

LES CAHIERS
DE
L'INSTITUT DE LA VIE

1967 No 11

LES
CAHIERS
DE L'INSTITUT
DE LA VIE

Siège: 89, Bd Saint Michel, Paris V^e
Téléphone: 033-94-86
Périodicité: trimestrielle

Prix du numéro: France 5 F. Étranger 6 F
Abonnement: France 18 F. Étranger 22 F
Conditions spéciales aux membres de
l'Institut de la Vie.
Renseignements au Siège.

SOMMAIRE

CONFÉRENCE INTERNATIONALE
PHYSIQUE THÉORIQUE ET BIOLOGIE
Versailles 26-30 juin 1967

pages

Préface	VII
Allocutions officielles P. AUGER, M. SCHUMANN, S. L. SOBOLEV, R. S. MULLIKEN, P. P. GRASSÉ et L. ROSENFELD	1
<i>Journée du 26 juin 1967, 1^{ère} séance</i>	
H. FRÖHLICH (Liverpool): Quantum Mechanical Concepts in Biology	13
I. PRIGOGINE (Bruxelles): Structure, Dissipation and Life	23
Discussions.	53

Les rapports et les discussions de la Conférence Internationale de Physique Théorique et Biologie, tenue à Versailles du 26 au 30 juin 1967, sont publiés dans les numéros 11 à 19 des Cahiers de l'Institut de la Vie.

Ils font d'autre part l'objet d'un ouvrage intitulé: Physique Théorique et Biologie — Theoretical Physics and Biology — publié en 1969 par la North-Holland Publishing Company, Keizersgracht 305-311, P.O.B. 3489, Amsterdam C (Pays-Bas). Par souci d'unité, nous avons respecté dans les présents cahiers, la numérotation des page de l'ouvrage.

Les langues officielles de la conférence étaient le français et l'anglais. Nous reproduisons les textes dans les langues d'expression de leurs auteurs.

Preface

Une interrogation fondamentale sur la vie et le destin de l'homme, tel est l'objet premier de l'Institut de la Vie. Fidèle à sa vocation et à son style, l'Institut de la Vie a pris l'initiative d'organiser une conférence internationale de Physique théorique et de Biologie. Cette manifestation fut placée sous le patronage de Monsieur le Ministre d'État chargé de la recherche scientifique et technique et de l'Union internationale de Physique pure et appliquée.

Ouverte par le Professeur P. Grassé, Président de l'Académie des Sciences, marquée par un discours de Monsieur Maurice Schumann, Ministre d'Etat chargé de la recherche scientifique et des questions atomiques et spatiales, cette conférence fut caractérisée par:

- son thème: la vie
- les multiples disciplines confrontées: de la physique théorique à la biologie
- la très haute qualité des participants: plus de soixante dix savants, dont plusieurs Prix Nobel, appartenant à quatorze nations,
- la volonté de dialogue d'abord, de coopération ensuite, malgré la diversité des langages et des méthodes.

Au cours des huit séances réparties en quatre journées, furent traités quelques aspects des problèmes de la vie depuis les conceptions théoriques jusqu'aux mécanismes physiologiques. Les titres de ces quatre journées montrent bien l'itinéraire choisi:

- concepts théoriques: concepts quantiques en biologie, physique statistique et thermodynamique
- physicochimie de la vie: données et problèmes: molécules biologiques et effets quantiques, aspects biochimiques
- l'information en biologie: information et codes, les structures formelles et la symétrie
- mécanismes physiologiques: régulations, rythmes biologiques.

Pour tempérer la rigueur logique de ce programme, un vaste champ libre fut laissé aux discussions, après la présentation de chaque rapport et de chaque communication sollicitée. Ainsi la réunion a-t-elle atteint son premier but: l'intercommunication entre disciplines très différentes.

Une telle conférence n'est pas une manifestation isolée. Elle marque le début d'une série dont nous n'entrevoions pas le terme. Une deuxième conférence se tiendra à Versailles du 30 juin au 4 juillet 1969. Et l'entreprise de l'Institut de

la Vie s'inscrit dans un ample dessein: conjuguer les ressources de la science contemporaine pour l'exploration d'un sujet fascinant, la vie.

Nous exprimons notre gratitude:

- aux membres du Comité Scientifique d'Organisation pour leur concours intellectuel: les Professeurs P. Auger, A. Fessard, H. Fröhlich, P. P. Grassé, A. Lichnérowicz, I. Prigogine et L. Rosenfeld ainsi qu'à tous les participants de la conférence.
- aux organismes publics et privés, aux entreprises et personnalités privées pour leur soutien matériel: le Ministère des Affaires Sociales, la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique, la Mutuelle Générale de l'Education Nationale, la Banque de France, la Banque Nationale pour le Commerce et l'Industrie, la Banque Neufelize, Schlumberger, Malet et Compagnie, la Banque Rothschild, la Banque Varin et Bernier, la Caisse des Dépôts et Consignations, la Caisse des Marchés de l'Etat, Monsieur André Chausson, les Ciments Lafarge, la Compagnie Minière, la Compagnie de Saint-Gobain, le Conseil National du Patronat Français, le Crédit Foncier, le Crédit Lyonnais, le Crédit National, la Discount Bank, la Fondation Synthesis (Eindhoven), Mademoiselle Joliot, la Société André Citroën, la Société Française des Pétroles B.P., la Société Générale, et les nombreux cotisants de l'Institut de la Vie, des plus prestigieux aux plus modestes.
- au Comité féminin d'accueil pour l'harmonie et la grâce qu'il a créées.
- à Madame P. Wissmer pour son inlassable activité.
- à Monsieur Frank de la North-Holland Publishing Company pour la conscience et le soin avec lesquels il a réalisé la présente édition.

M. MAROIS

OFFICIAL ADDRESSES
ALLOCUTIONS OFFICIELLES

Pierre AUGER
Professeur à la Faculté des Sciences de Paris
Président de la Commission des Sciences de l'UNESCO

Maurice SCHUMANN
Ministre d'Etat Chargé de la Recherche Scientifique et des Questions Atomiques
et Spatiales (France)

S. L. SOBOLEV
Academy of Sciences of the U.R.S.S.

R. S. MULLIKEN, Prix Nobel
Department of Physics, University of Chicago

ALLOCUTION D'OUVERTURE DE LA CONFÉRENCE

Pierre P. GRASSÉ
Président de l'Académie des Sciences, Paris

ALLOCUTION D'OUVERTURE DE LA PREMIÈRE SÉANCE

L. ROSENFELD
Nordisk Institut for Teoretisk Atomfysik, Copenhagen

Allocution de PIERRE AUGER

Monsieur le Ministre, Messieurs les Présidents, Messieurs les Directeurs généraux, Messieurs les Professeurs, Messieurs les Elèves, Au nom du Comité d'organisation, je vous remercie vivement, Monsieur le Ministre, d'avoir bien voulu honorer de votre présence cette réunion. Nous remercions tous les participants d'avoir répondu si nombreux à notre appel et d'avoir donné à ce colloque, dès son début, un niveau scientifique très élevé. Mais il n'y a pas que la substance intellectuelle proprement dite qui compte, dans un colloque, il y a cet impondérable que l'on appelle l'atmosphère, et il me semble que vous avez créé une bonne atmosphère, — ce qui par parenthèse nous console un peu de l'évidente mauvaise volonté de l'atmosphère extérieure. Recevez à ce point de vue les excuses du Comité d'organisation, qui n'a pu faire mieux. Il faudrait peut-être organiser quelques colloques sur la physique théorique et la météorologie, et on rencontrerait d'ailleurs bien des problèmes semblables à ceux que vous traitez: systèmes à n corps, structures dynamiques; nous avons réagi collectivement par l'instauration de transports actifs entre le Congrès et le Trianon et individuellement par l'usage de membranes à perméabilité sélective.

Ces considérations sur le temps qu'il fait pourraient paraître un peu marginales, à propos d'un colloque qui traite, sous une forme assez particulière sans doute, du problème de la Vie. Oui, scientifiquement, mais non du point de vue humain, du point de vue, disons, populaire. Le public s'intéresse passionnément aux progrès de la science, il admire les succès des savants, et attend avec espoir les résultats de colloques comme celui-ci, mais disons-le franchement, il est très souvent déçu.

Aux explorateurs de la haute atmosphère et de l'espace, constructeurs de satellites, il adressera ses félicitations pour la découverte des zones de Van Allen ou du vent solaire. Mais ce n'était pas exactement cela qu'il demandait, ce qu'il aurait voulu c'est savoir quel temps il fera cet été. Aux membres de ce colloque il adressera ses félicitations pour la meilleure compréhension de la pompe à sodium, mais ce qu'il aurait voulu, c'est savoir ce qu'est la vie, ou plus modestement ce qu'est le cancer. En cela, ce public montre qu'il n'a pas oublié la magie de jadis et ses mirages séduisants où on lui promettait la jouvence, la pluie et le soleil à volonté, le plomb en or. Nous lui donnons des particules étrange, le zéro absolu (ou presque), des RNA messagers, des isotopes plus ou moins explosifs. Alors il faut lui expliquer, lui faire comprendre que c'est par cette voie complexe, détournée, inattendue et rude que ses grands problèmes seront résolus — ou peut-être que leur solution apparaîtra soudain comme inutile parce que dépassée.

