

Physique du vivant

RÉSUMÉ

La physique du vivant couvre des domaines extrêmement variés qui se regroupent autour de trois thématiques principales : **l'instrumentation pour le vivant**, les **systèmes modèles** pour l'expérimentation, et les **concepts et modèles théoriques**. Les perspectives qui découlent de ce domaine de recherche se trouvent d'une part dans les enjeux sociétaux, notamment en **lien avec la santé**, d'autre part dans la **compréhension fondamentale** de systèmes complexes que sont les systèmes vivants. La multiplicité des échelles d'espace et de temps mises en jeu dans le vivant, l'organisation et la dynamique spécifiques à ces échelles, ainsi que leur couplage, présentent des défis pour la physique de la matière complexe à l'équilibre et hors d'équilibre. Par ailleurs, ces approches physiques permettent souvent de conceptualiser et de modéliser des phénomènes génériques observés dans des systèmes vivants très différents, et ainsi faire un pont de compréhension entre des disciplines qui se trouvent scindées en domaines différents de la biologie.

Comprendre comment la matière vivante est organisée nécessite une quantification et une compréhension de ce qu'est la **matière active** et d'en prendre en compte les contraintes, comme la paroi rigide de certains types de bactéries, ou la matrice extracellulaire des tissus. La matière vivante peut aussi être génératrice de contraintes, par exemple en créant une tension au pourtour d'un amas cellulaire due à la contraction ou à l'extension de chaque cellule, et ainsi se déformer et croître par des effets collectifs qui font l'objet de modélisation physique à toutes les échelles. Enfin, l'auto-organisation ou l'auto-assemblage des systèmes vivants, comme par exemple le remodelage du cytosquelette au cours de la division cellulaire ou la cicatrisation des tissus, sont régis par des lois couplant les propriétés électro-magnétiques, la signalisation ou la biomécanique et intégrant des boucles de rétroaction suivant les stimuli externes. Comprendre cette complexité est un défi pour la physique.

Les systèmes vivants sont une source d'inspiration pour explorer de nouvelles questions de **physique hors d'équilibre**. L'utilisation de systèmes modèles (biochimie de synthèse, mais aussi bactéries, microalgues, voire animaux) offre une variation des paramètres expérimentaux permettant d'affiner les modèles ou de tester des prédictions théoriques (rhéologie, transitions de phase, etc.).

Quantifier la conversion et l'utilisation de **l'énergie chimique** (par exemple la consommation d'adénosine-triphosphate) dans la matière

active passe par la connaissance et la compréhension des mécanismes de transduction de l'énergie, du rôle des flux d'énergie et de leurs fluctuations spatio-temporelles, ainsi que des mécanismes moléculaires de régulation associés.

Le **traitement de l'information** dans le vivant mène à une prise de décision (par exemple lors de l'initiation du développement d'un membre ou d'un organe) qui peut être abordée par des approches physiques aussi diverses que l'hydrodynamique, le traitement de l'information génétique, ou la biomécanique.

La **modélisation physique** nourrie et inspirée de modèles expérimentaux épurés, quantifiables et reproductibles permettra de faire varier les paramètres du système et inspirer et nourrir les hypothèses des lois physiques du vivant. Une approche globale prenant en compte tous ces aspects, ainsi que les variables des systèmes vivants ou inspirés du vivant, pourra alors émerger.

Le développement de **nouveaux instruments d'imagerie**, optique, par rayons X, électronique, ou acoustique, permettra d'avoir accès aux informations aux petites échelles de temps et d'espace et nourrir les approches physiques intégrant toutes ces échelles auxquelles s'opèrent des changements dans la matière vivante.

Physique du vivant

INTRODUCTION

Les **systèmes vivants**¹ sont constitués de sous-unités qui relient les échelles allant du microscopique (molécules) au macroscopique (des organismes jusqu'aux populations et écosystèmes) avec une organisation définie et dynamique, parfois déterministe, souvent stochastique. La question centrale abordée par la **physique du vivant** est de savoir comment ces sous-unités fonctionnent et s'auto-organisent passivement ou activement dans l'espace et le temps, en utilisant les apports d'énergie libre et les échanges d'information, pour assurer des fonctions biologiques. Le couplage entre **matière, énergie et information** est ainsi important, car il permet aux systèmes vivants de s'adapter à des contraintes fluctuantes dans le temps et l'espace et permet l'émergence de phénomènes d'auto-organisation et leur évolution.

L'approche de la physique diffère de celle de la biologie de par son point de vue et sa méthodologie. Elle cherche à décrire les mécanismes du vivant en utilisant les lois fondamentales de la physique, elle met en évidence des nouveaux concepts et potentiellement des nouvelles lois physiques issues de la complexité des systèmes vivants. Les physiciennes et physiciens du vivant développent de nombreuses interactions avec d'autres domaines de la physique (instrumentation, recherche de solutions technologiques), mais aussi de l'informatique, des mathématiques, de la biologie, de la chimie, de l'ingénierie. L'ensemble de ces connaissances contribue de manière fondamentale non seulement à la physique du vivant, mais aussi à d'autres branches de la physique telles que la physique de la matière et les systèmes complexes, la physique pour la santé et l'environnement, le développement de systèmes biomimétiques et de matériaux bio-inspirés aux propriétés innovantes. Ces connaissances peuvent déboucher sur des applications dans les biotechnologies.

Cette prospective est présentée à travers six parties. Les trois premiers concernent les grands concepts communs à l'ensemble des systèmes vivants, à savoir, l'organisation de la matière, la conversion de l'énergie, et le traitement de l'information. Ils sont suivis par les parties concernant les mécanismes d'évolution et d'adaptation, la matière

et les matériaux bio-inspirés, le biomimétisme, et finalement l'instrumentation et les défis technologiques. Certains sujets sont en phase de maturité et toujours actifs, et pour lesquels la France y est l'un des acteurs majeurs sur la scène mondiale, d'autres sont à des stades précoces de développement.

