

Revue Internationale de

ISSN 0980-1472

systemique

NUMÉRO SPÉCIAL
« BIOLOGIE ET SYSTÉMIQUE »

Vol. 2, N° **4**, 1988

afcet

Dunod

AFSCET

Revue Internationale de
systemique

Revue
Internationale
de Sytémique

volume 02, numéro 4, pages 417 - 442, 1988

Comportement asymptotique des systèmes :
applications en biologie

Jacques Demongeot, François Estève
et Pascal Pachot

Numérisation Afscet, janvier 2016.



Creative Commons

**COMPORTEMENT ASYMPTOTIQUE DES SYSTEMES :
APPLICATIONS EN BIOLOGIE**

J. DEMONGEOT, F. ESTEVE & P. PACHOT

TIM 3 – IMAG *

Résumé

Nous proposons dans cet article une approche unifiée de certains problèmes posés par les systèmes dynamiques continus ou discrets, liés à leur comportement asymptotique, à savoir : stabilité, entraîabilité, synchronisabilité. L'outil d'étude approprié est dans tous les cas celui de la dynamique qualitative. Nous rappelons donc les principales notions qu'elle utilise : singularités, attracteurs, confineurs, isochrons... Puis nous donnons quelques exemples d'application biologique : le contrôle dans les systèmes métaboliques, la mémoire dans les systèmes synchronisables, l'apprentissage dans les réseaux de neurones, l'entraînement et le confinement dans la respiration.

Introduction

La théorie générale des systèmes (von Bertalanffy (1968), Mesarovic (1968) a tracé le cadre général dans lequel viennent s'inscrire tous les formalismes utilisés dans la modélisation biologique, qu'ils soient continus ou discrets : des exemples peuvent en être aisément donnés, à des niveaux aussi différents que celui des réactions moléculaires (Delattre (1971)), de la régulation génétique (Rosen (1970)), de la commande neuro-hormonale (Bernard Weil (1979) et (1986)) ou enfin de celui de la modélisation de la perception (Vallée (1987)). On pourra trouver, dans des ouvrages récents (Casti (1987), Chauvet (1987)),

* Faculté de Médecine de Grenoble, 38700 La Tronche, France.

de nombreux autres exemples. Le but de cet article n'est pas de revenir sur les différents formalismes, mais de tenter de dégager une formulation commune de problèmes asymptotiques de stabilité, entraînabilité et synchronisabilité d'un système. A part la notion nouvelle de confineur, les objets dont nous parlerons (attracteurs, isochrons,...) sont connus, même si nous en exposons des définitions originales. Nous proposons d'illustrer l'intérêt de telles notions en présentant des exemples d'application en biologie : la force de contrôle dans les systèmes métaboliques, la mémoire d'évocation dans les systèmes synchronisables, le phénomène d'apprentissage dans les réseaux de neurones, l'entraînement et le confinement dans le système respiratoire simulé par un système proche de celui de van der Pol.

1. Changement d'état - Temps discret et temps continu

L'identification des états possibles d'un système est une étape fondamentale de la modélisation (Blandino (1969), Delattre (1971), Lamrani (1977)) : nous désignerons par S l'espace d'états et par G le graphe de connectivité symbolisant tous les changements d'états possibles.

1.1. Changement à temps discret

Le changement d'état se fait à des temps discrets : l'espace temporel T est alors en général l'ensemble N des entiers naturels. Le changement est exprimé par une équation récurrente :

$$x(t+1) = F(x(t)) \quad (1)$$

où F est une matrice (constante dans le cas autonome (on dit aussi homogène), et dépendant du temps t sinon) ayant les mêmes zéros que la matrice de connectivité du graphe G , si c'est une fonction linéaire : sinon, c'est en général, en biologie, une fraction rationnelle (souvent réduite à un polynôme).

Le changement à temps discret est un formalisme souvent utilisé aux niveaux extrêmes (moléculaire ou écologique), lorsque les composants du système (espèces moléculaires ou animales) se transforment lors d'événements (réactions ou captures) bien identifiés. Lorsque le nombre de composants devient très grand, de tels événements peuvent se produire très fréquemment et l'on est alors amené à préférer le temps continu. L'utilisation d'une notion de dérivée discrète permet dans certains cas d'obtenir un formalisme voisin dans les deux cas (F. Robert (1986)).

Si F dépend aussi de $x(t-1), \dots, x(t-m)$, où m caractérise la mémoire du système, on est ramené au cas précédent par choix d'un nouvel espace d'état S^m . Si la transformation est aléatoire (ou stochastique), une matrice de transition d'état, constante ou non, exprimera les changements d'état (la transformation est alors dite markovienne ; elle peut être d'ordre m et non autonome, comme dans le cas déterministe).

1.2. Changement à temps continu

Le changement d'état se fait à des temps continus : T est alors en général l'ensemble R des réels positifs. Le changement est exprimé par une équation différentielle :

$$dx/dt = F(x(t)) \quad (2)$$

où comme ci-dessus, F peut être une matrice, dans le cas linéaire. Si le système a une mémoire d'ordre m , elle sera prise en compte de deux manières possibles :

– soit par l'introduction du retard m d'une manière autonome (à travers $x(t-m)$) ou non autonome (à travers une fonction de $t-m$ distincte de x)

– soit par l'introduction d'un retard «infinitésimal», F étant fonction des dérivées temporelles jusqu'à l'ordre $m-1$. On peut alors se ramener au cas initial par choix d'un nouvel espace d'état S^m .

Si l'état x est vectoriel et si l'indice i du vecteur a une signification biologique (âge, stade de maturation, position spatiale...) distincte du temps d'observation t du système, on peut, dans certains cas, considérer l'ensemble où varie i comme continu et faire dépendre F de la dérivée partielle de x par rapport à i ; on obtient ainsi un système aux dérivées partielles, le premier membre de (2) devenant la dérivée partielle de x par rapport à t . Si la transformation est aléatoire markovienne, un opérateur infinitésimal de transition peut être défini, généralisant la notion de matrice de transition du cas discret.

Les notions qui suivent feront abstraction du caractère discret ou continu du temps : elles seront définies quel que soit l'espace temporel T utilisé. Elles seront également indépendantes de S : celui-ci sera supposé par commodité compact (ou compactifié, par adjonction par exemple, si nécessaire, de points à l'infini), métrisé par une distance d et séparable (c'est par exemple vrai d'une partie bornée de R^n). L'application trajectoire Φ , qui, à tout couple (x,t) associe l'état $\Phi(x,t)$, au temps t , du système parti de x au temps 0 , sera supposée

continue sur $S \times T$. L'ensemble des points images de x par Φ , lorsque t varie, est dit orbite de x et est noté $O(x)$. Dans le cas stochastique, l'analogie d'une trajectoire sera défini par la suite formée d'une probabilité initiale P sur S et de ses transformées par la transition, l'objet obtenu étant une probabilité, dite mesure canonique liée à P , sur S^T muni de sa tribu borélienne produit dûment complétée.

2. Principaux outils de dynamique qualitative

La dynamique qualitative a pour but de décrire de façon globale le comportement d'un système ; elle ne s'attache par exemple pas à l'étude quantifiée précise d'un phénomène transitoire, mais plutôt à la résolution de questions du type : combien a-t-on de comportements asymptotiques possibles ? (i.e. combien a-t-on de parties connexes de S décrites par le système, lorsque le temps tend vers la borne droite de T ?), que deviennent-ils, lorsqu'un paramètre du système change ? ... La description qualitative de telles propriétés conduit, lorsqu'elle est identique dans un modèle et un système expérimental, à une adéquation ou «fit» du modèle d'excellence qualité, en général fort robuste par rapport aux valeurs des paramètres, qui ne sont souvent pas tous identifiables ou estimables par les méthodes classiques.