Au fond cela provient en grande partie de ce que la science se présente au public comme constituée d'une multitude de spécialités: on n'est plus physicien, mais physicien nucléaire, et même physicien nucléaire basses énergies, ce terme pouvant d'ailleurs prêter à équivoque car ces basses énergies correspondent à

des potentiels cent fois supérieurs à ceux de nos lignes à très haute tension! L'idée de la science comme une mosaïque de spécialités est un cadeau, un mauvais cadeau de ce dix-neuvième siècle que Léon Daudet appelait stupide. Mon père, qui était chimiste, me racontait comment sa carrière avait été rendue difficile à l'Université à cause de son obstination à vouloir faire de la chimie, et non pas seulement de la chimie organique, et plus spécialement de la chimie organique aromatique, et plus spécialement de la chimie organique aromatique hétérocyclique. S'il avait fait un tel choix et s'y était tenu, il aurait fait partie d'un cénacle qui l'aurait poussé en avant, alors qu'il était considéré comme un traître pour s'être intéressé aux acides phosphoriques, basement inorganiques...

Alors comment voulez-vous que le public comprenne ce que font ensemble des physiciens, — pire, des physiciens théoriciens! — et des biologistes, qui pour lui sont encore soit des médecins, soit des naturalistes. Il faut dire, en passant, que la Biologie si elle a pu pénétrer dans les Facultés, n'a pas encore pu pénétrer dans l'Académie où elle ferait sans doute figure de "parvenue" ou de nouveau riche devant les titres de noblesse des valeurs traditionnelles comme l'Economie Rurale par exemple, qui possède une section entière à elle toute seule. Le public doit être informé du grand mouvement actuel de la science vers une rupture des barrières entre spécialités et même entre les disciplines générales. Il doit savoir que les grands principes, les grandes lois traversent tout le champ des sciences, qu'elles soient exactes ou naturelles, et à condition qu'elles ne soient pas inexactes ou surnaturelles. Conservation de l'énergie, du moment cinétique, croissance de l'entropie, principe de symétrie, de relativité, lois quantiques, bien d'autres encore permettent de revenir à une conception unitaire de la science, conception qui avait été celle de l'antiquité et qui n'avait cédé que sous la pression de connaissances nouvelles venues en foule et en ordre dispersé.

Il y a pourtant une différence fondamentale entre le genre d'unité qui se présente à nous actuellement, et le genre d'unité recherché par l'antiquité—et il faut bien le dire, par la Renaissance elle-même, et jusqu'à l'aube de la révolution scientifique du 17^e siècle. Cette première unité était basée sur l'Homme, mesure de toutes choses, et individualité type. L'Homme devant se projeter sur l'Univers entier et se retrouver partout, dans le macroscopique du cosmos, dans le microscopique de l'atome. Ces atomes qui avaient les uns pour les autres des amitiés ou des haines. Maintenant, nous assignons à l'Homme une place plus limitée, parmi les organismes vivants, et c'est la Nature que nous projetons dans cet Homme, dans sa vie, dans sa pensée. L'antiquité tentait une biologie de la physique, de la chimie, de l'astronomie, tandis que nous tentons, vous tentez ici, une physique de la biologie—au moins d'une part aussi grande que possible de cette biologie. La jonction entre l'univers cosmique et atomique et le microcosme humain paraît devoir se faire en partant d'individualisations physico-chimiques moléculaires, caractérisées par des nombres précis, si complexes qu'ils puissent être, et en allant vers l'être vivant, virus, bactérie, cellule ou homme, à l'inverse de la recherche traditionnelle.

Cette marche décidée vers des généralisations précises et fécondes—au lieu des généralisations vagues et inhibitrices d'autrefois—cette ouverture sur des perspectives d'ensemble, ne signifie en aucune manière la disparition des spécialités et des spécialistes. Mais la spécialité est réservée à l'action, c'est-à-dire, à l'avance pas à pas dans la recherche. Nous sommes tous des spécialistes dès que nous agissons: spécialistes du volant sur la route, spécialistes de la pédagogie quand nous répondons aux nombreux "pourquoi" de nos enfants—ou petits enfants hélas pour moi,—ou même de la docimologie quand ces enfants nous présentent leur carnet scolaire. La docimologie est paraît-il la science de la notation des élèves, en particulier aux examens et concours. Nous sommes parfois de médiocres spécialistes, je le concède, dans ces activités, mais des spécialistes quand même. Or le physicien qui monte un appareil est électricien ou électronicien—et un bon spécialiste, s'il vous plaît, et plus tard un spécialiste des plaques nucléaires, des chambres à bulles, etc. La même chose vaut pour les chimistes et les biologistes, et je pense aussi pour les mathématiciens. Mais de plus en plus, dans la réflexion et la communication tout d'abord, dans l'expérimentation ensuite, nous trouvons des savants qui s'intéressent à la fois aux sciences dites exactes, mathématiques ou physiques, et aux sciences dites naturelles, c'est-à-dire aux aspects divers de la biologie. Mieux encore, des physiciens deviennent des biologistes, comme nous avons vu des mathématiciens devenir psychologues, ou des philosophes devenir ethnologues et apporter dans ces sciences de véritables révolutions.

En réalité, il ne s'agit pas de nouvelles rencontres, mais de véritables retrouvailles. N'oublions pas que Galvani était médecin et physicien, ce qui lui permit de mettre la biologie des cuisses de grenouille au service de la physique de jonction métallique et de découvrir le principe des piles électriques. Que Mayer, médecin, découvrit le principe de conservation de l'énergie, que Pasteur, chimiste, fonda la microbiologie et l'immunologie. Plus près de nous Schrödinger, Gamow, physiciens, s'intéressèrent à la génétique.

Mes chers collègues, tout ceci me fait penser à une remarque très pénétrante faite par un de mes amis, diplomate, qui se trouva placé professionnellement en contact avec des savants atomistes. "Je n'ai aperçu le véritable sens social de la science," m'a-t-il dit, "que le jour où j'ai compris que les scientifiques de par le monde étaient tous membres d'un même club." Un club sans réglementation écrite, sans formalisme à l'entrée ni cotisations annuelles, un club tacite en quelque sorte, mais cependant très fermé à ceux qui ne sont pas qualifiés pour en faire partie. Un club d'extension mondiale et dont l'influence, pour ne pas être souvent très apparente, n'en est pas moins considérable. Eh bien, vous formez ici un brillant échantillonnage des membres du club en question, venus ici à l'invitation de l'Institut de la Vie, pour confronter et échanger vos idées sur cette vie, justement, ou au moins sur certains de ses aspects qui paraissent les plus accessibles.

Au nom des membres du club mondial des scientifiques réunis ici, Monsieur le Ministre, je vous remercie encore une fois de nous avoir fait l'honneur de prendre place parmi nous et aussi d'avoir bien voulu m'écouter avec tant de patience.

Allocution de MAURICE SCHUMANN

Si l'on a vu des naturalistes devenir des chimistes, on a vu aussi des littéraires devenir ministres de la Science! Aussi ai-je eu tout à l'heure le sentiment d'être visé, quand mon ami, le Pr. Auger, s'est adressé à certains d'entre nous en les appelant "Messieurs les élèves". Nous allons voir si je suis un assez bon élève pour avoir compris le raisonnement que le Pr. Auger a tenu tout à l'heure et que je me suis efforcé de saisir au vol. D'une part, la biologie exprime, ou commence à exprimer les phénomènes vitaux en langage moléculaire. Et d'ailleurs Pr. Auger nous a lui-même cité un brillant exemple, en évoquant les acides ribonucléiques, le rôle qu'ils jouent dans la production des cellules. D'autre part, la physique théorique progresse, et progresse même rapidement dans la représentation des molécules: elle interprète les propriétés des molécules en langage mathématique. Par conséquent, le lien entre la biologie et la physique théorique est le lien entre le phénomène vital et le langage mathématique. C'est alors que surgit la grande question: va-t-on mettre, allez-vous mettre ou tenter de mettre la vie en équations? Allez-vous confier ces équations aux machines à calculer, qui effectuent plusieurs millions d'opérations en une seconde? Allez-vous, allons-nous ramener les phénomènes physiques à des déplacements d'électrons?

Et aussitôt surgit, à peine modifiée, la question que Jean Rostand posait, avec angoisse, lorsqu'il se demandait si l'homme était capable de prendre en main les commandes chimiques de son destin. Nous pourrions dire: l'homme est-il capable de prendre en main les commandes physiques de son destin? Y a-t-il une désintégration de l'homme parallèle à la désintégration de la matière? Dès que je pose cette question trois réponses me rassurent. Ces trois réponses se réfèrent à trois thèmes auxquels il m'arrive maintenant de penser chaque jour.