ORGANISATION DE LA MATIÈRE

Les systèmes vivants ont été historiquement étudiés du point de vue de la physique de la **matière condensée**, de la **mécanique statistique** et de la physique de la **matière molle**, afin de caractériser la structure et l'organisation des composants fondamentaux (e.g. l'étude de la structure et de la dynamique de molécules individuelles), ainsi que leurs propriétés physico-chimiques et mécaniques globales et leur rhéologie. Par exemple, les biopolymères cellulaires et les membranes ont été initialement décrits dans ce cadre, car l'énergie d'interaction de leurs constituants est de l'ordre de l'énergie thermique. Les systèmes biologiques sont toutefois intrinsèquement des systèmes multi-échelles à interaction multi-agents, où, à l'échelle locale, chaque constituant consomme de l'énergie. C'est pourquoi la physique de la **matière active**, développée pour décrire les propriétés physiques des mouvements collectifs de «particules» (protéines motrices, pompes transmembranaires, colloïdes, bactéries, animaux, individus, véhicules...), capables de s'auto-propulser dans un milieu sans l'action d'un champ de force externe, décrit potentiellement une partie importante des systèmes vivants. De même, les changements d'état de la matière biologique peuvent être modélisés dans le cadre de la théorie des **transitions de phase**, et des **phénomènes critiques et non linéaires**. En effet, suite à des perturbations de faible énergie, ou par des mécanismes de rétroaction, les systèmes vivants peuvent transiter vers un nouvel état dans l'espace des paramètres ou dans l'espace des phases. L'**instabilité** en tant que moyen d'apparition de phénomènes collectifs a été étudiée dans des systèmes auto-oscillants (résultant du mouvement collectif de moteurs moléculaires) tels que les stéréocils, le trafic intracellulaire, le mouvement collectif des cellules et d'organismes.

L'étude des systèmes vivants déposés sur des surfaces planes a permis de décomposer certains mécanismes

¹ Nous utiliserons le terme physique du vivant au lieu du terme biophysique en raison d'une forte évolution des thématiques de cette discipline au cours des vingt dernières années, et du rôle important des concepts physiques pour guider la compréhension des phénomènes biologiques, dans les approches à la fois expérimentales et théoriques.

moléculaires des fonctions du vivant. Aujourd'hui, de nouvelles techniques permettent de visualiser les systèmes vivants dans des situations plus physiologiques, dans leur environnement à trois dimensions. Nous citerons par exemple les nouvelles techniques de microscopie volumétrique, d'impression 3D, de manipulation (microscopies 3D, pinces magnétiques et optiques, microfluidique et microfabrication, modelage 3D) et d'analyse de données.

PHYSIQUE DES ACIDES NUCLÉIQUES, DES ENZYMES ET DES GÉNOMES

La caractérisation de la structure des acides nucléiques et des enzymes ainsi que leurs interactions moléculaires par spectroscopie de force à molécule unique (pinces optiques ou magnétiques) sont maintenant des sujets établis. La tendance future est l'étude des **complexes multiprotéiques** en interaction avec les acides nucléiques, le multiplexage de l'analyse et la mise au point d'outils pour sonder de nouvelles structures, la cinétique statistique des interactions et/ou la caractérisation de la stabilité de certains complexes pour des applications pharmaceutiques (ex. vaccins à ARNm).

L'utilisation extensive d'outils d'imagerie super résolue et de suivi de molécule unique, couplés à l'analyse haut débit et au séquençage de l'ADN ont permis d'initier l'analyse quantitative des propriétés d'organisation spatiale (ex. cartes de contact) et temporelle (dynamique des complexes de protéines et protéines/chromatine) des **génomés** (eucaryote et procaryote) ainsi que l'étude des propriétés mécaniques et rhéologiques du **noyau** et de la **chromatine**. La physique statistique et des polymères permettent de faire évoluer les modèles et les concepts. Cependant les lois d'organisation et de la dynamique interne entre différentes régions des génomes sont loin d'être suffisamment comprises pour expliquer les mécanismes de **contrôle épigénétique** et comment le noyau interagit avec le reste de la cellule.

Des adaptations de techniques de micromanipulation (e.g. traction magnétique) combinées à des techniques de pointe de marquage multicolore et à l'imagerie sont nécessaires pour répondre à ces questions. Le noyau est un exemple de la façon dont les fonctions biologiques peuvent conduire à des états physiques spécifiques tels que des **polymères enchevêtrés ou des condensats moléculaires**, et affecter les **propriétés rhéologiques** locales. Les techniques d'inférence et la physique des polymères, à l'équilibre et hors d'équilibre, offrent des méthodes pour décrire l'organisation du système, ainsi que les conformations moléculaires et la dynamique. De même, il apparaît nécessaire de **corrélérer les différentes échelles spatiales** qui décrivent à la fois le fonctionnement du génome à celles de la dynamique de la cellule entière. Ainsi, un nouveau champ de la physique du vivant se développe à l'échelle mésoscopique, entre l'échelle atomique ou moléculaire et celle de l'organisme. Le but ultime est de comprendre quels facteurs déterminent le contrôle épigénétique des cellules et des tissus lors d'étapes fon-

damentales de la vie (développement embryonnaire ou émergence de pathologies comme le cancer).

Si l'ADN est l'élément par excellence qui décrit la notion d'information dans les systèmes biologiques, c'est un succès de la physique moderne d'avoir proposé que la structure et l'action mécanique sur l'ADN nucléaire sont des éléments déterminants pour le fonctionnement cellulaire. Également, la physique s'attache à comprendre le **rôle d'autres interactions et couplages** (e.g. électromagnétique, acoustique) agissant sur l'**état des cellules dans les tissus**. Enfin, comprendre l'organisation et la synchronisation des événements cellulaires et génomiques dans l'extrêmement petit volume bactérien (~1 fL) représente un défi pour appréhender les lois d'auto-organisation biologique chez les procaryotes ouvrant à terme des perspectives en santé pour la conception de médicaments alternatifs aux antibiotiques classiques.

LE CYTOSQUELETTE ET L'ORGANISATION DES FILAMENTS DU CYTOSQUELETTE

Bien qu'il s'agisse d'un sujet mature, de nombreuses questions restent à explorer, telles que la transmission des forces au noyau, mais aussi la réorganisation du cytosquelette en tant que phénomène de séparation de phases (condensats moléculaires/compartiments sans membranes) qui a été considéré jusqu'à présent comme un processus d'auto-assemblage. Parmi d'autres sujets potentiellement liés au cytosquelette, citons l'auto-assemblage de structures supramoléculaires liées aux membranes, telles que les complexes de pores nucléaires (en association avec l'ARN) et les moteurs rotatifs. Le contrôle précis de la production de protéines et de l'environnement physico-chimique fournira les conditions nécessaires à l'étude de l'auto-organisation, de la structuration et des instabilités résultantes de l'interaction de nombreux acteurs moléculaires et, en perspective, au développement de nouveaux matériaux bio-inspirés.

