exception, cette mise en œuvre implique en effet plusieurs niveaux, d'échelles parfois très différentes et - j'insisterai particulièrement sur ce point - couplés les uns aux autres suivant des schémas de régulation mis en place au cours de l'Évolution. De nombreuses méthodes existent déjà en physique pour aborder de façon globale un phénomène impliquant des échelles très différentes: modèles effectifs et «coarse-graining», séparation des échelles, théories d'échelle. Il faut en biologie aller plus loin qu'une simple transposition des outils physiques: la spécificité du vivant, liée à de multiples rétroactions des échelles supérieures sur les rouages élémentaires, issues de la pression sélective 115, exige d'inventer de nouvelles méthodes, auto-cohérentes ou itératives, pour réellement répondre aux questions des biologistes.

4.4.1 Spécificité du vivant

DES FONCTIONS ET NON DES PROPRIÉTÉS

Je viens de rappeler qu'une spécificité essentielle des assemblages biologiques est de s'être mis en place au cours de l'Évolution sous la pression de la sélection naturelle, présente depuis le niveau moléculaire jusqu'à celui des organismes, voire des espèces et des écosystèmes. Il s'ensuit qu'une approche strictement «physico-chimique» échoue à moins de prendre en considération toute l'histoire évolutive, indispensable pour comprendre de façon déductive l'émergence des structures et des processus observés aujourd'hui. La seule façon de «courtcircuiter» cette histoire, pratiquement inaccessible, est d'introduire d'emblée les fonctions biologiques qui en résultent, comme un principe de cohérence supplémentaire. Pour résumer, un système physico-chimique aura des propriétés, alors qu'un système biologique aura des fonctions, assurant sa survie et sa reproduction. Une mise en garde s'impose avant de détailler et d'argumenter cette approche fonctionnelle: elle ne pourra bien évidemment pas justifier l'existence des fonctions biologiques et expliquer leur émergence (par exemple l'apparition de l'ADN, de l'organisation chromatinienne, d'organismes pluricellulaires, de voies métaboliques, de régulations allostériques ou de fonctions cognitives, pour ne citer que des fonctions envisagées dans ce mémoire); aborder ce type de question exigera de revenir au niveau de l'histoire évolutive et d'identifier les compétitions et sélections qui l'ont jalonnée.

^{115.} Je soulignerai dès à présent que cette pression de sélection s'exerce non seulement entre les individus, à l'échelle de l'espèce, mais également à l'intérieur d'un individu, entre les différentes cellules ou les différentes voies métaboliques, et qu'elle doit ainsi être prise en compte quelle que soit l'échelle envisagée.

Une remise en cause des modèles?

J'ai déjà mentionné au § 3.1 que, de façon très générale, l'évolution d'un système présentant plusieurs niveaux se régulant mutuellement suivant des boucles de rétroaction pouvait le conduire dans des états non génériques, par exemple critiques, marginalement stables ou situés en des points de bifurcation. Un exemple physique, un peu artificiel mais très démonstratif, est la stabilisation d'une transition de phase sur son point critique, obtenue expérimentalement en introduisant un dispositif par lequel l'état global du système (plus précisément, sa distance au point critique) rétroagit sur le paramètre de contrôle, ici la température [Sornette 1992]. En pratique, le principe est de concevoir un appareil sensible à la longueur de corrélation ξ (laquelle diverge au point critique, § 2.2.2) et faisant évoluer à chaque pas la température dans le sens qui fait croître cette longueur ξ [Fraysse et al. 1993].

Suivant ce principe, l'évolution des fonctions biologiques a pu, en s'accompagnant de l'établissement de rétroactions, sélectionner voire induire des caractéristiques spéciales pour les composants (par exemple une bistabilité, comme dans les protéines allostériques), puis stabiliser un agencement de détails structuraux tout à fait particulier, voire contingent, et un enchaînement de mécanismes tout aussi particulier et «gratuit» 116. Ce point amène donc à reconsidérer le statut et l'intérêt des modèles dans le domaine du vivant, en particulier de modèles minimaux dégagés de la multiplicité de détails caractérisant le système biologique spécifiquement envisagé. Je retiendrai tout d'abord la méthodologie prônée par Turing [1952]: dégager tout ce qu'on peut déjà expliquer en n'invoquant que des mécanismes physiques, et celle de Hopfield [1994]: analyser la robustesse des modèles proposés. J'irai même plus loin, en suggérant que les schémas très spécifiques découlant de l'Évolution et de la sélection naturelle, loin de remettre en cause la modélisation, peuvent au contraire la guider et même fournir un ingrédient supplémentaire, sous la forme d'un principe d'optimisation sous contraintes du schéma de fonctionnement et d'adaptation mutuelle des composants.