Le premier de ces trois thèmes—puisque je viens de parler de machines électroniques—est ce que l'on appelle désormais, d'un mot international, le "software". Je veux dire (nous voulons dire) l'ensemble des connaissances qu'il faut posséder pour appliquer les dispositifs techniques au traitement de l'informatique. Quelque chose d'infiniment rassurant à constater est que le "software", c'est-à-dire la part irréductible de l'intelligence humaine et du cerveau humain, entre pour 60%, d'après les estimations les plus récentes, dans le coût total de ces machines, dont certains se demandaient si elles n'avaient pas pour objet de rendre, à la limite, le cerveau humain inutile.

Le deuxième élément qui me rassure, c'est ce que je tends à appeler, de plus en plus, "la prédominance de l'application sur l'explication". A mon tour, je m'explique. Et je m'explique en raisonnant, si vous le voulez bien, par analogie. . . . En fait, nous ne savons pas désintégrer, c'est-à-dire faire disparaître, en la transformant en énergie, n'importe quelle masse, ou n'importe quelle matière.

Nous savons obtenir de l'énergie avec une petite partie de la masse d'un élément naturel. En réalité, on ne fait pas disparaître de la matière, mais on modifie la composition des noyaux et en conséquence l'énergie de liaison qui soude entre elles les particules des noyaux. De même, on peut bien me dire qu'un individu qui pèse 100 kilos contient 63 kilos d'oxygène, 19 de carbone et 9 d'hydrogène. Mais on me dit pas comment les cellules peuvent constituer un coeur qui bat, une main qui écrit, une bouche qui parle, ou un cerveau qui pense. Ce qui revient à dire que le vrai mystère ne recule pas. Me dira-t-on qu'il en ira autrement si l'on se situe au niveau ou au sein même des molécules? Assistera-t-on alors à des expériences qui permettront d'assimiler aux phénomènes physicochimiques le mécanisme intime de la vie? Mon sentiment est que le vrai triomphe est ailleurs, et que le titre même d'Institut de la VIE, qui nous rassemble ce soir, l'exprime. Le vrai triomphe, vous le remportez (pardonnez-moi, mes chers Maîtres cet apparent pragmatisme) quand vous déchiffrez le code génétique, quand vous prévoyez les modifications de l'hérédité, la guérison de certaines maladies, peut-être même du cancer, quand vous donnez les formules des acides nucléiques. Je songe, par exemple, à ce laboratoire de Chimie moléculaire, où peut-être, à l'heure où nous parlons, on est en train de choisir les types de molécules, qui, une fois marquées et chargées de radioisotopes, permettront non seulement de dépister les cancers, mais encore, fixées sélectivement sur les tumeurs, d'en accélérer la guérison. Vous allez en somme plus loin sur la voie de l'action bienfaisante que sur celle de l'explication totale. Et la Mathématique est l'outil avec lequel vous transformez le monde des réalités vivantes, comme elle fut l'outil avec lequel la Science a transformé le monde des réalités inertes.

Enfin, ma troisième et dernière réponse, donc ma troisième et dernière consolation, est ce que M. Auger appelait tout à l'heure le "Club". Je veux dire cette universalité de la recherche dont vous êtes les témoins et dont la découverte est si réconfortante pour un homme public, qui, quand le bonheur lui échoit d'être ministre de la Science, se dit qu'il peut et qu'il doit aller dans les capitales les plus diverses, pour y tenir et y entendre le même langage, pour y asseoir la coopération technique et scientifique sur les mêmes bases. En ce sens, le temps revient où Mersenne correspondait avec Torricelli, Leibniz avec toute l'Europe, le temps même un peu plus proche où, en pleine guerre napoléonienne, le physicien anglais Davy venait tout près d'ici pour recevoir un prix de l'Institut de France. Mettre "non la vie en équation mais l'équation au service de la vie": voilà l'enseignement de vos travaux, voilà peut-être aussi votre devise! Nul ne l'a mieux illustrée que Teilhard de Chardin, quand, dans une belle phrase qui fut mise symboliquement en musique, transformée en cantate par André Jolivet, il disait: "Jusqu'au dernier moment des siècles, la matière sera jeune, exubérante, étincelante et nouvelle... pour qui voudra!"

Allocution de S. L. SOBOLEV

Après d'aussi brillants discours, le modeste mathématicien que je suis n'ose plus même évoquer d'aussi vastes questions. Participant à un si important Colloque, je parlerai cependant, pour dire toute ma reconnaissance à M. Marois, à M. le Ministre, à tous ceux qui ont fait, de notre séjour à Versailles, une détente si agréable.

Comme mathématicien, j'ajoute que certaines questions ne peuvent être résolues dès maintenant par la physique théorique ou expérimentale, ni par la biologie; elles nécessitent l'apport de nouvelles idées, qui ne peuvent venir que des mathématiques. L'histoire nous en donne de nombreux exemples. Aucune grande découverte, dans les sciences, techniques ou naturelles, et autres, qui n'ait été précédée d'un demi-siècle de recherche mathématique! Tout le monde se moquait, disant que cette recherche était inutile et sotte. C'était l'exemple d'une géométrie non euclidienne, qui "ne pouvait être sérieuse". Mais quand, après soixante ou soixante-dix ans, fut élaborée la théorie de la relativité, tout le monde comprit que c'était vrai, et très intéressant.

Je ne suis qu'un modeste mathématicien, mais je ne suis pas très modeste quand je parle mathématiques!

Address by R. S. MULLIKEN

After the preceeding speakers, there is very little I could say, even if I were good at after dinner speaking. However I would like to express that this is the most interesting conference I have ever attended, with such a remarkable group of people of which some are old friends and some of them new friends. I congratulate the Comittee and I thank Professor Marois and his collaborators and the Comittee and I think I speak also on behalf of others who speak english in this respect.

Allocution d'ouverture de la Conférence par PIERRE-P. GRASSÉ

Mesdames, Messieurs,

C'est un grand honneur que de vous souhaiter la bienvenue. Pour venir à nous vous avez affronté les fatigues d'un long voyage et avez consenti à nous consacrer quelques jours d'un temps dont nous connaissons tout le prix. Au plaisir de vous accueillir s'ajoute un sentiment de sincère gratitude.

Nous mesurons aussi l'honneur que vous faites en acceptant de participer à cette conférence qui est vraiment vôtre. Plusieurs d'entre vous portent les noms les plus glorieux de la science contemporaine et rendent, par leur collaboration, un hommage aux chercheurs français qui en sont à la fois heureux et fiers.

Le comité organisateur de cette conférence tient à ajouter à ses remerciements l'assurance que tout sera mis en oeuvre pour que votre séjour à Versailles soit agréable et fructueux.

La science d'aujourd'hui perd de plus en plus le caractère strictement individuel qu'elle a présenté pendant des siècles. Ce n'est point tant au travail en équipe que nous faisons allusion qu'à l'impossibilité pour l'homme d'absorber, de s'assimiler une quantité illimitée de connaissances. Manque de temps, insuffisance de la mémoire, pour tout dire impossibilité physiologique de faire enregistrer par le cerveau la masse de faits, lois et expériences qui constituent une science. Le temps où un Buffon possédait la quasi-totalité du savoir scientifique de son temps, des mathématiques à l'histoire naturelle, est bien révolu. L'homme de science, si érudit soit-il, devient, souvent malgré lui, un spécialiste.

Pour que l'indispensable synthèse ne soit pas étouffée sous le poids des connaissances dont l'accroissement va s'accéléralant du fait de l'augmentation continue du nombre des chercheurs, il faut, de toute nécessité, recourir aux moyens propres à la maintenir possible. La multiplication des colloques, la rédaction de livres collectifs tendent à pallier les inconvénients de l'inéluctable spécialisation.

On ne peut douter que la rencontre d'aujourd'hui ne tende vers ce but, mais selon moi, elle a une fin plus importante et plus originale.

La biologie, science encore au début de son développement, considère les objets les plus complexes existant dans notre système solaire. Ses moyens ne sont pas proportionnés à la grandeur et à la difficulté de sa tâche; elle travaille presque toujours à tâtons car elle ne connaît que rarement la totalité des facteurs et des causes qui interviennent dans le déterminisme et le déroulement des phénomènes qu'elle étudie.

Les progrès des sciences de la vie furent très lents et c'est seulement depuis quelques années qu'ils se sont précipités. N'oublions pas que pendant des siècles, les phénomènes vitaux furent tenus comme irréductibles aux phénomènes physiques

ou chimiques: la vie étant la propriété de corps, ou organismes essentiellement différente des propriétés que possèdent les corps inertes. Aujourd'hui, nous savons que les phénomènes vitaux s'inscrivent sans aucun doute parmi les manifestations physico-chimiques mais que les réactifs, les appareils dont disposent les êtres vivants diffèrent de ceux qu'utilise ordinairement le physicien ou le chimiste dans son laboratoire. Cette originalité qui, sans doute, a sa valeur, n'autorise nullement à isoler les phénomènes vitaux dans une catégorie particulière.

