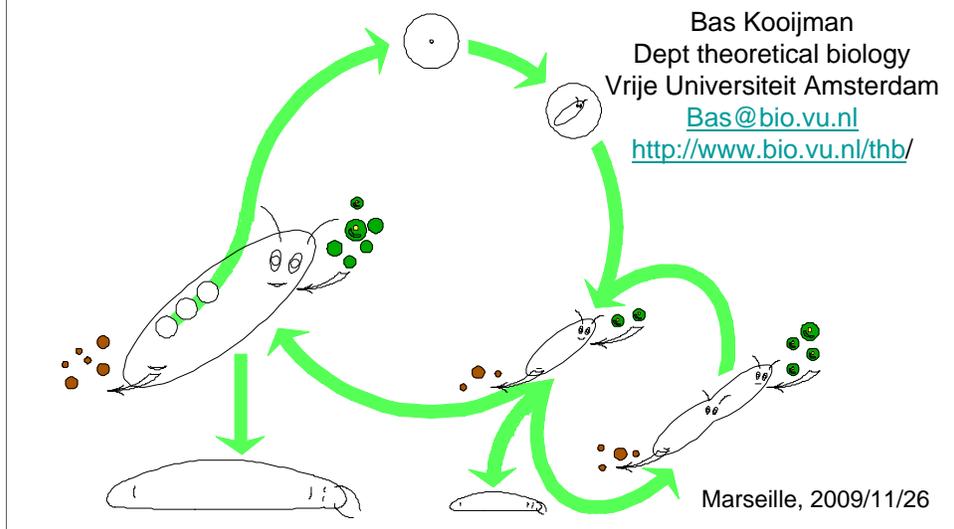


L'organisation métabolique possède une base formelle



Mesdames et messieurs,

Je suis très heureux et honoré d'être présent aujourd'hui ici pour recevoir le titre de Doctor Honoris Causa de l' Université de la Méditerranée.

Malgré 6 ans d'apprentissage du français, il y a longtemps, il est préférable que je parle de mon travail en anglais;

J'ai un peu honte de le dire et je vous présente mes excuses.

La Biologie Théorique

- Relie les différents domaines de la biologie entre-eux et la biologie à la physique, la chimie et la géologie par la formalisation d'abstractions
- Applique la méthodologie, la mathématique, et l'informatique à la biologie ciblant les liens entre l'abstrait et la réalité.
- Devrait vivre en symbiose avec la biologie expérimentale

La recherche de pointe moderne:

Un groupe d'expérimentateurs spécialisés appartenant aux différentes disciplines qui interagissent via les théoriciens.

A condition qu'il y ait suffisamment de connaissances partagées pour permettre l'échange (valable pour les expérimentateurs et les théoriciens).

La biologie expérimentale moderne comporte des champs disciplinaires extrêmement spécialisés.

Ceci est la conséquence de le plupart le recherche est en projects bres, la technologie performante et la littérature grandissante.

Cette spécialisation entrave le progrès.

Mon champ disciplinaire est la biologie théorique.

Cette dernière se spécialise dans la formalisation de regles générales.

Ce discipline à pour but de lier les différentes spécialisations de la biologie entre elles ainsi que d'établir des liens entre la biologie à la physique, la chimie et la géologie.

La biologie théorique a recours à la méthodologie, les mathématiques et l'informatique.

Elle cible les liens entre les mondes abstraits et réels.

Ces liens sont suffisamment complexes pour que la Biologie Théorique soit reconnue comme une discipline à part entière.

Cette discipline s'épanouit lors d'interactions soutenues avec la biologie expérimentale.

Je pense que la recherche moderne de haut niveau ne peut plus être produite par des individus travaillant de manière isolé.

Elle doit au contraire être réalisée par des groupes de scientifiques spécialisés dont les activités respectives sont coordonnées par des biologistes théoriques.

Modèles mathématiques appliqués à la Biologie

- Souvent utilisés pour des descriptions: "Comment...?"
tracer un courbe est plus facile à la main qu'avec un modèle
- Parfois utilisés pour dresser un scénario: "Et si...?"
- Rarement utilisés pour comprendre: "Pourquoi...?"
les hypothèses sous-jacentes du modèle lui confèrent sa valeur

Phrase souvent formulée par des personnes avec peu d'affinité pour les modèles :

"Un modèle n'est pas plus que ce qu'on y met"

L'attitude des théoriciens:

"Ceci est exactement pourquoi les modèles sont utiles"

La clé de la biologie théorique : rendre les hypothèses explicites, remplacer les hypothèses afin d'étudier les alternatives

Un modèle devrait découler uniquement d'hypothèses

Les modèles mathématiques appliqués à la biologie sont typiquement utilisés pour décrire des données.

Mais rien ne vaut un ajustement à l'œil pour bien décrire des données.

Parfois les modèles sont utilisés pour analyser des scénarios, mais ils sont rarement utilisés dans le but de comprendre des processus.

Ce sont les hypothèses utilisées pour bâtir le modèle qui lui confèrent sa valeur.

Les hypothèses peuvent être remplacées ultérieurement permettant ainsi l'étude d'alternatives.

L'élaboration d'une méthodologie pour ce processus de substitution des hypothèses est un élément clé de la biologie théorique.

La théorie du Bilan Energétique Dynamique

Question: Est-il possible de « penser » la biologie de la même manière que la physique *i.e.* de manière formelle, sans exceptions?

Réponse: Tentative avec un sujet essentiel en biologie : l'organisation métabolique

Question: La littérature sur la physiologie microbienne, végétale et animale est très distincte; comment obtenir des règles générales?

Réponse: Ignorer la littérature qui existe; recommence une fois que tout est relu; discerner les points communs aux différents organismes.

Question: L'organisation métabolique comprend différentes échelles spatio-temporelles; comment interagissent-elles?

Réponse: Les différentes échelles possèdent une cohérence locale et non globale; maintenir la simplicité du modèle en suivant ce principe et commencer par l'individu en tant que système dynamique..

Au fil des années je me suis demandé, est-ce possible de « faire » de la biologie comme on « fait » de la physique ?

A savoir: procéder avec des bases formelles ? Si on n'essaie pas, on ne saura jamais !

Ayant visité de nombreux habitats lointains, et faisant de l'histoire naturelle dans mon temps libre, je suis conscient de la grande diversité qui existe.

Je n'ai pas voulu mettre l'accent sur les différences entre les organismes.

Au contraire, je me suis penché sur la question: qu'ont tous ces organismes en commun ?

Je possède une perspective abstraite et je bâtis mon raisonnement autour d'un thème centrale: l'organisation du métabolisme.

Les points en communs entre les organismes se sont révélés être plus nombreux que je ne le pensais il y a 30 ans lorsque j'entamais une recherche ciblée sur le sujet.

Quelque piliers DEB

- Le cycle de vie d'un individu: embryon, juvénile, adulte (=niveaux d'organisation métabolique)
- La vie comme un ensemble de transformations chimiques couplées (réserve & structure)
- Les bilans de temps, d'énergie, d'entropie et de masse
- Les relations entre surface et volume (organisation spatiale et transport)
- L'homéostasie (contraintes stochiométriques via les « Synthesizing Units »)
- La syntrophie (la base de la symbiose, perspective évolutive)
- Les paramètres intensifs/extensifs : **Body size scaling**

La théorie du Bilan Dynamique Energétique (DEB) est le fruit de ces recherches.

Il s'agit d'une théorie qui formalise les processus d'assimilation et ingestion de substrat pour tous les organismes *i.e.* microorganismes, animaux, plantes.

La théorie DEB est biologiquement et chimiquement implicite. Les espèces et les composés ne reçoivent des noms que dans le cadre d'applications spécifiques.

La théorie comprend un ensemble d'hypothèses cohérentes et qui concordent les uns avec les autres.

Les applications pratiques requièrent des modèles mathématiques spécifiques qui sont dérivés des hypothèses.

Je pensais initialement que ces hypothèses seraient facilement remplaçables par d'autres lors du processus de validation les prédictions du modèles par des expériences.

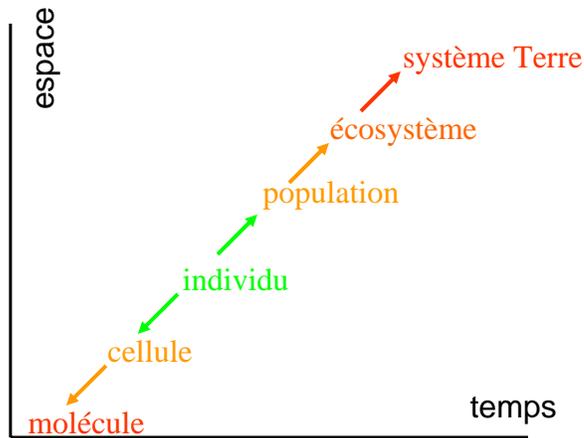
Par la suite il s'était avéré difficile voir impossible de remplacer ne serait-ce qu'une de ces hypothèses sans générer une incohérence au sein de l'ensemble des hypothèses.

Ceci semble indiquer l'existence d'un sous ensemble d'hypothèses qui serait à la base des hypothèses formulés aujourd'hui.

Au début la théorie était plus complexe. Mais la simplicité ne vient pas naturellement en science ;

Echelles Spatio-temporelles

Chaque processus possède un domaine caractéristique d'échelles spatio-temporelles



En changeant d'échelle spatio-temporelle certains processus prennent de l'importance tandis que d'autres processus en perdent. Cette propriété peut servir à simplifier les modèles (couplage d'échelles spatio-temporelles). Une petite échelle de temps et une grande échelle spatiale implique des modèles très complexes (et vice versa). Des modèles comprenant beaucoup de variables et de paramètres éclairent rarement l'utilisateur.

La théorie DEB respecte la cohérence entre les différents niveaux d'organisation biologique et cible en premier le cycle de vie individuel.

Après avoir ciblé ce dernier, les niveaux sub- et supra- individuelles sont envisageables.

Les échelles spatio-temporelles sont étroitement couplées d'un point de vue méthodologique.

Puisque beaucoup d'espèces sont unicellulaires le pas à faire entre la représentation d'un individu et la représentation des systèmes biochimiques n'est parfois pas très grand.

Les populations sont considérées comme des ensembles d'individus en interaction et les écosystèmes comme des ensembles de populations en interaction.

En montant ou en descendant l'échelle spatio-temporelle certains processus perdent de l'importance et d'autres en gagnent.

Je me suis posé la question, comment pouvons nous gérer la cohérence locale des différents niveaux d'organisation métabolique tout en évitant la complexité massive de modèles comportant beaucoup de variables et de paramètres.

Cette question a été la motivation derrière mes recherches. Je n'ai jamais vu de conclusions utiles sortir de modèles complexes.

Modèles empiriques = cas particuliers de la théorie DEB

année	auteur	modèle	year	author	model
1780	La Fontaine	La théorie DEB est axiomatique, elle est fondée sur les mécanismes	1950	Emerson	Croissance racine cube de colonies bactériennes
1825	Gompertz	elle ne doit pas servir à raccorder des modèles empiriques			
1889	Went	Puisque beaucoup de modèles empiriques	1951	Weibull	Probabilité de survie pour le vieillissement
1891	Huxley	se sont avérés être des cas particuliers de la théorie DEB			
1902	Henri	les données utilisées par ces modèles corroborent avec la théorie DEB	1957	Smith	Respiration embryonnaire
1905	Blackman		1959	Leudeking & Pirt	Formation de produits microbienne
1910	Hill	La théorie DEB est donc très bien vérifiée par les données expérimentales	1959	Chilling	Réponse fonctionnelle hyperbolique
1920	Pütter		1962	Marr & Pirt	Le rendement de la biomasse dépend de la maintenance
1927	Pearl		1973	Drcop	Dynamique de la réserve (quota de cellule)
1928	Fisher & Tippitt		1974	Rahn & Ar	Perte d'eau dans le œufs d'oiseaux
1932	Kleiber		1975	Hungate	Digestion
1932	Maynaord		1977	Beer & Anderson	Développement d'embryon de salmonidés

Beaucoup de ces modèles empiriques se sont avérés être des cas particuliers (ou bien de bonnes approximations numériques) de la théorie DEB.

Beaucoup de modèles sont très anciens et se rapportent à différents aspects de la vie.

Aucun des auteurs ne pouvait être au courant de la cohérence entre ces différents modèles.

Ce résultat auxiliaire m'a apporté une grande satisfaction.

La théorie DEB révèle qu'ils découlent tous de phénomènes physiques et chimiques simples et permet de comprendre les conditions pour lesquels ces modèles ne s'appliquent pas.

De plus chacun de ces modèles est reconnu car ils décrivent tous extrêmement bien les données.

Sur la base de ces preuves et des résultats obtenus au bout de 200 années-homme de recherche effectué par le groupe travaillant sur la théorie DEB, j'ose affirmer qu'à l'heure actuelle, la théorie DEB est la théorie quantitative biologique la mieux testée.

Applications de la théorie DEB

**La connaissance fondamentale
de l'organisation métabolique
possède de nombreuses applications**

- bioproduction; agronomie, aquaculture, pêche
- contrôle des invasions
- biotechnologie, traitement des eaux usées, biodégradation
- (eco)toxicologie, pharmacologie
- médecine; biologie des maladies
- changements globaux; modélisation biogéochimique du climat
- biologie de la conservation; biodiversité
- économie; développement durable

Définir « la vie » reste un défi. Je pense que la définition « la vie est un système dynamique possédant un métabolisme » peut être appliquée en pratique.

Puisque la théorie DEB traite l'organisation de l'individu en utilisant des principes physiques et chimiques de façon quantitative, les applications sont nombreuses allant de la biotechnologie au changement climatique. Certaines applications ont été bien travaillées e.g. écotoxicologie. D'autres applications (e.g. la médecine) pourraient être développées.

Liens avec le groupe de JC Poggiale

- Collaboration Marseille/ Lyon/ A'dam < 1998 sur les méthodes d'agrégation:
 - NWO- van Gogh exchange program (with P Auger)
 - Math Comp Mod* **4** (1998): 109-120; *Ecol Mod* **157** (2002): 69-86
 - Biol Rev* **78** (2003): 435-463; *J Theor Biol* **238** (2006): 597-607
- Professeur invité en 2007/2008: ateliers de travail
- Double doctorats
 - Caroline Tolla 2006, Marie Eichinger 2008, Yoan Eynaud 2013(?)
- Sousa, Domingos, Poggiale & Kooijman: éditeurs du numéro spécial DEB de la revue *Phil. Trans Royal Soc* à paraître 2010

Cette lecture: <http://www.bio.vu.nl/thb/users/bas/lectures/>

Les interactions de mon groupe avec mon collègue honoré, Jean-Christophe Poggiale date de plus d'une décennie lors de notre collaboration avec Pierre Auger au sujet des méthodes d'agrégation financé par une bourse NSE-van Gogh.

Ces méthodes sont utilisées pour simplifier les modèles, et se basent sur une séparation spatio-temporelle.

Ceci constitue un pas essentiel dans l'utilisation de modèles en biologie.

Il y a deux ans Jean-Christophe Poggiale m'a invité en tant que professeur ici, à l'Université de la méditerranée, où nous avons enseigné des stages et encadré deux doubles doctorats.

Nous avons également interagi dans des écoles d'été internationales (Sequenza) et lors des divers télé-cours DEB.

Nous collaborons actuellement dans le contexte du groupe AQUAdeb qui reçoit un financement Ifremer ainsi que dans le « editorial board » du numéro spéciale DEB des Transactions of the Royal Society qui sortira l'année prochaine.

J'aimerais le remercier de m'avoir proposé comme candidat pour recevoir le titre honorable de Docteur *Honoris Causa* au sein de cette université.

J'anticipe avec beaucoup de plaisir la suite de cette fructueuse collaboration.