2.1. Notion de singularité

Une singularité est un point de S en lequel l'application trajectoire Φ est constante, égale à ce point. Le premier niveau de la dynamique qualitative consiste à faire le bilan des singularités. Ensuite, on étudie, d'abord localement, puis de manière globale, leur stabilité. Nous définirons cette dernière notion plus généralement pour toute partie I de S laissée invariante par Φ ; ce peut être une variété fermée de dimension 1 réduite à une orbite, telle qu'il existe une bijection b entre cette variété et un intervalle $[0, \tau]$ de T : soit un point f de cet intervalle et soit T_f la partie de T formée des temps du type $k\tau + f$, où k est un entier ; alors $b(f)$ est le point de la variété qui est la singularité de la restriction de Φ à $S \times T_f$. La valeur τ est dite période de la variété, appelée dans ce cas cycle ou orbite périodique, et f , valeur entre 0 et τ , est appelée phase. Un cycle peut donc être vu comme l'ensemble des singularités pour les ensembles temporels T_f . Si l'on n'est pas dans le cas ci-dessus, I peut être réduit à une orbite dense dans une variété de dimension comprise entre $\inf(2, n)$ et n , si n est la dimension de S : nous dirons alors que I est chaotique (cf. pour des exemples Goldbeter et al. (1985a

& b, & 1987)), Martiel et al. (1985 & 1987) et Cosnard et al. (soumis), pour la définition de la dimension fractale). Dans la plupart des cas, il existe une mesure σ invariante par Φ sur I . Notons que, plus généralement, un ensemble invariant I est nécessairement un ensemble d'orbites.

2.2. Notion de stabilité

Cette notion de stabilité correspond à plusieurs concepts distincts :

1 - stabilité d'une orbite

Une orbite $O(x)$ est stable, si, pour chacun de ses points y , le choix d'une origine $z(y)$ située à une distance inférieure à ϵ de y , laisse toute l'orbite de $z(y)$ à distance inférieure à ϵ de l'orbite $O(x)$.

2 - stabilité asymptotique d'une orbite

L'asymptotique d'un système concerne les temps qui tendent vers la borne droite de l'ensemble temporel T (à savoir un temps fini, si T est borné, par exemple est un intervalle, ou plus l'infini, si T est l'ensemble des entiers ou des réels positifs).

Une orbite $O(x)$ est asymptotiquement stable, si, pour tout z appartenant soit à $O(x)$, soit, pour au moins un d'entre eux, à $O(x)^C$, alors $O(x)$ contient l'ensemble $L(z)$ des points d'accumulation de toute suite du type $\{\Phi(z, t_i)\}$ $i \in \mathbb{N}$, $t_i \in T$, où t_i tend vers plus l'infini (ou vers la borne droite de T , si celui-ci est borné), lorsque i tend vers l'infini ; si, de plus, pour toute suite de ce type, $d(\Phi(z, t_i), O(x))$ converge vers 0 plus vite qu'une fonction $g(t_i)$, lorsque i tend vers l'infini, on parle de stabilité asymptotique au sens de g (par exemple exponentielle). L'ensemble des points y n'appartenant pas à $O(x)$, tels que $L(y)$ soit dans $O(x)$, est dit bassin d'attraction de x , noté $B(x)$. Il rassemble tous les points dont la trajectoire est attirée par l'orbite de x . La définition ci-dessus peut être étendue aisément à un ensemble invariant.

3 - stabilité structurelle d'un système

Un système paramétré est structurellement stable pour une valeur p du vecteur de ses paramètres, s'il existe un voisinage de p tel que, pour toute variation continue de p sur un chemin du voisinage, le système conserve le nombre, la dimension et la stabilité de ses ensembles invariants. La localisation de ceux-ci et de leurs bassins peut bien entendu par contre varier, lorsque p varie. Si, en p , le système n'est pas structurellement stable, on dit qu'il bifurque (Nicolis (1988)).

3. Comportement asymptotique - Attracteurs et confineurs

D'après ce que nous venons de voir, le comportement asymptotique d'un système sera connu, si l'on décrit ses ensembles invariants asymptotiquement stables. Ceux-ci, lorsqu'ils vérifient une condition de minimalité (en gros, lorsqu'ils ne peuvent être coupés en ensembles invariants possédant des bassins disjoints), portent le nom d'attracteurs; lorsque le système est stochastique, la notion équivalente a reçu le nom de confineur. Nous définirons successivement ces deux concepts.

3.1. Notion d'attracteur

Nous suivons dans ce paragraphe Cosnard & Demongeot (1985a & b). Soit une partie A quelconque de S ; nous définirons deux opérateurs duaux, l'opérateur limite L et l'opérateur bassin (d'attraction) B , par :

$$L(A) = \bigcup_{x \in A} L(x) \text{ et } B(A) = \{ \zeta \in A^C \cap L(S)^C ; A \supset L(\zeta) \}.$$

Nous dirons que A est un attracteur, s'il vérifie ;

- i) $LoB(A) = A$, c'est-à-dire A est un point fixe pour l'opérateur composé LoB
- ii) A est un ensemble maximal (pour la relation d'inclusion) parmi les ensembles chaîne-connexes vérifiant i)
- iii) A est un ensemble minimal parmi ceux vérifiant i) et ii).

Dans cette définition, un ensemble est dit chaîne-connexe, si, pour tout couple (x, y) de ses points, il existe une durée minimum $t(x, y)$, telle que l'on puisse joindre, pour tout ϵ positif, x à y par un nombre fini de portion d'orbites (dépendant de ϵ) de durée supérieure à $t(x, y)$ vérifiant : la première portion d'orbite part de x , son extrémité est à moins de ϵ de l'origine de la seconde, l'extrémité de la seconde est à moins de ϵ de l'origine de la troisième, ..., l'extrémité de la dernière est à moins de ϵ de y .

Avec cette définition, les attracteurs s'identifient comme étant les composantes chaîne-connexes de $L(L(S)^C)$. Tout exemple d'attracteur connu vérifie la propriété ci-dessus. Si S est distinct de $L(S)$, alors le système possède au moins un attracteur. Remarquons que $B(A)$ peut ou non être un voisinage de A : s'il l'est, A sera dit attracteur fort. Si l'attracteur A est un cycle, il sera dit cycle limite. Si A devient un attracteur dans un changement de temps de t en $-t$, il est dit répulseur.

3.2. Notion de confineur

Nous suivons dans ce paragraphe Demongeot et al. (1986 a & 1987bc). Soit un système dynamique stochastique : nous pouvons généraliser les notions déterministes d'opérateurs L et B et de chaîne-connexité en des notions homologues stochastiques d'opérateurs L_η et B_η et de η -chaîne-connexité, en demandant en gros que leurs définitions soient vraies pour $(1-\eta)$ -presque toutes trajectoires, la probabilité sur l'ensemble S^T des trajectoires étant la mesure canonique du système stochastique, définie par exemple dans le cas markovien par une mesure initiale sur S et par une transition (matrice ou générateur infinitésimal). On reprend alors l'analogie des axiomes i), ii), iii) de la définition des attracteurs ci-dessus, et on obtient la définition d'un η -confineur : s'il existe une unique mesure invariante définie par une densité (par rapport à la mesure de Lebesgue de $R^n \supset S$) sur l'ensemble limite de presque toutes les trajectoires, on montre que le η -confineur existe et n'est autre que l'intérieur de la courbe de niveau de la densité laissant à son extérieur $1-\eta$ de la masse de cette mesure invariante ; dans ce cas, le η -confineur est unique. Des procédures d'estimation des confineurs ont été mises au point (Cinquin (1987) et Jacob (1987)). Si A devient un confineur dans un changement de temps de t en $-t$, il est dit anticonfineur.