Ainsi, d'emblée, l'union du physicien, du chimiste et du biologiste s'impose pour toute étude exhaustive et synthétique des phénomènes vitaux. Tandis que le biochimiste découvrait la vraie nature des constituants des êtres vivants et poussait son investigation jusqu'au niveau de la molécule, les biologistes, grâce au microscope électronique observaient, enfin, ces mêmes constituants sous leur forme réelle et, dans bien des cas, en voyaient les macromolécules constitutives.

Ainsi, peu à peu, l'intérêt s'est porté sur les phénomènes biologiques considérés à l'échelle moléculaire d'où la naissance d'une nouvelle discipline: *la biologie moléculaire*. La connaissance de la molécule de diverses protéines, d'hormones et des acides nucléiques a donné un grand élan à cette jeune science, qui, tout en suivant le déroulement des phénomènes au sein de la cellule, en définit les phases successives en termes physiques et chimiques.

Mais, dès maintenant, bien des chercheurs estiment que les constituants des êtres vivants doivent être étudiés au niveau des corpuscules. De ce fait, ce n'est plus à la physique classique que l'on doit recourir mais à la physique quantique. Nombreux sont les physiciens qui considèrent celle-ci comme étant la plus apte à expliquer les mécanismes biologiques.

Les phénomènes tels que les attractions qui s'exercent entre les chromosomes et entre les gènes homologues, l'influence des centrosomes, la production des mutations ressortissent, semble-t-il, à la fois de la biologie moléculaire et de la physique quantique. On pressent qu'il en va de même pour les phénomènes de la vision et de la mémoire. Les premières applications de cette physique à l'étude des acides nucléiques sont fort encourageantes et on a, dès maintenant, l'impression qu'elles ouvrent de nouvelles voies à la biologie. L'ère de l'application de la physique théorique à la biologie est donc ouverte.

Les nouvelles techniques, les nouveaux appareils ont permis à la biologie de progresser à pas de géant, mais ils ne doivent plus être les seuls à l'aider. Quelques hommes se sont demandés si une forme particulière de biologie qui ferait pendant à la physique théorique ne pourrait pas être édifiée et projeter une vive lumière sur des parties encore obscures du domaine de la vie. Bien que les premiers essais n'aient pas été entièrement concluants, ils ont été suffisamment positifs pour que de nouvelles tentatives soient entreprises avec des chances de succès.

La physique théorique peut apporter un concours extrêmement précieux à la jeune biologie qu'elle soit théorique ou non; son champ d'action déborde largement les propriétés de la matière inerte et tend à atteindre les manifestations

de la vie. Pour ces raisons, notre rencontre prend à mes yeux une valeur particulière, en quelque sorte symbolique. Elle annonce que physique théorique et biologie contractent une union étroite et définitive. Elle marquera une date dans l'histoire des sciences.

Je vous remercie, Messieurs, de l'attention que vous m'avez prêtée. Je déclare la conférence ouverte et je transmets la présidence au Professeur Rosenfeld.

Allocution d'ouverture de la première séance par L. ROSENFELD

We must be extremely grateful to the Institut de la Vie for bringing us here together. This is not a conference of the usual kind. It is actually a kind of experiment in establishing contact between two branches of science which so far have developed rather independently of each other, with different methods, but which are now converging towards a common ground. It is with great expectation that I personally am looking forward to the way in which this dialogue is going to take place. It is up to us to make a success of it, as I very much hope we shall. It may be the beginning of a co-operation of which one may hope that it will accelerate the spectacular progress that has been made in recent years.

As a physicist I may add that so far the biologists have managed quite well without the help of the physicists. I have the greatest admiration for the way in which they have disentangled the very deep-lying problems of molecular biology, and especially the logical problems connected with the reading of the genetic code. I think this is a tremendous achievement. We physicists, if I may also speak for my colleagues, are approaching this conference in a very humble spirit. We shall see how things will develop, according to the program in which the physicists have been given the word right at the start.

Journée du 26 juin 1967

CONCEPTS THEORIQUES

1ère séance

PRÉSIDENT L. ROSENFELD

H. FRÖHLICH

Quantum Mechanical Concepts in Biology

I. PRIGOGINE

Structure, Dissipation and Life

Discussions

QUANTUM MECHANICAL CONCEPTS IN BIOLOGY

H. FRÖHLICH

Chadwick Laboratory, University of Liverpool, Liverpool, England

1. Introduction

In many macroscopic properties of materials quantum mechanics shows its influence only in an indirect way namely through the properties of the atoms of which the substance consists. A notable exception is formed by the specific heat at very low temperatures which for the first time demonstrated quantization on a macroscopic scale. In recent years discussion of certain other low temperature phenomena has shown them to exhibit effects which might best be described in terms of macroscopic quantization of a more subtle nature giving rise to an order of a new kind based on the concept of phase correlations. I believe that this concept may have a much wider range of application in particular in systems which are relatively stable but not near thermal equilibrium, and which show an organised collective behaviour which cannot be described in terms of an obvious (static) spacial order. In the following I shall first describe these concepts in a general way, and then present a speculative model which might be applied to biological systems.

2. Long range phase correlations

All materials are composed of atoms. Complete solution of the equations describing their dynamic behaviour would, however, yield such an immensity of irrelevant information that selecting from it the features of interest would be prohibitive. For the number of states of a system increases exponentially with the number of particles it contains; adding two particles would at normal temperatures increase the number of its states about 100-fold!

Clearly establishment of a useful connection between micro and macro physics requires introduction of relevant macroscopic concepts, and their expression in terms of microscopic (atomic) features. In terms of the latter, macro concepts are always "collective" properties. This programme is well advanced when dealing with behaviour near thermal equilibrium. Relevant concepts are the thermodynamic ones (free energy, entropy, etc.), hydrodynamical fields, properties of spacial order (crystal structure, etc.) etc. The study of the peculiar phenomena of superconductivity and superfluidity have revealed, however, existence of a macroscopic spacial order which is not of such an obvious nature and which is best described in terms of certain quantum mechanical concepts on a macroscopic scale.

Quantum mechanics treats the dynamic behaviour of any system in terms of a state vector (or wave function) Ψ . For a single particle this is essentially a de Broglie wave, but it is much more complicated for a system of many particles. It is essential that this Ψ is a complex quantity, and that its absolute square describes a certain probability and is the quantity normally used in comparison with experiments. Multiplication of this Ψ by a phase factor say $e^{i\alpha}$ does thus not alter the relevant probability. A second essential feature of quantum mechanics is, however, that the state vectors of two (or more) states can be superimposed linearly to form a combined state; the absolute square (probability) of this combined state thus depends on the difference of the phases of its components. This expresses a typical wave interference, characteristic for quantum mechanics.

In very large systems, owing to thermal disorder such phase differences frequently average out and lead to no observable result. In fact it can be shown that establishment of a "pure" state, i.e., one exhibiting a definite phase, in a macroscopic body would require times which are long even compared with cosmological ones. Nevertheless significant exceptions to the absence of a definite phase in a macro-system exist. They are, however, always connected with a very strong excitation of one or a few modes of motion; and their phases then show correlations over macroscopic regions. It is not the state function Ψ , therefore, that we are concerned with but rather a much simpler quantity, a macroscopic wave function, say $\Phi(x)$ which persists after the appropriate thermal averaging has been performed. While Ψ depends in a complicated way on the coordinates of all the particles composing the substance, the macrowave function $\Phi(x)$ simply depends on space, time and a few parameters.

A formal procedure exists of how one would derive existence of macro wave functions from the most general microscopic description of the system (use of Von Neumann's density matrix to form reduced density matrices [1]). This can be applied to specific systems but a general treatment has so far not been found. Clearly establishment of one or a few strongly excited modes of motion requires their stabilisation. In the mentioned low temperature phenomena this is achieved for energetic reasons. At normal temperatures, however, such excited states can be only metastable. Thus e.g. if a macroscopic sound wave is imposed on a material then clearly macroscopic classical phase relations exist for the density at various space points. This means that a phase correlated motion is superimposed on the irregular thermal motion of the atoms, and a macroscopic wave function then exists -- formally derived by a procedure similar to the one used for superconductors.

A more subtle example is provided by laser states [4]. A strongly excited (transverse) electromagnetic wave imposes here the relevant long range phase correlations on the thermal motion. A material thus excited will ultimately emit as light the energy stored in the relevant modes. Another possibility exists, however, namely strong excitation of longitudinal electric waves. Light waves are transverse

electromagnetic waves. Longitudinal waves cannot exist in vacuum and hence cannot be emitted. They exist, however, in materials at selected frequencies. These frequencies are in some way correlated to the resonance frequencies for transverse waves, but they are higher by a definite amount. If the corresponding transverse frequency is very low (or zero) then the correlation between longitudinal and transverse modes becomes rather artificial. Such longitudinal modes once strongly excited have a relatively high stability because they cannot lose energy by emitting radiation. If their frequency is relatively low, however, then energy may be lost by ordinary friction. In this case, however, another stabilising mechanism arises, in certain circumstances, in terms of internal deformations.