SYSTÈMES MULTICELLULAIRES

L'auto-organisation dans ces systèmes se présente comme une réponse collective des cellules à des signaux chimiques internes et/ou externes (morphogènes, pH, O₂, nutriments) et physiques (mécaniques, hydrodynamiques, électriques, magnétiques, température) au cours d'une myriade de phénomènes tels que, entre autres, la **morphogenèse pendant le développement embryonnaire**, la **formation de biofilms bactériens**, la **cicatrisation des tissus**, la **formation de tumeurs et de métastases**, la **morphogenèse des plantes**. Comment les signaux et contraintes physiques et chimiques agissent-ils de concert pour que les formes apparaissent et que les fonctions émergent? Quelles sont les forces exercées par les cellules entre elles et avec leur environnement? Telles sont les questions actuellement abordées en étroite collaboration avec les biologistes et qui seront au cœur des recherches dans les années à venir. Les systèmes modèles vont des monocouches épithéliales

en 2D aux sphéroïdes en 3D en passant par les colonies bactériennes et les systèmes animaux (invertébrés et vertébrés). Le domaine des **organoïdes**, en plein essor, offre d'excellentes possibilités de recherche sur l'**auto-organisation des tissus** et la génération de formes suite au phénomène de **brisure de symétrie**, dans des conditions *in vitro* bien contrôlées. Du point de vue théorique, tous ces systèmes multicellulaires sont simulés à l'aide de plusieurs modèles numériques et analytiques (particules browniennes actives, modèle de Potts, modèle de vertex, mousses et cristaux liquides nématiques). Des études prometteuses traitent du **rôle des défauts topologiques et des contraintes géométriques** dans l'organisation des structures multicellulaires planaires (cicatrisation, biofilms, etc.), dans leur développement vers une structure 3D et dans l'organisation des organismes unicellulaires en organismes multicellulaires. L'un des principaux défis consiste à étendre les formalismes actuels de la matière active pour inclure les contributions de différentes échelles afin de décrire les phénomènes collectifs et émergents.

MORPHOGENÈSE ET CROISSANCE DES PLANTES

Les cellules végétales se différencient des cellules animales par leur paroi cellulaire rigide, non transparente et complexe et par l'impossibilité de les isoler pour des études sur cellule unique. Par ailleurs, il n'existe pas de bons systèmes artificiels de cellule végétale en croissance, et dans les systèmes réels, les conditions de croissance sont souvent difficilement reproductibles. De plus les modèles physiques de la morphogenèse, certes très poussés, sont encore insuffisants, avec de nouveaux axes et observables à explorer, d'autant que les approches menées sur cellule animale ne sont pas toujours transposables au monde végétal. Les recherches futures se concentreront sur les mécanismes qui régissent la morphogenèse des plantes. Il s'agira notamment d'étudier les forces intra et intercellulaires, la communication intercellulaire et les réseaux de régulation génétique qui régissent la **croissance et la formation de la forme des plantes**, comprendre comment les cellules végétales et les tissus s'adaptent à de forts gradients de pression, par exemple dans la plante de grande dimension, l'influence de l'environnement (lumière, gravité, température, stress mécanique et hydrique, champ électrique...). Ces études s'appuieront sur le développement de nouvelles technologies d'imagerie sur objets non-transparents et volumiques (RMN, tomographie de rayons X...). Il s'agira aussi de développer des approches quantitatives, avec un aller-retour entre simulation et expérience afin d'intégrer des données provenant de plusieurs échelles, des niveaux moléculaires et cellulaires à la plante entière, afin de construire des modèles prédictifs du développement et de la croissance des plantes.

PROPRIÉTÉS RHÉOLOGIQUES

Elles font partie intégrante de toute matière biologique et influencent la manière dont les liquides s'écoulent dans

les capillaires, les membranes se déforment, les cellules se divisent ou les embryons se développent, pour ne citer que quelques exemples. Malgré une large palette de techniques allant de la micro-échelle (AFM, microrhéologie passive ou active) à la méso-échelle (aspiration par micropipette, indenteurs et systèmes de confinement, gouttelettes déformables), les **mesures rhéologiques non invasives** dans les cellules et les tissus vivants restent un défi. L'élastographie ultrasonore, les sondes intracellulaires codées génétiquement (GEM), la microscopie de Brillouin ou la tomographie par cohérence optique sont parmi les approches prometteuses dans cette direction. De plus, la nature « modèle dépendant » des approches rhéologiques mène parfois à des résultats incompatibles entre différentes techniques et nécessite une approche théorique approfondie et complète.

PHASES DE LA MATIÈRE BIOLOGIQUE

Un domaine d'intérêt croissant en biologie cellulaire est la **séparation de phase liquide-liquide** (*liquid-liquid phase separation*, LLPS), un mécanisme qui explique la présence de larges complexes protéiques (ou protéines-acides nucléiques) et de compartiments sans membrane dans le cytoplasme, et qui est classiquement décrit comme une coexistence de phases. Un effort doit être entrepris pour l'étude des LLPS qui, bien qu'ayant été déjà bien décrites à l'équilibre, peuvent se produire hors équilibre dans les systèmes vivants. En effet, elles peuvent activer ou modifier des réactions biochimiques spécifiques, telles que la transcription, l'accumulation ou la dégradation des protéines, tout en pouvant également inhiber des interactions par des contraintes stériques. En outre, il a été démontré qu'elles jouent un rôle dans des situations pathologiques (en particulier les maladies neurodégénératives) et potentiellement aussi dans le contrôle épigénétique des génomes. Leur formation, leur stabilité et leur dynamique, le rôle de l'activité dans leur régulation, sont autant de questions émergentes pour la physique des systèmes vivants. Des outils sont actuellement en cours de développement, tels que les condensats codés génétiquement dans les cellules, où les paramètres physico-chimiques peuvent être mieux contrôlés. L'imagerie multimodale (voir les recherches en cours au synchrotron SOLEIL) permet aussi d'étudier les condensats de protéines, de leur structure *in vitro* et *in vivo* à leur localisation au sein des cellules. Depuis la thermodynamique des condensats moléculaires beaucoup de questions nouvelles émergent sur la matière biologique en **conditions extrêmes** (température, pression, pH, lumière) ainsi que sur la régulation des fonctions vitales et l'adaptation des **organismes extrémophiles**.

TRANSITIONS DE PHASE

Plusieurs systèmes biologiques sont déjà décrits comme le résultat de transitions de phase ou de phénomènes de **brisure de symétrie** par les biologistes (transition épithélio-mésenchymateuse, polarité cellulaire, polarisation électrique des neurones, organisation des tissus...). Pour

un théoricien, il s'agit de proposer des modèles simples et universels pour décrire de **nouvelles phases de la matière** et les mécanismes qui maintiennent les systèmes biologiques **proches d'un ou plusieurs états dans lesquels la probabilité de transiter doit être évaluée**. Expérimentalement, en utilisant les principes de la théorie du contrôle, un système biologique peut être maintenu dans un état critique en lui imposant certaines conditions et en les modulant en fonction de la réponse. La démocratisation de **l'optogénétique, de la microfabrication et des outils microfluidiques** permet le contrôle spatio-temporel de la stimulation d'une cellule à la fois, de l'expression d'un gène spécifique, de l'activation pharmacologique. Ces approches, combinées à l'introduction de nouveaux biocapteurs et de nouvelles méthodes de microscopie, nous permettront de sonder la **dynamique de systèmes biologiques** de plus en plus complexes et physiologiquement pertinents.

