

L'Émergence et la Complexité Biologique

par Jacques Ricard

Institut Jacques Monod, CNRS, Universités Paris 6 et Paris 7. E-mail : jkricard@aol.com

Reçu le 16 novembre 2005

RÉSUMÉ

Les réseaux biologiques possèdent une organisation qui est en fait l'expression d'une information. Une fonction, $I(X:Y)_N$, appelée information mutuelle d'intégration, définit, sur des bases quantitatives, trois types possibles d'organisation. Si $I(X:Y)_N = 0$, les propriétés du système global XY peuvent être réduites à celles des sous-systèmes constitutifs X et Y. Ainsi, XY n'est pas un vrai système possédant des propriétés collectives, mais le simple regroupement de X et de Y. Ses propriétés sont simplement celles des sous-systèmes X et Y. Si $I(X:Y)_N > 0$, le système est intégré. Bien qu'il se comporte comme un tout cohérent, il ne possède que peu de propriétés collectives.

Enfin, si $I(X:Y)_N < 0$, le système peut être considéré comme complexe, car il possède de nombreuses propriétés émergentes qui ne peuvent pas être prédites à partir de l'étude indépendante de ses deux sous-systèmes X et Y. Dans un système biologique, l'émergence d'information signifie habituellement l'émergence d'une fonction. C'est probablement ce qui se passe avec les enzymes. Si une protéine fixe deux ligands théoriquement capables d'interagir, et si la condition évoquée plus haut est satisfaite, alors la protéine se comporte comme une enzyme capable de catalyser effectivement la réaction chimique entre les réactifs considérés.

SUMMARY Emergence and biological complexity

Biological networks possess an organization that expresses their potential information. A function, $I(X:Y)_N$, called mutual information of integration, define, on a quantitative basis, three types of organization. If $I(X:Y)_N = 0$, the properties of the global system XY can be reduced to the properties of its component sub-systems X and Y. Hence, XY is not a real system displaying collective properties but the mere collection of X and Y. Its properties are the properties of the sub-systems X and Y. If $I(X:Y)_N > 0$, the system is integrated. Although it behaves as a coherent whole, it does not possess many collective pro-

perties. Last, if $I(X:Y)_N < 0$, the system possesses emergent collective properties and can be considered complex for it possesses many collective properties that cannot be predicted from the independent study of component sub-systems X and Y. In a biological system, the emergence of information usually means the emergence of a novel function. This is probably what is occurring with enzymes. If a protein binds two ligands able to interact, and if the condition above is fulfilled, then the protein behaves as an enzyme able to allow a catalytic reaction between the two reagents.

INTRODUCTION

La Science classique, c'est-à-dire l'ensemble des activités scientifiques qui se sont développées en Europe occidentale, puis aux États-Unis depuis le XVII^e siècle jusqu'à nos jours, repose sur un certain nombre de principes formulés par Descartes dans les « Règles pour la Direction de l'Esprit » (Descartes, 1959) et le « Discours de la Méthode » (Descartes, 1992). Parmi ces principes, il en est un qui est particulièrement important pour notre propos. C'est le principe de réduction qui « consiste à diviser chacune des difficultés en autant de parcelles qu'il se pourrait et qu'il serait requis pour les mieux résoudre ». Confronté à un système dont il souhaite comprendre et expliquer le fonctionnement, le biologiste peut décomposer le système en ses sous-systèmes constitutifs et en étudier le fonctionnement dans le but de comprendre celui du système global.

Ce processus de réduction peut être défini à deux niveaux différents : le niveau opérationnel et le niveau ontologique. Si l'on se situe au niveau opérationnel, cela revient à admettre que la connaissance de la nature et des propriétés des éléments d'un système est utile à la compréhension des propriétés du système lui-même, ce qui est, bien sûr, vrai dans la plupart des cas. Par contre, si le principe de réduction est posé à un niveau ontologique, cela implique *qu'il suffit* de connaître les propriétés des éléments constitutifs d'un système pour en déduire les propriétés collectives. C'est précisément lorsqu'il est posé à ce niveau ontologique que ce principe de réduction pose problème. Il est clair, en particulier, que si un tel principe était valable les idées même de système, de propriétés collectives (ou globales), d'émergence et de complexité seraient dépourvues de sens. C'est d'ailleurs ce qu'ont probablement pensé les pères fondateurs de la biologie moléculaire dans les années soixante.

L'approche réductionniste des phénomènes biologiques est basée sur le principe de *reconnaissance stéréospécifique* des macromolécules biologiques entre elles (Monod, 1970; Kupiec & Sonigo, 2000). Dans cette perspective, deux molécules peuvent se reconnaître de manière spécifique et former un complexe. Ce complexe peut, à son tour, reconnaître d'autres macromolécules et former un complexe de plus grande taille, et ainsi de suite. L'une des idées de base de la biologie moléculaire, telle que cette discipline avait été initialement décrite dans les années soixante, est que les propriétés biologiques d'un organisme vivant sont, en quelque sorte, présentes au niveau potentiel dans la structure de certaines de ses macromolécules. C'est ainsi que Monod, dans son ouvrage «Le Hasard et la Nécessité», affirmait «la construction épigénétique n'est pas une création, c'est une révélation». Ainsi, dans cette perspective, l'apparition de propriétés nouvelles lors de la construction d'un organisme ne serait pas un phénomène d'émergence mais la révélation de propriétés déjà présentes au niveau potentiel dans la structure de macromolécules comme l'ADN.

Il est clair que pendant longtemps cette idée a été, explicitement ou implicitement, acceptée par de nombreux biologistes moléculaires et qu'elle a, peut-être même, contribué au succès de cette discipline. Pourtant, dans le courant de ces dernières années, il est apparu que ce principe de réduction, posé au niveau ontologique, n'avait peut-être pas une valeur absolue et que des phénomènes d'émergence de propriétés nouvelles dans un système biologique, non directement prédictibles à partir de la connaissance individuelle des sous-systèmes constitutifs, ont peut être une réalité objective. Le changement de paradigme est apparu de manière évidente à la communauté scientifique en 1999 lors de la parution d'un numéro spécial de la revue *Science* intitulé "Beyond Reductionism" (Callagher & Appenzeller, 1999). Dans ce numéro tout un ensemble de chercheurs travaillant dans des domaines apparemment aussi variés que la Physique, la Chimie, la Biologie et les Sciences Sociales (Goldenfeld & Kadanoff, 1999; Whitesides & Ismagilov, 1999; Parish & Edelstein-Keshet, 1999; Arthur, 1999) aboutissaient tous à la même conclusion, à savoir que l'approche analytique et réductionniste classique ne permettait pas de donner une explication satisfaisante de résultats obtenus dans ces divers champs disciplinaires.

Le but de cet exposé est d'essayer de vous convaincre que la notion d'émergence, qui sous-tend celle de complexité, n'est pas seulement une notion métaphysique mais, au contraire, qu'elle possède une réalité physique indiscutable. Si l'on veut démontrer que ces phénomènes d'émergence existent on a intérêt à s'adresser à des systèmes apparemment très simples parce que constitués d'un petit nombre d'éléments constitutifs. En fait, ainsi qu'on le verra plus loin, la complexité qui se traduit par des phénomènes d'émergence est un état d'organisation d'un système qui n'a aucun rapport avec sa complication, c'est-à-dire le nombre de ses éléments, ou de ses sous-systèmes constitutifs. Ainsi, dans tout ce qui suit, l'approche de la complexité sera effectuée sur des systèmes simples, ou sur des modèles de systèmes simples.