3. Application to biological systems

Biological systems exhibit relative stability in a way in which some modes of behaviour remain very far from thermal equilibrium although from an atomic point of view the majority of the degrees of freedom behave like being close to thermal equilibrium. It is tempting, therefore, to postulate the existence of long range quantum mechanical phase correlations in biological systems. (Per-Olov Löwdin has informed me that he has made such a proposal three years ago). It must be realised, however, as pointed out in the previous section that the phase of the quantum mechanical state vector is averaged out by the thermal motion of the many atoms. Nevertheless we have seen that phase correlations may persist even after the averaging over thermal motion, provided a few modes of motion are very strongly excited. The strong polar character of biological objects suggests longitudinal electric oscillations as stabilising modes.

One can imagine two types of sources for these oscillations. One would be connected with certain molecular processes involving ions. The second would be characteristic of the cell as a whole. The two types might be in resonance.

The frequencies involved in molecular processes cover a very wide range. An estimate of the frequencies of the second type of oscillations might be given because some of these at least should involve the cell membrane which has a strong dipolar layer of thickness of order 10^{-6} cm. A localised vibration would correspond to a frequency ν of order 10^{11} sec $^{-1}$ (assuming elastic constants corresponding to a sound velocity of order 10^5 cm/sec). If some molecules in the cell would contain effectively free electrons then resonance would require a number density n of order $10^{14}e$ per c.c. (ϵ =effective dielectric constant; $\nu^2 = e^2n/\pi m\epsilon$; m =electron mass). Some molecular processes would, however, lead to much higher frequencies.

Establishment of strong excitation of some modes would require that certain biological processes feed energy into these modes, and that frictional losses are relatively small so that a stabilisation can take place. This could be achieved through elastic deformations which change the dielectric properties in such a way

that the strongly excited longitudinal electric vibrations would become "frozen in", i.e., a metastable state of equilibrium would be achieved. For a system of cells this is feasible on condition that (i) the vibration is sufficiently strongly excited, and (ii) the cells are not too densely packed.

What conclusions would one draw from establishment of these vibrations?

(i) On a molecular basis they would impose the "correct" frequency though what this actually implies would require detailed investigation.

(ii) On an individual cell, the deformation required for stabilisation would impose a stress at the surface which would increase with increasing size. It could thus act as a stimulus for cell division.

(iii) When the cells are densely packed then the stabilising mechanism through deformation no longer works, and the electric field must then collapse. With it would then vanish the stimulus for cell division.

(iv) Possible absorption in the medium will define a range for the correlations and might hence influence macroscopic size effects.

Clearly it would be desirable to attempt measuring the conjectured longitudinal electric vibrations. Their effectiveness is based on the long range coherence which implies that the energy content of these vibrations is concentrated into very narrow frequency ranges. This makes measurement, of course, difficult because although the energy per unit frequency would be high, the total energy contained in such a mode would be very low, compared with say the total thermal energy.

In conclusion I wish to remark that the above suggestions are meant to be highly speculative. They should demonstrate, however, that application of quantum mechanical concepts can lead to new points of view which might be used as guiding points in the search for undiscovered regularities.

Appendix I: Shape dependence of the free energy in the presence of longitudinal electric oscillations

Consider a model in which a number of units (cells) are distributed in a continuous medium. If these units have a longitudinal resonance frequency then the total polarisation can be considered as superposition of contributions from the background, P_0 , and from the resonance, P , such that the free energy becomes also a sum of two such contributions. A particularly simple example of such a superposition is treated in the theory of polarons [2]. In the region of linear response the contribution of the resonance oscillations to the free energy is

$$U_P = \sum cf(a) a^3 \overline{P^2}. \quad (1)$$

Here a^3 is of order of the volume of a given unit, $f(a)$ describes their size distribution such that

$$n = \sum f(a)$$

is their total number, and c is a number; $\overline{P^2}$ is the mean of the oscillating P^2 .

In the case of plasma oscillations in cells one would expect a non-linear response at fairly low polarisation. The direction of the influence of deformation can, however, be demonstrated even for still weaker polarisation for which (1) holds. The reason is that the constant c depends on the shape of a unit provided the units are sufficiently separated. Thus if we assume the units in the absence of a polarisation to be spherical, the deformation into ellipsoidal shape will change the energy expression into

$$U_P = c \sum f(a) a^3 \overline{P^2} (1 - \alpha \eta_a), \quad (2)$$

where η_a is the eccentricity, and α is of order one. Note that η_a may be positive or negative. The relevant free energy will thus be smaller than in the undeformed case if $\eta_a > 0$. This deformation is opposed by the elastic surface energy which in the absence of polarisation must have been a minimum with respect to deformation, and hence must be proportional to $a^2 \eta_a^2$. The total free energy thus becomes

$$U = \sum \{c a^3 \overline{P^2} (1 - \alpha \eta_a) + \frac{1}{2} S a^2 \eta_a^2\} f(a), \quad (3)$$

where S is related to the surface elastic constants.

We should now minimise U with regard to the displacements η_a . This results in

$$\eta_a = \alpha c \overline{P^2} a / S, \quad (4)$$

so that

$$\frac{1}{n} U = c \overline{P^2} a^3 - \frac{1}{2} \frac{\alpha^2}{S} (c \overline{P^2})^2 \overline{a^4}, \quad (5)$$

where

$$\overline{a^n} = \sum a^n f(a). \quad (6)$$

Thus, owing to the deformation, expression (1) for the undeformed energy is reduced by an amount proportional to $(\overline{P^2})^2$. We also note that the stress parameter η_a of an individual unit increases with its size $\propto a$.

One could now, of course, find the polarisation P_m at which U reaches a maximum and beyond which U thus decreases with increasing P^2 . This would yield

$$c \overline{P_m^2} = \frac{S}{\alpha^2} \frac{\overline{a^3}}{\overline{a^4}} \quad (7)$$

and hence

$$\alpha \eta_{m,a} = \frac{\overline{a a^3}}{\overline{a^4}}, \quad (8)$$

so that the first term in (3) would vanish at this point.

Such considerations, however, would be unrealistic. For not only would the linear and the quadratic in η_a approximation used in (3) have become invalid, but also the assumption of linear response may no longer hold. Under such circumstances the neglected terms should influence the position of the maximum, and would also lead to a subsequent minimum unless the units were destroyed. At this minimum the assembly would then be in a metastable state with frozen-in polarisation waves.

The above considerations also break down if the units are closely packed. For if as a limiting case we would assume the units to be cubic then close packing would provide a homogeneous material and the question of shape dependence could not arise. In actual calculations the influence of the packing density would arise from considerations referring to the *local* field.

Finally it should be mentioned that on the basis of the polaron model mentioned above the constant c would be proportional to $\varepsilon\varepsilon_0/(\varepsilon - \varepsilon_0)$ if ε_0 is the static dielectric constant of the background, and ε that of the whole substance. The smaller $(\varepsilon - \varepsilon_0)$, therefore, the more sensitive would the energy be to changes in parameters.

Appendix II

According to C. N. Yang [1] and to Penrose and Onsager [2] superfluids show a long range phase correlation which can be defined in terms of a reduced density matrix

$$\Omega_{\text{red}}(x', x'') = \text{Sp } \psi^*(x'') \psi(x') \Omega, \quad (1)$$

where Ω is von Neumann's density matrix, $\psi^*(x)$, $\psi(x)$ the wave operators of the particle field constituting the superfluid; x' , x'' are space points and Sp represents the trace. For superfluids then

$$\Omega_{\text{red}}(x', x'') = \Phi^*(x'') \Phi(x') + \chi(x', x''). \quad (2)$$

$\Phi(x)$ represents a macro wavefunction, and $\Phi^*(x'') \Phi(x')$ is large compared with $\chi(x'', x')$ if $|x'' - x'|$ is large compared with atomic dimensions.

A corresponding relation holds for superconductors but requires a second reduced density matrix (2nd order in ψ and ψ^*).

We shall show that quite a similar relation exists for a material in which a macroscopic sound wave is excited. First note that for a material with sound velocity s consisting of N atoms of mass M the operator

$$b = \left(\frac{Ms}{2\hbar k N} \right)^{\frac{1}{2}} \sum_j \left\{ e^{-ikx_j} \left(1 + \frac{uv_j}{s} \right) + \left(1 + \frac{uv_j}{s} \right) e^{-ikx_j} \right\} \quad (3)$$

represents a destruction operator of phonons (quantised sound waves) of wave number k . Here x_j is the coordinate of atom j , and

$$u = \frac{k}{k}, \quad v_j = -\frac{i\hbar}{M} \frac{\partial}{\partial x}. \quad (4)$$

We note that the usual commutator

$$(b, b^*) = 1 \quad (5)$$

holds.

Also if Ω_0 is the density matrix when no sound wave is excited macroscopically then

$$\text{Sp } b^* b \Omega_0 = n_k \quad (6)$$

represents the mean number of thermal phonons of wave number k , i.e. a number of order 1, corresponding to an energy $\hbar k s n_k$.