RÉSEAUX HIÉRARCHIQUES

Une caractéristique particulière de nombreux systèmes biologiques est la connexion entre différentes parties par le biais de réseaux physiquement connectés. Ces réseaux sont optimisés pour transporter de la matière (cytosquelette), de l'air (poumons), des fluides (systèmes lymphatiques, vaisseaux sanguins, transport de la sève dans les plantes), des informations (neurones), ou comme dans le stroma pour servir de matrice, d'échafaudage aux cellules afin de construire ou d'ancrer les organes. Ils présentent souvent une **allométrie**. La question de savoir si cela reflète une optimisation et quels sont les paramètres qui contrôlent cette allométrie est toujours d'actualité. Des développements récents en microscopie ouvrent des questions sur l'interface entre ces réseaux et les phénomènes de transport associés, par exemple l'échange de nutriments et de gaz au niveau du cerveau ou le transport actif axonal et dendritique, et l'altération dans des situations pathologiques.

CONVERSION ET UTILISATION DE L'ÉNERGIE

La conversion de l'énergie libre est un domaine historique entre biophysique et biochimie, se focalisant sur les mécanismes de la conversion de la lumière solaire (photosynthèse) ou des ressources matérielles en énergie sous forme d'ATP, par exemple, par les mécanismes de respiration. Ce processus de conversion a lieu au sein d'organelles centrales chez les eucaryotes, mitochondries (plantes et animaux) et chloroplastes (plantes), et dans la paroi bactérienne chez les procaryotes, contrôlant ainsi des processus actifs tels que la synthèse, la motilité et l'homéostasie cellulaire. Ces processus ne sont encore que rarement caractérisés aux échelles cellulaires et subcellulaires. La distribution spatio-temporelle des ressources énergétiques dans les cellules et tissus reste à être étudiée, de même que celle des gradients ioniques à travers des membranes lipidiques dans des conditions fortement dominées par les fluctuations (en dessous du millimètre et

de la milliseconde). Enfin, l'aspect du fonctionnement des systèmes biologiques en conditions de **ressources finies** a été seulement partiellement abordé dans les colonies bactériennes ou les processus de traduction ribosomale. Ces exemples illustrent **le lien intrinsèque entre énergétique et flux d'information** gérés par les cellules. Par exemple, la synthèse ribosomale des protéines est le processus cellulaire le plus coûteux en énergie, mais aucun modèle physique ou analyse bioinformatique n'est en mesure de prédire le taux réel de production ainsi que l'énergie nécessaire pour synthétiser une protéine. Le développement de nouvelles méthodes d'investigation, couplant l'analyse des données bioinformatiques avec les modèles physiques de transport se révèle ainsi nécessaires en biologie, santé et biotechnologies.

MESURES DES PROCESSUS ÉNERGÉTIQUES

Les processus dans les systèmes vivants sont non seulement hors-équilibre mais aussi souvent en régime de fortes fluctuations (e.g. thermiques, de concentration moléculaire, d'état biochimique). Les études expérimentales en molécule individuelle et de thermodynamique des petits systèmes ont initié le développement de disciplines comme la **thermodynamique stochastique** et la **cinétique statistique**. Ces disciplines permettent de mesurer/calculer non seulement des valeurs moyennes des observables physico-chimiques (flux de charge, travail produit, dissipation et production d'entropie...), mais aussi d'extraire des informations sur les mécanismes de transformation de l'énergie libre aux échelles micro et nanoscopiques par l'étude de leurs fluctuations. L'investigation des **processus de conversion et dissipation de l'énergie** à l'échelle des molécules et des cellules requiert des développements instrumentaux faisant appel aux nanosciences et aux technologies quantiques (e.g. nano-thermométrie, nano et microcalorimétrie, nano et microfluidique, sondes carbonées, photochimie) pour mesurer les variables fondamentales de l'homéostasie cellulaire et sub-cellulaire (température absolue, concentrations en charges électriques, ATP, ou autre nucléotide, pH...). L'apport de nouveaux biomarqueurs devrait permettre de monitorer le **métabolisme** mitochondrial ou cellulaire pour remonter jusqu'aux échelles embryonnaires et tissulaires. Ce type d'effort est multidisciplinaire et demande l'interaction de l'ensemble des nanosciences (chimie, physique, biochimie, électronique) avec des implications prévisibles en santé (métabolisme, cancer) et en sciences de l'environnement et de l'énergie (biomasses, métabolisme bactérien des composts azotés et carbonés).

ÉNERGIE, INFORMATION, ORGANISATION PAR DES PHÉNOMÈNES QUANTIQUES

L'étude de la **photosynthèse** et des **processus enzymatiques** apporte la signature de phénomènes de **biologie quantique** en milieu aqueux et à température ambiante (conversion lumière-énergie, effet tunnel, cohérence quantique...). Ces phénomènes qui connaissent un es-

sor à l'international doivent être regardés avec soin par la communauté de physique française tant du point de vue des principes (y compris sur ceux du calcul quantique) que des applications technologiques. L'observation d'effets collectifs ou de cohérences d'états stimulés par l'apport d'énergie dans des populations de protéines solubles pourrait révéler ou annoncer l'existence de nouvelles interactions à moyenne portée, pouvant jouer un rôle dans les processus d'organisation et de régulation des condensats moléculaires. Ces processus hors-équilibre thermodynamique soulignent la connexion subtile entre organisation de la matière, transmission de l'information et utilisation de l'énergie dans les systèmes vivants.