MISE EN ÉVIDENCE DE LA NOTION D'ÉMERGENCE

Considérons une enzyme et greffons la sur une surface. Introduisons dans le milieu une solution renfermant le substrat de cette enzyme. Si le milieu n'est pas agité, le substrat diffuse relativement lentement vers les molécules d'enzyme de telle sorte qu'il s'établit un gradient de concentration de substrat dans l'environnement des molécules d'enzyme (Fig. 1). Lorsque le système atteint un état stationnaire, c'est-à-dire lorsque la vitesse de diffusion du substrat est égale à la vitesse de la réaction enzymatique, on a ainsi constitué un système ouvert formé de deux sous-systèmes connectés : un processus scalaire constitué par une réaction chimique catalysée et un processus vectoriel de diffusion du substrat vers les molécules d'enzyme. Pour une concentration donnée en substrat, le processus chimique de conversion du substrat en produit ne possède qu'un seul état stationnaire et il en est de même du processus de diffusion. Pourtant, lorsque ces deux processus sont associés, le système ainsi constitué peut posséder trois états stationnaires, ou même plus de trois états stationnaires. Cela veut dire que si l'on porte sur un graphique la concentration locale du substrat, au voisinage des molécules d'enzyme, en fonction de la concentration de ce même substrat loin de la surface on peut obtenir, par exemple une courbe en S (Fig. 1). Le système possède ainsi trois états stationnaires, dont deux sont stables et un est instable, alors que chacun des deux sous-systèmes constitutifs ne peut posséder qu'un seul état stationnaire (Ricard, 1999; Ricard, 2003). Ainsi, au cours de la formation du système couplé, il y a émergence d'un nouvel état stationnaire. De plus, aucun de ces trois états stationnaires n'est identique à celui de la réaction enzymatique, ou du processus de diffusion considéré isolément. Enfin, l'émergence d'un état stationnaire lors de la formation du système est associée à l'apparition d'une fonction nouvelle. En effet, le processus enzymatique seul, ainsi que le processus de diffusion seul, sont, bien sûr, sensibles à la valeur d'une concentration, mais non au sens de variation de cette concentration. Cela veut dire que lorsqu'on augmente, ou qu'on diminue, la concentration du substrat la vitesse de la réaction chimique, ou du processus de diffusion, sera la même pour la même concentration en substrat. Dans le cas du processus couplé associant diffusion et réaction, le système peut réagir différemment selon qu'une même concentration est atteinte au terme d'une augmentation ou d'une diminution. En d'autres termes, le système est capable de percevoir non pas uniquement l'intensité d'un signal (la valeur d'une concentration), mais aussi le sens de variation de ce signal, c'est-à-dire si la concentration augmente ou diminue. Cette propriété est une propriété *émergente* du système qui n'est caractéristique d'aucun des deux sous-systèmes constitutifs.

On peut se poser la question de savoir quelles sont les conditions requises pour qu'un phénomène d'émergence puisse se produire. En fait, deux conditions sont requises. La première est que le système soit hors de l'équilibre thermodynamique mais soit, par exemple, dans des

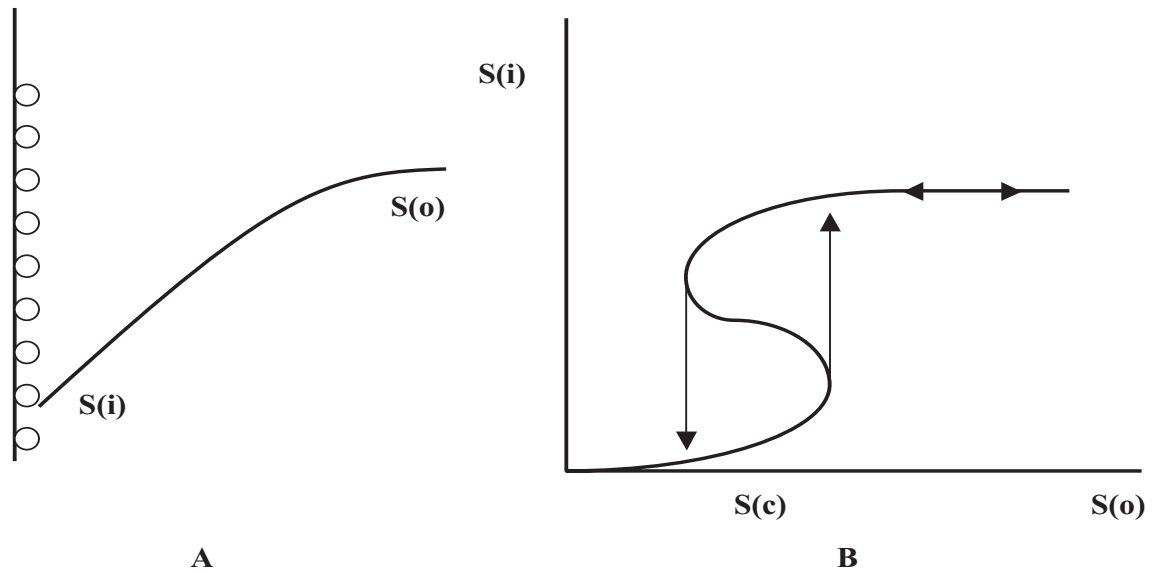


FIG. 1. – Boucle d'hystérésis dans un processus couplé diffusion-réaction enzymatique.

A : Des molécules d'un enzyme sont fixées sur une surface et un gradient de substrat s'établit au voisinage de cette surface. $S(o)$ et $S(i)$ sont les concentrations du substrat loin de la surface et au voisinage immédiat de celle-ci.

B : La concentration du substrat au voisinage des molécules d'enzyme, $S(i)$, présente trois états stationnaires dans un domaine de concentrations voisin de $S(c)$. Dans ce domaine, selon que la même concentration $S(c)$ est atteinte au terme d'une augmentation ou d'une diminution de $S(o)$, la valeur de $S(i)$ sera différente.

conditions d'état stationnaire. La deuxième condition est que la vitesse de la réaction enzymatique renferme dans son expression au moins un terme non-linéaire, par exemple un terme quadratique. Ces quelques résultats mettent l'accent sur certaines propriétés des systèmes émergents et complexes (Ricard, 1999) :

- ils ne sont pas nécessairement compliqués, puisqu'ils peuvent être formés d'un petit nombre d'éléments ;
- ils se présentent souvent dans des conditions de non-équilibre ;
- leur dynamique s'exprime souvent par des équations non-linéaires.