Also we expect

$$\langle b \rangle = \text{Sp } b \Omega_0 = 0, \quad \langle b^* \rangle = \text{Sp } b^* \Omega_0 = 0, \quad (7)$$

or more general

$$\text{Sp } b^{*n} b^m \Omega_0 = \delta_{n,m} n! \quad (8)$$

to hold in good approximation, as for harmonic oscillators.

If V is the total volume then

$$b(x) = b \frac{e^{ikx}}{\sqrt{V}}, \quad b^*(x) = b^* \frac{e^{-ikx}}{\sqrt{V}} \quad (9)$$

define wave operators at x . Their expectation values vanish in a state Ω_0 in view of (7).

If a macroscopic sound wave is excited then the amplitudes $\langle b \rangle$, $\langle b^* \rangle$ should not vanish but be periodic in time, and the energy should be proportional to the volume V . Such a state can be described by a density matrix

$$\Omega = T \Omega_0 T^*, \quad (10)$$

where the operators T and T^* are given by

$$T = C e^{-\frac{1}{2}\beta\beta^*} e^{\beta b^*}, \quad T^* = C^* e^{-\frac{1}{2}\beta\beta^*} e^{\beta^* b}. \quad (11)$$

Here β and β^* are time dependent c -numbers,

$$\beta = \beta_0 e^{ikst}, \quad \beta^* = \beta_0^* e^{-ikst} \quad (12)$$

and the numbers C and C^* are to be chosen such that

$$\text{Sp } \Omega = 1 \quad \text{when } \text{Sp } \Omega_0 = 1. \quad (13)$$

Particularly simple is the case in which $n_k=0$, for then $C=1$, $C^*=1$. We note the relations

$$(b, T) = \beta T, \quad (T^*, b^*) = \beta^* T^* \quad (14)$$

and using (8) and (5)

$$\text{Sp } T^* T b \Omega_0 = \text{Sp } T b \Omega_0 T^* = 0. \quad (15)$$

We thus find from (13)-(15)

$$\begin{aligned} \langle b \rangle &= \text{Sp } b \Omega = \text{Sp } b T \Omega_0 T^* \\ &= \text{Sp } (b, T) \Omega_0 T^* + \text{Sp } T b \Omega_0 T^* = \beta. \end{aligned} \quad (16)$$

Hence also

$$\langle b^* \rangle = \beta^* \quad (17)$$

and

$$\begin{aligned} \text{Sp } b^* b \Omega &= \text{Sp } b \Omega b^* = \text{Sp } ((b, T) + T b) \Omega_0 ((T^*, b^*) + b^* T^*) = \\ &= \text{Sp } (\beta + T b) \Omega_0 (\beta^* + b^* T^*) = \beta^* \beta + n_k. \end{aligned} \quad (18)$$

An energy proportional to the volume thus requires β proportional to \sqrt{V} i.e.,

$$\beta = B \sqrt{V}, \quad (19)$$

where B is volume independent. From (9) we then have

$$B(x) = \text{Sp } b(x) \Omega = B e^{ikx}. \quad (20)$$

A reduced density matrix $\Omega_s(x', x'')$ can thus be defined as

$$\Omega_s(x', x'') = \text{Sp } b^*(x'') b(x') \Omega \quad (21)$$

in terms of Ω and individual particle operators x_j , $\partial/\partial x_j$; Ω_s can also be written in terms of the particle field operators ψ , ψ^* ; It then represents a second reduced density matrix. We note from (18)-(20) that

$$\Omega_s(x', x'') = B^*(x'') B(x') + n_k \frac{e^{ik(x''-x')}}{V} \quad (22)$$

has the form required by (2).

SUMMARY

Quantum mechanics has led to an understanding of the properties of atoms and of their interactions. It is often argued that the properties of all materials could, therefore, be derived automatically if only one could master the mathematical techniques required to handle systems composed of a very great number of individual atoms. This conclusion is at fault for complete solution of such complex problems would provide us with an enormous number of informational

facts, nearly all of them irrelevant for most purposes. The task of selecting from them the features of interest to a physicist and to a biologist would be of the same order of complication, roughly speaking, as finding complete solutions in the first place. It has been realized, therefore,—by some physicists at least—that the first task in attempting treatment of a many body problem must lie in the formulation of appropriate questions.

Amongst the biological features particularly striking to physicists is the relative stability of systems in which some modes of behaviour remain very far from thermal equilibrium; another is the apparently strongly correlated behaviour of large systems consisting of a number of individual units—as demonstrated, for instance, in the growth of an organ (consisting of many units, the cells) which is discontinued after a certain roughly defined size and shape has been reached.

Physicists have, of course, for many years dealt with the collectively organised behaviour of assemblies of many units; but until quite recently such treatments were always connected with some long range spacial order of a rather obvious kind. More recently, however, new features have arisen which refer to fluid systems possessing no *obvious* long range spacial order. These features have been formulated in context with superfluidity (a property of liquid helium) and with superconductivity (a property of the electron “fluid” in metals). In the empirical formulation of C. N. Yang [1] they can be expressed as a long-range phase correlation in terms of the so called density matrix, the quantum mechanical quantity from which all features of a large system can be derived in principle. Existence of these phase correlations is, roughly speaking, equivalent with the existence of macro wave functions. They imply establishment of rather subtle, long-range, correlations in a phase which has no immediate physical significance, but from which superfluidity and superconductivity follow. These latter properties exist at very low temperatures only. I believe, however, that existence of these long range phase correlations (coherence) have a very much wider range of application, in particular in systems in which some modes of behaviour are very strongly excited and stabilized far from equilibrium. An example are laser states [4].

I shall try to apply to biological systems the general ideas expressed above namely phase correlations on a macroscopic scale connected with some strongly excited (far off thermal equilibrium) modes of motion. Naturally—as is the habit in theoretical physics—a very much simplified model must be used to represent the common features of biological systems. A common property of cells which attracts the physicists attention is the electric double layer at the cell membrane which supports electric fields of the order 10^5 volts/cm. Oscillations of this membrane should, one can estimate, have frequencies of order 10^{11} sec⁻¹, or similar, and some of these oscillations must then have attached to them dipolar electrical oscillations; the frequencies correspond to electric waves in the mm or far infrared region. It might occur that some of the large molecules within the cell can resonate with these membrane oscillations and thus lead to electric dipole oscillations of the cell as a whole. The frequency or frequencies of these oscillations might be a characteristic property of a specific type of cell. An assembly of such cells suspended in a certain medium will no doubt exhibit the possibility of electrical oscillations. A long range phase correlation between cells would exist if one or a few of these modes were very strongly excited, far beyond the strength of thermal excitations, and if these excitations were relatively stable.

To investigate this possibility consider as a model a system of deformable spheres suspended in a medium of static dielectric constant ϵ_0 . The spheres are considered capable of electric dipolar oscillations as described above, and they will hence increase the dielectric constant of the system to a value $\epsilon > \epsilon_0$. The system as a whole will exhibit a number of modes of oscillations, amongst them certain longitudinal modes based on the electric dipolar oscillations of the respective units. Now it can be shown that in view of the deformability of the single units, the possibility exists that a single mode of longitudinal electric oscillation gets stabilized provided: (i) it is sufficiently strongly excited, and (ii) the units are *not* too densely packed. This means that with

regard to the particular mode of motion the system is very far from thermal equilibrium, i.e. that this mode contains relatively much energy. Stabilisation implies that this energy can only be lost by first supplying still more energy to this mode—much like a billiard ball can only move from the billiard table to the (lower energy) floor by first being lifted over the wall of the table to a higher energy. The stabilization is achieved by a certain deformation of the individual spherical unit under the influence of the high frequency electric polarisation P of the excited mode. This deformation is proportional to the mean square $\overline{P^2}$ of the polarisation as it is too inert to follow the high frequency oscillations.

The above model consideration thus shows that a suspension of our units (cells) in an appropriate medium is capable of certain characteristic longitudinal electric vibrations and that strong excitation of one (or a few) of these modes may be relatively stable provided the density of our units is not too high.

Suppose we assume that existence of one or a few strongly excited relatively stable longitudinal electric modes in growing organs is established. What conclusions would we draw? Firstly "relatively" stable should mean that some supply of energy is still required to maintain and in particular to establish the vibration. I am told that a cell may be compared with a factory automatised for certain tasks expressed in terms of molecular processes.

(i) Some of these processes might be connected with the pumping of energy into the particular normal vibration of the organ as a whole. In return, once excited, the vibration of the organ would enforce vibration of the individual cell of the "correct" frequency.

(ii) Establishment of the strongly excited vibration would lead to a stress on the membrane surface and to the above mentioned deformation. The stress would increase with increasing size of the cell. It could thus act as a stimulus for cell division provided a particular cell is large enough.

(iii) With continuing growth the cells get packed more densely; the quasi stability of the strongly excited mode then gets gradually lost and finally a degree of density will be reached when the vibration can no longer be maintained. If the excited mode provides the stimulus for cell division (as supposed in (ii)) then at sufficiently dense packing this stimulus disappears and growth will stop.

(iv) Absorption in the medium will define a range for the phase correlations and might hence influence macroscopic size effects.