MOTILITÉ CELLULAIRE

On appelle motilité cellulaire le processus physico-chimique par lequel se meut une cellule animale grâce à sa machinerie moléculaire. Ce processus est éminemment coordonné, complexe et hors équilibre thermodynamique. Pour des cellules en suspension, il s'agit de décortiquer les techniques de nage dans des environnements variés, de comprendre le fonctionnement et la coordination des complexes moléculaires mettant en mouvement flagelles et cils. Pour les cellules adhérentes, il s'agit pour la cellule de coordonner ses déformations avec les interactions adhésives ou de friction avec l'environnement. D'autres processus biologiques comme la phagocytose et la division cellulaire font à peu près intervenir les mêmes partenaires au niveau subcellulaire. La compréhension de ces mécanismes reste parcellaire. Les questions ouvertes sont par exemple: l'origine du contrôle de la dynamique du cytosquelette, de la polarité des cellules, les mécanismes de transmissions des forces de l'extérieur vers l'intérieur « profond » de la cellule (son noyau) et réciproquement. Une description multi-échelle globale depuis les protéines des complexes adhésifs et de régulation du cytosquelette (10 nm) jusqu'au déformations de la cellule (10 µm), à la fois mécanique, fluide (transport dans le cytoplasme) et métabolique est attendue. Des approches expérimentales avec une large gamme de microscopies depuis la microscopie électronique, la super-résolution jusqu'à la microscopie multi-spectrale 3D, avec des techniques perturbatives devront continuer à être combinées à des approches théoriques et numériques. L'IA devrait révolutionner l'analyse d'image des mouvements cellulaires dans des environnements complexes en particulier denses et 3D.

HOMÉOSTASIE

En biologie, l'homéostasie est un phénomène par lequel une propriété est maintenue autour d'une valeur optimale grâce à un processus de régulation, par exemple la température des organismes ou la composition sanguine. Parmi les questions actuelles très débattues, on peut citer l'homéostasie du pH intracellulaire ou du potentiel de membrane, la régulation du volume de la cellule et celui du noyau en conditions physiologiques (croissance d'un épithélium ou d'un embryon, cycle cellulaire) ou en pré-

sence de stress (mécaniques, osmotiques, biochimiques). À l'échelle multicellulaire on ne sait pas ce qui régule la taille d'une tumeur en croissance, d'une colonie bactérienne dans un environnement confiné ou comment les flux des fluides interstitiels traversant les interfaces confinantes influencent cette régulation. On cherche à comprendre comment le cerveau ou d'autres organes modulent la dimensionnalité de ses espaces extracellulaires pour contrôler l'(a) normalité de ces flux (nutriments, drogues).

TRAITEMENT DE L'INFORMATION

L'information est multiple dans les systèmes vivants, elle peut être de nature mécanique, chimique, électromagnétique, thermique; son traitement est un processus complexe et fondamental. Au-delà des phénomènes classiques de **perception sensorielle**, les phénomènes de **taxie** (chimiotaxie, phototaxie, haptotaxie...) ainsi que la **transcription**, la **réponse immunologique** peuvent être compris en termes de **processus d'information**. Dans cette optique, les objets biologiques sont des systèmes avec de nombreux degrés de liberté, soumis à certaines contraintes physiques et façonnées par l'évolution pour: **collecter** des données (lumière, molécule, ADN...), les **élaborer** (l'information passe par un canal, e.g. neurone, réseau biochimique, machinerie de transcription...) et prendre finalement une **décision** (activer un neurone, bouger dans une certaine direction, transcrire correctement un gène...) fondée sur des signaux incomplets ou bruités. La physique du vivant a donc certainement un rôle important à jouer dans la mesure des grandeurs associées à l'information, à sa production et à sa transmission ainsi que sur les mécanismes de mémoire et d'adaptation.

INFORMATION GÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNÉTIQUE

Un important verrou scientifique est dû au couplage intrinsèque **entre la matière** qui représente l'information sous sa forme physique **et son fonctionnement** même au niveau biochimique et biophysique. Un acide nucléique peut représenter à la fois un code/séquence comme une molécule avec un caractère enzymatique ou un substrat spécifique pour déterminer des mécanismes globaux de la cellule (e.g. division, croissance, mort) ou encore un élément non codant (dont on ne connaît pas la fonction, mais qui constitue la large majorité d'ADN nucléaire des cellules eucaryotes). De même, l'épigénétique montre que l'information génétique n'est pas exclusivement stockée sous forme de séquences de nucléotides innées, mais résulte aussi des interactions collectives entre molécules et substrats. Dans ce contexte, **les cellules se différencient** en fonction non seulement de leur code génétique, mais aussi de l'interaction prolongée avec l'environnement via une signalisation moléculaire intra-, inter- et extracellulaire fluctuante, une temporalité, auxquels s'ajoute le bruit intrinsèque lié à l'expression génique. Ces décisions stochastiques génèrent une diversité cellulaire, qui est essentielle au développement des organismes, à l'utilisation optimale des ressources microbiennes ou à la survie dans un environnement fluctuant. Les mécanismes

qui sous-tendent les **décisions** des différents types de cellules restent méconnus et rejoignent des problématiques de l'évolution des organismes et de leurs études théoriques. La physique des milieux complexes et multiphasés, couplée à l'analyse des données génomiques, mais aussi d'**évolution dirigée**, devraient conduire à des analyses quantitatives de ces principes, et à en explorer l'impact sur le développement des organismes.

MÉCANOTRANSDUCTION

La mécanobiologie a quelque peu révolutionné les sciences du vivant depuis une quinzaine d'années, de l'étude du développement embryonnaire à la lutte contre le cancer en passant par l'ingénierie tissulaire. Ce domaine étudie comment les cellules réagissent aux forces mécaniques qui s'exercent sur elles. Un certain nombre de récepteurs sensibles aux contraintes mécaniques, de cascades (ou voies) de mécanotransduction, reflétant les réseaux de couplages complexes entre la mécanique, la biochimie et l'expression génétique sont aujourd'hui identifiés. La déformation mécanique du noyau a certainement un effet direct sur cette régulation génétique. Les défis pour la physique du vivant sont de mesurer les **propriétés mécaniques et chimiques** des cellules et tissus en réponse à des modifications génétiques contrôlées et vice versa ainsi que de proposer des **mécanismes mésoscopiques et multi-échelles** de la mécanotransduction. Les approches expérimentales allieront des expériences avec perturbations contrôlées (pincés optiques, magnétiques, ablation, optogénétiques, microfluidique), avec un contrôle génétique, une imagerie utilisant des sondes ou biomarqueurs moléculaires de forces mécaniques et du métabolisme. Cette approche perturbative sur des aspects mécaniques, physiques, biochimiques et génétiques demandera aux physiennes et physiciens d'être toujours plus en concertation avec les biologistes et les chimistes, de réaliser les analyses biologiques ou physiques sur les mêmes bio-échantillons, de rendre les protocoles robustes et transférables d'une communauté à l'autre. Etant donné que de nombreuses pathologies sont associées à des dérégulations de ces voies de signalisation, des dispositifs de tri, de diagnostic ou de criblage pourront certainement émerger de ses recherches.

MÉCANOTRANSDUCTION DANS LES PLANTES

Au cours de la morphogenèse des plantes, les contraintes mécaniques jouent un rôle important à toutes les échelles du développement de la plante, du noyau, de la cellule, mais aussi de l'ensemble du réseau de la sève et de l'organisation structurale globale des arbres (effets du vent et de la gravité). Différents résultats ont pu être obtenus sur les effets mécaniques de suppression hydrodynamique (turgescence) et de stress osmotique. Cependant, les **mécanismes moléculaires** correspondants restent inconnus. Sur de nombreux tissus, des techniques AFM ont été utilisées pour mesurer ou induire des contraintes mécaniques. Cela demande de développer des **mo-**

dèles mécaniques mêlant propriétés des parois et effet de la pression de turgescence. Les effets particuliers aux plantes tels que la sensation de la gravité ont été explorés. Le passage à des techniques optogénétiques est moins simple que pour des cellules animales du fait de l'effet de la lumière sur les plantes dans leur fonctionnement normal, sans parler des complications des techniques optiques du fait de leur faible transparence. Transposer ces techniques aux plantes sera un défi intéressant. À l'inverse, transposer les avancées faites pour des systèmes « plantes » vers les systèmes « animaux » sera un objectif pour les années futures, comme celui de s'intéresser à la poro-élasticité. La communication intra-plantes et inter-plantes via des signaux biochimiques et hydrauliques reste à comprendre en profondeur.

INFORMATION DANS LE CERVEAU

La recherche des principes physiques qui sous-tendent la représentation et la transmission de l'information dans le cerveau a conduit à la découverte des canaux ioniques et à la description mathématique la plus aboutie des interactions entre cellules. L'exploration du flux d'informations a également conduit à des méthodes expérimentales remarquables pour surveiller l'activité électrique des neurones, et à un large éventail d'idées théoriques sur la manière dont l'information est représentée. Ces développements mettent en évidence le fossé entre la vision réductionniste qui s'arrête aux molécules et la vision fonctionnelle qui s'arrête aux descriptions abstraites des codes neuronaux et de la dynamique des réseaux. Grâce au développement de techniques fondées sur le contrôle des fronts d'onde permettant le **contrôle neural par optogénétique 3D**, la mesure de l'activité simultanée d'un grand nombre de neurones est sur le point d'affiner considérablement les modèles théoriques, tant pour la **représentation de l'information** que pour le **comportement collectif dans les réseaux neuronaux**. Un effort doit être fait pour pousser ces théories dans un régime qui inclut la dynamique complète de neurones, et relier les modèles abstraits de codage à la dynamique connue des canaux ioniques. Les théories du comportement collectif prédisent l'émergence de corrélations mesurables. Se pose alors la question des états collectifs minimaux (les plus simples) compatibles avec les corrélations mesurées qui permettent d'assurer les mêmes fonctions cérébrales. À l'échelle moléculaire, des questions restent ouvertes sur la **physique du transport des ions à travers les canaux** et leur impact sur le potentiel d'action, e.g. pourquoi et comment les cellules choisissent-elles les canaux ioniques à insérer dans une membrane parmi la centaine encodée par le génome ? Quelle organisation des canaux et quel coût énergétique permettent de transmettre une information robuste ? Quelle est l'efficacité du système ? Ce dernier exemple met en évidence la relation entre traitement de l'information et consommation de l'énergie par les cellules. Il faudra à l'avenir aller vers une description plus globale de ces notions, fondée sur la physique statistique hors-équilibre.

RÉSEAUX MATHÉMATIQUES ET APPROCHES OMIQUES

La notion de réseau s'utilise aussi pour décrire, mathématiquement et de manière intégrative, l'information et l'organisation complexe des interactions entre éléments moléculaires fondamentaux de la cellule (facteurs de transcription, protéines, métabolites, éléments du cycle circadien...). Elle fait appel à l'utilisation des données à haut débit dans les approches omiques ou aux réseaux d'interactions à l'échelle des populations d'organismes et d'écosystèmes. Ces approches de la biologie des systèmes et des systèmes écologiques voient une participation active des physiciennes et des physiciens dans l'effort encore inachevé pour fournir une description spatiale de ces réseaux et caractériser/inférer les échelles et les propriétés, physiologiques ou pathologiques, des cellules, tissus, organes et populations d'organismes.

ÉVOLUTION ET ADAPTATION

Si les sciences de l'évolution ont reçu une contribution théorique importante de la part des sciences physiques, il manque encore une connaissance quantitative des lois de l'évolution des systèmes vivants. Par évolution, on considère ici tous les processus de mutation, sélection et d'adaptation d'une population d'organismes à différentes échelles temporelles : de quelques heures pour l'évolution des spécificités d'une population bactérienne face à une pression environnementale (changement des conditions physico-chimiques, action de prédation...), à quelques mois ou années pour l'évolution d'une population cellulaire vers un état métastatique et cancéreux, ou à quelques millions d'années pour l'évolution d'une espèce et aux croisements entre espèces sur des périodes beaucoup plus longues. Les processus de réponse immunitaire entrent aussi dans ce contexte. En l'état actuel, **aucun modèle physique théorique ne prédit les événements rares de mutation et de sélection des gènes, leur temps et leur probabilité d'apparition.** Si les processus d'évolution se produisent dans un paysage multi-paramétrique, ils dépendent aussi de l'histoire parcourue par les organismes, et ne sont pas nécessairement soumis à des contraintes de ressources finies ou des conditions physico-chimiques de leurs environnements, demandant une quelconque optimisation. L'analyse massive des génomes et les expériences conduites sur des systèmes modèles à croissance rapide (bactéries, levures), couplées à des modèles statistiques de génomique des populations *in vitro* et *in vivo*, pourront probablement rendre compte d'approches quantitativement pertinentes d'ici une dizaine d'années. De même, Il est de grand intérêt de comprendre comment des organismes s'adaptent et survivent, modifiant leur génome, dans des **conditions physico-chimiques extrêmes** de pression, de pH, de température et même de vide (e.g. tardigrades).

Chez les plantes, savoir comment les différentes fonctions ont été optimisées est une question clé, tout comme **observer les écosystèmes** au cours de l'évo-

lution. De même, la question de leur adaptation à des variations environnementales parfois extrêmes (effet du vent, réchauffement climatique, sécheresse) reste ouverte. Pour le problème important de la résistance à la sécheresse, la question principale est comment le réseau hydraulique fonctionnant sous pression négative résiste, s'adapte, réagit aux dommages subis. Les problématiques d'évolution pour les plantes sont forcément globales et concernent la compréhension de l'interaction entre de nombreux organismes au niveau de tout leur écosystème (bactéries, champignons) avec des relations de pathogénicité ou de symbiose fructueuse.

BIO-INSPIRATION ET BIO-MIMÉTISME

La thématique du biomimétisme est très interdisciplinaire au niveau scientifique et très transversale de par ses enjeux sociétaux. Le biomimétisme s'inspire de la nature, des plantes, des animaux et des écosystèmes dans le but d'atteindre différents objectifs : isoler et mimer les mécanismes fondamentaux du vivant afin d'améliorer notre santé, optimiser nos mobilités, nos réseaux et nos communications, préserver nos ressources et nos écosystèmes, développer de nouveaux matériaux, de nouveaux médicaments. Une deuxième classe d'approches du biomimétisme concerne son utilisation pour une meilleure compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux (contrôle des paramètres du système et de son environnement).

BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE

Les cellules synthétiques permettent de mimer des fonctions essentielles des cellules ou de produire des médicaments, des bio-carburants (*bottom-up approach*). Ces cellules synthétiques sont constituées d'une bicouche lipidique ou d'une micro-émulsion emprisonnant des éléments essentiels comme l'ADN, des ARN, des sources d'énergie, des protéines et enzymes essentielles pour faire polymériser un cytosquelette et exercer les diverses fonctions envisagées.

SPHÉROÏDES, ORGANOÏDES

Ils sont fabriqués à partir respectivement d'une collection ou d'une (ou quelques) cellules, différenciées ou non. Lorsque celles-ci sont prélevées sur un patient, ces agrégats récapitulent autant que possible les caractéristiques du tissu ou de l'organe du patient. Ils sont donc le matériau idéal pour **tester de façon personnalisée une thérapie** (physique, chimique, génétique...) et pour **limiter l'expérimentation animale**. Leur conception demandera encore certainement un long dialogue entre spécialistes de médecine, biologie, mathématiques, ingénierie notamment pour bien prendre en compte le micro-environnement (contraintes et déformations mécaniques, consommation, sécrétion, dégradation et diffusion des facteurs solubles) et son couplage avec l'expression génétique, la différenciation.

MATÉRIAUX BIOSOURCÉS

Ils sont envisagés pour remplacer les énergies fossiles, pour la **chimie verte** ou comme source de matériaux (construction, isolation...). Ils peuvent aussi remplacer des processus énergivores et polluants par des solutions dans le domaine des **matériaux et surfaces dits «smarts»** (fonctionnels ou intelligents). On peut par exemple utiliser des structures végétales pour obtenir des fonctions n'existant pas dans la nature, comme la réfraction acoustique négative. De par leur nature multi-échelle et optimisée, leur sensibilité aux agents extérieurs et leur biocompatibilité, les matériaux biosourcés permettront de concevoir des **capteurs** pour la médecine personnalisée ou pour la robotique molle. Les physiciennes et physiciens devront dialoguer avec les biochimistes ou biologistes des plantes pour exploiter ou fabriquer de **nouvelles structures par manipulations génétiques**.

LES MATÉRIAUX À ADN OU ARN

Les matériaux à ADN ou ARN ou s'en inspirant, tels que les **origamis d'ADN**, permettront de construire des nanostructures pour des applications médicales ou pour le stockage à haute densité de l'information. Le biomimétisme à l'échelle moléculaire peut conduire au développement de matériaux à mémoire, de protéines synthétiques. Des **protéines artificielles** créées par évolution dirigée pourront aider à la constitution de ces matériaux, de médicaments ou à celle de biocapteurs, de biomarqueurs. Les approches hybrides d'intelligence artificielle combinées à des modèles physiques contribueront progressivement à la conception de ces nouveaux matériaux bio-sourcés, ou issus de la bio-inspiration moléculaire.

BIOMIMÉTISME COMPORTEMENTAL

Le biomimétisme du déplacement animal s'intéresse à des questions fondamentales d'optimisation de l'aérodynamique (oiseaux, insectes) ou de l'hydrodynamique (organismes aquatiques) en vue d'applications vers nos moyens de mobilités à diverses échelles (drones, robots, véhicules). L'observation et la modélisation des **mouvements collectifs de populations animales** (troupeaux, bancs, nuées) ou **cellulaires** (eucaryotes, bactéries, algues, protistes) permettent, par des modèles, d'extraire des informations sur les modes de communication entre ces agents. Elles constituent une source d'inspiration importante pour piloter des assemblées de robots et pour gérer des réseaux de communication ou de mobilités. Les **mécanismes de production de mouvement sans muscle** chez les plantes fondés sur des systèmes d'actuation simples suscitent un intérêt croissant dans le domaine de la **robotique molle**. De nouvelles questions émergent quant aux modes de communication (chimique, électrique, hydraulique...) pour la régulation des actuations. Cet aspect biomimétique concerne aussi la production d'écoulements.

INSTRUMENTATION ET DÉFIS TECHNOLOGIQUES

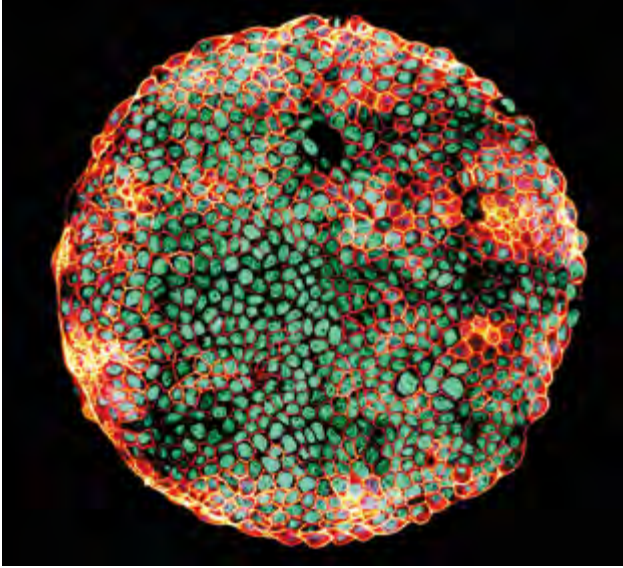
L'étude des systèmes vivants est à l'origine du développement d'outils et de technologies toujours plus complexes s'appuyant sur des interactions avec d'autres domaines de la physique, mais aussi, informatique et mathématiques, chimie et ingénierie. Les besoins concernent des outils d'imagerie et de spectroscopie, des capteurs et microsystèmes pour des mesures physiques dans leur contexte naturel (physiologique et pathologique), la récolte et le traitement des données.

LES MÉTHODES D'IMAGERIE

La physique a depuis longtemps développé des outils d'imagerie pour les sciences biologiques. Les efforts dans les prochaines années porteront sur la **microscopie multi-échelle** (e.g. imager tout un cerveau tout en gardant la super-résolution), en **3D et dans des milieux absorbants et diffusants**. Ils conduiront à établir une anatomie quantitative des tissus et à la génération d'une énorme quantité d'images 3D qu'il faudra traiter pour en extraire l'information intéressante, puis annoter, partager dans les banques de données. Les microscopies de super résolution ont connu un fort développement et auront certainement un grand avenir en particulier en infrarouge (IR) ce qui nécessitera le développement de nouveaux marqueurs dans l'IR (e.g. nanotubes de carbone), des nouveaux lasers à 1,3 μm et 1,7 μm . De même l'**imagerie 4D** permettant d'imager la dynamique cellulaire *in vivo*, et limitée par la quantité, la visualisation et la représentation des données générées, se dirige vers une imagerie plus intelligente s'appuyant sur des méthodes d'IA et d'inférence. Pour les neurosciences, les technologies devront être de moins en moins invasives pour s'adapter à des organismes non seulement vivants, mais en déplacement (*freely moving animals*) ce qui nécessitera le développement de nouveaux marqueurs et de microscopes avec optique miniaturisée et fibres optiques, une communication sans fil embarquée. Un autre effort sera porté vers les **technologies sans marquage et non perturbatives**. L'imagerie acoustique, photo-acoustique (imagerie de Brillouin), de phase, à contraste non-linéaire (SHG et THG), Raman cohérente, la tomographie en cohérence optique (OCT) ou encore la mesure de l'autofluorescence activée par impulsion laser femtoseconde ne devraient pas arrêter leurs progrès. Ces techniques sont particulièrement importantes pour l'étude des organismes pour lesquels le marquage est difficile et permettent de s'affranchir du risque d'artefacts liés au marquage.

FAISCEAU SYNCHROTRON

Historiquement utilisé en biophysique pour mesurer la structure des macromolécules (protéines), celui-ci se développe vers l'**imagerie pour l'étude du vivant**. Les évolutions techniques à venir suite aux mises à niveau (qualité du faisceau, taille du faisceau, intensité, cohérence, détecteurs), en particulier du synchrotron SOLEIL,



© Nicolas HARMAND, David Pereira, Sylvie HÉNON, Laboratoire Matière et Systèmes complexes (CNRS / Université Paris Cité), 2017

représentent une opportunité pour la France d'être pionnière dans ce domaine. Ils permettront des études multimodales et corrélatives, multi-échelles, avec une gamme de longueurs d'onde élargie de l'infrarouge aux rayons X durs, des temps de mesure de la micro-seconde à quelques heures, une résolution nanométrique, des mesures en conditions et environnements réels et extrêmes. Les nouvelles opportunités d'étude sont vastes, et de manière non exhaustive, il sera possible d'obtenir des **informations moléculaires résolues en temps et espace dans des cellules ou tissus, sur des organismes, hydratés, fixés ou cryogénés**; de corrélater la structure et la chimie d'objets 3D avec une résolution de 20 nm, de suivre des cinétiques de croissance, la dynamique de l'interaction de peptides ou drogues avec des bactéries ou couches lipidiques, d'étudier les séparations de phase liquide/liquide...

LES CAPTEURS ET MICROSISTÈMES

Les besoins en capteurs et microsystèmes sont divers. De manière non exhaustive ceux-ci concernent le **suivi du métabolisme**, en particulier énergétique, et des **mécanismes de régulation**; le développement de capteurs permettant par exemple la mesure de la conversion de l'énergie à l'échelle moléculaire (e.g. ATP vs travail, gradient protonique vs ATP) ou la mesure des flux d'oxygène dans le cerveau, et l'intégration de ces capteurs à plusieurs échelles pour des mesures corrélatives. L'essor fulgurant de la **microfluidique** ces 20 dernières années a permis de nettes avancées dans la caractérisation des systèmes vivants en fournissant des environnements sous écoulement contrôlé, permettant l'utilisation de faibles volumes ou quantités de matière biologique, le multiplexage des expériences, la réalisation de gradients chimiques ou encore d'imposer des contraintes mécaniques. Les avancées attendues de la microfluidique sont nombreuses. Les futurs systèmes offriront des environnements de plus en plus physiologiques. Ils pourront être modulaires pour la fabrication de systèmes plus complexes (*organ-on-a-chip*) ou faciliter le multiplexage, ils pourront intégrer des capteurs ou systèmes de mesure (MEMS, capteur de forces, mesures électriques) et traiter des flux plus réduits pour l'analyse en molécule unique (**nanopore** et **nanofluidique**). Des efforts seront également dévolus à l'amélioration de la compatibilité et de la synergie entre les dispositifs microfluidiques et

les modalités d'imagerie avancée, permettant l'imagerie en temps réel d'événements biologiques dynamiques à l'échelle microscopique.

LES DONNÉES

Nous assistons à une phase de **collecte de données d'une ampleur sans précédent**. Au-delà de l'appropriation et de l'amélioration des outils de l'IA, l'un des défis pour la communauté de la physique est de pouvoir intégrer des équipes interdisciplinaires faisant le lien entre les connaissances biologiques et l'analyse mathématique ou la modélisation à l'aide de concepts, d'interprétations et d'outils physiques. Du côté des biologistes, cela faciliterait l'interprétation des données, du côté des mathématiciens, cela accélérerait et faciliterait la modélisation, car les lois physiques contraignent les modèles statistiques (**IA hybride**). À cela s'ajoute le développement des approches corrélatives, multi-échelles, et multimodales qui mènent vers des systèmes de données à N dimensions toujours plus grandes. La notion de **réduction de la dimensionnalité**, permettant le passage d'une description complexe des cellules à un modèle minimal avec un nombre de paramètres réduit tout en conservant l'expression de la variabilité entre cellules et de leur comportement dans l'espace et le temps, est un enjeu de physique théorique et de physique statistique et de leurs applications à la théorie des réseaux. De plus, la **réduction des données conséquentes** par des modèles physiques devient un enjeu pour la **sobriété numérique**.

APPROCHES DE PHYSIQUE COMPUTATIONNELLES

Depuis le développement des méthodes numériques et l'utilisation des grandes infrastructures de calcul, l'étude des interactions moléculaires a nécessité le développement d'**approches computationnelles quantiques**, souvent **couplées à la dynamique moléculaire classique**, pour permettre une investigation multi échelle en temps et espace. Ces méthodes devront constamment évoluer pour pallier un besoin croissant de calcul, souvent lié aux approches d'IA, et pour répondre aux besoins de **modélisation de molécules synthétiques d'intérêt thérapeutique** (conception d'anticorps, antigènes, médicaments...) dans un contexte de **médecine de précision et personnalisée**. Elles profiteront des connaissances et des bases de données issues de la biochimie structurale, de la cryo-tomographie, des microscopies et spectroscopies super résolues.