3.3. Notion d'isochron et de sous-confineur

Soit T_f la partie de T définie ci-dessus à partir de la période d'un cycle, et d'une phase f comprise entre 0 et t ; l'isochron d'ordre f correspondant au point $b(f)$ est par définition son bassin $B(\{b(f)\})$. ce n'est autre que l'ensemble des points x situés hors du cycle, dont la trajectoire est asymptotiquement en phase avec celle issue de $b(f)$. L'ensemble des isochrons forme une fibration de S moins ses singularités, si S ne comporte qu'un seul attracteur qui est un cycle limite. Cette fibration donne une structure temporelle à tout S , prolongeant ainsi la bijection définie sur le cycle en une surjection du bassin de celui-ci sur $[0, \tau[$.

Dans le cas stochastique, nous appellerons sous-confineur d'ordre f , tout η -confineur pour l'ensemble temporel T_f . Si, pour tout f , il existe une unique mesure invariante, on peut définir une bijection de $[0, \tau[$ sur l'ensemble des sous-confineurs. Nous chercherons alors le plus petit des τ qui minimise le volume de recouvrement des sous-confineurs (dans le cas discret, on peut prendre le volume de recouvrement des

polyèdres convexes enveloppes des sous-confineurs, ou la somme des produits des variances des sous-confineurs) ; on sera alors dans la situation la plus proche du cycle déterministe, et on parlera alors de cycle stochastique formé par l'ensemble de tels sous-confineurs, τ étant encore dit période du cycle. Le η -bassin d'un tel sous-confiner d'ordre f sera dit isochron stochastique d'ordre f . Contrairement au cas déterministe, il y a en général recouvrement des isochrons stochastiques, mais leur configuration donne néanmoins une bonne indication du caractère «pseudo-périodique» du système stochastique :

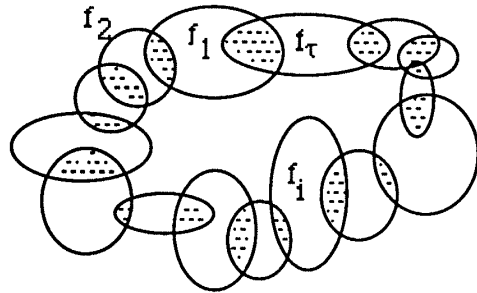


Figure 1 : recouvrement des sous-confineurs

4. Applications en biologie

Un système biologique est homéostatique, c'est-à-dire que les stimuli de l'environnement (sensoriels, nutritionnels...) perturbent, dans leur bassin d'attraction, des attracteurs physiologiques (vie normale) ou pathologiques (survie) ; la mort survient en cas de perturbation en dehors de ces bassins, ou en cas de disparition de ceux-ci sous l'effet de l'évolution de paramètres de vieillissement du système, qui déplacent les attracteurs dans l'espace d'état et réduisent en général leur stabilité, c'est-à-dire leur bassin. Les variables du système sont les concentrations locales des différentes molécules constituant le système biologique en chaque point du système (elles peuvent être indépendantes du point, dans le cas d'un système homogène en espace, comme on le suppose souvent pour les systèmes biochimiques en solution). Nous donnerons dans la suite des exemples d'application des notions introduites plus haut à différents systèmes biologiques, en donnant d'abord un exemple aux niveaux successifs moléculaires, cellulaire, tissulaire (nerveux) et enfin au niveau de l'organisme d'un mammifère.

4.1. Système métabolique et contrôle

Par analogie avec les définitions données dans le cas stationnaire, nous avons défini dans le cas déterministe périodique (existence d'un cycle limite) la notion de coefficient de contrôle de la période, exprimant la force avec laquelle divers effecteurs (activateurs ou inhibiteurs) d'un système métabolique agissent pour moduler la période (Demongeot et al. (1986) et Pachot et al. (soumis)). Par exemple, la Figure 2 montre l'action exercée par deux inhibiteurs sur la période de la haute glycolyse ; la surface d'action ainsi tracée doit pouvoir être résumée par des indicateurs d'action scalaires, résumant le comportement (au moins aux petites concentrations) des inhibiteurs.

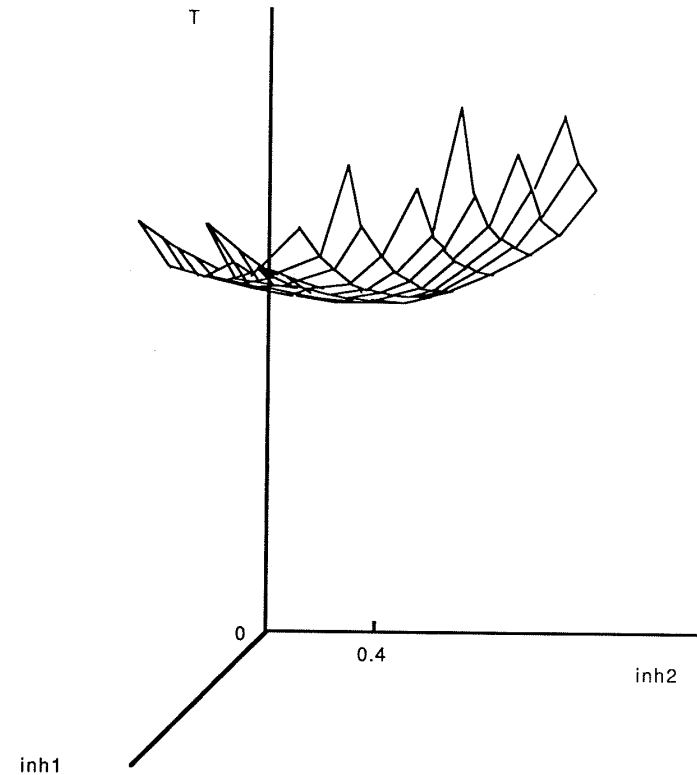


Figure 2 : action d'inhibiteurs sur la période de la haute glycolyse

Le coefficient de contrôle de la période par l'étape inhibée par l'inhibiteur inh_1 est défini par :

$$C_i = \partial \log T / \partial \log (inh_i)$$

Ces coefficients vérifient (cf. P. Pachot et al. (soumis)), pour les faibles concentrations d'inhibiteurs et au voisinage de la bifurcation de Hopf du système (du fait que la période est, dans ces conditions, une fonction homogène d'ordre 1 en les concentrations des inhibiteurs), la formule d'additivité suivante :

$$\sum_i C_i = 1$$

Si nous étudions l'action de 2 inhibiteurs, nous pouvons chercher celui qui a une action prépondérante sur la période.

La conjecture de Thom-Sebastiani (Thom (1978)) (démontrée dans Françoise (1980) pour les systèmes polynomiaux) dit qu'un système dynamique peut être décomposé, au voisinage d'un cycle limite, en deux parties distinctes : d'une part un gradient de potentiel noté $-\text{grad}U$, pour lequel la trajectoire d'un point descend la surface potentiel définie par U jusqu'à un minimum, et d'autre part une partie convective hamiltonienne notée Φ responsable du mouvement sur le lieu des zéros de la partie gradient, représentant ainsi la vitesse du mouvement périodique. Le système peut alors être représenté par l'équation :

$$dx/dt = -\text{grad}U(x) + \Phi(x), \text{ où } x \text{ désigne le vecteur d'état variant dans } S.$$

Si un tel système peut être construit, les paramètres de la partie gradient contrôlent l'amplitude et ceux de la partie convective, la période du cycle limite. Sur la Table 1 ci-dessous, on constate par exemple que, pour une faible concentration de inh_2 , c'est l'étape inhibée par inh_1 qui a le plus grand coefficient de contrôle sur la période ; la concentration inh_1 est donc un paramètre qui intervient dans la partie hamiltonienne de la décomposition.