The above considerations are meant to be highly speculative. They should demonstrate, however, that application of quantum mechanical concepts to complex systems can lead to new points of view provided quantum mechanics is not used as the servant who tries to derive—with doubtful success—the value of some known parameters but is used as a guide capable of finding regularities hidden in a labyrinth.

References

- [1] C. N. Yang, *Rev. Mod. Phys.* **34** (1962) 694.
- [2] H. Fröhlich, *Phil. Mag. Supplement* **3** (1954) 325.
- [3] O. Penrose and L. Onsager, *Phys. Rev.* **104** (1956) 576.
- [4] Cummings and Johnston, *Phys. Rev.* **151** (1966) 105.

Note added in proof: I have now been able to show that non-linear interaction will lead to the channeling of supplied energy into coherent modes (*Intern. J. Quantum Chem.*, in press). For possible application in photosynthesis cf. *Nature* **219** (1968) 743.

STRUCTURE, DISSIPATION AND LIFE

I. PRIGOGINE

*Faculté des Sciences, Université Libre de Bruxelles, Belgium. **

1. Introduction

It is only too clear that there still exists a huge gap between biology and theoretical physics. This is not too astonishing: according to the opinion of some of the leading biologists [e.g. 1, 2], order both in its space and its functional aspect is the basic property of life. This is clearly a "many-body" problem as the formation and the maintenance of order involves the cooperation of a large number of molecules. However statistical physics which deals with such cooperative phenomena is still in its infancy. We only begin to understand even the simplest phase changes and the simplest hydrodynamic instabilities.

It is true that great advances have been made specially for phenomena near zero temperature (as superfluidity and superconductivity). However here we deal with essentially non dissipative "reversible" processes while in living systems metabolism and dissipation of energy is likely to play an essential role. For this reason my lecture will be based essentially on the use of phenomenological or thermodynamic methods. I would like to discuss in terms of such methods the source of biological order. I would also like to show that non-linear thermodynamics of irreversible processes as developed recently may narrow the gap between biology and physics.

As has been often noticed in macroscopic physics we may distinguish between two types of structure:

- a) equilibrium structures
- b) dissipative structures.

Equilibrium structures may be maintained *without any exchange of energy or matter*. A crystal is the prototype of an equilibrium structure.

Classical thermodynamics has solved the problem of the competition between randomness and structure (or "organization") for equilibrium situations: when we lower the temperature, the contribution of the energy to the Helmholtz free-energy

$$F = E - TS \tag{1.1}$$

becomes dominant. More and more complex structures corresponding to smaller

* Also Center for Statistical Mechanics and Thermodynamics, University of Texas, Austin, Texas, U.S.A.

entropy may then appear. To a phase transition such as crystallisation corresponds the loss of entropy

$$\Delta S = - \frac{\mathcal{L}_f}{T_m}, \quad (1.2)$$

where \mathcal{L}_f is the heat of melting and T_m the melting temperature.

On the contrary, "dissipative structures" are maintained only through exchange of energy (and in some cases also of matter) with the outside world.

A very simple example is a thermodiffusion cell in which a gradient of concentration is maintained by a flow of energy. Here we have already a dissipative process (exchange of heat) which leads to an increase of organization [3]. However, in this example, this increase occurs gradually with the increase of the gradient of temperature.

But discontinuous changes in structure due to dissipative processes are also possible. A simple example is the so-called "Bénard problem" in classical hydrodynamics [4]. We heat a horizontal fluid layer from below. We create in this way a so-called "adverse gradient" of temperature. For small values of this gradient the fluid remains at rest. But for a critical value of this gradient, there is an abrupt onset of thermal convection.

The role which the temperature played in the liquid \rightarrow solid transition is now played by the increase of the "constraint" which is here the adverse temperature gradient. The increase of this constraint leads from a situation in which the whole of the energy is in the thermal motion to a much more organized state in which part of it is in the form of macroscopic motion which is of course, a highly cooperative phenomenon from the molecular point of view.

The state of the fluid in the region of thermal convection may therefore be considered as an example of "dissipative structure". Its entropy is lower than that of a system in which the whole of the energy would be in the thermal motion. The corresponding loss of entropy is of the order

$$\Delta S = - \frac{E_{\text{kin}}}{\bar{T}}, \quad (1.3)$$

where \bar{T} is the average temperature characterizing the systems. The dissipative structure is achieved and maintained through the effect of the energy flow associated with the adverse gradient.

Are dissipative structures possible outside the range of hydrodynamics? What determines their occurrence? Before we try to give a more general answer to such problems let us consider a "chemical" example. We consider a sequence of reactions such as



The concentrations of the initial product A and of the final product B are fixed; X and M are intermediate components. We expect that for given values of A , B the concentrations of X , M will take well defined values in the steady state. For example, if we assume the simple kinetics laws (we put equal to one all equilibrium and rate constants)

$$V_1 = A - X, \quad V_2 = X - B, \quad V_3 = X - M, \quad (1.5)$$

we obtain easily at the steady state

$$M = X = \frac{1}{2}(A + B). \quad (1.6)$$

As a special case, (1.6) includes the case in which the fixed ratio A/B corresponds to thermodynamic equilibrium. Then $B/A = 1$ and (1.6) reduces to

$$M = X = A = B. \quad (1.7)$$

The equilibrium result (1.7) could of course have been directly derived using the law of mass action. We may say that in this simple case the "thermodynamic solution" (1.7) may be "extended" to the whole possible range of the constraint A/B to obtain (1.6). However in general if we use a more complicated non-linear scheme of reactions there may be different time-independent solutions of the kinetic equations.

$$\frac{dX}{dt} = 0, \quad \frac{dM}{dt} = 0, \quad (1.8)$$

all satisfying obvious physical conditions such as the concentrations to be real, positive quantities. Let us call these solutions $X_1, \dots, X_2; M_1, \dots, M_2$. One of them, say X_1 , contains as a special case the equilibrium solution corresponding to a minimum of free-energy. But, will it be the "correct" solution for all values of the relevant constraints, such as the ratio A/B ?

What we have to require from the correct solution is that it is stable with respect to fluctuations. If we start with the initial concentrations

$$X_i + x, \quad \text{for } t=0, \quad (1.9)$$

when x is considered as small, we have to show that

$$x \rightarrow 0, \quad \text{for } t \rightarrow \infty. \quad (1.10)$$

In equilibrium thermodynamics or in the linear range of non-equilibrium thermodynamics such calculations are generally not necessary as it is sufficient to show that the relevant thermodynamic potential (e.g. the free-energy (1.1) or the entropy production) is minimum. However usually there exists no potential far from equilibrium and a direct proof of (1.10) based on stability theory has to be given. Such calculations are standard in hydrodynamics [4], and we shall see some examples for chemical systems later.

The occurrence of dissipative structures is associated with the existence of instabilities at which one branch of the kinetic equations (such as X_1 , M_1 in the example above) becomes unstable and is replaced by a new branch. It is therefore immediately clear that dissipative structures may only exist in non-linear systems for which more than one solution of the kinetic equations exist.

Moreover dissipative structures will only occur at "finite-distance" from thermodynamic equilibrium as the stability of the "thermodynamic" solution must extend over at least some non-equilibrium region. In fact we shall show in § 4 that instabilities can only occur outside the range of linear thermodynamics of irreversible processes.

The appearance of a dissipative structure may be visualized in phase space in a way very similar to that used to visualize the appearance of an equilibrium structure.

In figs. 1a and 1b, we represent in a schematic way the phase space associated with the liquid and the solid phase (if we consider isothermal systems one has to weight each volume element by the corresponding Boltzmann factor $\exp(-E/kT)$). For temperatures T above the melting temperature T_m the phase space associated with the liquid is larger than that associated with the solid. The inverse is true for $T < T_m$.

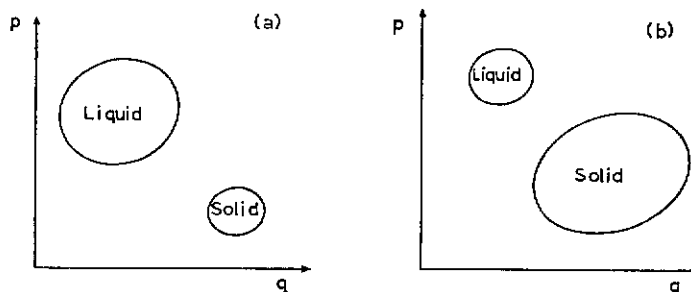


Fig. 1. (a): $T > T_m$; (b): $T < T_m$.

Similarly let us suppose that there are two meaningful branches of the kinetic equations (that is such that the corresponding steady state concentrations are real, positive numbers). One of them is what we called the thermodynamic solution stable at equilibrium. As this solution corresponds to a maximum of entropy (or to a minimum of free-energy) it corresponds in the neighborhood of equilibrium to the biggest phase volume (see fig. 2a). If there is an instability it may still have the biggest phase volume but the stable solution is now on the second branch (see fig. 2b). The corresponding loss of phase volume then expresses the appearance of a dissipative structure.