Une approche fonctionnelle

Une façon d'inclure ce principe d'optimisation, induit a posteriori par la sélection naturelle, est de prendre comme fil directeur de la modélisation non pas les ingrédients physicochimiques (il est impossible d'accéder aussi directement aux propriétés globales qui en émergent), mais la fonction du système biologique envisagé, en identifiant les contraintes que sa réalisation impose (accessibilité d'un site, bistabilité ou déformabilité d'un élément, présence d'une boucle de régulation de signe donné, par exemple), puis en explicitant les mécanismes que sa mise en œuvre implique (transitions conformationnelles, transport, couplages, entre autres).

La compréhension d'une fonction biologique, la plus rudimentaire soit-elle, ne peut se faire par une approche réductionniste. Les analyses réductionnistes, expérimentales ou utili-

^{116.} Ce qualificatif, introduit par Monod, souligne que l'émergence de la propriété «gratuite» n'est pas prescrite par les lois de la physico-chimie mais qu'elle résulte d'un lien établi sous pression sélective, et dont la seule logique est celle du schéma global, transférée aux échelles inférieures par le jeu de la sélection naturelle [Monod 1970]. J'illustrerai ce point avec l'émergence des mécanismes allostériques (§ 1.5). Il est intéressant de noter que l'exemple cité ici des transitions de phase critiques auto-adaptées partage avec l'allostérie la propriété d'inclure parmi ses éléments ou ses étapes un «adaptateur» entre deux fonctions sans aucun lien causal. C'est ici l'expérimentateur, jouant le rôle de la sélection naturelle, qui a rassemblé dans un même appareil la fonction de détecter la valeur de la longueur de corrélation et la fonction de modifier la température du système (par exemple optiquement, sur les fluctuations de densité).

sant de la modélisation moléculaire, sont bien sûr essentielles pour identifier les composants et certaines de leurs propriétés; mais elles échouent à dégager les mécanismes et plus encore les fonctions; ce sont au contraire ces fonctions, et les mécanismes qu'elles impliquent, qui peuvent guider l'analyse et la compréhension des composants. L'importance relative des ingrédients qui entrent en jeu dans une fonction biologique ne peut se comprendre que dans une vision d'ensemble; par exemple, tous ou presque ont la capacité d'affecter voire de bloquer la fonction normale si on les modifie, mais sans pour autant être le cœur du mécanisme ou y jouer un rôle spécifique ¹¹⁷. De plus, l'intégration de ces ingrédients dans un schéma global peut changer leurs propriétés individuelles ¹¹⁸ (effets collectifs, coopératifs, induits).

Les modèles ne pourront être bâtis «à l'aveugle» à partir de la modélisation des ingrédients et de leur propriétés physico-chimiques; une analyse préalable du schéma fonctionnel, pour sélectionner celles des propriétés des éléments et des interactions qu'il convient de retenir dans la modélisation, est indispensable. Nous retrouvons ici un point discuté au § 4.1.1 dans le contexte plus général des systèmes complexes. C'est la mise en œuvre du schéma de régulation qui est spécifique, contingente, «bricolée», pour reprendre l'expression de Jacob [1970]; la structure logique de ces schémas est par contre beaucoup plus universelle et elle se prête effectivement à une analyse qualitative, comme nous l'avons présenté au § 4.1.1. Une telle approche, exigeant simultanément l'identification d'une architecture logique permettant de réaliser la fonction biologique envisagée, et l'analyse détaillée de sa mise en œuvre et des éléments qui y participent, a été initiée par Jacob et Monod dans le contexte de la régulation enzymatique. Ils ont d'une part proposé, sous une forme très abstraite et épurée, différents schémas génériques de régulation d'une réaction chimique par une ou plusieurs enzymes [Jacob et Monod 1961]. Mais leurs recherches ont parallèlement porté sur des enzymes particulières et l'analyse expérimentale détaillée de réactions, correspondant, mais avec toute la richesse et la variété du réel, aux «squelettes» abstraits proposés sur des arguments logiques. Leur démarche peut être transposée à bien d'autres domaines que la biologie moléculaire.

Matière molle et «matière vivante»

À l'échelle moléculaire, les constituants d'une cellule, pour beaucoup, sont les mêmes que ceux des problématiques relevant de la «matière molle» (soft matter): polymères et filaments semi-flexibles, polyélectrolytes, bicouches phospholipidiques, gels, en solution dans de l'eau salée. Il n'en est que plus important de garder à l'esprit la spécificité de la «matière vivante»: elle contient de l'information génétique et résulte de millions d'années d'évolution sélective, différant ainsi radicalement de la matière molle. En un sens, les questions biologiques peuvent être parfois plus simples que les questions de physique qui se posent sur des objets analogues mais n'appartiennent pas au vivant. En effet, on sait par avance que l'objet biologique va remplir une fonction et qu'il est très spécialement 119 construit pour manifester des propriétés particulières. Par exemple, une «vraie» protéine va se replier, alors qu'une séquence aléatoire

finalisme n'est que le résultat, a posteriori, de la sélection naturelle.

^{117.} En particulier, un écueil des approches d'analyse par mutations ciblées est d'attribuer un rôle causal prééminent à un élément alors qu'il n'est qu'un ingrédient parmi d'autres. Pour employer une image, la clé de contact d'une voiture est actuellement indispensable, mais elle a peu à voir avec le principe moteur et n'est d'ailleurs apparue que tardivement dans l'évolution des automobiles.

^{118.} Nous en avons vu un exemple au § 2.3.2 avec la modification des paysages énergétiques induites par la présence d'enzymes et le contrôle cinétique qui peut s'ensuivre, et un autre exemple au § 3.3, où l'insertion de l'ADN dans une structure chromatinienne compacte et verrouillée lui donne des potentialités allostériques.

119. Par abus de langage, comme précédemment: il faut partout comprendre que ce qui s'énonce comme un

d'acides aminés ¹²⁰ présente un comportement beaucoup plus difficile à caractériser.

Il ne faut pas pour autant oublier cet aspect «matière molle» et expliquer le vivant uniquement en termes de programme génétique, en attribuant aux gènes un rôle causal, explicatif et opératoire, comme s'ils étaient les seuls à l'origine de la fonction envisagée et suffisaient à la mettre en œuvre. Dès qu'on aborde les mécanismes concrets, en particulier physiques, qui accompagnent la mise en œuvre du programme génétique, il apparaît vite que nombre de «facteurs épigénétiques» jouent un rôle tout aussi constructif et directeur: contrôle cinétique sélectionnant une voie parmi d'autres, contrôle métabolique des niveaux d'expression, variabilité de l'expression génétique et sélection naturelle au niveau des cellules impliquant leur environnement. C'est donc de façon indissociable qu'il faut prendre en compte les propriétés de type «matière molle», le rôle du génome et les aspects fonctionnels (reflétant la sélection naturelle, comme expliqué ci-dessus) dans l'étude de la matière vivante.

Considérons plus généralement un objet biologique soumis à une contrainte, extérieure ou venant d'une autre partie du système; les évolutions spontanées seront d'autant plus sélectionnées qu'elles minimisent le coût de la contrainte: la sélection naturelle entraîne une adaptation à la contrainte. Sauf dans une situation: celle où la frustration que crée la contrainte et le paysage énergétique complexe qui s'ensuit sont avantageux, à des fins de reconnaissance ou de régulation. Dans un cas comme dans l'autre, les structures natives devraient présenter une empreinte des contraintes qu'elles subissent. Une observation à l'appui de cette analyse est la présence dans la séquence même des génomes eucaryotes de la trace périodique des nucléosomes et des contraintes que la superstructure chromatinienne fait subir à l'ADN [Lafontaine et Lavery 2000] [Audit et al. 2002].

Une dernière spécificité des structures vivantes est qu'il s'agit de structures hors d'équilibre, ouvertes, dont l'existence est maintenue par une continuelle dissipation d'énergie. La cellule, en particulier, est un monde brownien où le rôle des fluctuations thermiques ne sera jamais assez souligné; ce rôle est le plus souvent intégré dans un ensemble de mécanismes le rendant positif, voire essentiel, comme dans les moteurs moléculaires ou dans certains phénomènes de résonance stochastique, dans les neurones; là encore, la sélection naturelle a fait son œuvre, en privilégiant les fonctionnements tirant parti de la présence du bruit thermique.

4.4.2 L'apport de la physique

L'APPORT DE LA PHYSIQUE: MÉCANISMES ET MÉTHODES

Les interactions entre la physique et la biologie ont certainement reflété le débat sur la part respective de l'information génétique et de l'organisation dynamique (effets collectifs, auto-organisation, structures non-linéaires hors d'équilibre) dans le fonctionnement biologique [Maynard Smith 2001]. La nécessité d'une synthèse entre ces visions extrêmes (voire extrêmistes) ne semble pas exclure l'apport de la physique, tout au contraire:

 \bullet d'une part en identifiant les *mécanismes physiques* (relevant entre autres de l'électrostatique, de la mécanique ou de la dynamique non linéaire) à l'œuvre dans l'expression

^{120.} C'est l'immense majorité des cas: la fraction de séquences correspondant à des protéines existant, parmi l'ensemble des séquences possibles, est infime.

génétique. Plus généralement, la compréhension des mécanismes physiques est essentielle pour valider et donner de la substance aux schémas de fonctionnement biologique. La physique apporte ainsi des «maillons d'explication»: interactions (en termes d'énergie mais aussi de forces), transport passif et actif, contraintes structurales et énergétiques, mais aussi topologiques et cinématiques.

• d'autre part en fournissant précisément des *méthodes* (en particulier des méthodes multiéchelles) pour réaliser cette synthèse et arriver à des schémas de fonctionnement intégrés, incluant les rétroactions, les flux de matière et d'énergie et l'adaptation résultant de la sélection naturelle. Elle peut proposer des cadres théoriques pour appréhender la réalité à différentes échelles, par exemple les «outils» appropriés pour décrire une dynamique à différentes échelles (systèmes dynamiques, processus stochastiques). Les approches physiques se prêtent à la pratique systématique des études de sensibilité et de robustesse, en particulier l'étude des fluctuations et de leurs conséquences aux échelles supérieures.

Une contribution d'importance et de nature variables

Je terminerai en remarquant que la part de physique intervenant dans l'explication et dans la modélisation d'un phénomène biologique varie suivant l'échelle de ce phénomène: à l'échelle moléculaire, on doit adopter des schémas de fonctionnement basés sur les acteurs biologiques et leurs fonctions, mais les différentes étapes de ces schémas sont régies par les lois de base de la physico-chimie. La compréhension et la validation des schémas biologiques requiert ainsi d'identifier des mécanismes physiques plausibles permettant de mettre en œuvre concrètement leurs étapes successives. C'est dans cet esprit que nous abordons l'étude de l'expression génétique (\S 4.2).

A l'échelle supracellulaire, voire macroscopique, les mécanismes élémentaires sont biologiques mais il n'est pas illusoire de contruire des modèles effectifs reproduisant l'ensemble du phénomène observé, et parfois analogues dans leur nature et leur structure (équations aux dérivées partielles, équations de Langevin, chaînes de Markov) à des modèles rencontrés en physique: citons par exemple la propagation d'un potentiel d'action, les fronts de réactiondiffusion pour la cicatrisation et la croissance de tumeurs, le chimiotactisme, la motilité cellulaire, croissance de colonies bactériennes, certains aspects du développement animal (membres, germes des plumes) ou de la phyllotaxie, la dynamique des populations. La nature biologique du phénomène apparaîtra dans des termes spécifiques: tendance à remonter le gradient de nourriture dans le chimiotactisme, générateurs de courant locaux dans le tissu cérébral (§ J.4), termes de source et flux reflétant le caractère hors d'équilibre (chimique). Ces modèles macroscopiques, souvent phénoménologiques, ont en quelque sorte déjà intégré la fonction biologique dans leur structure et ils se situent en aval de l'approche fonctionnelle discutée ci-dessus; celle-ci sera utilisée pour expliquer comment les bactéries réalisent leur tendance à remonter le gradient de nourriture, comment l'électrophysiologie d'un neurone permet de produire et de contrôler des générateurs de courant locaux, et comment les flux chimiques sont créés, maintenus et exploités à l'échelle moléculaire.

L'EXEMPLE DU CHROMOSOME

Pour illustrer davantage cette discussion sur le cadre, physique ou biologique, dans lequel il convient d'aborder un système biologique, et la rattacher à la problématique multi-échelles de ce mémoire, je reprendrai l'exemple du chromosome (§ 3.2, § 4.2.1). Cette entité pré-

sente une forme de séparation des échelles, suffisantes pour définir des entités (nucléosomes, linkers, chromatine) mais ne reflétant en rien une séparation fonctionnelle des différents niveaux: ceux-ci sont indissociables, depuis les atomes jusqu'à la structure complète. Nous avons vu, par exemple, que certaines propriétés moléculaires ne se manifestaient que dans la superstructure qu'est la fibre de chromatine (§ 3.3). La compréhension des fonctions biologiques du chromosome implique des concepts multiples: génétiques et physico-chimiques, mais aussi épigénétique, avec par exemple le code des histones ou les réseaux de gènes. Cet exemple montre la nécessité, pour appréhender le système dans toute sa richesse fonctionnelle, de coordonner des logiques très différentes, à différentes échelles; il faut en effet faire intervenir:

- une approche quasiment *linguistique*, s'appuyant sur l'analyse de séquences et le code génétique, voire à l'extrême *informatique*, avec la notion (controversée) de programme génétique;
- de la *chimie*, pour décrire les différentes liaisons et assemblages en jeu (voire de la chimie quantique pour certains mécanismes fins, par exemple les transferts de protons);
- de la *physique*, pour analyser les influences électrostatiques en jeu et, à une échelle supérieure, la mécanique de l'assemblage supramoléculaire (à partir du niveau de l'ADN, décrit comme un filament semi-flexible);
- un point de vue écologique, pour élucider les compétitions cinétiques entre différents facteurs de transcription et enzymes;
- un point de vue économique, pour décrire la gestion des ressources et intégrer les contraintes métaboliques;
- de l'optimisation et de la théorie du contrôle, pour prendre en compte les effets résultant de la sélection naturelle.

L'exemple du chromosome illustre le caractère multi-échelles irréductible de beaucoup de systèmes ou d'objets biologiques. On ne peut ramener les propriétés et fonctions globales à celles d'un élément (réel ou effectif) générique. Ni les approches statistiques (bottom up) ni les approches inverses pour inférer les caractéristiques microscopiques du comportement macroscopique (top down) ne peuvent être appliquées directement: elles doivent être adaptées pour prendre en compte et rendre compte des couplages multiples et réciproques entre les échelles, par exemple en adoptant une démarche itérative (allers retours entre les niveaux) ou un raisonnement auto-cohérent.

4.4.3 En conclusion

Pour conclure, je soulignerai deux perspectives qui me paraissent pouvoir à elles seules justifier le rapprochement de la physique théorique et de la biologie.

La première est le développement d'un corpus de «biologie théorique» permettant d'appréhender l'enchaînement des mécanismes observés isolément, à un niveau donné: mise en évidence de principes directeurs (par exemple l'analyse générale des circuits de régulation présentée au § 4.1.1) ou élaboration de modèles de référence (quelques exemples fondateurs de cette démarche sont les structures de Turing [1952], le modèle allostérique de Monod, Wyman et Changeux [1965], les réseaux de neurones de Hopfield [1982]). Il faut maintenant

aller au-delà de ces modèles établis à une échelle donnée; l'enjeu est aujourd'hui d'accéder à une compréhension globale, donc multi-échelles, de l'organisation du vivant.

La seconde perspective est de rendre compte de la physique à l'œuvre dans les systèmes vivants: parmi les approches théoriques actuellement en développement, je citerai la mécanique statistique hors d'équilibre, la dynamique adaptative, et plus généralement un ensemble de travaux le plus souvent pluridisciplinaires que l'on peut regrouper sous le nom de «science des systèmes complexes». Les systèmes biologiques offrent alors le banc d'essai indispensable à la progression aussi bien de concepts que d'outils techniques opératoires (l'étude de la dynamique cérébrale, envisagée au § 4.3, est de ce point de vue exemplaire).

C'est donc un dialogue qu'il s'agit de poursuivre, et ce mémoire a eu pour ambition de présenter quelques-unes des nombreuses directions dans lesquelles il peut s'avérer fructueux.