Table 1, page suivante.

Notons aussi que inh_2 est responsable d'une bifurcation de Hopf sous-critique (avec coexistence de 2 attracteurs au voisinage de la bifurcation, un attracteur ponctuel et un cycle limite), comme le montre le diagramme de bifurcation présenté dans la Figure 3 ci-dessous ; cela prouve que inh_2 est un paramètre qui intervient, au contraire de inh_1 , plus sur la partie gradient.

inh_1 \ inh_2	0.0	1.0	différence
0.3	1.13	0.95	-0.18
1.0	-0.13	0.05	+0.18
différence	0.41	C_{inh1}	
	0.54	C_{inh2}	
	-0.72		
	0.67		

Table 1 : variations des coefficients de contrôle de la période (notés C_{inh1} et C_{inh2})

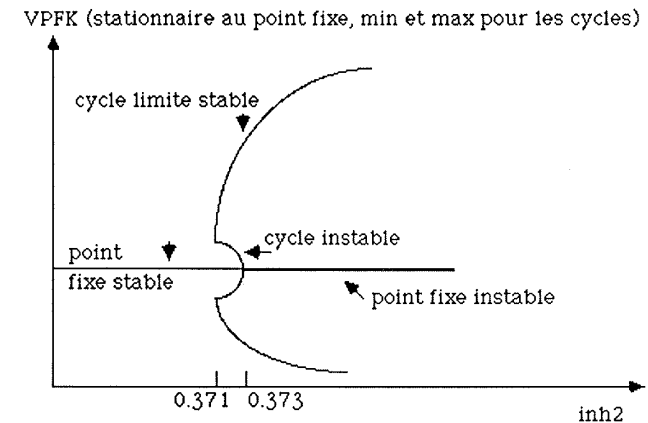


Figure 3 : mise en évidence d'une bifurcation de Hopf sous-critique

Le calcul des coefficients de contrôle permet donc de quantifier le pourcentage d'action d'un effecteur, sur les variations d'un paramètre dynamique tel que la période.

4.2. Isochrons et mémoire

Considérons le cycle cellulaire comme résultant d'une dynamique de cycle limite idéalisée dans un espace d'état continu (cf. Demétrius et

al. (soumis) ; supposons qu'à un instant donné, toutes les cellules d'un tissu soient sur le cycle, chacune sur un isochron distinct f_1, f_2, \dots : une manœuvre expérimentale intéressante pour synchroniser les cellules consiste à les perturber par un choc (thermique, de pH, de concentration, ...) ; cette perturbation ne réussira (en supposant son effet de translation pure sur tous les points du cycle) que si elle envoie le cycle dans une région à partir de laquelle la relaxation sur le cycle initial, due à la stabilité de celui-ci, amène asymptotiquement toutes les trajectoires perturbées à être en phase ; ceci exige :

- que la perturbation laisse le point représentatif du système dans le bassin d'attraction du cycle limite représentant le cycle cellulaire non perturbé
- que la perturbation envoie tous les points du cycle entre 2 isochrons correspondant à une faible différence de phase Δt (figure 4).

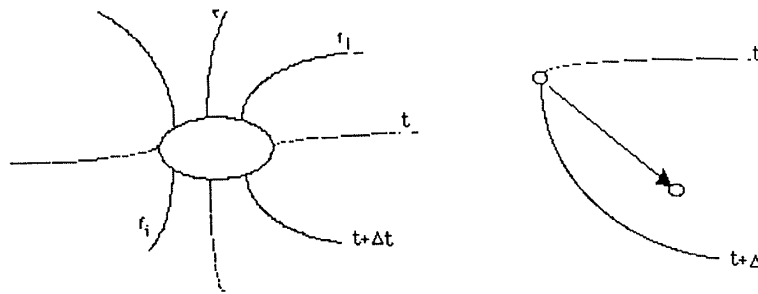


Figure 4 : effet d'une perturbation sur le système

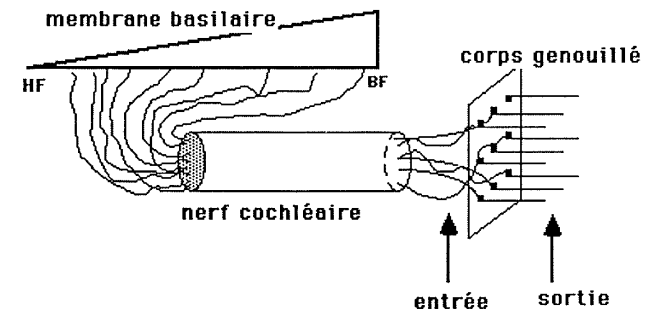
Si les deux conditions énoncées ci-dessus sont réalisées, alors le système est dit synchronisable ; notons que cette propriété constitue une véritable mémoire du système ; en effet, supposons que les cellules soient des neurones, que l'espace d'état représente celui des concentrations des ions et neuromédiateurs impliqués dans la genèse et la transmission de l'influx nerveux et que le cycle représente non plus le cycle cellulaire, mais une activité électrique périodique de repos du neurone ; alors, s'il existe k zones du type ci-dessus (entre des isochrons correspondant à de faibles différences de phase) suffisamment importantes, la mémoire d'évocation pourra être réalisée par l'envoi, par un stimulus-perturbation, de tous les neurones d'un réseau dans une de ces k régions ; si leur activité était cyclique, mais désynchronisée, elle devient

synchrone (pour le temps correspondant au degré de synchronie du système, cf. Demetrius et al. (soumis)), ce qui peut correspondre, sur le plan cognitif, à la condensation du concept évoqué ; le nombre k de zones de synchronisabilité correspond à la capacité d'évocation du système : c'est le nombre de bassins suffisamment grands des attracteurs pour les ensembles temporels T_f décrits plus haut.

4.3. Réseau de neurones et apprentissage

Les propriétés dynamiques d'un réseau de neurones, dont nous venons de parler, résultent d'un apprentissage (cf. Robert et al. (1988), pour une tentative de formalisation de ce concept dans les réseaux) ; ce dernier peut être modélisé, pour la voie auditive, de la manière suivante (Hervé et al. (1987) et (accepté) :

- le membrane basilaire réalise un codage spatial des fréquences audibles ; des hautes (HF) aux basses (BF) fréquences, des fibres spécialisées du nerf cochléaire vont de cette membrane à un premier réseau intermédiaire (type ganglion cochléaire ou corps genouillé), où s'effectue un filtrage des fréquences ; l'intensité sonore, pour une fréquence donnée, est traduite par une succession de spikes sur la fibre correspondante, que nous modéliserons par un processus de renouvellement où la loi de probabilité de la durée inter-spike code l'intensité sonore ; pour des raisons de simplicité, nous avons binarisé le signal nerveux et avons représenté sous forme matricielle l'activité des fibres afférent au réseau après choix d'une discrétisation inférieure à la durée d'un spike (cf. Figure 5).