Our main interest will be centered in this report on the specific class of instabilities which are symmetry breaking in the sense that they lead from a homo-

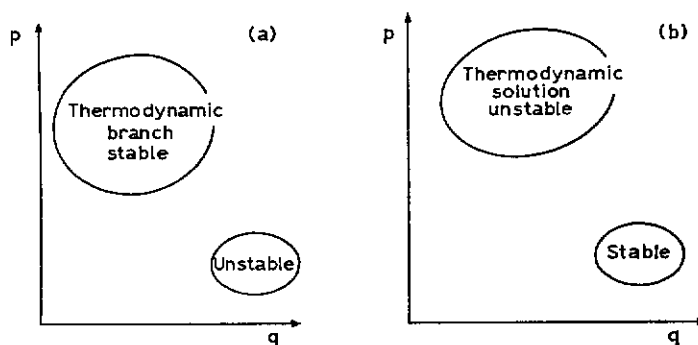


Fig. 2. Phase volumes corresponding to two branches of kinetic equations; (a): below the instability, (b): above the instability.

geneous system to an inhomogeneous one involving both structural and functional order.

We shall also devote some attention to the occurrence of time-order (biological clocks) in dissipative systems. As we shall see there is remarkable parallelism between the problems of structural dissipative order and time-order. Both will appear as possible consequences of large deviations from thermodynamic equilibrium in chemical systems undergoing chemical transformations of essentially the same type.

2. Entropy production and stability of equilibrium

As an introduction to the problem of stability of non-equilibrium steady states let us briefly consider the stability of equilibrium states with respect to small perturbations. We shall use a method based on the behavior of entropy production (for more detail see [5]). As is well known, the change of the entropy can be split into two parts. Denoting by $d_e S$ the flow of entropy due to interactions with the exterior and by $d_i S$ the entropy production inside the system we have

$$dS = d_e S + d_i S, \quad d_i S \geq 0,$$

or

$$\frac{dS}{dt} = \frac{d_e S}{dt} + \frac{d_i S}{dt}. \quad (2.1)$$

In the macroscopic range (validity of the Gibbs formula), we have

$$\frac{d_i S}{dt} = \int dV \sigma = \sum_i \int dV J_i X_i \geq 0. \quad (2.2)$$

Here σ is the entropy production per unit time and unit volume. Moreover J_i and X_i are the flows (or rates) of the irreversible processes and the corresponding

generalized forces (for more detail see [3, 6]). In the case of chemical reactions we have

$$J_i = V_i, \quad (2.3a)$$

$$X_i = \frac{A_i}{T} = - \sum_{\gamma} \frac{\nu_{\gamma i} \mu_{\gamma}}{T}, \quad (2.3b)$$

where V_i is the reaction rate and A_i the corresponding affinity related to the chemical potentials μ_{γ} through the second equality (2.3b). (Also $\nu_{\gamma i}$ is the stoichiometric coefficient of component γ in reaction i .)

Similarly in the case of thermal conduction we have

$$\begin{aligned} J &= \mathbf{W}, \\ \mathbf{X} &= \text{grad } (1/T), \end{aligned} \quad (2.4)$$

where \mathbf{W} is the heat flow.

For chemical reactions we may also write

$$d_i S = \frac{1}{T} \sum_{i=1}^r A_i d\xi_i > 0, \quad (2.5)$$

where $d\xi_i$ is the change in the extent of reaction as has been defined by De Donder. We shall be mainly interested in the case of chemical reaction. It is well known that a formula such as (2.5) is only valid when the reactions are slow enough so that the collisions restore near equilibrium energy distribution functions [3, 6]. This condition is well met in dense media and we shall therefore assume its validity.

Let us use (2.5) to study chemical equilibrium and stability. At equilibrium we require $\delta_i S = 0$ for all independent variations of $\delta\xi_i$.

$$\delta_i S = \frac{1}{T} \sum_{i=1}^r A_i \delta\xi_i = 0. \quad (2.6)$$

This leads to

$$A_i = - \sum_{\gamma} \nu_{\gamma i} \mu_{\gamma} = 0, \quad i = 1, \dots, r. \quad (2.7)$$

These are the well-known Gibbs conditions for chemical equilibrium. Moreover this equilibrium can only be stable if a spontaneous change (that is satisfying inequality 2.5) is impossible starting from equilibrium. In other words, for each possible change $\delta\xi_i$ starting from equilibrium we have to require

$$\delta_i S < 0, \quad (2.8)$$

or expanding A_i around the equilibrium state and using (2.7)

$$\sum_i A_i \delta\xi_i = \sum_i \delta A_i \delta\xi_i < 0. \quad (2.9)$$

If this inequality is satisfied the changes $\delta\xi_i$ will correspond to *fluctuations* which give rise to a negative entropy production and the equilibrium state will be stable. These conditions are well known. At constant pressure and temperature they imply that the quadratic form [5].

$$\sum_{ij} \left(\frac{\partial A_i}{\partial \xi_j} \right)_{\mu T} \delta\xi_i \delta\xi_j < 0 \quad (2.10)$$

is negative definite. Now let us consider the inequality

$$\sum_{\gamma'} \left(\frac{\partial \mu_\gamma}{\partial n_{\gamma'}} \right)_{\mu T} \delta n_\gamma \delta n_{\gamma'} > 0. \quad (2.11)$$

This condition on chemical potentials is the so-called *stability condition with respect to diffusion* first established by Gibbs [5]. It expresses the statement that any fluctuation of composition which may appear in an initially homogeneous system will be followed by a response which will tend to restore the homogeneity. It is easy to verify that (2.11) implies (2.10). Therefore *stability with respect to diffusion implies stability of chemical equilibrium*. This is a theorem due to Duhem and Jouguet (see ref. [5]).

We shall see that even for steady states the Duhem–Jouguet theorem holds when the steady states are near equilibrium but that it fails for steady states far from equilibrium. This as we shall see is an essential point for the very existence of chemical instabilities.

Besides the diffusion stability condition there exist also stability conditions with respect to thermal and mechanical disturbances which are also used in the theorems we shall discuss in § 3.

Let us now show that these thermodynamic definitions of stability coincide with the kinetic stability conditions introduced in (1.9)–(1.10). Near equilibrium we may write the linear equations

$$\frac{d\delta\xi_i}{dt} = \sum_{i'=1}^r \alpha_{ii'} \delta\xi_{i'}. \quad (2.12)$$

Stability means that the eigenvalues ω of this system corresponding to the normal modes have a negative real part. Therefore if we write

$$\delta\xi_i = (\delta\xi_i)_0 e^{\omega t} \quad (\omega = \omega_r + i\omega_i) \quad (2.13)$$

the determinant

$$|\omega\delta_{ii'} - \alpha_{ii'}| = 0 \quad (2.14)$$

has to lead to roots such that for all of them

$$\omega_r < 0. \quad (2.15)$$

The equation (2.14) is called the dispersion equation. Let us first consider the case of real roots. Then

$$\omega = \omega_r, \quad \omega_i = 0. \quad (2.16)$$

The inequality (2.2) together with (2.13) implies

$$\frac{d_i S}{dt} = \sum_i A_i \frac{d\xi_i}{dt} = \omega_r \sum_i A_i \delta\xi_i \geq 0. \quad (2.17)$$

Therefore the thermodynamic stability condition (2.9) indeed leads to the kinetic conditions (2.15) and vice-versa. Let us extend our discussion to the case of complex roots. We then have (the star means complex conjugate)

$$\begin{aligned} \frac{d_i S}{dt} &= \sum_i \left(A_i \frac{d}{dt} (\delta\xi_i)^* + A_i^* \frac{d}{dt} (\delta\xi_i) \right) \\ &= \omega_r \sum_i (\delta A_i \delta\xi_i^* + \delta A_i^* \delta\xi_i) + i\omega_i \sum_i (\delta A_i^* \delta\xi_i - \delta A_i \delta\xi_i^*) > 0. \end{aligned} \quad (2.18)$$

The entropy production is in this way split into two parts, one is associated with the "radial" motion towards the unperturbed state and the other with the rotation around the unperturbed state. In the case studied here where the unperturbed state is an equilibrium state the second term vanishes as a consequence of the symmetry relation

$$\frac{\partial A_i}{\partial \xi_o} = \frac{\partial A_o}{\partial \xi_i}, \quad (2.19)$$

which follows from the relations between affinities and chemical potentials (2.3b). There could therefore be only "reversible", non entropy producing rotations around equilibrium. But even this is excluded, as Balescu and I proved [3] already some years ago that rotations are impossible in the linear range of thermodynamic of irreversible processes as a consequence of the Onsager's reciprocity relations (see 4.2). Rotational motions become only possible in the non-linear range of irreversible processes. We shall come back to this later.

3. Evolution criterion and stability of steady states [9]

Let us study in more detail the time variation of the entropy production. Using the notation (2.2) (when not essential, we suppress the integration symbol over the volume) we obtain

$$P = \frac{d_i S}{dt} = \sum_i J_i X_i \geq 0. \quad (3.1)$$

We now decompose the time change dP of P into two parts: One is related to the