RÉSEAUX, COMMUNICATION, ORGANISATION ET INFORMATION

Réseaux

La notion de réseau est devenue très importante dans la science contemporaine, particulièrement en biologie. Un réseau est un ensemble d'entités appelées nœuds connectés selon une certaine topologie (Albert & Barabasi, 2002). La nature physique de ces nœuds n'est pas essentielle à la définition d'un réseau. Ainsi, une réaction enzymatique est un réseau dont les nœuds représentent les états successifs pris par la molécule d'enzyme associée à ses substrats ou ses produits. L'ensemble des réactions enzymatiques du métabolisme cellulaire est aussi un réseau. Les connections entre neurones constituent un réseau. L'ensemble des relations sociales entre les individus d'une même population animale définit de

même un réseau, etc. En fait, la notion même de réseau abolit les barrières traditionnelles entre disciplines scientifiques.

On peut distinguer trois grands types de réseaux : les réseaux aléatoires pour lesquels le degré de connexion des nœuds obéit à une loi de distribution de Poisson ; les réseaux réguliers dont le mode de connexion des nœuds suit une règle strictement définie ; les réseaux d'organisation floue qui possèdent un mode de distribution des nœuds qui n'est ni aléatoire, ni strictement organisé. Les grands réseaux naturels, par exemple les réseaux métaboliques des organismes vivants, sont des réseaux d'organisation floue. Les réseaux fabriqués par l'Homme, par exemple les réseaux de distribution du courant électrique, ou les réseaux routiers, sont souvent des réseaux aléatoires ou proches du caractère aléatoire. Enfin, de petits réseaux biologiques, comme les réseaux d'interaction de ligands avec des protéines sont des réseaux réguliers.

En raison de leur originalité et de leur importance biologique, il n'est pas dépourvu d'intérêt d'évoquer brièvement certaines des propriétés des réseaux d'organisation floue. Deux de ces propriétés sont particulièrement importantes. La première réside dans le fait que, si l'on considère deux nœuds choisis au hasard, le nombre *minimum* d'étapes qu'il faut franchir pour aller d'un nœud à l'autre est très faible. De tels réseaux sont appelés réseaux de type *petit-monde*. La deuxième propriété caractéristique de certains réseaux d'organisation floue est que la fréquence des nœuds décroît avec le degré de connexion de ces nœuds selon une certaine loi de puissance. Cela veut dire qu'il existe un grand nombre de nœuds faiblement connectés et un très petit nombre de nœuds fortement connectés. Cette propriété est désignée

par le terme d'indépendance d'échelle (Albert & Barabasi, 2002).

Une question importante concerne les relations qui existent entre la taille des réseaux d'organisation floue et leur diamètre. Par définition, on appelle distance séparant deux nœuds le nombre minimum d'étapes qu'il faut franchir pour aller d'un nœud à l'autre. Si l'on considère toutes les paires possibles de nœuds dans un réseau, on définit le *diamètre* de ce réseau par la moyenne des distances séparant les deux nœuds de toutes les paires possibles de nœuds. Il est donc intuitivement évident que si l'on augmente le nombre de nœuds d'un réseau aléatoire on doit nécessairement accroître la valeur de son diamètre. L'étude de l'évolution des réseaux métaboliques permet d'illustrer ce problème des relations entre la taille d'un réseau et son diamètre. La détermination de la séquence des génomes d'organismes variés permet de construire les réseaux métaboliques de ces organismes. De tels réseaux métaboliques sont alors définis comme l'ensemble des métabolites connectés les uns aux autres par des réactions enzymatiques. Si l'on construit ainsi les réseaux métaboliques de tout un ensemble d'organismes on constate que le nombre de nœuds des réseaux métaboliques augmente avec le degré d'évolution des organismes considérés. Pourtant, le diamètre de ces réseaux demeure sensiblement constant au cours de l'évolution, alors que le nombre de nœuds de ces réseaux augmente (Jeong *et al.*, 2000). Ces données conduisent à deux conclusions : d'une part, elles prouvent que les réseaux métaboliques ne sont pas des réseaux aléatoires ; elles montrent d'autre part que le nombre de connexions entre nœuds augmente avec le nombre de nœuds. Cette dernière propriété conduit donc à l'apparition de réseaux de type petit-monde, ou de type indépendant d'échelle, ou enfin à des réseaux qui possèdent ces deux caractéristiques. On peut, bien sûr, s'interroger sur l'apparition, au cours de l'évolution, du caractère petit-monde ou du caractère indépendant d'échelle. Dans une perspective néo-darwinienne, on peut se rendre compte que ce type d'organisation confère de la robustesse aux réseaux métaboliques et en particulier une résistance aux mutations. En effet, les mutations, affectant la structure des enzymes et souvent aussi leur fonction, devraient souvent conduire à la disparition de certains nœuds du réseau métabolique. Pour expliquer que de telles mutations ne conduisent pas à la disparition du réseau lui-même, il faut imaginer soit que le degré de connexion des nœuds est suffisamment important pour que la suppression de l'un d'entre eux ne conduise pas au démantèlement du réseau lui-même, soit qu'il est peu probable que le nœud touché par la mutation soit fortement connecté. La première situation sera effectivement obtenue dans le cas d'un réseau de type petit-monde et la seconde dans le cas d'un réseau de type invariant d'échelle, où les nœuds faiblement connectés sont, de loin, les plus nombreux.

Communication et information

La notion d'information est centrale en biologie ainsi que dans un très grand nombre de disciplines scientifiques. Telle qu'elle a été formulée par Shannon (Shan-

non, 1948 ; Shannon, 1949), la théorie de l'information et de la communication associe la notion d'information à celle d'incertitude. Plus la probabilité d'occurrence d'un événement est faible et plus sa survenue nous apporte d'information. Si l'on considère un message écrit dans un alphabet, X, comprenant n lettres x_i ($i = 1, 2, \dots, n$), le contenu informationnel de ce message doit satisfaire à deux axiomes, un axiome de monotonie et un axiome d'additivité. Par monotonie, on entend par là que le contenu informationnel du message doit augmenter de manière monotone avec le nombre de valeurs x_i (le nombre de lettre de l'alphabet X). L'axiome d'additivité implique que si l'on associe la variable discrète à une autre variable discrète, y_j , indépendante de la précédente, le contenu informationnel de la séquence des couples $x_i y_j$ doit être égale à la somme des informations des séquences de valeurs x_i et y_j . Les fonctions de x_i et de y_j qui satisfont à ces deux axiomes sont

$$h(x_i) = \log[1/p(x_i)] \quad (1)$$

et

$$h(y_j) = \log[1/p(y_j)] \quad (2)$$

On voit que ces deux fonctions d'incertitude ont des valeurs d'autant plus grandes que les probabilités d'occurrence des événements x_i et y_j est plus faible. Pour des raisons de commodité, qui ne seront pas discutées ici, on convient d'utiliser des logarithmes de base deux. On définit ainsi des fonctions d'incertitude moyenne, ou entropies de Shannon, par les relations

$$H(X) = - \sum_i p(x_i) \log_2 p(x_i) \quad (3)$$

$$H(Y) = - \sum_j p(y_j) \log_2 p(y_j)$$

Ces relations, qui sont en fait les moyennes des distributions de fréquences des incertitudes $h(x_i)$ et $h(y_j)$, expriment les quantités d'auto-information de deux messages écrits dans des alphabets différents, X et Y. Si ces deux messages sont identiques, les définitions qui viennent d'être présentées fournissent la base requise pour transférer un message d'un émetteur à un récepteur. Le message est ainsi écrit dans deux alphabets différents, X et Y. Pour définir les bases de ce processus de communication, il suffit alors de définir une troisième fonction d'incertitude moyenne sur les couples . On a ainsi

$$H(X, Y) = - \sum_i \sum_j p(x_i y_j) \log_2 p(x_i y_j) \quad (4)$$

$H(X, Y)$ est aussi appelée entropie jointe et exprime en termes mathématiques l'existence d'un canal de communication qui permet la traduction, dans un alphabet Y, d'un message initialement écrit dans un alphabet X. On voit que si x_i et y_j sont indépendants alors

$$p(x_i y_j) = p(x_i) p(y_j) \quad (5)$$

et

$$H(X, Y) = H(X) + H(Y) \quad (6)$$

La relation (6) satisfait à l'axiome d'additivité et, dans ces conditions, les messages écrits dans les alphabets X et Y sont différents. Par contre si les variables x_i et y_j sont corrélées alors

$$p(x_i y_j) = p(x_i) p(y_j/x_i) = p(y_j) p(x_i/y_j) \quad (7)$$

Dans cette relation, qui est la classique relation de Bayes, $p(y_j/x_i)$ et $p(x_i/y_j)$ sont des probabilités conditionnelles et on a dans ce cas

$$H(X,Y) \neq H(X) + H(Y) \quad (8)$$

Les entropies étant des moyennes, on a

$$\sum_i p(x_i) = \sum_j p(y_j) = \sum_i \sum_j p(x_i y_j) = 1 \quad (9)$$

et on peut démontrer alors que

$$H(X,Y) \leq H(X) + H(Y) \quad (10)$$

Cette relation définit un principe fondamental de la théorie de la communication, le principe de sub-additivité sur lequel nous serons amenés à revenir. On appelle information mutuelle, $I(X:Y)$, la différence entre les deux membres de la relation (10), c'est-à-dire

$$I(X:Y) = H(X) + H(Y) - H(X,Y) \quad (11)$$

En raison du principe de sub-additivité, l'information mutuelle ne peut être que positive. Cette grandeur exprime l'importance du rôle joué par l'appariement de signes (les x et les y) dans le processus de communication.

D'un point de vue mathématique, un processus de communication, qu'il soit biologique ou pas, peut être représenté par deux espaces de probabilités Ω_x et Ω_y , dont on associe les éléments (Ricard, 2006). Les entropies $H(X)$, $H(Y)$ sont ainsi définies à partir des éléments de ces deux espaces de probabilités. L'entropie jointe est définie à partir du canal de communication entre Ω_x et Ω_y (Fig. 2). Si à chaque élément de Ω_x on peut faire correspondre un élément de Ω_y , et un seul, l'information peut « couler » dans les deux sens. Si, par contre, le code est dégénéré, c'est-à-dire si certains éléments de Ω_y peuvent être associés à plusieurs éléments de Ω_x , alors le « flux

d'information » entre les deux espaces de probabilités est unidirectionnel et, dans le cas considéré, s'effectue de Ω_x vers Ω_y (Fig. 3).

Le code génétique représente une bonne illustration de ce genre de situation. Ce code est, en effet, dégénéré. Le « flux d'information » ne peut « couler » que dans une seule direction, de « l'espace codons » vers « l'espace aminoacides », car il existe 64 codons différents et seulement 20 aminoacides différents dans les protéines. Ce « flux » unidirectionnel d'information a été considéré comme le « dogme central de la biologie moléculaire » (Crick *et al.*, 1961). Ce qualificatif est en fait fort mal choisi, car ce n'est pas un dogme mais une propriété générale de tout type de code dégénéré, et ce n'est pas non plus une propriété biologique, puisqu'elle s'applique à n'importe quel système qui présente cette dégénérescence. Si l'on considère maintenant la correspondance entre une région de l'ADN susceptible d'être transcrite et l'ARNm correspondant, le nombre de « termes de codage » est le même dans ces deux espaces de probabilités. On en conclut donc que le transfert d'information doit s'effectuer dans les deux directions, ce qui est bien le cas puisqu'on peut synthétiser de l'ADN à partir de l'ARNm et de transcriptase inverse. De même, on peut noter qu'il n'existe pas d'empêchement théorique à ce que de l'information puisse être transférée de protéine à protéine, et c'est bien ce qui semble se passer dans le cas des maladies à prions (scrapie).

Ces brèves considérations permettent de comprendre, sur des bases intuitives, la signification du principe de sub-additivité. Si $H(X,Y)$ pouvait être supérieur à la somme de $H(X)$ et de $H(Y)$ cela voudrait dire que le canal de communication engendre sa propre information. En d'autres termes, cela impliquerait qu'il y a *émergence* d'information liée à la seule existence du canal de communication, ce qui est, bien sûr, impossible. Par

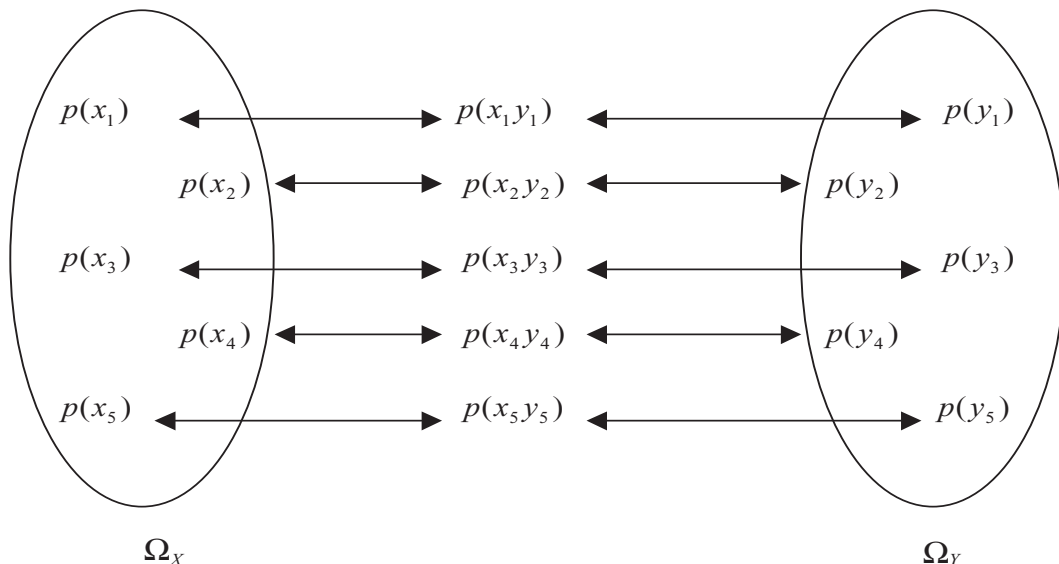
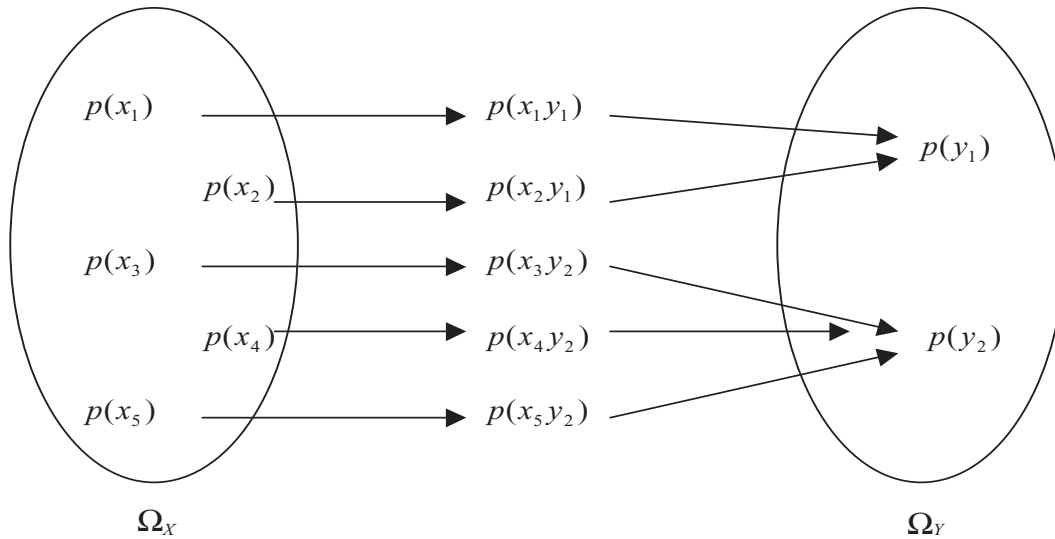


FIG. 2. – Un canal de communication bidirectionnel. A chaque valeur de $p(x)$ correspond une seule valeur de $p(y)$ et réciproquement. Le code n'est pas dégénéré et le flux d'information s'effectue de Ω_x vers Ω_y , et réciproquement.



IG. 3. – Un canal de communication unidirectionnel. A la même valeur de $p(y)$ peuvent correspondre plusieurs valeurs de $p(x)$. Le code est dégénéré et le flux d'information s'effectue uniquement de Ω_x vers Ω_y .

contre, il est important de souligner que la notion même d'information mutuelle est liée à la capacité d'un système, quelle qu'en soit la nature, d'associer de manière spécifique des signaux, par exemple des signaux moléculaires. C'est précisément ce que fait un canal de communication.

Organisation et information

Les processus biologiques, par exemple les réseaux métaboliques, sont précisément capables, en général, de réaliser des processus d'appariement entre signaux moléculaires. Les molécules d'enzymes peuvent associer spécifiquement des substrats différents exactement comme un canal de communication associe des signes différents (Ricard, 2006 ; Ricard, 2004). Il est donc logique de penser que la plupart des réseaux biologiques renferment une information mutuelle en raison de leur organisation spatiale et de leur capacité à appairer spécifiquement des molécules. Considérons, par exemple, un réseau régulier constitué par une protéine qui fixe au niveau de deux sites spécifiques le ligand x et le ligand y (Fig. 4) on peut définir les probabilités

$$\begin{aligned} p(x_1) &= p(N_{1,0}) + p(N_{1,1}) + p(N_{1,2}) \\ p(x_2) &= p(N_{2,0}) + p(N_{2,1}) + p(N_{2,2}) \end{aligned} \quad (12)$$

et

$$\begin{aligned} p(y_1) &= p(N_{0,1}) + p(N_{1,1}) + p(N_{2,1}) \\ p(y_2) &= p(N_{0,2}) + p(N_{1,2}) + p(N_{2,2}) \end{aligned} \quad (13)$$

Les valeurs de $p(x)$ représentent les probabilités que la protéine ait fixé une ou deux molécules de x . De la même manière, les valeurs de $p(y)$ représentent les probabilités que la protéine ait fixé une ou deux molécules de y . Il est ainsi possible de définir la quantité d'auto-information de séquences X et Y , de grandeurs discrètes x_i , et y_j . Pour permettre des comparaisons, les valeurs ainsi obtenues sont exprimées par nœud du réseau initial. On a ainsi

$$\begin{aligned} H(X)_N &= - \sum_i p(x_i) \log_2 p(x_i) \quad (i \in N) \\ H(Y)_N &= - \sum_j p(y_j) \log_2 p(y_j) \quad (j \in N) \end{aligned} \quad (14)$$

Il est important de souligner qu'aucune de ces fonctions ne tient spécifiquement compte de l'organisation de x_i par rapport à y_j . Afin de tenir compte d'une telle organisation, il faut définir la fonction

$$H(X, Y)_N = - \sum_i \sum_j p(x_i, y_j) \log_2 p(x_i, y_j) \quad (i, j \in N) \quad (15)$$

qui porte sur un sous-ensemble de nœuds pour lesquels la protéine est associée à la fois à x et à y . Les expressions (14) et (15) sont formellement identiques à des entropies de Shannon. Toutefois, cette identité n'est qu'apparente. On peut, en effet, remarquer que dans le cas présent

$$\sum_i p(x_i) < 1 \quad \sum_j p(y_j) < 1 \quad \sum_i \sum_j p(x_i, y_j) < 1 \quad (16)$$

ce qui implique que, contrairement aux entropies de Shannon, les grandeurs définies par les relations (14) et (15) ne sont pas des moyennes. De plus la relation (9) ne s'applique pas de telle sorte que le principe de sub-additivité peut, lui aussi, ne pas s'appliquer et, dans ce cas alors,

$$H(X, Y)_N > H(X)_N + H(Y)_N \quad (17)$$

L'organisation, ou l'appariement spécifique, des variables discrètes x_i et y_j crée alors l'émergence (Ricard, 2006) d'une information nouvelle qui, bien sûr, ne peut pas se manifester dans un simple processus de communication. On peut ainsi définir une information mutuelle d'intégration du système (exprimée par nœud du réseau)

$$I(X:Y)_N = H(X)_N + H(Y)_N - H(X, Y)_N \quad (18)$$

qui peut ainsi prendre des valeurs positives, négatives ou nulle. L'information mutuelle d'intégration exprime

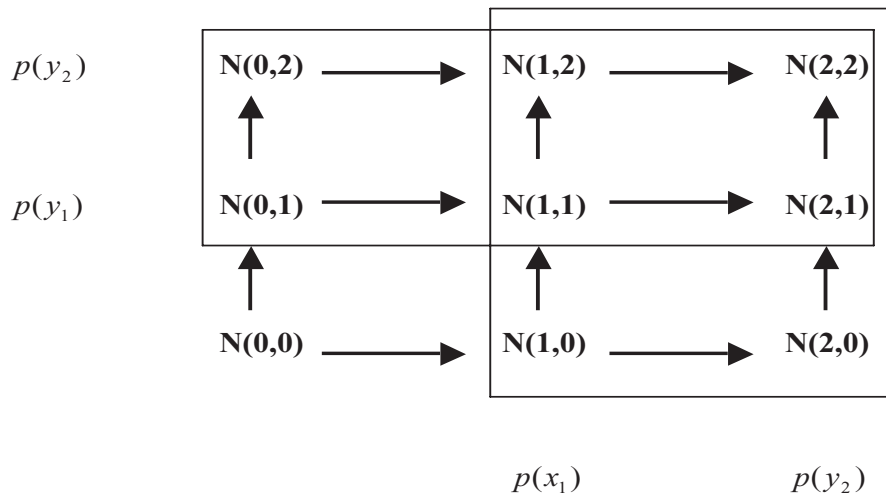


FIG. 4. – Organisation et information dans un réseau régulier simple.

La notion même d'information mutuelle est liée non à un processus de communication, mais à l'organisation du réseau (voir texte).

l'importance de l'appariement spécifique des variables x_i et y_j dans le processus global d'organisation du système. Si $I(X:Y)_N > 0$, le système est *intégré*. Si $I(X:Y)_N = 0$, le réseau n'est pas un système, et ses propriétés sont simplement celles de ses éléments. Si enfin $I(X:Y)_N < 0$, le réseau est, non pas intégré, mais *émergent*. En raison de ces phénomènes d'émergence, le système peut être considéré comme complexe (Ricard, 2006).

L'émergence d'information signifie-t-elle l'émergence d'une fonction nouvelle ?

On peut légitimement se poser la question de savoir si l'émergence d'information, due à l'organisation interne du système et à l'appariement spécifique de certains de ses éléments, est liée à l'émergence d'une fonction particulière. Le cas des réactions enzymatiques suggère fortement qu'il en est ainsi. On sait qu'une réaction enzymatique peut être représentée par un réseau. Si l'on considère, par exemple, la réaction suivante



catalysée par l'enzyme E, où le processus réactionnel qui conduit à la formation des produits, met en jeu des complexes entre l'enzyme et chacun des deux substrats AX et B, on a le réseau présenté dans la figure 5. Si l'on admet que la constante catalytique k est faible par rapport aux autres constantes de vitesse, ce qui est souvent le cas, on peut alors légitimement considérer que le système est dans un état de pseudo-équilibre, c'est-à-dire que l'enzyme est pratiquement en équilibre avec les divers complexes qu'il peut former avec les substrats. On peut ainsi calculer la probabilité que l'enzyme ait fixé AX, B ou AX et B. Dans ce cas particulièrement simple, on a

$$\begin{aligned} H(AX) &= -\log_2 p(AX) \\ H(B) &= -\log_2 p(B) \\ H(AX,B) &= -\log_2 p(AX,B) \end{aligned} \quad (19)$$

On peut montrer alors que

$$H(AX,B) > H(AX) + H(B) \quad (20)$$

si $K_{AX} > K'_{AX}$ et $K_B > K'_B$. Si, à l'inverse, $K_{AX} < K'_{AX}$ et $K_B < K'_B$, alors

$$H(AX,B) < H(AX) + H(B) \quad (21)$$

Ainsi, les premières conditions engendrent l'émergence d'information et les secondes l'intégration du système. On peut légitimement se demander si les conditions définies par les inégalités $K_{AX} > K'_{AX}$ et $K_B > K'_B$ ont une incidence sur l'activité catalytique de l'enzyme. La réponse à cette question est évidemment positive (Ricard, 2006). Si l'on se souvient que le niveau énergétique, T^\ddagger , de l'état de transition est indépendant de la valeur des constantes K'_B ou K'_{AX} , on voit que la hauteur de la barrière énergétique qui sépare l'état E.AX.B de l'état T^\ddagger est d'autant plus grande que K'_B est plus grand (Fig. 6). Or la hauteur de cette barrière énergétique est directement liée à la valeur de la constante catalytique. Plus cette barrière est haute, plus est faible la valeur de la constante catalytique. Il est donc évident que plus la constante d'équilibre K'_B (ou K'_{AX}) a une valeur faible et plus est grande la constante catalytique. En d'autres termes, les conditions $K_B > K'_B$ et $K_{AX} > K'_{AX}$ qui favorisent l'émergence d'information dans le réseau favorisent aussi l'émergence de la catalyse. L'émergence de l'information est donc bien associée à l'émergence d'une fonction.

LE PROBLÈME DE LA RÉDUCTION, DE L'INTÉGRATION ET DE L'ÉMERGENCE

Il est maintenant possible, à ce stade de mon exposé, d'aborder le problème général de la réduction des propriétés d'un système à celles de ses sous-systèmes constitutifs (Ricard, 2006 ; Robinson, 1986 ; Thorpe, 1974 ; Beckner, 1974 ; Ricard, 2001 ; Ricard, 2001). Considé-

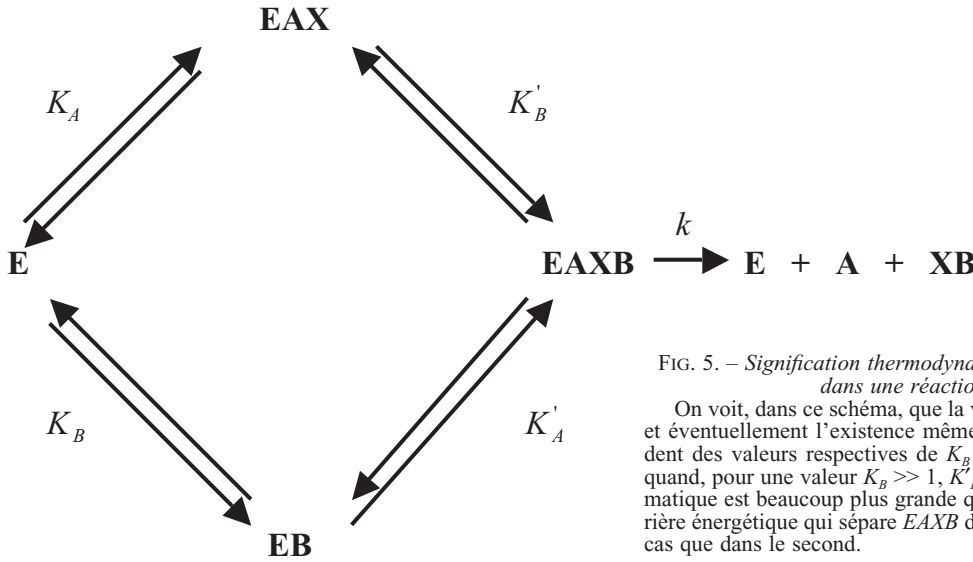


FIG. 5. – Signification thermodynamique de la notion d'émergence dans une réaction enzymatique.

On voit, dans ce schéma, que la vitesse de la réaction enzymatique, et éventuellement l'existence même du processus catalytique, dépendent des valeurs respectives de K_B et K'_B (voir texte). En particulier quand, pour une valeur $K_B \gg 1$, $K'_B < 1$ la vitesse du processus enzymatique est beaucoup plus grande que quand $K'_B > 1$. En effet, la barrière énergétique qui sépare **EAXB** de T^\ddagger est plus petite dans le premier cas que dans le second.

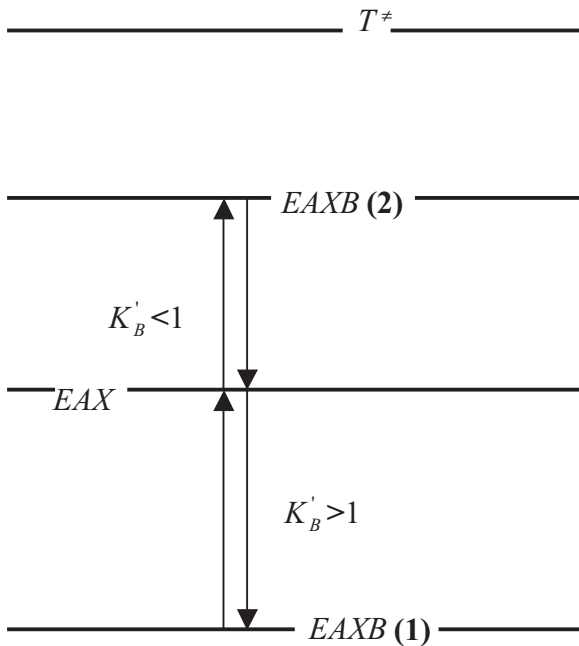


FIG. 6. – Réduction éventuellement possible des propriétés du système XY à celles des sous-systèmes X et Y. La réduction n'est possible que si X et Y sont indépendants l'un de l'autre (voir texte).

rons, à cette fin, les réseaux présentés dans les figures 7 et 8. Tous deux peuvent être considérés comme résultant d'une interaction entre les systèmes linéaires X et Y. Le premier réseau (Fig. 7) peut correspondre à une protéine qui possède deux catégories de sites différents. Le premier type de site fixe, par exemple, le ligand *x* et le second fixe le ligand *y*. Un réseau se forme que l'on appelle XY. Le problème de la réduction consiste à savoir s'il est possible de prédire l'organisation de XY à partir de celles de X et de Y. Est-il possible, par exemple, de déterminer les pro-

abilités d'occurrence, $p(x,y)$, des divers états à partir des probabilités $p(x_i)$ et $p(y_j)$? Une telle prédiction n'est possible que si les systèmes X et Y sont indépendants l'un de l'autre, c'est-à-dire dans la mesure où la fixation de *x* sur la protéine n'affecte pas celle de *y* sur cette même protéine. D'un point de vue mathématique, cela revient à dire que XY est le produit cartésien de X par Y.

Si, par contre, X et Y ne sont pas indépendants l'un de l'autre (Fig. 8), par exemple s'il existe, sur la protéine qui fixe les ligands *x* et *y*, une seule catégorie de sites susceptibles de fixer ces ligands, une compétition apparaît entre eux qui se traduit par une corrélation négative dans la fixation des deux ligands sur les mêmes sites. Dans ce cas, il n'est pas possible de réduire les propriétés du système XY à celles de X et de Y. Ainsi, même avec des modèles aussi simples que ceux présentés ici on voit que la démarche même de réduction est risquée et, le plus souvent, impossible.

DISCUSSION

Les considérations qui viennent d'être présentées et discutées sur des modèles volontairement très simples de la réalité biologique permettent de présenter quelques remarques générales qu'il est possible de résumer ici. La plupart des réseaux biologiques, par exemple les réseaux métaboliques, renferment une information mutuelle qui n'est en rien liée à un processus de communication mais qui exprime, en termes quantitatifs, le degré d'organisation et d'intégration de ce réseau. On peut, dans cette perspective, définir trois types de réseaux : un premier type regroupe des réseaux caractérisés par l'absence d'intégration, qui ne constituent pas des systèmes, et ne se comportent pas comme des ensembles cohérents, mais comme des collections d'éléments simplement connectés les uns aux autres ; le deuxième type de réseaux regroupe de véritables systèmes possédant une intégration positive

et caractérisés par un petit nombre de degrés de liberté ; le troisième type enfin rassemble des systèmes qui possèdent une intégration négative, se comportent comme des ensembles cohérents possédant des propriétés collectives, créent leur propre information et possèdent des

propriétés émergentes irréductibles à celles de leurs composants. Des systèmes de ce dernier type peuvent être considérés comme complexes. Cette information mutuelle, que j'ai donc appelée information mutuelle d'intégration du réseau, se superpose à l'information génétique de la

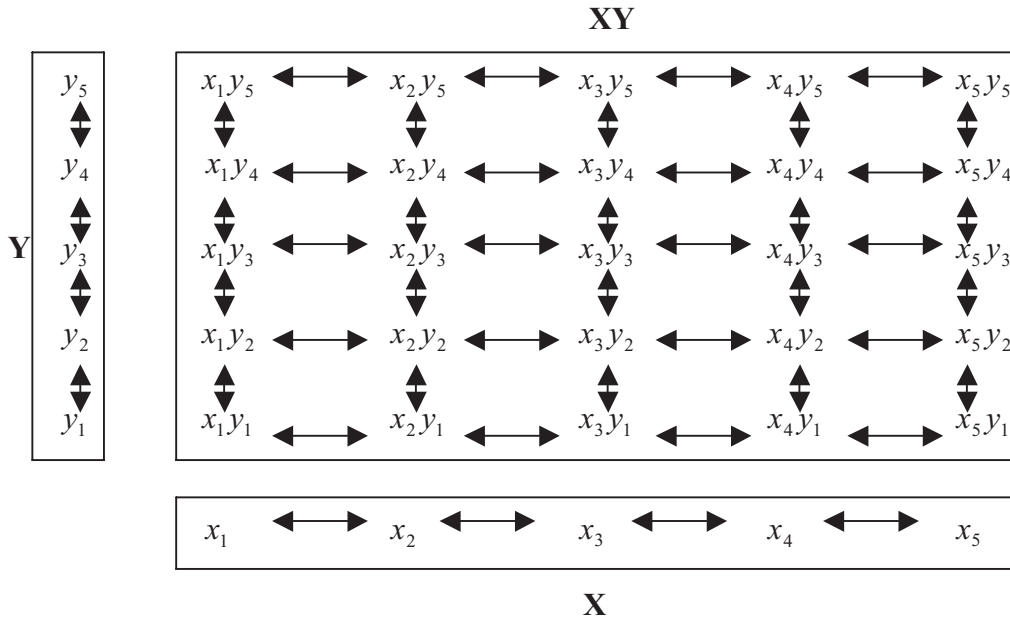


FIG. 7. – La réduction des propriétés du système XY à celles de X et de Y est impossible, si la fixation de x est indépendante de celle de y (voir texte).

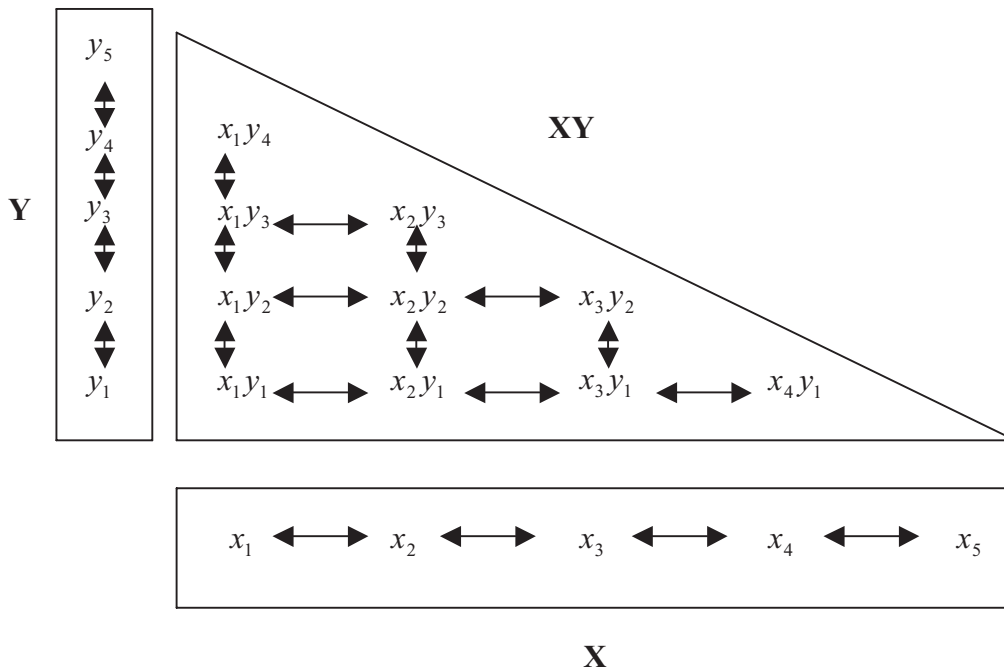


FIG. 8. – La réduction des propriétés du système XY à celles de X et de Y est impossible. Les deux sous-systèmes x et y étant négativement corrélés, la réduction est impossible (voir texte).

cellule. Contrairement à cette dernière, elle est sujette à modulation sous l'influence d'agents variés. Dans cette perspective, il apparaît donc erroné d'identifier l'information globale de la cellule à son information génétique.

La théorie des réseaux a fait, dans le courant des dernières années, des progrès considérables (Albert & Barabasi, 2002). Il semble maintenant possible de formuler cette théorie en termes généraux, indépendants de la nature des nœuds des réseaux considérés. Les réseaux biologiques partageraient ainsi de nombreuses propriétés communes à de nombreux systèmes non biologiques. De manière surprenante, cette science générale des réseaux, si elle existe, transgresse les frontières entre des disciplines scientifiques considérées jusque là comme radicalement différentes, en particulier les frontières entre les sciences « dures » et les sciences « sociales ». De plus, en mettant l'accent sur la notion de *relation*, indépendamment de la nature des éléments qui sont en relation, cette science générale donne une actualité inattendue à la *catégorie de relation* de la métaphysique aristotélicienne.

La théorie classique de l'information de Shannon est en fait une théorie de la communication. L'élément central de cette théorie est de souligner comment l'appariement spécifique de signes, ou de lettres appartenant à deux alphabets différents, permet à un canal de communication de transférer un message d'un émetteur à un récepteur. Un processus de communication est soumis au principe de sub-additivité qui exprime simplement, en termes quantitatifs, l'impossibilité où se trouve le canal de communication d'engendrer sa propre information. Cette même idée d'un appariement spécifique de signaux moléculaires est au cœur même de l'étude présentée ici sur l'information et l'organisation des réseaux. Toutefois, une telle organisation n'est pas soumise au principe de sub-additivité comme le sont les canaux de communication. Cette situation explique ainsi la possibilité de phénomènes d'émergence et de complexité dans les réseaux.

Enfin, l'idée probablement la plus générale, que l'on peut tirer des considérations développées plus haut, réside dans la différence fondamentale qui existe entre complexité et complication (Ricard, 2003). Les phénomènes d'émergence et de complexité peuvent être mis en évidence sur des systèmes apparemment très simples parce que constitués d'un petit nombre d'éléments. Ils sont souvent aussi décrits sur des systèmes compliqués, car constitués au contraire d'un grand nombre d'éléments. Mais cette complication n'est toutefois pas nécessaire à l'existence de la complexité qui n'est en fait qu'un état particulier d'un système.

BIBLIOGRAPHIE

- Albert R. & Barabasi A. L., Statistical mechanics of complex networks. *Rev. Mod. Phys.*, 2002, 74, 47-97.
- Arthur W. B., Complexity and the economy. *Science*, 1999, 284, 47-97.
- Beckner M., Reduction, hierarchies and organization. In: Ayala F. J. & Dobzhansky T. (eds). *Studies in the Philosophy of Biology*. Macmillan, London, 1974, pp. 163-177.
- Callagher R. & Appenzeller T., Beyond Reductionism. *Science*, 1999, 284, 79.
- Crick F. H. C., Barnett L., Brenner S. & Watts-Tobin R. J., General nature of the genetic code for proteins. *Nature*, 1961, 192, 1227-1232.
- Descartes R., Règles pour la Direction de l'Esprit. Troisième édition, traduction et notes par J. Sirven, Vrin, Paris, 1959.
- Descartes R., Discours de la Méthode. Flammarion, Paris (réédition), 1992.
- Goldenfeld N. & Kadanoff L. P., Simple lessons from complexity. *Science*, 1999, 284, 87-89.
- Hempel C. G., *Philosophy of Natural Science*. Engelwood Cliffs, New Jersey, Prentice Hall, 1970.
- Jeong H., Tombor B., Albert R., Oltvai Z. N. & Barabasi A. L., The large scale organization of metabolic networks. *Nature*, 2000, 407, 651-654.
- Kupiec J. J. & Sonigo P., Ni Dieu ni gène. Le Seuil, Paris, 2000.
- Monod J., Le Hasard et la Nécessité. Le Seuil, Paris, 1970.
- Parish J. K. & Edelstein-Keshet L., Complexity, patterns and evolutionary trade offs in animal aggregation. *Science*, 1999, 284, 99-101.
- Ricard J., Biological complexity and the dynamics of life processes. Elsevier, Amsterdam, 1999.
- Ricard J., Complexity, reductionism and the unity of science. In: Agazzi E. & Faye J. (eds). *The Problem of the Unity of Science*, World Scientific, New Jersey, London, 2001, pp. 97-105.
- Ricard J., Reduction, integration, emergence and complexity in biological networks. In: Agazzi E. & Montecucco L. (eds). *Complexity and Emergence*, World Scientific, New Jersey, London, 2001, pp. 101-112.
- Ricard J., La complexité biologique. *Pour la Science*, 2003, n° 314, 30-33.
- Ricard J., Reduction, integration and emergence in biochemical networks. *Biology of the Cell*, 2004, 96, 719-725.
- Ricard J., Emergent collective properties, networks and information in biology. Elsevier, Amsterdam, 2006.
- Robinson J. D., Reduction, explanation and the quests of biological research. *Philosophy of Science*, 1986, 53, 333-353.
- Shannon C. E., A mathematical theory of communication. *Bell System Technical Journal*, 1948, 27, 379-423.
- Shannon, C. E., A mathematical theory of communication. *Bell System Technical Journal*, 1948, 27, 623-656.
- Shannon C. E., *The mathematical theory of communication*. University of Illinois Press, Urbana, 1949.
- Thorpe W. H., Reductionism in biology. In: Ayala F. J. & Dobzhansky T. (eds). *Studies in the Philosophy of Biology*. Macmillan, London, 1974, pp. 109-138.
- Whitesides G. R. & Ismagilov R. F., Complexity in chemistry. *Science*, 1999, 284, 89-92.