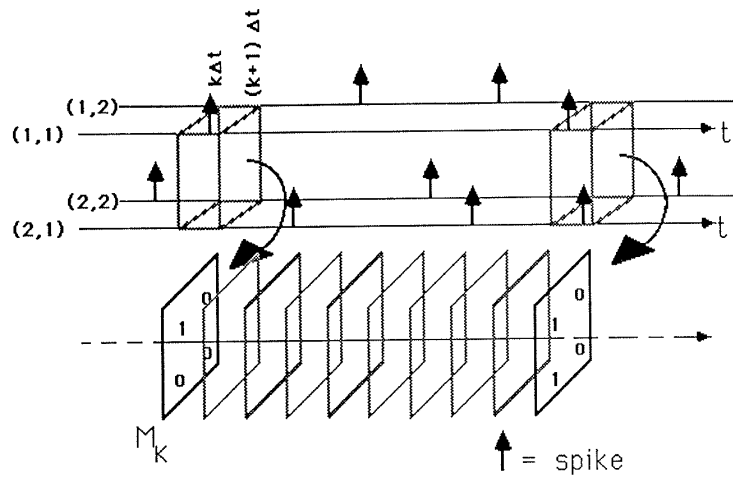


Figure 5 : traitement de l'information auditive et codage des trains de spikes

— l'interaction entre neurones du réseau correspond au schéma habituel d'inhibition latérale permettant l'exhaustion locale du contraste fréquentiel (cf. figure 6) ; l'évolution des poids synaptiques est supposée suivre une modification simple de la loi hebbienne classique (« prime » à la synapse efficace, décroissant avec la concentration de neuromédiateur, dégradation michaélienne du pool de neuromédiateur en cas d'absence d'influx...).

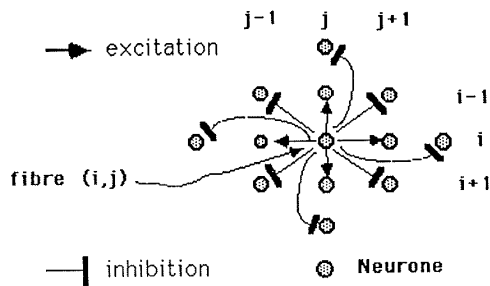


Figure 6 : interaction du réseau

Du fait du caractère aléatoire de l'entrée, le comportement asymptotique du réseau est représenté par une mesure invariante sur l'ensemble des configurations $\{0,1\}^B$, où B représente l'ensemble des sites du réseau. Cette mesure est représentée graphiquement en seuillant les potentiels de Gibbs de singleton $J(s)$ de la mesure, pour tout site s appartenant à B (si $P(s)$ est la probabilité d'apparition d'une activité isolée en s et $P(\emptyset)$ la probabilité de non activité du réseau, nous avons : $J(s) = -\text{Log } P(s) - \text{Log } P(\emptyset)$ et les potentiels de paire $J(s,u)$ (liés de même à la probabilité d'observer une activité conjointe dans la paire (s, u)) ; une représentation colorée permet ensuite de représenter les $J(s)$ seuillés du blanc (actif) au noir (inactif) et de représenter les paires interagissant le plus activement (par exemple par une barre rouge unissant les sites s et u , de surface proportionnelle à $J(s,u)$, comme dans la figure 7). La statistique ci-dessus est en général faite à partir d'un grand nombre d'itérations faites sous la mesure limite.

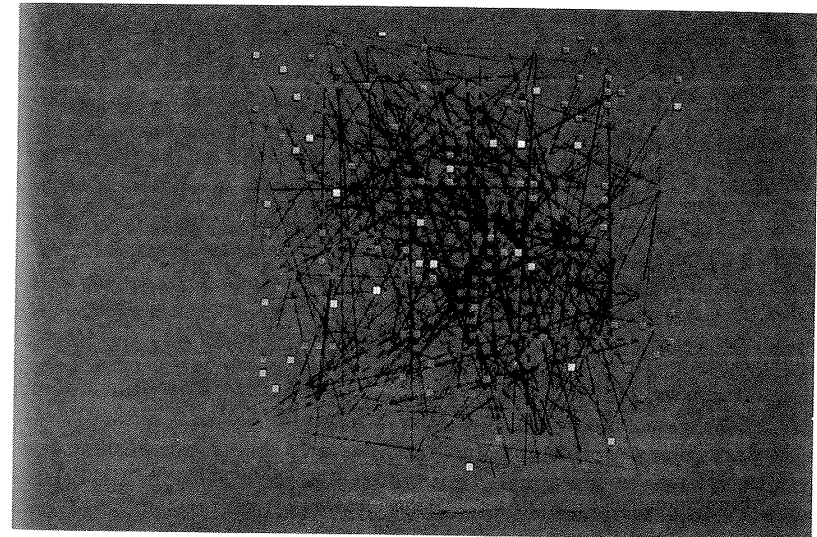


Figure 7 : simulation du réseau (résumé de 10 000 itérations sur hypercube T20 FPS)

4.4. Oscillateur déterministe et entraînement

L'étude de l'entraînement respiratoire chez le lapin anesthésié et curarisé consiste à sectionner les nerfs phréniques (donc à supprimer la commande centrale), à les enregistrer (donc à être capable de reconstituer les phases successives du cycle respiratoire ordonnées par les centres), tout en maintenant l'animal en vie par utilisation d'une pompe externe ayant une activité périodique (inflation de durée I , suivie d'une déflation de durée $T-I$). L'activité de la pompe peut être représentée par une variable booléenne P qui vaut 1 durant l'inflation et 0 durant la déflation et l'activité respiratoire centrale peut être représentée par une variable R qui vaut 1 durant l'inspiration (activité phrénique) et 0 durant l'expiration (silence phrénique). Le i ème cycle respiratoire est lié au i ème cycle phrénique par le retard t_i^T égal à la durée (modulo T) séparant le début de la i ème inflation du début de la i ème inspiration (cf. Figure 8).

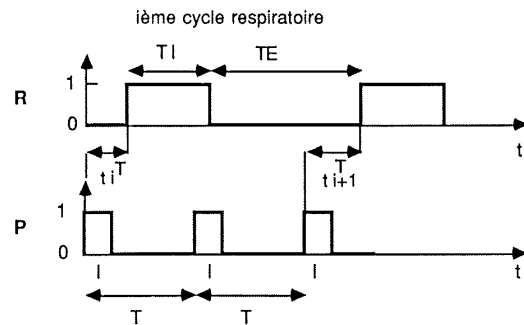


Figure 8 : représentation des retards respiratoires

Les relations entre t_{i+1}^T et t_i^T sont définies par la donnée d'une fonction F intégrant ce que l'on sait du réflexe de Hering-Breuer (le stimulus, envoyé des récepteurs d'étirement aux centres respiratoires par voie vagale, raccourcit l'inspiration s'il arrive en fin de celle-ci et allonge l'expiration, s'il arrive au cours de celle-ci, avant une période réfractaire située en fin d'expiration).

Les itérations : $t_{i+1}^T = F(t_i^T)$, où F est une fonction discontinue bimodale de l'intervalle $[0, T]$, vérifiant les propriétés suivantes :

– si F a un point fixe attractant, le système respiratoire est dit entraîné de manière harmonique

– si F a un cycle limite d'ordre p , et si q désigne le nombre de cycles pompes nécessaires avant que le $(p + 1)$ ème retard ait retrouvé la valeur du premier ($(q - 1)$ désigne le nombre de franchissement de la discontinuité par le cycle), le système respiratoire est dit entraîné de manière sur- (sous-) harmonique, si $p > q$ ($p < q$).

Lorsque les paramètres T et I du système varient (I restant inférieur à $T/2$), nous observons une succession d'entraînements sur-, sous-harmoniques et harmoniques (cf. Figure 9), avec dans certains cas coexistence d'attracteur ponctuel et de cycles limites d'ordre 5 et 6 (cf. Figures 10, 11 et 12, et Pham Dinh et al (1983)).

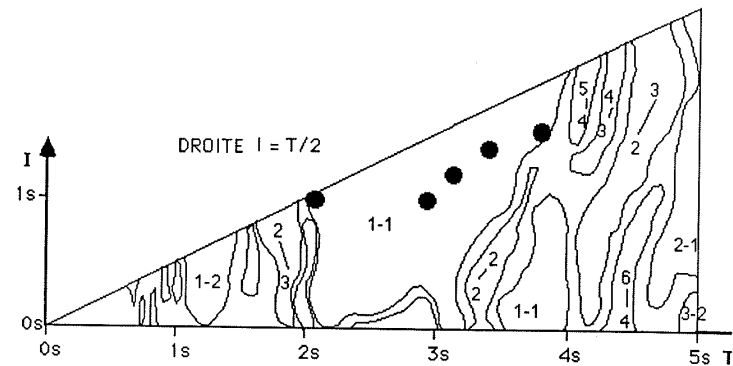


Figure 9 : représentation du diagramme des entraînements harmoniques (1-1), sous-harmoniques à gauche (2-3, 1-2,...) et sur-harmoniques à droite (5-4, 4-3,...) ; les points noirs désignent des points expérimentaux obtenus chez le lapin

La table 2 ci-après nous montre que, suivant le chemin suivi dans l'espace paramétrique, on démasque l'un ou l'autre des attracteurs (phénomène d'hystérèse) ; ce phénomène, observé dans le modèle, n'a jamais été retrouvé dans la réalité. (Table 2, pages suivante).

La connaissance des bassins d'attraction de chacun des attracteurs coexistants permet de prévoir pratiquement quel attracteur sera observé.

Pour certaines valeurs des paramètres, un phénomène d'intermittence peut s'observer dans le modèle (Figure 13 gauche) ou dans l'expérience (Figure 13 droite). Ce phénomène a lieu au voisinage d'un chaos (Figure 14), obtenu dans le modèle, mais jamais observé expérimentalement.

T	l	p	q	t_0^T	T	l	p	q	t_0^T
3.80	1.90	1	1	3.167	4.00	1.90	4	3	1.927
3.81	1.90	1	1	3.168	3.99	1.90	4	3	1.978
3.82	1.90	1	1	3.170	3.98	1.90	5	4	1.368
3.83	1.90	1	1	3.172	3.97	1.90	5	4	1.422
3.84	1.90	1	1	3.174	3.96	1.90	5	4	1.478
3.85	1.90	1	1	3.176	3.95	1.90	5	4	1.536
3.86	1.90	1	1	3.178	3.94	1.90	5	4	1.597
3.87	1.90	1	1	3.180	3.93	1.90	5	4	1.654
3.88	1.90	1	1	3.182	3.92	1.90	5	4	1.720
3.89	1.90	1	1	3.189	3.91	1.90	5	4	1.801
3.90	1.90	1	1	3.187	3.90	1.90	5	4	1.922
3.91	1.90	1	1	3.189	3.89	1.90	6	5	0.542
3.92	1.90	1	1	3.192	3.88	1.90	6	5	2.679
3.93	1.90	5	4	1.654	3.87	1.90	6	5	2.125
3.94	1.90	5	4	1.597	3.86	1.90	6	5	0.937
3.95	1.90	5	4	1.536	3.85	1.90	7	6	1.936
3.96	1.90	5	4	1.478	3.84	1.90	7	6	2.742
3.97	1.90	5	4	1.422	3.83	1.90	7	6	1.623
3.98	1.90	5	4	1.368	3.82	1.90	16	14	1.364
3.99	1.90	5	4	1.316	3.81	1.90	8	7	1.595
4.00	1.90	4	3	1.927	3.80	1.90	18	16	2.835

Table 2 : mise en évidence d'une hystérèse

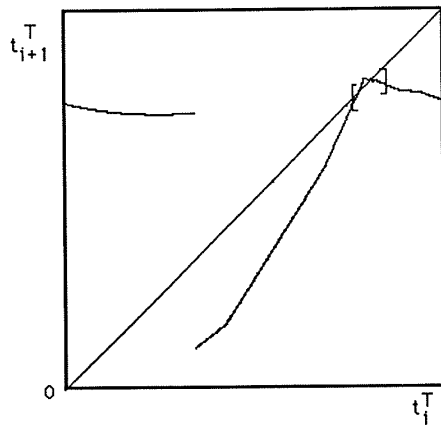


Figure 10 : bassin d'attraction (entre crochets) de l'état stationnaire de F

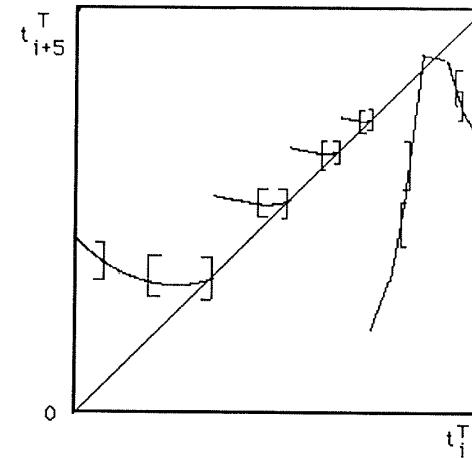


Figure 11 : bassin d'attraction du cycle d'ordre 5 de F (i.e. des états stationnaires de F^{O5})

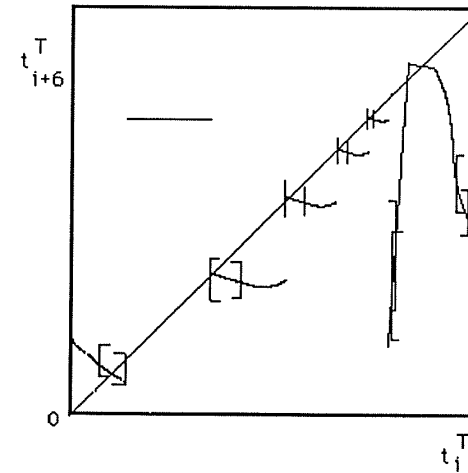


Figure 12 : bassin d'attraction du cycle d'ordre 6 de F (i.e. des états stationnaires de F^{O6})

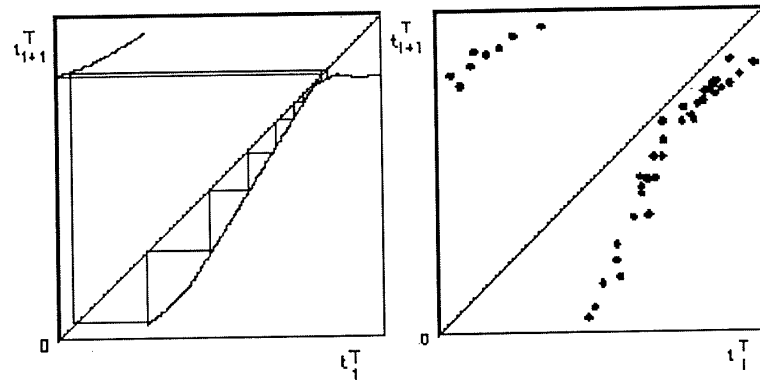


Figure 13 : intermittences théorique (à gauche) et expérimentale (à droite)

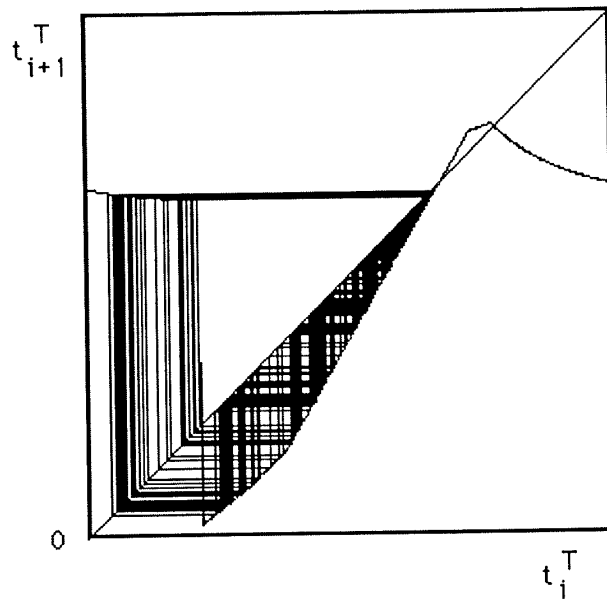
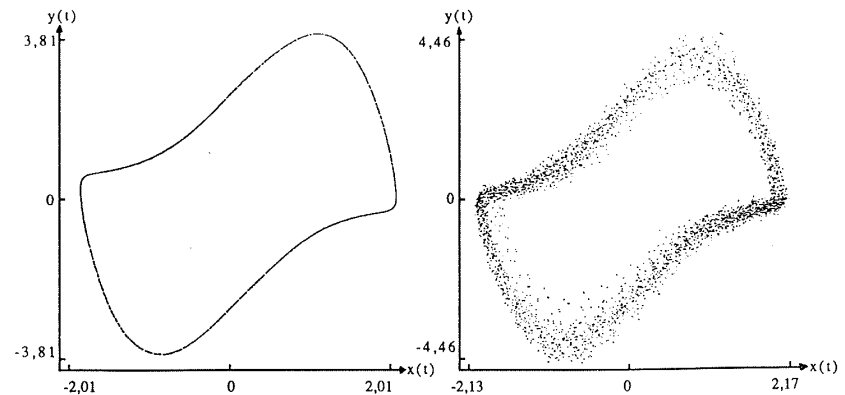


Figure 14 : existence d'un chaos

La discussion du modèle par les arguments de dynamique qualitative, validé par le placement de la zone harmonique, la présence d'intermittence, et réfuté par la présence d'hystérèse et de chaos, permet d'affiner ses hypothèses en se rapprochant davantage de la réalité physiologique (Pachot et al. (accepté)).

4.5. Oscillateur stochastique et confinement

La considération d'un modèle à temps continu fondé sur un système différentiel de type van der Pol (Linkens (1979) et Pham Dinh et al. (1983)) permet comme ci-dessus de rendre compte, en étudiant la fibration isochrone, des propriétés d'entraînabilité du système. Malheureusement, en pratique, le système est bruité et il convient de remplacer la notion de cycle limite utilisée ci-dessus par celles de confineur et de cycle stochastique vues plus haut. Les Figures 15 à 18 montrent que l'étude reste possible dans un système de van der Pol dont l'accélération a été perturbée par un bruit additif gaussien : on a représenté le confineur à 5 %, ainsi que la spline fermée approximant au mieux ses points au sens des moindres carrés, cela pour des variances croissantes du bruit (0, 1, 3 et 5) ; comme dans le cas déterministe, la valeur de la période peut être obtenue par le test du recouvrement minimum (qui donne ici le même résultat que les estimations spectrales habituelles, cf. Estève (1988)) et l'étude des sous-confineurs et isochrons stochastiques permet l'étude de l'entraînabilité.



Représentation du cycle limite du système de Van Der Pol

Fig. 15

Système de Van Der Pol bruité sur l'accélération par une loi gaussienne de variance égale à 1

Fig. 16

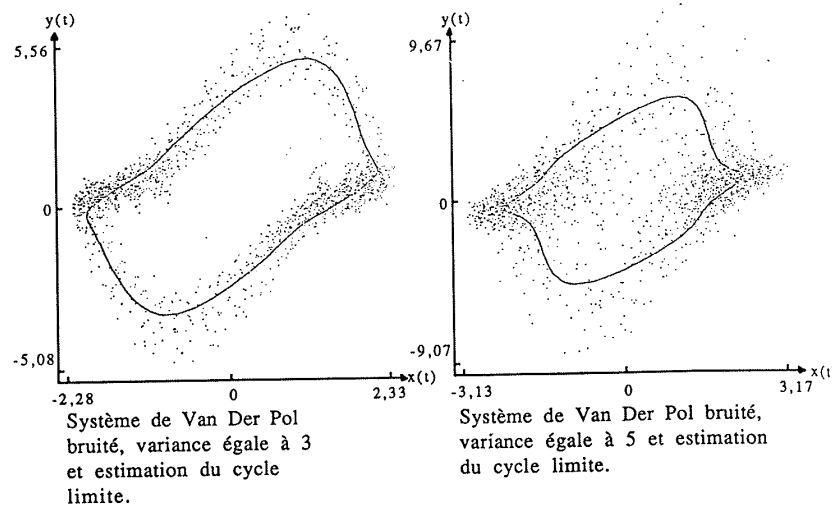


Fig. 17

Fig. 18

5. Conclusion

Nous avons présenté divers outils de base de la dynamique qualitative ; ils permettent l'interprétation du comportement asymptotique de la plupart des phénomènes dynamiques en biologie. Lorsqu'un modèle est validé par les propriétés des concepts qualitatifs introduits (attracteurs, isochrons, confineurs...), nous pensons que l'adéquation obtenue avec la réalité expérimentale est forte et souvent plus pertinente qu'une identification traduisant un bon «fit» quantitatif : la présence par exemple d'une bifurcation de Hopf sous-critique à la fois dans le modèle et l'expérience, pour une évolution des paramètres du même ordre de grandeur, nous semble donner sens au modèle. De même, la détection de singularités répulsantes par perturbation, la mise en évidence de propriétés de synchronisation ou d'entraînement, permet d'accepter un modèle, comme leur absence pousse à sa remise en cause. En conclusion, nous pensons que l'utilisation systématique de l'approche dynamique qualitative est un auxiliaire indispensable de la démarche expérimentale.

Références

- E. BERNARD WEIL, Aspects épistémologiques des diverses représentations possibles des phénomènes de régulation inverse. In : *Elaboration et Justification des Modèles*, éd. P. Delattre, Maloine, Paris, 355-370 (1979).
- E. BERNARD-WEIL, Interactions entre les modèles empiriques et mathématiques dans la vasopressino-corticothérapie de certaines affections cancéreuses. In : *Biologie Théorique et Médecine*, éd. G. Chauvet et al., Masson, Paris, 133-153 (1986).
- L. von BERTALANFFY, General System Theory. G. Braziller, New York (1986). (trad. fr. : *Théorie Générale des Systèmes*, Dunod, Paris (1973).
- G. BLANDINO, Theories on the nature of life. Philosophical Library, New York (1969).
- M. BOUNIAS, J. DEMONGEOT & M.R.J. MORGAN, Damped oscillations in induced trehalase. *IRCS Medical Science Biochemistry*, 12, 546-547 (1984).
- J. CASTI, Linear Dynamical Systems. Academic Press, New York (1986).
- G. CHAUVET, Traité de Physiologie Théorique. Masson, Paris (1986).
- P. CINQUIN, Application des fonctions-spline au traitement d'images numériques, Thèse, Grenoble (1987).
- M. COSNARD & J. DEMONGEOT, Attracteurs : une approche déterministe. *C.R.Acad. Sc.*, 300, 551-556 (1985)a.
- M. COSNARD & J. DEMONGEOT, On the definition of attractors. *Lectures Notes in Maths*, 1163, 23-31 (1985)b.
- M. COSNARD, J. DEMONGEOT & C. LAUSBERG, On the definitions of fractal dimension of an attractor and their relations. *J. Stat. Phys.* (soumis).
- P. DELATTRE, Système, Structure, Fonction, Evolution. Maloine, Paris (1971).
- J. DEMONGEOT & M. LAURENT, Sigmoidicity in allosteric models. *Math. Biosciences*, 67, 1-17 (1983).
- J. DEMONGEOT, E. GOLES & M. TCHUENTE, Dynamic behavior of automata. In : *Dynamical systems and cellular automata*, éd. J. Demongeot et al., Academic Press, New York, 1-22 (1985).
- J. DEMONGEOT, M. COSNARD & C. JACOB, Attractors and confineurs : deterministic and stochastic approaches. In : *Dynamical systems* :

a renewal of mechanism, eds. S. Diner et al., World Sc. Pub., Singapour, 20-37 (1986)a.

J. DEMONGEOT & J. FRICOT, Random fields and renewal potentials. *Springer Series*, NATO ASI, Serie F, 20, 71-84 (1986)b.

J. DEMONGEOT & P. PACHOT, Contrôle dans les systèmes métaboliques. In : *Biologie Théorique et Médecine*, eds. G. Chauvet et al., Masson, Paris, 121-132 (1986).

J. DEMONGEOT, Stochastic automata. In : *Dynamical behaviour of cellular automata*, eds. F. Fogelman et al., Manchester Un. Press, Manchester, 83-95 (1987).

J. DEMONGEOT, P. PACHOT, P. BACONNIER, G. BENCHETRIT, S. MUZZIN & T. PHAM DINH, Entrainment of the respiratory rhythm: concepts and technics of analysis. In : *Concepts and formalizations in the control of breathing*, eds. G. Benchetrit et al., Manchester Un. Press, Manchester, 217-232 (1987)a.

J. DEMONGEOT & M. TCHUENTE, Cellular Automata Theory. *Encyclopedia of Physical Science & Technology*, Academic Press, New York, 4, 464-472 (1987)b.

J. DEMONGEOT, C. JACOB & P. CINQUIN, Periodicity and chaos in biological systems : new tools for the study of attractors, *Life Sciences Series*, Plenum, 138, 255-266 (1987)c.

L. DEMETRIUS & J. DEMONGEOT, New results concerning the modeling of the cell cycle, *J. Math. Biol.* (soumis).

F. ESTEVE, Notions de confineur et de sous-confineur. Application à l'estimation de la période de processus cycliques. Mémoire de DEA GBM, Grenoble (1988).

J.P. FRANÇOISE, Systèmes maximaux d'une singularité quasi-homogène, *C.R.Acad., Sc.*, 290, 1061-1064 (1980).

A. GOLDBETER & J.L. MARTIEL, Biorhythmicity in a model for the cyclic AMP signalling system of the slime mould dictyostelium discoideum, *FEBS*, 191, 149-153 (1985)a.

A. GOLDBETER & J.L. MARTIEL, A model based on receptor modification for the c-AMP signalling system of the slime mould dictyostelium discoideum. In : *Sensing and response in microorganisms*, eds. M. Eisenbach & M. Balaban. Elsevier, Amsterdam, 185-198 (1985)b.

A. GOLDBETER & J.L. MARTIEL, Periodic behavior and chaos in the mechanism of intercellular communication governing aggregation of Dictyostelium amoebae. *Life Science Series*, Plenum, 138, 79-90 (1987).

T. HERVE, J.M. DOLMAZON & J. DEMONGEOT, Neural network in

the auditory system : influence of the temporal context on the response represented by a random field. *IEEE-ICASSP Proceedings*, 161-164 (1987).

T. HERVE, J.M. DOLMAZON & J. DEMONGEOT, Random field and neural information : a new representation for multi-neuronal activity. *PNAS*, (accepté).

C. JACOB, Cycles limites stochastiques et confineurs. Thèse, Grenoble (1987).

B. LAMRANI, Automatique et Economie, Thèse, Grenoble (1977).

D.A. LINKENS, Modulation analysis of forced nonlinear oscillations for biological modelling. *J. Theor. Biol.*, 77, 235-251 (1979).

J.L. MARTIEL & A. GOLDBETER, Autonomous chaotic behaviour of the slime mould dictyostelium discoideum predicted by a model for cyclic AMP signalling. *Nature*, 313, 590-593 (1985).

J.L. MARTIEL & A. GOLDBETER, Origin of bursting and birhythmicity in a model for c-AMP oscillations in dictyostelium cells. *Lecture Notes in Biomaths*, 71, 244-255 (1987).

M.D. MESAROVIC, Systems Theory and Biology, Springer Verlag, New York (1968).

G. NICOLIS, Structures dissipatives, bifurcations et fluctuations. In : *Temps et Devenir*, éd. J.P. Brans et al., Patino, Genève, 69-79 (1988).

P. PACHOT, J. DEMONGEOT, P. BACONNIER & G. BENCHETRIT, Entrainment of the respiratory rhythm : new results. *J. Theor. Biol.*, (accepté).

P. PACHOT & J. DEMONGEOT, Generalization of control coefficients in nonstationary metabolic systems. *J. Theor. Biol.*, (soumis).

T. PHAM DINH, J. DEMONGEOT, P. BACONNIER & G. BENCHETRIT, Simulation of a biological oscillator : the respiratory rhythm. *J. Theor. Biol.*, 103, 113-132 (1983).

F. ROBERT, Discrete iterations, Springer, Verlag, New York (1986).

C. ROBERT & J. DEMONGEOT, A comparison between different uncertainty coefficients used in artificial intelligence. In : *I.A. et Sciences Cognitives*, eds. J. Demongeot et al., Manchester Un. Press, Manchester, 177-186 (1988).

R. ROSEN, Dynamical System Theory in Biology, J. Wiley, New York, (1970).

R. THOM, Modèles mathématiques de la morphogenèse, Ediscience, Paris (1978).

R. VALLEE, Sur la modélisation de la perception. In : *Actes du Ve Séminaire de l'Ecole de Biologie Théorique*, éd. H.B. Lück, Editions du CNRS, Paris, 277-288 (1987).

BIOLOGIE ET PRATIQUE SYSTEMIQUE

Jean-Claude TABARY

Université Paris V¹

Résumé

L'étude du développement embryologique a été marquée par trois siècles de conflits entre conceptions contradictoires, les unes privilégiant la reconnaissance de structures sans se soucier d'expliquer leur genèse, les autres des genèses sans structures créatrices. Les difficultés qui marquent aujourd'hui l'approche des systèmes complexes relèvent certainement pour une part de mêmes attitudes exclusives. Les solutions apportées récemment aux problèmes posés par l'embryologie doivent aider à formuler des règles de pensée dans l'approche de tout système complexe.

Abstract

Research in Embriology was characterized during three hundred years by conflicts of opinion between the supporters of exclusive preformation and those of exclusive epigenesis. Actually, this conflict is the illustration of the difficulties met to day in the analysis of any complex systems. So the answers given to problems in embriology can help to formulate theoretical principles in the approach of complex systems.

La systématique regroupe les démarches relatives à l'étude de ce qui est reconnu comme trop complexe pour pouvoir être abordé de façon réductionniste. Mais l'exploration tactique de l'influence d'une variable au sein d'un système, complexe ou non, exige que cette variable soit modifiée effectivement dans une ambiance qui pour le reste, demeure

1. 12, rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris.