



**HAL**  
open science

# Étude par un modèle de la génération périodique des signaux chimiotactiques chez dictyostelium discoideum

Jean-Louis Martiel

► **To cite this version:**

Jean-Louis Martiel. Étude par un modèle de la génération périodique des signaux chimiotactiques chez dictyostelium discoideum. Modélisation et simulation. Université Paris Sud - Paris XI, 1988. tel-00328959

**HAL Id: tel-00328959**

**<https://theses.hal.science/tel-00328959>**

Submitted on 10 Oct 2008

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ORSAY

n° d'ordre: 3476

UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

THESE

présentée

pour obtenir

le grade de DOCTEUR es-sciences Physiques (Chimie)

PAR

Jean-Louis Martiel

SUJET:

ETUDE PAR UN MODELE DE LA GENERATION PERIODIQUE DES SIGNAUX  
CHIMIOTACTIQUES CHEZ DICTYOSTELIUM discoideum.

soutenue le 3 mai 1988 devant la commission d'examen:

Madame	J. YON-KAHN
Messieurs	J. DEMONGEOT
	A. GOLDBETER
	F. GROS
	M. JACQUET
	M. SATRE
	R. THOM
	W. JAGER, membre invité

Thèse préparée dans le Laboratoire TIM3 - IMAG



## REMERCIEMENTS

Je remercie, tout d'abord, Madame Jeannine YON-KAHN d'avoir bien voulu me faire l'honneur de présider le jury.

Je dois beaucoup à Monsieur Albert GOLDBETER, par qui je suis venu à la Biologie Théorique et à Dictyostelium discoideum. Je le remercie pour ses conseils, son soutien et son intérêt tout au long de ce travail, commencé à son initiative dans le cadre du service de Chimie-Physique de l'Université Libre de Bruxelles.

Je suis reconnaissant à Monsieur Jacques DEMONGEOT d'avoir bien voulu être un des rapporteurs de ce travail et de m'avoir accueilli dans son Département de Mathématique, Statistique et Informatique Médicale de l'Université de Grenoble.

Je remercie Monsieur François GROS d'avoir bien voulu accepter de participer à ce jury.

Je remercie Monsieur Michel JACQUET d'avoir bien voulu être un des rapporteurs de ce travail de modélisation sur un système biologique qu'il connaît bien expérimentalement.

Je remercie Monsieur Willi JAGER, de l'Université d'Heidelberg, d'avoir bien voulu répondre à l'invitation de participer à ce jury.

Je remercie également Monsieur Michel SATRE de l'attention qu'il a bien voulu accorder à ce travail et d'apporter, ici, sa caution d'expérimentateur.

Enfin, je remercie Monsieur René THOM de l'honneur qu'il me fait de participer à l'évaluation de ce travail.

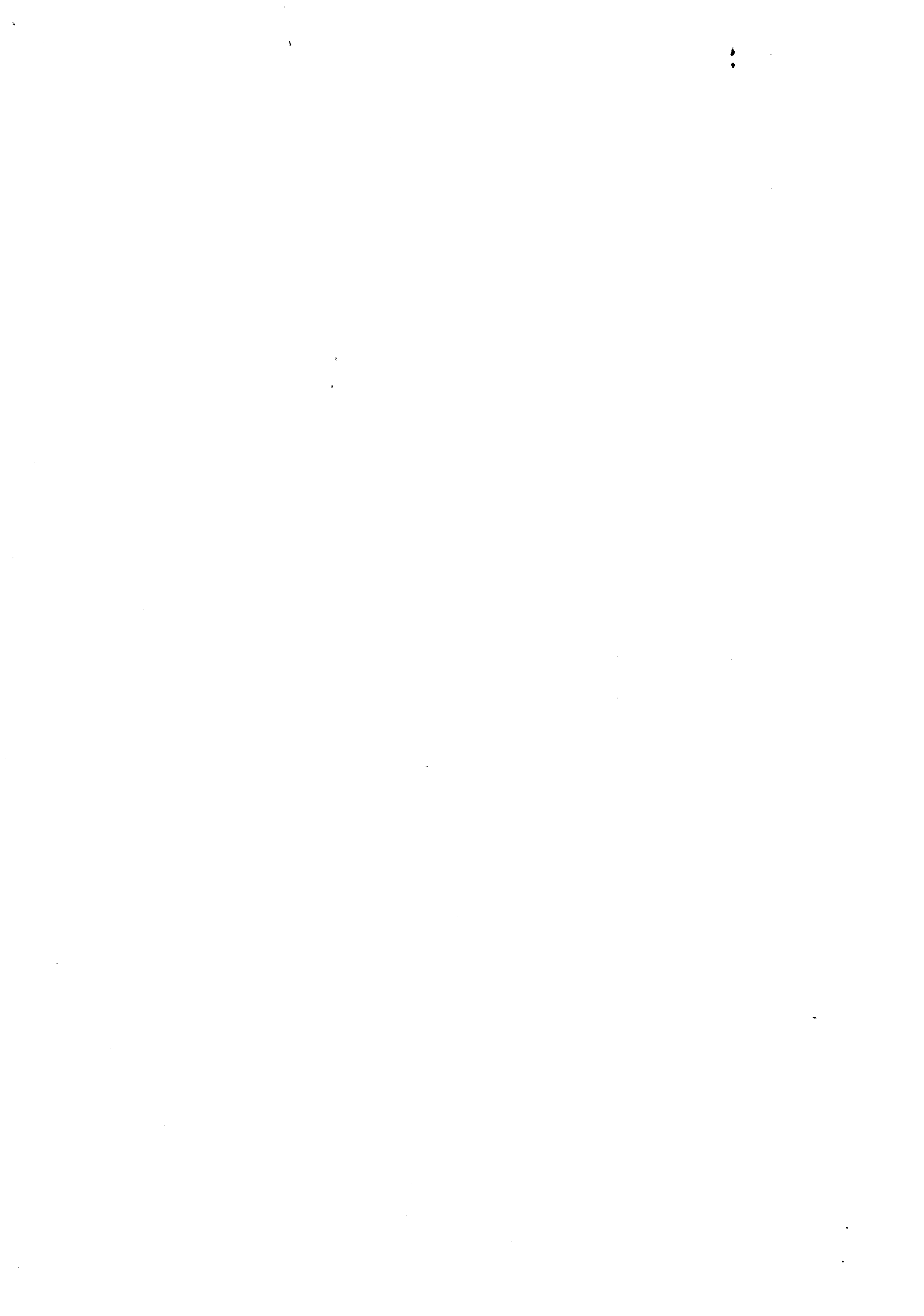
Je remercie Olivier DECROLY, de l'Université Libre de Bruxelles, et Federico MORAN, de l'Université de Madrid, avec lesquels j'ai discuté et échangé des idées sur un ensemble de modèles pour quelques systèmes biologiques.

Je remercie les Instituts Internationaux de Physique et Chimie, fondés par E. Solvay et les Communautés Européennes de m'avoir accordé des bourses qui ont permis mon séjour à l'Université Libre de Bruxelles.

La dernière partie de ces recherches a été faite au sein du département de Mathématique, Statistiques et Informatique Médicale de Grenoble, et je remercie, ici, les personnes de ce département qui m'ont aidé à mener à bien ce travail.

Enfin, je tiens à remercier particulièrement Madame Gila BENCHETRIT et l'équipe de Physiologie Médicale de Grenoble de m'avoir permis d'utiliser l'imprimante laser, et même d'en abuser.

*pour mes parents*



## SOMMAIRE

	pages
<b>CHAPITRE 1: Introduction.....</b>	<b>9</b>
<b>CHAPITRE 2: Oscillations et relais des signaux ..... chimiotactiques: données biologiques.</b>	<b>13</b>
2.1 Cycle de vie de <i>D. discoideum</i> et autres espèces associées..	13
2.1.1 Description du cycle de vie.....	14
2.1.2 Analyse des phénomènes de différenciation.....	18
2.1.3 Etude des mouvements chimiotactiques.....	22
2.2 Oscillations et relais du signal.....	25
2.3 Adaptation à des stimuli constants.....	28
2.4 Données biochimiques.....	32
2.4.1 Transduction du signal.....	32
2.4.2 Récepteur du cAMP.....	35
2.4.3 Adénylate cyclase.....	36
2.4.4 Phosphodiesterases.....	37
2.4.5 Tableau de constantes.....	38
2.5 Objet de la modélisation.....	40
 <b>CHAPITRE 3: Modèle et équations cinétiques.....</b>	 <b>43</b>
3.1 Modèle biochimique pour le système de signaux ..... chimiotactiques.	44
3.1.1 Modèle de Goldbeter-Segel.....	44
3.1.2 Modèle de Rapp-Othmer-Monk.....	46
3.1.3 Autres modèles.....	47
3.1.4 Modèle étudié.....	48
3.2 Equations cinétiques.....	52
3.2.1 Equations cinétiques.....	52
3.2.2 Réduction.....	60
3.2.3 Usage des équations cinétiques.....	64



	pages
<b>CHAPITRE 4: Résultats (première partie).....</b>	<b>69</b>
4.1 Oscillations.....	70
4.1.1 Oscillations autonomes de cAMP. Applications à.....	71
D. discoideum	
4.1.2 Rôle de la désensibilisation du récepteur.....	74
4.2 Réponse de relais.....	78
4.2.1 Excitabilité de la synthèse de cAMP.....	78
4.2.2 Seuil d'excitabilité.....	78
4.2.3 Période réfractaire.....	81
4.3 Chemin de développement.....	83
4.4 Analyse des oscillations et de la réponse de relais.....	86
dans le plan de phase.	
4.5 Adaptation de la réponse aux stimuli constants.....	90
4.5.1 Adaptation de la réponse: caractéristiques.....	90
4.5.2 Adaptation en présence de caféine.....	92
4.5.3 Adaptation à une série de créneaux.....	94
4.5.4 Adaptation de la réponse à des stimulations.....	95
périodiques.	
4.6 Modification du récepteur et traitement des.....	95
signaux chimiques.	
4.6.1. Effet d'une stimulation périodique carrée.....	97
4.6.2. Modification de la fréquence d'un train de.....	99
pulses par un système excitable.	
4.6.3. Modification de l'amplitude et de la fréquence.....	100
d'un train périodique de pulses par un système excitable.	
4.6.4. Modification de l'amplitude et de la fréquence.....	122
d'un train périodique de pulses par un système excitable.	
 <b>Chapitre 5: Résultats (deuxième partie).....</b>	 <b>125</b>
5.1 Oscillations en "rafales" .....	127
5.1.1 Oscillations en rafales.....	127
5.1.2 Excitabilité complexe.....	132
5.1.3 Exemples d'oscillations en rafales.....	135

	pages
5.2 Oscillations apériodiques.....	136
5.2.1 Description générale.....	136
5.2.2 Application de Poincaré.....	136
5.2.3 Routes vers les oscillations apériodiques.....	143
5.2.4 Signification physiologique.....	145
5.2.5 Exemples d'oscillations chaotiques.....	146
5.3 Birythmicité.....	148
5.3.1 Description générale.....	148
5.3.2 Exemples de birythmicité.....	151
 <b>CHAPITRE 6: Bifurcations du système d'équations.....</b>	 <b>153</b>
6.1 Bifurcations du système réduit.....	156
6.1.1 Etats stationnaires.....	156
6.1.2 Stabilité du système.....	159
6.1.3 Solutions périodiques.....	168
6.2 Bifurcations du système complet.....	182
6.2.1 Etats stationnaires et solutions périodiques du.....	182
système complet.	
6.2.2 Bifurcations de Hopf du système complet.....	183
6.2.3 Analyse des perturbations des solutions du système	
réduit.....	186
6.2.4 Oscillations en rafales.....	204
6.2.5 Birythmicité.....	216
 <b>CHAPITRE 7: Conclusion.....</b>	 <b>221</b>
7.1 Validation qualitative et quantitative du modèle.....	222
7.1.1 Oscillations et relais des signaux.....	221
7.1.2 Chemin de développement.....	221
7.1.3 Adaptation aux stimuli constants.....	223
7.1.4 Choix des valeurs des paramètres.....	224
7.2 Mécanisme biochimiques.....	224
7.2.1 Rôle de la modification du récepteur.....	224
7.2.2 Couplage entre plusieurs mécanismes oscillants....	225
7.2.3 Intérêt des régimes dynamiques exotiques.....	226

	pages
7.3 Comparaison avec d'autres système biologiques.....	228
7.3.1 Mise en évidence du degré de généralité..... du présent modèle.	228
7.3.2 Comparaison avec l'effet des pulses de..... "Gonadotropin Releasing Hormone" au niveau de l'hypophyse	229
7.3.3 Modification covalente de canaux ioniques..... et mémorisation chez l'Aplysie.	230
7.3.4 Processus de contagion et d'immunisation.....	231
 <b>Appendice.....</b>	 <b>233</b>
 <b>Références Bibliographiques.....</b>	 <b>241</b>

## **CHAPITRE 1: Introduction.**

Les systèmes biologiques, à la différence des systèmes physiques, sont capables d'autonomie vis-à-vis du monde extérieur. Par autonomie, on veut dire qu'un système biologique a un régime dynamique propre, qui lui est caractéristique et qui marque la différence d'avec l'ensemble des processus physico-chimiques dans lesquels il est inclus. Cette propriété se manifeste par des échanges de matière ou d'énergie entre le système et le milieu extérieur qui le contient tout en maintenant une différence entre les deux milieux. La différence entre intérieur du système et extérieur est maintenue (e.g. différence de concentration d'un métabolite) par création de gradients de concentration en métabolites ou de différences de potentiels au travers de membranes. Le maintien de cette différence se fait au moyen d'énergie puisée dans le milieu extérieur. Cette autonomie est responsable de l'organisation à un niveau plus élevé: le système est susceptible de se différencier localement (formation de tissus, composés de cellules, de même nature assurant la même fonction) et de se reproduire par formation de gamètes et d'oeufs.

Cette autonomie, qui peut s'étendre sur des durées de temps plus ou moins longues, se manifeste, entre autres phénomènes, par une auto-organisation. Cette auto-organisation conduit à une structuration de l'espace ou du temps à partir: (1) des éléments chimiques constituant le système (métabolites, hormones), (2) des structures du système (membranes imposant une compartimentation) et (3) des processus physico-chimiques (réactions chimiques, processus électro-chimiques, etc...).

Une telle structure, appelée structure dissipative [Nicolis, Prigogine, 1977], fait émerger de nouvelles propriétés comme un ordre

cohérent supramoléculaire caractérisant le fonctionnement d'un système biologique. Cette structuration spatio-temporelle est présente à tous les niveaux d'organisation (des molécules aux populations) et à toutes les échelles de temps (de la milliseconde à l'année). Par exemple, cette organisation est illustrée par la génération, non nécessairement périodique, de signaux chimiques ou électriques, dont la grandeur et la succession dans le temps portent un certain "sens" qui sera utilisé par un système de réception. De tels signaux se retrouvent dans les systèmes de communication de cellules à cellules, entre deux neurones, ou entre différents organes ou individus.

Un des principaux problèmes de la biologie théorique est de réduire de telles structures spatio-temporelles autonomes, qui caractérisent les systèmes biologiques, à des mécanismes physico-chimiques élémentaires ayant lieu à l'échelle moléculaire. Une telle réduction se fait en construisant un modèle. Ce modèle peut être, soit simplement descriptif, soit fondé sur une mathématisation des phénomènes. Cette mathématisation permet de mieux en comprendre les propriétés immédiates et de prévoir le comportement du système dans des conditions non encore examinées par les expériences.

La grande utilité des modèles réside en ce qu'ils rassemblent des résultats expérimentaux disparates en une vue cohérente sur le système étudié. Un autre apport des modèles concerne les prédictions (numériques ou qualitatives) apportées dans des conditions différentes de celles observées expérimentalement et de soulever de nouvelles hypothèses et questions.

Une des principales critiques faites aux modèles consiste à dire qu'un modèle est toujours postérieur à l'expérience, puisqu'il est fondé sur des résultats expérimentaux. En fait, cette critique, pour être bien comprise, oblige à faire la distinction entre un modèle dont se sert un expérimentateur pour interpréter et modifier ses expériences et un modèle théorique. Dans le dernier cas, il s'agit d'un modèle de second niveau, d'un modèle de modèle, qui reprend et rend cohérent un ensemble de résultats expérimentaux.

Le premier type de modèle est, bien entendu, exempt de la critique formulée. Pour le second type de modèle, en effet, la critique peut jouer. Toutefois, un modèle théorique de second niveau est utile pour provoquer de nouvelles questions sur le système. Par l'examen de la succession historique des différents modèles théoriques sur un système particulier, il est facile de voir le rôle moteur joué par ces questions. Par exemple,

plusieurs auteurs proposèrent, pour modéliser le comportement des neurones, les modèles connus sous le nom de 'iron-wire model' [Lillie, 1936] et du 'formal neuron' [McCulloch, Pitts, 1943]. Le premier modèle fut rejeté par Rosenblueth et Wiener, qui montrèrent que les mesures sont plus difficiles à réaliser sur le modèle que sur les neurones eux-mêmes. De plus, le mécanisme de propagation était plus obscur dans le modèle que dans la réalité biologique [Rosenblueth, Wiener, 1945]. Toutefois, le modèle "iron-wire" permit de montrer que des processus purement physico-chimiques étaient capables de propager une perturbation dans le potentiel sans la modifier ou la détruire, et donna un support à la théorie membranaire pour la propagation de l'influx nerveux [Adrian, 1932]. De la même façon, le neurone formel souligna les propriétés logiques de réseaux de neurones formés de telles entités. Actuellement encore, les neurones formels sont essentiellement à la base de la plupart des modèles construits pour étudier les propriétés des réseaux de neurones.

Enfin, il faut souligner qu'un modèle mathématique permet de montrer l'importance des conditions extérieures. En effet, il peut exister des solutions mathématiques dont la nature et la forme dépendent de conditions initiales ou de conditions aux bornes. Comme il est difficile, voire impossible, de maîtriser expérimentalement ce type de conditions, la simulation d'un modèle est une source irremplaçable de renseignements et de questions pour l'expérimentateur.

Dans l'idéal, de par son rôle de fournir une description minimale et cohérente de la réalité (ou d'une partie de la réalité), un modèle ne peut être qu'une version simplifiée d'un archétype. Donc, les systèmes sont utilement modélisés par une construction qui reproduit une équivalence fonctionnelle mais qui n'est pas identique quant aux détails à la situation modélisée: seules les propriétés essentielles du système réel sont prises en compte. Ceci impose, au modélisateur, une sélection pertinente des phénomènes, sélection qui est au cœur de toute activité de modélisation.

Le but de ce travail est de montrer, sur un exemple concret, comment l'étude mathématique permet d'étudier l'auto-organisation et l'autonomie d'un système biologique. Le système biologique choisi est le système de génération périodique des signaux chimiotactiques de l'amibe Dictyostelium discoideum. Comme ce système est bien connu expérimentalement et relativement simple, il est possible de proposer des équations mathématiques gouvernant la production du signal par les amibes. Dans le Chapitre 2, nous indiquons les principaux résultats

expérimentaux qui servent à connaître l'organisme en question, à comprendre le phénomène de synthèse du signal sur le plan expérimental et à poser le problème. Le Chapitre 3 est consacré à la mise en forme des équations mathématiques et à la réduction du nombre de degrés de liberté de façon à isoler, mathématiquement, le cœur des phénomènes modélisés. Les Chapitres 4 et 5 sont dévolus à la présentation des principaux résultats numériques issus des simulations du modèle. Le premier de ces chapitres concerne les résultats s'appliquant à des phénomènes déjà observés, alors que le second chapitre porte sur les résultats prédictifs. Dans le Chapitre 6, est faite l'étude des principales propriétés des solutions admises par les équations. Enfin, le Chapitre 7 propose des éléments de validation qualitative et quantitative du modèle et de comparaison avec d'autres systèmes biologiques.

## CHAPITRE 2: Oscillations et relais des signaux chimiotactiques: données biologiques.

- 2.1 Cycle de vie de *D. discoideum* et autres espèces associées.
  - 2.1.1 Description du cycle de vie.
  - 2.1.2 Analyse des phénomènes de différenciation.
  - 2.1.3 Etude des mouvements chimiotactiques.
- 2.2 Oscillations et relais du signal.
- 2.3 Adaptation à des stimuli constants.
- 2.4 Données biochimiques.
  - 2.4.1 Transduction du signal.
  - 2.4.2 Récepteur.
  - 2.4.3 Adénylate cyclase
  - 2.4.4 Phosphodiesterases
  - 2.4.5 Tableau de constantes
- 2.5 Objet de la modélisation.

### 2.1 Cycle de vie et agrégation cellulaire.

*Dictyostelium discoideum* est une espèce très utilisée pour l'étude des oscillations biochimiques et elle constitue aussi un bon modèle expérimental pour la différenciation cellulaire. Dans cette espèce, en effet, la différenciation conduit, à partir d'une population homogène, à deux types cellulaires seulement. Ces deux types cellulaires sont, respectivement, les cellules de la tige dont la paroi est enrichie de cellulose, et les spores. Les spores sont contenues dans un sporange formé de cellules à parois cellulosiques.

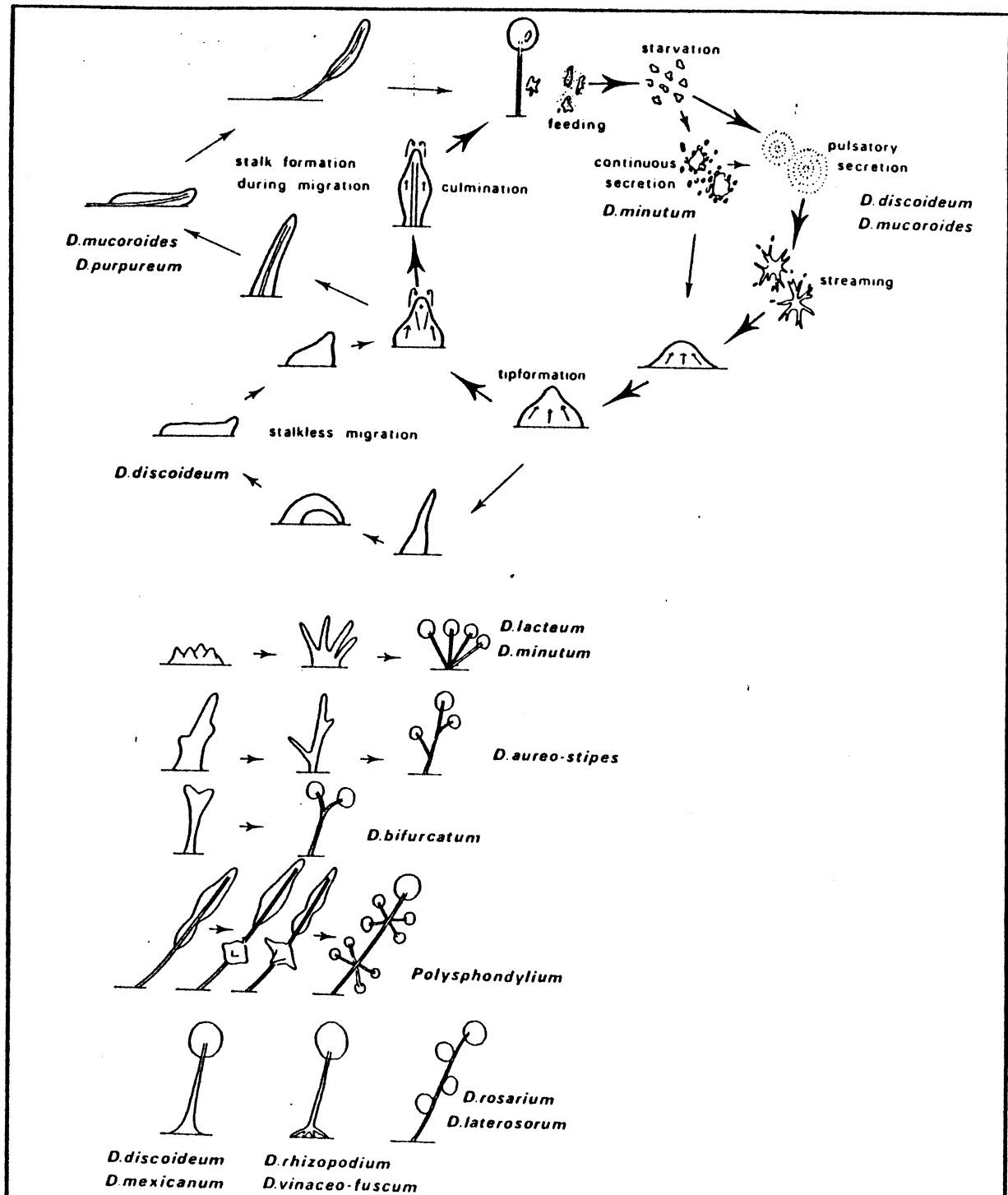
Le présent travail est établi pour rendre compte des observations faites chez *D. discoideum* seulement. Toutefois, pour être exhaustif, je



présenterai aussi quelques résultats sur les autres espèces du genre Dictyostelium et du genre apparenté Polysphondylium. En effet, la plupart des espèces de ces deux genres ont adapté des stratégies et des régulations différentes pour les différentes phases de leur cycle de vie, tant pour l'agrégation que pour la différenciation cellulaire. La comparaison de ces stratégies peut être utile pour la modélisation ultérieure.

### 2.1.1 Description du cycle de vie

Le cycle de vie des différentes espèces des genres Dictyostelium et Polysphondylium est résumé dans la figure (2.1), extraite de [Schaap, 1986]. Les principaux aspects caractéristiques du cycle de vie de ces amibes peuvent se décrire comme suit: les amibes au stade de cellules isolées proviennent de la germination des spores et se nourrissent des bactéries du sol. Les amibes Dictyostelium discoideum sont sensibles à l'acide folique qui est produit par les bactéries [Pan et al., 1972]. Cette stratégie de chasse se retrouve dans d'autres espèces du genre Dictyostelium et Polysphondylium et est toujours associée à la sensibilité à l'acide folique. A ce stade, les cellules sont haploïdes et la population s'accroît par simple division cellulaire. Lorsque la nourriture est absente ou devient plus rare, les cellules entrent dans l'interphase. Cette interphase, qui dure habituellement 6 heures, permet le développement des cellules en les rendant compétentes à l'agrégation. Au bout de quelques heures, i.e. à la fin de l'interphase, quelques cellules de la population commencent à sécréter un chimio-attractant, et l'agrégation cellulaire débute [Bonner, 1947, 1949; Gerisch, 1982]. La nature chimique du chimio-attractant dépend de l'espèce étudiée. Par exemple, Dictyostelium lacteum est sensible à un composé ptéridique [Van Haastert et al., 1982b]. Polysphondylium violaceum utilise un dipeptide composé de glutamate et d'ornithine, appelé glorine [Shimomura et al., 1982]. Dictyostelium discoideum est sensible à des signaux d'AMP cyclique (cAMP) [Konjin et al., 1967]. Une fois l'agrégat établi, il apparaît alors à sa surface plusieurs pointes qui guident les mouvements ultérieurs des cellules qui restent et conduisent à la formation de une ou plusieurs structures à forme de limace. Juste au dessous de la pointe, se forme un tube de cellules dont les parois sont enrichies en cellulose.



**Figure 2.1:** Cycle de vie des genres *Dictyostelium* et *Polysphondylium* (flèches épaisses). Les variations spécifiques concernant l'agrégation, la migration de la limace et la formation du sporange pour une espèce donnée sont indiquées par des flèches fines [Schaap, 1986].

Les cellules du sommet se meuvent alors vers le bas du tube où elles se différencient en cellules de tige. Lorsque les cellules de tige nouvellement formées entrent en contact avec le substratum (agar ou sol),

les cellules entourant la tige sont élevées au dessus du sol (culmination). Lorsque la tige atteint une certaine hauteur, les cellules restantes se différencient en spores à l'intérieur du sporange.

Evidemment, ce schéma général varie avec les espèces. La sécrétion du signal chimiotactique peut se faire de façon continue ou bien de façon oscillante (pulsatile). L'espèce D. minutum sécrète le chimio-attractant continûment, et le mouvement des amibes vers les centres d'agrégation est en conséquence continu. Dans d'autres espèces comme D. discoideum ou D. mucoroides, quelques cellules commencent à sécréter le signal de façon pulsatile [Gerisch, Wick, 1975; Ross et al., 1975; Shaffer, 1975]. Le mouvement cellulaire est alors périodique, et les courants cellulaires qui se forment au cours de l'agrégation sont dirigés vers l'oscillateur central. Chez D. discoideum, il y a une réponse de relais qui consiste en la synthèse d'un pulse de cAMP en réponse à une stimulation par le cAMP [Shaffer, 1962, Cohen, Robertson, 1971]. Cette réponse permet de propager le signal, émis de façon périodique par les cellules du centre contrôlant l'agrégation, vers la périphérie du champ d'agrégation. Par ce mécanisme, ce champ peut avoir des dimensions de l'ordre du  $\text{cm}^2$  (le diamètre des cellules isolées est de l'ordre de  $10\ \mu\text{m}$ ) et comporter jusqu'à  $10^5$ - $10^6$  cellules par agrégat [Gerisch, 1982]. Il existe une densité critique de cellules telle que, pour des densités cellulaires inférieures, la propagation du signal est impossible. Dans ce cas, les oscillations sont présentes, mais le centre oscillateur contrôle seulement un territoire plus réduit [Gingle, 1976]. La densité critique dépend de la concentration en phosphodiesterases (enzymes qui détruisent le signal chimiotactique) et donc évolue au cours de la phase d'agrégation [Gingle, 1976]. D'autres espèces, comme P. violaceum, P. pallidum et D. vinaceo-fuscum débutent l'agrégation par une sécrétion continue du signal chimique et terminent par une sécrétion oscillante [Schaap, Wang, 1984]. Dans beaucoup d'espèces, les agrégats ne forment pas directement des sporanges. La limace formée se courbe vers le substratum et la migration recommence pour une durée indéterminée. Certaines espèces, comme D. mucoroides et D. purpureum, forment un pédoncule au cours de la migration alors que D. discoideum n'en forme pas. Il existe même une espèce, D. dimigraformum, qui migre alternativement avec ou sans pédoncule [Cavender, 1970].

Il existe un parallèle dans la nature chimique des molécules qui servent de signal et la complexité du système d'agrégation des amibes. Les espèces peu évoluées comme D. minutum, qui synthétisent le signal

chimiotactique continûment sans réponse de relais ni de type cellulaire bien déterminé au début de l'agrégation, utilisent comme signal chimiotactique un composé dérivé de l'acide folique qui est le signal chimique utilisé pour la capture des bactéries [De Witt, Konijn, 1983; Schaap et al., 1983]. L'espèce D. lacteum utilise une ptéridine et répond à des signaux de L-monaptérine [Van Haastert et al., 1982b]. Le cAMP est le signal chimique des espèces D. discoideum, D. mucoroides, D. purpureum et D. rosarium qui ont une agrégation efficace, une réponse de relais et deux types cellulaires bien déterminés dans la différenciation ultérieure [Bonner, 1982]. Dans les formes plus avancées, comme P. violaceum ou P. pallidum, le signal d'agrégation est un dipeptide, la glorine [Shimomura et al., 1982], alors que le cAMP est associé à une fonction non clairement définie dans la phase de développement.

En fait, au cours de la phase d'agrégation, une même espèce peut être sensible à plusieurs signaux. Comme il existe une sensibilité et une chimiotaxie différente des deux types cellulaires (pré-tiges et pré-spores) envers l'acide folique [Mee et al., 1986], il a été suggéré que la L-monaptérine joue un rôle de sélecteur des différents types cellulaires qui apparaissent de façon aléatoire dans l'agrégat de D. discoideum [Tillinghast et Newell, 1987]. Grâce à un tel mécanisme, les cellules pré-tiges sont sélectionnées et se rassemblent pour former le pédoncule.

Le nombre de pointes qui se forment à la surface d'un agrégat est un paramètre important car il gouverne la taille maximale et le nombre de sporanges formés, pour une espèce donnée. D. discoideum forme une seule pointe par agrégat, et le sporange correspondant comporte jusqu'à 30.000 cellules. Par contre, pour D. minutum ou D. lacteum, 10 à 30 pointes sont formées par agrégat de taille équivalente, donnant un nombre égal de sporanges de petite taille [Schaap, Wang, 1984]. De nouvelles pointes sont formées à un stade plus avancé et conduisent à la formation de pédoncules irrégulièrement espacés (D. minutum, D. aureostipes), de volutes sur les branches de côté (Polysphondylium) ou de bifurcations du pédoncule principal (D. bifurcatum). La variabilité de la taille et de la forme du sporange n'est pas obligatoirement le résultat d'une génération secondaire de pointes mais peut être due à la formation d'un disque basal (D. discoideum, D. mexicanum) ou bien d'une base en forme de crampons formée de cellules de soutien (D. rhizopodium, D. vinaceo-fuscum). Dans d'autres espèces, comme D. rosarium ou D. lactoserum, les spores sont disposées en petits amas le long des pédoncules [Schaap, 1986].

Le cycle de vie se termine, lorsque les conditions favorables à la survie des amibes sont à nouveau remplies. Les spores donnent des gamètes. La fécondation survient immédiatement et, après la formation de l'oeuf, celui-ci entre en méiose pour donner la forme adulte haploïde.

### 2.1.2 Analyse des phénomènes de différenciation.

Les différentes espèces des genres Dictyostelium et Polysphondylium sont un bon matériel pour l'étude de la différenciation cellulaire (voir, par exemple [Gerisch, 1987]). En effet, il y a seulement deux types cellulaires dans la structure : cellules tiges (ou de soutien) et spores.

Le développement qui conduit à cette situation débute par la privation d'acides aminés, à la suite du manque de nourriture [Darmon, Klein, 1978; Marin, 1976]. Ce sont ces pulses de cAMP qui provoquent la différenciation cellulaire [Darmon et al., 1975; Darmon, Brachet, 1978]. Ce n'est que récemment que les facteurs responsables du devenir des cellules dans l'agrégat ont été trouvés. La différenciation débute dans l'agrégat, par la formation de deux types cellulaires: pré-spores et pré-tiges. Dans certaines espèces, comme P. polysphondylium [O'Day, 1979], D. minutum [Schaap et al., 1983] ou D. lacteum, toutes les cellules deviennent des pré-spores, en présentant des vacuoles spécifiques des pré-spores [Schaap et al., 1985]. Durant le mouvement de culmination, ces vacuoles se résorbent dans les cellules près de la pointe et les cellules, initialement pré-spores, se re-différencient en cellules de pédoncule. Dans d'autres espèces, comme D. discoideum, une proportion fixe de cellules de l'agrégat ne présente pas de propriétés de pré-spores. Ces cellules, pré-tiges, se différencient ultérieurement pour former le pédoncule. Elles sont placées à la pointe et sont séparées des pré-spores par une frontière clairement délimitée, les cellules pré-spores occupant une position postérieure. Lors de la dernière phase de la culmination, lorsque le pool de cellules pré-tiges s'épuise par formation de la tige, il y a re-différenciation des cellules pré-spores en cellules pré-tiges au niveau de la frontière. Ce processus est encore plus évident dans les espèces D. mucoroides et D. purpureum [Gregg, Davis, 1982; Schaap et al., 1985] qui forment une tige durant la migration. Dans ce cas, le pool de cellules pré-tiges est continuellement approvisionné par la re-différenciation des cellules pré-spores. Dans D. discoideum, un second groupe de cellules pré-tiges est placé juste à l'arrière de la structure en forme de limace ou du sporange et est à l'origine du disque basal. Le rapport entre les cellules pré-tiges

et les cellules pré-spores varie d'une espèce à l'autre. Ce rapport est pratiquement nul pour D. minutum et vaut 30% chez D. discoideum. Dans les différentes espèces, cette proportion est liée à la taille du sporange: les cellules avec une faible proportion, ont tendance à former de nombreuses pointes et donc de petits sporanges, les deux types cellulaires étant formés au hasard dans la masse de l'agrégat.

La différenciation cellulaire débute dès le début de l'interphase par la synthèse de mARN, de protéines ou d'antigènes [Loomis, 1982]. Des études récentes montrent que, durant les premières 8 heures de l'interphase, se met en place une série d'événements qui contrôlent l'ensemble de l'activité des gènes tout au long de la phase de différenciation. Les molécules spécifiques des cellules tiges sont synthétisées au début de l'interphase et elles sont caractéristiques de ces cellules [Morrissey et al., 1984; Cardelli et al., 1985; Kopachik et al., 1985, Jermyn et al., 1987]. A côté de l'activation de la synthèse des protéines spécifiques des deux types cellulaires, il y a dés-activation de certains autres gènes au cours de l'interphase [Singleton et al., 1987]. Une telle constatation permet d'appliquer à la différenciation de D. discoideum un modèle général pour la séquence d'activation de différents groupes de gènes qui a été proposé pour les organismes multicellulaires [Bailey, 1986]. Les protéines spécifiques des cellules pré-spores apparaissent quelques 12h avant la différenciation en spores [Cardelli et al., 1985; Hayachi et Takeuchi, 1981; Lam et Siu, 1981; Wilkinson et al., 1985]. Cette synthèse est concomitante avec la formation des pointes à la surface des agrégats [Krefft et al., 1984; Müller et Hohl, 1973; Morrissey et al., 1984].

Il existe d'autres phénomènes qui contrôlent le développement des cellules de D. discoideum. Lorsque débute le développement, par carence de bactéries, les cellules qui sont dans la phase S de leur cycle de division cellulaire (première phase du cycle de division) donnent préférentiellement des cellules de la tige, alors que les cellules en phase G<sub>2</sub> (dernière phase du cycle de division) donnent des spores [McDonald, Durston, 1984; Weijer et al., 1984; Sharpe, Watts, 1985]. Ce phénomène semble dû aux variations de pH<sub>i</sub> (pH intracellulaire) au cours du cycle de divisions cellulaires. Le pH<sub>i</sub> est à son maximum durant la phase S et la mitose et au minimum à la fin du cycle de division. Ce rôle du pH<sub>i</sub> a été démontré récemment par l'étude de la différenciation de populations d'amibes obtenues avec des conditions de culture capables de modifier le

pH interne des cellules [Aerts et al., 1985]. Les cellules cultivées dans des milieux de culture différant d'une unité de pH par rapport au pH optimum (pH=6.8), donnent des populations synchronisées sur leur cycle de division. Les cellules à pH<sub>i</sub> bas donnent préférentiellement des spores [Aerts et al., 1987; Town et al., 1987]. Les cellules ayant subi une longue phase de carence en bactéries donnent préférentiellement des cellules pré-tiges, lorsqu'elles sont mélangées à une population cellulaire ayant subi une phase de carence plus courte [McDonald, 1984]. La richesse du milieu de culture peut aussi donner des différences. Les cellules cultivées dans le milieu standard et du glucose contiennent plus de glycogène que les cellules cultivées dans le même milieu sans glucose. Ces dernières cellules se rassemblent dans la région des cellules pré-tiges, alors que l'autre type de cellules donne des cellules pré-spores [Leach et al., 1973; Tasaka et Takeuchi, 1981]. Enfin, il a été montré récemment que le butyrate induit une avance dans l'expression des différents gènes contrôlant le développement des cellules [Boto et al., 1987]. Cet effet n'a pas reçu d'explication en terme de mécanismes moléculaires.

La formation des domaines composés de cellules tiges ou de cellules spores peut être due soit à la différenciation des cellules localement sous l'effet d'un morphogène, soit à une sélection des cellules déjà différenciées. Cette sélection peut être due à une réponse chimiotactique, différente selon l'état de différenciation, envers une molécule chimique. Dans le cas de D. discoideum les deux mécanismes sont représentés.

Depuis plusieurs dizaines d'années, il est admis que la formation des domaines de différenciation des embryons est due à la diffusion d'un morphogène [Turing, 1952; Wolpert, 1969; Gierer et Meinhardt, 1972]. Dans le cas de D. discoideum, il existe des petites molécules susceptibles de jouer le rôle d'un morphogène. La première, appelée DIF (Differentiation Inducing Factor), joue le rôle d'un morphogène pour le contrôle des domaines de différenciation dans la limace [Town et al., 1976; Kay et al., 1983; Kay et Jermyn, 1983]. La production du DIF débute avec la formation des pointes et est stimulée par le cAMP [Brookman et al., 1982]. Ce facteur inhibe la formation des cellules pré-spores [Kay et Jermyn, 1983; Wang et al., 1986] et induit la synthèse de protéines spécifiques des cellules tiges [Kopachik et al., 1985]. Le DIF provoque une réduction de l'activité de l'adénylate cyclase. Cette réduction peut se faire soit en altérant l'affinité du récepteur pour le cAMP, soit en modifiant les interactions entre le récepteur et la protéine G (cf. section 2.4). Il existe aussi une autre molécule, apparentée au DIF et appelée DIF-1, qui induit

l'expression d'un gène codant une protéine spécifique de la zone pré-tige de la limace [Williams et al., 1987]. L'action du DIF est contrebalancée par l'ammoniaque qui joue un rôle dans la différenciation [Schindler, Sussmann, 1977; Sternfeld, David, 1979]. Les signaux de cAMP induisent la formation de DIF [Brookman et al., 1982] qui à son tour provoque la différenciation des cellules de pré-spores en cellules pré-tiges. L'ammoniaque, produite par les cellules pré-tiges, provoque la transition inverse des cellules pré-tiges vers les cellules pré-spores.

Toutefois, certains phénomènes à l'origine des domaines des cellules pré-spores et pré-tiges dans l'agrégat sont indépendants de la position des cellules et résultent d'un déplacement dirigé d'un type cellulaire donné au sein d'une masse formée par l'autre type cellulaire. Dans la région de pré-spores qui est en position postérieure par rapport aux cellules pré-tiges, il y a une proportion fixe (10%) de cellules pré-tiges [Sternfeld, David, 1981, 1982]. Ces cellules sont mêlées aux pré-spores. Lorsque les cellules pré-tiges en position antérieure sont supprimées, les cellules pré-tiges dans la zone postérieure se collectent en position antérieure. Dans la nouvelle limace formée, il y a re-différenciation de cellules pré-spores en cellules pré-tiges dans la zone postérieure [Sternfeld, David, 1981, 1982]. Le déterminisme de ce mouvement peut être rattaché à la sensibilité différentielle de ces deux types cellulaires vis-à-vis d'un signal chimique qui est produit par la tige de l'agrégat. Comme cela a été décrit plus haut, il a été suggéré que la L-monaptérine joue un rôle de sélecteur des différents types cellulaires qui apparaissent de façon aléatoire dans l'agrégat de D. discoideum [Mee et al., 1986; Tillinghast et Newell, 1987]. Parfois, les deux mécanismes de formation de l'état final de différenciation se retrouvent pour une lignée cellulaire: la différenciation ultime des cellules nécessite une synthèse de certaines protéines antérieurement au positionnement définitif, mais la position finale est nécessaire pour achever la différenciation [Barclay et Smith, 1987; Barclay et Henderson, 1987].

De même, il existe une auto-organisation des agrégats en ce sens qu'ils ne sont pas disposés de façon aléatoire sur l'agar des boîtes de pétri où se fait l'expérience. Les agrégats et les limaces sont régulièrement espacés. Cet espacement est dû à une inhibition par la production d'un gaz [Bonner, Hoffman, 1963]. Lorsqu'il y a culmination de la limace, il y a aussi une répartition des structures finales qui assure un espacement maximal [Bonner, Dodd, 1962]. Enfin il a été démontré que



l'orientation et l'espacement des sporanges est due à une chimiotaxie négative envers un gradient d'ammoniaque [Bonner et al., 1986; Feit, Sollitto, 1987].

### 2.1.3 Etude des mouvements chimiotactiques de *D. discoideum*.

#### 2.1.3.1 Cas des cellules isolées.

Durant la phase où les cellules vivent isolées, *D. discoideum* est sensible à plusieurs signaux chimiques. La nature du signal chimique varie au cours du cycle de vie et détermine le comportement des amibes. Par exemple, la recherche de la nourriture est déterminée par l'acide folique, l'agrégation et la différenciation est déterminée par le cAMP, la sensibilité à l'acide folique s'arrêtant après le début de la carence en bactéries. Enfin, les cellules de *D. discoideum* dans la phase de développement (12-14 heures après le début de l'interphase) sont sensibles à la L-monaptérine [Tillinghast et Newell, 1987] et, à nouveau, à l'acide folique [McRobbie et Newell, 1983; Tillinghast et Newell, 1984]. Ces différents signaux chimiques sont capables de diriger un mouvement des amibes vers la source du signal chimique, soit pour capturer la bactérie, soit pour s'agréger, soit pour rassembler les cellules identiques quant à l'état de différenciation pour former des tissus à l'intérieur de l'agrégat. Ce mouvement est assez peu connu et fait intervenir les filaments d'actine du cytosquelette et les filaments de myosine.

L'application d'un pulse de cAMP induit la formation de pseudopodes dans les 5 secondes qui suivent [Gerisch et al., 1975]. La direction vers la source est établie en quelques minutes [Malchow et al., 1982; Swanson et Taylor, 1982]. Un des premiers changements biochimiques dûs à une suite périodique de pulses de signal est la polymérisation périodique des filaments d'actine [McRobbie, Newell, 1983; McRobbie, Newell, 1984]. Ces auteurs ont proposé un modèle dans lequel le 5',3'GMP est une étape de la transduction du signal entre la fixation du signal sur un récepteur et l'induction du mouvement cellulaire grâce au cytosquelette d'actine [McRobbie et Newell, 1984]. Bien que les signaux de cAMP induisent une accumulation de cGMP intracellulaire [Mato et al., 1977; Wurster et al., 1977], il semble que la transduction du signal pour le chimiotactisme emprunte une autre voie, par l'inositol-tris-phosphate et les ions  $Ca^{2+}$  [Newell et al., 1987].

La disposition des molécules d'actine en faisceaux est contrôlée par une protéine spécifique [Taylor et Condeelis, 1979; Stossel et al., 1985]. Chez D. discoideum, on a trouvé plusieurs protéines de masses différentes pouvant jouer un tel rôle: une protéine de 120.000D [Condeelis et al., 1982], de 95.000D [Fechheimer et al., 1982; Condeelis et Vahey, 1982] et deux protéines différentes de 30.000D [Fechheimer et Taylor, 1984; Brown, 1985]. Le principal intérêt de ces protéines est la présence spécifique de l'une d'entre elles dans les filopodes. Cette protéine est sensible aux cations  $Mg^{2+}$  et  $Ca^{2+}$  qui inhibent l'organisation, par cette protéine, des filaments d'actine [Fechheimer, 1987].

Il a été démontré récemment que, à la suite des pulses de cAMP, il y a un déplacement des chaînes de myosine de l'endoplasme vers l'ectoplasme [Yumura et Fukui, 1985]. Ce déplacement est concomitant d'une phosphorylation transitoire des chaînes de myosine [Kuczmarski et Spudich, 1980; Malchow et al., 1981; Berlot et al., 1985]. Cette phosphorylation a lieu dans le cortex cellulaire et nécessite l'activation de protéine kinase [Berlot et al., 1987].

Dans l'état actuel de la question, il semble que le mouvement chimiotactique des cellules soit dû à une interaction des chaînes de myosine phosphorylées avec le cytosquelette d'actine, qui sert d'ancrage [Rubino et Small, 1987; Fukui et Yumura, 1987].

#### 2.1.3.2 Cas des cellules dans l'agrégat.

Le mouvement des cellules à l'intérieur de l'agrégat est entièrement contrôlé par la (ou les pointes). Nous allons décrire maintenant les propriétés de la pointe. En effet, la pointe détermine la polarité de la distribution des cellules pré-spore/pré-tige et la variété en taille et en forme des sporanges. Lorsque tout le tissu placé à la partie postérieure de la limace est séparé de la pointe, celle-ci continue ses déplacements. Toutefois, lorsque la pointe est enlevée de la limace (ce qui représente une ablation de 10% de la masse cellulaire) la migration de celle-ci est arrêtée immédiatement. La masse cellulaire reprend sa forme habituelle et une nouvelle pointe se forme avant que la différenciation ne débute à nouveau. Les pointes transplantées sur une limace hôte contrôlent le mouvement des cellules avoisinantes et il y a formation de plusieurs petites limaces [Rubin, Robertson, 1975]. Dans les populations cellulaires denses, la taille de la limace et des sporanges dépend seulement du

nombre de pointes formées par agrégat [Hohl, Raper, 1964; Schaap, Wang, 1984]. Deux phénomènes contrôlent le nombre de pointes: (1) la possibilité pour une pointe d'inhiber d'autres pointes en compétition, et (2) la possibilité pour les cellules entourant une pointe de résister à l'inhibition et de former une nouvelle pointe. L'inhibition, qui est graduellement décroissante à partir de la région postérieure de la pointe dans les limaces migrantes de D. discoideum [Durston, 1976] et aussi dans les structures culminantes de P. pallidum [Byrne et al., 1982], est induite par un composé de faible poids moléculaire, produit par la pointe et qui diffuse à partir d'elle.

De nombreuses expériences montrent que le contrôle exercé par la pointe sur le restant des cellules de la limace est du à la génération périodique des signaux chimiotactiques d'AMP cyclique (cAMP) à l'intérieur de la limace elle-même. En utilisant un inhibiteur de la réponse de relais (la caféine), on provoque l'apparition de plusieurs pointes par agrégat et une augmentation du rapport de cellules pré-spores sur cellules pré-tiges [Wang et Schaap, 1985]. Un premier modèle pour la dominance de la pointe peut être trouvé dans les propriétés de couplage de différents oscillateurs par diffusion. La pointe contrôle le mouvement des cellules voisines en produisant des oscillations de cAMP à la plus haute fréquence possible. Les cellules voisines oscillent avec des fréquences plus basses, sont entraînées par la pointe et ne peuvent pas générer de pointe elles-mêmes [Durston, 1974a; Rubin, Robertson, 1975]. Le gradient d'inhibition observé est donc un gradient de fréquences. Toutefois, cette hypothèse est invalidée par plusieurs expériences. En effet, P.N. Devreotes et ses collaborateurs ont montré qu'il y a adaptation de la réponse de relais (voir section 2.3) et une stimulation constante induit une seule réponse. Un oscillateur à trop haute fréquence ne serait pas capable d'induire une série de réponses avec la même fréquence, car la réponse de relais serait adaptée après quelques périodes.

En fait, il semble qu'une pointe inhibe l'apparition des autres pointes par la production d'adénosine 5' phosphate, produit de décomposition du cAMP [Schaap, Wang, 1986]. Il existe un enzyme associé à la membrane cellulaire qui catalyse la décomposition de cAMP en 5'AMP. Cet enzyme, une cAMP phosphodiesterase, est presque exclusivement actif dans les cellules pré-tiges [Schaap, Speck, 1984]. La production de phosphate libre lors de la différenciation des cellules tiges près de la pointe inhibe la phosphodiesterase. Le 5'AMP est un antagoniste de cAMP chez Dictyostelium et inhibe la réponse de relais de cAMP et la fixation de

cAMP sur son récepteur membranaire spécifique [Newell, Roos, 1982; Van Haastert, 1983; Theibert, Devreotes, 1984]. De plus, il a été montré que le 5'AMP inhibe les oscillations autonomes de cAMP durant l'agrégation de D. discoideum [Newell, 1982; Newell, Roos, 1982]. Le 5'AMP réduit le nombre de pointes présentes, alors que la destruction artificielle de ce produit augmente ce même nombre [Schaap, Wang, 1986]. La formation et la régulation de la taille du sporange est donc sous la dépendance de la rétroaction entre la génération oscillante des signaux de cAMP et le produit de l'hydrolyse de ce dernier.

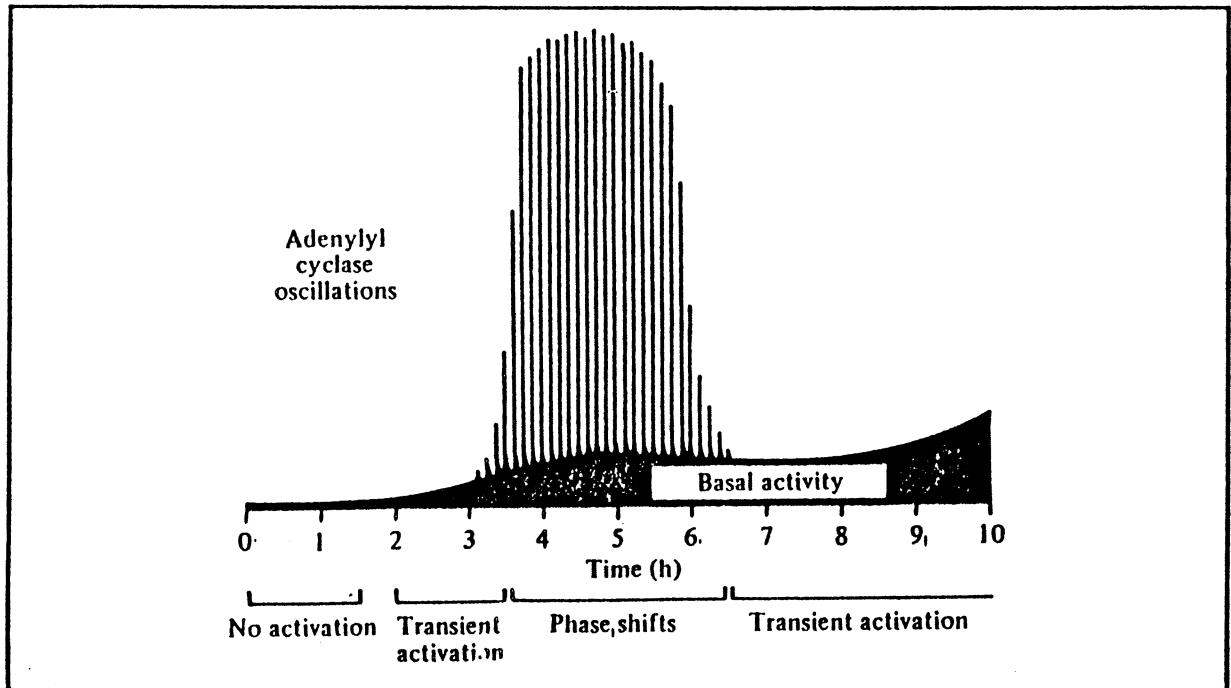
## 2.2 Oscillations et relais du signal chimiotactique.

Dans cette section, nous abordons directement les phénomènes expérimentaux qui font l'objet de ce travail. Les amibes D. discoideum utilisent le cAMP comme signal chimiotactique [Konijn et al., 1967]. L'examen des films permet de montrer que l'agrégation des cellules autour des centres organisateurs est bien périodique [Gerisch, 1968]. Par la mesure de l'espace entre les bandes d'amibes, on peut déterminer la vitesse de propagation du signal à  $43\mu\text{m}\cdot\text{min}^{-1}$  avec une longueur d'onde de  $230\mu\text{m}$  [Gerisch, 1978]. On a montré que la propagation de ces ondes est due à une réponse de relais [Shaffer, 1962]. Les cellules agissent comme des récepteurs en ré-émettant un pulse de cAMP dont la propagation se fait de plus en plus loin du centre organisateur.

Dans un premier temps, il a été montré que les amibes ont des propriétés différentes au cours de l'interphase. Juste après le début de la carence en nourriture, et pour une durée de 2-3h, les cellules sont incapables de produire le cAMP de façon oscillante et de développer une réponse de relais. Ensuite, les cellules sont capables de donner une réponse de relais transitoire. Après la 4<sup>ième</sup> heure, les oscillations autonomes s'installent. Cette succession des événements est illustrée par la figure (2.2) extraite de [Klein c., 1976; Roos et al., 1977].

A la 2-3<sup>ième</sup> heure à partir de la carence, les cellules sont capables de la réponse chimiotactique. Elles peuvent diriger leur mouvement vers la source de cAMP en détectant le gradient de concentration du signal extracellulaire. Cette seconde réponse, qui se fait en même temps que la réponse de relais ou les oscillations, emprunte un autre mécanisme de transduction [Newell et al., 1987]. L'agrégation des cellules se fait par la combinaison des oscillations et de la réponse de relais. Dans les boîtes de

Pétri, seuls les centres agrégateurs oscillent de façon autonome. Les cellules qui entourent ces centres agrégateurs sont capables de la seule réponse de relais et sont entraînées par l'oscillateur central. Nous allons examiner les deux types de réponses présents lors de l'agrégation.

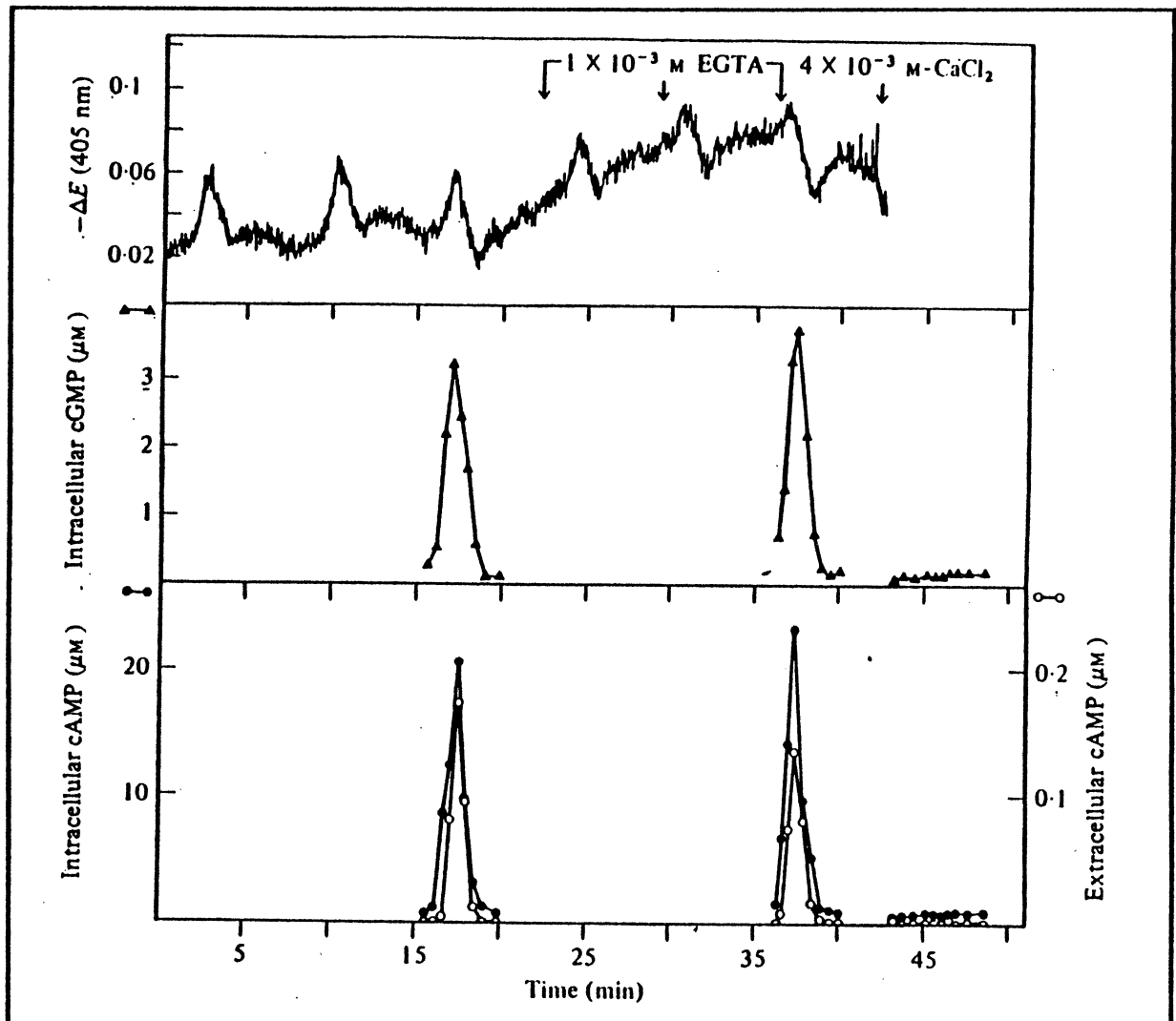


**Figure 2.2:** Augmentation de l'activité de l'adénylate cyclase et mise en place des oscillations. L'activité de base de l'adénylate cyclase augmente lentement au cours de l'interphase et atteint une valeur critique qui permet les oscillations autonomes [Gerisch et al., 1977b].

Afin d'éliminer les problèmes dus aux inhomogénéités spatiales des observations sur agar, Gerisch et Hess étudièrent les oscillations spontanées dans des suspensions cellulaires continuellement maintenues homogènes [Gerisch, Hess, 1974]. Cette méthode permet de faire coïncider le comportement des cellules par l'entraînement de la population cellulaire par quelques cellules capables d'osciller spontanément.

Ainsi, comme les cellules se comportent de façon cohérente, le signal obtenu est plus important. Le signal est synthétisé de façon périodique par la population des cellules [Gerisch, Wick, 1975; Shaffer, 1975] avec une période de l'ordre de 10 minutes. Le cAMP extracellulaire et intracellulaire oscillent en phase avec une amplitude de l'ordre de  $20\mu\text{M}$  pour cAMP intracellulaire et  $2\mu\text{M}$  pour cAMP extracellulaire (cf. figure (2.3)). En plus des changements périodiques pulsatiles dans la

concentration du cAMP intra- ou extracellulaire, on a pu mettre en évidence les changements périodiques de forme "sinusoïdale" dans la dispersion de la lumière [Gerisch, Hess, 1974] et dans le pH [Malchow et al., 1978].



**Figure 2.3:** Oscillations autonomes de cAMP intracellulaire et extracellulaire. Ces oscillations (figure (a)) dans le cAMP se font avec une période de 10 min. L'amplitude du cAMP intracellulaire (resp. extracellulaire) est de  $20\mu\text{M}$  ( $0.2\mu\text{M}$ ). Ces oscillations sont accompagnées d'oscillations dans le cGMP (figure (b)) et pour le pH (figure(c)) [Wick, 1978].

Des résultats récents, obtenus sur un mutant de *D. discoideum*, indiquent que ces oscillations sinusoïdales sont contrôlées par un oscillateur différent de celui impliqué dans la modulation de la synthèse de cAMP [Wurster, Mohn, 1987]. Ces auteurs suggèrent que ces deux

oscillateurs sont couplés, dans le type sauvage, soit par une substance soluble du cytoplasme ou bien un site de contact membranaire.

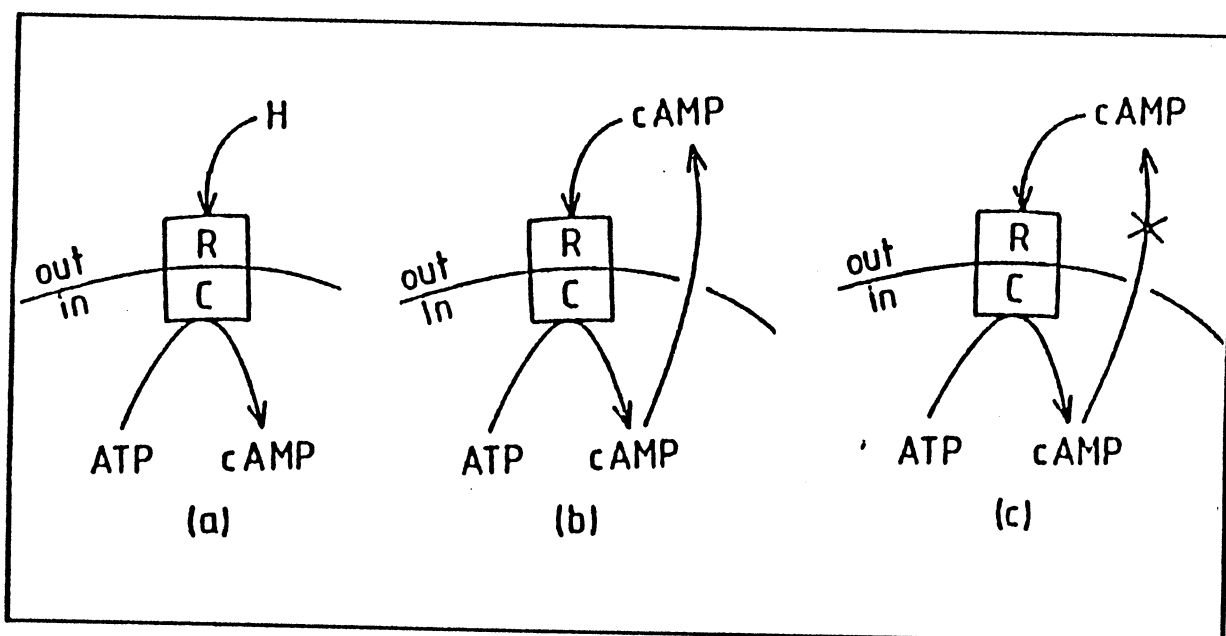
La réponse de relais a été étudiée de la même façon, avec des amibes non compétentes pour les oscillations (i.e. 2-3 heures après le début de la carence). Cette réponse consiste en l'amplification d'une perturbation appliquée à la population des cellules sous forme d'un pulse de cAMP [Roos et al., 1975; Shaffer, 1975]. Cette réponse dépend de l'importance du pulse appliqué qui doit être supérieur à un seuil [Shaffer, 1962; Robertson, Drage, 1975]. La valeur de ce seuil est comprise entre  $2 \cdot 10^{-9}M$  et  $10^{-8}M$  [Grutsch, Robertson, 1978]. Cette réponse de relais est caractérisée par la présence d'une période réfractaire dans la réponse. Le système est incapable d'amplifier un second pulse de cAMP si celui-ci est trop proche dans le temps du premier [Durston, 1974a; Robertson, Drage, 1975]. Cette période réfractaire varie entre 2 et 7 minutes au cours de l'agrégation [Durston, 1974a]. Les oscillations de cAMP sont associées à des changements périodiques dans l'activité de l'adénylate cyclase [Roos et al, 1977] et aussi au cGMP [Mato et al., 1977; Wurster et al., 1977].

### 2.3 Adaptation à des stimuli constants.

Dans une série d'expériences, P.N. Devreotes a étudié la réponse de relais lorsque la stimulation est maintenue constante une longue durée ( $\approx$ minutes). Dans un premier stade, les amibes sont nourries de bactéries E. coli qui ont incorporé de l'adénosine marquée au tritium. Donc les cellules de D. discoideum sont capables de synthétiser du  $[^3H]cAMP$ . Ensuite, ces cellules sont maintenues en suspension, avec des densités allant de  $10^6$  à  $10^8$  cellules.ml<sup>-1</sup>, dans une chambre de perfusion. Lorsque les cellules sont devenues compétentes et sont capables de donner une réponse de relais, elles sont perfusées par une solution contenant du  $[^{14}C]cAMP$ . La technique de perfusion présente un double avantage: (a) elle permet, si le débit est bien ajusté, de maintenir la concentration de  $[^{14}C]cAMP$  constante dans le milieu extracellulaire en contrebalançant la destruction du cAMP par les phosphodiésterases, et (b) elle permet de mesurer l'enrichissement de la solution en  $[^3H]cAMP$ , et donc de mesurer la réponse de relais due à la stimulation, grâce au marquage différentiel entre les deux sources possible du cAMP dans l'expérience [Devreotes et al., 1979a]. Toutefois, ce type d'expérience crée des conditions de stimulation différentes de celles rencontrées habituellement lors de l'agrégation. En effet, dans ces expériences, la boucle de rétroaction

exercée par le cAMP sur sa propre synthèse est supprimée et donc le système de relais des signaux fonctionne à la manière d'un système hormonal simple.

Dans la figure (2.4), sont présentés trois schémas qui illustrent (1) la boucle de rétroaction du cAMP dans les conditions de l'agrégation, (2) le système dans les expériences à stimulation maintenue constante et (3) un système hormonal classique où une hormone, se liant au récepteur, induit une activation de l'adénylate cyclase et une production de cAMP intracellulaire.



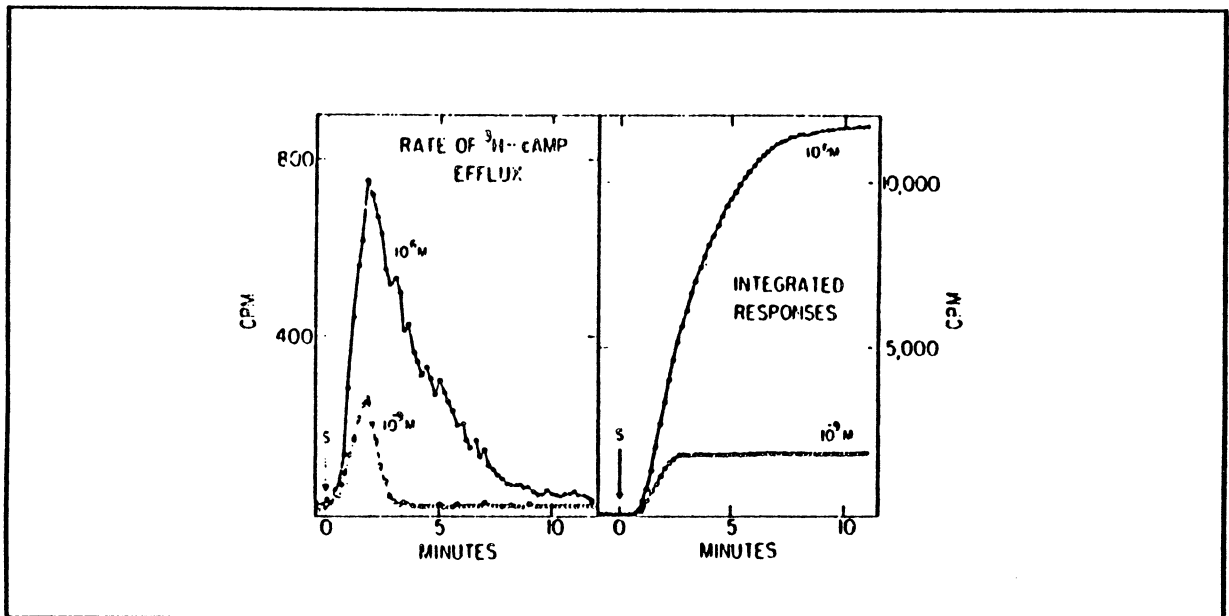
**Figure 2.4:** Différents types d'activation de l'adénylate cyclase (C) causée par la fixation d'un signal extracellulaire sur le récepteur. (a) stimulation par une hormone (H); (b) contrôle autocatalytique exercé par le cAMP dans les conditions d'agrégation de *D. discoideum*; (c) le feed back positif de (b) est supprimé lorsque le signal est maintenu constant [Goldbeter et al., 1984].

Le système peut répondre à des changements instantanés dans la concentration de cAMP extracellulaire par la synthèse de cAMP. Dans les conditions expérimentales de *Devreotes*, les cellules ne sont sensibles qu'à une élévation instantanée dans la concentration du stimulus extérieur d'un niveau de base (généralement absence de stimulation) jusqu'à une valeur donnée.

La figure (2.5), extraite de [Devreotes et al, 1979b] donne l'allure de la réponse à deux stimulations. A partir de cette figure, nous voyons que,



bien que la stimulation reste constante, à son niveau le plus élevé, la réponse diminue au cours du temps. On peut induire une seconde réponse si et seulement si on augmente la valeur de la stimulation. Ce processus indique que le substrat de l'adénylate cyclase, i.e. l'ATP, n'est pas impliqué dans l'adaptation de la réponse. Cette adaptation est un phénomène qui se place au niveau du récepteur.



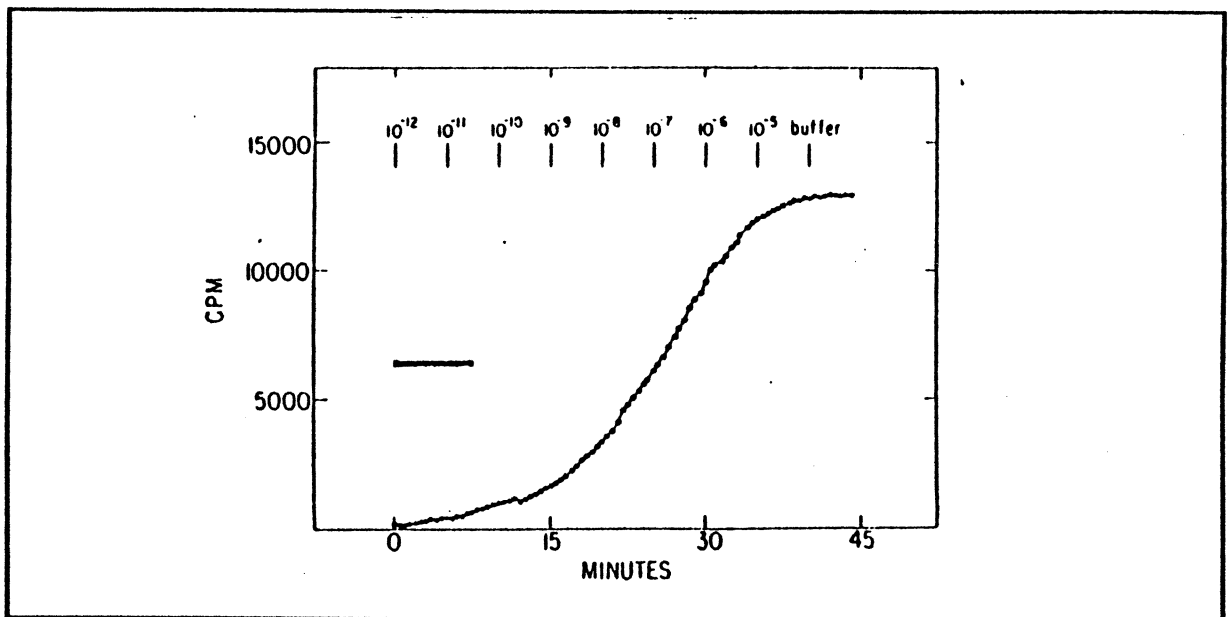
**Figure 2.5:** Réponse à deux stimulations lorsque le signal externe est maintenu constant. Ces deux stimulations sont provoquées par des passages instantanés de la concentration de cAMP extracellulaire de 0 à  $10^{-9}$ M (courbe a) et de 0 à  $10^{-6}$ M (courbe b). L'intégration du cAMP produit au cours de la réponse correspondante est indiquée dans la partie droite de la figure [Devreotes, Steck, 1979].

Ceci est confirmé par la stimulation continue des cellules par une série de signaux de  $10^{-12}$ M à  $10^{-5}$ M. On montre alors que la réponse se sature et atteint un plateau (cf. Figure (2.6)).

Enfin, en incubant les cellules avec de la caféine, on peut découpler le récepteur pour le cAMP de l'adénylate cyclase. Dans un premier temps, on expose les cellules à un signal de  $10^{-6}$ M et de caféine. Il n'y a pas de réponse, puisque l'expérience se fait en présence de caféine qui empêche l'activation de l'adénylate cyclase. Lorsque la caféine est retirée du milieu de perfusion, la synthèse de cAMP par activation de l'adénylate cyclase est rendue possible, mais les résultats expérimentaux montrent qu'elle n'existe pas [Theibert et Devreotes, 1983]. L'exposition au signal de cAMP a suffi à adapter le système. Ces expériences montrent qu'il

existe un processus chimique qui permet l'adaptation de la réponse à des stimuli constants en quelques minutes.

La réponse du système dans ces conditions est différente de la réponse de relais obtenue lors de l'agrégation. En effet, il n'y a pas de seuil ni de période réfractaire lorsque le signal est maintenu constant [Dinauer et al, 1980b]. La durée de la réponse dépend de la durée du stimulus. Pour de faibles durées du stimulus, la 1/2-largeur de la réponse augmente linéairement avec la durée de la stimulation. Au delà d'un seuil, la durée de la réponse devient indépendante de la durée de la stimulation.



**Figure 2.6:** Stimulation continue du système. Les amibes sont stimulées par une série de doublements de concentration de cAMP extracellulaire de  $10^{-12}$ M à  $10^{-5}$ M. Chaque stimulation est appliquée durant 90 secondes. La courbe représente l'intégration de la réponse de laquelle est soustraite le niveau de base [Devreotes, Steck, 1979].

Enfin, il faut noter qu'il y a additivité des réponses en fonction de la stimulation. Par exemple, la quantité de cAMP synthétisée au cours de la réponse à un changement de 0 à  $10^{-6}$ M est égale à la somme des quantités de cAMP synthétisées au cours de la réponse à un changement de 0 à  $10^{-8}$ M suivie de la réponse à un changement de  $10^{-8}$ M à  $10^{-6}$ M.

## 2.4 Données biochimiques.

Le principal avantage de D. discoideum pour la modélisation consiste en la connaissance des mécanismes biochimiques responsables de la réponse chimiotactique et de la réponse de relais à la suite d'un pulse de cAMP. Dans un premier temps, nous présentons la transduction du signal du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Ensuite, nous présenterons les caractéristiques des différentes macromolécules qui permettent cette transduction.

### 2.4.1 Transduction du signal.

La transduction d'un signal chimique au travers d'une membrane fait intervenir, en général, trois protéines: le récepteur, une protéine G et un effecteur. En fait, la classe des effecteurs couplés aux protéines G se limite, dans l'état actuel des connaissances, à l'adénylate cyclase et à une phosphodiésterase rétinienne spécifique du cGMP [Gilman, 1987]. Dans le cas de D. discoideum, il faut rajouter la phospholipase C qui est impliquée dans les mouvements de la cellule. Nous allons examiner, pour D. discoideum, ces trois classes de protéines.

Lors de l'agrégation, les pulses de cAMP contrôlent plusieurs événements: (a) la réponse de relais, qui consiste en la synthèse d'un pulse de signal après que la cellule ait été stimulée par un pulse de signal extracellulaire, (b) la réponse chimiotactique qui consiste en la formation d'un pseudopode et un mouvement de la cellule en direction de la source des pulses et (c) la différenciation cellulaire qui permet aux cellules de donner des cellules tiges et des spores. L'amibe D. discoideum utilise pour la transduction du signal un système chimique comparable à la transduction hormonale dans d'autres systèmes biologiques [Csaba, 1986]. Il existe plusieurs types de récepteurs membranaires capables de fixer le cAMP. Ces récepteurs changent leurs propriétés en fixant le signal [Green, Newell, 1975; Mullens, Newell, 1978]. La même multiplicité de sites de fixation existe pour l'acide folique [De Witt, Van Haastert, 1985]. Cette multiplicité fait intervenir, pour une classe de récepteurs au moins, des modifications covalentes induites par le cAMP [Klein C. et al, 1985; Klein P. et al., 1985a].

Les récepteurs impliqués dans la réponse de relais et la différenciation et dans la réponse chimiotactique ont des propriétés

cinétiques et des affinités différentes [Van Haastert, 1985; Janssens et al., 1986]. La stimulation des cellules par le cAMP, ainsi que par l'acide folique ou la glorie, induit la formation de cGMP 10 secondes après l'application du pulse de signal [Mato et al., 1977, Mato et al., 1979; Wurster et al., 1977]. En utilisant des analogues du GTP non hydrolysables, il a été possible de montrer que l'adénylate cyclase, impliquée dans la réponse de relais, est couplée au récepteur membranaire. Ce couplage fait intervenir une protéine qui lie le GTP (G-protéine) [Van Haastert et al., 1986, 1987a]. Enfin, *D. discoideum* possède un gène ras, pour une protéine fixant le GTP, qui semble associé aux protéines G impliquées dans la transduction du signal [Reymond et al., 1985]. En fait, il existe de nombreux systèmes biologiques, particulièrement associés à l'excitabilité des membranes par une modification de la différence de potentiel, où la transduction du signal est relayée par une protéine fixant le GTP et modifiant les propriétés de certains canaux ioniques [Hescheler et al., 1987; Logothetis et al., 1987].

La transduction de la réponse chimiotactique emprunte une voie différente de celle de la réponse de relais. Par fixation sur une certaine classe de récepteurs, les pulses de cAMP sont capables d'activer une phospholipase. De même que dans la réponse de relais, il existe une protéine G pour le couplage entre la phospholipase et son récepteur [Newell et al., 1987]. La phospholipase produit de l'inositol triphosphate à partir de phosphatidyl inositol biphosphate. Le rôle de l'inositol triphosphate est de libérer le  $\text{Ca}^{2+}$  à partir d'un pool non mitochondrial (certainement endoplasmique) [Europe-Finner, Newell, 1986]. De plus, il existe une entrée nette de  $\text{Ca}^{2+}$ , de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur, par application d'un pulse de cAMP (10 à 30 sec.) [Wick et al., 1978; Bumann et al., 1984]. Ce flux net d'entrée est dû à l'inhibition de la sortie de  $\text{Ca}^{2+}$  [Europe-Finner et Newell, 1985b]. Ce dernier effet, beaucoup plus important que l'augmentation de  $\text{Ca}^{2+}$  due à l'inositol triphosphate, ne semble pas impliqué dans la réponse chimiotactique. En effet, de fortes concentrations d'EGTA n'affectent pas les différents événements chimiotactiques [Saito, 1979]. Les ions  $\text{Ca}^{2+}$  activent une guanylate cyclase et la polymérisation des filaments d'actine, polymérisation responsable de la formation des pseudopodes [Europe-Finner, Newell, 1985a]. L'effet du cGMP est clairement montré sur le mutant 'streamer' qui est incapable de synthétiser la cGMP phosphodiesterase [Roos, Newell, 1981; Van Haastert et al., 1982a]. Le

cGMP s'accumule dans les cellules à la suite d'une stimulation. La seule modification visible due à cette mutation concerne l'élongation cellulaire qui persiste sur des durées de temps plusieurs fois égales à la durée normale (du type sauvage). L'application d'un pulse de  $5\mu\text{M}$  d'inositol triphosphate sur des cellules perméabilisées par la saponine a le même effet que le cAMP ou l'acide folique [Small et al., 1986]. Dans les mêmes conditions, l'inositol biphosphate, produit de dégradation de l'inositol triphosphate, n'a pas d'effet sur la guanylate cyclase. Le mécanisme moléculaire utilisé dans le cas de D. discoideum se retrouve dans d'autres systèmes biologiques. Par exemple, la locomotion des globules blancs neutrophiles en réponse à un stimulus chimique, fait intervenir un récepteur, une protéine G et une phospholipase. De plus, la génération de la force mécanique nécessaire au déplacement fait intervenir le cytosquelette d'actine et la phosphorylation de protéines interagissant avec les filaments d'actine [Omann et al., 1987].

Généralement, l'activation des gènes au cours de la phase de carence et d'agrégation se fait par les pulses de cAMP intracellulaire qui sont provoqués par les pulses de cAMP extracellulaire. Dans ce cas, la différenciation est due à l'activation de protéines cytoplasmiques (protéines kinases) par le cAMP intracellulaire synthétisé à la suite d'un pulse de cAMP (réponse de relais). Plusieurs auteurs ont trouvé une protéine kinase qui fixe le cAMP [de Gunzburg et Veron, 1982; de Gunzburg et al., 1984; Leichtling et al., 1981]. Ce n'est que récemment qu'il a été démontré l'existence d'une autre protéine intracellulaire capable de fixer le cAMP et nommée CAPB1. [Tsang et Tasaka, 1986]. Cette protéine se retrouve dans l'espace intracellulaire et à la surface des cellules. Durant le développement, cette protéine est déplacée vers le noyau, indiquant un rôle possible dans l'expression des gènes [Kay et al., 1987]. Cette dernière hypothèse est confortée par l'examen de certaines souches d'amibes dont la séquence d'expression des gènes est anormale. Certaines lignées se développant rapidement ont une protéine CAPB1 différente [Tsang et al., 1987].

En utilisant des analogues de cAMP qui se fixent avec des affinités différentes sur le récepteur membranaire et sur les protéines kinases intracellulaires, on a pu montrer que le cAMP provoque la différenciation cellulaire par un effet qui n'est pas lié au caractère pulsatile de la réponse de relais. Beaucoup de gènes sont activés (ou inhibés) par la fixation de cAMP sur la membrane [Haribabu et Dottin, 1986; Oyama et Blumberg, 1986]. Cette activité de différenciation est possible même si

l'adénylate cyclase est inactivée (cette inactivation est due à l'adaptation de la réponse de relais à la suite d'une exposition prolongée au signal), et donc le contrôle de l'activité des gènes peut dépendre d'autres facteurs que le cAMP intracellulaire [Oyama et Blumberg, 1986]. Par exemple, la caféine, qui supprime la réponse de relais [Brenner, Thoms, 1984; Theibert, Devreotes, 1983], n'a pas d'influence sur la différenciation des cellules en présportes [Schaap et al., 1986].

#### 2.4.2 Récepteurs du cAMP.

L'amibe D. discoideum possède plusieurs classes de récepteurs membranaires et nous sommes intéressés dans cette section par le récepteur qui participe à la réponse de relais. Tout d'abord, les cellules compétentes pour l'agrégation ont jusqu'à  $2-5 \cdot 10^5$  sites de fixation par cellules [Green, Newell, 1975; Malchow, Gerisch, 1974]. Comme il a déjà été indiqué, la classe des récepteurs pour le cAMP est hétérogène, car elle comporte les récepteurs qui sont impliqués dans la réponse chimiotactique et dans la réponse de relais. Ces récepteurs se caractérisent par des affinités différentes [Janssens et al., 1986] et des variations au cours du cycle de vie [Henderson, 1975]. Le phénomène d'adaptation de la réponse de relais, mis en évidence par Devreotes et son équipe, est dû à la désensibilisation du récepteur impliqué dans la réponse de relais.

Le phénomène de désensibilisation est largement présent dans les systèmes où un signal chimique doit être reconnu et peut être expliqué par les transitions du récepteur entre deux formes avec des propriétés différentes [Katz, Thesleff, 1957]. Par exemple, le récepteur de l'acétylcholine qui possède plusieurs conformations avec des affinités différentes [Heidmann, Changeux, 1978; Changeux, 1981]. On a pu montrer que l'hormone lutéinisante (LH) induit une désensibilisation du récepteur, au niveau des follicules de Graaf, auxquels elle est fixée. Cette désensibilisation est responsable de l'atténuation de la réponse de l'adénylate cyclase [Bockaert et al., 1976]. Dans certains systèmes de reconnaissance de signaux chimiques, les différentes conformations du récepteur représentent des molécules qui diffèrent par leur degré de phosphorylation ou méthylation. La phosphorylation du récepteur  $\beta$ -adrénergique des globules rouges de la dinde est associée avec une décroissance de l'activité de l'adénylate cyclase [Sibley et al., 1984;

Lefkowitz et al., 1983]. De même, la méthylation multiple que l'on observe sur les chémorécepteurs des bactéries est responsable de la désensibilisation du système sensitif envers la sérine qui est le chimioattractant [Springer et al., 1979; Koshland, 1979].

Dans le cas de D. discoideum, le cAMP possède la propriété de modifier, sur une échelle de temps relativement longue (minute), l'affinité apparente du récepteur pour le cAMP. Deux équipes ont montré que ce récepteur était modifié de façon covalente par un cycle de phosphorylation déphosphorylation réversible [Devreotes et Sherring, 1985; Klein P. et al., 1985a; Klein C. et al., 1985]. De plus, les oscillations de cAMP sont accompagnées par une phosphorylation périodique du récepteur [Klein P., et al., 1985a,b]. En utilisant une méthode spécifique de marquage du récepteur [Theibert et al., 1984], on a pu montrer l'existence de deux récepteurs interconvertibles, de poids moléculaires voisins [Klein P. et al., 1987a]. De plus, par marquage grâce à un antisérum monospécifique du récepteur, on a pu montrer qu'une des formes était présente dans les cellules non stimulées par le cAMP alors que l'autre forme était générée par une stimulation par le cAMP [Klein P. et al., 1987b].

A coté de la désensibilisation du récepteur, le cAMP induit aussi une diminution du nombre apparent de sites de fixation du cAMP (phénomène de "down regulation"). Pour des cellules exposées à des pulses de cAMP ( $10^{-5}$  à  $10^{-3}$  M), le nombre de sites de fixation diminue au cours du temps [Klein C., Juliani, 1977]. C. Klein a montré, sur un mutant de D. discoideum privé de phosphodiesterase, que le récepteur pouvait être désensibilisé pour des pulses de cAMP plus faibles ( $10^{-8}$ M) [Klein C., 1979].

Récemment, P. Van Haastert a démontré que les deux phénomènes de désensibilisation par "down regulation" et de désensibilisation par phosphorylation du récepteur sont distincts [Van Haastert, 1987b,c]. La désensibilisation par phosphorylation du récepteur est fondée sur les modifications des interactions moléculaires entre le récepteur et la protéine G. Un tel mécanisme a été clairement mis en évidence pour les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques des érythrocytes de la dinde [Sibley et Lefkowitz, 1985; Nambi et al., 1985; Benovic et al., 1985].

### 2.4.3 Adénylate cyclase et protéines G.

L'adénylate cyclase est un enzyme difficile à étudier car son activité enzymatique est très instable. C. Klein a montré que l'activité

basale de cet enzyme augmente au cours de l'interphase [Klein C., 1976; Pahlic, Rutherford, 1979]. Toutefois, cette étude a permis de bien caractériser les différentes propriétés de cet enzyme [Devreotes et Steck, 1979b; Gerisch et al., 1979; Dinauer et al., 1980b,c]. Quelques études récentes ont montré que certains ions et des analogues de l'adénosine contrôlent l'activité de l'adénylate cyclase [Khachatrian et al., 1987a]. Le GTP active l'adénylate cyclase [Theibert et Devreotes, 1986; Van Haastert et al., 1987].

On sait maintenant que le couplage entre le récepteur et l'adénylate cyclase se fait via une protéine qui fixe le GTP (protéine G). En général, ces protéines sont des hétérotrimères, composés des sous-unités notées  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . La sous-unité  $\alpha$  est très variable, et caractérise une protéine G donnée. Par contre, les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  sont communes à de nombreuses protéines. Ces protéines sont contrôlées par la fixation de GTP sur la sous-unité  $\alpha$  [Gilman, 1987]. Elles provoquent l'hydrolyse du GTP en GDP et  $P_i$ , et la dissociation du GDP. Dans le cas de D. discoideum, la démonstration de ce couplage a été faite en utilisant des analogues non hydrolysables du GTP [Van Haastert, 1985; Van Haastert et al., 1986]. En fait, beaucoup de détails des interactions entre le récepteur, la protéine G et l'adénylate cyclase restent à découvrir. En particulier, l'interaction entre le récepteur et la protéine G fait intervenir une protéine kinase [Van Haastert, 1987a]. Il reste à savoir quel est le substrat de cet enzyme et les interactions entre la kinase et le degré de phosphorylation du récepteur. Récemment, en utilisant les modifications apportées aux interactions entre le récepteur et l'adénylate cyclase, il a été possible de montrer que cette interaction s'effectue par une G-protéine différente des cellules d'eukaryotes [Khachatrian et al., 1987b].

#### 2.4.4 Phosphodiesterases.

Il existe plusieurs types de phosphodiesterases suivant le moment de leur synthèse au cours de la phase d'agrégation et de leur localisation. Cet enzyme est synthétisé au cours de l'interphase [Malchow et al., 1972; Klein C., 1975; Darmon et al., 1978]. Il existe une forme localisée à la surface externe de la membrane [Farnham, 1975, Malchow et al., 1972] et une forme libérée à l'extérieur de la cellule [Gerisch et al., 1979].



### 2.4.5 Tableau de constantes.

A partir des expériences dont les résultats ont été exposés dans ce chapitre, il est possible de collecter les valeurs numériques des paramètres qui caractérisent le système de signaux chimiotactiques de D. discoideum. Bien entendu, les paramètres choisis dépendent du modèle considéré (cf Chapitre 3). Les valeurs numériques sont données dans le Tableau I, ci-après.

**Tableau I**

Paramètre	Définition	Domaine expérimental	Référence
$K_R$	Constante de dissociation du complexe cAMP-récepteur	$10^{-7}M$	Klein(1979); Mullens,Newell (1978)
	dans l'état R	$3.6.10^8M$ $10^{-8}M$ à $1.4.10^{-7}M$ $1.5.10^{-9}M$	Henderson(1975) Coulkell(1981) Devreotes, Sherring (1985)
$K_D$ Newell(1978)	Constante de dissociation du complexe cAMP-récepteur dans l'état D	$9.10^{-9}M$ $3.10^{-9}M$ à $910^{-9}M$ $3.10^{-9}M$	Mullens Klein(1979) Devreotes, Scherring (1985)
$k_1$	Taux de la réaction $R \rightarrow D$	$0.012 \text{ min}^{-1}$	idem.
$k_{-1}$	Taux de la réaction $D \rightarrow R$	$0.104 \text{ min}^{-1}$	idem.
$k_2$	Taux de la réaction $RP \rightarrow DP$	$0.222 \text{ min}^{-1}$	idem.
$k_{-2}$	Taux de la réaction $DP \rightarrow RP$	$0.055 \text{ min}^{-1}$	idem.

Récepteur de cAMP		$10^5$ à $10^6$ molécules par cellule	Gerisch, et Malchow(1976)
Adenylate cyclase		$2.10^4$ molécules par cellule	idem.
densité cellulaire		$10^7$ à $2.10^8$ cellules.ml <sup>-1</sup>	idem
Volume intracellulaire		$10^{-12}l$ $7.5.10^{-13}l$	idem. Europe-Finner, et Newell(1985)
Activité de l'adénylate cyclase	Taux de base Taux d'activité maximale	$5.7.10^{-7}M.min^{-1}$ $2.3.10^{-5}M.min^{-1}$	Loomis(1979) Gerisch,Malchow(1976)
$K_m$	Constante de Michaëlis de l'adénylate cyclase	0.4 mM 0.2 à 0.5 mM 17 $\mu$ M et mM	idem. Klein(1976) de Gunzburg et al.(1980)
$k_i$	Taux apparent de destruction de cAMP par la phosho- diestérase intracellulaire	$1.73.min^{-1}$	Dinauer et al.(1980a)
$V_{m,PDE}$	Activité maximale de la phosphodiésterase extracellulaire	$10^{-5}M.min^{-1}$ $5.10^{-5}M.min^{-1}$	Klein Darmon(1975) Yeh et al.(1978)
$K_{m,PDE}$	Constante de Michaëlis-Menten de la phosphodiésterase extracellulaire.	$4.10^{-6}M$	Gerisch,Malchow(1976)
$k_t$	Taux apparent de transport de cAMP du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire.	0.34 à 0.94 min <sup>-1</sup>	Dinauer et al.(1980a)
ATP		1 à 1.5 mM	Gerisch, Malchow(1976) Roos et al.(1977)

## 2.5 Objet de la modélisation.

L'objet de ce paragraphe est d'indiquer l'ensemble des phénomènes expérimentaux qui seront modélisés et les principaux mécanismes physico-chimiques sur lesquels sera fondée cette modélisation.

Le modèle est construit pour rendre compte de la génération périodique des signaux chimiotactiques de cAMP au cours de la phase d'agrégation (i.e. 6 à 8 heures après le début de l'interphase). Ce modèle comporte une part descriptive, fondée sur les mécanismes physico-chimiques impliqués dans cette génération et un ensemble d'équations cinétiques qui donnent l'évolution temporelle des différentes espèces chimiques apparaissant dans le système. Par simulation de ces équations, nous obtenons, pour un ensemble donné de paramètres, des solutions numériques, solutions des équations cinétiques. La validation du modèle repose sur la comparaison des propriétés du modèle, déduites des solutions numériques, et de certains phénomènes expérimentaux. Les phénomènes expérimentaux choisis pour tester le modèle sont: (1) oscillations autonomes du cAMP, et absence d'oscillations pour le substrat ATP; (2) réponse de relais, avec existence d'un seuil d'excitabilité et d'une période réfractaire; (3) adaptation de la réponse chimiotactique lorsque la stimulation est maintenue constante. Ce modèle est construit pour décrire le comportement de D. discoideum dans une phase critique de son cycle de vie, où le métabolisme du cAMP est très important. C'est pourquoi, le modèle, en rendant compte des trois points cités ci-dessus, peut expliquer la plupart des phénomènes dynamiques de la phase d'agrégation. Bien que le modèle porte sur le métabolisme du cAMP, il n'est pas construit pour rendre compte de la réponse chimiotactique (i.e. mouvement cellulaire à la suite d'un pulse de cAMP) ni de la différenciation induite par le cAMP (différenciation induite par des pulses ou par une application continue).

Ce modèle est fondé sur la boucle de rétroaction exercée par le cAMP sur sa propre synthèse. L'existence de cette boucle est clairement établie par les expériences de stimulation des cellules par des pulses de cAMP. La nécessité de cette boucle, pour rendre compte des oscillations, est évidente à la suite des observations de la réponse de relais lorsque la stimulation est maintenue constante et que cette rétroaction est supprimée. Dans ce modèle pour la synthèse du cAMP, nous faisons intervenir, au moins trois protéines: le (ou les) récepteurs spécifiques pour le cAMP, l'adénylate cyclase et les phosphodiésterases. Le modèle

tient compte, explicitement, du processus de désensibilisation du récepteur (par phosphorylation ou transition entre différentes conformations) et des conséquences sur l'atténuation de la réponse chimiotactique. L'adénylate cyclase, comme les phosphodiéstérases, sont supposées se conformer au modèle Michaëlien. Le couplage entre le récepteur et l'adénylate cyclase est traité de façon purement phénoménologique, sans tenir compte, explicitement, des G-Protéines. Enfin, le modèle suppose une amplification du signal au niveau du récepteur, en accord avec les résultats expérimentaux, soit par la fixation coopérative de deux molécules de signal sur un récepteur dimérique, soit par l'activation d'une molécule d'adénylate cyclase par deux molécules de récepteur.



## **CHAPITRE 3: Modèle et équations cinétiques.**

- 3.1 Modèle biochimique pour le système de signaux chimiotactiques.
  - 3.1.1 Modèle de Goldbeter-Segel.
  - 3.1.2 Modèle de Rapp-Othmer-Monk
  - 3.1.3 Autres modèles.
  - 3.1.4 Modèle étudié.
- 3.2 Equations cinétiques.
  - 3.2.1 Equations cinétiques:
  - 3.2.2 Réduction.
  - 3.2.3 Usage des équations cinétiques.

Dans ce chapitre nous allons présenter, dans un premier temps, les modèles antérieurs pour le système des signaux chimiotactiques (essentiellement le modèle de Goldbeter, Segel et le modèle de Rapp, Othmer et Monk). Ensuite, je présenterai le modèle étudié et les équations cinétiques qui lui sont associées. Enfin, je discuterai la réduction des systèmes différentiels, les différentes approximations utilisées et de leur validité.

Les modèles présentés dans ce chapitre ont quelques caractéristiques communes. Ce sont des modèles pour l'organisation temporelle (oscillations périodiques ou non) et, si l'on tient compte de la diffusion, on peut étudier aussi l'organisation spatio-temporelle (établissement de gradients de concentration, d'onde de propagation). Toutefois, en vue des expériences en suspensions continuellement agitées, la diffusion est supposée infiniment rapide. Les deux caractéristiques importantes dans ce type de systèmes sont: (1) les systèmes sont thermodynamiquement ouverts, échangeant de la matière ou de l'énergie avec le système extérieur et (2) certaines étapes chimiques, qui portent sur les transformations subies par les espèces chimiques, sont

non-linéaires. La réunion de ces deux conditions est suffisante pour que le système thermodynamique se structure dans le temps ou l'espace [Nicolis, Prigogine, 1977]. La première condition (i.e. échanges de matière ou d'énergie) est amplement réalisée dans les systèmes biologiques et en constitue même une caractéristique essentielle. La deuxième condition est aussi réalisée dans ces systèmes de par les amplifications de signaux présentes à tous les niveaux d'organisation de l'échelle de complexité (organites, cellules, organes, organismes métazoaires, populations d'individus) et de l'échelle des temps caractéristiques (de la seconde à l'année).

### 3.1 Modèles antérieurs.

#### 3.1.1 Modèle de Goldbeter-Segel.

Ce modèle a été proposé en 1977 [Goldbeter, Segel, 1977] et est une révision d'une première version [Goldbeter, 1975]. Ce modèle repose sur l'existence de deux compartiments: le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire. Il est fondé sur l'existence d'un récepteur spécifique pour le cAMP extracellulaire et d'une adénylate cyclase intracellulaire. Le récepteur et l'adénylate cyclase sont inclus au sein d'un même complexe enzymatique transmembranaire, le récepteur étant la sous-unité régulatrice et l'adénylate cyclase la sous-unité catalytique. Une des hypothèses du modèle est que ce complexe enzymatique est capable de transitions allostériques concertées entre une forme R et une forme T [Monod et al., 1965]. Le cAMP extracellulaire se fixe sur les sites de régulation de la forme R seulement, cette dernière forme étant la plus active. Le complexe allostérique est supposé dimérique, ce qui introduit des non-linéarités dans la production du cAMP intracellulaire. Cette disposition rend compte de la boucle positive de rétroaction exercée par le cAMP extracellulaire sur sa propre synthèse. Enfin, le cAMP intracellulaire est d'une part hydrolysé en 3',5'AMP et d'autre part transporté dans le milieu extracellulaire. Ce transport est supposé simplement proportionnel à la concentration de cAMP intracellulaire. Le cAMP extracellulaire ne s'accumule pas dans le système, car il y est hydrolysé par des phosphodiéstérases. Il est supposé que ces enzymes, fixés à la face externe de la membrane, ne sont pas saturés par leur substrat. Le terme de destruction est simplement proportionnel à la concentration instantanée de cAMP extracellulaire. Enfin, le substrat ATP

de l'adénylate cyclase est supposé fourni à un taux constant au système. Cette hypothèse rend compte d'une production de l'ATP par le reste de la cellule. Une hypothèse plus réaliste est présentée en [Goldbeter, Segel, 1980] où un terme de fuite, proportionnel à la concentration d'ATP, rend compte de toutes les autres réactions auxquelles cette molécule participe parallèlement à la réaction catalysée par l'adénylate cyclase.

Dans la réalité biologique ou chimique, une grandeur quelconque (concentration, pression, etc...) ne peut pas augmenter indéfiniment au fur et à mesure que le temps passe. Donc, dans tout modèle, les variables du système doivent rester bornées dans le temps. Pour le système de signaux chimiotactiques de D. discoideum, il existe une boucle autocatalytique susceptible de conduire à une 'explosion' de la concentration en cAMP. Dans le modèle de Goldbeter, cette autocatalyse est limitée par l'épuisement du pool du substrat de l'adénylate cyclase, i.e. l'ATP. C'est la balance entre ces deux mécanismes, d'une part la production autocatalytique de cAMP à partir de l'ATP et d'autre part l'épuisement du pool de l'ATP par cette production, qui explique les oscillations autonomes observées par simulation numérique des équations. Lorsque l'état stationnaire est stable, mais dans le voisinage d'un domaine de paramètres où le système est instable, la simulation de l'addition instantanée d'un pulse de cAMP extracellulaire provoque une synthèse de cAMP intracellulaire suivie d'un pic de cAMP extracellulaire. Cette excitabilité pour la synthèse du cAMP rend compte de la réponse de relais. Enfin, le modèle permet d'interpréter les différents comportements dynamiques observés au cours du développement: pas de relais, relais, oscillations, comme les propriétés de non excitabilité, excitabilité et instabilité du système d'équations cinétiques. Ces propriétés mathématiques sont dues aux différentes valeurs données à des paramètres du modèle que l'on sait évoluer au cours du développement (i.e. quantité totale de récepteur, d'adénylate cyclase et de phosphodiesterases) [Goldbeter, Segel, 1980].

Toutefois, ce modèle repose sur l'hypothèse d'un complexe allostérique récepteur-adénylate cyclase, ce qui n'a jamais été montré expérimentalement. De plus, le modèle prévoit, au cours des oscillations et de la réponse de relais, une variation importante de la concentration d'ATP. Cette variation est nécessaire au modèle comme élément fondamental du mécanisme des oscillations pour contrebalancer l'autocatalyse du cAMP. Plusieurs situations expérimentales montrent que la réponse de relais n'est pas limitée par la consommation d'ATP



[Devreotes et al., 1979b; Dinauer et al., 1980a]. De plus, le niveau d'ATP ne varie pas au cours des oscillations [Geller and Brenner, 1978; Roos et al., 1977]. Par l'examen des concentrations moyennes de l'ATP et de cAMP intracellulaire (resp., de l'ordre de mM et du  $\mu\text{M}$ ), on peut comprendre que ATP n'est pas un facteur limitant dans les conditions physiologiques [Roos et al., 1977].

### 3.1.2 Modèle de Rapp-Othmer-Monk.

Le modèle est basé sur l'existence de deux compartiments (intracellulaire et extracellulaire) et sur différentes compartimentations pour les ions  $\text{Ca}^{2+}$  [Rapp et al., 1985]. Il existe 8 espèces chimiques prises en compte: le cAMP extracellulaire et intracellulaire, l'adénylate cyclase, la phosphodiesterase extracellulaire, la phosphodiesterase intracellulaire, le calcium extracellulaire, le calcium cytoplasmique et le calcium séquestré dans les organites du cytoplasme. Les interactions entre ces différentes espèces peuvent être décrites par:

- la concentration de calcium extracellulaire est constante.
- la plupart du calcium intracellulaire est sous forme séquestrée, le cAMP extracellulaire stimule un flux passif de calcium, du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Lorsque les cellules ne sont pas stimulées par le cAMP, le passage du calcium au travers de la membrane existe, mais peut être considéré comme négligeable,
- le transport du calcium du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire est actif,
- le calcium intracellulaire séquestré est mobilisé sous l'effet du cAMP intracellulaire,
- le cAMP extracellulaire active l'adénylate cyclase, le calcium cytoplasmique libre est un inhibiteur de l'adénylate cyclase,
- le cAMP intracellulaire est hydrolysé par une phosphodiesterase intracellulaire; de même, le cAMP extracellulaire est hydrolysé par une phosphodiesterase extracellulaire,
- il existe un faible flux de cAMP au travers de la membrane,
- le cAMP intracellulaire est libéré dans le milieu extracellulaire par un processus d'exocytose activé par le calcium.

Par ce schéma, les auteurs sont capables d'expliquer la réponse de relais dans les conditions où le signal externe est maintenu constant, et l'adaptation de cette réponse dans ces conditions.

Toutefois, ils supposent une inhibition de l'adénylate cyclase par les ions  $\text{Ca}^{2+}$ , ce qui n'a jamais été montré expérimentalement. De plus, ils ne tiennent pas compte des processus de modification du récepteur de cAMP par une étape de phosphorylation.

### 3.1.3 Autres modèles.

Il existe plusieurs articles présentant des analyses théoriques basées sur des modèles mathématiques et appliqués à certains aspects de la biologie de D. discoideum.

En vue d'expliquer l'adaptation de la réponse de relais dans les conditions des expériences de Devreotes (voir paragraphe 2.3), L.A. Segel et al., ont imaginé un mécanisme fondé sur la modification du récepteur [Segel et al., 1986]. Ces auteurs font l'hypothèse que le récepteur existe sous deux états R et D. Chacun de ces états lie une molécule de ligand L, pour former les complexes RL et DL. La réponse du système, notée A, est définie par une combinaison linéaire des fractions R, D, RL et DL:

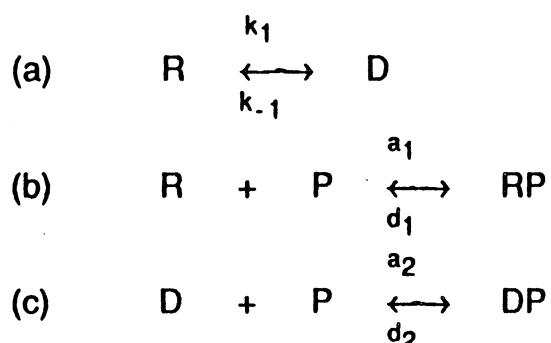
$$A = a_1R + a_2D + a_3RL + a_4DL$$

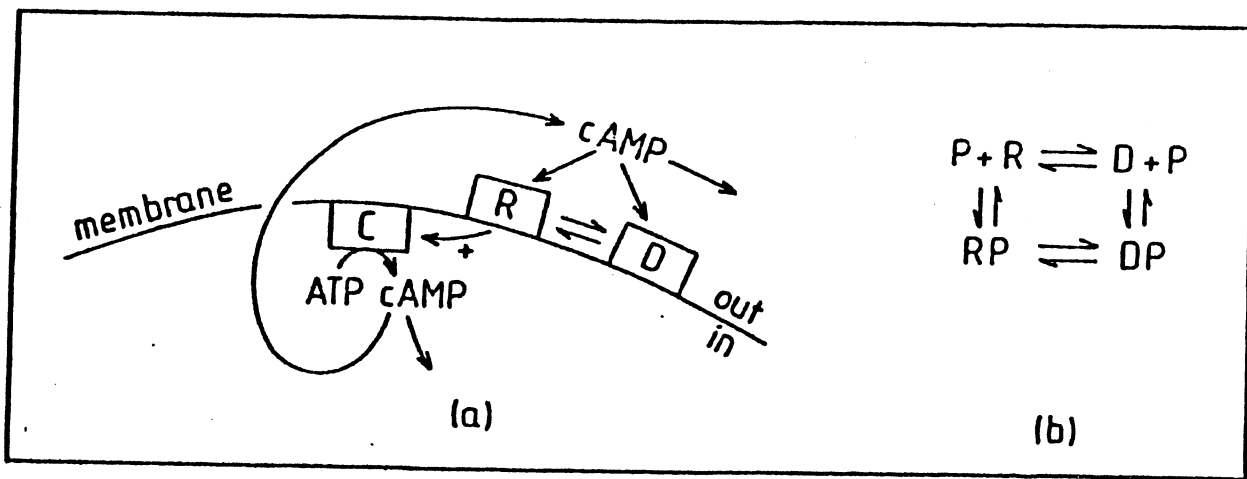
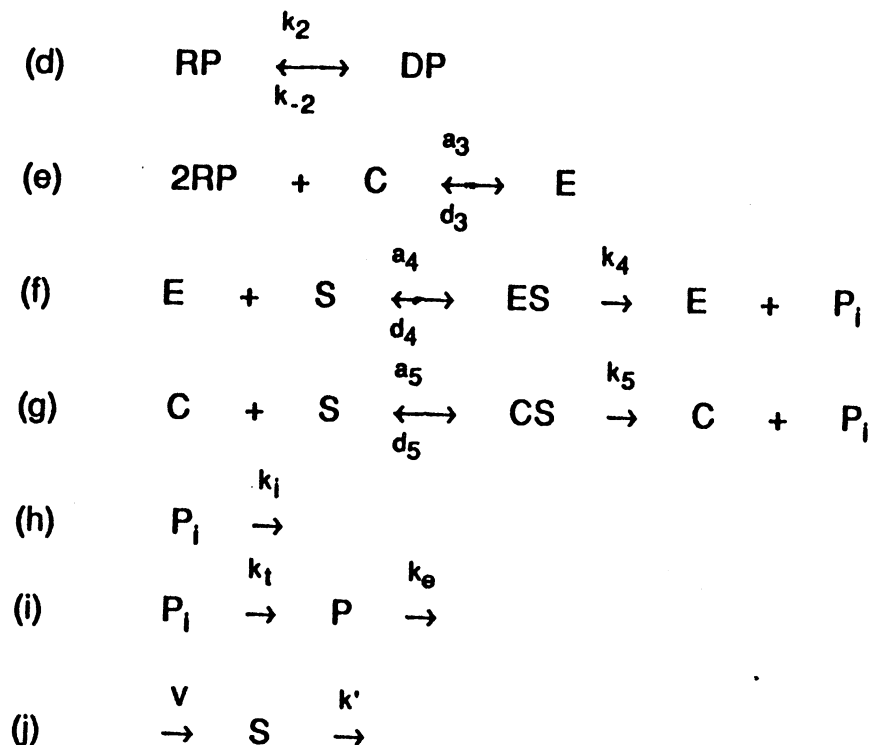
Lorsque la concentration de ligand L est modifiée par une augmentation instantanée, la quantité A passe par un maximum pour atteindre un état stationnaire, fonction de la concentration L. Il est alors possible de montrer que, pour un ensemble de constantes de dissociation des formes RL et DL et de constantes d'équilibre entre R,D et RL,DL donné, il existe un ensemble de constantes  $(a_1, a_2, a_3, a_4)$  et un seul, pour lequel l'état stationnaire de A est indépendant de la concentration de ligand. Il y a donc, lorsque cette combinaison de paramètres est utilisée, une adaptation exacte de la réponse. Toutefois, la condition d'adaptation exacte est un ensemble de mesure nulle dans l'espace de paramètres soutenu par  $(a_1, a_2, a_3, a_4)$ . Donc, il est peu vraisemblable que le système réellement utilisé par D. discoideum fasse intervenir un tel mécanisme. Cependant, la forme de la réponse choisie par ces auteurs se retrouve dans le modèle présenté dans ce travail: en effet, dans ce modèle seul le coefficient  $a_3$  est non nul. De plus le lien entre la réponse (i.e. le cAMP intracellulaire) et la forme du récepteur qui active l'adénylate cyclase est explicité en détails.

Il faut signaler l'existence de plusieurs autres modèles pour les domaines de différenciation de la limace, postérieurement à l'agrégation par les gradients de cAMP et de 5'AMP (cf. section 2.1.2). Un premier modèle, décrit par des équations de réaction diffusion (équations paraboliques) et fondé sur le mécanisme proposé par Rapp et al., explique la position des deux types cellulaires (pré-tige et pré-spore) dans la limace [Othmer, Pate, 1987]. Un autre modèle pour la distribution des deux types pré-spore et pré-tige dans la limace est basé l'hypothèse que (a) les cellules pré-tiges et pré-spores sont interchangeable, en fonction de leur emplacement, (b) ces cellules se déplacent de façon aléatoire dans la limace et, enfin, (c) les phénomènes de changement de type cellulaire dépende de la densité des cellules [Kobuchi, 1987]. Ce modèle repose sur une division de la limace en compartiments, les échanges entre ces compartiments étant donnés par des fonctions purement phénoménologiques. Il faut noter que ce modèle, en supposant une détermination de l'état de différenciation cellulaire dépendant de la position seulement et de la densité cellulaire, ne tient pas compte des résultats montrant que (a) il existe une détermination de la cellule indépendante de la position et (b) que les cellules au sein de la limace répondent différemment à différents signaux chimiques (cf. section 2.1.3.2).

#### 3.1.4 Modèle étudié.

Le modèle étudié dans le présent travail est basé sur la modification (désensibilisation) du récepteur pour l'AMP cyclique. Ce modèle, basé sur l'existence d'un compartiment intracellulaire et extracellulaire, est schématisé dans la figure (3.1). Il est résumé par la séquence de réactions chimiques suivantes:





**Figure 3.1:** Modèle fondé sur la désensibilisation du récepteur pour le système de signaux de cAMP de l'amibe *Dictyostelium discoideum*. Le cAMP extracellulaire se fixe sur l'état actif (R) du récepteur et active l'adénylate cyclase (C) qui produit du cAMP à partir de l'ATP intracellulaire. Les transitions de l'état actif vers l'état désensibilisé (D) du récepteur peuvent, en principe, avoir lieu par un simple changement de conformation ou une modification covalente. Pour *D. discoideum*, il semble que ce soit la dernière situation qui prévaut et les états R et D correspondent, respectivement, aux formes dé-phosphorylées et phosphorylées du récepteur pour le cAMP. Les flèches indiquent le transport du cAMP dans le milieu extracellulaire et son hydrolyse par les différentes formes de phosphodiéstérases. Le schéma à droite de la figure montre les inter-conversions entre les états R et D en présence du cAMP extracellulaire.

Dans ce modèle, le récepteur est monomérique, placé à la face externe de la membrane cellulaire et peut exister sous deux états de conformations, R et D (étape a). Le cAMP extracellulaire (P) se fixe aux deux formes du récepteur (étapes b, c), avec des affinités différentes. Les transitions entre les deux états R et D (étapes a, d) représentent, soit (1) un simple changement de conformation, soit (2) un processus de modification covalente. Dans ce dernier cas, les enzymes qui réalisent cette modification (kinase et phosphatase dans le cas d'une phosphorylation) opèrent dans un domaine de concentration où leur cinétique est du premier ordre. Ces deux étapes rendent compte du phénomène de désensibilisation du récepteur associé à une phosphorylation [Devreotes, Sherring, 1985; Klein C. et al., 1985]. L'hypothèse de deux états, représentant des conformations différentes pour le récepteur, avec des affinités différentes, était déjà présente dans la première version du modèle [Goldbeter, Martiel, 1980; Goldbeter, Martiel, 1983].

Par diffusion dans la membrane, les molécules de récepteur, ayant fixé une molécule de cAMP, peuvent activer l'adénylate cyclase (étape e). Le mécanisme réellement utilisé par les cellules de D. discoideum est inconnu et la justification de cette étape (e) ne peut se faire que par comparaison avec d'autres systèmes. En particulier, la dimérisation du récepteur pour former le complexe actif E se retrouve dans le processus d'activation des gonadotrophes de l'hypophyse par le "Gonadotrophin Releasing Hormone" (GnRH) [Conn et al., 1982; Blum and Conn, 1982; Blum 1985]. Ce type de coopérativité rend compte de l'amplification des pulses de cAMP par le système de relais et de la coopérativité qui est associée à la réponse [Coukell, 1981]. Dans la section suivante, sera présenté un modèle légèrement différent, où la coopérativité se place au niveau du récepteur lui-même. L'étape (e) est, en fait, une écriture globale qui ne détaille pas les mécanismes de l'activation de l'adénylate cyclase. Ce processus fait intervenir une protéine qui fixe le GTP (G-protéine) [Van Haastert, 1984; Janssens et al., 1986; Ludérus et al., 1986]. En gardant à l'esprit les résultats de Katz et Thesleff ou le cas des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques [Katz and Thesleff, 1957; Sibley et al., 1984], la forme DP du récepteur n'active pas l'adénylate cyclase, et représente donc un état désensibilisé du récepteur.

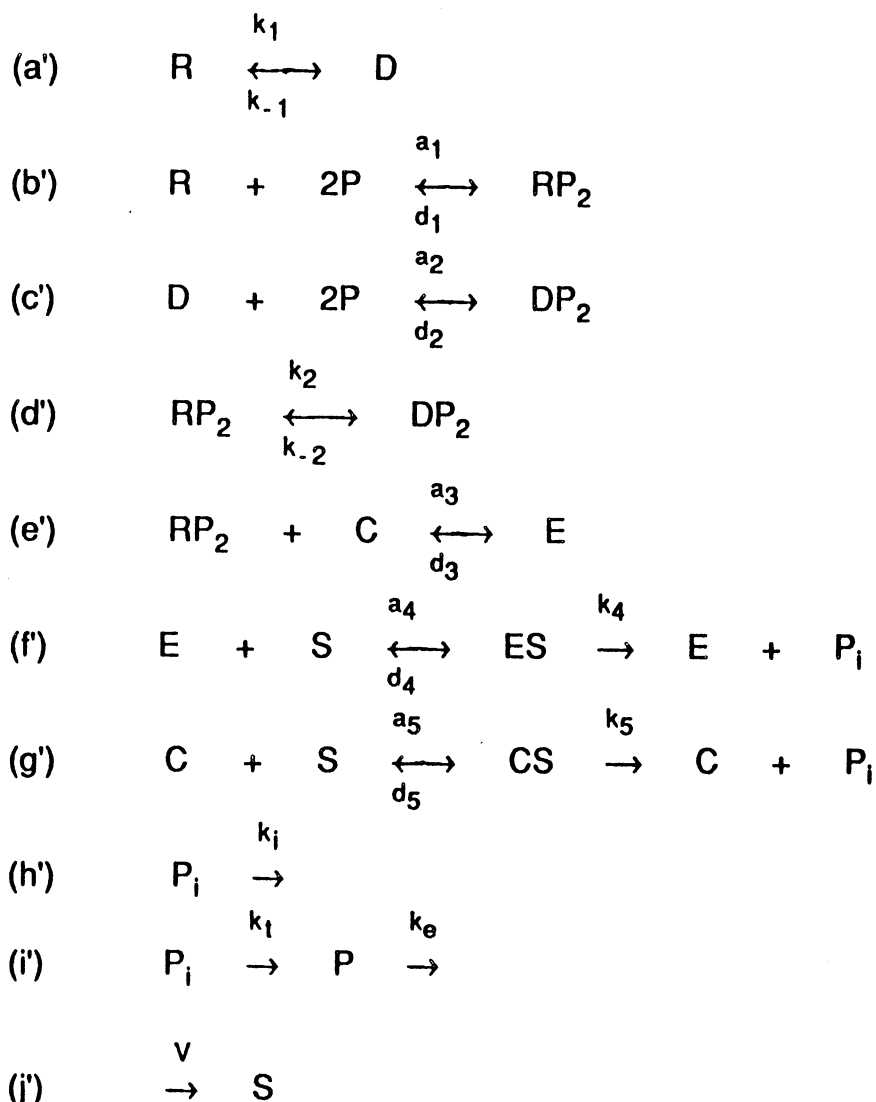
Les deux formes enzymatiques C (la forme non activée par le récepteur) et E (la forme activée) sont toutes deux capables de produire du

cAMP intracellulaire ( $P_i$ ) avec un comportement Michaëlien (étapes f, g). La forme E possède envers l'ATP (S) une affinité plus grande et/ou une activité catalytique plus importante que la forme C.

Le cAMP intracellulaire est soit hydrolysé en 5'AMP par une phosphodiesterase (étape h), soit transporté dans le milieu extracellulaire (étape i). Le cAMP extracellulaire est aussi hydrolysé par deux formes de phosphodiesterases, l'une liée à la face externe de la membrane, l'autre libérée dans le milieu (étape i). Suivant les valeurs respectives des constantes de Michaëlis des différentes formes de phosphodiesterases, leur substrat cAMP n'est pas saturant. Donc les termes d'hydrolyse sont simplement proportionnels aux concentrations instantanées du cAMP. La même hypothèse est faite pour le transport du cAMP au travers de la membrane des cellules.

Le substrat de l'adénylate cyclase est supposé être synthétisé de façon constante dans la cellule (étape j). Comme ce métabolite est aussi utilisé dans d'autres réactions que la production du cAMP, le terme de fuite (étape j) tient compte de la consommation d'ATP qui se fait parallèlement à la réaction chimique étudiée. On peut adopter une autre description des phénomènes, en considérant que le site des réactions étudiées est localisé exclusivement à la face interne des membranes. Dans ce cas, le terme de production représente le flux constant d'ATP qui provient du reste de la cellule par diffusion. En supposant que, dans le compartiment juste localisé à la face interne de la membrane, il n'y a pas d'autres réactions consommant de l'ATP que celle catalysée par l'adénylate cyclase, nous pouvons négliger le terme de fuite proportionnel à  $k'$ . Suivant le cas envisagé, les valeurs numériques pour le paramètre  $v$  seront différentes. Toutefois, les deux hypothèses ne donnent pas des résultats différents comme le montrent les simulations numériques.

Un autre modèle, légèrement différent de celui qui est présenté par les étapes (a-j), a été étudié. Dans ce modèle, le récepteur est une protéine dimérique et peut donc fixer deux molécules de cAMP. Cette hypothèse rend compte de la coopérativité de la fixation du cAMP au niveau du récepteur [Coukell, 1981]. Par contre, l'activation de l'adénylate cyclase se fait par l'association d'une seule molécule de récepteur ayant fixé le signal ( $RP_2$ ) avec l'adénylate cyclase libre C. Les autres étapes du modèle restent inchangées.



La première version de ce modèle (étapes a-j) est utilisée dans le chapitre 4, consacré à la présentation des résultats. La seconde version (étapes a'-j') sera étudiée dans les chapitres 5 et 6.

### 3.2 Equations cinétiques.

Dans les deux schémas réactionnels (a-j) ou (a'-j'), il y a 11 variables associées aux différentes espèces chimiques impliquées dans le modèle. Dans un premier temps, le modèle est utilisé pour décrire les événements dynamiques survenant durant des périodes de l'ordre de l'heure. Donc, on peut considérer que les quantités totales de récepteur, d'adénylate cyclase et de phosphodiésterase sont constantes. Cette contrainte sera relâchée en section (4.3), où l'on étudie les comportements dynamiques du système lorsque ces paramètres deviennent variables.

Les équations cinétiques qui résultent du schéma réactionnel (a-j) sont données par:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\rho}{dt} &= k_1(-\rho + L_1\delta) + d_1(-\rho\gamma + x) \\
 \frac{d\delta}{dt} &= k_1(\rho - L_1\delta) + d_2(-\delta c\gamma + y) \\
 \frac{dx}{dt} &= k_2(-x + L_2y) + d_1(\rho\gamma - x) + \left(\frac{2\mu}{h}\right)d_3(-\epsilon x^2\bar{c} + \bar{e}) \\
 \frac{d\bar{c}}{dt} &= d_3(-\epsilon x^2\bar{c} + \bar{e}) + (d_5 + k_5)(-\bar{c}\alpha\theta + \bar{c}\bar{s}) \\
 \frac{d\bar{e}}{dt} &= d_3(\epsilon x^2\bar{c} - \bar{e}) + (d_4 + k_4)(-\bar{e}\alpha + \bar{e}\bar{s}) \\
 \frac{d\bar{e}\bar{s}}{dt} &= (d_4 + k_4)(\bar{e}\alpha - \bar{e}\bar{s}) \\
 \frac{d\alpha}{dt} &= v - k'\alpha - \sigma(\bar{e}\bar{s} + \lambda\bar{c}\bar{s}) + \theta_E\{(d_4 + k_4)(-\bar{e}\alpha + \bar{e}\bar{s}) + (d_5 + k_5)(-\bar{c}\alpha\theta + \bar{c}\bar{s})\} \\
 \frac{d\beta}{dt} &= q\sigma(\bar{e}\bar{s} + \lambda\bar{c}\bar{s}) - (k_i + k_j)\beta \\
 \frac{d\gamma}{dt} &= \frac{k_i\beta}{h} - k_o\gamma + \eta\{d_1(-\rho\gamma + x) + d_2(-\delta c\gamma + y)\}
 \end{aligned}
 \tag{3.1}$$

La signification des différentes variables et paramètres est donnée par:  $\rho = R/R_T$ ;  $\delta = D/R_T$ ;  $x = RP/R_T$ ;  $\bar{e} = E/E_T$ ;  $\bar{c} = C/E_T$ ;  $\bar{e}\bar{s} = ES/E_T$ ;  $\bar{c}\bar{s} = CS/E_T$ ;  $R_T$  et  $E_T$  représentent les quantités totales de récepteur et d'adénylate cyclase supposées constantes (voir discussion ci-dessus).  $\beta$  et  $\gamma$  sont, respectivement, les concentrations de cAMP intracellulaire et de cAMP extracellulaire normalisées par la constante d'affinité  $K_R = d_1/a_1$ ;  $\alpha$  est la concentration de l'ATP intracellulaire divisée par la constante de Michaëlis  $K_m$  pour la forme enzymatique E,  $K_m = (d_4 + k_4)/a_4$ .  $L_1 = k_{-1}/k_1$  est la valeur du rapport R/D à l'équilibre en l'absence de ligand, et on définit de même  $L_2 = k_{-2}/k_2$ ;  $c = K_R/K_D$ , où  $K_D = d_2/a_2$  est le coefficient de liaison non exclusive du cAMP extracellulaire pour les deux formes du récepteur;  $\mu = E_T/R_T$ ;  $\theta_E = E_T/K_m$ ;  $\eta = R_T/K_R$ ;  $\theta = K_m/K_m'$  avec  $K_m' = (d_5 + k_5)/a_5$ ;  $\lambda = k_5/k_4$ ;  $\sigma = k_4 E_T/K_m$ ;  $\epsilon = R_T^2/K_E$  avec  $K_E = d_3/a_3$ ;  $v = v_i/K_m$ ;  $h$  est un facteur de dilution.

Les deux relations de conservation pour le récepteur et l'adénylate cyclase s'écrivent:



$$R_T = R + D + RP + DP + (2/h)[E + ES] \quad (3.2)$$

$$E_T = E + ES + C + CS$$

En utilisant les définitions des variables ci-dessus, et en exprimant les variables  $y$  et  $\bar{c}s$  en fonction des variables restantes, ces deux relations de conservation deviennent:

$$y = 1 - \rho - \delta - x - (2\mu/h)\{\bar{e}s + \bar{c}s\} \quad (3.3)$$

$$\bar{c}s = 1 - \bar{e} - \bar{c} - \bar{e}s$$

Dans la limite où les réactions de fixation sont considérées comme très rapides par rapport aux réactions de transitions entre différentes conformations, nous avons les inégalités suivantes:

$$(a_1, d_1, a_2, d_2, a_3, d_3, a_4, d_4, a_5, d_5) \gg (k_1, k_{-1}, k_2, k_{-2}, k_4, k_5, k_l, k_t, \sigma, k') \quad (3.4)$$

Les équations différentielles contiennent des termes lents et rapides et il faut, dans un premier temps, séparer les 9 équations en deux ensembles: l'un associé aux variations lentes et l'autre associé aux variations rapides. Pour cela, on définit les variables  $\rho_T$  et  $\delta_T$  comme les fractions totales de récepteur dans l'état R et dans l'état D;  $\bar{Y}$  est la fraction totale de récepteur ayant fixé le cAMP; A est la quantité totale d'ATP intracellulaire normalisée par  $K_m$  (ATP libre et ATP lié aux différentes formes enzymatiques);  $\Gamma$  est la quantité totale de cAMP extracellulaire normalisée par  $K_R$  (cAMP libre et cAMP lié aux différentes formes du récepteur). Ces nouvelles variables sont reliées aux anciennes par les relations suivantes:

$$\rho_T = 1 - \delta_T = \rho + x + (2\mu/h)(\bar{e} + \bar{e}s)$$

$$\bar{Y} = x + y + (2\mu/h)(\bar{e} + \bar{e}s) \quad (3.5)$$

$$A = \alpha + \theta_E(\bar{c}s + \bar{e}s)$$

$$\Gamma = \gamma + \eta(1 - \rho - \delta) = \gamma + \eta\bar{Y}$$

Les équations pour l'évolution de ces nouvelles variables peuvent être obtenues en prenant leur dérivée temporelle à partir de leur définition ci-dessus et en insérant, dans ces dérivées, les expressions des dérivées temporelles des anciennes variables. Nous obtenons ainsi un nouvel ensemble d'équations, qui se sépare naturellement en un sous ensemble lent (les 4 premières équations) et un sous ensemble rapide (les 4 dernières équations):

$$\begin{aligned}
 \frac{d\rho_T}{dt} &= k_1(-\rho + L_1\delta) + k_2(-x + L_2y) \\
 \frac{dA}{dt} &= v - k'\alpha - \sigma(\bar{e}s + \lambda \bar{c}s) \\
 \frac{d\beta}{dt} &= q\sigma(\bar{e}s + \lambda \bar{c}s) - (k_i + k_j)\beta \\
 \frac{d\Gamma}{dt} &= \frac{k_i\beta}{h} - k_e\gamma \\
 \frac{d\bar{Y}}{dt} &= d_1(\rho\gamma - x) + d_2(\delta c\gamma - y) \\
 \frac{d\bar{c}}{dt} &= d_3(-\epsilon x \frac{2}{\bar{c}} + \bar{\theta}) + (d_5 + k_5)(-\bar{c}\alpha\theta + \bar{c}s) \\
 \frac{d\bar{\theta}}{dt} &= d_3(\epsilon x \frac{2}{\bar{c}} - \bar{\theta}) + (d_4 + k_4)(-\bar{\theta}\alpha + \bar{\theta}s) \\
 \frac{d\bar{e}s}{dt} &= (d_4 + k_4)(\bar{e}\alpha - \bar{e}s)
 \end{aligned}
 \tag{3.6}$$

où  $y$  et  $\bar{c}$  sont toujours données par les relations de conservation (3.2).

Après une phase de transition initiale, les équations différentielles pour les variables rapides se réduisent à des équations algébriques (variété stable du système) et, ainsi, le nombre de degré de liberté du système est réduit. Nous avons alors:

$$d_1(\rho\gamma - x) + d_2(\delta c\gamma - y) = 0$$

$$\bar{e}\alpha - \bar{e}s = 0$$

$$\bar{c}\alpha\theta - \bar{c}s = 0$$

$$\epsilon x \frac{2}{\bar{c}} - \bar{\theta} = 0$$

(3.7)

Dans la première de ces équations, chaque terme entre parenthèses est nul. En effet le régime d'état quasi-stationnaire doit être indépendant des valeurs réelles prises par les paramètres  $d_1$  et  $d_2$  (pour justifier cette hypothèse, voir par exemple [Cha, 1968]). En tenant compte de la relation de conservation pour l'adénylate cyclase, nous obtenons, pour les 4 variables  $\bar{e}$ ,  $\bar{es}$ ,  $\bar{c}$  et  $\bar{cs}$ :

$$\begin{aligned}\bar{e} &= \frac{\epsilon X^2}{1+\alpha\theta + \epsilon X^2(1+\alpha)}; & \bar{es} &= \frac{\epsilon X^2 \alpha}{1+\alpha\theta + \epsilon X^2(1+\alpha)} \\ \bar{c} &= \frac{1}{1+\alpha\theta + \epsilon X^2(1+\alpha)}; & \bar{cs} &= \frac{\alpha\theta}{1+\alpha\theta + \epsilon X^2(1+\alpha)}\end{aligned}\tag{3.8}$$

L'évolution des variables lentes est alors donnée par:

$$\begin{aligned}\frac{d\rho_T}{dt} &= k_1(-\rho+L_1\delta) + k_2(-\rho\gamma+L_2\delta c\gamma) \\ \frac{dA}{dt} &= v - k'\alpha - \sigma \frac{\alpha(\lambda\theta + \epsilon\rho^2\gamma^2)}{(1+\alpha\theta + \epsilon\rho^2\gamma^2(1+\alpha))} \\ \frac{d\beta}{dt} &= q\sigma \frac{\alpha(\lambda\theta + \epsilon\rho^2\gamma^2)}{(1+\alpha\theta + \epsilon\rho^2\gamma^2(1+\alpha))} - (k_i+k_l)\beta \\ \frac{d\Gamma}{dt} &= \frac{k_i\beta}{h} - k_e\gamma\end{aligned}\tag{3.9}$$

L'expression des nouvelles variables en termes d'anciennes variables est alors donnée par:

$$\rho_T = \rho(1+\gamma) + \left(\frac{2\mu}{h}\right) \left(\frac{\epsilon\rho^2\gamma^2(1+\alpha)}{1+\alpha\theta + \epsilon\rho^2\gamma^2(1+\alpha)}\right)$$

$$A = \alpha + \theta_E \left( \frac{\alpha(\theta + \varepsilon \rho^2 \gamma^2)}{1 + \alpha\theta + \varepsilon \rho^2 \gamma^2 (1 + \alpha)} \right) \quad (3.10)$$

$$\Gamma = \gamma + \eta(\rho\gamma + \delta c\gamma) + \left( \frac{2\mu}{h} \right) \left( \frac{\varepsilon \rho^2 \gamma^2 (1 + \alpha)}{1 + \alpha\theta + \varepsilon \rho^2 \gamma^2 (1 + \alpha)} \right)$$

En théorie, pour pouvoir utiliser le système différentiel (3.9), il faut, soit inverser les relations (3.10) et exprimer les anciennes variables en fonction des nouvelles, soit trouver une expression adéquate de l'évolution temporelle des nouvelles variables en fonction des anciennes variables. La première solution est lourde et n'apporte pas une grande clarté dans la discussion ultérieure. Par contre, il est plus utile de résoudre le second problème en utilisant la petitesse de certains paramètres. Le système de transformation (3.10) a la forme suivante, en introduisant une variable auxiliaire  $\bar{\rho}_T$ , définie par  $\bar{\rho}_T = \rho(1 + \gamma)$ :

$$\rho_T = \bar{\rho}_T + \varepsilon * s_1(\bar{\rho}_T/(1 + \gamma), \alpha, \gamma)$$

$$A = \alpha + \varepsilon * s_2(\bar{\rho}_T/(1 + \gamma), \alpha, \gamma) \quad (3.11)$$

$$\beta = \beta + \varepsilon * s_3(\bar{\rho}_T/(1 + \gamma), \alpha, \gamma)$$

$$\Gamma = \gamma + \varepsilon * s_4(\bar{\rho}_T/(1 + \gamma), \alpha, \gamma)$$

Les trois fonctions  $s_1$ ,  $s_2$  et  $s_4$  se déduisent aisément des équations (3.10),  $s_3$  étant nul. Le paramètre  $\varepsilon^*$  est un paramètre commun qui décrit le degré de petitesse, supposé égal, des différents facteurs d'échelles  $\mu$ ,  $\theta_E$  et  $\eta$  qui apparaissent dans les équations (3.10). De par leur définition, ces facteurs traduisent les rapports entre les différents pools de macromolécules (ex:  $\mu = E_T/R_T$ ) ou bien entre les pools de macromolécules et des constantes de normalisation qui servent de mesure unitaire pour les concentrations des métabolites (ex.:  $\theta_E = E_T/K_E$  et  $\eta = R_T/K_R$ ). Les équations (3.11) définissent donc une transformation non linéaire entre les nouvelles variables et les anciennes. La matrice jacobienne de cette transformation s'écrit:

$$J = I + \varepsilon^* \frac{\partial(s_1, s_2, s_3, s_4)}{\partial(\bar{\rho}_T, \alpha, \beta, \gamma)} \quad (3.12a)$$

ou bien en d'autres termes:

$$J = I + \varepsilon^* M = I + \varepsilon^* \begin{pmatrix} s_{1,\bar{\rho}_T} & s_{1,\alpha} & 0 & s_{1,\gamma} \\ s_{2,\bar{\rho}_T} & s_{2,\alpha} & 0 & s_{2,\gamma} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ s_{4,\bar{\rho}_T} & s_{4,\alpha} & 0 & s_{4,\gamma} \end{pmatrix} \quad (3.12b)$$

Dans cette matrice J, une variable en indice indique une différentiation partielle par rapport à cette variable. L'équation (3.12) définit une transformation linéaire instantanée qui permet de trouver l'allure des équations différentielles pour les nouvelles variables. De par la structure des fonctions  $s_1$ ,  $s_2$  et  $s_4$ , la matrice J est toujours inversible. En définitive, les équations pour l'évolution temporelle des anciennes variables est donnée comme:

$$\begin{pmatrix} \bar{\rho}_{T,t} \\ \alpha_t \\ \beta_t \\ \gamma_t \end{pmatrix} = J^{-1} \cdot \begin{pmatrix} \rho_{T,t} \\ A_t \\ \beta_t \\ \Gamma_t \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

Dans les équations (3.13), une variable t en indice indique une dérivée totale par rapport à cette variable. Le second membre de cette égalité est exprimé à l'aide des seules variables anciennes ( $\bar{\rho}_T, \alpha, \beta, \gamma$ ), car il fait intervenir l'expression des dérivées temporelles des nouvelles variables données par (3.9) et la matrice  $J^{-1}$  calculée à partir de (3.12). Donc, si on veut tenir compte des fractions liées des métabolites, on doit, dans le processus de calcul des solutions numériques des équations (3.9), calculer la matrice J, son inverse  $J^{-1}$  et l'expression des dérivées temporelles des nouvelles variables en fonction des anciennes. Une telle méthode est tout à fait générale et peut être appliquée à toute situation où la fraction des métabolites liés n'est pas négligeable devant la fraction des métabolites libres. D'un point de vue mathématique, le fait de tenir compte des fractions liées des différents métabolites (i.e.  $s_1$ ,  $s_2$  et  $s_4$ ) se traduit par

une métrique de l'espace des phases des anciennes variables différente de la métrique ordinaire, décrite par la matrice identité.

Si  $\varepsilon^* \rightarrow 0$ , i.e. si les paramètres  $\mu$ ,  $\theta_E$  et  $\eta$  tendent tous et indépendamment vers 0, la transformation (3.12) se réduit à l'identité, et nous retrouvons la métrique usuelle. Dans le cas où  $\varepsilon^*$  est supposé petit, l'inverse de la matrice J est donné, à  $\varepsilon^*$  près, par:

$$J^{-1} = I - \varepsilon^* M + O(\varepsilon^{*2}) \quad (3.14)$$

Comme  $J^{-1}$  est proche de l'identité, la transformation (3.10 ou 3.11) se réduit à:

$$\rho_T = 1 - \delta_T = \bar{\rho}_T = \rho(1+\gamma); \quad A = \alpha; \quad \beta = \beta; \quad \Gamma = \gamma \quad (3.15)$$

Le système de 4 variables (3.13) s'écrit alors:

$$\frac{d\rho_T}{dt} = -\rho_T \left( \frac{k_1 + k_2 \gamma}{1 + \gamma} \right) + (1 - \rho_T) \left( \frac{k_1 L_1 + k_2 L_2 c \gamma}{1 + c \gamma} \right)$$

$$\frac{d\alpha}{dt} = v - k' \alpha - \sigma \Phi(\rho_T, \alpha, \gamma)$$

(3.16)

$$\frac{d\beta}{dt} = q \sigma \Phi(\rho_T, \alpha, \gamma) - (k_1 + k_2) \beta$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{k_1}{h} \beta - k_\theta \gamma$$

avec:

$$\Phi(\rho_T, \gamma, \alpha) = \frac{\alpha(\lambda \theta + \varepsilon Y^2)}{1 + \alpha \theta + \varepsilon Y^2 (1 + \alpha)}; \quad Y = \frac{\rho_T \gamma}{1 + \gamma}$$

Le système d'équations (3.16) est obtenu pour le schéma réactionnel (a-j). Lorsqu'on considère le schéma alternatif (a'-j'), la même suite d'opérations peut être réalisée en utilisant les mêmes arguments. Bien entendu, la coopérativité de l'association du cAMP sur le récepteur modifie les équations finales. D'autre part, nous avons supposé dans ce

dernier cas que le substrat ne disparaît que grâce à la réaction chimique catalysée par l'adénylate cyclase. Cette dernière hypothèse revient à supprimer le terme  $-k'\alpha$  dans l'équation cinétique pour le substrat;  $v$  représente alors la quantité d'ATP qui parvient au site de la réaction par diffusion à partir du reste du cytoplasme cellulaire. En définitive, les équations finales sont:

$$\frac{d\rho_T}{dt} = -\rho_T f_1(\gamma) + (1-\rho_T) f_2(\gamma)$$

$$\frac{d\alpha}{dt} = v - \sigma\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma)$$

(3.17)

$$\frac{d\beta}{dt} = q\sigma\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma) - (k_i + k_l)\beta$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{k_1}{h}\beta - k_e\gamma$$

avec:

$$f_1(\gamma) = \frac{k_1 + k_2\gamma^2}{1 + \gamma^2}; \quad f_2(\gamma) = \frac{k_1 L_1 + k_2 L_2 C^2 \gamma^2}{1 + C^2 \gamma^2}$$

$$\Phi(\rho_T, \gamma, \alpha) = \frac{\alpha(\lambda\theta + \epsilon Y)}{1 + \alpha\theta + \epsilon Y(1 + \alpha)}; \quad Y = \frac{\rho_T \gamma^2}{1 + \gamma^2}$$

### 3.2.2 Réduction du système d'équations différentielles.

Les systèmes différentiels (3.16) ou (3.17) comportent 4 variables. En fait, ces systèmes peuvent encore être simplifiés en considérant les différents ordres de grandeur de quelques paramètres.

#### 3.2.2.1 Cas où l'ATP peut être considéré comme constant.

Au simple examen des valeurs numériques utilisées pour le paramètre  $v$ , dans le système 3.16, nous voyons que la production d'ATP par unité de temps est relativement grande (voir discussion dans

[Goldbeter, Koshland, 1987]). De même, comme la valeur moyenne de l'ATP au cours des oscillations est de l'ordre de 1.2 mM [Roos et al., 1977], le paramètre de destruction  $k'$  est lui aussi grand. De plus, à la vue des valeurs moyennes de cAMP produites par unité de temps, et qui sont de l'ordre du  $\mu\text{M}$ , la réaction de l'adénylate cyclase consomme peu d'ATP en comparaison du reste du métabolisme de la cellule. Cette affirmation est corroborée par les valeurs numériques de  $v$ ,  $k'$  et  $\sigma$ , telles que  $(v, k') \gg \sigma$ . Il est donc fondé de considérer que le niveau moyen d'ATP se stabilise à la valeur de  $v/k'$ . Moyennant cette condition, la variable  $\alpha$  ne varie pratiquement pas au cours du temps et joue le rôle d'un paramètre. Les équations (3.16) deviennent alors:

$$\frac{d\rho_T}{dt} = -\rho_T \left( \frac{k_1 + k_2\gamma}{1 + \gamma} \right) + (1 - \rho_T) \left( \frac{k_1 L_1 + k_2 L_2 c\gamma}{1 + c\gamma} \right)$$

$$\frac{d\beta}{dt} = q\sigma\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma) - (k_1 + k_2)\beta$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{k_1}{h}\beta - k_3\gamma$$

(3.18)

Cette approximation est corroborée par les simulations numériques (cf. Chapitre 4). Si on utilise les équations (3.17), où l'effet des autres réactions consommant l'ATP n'est pas pris en compte, on peut également considérer que  $\alpha$  se comporte comme un paramètre et non comme une variable. La raison de ce comportement réside en la petitesse du paramètre  $\sigma$ . Toutefois, le rôle de  $\alpha$  dans le comportement dynamique dépend de la présence du terme  $-k'\alpha$ . En effet, si ce terme est présent, la variable  $\alpha$  se comporte comme un paramètre fixé à la valeur  $v/k'$ . Si ce terme est absent (ou si  $k' \rightarrow 0$ ), alors nous avons deux cas de figures: (a) la consommation de l'ATP par l'adénylate cyclase contrebalance exactement la production d'ATP, alors la variable  $\alpha$  se stabilise autour d'une valeur moyenne avec une faible amplitude de variation, (b)  $v$  est trop faible, et la consommation d'ATP est supérieure à la production, alors de nouveaux régimes dynamiques peuvent avoir lieu. L'existence de ces phénomènes et leur analyse fait l'objet des chapitres 5 et 6.



### 3.2.2.2 Etat quasi-stationnaire pour le cAMP intracellulaire.

La valeur numérique du paramètre  $q$  est très grande (cf. Tableaux I et II). En regard, la valeur des paramètres  $k_i$  et  $k_t$  est relativement faible. Toutefois, si ces deux derniers paramètres étaient suffisamment grands, la variable  $\beta$  évoluerait dans la variété stable (état quasi-stationnaire) du système différentiel et pourrait donc être éliminée. Nous allons examiner avec plus de détails cette possibilité.

L'équation qui donne l'évolution de  $\beta$  est linéaire, non autonome. En supposant que la dépendance de  $\rho_T$ ,  $\alpha$  et  $\gamma$  en fonction du temps soit connue, la variable  $\beta$  est donnée par:

$$\beta(t) = \beta(0)\exp[-(k_i+k_t)t] + q\sigma \int_0^t \exp[(k_i+k_t)(x-t)]\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma) dx \quad (3.19)$$

En faisant une intégration par parties dans l'intégrale du second membre, nous obtenons:

$$\beta(t) = \left[ \beta(0) - q \frac{\sigma\Phi(0)}{k_i+k_t} \right] \exp[-(k_i+k_t)t] + q \frac{\sigma\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma)}{k_i+k_t} - \frac{q\sigma}{k_i+k_t} \int_0^t \exp[(k_i+k_t)(x-t)] \left\{ \left( \frac{\partial\Phi}{\partial\rho_T} \right) \left( \frac{d\rho_T}{dt} \right) + \left( \frac{\partial\Phi}{\partial\alpha} \right) \left( \frac{d\alpha}{dt} \right) + \left( \frac{\partial\Phi}{\partial\gamma} \right) \left( \frac{d\gamma}{dt} \right) \right\} dx \quad (3.20)$$

où  $\Phi(0) = \Phi(\rho_T(0), \alpha(0), \gamma(0))$ . En choisissant comme condition initiale pour  $\beta$  la valeur:  $\beta(0) = q\sigma\Phi(0)/(k_i+k_t)$ , nous simplifions au maximum l'expression pour  $\beta(t)$ . Par cette intégration on peut réduire le système d'équations (3.16) ou (3.17) à un système intégro-différentiel à trois variables. Par exemple, à partir du système (3.17) (on obtient des résultats similaires à partir de 3.16) nous avons:

$$\frac{d\rho_T}{dt} = -\rho_T f_1(\gamma) + (1-\rho_T) f_2(\gamma)$$

$$\frac{d\alpha}{dt} = v - \sigma\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma)$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{k_i}{h}\beta - k_e\gamma$$
(3.21)

avec, pour les fonctions  $f_1$ ,  $f_2$  et  $\Phi$ , les expressions données par (3.17). Dans les équations (3.21), la variable  $\beta$  est donnée par la formule (3.20) et la condition initiale indiquée dans le texte.

Si, maintenant, nous utilisons le fait que  $(k_i+k_e)$  est un infiniment grand du même ordre que le paramètre  $q$ , nous voyons que le facteur  $\exp[(k_i+k_e)(x-t)]$ , dans l'intégrale de (3.20), n'est différent de 0 que si  $x$  est proche de  $t$ . En d'autres termes, dans le calcul de l'intégrale de (3.20) pour  $x$  tel que  $0 \leq x \leq t$ , seules interviennent les valeurs de  $x$  proches de  $t$  et cette intégrale doit se comporter comme  $(k_i+k_e)^{-1}$ . En appliquant le premier théorème de la moyenne à l'intégrale qui apparaît dans (3.20), nous obtenons:

$$I = - \frac{q\sigma}{(k_i+k_e)^2} \cdot K \cdot (1 - \exp[-(k_i+k_e)t])$$
(3.22)

Par application du théorème, la constante  $K$  vérifie:

$$\min_{[0,t]}(\Phi_{\rho_T} \cdot \rho_{T,t} + \Phi_{\alpha} \cdot \alpha_t + \Phi_{\gamma} \cdot \gamma_t) \leq K \leq \max_{[0,t]}(\Phi_{\rho_T} \cdot \rho_{T,t} + \Phi_{\alpha} \cdot \alpha_t + \Phi_{\gamma} \cdot \gamma_t)$$
(3.23)

La fonction utilisée dans (3.23) n'est autre que la dérivée temporelle de la fonction  $\Phi$  sur une trajectoire  $(\rho_T(t), \alpha(t), \gamma(t))$ . Dans le régime asymptotique, i.e. quand  $t \rightarrow \infty$ , le système atteint soit un état stationnaire stable, soit un cycle limite stable. Nous supposons, désormais, que la condition initiale pour les trois variables  $\rho_T, \alpha, \gamma$ , et a fortiori pour  $\beta$ , appartient au régime asymptotique. Dans le cas d'un état stationnaire stable, les dérivées temporelles de  $\rho_T, \alpha, \gamma$  sont nulles par définition et donc la constante  $K$  est aussi nulle. Dans le cas d'un attracteur stable,  $K$  appartient à l'intervalle de variation de la dérivée de  $\Phi$  sur l'attracteur.

Les trois dérivées  $\rho_{T,t}$ ,  $\alpha_t$  et  $\gamma_t$  font intervenir les fonctions  $f_1(\gamma)$ ,  $f_2(\gamma)$  et  $\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma)$ . Ces trois fonctions sont des fractions rationnelles bornées pour  $0 \leq \rho_T \leq 1$ ,  $0 \leq \alpha < +\infty$  et  $0 \leq \gamma \leq \Gamma_1$ .  $\Gamma_1$  est la valeur maximale prise par  $\gamma$  (cf. Chapitre 6, pour une définition de  $\Gamma_1$ ). Donc, nous pouvons déduire que  $\rho_{T,t}$  et  $\alpha_t$  sont des quantités bornées sur  $[0, t]$ . Il en résulte, dans tous les cas, que l'intégrale  $I$  se comporte comme  $(k_i + k_t)^{-1}$  et qu'elle devient négligeable dans la limite où  $q$  et  $(k_i + k_t)$  sont des infiniment grands du même ordre. En utilisant les équations (3.20) et (3.22), nous avons pour la variable  $\beta(t)$ :

$$\beta(t) = q \frac{\sigma \Phi(\rho_T(t), \gamma(t), \alpha(t))}{k_i + k_t} + O((k_i + k_t)^{-1}) \quad (3.24)$$

Le système (3.21) devient alors un simple système différentiel autonome à trois variables. Si, de plus, on suppose que  $\alpha$  est un paramètre, les systèmes d'équations (3.16-17) sont réduits à des systèmes bi-dimensionnels. En exemple, nous avons pour le système issu de 3.17:

$$\frac{d\rho_T}{dt} = -\rho_T f_1(\gamma) + (1 - \rho_T) f_2(\gamma) \quad (3.25)$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \left[ \frac{q k_t}{h(k_i + k_t)} \right] \sigma \Phi(\rho_T, \alpha, \gamma) - k_e \gamma$$

avec, pour les fonctions  $f_1$ ,  $f_2$  et  $\Phi$ , les expressions données par (3.17). On obtient un système analogue à partir de (3.16), en changeant les expressions des fonctions  $f_1$ ,  $f_2$  et  $\Phi$ .

### 3.2.3 Usage des équations cinétiques.

Dans ce paragraphe, je me bornerai à indiquer quels sont les systèmes d'équations qui seront utilisés au cours des chapitres 4,5 et 6.

Dans le chapitre 4, j'utiliserai le système (3.16). Toutefois, je montrerai, par simulations numériques, que l'hypothèse  $\alpha = \text{constante}$  est largement vérifiée et que l'on peut utiliser un système à trois variables  $(\rho_T, \beta, \gamma)$ . J'indiquerai aussi comment sont modifiées les trajectoires lorsqu'on fait l'hypothèse que  $\beta$  est dans un état quasi-stationnaire. Dans la section de ce chapitre consacrée à l'étude des simulations des expériences de Devreotes, la variable  $\gamma$  devient un paramètre

expérimentalement contrôlé, et le système correspondant se réduit aux variables  $(\rho_T, \beta)$ .

Les chapitres 5 et 6 sont consacrés à l'étude des comportements dynamiques complexes du système. Bien que ces comportements soient présents dans les deux versions du modèle (réactions a-j ou a'-j'), le seul système étudié sera le système 3.9. Les valeurs numériques pour  $k_i$  et  $k_t$  ne justifient pas l'élimination de  $\beta$ . Toutefois, j'utiliserai une version du modèle 3.9 où cette dernière variable n'apparaît pas, dans un but de rendre le traitement mathématique plus simple. La plupart des phénomènes complexes décrits dans ces deux chapitres dépendent de façon cruciale de ce que  $\alpha$  n'est pas un paramètre. C'est cette dernière constatation qui impose l'absence d'un terme du type  $-k'\alpha$  dans l'équation correspondante pour  $\alpha$ .

Les équations (3.16) seront étudiées en utilisant, pour les paramètres, les valeurs numériques indiquées dans le Tableau II. Ces valeurs tiennent compte des mesures expérimentales faites sur le système (cf. Tableau I) et de certaines hypothèses du modèle.

**Tableau II**

Paramètre	Définition en termes de paramètres du schéma réactionnel	Domaine expérimental numérique (voir Tableau 1)	Valeur utilisée
$K_R$	$d_1/a_1$	$1.5 \cdot 10^{-9}M$ à $1.4 \cdot 10^{-7}M$	$10^{-7}M$
$K_D$	$d_2/a_2$	$3 \cdot 10^{-9}M$ à $9 \cdot 10^{-9}M$	$10^{-8}M^*$
$c$	$K_R/K_D$	0.15 à 50	10
$k_1$		$0.012 \text{ min}^{-1}$	$0.036 \text{ min}^{-1}$
$k_{-1}$		$0.104 \text{ min}^{-1}$	$0.36 \text{ min}^{-1}$

$k_2$		$0.222 \text{ min}^{-1}$	$0.666 \text{ min}^{-1}$
$k_{-2}$		$0.055 \text{ min}^{-1}$	$0.0033 \text{ min}^{-1}$
$L_1$	$k_{-1}/k_1$	8.67	10
$L_2$	$k_{-2}/k_2$	0.25	0.005
$K_m$	$K_m=(d_4+k_4)/a_4$	$17 \mu\text{M}$ à $0.5 \text{ mM}$	$0.4 \text{ mM}$
$q$	$K_m/K_R$	120 à $3.3 \cdot 10^5$	$4 \cdot 10^3$
$\sigma$	$k_4 E_T / K_m$	$0.05$ à $1.35 \text{ min}^{-1}$	$0.6 \text{ min}^{-1}$
$k_i$		$1.73 \text{ min}^{-1}$	$1.7 \text{ min}^{-1}$
$k_e$	$V_{m,PDE}/K_{m,PDE}^+$	$2.5$ à $12.5 \text{ min}^{-1}$	$5.4 \text{ min}^{-1}$
$k_t$		$0.34$ à $0.94 \text{ min}^{-1}$	$0.9 \text{ min}^{-1}$
$\alpha$	$\text{ATP}/K_m$	$2.4$ à $70$	3
$h$	Rapport des volumes extracellulaires et intracellulaires	$5$ à $100$ §	5
$E_T$	Concentration totale d'adénylate cyclase	$3 \cdot 10^{-8} \text{ M}$	$3 \cdot 10^{-8} \text{ M}$
$R_T$	Concentration totale de récepteur	$1.5 \cdot 10^{-9} \text{ M}$ à $3 \cdot 10^{-7} \text{ M}$ §	$3 \cdot 10^{-8} \text{ M}$
$\mu$	$E_T/R_T$	$0.1$ à $10$	1
$\eta$	$R_T/K_R$	$0.02$ à $200$	0.3
$\theta_E$	$E_T/K_m$	$2 \cdot 10^{-3}$ à $6 \cdot 10^{-5}$	négligé
$\theta$	$K_m/K'_m$ (rapport des constantes de Michaëlis-Menten des formes E et C de l'adénylate cyclase).	indisponible	0.01

I	$k_5/k_4$ (rapport des constantes catalytiques des formes C et E de l'adénylate cyclase)	indisponible	0.01
$\varepsilon$	$(R_T)^2(a_3/d_3)$ constante de couplage pour l'activation de l'adénylate cyclase C par deux RP	indisponible*	1

---

+ ce paramètre inclut les effets des phosphodiesterases libres dans le milieu extracellulaire et fixées à la face externe de la membrane et qui agissent sur le cAMP extracellulaire.

\*  $K_D=10^{-7}M$  pour  $c=1$  et  $K_D=10^{-6}M$  pour  $c=10$

§ pour une densité cellulaire allant de  $10^7$  cellules. $ml^{-1}$  à  $2.10^8$  cellules.  $ml^{-1}$

|| établie pour un volume intracellulaire de  $10^{-12}l$

---



## CHAPITRE 4: Résultats (première partie).

### 4.1 Oscillations.

4.1.1 Oscillations autonomes de cAMP. Applications à *D. discoideum*.

4.1.2 Rôle de la désensibilisation du récepteur.

### 4.2 Réponse de relais.

4.2.1 Excitabilité de la synthèse de cAMP.

4.2.2 Seuil d'excitabilité.

4.2.3 Période réfractaire.

### 4.3 Chemin de développement.

### 4.4 Analyse des oscillations et de la réponse de relais dans le plan de phase.

### 4.5 Adaptation de la réponse aux stimuli constants.

4.5.1 Adaptation de la réponse: caractéristiques.

4.5.2 Adaptation en présence de caféine.

### 4.6 Modification du récepteur et traitement des signaux chimiques.

4.6.1 Effet d'une stimulation périodique carrée.

4.6.2. Modification de la fréquence d'un train de pulses par un système excitable.

4.6.3. Modification de l'amplitude et de la fréquence d'un train périodique de pulses par un système excitable.

4.6.4 Modification de l'amplitude et de la fréquence d'un train périodique de pulses par un système excitable.



Ce chapitre est consacré à l'analyse du modèle pour les signaux de cAMP et à la comparaison des résultats obtenus avec les divers comportements dynamiques observés expérimentalement. Nous utilisons ici le système d'équations (3.8), qui correspond au mécanisme moléculaire (a-j)(cf. Chapitre 3). Le système d'équations (3.8) sera modifié, par la suppression des variables  $\alpha$  (cf. section 4.1), de la variable  $\beta$  (section 4.4) et enfin, dans la section (4.5), nous conserverons les variables  $\rho_T$  et  $\beta$  afin de rendre compte des expériences où le signal externe est maintenu constant [Martiel et Goldbeter, 1984; Goldbeter et al., 1984; Goldbeter et Martiel, 1985a; Martiel et Goldbeter, 1987b].

#### 4.1 Oscillations.

La synthèse de cAMP est autocatalytique, car l'activation de l'adénylate cyclase est produite par l'application de pulses de cAMP. Ce phénomène d'autocatalyse conduirait à une "explosion" s'il n'était pas limité par une autre effet. Dans le modèle utilisé, il y a deux causes possibles à cette limitation: soit la désensibilisation du récepteur, soit la consommation accrue du substrat de l'adénylate cyclase. A chacune de ces limitations, correspond un mécanisme d'oscillations (Cf. Introduction du Chapitre 5). En fait, comme indiqué au chapitre 3, le modèle étudié impose une valeur quasiment constante pour le substrat. Donc, dans ce chapitre, les phénomènes dynamiques étudiés sont essentiellement dus au premier mécanisme d'oscillations, i.e. l'autocatalyse du cAMP limitée par la désensibilisation du récepteur. Le système d'équations étudié est donné par:

$$\frac{d\rho_T}{dt} = -\rho_T \left( \frac{k_1 + k_2\gamma}{1+\gamma} \right) + (1-\rho_T) \left( \frac{k_1 L_1 + k_2 L_2 c\gamma}{1+c\gamma} \right)$$

$$\frac{d\alpha}{dt} = v - k'\alpha - \sigma\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma)$$

(4.1)

$$\frac{d\beta}{dt} = q\sigma\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma) - (k_i + k_t)\beta$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{k_t}{h}\beta - k_o\gamma$$

avec:

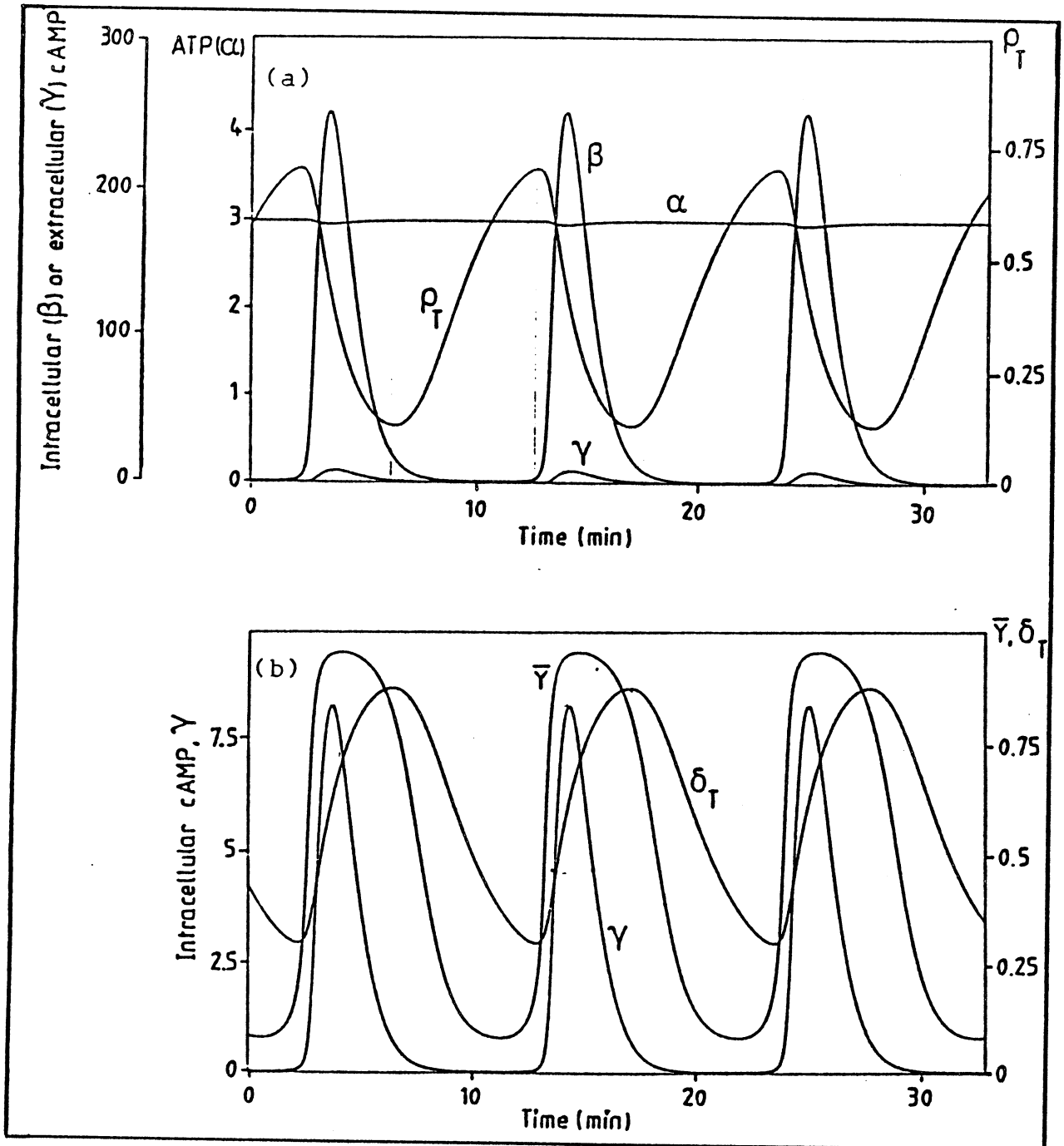
$$\Phi(\rho_T, \gamma, \alpha) = \frac{\alpha(\lambda\theta + \varepsilon Y^2)}{1 + \alpha\theta + \varepsilon Y^2(1 + \alpha)}; \quad Y = \frac{\rho_T \gamma}{1 + \gamma}$$

#### 4.1.1 Oscillations autonomes et comportement de *D. discoideum*.

Par analyse de stabilité linéaire, on peut se placer dans des conditions où l'état stationnaire admis par les éqs. (4.1) est instable. Cette condition est réalisée pour les valeurs numériques des paramètres indiquées dans le Tableau II. Le système de signaux oscille de façon autonome et la trajectoire englobe l'état stationnaire instable cf. figure (4.1). Cette figure montre l'évolution temporelle des concentrations du cAMP intracellulaire ( $\beta$ ) et extracellulaire ( $\gamma$ ) ainsi que de la fraction de récepteur dans l'état actif  $\rho_T$  et dans l'état inactif  $\delta_T$ . La figure (4.1b) montre que le maximum de  $\rho_T$  précède le maximum en cAMP extracellulaire et que le maximum en  $\delta_T$  suit le maximum de cAMP. Cette variation périodique entre  $\rho_T$  et  $\delta_T$  correspond à l'alternance périodique observée expérimentalement dans les fractions phosphorylées et dé-phosphorylées du récepteur. L'allure des déphasages entre ces différentes variables au cours des oscillations est en accord avec les observations expérimentales [Klein P. et al., 1985a,b]. Expérimentalement, il est facile de mesurer la fraction  $\bar{Y}$  de récepteur liée au cAMP, la figure (4.1) montre l'évolution de cette quantité qui est donnée par:

$$\bar{Y} = \rho_T \frac{\gamma}{1 + \gamma} + (1 - \rho_T) \frac{c\gamma}{1 + c\gamma} \quad (4.2)$$

La relation entre la fonction de saturation du récepteur  $\bar{Y}$  et le cAMP extracellulaire dépend, dans le modèle, de la valeur de la constante  $c$  (rapport des affinités des deux formes du récepteur pour cAMP). La synthèse de cAMP résulte de l'activation de l'adénylate cyclase par l'activation grâce au complexe RP. La fonction  $\bar{Y}(t)$  représente la fixation du cAMP aux deux formes du récepteur. Si  $c > 1$ , comme dans la figure (4.1), la décroissance de concentration pour le cAMP est suivie, après un intervalle de temps, d'une décroissance dans la fonction  $\bar{Y}$ , car la décroissance dans l'autocatalyse est concomitante de l'occupation des sites D par le récepteur.



**Figure 4.1:** Oscillations autonomes de cAMP. Dans le panneau (a), nous avons montré les oscillations normalisées du cAMP intracellulaire ( $\beta$ ) et du cAMP extracellulaire ( $\gamma$ ), la concentration normalisée d'ATP ( $\alpha$ ) et la fraction totale de récepteur dans l'état actif,  $\rho_T$ . Les concentrations réelles de cAMP et d'ATP sont obtenues en multipliant les concentrations normalisées par  $K_R=10^{-7}M$  et  $K_M=4 \cdot 10^{-4}M$ , respectivement. Dans le panneau (b), nous montrons les changements concomitants de la fonction de saturation du récepteur  $\bar{\gamma}$  et la fraction de récepteur dans l'état désensibilisé,  $\delta_T$ ; la concentration de cAMP extracellulaire est à nouveau montrée sur une échelle plus grande. Les courbes sont obtenues par intégration

numérique du système à 4-variables, donné par les équations (4.1). Des résultats similaires sont obtenus par intégration du système à 3-variables où  $\alpha=3$ , étant donné que  $\alpha$  reste pratiquement constant autour de cette valeur dans (a). Les valeurs des paramètres sont données par le Tableau II, accompagnées de leurs domaine de variation expérimental. Les paramètres  $v$  et  $k'$  sont pris égaux à  $12 \text{ min}^{-1}$  et  $4 \text{ min}^{-1}$  et correspondent à un taux de renouvellement pour l'ATP intracellulaire de l'ordre de  $5 \text{ mM} \cdot \text{min}^{-1}$  qui est compatible avec les résultats expérimentaux obtenus dans d'autres micro-organismes [Goldbeter, Koshland, 1987].

Ce déphasage n'existe pas si  $c < 1$ , c'est-à-dire lorsque l'état actif du récepteur a la plus grande affinité pour le substrat. Les oscillations illustrées dans la figure (4.1) montrent que la variable  $\alpha$  est quasiment constante autour de la valeur  $v/k'$ . A partir de maintenant, afin de simplifier les calculs et la discussion, la concentration d'ATP sera considérée comme constante en supprimant dans le système (4.1) l'équation différentielle pour la variable  $\alpha$ .

Les simulations numériques qui conduisent à la figure (4.1) ont été menées avec une valeur de  $4 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  pour la constante de Michaelis de l'adénylate cyclase activée (forme E). Compte tenu d'un niveau moyen de  $1.2 \text{ mM}$  pour l'ATP au cours des oscillations [Roos et al., 1977], nous avons en conséquence une valeur de 3 pour le paramètre  $\alpha$ . Toutefois, il a été rapporté une valeur de  $20 \mu\text{M}$  pour la même constante de Michaelis [de Gunzburg et al., 1980] à laquelle correspond une valeur de 60 pour le paramètre  $\alpha$ . Comme, il doit exister un micro compartiment de l'ATP au niveau de la membrane, la concentration réelle de substrat est largement inférieure à la valeur de  $1.2 \text{ mM}$ , mesurée sur l'ensemble de la cellule. Dans ce dernier cas, la valeur de  $\alpha=3$  peut représenter une valeur intermédiaire entre les extrêmes qui caractérisent le niveau du substrat.

La comparaison des Tableaux I et II indique que les valeurs utilisées pour la simulation numérique sont voisines de celles trouvées dans la littérature, excepté pour les valeurs des paramètres  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$  et  $k_{-2}$ . Pour ces derniers paramètres, les valeurs utilisées sont trois fois plus grandes pour les paramètres  $k_1$ ,  $k_{-1}$  et  $k_2$ . En utilisant les valeurs indiquées par [Devreotes et Sherring, 1985], la période des oscillations est trois fois plus petite que la période des oscillations de la figure (4.1). Ceci montre que ce paramètre est très sensible à la valeur des constantes cinétiques  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$  et  $k_{-2}$ . Comme la durée du pic de cAMP est relativement brève, la plus grande partie de la durée des oscillations est due aux phases lentes de modification dé-modification du récepteur. Durant cette phase, où la

concentration de cAMP est faible, la dynamique lente du récepteur est l'étape limitante. Ceci explique qu'une diminution de  $k_1$  et  $k_2$  (à  $L_1$  et  $L_2$  constants) par un facteur donné augmente la période du même facteur.

#### 4.1.2 Rôle de la désensibilisation du récepteur.

Les oscillations sont dues à la désensibilisation du récepteur conjuguée à l'autocatalyse de cAMP. Ces oscillations peuvent être décrites comme suit: Initialement, lorsque la concentration de cAMP (intracellulaire et extracellulaire) est à son minimum, l'état actif du récepteur est prépondérant, car le rapport R/D, égal à  $L_1$  en l'absence de ligand, est supérieur à 1. Toutefois, comme la concentration de cAMP extracellulaire n'est pas nulle, il y a fixation du cAMP sur la forme active R et activation de l'adénylate cyclase. Ceci conduit à la production intracellulaire de cAMP et, après le transport transmembranaire, à l'augmentation du cAMP extracellulaire. Ce phénomène s'accélère dès qu'un seuil dans le cAMP extracellulaire est atteint. Ce seuil dépend essentiellement de la constante de dissociation du récepteur dans l'état R ( $K_R=10^{-7}M$ ) et de la concentration des phosphodiésterases qui détruisent le signal. Au cours de la montée de la concentration de cAMP extracellulaire, la distribution du récepteur suivant les formes RP et DP est déplacée vers DP (car  $L_2 < 1$ ) et la fraction désensibilisée augmente. Il en résulte une décroissance dans l'activation de l'adénylate cyclase. La concentration de cAMP extracellulaire décroît et atteint son minimum. A de faibles concentrations extérieures, les complexes RP et DP se dissocient et les formes libres R et D sont régénérées.

Nous allons examiner plus en détail les passages entre les formes désensibilisées et actives du récepteur. Pour quantifier le rôle de la modification du récepteur dans les oscillations, il faut introduire les flux nets de modification  $\phi_1$  et  $\phi_2$  définis par:

$$\phi_1 = -\rho_T \frac{k_1}{1+\gamma} + (1-\rho_T) \frac{k_1 L_1}{1+c\gamma}$$

$$\phi_2 = -\rho_T \frac{k_2 \gamma}{1+\gamma} + (1-\rho_T) \frac{k_2 L_2 c\gamma}{1+c\gamma}$$

(4.3)

$$\text{avec } \frac{d\rho_T}{dt} = \phi_1 + \phi_2$$

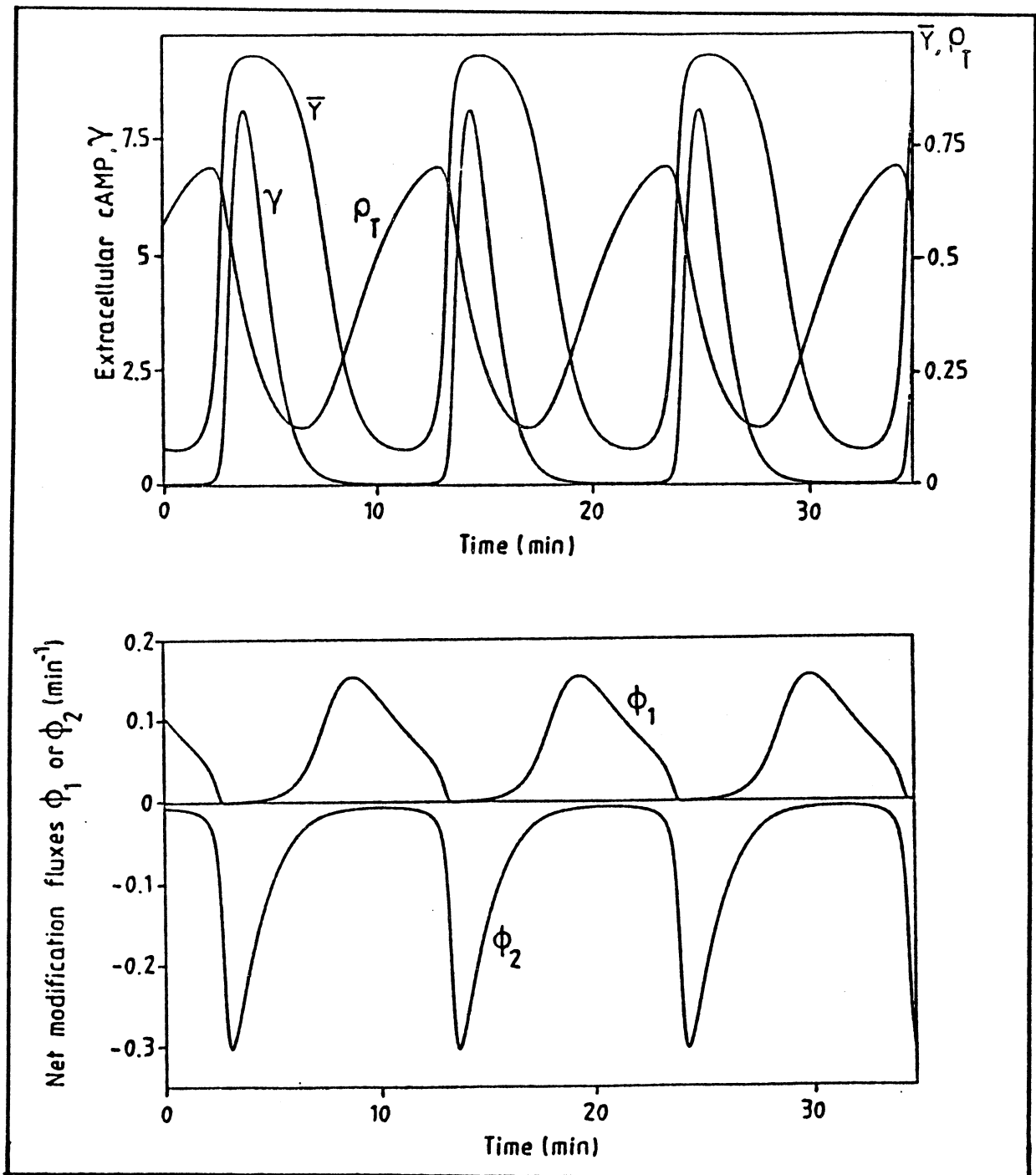
La quantité  $\phi_1$  mesure le flux net de modification entre les pools de récepteur dans l'état actif et dans l'état désensibilisé qui se fait par la transformation  $R \leftrightarrow D$ ;  $\phi_2$  mesure le même type de flux mais au travers de la transition  $RP \leftrightarrow DP$ . Une valeur positive (resp. négative) pour  $\phi_1$  ou  $\phi_2$  indique, que le flux net de modification via la transition  $R \leftrightarrow D$  ou  $RP \leftrightarrow DP$  augmente (resp. diminue) le pool de récepteur actif.

La figure (4.2) montre le cas d'oscillations de la figure (4.1) avec les fonctions  $\phi_1$  et  $\phi_2$  au cours du temps. On voit que la décroissance de cAMP est accompagnée d'une grande variation négative de  $\phi_2$ , montrant que cette décroissance est bien due à une augmentation du pool de récepteur désensibilisé via la réaction  $RP \rightarrow DP$ . La quantité  $\phi_1$  montre une variation positive durant la période où le cAMP est à son minimum, indiquant que le pool de récepteur actif se reforme à ce moment-là grâce à la réaction  $D \rightarrow R$ . Il faut noter que  $\phi_2$  reste constamment négatif au cours des oscillations, alors que  $\phi_1$  reste positif.

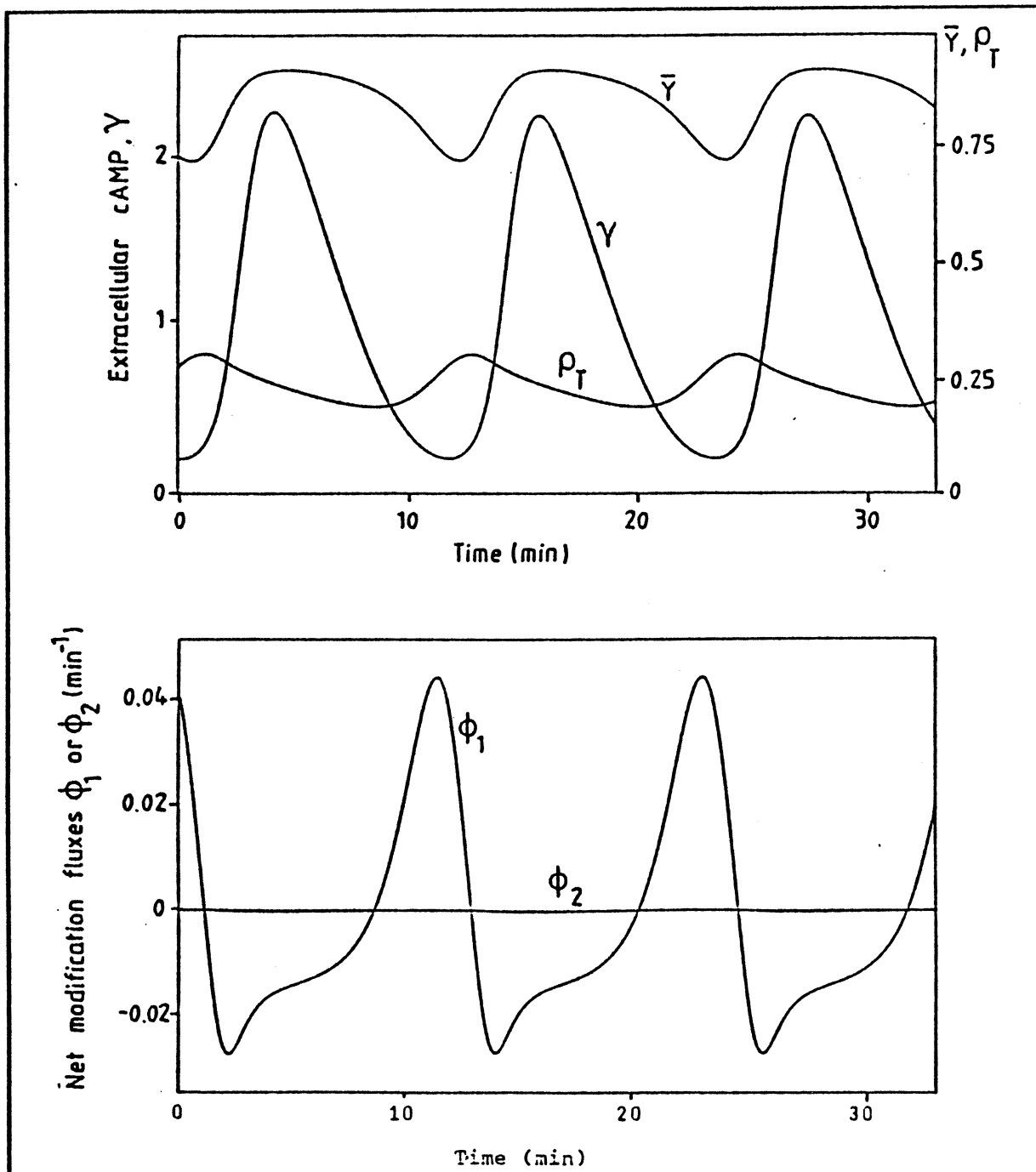
Ce mécanisme d'oscillation est possible avec  $L_1 > 1$  et  $L_2 < 1$ . De plus, les taux de modification du récepteur augmentant en présence du ligand,  $k_2 > k_1$ . Le Tableau II indique que cette condition vaut pour les oscillations de D. discoideum. Les oscillations peuvent se dérouler avec des valeurs négligeables de  $k_1$  et  $k_2$ , mais requièrent une valeur finie pour  $k_{-1}$ . En effet, le récepteur doit être capable de revenir dans l'état actif en un temps fini. De plus, ce mécanisme d'oscillation est à peu près indifférent de la valeur du paramètre  $c$ , au moins dans un voisinage de 1.

Il existe un autre mécanisme capable de générer des oscillations qui est basé sur des transitions entre différentes conformations, en l'absence de modifications covalentes. Dans ce dernier cas, la condition microscopique de réversibilité (i.e.  $L_1 = cL_2$ ) peut s'appliquer dans le cycle de réactions entre les 4 formes du récepteur. Les oscillations ont lieu si le récepteur possède un état désensibilisé de haute affinité (i.e.  $c \gg 1$ ), avec  $L_1 > 1$ . La figure (4.3) montre que la décroissance du cAMP après un pic est due au pompage du pool de récepteur dans un état désensibilisé de haute affinité par la transition  $R \rightarrow D$ . Ceci est confirmé par la chute brutale de  $\phi_1$ . Le retour de D vers R accompagne le minimum de cAMP et l'augmentation de  $\phi_1$ . Ce mécanisme peut fonctionner pratiquement en

l'absence de variation du flux  $\phi_2$  (i.e. avec des valeurs négligeables pour  $k_2$  et  $k_{-2}$ ).



**Figure 4.2:** Existence de deux mécanismes distincts pour les oscillations fondés sur la désensibilisation du récepteur. Dans le mécanisme pour les oscillations illustré par cette figure, la transition entre les états actifs et inactifs est principalement induite par une modification covalente. L'allure des flux  $\phi_1$  et  $\phi_2$ , définis dans le texte, démontre bien la succession des transitions du récepteur dans le temps. Les courbes sont obtenues par intégration des équations (4.1), en supposant  $\alpha$  constant, fixé à 3 et avec les paramètres de la figure (4.1).



**Figure 4.3:** Existence de deux mécanismes distincts pour les oscillations fondés sur la désensibilisation du récepteur. Pour ce mécanisme, l'inter-conversion entre les deux formes est due à un simple changement de conformation en l'absence de modification covalente. Les oscillations correspondantes pour le cAMP( $\gamma$ ), pour la fonction de saturation du récepteur  $\bar{\gamma}$ , et pour la fraction de récepteur dans l'état actif  $\rho_T$ , sont montrées dans la partie supérieure de la figure. Les flux  $\phi_1$  et  $\phi_2$  montrent clairement le mécanisme impliqué dans ces oscillations et la différence d'avec la figure (4.2). Les courbes sont obtenues en intégrant les équations (4.1) avec  $\alpha=3$  et les mêmes valeurs pour les paramètres que dans la figure(4.1), sauf pour les paramètres suivants  $c$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $k_1$ , et  $k_2$ , qui prennent les valeurs:  $c=100$ ,  $L_2=L_1/c=0.1$ ,  $k_1=0.4 \cdot \text{min}^{-1}$  et  $k_2=0.004 \text{min}^{-1}$ .



La possibilité d'oscillations dépend des valeurs prises par les paramètres qui caractérisent le récepteur, à savoir  $c$ ,  $L_1$  et  $L_2$ . Le premier mécanisme d'oscillations, qui repose sur les transitions entre les différentes formes du récepteur induites par le ligand, ne dépend pas de la valeur du paramètre  $c$ , lorsque cette valeur est proche de 1. Cette conclusion est confirmée par la figure (4.4), qui montre la multiplicité et la stabilité des états stationnaires dans le plan  $(L_1, L_2)$  pour  $c=0.1$  (a) et  $c=10$  (b). Ces diagrammes montrent que les oscillations sont possibles pour plusieurs valeurs de  $c$ , quoique favorisées par des valeurs de  $c > 1$ . Pour des valeurs non physiologiques telles que  $L_1 < 1$  et  $L_2 > 1$ , on a coexistence entre deux états stationnaires stables. Dans ces états stationnaires multiples, les formes D et RP, respectivement, sont prédominantes et le niveau de cAMP correspondant est bas, élevé. Ce comportement bistable n'a jamais été observé expérimentalement jusqu'à présent. Toutefois, cette analyse de stabilité permet de déterminer a priori la recherche de mutants qui peuvent présenter une bistabilité.

## 4.2 Réponse de relais.

### 4.2.1 Excitabilité de la réponse de relais.

Lorsque le système admet un seul état stationnaire, il retourne toujours vers cet état stationnaire lorsque celui-ci a été perturbé par l'addition d'un pulse de cAMP extracellulaire. Le retour vers l'état stationnaire est généralement immédiat, quelle que soit l'importance de la stimulation initiale. Dans un domaine de paramètres contigu au domaine instable, le comportement qualitatif du système dépend fortement de l'amplitude du pulse de cAMP. Dans une telle situation, le système est excitable et amplifie des perturbations de cAMP appliquées au système. Cette perturbation correspond à l'addition instantanée d'une quantité de cAMP dans les suspensions cellulaires [Roos et al., 1975]. La réponse du système est accompagnée d'une décroissance dans la quantité de récepteur actif, comme indiqué dans la figure (4.5).

### 4.2.2 Seuil dans la réponse de relais.

L'existence d'un seuil dans la réponse de relais est illustrée sur la figure (4.6). Cette figure montre le maximum de la réponse intracellulaire en fonction de l'application initiale du stimulus. Pour comparaison, est

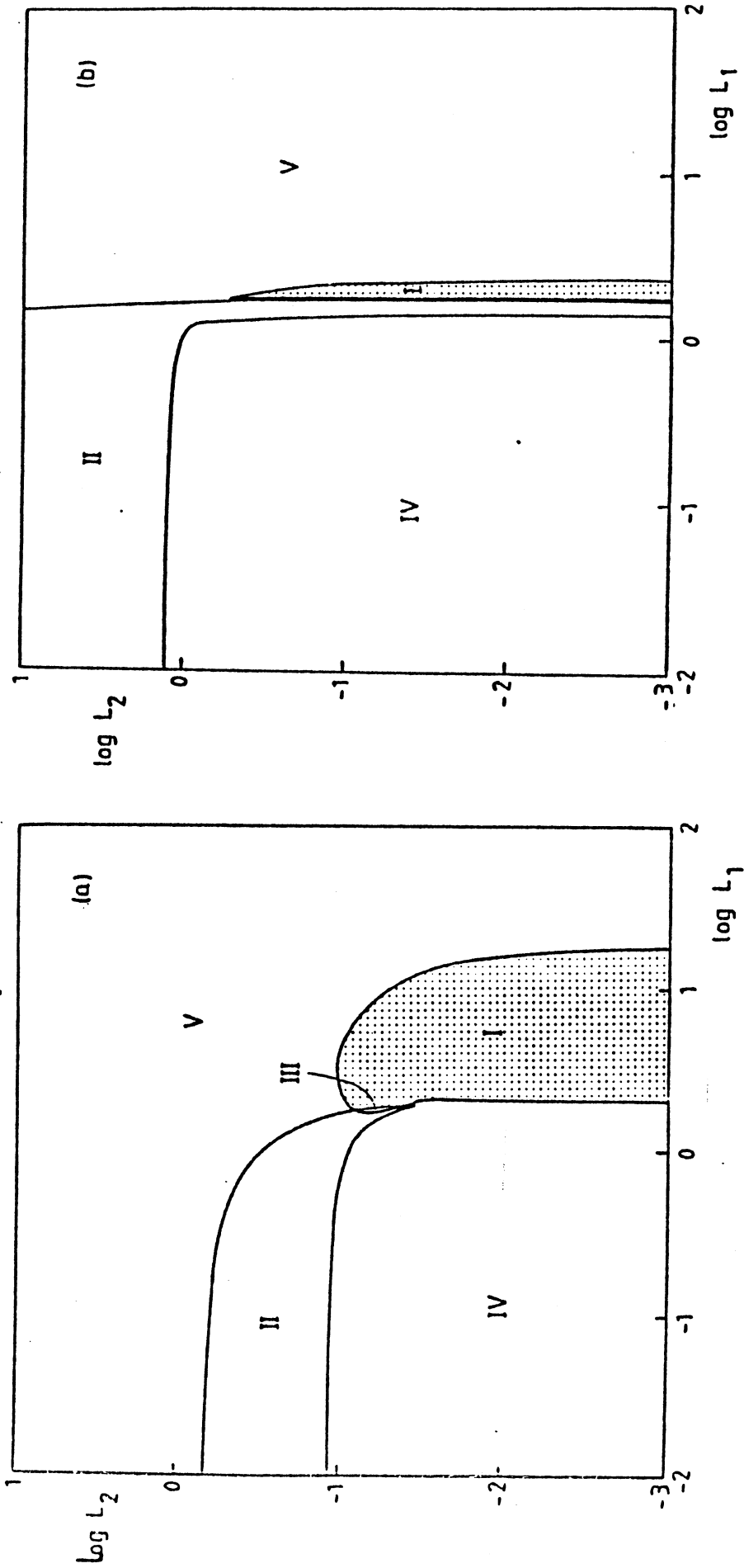
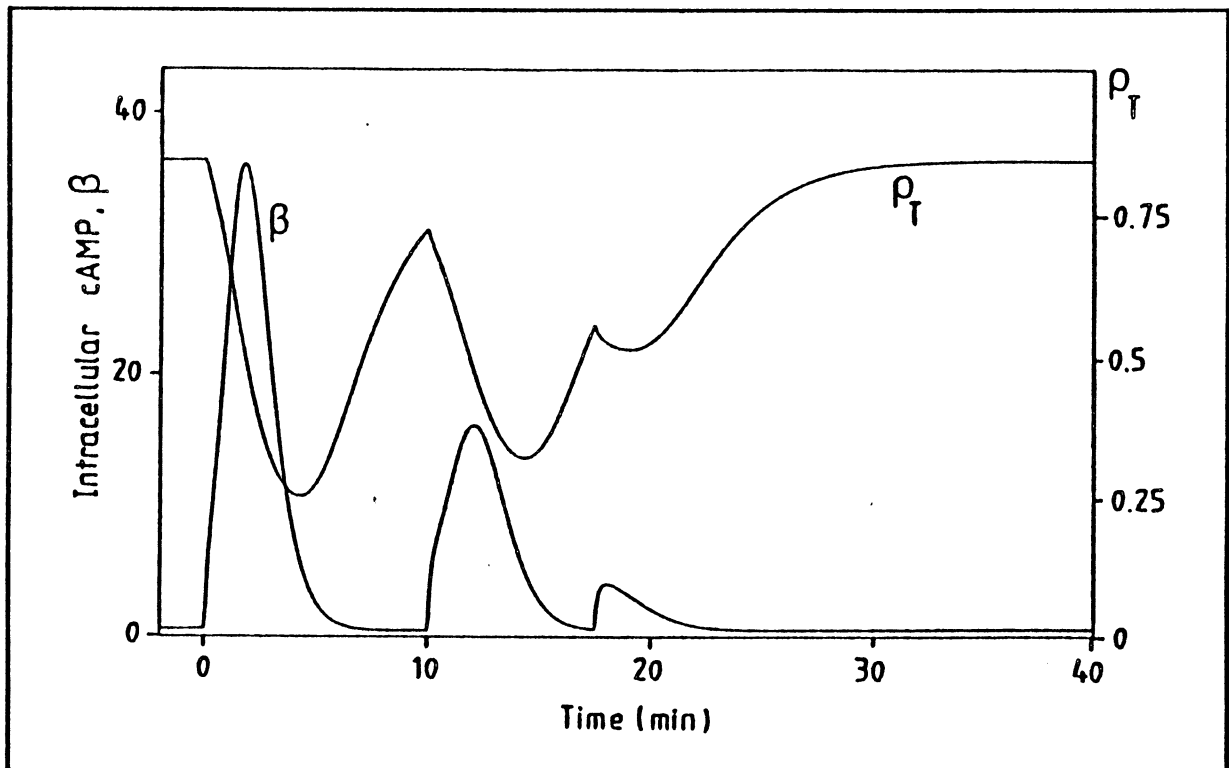


Figure 4.4: Diagrammes de stabilité montrant les différents domaines de comportement en fonction des paramètres  $L_1$  et  $L_2$ , pour  $c=0.1$  (a) et  $c=10$  (b), les autres paramètres gardant la même valeur numérique qu'en figure (4.1). Le domaine (I) correspond à des oscillations autonomes autour d'un état stationnaire unique et instable; le domaine (II) correspond à la coexistence entre deux états stationnaires stables pour lesquels le cAMP est soit élevé soit faible; le domaine (III) correspond à trois états stationnaires, dont un seul est stable. En dehors de ces domaines, l'état stationnaire est unique avec une valeur élevée pour cAMP (IV) ou faible (V). Ces domaines ont été déterminés par analyse de stabilité linéaire ou bien par intégration numérique.

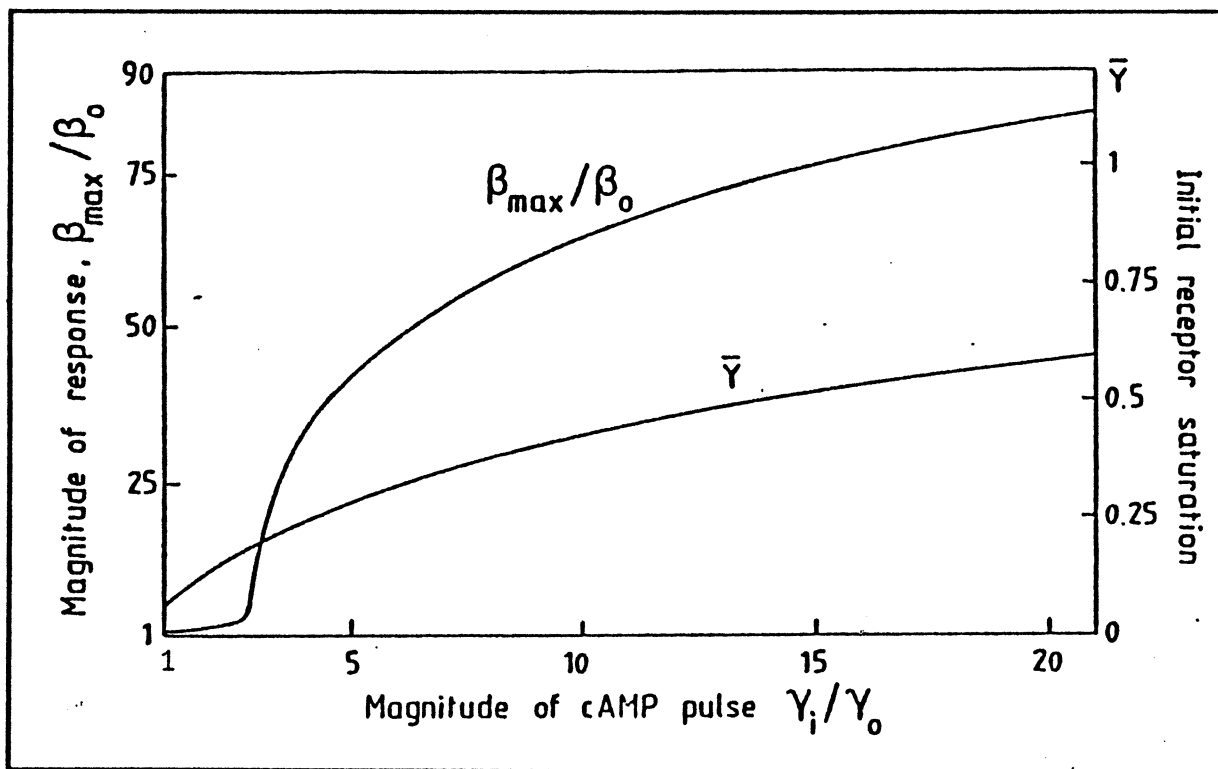
indiquée la fraction de récepteur saturée par le pulse initial de cAMP. La figure indique clairement l'existence d'un seuil dans la stimulation. Ce seuil n'est pas dû à la fixation michaelienne du signal sur le récepteur, comme l'indique l'allure de la fonction de saturation initiale.



**Figure 4.5:** Réponse de relais. Le système est stimulé au temps zéro par une perturbation qui augmente instantanément  $\gamma$  de 0.3 unités (ceci correspond à l'addition de  $3 \cdot 10^{-8} \text{M}$  de cAMP dans le milieu extracellulaire). 10 minutes après le premier pulse, le système subit à nouveau la même perturbation. La seconde réponse est plus faible que la première car la fraction de récepteur  $\rho_T$  n'a pas atteint un niveau suffisamment élevé au moment de la seconde stimulation. Une troisième stimulation, de même importance, est appliquée 7.5 minutes après la seconde stimulation. Ce dernier stimulus donne une réponse encore plus petite. Les courbes sont obtenues par intégration des équations (4.1) avec les valeurs de paramètres de la figure (4.1) et  $\sigma=0.57 \text{min}^{-1}$ ,  $k_e=3.58 \text{min}^{-1}$ ,  $k_i=0.958 \text{min}^{-1}$ ,  $\epsilon=0.108$ .

De plus, comme montré en section (4.5), ce n'est pas l'activation de l'adénylate cyclase par deux molécules de récepteur qui est la cause de ce seuil. En fait, l'existence de ce seuil reflète l'excitabilité de la réponse qui est due à l'autocatalyse, et peut rendre compte de la réponse de relais. La figure (4.6) prédit un seuil de  $9 \cdot 10^{-9} \text{M}$ , bien inférieur à la valeur de la constante de dissociation pour la forme R, de  $10^{-7} \text{M}$ . Cette valeur de seuil est en bon accord avec celle déterminée à partir des expériences sur

la réponse de relais et comprise entre  $2 \cdot 10^{-9}M$  et  $10^{-8}M$  [Grutsch, Robertson, 1978].

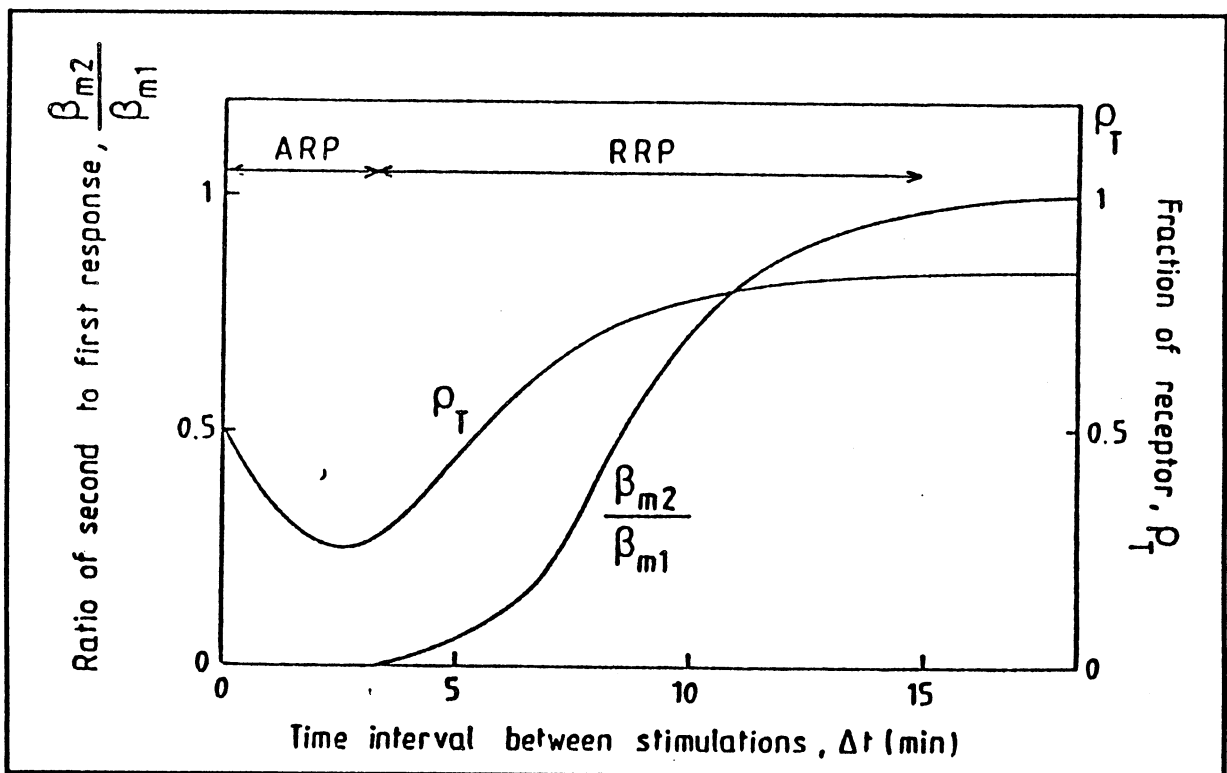


**Figure 4.6:** Seuil pour la réponse de relais. Cette figure montre l'amplitude de la réponse de relais, mesurée par le maximum du pic de cAMP intracellulaire ( $\beta_m$ ) divisé par la valeur stationnaire  $\beta_0$ , en fonction de l'importance de la stimulation, mesurée par le rapport de la valeur initiale ( $\gamma_i$ ) sur la valeur stationnaire ( $\gamma_0$ ) pour le cAMP extracellulaire. Nous avons indiqué la valeur initiale de la fonction de saturation  $\bar{Y}$ . Les courbes sont obtenues par intégration des équations (4.1) et les valeurs numériques de la figure (4.5). L'état stationnaire pour le cAMP extracellulaire est  $\gamma_0=0.0284$ . Le seuil pour la réponse, proche de  $\gamma_i=3\gamma_0$ , correspond à un pulse de cAMP légèrement inférieur à  $9 \cdot 10^{-9}M$  lorsque  $K_R=10^{-7}M$ .

#### 4.2.3 Période réfractaire.

La réponse de relais présente une période réfractaire. Si deux stimulations, de même importance, se succèdent dans le temps, l'effet de la seconde stimulation dépend de l'intervalle de temps qui la sépare de la première stimulation. La figure (4.5) montre la succession de deux stimulations. On voit que la seconde induit une réponse plus faible que la première. Le troisième stimulus, appliqué après un intervalle de temps encore plus court induit une réponse encore plus faible. Cet effet de l'intervalle entre deux stimulations apparaît dans la figure (4.7). Cette

figure montre le maximum induit par un second stimulus en fonction de l'intervalle de temps qui le sépare du premier stimulus. On peut distinguer une période réfractaire absolue ( $\approx 3$  min.), au cours de laquelle la seconde réponse est nulle, ensuite une période réfractaire relative (de quelques minutes) au cours de laquelle la seconde réponse est comprise entre 0 et la valeur maximale. Au delà de 10 min. la seconde réponse est identique à la première, montrant que le système a retrouvé ses propriétés excitables. Le temps nécessaire pour avoir la moitié de la réponse maximale est de l'ordre de 5 min., valeur qui se trouve être comparable à la période réfractaire mesurée par Durston [Durston, 1974].



**Figure 4.7:** Période réfractaire. Cette figure montre le rapport  $\beta_{m2}/\beta_{m1}$  de la réponse à deux stimulations successives, de même amplitude, en fonction de l'intervalle de temps qui sépare les deux stimulations. Cette figure permet de distinguer une période réfractaire absolue (ARP) de 3.5min suivie d'une période réfractaire relative (RRP) au cours de laquelle l'importance du second pic augmente et atteint la valeur du premier pic. En portant la courbe qui donne l'évolution de la fraction de récepteur dans l'état actif,  $\rho_T$ , à la suite d'une seule stimulation, nous voyons la corrélation entre l'importance de la seconde réponse et le retour progressif du récepteur dans la forme active qui suit la désensibilisation. Les courbes sont obtenues dans les mêmes conditions que la figure (4.5).

Afin de mettre en évidence le mécanisme moléculaire de cette période réfractaire, nous avons porté sur la même figure l'évolution de la fraction du récepteur dans l'état actif  $\rho_T$  à la suite d'une seule perturbation. La comparaison de l'évolution de  $\rho_T$  et du rapport  $\beta_{m2}/\beta_{m1}$  montre que la période réfractaire absolue correspond au minimum de  $\rho_T$ , et donc essentiellement à un récepteur dans l'état désensibilisé. La période réfractaire relative correspond au retour progressif du récepteur dans son état actif. Par examen dans l'espace des phases (cf. section 4.4), le seuil d'excitabilité décroît au fur et à mesure de l'approche de l'état stationnaire.

#### 4.3 Chemin de développement.

A la suite de la carence de nourriture, les amibes D. discoideum subissent la séquence de développement suivante: les cellules sont tout d'abord incapables de relais et d'oscillations, ensuite elles deviennent capables de relayer les pulses de relais et enfin elles sont capables d'oscillations autonomes [Gerisch et al., 1979]. Goldbeter et Segel ont proposé d'expliquer cette séquence de transitions par la lente modification de certains paramètres clés du modèle qui font que le système différentiel, décrivant la synthèse de cAMP, est dans un premier temps stable, non excitable, ensuite excitable et enfin instable oscillant [Goldbeter and Segel, 1980]. L'évolution des paramètres clés représente l'augmentation, au cours de l'interphase et de la phase d'agrégation, du pool de molécules de récepteur, d'adénylate cyclase et de phosphodiésterases [Klein C., 1976; Klein C. and Darmon, 1975; Loomis, 1979]. La même explication peut être utilisée dans le cadre du présent modèle et nous allons examiner l'effet d'une croissance des paramètres  $\sigma$  (proportionnel à l'adénylate cyclase totale),  $k_i$  et  $k_e$  (proportionnels à la phosphodiésterase intracellulaire et extracellulaire) et  $R_T$  (quantité totale de récepteur). Pour expliciter cette hypothèse nous n'allons pas utiliser la méthode développée par [Goldbeter and Segel, 1980]. En effet, dans le modèle utilisé par ces auteurs, le récepteur et l'adénylate cyclase évoluent en parallèle, et il n'était pris en compte qu'une seule forme de phosphodiésterase. Dans le plan de paramètres , qui correspond à l'activité maximale de l'adénylate cyclase et de la phosphodiésterase, il est possible de calculer facilement les différents comportements du système. Pour notre modèle, nous allons utiliser une méthode moins précise, mais qui donne une séquence satisfaisante sur le plan des

résultats. Nous allons incorporer aux équations (4.1) une variation lente des paramètres qui correspond à l'augmentation des pools de récepteur, d'adénylate cyclase et de phosphodiésterase au cours du temps. Nous supposons que les paramètres  $\sigma$ ,  $R_T$ ,  $k_i$  et  $k_e$  sont proportionnels à une variable  $X$ , dont l'évolution temporelle est donnée par:

$$\frac{dX}{dt} = kX(X_{\max} - X) \quad (4.4)$$

Les paramètres  $k$  et  $X_{\max}$  sont ajustés de façon à ce que l'augmentation de  $X$  se fasse sur des temps long,  $X$  atteignant son maximum  $X_{\max}$  après 6 heures. De plus,  $X(0)$  est pris égal à 1 et  $X_{\max}$  égal à 50 de façon à rendre compte du facteur d'amplification des différents pools observé expérimentalement [Klein C., 1976; Klein C. and Darmon, 1975; Loomis, 1979]. Les paramètres  $\sigma$ ,  $R_T$ ,  $k_i$  et  $k_e$  sont proportionnels à  $X(t-\tau)$  où  $\tau$  représente un délai temporel qui diffère pour chacun des paramètres. Les augmentations de ces paramètres se succèdent dans le temps, affectant l'adénylate cyclase, le récepteur de cAMP et les deux formes de phosphodiésterases [Klein C. and Darmon, 1977].

La figure (4.8a) montre l'évolution des paramètres sur une période de 6 heures, qui est approximativement le temps nécessaire à l'installation des oscillations autonomes. Le paramètre concernant le récepteur est noté ici  $f_R$ , égal à  $R_T/(R_T)_{\infty}$ , où  $(R_T)_{\infty}$  désigne le niveau final atteint par le récepteur à 6 heures de temps. Il faut noter que la définition de la variable  $\rho_T$  est changée en  $\rho_T = R/(R_T)_{\infty}$ . De cette façon, le paramètre  $\varepsilon$  est constant au cours du temps et vaut:  $\varepsilon = (R_T)_{\infty}^2 / K_E$ . L'équation qui donne l'évolution de  $\rho_T$  est légèrement modifiée et vaut, pour cette section:

$$\frac{d\rho_T}{dt} = -\rho_T \left( \frac{k_1 + k_2 \gamma}{1 + \gamma} \right) + (f_R - \rho_T) \left( \frac{k_1 L_1 + k_2 L_2 c \gamma}{1 + c \gamma} \right) \quad (4.5)$$

l'évolution des autres variables étant donnée par les équations (4.1). La figure (4.8b) indique que le système est stable durant les premières heures du développement. 4 heures après le début de la carence, les oscillations s'installent. La figure (4.8c) montre la même intégration, avec les mêmes conditions initiales mais le système est perturbé toutes les 10 min. par un pulse de  $3 \cdot 10^{-8} M$  de cAMP extracellulaire (i.e. 0.3 unités de  $\gamma$ ).

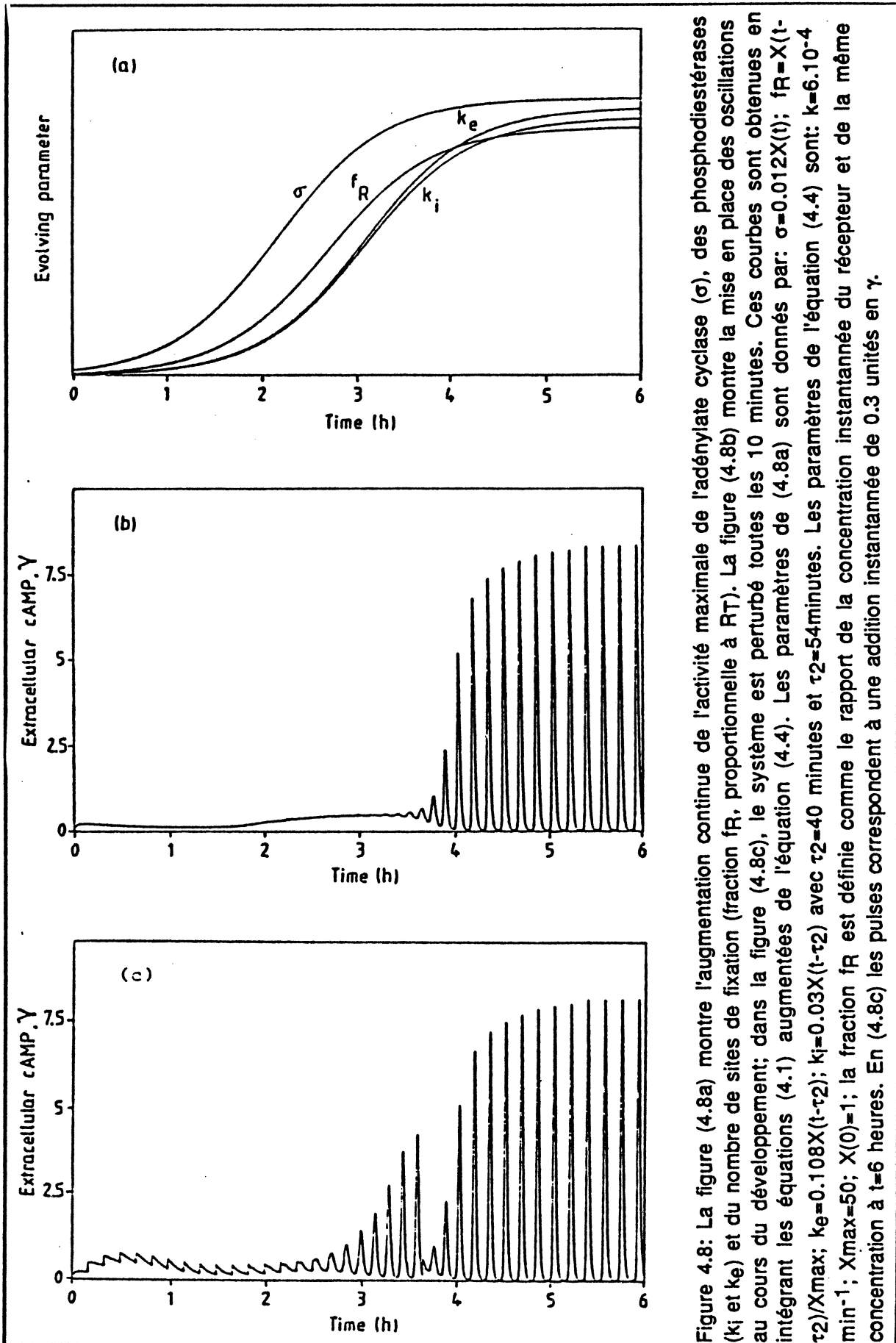


Figure 4.8: La figure (4.8a) montre l'augmentation continue de l'activité maximale de l'adénylate cyclase ( $\sigma$ ), des phosphodiesterases ( $k_i$  et  $k_e$ ) et du nombre de sites de fixation (fraction  $f_R$ , proportionnelle à  $RT$ ). La figure (4.8b) montre la mise en place des oscillations au cours du développement; dans la figure (4.8c), le système est perturbé toutes les 10 minutes. Ces courbes sont obtenues en intégrant les équations (4.1) augmentées de l'équation (4.4). Les paramètres de (4.8a) sont donnés par:  $\sigma=0.012X(t)$ ;  $f_R=X(t-\tau_2)/X_{max}$ ;  $k_e=0.108X(t-\tau_2)$ ;  $k_i=0.03X(t-\tau_2)$  avec  $\tau_2=40$  minutes et  $\tau_2=54$  minutes. Les paramètres de l'équation (4.4) sont:  $k=6.10^{-4} \text{ min}^{-1}$ ;  $X_{max}=50$ ;  $X(0)=1$ ; la fraction  $f_R$  est définie comme le rapport de la concentration instantanée du récepteur et de la même concentration à  $t=6$  heures. En (4.8c) les pulses correspondent à une addition instantanée de 0.3 unités en  $\gamma$ .



Dans ces conditions, cette figure montre que, durant les 2 premières heures, le système est incapable d'amplifier les perturbations, et donc correspond à une absence de réponse de relais. De 2 heures à 4 heures, le système amplifie les perturbations, mais n'est pas excitable. Après 4 heures, les oscillations autonomes s'installent, comme l'indique la figure(4.8b).

#### 4.4 Analyse des oscillations et de la réponse de relais dans le plan de phase.

Comme indiqué en section (3.2), pour des valeurs suffisamment grandes de  $q$ ,  $k_i$  et  $k_l$ , on peut éliminer l'équation d'évolution pour la variable  $\beta$  en la réduisant à une équation algébrique:

$$\beta = q\sigma\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma)/(k_i + k_l) \quad (4.6)$$

Le système de signaux est alors gouverné par un ensemble de deux équations différentielles:

$$\frac{d\rho_T}{dt} = -\rho_T \left( \frac{k_1 + k_2\gamma}{1 + \gamma} \right) + (1 - \rho_T) \left( \frac{k_1 L_1 + k_2 L_2 c\gamma}{1 + c\gamma} \right) \quad (4.7)$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = q'\sigma\Phi(\rho_T, \gamma) - k_\theta\gamma$$

$$\Phi(\rho_T, \gamma) = \frac{\alpha(\lambda\theta + \varepsilon Y^2)}{1 + \alpha\theta + \varepsilon Y^2(1 + \alpha)}; \quad Y = \frac{\rho_T \gamma}{1 + \gamma}; \quad q' = \frac{qk_l}{h(k_i + k_l)}$$

Comme indiqué en section (3.2), ce système à deux variables représente le coeur des oscillations du système de signaux et possède les propriétés d'excitabilité et d'oscillations.

Le système (4.7) n'est pas justifié rigoureusement, car nous avons effectivement  $q \gg (k_i, k_l)$ . Toutefois, l'étude des trajectoires de (4.7), et donc des comportements du système global, est grandement facilité par l'analyse dans le plan de phase  $(\rho_T, \gamma)$  et représente, avec une approximation suffisante, la projection des trajectoires du système (4.1) sur ce plan.

Pour les valeurs de paramètres du Tableau II, la figure (4.9) représente la solution obtenue par intégration des équations (4.7). Pour

comparaison, la ligne en pointillés représente la solution périodique de la figure (4.1) .

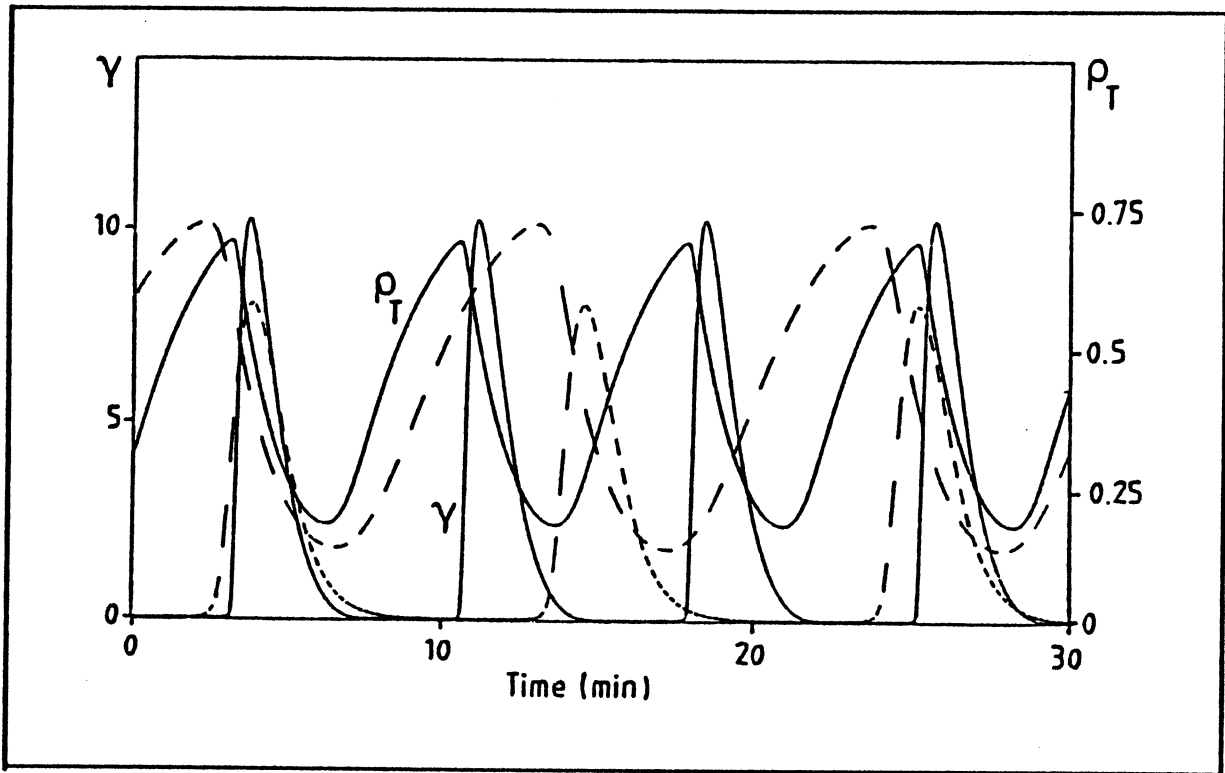


Figure 4.9: Comparaison du comportement oscillatoire à 2 et 3 variables. Les courbes en traits discontinus sont obtenues par intégration des équations (4.1) en fixant  $a$  à 3; les courbes en traits pleins sont obtenues en intégrant les équations (4.7). Dans les deux cas les paramètres utilisés sont ceux de la figure (4.1). Ces courbes sont dessinées de façon à ce que les premiers maxima en  $\gamma$  coïncident.

La réduction n'introduit pas de grand désaccord entre le comportement réel à 3 variables et le comportement approché à 2 variables. La période, de l'ordre de 10.7 min à 3 variables devient 7.5 min dans le système à deux variables, alors que le maximum pour  $\gamma$  passe de 7.8 à 10.3.

Le diagramme de phase correspondant aux oscillations de la figure (4.9) est représenté dans la figure (4.10), avec les deux isoclines (cf. section 6.1 pour une définition des isoclines) associées aux équations (4.7). Les isoclines représentent, dans le plan  $(\rho_T, \gamma)$  l'ensemble des points où la variation de  $\rho_T$  (première isocline) ou bien  $\gamma$  (deuxième isocline) est nulle. L'intersection de ces deux isoclines définit dans le plan  $(\rho_T, \gamma)$  les points stationnaires (cf. section 6.1). Dans ces conditions, nous voyons qu'il est unique et instable.

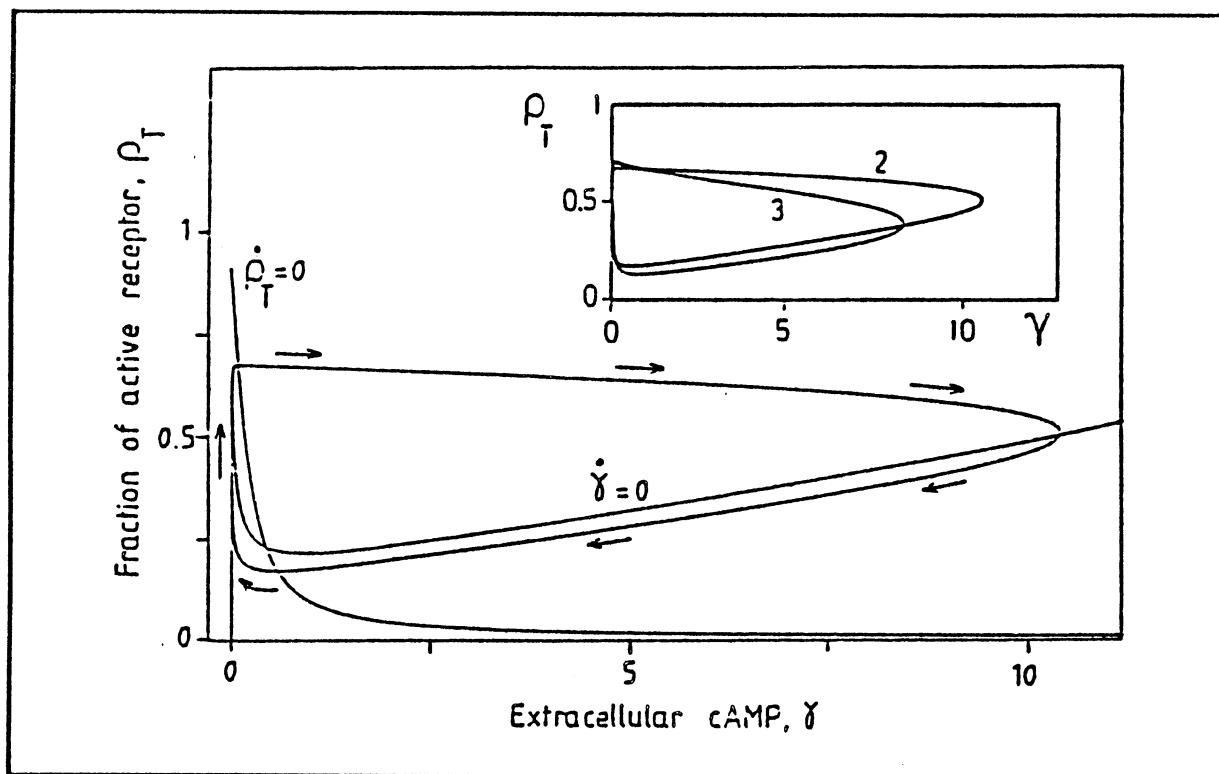
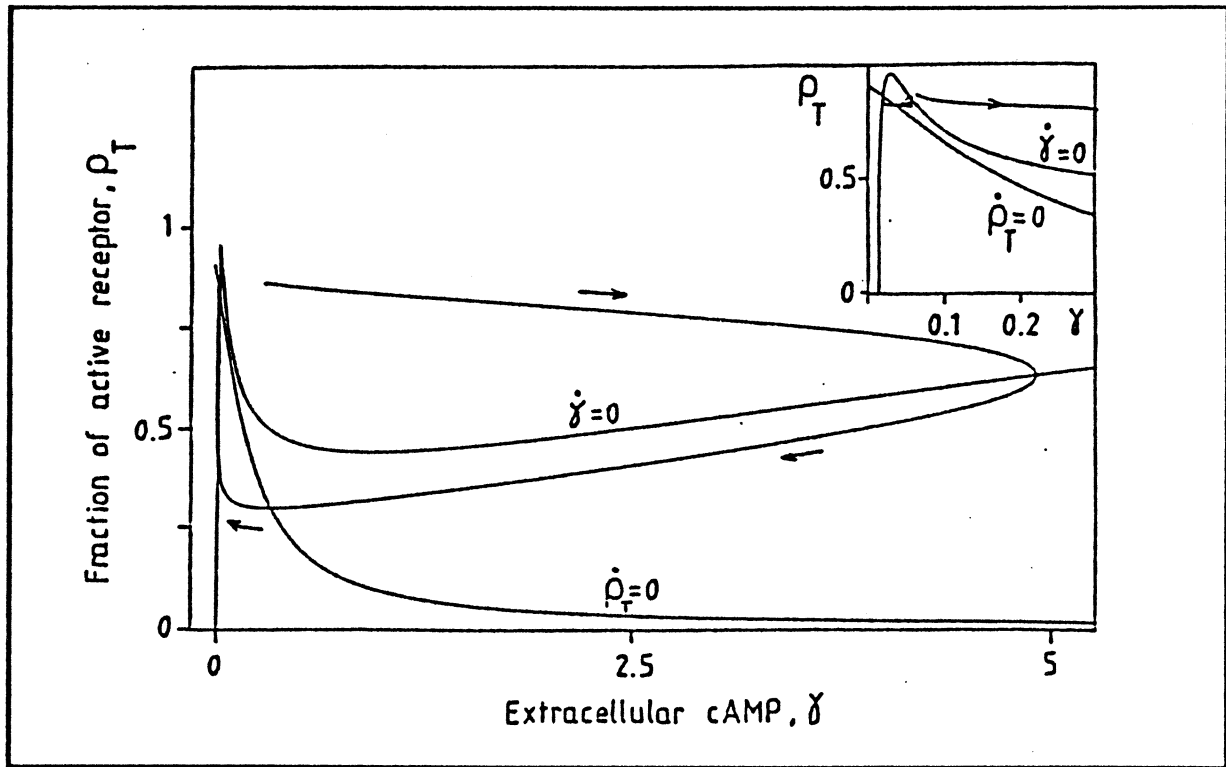


Figure 4.10: Diagramme de phase des oscillations. La courbe fermée représente les oscillations obtenues par intégration des équations (4.7), avec les mêmes valeurs de paramètre que la figure (4.9). Les deux isoclines,  $d\rho_T/dt=0$  et  $d\gamma/dt=0$  sont aussi indiquées. En inset, nous avons la comparaison entre les deux cycles limites, obtenus en intégrant soit les équations (4.1) ou (4.7).

Le système différentiel admet une solution périodique, qui est représentée dans le plan  $(\rho_T, \gamma)$  par un cycle limite qui entoure le point stationnaire instable. La figure en inset représente les cycles limites à 2 et 3 dimensions superposés indiquant que ces deux courbes géométriques sont peu différentes.

Lorsque l'état stationnaire est instable, il se situe sur une portion de pente négative pour l'isocline  $d\gamma/dt=0$  (cf. section 6.1). Dans le cas excitable, l'état stationnaire est déplacé juste à la gauche du domaine oscillant, comme indiqué dans la figure (4.11). L'addition instantanée d'une petite quantité de cAMP revient à déplacer horizontalement le point représentatif du système dans le plan  $(\rho_T, \gamma)$ . Avant de retourner à l'état stationnaire, le point représentatif entreprend une grande excursion dans le plan de phase  $(\rho_T, \gamma)$ , de façon à ce que, pour le maximum de  $\gamma$ , le point représentatif se situe sur l'isocline  $d\gamma/dt=0$  (cf. figure (4.11)). Ensuite, le retour se fait, dans un premier temps le long de l'isocline  $d\gamma/dt=0$  et, enfin, le long de  $d\rho_T/dt=0$ . La trajectoire qui résulte de la perturbation emprunte donc une portion du cycle limite instable (cf figure (4.10) et

11)), indiquant les liens entre la réponse excitable (de relais) et les oscillations dans ce modèle.



**Figure 4.11:** Diagramme de phase pour le relais de pulses de cAMP. L'état stationnaire, qui est à gauche de la portion de l'isocline  $d\gamma/dt=0$  à pente négative, est stable. L'addition instantanée d'une quantité de cAMP provoque un déplacement horizontal à droite du point stationnaire, de la valeur stationnaire  $\gamma_0=0.0193$  à la valeur initiale  $\gamma_i=0.3$ . Le système amplifie cette perturbation d'une manière pulsatile avant de revenir à l'état stationnaire. En inset, sont montrées les deux réponses pour deux valeurs initiales proches, l'une au-dessous du seuil ( $\gamma_i=0.056$ ) et l'autre au-dessus du seuil ( $\gamma_i=0.06$ ). Les courbes sont obtenues en utilisant, pour les paramètres, les valeurs de la figure (4.9), sauf:  $\sigma=0.57\text{min}^{-1}$ ;  $k_\theta=4\text{min}^{-1}$ ;  $k_i=1\text{min}^{-1}$ ,  $\epsilon=0.15$ .

La portion de pente négative pour l'isocline  $d\gamma/dt=0$  représente approximativement le seuil de l'excitabilité. Au cours de la remontée du point représentatif le long de l'isocline  $dp_T/dt=0$ , durant la dernière phase de la réponse excitable, la distance, mesurée horizontalement entre la trajectoire et le seuil, diminue régulièrement. Cette caractéristique corrobore le fait que le seuil nécessaire à l'excitation diminue, lorsque le pool de récepteur dans l'état actif se repeuple.

Cette analyse dans l'espace des phases  $(p_T, \gamma)$  explicite les liens entre les oscillations et l'excitabilité et montre l'origine commune de la réponse de relais et des oscillations. Une telle constatation est possible

pour d'autres systèmes, comme le comportement des neurones [FitzHugh, 1961; Nagumo et al., 1962].

#### 4.5 Adaptation de la réponse de relais à des stimuli constants.

Cette section est consacrée au comportement du système lorsqu'il est étudié dans des conditions qui rappellent celles utilisées par Devreotes (cf. Section 2.3). Dans cette section, le système d'équations utilisé ne comporte que deux variables,  $\rho_T$  et  $\beta$ . L'évolution de ces variables est donnée par:

$$\frac{d\rho_T}{dt} = -\rho_T \left( \frac{k_1 + k_2\gamma}{1+\gamma} \right) + (1-\rho_T) \left( \frac{k_1L_1 + k_2L_2c\gamma}{1+c\gamma} \right) \quad (4.8)$$

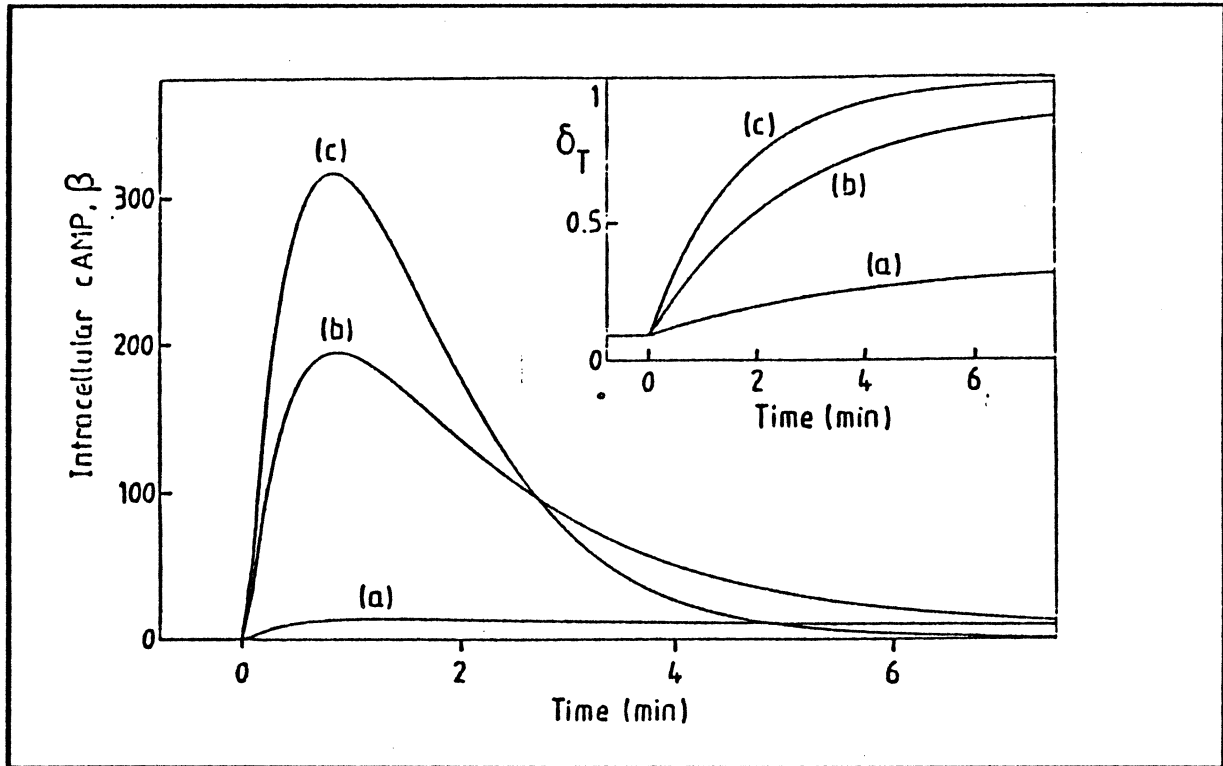
$$\frac{d\beta}{dt} = q\sigma\Phi(\rho_T, \alpha, \gamma) - (k_i + k_l)\beta$$

$$\Phi(\rho_T, \gamma, \alpha) = \frac{\alpha(\lambda\theta + \epsilon Y^2)}{1 + \alpha\theta + \epsilon Y^2(1 + \alpha)}; \quad Y = \frac{\rho_T\gamma}{1+\gamma}$$

Dans cette section, la variable  $\gamma$  est contrôlée numériquement. Le système (4.8) est toujours stable. Ceci est facile à voir, en considérant que l'état stationnaire est unique et que la trace de la matrice Jacobienne est toujours négative. De plus, comme la variable  $\gamma$  est contrôlée, si sa variation est lente au cours du temps (e.g. une lente augmentation), la réponse du système sera très ordinaire et les variables  $\rho_T$  et  $\beta$  seront bien approchées par leur valeur stationnaire, qui est fonction de  $\gamma$ .

##### 4.5.1 Adaptation de la réponse: caractéristiques.

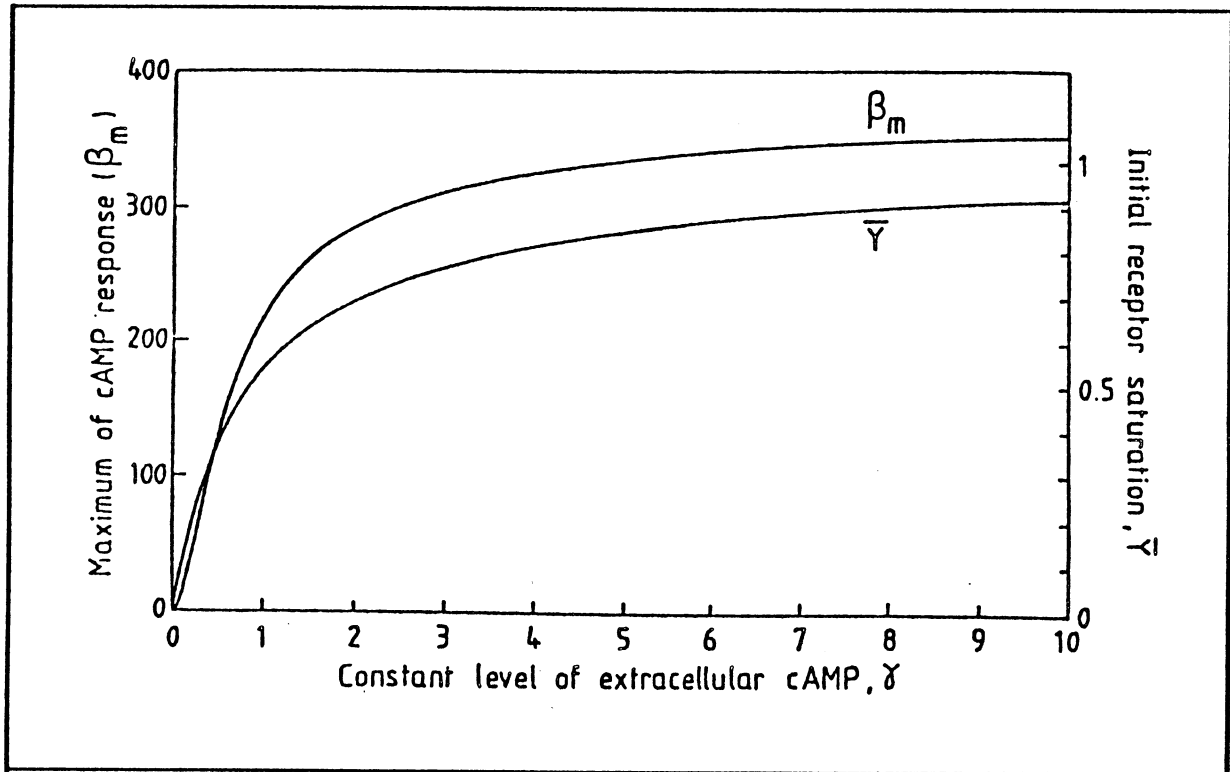
Comme indiqué précédemment, seule la brusque augmentation du niveau externe du cAMP de  $\gamma_i$  à  $\gamma_f$  est capable de donner une réponse. La figure (4.12) montre la réponse de relais à une augmentation de cAMP de 0 à  $10^{-8}M$  (a),  $10^{-7}M$  (b) et  $10^{-6}M$  (c) pour les paramètres utilisés dans le Tableau II. En réponse à ces stimulations, l'adénylate cyclase est activée par fixation du cAMP à la forme R du récepteur.



**Figure 4.12:** Adaptation à des stimuli constants. Au temps  $t=0$ , le système est soumis à une augmentation instantanée de la concentration du cAMP extracellulaire. Cette augmentation fait passer la variable  $\gamma$  de 0 à 0.1 (courbe a), de 0 à 1 (courbe b) et de 0 à 10 (courbe c), ce qui correspond à des augmentations de cAMP de 0 à  $10^{-8}M$ ,  $10^{-7}M$  et  $10^{-6}M$ . La variation de la fraction de récepteur modifié ( $\delta_T$ ) associée à la réponse en cAMP est montrée en inset. Les valeurs des paramètres sont identiques à celles utilisées dans la figure (4.1).

Toutefois, bien que la stimulation soit toujours présente, le cAMP intracellulaire revient à un niveau proche de celui atteint avant la stimulation. Ce phénomène d'adaptation de la réponse est dû aux transitions du récepteur de l'état actif R vers l'état désensibilisé D à la suite de l'exposition prolongée du récepteur au signal. Cette transition est illustrée dans la figure (12), où sont portées les fonctions  $\rho_T$  et  $\delta_T$  dépendant du temps. La modification du récepteur agit comme un contrepois à la stimulation prolongée. Si cette stimulation est supprimée, l'état du récepteur revient au niveau de pré-stimulation.

La courbe dose/réponse, de la figure (4.13) où le maximum de  $\beta$  est porté en fonction de l'intensité de la stimulation, montre l'absence de seuil dans l'activation, en accord avec les résultats expérimentaux. La réponse de relais, dans les conditions où le signal externe n'est pas maintenu constant, se caractérise par un seuil dans la courbe dose/réponse.



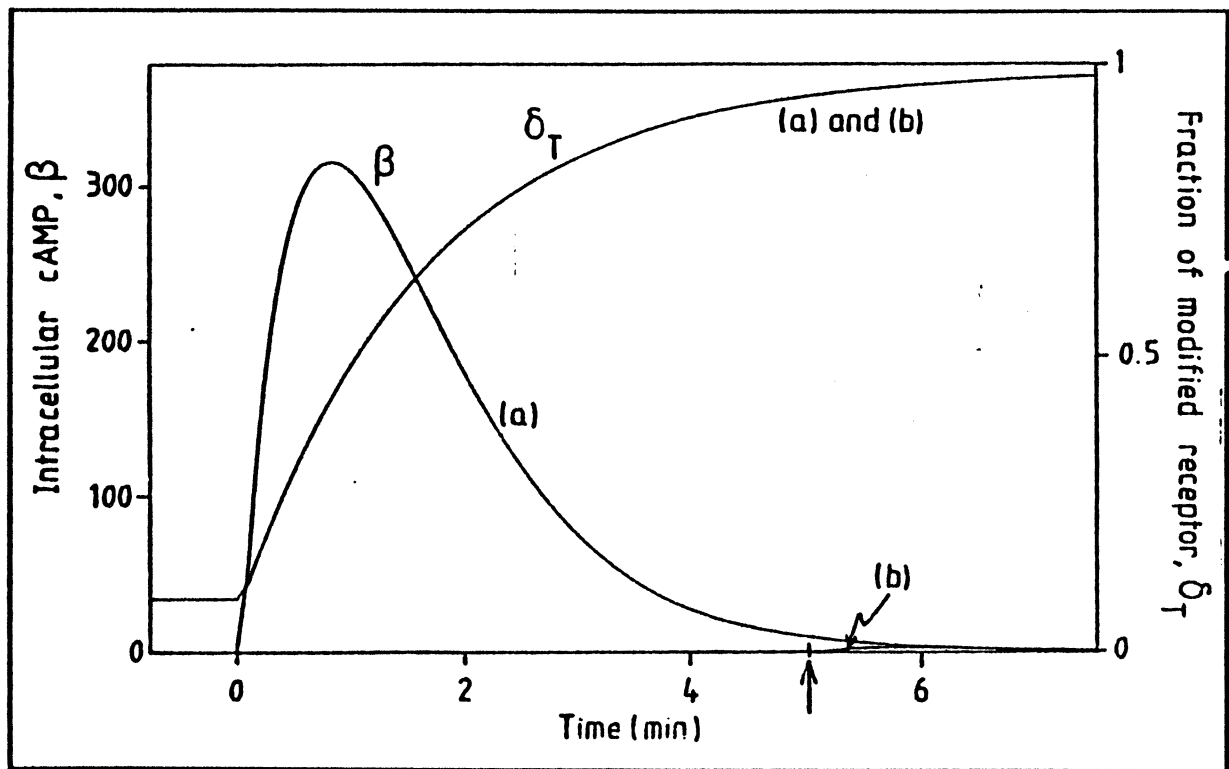
**Figure 4.13:** Courbe Dose-Réponse. Cette courbe montre le maximum de la réponse de relais en cAMP intracellulaire ( $\beta_m$ ), à la suite d'une augmentation en cAMP extracellulaire, en fonction du niveau final de cAMP extracellulaire. La légère sigmoïdité de la courbe provient du couplage non linéaire entre récepteur et adénylate cyclase. Nous avons aussi montré la valeur initiale de la fraction du récepteur ayant fixé du cAMP. Les valeurs des paramètres sont identiques à celles utilisées dans la figure (4.1).

Ce seuil est donc dû à la rétro-action du cAMP sur sa propre synthèse et non à l'activation de l'adénylate cyclase par deux molécules de récepteur. La figure (13) indique que la demi-réponse de relais est obtenue pour une valeur de  $\gamma=0.7$ , ce qui représente une stimulation de  $7 \cdot 10^{-8} \text{M}$  ( $K_R=10^{-7} \text{M}$ ). Cette valeur est comparable à celle obtenue expérimentalement et qui est de l'ordre de  $5 \cdot 10^{-8} \text{M}$  [Devreotes, Steck, 1979].

#### 4.5.2 Adaptation en présence de caféine.

Le modèle montre que l'adaptation de la réponse est indépendante de l'activation de l'adénylate cyclase, comme démontré par les expériences menées en présence de caféine [Theibert and Devreotes, 1983]. Ces auteurs découplent le récepteur de l'adénylate cyclase, empêchant toute activation de la synthèse intracellulaire de cAMP. Ce découplage se fait en incubant les cellules avec du cAMP et de la caféine. La caféine est supprimée de la

perfusion après 5min., alors que la concentration de cAMP extracellulaire reste inchangée. La réponse intracellulaire est mesurée au cours de cette expérience avant et après le traitement à la caféine. Les résultats de la simulation de cette expérience sont montrés dans la figure (4.14). On voit que la réponse intracellulaire à 5min., est inexistante et ceci en accord avec les résultats expérimentaux. Bien que la caféine soit présente, la modification du récepteur induite par l'exposition à des signaux de cAMP se produit. Le niveau de désensibilisation atteint en 5min est suffisant pour que l'adénylate cyclase ne soit plus activable lorsque le couplage entre récepteur et enzyme est rétabli en supprimant la caféine du milieu de perfusion.

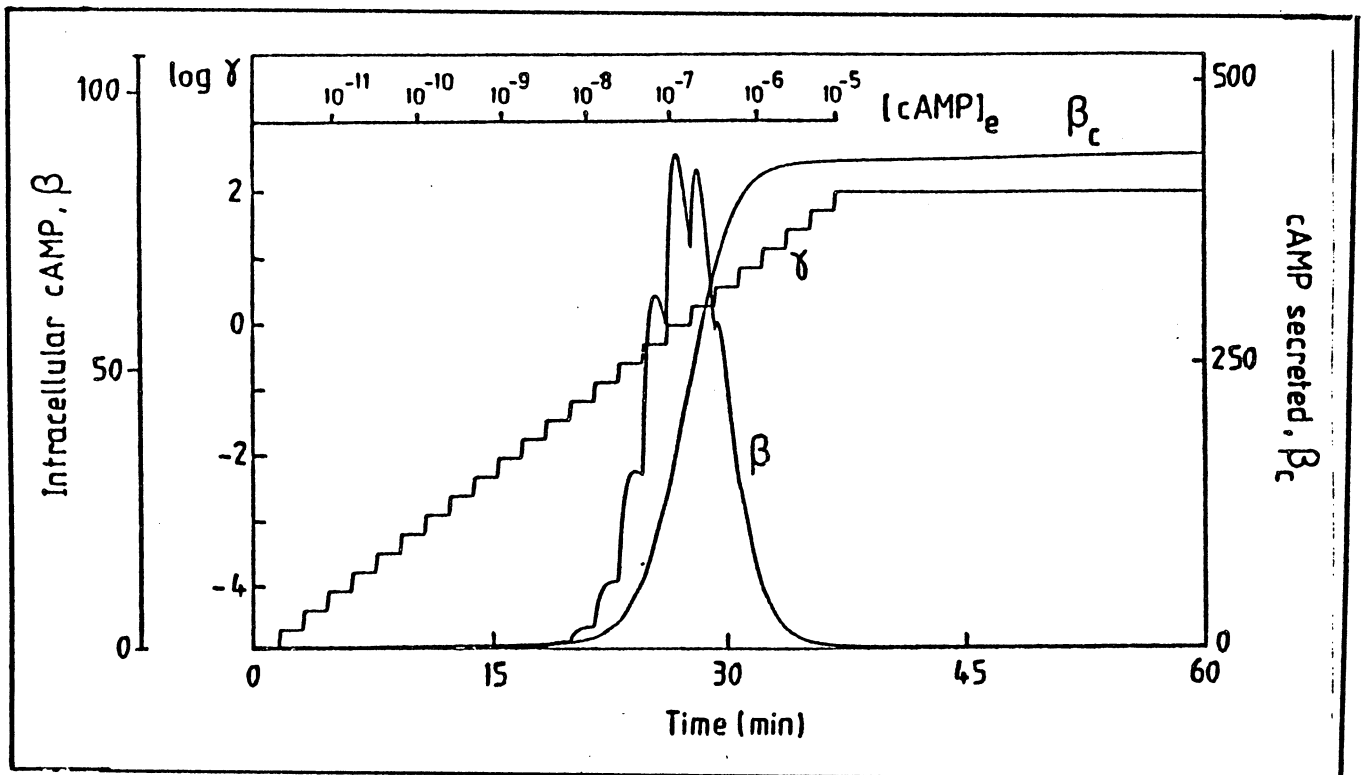


**Figure 4.14:** Adaptation au stimulus en l'absence de réponse. Par l'augmentation de  $\gamma$  de 0 à 10, le système donne une réponse de relais, montrée par le cAMP intracellulaire (b) (courbe b) (cette courbe est identique à la courbe c de la figure 4.12). Nous mimons les expériences de Devreotes et Theibert par suppression du couplage entre adénylate cyclase et récepteur en imposant  $\epsilon=0$  dans les équations (4.8). Ce couplage est restauré ensuite en donnant à  $\epsilon$  sa valeur antérieure à la modification (celle de la figure (4.12), par exemple). La courbe b montre les résultats numériques d'une telle simulation. Nous observons qu'il n'y a pas de réponse significative en b, même lorsque le couplage est à nouveau actif. Ceci est dû au fait que la fraction de récepteur modifié,  $\delta_T$ , a atteint son niveau stationnaire, même en l'absence de couplage. L'évolution de  $\delta_T$  est donc identique dans les deux cas illustrés par les courbes a et b. Les valeurs des paramètres sont identiques à celles utilisées dans la figure (4.12).



### 4.5.3 Adaptation à une série de créneaux.

Dans leurs expériences, Devreotes et Steck ont stimulé le système en imposant une série de créneaux de cAMP extracellulaire. Le stimulus est augmenté de  $10^{-12}M$  à  $10^{-5}M$  par doublements successifs toute les 90 secondes. Le comportement du système d'équations, simulées pour ces conditions, est largement comparable à celui obtenu expérimentalement, comme le montre la figure (4.15). Cette figure montre que la moitié de la sécrétion cumulée est obtenue 27min après le début de l'expérience pour une valeur de cAMP extracellulaire de  $8 \cdot 10^{-8}M$ . Les valeurs expérimentales correspondantes sont respectivement de 25min et  $10^{-7}M$ . Il faut noter, enfin, que la valeur de  $8 \cdot 10^{-8}M$  est tout à fait comparable à celle de  $7 \cdot 10^{-8}M$  qui donne la demi-réponse dans le cas de la courbe dose/réponse (cf. section 4.5.1).



**Figure 4.15:** Stimulation continue. Cette stimulation continue est obtenue par une série de 25 doublements de la valeur de la variable  $\gamma$  toutes les 90 secondes. Le niveau correspondant en cAMP passe de  $1.192 \cdot 10^{-12}M$  à  $10^{-5}M$ . Nous avons représenté deux courbes: la valeur de la variable  $\beta$  (cAMP intracellulaire), et  $\beta_c$ , définie par:  $\beta_c = k_I \int (\beta - \beta_0) dt$ . Les bornes de l'intégrale sont 0 et  $t$ ;  $\beta_0$  désigne la valeur stationnaire de  $\beta$ , et vaut:  $\beta_0 = 0.241$ . Nous avons indiqué aussi la valeur  $\log_{10}(\gamma)$  et au sommet de la figure les valeurs de la concentration de cAMP (en prenant  $K_P = 10^{-8}M$ ).

#### 4.5.4 Adaptation de la réponse à des stimulations périodiques.

En se plaçant dans les conditions des expériences de Devreotes, nous allons examiner l'effet d'une série de créneaux de concentration en cAMP sur la réponse du système. Les paramètres qui caractérisent cette expérience sont la durée durant laquelle le cAMP est élevé et cette valeur du niveau de cAMP ( $T_{on}$  et  $\gamma_{on}$ ), et la durée durant laquelle le cAMP est faible et la valeur du niveau de cAMP ( $T_{off}$  et  $\gamma_{off}$ ).

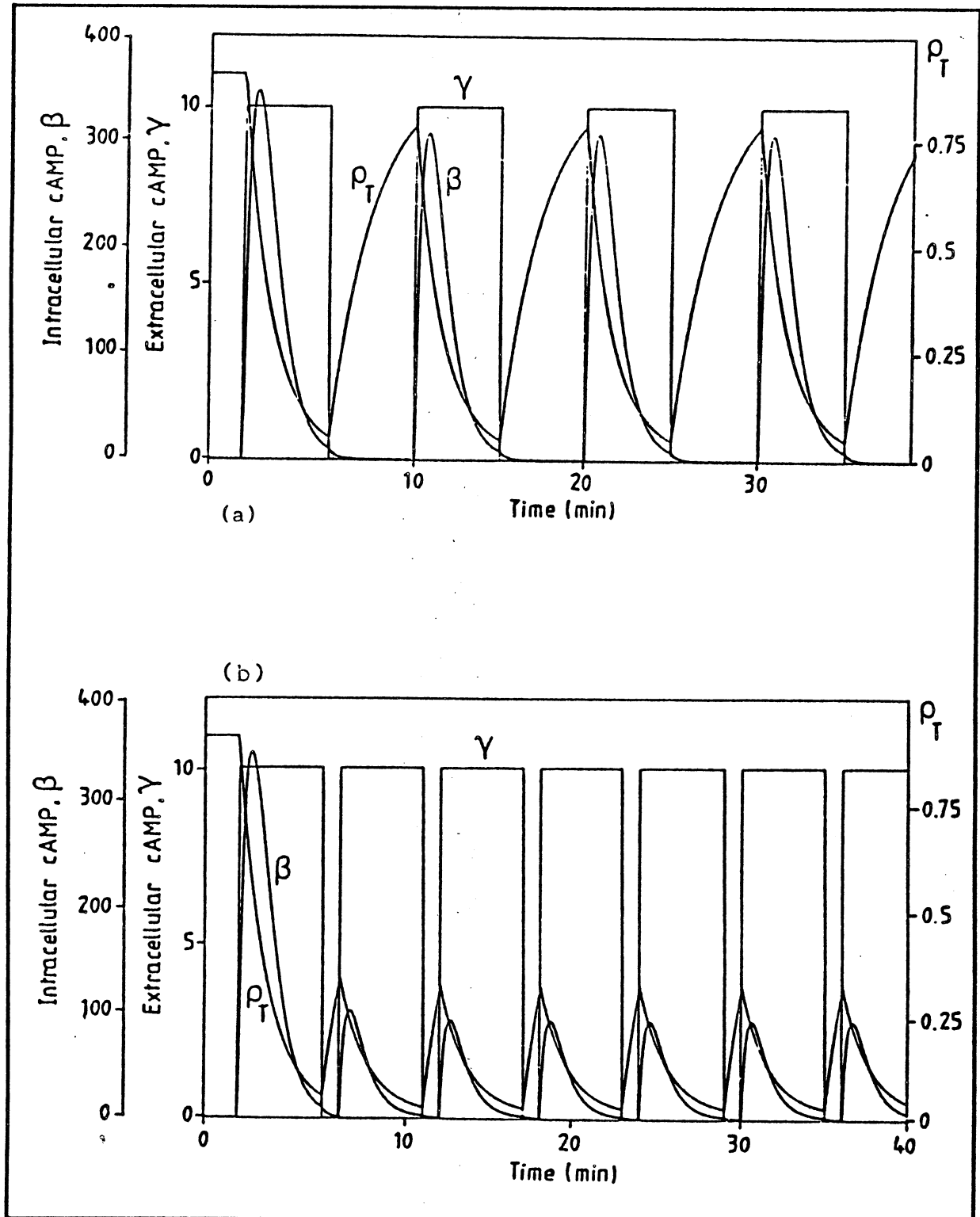
La figure (4.16a) montre la réponse du système lorsque  $\gamma_{on}=10$  et  $\gamma_{off}=0$  avec  $T_{on}=T_{off}=5\text{min}$ . L'amplitude des pulses en cAMP intracellulaire décroît après le premier pulse, pour atteindre une valeur stationnaire proche de la valeur maximale. L'évolution de  $\rho_T$  montre que la fraction de récepteur actif a largement le temps d'atteindre une valeur suffisante après une stimulation, conduisant à une réponse importante.

Dans la figure (4.16b), nous avons la même simulation avec les mêmes paramètres  $\gamma_{on}=10$  et  $\gamma_{off}=0$ , mais  $T_{off}=1\text{min}$  alors que  $T_{on}=5\text{min}$ . La réponse au premier stimulus est identique à celle de la figure (4.16a), mais la valeur stationnaire du maximum de  $\beta$  est grandement réduite. L'intervalle entre deux stimulations est trop réduit, pour que  $\rho_T$  atteigne un niveau suffisant et donne une réponse intracellulaire importante.

Ces simulations montrent les relations entre l'importance de la réponse physiologique (maximum de  $\beta$ , dans le cas présent) et la périodicité de la stimulation pour un système hormonal dans lequel le récepteur se désensibilise à la suite d'une exposition prolongée à l'hormone.

#### 4.6 Modification du récepteur et traitement des signaux chimiques.

Cette section est dévolue à une analyse théorique des transformations, en fréquence et en amplitude, que subit un train de pulses de cAMP, de fréquence et d'amplitude données, imposé à une suspension cellulaire de D. discoideum. Dans un premier temps, nous étudions l'effet d'une stimulation carrée imposée au système, dans les conditions des expériences de Devreotes où la boucle de rétroaction est supprimée. Dans un deuxième temps, nous mettons en évidence la modification de la fréquence par un système excitable ayant une période



**Figure 4.16:** Réponse du système à des stimulations répétitives. La stimulation consiste en une série d'ondes carrées pour la concentration de cAMP extracellulaire, dont le niveau s'accroît de  $\gamma=0$  à  $\gamma=10$  et reste à cette valeur 5min. avant de revenir à 0. L'intervalle entre deux ondes carrées successives est de 5min. (Figure 4.16a) ou de 1min. (Figure 4.16b). Nous avons indiqué les variations de la variable  $\rho_T$  et du cAMP intracellulaire  $\beta$ . Les courbes sont établies avec les équations (4.8) et les valeurs de paramètres utilisées dans les figures (4.12) ou (4.1).

réfractaire, en supposant que les pulses sont tous efficaces. Enfin, en troisième lieu, nous combinons les effets du seuil pour la stimulation et de la période réfractaire d'un système excitable. L'analyse de ces situations expérimentales possède au moins deux intérêts: (1) prédire le comportement du système pour des expériences qui n'ont pas été réalisées, et (2) montrer qu'un système chimique simple est capable de transformer l'amplitude ou la fréquence d'un signal externe et de générer des séquences de réponses très complexes.

#### 4.6.1. Effet d'une stimulation périodique carrée.

Par l'examen des équations (4.8), nous voyons que l'équation pour la variable  $\rho_T$  est autonome. De plus, le maximum de la réponse intracellulaire est fonction de la variable  $\rho_T$  seulement. Donc par intégration de l'équation pour  $\rho_T$ , nous avons accès à la réponse intracellulaire. L'équation pour  $\rho_T$  peut se présenter de la façon suivante:

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_T}{dt} &= -\rho_T f_1(\gamma) + (1-\rho_T) f_2(\gamma) \\ &= f_2(\gamma) - [f_1(\gamma) + f_2(\gamma)] \rho_T \\ &= [\bar{\rho}_T(\gamma) - \rho_T] / \tau(\gamma) \end{aligned} \tag{4.9}$$

$$\text{avec: } \tau(\gamma) = \{f_1(\gamma) + f_2(\gamma)\}^{-1}; \quad \bar{\rho}_T(\gamma) = f_2(\gamma) \tau(\gamma)$$

$\bar{\rho}_T(\gamma)$  et  $\tau(\gamma)$  représentent, respectivement, la valeur stationnaire pour la fraction du récepteur et le temps de relaxation de l'équation (4.9). L'intégration de (4.9) est directe et donne, si la valeur du paramètre  $\gamma$  est supposée constante:

$$\rho_T(t) = \bar{\rho}_T(\gamma) + [\rho_T(0) - \bar{\rho}_T(\gamma)] \exp\left\{-\frac{t}{\tau(\gamma)}\right\} \tag{4.10}$$

Nous allons considérer les valeurs maximum et minimum pour  $\rho_T$  au cours d'un cycle de stimulations. En notant:

$$\theta_1 = \exp\left\{-\frac{T_{on}}{\tau(\gamma_{on})}\right\}; \quad \theta_2 = \exp\left\{-\frac{T_{off}}{\tau(\gamma_{off})}\right\}$$

les valeurs de la variable  $\rho_T$  en fin de la phase haute et de la phase basse (cf. figure (4.16) pour illustration) sont données par:

$$\rho_T(T_{on}) = \rho_{T1} = \frac{\bar{\rho}_T(\gamma_{on})(1-\theta_1) + \bar{\rho}_T(\gamma_{off})\theta_1(1-\theta_2)}{1 - \theta_1\theta_2} \quad (4.11)$$

$$\rho_T(T_{off}) = \rho_{T2} = \frac{\bar{\rho}_T(\gamma_{off})(1-\theta_2) + \bar{\rho}_T(\gamma_{on})\theta_2(1-\theta_1)}{1 - \theta_1\theta_2}$$

Nous avons toujours les inégalités suivantes:

$$\bar{\rho}_T(\gamma_{on}) < \rho_T(T_{on}) < \rho_T(T_{off}) < \bar{\rho}_T(\gamma_{off}) \quad (4.12)$$

La période  $T$  des oscillations imposées au système est donnée par:

$$T = -\tau(\gamma_{on}) \cdot \ln(\theta_1) - \tau(\gamma_{off}) \cdot \ln(\theta_2) \quad (4.13)$$

D'autre part, la réponse du système, mesurée par le maximum de la variable  $\beta$ , est d'autant plus grande que la variation de la fraction du récepteur, dans l'état actif, entre la fin des deux phases de stimulation, est importante. Pour quantifier cette variation, nous définissons la variable  $P$  suivante:

$$P = \frac{\rho_T(T_{on}) - \rho_T(T_{off})}{\bar{\rho}_T(\gamma_{on}) - \bar{\rho}_T(\gamma_{off})} = \frac{(1-\theta_1)(1-\theta_2)}{1-\theta_1\theta_2} \quad (4.14)$$

Nous allons utiliser ces équations pour éclairer le rôle du récepteur dans les oscillations illustrées par la figure (4.1). En examinant cette figure, nous voyons que, au cours des oscillations,  $\gamma_{max}=7.8$ ;  $\gamma_{min}=0$ ;  $T=10.7$ min. En mesurant  $T_{on}$  comme la largeur du pic de cAMP extracellulaire à la 1/2-hauteur, nous avons:  $T_{on}=2$ min. Donc, les oscillations de la figure (4.1) peuvent être approchées par une succession d'ondes carrées, décrites dans

ce paragraphe avec les paramètres caractéristiques suivants:  $\gamma_{on}=7.8$ ,  $\gamma_{off}=0$ ,  $T_{on}=2\text{min}$  et  $T_{off}=8.7\text{min}$ . En utilisant les valeurs des paramètres de le Tableau II, nous avons alors:  $\tau(\gamma_{on})=1.661\text{min}$ ;  $\bar{p}_T(\gamma_{on})=0.013$ ;  $\theta_1=0.3$ ;  $\tau(\gamma_{off})=2.525\text{min}$ ;  $\bar{p}_T(\gamma_{off})=0.909$  et  $\theta_2=0.032$ . Les calculs précédents prévoient pour P la valeur de 0.684. En mesurant directement sur la figure (4.1) les valeurs maximales et minimales pour la variable  $\rho_T$ , nous avons:  $(\rho_T)_{\max}=0.703$  et  $(\rho_T)_{\min}=0.123$ . En utilisant les valeurs  $\bar{p}_T(\gamma_{on})$  et  $\bar{p}_T(\gamma_{off})$  calculées ci-dessus, nous arrivons à une estimation de P donnée par  $P=0.647$ .

Par ces calculs, nous pouvons conclure que: (1) la dynamique des oscillations illustrées par la figure (4.1) est essentiellement gouvernée par le passage réversible des molécules du récepteur de l'état actif vers l'état désensibilisé. (2) Les phases de croissance et de décroissance de  $\rho_T$  au cours des oscillations sont bien décrites par des morceaux d'exponentielles données par les équations (4.9). (3) La quantité P doit être supérieure à un seuil donné pour que les oscillations puissent exister. (4) Pour une valeur du seuil de P fixée (et donc pour une certaine combinaison des paramètres  $\gamma_{on}$ ,  $\gamma_{off}$ ,  $T_{on}$  et  $T_{off}$ ), les oscillations "naturelles" de la figure (4.1) sont obtenues avec une période minimale. En effet, soit l'intervalle entre deux pics est plus petit que 10.7min, et alors le système de synthèse s'auto-excite en période réfractaire. Soit la période est plus grande, et alors, il y a une perte de temps puisque la période réfractaire du système est écoulée, et le système aurait été capable de s'auto-exciter avec une période plus courte. Cette particularité permet de dire que les oscillations périodiques permettent une agrégation efficace, car chaque pulse de cAMP est supérieur au seuil d'excitabilité, dans le minimum de temps.

#### 4.6.2 Modification de la fréquence d'un train de pulses par un système excitable

Nous allons analyser les résultats d'une expérience qui peut être faite sur tout système excitable à seuil. Nous supposons que le système excitable est soumis à une série d'impulsions, toutes identiques et d'intensité supérieure au seuil, avec une période T. Désignons par  $T_c$  la période réfractaire du système. En fonction de ces paramètres, le système va répondre à la série d'impulsions par une série de réponses avec une

certaine période de réponse  $T_r$ . Quelles que soient les valeurs de  $T$  et  $T_c$ , il existe toujours un entier positif ou nul,  $k$ , tel que:

$$k.T \leq T_c < (k+1)T \quad (4.15)$$

Dans ce cas, si le système répond à une première impulsion, il ne pourra pas répondre aux  $(k-1)$  impulsions suivantes. En effet, chacune de ces  $(k-1)$  impulsions excitera le système en période réfractaire. Le système ne pourra répondre qu'à la  $(k+1)$ ième impulsion qui suit la première impulsion, et en conséquence nous avons, pour la période de réponse:

$$T_r = (k+1)T \quad (4.16)$$

Par définition, l'entier  $k$  est donné par:

$$k = \left[ \frac{T_c}{T} \right] = \left[ \frac{\nu}{\nu_c} \right] \quad (4.17)$$

où  $[x]$  désigne la partie entière du réel  $x$ , et  $\nu$  et  $\nu_c$  sont les fréquences d'excitation et de coupure du système, définies par:  $\nu=1/T$  et  $\nu_c=1/T_c$ . La fréquence de réponse, normalisée par  $\nu_c$ , s'écrit définitivement comme:

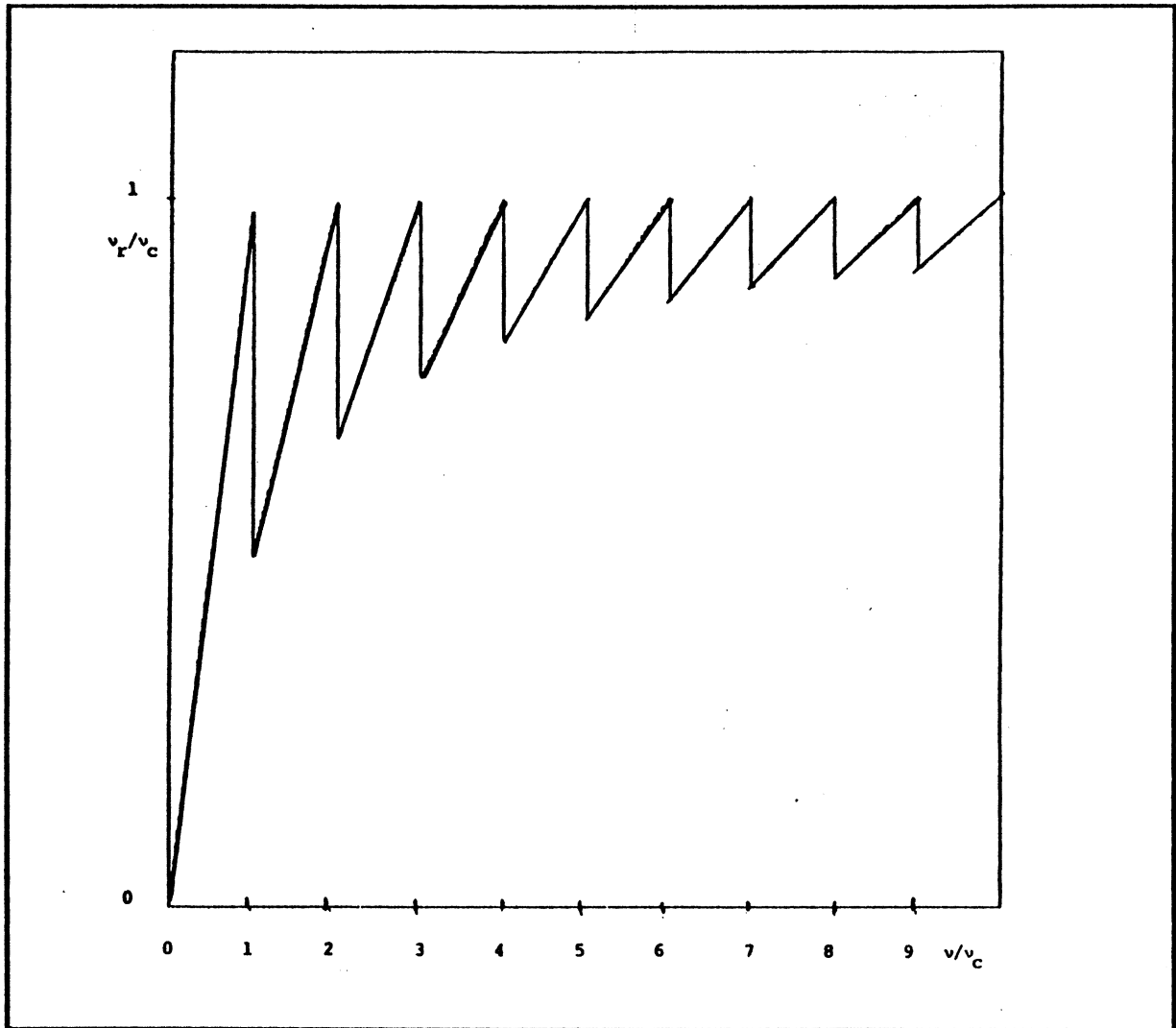
$$\frac{\nu_r}{\nu_c} = \frac{\frac{\nu}{\nu_c}}{\left[ \frac{\nu}{\nu_c} \right] + 1} \quad (4.18)$$

La figure (4.17) montre cette fréquence de réponse. Nous voyons que (1) la fréquence de réponse n'est jamais supérieure à la fréquence de coupure, (2) pour les fréquences d'excitation basses ( $0 \leq \nu \leq \nu_c$ ), la fréquence de réponse est identique à la fréquence excitatrice et (3) pour les fréquences élevées, la fréquence de réponse devient identique à la fréquence de coupure.

#### 4.6.3 Modification de l'amplitude et de la fréquence d'un train de pulses par un système excitable.

Dans ce paragraphe, nous allons étudier la réponse du système excitable à une stimulation d'amplitude et de fréquence données. En

fonction de l'analyse effectuée au paragraphe 4.6.1, nous voyons que la variation de la variable  $\rho_T$ , dans le système avec la boucle de rétroaction



**Figure 4.17:** Fréquence de réponse  $v_r$  normalisée par la fréquence de coupure  $v_c$  en fonction de la fréquence excitatrice  $v$  normalisée par la fréquence de  $v_c$ . Cette courbe est la représentation graphique de la fonction définie par la relation (4.18) du texte.

est bien approchée par l'équation de relaxation (4.9). Cette équation n'est en toute rigueur valable que dans le cas des expériences de Devreotes. A l'aide de la figure (4.5) et de la discussion de la section 4.2, nous voyons que le système excité répond d'une quantité à peu près indépendante de l'excitation (si celle-ci est supérieure au seuil). D'autre part, par l'effet des phosphodiésterases, le niveau de cAMP retourne vite à sa valeur stationnaire, que la réponse de relais ait eu lieu ou non. Donc, en première approximation, nous modélisons un train périodique de pulses de cAMP par la succession dans le temps d'une phase de durée  $T_{on}$ , où la valeur de  $\gamma$  est



$\gamma_{on}$  et d'une phase de durée  $T_{off}$ , où la variable  $\gamma$  est retombée à sa valeur stationnaire  $\gamma_0$ . C'est pourquoi, durant la phase de durée  $T_{off}$  la variable  $\gamma$  est à son niveau stationnaire  $\gamma_0$ . Si nous appelons  $\rho_T(0)$  le niveau de  $\rho_T$  au début d'un cycle de stimulation, l'équation (4.10) permet de connaître une estimation de  $\rho_T$  à la fin de la stimulation (i.e.  $\rho_T(T_{on})$ ) et à la fin du cycle (i.e.  $\rho_T(T_{on}+T_{off})$ ). Nous avons directement:

$$\rho_T(T_{on}) = \bar{\rho}_T(\gamma_{on}) + [\rho_T(0) - \bar{\rho}_T(\gamma_{on})]\theta_1$$

$$\rho_T(T_{on}+T_{off}) = \bar{\rho}_T(\gamma_0) + [\rho_T(T_{on}) - \bar{\rho}_T(\gamma_0)]\theta_2$$

En combinant ces deux équations, et en posant  $T=T_{on}+T_{off}$ , nous avons:

$$\rho_T(T) = \bar{\rho}_T(\gamma_0) + [(\bar{\rho}_T(\gamma_{on}) - \bar{\rho}_T(\gamma_0)) + (\rho_T(0) - \bar{\rho}_T(\gamma_{on}))\theta_1]\theta_2 \quad (4.19)$$

avec, pour  $\theta_1$  et  $\theta_2$ , les définitions données en section précédente. La valeur de  $\gamma_{on}$  est alors donnée par:

$$\begin{cases} \gamma_{on} = \gamma_0 + \gamma + \gamma_p & \text{si } (\bar{\rho}_T(\gamma_0) - \rho_T(0)) \leq S \\ \gamma_{on} = \gamma_0 + \gamma & \text{si } (\bar{\rho}_T(\gamma_0) - \rho_T(0)) > S \end{cases} \quad (4.20a)$$

où  $S$  est une valeur du seuil de stimulation. En d'autres termes, l'équation (4.20a) indique que, si la fraction de récepteur  $\rho_T(0)$ , en début de stimulation, est suffisamment proche de l'état stationnaire  $\bar{\rho}_T(\gamma_0)$ , la stimulation sera efficace puisqu'il y a production de la quantité  $\gamma_p$ . Cette condition est équivalente à poser l'existence d'une période réfractaire pour le système. De plus, le paramètre  $\gamma$  est contrôlé par l'expérimentateur et détermine l'intensité de la stimulation externe à chaque cycle. L'effet de ce paramètre apparaît via la quantité  $S$ . Le lien exact entre ces deux quantités est très complexe. Il suffit de se rendre compte que  $S$  est une fonction croissante de  $\gamma$ . Désormais, nous raisonnerons directement à partir de la quantité  $S$ , supposée contrôlée expérimentalement, et non sur  $\gamma$ . Si  $\rho_T(T)$  est, par définition la valeur de la fraction du récepteur à la fin du cycle de rang  $(n)$ , alors  $\rho_T(0)$  est la même quantité mais pour le cycle de rang  $(n-1)$ . Nous posons, pour simplifier, que:

$$\rho_T(T) = \rho_{T,n}; \rho_T(0) = \rho_{T,n-1}; P(\gamma_{on}) = \bar{\rho}_T(\gamma_0) - \bar{\rho}_T(\gamma_{on})$$

Nous voyons que la fonction P prend deux valeurs, suivant que la stimulation a été efficace ou non (cf. relation (4.20)). Ces deux valeurs sont données par:

$$\begin{cases} P(\gamma_{on}) = \bar{\rho}_T(\gamma_0) - \bar{\rho}_T(\gamma_0 + \gamma + \gamma_p) & \text{si } (\bar{\rho}_T(\gamma_0) - \rho_T(0)) \leq S \\ P(\gamma_{on}) = \bar{\rho}_T(\gamma_0) - \bar{\rho}_T(\gamma_0 + \gamma) & \text{si } (\bar{\rho}_T(\gamma_0) - \rho_T(0)) > S \end{cases} \quad (4.20b)$$

Comme la stimulation  $\gamma$  est de l'ordre de grandeur du seuil, et que celui-ci est du même ordre que la valeur stationnaire, on peut supposer qu'en l'absence de stimulation, la fonction  $P(\gamma_{on})$  est nulle et vaut une certaine quantité P, positive et indépendante de  $\gamma$ , si la stimulation est efficace. Comme nous avons un train de pulses, la durée  $T_{on}$  tend vers 0, ce qui implique que  $\theta_1$  est égal à 1. Afin de simplifier les notations ultérieures, nous posons:

$$\Delta_n = (\rho(\gamma_0) - \rho_{T,n})/P; \quad s = S/P \quad (4.20c)$$

$$\mu = \theta_2 = \exp\left\{-\frac{T_{off}}{\tau(\gamma_0)}\right\} = \exp\left\{-\frac{T}{\tau(\gamma_0)}\right\}$$

En définitive, la relation (4.19) avec la condition (4.20) devient:

$$\Delta_n = \mu(\Delta_{n-1} + U(s - \Delta_{n-1})) = \Phi(\Delta_{n-1}, \mu, s) \quad (4.21a)$$

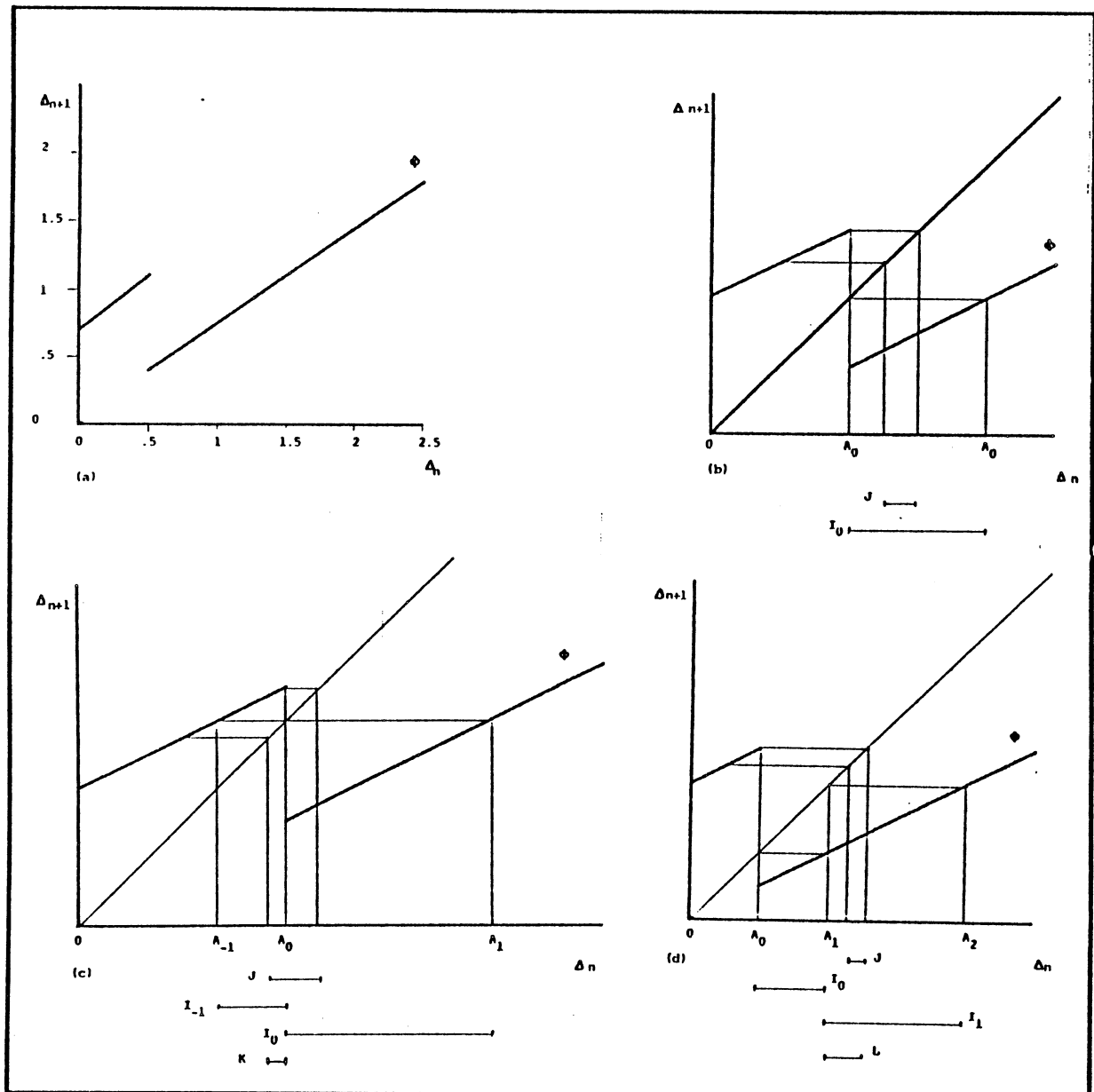
où  $0 < \mu < 1$  et U est la fonction définie par:

$$U(x) = 1, \text{ si } x \geq 0 \text{ et } U(x) = 0 \text{ si } x < 0 \quad (4.21b)$$

Le but de ce travail est d'étudier le comportement de la suite  $\Delta_k$  en fonction de la stimulation imposée au système. Les paramètres de cette stimulation sont la période T, qui est incluse dans le paramètre  $\mu$ , et l'importance de la stimulation, qui agit via le paramètre s. Le graphe de la fonction  $\Phi$ , définie par l'équation (4.21), est dessiné dans la figure (4.18a).

Ce graphe est composé de deux segments de droite de pente  $\mu < 1$ . En  $x=s$ , le graphe a une discontinuité d'amplitude  $\mu$ . Cette fonction est

monotone croissante, avec une discontinuité. L'étude systématique de ce genre de fonction a été entreprise sur des équations provenant de modèles biologique [Keener 1980,1981; Keener et Glass, 1984; Bélair, 1986] ou bien par la dynamique symbolique des rotations [Gambaudo et al., 1984]. La fonction étudiée dans cette section est d'une forme suffisamment simple pour permettre des résultats précis. Ceci est dû à la simplicité particulière de la fonction étudiée.



**Figure 4.18:** (a) Représentation graphique de la fonction  $\Phi$ , définie par:  $\Phi(x)=\mu(x+U(s-x))$ ;  $U(z)=+1$  si  $z \geq 0$  et  $U(z)=0$  si  $z < 0$ . Cette courbe est obtenue pour  $\mu=0.7$  et  $s=0.5$ . Les figures (b), (c) et (d) donnent une illustration de l'existence de cycle périodique pour  $\Phi$ .

Si  $s > s_{\max}(\mu) = \mu/(1-\mu)$ , la fonction  $\Phi$ , définie par (4.21), admet un point fixe  $\Delta^* = \mu/(1-\mu)$ . En  $\Delta^*$ , la pente de  $\Phi$  est  $\mu$ , donc ce point fixe est stable. De plus, la stimulation est telle que le système donne une réponse à chaque stimulation et l'importance de la réponse est indépendante de la stimulation. Les phénomènes intéressants ont donc lieu pour les valeurs de  $s \leq s_{\max}(\mu)$ . Afin de résumer le comportement dynamique de la suite discrète générée par les itérations de  $\Phi$ , nous allons introduire le paramètre  $Q$  dont la définition suit. Si pour  $k=i$  nous avons  $\Delta_i < s$ , alors  $\Delta_{i+1}$  sera important et  $\Delta_{i+1} > s$ , et en conséquence  $\Delta_{i+1} > \Delta_{i+2}$ . Il en résulte que le système a été capable de répondre à la stimulation qui est advenue pour  $k=i+1$ . Cela se traduit sur le graphe de la figure (4.18a) par une excursion du point représentatif sur la branche supérieure à gauche de la discontinuité. Pour un couple de valeurs  $(\mu, s)$ , nous définissons les deux quantités:

$$N'(N, \Delta_0) = \text{card} \{k; 0 \leq k < N \text{ et } 0 \leq \Phi^k(\Delta_0) < s\} \quad (4.22)$$

$$Q = \lim_{N \rightarrow \infty} [Q_N = N'(N, \Delta_0)/N].$$

Dans un premier temps, nous allons étudier les propriétés de la fraction  $Q$ , en montrant que cette fraction existe, qu'elle est indépendante de  $\Delta_0$ , excepté pour un ensemble de mesure nulle, et que, pour une valeur du couple  $(\mu, s)$ , la fraction  $Q$  est unique. Il faut noter que la définition de  $Q$  est, d'une certaine façon, équivalente à celle d'un nombre de rotation défini pour les applications continues et croissantes au sens large du cercle sur lui-même. Comme l'application  $\Phi$  est définie de  $[0, s_{\max}(\mu)[$  vers  $[\inf(\mu, \mu s), \sup(\mu(1+s), \mu s_{\max}(\mu))]$ , elle ne conserve pas son intervalle de définition. De plus, elle ne conserve pas l'ordre de trois points de  $[0, s_{\max}(\mu)[$ , car elle admet une discontinuité en  $x=s$ . Ces deux raisons font qu'on ne peut pas employer directement les théorèmes sur les nombres de rotations définis pour les applications du cercle sur lui-même.

Nous allons étudier plus en détails les propriétés de la fonction  $Q$ , définie ci-dessus, en démontrant que la limite (4.22) existe pour tout couple  $(\mu, s)$  et que cette limite est indépendante de  $\Delta_0$ . Pour faire cette démonstration, nous allons montrer, dans un premier temps, que l'application  $\Phi$  possède la propriété suivante: pour tout couple  $(\mu, s)$ , il existe un entier  $k(\mu, s)$ , tel que:  $\Phi^i$ , pour  $1 \leq i < k(\mu, s)$ , n'admet pas de point fixe et  $\Phi^{k(\mu, s)}$  admet un point fixe.

Si nous supposons  $s \geq s_{\max}(\mu) = \mu/(1-\mu)$ , alors  $\Phi$  admet un point fixe, stable. Désormais nous supposons que  $s < s_{\max}(\mu)$ . Ceci est équivalent à l'inégalité  $\mu(1+s) > s$ . Nous pouvons restreindre l'étude de  $\Phi$  à l'intervalle  $U = [0, \mu(1+s)]$ . Si, en effet,  $\mu(1+s) > s$ , alors  $\Phi(\mu(1+s)) = \mu^2(1+s) < \mu(1+s)$ , et  $\Phi(0) = \mu$ . Ceci assure que  $U \supset \Phi(U)$ . Comme  $U$  est globalement invariant, toute trajectoire  $y$  pénétrant  $y$  reste piégée. Or il est facile de vérifier que, pour tout  $\Delta_0$  positif, il existe un entier  $n$  tel que  $\Phi^n(\Delta_0)$  est un point de  $U$ . Il est naturel de décomposer  $U$  en deux sous intervalles  $G$  et  $D$  ayant les propriétés suivantes:

$$G = [0, s[; \quad D = [s, \mu(1+s)]; \quad D \cup G = U; \quad G \cap D = \emptyset \quad (4.23)$$

Nous allons considérer une première famille de points, notés  $A_i$ , d'abscisse  $x_i = s/\mu^i$  et  $x_i < x_{(i+1)}$ .  $A_0$  est le point de discontinuité de  $\Phi$  en  $x = s$ . Les autres points, qui appartiennent à  $D$ , sont les antécédents de  $A_0$  par  $\Phi$ :

$$\Phi^i(A_i) = A_0 \quad (4.24a)$$

Lorsque le couple  $(\mu, s)$  est fixé, comme ces points appartiennent à  $D$ , ils sont en nombre fini, puisqu'il existe toujours un entier  $k$ , tel que:

$$s/\mu^k < \mu(1+s) < s/\mu^{(k+1)} \quad (4.24b)$$

De la même façon, nous considérons une seconde famille de points, notés  $A_{.i}$ , d'abscisse  $y_i = (s/\mu^i) - (1/\mu^{(i-1)}) - \dots - 1$ , et  $y_{(i+1)} < y_i$ . Les points  $A_{.i}$  sont des antécédents de  $A_0$  par  $\Phi$ :

$$\Phi^i(A_{.i}) = A_0 \quad (4.24c)$$

Une fois le couple  $(\mu, s)$  fixé, ces points, qui appartiennent à  $G$ , sont en nombre fini, car il existe toujours un entier  $k'$ , tel que:

$$s/\mu^{(k'+1)} - 1/\mu^{k'} - \dots - 1 < 0 < s/\mu^{k'} - 1/\mu^{(k'-1)} - \dots - 1 \quad (4.24d)$$

Pour toutes les valeurs du couple  $(\mu, s)$ , il existe deux intervalles remarquables, notés  $I_0$  et  $J$ , qui vérifient les propriétés suivantes, évidentes en considérant la définition de  $\Phi$ :

$$I_0 = [s, s/\mu[; \quad J = [\mu^2 s + \mu, \mu(1+s)]; \quad J \cap D \neq \emptyset \quad \text{et} \quad \Phi^2(I_0) = J \quad (4.25)$$

Hypothèse 1:

$$s < \mu(1+s) < s/\mu \quad (4.26a)$$

Cette condition permet de dire que:

$$I_0 \supset D \quad (4.26b)$$

Plusieurs cas sont alors à considérer, suivant le nombre de points du type  $A_i$  ou  $A_{-i}$  appartenant à  $J$ :

premier cas (cf. figure 18b):  $s < \mu^2 s + \mu < \mu(1+s)$ .

Ceci suffit à assurer que  $D \supset J$ . En combinant la définition de  $J$  (relation 4.25) et (4.26b), nous avons:

$$I_0 \supset D \supset J = \Phi^2(I_0) \quad (4.27)$$

Donc  $\Phi$  admet un cycle de période supérieure ou égale à 2.

deuxième cas:  $s/\mu - 1 < \mu^2 s + \mu < s < \mu(1+s)$ .

$J$  contient le point  $A_0$ , mais non les points  $A_1, A_2, \dots$  et  $A_{-1}, A_{-2}, \dots$ . Nous décomposons  $J$  en deux sous intervalles  $K = J \cap G = [\mu^2 s + \mu, s[$  et  $D$ . Ces deux intervalles sont disjoints et ont les propriétés suivantes:

$$I_0 \supset D; \quad D \supset \Phi(K) \quad \text{et} \quad J = K \cup D \quad (4.28a)$$

Nous pouvons conclure que  $I_0$  est composé de deux types de points dont les images par  $\Phi^2$  ou  $\Phi^3$  appartiennent aussi à  $I_0$ . IL suffit alors de considérer le plus petit commun multiple à 2 et 3 pour pouvoir écrire que:

$$I_0 \supset \Phi^6(I_0) \quad (4.28b)$$

Par (4.28b), nous voyons que  $\Phi$  admet un cycle stable, de période finie.

troisième cas (cf. figure 18.c):  $(s/\mu^2) - (1/\mu) - 1 < \mu^2 s + \mu < s/\mu - 1 < s < \mu(1+s)$ .

J contient les points  $A_{-1}$  et  $A_0$ , mais non  $A_1, A_2, \dots$  et  $A_{-2}, A_{-3}, \dots$ . Il faut décomposer J en trois sous intervalles, K,  $I_{-1}$  et D, tels que:  $K = [\mu^2 s + \mu, (s/\mu) - 1[$ ;  $I_{-1} = [(s/\mu) - 1, s[$ . Ces trois intervalles sont deux à deux disjoints, et leur union donne J. De plus, les images de ces intervalles par  $\Phi$  vérifient les propriétés suivantes:

$$I_0 \supset D; \quad D \supset \Phi(I_{-1}); \quad I_{-1} \supset \Phi(K) \quad \text{et} \quad J = K \cup I_{-1} \cup D \quad (4.29a)$$

Donc,  $I_0$  contient trois types de points, dont les images par  $\Phi^2, \Phi^3$  ou  $\Phi^4$  appartiennent à  $I_0$ . En prenant le plus petit commun multiple à 2, 3 et 4, nous pouvons écrire:

$$I_0 \supset \Phi^{12}(I_0) \quad (4.29b)$$

la relation (4.29b) assure que  $\Phi$  admet un cycle stable de période finie. Dans le cas général, J contient les points  $A_{-k}, A_{-(k-1)}, \dots, A_0$ . Nous pouvons toujours trouver une décomposition de J suivant la procédure indiquée ci-dessus:  $K = [\mu^2 s + \mu, y_k[$ ;  $I_{-n} = [y_n, y_{n-1}[$  avec  $n = 1, \dots, k$  ( $y_n$  est l'abscisse d'un point du type  $A_{-n}$ , cf. relation 4.24c). Ces intervalles, disjoints deux à deux ont les propriétés suivantes:

$$I_0 \supset D; \quad D \supset \Phi(I_{-1}); \quad I_{-(n-1)} = \Phi(I_{-n}) \quad n = 1, \dots, k; \quad I_{-k} \supset \Phi(K) \quad (4.30a)$$

$$J = K \cup I_{-k} \cup \dots \cup I_{-1} \cup D$$

Donc, si  $n_0$  désigne le plus petit commun multiple à 2, 3, ..., k nous avons:

$$I_0 \supset \Phi^{n_0}(I_0) \quad (4.30)$$

Cette condition assure que  $\Phi$  admet un cycle stable de période finie. Comme, pour  $(\mu, s)$  donné, le nombre de points du type  $A_{-k}$  est fini, nous pouvons assurer que, moyennant l'hypothèse 1,  $\Phi$  admet toujours un cycle stable de période finie.

### Hypothèse 2.

$$s < s/\mu < \mu(1+s) < s/\mu^2 \quad (4.31a)$$

Nous introduisons un nouvel intervalle  $I_1$ , ayant les propriétés suivantes:

$$I_1 = [s/\mu, s/\mu^2[; \quad I_1 \cap I_0 = \emptyset; \quad \Phi(I_1) = I_0 \quad (4.31b)$$

Nous décomposons  $D$  en deux sous intervalles  $I_0$  et  $L$ :

$$D = I_0 \cup L; \quad I_0 = D \cap I_0 = [s, s/\mu[; \quad L = D \cap I_1 = [s/\mu, \mu(1+s)[ \quad (4.31c)$$

Comme nous avons  $\Phi(I_1) = I_0$  et  $I_1 \supset L$ , nous concluons que:  $I_0 \supset \Phi(L)$ . De la même façon que précédemment, il faut distinguer plusieurs cas suivant le nombre de points  $A_i$  et  $A_{.i}$  appartenant à  $J$ .

premier cas (cf. figure 18d):  $(s/\mu) < \mu^2 s + \mu < \mu(1+s)$ .

Dans ce cas  $J$  ne contient pas d'antécédents de  $A_0$ . Nous avons alors:  $I_1 \supset J = \Phi^2(I_0)$ . De plus nous savons que  $I_0 \supset \Phi(L)$ . Donc, l'image de  $I_0$  par  $\Phi^3$  est incluse dans  $I_0$ :

$$I_0 \supset \Phi^3(I_0) \quad (4.32)$$

La relation (4.32) implique que  $\Phi$  admet un cycle stable de période finie.

deuxième cas:  $(s/\mu) - 1 < \mu^2 s + \mu < s < s/\mu < \mu(1+s)$ .

De la même façon que précédemment, nous décomposons  $J$  en trois sous intervalles notés  $K = J \cap G = [\mu^2 s + \mu, s[$ ,  $I_0$  et  $L$ , vérifiant les propriétés suivantes:

$$I_0 \cup L = D \supset \Phi(K); \quad I_0 \supset \Phi(L); \quad J = \Phi^2(I_0) = K \cup I_0 \cup L \quad (4.33a)$$

En combinant (4.28a) et (4.33a), nous avons:

$$J = K \cup D; \quad D \supset \Phi(K); \quad D = I_0 \cup L; \quad I_0 \supset \Phi(L) \quad \text{et} \quad J = \Phi^2(I_0) \quad (4.33b)$$

Nous voyons alors que si nous itérons  $\Phi$  le plus petit commun multiple à 2 et 3 (pour les intervalles  $K$  et  $I_0$ ) plus 3 (pour  $L$ ), l'image de l'intervalle  $I_0$  par cet itéré est incluse dans  $I_0$ :



$$I_0 \supset \Phi^{(3+6)}(I_0) = \Phi^9(I_0) \quad (4.33c)$$

Ceci assure que  $\Phi$  admet un cycle stable de période finie.

Nous pouvons maintenant considérer l'hypothèse générale suivante:

Comme  $J$  contient, en fait, un nombre fini de ces points,  $A_{-(k+1)}, A_{-k}, \dots, A_0, \dots, A_n, A_{n+1}$ , Il suffit de le décomposer en autant d'intervalles du type  $K$ ,  $L$  et  $I_j$ ,  $-(k) \leq i \leq n$  nécessaires. Nous avons  $K = J \cap I_{-(k+1)}$  et  $L = J \cap I_{(n+1)}$ . Ces intervalles, disjoints deux à deux, vérifient les propriétés suivantes:

$$I_{-k} \supset \Phi(K); \quad I_{-(m-1)} = \Phi(I_{-m}) \quad m=2, \dots, k$$

$$I_n \supset \Phi(L); \quad I_{m-1} = \Phi(I_m) \quad m=1, \dots, n$$

(4.34)

$$I_0 \cup I_1 \cup \dots \cup I_n \cup L = D \supset \Phi(I_{-1})$$

$$J = \Phi^2(I_0) = K \cup I_{-k} \cup I_{-(k-1)} \cup \dots \cup I_{-1} \cup I_0 \cup \dots \cup I_{(n-1)} \cup I_n \cup L$$

Si nous désignons par  $n_d$  (resp.  $n_g$ ) le plus petit commun multiple des entiers  $2, 3, \dots, (n)$  (resp.  $2, 3, \dots, (k+1)$ ), nous pouvons écrire que:

$$I_0 \supset \Phi^{(n_d+n_g)}(I_0) \quad (4.35b)$$

et nous pouvons conclure que  $\Phi$  admet un cycle stable de période finie.

Comme, pour un couple  $(\mu, s)$  fixé, les points  $A_i$  sont en nombre fini (relations (4.24b et d)), il existe toujours deux entiers  $(k, l)$  tels que (4.34) soit vérifié. Donc, nous voyons que, pour une valeur de  $(\mu, s)$  donnée,  $\Phi$  admet toujours un cycle périodique.

Nous venons de démontrer qu'il existe toujours un entier  $k(\mu, s)$ , tel que:  $I_0 \supset \Phi^{k(\mu, s)}(I_0)$ . Il suffit d'itérer un nombre suffisant de fois pour voir que la longueur de l'intervalle  $\Phi^{n \cdot k(\mu, s)}(I_0)$ , qui est inférieure à  $\mu^{(n \cdot k(\mu, s))} \cdot \text{longueur}(I_0)$ , peut être rendue aussi petite que l'on veut. Donc, lorsque  $n$  devient infiniment grand,  $\Phi^n(I_0)$  se réduit à un point. Ceci démontre que (a)  $\Phi$  admet un cycle périodique, unique, stable, et (b) que ce cycle comporte toujours un point et un seul dans  $I_0$ . De plus, comme  $I_0$  a pour image par  $\Phi$  l'intervalle  $\Phi(I_0) = [\mu s, s[$ , ce dernier intervalle contient, aussi, toujours un point et un seul du cycle. Si donc, la période du cycle est 2, les deux points du cycle sont dans  $I_0$  et  $\Phi(I_0)$ . Enfin, par le même

argument, nous voyons que, si la période du cycle est  $\geq 2$ , deux des points de ce cycle vérifient la propriété précédente, les autres points restants appartiennent aux intervalles du type K, L et  $I_i$  ( $i \neq 0$ ), et chacun de ces intervalles possède au plus un point du cycle. Ceci achève la démonstration.

Il faut noter que cette démonstration est rendue possible grâce à quatre propriétés de l'application  $\Phi$ :

- il existe deux intervalles  $I_0$  et J, tels que, pour toute valeur de  $(\mu, s)$ ,  $J = \Phi^2(I_0)$  et  $D \cap J \neq \emptyset$  (relation (4.25));
- la borne supérieure de J d'abscisse  $\mu(1+s)$  est toujours comprise entre deux points  $A_n$  et  $A_{(n+1)}$  et  $n > 0$ . L'autre borne, d'abscisse  $\mu^2 s + s$ , est comprise entre deux points  $A_{m-1}$  et  $A_m$  et  $-\infty < m \leq n$ . Ceci permet de décomposer J en intervalles du type  $I_i$ , K et L dont les images, par une puissance de  $\Phi$ , sont incluses dans J.
- il suffit de considérer la somme des deux plus petits communs multiples de 2, 3, ..., m (et 2, 3, ..., n) pour que l'image de  $I_0$  par  $\Phi$  itéré le nombre de fois cette somme soit incluse dans  $I_0$ .
- l'unicité du cycle peut se déduire du fait que  $\Phi$  est uniformément contractante sur  $I_0$ .

$\Phi$  admet toujours un cycle stable de période q. Donc, pour tout  $\Delta_0$ , la trajectoire asymptotique est sur ce cycle. De plus, au cours de q stimulations, il ne peut y avoir qu'un nombre entier de réponse, ce nombre p est caractéristique du régime asymptotique de  $\Phi$ . Donc Q est bien indépendante de  $\Delta_0$  et ne peut prendre que des valeurs rationnelles  $p/q$ , avec p et q premiers entre eux et  $p \leq q$ .

Nous allons examiner l'allure de cette fonction Q, lorsqu'on fait varier s, en maintenant  $\mu$  constant, en déterminant l'intervalle de s où la fonction Q garde une valeur constante. Nous savons qu'une trajectoire donnée est périodique et qu'il existe toujours un couple unique de points consécutifs de cette trajectoire qui sont, l'un dans  $I_0$  et l'autre dans  $\Phi(I_0)$ . Prenons en (n-1) le point de la trajectoire appartient à  $I_0$ . Alors, nous allons déterminer les conditions pour lesquelles le système peut donner une réponse à la stimulation suivante n, cette réponse devant appartenir au régime dynamique décrit par la fonction Q. Entre cette réponse, en n, et la j-ième réponse antérieure, il y a un certain nombre de stimulations qui ont été données au système, ce que l'on note, par définition, K(j). Comme  $1/Q$  est le nombre moyen de stimulations entre deux réponses successives, nous pouvons toujours écrire que:

$$K(j) = j/Q + R(j); -1 < R(j) < 1 \quad (4.36)$$

En effet, généralement,  $1/Q$  n'est pas un entier naturel. Donc, l'entier  $K(j)$  vérifie obligatoirement une des deux inégalités suivantes:  $j/Q - 1 \leq K(j) \leq j/Q$  ou bien  $j/Q \leq K(j) \leq j/Q + 1$ , ce qui justifie (4.36). Si  $\Delta_n$  est la valeur prise par la trajectoire en  $n$ , i.e. lorsqu'elle visite l'intervalle  $\Phi(I_0)$ , nous avons toujours, en fonction de la valeur prise par  $\Delta$  au moment de la réponse juste précédente:

$$\Delta_n = (1 + \Delta_{n-K(1)}) \cdot \mu^{K(1)} \quad (4.37a)$$

En effet, entre ces deux réponses, par définition, le système visite l'intervalle  $G$  seulement. L'itération de (4.37a) permet l'expression de  $\Delta_n$  en fonction des  $m$  réponses antérieures. Nous obtenons:

$$\Delta_n = \sum_{i=1}^m \mu^{K(i)} + \Delta_{n-K(m)} \mu^{K(m)} \quad (4.37b)$$

En faisant tendre  $n$  vers  $\infty$ ,  $\Delta_n$  tend vers une grandeur limite, notée  $\Delta$ , donnée par:

$$\Delta = \sum_{j=1}^{\infty} \mu^{K(j)} \quad (4.37c)$$

Cette série est toujours convergente, car  $0 < \mu < 1$ .  $\Delta$  représente donc l'abscisse du point d'arrivée de la trajectoire dans  $\Phi(I_0)$ . Pour une valeur de la fonction  $Q$  donnée, il existe plusieurs combinaisons d'entiers  $K(j)$  compatibles avec la valeur de  $Q$ . Donc, la quantité  $\Delta$  est comprise entre une valeur maximale  $\Delta_{\max}$  et une valeur minimale  $\Delta_{\min}$ . Comme, par définition  $\Delta$  appartient à  $\Phi(I_0) = [\mu s, s[$ , nous avons:

$$\mu s \leq \Delta_{\min} < \Delta_{\max} \leq s \quad (4.37d)$$

A partir de cette chaîne d'inégalités, nous déduisons l'intervalle de  $s$ , pour lequel  $Q$  garde une valeur constante:

$$\Delta_{\max} \leq s \leq \Delta_{\min}/\mu \quad (4.37e)$$

Nous allons introduire une différence entre les entiers notés  $K(j)$ :

$$\begin{aligned} K^+(j) &= \frac{j}{Q} + R^+(j); & R^+(j) &= 1 + \left[ \frac{j}{Q} \right] - \frac{j}{Q} \\ K^-(j) &= \frac{j}{Q} + R^-(j); & R^-(j) &= \left[ \frac{j}{Q} \right] - \frac{j}{Q} \end{aligned} \tag{4.38}$$

Dans tous les cas,  $K^+(j)$  (resp.  $K^-(j)$ ) désigne l'entier juste supérieur ou égal (resp. inférieur ou égal) à  $j/Q$ . Si  $j/Q$  est entier, alors  $K^+(j)=K^-(j)$ . Avec cette notation, nous pouvons exprimer  $\Delta_{\min}$  et  $\Delta_{\max}$  à l'aide des sommes suivantes:

$$\begin{cases} \Delta_{\min} = \sum_{j=1}^{\infty} \mu^{K^+(j)} \\ \Delta_{\max} = \sum_{j=1}^{\infty} \mu^{K^-(j)} \end{cases} \tag{4.39}$$

Pour une valeur de  $Q$  donnée, l'intervalle de  $s$  correspondant à (4.37e) est donné par:

$$\delta s(Q) = \frac{\Delta_{\min}}{\mu} - \Delta_{\max} = \sum_{j=1}^{\infty} \left( \mu^{K^+(j)-1} - \mu^{K^-(j)} \right) \tag{4.40}$$

Deux cas sont à considérer: si  $j/Q$  est entier, alors  $K^+(j)=K^-(j)$ ; et le terme correspondant de la somme (4.40) est non nul; si  $j/Q$  est non entier, alors  $K^+(j)=K^-(j)+1$ , et le terme correspondant est nul. La largeur de l'intervalle est obtenue en sommant sur les indices  $j$  multiples de  $q$ :

$$\delta s\left(Q = \frac{p}{q}\right) = \sum_{r=1}^{\infty} (\mu^{rq-1} - \mu^{rq}) = \frac{(\mu^{q-1} - \mu^q)}{(1 - \mu^q)} \tag{4.41}$$

A partir de ces résultats, nous voyons que la fonction  $Q(s)$  est presque partout constante, avec des plateaux d'ordonnée rationnelle, indiquant que le système a le même comportement pour tout un intervalle de stimulations. Ceci indique qu'il y a un 'phase locking' entre la réponse excitable et le train de stimulations périodiques. Enfin, nous voyons que plus grand est le dénominateur de la fraction  $Q$ , plus petit est l'intervalle

correspondant au domaine des stimulations associées à  $Q$ . La figure (4.19) indique, pour quelques valeurs de  $\mu$ , l'allure de la fonction  $Q$ .

A l'aide des propriétés de l'application  $\Phi$ , nous pouvons préciser les valeurs rationnelles prises par  $Q$ . Pour une valeur de  $\mu$  donnée, et en fonction du seuil  $s$ , il existe plusieurs plateaux pour la fonction  $Q$  (cf. figure (4.19)). Nous nous plaçons à une valeur de  $s=s_c$  qui sépare deux plateaux de la fonction  $Q$ : pour  $s \leq s_c$ , la fonction  $Q(s)=p/q$  et l'application  $\Phi$  admet un point fixe stable de période  $q$ . Pour  $s \geq s_c$ ,  $Q(s)=p'/q'$  et l'application  $\Phi$  admet un point fixe stable de période  $q'$ .  $Q(s)$  étant une fonction croissante, au sens large, de  $s$ , nous avons l'inégalité suivante:  $(p/q) < (p'/q')$ .

Les deux entiers  $q$  et  $q'$  sont obligatoirement premiers entre eux. En effet, si, par exemple,  $q'$  est un multiple de  $q$ , il en résulte que pour  $s > s_c$ ,  $\Phi$  admet, aussi, un cycle de longueur  $q$ . Cette hypothèse contredit le fait que  $\Phi$  admet un seul point fixe périodique pour une valeur de  $s$ . Donc, le plus petit commun multiple à  $q$  et  $q'$  est  $qq'$ . Nous désignons par  $j$  (resp.  $j'$ ) le nombre de réponses obtenues lorsque l'on stimule le système par  $N$  stimulations pour  $s_1=s_c-\delta$  (resp.  $s_2=s_c+\delta$ ), avec  $\delta \rightarrow 0$ . Comme  $qq'$  est la période commune au système pour  $s_1$  et  $s_2$ , nous choisissons  $N=qq'$ . Dans ce cas,  $j$  est égal à  $Np/q=pq'$  pour  $s=s_1$  et  $j'$  est égal à  $Np'/q'=p'q$  pour  $s=s_2$ . Puisque  $Q(s_1) < Q(s_2)$ , pour le même nombre de stimulations, nous avons  $j < j'$ . Quand le paramètre  $s$  traverse la valeur critique  $s_c$  par variation continue, l'accroissement du nombre de réponses pour un même nombre de stimulations doit être l'entier positif minimal. Donc nous avons  $(j'-j)=+1$ . En utilisant la définition de  $j$  et  $j'$ , nous avons pour les entiers  $p, p', q$  et  $q'$ :

$$p'q - pq' = 1 \quad (4.42)$$

Cette relation (4.42) peut être démontrée rigoureusement. Si on considère un domaine du paramètre  $s$  où  $Q(s)=p/q$ , la borne inférieure de ce domaine est  $\Delta_{\max}(p/q)$  et la borne supérieure est  $\Delta_{\min}(p/q)/\mu$ . En utilisant les expressions de ces quantités (cf. (4.39)), la condition pour observer une transition de  $(p/q)$  vers  $(p'/q')$ , lorsque  $s$  traverse  $s_c$ , est donnée par  $A=0$ , où  $A$  est défini par:

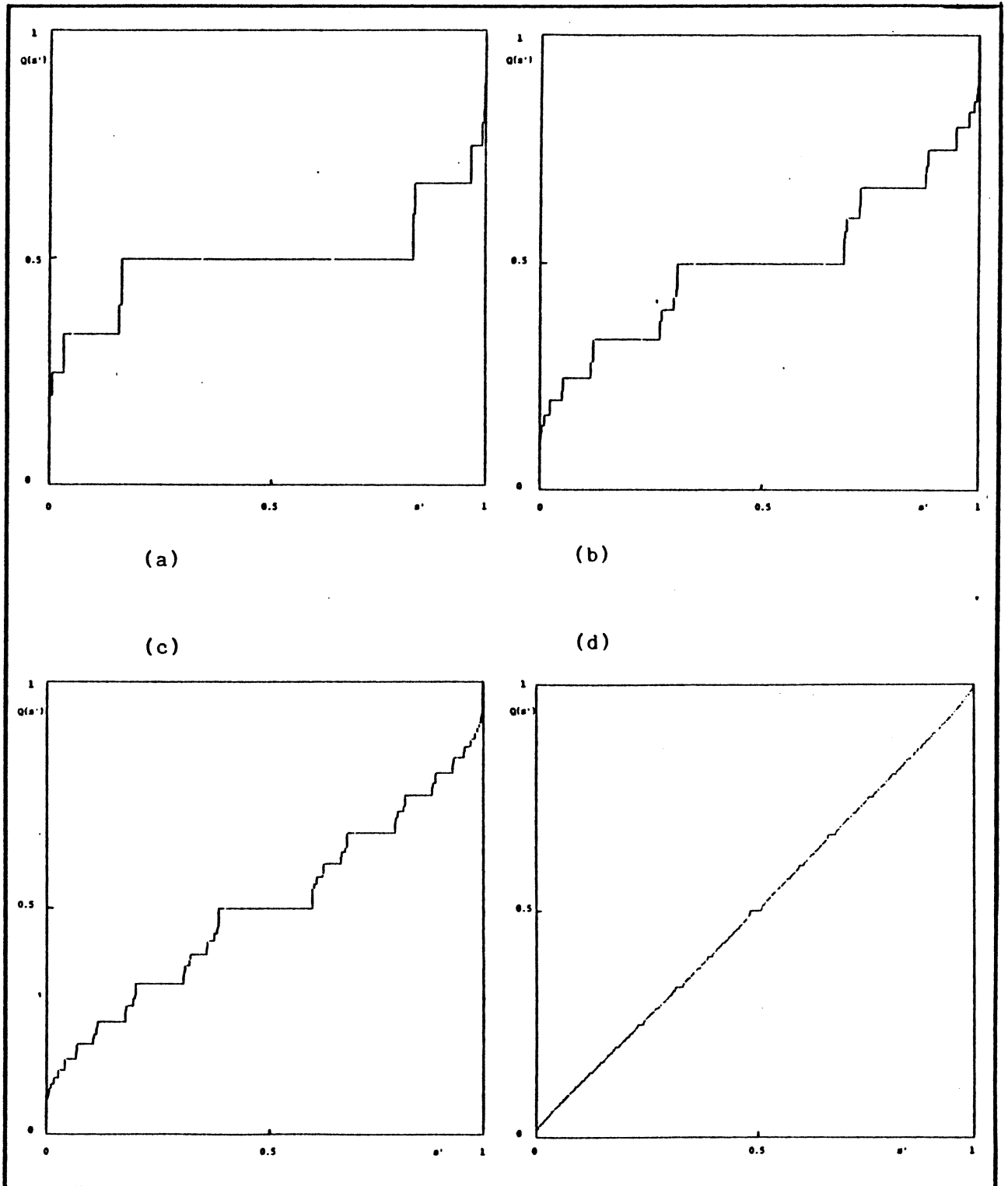


Figure 4.19: Représentation graphique de la fonction  $Q(s)$ , définie par la relation (4.22) du texte. Nous avons donné plusieurs courbes obtenues pour  $\mu=0.2$  (figure 4.19a),  $\mu=0.45$  (figure 4.19b),  $\mu=0.65$  (figure 4.19c) et  $\mu=0.95$  (figure 4.19d). La variable ( $s'$ ) en abscisse est la valeur normalisée du stimulus, définie par  $s'=s/s_{max}$  et  $s_{max}=\mu/(1-\mu)$ . Les valeurs de  $s_{max}$  sont: (a)0.25; (b) 0.8181818...; (c) 1.8571427... et (d) 19.

$$A = \Delta_{\max}\left(\frac{p'}{q'}\right) - \frac{1}{\mu} \Delta_{\min}\left(\frac{p}{q}\right) = \sum_{m=1}^{\infty} \mu^{K^-(m) - K^+(m)-1} \quad (4.43)$$

Pour deux valeurs  $s_1$  et  $s_2$ , arbitrairement proches et encadrant  $s_c$ ,  $\Phi$  admet un période commune  $qq'$ . Nous décomposons l'indice des réponses  $m$  par:

$$m = rpp' + j \quad \text{avec: } 0 \leq j < pp'; \quad r \geq 0; \quad r \text{ et } j \text{ entiers naturels} \quad (4.44)$$

Les entiers  $K^-(m)$ , qui servent à calculer  $\Delta_{\max}$ , deviennent alors:

$$K^-(m) = m \frac{q'}{p'} + R^-(m) = rpp' \frac{q'}{p'} + j \frac{q'}{p'} + R^-(m) = rpq' + \left[ j \frac{q'}{p'} \right]$$

Dans cette égalité et dans les égalités suivantes,  $[x]$  désigne la partie entière de  $x$ . Pour trouver l'expression de  $K^-(m)$ , nous nous sommes servis de la propriété:  $[n+x] = n + [x]$ , où  $n$  est en entier positif et  $x$  un réel.  $\Delta_{\max}$  devient alors égal à:

$$\Delta_{\max}\left(\frac{p'}{q'}\right) = \mu^{[q'/p']} + \mu^{[2q'/p']} + \dots + \mu^{[(pp'-1)q'/p']} + \mu^{pq'} + \mu^{pq'} \{ \mu^{[q'/p']} + \dots + \mu^{[(pp'-1)q'/p']} \} + \dots$$

En regroupant ces différents termes, nous avons définitivement:

$$\Delta_{\max}\left(\frac{p'}{q'}\right) = \frac{\mu^{pq'}}{1 - \mu^{pq'}} + \frac{Z'}{1 - \mu^{pq'}} \quad \text{avec } Z' = \sum_{j=1}^{pp'-1} \mu^{[jq'/p']} \quad (4.45)$$

De la même façon, les entiers  $K^+(m)$ , qui définissent  $\Delta_{\min}$  obéissent à:

$$K^+(m) = m \frac{q}{p} + R^+(m) = rpp' \frac{q}{p} + j \frac{q}{p} + R^+(m) = rp'q + \left[ j \frac{q}{p} \right] + 1$$

La quantité  $\Delta_{\min}$  devient alors:

$$\Delta_{\min}\left(\frac{p}{q}\right) = \mu^{[q/p]+1} + \dots + \mu^{[(pp'-1)q/p]+1} + \mu^{p'q} + \mu^{p'q} \{ \mu^{[q/p]+1} + \dots + \mu^{[(pp'-1)q/p]+1} \} + \dots$$

En sommant ces différents termes, il vient facilement que:

$$\frac{1}{\mu} \Delta_{\min} \left( \frac{p}{q} \right) = \frac{\mu^{p'q-1}}{1 - \mu^{p'q}} + \frac{Z}{1 - \mu^{p'q}} \quad \text{avec} \quad Z = \sum_{j=1}^{pp'-1} \mu^{[jq/p]} \quad (4.46)$$

La condition (4.43), qui exprime que, lorsque s traverse la valeur critique  $s_c$ ,  $Q(s)$  évolue de  $(p/q)$  à  $(p'/q')$ , devient alors:

$$A = \frac{\mu^{pq'} + Z'}{1 - \mu^{pq'}} - \frac{\mu^{p'q-1} + Z}{1 - \mu^{p'q}} \quad (4.47)$$

La transition entre  $(p/q)$  et  $(p'/q')$  existe si l'équation  $A=0$  a au moins une solution en  $\mu$  et  $\mu \in ]0,1[$ . Nous savons que  $p'q > pq'$ . Ceci implique que  $(1 - \mu^{p'q}) > (1 - \mu^{pq'})$ . En tenant compte de cette inégalité et de l'égalité (4.47), nous pouvons déduire que:

$$\mu^{pq'} + Z' \leq \mu^{p'q-1} + Z \quad (4.48a)$$

Nous introduisons la notation suivante:  $p'q - pq' = k_0$ , où l'entier naturel  $k_0$  peut prendre des valeurs arbitraires. Toutefois, comme nous supposons que  $(p'/q') > (p/q)$ , la valeur minimale de  $k_0$  est 1. Avec cette nouvelle notation, l'équation (4.48a) se transforme en:

$$0 \leq \mu^{pq'} (1 - \mu^{k_0-1}) \leq Z - Z' \quad (4.48b)$$

Par définition,  $(Z - Z')$  est égal à:

$$Z - Z' = \sum_{j=1}^{pp'-1} \mu^{[jq/p]} - \mu^{[jq'/p']}$$

Comme  $(q/p) > (q'/p')$ , pour tout entier non nul  $j$ , nous avons  $[jq/p] \geq [jq'/p']$ . Donc, comme  $0 < \mu < 1$ , on a  $(Z - Z') \leq 0$ . Pour rendre compatible ce résultat avec l'inégalité (4.48b), il faut que ou  $\mu = 0$ , ou  $\mu = 1$ , ce qui est exclu car  $\mu \in ]0,1[$ , ou bien  $k_0 = 1$ . Nous retrouvons le résultat (4.42).

Nous en concluons que les deux fractions  $p/q$  et  $p'/q'$  sont les deux termes successifs d'une suite de Farey [Hardy, Wright, 1971]. Une suite de



Farey de fractions de l'intervalle  $[0,1]$  d'ordre  $n$  est l'ensemble de toutes les fractions irréductibles dont le dénominateur n'est pas supérieur à  $n$ . Par exemple, pour  $F_3$ , nous avons:  $F_3=\{0/1,1/3,1/2,2/3,1/1\}$ . Cette condition (4.42) exprime que, pour une valeur de  $\mu$  donnée, il existe un entier  $n(\mu)$ , tel que toutes les valeurs possibles de  $Q(s)$  appartiennent à  $F_{n(\mu)}$ . Pour construire  $F_{n(\mu)+1}$ , il suffit de connaître deux termes successifs de  $F_{n(\mu)}$ , notés par exemple  $(p/q)$  et  $(p''/q'')$ . D'après une propriété de ces suites, ces deux termes vérifient l'égalité  $pq''-p''q=1$ . La nouvelle fraction  $(p'/q')=(p+p'')/(q+q'')$  appartient à  $F_{n(\mu)+1} \setminus F_{n(\mu)}$  [Hardy, Wright, 1971]. De plus, nous avons  $(p/q) < (p'/q') < (p''/q'')$ . Au fur et à mesure que le paramètre  $\mu$  augmente, des plateaux pour la fonction  $Q$  se rajoutent entre les plateaux existants.

Par l'examen d'une suite de Farey d'ordre  $n$ , nous voyons que, si  $p/q \in F_n$ , alors  $(q-p)/q \in F_n$ . Cette propriété est vraie pour  $F_3$ . Le moyen de construction de la suite de rang  $(n+1)$  à partir du rang  $(n)$  indiqué ci-dessus montre qu'elle est aussi vraie à tous les ordres. Comme les domaines d'existence de ces deux régimes  $p/q$  et  $(p-q)/q$  sont identiques, car ne dépendant pas de  $p$ , nous pouvons en conclure que la fonction  $Q(s)$  est symétrique par rapport à la valeur  $s_{\max}/2$ :

$$Q(s_{\max}-s) = 1 - Q(s) \quad \text{pour} \quad s \in [0, s_{\max}] \quad (4.49)$$

Dans le cas où le couple  $(\mu, s)$  donne une fraction  $Q(s)$  pour le système, le nombre moyen de stimulations pour une réponse est de  $1/Q(s)=q/p$  (en comptant la stimulation qui donne une des  $p$  réponses). Ce nombre peut être vu comme l'intervalle moyen entre deux réponses. Nous avons démontré que, dans une série de stimulations, la différence du nombre de stimulations entre deux réponses ne peut excéder, en valeur absolue, 1. Cette condition indique que si  $q/p$  est un entier, la disposition des  $p$  réponses au cours des  $q$  stimulations est régulière, avec  $q/p$  stimulations entre deux réponses. Si  $1/Q$  n'est pas entier, la séquence sera un mélange de deux intervalles consistant en  $r_1$  et  $r_2$  stimulations, avec  $r_1 < 1/Q < r_2$  et  $r_2 - r_1 = 1$ .

Nous avons étudié, dans un premier temps, la dépendance de  $Q$  en fonction du stimulus. Maintenant, nous allons analyser, à stimulation  $s$  constante, l'effet de la période de la pulsation. Ce paramètre agit via  $\mu$  par la relation (4.20c). Comme  $\gamma_0$  est une constante, nous considérons la période normalisée  $\tau = T/\tau(\gamma_0)$  et la fréquence correspondante  $\nu = 1/\tau$ . Le

comportement du système est caractérisé par la fonction  $Q$ , définie en (4.22), et la fréquence de réponse donnée par:

$$v_r = Q.v \quad (4.50)$$

A l'aide de ces nouveaux paramètres, le paramètre  $\mu$  devient:

$$\mu = \exp\{-\tau\} = \exp\left\{-\frac{1}{v}\right\} \quad (4.51)$$

Pour une stimulation donnée, il est facile de comprendre que le système répond à toutes les stimulations lorsque la fréquence de stimulation est proche de 0. Il en résulte donc que  $Q=1$ . Par (4.51), la fréquence de réponse,  $v_r$ , est identique à la fréquence excitatrice  $v$  (cf. aussi 4.6.2). De par la relation (4.51), nous voyons que, si  $v$  augmente,  $\mu$  augmente aussi. La situation précédente dure tant que  $s \geq s_{\max} = \mu/(1-\mu)$ . La condition  $s = s_{\max}$  permet de trouver la première fréquence de coupure du système comme étant:

$$v_c = -\frac{1}{\ln\left(\frac{s}{1+s}\right)} \quad (4.52)$$

Au delà de cette valeur, la fonction  $Q$  diminue, indiquant que le système est incapable de répondre à certaines stimulations, car il est dans la période réfractaire due à la réponse précédente.

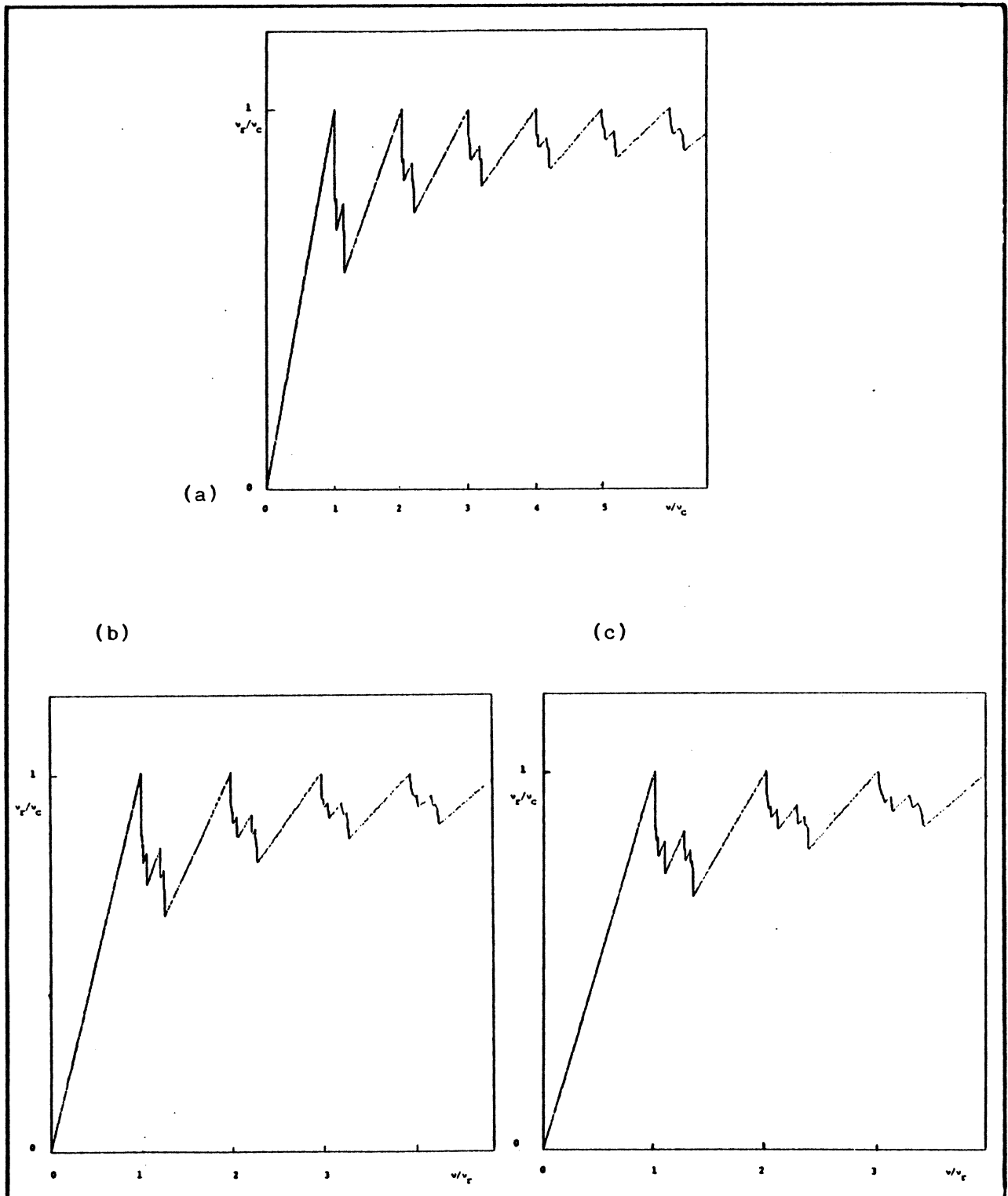
Lorsque  $\mu \rightarrow 1_-$ , ou, en d'autres termes, lorsque  $v \rightarrow +\infty$ , le système n'est capable de répondre qu'à certaines stimulations et la fréquence de réponse devient constante. De par la définition de  $v_r$ , la fraction  $Q$  se comporte comme  $1/v$ , et donc le système répond avec une période de  $1/v$ . La situation est alors équivalente à la situation fictive suivante où le système serait stimulé par un train de pulses de période  $1/v_r$  et dont la fraction  $Q$  caractéristique vaudrait 1. Comme chaque stimulation est efficace, le paramètre  $\mu$  qui correspond à  $1/v_r$  est tel qu'il vérifie la relation:  $s_{\max}(\mu) \leq s$ . En prenant le cas limite  $s_{\max}(\mu) = s$  et en écrivant cette relation explicitement, nous avons:

$$s = \frac{\exp(-1/v_r)}{1 - \exp(-1/v_r)}$$

(4.53)

L'inversion de (4.53) permet de montrer que  $v_r$  est égale à la fréquence de coupure  $v_c$  donnée par (4.52). En fait, il est facile de vérifier qu'on a toujours les inégalités suivantes:  $0 \leq v_r \leq v_c$ . Cette constatation recoupe les conclusions de l'analyse du 4.6.2. Il faut noter que la fonction  $Q(v)$  est presque partout constante, un plateau correspondant à une valeur constante de  $Q$  pour tout un domaine de  $v$ . La représentation de  $v_r(v)$  est donc une fonction en dents de scie. Cette fonction augmente de façon linéaire sur les plateaux de la fonction  $Q(v)$  avec la pente  $Q(v)$  (cf. figure (4.20)).

Nous allons, à partir des valeurs de l'état stationnaire  $\gamma_0$ , du seuil  $\gamma$  et du maximum de la réponse  $\gamma_{\max}$  du système excitable (cf. 4.2), estimer la période réfractaire. L'état stationnaire pour la réponse de relais décrite dans la section (4.2) vaut  $\gamma_0=0.0284$ , le seuil  $\gamma \approx 3\gamma_0=0.0852$  et le maximum de la réponse,  $\gamma_{\max}=6.4$ , mesuré sur le premier pic de la figure (4.5). A l'aide des paramètres donnés dans le Tableau II, nous voyons que  $\bar{p}_T(\gamma_{\max})=0.015$ ,  $\tau(\gamma_0)=3\text{min}$  et  $\bar{p}_T(\gamma_0)=0.840$ . La quantité  $P$ , définie par (4.20c), vaut alors:  $P = \bar{p}_T(\gamma_0) - \bar{p}_T(\gamma_{\max}) = 0.825$ . Nous supposons que le lien entre le paramètre  $s$  et le seuil d'excitation sont égaux, ce qui correspond à la plus simple relation possible entre ces deux quantités. L'estimation numérique du seuil de sensibilité est de  $3\gamma_0$ . Le paramètre  $s$ , défini par (4.20c), vaut alors, en supposant un lien linéaire entre  $s$  et  $\gamma$ :  $s = (3\gamma_0/P) = 0.103$ . La fréquence de coupure normalisée, donnée par (4.52), est:  $v_c = 0.4217$ . A partir de l'analyse du paragraphe (4.6.2), nous savons que la période réfractaire est l'inverse de la fréquence de coupure. Cette remarque permet de proposer, pour la période réfractaire, l'estimation suivante:  $T_R = \tau(\gamma_0)/v_c = 7.113\text{min}$ . On peut déterminer une période réfractaire d'observation comme la durée de temps nécessaire entre deux stimulations pour que le système puisse donner une réponse égale à la moitié d'une réponse isolée maximale. A partir des données de la figure (4.7), la période réfractaire est estimée par  $T \approx 8.4\text{min}$ . L'accord entre les deux estimations est moins bon que celui obtenu dans le paragraphe (4.6.1) pour l'amplitude de variation du récepteur  $\rho_T$  au cours des oscillations. Toutefois, le paramètre  $T_R$  estime la période réfractaire avec un bon ordre de grandeur.



**Figure 4.20:** Représentation graphique de la fonction  $(v_r/v_c)=(v/v_c)Q(v)$ , définie par la relation (4.50) du texte (représentant la fréquence de réponse normalisée par la fréquence de coupure) en fonction de la fréquence excitatrice normalisée par la fréquence de coupure. Les courbes indiquées sont obtenues pour plusieurs valeurs du stimulus:  $s=0.3$  (figure 4.20a);  $s=0.5$  (figure 4.20b) et  $s=0.7$  (figure 4.20c). Les fréquences de coupure correspondantes sont: (a) 0.68197143...; (b) 0.91025922... et (c) 1.1270105. Il faut noter que ces fréquences sont elles mêmes normalisées par  $(\tau(\gamma_0))^{-1}$ , ce qui explique l'absence d'unités.

Le désaccord entre les deux estimations provient (a) de l'utilisation des équations donnant l'évolution du récepteur valables, en toute rigueur, lorsque  $\gamma = \text{constante}$  pour analyser la réponse excitable et (b) de la simplification qui consiste à poser que  $P(\gamma_{0n})$  est nul lorsqu'il n'y a pas de stimulation (cf. équations (4.20b)). Si on conserve deux valeurs  $P_1 = P(\gamma_{0n})$  avec stimulation (ancienne quantité  $P$ ) et  $P_2 = P(\gamma_{0n})$  sans stimulation (n.b.  $0 \leq P_2 < P_1$ ), la fonction (4.21) est légèrement plus complexe et elle est donnée par:

$$\Delta_n = \mu \cdot (\Delta_{n-1} + P_{12} + (1 - P_{12}) \cdot U(s - \Delta_{n-1})) \quad (4.54)$$

où  $P_{12} = P_2/P_1 = P_2/P$ ,  $\Delta, s$  et  $\mu$  gardant la même définition.

#### 4.6.4 Modification de l'amplitude et de la fréquence d'un train périodique de pulses par un système excitable.

Ce paragraphe consiste en une généralisation des résultats du paragraphe précédant. En effet, en 4.6.3, nous avons considéré que le système est excité toutes les unités de temps. Maintenant, nous supposons que le train d'excitations, toujours périodique, possède une période plus grande que l'unité. Donc, les réponses du système excité sont données par une généralisation de la relation (4.21) qui prend, désormais la forme suivante:

$$\Delta_{n+1} = \mu(\Delta_n + E_n \cdot U(s - \Delta_n)) \quad (4.55)$$

$E_n$  désigne la variable excitation: si  $E_n = 1$ , le système est excité, et son évolution est donnée par une équation du type (4.21); si  $E_n = 0$ , il n'y a pas d'excitation, et la réponse  $\Delta$ , multipliée par  $\mu$ , décroît.

Nous allons examiner, dans un premier temps, la réponse du système à un train périodique de stimulations de la forme:

$$E_n = [1(r_1)0(r_2)]^\infty \quad (4.56)$$

Ceci est une écriture symbolique pour représenter un train, de période  $r = r_1 + r_2$ , où il y a  $r_1$  stimulations, suivies de  $r_2$  absences de stimulations. En décomposant les réponses, il est facile de voir que:

$$\Delta_{n+r} = \mu^{r_2} \Phi^{(r_1)}(\Delta_n) = \mu^{r_2} \Delta_{n+r_1} \tag{4.57}$$

Considérons la valeur de  $\Delta$  au rang  $n+r+1$ :

$$\Delta_{n+r+1} = \Phi(\Delta_{n+r}, \mu, s) = \mu(\Delta_{n+r} + U(s - \Delta_{n+r})) = \mu(\mu^{r_2} \Delta_{n+r_1} + U(s - \mu^{r_2} \Delta_{n+r_1})) \tag{4.58}$$

Définissons la fonction  $G$  par l'égalité suivante:

$$\Delta_{n+r+1} = G(\Delta_{n+r_1}) = \mu(\mu^{r_2} \Delta_{n+r_1} + U(s - \mu^{r_2} \Delta_{n+r_1})) \tag{4.59a}$$

La fonction  $G$  est topologiquement conjuguée à une fonction de la famille  $\Phi$ , étudiée en 4.6.3:

$$h(x) = \mu^{r_2} x; \quad h^{-1}(x) = \frac{x}{\mu^{r_2}}; \quad h \circ G \circ h^{-1}(\Delta_{n+r_1}) = \Phi(\Delta_{n+r_1}, \mu^{r_2+1}, s) \tag{4.59b}$$

Or, comme  $\Phi(., \mu^{r_2+1}, s)$  et  $\Phi(., \mu, s)$  sont des applications de la famille étudiée en (4.6.3), elles admettent des cycles périodiques stables. Nous désignons par  $q'$  et  $q$  les périodes respectives de  $\Phi(., \mu^{r_2+1}, s)$  et  $\Phi(., \mu, s)$ . Donc, comme  $G$  est topologiquement conjuguée à  $\Phi(., \mu^{r_2+1}, s)$ , elle admet elle aussi un cycle de période  $q'$ , unique et stable.  $\Phi^{(r_1)}$  admet un cycle de période  $q$ , car  $\Phi(., \mu, s)$  admet un cycle de période  $q$ . Ceci se voit en écrivant que  $r_1 = jq + m$ ,  $j \geq 0$ ,  $0 < m < q$ , et en utilisant l'unicité du cycle pour une fonction de la famille étudiée. A partir de (4.59) et (4.57), nous pouvons écrire:

$$\Delta_{n+r+1} = G \circ \Phi^{(r_1)}(\Delta_n) \tag{4.60}$$

Comme  $G$  et  $\Phi$  sont périodiques, la suite des réponses au train de stimulations (4.57) est aussi périodique.

La généralisation à un train arbitraire et périodique de pulsations, de la forme suivante, est immédiate:

$$E_n = [1^{(r_1,1)} 0^{(r_2,2)} \dots 1^{(r_1,i)} 0^{(r_2,i)} \dots]^\infty \tag{4.61}$$

Il en résulte que le comportement du système est périodique, comme on peut s'en rendre compte en reprenant la démonstration ci-dessus, obtenue pour le cas simple.

Cette généralisation des résultats du paragraphe 4.6.3 permet de comprendre comment agissent les pulses de cAMP sur les cellules excitables qui donnent la réponse de relais. La forme du train de stimulations peut être vue comme la série de pulses de cAMP générée par le centre organisateur au cours de l'agrégation.

Nous voyons, tout d'abord, qu'il y a invariance qualitative de la réponse au train de pulses, que ce train ait une période de 1 (section 4.6.3), ou bien une période arbitraire (cette section). Comme cette réponse de relais sert, aussi, de signal excitateur pour d'autres cellules, nous voyons que cette invariance est une propriété essentielle, qui rend possible la cohérence du comportement des amibes au cours de la propagation du signal et de l'agrégation. Si, de plus, nous avons  $r_2 \gg r_1$  (i.e. les stimulations sont regroupées en "rafales" (bursting)), la période résultante est  $r$ . En effet, durant la phase  $0(r_2)$ , le système se rapproche de son état stationnaire stable (i.e.  $\Delta=0$ ), et la série d'excitations suivantes est toujours efficace. Ceci montre l'intérêt d'une synthèse pulsatile du cAMP, puisque la période de propagation du signal est celle de la génération du signal.

Enfin, il faut signaler que cette analyse, conduite dans la section (4.6) peut être utilisée, en changeant ce qu'il faut changer, dans le cas d'autre système excitables, comme la membrane des neurones. En utilisant la propriété d'invariance du comportement d'une population d'entités excitables (les neurones) décrits par l'équation (4.55), on peut comprendre l'apparition d'un ordre macroscopique dans l'activité globale du cerveau (EEG, par exemple).

## Chapitre 5: Résultats (deuxième partie).

### 5.1 Oscillations en "rafales".

5.1.1 Oscillations en rafales .

5.1.2 Excitabilité complexe.

5.1.3 Exemples d'oscillations en rafales.

### 5.2 Chaos.

5.2.1 Description générale.

5.2.2 Application de Poincaré.

5.2.3 Routes vers les oscillations aperiodiques.

5.2.4 Signification physiologique.

5.2.5 Exemples d'oscillations chaotiques.

### 5.3 Birhythmicité.

5.3.1 Description générale.

5.3.2 Exemples de birhythmicité.

Dans le chapitre 4, on a étudié le système dans le cas où le substrat ATP peut être considéré comme constant. Il en résulte que le système différentiel est à trois variables,  $(\rho_T, \beta, \gamma)$ . Toutefois, comme il y a dépendance linéaire entre  $(d\beta/dt)$  et  $\gamma$ , ces deux variables évoluent en phase. Donc, en fait, le système d'équations étudiées dans le chapitre 4 est fondamentalement à deux variables  $(\rho_T, \gamma)$ . Il en résulte que les comportements les plus complexes sont des oscillations autonomes, correspondant à des cycles limites attracteurs dans le plan de phase. A cette simplicité dans la dynamique correspond un seul mécanisme moléculaire à l'origine des oscillations: l'autocatalyse exercée par le



cAMP sur sa propre synthèse et une limitation de cette autocatalyse par la désensibilisation du récepteur qui dépend de la concentration de cAMP.

En fait, l'épuisement du pool de substrat ATP est une autre source de limitation pour la production de cAMP. Cette limitation, conjuguée à l'autocatalyse, est capable de générer, elle aussi, des oscillations autonomes. Ce type d'oscillations est comparable aux oscillations de la glycolyse [Goldbeter, Lefever, 1972] et au premier mécanisme d'oscillations pour le système de signaux de D. discoideum [Goldbeter, 1975; Goldbeter, Segel, 1977].

Dans le Chapitre 4 ce dernier mécanisme ne joue pas de rôle, car le substrat de l'adénylate cyclase est contraint à de faibles variations. Ces faibles variations sont dues au terme  $-k'\alpha$  dans l'équation cinétique  $d\alpha/dt$  et aussi par le fait que l'activité de l'adénylate cyclase (i.e. la production de cAMP sur une période) qui consomme du substrat est exactement compensée par l'apport de substrat durant une période (c.f. paragraphe 6.2.2). Lorsque la variable  $\alpha$  est "libérée" de cette contrainte, il en résulte que, dans certaines conditions qu'il reste à examiner, le système de signaux pour les amibes D. discoideum comporte deux oscillateurs couplés en parallèle.

Lorsque ces deux oscillateurs jouent, le système différentiel qui décrit le système de signaux est, au minimum, à 3 variables:  $\rho_T, \gamma$  et  $\alpha$ . Il faut que la variable  $\alpha$  ne soit pas "tamponnée" fortement par l'environnement biochimique et donc il faut utiliser les systèmes différentiels du chapitre 3 dans la limite où  $k' \rightarrow 0$ . Dans ce chapitre, nous faisons intervenir l'hypothèse de deux molécules se fixant sur le récepteur (schéma a'-j') et non de deux molécules de récepteur nécessaires pour activer l'adénylate cyclase (schéma a-j) comme c'était le cas dans le chapitre 4. Cette dernière différence n'est pas très importante quant aux conséquences dynamiques.

Ce système différentiel est obtenu, à partir des équations (3.9), où l'on suppose que la variable  $\beta$  est dans un état quasi-stationnaire:

$$\frac{d\rho_T}{dt} = -\rho_T f_1(\gamma) + (1-\rho_T) f_2(\gamma)$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \sigma^* \Phi(\rho_T, \gamma, \alpha) - k_e \gamma$$

$$\frac{d\alpha}{dt} = (v^* - \sigma^* \Phi(\rho_T, \gamma, \alpha)) / F$$

avec:

$$f_1(\gamma) = \frac{k_1 + k_2 \gamma^2}{1 + \gamma^2}; \quad f_2(\gamma) = \frac{k_1 L_1 + k_2 L_2 c^2 \gamma^2}{1 + c^2 \gamma^2}$$

$$\Phi(\rho_T, \gamma, \alpha) = \frac{\alpha(\lambda\theta + \epsilon Y)}{1 + \alpha\theta + \epsilon Y(1 + \alpha)}; \quad Y = \frac{\rho_T \gamma^2}{1 + \gamma^2}$$

Ces équations diffèrent légèrement des équations ( 3.9) en ce sens que l'on a défini les paramètres  $\sigma^*$ ,  $v^*$  et F par:

$$\sigma^* = \sigma.F; \quad v^* = v.F; \quad F = \frac{qk_i}{(k_i + k_i)h}$$

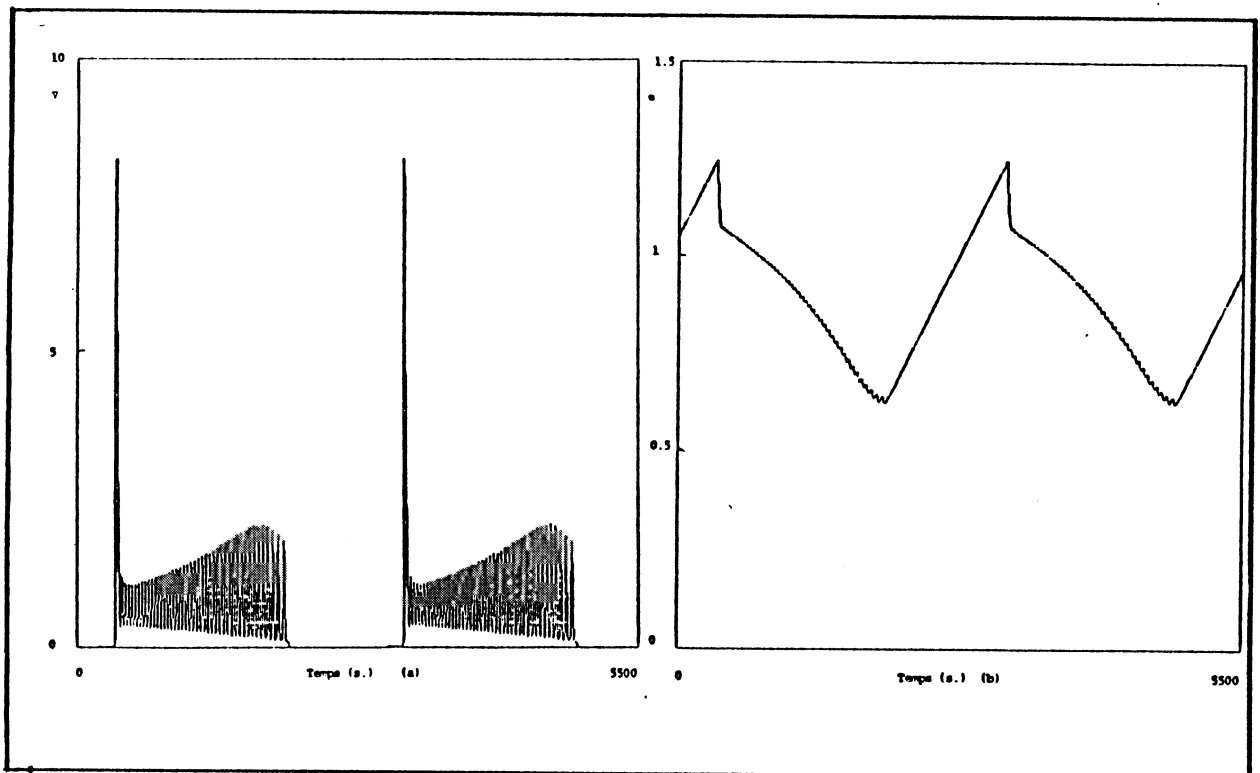
(5.1 )

Ce chapitre est consacré à la présentation des résultats qui sont la conséquence des interactions entre ces deux mécanismes d'oscillations. Ces résultats ne sont pas directement rattachés à des résultats expérimentaux et demeurent largement spéculatifs lorsqu'ils sont appliqués au cas de D. discoideum.

### 5.1.1 Oscillations en "rafales".

Cette section est consacrée à l'étude des oscillations qui résultent de la superposition des deux mécanismes et qui conduisent à des oscillations périodiques [Goldbeter et al., 1984; Martiel, Goldbeter, 1985a]. Le terme d'oscillations en rafales essaie de rendre le terme de "bursting", employé en anglais. La figure ( 5.1) donne une illustration du phénomène d'oscillations en rafales. On voit que l'activité de l'adénylate cyclase se distribue en phases où son activité est périodique avec une haute fréquence et en phases où ce même enzyme est quiescent. L'examen de l'allure de la variable  $\alpha$  permet de distinguer les effets des deux mécanismes. Tout d'abord, nous voyons que la variable  $\alpha$  n'oscille pas avec une petite amplitude comme c'était le cas dans les phénomènes décrits dans le Chapitre 4. Ensuite les oscillations de cette variable peuvent être clairement décomposées en deux phases. Une première phase, où  $\alpha$

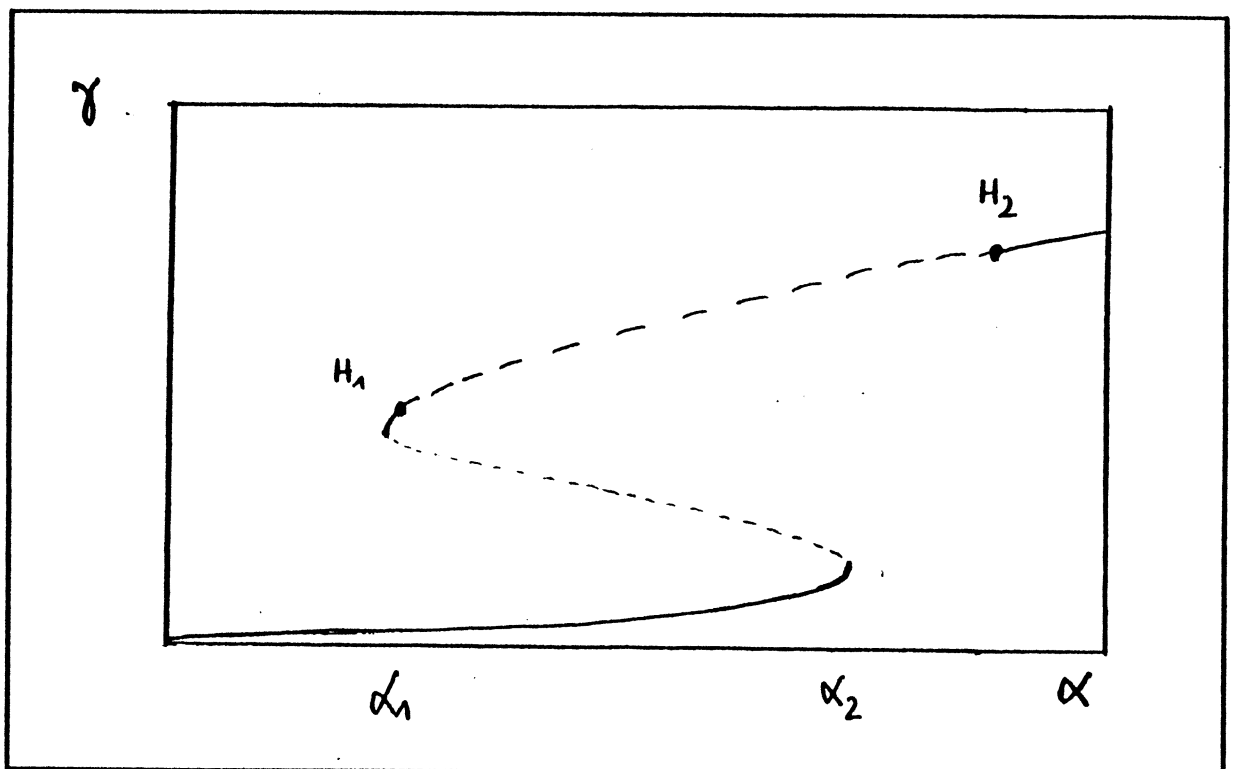
augmente de façon linéaire avec le temps. Une seconde phase, où la variable  $\alpha$  décroît avec une légère modulation périodique. La phase de croissance de  $\alpha$  correspond à la phase de quiescence de l'adénylate cyclase. Les variables  $\rho_T$  et  $\gamma$  varient peu et sont proches, respectivement, de 1 et de 0. Durant la phase de décroissance pour  $\alpha$ , l'adénylate cyclase est activée et il y a des oscillations rapides pour les variables  $\rho_T$  et  $\gamma$ . Ces oscillations sont dues au mécanisme exposé dans le chapitre 4, et font intervenir la désensibilisation du récepteur.



**Figure 5.1:** Oscillations en rafales. Les oscillations de  $\gamma$ , (figure ( 5.1a)), montrent clairement la phase de quiescence pour l'adénylate cyclase, où  $\gamma$  est pratiquement nul, et la phase d'activation du même enzyme, où  $\gamma$  oscille avec une période de l'ordre de la minute. Les oscillations pour la variable  $\alpha$ , (figure ( 5.1b)), montrent que le substrat s'accumule lors des phases de quiescence pour l'adénylate cyclase, et se consomme lors des phases d'activité. La variation de  $\alpha$  est largement plus grande dans ce type d'oscillations que dans celles illustrées en figure ( 4.1). Ceci indique que le second mécanisme, fondé sur la limitation de l'autocatalyse par l'épuisement de substrat, joue son rôle. Ces oscillations sont obtenues par intégration des équations ( 5.1) pour les valeurs suivantes des paramètres:  $k_1=0.15.s^{-1}$ ;  $k_2=0.06.s^{-1}$ ;  $L_1=316.2277$ ;  $L_2=0.03162277$ ;  $c=100$ ;  $\sigma^*=32.s^{-1}$ ;  $q=4000$ ;  $k_e=0.35s^{-1}$ ;  $k_i=0.6s^{-1}$ ;  $k_f=0.4s^{-1}$ ;  $\varepsilon=0.2$ ;  $\lambda=\theta=0.01$ ;  $h=5$ . Le paramètre  $v$ , qui gouverne l'input de substrat, est fixé à  $v^*=0.18.s^{-1}$ .

Pour chaque pic de synthèse de cAMP un peu d'ATP est consommé car il n'y a pas compensation exacte entre l'apport d'ATP et sa consommation. Ceci se traduit par une décroissance globale de  $\alpha$ , avec une oscillation de faible amplitude. Cette modulation périodique a une période identique à la période des oscillations en  $\rho_T$  et  $\gamma$ . Cette tendance pour l'ATP à diminuer et à augmenter est responsable du déclenchement des phases d'oscillations à haute fréquence et des phases de quiescence.

Pour expliquer ce type de comportements, nous utilisons le fait que la variable  $\alpha$  est une variable lente par rapport aux variables  $\rho_T$  et  $\gamma$ . La figure ( 5.2) montre la valeur de ces états stationnaires du sous système  $(\rho_T, \gamma)$  en fonction de  $\alpha$ .



**Figure 5.2:** Etats stationnaires et diagramme de stabilité. Cette figure indique l'allure des états stationnaires du système d'équations ( 5.1) où on considère  $\alpha$  comme un paramètre. Afin de conserver la clarté du schéma, les courbes ne sont pas dessinées à l'échelle. Pour  $\alpha_1 \leq \alpha \leq \alpha_2$ , le système admet trois états stationnaires simultanés. Nous avons indiqué les trois branches correspondantes: la branche inférieure ( $\gamma$  faible) est toujours stable; la branche médiane ( $\gamma$  intermédiaire) où les états stationnaires sont des points selle et la branche supérieure ( $\gamma$  élevé) où les états stationnaires sont soit stables, soit instables (bifurcations de Hopf en  $H_1$  et  $H_2$ ). Dans les oscillations de la figure ( 5.1), la variable  $\alpha$  évolue entre les valeurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  qui donnent les limites de coexistence de trois états stationnaires.

Ceci permet de découpler la variation du couple  $(\rho_T, \gamma)$  de celle de la variable  $\alpha$ . Nous pouvons alors discuter le comportement du système complet à trois variables en considérant le portrait de phase du sous système  $(\rho_T, \gamma)$  pour plusieurs valeurs de  $\alpha$ , considéré comme paramètre. En particulier, il faut noter l'existence de trois états stationnaires simultanés pour  $\rho_T$  et  $\gamma$  lorsque  $\alpha$  est compris entre  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ . Nous voyons par comparaison entre les figures ( 5.1) et (5.2) que la variable  $\alpha$  évolue entre les valeurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ . Lorsque  $\alpha$  est considéré comme un paramètre, la branche d'états stationnaire inférieure (caractérisée par une valeur faible de  $\gamma$ ) est stable, alors que la branche d'états stationnaires supérieure (caractérisée par une valeur forte de  $\gamma$ ) peut être soit stable soit instable (cf. section 6.1). La branche supérieure devient instable par une bifurcation de Hopf. Il en résulte que dans le plan de phase  $(\rho_T, \gamma)$ , qui est le plan où évolue le système lorsqu'on considère  $\alpha$  comme un paramètre, l'état stationnaire de la branche supérieure est entouré d'un cycle limite stable. Ce cycle limite correspond à des oscillations dues au mécanisme fondé sur la désensibilisation du récepteur, puisque ATP est fixé arbitrairement constant. La branche intermédiaire correspond à des états stationnaires instables où une des valeurs propres de la matrice Jacobienne est réelle positive et l'autre négative. Lorsque  $\alpha$  n'est plus un paramètre, cette branche d'états stationnaires points selles se transforme en états stationnaires instables donnant lieu à des oscillations autonomes (cf. section 6.2), les deux nouvelles bifurcations de Hopf étant dans le voisinage des points  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ . C'est cette nouvelle branche de solutions périodique qui est à l'origine du second mécanisme d'oscillations car elle fait intervenir la variable  $\alpha$ .

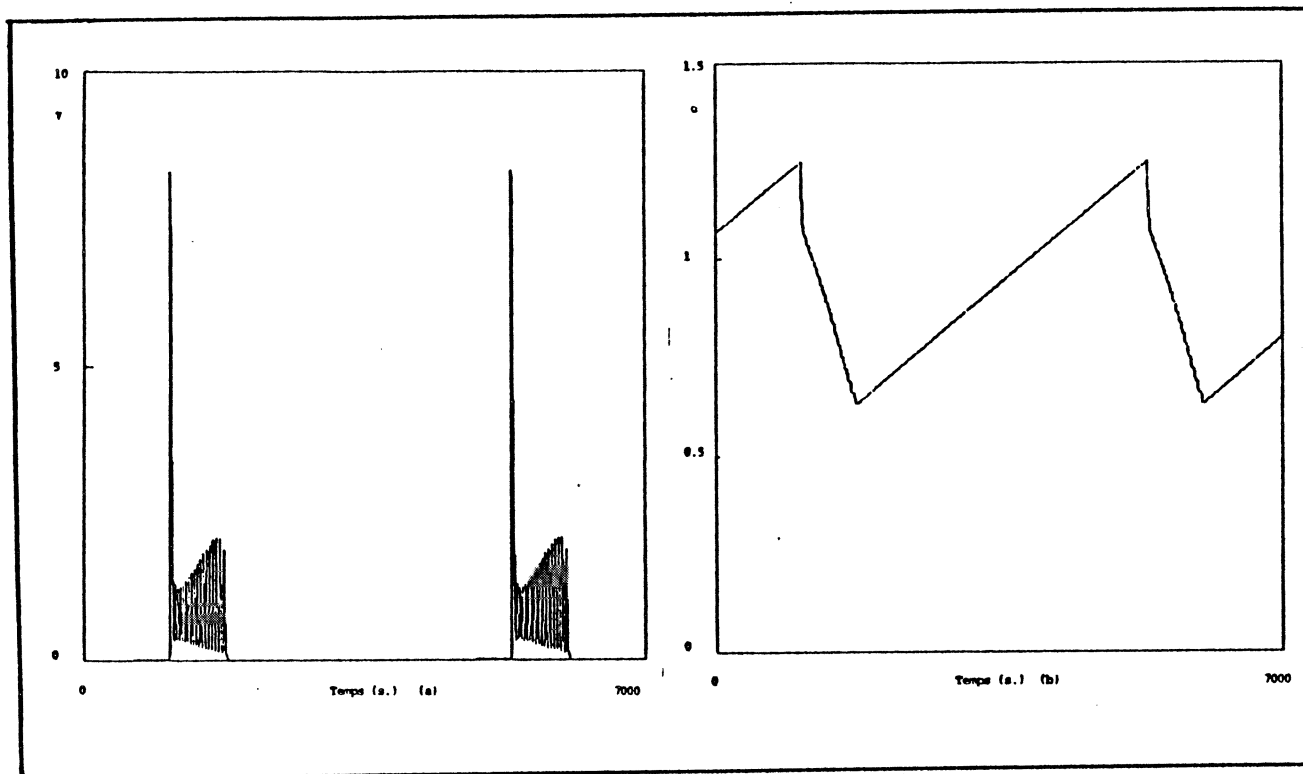
A partir de ces constatations, nous pouvons décrire le mécanisme donnant lieu aux oscillations du type oscillations en rafales illustrées en figure ( 5.1). Supposons que le paramètre  $v^*$ , qui donne la quantité d'ATP fournie au système par unité de temps, est tel que l'état stationnaire est placé sur la branche intermédiaire des états stationnaires (cf. Fig.5.2). Si les conditions initiales sont choisies sur la branche inférieure, l'activité moyenne de l'adénylate cyclase est inférieure à  $v^*$  et donc l'ATP s'accumule. Il en résulte une augmentation lente de la variable  $\alpha$ . Comme cette branche est stable (lorsque  $\alpha$  est paramètre), il en résulte que les variables  $\rho_T$  et  $\gamma$  se situent dans le voisinage de leurs valeurs stationnaires respectives. Ce mécanisme explique la phase de croissance  $\alpha$  accompagnée d'une faible activité pour l'adénylate cyclase. Lorsque la valeur de  $\alpha$  atteint  $\alpha_2$ , il n'y a plus d'état stationnaire stable

(correspondant à une faible activité de l'adénylate cyclase) dans le système réduit où  $\alpha$  est un paramètre. Les calculs de la section 6.2 montrent clairement que le comportement du système est modifié brusquement par le saut des variables ( $\rho_T, \gamma$ ) de valeurs caractéristiques de la branche inférieure à des valeurs caractéristiques de la branche supérieure. Comme cette dernière branche est instable, le premier mécanisme d'oscillations, basé sur la désensibilisation du récepteur est activé. De plus, l'activité moyenne de l'adénylate cyclase sur une période d'oscillations dues au premier mécanisme est telle que l'ATP consommé est supérieur à l'ATP fourni au système. Il y a décroissance du niveau moyen de la variable  $\alpha$  au cours d'un cycle. La fréquence et l'amplitude de ces oscillations dépendent de la valeur exacte prise par la variable  $\alpha$ . Il en résulte une modification de la fréquence et de l'amplitude instantanée des oscillations au fur et à mesure que le niveau de l'ATP décroît. Deux cas sont à considérer: s'il existe un continuum de solutions périodiques entre deux points de bifurcation de Hopf sur la branche supérieure, la variable  $\alpha$  diminue jusqu'à la valeur  $\alpha_1$  (cf. figure ( 5.1a)). (b) Par contre, si cette même famille de solution périodique est issue d'une bifurcation de Hopf d'une part mais disparaît par une bifurcation globale (orbite homocline, cf. section 6.2) pour une valeur  $\alpha = \alpha'$  intermédiaire entre  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , la phase à oscillation à haute fréquence finira lorsque  $\alpha$  atteint la valeur  $\alpha'$  (cf. figure ( 5.1b)). Dans les deux cas, les variations de  $\alpha$  parcourent l'intervalle  $[\alpha_1, \alpha_2]$  tant qu'existe, pour la valeur instantanée de  $\alpha$ , un attracteur du type cycle limite, stable entourant l'état stationnaire instable de la branche supérieure.

La durée de la phase de quiescence de l'adénylate cyclase dépend essentiellement de la rapidité ou de la lenteur avec laquelle le substrat s'accumule. Si on diminue fortement le paramètre  $v^*$ , la période des oscillations en rafales doit augmenter, comme le montre la figure (5.3). Sur la figure (5.3a), nous voyons aussi que la durée de la phase d'activité pour l'adénylate cyclase est diminuée. Enfin, il faut noter (cf. figure (5.3b)) que la variable  $\alpha$  varie toujours entre  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , comme sur la figure ( 5.1). En effet, l'existence de trois états stationnaires pour le système où  $\alpha$  est constant est indépendante de  $v^*$ .

En modifiant la valeur de certains paramètres, on peut contrôler la stabilité de la branche supérieure. Si celle-ci est entièrement stable, nous avons des oscillations de relaxation où l'adénylate cyclase passe alternativement d'un état activé à un état non activé avec une grande

période. Les différents degrés de l'activation de l'adénylate cyclase correspondent à des oscillations du second mécanisme. Si l'état stationnaire est instable sur un petit intervalle de paramètres, la phase d'oscillations à haute fréquence est limitée à cet intervalle.

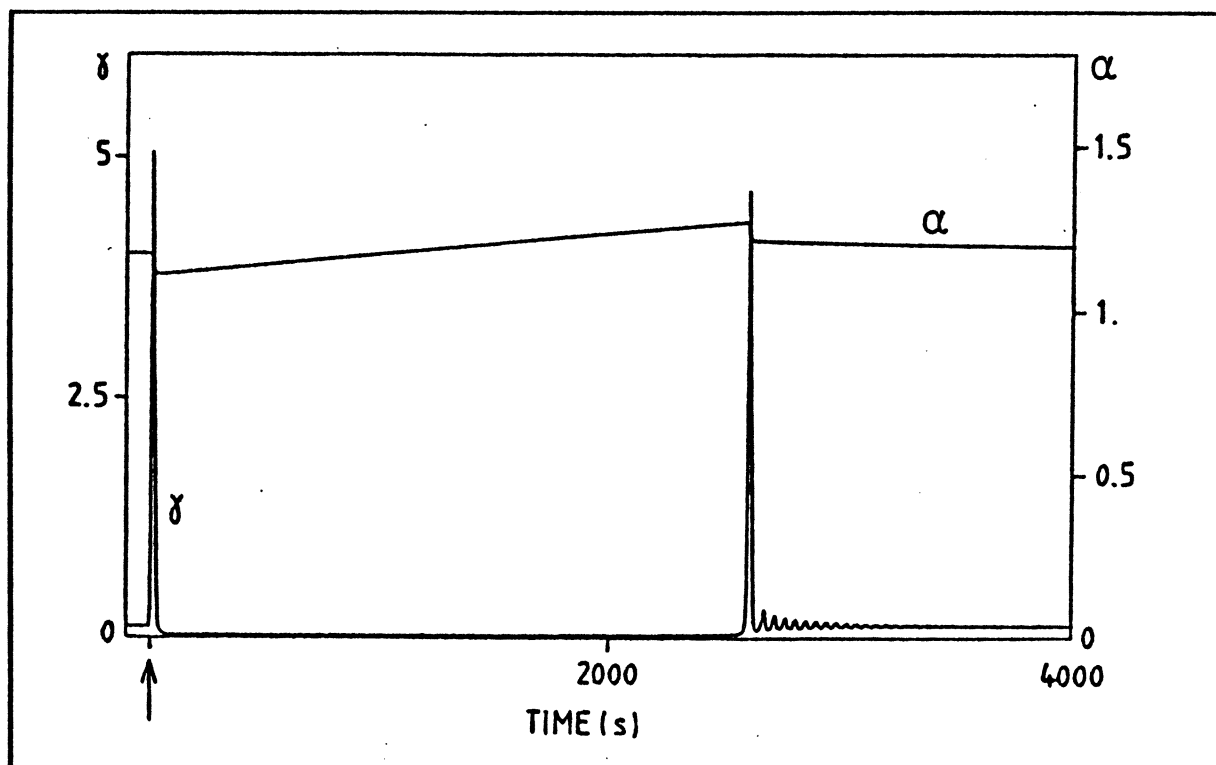


**Figure 5.3:** Oscillations en rafales. Ces oscillations, identiques quant au mécanisme à celles de la figure (5.1), montrent qu'en diminuant la valeur du paramètre  $v^*$ , on augmente la période. Ces oscillations sont obtenues pour  $v^*=0.06s^{-1}$ .

Actuellement, il a été impossible de trouver ce comportement dans le cas de D. discoideum. Ceci est dû au fait que le métabolisme et/ou la réaction chimique catalysée par l'adénylate cyclase assurent un niveau très stable pour l'ATP intracellulaire.

### 5.1.2 Excitabilité complexe.

Nous avons vu, au chapitre 4, qu'aux oscillations simples est associé l'excitabilité, qui rend compte de la réponse de relais. Le même phénomène joue pour les oscillations en rafales [Martiel et Goldbeter, 1987a]. La figure (5.4) illustre le phénomène qui correspond à l'excitabilité de la synthèse du cAMP en présence de phénomènes complexes.



**Figure 5.4:** Excitabilité complexe. Une stimulation à  $t=0$  (flèche) par un pulse de cAMP provoque l'amplification de ce pulse avant de retourner à l'état stationnaire de manière complexe. Les valeurs des paramètres sont identiques à celles utilisées en figure ( 5.1), excepté pour:  $L_1=63$ ;  $L_2=0.0063$ ; et  $v^*=0.02775s^{-1}$ .

Lorsque l'état stationnaire est stable une perturbation suffisante provoque une synthèse pulsatile de cAMP. Cette réponse est identique, quant au mécanisme, à celle décrite dans la section 4.2. Toutefois, après un pic de cAMP, bien que la variable  $\alpha$  reste à un niveau pratiquement constant, les variables  $\rho_T$  et  $\gamma$  ne reviennent pas à l'état initial mais se rapprochent des valeurs de 1 et 0. Il s'ensuit une phase de croissance en la variable  $\alpha$  comparable à la phase de quiescence des oscillations en rafales. Lorsque  $\alpha$  atteint un niveau critique, l'adénylate cyclase est subitement activée et une série d'oscillations amorties en résulte. Comme la valeur du paramètre  $v^*$  ne compense pas la consommation moyenne d'ATP sur un cycle, la variable  $\alpha$  diminue lentement et le système vient se fixer sur l'état stationnaire initial stable.

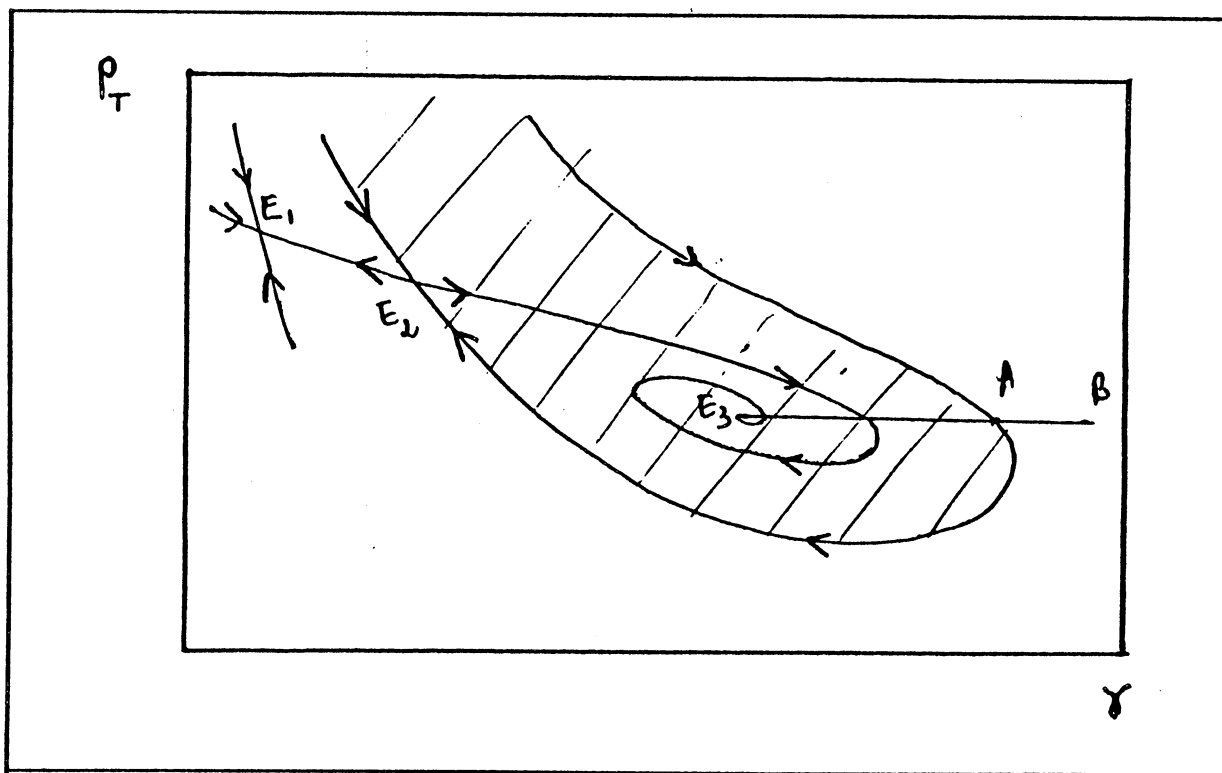
Le mécanisme de cette excitabilité repose sur les mêmes phénomènes qui soutendent les oscillations en rafales. Pour observer ce type d'excitabilité il faut que les deux domaines instables (dûs aux deux



mécanismes d'oscillations cités ci-dessus) soient séparés d'un domaine stable et que l'état stationnaire se trouve dans ce domaine stable.

La sensibilité aux conditions initiales est compréhensible par une analyse qualitative de la dynamique dans le sous système  $(\rho_T, \gamma)$ . La figure (5.5) indique qualitativement le plan de phase du système au point stationnaire stable. Le système admet trois états stationnaires qui sont désignés par  $E_1$ ,  $E_2$  et  $E_3$ . Les trajectoires importantes à considérer sont les variétés stables et instables du point selle  $E_2$ . Le bassin d'attraction de  $E_3$  est hachuré, le complémentaire (excepté les variétés stables de  $E_2$ ) est le bassin d'attraction du point  $E_1$ .

L'addition instantanée d'un pulse de cAMP dans le système est équivalente à fixer une condition initiale le long de la demi-droite  $E_3, B$ . Si l'effet du pulse est compris entre  $E_3$  et A, le système reste dans le bassin d'attraction de  $E_3$  et bien que de l'ATP soit un peu consommé, il ne l'est pas suffisamment pour que le portrait de phase de la figure (5.5) soit qualitativement modifié.



**Figure 5.5:** Portrait de phase associé à l'excitabilité complexe. Ce portrait de phase indique, qualitativement, l'effet d'une perturbation du système par addition d'un pulse de cAMP lorsqu'il y a coexistence de plusieurs états stationnaires dans la dynamique lente du système.

Le système reste piégé dans le bassin d'attraction de  $E_3$  et le retour vers cet état se fait rapidement, sans que la réaction de l'adénylate cyclase soit excitée. Lorsque la condition initiale se place au delà de  $A$ , la réaction de l'adénylate cyclase est suffisamment activée pour que le système réponde par un pic de cAMP. Du fait que la synthèse d'un pic de cAMP consomme peu d'ATP,  $\alpha$  reste pratiquement constant. Si  $\alpha$  était un paramètre au sens strict, au cours de cette réponse, le système évolue à l'extérieur du bassin d'attraction de  $E_3$  et serait piégé par l'état stationnaire  $E_1$ . Donc, en première approximation, le système passe dans le voisinage de  $E_1$ . En  $E_1$ , l'adénylate cyclase est peu active, et donc, le substrat s'accumule. Nous avons le début d'une phase de quiescence, comparable à celle des oscillations en rafales. Cette phase se terminera lorsque la variable  $\alpha$  atteint la valeur critique pour laquelle il n'y a plus d'état stationnaire du type de  $E_1$ . Au delà, l'adénylate cyclase est à nouveau activée. La branche d'états stationnaires supérieure possède un domaine instable réduit. Ceci explique les oscillations amorties lors du retour vers l'état initial.

### 5.1.3 Exemples d'oscillations en rafales

Les oscillations en rafales se retrouvent dans de nombreux systèmes chimiques ou biologiques. En particulier il a été découvert et décrit pour la réaction de Belousov-Zhabotinskii [Hudson et al., 1979; Rinzel et Troy, 1981; Janz et al., 1980]. Pour les systèmes biologiques, les oscillations en rafales existent dans les membranes excitables [Rinzel, 1985; Rinzel et Lee, 1986], pour les cellules  $\beta$  du pancréas [Chay et Keizer, 1983] et en neurobiologie [Johnston et Brown, 1984]. Dans ce dernier domaine d'étude, on a montré que des neurones isolés de l'Aplysie sont capables d'osciller spontanément en rafales [Adams et Benson, 1985]. Les mécanismes moléculaires responsables de ces oscillations sont bien connus et comparables à ceux du présent modèle: il s'agit de la modulation d'oscillations rapides de la différence de potentiel membranaire par une entrée/sortie plus lente d'ions  $Ca^{2+}$  [Adams, 1985; Adams et Levitan, 1985].

Enfin, Rinzel a proposé une classification formelle des phénomènes d'oscillations en rafales en se basant uniquement sur les faits suivants: (1) décomposition de la dynamique du système en une dynamique lente et une dynamique rapide, et (2) le diagramme de bifurcation du système dans

le sous système rapide gouverne les propriétés et l'allure générale des solutions d'oscillations en rafales [Rinzel, 1987].

## 5.2 Oscillations apériodiques.

Le système d'équations (5.1) possède des solutions qui apparaissent comme apériodiques. L'existence de ces solutions est très importante, tant sur le plan de l'analyse mathématique des équations (5.1) que sur l'interprétation de certains phénomènes dynamiques observés chez un mutant de D. discoideum [Goldbeter, Martiel, 1985a; Martiel, Goldbeter, 1985].

### 5.2.1 Description générale.

La figure (5.6) illustre l'existence de ces solutions apériodiques. Cette solution est obtenue en intégrant le système d'équations (5.1) pour une valeur du paramètre  $v^*$  (input de substrat) supérieure aux valeurs caractéristiques qui conduisent aux oscillations en rafales. L'amplitude et la période moyenne des oscillations de  $\gamma$  sont du même ordre de grandeur que les oscillations simples du chapitre (4) (figure (5.6a)). C'est donc la modification du récepteur qui est essentiellement responsable de ces variations. Ceci est corroboré par le fait que  $\alpha$  varie avec une faible amplitude autour d'une valeur moyenne et la même période que celles de  $\gamma$  (figure (5.6b)). Toutefois, il est nécessaire que  $\alpha$  soit variable puisque le système bi-dimensionnel  $(\rho_T, \gamma)$  ne peut pas générer des oscillations de ce type.

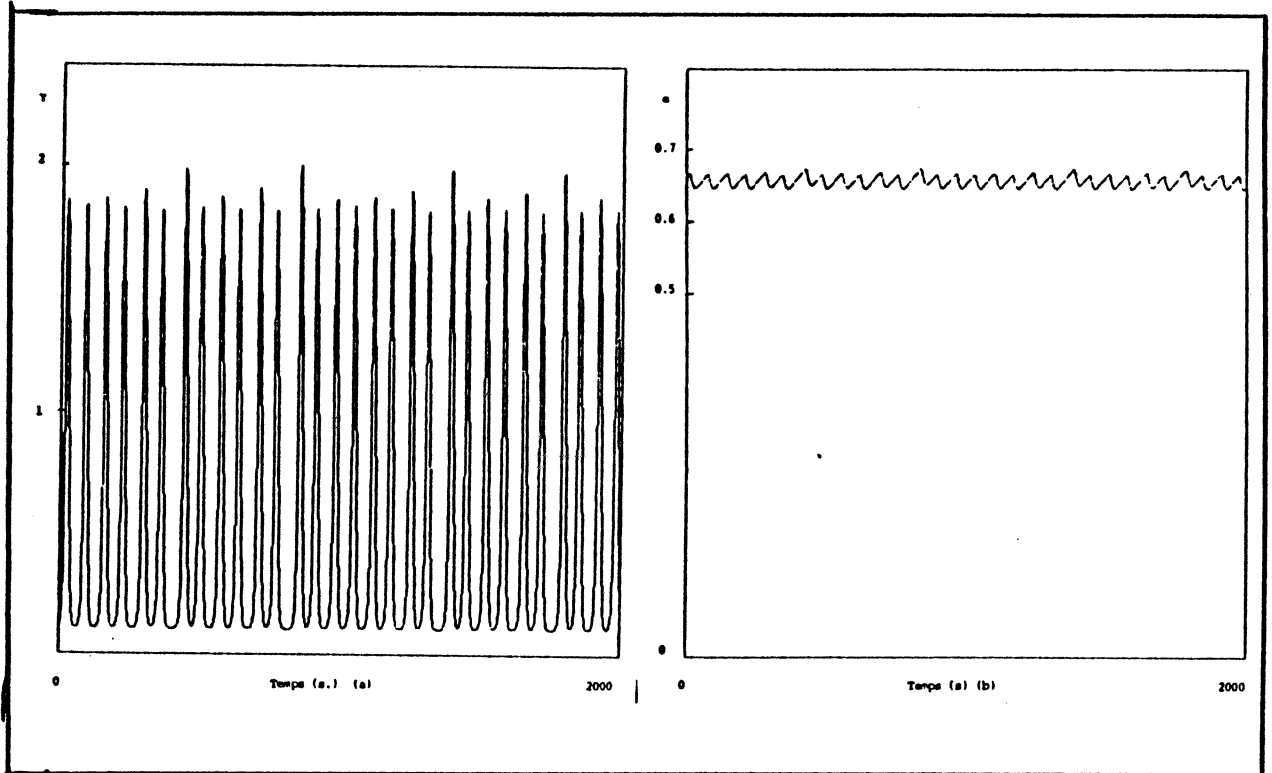
### 5.2.2 Application de Poincaré.

#### 5.2.2.1 Coupe transversale de l'attracteur.

On peut simplifier l'étude des propriétés de la trajectoire illustrée dans la figure (5.6) en réduisant d'une unité la dimension de l'espace des phases. Pour cela, nous considérons l'ensemble des points où la trajectoire  $(\rho_T, \gamma, \alpha)$  vérifie les conditions suivantes:

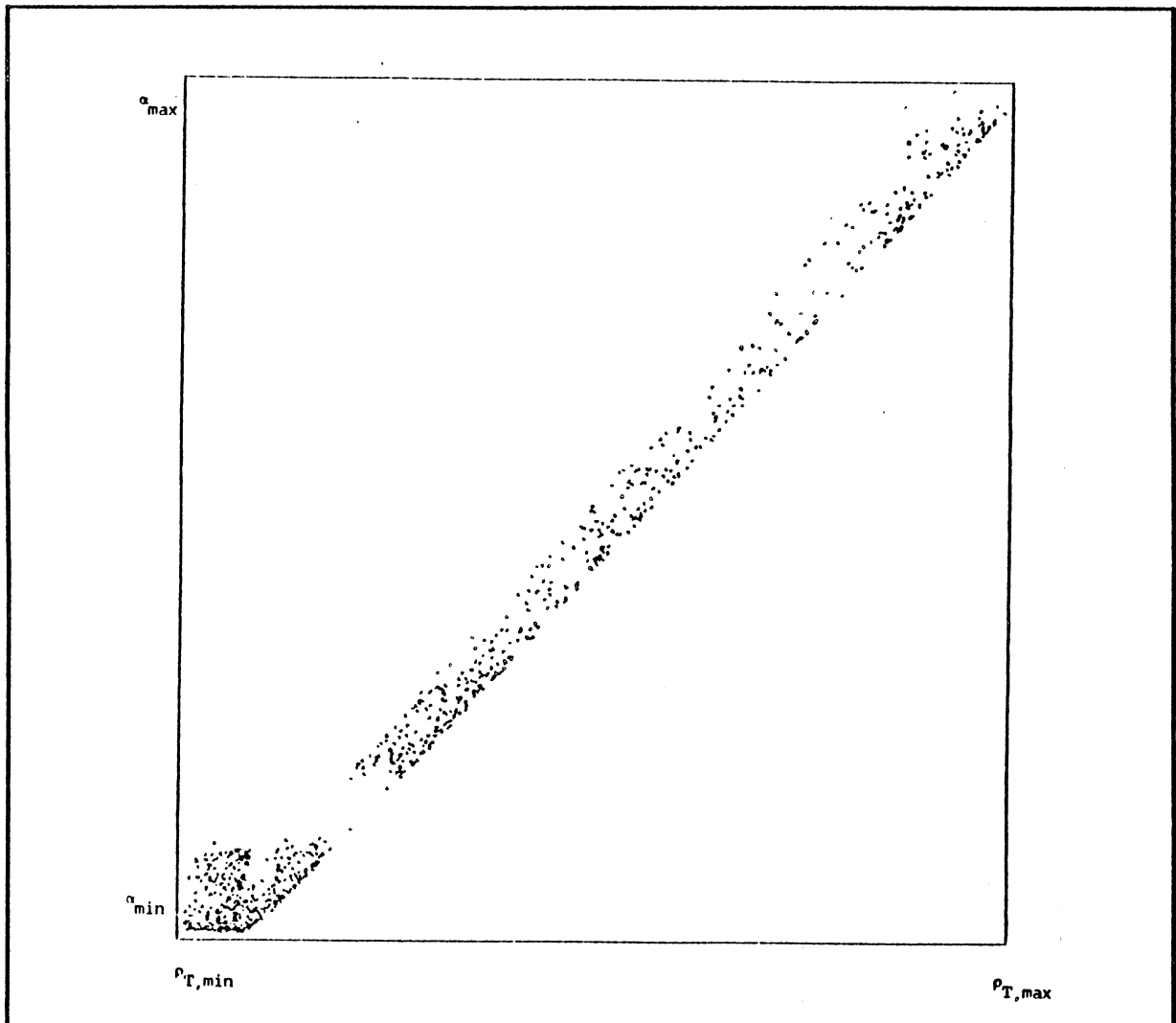
$$\gamma=1 \text{ et } (d\gamma/dt)>0$$

L'état du système est alors défini par les valeurs des deux autres variables  $\rho_T$  et  $\alpha$  sur le plan  $\gamma=1$  et la durée qui s'écoule entre deux traversées de ce plan par la trajectoire.



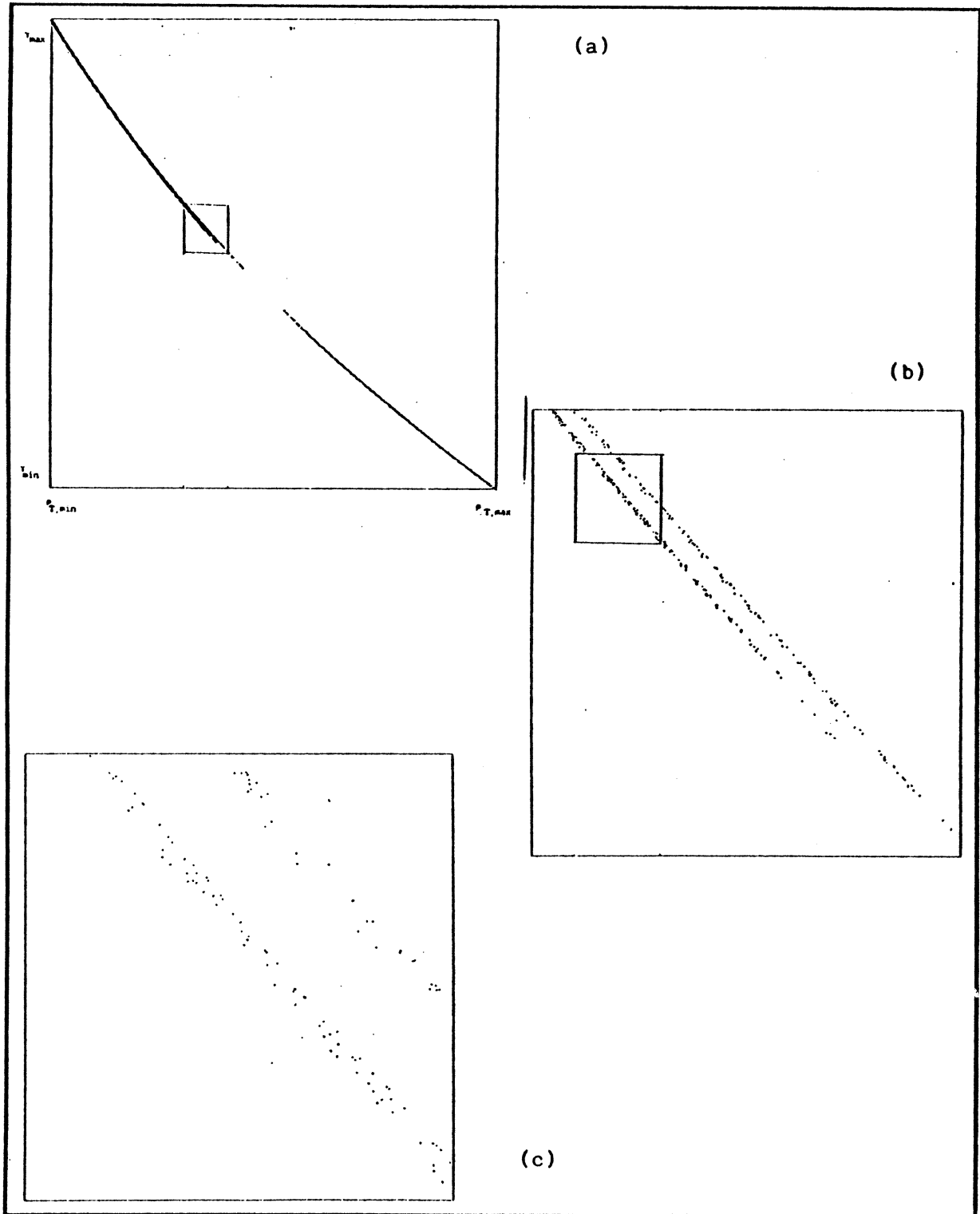
**Figure 5.6:** Oscillations aperiodiques. Cette figure illustre l'existence de solutions aperiodiques dans le système. La variable  $\gamma$  oscille rapidement (figure ( 5.6a)) alors que les variations de  $\alpha$  sont réduites en amplitude (figure ( 5.6b)). Les valeurs des paramètres sont celles utilisées en figure ( 5.1), sauf  $v^*=0.187651\dots s^{-1}$ .

Dans le cas d'un cycle limite ordinaire, les intersections de la trajectoire avec un plan de l'espace se limitent à un seul point. Pour les oscillations aperiodiques de la figure ( 5.6), la section de la trajectoire avec le plan indiqué ci-dessus est illustrée en figure ( 5.7). L'ensemble des points d'intersection obtenu se distribue apparemment au hasard dans le plan  $(\rho_T, \alpha)$ . En fait, il apparait clairement deux ensembles de points séparés par une zone où la trajectoire ne passe jamais. De plus cette figure indique que la trajectoire ne repasse jamais par un des points antérieurs. Cette propriété donne une première indication sur le caractère non périodique des oscillations de la figure ( 5.6).



**Figure 5.7:** Section de la trajectoire associée aux oscillations apériodiques de la figure ( 5.6). Cette figure indique les points de section de la trajectoire  $(\rho_T(t), \gamma(t), \alpha(t))$  et du plan  $\gamma=1$ . Le domaine de variation est pour  $\rho_T: 0.55676-0.56619$  et pour  $\alpha: 0.66993-0.67951$ . La figure comporte 1000 points. Les paramètres ont les mêmes valeurs que dans la figure ( 5.6).

Toutefois, pour montrer la structure fine de l'attracteur il faut considérer la figure (5.8) qui est représentée les points d'intersection de la trajectoire et du plan:  $\alpha=0.67$  ( $d\alpha/dt > 0$ ). Les agrandissements successifs de (5.8b et c) indiquent que cette propriété reste vraie à différentes échelles. En fait, l'attracteur est composé d'une infinité de courbes le long desquelles les points viennent se distribuer, les figures (5.8 a,b et c) indiquant les premières étapes de cette construction.



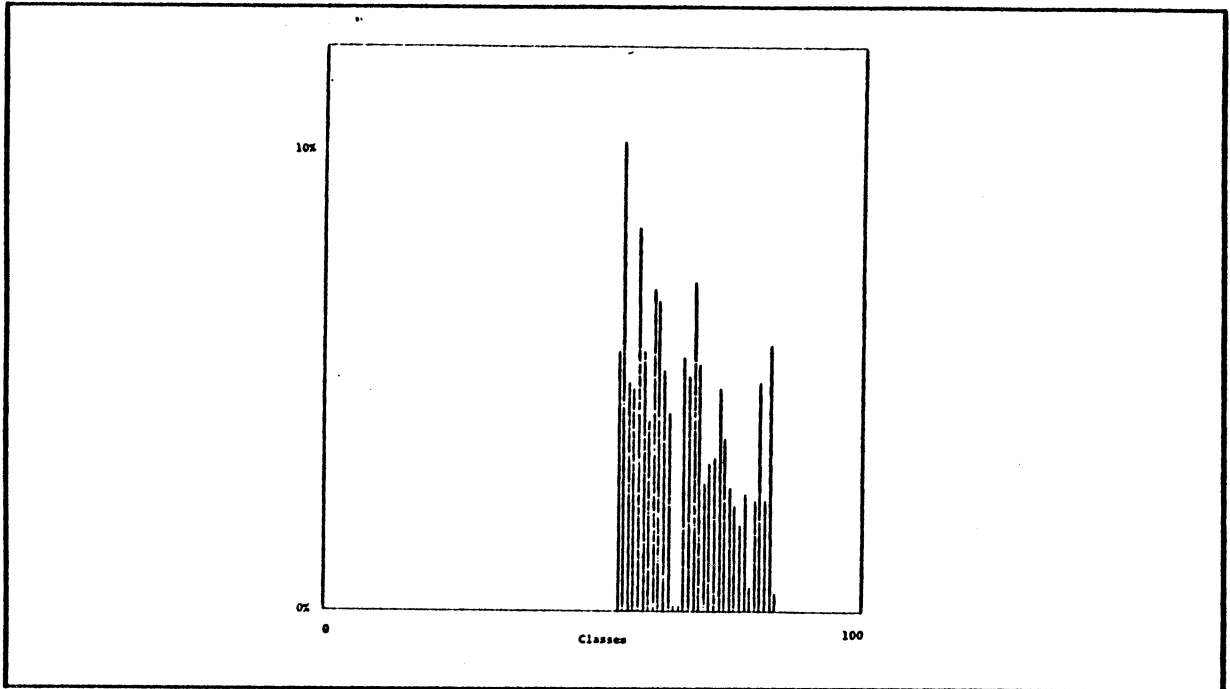
**Figure 5.8:** Section de la trajectoire et du plan  $a=0.67$ . La figure (5.8a) donne une allure de la section de l'attracteur obtenu avec 4000 points. La variation des variables est de  $\rho_T$ : 0.73273-0.55988 et de  $\gamma$ : 0.10757-0.19805. La figure (5.8b) (resp.(5.8c)) indiquent l'agrandissement du rectangle de (5.8a) (resp. de (5.8b)).

Si le système possède un cycle limite ordinaire, l'application correspondante se réduit à un point dans le plan  $(\rho_T, \gamma)$ . Le devenir des points représentatifs d'une trajectoire dans un voisinage du point représentatif du cycle limite est fourni en considérant la matrice Jacobienne de l'application de  $(\rho_T, \gamma)$  sur  $(\rho_T, \gamma)$  calculée au point représentatif du cycle limite. Comme le cycle limite est stable, les valeurs propres de cette matrice sont en module inférieures à 1, et les points d'intersection de toute trajectoire et du plan  $(\rho_T, \gamma)$  s'accumulent sur le point représentant le cycle limite. La cascade de bifurcations qui conduit de ce cas périodique à celui illustré en figure ( 5.8) déstabilise le cycle limite en en rendant une des valeurs propres égale (ou inférieure à) à -1. Le vecteur propre de la Jacobienne associé à cette valeur propre donne la direction le long de laquelle le système 'explose'. Chaque cascade de doublement de période déstabilise le cycle limite de la même façon. Il en résulte que le point représentatif du cycle limite initial possède une variété instable complexe, disposée en feuillets. Comme les points de toute trajectoire se distribuent sur la variété instable du point représentatif du cycle limite. La figure ( 5.8) donne une illustration de la complexité de cette variété instable.

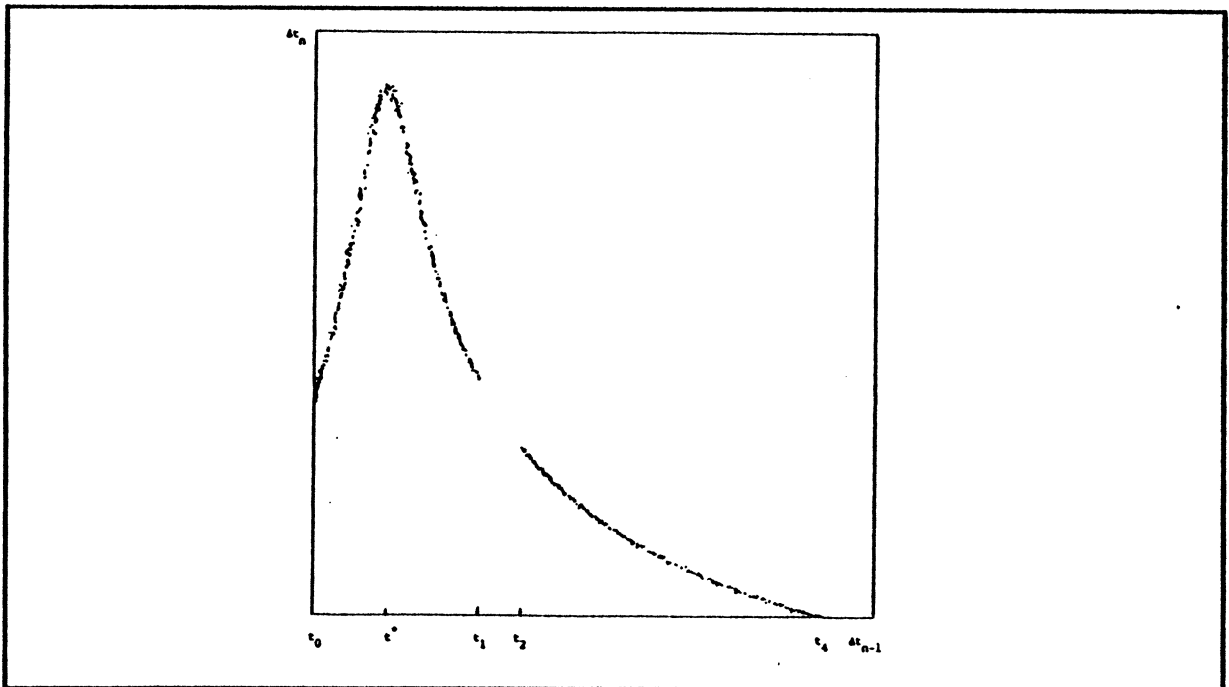
### 5.2.2.2 Application de premier retour.

Lorsque le temps s'écoule, nous pouvons assigner un rang aux points d'intersection de la trajectoire  $(\rho_T, \gamma, \alpha)$  et du plan  $\gamma=1$ . Entre deux points de rang  $(n)$  et de rang  $(n-1)$  de la figure ( 5.7), s'écoule une durée  $\Delta t_n$ . Dans un premier temps, nous pouvons constater que l'histogramme de la distribution de ces quantités  $\Delta t_n$  ne montre pas de classe prépondérante et la distribution est dispersée (cf. figure ( 5.9)). Nous en concluons que le système n'est pas bien caractérisé par une valeur unique pour la durée nécessaire entre deux traversées du plan  $\gamma=1$ .

Nous allons étudier maintenant en détails l'application  $F$  qui associe  $\Delta t_{n+1}$  à  $\Delta t_n$ . Une approximation discrète de cette application est réalisée en figure ( 5.10), où nous présentons les données issues de la figure ( 5.7). Si le système admet un cycle limite stable, périodique, cette application serait réduite à un seul point, placé sur la première bissectrice.



**Figure 5.9:** Histogramme de la distribution des durées de la trajectoire entre deux sections du plan  $\gamma=1$ . Cette figure est obtenue dans les mêmes conditions que la figure ( 5.7)



**Figure 5.10:** Application de premier retour pour la durée de la trajectoire entre deux sections du plan  $\gamma=1$ . Le domaine de variation est: 83.444 et 55.894. Cette figure est obtenue dans les mêmes conditions que la figure ( 5.7)



En fait, nous voyons que l'ensemble des  $\Delta t_n$  associés aux données de la figure ( 5.7) se distribuent de façon à donner une approximation presque continue de l'application. Cette application admet un maximum en  $t^*$ , et est définie sur deux domaines disjoints, respectivement,  $[t_0, t_1]$  et  $[t_2, t_3]$ . Sur l'intervalle  $[t_2, t_3]$ , la pente de  $F$  est partout inférieure, en valeur absolue, à 1 et il y a contraction globale de  $[t_2, t_3]$ . L'image de l'intervalle  $[t_2, t_3]$  est incluse dans l'intervalle  $[t_0, t_1]$ . Sur l'intervalle  $[t_0, t^*]$  ou sur  $[t^*, t_1]$ , la pente de  $F$  est, respectivement, supérieure à 1 et inférieure à -1. Il y a dilatation de l'intervalle de départ  $[t_0, t_1]$ . Comme cette application admet un point critique en  $t=t^*$ , elle ne conserve pas l'ordre de trois points de l'intervalle  $[t_0, t_1]$ . En effet, soit  $(x, y, z)$  trois points de  $[t_0, t_1]$ , tels que  $x < y < z$ . Alors, si  $t^* \in ]x, z[$ , nous n'avons pas:  $F(x) \leq F(y) \leq F(z)$ . Cette propriété, qui est vérifiée par l'application sur l'intervalle  $[t_2, t_3]$ , est importante. En effet, chacun des sous intervalles  $[t_0, t^*]$  et  $[t^*, t_1]$  est appliqué sur  $[t_2, t_3]$ . Donc, deux points de part et d'autre de  $t^*$ , peuvent être appliqués sur une même image de  $[t_2, t_3]$ . Enfin, comme  $F$  est dilatante sur  $[t_0, t^*]$  et  $[t^*, t_1]$ , il y a sensibilité aux conditions initiales. En effet, deux points de  $[t_0, t^*]$  (ou de  $[t^*, t_1]$ ) distants de  $d > 0$ , ont des images distantes de  $K.d$ ,  $K$  étant la pente moyenne de  $F$  entre les deux points. Comme cette pente est, en valeur absolue, supérieure à 1, nous avons toujours  $K.d > d$  ou  $K.d < -d$ . Donc, deux points voisins (i.e. dans la limite  $d \rightarrow 0$ ) se retrouvent séparés à l'itération suivante.

A partir des calculs développés en section (6.2), il est possible de comprendre plus en détails les raisons de la structure particulière de  $F$ . Enfin, il faut noter que cette fonction appartient à une classe de fonctions à un seul point critique et sans discontinuité. Les propriétés des itérations successives de ces fonctions sont bien connues et sont décrites par la dynamique symbolique introduite par [Milnor, Thurston, 1977]. La théorie de ces fonctions et les propriétés des systèmes dynamiques engendrés par leur itérations peut être trouvée dans [Collet, Eckmann, 1980] ou dans [Guckenheimer, Holmes, 1983].

Il existe d'autres méthodes mathématiques pour caractériser un attracteur, comme le calcul de différents types de dimensions. C. Lausberg, de Grenoble a effectué ce travail pour l'attracteur présenté dans cette section [Lausberg, 1987]. Il a trouvé, par plusieurs méthodes, une dimension fractale proche de 2. Ceci indique que l'attracteur se comporte localement comme une surface bi-dimensionnelle. Toutefois, les conclusions de ce travail montrent qu'en fait, dans ce cas très précis, des

dessins et différentes sections de la trajectoire suffisent à caractériser l'attracteur.

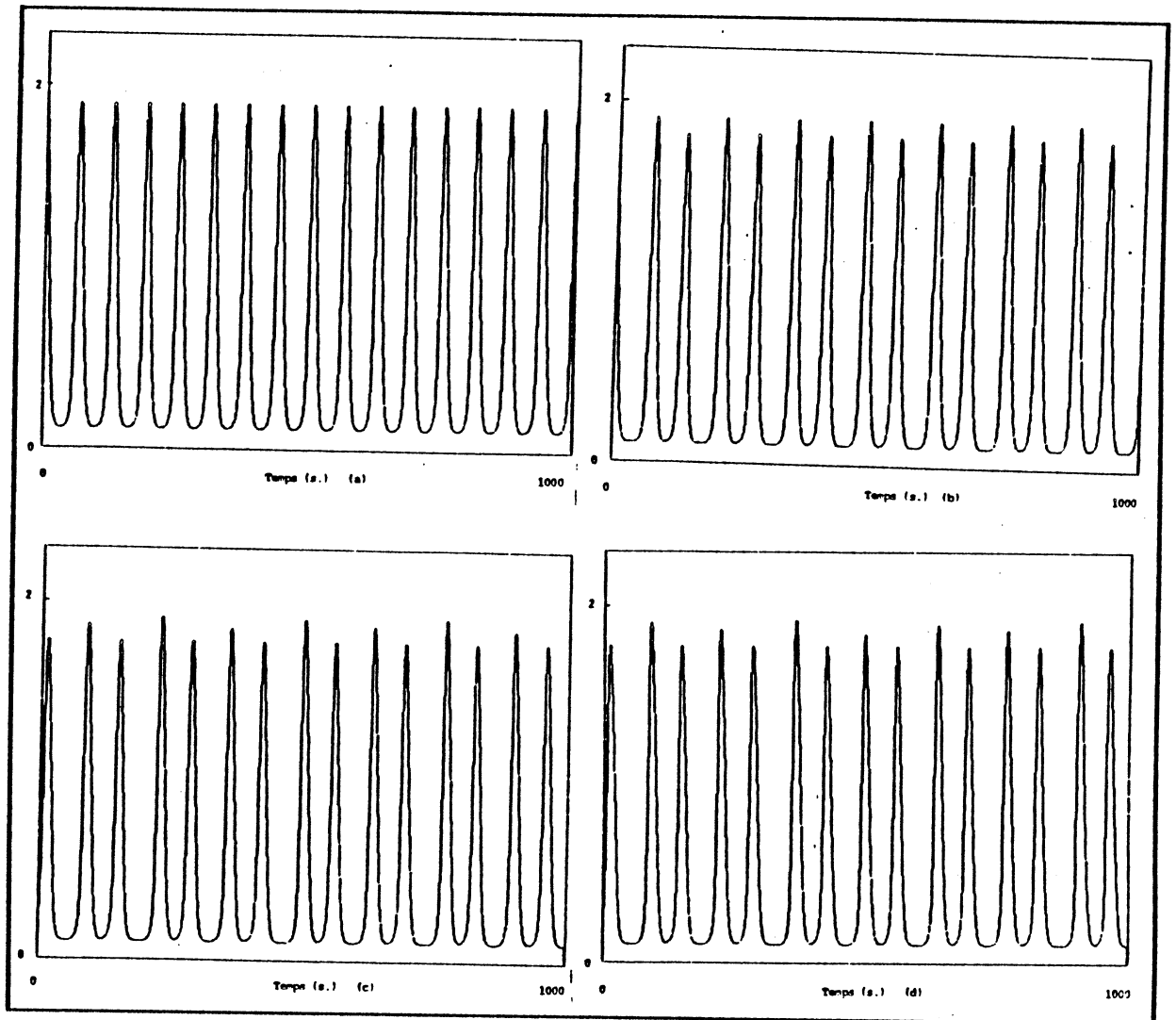
### 5.2.3 Routes vers les oscillations aperiodiques.

L'attracteur responsable du phénomène d'oscillations aperiodiques illustrées en figure ( 5.6) est obtenu à partir d'un cycle limite ordinaire par une série de bifurcations que nous allons analyser.

En considérant le paramètre  $v^*$ , nous allons examiner comment cet attracteur apparait (ou disparaît) en augmentant et en diminuant la valeur de ce paramètre. Pour des valeurs de  $v^*$  supérieures à celle donnant les oscillations de la figure ( 5.6), le seul attracteur existant est un cycle limite avec une petite amplitude pour la variable  $\alpha$ , illustré en figure ( 5.11a). Si la valeur  $v^*$  est diminuée, les oscillations ordinaires deviennent instables au profit d'un cycle limite de période double. Cette succession de doublements de période est montrée dans les figures ( 5.11b,c et d) et se traduit par l'apparition de cycle dont la période est de plus en plus grande. Les premières bifurcations se placent, approximativement, en  $v^*=0.19335...s^{-1}$  ( $2^0 \rightarrow 2^1$ );  $v^*=0.18845...s^{-1}$  ( $2^1 \rightarrow 2^2$ );  $v^*=0.18793...s^{-1}$  ( $2^2 \rightarrow 2^3$ );  $v^*=0.18786...s^{-1}$  ( $2^3 \rightarrow 2^4$ ).

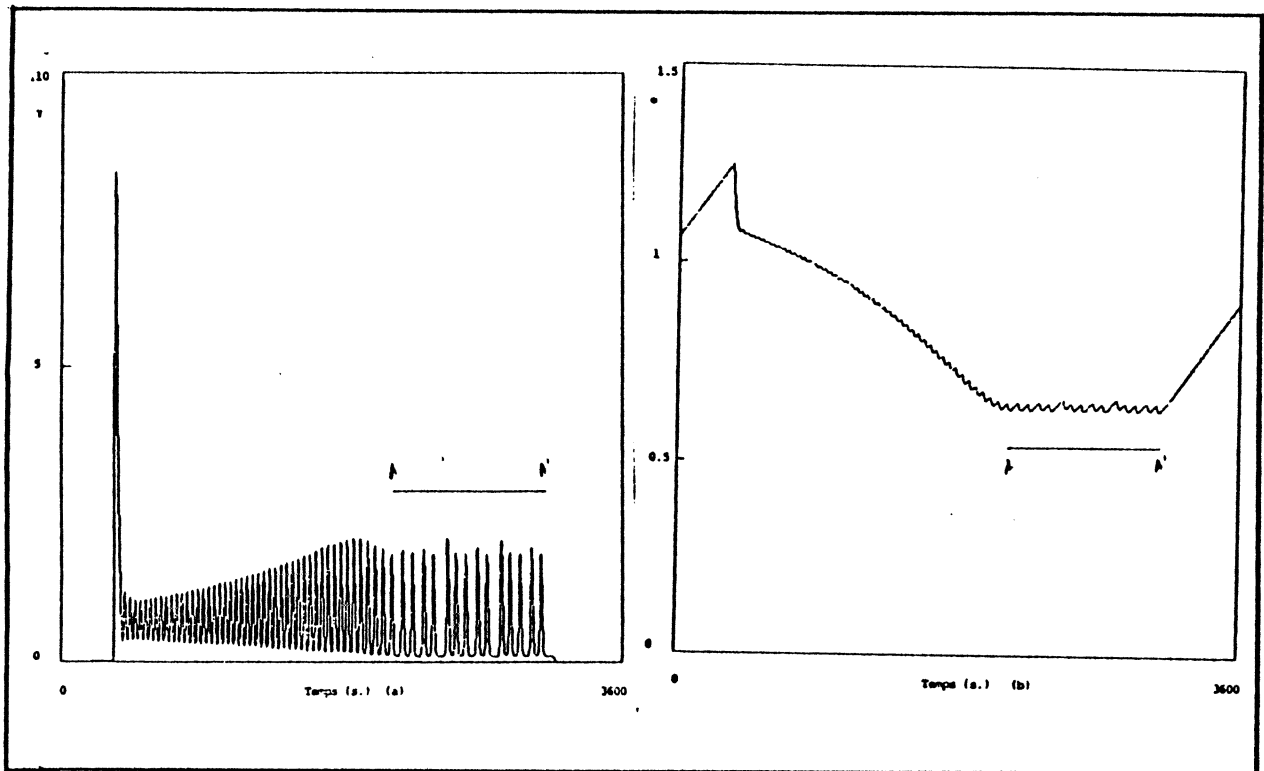
Ce type de bifurcation est bien connu dans les systèmes dynamiques. Feigenbaum a montré, le premier, que la cascade de bifurcation qui conduit au chaos par doublement de période obéit à des lois universelles [Feigenbaum, 1978, 1979]. Cette cascade de bifurcations s'accumule pour une valeur finie du paramètre  $v^*$ , qui vaut approximativement  $0.18785...s^{-1}$ . Pour cette valeur du paramètre, la période du système est infinie et donc les oscillations ne sont pas périodiques.

Si le paramètre  $v^*$  est diminué, par rapport à la valeur de la figure (5.6), l'attracteur étrange disparaît au profit d'oscillations en rafales, décrites en section 5.1. Le phénomène peut être décrit de la façon suivante. En partant d'oscillations en rafales ordinaires, illustrées par exemple par la figure (5.1), et en augmentant la valeur du paramètre  $v^*$ , la durée de la phase où l'adénylate cyclase est active se prolonge. Cette phase possède les caractéristiques des oscillations décrites en figure (5.6).



**Figure 5.11:** Cascade de doublements de périodes. Cet ensemble de 4 figures indique quelques bifurcations conduisant aux oscillations aperiodiques de la figure (5.6) lorsque le paramètre  $v^*$  varie, les valeurs des autres paramètres étant identiques à celles de la figure (5.6). Les oscillations ordinaires sont indiquées en figure (5.11a), avec  $v^*=0.197$  et  $\gamma_{\max}=1.853$ . En figure (5.11b), nous avons des oscillations de période double, avec  $v^*=0.19$  ( $\gamma_{\max} = 1.884$  et  $1.840$ ). La figure (5.11c) indique, les oscillations de période 4, avec  $v^*=0.188$  ( $\gamma_{\max} = 1.968, 1.835, 1.917$  et  $1.830$ ). La figure (5.11d) montre les oscillations de période 8, avec  $v^*=0.1879$  ( $\gamma_{\max} = 1.976, 1.840, 1.902, 1.834, 1.967, 1.837, 1.933$  et  $1.831$ ).

La figure (5.12) illustre ce phénomène sur une seule période. En figure (5.12a), nous voyons que, durant la durée du segment AA', la variable  $\gamma$  oscille avec une période et une amplitude comparable à celles de la figure (5.6). Le phénomène est aussi visible pour la variable  $\alpha$  (cf. figure (5.12b)): la phase de décroissance de cette variable se prolonge par une phase où  $\alpha$  oscille avec les mêmes caractéristiques d'amplitude et de valeur moyenne qu'en figure (5.6b).



**Figure 5.12:** Transition entre les oscillations aperiodiques et en rafales. Pour des valeurs du paramètre  $v^*$ , intermédiaire entre la valeur de la figure (5.1) et celle de la figure (5.6), la variable  $\gamma$  a des oscillations en rafales où la phase d'activation de l'adénylate cyclase se prolonge par une phase chaotique (segment AA' sur la figure (5.12a)). De façon correspondante, la phase de décroissance de la variable  $\alpha$  (cf. Fig.5.12b) se prolonge par une série d'oscillations de faible amplitude comparable à celles observées en figure (5.6b). Cette figure est établie avec les valeurs des paramètres de la figure (5.1) ou (5.6), excepté  $v^*=0.18742s^{-1}$ .

La durée de cette phase dépend du paramètre  $v^*$ , et augmente au fur et à mesure que ce paramètre se rapproche de  $v^*=0.18745...s^{-1}$ . Pour cette valeur de  $v^*$  la durée de cette phase devient infinie et les oscillations aperiodiques sont le régime dynamique caractéristique du système. Ce lien entre les oscillations en rafales et le mécanisme qui donne le chaos sera étudié au paragraphe (6.2) du chapitre suivant.

#### 5.2.4 Signification physiologique.

Le domaine d'extension des oscillations aperiodique est très faible. Pour le paramètre  $v^*$ , ce domaine s'étend entre  $v^*=0.18785...s^{-1}$  et  $v^*=0.18745...s^{-1}$  ce qui rend l'observation expérimentale d'oscillations

apériodiques difficile. D'autre part, les oscillations apériodiques n'apportent pas d'avantages appréciables par rapport à des oscillations périodiques. En effet, les oscillations périodiques simples représentent un optimum pour l'agrégation des amibes. Nous avons vu que il y a un lien entre la période naturelle des oscillations et la période réfractaire du système excitable (cf. section 4.2). La période naturelle des oscillations est juste supérieure à la période réfractaire. Donc, dans une série de pulses périodiques, chaque pulse provoque une réponse de relais, puisque il y a au moins une période réfractaire entre deux stimulations. De plus, la durée entre la fin de la période réfractaire due à un pulse et l'application du pulse suivant est minimale. Si les pulses sont délivrés suivant le rythme illustré par la figure ( 5.6), nous avons deux cas de figure. Soit la durée entre deux pulses est plus courte que la période réfractaire, et le second pulse n'a pas d'effet. Soit cette même durée est plus longue que la période réfractaire, et il y a perte de temps entre le moment où le système est à nouveau excitable et le moment où il est effectivement excité.

Toutefois, il existe un mutant de D. discoideum, FR17, dont les oscillations de cAMP au cours de l'agrégation semblent présenter des caractéristiques d'oscillations apériodiques. Ce mutant se caractérise par une activation précoce (au bout de 2 heures d'interphase) de l'adénylate cyclase. D'autre part, les observations expérimentales montrent que l'intervalle entre deux pics peut varier du simple au triple [Durston, 1974b]. A la vue de l'histogramme de la figure (5.9) ou des variations maximales sur la figure (5.10) la variabilité de la durée entre deux pics est inférieure à celle observée chez FR17. Nous avons là un exemple de maladie dynamique au niveau cellulaire. En effet, par un changement des propriétés mathématiques de l'attracteur de la dynamique de la synthèse de cAMP, le système biologique possède des propriétés différentes qui se manifestent au niveau de la population des cellules.

### 5.2.5 Exemples d'oscillations chaotiques.

De nombreux systèmes physiques présentent des oscillations chaotiques correspondant à des attracteurs étranges [voir, par exemple, Hao Bai-Lin, 1984; Bergé et al., 1984]. De tels comportements dynamiques ont été utilisés pour caractériser les différents régimes de turbulence. Dans le domaine plus restreint de la chimie, le chaos a été trouvé dans la

réaction de Belousov-Zhabotinsky [Hudson et Mankin, Roux et al., 1981; Turner et al., 1981; Roux, 1981].

Dans le domaine biologique, les comportements chaotiques ont été trouvés, tant dans les observations de séries chronologiques, que dans les préparations expérimentales et dans la simulation des modèles. Un comportement chaotique a été observé pour les battements du coeur, et semble résulter de l'interaction de plusieurs foyers "pacemaker" localisés dans le coeur [Chung, 1977; Phillips et al., 1969]. Un autre type de comportement complexe a été observé pour les cultures de cellules de coeur d'embryons de poulet stimulées périodiquement par des décharges électriques [DeHaan, 1970; DeHaan, De Felice, 1978]. Par l'analyse de ces résultats, on a pu montrer l'existence d'attracteurs étranges et de séquence complexes de bifurcations dans les entraînements [Glass et al., 1983; Glass et al., 1984; Guevara et al., 1982]. De même, des comportements complexes, incluant des oscillations chaotiques ont été observés dans des membranes excitables de neurones stimulées par une différence de potentiel sinusoïdale [Aihara et al., 1982; Aihara et al., 1984a,b; Holden, Muhamad, 1984; Holden et al., 1982, 1983; Jensen et al., 1983].

Il est plus difficile de démontrer expérimentalement l'existence de chaos dans les systèmes biochimiques que dans les systèmes membranaires excitables. Toutefois, la réaction catalysée par la peroxydase du radis noir a un régime dynamique chaotique, ce qui peut être montré par les enregistrements en continu de la fluorescence du NADH [Degn et al., 1978]. De même, dans une préparation expérimentale de levure de bière, on peut induire un régime chaotique en apportant périodiquement du glucose dans le milieu réactionnel [Markus et al., 1984].

Les régimes chaotiques sont aussi possibles dans les modèles pour les systèmes biologiques. Ainsi, on a pu mettre en évidence l'existence de chaos, de multiplicité d'attracteurs et de tores dans un modèle pour la réaction de la glycolyse forcée périodiquement [Markus, Hess, 1984]. Des trajectoires chaotiques ont été trouvées par les itérations d'une fonction bimodale discontinue qui décrit l'entraînement respiratoire du lapin [Demongeot et al., 1987]. Dans ce type d'expériences, nous avons deux rythmes indépendants: le rythme respiratoire généré par le centre bulbaire et le rythme imposé par la pompe. Dans tous ces systèmes, la complexité des comportements dynamiques et, aussi la multiplicité des attracteurs périodiques, provient de l'interaction entre plusieurs sources de

rythmicité. Généralement, une de ces sources est fournie par le système biologique lui-même, l'autre source étant fournie au système par une perturbation périodique. Cette vision est corroborée par les résultats obtenus dans l'étude de deux réactions biochimiques oscillantes couplées en série [Decroly, Goldbeter, 1982]. Dans le présent modèle, nous avons en quelque sorte un système minimum pour obtenir des phénomènes complexes endogènes à partir d'une seule source d'instabilité.

### 5.3 Birhythmicité.

Ce terme désigne la possibilité de la coexistence, pour le même ensemble de valeurs des paramètres, de deux cycles limites stables [Decroly, Goldbeter, 1982]. Ce phénomène est l'équivalent dynamique du phénomène de bistabilité, bien connu en chimie ou en biologie et a pu être trouvé dans le présent modèle [Goldbeter et Martiel, 1985b].

#### 5.3.1 Description générale.

Pour des valeurs de paramètre donnant lieu à des oscillations en rafales, le système différentiel (5.1) admet parfois deux solutions périodiques stables, comme le montre la figure (5.13). Les oscillations, illustrées en figure (5.13a), sont caractéristiques du premier mécanisme d'oscillations, impliquant la modification du récepteur sous l'effet du cAMP. La faible amplitude de variation de la variable  $\alpha$  et l'ordre de grandeur de la période ( $T \approx 70s$ ) corroborent cette conclusion. L'autre type d'oscillations, illustré en figure (5.13b), est caractéristique des oscillations en rafales, de par la grande variation d'amplitude pour la variable  $\alpha$  et la période ( $T \approx 30min.$ ). Chacun des cycles limites a son bassin d'attraction, et le choix du régime asymptotique (pour  $t \rightarrow +\infty$ ) dépend des conditions initiales.

On peut représenter les données de la figure (5.13) en perspective, en projetant la trajectoire sur un plan de  $R^3$ , comme le montre la figure (5.14). Sur une telle projection, les oscillations de figure (5.13a) correspondent au cycle limite simple, alors que les oscillations en rafales (cf. figure (5.13b)) donnent le cycle limite complexe, replié sur lui-même.

En examinant la figure (5.13), nous voyons que, au cours des oscillations en rafales, la variable  $\alpha$  reste constamment supérieure au niveau moyen de cette même variable sur l'autre cycle limite. Nous voyons que le cycle limite en rafales est le plus sensible aux perturbations

lorsque  $\alpha$  est le plus proche de la valeur de cette variable sur le cycle limite simple.

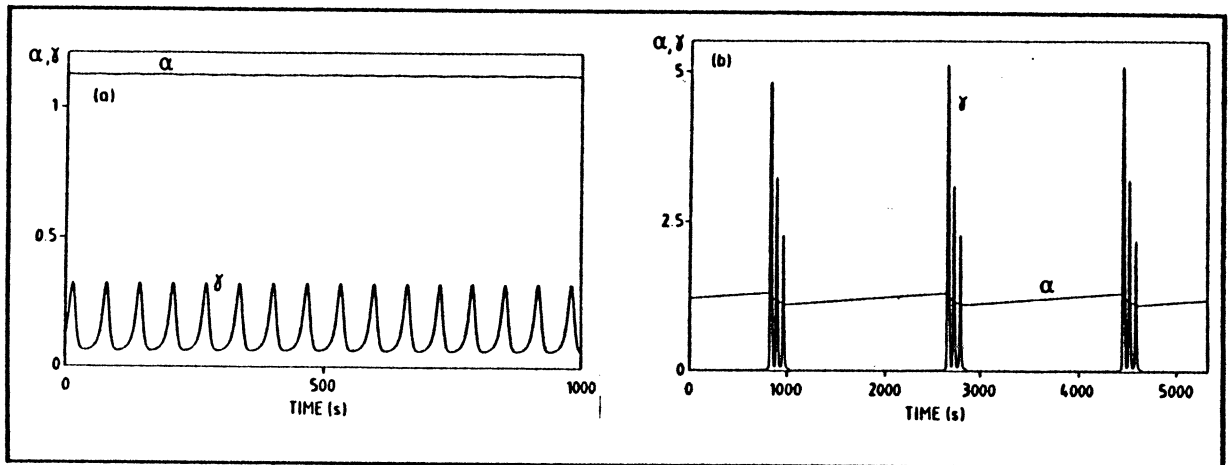


Figure 5.13: Birythmicité. Les deux régimes oscillants sont obtenus par intégration des équations ( 5.1) pour deux conditions initiales différentes. L'ensemble des valeurs de paramètres utilisé est:  $k_1=0.15.s^{-1}$ ;  $k_2=0.06.s^{-1}$ ;  $L_1=85.507$ ;  $L_2=0.0085507$ ;  $c=100$ ;  $\sigma^*=32.s^{-1}$ ;  $q=4000$ ;  $k_\theta=0.35s^{-1}$ ;  $k_i=0.6s^{-1}$ ;  $k_l=0.4s^{-1}$ ;  $\epsilon=0.2$ ;  $\lambda=\theta=0.01$ ;  $h=5$ ;  $v^*=0.0452.s^{-1}$ .

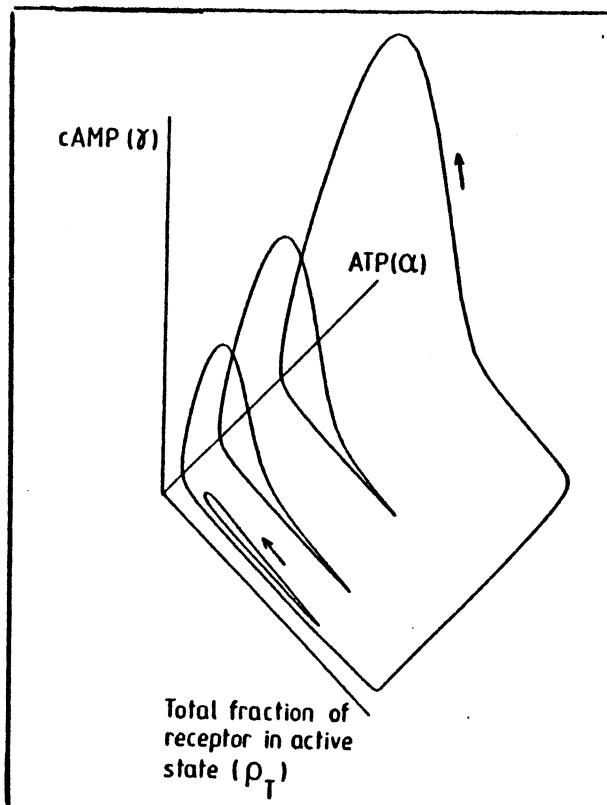
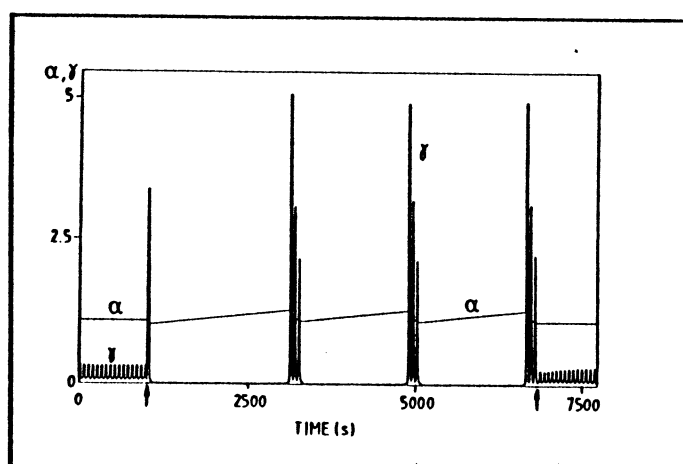


Figure 5.14: Représentation de la birythmicité dans l'espace des phases. Les deux cycles limites coexistant correspondent au deux oscillations de la figure (5.13). Le domaine de variation est 1.1-1.3 pour  $\alpha$ , 0-1 pour  $\rho_T$  et 0-5 pour  $\gamma$ .



Par perturbation instantanée du système il est possible d'induire des transitions réversibles d'un cycle limite à l'autre. La figure (5.15) montre la possibilité de passage entre les deux régimes dynamiques. Le passage du cycle limite de faible amplitude aux oscillations de type rafales est provoqué par une simple addition instantanée de cAMP (ce qui revient à augmenter la variable  $\gamma$ ). De plus, l'amplitude de la perturbation en cAMP doit être comprise entre deux valeurs limites  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  (cf. la légende de la figure (5.15)). Dans le paragraphe (6.2) nous donnerons les conditions d'existence du phénomène de birhythmicité et les conditions qui caractérisent les effets des perturbations.



**Figure 5.15:** Transition réversible entre les deux régimes oscillants simultanément stables. Le système oscillant avec une petite amplitude pour  $\gamma$  (courbe a, Fig.5.13) est perturbé à  $t=1000s$  (première flèche). En ce point, les variables valent  $\rho_T=0.167$ ,  $\alpha=1.113$  et  $\gamma$  passe de 0.318 à 0.418. Le seuil pour induire la transition est de  $\gamma_S=0.4096$ , en ce point, ce qui correspond à une augmentation de 30% de la valeur instantanée de  $\gamma$ . Cette perturbation conduit le système vers le cycle limite de grande amplitude pour  $\gamma$  (courbe b, Fig.5.13). La transition inverse est possible par une perturbation à  $t=6800s$  (où  $\rho_T=0.774$ ,  $\alpha=1.111$ , seconde flèche) en augmentant  $\gamma$  de 0.048 à 0.058. Le domaine de valeurs de  $\gamma$  provoquant une transition en ce point s'étend de 0.056 à 0.062; ceci correspond à un accroissement de 15% à 30% de la valeur instantanée de  $\gamma$ .

La phase à laquelle est appliquée cette perturbation ne semble pas avoir d'importance, mais l'addition de cAMP doit être supérieure à un seuil (cf. figure ( 5.15)). Le passage du cycle limite replié (oscillations en rafales) au cycle limite de faible amplitude est aussi possible par addition instantanée de cAMP. Par contre, les conditions pour que cette application soit efficace sont plus difficiles à remplir. La perturbation

doit être appliquée juste après le troisième pic du groupe lorsque la valeur de la variable  $\alpha$  est à son minimum, et la plus proche de la valeur moyenne de  $\alpha$  dans l'autre régime oscillant (cf. légende de la figure (5.15)).

### 5.3.2 Autres cas de bistabilité ou birythmicité.

La coexistence entre attracteurs simultanément stables de même type (par exemple attracteurs ponctuels) ou de types différents (par exemple "hard-excitation", c'est à dire la co-existence d'un cycle limite et d'un état stationnaire simultanément stables) a été trouvée expérimentalement dans un système chimique: la réaction de Briggs-Rauscher [Boissonade et De Kepper, 1980]. Le phénomène de birythmicité a aussi été trouvé dans un système chimique construit ad hoc [Alamgir et Epstein, 1983; Lamba, Hudson, 1985].

La multiplicité des attracteurs a été retrouvée dans de nombreux modèles pour les systèmes biochimiques [Decroly, Goldbeter, 1982; Markus, Hess, 1984]



## CHAPITRE 6: Bifurcations du système d'équations.

- 6.1 Bifurcations du système réduit.
  - 6.1.1 Etats stationnaires
    - 6.1.1.1 Définition par les isoclines.
    - 6.1.1.2 Définition analytique.
  - 6.1.2 Stabilité du système.
    - 6.1.2.1 Stabilité globale.
    - 6.1.2.2 Analyse en modes normaux.
    - 6.1.2.3 Multiplicité des états stationnaires.
  - 6.1.3 Solutions périodiques.
    - 6.1.3.1 Bifurcations de Hopf ordinaires.
    - 6.1.3.2 Bifurcations de Hopf de codimension 2.
- 6.2 Bifurcations du système complet.
  - 6.2.1 Etats stationnaires et solutions périodiques du système complet.
  - 6.2.2 Bifurcations de Hopf du système complet.
  - 6.2.3 Analyse des perturbations des solutions du système réduit.
    - 6.2.3.1 Etude générale des perturbations.
    - 6.2.3.2 Analyse au voisinage d'une orbite homocline.
  - 6.2.4 Oscillations en rafales.
    - 6.2.4.1 Mécanisme de base des oscillations en rafales.
    - 6.2.4.2 Transition entre deux branches d'états stationnaires.
  - 6.2.5 Birythmicité.

Ce chapitre est consacré à l'étude des bifurcations du système d'équations (3.9) du chapitre(3). Ce système d'équation est établi pour le modèle où deux molécules de signal se fixent à un récepteur dimérique. De plus, comme indiqué au chapitre 5, ce modèle possède deux sources pour la limitation de la boucle de contrôle exercée par le cAMP, à savoir la

désensibilisation du récepteur spécifique du cAMP et l'épuisement du pool de substrat. Le système d'équations (6.1), ci-dessous, représente donc le système minimal d'équations incluant ces deux sources de limitation à l'origine du couplage de deux oscillateurs en parallèle.

Nous allons étudier les différents types de bifurcations admises par ces équations, les solutions périodiques et leur stabilité. Comme les équations étudiées sont complexes et non linéaires, il est inutile de chercher à exprimer leurs solutions à l'aide des fonctions usuelles de l'analyse. Toutefois, en se plaçant dans le voisinage de certaines singularités et en simplifiant au maximum l'expression des équations, il est possible d'obtenir des solutions explicites. Cette méthode sera employée tout au long de ce chapitre, tant pour les problèmes de bifurcation des états stationnaires, que pour les bifurcations sur les solutions dépendant du temps.

Les méthodes présentées dans ce chapitre et les résultats obtenus peuvent être étendus sans difficultés au système d'équations (3.8) qui a été utilisé pour présenter les résultats du chapitre (4). Les équations utilisées sont données par:

$$\begin{aligned}\frac{d\rho}{dt} &= -\rho f_1(\gamma) + (1-\rho)f_2(\gamma) = f(\rho, \gamma) \\ \frac{d\gamma}{dt} &= \sigma^* \Phi(\rho, \gamma, \alpha) - k_0 \gamma = g(\rho, \gamma, \alpha) \\ \frac{d\alpha}{dt} &= \varepsilon(v^* - \sigma^* \Phi(\rho, \gamma, \alpha)) = h(\rho, \gamma, \alpha)\end{aligned}$$

(6.1)

les trois variables sont:  $\rho$  (au lieu de  $\rho_T$ , afin de faciliter l'écriture), fraction totale de récepteur dans l'état actif;  $\gamma$  concentration extracellulaire de cAMP normalisée et  $\alpha$ , concentration intracellulaire de substrat ATP normalisée. Les différentes fonctions dans ces équations sont définies par:

$$f_1(\gamma) = \frac{k_1 + k_2 \gamma^2}{1 + \gamma}; \quad f_2(\gamma) = \frac{k_1 L_1 + k_2 L_2 C \gamma^2}{1 + C \gamma^2}$$

$$\Phi(\rho, \gamma, \alpha) = \frac{\alpha(\lambda^{\circ} \theta^{\circ} + \varepsilon^{\circ} \gamma)}{1 + \alpha \theta^{\circ} + \varepsilon^{\circ} \gamma (1 + \alpha)}; \quad Y = \frac{\rho \gamma^2}{1 + \gamma}$$

$$\varepsilon = \frac{(k_1+k_j)h}{qk_1}; \quad \sigma^* = \sigma \frac{qk_1}{(k_1+k_j)h}; \quad v^* = v \frac{qk_1}{(k_1+k_j)h}$$

La variable  $\beta$  est supprimée. En effet, cette variable n'introduit pas, d'un point de vue qualitatif, de phénomènes nouveaux dans les bifurcations du système, car elle oscille en phase avec la variable  $\gamma$  (voir par exemple Chapitre (4)).

J'ai utilisé, pour certains paramètres qui apparaissent dans la fonction  $\Phi$ , une notation légèrement différente de celle des sections précédentes ( $\lambda^\circ$  au lieu de  $\lambda$ ,  $\theta^\circ$  au lieu de  $\theta$  et  $\varepsilon^\circ$  au lieu de  $\varepsilon$ ). Cette nouvelle notation, en usage seulement dans ce chapitre, rend disponibles les symboles  $\lambda$ ,  $\theta$  et  $\varepsilon$  dans cette section.

Comme le paramètre  $q$  est grand ( $q \approx 10^3$ , voir Table I), les valeurs numériques des paramètres  $\sigma^*$ ,  $v^*$  et  $\varepsilon$  sont telles que:

$$0 < \varepsilon \ll 1; \quad \varepsilon \ll \sigma^*; \quad \varepsilon \ll v^*$$

Cette constatation permet de voir que le système d'équations ( 6.1) évolue sur deux échelles de temps séparées par un facteur de l'ordre de  $\varepsilon$ . Une échelle de temps rapide, qui concerne les variables  $\rho$  et  $\gamma$  et une échelle de temps plus lente pour la variable  $\alpha$ . En première approximation, il est naturel de découpler la variation de  $\alpha$  de celle du couple  $(\rho, \gamma)$ . La partie 6.1 de ce chapitre concerne l'étude des bifurcations des équations ( 6.1) dans la limite où  $\varepsilon=0$ . Le système obtenu est alors à deux variables  $(\rho, \gamma)$  et sera dénommé système réduit dans ce chapitre. La seconde partie 6.2 concerne l'étude des solutions périodiques du système complet lorsque  $\varepsilon$  est petit, mais non nul.

## 6.1 Bifurcations du système réduit.

### 6.1.1 Etats stationnaires.

#### 6.1.1.1 Définition par les isoclines.

Le système réduit, obtenu quand  $\varepsilon = 0$ , s'écrit à partir des équations (6.1):

$$\frac{d\rho}{dt} = -\rho f_1(\gamma) + (1-\rho)f_2(\gamma) = f(\rho, \gamma) \quad (6.2)$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \sigma \Phi(\rho, \alpha, \gamma) - k_e \gamma = g(\rho, \alpha, \gamma)$$

Dans ce système d'équations,  $\alpha$  joue le rôle d'un paramètre que l'on peut contrôler. Par définition, l'état stationnaire  $(\rho_0, \gamma_0)$  vérifie simultanément les deux équations:

$$f(\rho_0, \gamma_0) = 0 \quad (6.3)$$

$$g(\rho_0, \gamma_0, \alpha) = 0$$

Les deux relations qui composent (6.3) définissent deux fonctions qui lient la variable  $\rho$  à la variable  $\gamma$ . Ces relations s'appellent des isoclines, car elles donnent, respectivement, le lieu des points dans le plan  $(\rho, \gamma)$  où  $d\rho/dt=0$  (resp.  $d\gamma/dt=0$ ).

La relation  $f(\rho, \gamma) = 0$  est équivalente à:

$$\rho = \rho_1(\gamma) = \frac{f_2(\gamma)}{f_1(\gamma) + f_2(\gamma)} = \left\{ 1 + \frac{(k_1 + k_2 \gamma^2)(1 + c \gamma^2)}{(k_1 L_1 + k_2 L_2 c \gamma^2)(1 + \gamma^2)} \right\}^{-1} \quad 6.4$$

De la même façon, la relation  $g(\rho, \gamma, \alpha) = 0$  est donnée par:

$$\rho = \rho_2(\gamma) = A(\alpha) \left( \frac{\gamma - \Gamma_0}{\Gamma_1 - \gamma} \right) \left( \frac{1 + \gamma^2}{\gamma^2} \right) \quad 6.5$$

avec:

$$\Gamma_1 = \frac{\sigma \cdot \alpha}{k_e(1+\alpha)}; \quad \Gamma_0 = \frac{\sigma \cdot \alpha \lambda^{\circ} \theta^{\circ}}{k_e(1+\alpha \theta^{\circ})}; \quad A(\alpha) = \frac{(1+\alpha \theta^{\circ})}{\varepsilon^{\circ}(1+\alpha)}$$

Les deux paramètres  $\Gamma_1$  (resp.  $\Gamma_0$ ), tels que  $\Gamma_1 > \Gamma_0$ , représentent la valeur de l'état stationnaire pour  $\gamma_0$  lorsque  $\varepsilon^{\circ} \rightarrow +\infty$ , i.e. lorsque l'adénylate cyclase est totalement dans la forme activée (resp. lorsque  $\varepsilon^{\circ} = 0$ , i.e. lorsque l'adénylate cyclase est dans la forme inactivée).

Par définition de la variable  $\rho$ , nous avons toujours  $0 \leq \rho \leq 1$ . Il en résulte que la variable  $\gamma$  vérifie l'inégalité  $\Gamma_0 \leq \gamma \leq \Gamma_1$ . Donc, les états stationnaires du système réduit sont les intersections des courbes  $\rho_1(\gamma)$  et  $\rho_2(\gamma)$  dans le plan  $(\gamma, \rho)$ . En fait, l'espace des phases utile à considérer se limite au domaine rectangle défini par:

$$D = [\Gamma_0, \Gamma_1] \times [0, 1] \quad 6.6$$

#### 6.1.1.2 Définition analytique.

On peut donner une expression analytique du problème en posant  $\rho_1(\gamma) = \rho_2(\gamma)$ . En résultat final, on obtient une équation du 5<sup>ème</sup> degré pour la quantité inconnue  $\gamma$ :

$$\begin{aligned} & \gamma^5 [A(\alpha)A_0 + k_2L_2c^2] - \gamma^4 [A(\alpha)A_0\Gamma_0 + k_2L_2c^2\Gamma_1] + \gamma^3 [A(\alpha)A_2 + k_1L] - \\ & \gamma^2 [A(\alpha)A_2\Gamma_0 + k_1L_1\Gamma_1] + \gamma A(\alpha)A_4 - A(\alpha)A_4\Gamma_0 = F(\gamma) = 0 \end{aligned} \quad (6.7)$$

avec:

$$A_0 = k_2c^2(1+L_2); \quad A_2 = k_2(1+L_2c^2) + k_1(c^2+L_1); \quad A_4 = k_1(1+L_1)$$

Il est facile de voir que tous les coefficients de l'équation 6.7 sont positifs. Comme nous observons 5 changements de signes, cette équation peut accepter jusqu'à 5 racines réelles (Règle de Descartes). En calculant les images de la fonction  $F$ , définie par l'équation 6.7 en  $\gamma = \Gamma_0$  et en  $\gamma = \Gamma_1$ , nous avons:



$$F(\Gamma_0) = -(\Gamma_1 - \Gamma_0)\Gamma_0^2(k_2L_2c^2\Gamma_0^2 + k_1L_1) < 0$$

$$F(\Gamma_1) = (\Gamma_1 - \Gamma_0)(A(\alpha)A_0\Gamma_1^4 + A(\alpha)A_2\Gamma_1^2 + A(\alpha)A_4) > 0 \quad 6.8$$

Les inégalités 6.8 assurent qu'il existe au moins un état stationnaire dans D.

La multiplicité des états stationnaires peut être déterminée en calculant les pentes des courbes  $p_1(\gamma)$  et  $p_2(\gamma)$  en leur point d'intersection. En différenciant les équations 6.3, nous obtenons une expression de ces pentes en fonction des dérivées partielles des fonctions  $f$  et  $g$ . Ces dérivées partielles sont données par:

$$\frac{\partial f}{\partial \rho} = \left[ \frac{k_1 + k_2\gamma^2}{1 + \gamma^2} + \frac{k_1L_1 + k_2L_2c^2\gamma^2}{1 + c^2\gamma^2} \right] < 0$$

$$\frac{\partial f}{\partial \gamma} = -2\rho\gamma \left[ \frac{k_2 - k_1}{(1 + \gamma^2)^2} \right] + 2c^2\gamma(1 - \rho) \left[ \frac{k_2L_2 - k_1L_1}{(1 + c^2\gamma^2)^2} \right]$$

$$\frac{\partial g}{\partial \rho} = \left[ \frac{\sigma^*\alpha\varepsilon^\circ(1 + \alpha\theta^\circ(1 - \lambda^\circ) - \lambda^\circ\theta^\circ)}{(1 + \alpha\theta^\circ + \varepsilon^\circ\Upsilon(1 + \alpha))^2} \right] \left[ \frac{\gamma^2}{1 + \gamma^2} \right] > 0$$

$$\frac{\partial g}{\partial \gamma} = \left[ \frac{\sigma^*\alpha\varepsilon^\circ(1 + \alpha\theta^\circ(1 - \lambda^\circ) - \lambda^\circ\theta^\circ)}{(1 + \alpha\theta^\circ + \varepsilon^\circ\Upsilon(1 + \alpha))^2} \right] \left[ \frac{2\rho\gamma}{(1 + \gamma^2)^2} \right] - k_e \quad 6.9$$

$$\frac{\partial g}{\partial \alpha} = \frac{\sigma^*(\lambda^\circ\theta^\circ + \varepsilon^\circ\Upsilon)(1 + \varepsilon^\circ\Upsilon)}{[1 + \alpha\theta^\circ + \varepsilon^\circ\Upsilon(1 + \alpha)]^2} > 0$$

En notant par  $S_\rho$  la pente de  $p_1(\gamma)$  et par  $S_\gamma$  la pente de  $p_2(\gamma)$ , nous avons:

$$S_\rho = - \frac{\left( \frac{\partial f}{\partial \gamma} \right)_0}{\left( \frac{\partial f}{\partial \rho} \right)_0}; \quad S_\gamma = - \frac{\left( \frac{\partial g}{\partial \gamma} \right)_0}{\left( \frac{\partial g}{\partial \rho} \right)_0} \quad 6.10$$

L'indice 0 indique que ces dérivées partielles sont calculées en un point

$(\rho_0, \gamma_0)$  qui représente un état stationnaire.

Lorsque  $S_\rho \neq S_\gamma$ , la dérivée de la fonction  $F$  (cf. éq.6.7) est non nulle. Le zéro de  $F$  est donc simple et l'état stationnaire est localement unique. Par cette méthode, on peut exprimer les conditions sur les pentes des isoclines qui assurent l'ordre des zéros de  $F$ . En écrivant que  $S_\rho = S_\gamma$ , le zéro correspondant est double. Lorsque la courbure des deux isoclines en leur point d'intersection est la même, le zéro est triple. Cette discussion sera étendue en section 6.1.2.3.

### 6.1.2 Stabilité du système.

Ce paragraphe est consacré à l'étude du comportement global du système. Dans un premier temps, je vais étudier la stabilité globale du système. Ensuite, j'étudierai la stabilité d'un état stationnaire par analyse en modes normaux et, enfin, je donnerai la liste des bifurcations d'états stationnaires admis par les équations 6.3.

#### 6.1.2.1 Stabilité Globale.

La stabilité globale concerne le comportement des trajectoires, solutions des équations (6.3), lorsque leurs conditions initiales sont choisies dans  $D$ . Tout d'abord, je vais examiner l'allure du vecteur  $(dp/dt, d\gamma/dt)$  sur les frontières de  $D$ .

a) premier cas:  $\gamma = \Gamma_0$ ,  $0 \leq \rho \leq 1$ .

Il est facile de voir que:

$$\frac{d\gamma}{dt} = \left( \frac{\sigma * \alpha}{1 + \alpha \theta^0} \right) \left( \frac{\varepsilon^0 \Upsilon [1 + \alpha \theta^0 (1 - \lambda^0) - \lambda^0 \theta^0]}{1 + \alpha \theta^0 + \varepsilon \Upsilon (1 + \alpha)} \right) > 0$$

De plus, en utilisant la définition de l'isocline pour  $(dp/dt) = 0$ , nous pouvons réécrire l'évolution de  $\rho$  comme:

$$\frac{d\rho}{dt} = \frac{1}{f_1(\gamma) + f_2(\gamma)} \{ \rho_1(\gamma) - \rho \}$$

deux cas sont à distinguer:

$$0 \leq \rho \leq \rho_1(\Gamma_0) \Rightarrow (d\rho/dt) \geq 0$$

$$\rho_1(\Gamma_0) \leq \rho \leq 1 \Rightarrow (d\rho/dt) \leq 0$$

b) deuxième cas:  $\gamma = \Gamma_1$ ,  $0 \leq \rho \leq 1$ .

Nous avons, pour la composante du vecteur vitesse selon  $\gamma$ :

$$\frac{d\gamma}{dt} = g(\rho, \Gamma_1, \alpha) = - \left( \frac{\sigma + \alpha}{1 + \alpha} \right) \left( \frac{1 + \alpha \theta^\circ (1 - \lambda^\circ) - \lambda^\circ \theta^\circ}{1 + \alpha \theta^\circ + \varepsilon^\circ \Upsilon (1 + \alpha)} \right) < 0$$

En utilisant la même méthode que précédemment, nous avons:

$$0 \leq \rho \leq \rho_1(\Gamma_1) \Rightarrow (d\rho/dt) \geq 0$$

$$\rho_1(\Gamma_1) \leq \rho \leq 1 \Rightarrow (d\rho/dt) \leq 0$$

c) troisième cas:  $\rho = 0$ ;  $\Gamma_0 \leq \gamma \leq \Gamma_1$ .

La direction du vecteur vitesse selon  $\rho$  est donnée par:

$$\frac{d\rho}{dt} = f_2(\gamma) > 0$$

De plus, la composante selon  $\gamma$  a pour expression:

$$\frac{d\gamma}{dt} = k_\theta (\Gamma_0 - \gamma) \leq 0$$

d) quatrième cas:  $\rho = 1$ ;  $\Gamma_0 \leq \gamma \leq \Gamma_1$ .

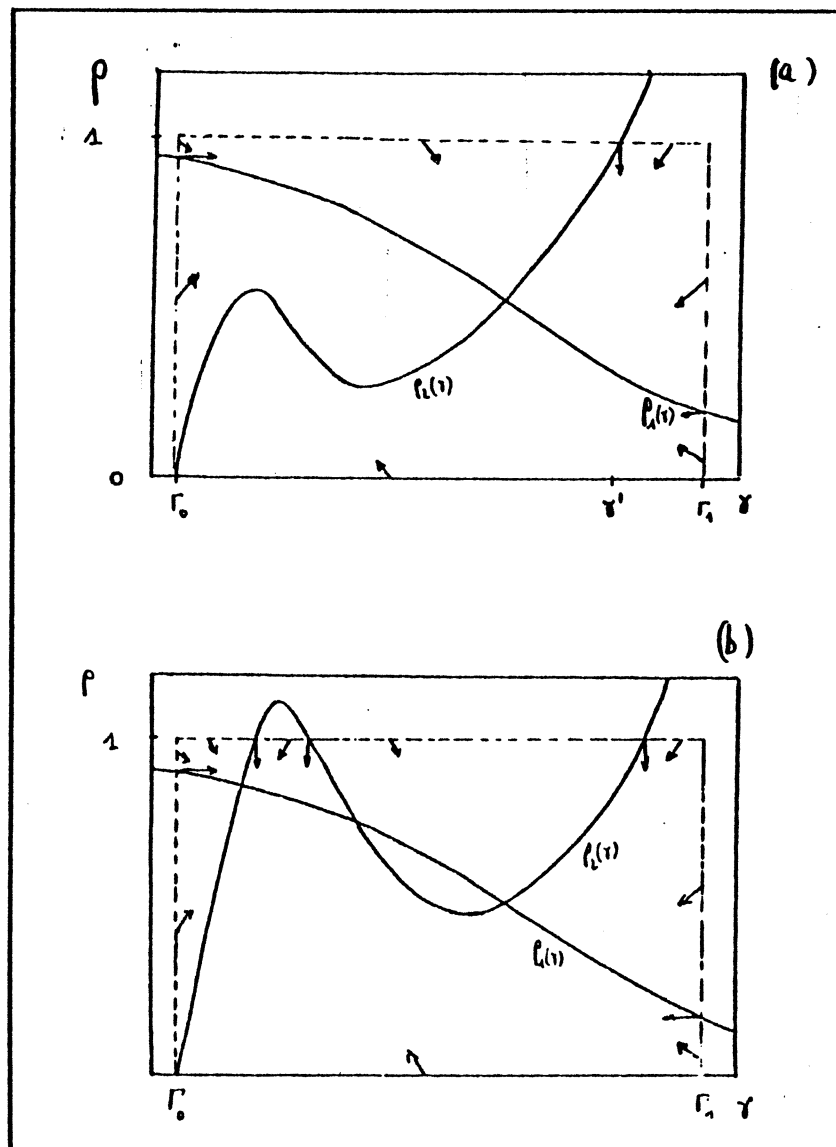
Selon la direction  $\rho$ , le vecteur vitesse a pour expression:

$$\frac{d\rho}{dt} = -f_1(\gamma) < 0$$

Définissons par  $\gamma'$  la racine de l'équation:  $\rho_2(\gamma) = 1$  et supposons que cette équation admet une seule solution dans D. Nous avons à considérer deux cas, suivant les valeurs de  $\gamma$ :

$$\Gamma_0 \leq \gamma \leq \gamma' \Rightarrow \rho_2(\gamma) \leq 1 \Rightarrow \Phi(1, \gamma, \alpha) \leq k_\theta \gamma \Rightarrow (d\gamma/dt) \geq 0$$

$$\gamma' \leq \gamma \leq \Gamma_1 \Rightarrow \rho_2(\gamma) \geq 1 \Rightarrow \Phi(1, \gamma, \alpha) \geq k_\theta \gamma \Rightarrow (d\gamma/dt) \leq 0$$



**Figure 6.1:** Champ de vitesse dans le plan  $(\gamma, \rho)$ . Cette figure indique schématiquement la direction du vecteur vitesse,  $(d\rho/dt, d\gamma/dt)$  aux bornes du domaine  $D = [\Gamma_0, \Gamma_1] \times [0, 1]$ . La figure (a) concerne le cas où l'équation  $\rho_2(\gamma) = 1$  admet un seul zéro alors que pour la figure (b) cette équation admet trois zéros.

La figure (6.1a) représente, de manière schématique, la direction du champ de vitesse sur la frontière de  $D$ . Dans le cas où l'équation  $\rho_2(\gamma) = 1$  admet plusieurs racines (cas de la figure (6.1b)), la discussion ci-dessus peut être à nouveau appliquée sans difficulté et, dans tous les cas, le vecteur vitesse sur le segment  $\rho = 1$  pointe vers l'intérieur de  $D$ .

Comme le système étudié est dissipatif, l'allure du champ de vitesse sur la frontière suffit à assurer que  $D$  est globalement invariant. Toute trajectoire qui débute dans  $D$  ou sur sa frontière  $y$  reste indéfiniment. Enfin, nous pouvons assurer que les seuls attracteurs structurellement stables sont (1) des points stationnaires stables et (2) des cycles limites.

La possibilité de points de selle permet la coexistence de deux attracteurs ponctuels (bistabilité) ou d'un point stationnaire et d'un cycle limite (hard-excitation). Dans ces cas, la variété stable du point de selle est la frontière qui sépare les bassins d'attraction associés à chacun des attracteurs.

### 6.1.2.2 Analyse en modes normaux.

Les renseignements précédents concernent la stabilité globale du système, mais ne permettent pas de déterminer la stabilité des états stationnaires, ni les bifurcations de ces états stationnaires. Pour cela, il faut calculer les valeurs propres de la matrice Jacobienne du système (6.2) exprimé en un point stationnaire. De façon générale, cette matrice s'écrit:

$$J(\rho_0, \gamma_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial \rho} & \frac{\partial f}{\partial \gamma} \\ \frac{\partial g}{\partial \rho} & \frac{\partial g}{\partial \gamma} \end{pmatrix}$$

Afin de faire apparaître les liens entre la géométrie des isoclines et la stabilité du point stationnaire, nous allons re-écrire la matrice  $J$  en faisant apparaître les pentes  $S_\rho$  et  $S_\gamma$  données par la relation (6.10):

$$J(\rho_0, \gamma_0) = (g_\rho) \begin{pmatrix} Q & -S_\rho Q \\ 1 & -S_\gamma \end{pmatrix} \quad (6.11)$$

avec la notation suivante pour  $Q$  et  $g_\rho$ :

$$g_\rho = \frac{\partial g}{\partial \rho} > 0; \quad Q = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial \rho} \\ \frac{\partial g}{\partial \rho} \end{pmatrix} < 0$$

L'équation caractéristique du système (6.2) est, par définition,  $\det[J_0 - \omega I] = 0$ , ce qui donne, en développant:

$$(g_\rho)^2 \{ \omega^2 + \omega(S_\gamma - Q) + Q(S_\rho - S_\gamma) \} = 0 \quad (6.12)$$

Plusieurs cas sont à examiner, suivant les valeurs respectives des trois quantités  $Q$ ,  $S_p$  et  $S_\gamma$ .  $Q$  est toujours négatif (voir relations (6.9)). La pente de l'isocline  $\rho_2(\gamma)$  peut être positive ou négative, suivant les valeurs respectives de  $k_\theta$  et  $(\partial\Phi/\partial\gamma)$ . Généralement, cette pente est positive pour les petites et les grandes valeurs de  $\gamma$  (i.e. pour les valeurs de  $\gamma$  proches de  $\Gamma_0$  ou de  $\Gamma_1$ ) (cf. figure (6.2)). Pour les valeurs intermédiaires (i.e pour  $\gamma \approx 1$ ), la pente peut être négative (cf. figure (6.2)).

La pente de l'isocline  $\rho_1(\gamma)$  n'a pas de signe défini, mais, pour les cas considérés,  $S_p$  est négatif pour toutes les valeurs de  $[\Gamma_0, \Gamma_1]$ . Si  $\omega_1$  et  $\omega_2$  désignent les racines de l'équation (6.12), nous avons:

$$\omega_1 + \omega_2 = Q - S_\gamma \tag{6.13}$$

$$\omega_1 \omega_2 = Q(S_p - S_\gamma)$$

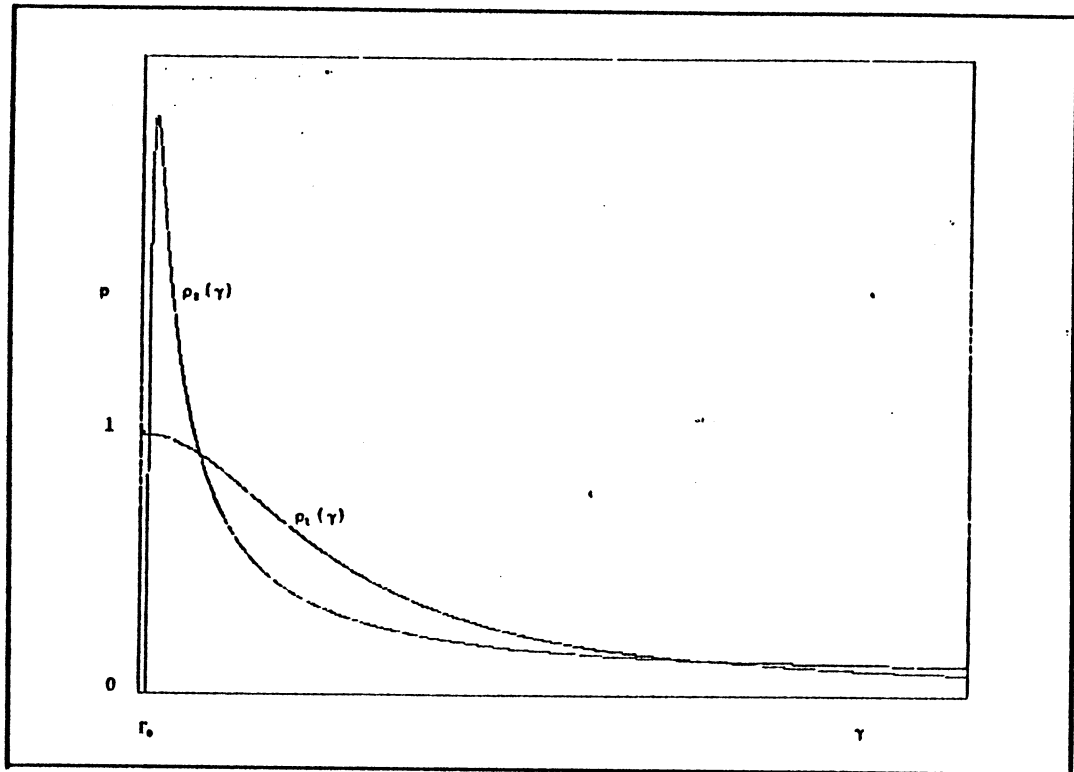
a) premier cas:  $S_p < S_\gamma$  :

Nous avons pour le produit des valeurs propres,  $\omega_1 \omega_2 > 0$ . Donc, les racines  $\omega_1$  et  $\omega_2$  sont complexes conjuguées ou réelles, de même signe. Si, de plus,  $S_\gamma < Q$ , le signe de la partie réelle des racines (si elles sont complexes conjuguées) ou le signe des racines (si elles sont réelles) est positif et le point stationnaire correspondant est instable. Si  $Q < S_\gamma$ , nous avons un signe négatif dans les deux cas, et l'état stationnaire correspondant est stable.

b) deuxième cas:  $S_\gamma < S_p$  :

Dans ce cas, le produit  $\omega_1 \omega_2$  est négatif. Les racines  $\omega_1$  et  $\omega_2$  sont de signe contraire et donc réelles. Le point stationnaire correspondant est un point de selle. Dans ce cas, la matrice  $J$  admet généralement deux vecteurs propres. Le flot se dilate le long du vecteur propre associé à la valeur propre positive et se contracte le long du vecteur propre associé à la valeur propre négative.

La figure (6.2) illustre la possibilité de trois états stationnaires simultanés dans le domaine  $D$ . De par l'allure des pentes des isoclines aux points d'intersection, on peut déterminer le type et la stabilité de ces états stationnaires.



**Figure 6.2:** Isoclines et plan de phase. Cette figure montre la possibilité de trois états stationnaires pour le système réduit. De par l'allure des pentes des isoclines  $\rho_1(\gamma)$  et  $\rho_2(\gamma)$ , données par les relations (6.4 et 5), le point stationnaire (1) est un noeud stable, le point stationnaire (2) est un point de selle et le point (3) est un foyer instable. Cette figure est obtenue en utilisant les valeurs suivantes pour les paramètres:  $k_1=0.15.s^{-1}$ ;  $k_2=0.06.s^{-1}$ ;  $L_1=316.2277$ ;  $L_2=0.03162277$ ;  $c=100$ ;  $\sigma^*=32.s^{-1}$ ;  $q=4000$ ;  $k_\theta=0.35s^{-1}$ ;  $k_I=0.6s^{-1}$ ;  $k_I=0.4s^{-1}$ ;  $\varepsilon=0.2$ ;  $\lambda=\theta=0.01$ ;  $h=5.8.s^{-1}$ . La valeur de  $\alpha$  est fixée à 1.0.

### 6.1.2.3 Multiplicité des états stationnaires.

Nous allons examiner les différentes bifurcations qui conduisent à la multiplicité des états stationnaires. Comme  $\det(J)=Q(S_\rho-S_\gamma)$ , nous allons développer les équations (6.3) dans un voisinage du point  $(\rho_0, \gamma_0, \alpha_c)$  où  $S_\rho=S_\gamma=S$  et où  $Q \neq S$ . La matrice  $J$  est singulière en ce point:

$$J = (g_\rho) \begin{pmatrix} Q & -QS \\ 1 & -S \end{pmatrix}; \quad J \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} = 0; \quad J \begin{pmatrix} Q \\ 1 \end{pmatrix} = g_\rho(Q-S) \begin{pmatrix} Q \\ 1 \end{pmatrix}$$

(6.14)

En définissant de nouvelles variables  $(\rho_1, \gamma_1, \alpha_c)$  par l'égalité suivante:

$$\begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \\ \alpha_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \rho - \rho_0 \\ \gamma - \gamma_0 \\ \alpha - \alpha_c \end{pmatrix}$$

(6.15)

les équations ( 6.3) deviennent:

$$J \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \end{pmatrix} + \alpha_1 \begin{pmatrix} 0 \\ g_\alpha \end{pmatrix} + \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 2f_{\rho\gamma}\rho_1\gamma_1 + f_{\gamma\gamma}\gamma_1^2 \\ g_{\rho\rho}\rho_1^2 + 2g_{\rho\gamma}\rho_1\gamma_1 + g_{\gamma\gamma}\gamma_1^2 \end{pmatrix} + O(\rho_1^3, \rho_1^2\gamma_1, \rho_1\gamma_1^2, \gamma_1^3, \alpha_1^2, \rho_1\alpha_1, \gamma_1\alpha_1) = 0$$

(6.16)

Une variable  $\rho, \gamma$  ou  $\alpha$  en indice indique une différentiation. Nous allons développer les solutions inconnues  $(\rho_1, \gamma_1)$  sur la base de vecteurs propres de la matrice J:

$$\begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \end{pmatrix} = X \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} + Y \begin{pmatrix} Q \\ 1 \end{pmatrix}$$

(6.17)

L'équation (6.16) devient alors:

$$g_\rho(Q-S)Y \begin{pmatrix} Q \\ 1 \end{pmatrix} + g_\alpha \alpha_1 \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} a_{20}X^2 + a_{11}XY + a_{02}Y^2 \\ b_{20}X^2 + b_{11}XY + b_{02}Y^2 \end{pmatrix} + O(X^3, X^2Y, XY^2, Y^3) = 0$$

(6.18)

Les différents coefficients  $a_{ij}$  sont définis à partir du changement de variable (6.17). Pour la discussion ultérieure, il suffit de noter que:

$$a_{20} = \frac{1}{2}(2f_{\rho\gamma}S + f_{\gamma\gamma}); \quad b_{20} = \frac{1}{2}(g_{\rho\rho}S^2 + 2g_{\rho\gamma}S + g_{\gamma\gamma})$$

(6.19)

Nous projetons l'égalité (6.18) sur la base propre de  $tJ$ , et nous obtenons deux égalités scalaires:

$$-Qg_\alpha\alpha_1 + X^2[a_{20}-Qb_{20}] + XY[a_{11}-Qb_{11}] + Y^2[a_{02}-Qb_{02}] + O(X^3, X^2Y, XY^2, Y^3) = 0$$

(6.20)

$$g_\rho(Q-S)^2Y - Sg_\alpha\alpha_1 + X^2[a_{20}-Sb_{20}] + XY[a_{11}-Sb_{11}] + Y^2[a_{02}-Sb_{02}] + O(X^3, X^2Y, XY^2, Y^3) = 0$$



Dans le repère  $(S,1), (Q,1)$ , la variété centrale de l'équation (6.20b) est tangente à  $(S,1)$ . Donc, nous choisissons  $Y$  comme une fonction de  $X$  et de  $\alpha_1$  seulement, dont les premiers termes sont:

$$Y = c_1 X^2 + c_2 \alpha_1 + O(X^3, X\alpha_1, \alpha_1^2)$$

Si les constantes  $c_1$  et  $c_2$  sont choisies égales à:

$$c_1 = (Sb_{20} - a_{20}) / \{g_p(Q-S)^2\}; \quad c_2 = Sg_\alpha / \{g_p(Q-S)^2\}$$

la variable  $X$  est alors donnée, en fonction de  $\alpha_1$ , par:

$$X = \pm \sqrt{\left( \frac{Qg_\alpha}{g_p(a_{20} - Qb_{20})} \right) \alpha_1} + O(\alpha_1) \quad (6.22)$$

A partir de la relation (6.22), nous voyons que l'égalité des pentes des isoclines correspond à un pli de codimension 1. Suivant les valeurs de  $\alpha_1$  et le signe du radicande, nous avons les différents cas de la Figure (6.3).

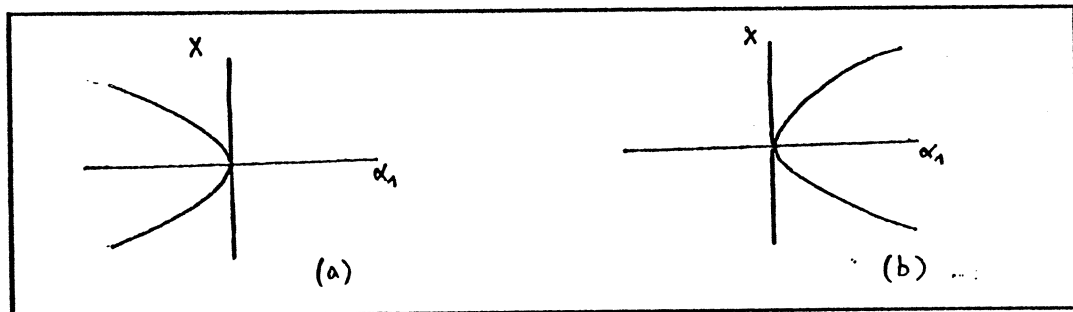


Figure 6.3: Pli de codimension 1. Ce schéma illustre la relation (6.22) du texte. Suivant le signe de  $a_{20} - Qb_{20}$  nous avons le cas (a) (signe positif) ou le cas (b) (signe négatif).

Cette analyse n'est valide que si (a)  $Q \neq S$  et (b)  $a_{20} - Qb_{20} \neq 0$ . Comme le cas  $Q=S$  sera discuté dans la section 6.1.3, il ne reste qu'à examiner les conséquences de la condition  $a_{20} - Qb_{20} = 0$ . En se reportant à l'expression des coefficients  $a_{20}$  et  $b_{20}$ , la condition  $a_{20} - Qb_{20} = 0$  correspond à l'égalité des dérivées secondes des isoclines  $p_1(\gamma)$  et  $p_2(\gamma)$  en leur point d'intersection. Pour étudier ce problème, il faut pousser le développement de Taylor des équations (6.16) jusqu'à l'ordre 3. Comme  $J$  conserve la même forme, la projection de  $(p_1, \gamma_1)$  sur la base propre de  $J$  donne:

$$g_p(Q-S)Y \begin{pmatrix} Q \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} g_\alpha \alpha_1 + \begin{pmatrix} a_{20}X^2 + a_{11}XY + a_{02}Y^2 \\ b_{20}X^2 + b_{11}XY + b_{02}Y^2 \end{pmatrix} +$$

$$+ \begin{pmatrix} a_{30}X^3 + a_{21}X^2Y + a_{12}XY^2 + a_{03}Y^3 \\ b_{30}X^3 + b_{21}X^2Y + b_{12}XY^2 + b_{03}Y^3 \end{pmatrix} + O(X^4, X^3Y, X^2Y^2, XY^3, Y^4, \alpha_p^2 \alpha_1 X, \alpha_1 Y) = 0 \quad (6.23)$$

En supposant qu'un autre paramètre du système est contrôlé, on peut écrire que  $a_{20} - Qb_{20} = \mu$  où  $\mu$  est un petit paramètre pouvant prendre des valeurs négatives ou positives. En appliquant la même méthode que ci-dessus, et en supposant que  $Y$  est donné par:  $Y = c_1 X^2 + c_2 \alpha_1 + O(X^3, X\alpha_1, \alpha_1^2)$ , nous avons:

$$X^3(a_{30} - Qb_{30}) + \mu X^2 - Qg_\alpha \alpha_1 + O(4) = 0 \quad (6.24)$$

et  $a_{30} - Qb_{30} \neq 0$

En posant:

$$\xi = X - \frac{\mu}{3(a_{30} - Qb_{30})}; \quad \mu_1 = -\frac{\mu^2}{3(a_{30} - Qb_{30})^2}; \quad \mu_2 = \frac{\mu^3 - 6\mu^2 - 27(a_{30} - Qb_{30})^2 Qg_\alpha \alpha_1}{27(a_{30} - Qb_{30})^3}$$

nous obtenons une équation pour  $\xi$ :

$$\xi^3 + \mu_1 \xi + \mu_2 = 0$$

On reconnaît là le déploiement universel d'une fronce, singularité de codimension 2. L'allure des états stationnaires correspondants est donnée dans la figure (6.4).

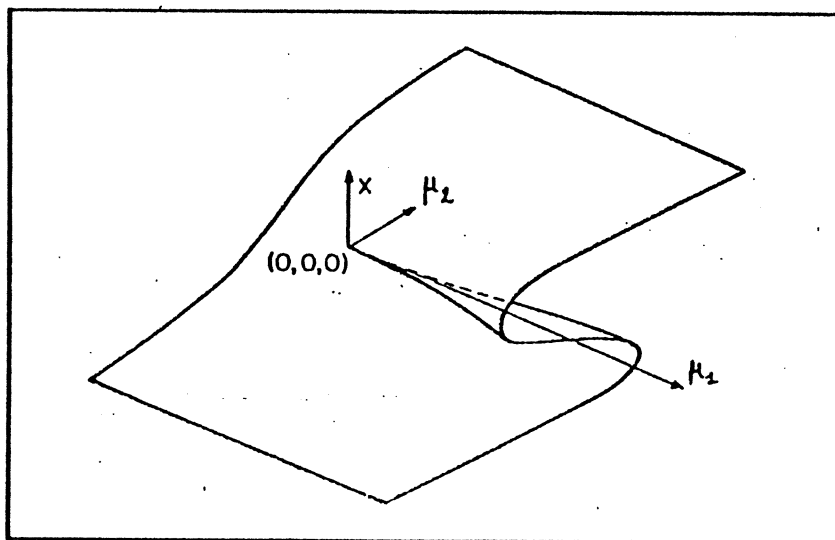


Figure 6.4: Fronce de codimension 2. Ce schéma illustre la relation (6.24b). Le paramètre  $\mu_2$  est fonction de  $\alpha_1$  alors que le paramètre  $\mu_1$  est directement proportionnel à  $\mu$ .

Si  $a_{30} - Qb_{30} = 0$  (i.e. les isoclines  $p_1(\gamma)$  et  $p_2(\gamma)$  ont leurs trois premières dérivées égales au point stationnaire), il faut pousser le

développement de Taylor de (6.16) à un ordre plus élevé en utilisant les méthodes exposées ci-dessus.

### 6.1.3 Solutions périodiques.

Cette section est consacrée à l'étude de l'émergence des solutions périodiques lorsque l'état stationnaire du système devient instable par une bifurcation de Hopf. Le système d'équations (6.3) est caractérisé par au moins deux types de situations comportant des solutions périodiques avec des propriétés différentes. L'existence de solutions périodiques simples, issues d'une bifurcation de Hopf de codimension 1, est importante à démontrer, car sur elles reposent la plupart des résultats exposés dans le Chapitre 4. Les oscillations aperiodiques (cf. Chapitre 5) sont dues à une bifurcation de Hopf de codimension 2, plus complexe résultant de l'interaction entre une bifurcation de Hopf simple et un point de selle.

#### 6.1.3.1 Bifurcation de Hopf ordinaire.

Pour réaliser cette bifurcation, il est nécessaire que le couple de valeurs propres  $(\omega_1, \omega_2)$  de la matrice Jacobienne résultant de la linéarisation des équations (6.2) ait une partie réelle nulle lorsque le paramètre de bifurcation (ici  $\alpha$ ) a une valeur critique  $\alpha_c$ .

$$\operatorname{Re}(\omega_1) = \operatorname{Re}(\omega_2) = 0 \quad (6.25)$$

A cette condition, il faut ajouter :

$$\partial \operatorname{Re}(\omega_{1,2}) / \partial \alpha \neq 0 \text{ lorsque } \alpha = \alpha_c \quad (6.26)$$

Cette dernière condition assure que la "vitesse" de traversée de la bifurcation est non nulle. Il est facile de voir que les résultats de la section (6.1.2.2) permettent de trouver les cas où l'équation (6.25) est satisfaite. La seconde condition (6.26) est toujours réalisée par le système d'équations (6.3), comme on peut s'en assurer facilement.

### 6.1.3.2 Bifurcations de Hopf de codimension 2.

Nous allons examiner, dans cette section, l'allure des solutions périodiques du système (6.3), lorsque les deux conditions suivantes sont réalisées en un point stationnaire  $(\rho_0, \gamma_0, \alpha_c)$ :

$$S_\rho - S_\gamma = 0 \text{ et } S_\gamma - Q = 0 \quad (6.27)$$

Dans le cas d'une bifurcation de Hopf ordinaire, le contrôle d'un seul paramètre suffit. Dans ce paragraphe, nous voyons qu'il faut fixer la valeur de deux paramètres au moins pour réaliser les deux conditions de (6.27)). C'est pourquoi nous avons affaire à une bifurcation de Hopf de codimension 2. La première condition de (6.27) indique que l'état stationnaire  $(\rho_0, \gamma_0, \alpha_c)$  est double et donc qu'une des valeurs propres est nulle, l'autre étant soit positive, soit nulle ou soit négative. La seconde condition indique que le point est aussi point de bifurcation de Hopf, et donc les deux valeurs propres sont complexes conjuguées à partie réelle nulle. Donc, les valeurs propres sont toutes les deux nulles. Il en résulte que l'analyse de bifurcation de Hopf précédente n'est plus valide car  $\omega_0^2=0$ . IL est donc nécessaire d'examiner l'expression du flot dans le voisinage du point  $(\rho_0, \gamma_0, \alpha_c)$ , en utilisant un développement de Taylor de (6.2) autour de ce point.

En désignant par  $S$  la valeur commune à ces trois quantités,  $Q$ ,  $S_\rho$  et  $S_\gamma$ , nous avons pour la matrice jacobienne  $J$ :

$$J = g_\rho \begin{pmatrix} S & -S^2 \\ 1 & -S \end{pmatrix}$$

Cette matrice a deux valeurs propres identiques et nulles. Le noyau de  $J$  est unidimensionnel, comme on peut s'en rendre compte par les égalités suivantes:

$$J \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} = 0; \quad J \begin{pmatrix} 1 \\ -S \end{pmatrix} = g_\rho (1+S^2) \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} \quad (6.29)$$

Toutefois, comme nous nous intéressons au voisinage  $(\rho_0, \gamma_0, \alpha_c)$ , il faut tenir compte des écarts entre  $S_\gamma$  et  $S$ . Nous posons:

$$S\gamma = S - \mu \quad (6.30)$$

où le paramètre  $\mu$  est une petite quantité qui s'annule en  $(\rho_0, \gamma_0, \alpha_c)$ . Le flot autour de  $(\rho_0, \gamma_0, \alpha_c)$  est donné par:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \end{pmatrix} + g_{\alpha} \alpha_1 \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 2f_{\rho\gamma} \rho_1 \gamma_1 + f_{\gamma\gamma} \gamma_1^2 \\ g_{\rho\rho} \rho_1^2 + 2g_{\rho\gamma} \rho_1 \gamma_1 + g_{\gamma\gamma} \gamma_1^2 \end{pmatrix} + O(\rho_1^3, \rho_1^2 \gamma_1, \rho_1 \gamma_1^2, \gamma_1^3, \alpha_1^2, \rho_1 \alpha_1, \gamma_1 \alpha_1) \quad (6.31)$$

avec la notation suivante pour les nouvelles variables:

$$\begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \\ \alpha_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \rho - \rho_0 \\ \gamma - \gamma_0 \\ \alpha - \alpha_c \end{pmatrix}$$

Les deux paramètres  $\alpha_1$  et  $\mu$  permettent de contrôler le voisinage autour du point  $(\rho_0, \gamma_0, \alpha_c)$ . Nous allons développer la solution  $(\rho_1, \gamma_1)$  sur la base suivante:

$$\begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \end{pmatrix} = X \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} + Y \begin{pmatrix} 1 \\ -S \end{pmatrix} \quad (6.32)$$

Dans cette base, la matrice  $J$  est semblable à la forme de Jordan suivante:

$$J = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (6.33)$$

Sur la nouvelle base, le flot est donné par:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix} &= g_{\rho} (1+S^2) \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix} + g_{\alpha} \alpha_1 \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + \mu \begin{pmatrix} 1 & -S \\ -S & S^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix} \\ &+ \frac{1}{(1+S^2)} \begin{pmatrix} (a'_{20} + Sb'_{20})X^2 + (a'_{11} + Sb'_{11})XY + (a'_{02} + Sb'_{02})Y^2 \\ (a'_{20} - Sb'_{20})X^2 + (a'_{11} - Sb'_{11})XY + (a'_{02} - Sb'_{02})Y^2 \end{pmatrix} + O(X^3, X^2 Y, XY^2, Y^3, \alpha_1^2) \end{aligned} \quad (6.34)$$

les coefficients  $a'_{i,j}$  et  $b'_{i,j}$  étant définis à partir du changement de variable (6.32). De plus, nous avons:  $g'_\alpha = g_\alpha / (g_\rho(1+S^2))$  et  $\mu' = \mu / (g_\rho(1+S^2))$ . Nous allons éliminer le maximum de termes dans le second membre en utilisant une méthode classique qui consiste à faire un changement d'échelle pour  $X, Y, \mu, \alpha_1$  et  $t$ . Les nouvelles variables  $x$  et  $y$ , et les petits paramètres du déploiement ( $\mu'$  et  $z$ ) par le changement de variables suivant:

$$\theta = \delta t; \quad X = \delta^2 x; \quad Y = \delta^3 y; \quad \mu = \delta^2 \mu'; \quad \alpha_1 = \delta^4 z \quad (6.35)$$

Lorsque  $\delta \rightarrow 0$ , l'équation (6.34) devient:

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} g_\rho(1+S^2)y + \delta(g'_\alpha z + \mu'x + a_{20}x^2) \\ -g'_\alpha Sz - \mu'Sx + b_{20}x^2 + \delta(\mu'S^2y + b_{11}xy) \end{pmatrix} + O(\delta^2) \quad (6.36)$$

les nouveaux coefficients  $a'_{ij}$  et  $b'_{ij}$  étant donnés par:

$$a'_{i,j} = \frac{a_{i,j} + S b_{i,j}}{g_\rho(1+S^2)}; \quad b'_{i,j} = \frac{a_{i,j} - S b_{i,j}}{g_\rho(1+S^2)} \quad (6.37)$$

Comme le point critique, autour duquel est fait le développement (6.31), est un point double pour les états stationnaires, nous avons la condition  $b_{20} \neq 0$  (cf. discussion du paragraphe 6.1.2.3). Nous faisons encore (a) un changement d'échelle pour  $x$  et  $y$ , (b) un changement d'origine pour  $x$  et (c), en se plaçant sur la variété centrale du système. Les nouvelles variables  $(\xi, \eta)$  sont données par:

$$x = \frac{1}{lb_{20}lg_\rho(1+S^2)} \left( \xi + \frac{\mu'S}{2b_{20}} \right)$$

$$y = \frac{1}{g_\rho(1+S^2)} \left( a\eta - \delta(a^2 a_{20} \xi^2 + g'_\alpha z + \mu'a\xi \left( 1 + \frac{a \cdot a_{20} S}{b_{20}} \right) \right); \quad a = \frac{1}{lb_{20}lg_\rho(1+S^2)} \quad (6.38)$$

Dans le nouveau système  $(\xi, \eta)$ , les équations (6.36) prennent la forme suivante:

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \eta \\ \pm \xi^2 + \lambda_1 + \delta(\lambda_2 \eta + c \xi \eta) \end{pmatrix} + O(\delta^2) \quad (6.39)$$

avec, pour les nouveaux paramètres du déploiement:

$$\lambda_1 = |b_{20}| g_p^2 (1+S^2)^2 \left( -g_\alpha' S z + \frac{1 - |b_{20}| g_p (1+S^2)}{(b_{20})^3 g_p^2 (1+S^2)^2} S^2 (\mu')^2 \right)$$

$$\lambda_2 = \left( 1 + S^2 + \frac{a_{20} S}{(b_{20})^3 g_p^2 (1+S^2)^2} \right) \mu'$$

$$c = \frac{b_{11} + 2a_{20}}{|b_{20}| \cdot g_p \cdot (1+S^2)}$$

L'équation (6.39) a été obtenue en négligeant les termes d'ordre  $\delta^2$ ,  $\delta \mu' z$  et  $\delta \xi^3$ . Les deux nouveaux paramètres du déploiement  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  sont des fonctions de  $z$  et  $\mu'$ . Si  $z = \mu' = 0$ , alors  $\lambda_1 = \lambda_2 = 0$ . Toutefois, de par la petitesse du paramètre  $\mu'$ , nous voyons que (a)  $\lambda_1$  est essentiellement proportionnel à  $z$  avec un coefficient  $(-g_\alpha' S)$  positif et que (b)  $\lambda_2$  est proportionnel à  $\mu'$ . Le signe du terme  $\xi^2$  dans le second membre de (6.39) dépend du signe de  $b_{20}$ . Nous allons discuter les deux cas possibles, en gardant en vue que le cas dénommé, ci-après, (a) correspond à un signe négatif pour  $b_{20}$  et que le cas (b) est associé au signe positif. Le premier cas (a) correspond à la situation réelle rencontrée pour le système d'équations (6.2).

### Etats stationnaires et stabilité linéaire.

Le calcul des états stationnaires de (6.39) est immédiat et donne:

$$(a): (\pm \sqrt{\lambda_1}, 0), (b): (\pm \sqrt{-\lambda_1}, 0)$$

Dans les deux cas envisagés, l'état stationnaire est double, mais n'existe que pour un signe bien défini de  $\lambda_1$ . La stabilité de ces états stationnaires s'étudie en regardant les valeurs propres de l'équation caractéristique obtenue par linéarisation des équations (6.39) autour de ces états

stationnaires. En désignant l'état stationnaire par  $(\xi_0, \eta_0)$ , et en traitant les deux cas (a et b) en même temps, l'équation caractéristique s'écrit:

$$\omega^2 - \omega [\delta(\lambda_2 + c\xi_0)] - (\pm 2\xi_0) = 0 \quad (6.40)$$

1. cas (a):  $b_{20} < 0$ .

si  $\xi_0 = \sqrt{\lambda_1}$ , nous avons alors:

$$\omega^2 - \omega [\delta(\lambda_2 + c\sqrt{\lambda_1})] + 2\sqrt{\lambda_1} = 0$$

Les valeurs propres sont complexes conjuguées, car  $\delta$  est un petit paramètre. Dans ce cas, la condition pour avoir une bifurcation de Hopf s'écrit simplement:

$$\lambda_2 = -c\sqrt{\lambda_1} \quad (6.41)$$

Cette égalité définit dans le plan  $(\lambda_1, \lambda_2)$  une demi-parabole, lieu des points où l'état stationnaire  $(-\sqrt{\lambda_1}, 0)$  subit une bifurcation de Hopf. Dans ce même plan, la condition  $\lambda_1 = 0$  définit le lieu des points où une des valeurs propres est nulle et où l'état stationnaire est double. Toutes ces informations sont résumées dans la figure (6.5).

si  $\xi_0 = -\sqrt{\lambda_1}$  nous avons alors:

$$\omega^2 - \omega [\delta(\lambda_2 - c\sqrt{\lambda_1})] - 2\sqrt{\lambda_1} = 0$$

Comme le produit des deux racines est toujours négatif, nous en concluons que les deux valeurs propres sont réelles, de signe contraire. Le point stationnaire correspondant est un point selle.

2. cas (b):  $b_{20} > 0$

si  $\xi_0 = \sqrt{-\lambda_1}$  nous avons alors:

$$\omega^2 - \omega [\delta(\lambda_2 + c\sqrt{-\lambda_1})] - 2\sqrt{-\lambda_1} = 0$$



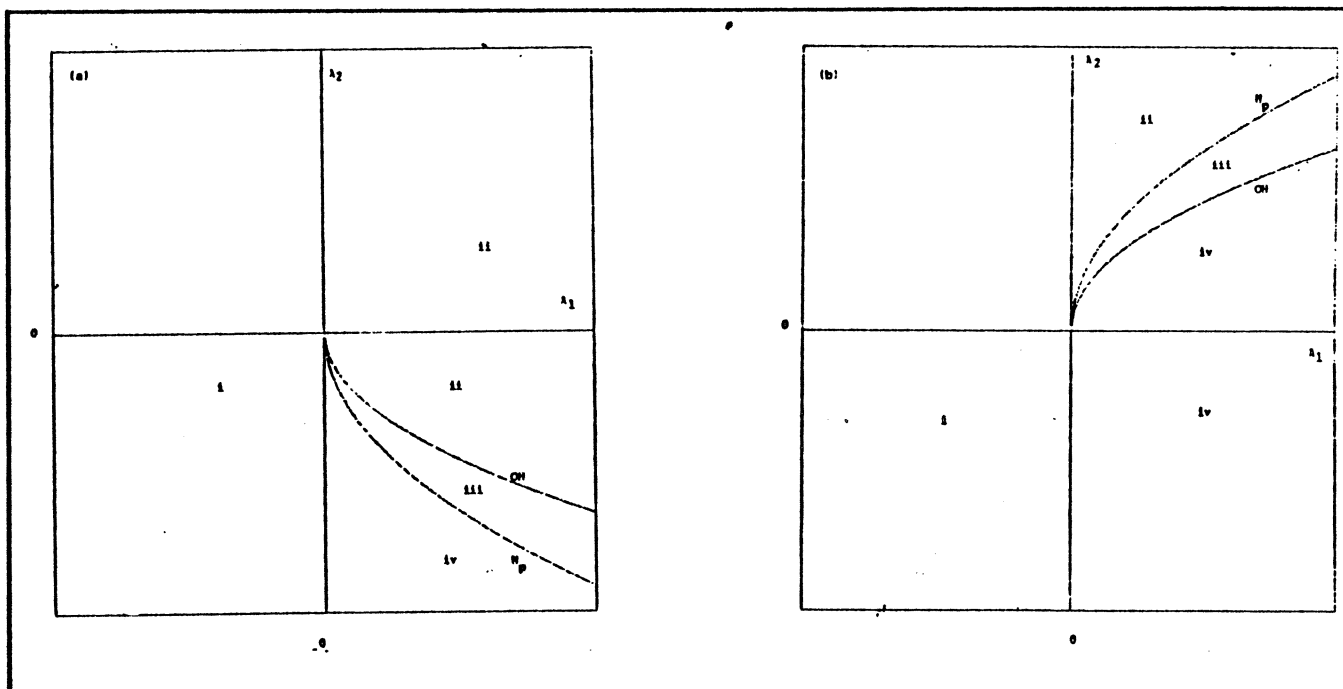
Les valeurs propres sont réelles de signes différents, conduisant à un point selle.

si  $\xi_0 = -\sqrt{-\lambda_1}$ , nous avons alors:

$$\omega^2 - \omega [\delta(\lambda_2 + c\sqrt{-\lambda_1})] + 2\sqrt{-\lambda_1} = 0$$

Les deux valeurs propres sont complexes conjuguées. De plus, la condition de Hopf s'écrit simplement comme:

$$\lambda_2 = c\sqrt{-\lambda_1} \quad (6.42)$$



**Figure 6.5:** Diagramme de bifurcation dans le plan  $(\lambda_1, \lambda_2)$ . Ce diagramme résume les différents comportements du système (6.39) avec le terme  $-\xi^2$ . Dans le domaine (i) il n'y a pas d'état stationnaire. Dans le domaine (ii), il y a un état stationnaire qui est un point selle, l'autre étant un foyer instable. Le foyer devient instable sur la demi-parabole  $H_P$ , qui indique que les conditions pour une bifurcation de Hopf sont remplies. Dans le domaine (iv), le foyer est devenu stable et coexiste avec le point selle. Sur la courbe  $OH$ , le système admet une orbite homocline qui détruit le cycle limite autour du foyer. Dans la figure (a), obtenue pour  $m=1$ , le cycle limite stable existe dans le domaine (iii) où le foyer est instable car la bifurcation de Hopf sur  $H_P$  est supercritique. Pour la figure (b), obtenue avec  $m=-1$ , le foyer qui est dans le domaine (iii) est stable et la bifurcation de Hopf sur  $H_P$  est sous critique. Il en résulte que le cycle limite du domaine (iii) est instable. Il faut noter que, d'après la relation (6.62), l'orbite homocline est stable en (a) et instable en (b). Dans les deux cas il y a cohérence entre la stabilité de l'orbite homocline et celle du cycle limite.

Cette égalité définit dans le plan  $(\lambda_1, \lambda_2)$  une demi-parabole, lieu des points où l'état stationnaire  $(-\sqrt{-\lambda_1}, 0)$  subit une bifurcation de Hopf. Dans ce même plan, la condition  $\lambda_1=0$  définit le lieu des points où une des valeurs propres est nulle et où l'état stationnaire est double. Il faut noter qu'au point  $(0,0)$  de ce plan, les deux valeurs propres sont nulle, comme on peut s'y attendre.

### Solutions périodiques.

Nous allons examiner maintenant les solutions dépendantes du temps. Pour cela, il faut utiliser le fait que le paramètre  $\delta$  est petit. Il en résulte que nous allons chercher une solution des équations (6.39) sous la forme d'une série en puissances du paramètre  $\delta$ :

$$\begin{pmatrix} \xi \\ \eta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \xi_0 \\ \eta_0 \end{pmatrix} + \delta \begin{pmatrix} \xi_1 \\ \eta_1 \end{pmatrix} + \delta^2 \begin{pmatrix} \xi_2 \\ \eta_2 \end{pmatrix} + \dots \quad (6.43)$$

L'indice (0) indique une solution d'ordre 0 et non un état stationnaire. En insérant le développement (6.43) dans le système (6.39), nous obtenons une hiérarchie d'équations pour les différents ordres d'approximation. Seule l'équation d'ordre (0) est non linéaire, les autres étant linéaires, non-homogènes. Pour faire l'analyse du système, nous n'avons l'utilité que des deux premiers ordres d'approximation:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \xi_0 \\ \eta_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \eta_0 \\ \lambda_1 \pm \xi_0^2 \end{pmatrix} \quad (6.44)$$

et à l'ordre (1):

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \xi_1 \\ \eta_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ \pm 2\xi_0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \xi_1 \\ \eta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ \lambda_2 \xi_0 + c \xi_0 \eta_0 \end{pmatrix} \quad (6.45)$$

1. Cas(a):  $b_{20} < 0$ .

Il est utile de reconnaître que l'équation d'ordre (0) dérive d'un Hamiltonien qui s'écrit:

$$H(\xi, \eta) = \frac{\eta^2}{2} - \lambda_1 \xi + \frac{\xi^3}{3} + E \quad (6.46)$$

où  $E$  est une constante. On sait que les solutions de (6.44) sont obtenues comme les courbes de niveau de la fonction  $H(\xi, \eta)$  en faisant varier la valeur de la constante  $E$ . Nous allons modifier la constante  $E$ , pour mettre la fonction de Hamilton sous la forme suivante:

$$H(\xi, \eta) = \frac{\eta^2}{2} - \lambda_1(\xi - A) + \frac{\xi^3 - A^3}{3} \quad (6.47)$$

où nous avons posé  $E = \lambda_1 A - A^3/3$ . L'équation  $H(\xi, \eta)$  devient alors:

$$H(\xi, \eta) = \frac{\eta^2}{2} + \frac{1}{3}(\xi - A)(\xi - \xi_+)(\xi - \xi_-) \quad (6.48a)$$

avec:

$$\xi_{\pm} = (-A \pm \sqrt{3(4\lambda_1 - A^2)})/2 \quad (6.48b)$$

$A$ ,  $\xi_+$  et  $\xi_-$  vérifient les propriétés suivantes:

$$-\xi_- \leq \xi_+$$

$$\text{- si } A = \sqrt{\lambda_1}, \text{ alors } \xi_+ = A \text{ et } \xi_- = -2A \quad (6.49)$$

$$\text{- si } A = 2\sqrt{\lambda_1}, \text{ alors } \xi_+ = \xi_- = -A/2$$

Comme nous le verrons ultérieurement, la condition  $\sqrt{\lambda_1} \leq A \leq 2\sqrt{\lambda_1}$  est nécessaire et suffisante pour que certaines courbes de niveau se referment sur elles mêmes et que le système (6.44) admette des solutions bornées. En utilisant les propriétés des systèmes Hamiltoniens, nous pouvons intégrer le système (6.44), avec la condition  $\sqrt{\lambda_1} \leq A \leq 2\sqrt{\lambda_1}$ . Les conditions initiales de cette solution sont  $(\xi_0(\theta_0), \eta_0(\theta_0)) = (A, 0)$  et déterminent la valeur de la constante  $E$ , valeur de la fonction de Hamilton sur la trajectoire périodique. Cette intégration donne:

$$\xi_0 = A - (A - \xi_+) \operatorname{sn}^2(\omega(\theta - \theta_0)) \quad (6.50)$$

$$\eta_0 = -2\omega(A - \xi_+) \operatorname{sn}(\omega(\theta - \theta_0)) \operatorname{cn}(\omega(\theta - \theta_0)) \operatorname{dn}(\omega(\theta - \theta_0))$$

Le paramètre,  $m$ , et la période de ces solutions, exprimées à l'aide des fonctions elliptiques Jacobiennes, sont donnés par:

$$m = \frac{A - \xi_+}{A - \xi_-}; \quad T = \frac{2 K(m)}{\omega}; \quad \omega = \sqrt{\frac{(A - \xi_-)}{6}} \quad (6.51)$$

où  $K(m)$  est l'intégrale elliptique complète de première espèce. Pour un résumé des propriétés de ces solutions voir, par exemple, [Abramowitz, Stegun, 1964]. On voit que chaque solution  $(\xi_0, \eta_0)$  est indexée par le paramètre  $A$ . Il existe donc un continuum de solutions périodiques pour la condition  $\sqrt{\lambda_1} \leq A \leq 2\sqrt{\lambda_1}$ .

Pour les deux valeurs extrêmes de  $A$ , nous pouvons décrire la nature des solutions. Lorsque  $A = \sqrt{\lambda_1}$ ,  $m = 0$  et les solutions d'ordre (0) sont exprimées à l'aide des fonctions circulaires ordinaires. Dans ce cas, les fonctions  $\operatorname{sn}$ ,  $\operatorname{cn}$  et  $\operatorname{dn}$  se réduisent respectivement à  $\sin$ ,  $\cos$  et à la fonction constante égale à l'unité. Lorsque  $A = 2\sqrt{\lambda_1}$ ,  $m = 1$  et la période des solutions devient infinie. Nous avons là une orbite homocline. En utilisant les propriétés des fonctions  $\operatorname{sn}$ ,  $\operatorname{cn}$  et  $\operatorname{dn}$ , nous avons pour solutions:

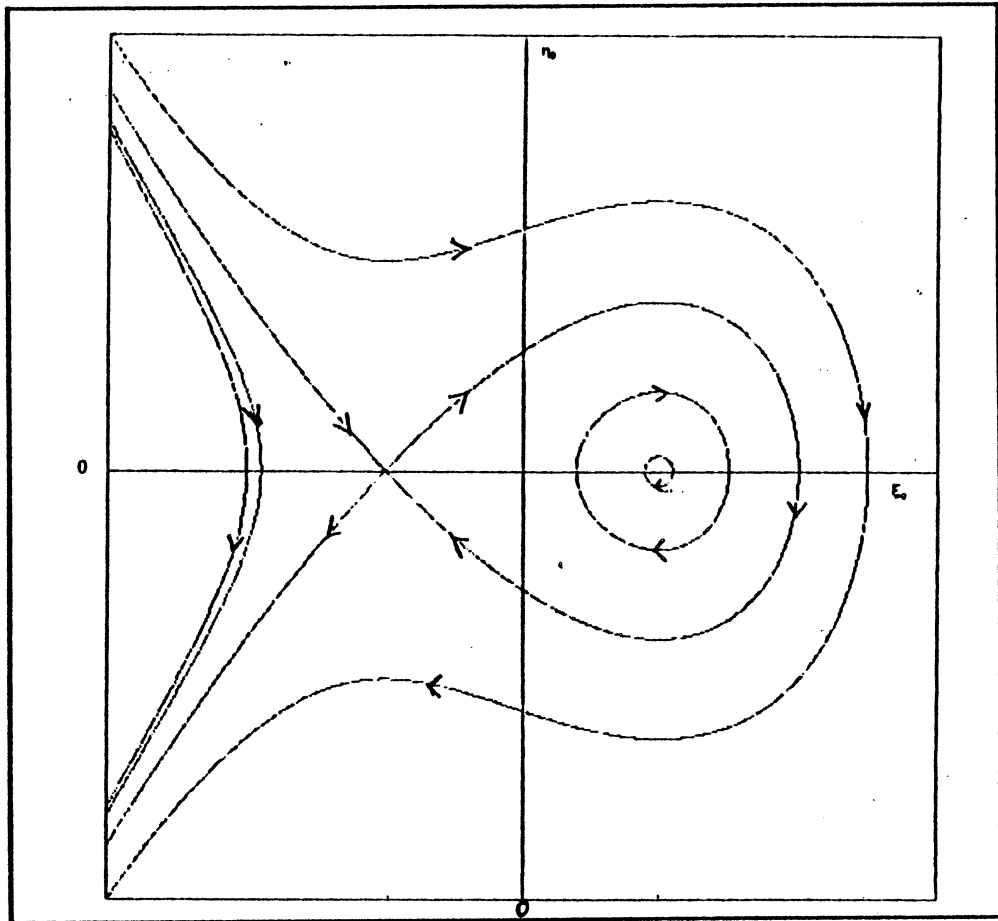
$$\xi_0 = A - (3/2)A \cdot \tanh^2(\omega(\theta - \theta_0)) \quad (6.52)$$

$$\eta_0 = -3\omega A \cdot \tanh(\omega(\theta - \theta_0)) \operatorname{sech}^2(\omega(\theta - \theta_0))$$

avec  $\omega = \sqrt{A/2}$ . La figure (6.6) donne quelques trajectoires dans le plan de phase  $(\xi, \eta)$ . pour plusieurs valeurs de  $A$ ,  $\lambda_1$  étant fixé.

Nous allons étudier maintenant les solutions d'ordre (1), en cherchant les solutions de l'équation (6.45). Le système d'équations (6.45) est linéaire, non homogène et s'écrit:

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \xi_1 \\ \eta_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -2\xi_0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \xi_1 \\ \eta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ \lambda_2 \xi_0 + c \xi_0 \eta_0 \end{pmatrix} \quad (6.53)$$



**Figure 6.6:** Trajectoire dans le plan de phase  $(\xi_0, \eta_0)$ . Ce portrait de phase indique l'allure de quelques courbes obtenues avec l'Hamiltonien (6.46b) pour: courbe (a)  $A=3$ , courbe (b)  $A=4$  et courbe (c)  $A=5$  la valeur de  $\lambda_1$  étant fixée à 4. Les flèches indiquent le sens de parcours des trajectoires lorsque  $t$  augmente.

Le système homogène admet une solution périodique évidente:  $t(\eta_0, \lambda_1 - \xi_0^2)$ . Il existe donc une condition de solvabilité à remplir pour que (6.53) admette des solutions périodiques. Pour déterminer cette condition, il faut étudier l'équation adjointe associée à l'équation (6.53). Cette équation adjointe s'écrit:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} 0 & -2\xi_0 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}$$

(6.54)

Ce système linéaire admet une solution évidente:

$$\begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\lambda_1 + \xi_0^2 \\ \eta_0 \end{pmatrix}$$

(6.55)

La condition de solvabilité exprime que le second membre de (6.53) doit être orthogonal à (6.55). Cette condition revient à appliquer le théorème connu sous le nom d'alternative de Fredholm (voir, par exemple, [Reinhard, 1982]). Le vecteur (6.55) est un vecteur orthogonal au vecteur tangent à la courbe solution de (6.44) et donnée par (6.50). Cette condition d'orthogonalité s'exprime par:

$$\int_{-T/2}^{T/2} \begin{pmatrix} -\lambda_1 + \xi_0^2 \\ \eta_0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ \lambda_2 \eta_0 + c \xi_0 \eta_0 \end{pmatrix} d\theta = 0 \quad (6.56)$$

ou bien, en d'autres termes:

$$\lambda_2 \int_{-T/2}^{T/2} \eta_0^2 d\theta + c \int_{-T/2}^{T/2} \xi_0 \eta_0^2 d\theta = 0 \quad (6.57)$$

Cette relation peut recevoir une interprétation géométrique. En effet, l'égalité (6.57) assure que la projection, sur une période, du terme non homogène de (6.53) sur la normale à une solution de (6.44), donnée par (6.50), est nulle. En fait, (6.57) donne une approximation d'ordre  $\delta$  de la distance de la variété stable et instable d'une solution (6.50) sous l'effet de perturbations. Il faut noter, enfin, que, dans le cas d'une orbite homocline, cette intégrale reçoit le nom d'intégrale de Melnikov.

La relation (6.57) lie le paramètre  $\lambda_2$  aux paramètres  $\lambda_1$  et  $A$ . Plus précisément, elle donne, dans le plan de paramètres  $(\lambda_1, \lambda_2)$ , le lieu des points où la solution du système perturbé, est approchée, à  $\delta$  près, par une solution du système non perturbé caractérisée par la valeur  $A$ . Le calcul des intégrales est relativement complexe si on se place dans le cas général. En fait, si  $A = \sqrt{\lambda_1}$ , on retrouve la condition de Hopf (cf (6.42)). Si  $A = 2\sqrt{\lambda_1}$  on a le lieu des points où existe l'orbite homocline lorsqu'on perturbe le système Hamiltonien. Dans ce dernier cas, le calcul final des intégrales de (6.57) donne:

$$\lambda_2 + \frac{5}{7} \cdot c \cdot \sqrt{\lambda_1} = 0 \quad (6.58)$$

La figure (6.5) illustre les différents types de solutions dans le plan  $(\lambda_1, \lambda_2)$  en fonction des différents cas de paramètres. Ce calcul montre que les orbites homoclines de petite amplitude persistent dans le système perturbé, étant donnée la condition (6.58) entre  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$ . Cette existence persiste pour le système d'équations (6.3), dès que, en un point stationnaire double, les deux valeurs propres du Jacobien sont nulles et que les dérivées secondes des isoclines, en ce point, sont différentes (i.e.  $b_{20} \neq 0$ ).

Il reste à discuter de la stabilité de ces solutions perturbées. On sait que, dans un système différentiel dissipatif qui admet des orbites périodiques, un des multiplicateurs de Floquet est égal à 1, auquel correspond un coefficient de Floquet de 0. De plus, on sait que dans un système bi-dimensionnel, la somme des coefficients de Floquet est égale à:

$$k = \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} \text{Tr}(\xi_0, \eta_0) dt \quad (6.59)$$

où  $\text{Tr}(\xi_0, \eta_0)$  désigne la trace du système (6.53). La trace du système total est:

$$\text{Tr}(\xi_0, \eta_0) = \delta(\lambda_2 + c\xi_0)$$

Le coefficient de Floquet se calcule immédiatement à partir de l'expression de  $\xi_0$  donnée par (6.53):

$$k = \delta \left( \lambda_2 + c \left( \xi_- + (A - \xi_-) \left( \frac{E(m)}{K(m)} \right) \right) \right) \quad (6.60)$$

où  $E(m)$  est l'intégrale elliptique complète de seconde espèce. Si nous nous plaçons dans les conditions de l'orbite homocline,  $m=1$ , i.e.  $A=2\sqrt{\lambda_1}$ . Dans ce cas, en utilisant les propriétés des intégrales elliptiques et la valeur de  $\xi_-$ , nous avons comme coefficient de Floquet pour l'orbite homocline:

$$k = \delta(\lambda_2 - c\sqrt{\lambda_1}) \quad (6.61)$$

Comme sur l'orbite homocline nous avons aussi la condition (6.58), le coefficient est alors donné par:

$$k = -\frac{12}{7} \cdot \delta c \sqrt{\lambda_1} \quad (6.62)$$

Si le paramètre  $c$  est positif, l'orbite homocline (et les solutions périodiques) est stable; si  $c$  est négatif, l'orbite homocline est instable. Nous pouvons remarquer que la somme des coefficients est la valeur moyenne de la trace du système calculée sur une orbite périodique. En effet, sur l'orbite homocline, la période est infinie, et le système passe un temps infini dans le voisinage du point de selle. Cette particularité explique que le coefficient de Floquet sur l'orbite homocline soit aussi la somme des valeurs propres associées au point de selle.

2.cas(b):  $b_{20} > 0$ .

Ce cas s'étudie de la même façon que le cas précédent, en écrivant que les équations (6.44) dérivent de l'Hamiltonien:

$$H(\xi, \eta) = \frac{\eta^2}{2} + \lambda_1(\xi - A) - \frac{\xi^3 - A^3}{3} \quad (6.63)$$

où  $A$  est une valeur constante et  $E = -\lambda_1 A + A^3/3$ . L'étude des perturbations se fait de la même façon que dans le cas précédent et ne sera pas entreprise.



## 6.2 Bifurcations du système complet.

Cette section est consacrée à l'étude des solutions admises par le système complet d'équations. Dans un premier temps, nous allons présenter quelques résultats généraux concernant les états stationnaires et les solutions périodiques du système complet. Ensuite, nous allons étudier les différentes caractéristiques de ces solutions en utilisant les propriétés des solutions du système réduit.

Dans le système complet,  $\alpha$  est une variable, mais il existe un nouveau paramètre  $v^*$ , en fonction duquel nous allons faire l'analyse de bifurcation. Ce dernier paramètre joue, dans la discussion de la section (6.2), le rôle du paramètre  $\alpha$  dans la section (6.1).

### 6.2.1 Etats stationnaires et solutions périodiques du système complet.

Une des principales caractéristiques du système d'équations (6.1) est la symétrie entre l'équation qui donne  $dy/dt$  et  $d\alpha/dt$ . En effet, nous avons toujours l'égalité suivante:

$$\varepsilon \frac{dy}{dt} + \frac{d\alpha}{dt} = \varepsilon (v^* - k_e \gamma) \quad (6.64)$$

A l'état stationnaire, nous avons donc:

$$\gamma_{st} = v^*/k_e \quad (6.65)$$

La valeur de l'état stationnaire pour les variables  $\alpha$  et  $p$  est facilement déduite des équations (6.1). De plus, cet état stationnaire est toujours unique.

A l'aide de la relation (6.64), nous pouvons déduire une propriété vérifiée par toute solution périodique, de période  $T$ , des équations (6.1). En intégrant (6.64) sur une période, et en utilisant le fait que la solution est périodique, nous avons:

$$v^*.T - k_e \int_0^T \gamma(t).dt = 0$$

(6.66)

ou bien, en notant par  $\langle \gamma \rangle$  la valeur moyenne des oscillations de la fonction  $\gamma(t)$  sur une période, le résultat (6.66) s'écrit:

$$\langle \gamma \rangle = v^*/k_e = \gamma_{st} \quad (6.67)$$

Cette relation exprime la valeur moyenne de  $\gamma$  comme une fonction du paramètre de bifurcation  $v^*$ .

### 6.2.2 Bifurcations de Hopf du système complet.

Ce paragraphe est destiné à caractériser les conditions pour lesquelles le système complet admet une bifurcation de Hopf. Pour cela nous devons examiner la matrice jacobienne du système complet. Bien que les isoclines du système réduit n'aient pas de signification pour le système complet, la matrice Jacobienne du système complet peut être calculée en faisant apparaître la structure de la matrice Jacobienne du système réduit, et donc utiliser les quantités  $Q$ ,  $S_p$  et  $S_\gamma$ . Notons  $\Delta_1 = (g_\alpha/g_\rho) > 0$  et  $\Delta_2 = (k_e/g_\rho) > 0$ . En utilisant les définitions (6.10 et 11), nous avons:

$$L_c = g_\rho \begin{pmatrix} Q & -S_p Q & 0 \\ 1 & -S_\gamma & \Delta_1 \\ -\varepsilon & \varepsilon(S_\gamma - \Delta_2) & -\varepsilon \Delta_1 \end{pmatrix} \quad (6.68)$$

L'équation caractéristique de cette matrice est donnée, par:

$$\omega^3 + \omega^2 g_\rho (S_\gamma - Q + \varepsilon \Delta_1) + \omega (g_\rho^2) [Q(S_p - S_\gamma) + \varepsilon \Delta_1 (\Delta_2 - Q)] - (g_\rho^3) \varepsilon \Delta_1 \Delta_2 Q = 0 \quad (6.69)$$

Pour que le système complet admette une bifurcation de Hopf, il est nécessaire que les solutions de (6.69), notées  $\Omega_1$ ,  $\Omega_2$  et  $\Omega_3$ , vérifient les conditions suivantes:  $\Omega_1$  réel, négatif ou positif, et  $\Omega_{2,3}$  complexes conjugués à partie réelle nulle. En posant  $\Omega_{2,3} = \pm i\Omega$ , nous avons immédiatement (cf. [Abramowitz, Stegun, 1964]):

$$\Omega_1 + \Omega_2 + \Omega_3 = \Omega_1 = g_\rho (Q - S_\gamma - \varepsilon \Delta_1)$$

$$\Omega_1\Omega_2+\Omega_1\Omega_3+\Omega_2\Omega_3 = \Omega^2 = (g_p^2)[Q(S_p-S_\gamma) + \varepsilon\Delta_1(\Delta_2-Q)] \quad (6.70)$$

$$\Omega_1\Omega_2\Omega_3 = \Omega_1\Omega^2 = (g_p^3)\varepsilon\Delta_1\Delta_2Q$$

Pour que la relation (6.70) soit vérifiée, il est nécessaire d'imposer la relation de cohérence suivante:

$$Q(S_p-S_\gamma)(Q-S_\gamma)+\varepsilon\Delta_1[(\Delta_2-Q)(Q-S_\gamma)-Q(S_p-S_\gamma)]-\varepsilon^2\Delta_1^2(\Delta_2-Q)=\varepsilon\Delta_1\Delta_2Q \quad (6.71)$$

Si nous imposons l'une des conditions qui donnent, dans le système réduit, soit une bifurcation de Hopf ( $Q=S_\gamma$ ,  $S_\gamma \neq S_p$ ) soit la coalescence de deux branches d'états stationnaires ( $S_p=S_\gamma=S$ ;  $S \neq Q$ ), l'égalité (6.71) est satisfaite à l'ordre (0) en  $\varepsilon$ . Nous pouvons en conclure, dans un premier temps, que les bifurcations de Hopf du système complet se situent soit dans un voisinage des bifurcations de Hopf du système réduit, soit dans le voisinage d'un point double pour les états stationnaires du système réduit. Nous allons maintenant examiner ces deux cas plus en détail.

premier cas, voisinage de:  $S_p=S_\gamma=S$ ;  $S \neq Q$ .

En imposant que  $S_p=S_\gamma+\varepsilon U+O(\varepsilon^2)=S+\varepsilon U+O(\varepsilon^2)$  et  $Q \neq S$ , nous réalisons la coalescence approchée (à  $\varepsilon U$  près) de deux états stationnaires du système réduit. En injectant cette condition dans (6.71), nous obtenons pour  $U$ :

$$U = \frac{\Delta_1(\Delta_2Q - (\Delta_2 - Q)(Q - S))}{Q(Q - S)} \quad (6.72a)$$

Comme  $(Q - S) < 0$  et  $Q < 0$ , cette quantité est négative. En utilisant les relations (6.70), les quantités  $\Omega_1$  et  $\Omega$  deviennent:

$$\Omega_1 = g_p(Q - S - \varepsilon\Delta_1) < 0 \quad (6.72b)$$

$$\Omega^2 = \varepsilon(g_p)^2\{QU + \Delta_1(\Delta_2 - Q)\} > 0$$

Nous voyons que la valeur propre réelle correspond, à  $\varepsilon$  près, à la valeur propre négative du système réduit (cf. relation (6.14)). La fréquence linéaire des oscillations est le nouveau paramètre qui provient de la

variation de  $\alpha$ . Du fait que cette variation se place sur une échelle des temps longs, nous voyons que la période linéaire est de l'ordre de  $\varepsilon^{-1/2}$ . Ce phénomène est à relier aux grandes périodes observées dans les phénomènes d'oscillations en rafales où la variation de  $\alpha$  joue un rôle.

deuxième cas, voisinage de:  $Q=S\gamma$ ,  $S\gamma \neq S\rho$ .

Pour le deuxième cas, nous imposons  $Q=S\gamma+\varepsilon U+O(\varepsilon^2)$  et  $S\rho \neq Q$ , ce qui réalise une condition approchée de bifurcation de Hopf dans le système réduit. Nous avons alors pour la quantité inconnue  $U$ :

$$U = \frac{\Delta_1 \Delta_2}{(S\rho - Q)(1 - \Delta_1)} \quad (6.73a)$$

Les valeurs propres correspondantes sont:

$$\Omega_1 = \varepsilon g_\rho (U - \Delta_1) \quad (6.73b)$$

$$\Omega^2 = (g_\rho)^2 \{Q(S\rho - Q) + \varepsilon \Delta_1 (\Delta_2 - Q)\} > 0$$

Dans ce cas, nous retrouvons, à  $\varepsilon$  près, la période linéaire du système réduit (cf. relation (6.28)).

En augmentant le nombre de termes correctifs en série de puissances de  $\varepsilon$  pour la fonction inconnue  $U$ , nous pouvons vérifier la condition (6.71) à tous les ordres en  $\varepsilon$ . Les bifurcations de Hopf du système complet proviennent, soit des bifurcations de Hopf du système réduit, soit des états stationnaires doubles du système réduit, où une des valeurs propres est nulle.

Si nous imposons en même temps  $S\rho = S + \varepsilon^{1/2}V$ ,  $S\gamma = S$ ,  $Q = S + \varepsilon^{1/2}U$ ,  $\Delta_2 < S$  et  $S = O(0)$ , nous pouvons nous rendre compte que la relation (6.71) peut être satisfaite à l'ordre  $\varepsilon$ , en choisissant, pour les quantités  $U$  et  $V$ :

$$U = \pm \sqrt{\frac{\Delta_1 \Delta_2 S}{\Delta_1 (\Delta_2 - S)}}; \quad V = \pm \Delta_1 \sqrt{\frac{\Delta_2 (\Delta_2 - S)}{S}}$$

Les valeurs propres valent alors:

$$\Omega_1 = \varepsilon^{1/2}U + O(\varepsilon); \quad \Omega^2 = \varepsilon^{1/2}S.V + O(\varepsilon)$$

Ces conditions, sur  $U$  et  $V$ , réalisent simultanément les plus petites valeurs possibles pour les valeurs propres de  $L_c$  (cf. (6.68)). Toutefois, au simple examen de  $\Omega_1$  et  $\Omega$ , il est facile de voir que ces quantités ne peuvent pas être annulées exactement. Donc, le système complet n'admet pas de bifurcation de Hopf de codimension 2. La raison fondamentale à cette impossibilité réside dans la structure du déterminant de la matrice  $L_c$ . En effet, ce déterminant est donné par  $\varepsilon\Delta_1\Delta_2Q$  (cf. (6.69)). Cette quantité ne peut pas s'annuler, car, de façon indépendante,  $\Delta_1 \neq 0$ ,  $\Delta_2 \neq 0$  et  $Q \neq 0$ . Donc, dans le système complet, il n'y a pas d'interaction entre une bifurcation de Hopf et une valeur propre nulle, comme c'était le cas dans le système réduit (cf. section (6.1.3.2)).

### 6.2.3 Analyse de perturbation des solutions du système réduit.

Dans la section (6.1), nous avons vu les propriétés des solutions périodiques admises par le système réduit, lorsque  $\alpha$  peut être considéré comme un paramètre. Toutefois, la variable  $\alpha$  a une évolution et donc les solutions réelles admises par le système complet doivent tenir compte de cette variation.

#### 6.2.3.1 Etude générale des perturbations.

Il est naturel de calculer les solutions du système complet en utilisant le fait que le paramètre  $\varepsilon$  est petit. Pour cela on exprime une solution périodique du système complet comme une perturbation d'une solution du système réduit. Cette perturbation dépend de  $\varepsilon$  et peut être développée en série de puissances de ce petit paramètre:

$$\begin{pmatrix} \rho \\ \gamma \\ \alpha \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \rho_0(\theta) \\ \gamma_0(\theta) \\ \alpha_0(\theta) \end{pmatrix} + \varepsilon \begin{pmatrix} \rho_1(\theta) \\ \gamma_1(\theta) \\ \alpha_1(\theta) \end{pmatrix} + O(\varepsilon^2)$$

(6.74)

où  $\tau = \varepsilon t$  représente l'échelle lente de variation pour le temps. La nouvelle variable  $\theta(t, \tau)$  représente une nouvelle paramétrisation du temps. Cette variable est elle même somme d'une série de puissances de  $\varepsilon$ :

$$\theta(t, \tau) = \theta_0(t, \tau) + \varepsilon \theta_1(t, \tau) + O(\varepsilon^2) \quad (6.75)$$

Le développement (6.74) suppose que les solutions périodiques recherchées se placent dans l'échelle des temps courts. Le système d'équations à étudier peut être mis sous la forme compacte suivante:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \rho \\ \gamma \\ \alpha \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f(\rho, \gamma) \\ g(\rho, \gamma, \alpha) \\ \varepsilon h(\rho, \gamma, \alpha) \end{pmatrix}$$

les fonctions  $f, g$  et  $h$  sont définies par les égalités (6.1). L'opérateur différentiel est modifié, étant donné les deux échelles de temps:

$$\frac{d}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} + \varepsilon \frac{\partial}{\partial \tau}$$

En faisant apparaître explicitement la dérivée par rapport à la nouvelle variable  $\theta$ , nous obtenons définitivement:

$$\frac{d}{dt} = \left( \frac{\partial \theta}{\partial t} + \varepsilon \frac{\partial \theta}{\partial \tau} \right) \frac{d}{d\theta} + \varepsilon \frac{\partial}{\partial \tau} = \left( \frac{\partial \theta_0}{\partial t} + \varepsilon \left\{ \frac{\partial \theta_0}{\partial \tau} + \frac{\partial \theta_1}{\partial t} \right\} + O(\varepsilon^2) \right) \frac{d}{d\theta} + \varepsilon \frac{\partial}{\partial \tau} \quad (6.76)$$

L'application de l'opérateur (6.76) sur la solution donnée par (6.74) permet de développer la dérivée temporelle en fonction des variables  $\theta$  et  $\tau$ :

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \rho \\ \gamma \\ \alpha \end{pmatrix} = \left( \frac{\partial \theta_0}{\partial t} \right) \frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \rho_0 \\ \gamma_0 \\ \alpha_0 \end{pmatrix} + \varepsilon \left\{ \left( \frac{\partial \theta_0}{\partial \tau} + \frac{\partial \theta_1}{\partial t} \right) \frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \rho_0 \\ \gamma_0 \\ \alpha_0 \end{pmatrix} + \left( \frac{\partial \theta_0}{\partial t} \right) \frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \\ \alpha_1 \end{pmatrix} \right\} + \varepsilon \frac{\partial}{\partial \tau} \begin{pmatrix} \rho_0 \\ \gamma_0 \\ \alpha_0 \end{pmatrix} + O(\varepsilon^2) \quad (6.77)$$

De la même façon, nous pouvons développer le second membre des équations cinétiques suivant les puissances de  $\varepsilon$ :

$$\begin{pmatrix} f(\rho, \gamma) \\ g(\rho, \gamma, \alpha) \\ \varepsilon \cdot h(\rho, \gamma, \alpha) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f(\rho_0, \gamma_0) \\ g(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0) \\ 0 \end{pmatrix} + \varepsilon \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ h(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0) \end{pmatrix} + \varepsilon \begin{pmatrix} f_\rho & f_\gamma & 0 \\ g_\rho & g_\gamma & g_\alpha \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \\ \alpha_1 \end{pmatrix} + O(\varepsilon^2) \quad (6.78)$$

où une variable en indice indique une différentiation par rapport à cette variable. Les dérivées partielles de (6.78) sont calculées au point  $(\rho_0(\theta), \gamma_0(\theta), \alpha_0(\theta))$ . En égalant les relations (6.77) et (6.78), nous obtenons une hiérarchie d'équations qui correspondent aux différentes puissances de  $\varepsilon$ . La première de ces équations est non linéaire, les autres sont des équations linéaires, non homogènes. L'équation qui correspond à la puissance 0 en  $\varepsilon$  est donnée par:

$$\left( \frac{\partial \theta_0}{\partial t} \right) \frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \rho_0 \\ \gamma_0 \\ \alpha_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f(\rho_0, \gamma_0) \\ g(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (6.79a)$$

L'équation d'ordre 1 en  $\varepsilon$  est à son tour donnée par:

$$\left( \frac{\partial \theta_0}{\partial t} \right) \frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \\ \alpha_1 \end{pmatrix} + \left( \frac{\partial \theta_0}{\partial \tau} + \frac{\partial \theta_1}{\partial t} \right) \frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \rho_0 \\ \gamma_0 \\ \alpha_0 \end{pmatrix} + \frac{\partial}{\partial \tau} \begin{pmatrix} \rho_0 \\ \gamma_0 \\ \alpha_0 \end{pmatrix} = L \cdot \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \\ \alpha_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ h(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0) \end{pmatrix} \quad (6.79b)$$

où  $L$  désigne la matrice Jacobienne d'ordre 0 du système. A partir de (6.79a), nous voyons directement que la variable  $\alpha_0$  ne dépend pas de  $\theta$ , mais peut dépendre de  $\tau$ .

Le système (6.79a) est identique au système étudié dans la section (6.1). Comme  $\alpha_0$  ne dépend que de  $\tau$ ,  $\alpha_0$  ne varie pas lorsqu'on considère l'échelle de temps rapide  $t$ . Donc nous pouvons choisir, pour solution de (6.79a), les fonctions  $\rho_0(\theta) = \rho(t, \alpha_0)$  et  $\gamma_0(\theta) = \gamma(t, \alpha_0)$  où  $\rho(t, \alpha_0)$  et  $\gamma(t, \alpha_0)$  désignent des solutions périodiques du système réduit, de période  $T(\alpha_0)$ . La fonction  $\theta_0(t, \tau)$  se détermine facilement:

$$\partial \theta_0 / \partial t = 1 \quad \Rightarrow \quad \theta_0(t, \tau) = t + \phi(\tau) \quad (6.80)$$

où  $\phi(\tau)$  est une fonction de  $\tau$  inconnue à ce stade. Nous retrouvons, à l'ordre 0, les solutions qui caractérisent le système réduit. Nous allons simplifier l'équation (6.79b) en posant les notations suivantes:

$$u_1 = \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \\ \alpha_1 \end{pmatrix}; \quad w = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (6.81)$$

En utilisant la notation précédente, l'équation d'ordre un en  $\epsilon$  (cf. 6.79b) s'écrit:

$$\frac{du_1}{d\theta} = L.u_1 - \frac{\partial u_0}{\partial \tau} + h(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0).w - \left( \frac{d\phi}{d\tau} + \frac{\partial \theta_1}{\partial t} \right) \frac{du_0}{d\theta} \quad (6.82a)$$

Cette équation est linéaire en ses variables inconnues  $(\rho_1, \gamma_1, \alpha_1)$  et non homogène. Pour étudier cette équation, multiplions l'équation (6.82a) par un vecteur inconnu, non nul,  $s$ :

$$\frac{d(s.u_1)}{d\theta} = \left( \frac{ds}{d\theta} + {}^t L.s \right).u_1 - s.\frac{\partial u_0}{\partial \tau} + \left( \frac{d\phi}{d\tau} + \frac{\partial \theta_1}{\partial t} \right) s.\frac{du_0}{d\theta} + h(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0).w \quad (6.82b)$$

où  ${}^t L$  désigne la matrice transposée de  $L$ . L'équation adjointe à (6.82a) s'écrit (voir, par exemple, [Coddington, Levinson, 1955]):

$$\frac{ds}{d\theta} + {}^t Ls = 0 \quad (6.83)$$

La solution de (6.82a) détermine les perturbations à apporter à la solution de base, solution du système réduit, pour tenir compte du système complet. La perturbation d'ordre  $\epsilon$ , qui est donnée par  $\rho_1, \gamma_1$  et  $\alpha_1$ , peut être développée sur un trièdre qui se meut le long du cycle limite de référence du système réduit. Ce trièdre, dont l'origine instantanée est en  $(\rho_0(\theta), \gamma_0(\theta), \alpha_0)$ , est composé (1) du vecteur tangent au cycle limite porté par:  $(\rho_{0,\theta}, \gamma_{0,\theta}, 0)$ , (2) du vecteur normal au vecteur précédent et contenu dans le plan du cycle limite porté par:  $(-\gamma_{0,\theta}, \rho_{0,\theta}, 0)$ , et (3) d'un vecteur normal au plan contenant le cycle limite de base porté par:  $(0, 0, 1)$ . La perturbation instantanée qui est portée par le vecteur unitaire tangent au cycle limite



$(\rho_{0,\theta}, \gamma_{0,\theta}, 0)$  est déterminée par la valeur de la fonction  $\theta_1(t, \tau)$ . La perturbation normale au cycle limite est donnée par la projection de  $(\rho_1, \gamma_1)$  le long de  $(-\gamma_{0,\theta}, \rho_{0,\theta}, 0)$ . Enfin, perpendiculairement au cycle limite, la perturbation est donnée par  $\alpha_1$ . Cette discussion autorise la recherche des solutions de (6.76) sous la forme suivante:

$$\begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \\ \alpha_1 \end{pmatrix} = \frac{A_1(\theta_0, \tau)}{(\rho_{0,\theta}^2 + \gamma_{0,\theta}^2)^{1/2}} \begin{pmatrix} -\gamma_{0,\theta} \\ \rho_{0,\theta} \\ 0 \end{pmatrix} + \alpha_1 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (6.84)$$

où  $A_1(\theta_0, \tau)$  désigne l'amplitude de la projection de la solution approchée à  $\varepsilon$  près sur la normale à la solution de base déterminée par les équations d'ordre 0.

Cette décomposition revient à étudier le flot du système complet au voisinage d'un cycle limite du système réduit en séparant ce flot en une partie convective (donnée par  $\theta(t, \tau)$ ) et une partie gradient (donnée par  $A_1(\theta, \tau)$  et  $\alpha_1(\theta, \tau)$ ). Nous allons étudier, en fonction des différentes expressions données au vecteur  $s$ , les solutions de (6.82).

#### cas 1: perturbation perpendiculaire au plan du cycle.

En premier lieu, il faut voir que  $s=w$  est une solution de l'équation adjointe (6.83). Lorsque  $s=w$  est injecté dans l'équation (6.84b), nous obtenons:

$$\frac{d\alpha_1}{d\theta} = h(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0) - \frac{d\alpha_0}{d\tau} \quad (6.85)$$

Par intégration directe, nous avons:

$$\alpha_1(\theta_0) = c_1 + \int_{-T/2}^{\theta_0} h(\rho_0(\theta, \alpha_0), \gamma_0(\theta, \alpha_0), \alpha_0) \cdot d\theta - \left( \theta_0 + \frac{1}{2}T(\alpha_0) \right) \frac{d\alpha_0}{d\tau} \quad (6.86)$$

Nous allons déterminer la variable  $\alpha_0$ , en imposant que la fonction  $\alpha_1(\theta, \tau)$  soit périodique. Pour cela il suffit d'écrire que  $\alpha_1(T/2) = c_1$  ou bien de façon équivalente:

$$\frac{d\alpha_0}{d\tau} = \frac{1}{T(\alpha_0)} \int_{-T/2}^{T/2} h(\rho_0(\theta, \alpha_0), \gamma_0(\theta, \alpha_0), \alpha_0) \cdot d\theta \quad (6.87)$$

Cette équation n'est rien d'autre qu'une condition de solvabilité et exprime que le second membre de (6.82a) est orthogonal, sur une période, à une solution de l'équation adjointe (6.83) [Nayfeh, 1981]. L'équation (6.87) est une équation non linéaire autonome qui détermine la fonction  $\alpha_0(\tau)$ .

Nous allons utiliser les symétries entre les fonctions  $h$  et  $g$  pour (6.87) sous une forme plus simple. En se rappelant la relation (6.64), l'équation (6.87) devient:

$$\frac{d\alpha_0}{d\tau} = \frac{1}{T(\alpha_0)} \int_{-T/2}^{T/2} h(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0) \cdot d\theta = \frac{1}{T(\alpha_0)} \int_{-T/2}^{T/2} (v^* - k_e \gamma_0 - \frac{d\gamma_0}{d\theta}) \cdot d\theta = k_e (\gamma_{st} - \langle \gamma_0(\alpha_0) \rangle) \quad (6.88a)$$

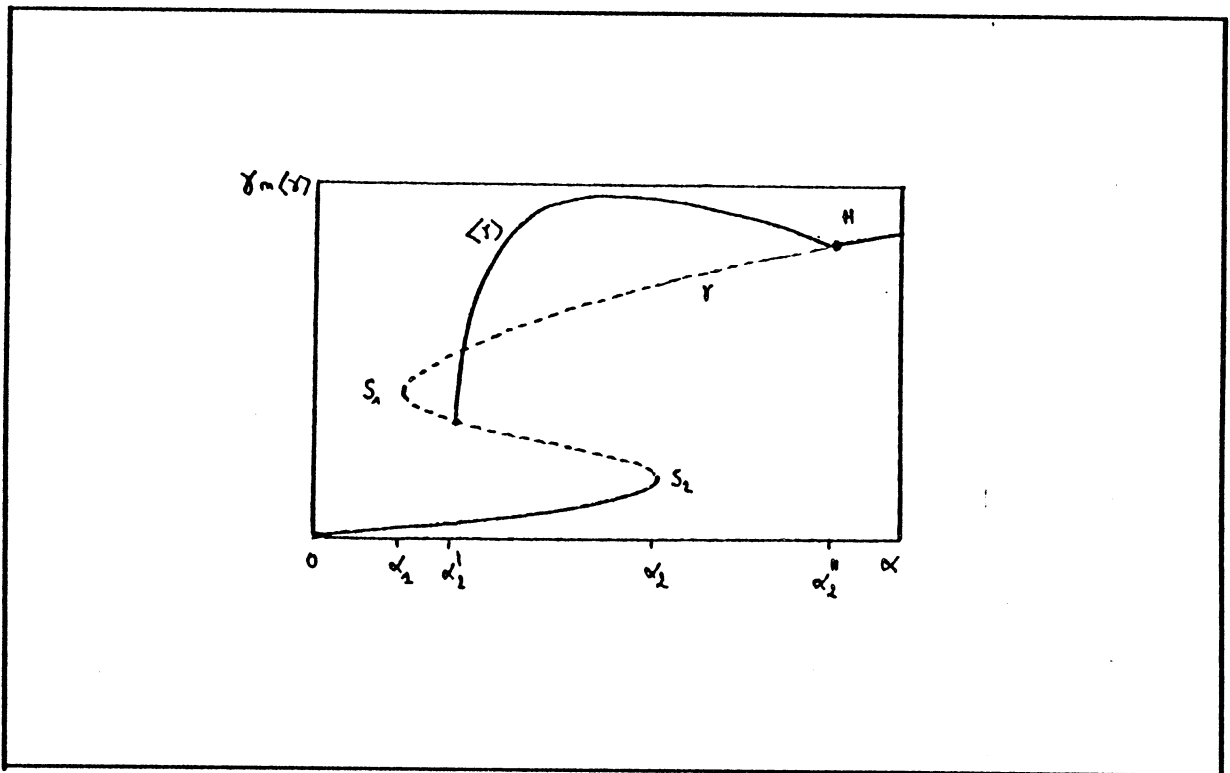
En fait, cette équation est valable seulement si  $(T(\alpha_0))^{-1} \gg \epsilon$ , ce qui est réalisé tant que le système évolue loin d'une orbite homocline (cf. 6.2.3.2). En effet, nous supposons que  $\alpha_0$ , qui dépend de  $\tau$  seulement, reste constant pour calculer la valeur moyenne de (6.88a).

Comme l'équation différentielle (6.88a) est autonome, nous devons examiner les zéros du second membre de (6.88a) et leur stabilité. Par définition, un état stationnaire pour (6.88a) vérifie:

$$\langle \gamma_0(\alpha_0) \rangle = \gamma_{st} = \frac{v^*}{k_e} \quad (6.88b)$$

Si (6.88b) est vérifiée, alors  $\alpha_0$  est constant, et nous pouvons donc utiliser des résultats obtenus pour le système réduit, où  $\alpha$  est considéré comme un paramètre. A partir des résultats de la section (6.1) concernant le système réduit, nous savons qu'il y a deux types de bifurcations

conduisant à des orbites périodiques: bifurcations de Hopf (en  $\alpha=\alpha_{hf}$ ) ou bifurcations globales où le cycle limite disparaît (apparaît) par une orbite homocline (en  $\alpha=\alpha_{ho}$ ). Pour toutes les valeurs du paramètre  $\alpha$ , telles que  $\alpha_{ho}\leq\alpha\leq\alpha_{hf}$  le système réduit admet une orbite périodique qui dépend de  $\alpha$  (cf. Figure 6.7, par exemple).



**Figure 6.7:** Diagramme de bifurcation montrant l'origine du chaos et des oscillations en rafales. Le diagramme est établi pour le système réduit et, dans un but de clarté, n'est pas représenté à l'échelle. Nous avons montré l'état stationnaire pour le cAMP, noté  $\gamma_0$ , et la valeur moyenne  $\langle \gamma \rangle$  sur une période dans le domaine d'existence de solutions périodiques sur la branche  $\Gamma_1$ .  $k_1=0.15.s^{-1}$ ;  $k_2=0.06.s^{-1}$ ;  $L_1=316.2277$ ;  $L_2=0.03162277$ ;  $c=100$ ;  $\sigma^*=32.s^{-1}$ ;  $q=4000$ ;  $k_e=0.35s^{-1}$ ;  $k_f=0.6s^{-1}$ ;  $k_l=0.4s^{-1}$ ;  $\varepsilon=0.2$ ;  $\lambda=\theta=0.01$ ;  $h=5$ . Les abscisses des points critiques sont:  $\alpha_1=0.623$ ;  $\alpha'_2=0.660$ ;  $\alpha_2=1.28$  et  $\alpha''_2=3.5$ .

Donc, on peut définir, pour  $\alpha_{ho}\leq\alpha\leq\alpha_{hf}$ , la fonction  $\langle \gamma(\alpha) \rangle$  qui donne la valeur moyenne de la variable  $\gamma$  sur un cycle limite du système réduit en fonction du paramètre  $\alpha$ . Une fois  $\gamma_{st}$  fixé (en fixant  $v^*$ , par exemple) et en connaissant la fonction  $\langle \gamma(\alpha) \rangle$  (à partir du système réduit seulement), l'égalité (6.88b) permet de prédire (1) si un cycle limite du système complet est approché, à  $\varepsilon$  près, par un cycle limite du système réduit, (b)

quel est le nombre de cycles limites du système complet, en examinant le nombre de solutions de (6.88b).

A partir de la relation (6.88b) et de la figure (6.7), nous pouvons prédire l'existence et la multiplicité des états stationnaires de l'équation (6.88a). Il suffit de voir le nombre d'intersections entre une droite parallèle à l'axe des abscisse (axe de la variable  $\alpha$ ) et d'ordonnée  $\gamma_{st} = v^*/k_e$ . L'existence d'un maximum pour  $\langle \gamma_0(\alpha_0) \rangle$  conduit à prédire la coexistence de plusieurs orbites périodiques puisque le nombre d'intersections sera plus grand que 1.

Toutefois, il faut voir que, pour certaines valeurs du paramètre  $v^*$ , cette construction ne prédit pas de solution périodique pour le système complet. Lorsque  $v^*$  est tel que l'état stationnaire est sur la branche médiane, la condition (6.72) permet de conclure à l'existence de solutions périodiques de grande période caractéristiques du système complet. En fait, ces solutions, caractéristiques du phénomène d'oscillations en rafales, sont plus complexes qu'un simple cycle limite, étant donné la présence d'une branche de solutions périodiques pour le système réduit. Leur analyse sera faite dans la section suivante.

La stabilité d'un état stationnaire  $\alpha_0$  de (6.87 ou 88a) est déterminée par la linéarisation de (6.88a) autour de  $\alpha_0$ , ce qui donne:

$$\frac{dz}{dt} = -k_e \left( \frac{\partial \langle \gamma_0(\alpha_0) \rangle}{\partial \alpha_0} \right) z + O(z^2) \quad (6.89)$$

où  $z$  représente une petite perturbation de  $\alpha_0$ . La stabilité de l'état stationnaire de (6.87) est directement reliée à la pente de la fonction  $\langle \gamma_0(\alpha_0) \rangle$  en  $\alpha_0$ . A partir des diagrammes de la figure (6.7), nous voyons que l'existence d'un maximum pour  $\langle \gamma_0(\alpha_0) \rangle$  entraîne la coexistence de deux cycles limites, l'un stable, l'autre instable. Il existe une valeur critique pour  $v^*$  (ou  $\gamma_{st}$ ) pour laquelle les deux cycles coalescent en un cycle semi stable.

Lorsque  $v^*$  est choisi tel que (6.88b) admet au moins une solution stable notée  $\alpha_0$ , la variable  $\alpha$  est périodique, donnée à l'ordre  $\varepsilon$  par:

$$\alpha(\theta_0) = \alpha_0 + \varepsilon \left( \alpha_1 \left( -\frac{T}{2} \right) + \int_{-T/2}^{\theta_0} h(\rho_0(\theta, \alpha_0), \gamma(\theta, \alpha_0), \alpha_0) \cdot d\theta \right) + O(\varepsilon^2) \quad (6.90)$$

Ceci montre que, même en l'absence du terme  $-k'\alpha$  dans l'équation cinétique pour la variable  $\alpha$ , les oscillations de  $\alpha$  sont réduites et de faible amplitude. Si l'équation (6.88b) n'admet pas de zéro pour la valeur de  $v^*$  fixée, la variable  $\alpha$  augmente (diminue) lentement au cours du temps suivant que l'apport de substrat dans le système par période, i.e.  $v^* \cdot T(\alpha_0)$ , est plus important (plus faible) que la consommation moyenne de substrat dans la réaction catalysée par l'adénylate cyclase sur un cycle. Cette situation évolue, soit jusqu'à ce que le système atteigne une valeur pour  $\alpha$  compatible avec (6.88b), soit le comportement du système devient plus complexe car, pour la valeur de  $v^*$ , (6.88b) n'a pas de solution. Dans ce dernier cas, les solutions réelles du système complet sont mal approchées par les solutions exactes et la discussion nécessite un autre traitement (cf. section 6.2.4).

Il faut noter que si l'examen des solutions de l'équation (6.87) suffit à déterminer les propriétés des solutions du système complet, cette discussion n'est pas suffisante si on se trouve dans un voisinage de l'orbite homocline.

### cas 2: Perturbation orthogonale au cycle limite.

Pour étudier cette situation, nous choisissons comme vecteur  $s$ :

$$s = \frac{\lambda(\theta_0)}{\sqrt{\rho_{0,\theta}^2 + \gamma_{0,\theta}^2}} \begin{pmatrix} -\gamma_{0,\theta} \\ \rho_{0,\theta} \\ 0 \end{pmatrix}$$

avec, pour la fonction  $\lambda(\theta)$ :

$$\lambda(\theta_0) = \exp \left( v(\theta_0) - v(-T/2) - \int_{-T/2}^{\theta_0} \text{Trace}(L) \cdot d\theta' \right) \quad (6.91)$$

avec  $v(\theta) = \sqrt{(\rho_{0,\theta})^2 + \gamma_{0,\theta}^2}$ , cette fonction étant la vitesse instantanée au point  $(\rho_0(\theta_0), \gamma_0(\theta_0), \alpha_0)$  sur le cycle limite du système réduit. En donnant à  $u_1$  la forme (6.84), nous obtenons une équation différentielle pour le produit  $B(\theta) = \lambda(\theta)A_1(\theta, \tau)$ . Cette nouvelle variable,  $B(\theta)$ , est proportionnelle à l'amplitude de la déviation au cycle limite de base sur une normale à ce cycle limite. L'équation adjointe (6.83) est égale à:

$$\frac{ds}{d\theta} + \text{L.S} = \frac{\lambda(\theta)g_{\alpha}\rho_{0,\theta}}{(\rho_{0,\theta}^2 + \gamma_{0,\theta}^2)^{1/2}} \cdot w \quad (6.92)$$

L'équation (6.82b), permet de définir  $B(\theta)$  par l'équation différentielle suivante:

$$\frac{dB(\theta)}{d\theta} = \frac{\lambda(\theta)g_{\alpha}\rho_{0,\theta}\alpha_1}{(\rho_{0,\theta}^2 + \gamma_{0,\theta}^2)^{1/2}} \quad (6.93)$$

Par intégration de (6.93), en utilisant la relation qui définit  $\alpha_1$  et comme  $\lambda(-T/2) = 1$ , la variable  $A_1$  est exprimée par:

$$\begin{aligned} \lambda(\theta_0)A_1(\theta_0, \tau) = & A_1(-T/2, \tau) + \alpha_1(-T/2) \int_{-T/2}^{\theta_0} \frac{\lambda(\theta')g_{\alpha}\rho_{0,\theta}}{(\rho_{0,\theta}^2 + \gamma_{0,\theta}^2)^{1/2}} d\theta' \\ & + \int_{-T/2}^{\theta_0} \frac{\lambda(\theta')g_{\alpha}\rho_{0,\theta}}{(\rho_{0,\theta}^2 + \gamma_{0,\theta}^2)^{1/2}} \left( \int_{-T/2}^{\theta'} h(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0) \cdot d\theta'' \right) d\theta' \end{aligned} \quad (6.94a)$$

En écrivant, dans (6.94), que  $A_1(T/2, \tau) = A_1(-T/2, \tau)$ , on obtient une condition nécessaire qui assure la périodicité de la perturbation, au premier ordre en  $\varepsilon$ , orthogonalement au cycle limite de base. Par un choix adéquat de la constante  $\alpha_1(-T/2)$ , on peut toujours éliminer les deux intégrales de (6.94a), lorsque  $\theta_0 = T/2$ . Il reste alors pour lorsque  $\theta_0 = T/2$ . Les valeurs  $A_1(T/2, \tau)$  et  $A_1(-T/2, \tau)$  vérifient alors:

$$A_1\left(\frac{T}{2}, \tau\right) = \frac{A_1\left(-\frac{T}{2}, \tau\right)}{\lambda\left(\frac{T}{2}\right)}; \quad \frac{1}{\lambda\left(\frac{T}{2}\right)} = \exp\left\{\int_{-T/2}^{T/2} \text{Trace}(L).d\theta\right\} < 1$$

(6.94b)

Nous savons que le cycle limite de base est stable, et donc, il admet deux multiplicateurs de Floquet, l'un égal à 1, et l'autre, inférieur à 1 et égal à  $(\lambda(T/2))^{-1}$ . A partir de (6.94b), nous voyons que la stabilité du système réduit induit la stabilité de long du vecteur orthogonal au cycle de base, puisqu'une condition initiale arbitraire est multipliée par  $(\lambda(T/2))^{-1}$  au bout d'une période.

Toutefois, ce raisonnement n'est valable que pour un cycle limite de base dont la vitesse  $v(\theta_0)$  reste élevée pour que les variations des variables  $\rho$  et  $\gamma$  restent rapides par rapport aux variations d'ordre  $\epsilon$  de la variable  $\alpha$ . Si  $\alpha_0$ , déterminé par une solution de (6.88b), est tel que pour le cycle limite du système réduit on ait un ensemble de points où  $v(\theta_0)$  est du même ordre de grandeur que  $\epsilon$ , l'analyse ci-dessus ne convient pas en toute rigueur. Or parmi les orbites périodiques du système réduit, nous savons qu'il existe une orbite homocline pour laquelle la fonction vitesse  $v(\theta)$  est nulle sur le point de selle et aussi petite que l'on veut dans le voisinage de ce point. De plus, pour les valeurs voisines de  $\alpha$  donnant lieu à l'orbite homocline, il existe des cycles limites dont la vitesse est très petite lorsque le point  $(\rho(t), \gamma(t))$  visite un voisinage du point selle. L'examen de cette situation nécessite quelques précautions et est l'objet de la section 6.2.3.2.

### Cas 3: perturbation tangente au cycle limite de base.

Si nous choisissons pour  $s$  le vecteur unitaire tangent au cycle limite en un point  $(\rho_0(\theta), \gamma_0(\theta), \alpha_0)$  arbitraire nous avons, pour  $s$ :

$$s = \frac{1}{(\rho_{0,\theta}^2 + \gamma_{0,\theta}^2)^{1/2}} \begin{pmatrix} \rho_{0,\theta} \\ \gamma_{0,\theta} \\ 0 \end{pmatrix}$$

L'équation adjointe associée (cf. 6.83) donne directement:

$$\frac{ds}{d\theta} + {}^t Ls = \frac{2}{v(\theta_0)} \begin{pmatrix} \rho_{0,\theta\theta} \\ \gamma_{0,\theta\theta} \\ 0 \end{pmatrix} - \frac{(\rho_{0,\theta}\rho_{0,\theta\theta} + \gamma_{0,\theta}\gamma_{0,\theta\theta})}{(v(\theta_0))^3} \begin{pmatrix} \rho_{0,\theta} \\ \gamma_{0,\theta} \\ 0 \end{pmatrix} + \frac{(f_\gamma - g_\rho)}{v(\theta_0)} \begin{pmatrix} -\gamma_{0,\theta} \\ \rho_{0,\theta} \\ 0 \end{pmatrix} + \frac{g_\alpha \gamma_{0,\theta}}{v(\theta_0)} \cdot w$$

En portant cette détermination de  $s$  dans l'équation (6.82b) et en utilisant la définition (6.84), nous avons pour la fonction inconnue  $\theta_1(t, \tau)$ :

$$\frac{\partial \theta_1}{\partial t} + \frac{d\phi}{d\tau} = \left\{ f_\gamma - g_\rho + 2 \frac{(\rho_{0,\theta}\gamma_{0,\theta\theta} - \gamma_{0,\theta}\rho_{0,\theta\theta})}{(\rho_{0,\theta} + \gamma_{0,\theta})} \right\} \cdot A_1 + \frac{g_\alpha \gamma_{0,\theta} \alpha_1}{(\rho_{0,\theta} + \gamma_{0,\theta})^{1/2}} \quad (6.95)$$

La variable  $\phi$  est déterminée de façon à assurer la périodicité de  $\theta_1(t, \tau)$ , i.e.  $\theta_1(T/2, \tau) = \theta_1(-T/2, \tau)$ . Pour cela, il faut imposer que  $\phi$  vérifie l'équation différentielle suivante, obtenue par intégration de l'équation (6.95) sur une période  $T(\alpha_0)$  et en utilisant le fait que  $\theta_1(T/2, \tau) = \theta_1(-T/2, \tau)$ :

$$\frac{d\phi}{d\tau} = \frac{1}{T(\alpha_0)} \int_{-T/2}^{T/2} \left\{ f_\gamma - g_\rho + 2 \frac{(\rho_{0,\theta}\gamma_{0,\theta\theta} - \gamma_{0,\theta}\rho_{0,\theta\theta})}{\rho_{0,\theta} + \gamma_{0,\theta}} \right\} \cdot A_1 + \frac{g_\alpha \gamma_{0,\theta} \alpha_1}{(\rho_{0,\theta} + \gamma_{0,\theta})^{1/2}} d\theta = \Phi_0 \quad (6.96)$$

Par une intégration de 6.96, la fonction  $\phi$  est égale à  $\tau\Phi_0$ . La paramétrisation  $\theta_0(t, \tau)$  est définitivement donnée par:

$$\theta_0(t, \tau) = t + \tau\Phi_0 \quad (6.97)$$

La relation (6.97) nous donne aussi la période réelle, notée  $T$ , des oscillations du système complet. Cette période est obtenue en faisant  $t = T(\alpha_0)$  dans (6.97) et en utilisant le fait que  $\tau = \varepsilon t$ :

$$T = T(\alpha_0)(1 + \varepsilon\Phi_0) \quad (6.98)$$

En conclusion de cette étude, nous voyons que, lorsque  $(T(\alpha_0))^{-1} \gg \varepsilon$ , le cycle limite du système complet est bien approché, à  $\varepsilon$  près par un cycle du système réduit. Il est intéressant de noter que la stabilité du nouveau cycle dépend de la stabilité des deux composantes de la partie gradient



(variables  $A_1$  et  $\alpha_1$ ). Il n'est pas nécessaire d'étudier la stabilité de la variable de la partie convective ( $\theta_1$ ).

### 6.2.3.2 Etude des perturbations dans le voisinage d'une orbite homocline.

Cette section porte sur l'analyse des solutions du système complet lorsque la valeur constante  $\alpha_0$  est telle que le système réduit admet un cycle limite proche de l'orbite homocline. Cette condition est équivalente à ce que  $(T(\alpha_0))^{-1} \approx \varepsilon$ . Cette particularité assure que la période  $T(\alpha_0)$  du cycle limite de base est grande et que la vitesse d'un point du cycle limite peut devenir aussi faible qu'on le veut dans le voisinage de l'orbite homocline. Il en résulte que les méthodes de moyennes utilisées dans la section précédente ne sont pas utilisables. En effet, il y a un phénomène de résonance entre les oscillations du système réduit et la perturbation périodique apportée par la variation de  $\alpha$  dans le voisinage de l'orbite homocline.

Dans un premier temps, nous allons examiner cette situation sur le système simplifié donné par les équations (6.39), valable dans un voisinage d'un point de bifurcation de Hopf de codimension 2. Les conséquences pour le système complet, seront déduites par la suite.

#### 6.2.3.2a: Perturbation de la forme normale.

De par la relation (6.39), nous voyons que  $\lambda_1$  est essentiellement donné par le niveau de  $\alpha_1 = \alpha - \alpha_c$ .  $\alpha_c$  désigne la valeur critique de  $\alpha$  où le système réduit admet un point stationnaire dont les deux valeurs propres sont nulles (cf. (6.31)). Par définition, la variation de  $\alpha$  est donnée par:

$$\frac{d\alpha}{dt} = \varepsilon(v^* - \sigma^* \Phi(\rho, \gamma, \alpha)) \quad (6.99)$$

En utilisant les changements de variables (6.31, 32 et 35), le développement de Taylor au premier ordre de la fonction  $\Phi$  devient égal à:

$$\Phi(\rho, \gamma, \alpha) = \Phi(\rho_0, \gamma_0, \alpha_c) + \delta^2 x(S\Phi_\rho + \Phi_\gamma) + \delta^3 y(\Phi_\rho - S\Phi_\gamma) + \delta^4 z\Phi_\alpha \quad (6.100)$$

En tenant compte du changement de variable (6.35), nous avons:

$$\delta \frac{dz}{d\theta} = \varepsilon(v^* - \Phi_0) - \varepsilon\delta^2 x(S\Phi_\rho + \Phi_\gamma) - \varepsilon\delta^3 y(\Phi_\rho - \Phi_\gamma S) - \varepsilon\delta^4 z\Phi_\alpha \quad (6.101a)$$

Comme  $S$  est la pente commune aux deux isoclines et, de par sa définition (cf. 6.10), nous avons  $S = -(\Phi_\gamma k_\theta) / \Phi_\rho$ . Nous voyons que le coefficient de  $x$ , dans (6.101a), est égal à  $k_\theta$ . A priori,  $\varepsilon$  et  $\delta$  sont deux petits paramètres indépendants. Nous allons fixer leur dépendance, de façon à ce que le maximum de termes du développement de droite de (6.101) soient d'ordre  $\delta^6$  pour pouvoir considérer les variations de  $z$  comme une perturbation. Pour cela, il faut poser que  $\varepsilon = \delta^4$  et choisir  $v^*$  pour que  $v^* - \sigma^* \Phi_0 = \delta^2 a_1$ ; où  $a_1$  est une constante positive ou négative (suivant les valeurs respectives de  $v^*$  et  $\Phi_0$ ) d'ordre (0) en  $\delta$ . L'égalité (6.101a) devient:

$$\frac{dz}{d\theta} = \delta(a_1 - x(S\Phi_\rho + \Phi_\gamma)) - \delta^2 y(\Phi_\rho - \Phi_\gamma S) - \delta^3 z\Phi_\alpha \quad (6.101b)$$

En tenant compte de la définition de  $\lambda_1$  de  $\xi$  et de  $\eta$  (relations 6.38 et 39), (6.101b) donne définitivement:

$$\frac{d\lambda_1}{d\theta} = \delta(a - b\xi) \quad (6.101c)$$

les deux paramètres  $a$  et  $b$  sont donnés par:

$$a = \frac{b_{20} g_\rho^2 (1+S^2)^2}{g_\alpha S} \left[ \frac{\mu' S (S\Phi_\rho + \Phi_\gamma)}{2b_{20}^2 g_\rho (1+S^2)} - a_1 \right]$$

$$b = - \frac{S\Phi_\rho + \Phi_\gamma}{g_\alpha S} > 0; \quad S\Phi_\rho + \Phi_\rho > 0; \quad S < 0$$

Dans cette équation nous avons négligé le terme en  $(\mu')^2$  dans la définition de  $\lambda_1$  afin de conserver la proportionnalité directe entre  $z$  et  $\lambda_1$ , le paramètre  $a$  pouvant prendre des valeurs aussi bien positives que négatives, en fonction des valeurs de  $v^*$ . Le système complet à étudier devient alors:

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \\ \lambda_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \eta \\ \lambda_1 - \xi^2 \\ 0 \end{pmatrix} + \delta \begin{pmatrix} 0 \\ \lambda_2 \eta + c\xi\eta \\ a - b\xi \end{pmatrix} + O(2) \quad (6.102)$$

Nous voyons que lorsque  $\delta \rightarrow 0$ , le système (6.102) se réduit au système (6.44) dont les solutions sont connues et données par (6.50). Toutefois, pour utiliser les résultats antérieurs, nous devons interpréter le paramètre  $\lambda_1$  de (6.51) comme la condition initiale  $\lambda_1(\theta_0)$ . L'état stationnaire de (6.102) est unique et vaut:

$$\xi = a/b; \eta = 0; \lambda_1(\theta_0) = \xi^2 = (a/b)^2 \quad (6.103a)$$

Les paramètres de bifurcations sont donc:  $\lambda_2$  et  $a$ , ou bien en utilisant le lien entre  $a$  et  $\lambda_1(\theta_0)$  (cf. relation (6.103a)), nous pouvons choisir  $\lambda_2$  et  $\lambda_1(\theta_0)$ . L'équation caractéristique, qui sert à étudier la stabilité linéaire du point stationnaire, s'écrit:

$$\omega^3 - \omega^2[\delta(\lambda_2 + c\xi)] + 2\xi\omega + b = 0 \text{ et } \xi = a/b \quad (6.103b)$$

En appliquant la méthode décrite dans le paragraphe (6.2.2), une condition nécessaire pour que le système admette une bifurcation de Hopf est donnée par:

$$\lambda_2 + c\sqrt{\lambda_1(\theta_0)} + \frac{b}{2} \frac{1}{\sqrt{\lambda_1(\theta_0)}} = 0 \quad (6.103c)$$

Nous allons étudier les propriétés des solutions de (6.102), en développant les solutions inconnues en série de puissances du petit paramètre  $\delta$ . A l'ordre zéro nous avons:

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \xi_0 \\ \eta_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \eta_0 \\ \lambda_1(\theta_0) - \xi_0^2 \end{pmatrix} \quad (6.104)$$

A l'ordre 1 dans les puissances de  $\delta$ , nous avons le système linéaire non homogène suivant:

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \xi_1 \\ \eta_1 \\ \lambda_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -2\xi_0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \xi_1 \\ \eta_1 \\ \lambda_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ \lambda_2 \eta_0 + c \xi_0 \eta_0 \\ a - b \xi_0 \end{pmatrix} \quad (6.105)$$

Nous allons déterminer les conditions sur  $\lambda_2$  et (a) pour que l'orbite homocline du système (6.104) persiste lorsque les perturbations sont prises en compte. A partir des équations (6.105), nous avons pour  $\lambda_1(\theta)$ :

$$\lambda_1(\theta) = \lambda_1(\theta_0) + \delta(a - b\xi_-)(\theta - \theta_0) - \delta b \frac{(A - \xi_-)}{\omega} E(\omega(\theta - \theta_0)) \quad (6.106a)$$

où  $E(u)$  est l'intégrale elliptique incomplète du second type. Le paramètre  $a$  doit être choisi de façon à ce que  $\lambda_1$  soit une fonction périodique du temps. Comme l'équation adjointe de (6.105a) admet le vecteur  $(0,0,1)$  comme solution, la condition de solvabilité revient à dire que la valeur moyenne de  $\lambda_1(\theta)$  sur une période est  $\lambda_1(\theta_0)$ . Ceci revient à faire  $\theta = \theta_0 + 2K(m)/\omega$  dans (6.106a), et à évaluer  $\lambda_1(\theta_0 + T) = \lambda_1(\theta_0)$ :

$$\lambda_1\left(\theta_0 + \frac{2K(m)}{\omega}\right) = \lambda_1(\theta_0) + \delta(a - b\xi_-) \frac{2K(m)}{\omega} - \delta b (A - \xi_-) \frac{2E(m)}{\omega} \quad (6.106b)$$

Cette égalité fixe (a) à la valeur suivante:

$$a = b\xi_- + b(A - \xi_-) \frac{E(m)}{K(m)} \quad (6.106c)$$

En injectant (6.106c) dans (6.106a), l'expression pour  $\lambda_1(\theta)$  devient définitivement:

$$\begin{aligned} \lambda_1(\theta) &= \lambda_1(\theta_0) + \delta b \frac{(A - \xi_-)}{\omega} \left( \frac{E(m)}{K(m)} \omega(\theta - \theta_0) - E(\omega(\theta - \theta_0)) \right) \\ &= \lambda_1(\theta_0) - \delta b \frac{(A - \xi_-)}{\omega} Z(\omega(\theta - \theta_0)) \end{aligned} \quad (6.106d)$$

où  $Z(x)$  est la fonction Dzéta de Jacobi, de période  $2K(m)$  [Abramowitz, Stegun, 1964]. Lorsque nous sommes sur l'orbite homocline nous avons (cf. relations (6.50 et 52)):

$$m = 1; \quad \xi_- = -A/2; \quad a = a^* = -bA/2 \quad (6.106e)$$

Pour mettre en évidence les phénomènes dûs à la présence de l'orbite homocline, il faut étudier le problème suivant:

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \eta \\ \lambda_1(\theta_0) - \xi^2 \end{pmatrix} + \delta \begin{pmatrix} 0 \\ \lambda_2 \eta + c\xi \eta - b \left( \frac{A - \xi_-}{\omega} \right) Z(\omega(\theta - \theta_0)) \end{pmatrix} \quad (6.107)$$

Nous avons ramené l'étude du système autonome (6.102) à 3 dimensions à celle d'un système bi-dimensionnel, non autonome. Lorsque la valeur de  $\lambda_1(\theta_0)$  sont choisies telles que l'orbite sélectionnée par la condition de solvabilité (6.106b) est proche de l'orbite homocline, le terme  $\theta$ -dépendant de l'équation (6.107) joue un rôle important dans la déstabilisation de l'orbite de base. Pour mettre en évidence ce phénomène, il faut transformer le système (6.107) en un système action-angle où l'une des variables est constante sur une trajectoire du système non perturbé (action) l'autre variable est constante sur les courbes orthogonales aux trajectoires (angle).

L'objet de l'appendice est de montrer une telle transformation qui permet d'aboutir à la conclusion suivante: pour des valeurs de  $m$  (ou de  $k$ ) proches de 1 (i.e. proche de l'orbite homocline) il y a sensibilité aux conditions initiales pour l'équation qui donne la variable action. Les variétés stables et instables de l'orbite homocline perturbée donnent une structure hyperbolique.

Cependant, ceci ne suffit pas à assurer l'existence d'un attracteur. En effet, en étudiant la stabilité pour la variable  $\lambda_1(\theta_0)$  sur l'échelle de temps  $\delta\theta$ , nous obtenons:

$$\frac{d\lambda_1(\theta_0)}{d(\delta\theta)} = \frac{\delta}{T} \int_{-T/2}^{T/2} (a - b\xi_0) \cdot d\theta$$

(6.108)

Cette équation, analogue de (6.87), donne l'évolution de  $\lambda_1(\theta_0)$  sur une échelle de temps  $\delta\theta$ . En fixant  $a$  à la valeur  $a^*$ , donnée par (6.106c), le second membre de (6.108) est nul. En posant  $\lambda_1(\theta_0) = \lambda_1(\theta_0)^* + z$ , où  $\lambda_1(\theta_0)^*$  désigne un zéro de (6.108) obtenu pour  $a^*$ , l'évolution de  $z$  est donnée par:

$$\frac{dz}{d(\delta\theta)} = -\delta \left( \frac{b}{T} \int_{-T/2}^{T/2} \frac{\partial \xi_0(\theta - \theta_0)}{\partial \lambda_1(\theta_0)} d\theta \right) z = -\delta b \left( \frac{\partial \langle \xi_0 \rangle}{\partial \lambda_1(\theta_0)} \right) z$$

(6.109)

Il est facile de vérifier que la pente de la fonction  $\langle \xi_0 \rangle$  est toujours négative, et donc il y a instabilité du système le long de la variable  $\lambda_1(\theta_0)$ . Toutefois, cette particularité n'enlève pas la structure homocline générée par la perturbation de l'orbite homocline.

#### 6.2.3.2b: Perturbation dans le système naturel.

L'analyse précédente peut s'appliquer, avec quelques changements, au système "naturel" et explique ainsi l'origine de la dynamique chaotique dans le cas étudié. L'existence de l'orbite homocline perturbée par les variations de  $a$  suffisent à créer l'attracteur étrange. De plus, comme la fonction  $\langle \gamma \rangle$  admet une pente positive dans le voisinage de l'orbite homocline, le système est globalement stable vis à vis de la variable  $\alpha$ .

### 6.2.4 Oscillations en rafales.

Dans ce paragraphe nous allons examiner en détail les propriétés des solutions des équations (6.1) responsables des oscillations en rafales décrites en (5.1). Pour cela, nous allons utiliser le système d'équations 6.1, et les résultats acquis dans les sections 6.1 et 6.2.3. Dans le paragraphe 6.2.4.1 nous allons examiner la structure générale des oscillations en rafales. Dans le paragraphe 6.2.4.2 nous regarderons les transitions rapides entre les oscillations à haute fréquence et les périodes de quiescence.

#### 6.2.4.1 Mécanisme de base d'oscillations en rafales.

Pour mettre en évidence ce mécanisme et donner une démonstration de la description des oscillations en rafales donnée en (5.1), nous allons considérer les équations (6.1) en faisant le changement de variable  $\tau = \epsilon t$ . Par ce changement, nous privilégions les phénomènes lents dans la dynamique des équations (6.1). Ces phénomènes sont sous la dépendance de la variable  $\alpha$ , et donc l'analyse de ce paragraphe porte sur la succession des phases d'activité et de quiescence. Avec la nouvelle échelle de temps, les équations (6.1) deviennent:

$$\frac{d}{d\tau} \begin{pmatrix} \rho \\ \gamma \\ \alpha \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon^{-1} f(\rho, \gamma) \\ \epsilon^{-1} g(\rho, \gamma, \alpha) \\ h(\rho, \gamma, \alpha) \end{pmatrix}$$

(6.110)

En utilisant la même méthode que dans le paragraphe 6.2.2, nous allons chercher une solution de (6.110) sous la forme d'un développement en série de puissances de  $\epsilon$ :

$$\begin{pmatrix} \rho \\ \gamma \\ \alpha \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \rho_0 \\ \gamma_0 \\ \alpha_0 \end{pmatrix} + \epsilon \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \\ \alpha_1 \end{pmatrix} + O(\epsilon^2)$$

(6.111)

De même, les conditions initiales sont développées en série de puissances du petit paramètre  $\epsilon$ . Nous fixons que, à l'ordre 0, la condition initiale coïncide avec un état stationnaire du système réduit. En insérant le

développement (6.111) dans le système d'équations (6.110), nous obtenons, à l'ordre  $\varepsilon^{-1}$ :

$$\begin{cases} f(\rho_0, \gamma_0) = 0 \\ g(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0) = 0 \end{cases} \quad (6.112a)$$

Ces équations définissent un état stationnaire du système réduit, lorsque le paramètre  $\alpha$  est fixé à la valeur  $\alpha_0$ . Toutefois, pour que le développement (6.111) ait un sens, il faut que cet état stationnaire soit stable. Pour cela, il faut se remémorer les figures (5.2) et (6.7), qui donnent les états stationnaires du système réduit et leur stabilité dans le cas d'oscillations en rafales. Donc, la seule solution possible pour (6.112a) est donnée par:

$$\rho_0 = \rho(\alpha_0); \quad \gamma_0 = \gamma(\alpha_0); \quad \alpha_1 \leq \alpha_0 \leq \alpha_2 \quad (6.113)$$

où  $(\rho(\alpha_0), \gamma(\alpha_0))$  désigne la valeur de l'état stationnaire stable sur la branche inférieure (cf. figure (6.7)) et la condition sur  $\alpha_0$  exprime le domaine de validité de cette solution. A l'ordre 0, nous avons une équation pour la variable  $\alpha_0$  et un système linéaire qui donne l'évolution des variables  $\rho_1$  et  $\gamma_1$ . Dans un premier temps, examinons l'équation pour  $\alpha_0$  donnée par:

$$\frac{d\alpha_0}{d\tau} = h(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0) = h(\rho(\alpha_0), \gamma(\alpha_0), \alpha_0) = h(\alpha_0) \quad (6.112b)$$

Pour les oscillations en rafales, le paramètre  $v^*$  est tel que l'état stationnaire  $\gamma_{st}$  du système complet (cf. éq.(6.67)) soit situé sur la branche médiane de la figure (6.7). Donc, en utilisant l'équation (6.113) et la relation de symétrie entre les équations pour  $\gamma$  et  $\alpha$ , nous voyons que l'équation (6.112b) peut être écrite sous la forme suivante:

$$\frac{d\alpha_0}{d\tau} = v^* - k_e \gamma(\alpha_0) = k_e (\gamma_{st} - \gamma(\alpha_0)) \quad (6.112c)$$

Nous avons utilisé la relation (6.65) qui lie la valeur  $\gamma_{st}$  au paramètre  $v^*$  dans le système complet. Dans le second membre de (6.112c), apparaît la différence entre la valeur stationnaire du système complet, située par



définition de  $v^*$ , sur la branche médiane de la figure (6.7), et la valeur de l'état stationnaire pour  $\gamma$  dans le système réduit, repéré par  $\alpha_0$ , sur la branche inférieure de la figure (6.7). Donc, tant que la variable  $\alpha$  vérifie la condition  $\alpha_1 \leq \alpha_0 \leq \alpha_2$ , le second membre de (6.112c) est toujours positif. Bien que la fonction  $\gamma(\alpha_0)$  soit difficile à connaître, nous voyons que la quantité  $d\alpha_0/d\tau$  est toujours positive. Il en résulte une lente accumulation de la variable  $\alpha$ , correspondant à l'augmentation du substrat ATP au cours de la phase de quiescence.

Au même ordre 0, nous avons une équation linéaire qui donne l'évolution des variables  $\rho_1$  et  $\gamma_1$ :

$$\begin{pmatrix} \frac{d\rho_0}{d\tau} \\ \frac{d\gamma_0}{d\tau} \end{pmatrix} = L(\alpha_0) \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ g_\alpha \alpha_1 \end{pmatrix}$$

(6.114a)

où  $L(\alpha_0)$  désigne la matrice Jacobienne du système réduit calculée au point stationnaire  $\rho(\alpha_0)$ ,  $\gamma(\alpha_0)$  et  $g_\alpha$  désigne la dérivée partielle de la fonction  $g$  calculée au même point. Comme l'évolution de la variable  $\alpha_0$  est connue, le premier membre de l'équation (6.114a) est une fonction de  $\alpha_0$  seulement, égale à:

$$\begin{pmatrix} \frac{d\rho_0}{d\tau} \\ \frac{d\gamma_0}{d\tau} \end{pmatrix} = \frac{d\alpha_0}{d\tau} \begin{pmatrix} \frac{\partial \rho}{\partial \alpha} \\ \frac{\partial \gamma}{\partial \alpha} \end{pmatrix}$$

(6.114b)

La matrice  $L$  peut être inversée tant que la variable  $\alpha_0$  n'atteint pas la valeur critique  $\alpha_2$ . On peut calculer la matrice inverse de  $L$ :

$$L(\alpha_0) = g_\rho \begin{pmatrix} Q & -S_\rho Q \\ 1 & -S_\gamma \end{pmatrix}; \quad L^{-1}(\alpha_0) = \frac{1}{g_\rho Q(S_\rho - S_\gamma)} \begin{pmatrix} -S_\gamma & S_\rho Q \\ -1 & Q \end{pmatrix}$$

(6.115)

En appliquant la matrice  $L^{-1}(\alpha_0)$  à l'égalité (6.114a), nous obtenons pour les variables  $\rho_1$  et  $\gamma_1$ :

$$\begin{pmatrix} \dot{\rho}_1 \\ \dot{\gamma}_1 \end{pmatrix} = \frac{1}{g_\rho Q(S_\rho - S_\gamma)} \begin{pmatrix} \frac{d\alpha_0}{d\tau} \begin{pmatrix} -S_\gamma \rho_\alpha + S_\rho Q \gamma_\alpha \\ -\rho_\alpha + Q \gamma_\alpha \end{pmatrix} \\ - \frac{g_\alpha \alpha_1}{g_\rho Q(S_\rho - S_\gamma)} \begin{pmatrix} S_\rho Q \\ Q \end{pmatrix} \end{pmatrix} \quad (6.114b)$$

où  $\alpha$  en indice indique une différentiation par rapport à cette variable. Le second membre de (6.114b) ne dépend que de  $\alpha_0$  et de la variable inconnue  $\alpha_1$ . Cette dernière est complètement déterminée par la considération de l'équation d'ordre  $\varepsilon$ :

$$\frac{d\alpha_1}{d\tau} = \frac{\partial h}{\partial \rho} \rho_1 + \frac{\partial h}{\partial \gamma} \gamma_1 + \frac{\partial h}{\partial \alpha} \alpha_1 \quad (6.114c)$$

Le second membre de cette équation ne dépend que de  $\alpha_0$  et de  $\alpha_1$  et peut être intégré. Toutefois, on peut transformer (6.114c) en utilisant la symétrie entre les fonctions  $g$  et  $h$ , ce qui donne:

$$\frac{d\alpha_1}{d\tau} = - \frac{d\alpha_0}{d\tau} \cdot \frac{\partial \gamma}{\partial \alpha} - k_e \gamma_1 \quad (6.114d)$$

en utilisant la valeur de  $\gamma_1$  donnée par (6.114b), nous avons:

$$\frac{d\alpha_1}{d\tau} = - \frac{d\alpha_0}{d\tau} \left\{ \gamma_\alpha + k_e \left( \frac{Q \gamma_\alpha - \rho_\alpha}{g_\rho Q(S_\rho - S_\gamma)} \right) \right\} + \frac{k_e g_\alpha}{g_\rho (S_\rho - S_\gamma)} \alpha_1 \quad (6.114e)$$

Comme les états stationnaires de la branche inférieure sont des noeuds stables, nous avons toujours la condition suivante pour les pentes des isoclines :  $S_\rho < S_\gamma$  (cf. eq.(6.12) et la discussion qui suit). Nous voyons que par l'équation (6.114e), la variable  $\alpha_1$  s'amortit au cours du temps de façon exponentielle, avec un temps de relaxation  $t_{rel} = [g_\rho (S_\gamma - S_\rho) / k_e] > 0$ . Il en est de même pour les variables  $(\rho_1, \gamma_1)$ . Donc, si initialement, la trajectoire débute dans un voisinage de  $(\rho(\alpha_0), \gamma(\alpha_0), \alpha_0)$ , le système finit par s'approcher asymptotiquement de la branche inférieure d'états stationnaires.

Lorsque  $\alpha_0 = \alpha_2$  nous avons égalité des deux pentes pour les isoclines et la matrice  $L$  est singulière. Ce cas particulier sera examiné dans la section suivante. Lorsqu'on choisit comme conditions initiales, pour les variables  $\rho$  et  $\gamma$ , des valeurs proches de la branche supérieure des états

stationnaires du système réduit, les mêmes calculs peuvent avoir lieu. Comme la stabilité de la branche supérieure peut varier, il faut distinguer les deux cas possibles. Si la branche supérieure est stable pour toutes les valeurs de  $\alpha$  telles que  $\alpha_1 \leq \alpha \leq \alpha_2$ , on voit que l'équation (6.112c) prévoit une décroissance lente pour la variable  $\alpha_0$ . Cette décroissance dure jusqu'à ce que  $\alpha_0$  atteigne la valeur critique  $\alpha_1$ .

Si la branche supérieure est instable, il existe, dans le système réduit, un attracteur du type cycle limite entourant l'état stationnaire supérieur repéré par la valeur instantanée  $\alpha_0$ . Dans ce cas, nous voyons que le changement de variables effectué au début de ce paragraphe n'a plus de raisons car le système admet, sur des échelles de temps rapides, des oscillations en ses variables  $\rho$  et  $\gamma$ . En utilisant les résultats des sections précédentes (en particulier (6.2.3)), nous savons que la variation de  $\alpha$  sur l'échelle lente  $\tau$  est donnée par l'équation (6.87). Dans le présent problème, l'équation équivalente donne directement, avec les définitions de la section (6.2.4):

$$\frac{d\alpha_0}{d\tau} = \frac{1}{T(\alpha_0)} \int_{-T/2}^{T/2} h(\rho_0, \gamma_0, \alpha_0) \cdot d\theta \quad (6.116a)$$

où  $T(\alpha)$  est la période des oscillations du système réduit, et  $(\rho_0, \gamma_0)$  une solution périodique du système réduit. En utilisant les propriétés de symétrie entre les fonctions  $g$  et  $h$ , nous savons que la variation de  $\alpha_0$  est donnée par:

$$\frac{d\alpha_0}{d\tau} = v^* - \frac{k_\theta}{T(\alpha_0)} \int_{-T/2}^{T/2} \gamma_0 \cdot d\theta = k_\theta (\gamma_{st} - \langle \gamma(\alpha_0) \rangle) \quad (6.116b)$$

Cette équation est, d'une certaine façon, l'analogue dynamique de l'équation (6.112c), obtenue lorsque l'état stationnaire du système réduit est stable. En utilisant le fait que l'état stationnaire  $\gamma_{st}$  est placé sur la branche médiane des états stationnaires du système réduit, et en considérant l'allure de la fonction  $\langle \gamma(\alpha) \rangle$ , nous voyons que la variable  $\alpha_0$  diminue au cours du temps. Cette diminution est accompagnée d'oscillations pour les variables  $\rho_0$  et  $\gamma_0$ . La période instantanée de ces

oscillations est donnée, à l'ordre 0, par  $T(\alpha)$ , qui est la période du cycle limite du système réduit correspondant.

Il faut noter la cohérence de cette analyse avec celle effectuée dans la section (6.2.3). Dans le cas d'oscillations en rafales, la valeur du paramètre  $v^*$  est telle que l'équation (6.88b) ne peut s'annuler identiquement et la variable  $\alpha$  ne peut donc pas se stabiliser. Le système continue à osciller avec une haute fréquence, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'attracteur stable dans le voisinage de la branche supérieure d'états stationnaires. Deux cas sont possibles: (a) soit le système admet une orbite homocline (cf. figure (6.7)), la phase à haute fréquence cessant dès que  $\alpha_0$  atteint la valeur d'existence de l'orbite homocline; (b) soit la branche de solutions périodiques du système réduit disparaît par une bifurcation de Hopf. Dans ce dernier cas, la transition entre la branche supérieure et la branche inférieure se fait par un mécanisme analogue à la transition inverse, de la branche inférieure vers la branche supérieure.

#### 6.2.4.2 Etude de la transition entre deux branches d'états stationnaires.

Ce paragraphe est consacré à l'examen de la transition d'une branche d'états stationnaires stables vers une orbite périodique ou vers une autre branche d'états stationnaires stables. Nous étudions ce phénomène dans le seul cas de la transition de la branche inférieure vers la branche supérieure, le traitement de l'autre cas étant similaire.

Dans la zone de transition, les phénomènes se placent sur une échelle de temps qui n'est pas aussi lente que celle portée par la variable  $\tau = \varepsilon t$ , mais pas aussi rapide que celle portée par la variable  $t$ . Nous allons choisir une échelle de temps arbitraire par le changement de variable suivant:  $\theta = \varepsilon^\nu t$ . A ce stade, l'exposant  $\nu$  est une quantité inconnue qu'il faut déterminer au cours des calculs. Enfin, nous faisons un changement d'origine pour le temps  $t$  de façon que, lorsque  $t=0$ , la variable  $\alpha$  soit égale à la valeur critique  $\alpha_2$ . Pour les valeurs négatives du temps, nous avons  $\alpha < \alpha_2$  et le système se meut sur la branche inférieure des états stationnaires du système réduit.

Lorsque la variable  $\alpha_0$  atteint la valeur critique  $\alpha_2$ , les équations (6.114b), qui donnent les variables  $\rho_1$  et  $\gamma_1$ , ne sont plus définies. En ce point critique les deux isoclines ont une pente identique, notée  $S$ , et la matrice  $L(\alpha_0)$ , pour  $\alpha_0 = \alpha_2$ , a la forme suivante:

$$L(\alpha_0) = g_p \begin{pmatrix} Q - SQ \\ 1 - S \end{pmatrix}$$

(6.117a)

Cette matrice admet deux vecteurs propres:

$$L(\alpha_0) \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} = 0 ; L(\alpha_0) \begin{pmatrix} Q \\ 1 \end{pmatrix} = g_p(Q-S) \begin{pmatrix} Q \\ 1 \end{pmatrix}$$

(6.117b)

Comme  $S < Q < 0$  (cf. section 6.1), le vecteur propre  $\begin{pmatrix} Q \\ 1 \end{pmatrix}$  donne la direction de contraction du flot au point critique. Nous allons faire le changement de variable suivant:

$$\begin{pmatrix} \rho \\ \gamma \\ \alpha \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \rho(\alpha_2) \\ \gamma(\alpha_2) \\ \alpha_2 \end{pmatrix} + \varepsilon \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \\ \zeta \end{pmatrix} + O(\varepsilon^2)$$

(6.117c)

L'évolution de la variable  $\zeta$  est donnée directement par:

$$\frac{d\zeta}{dt} = \varepsilon h(\rho(\alpha_2), \gamma(\alpha_2), \alpha_2) = \varepsilon h$$

(6.118)

Comme la variable  $\alpha$  augmente au cours du temps, la quantité  $h$  est positive. Sur l'échelle de temps rapide  $t$ , l'évolution des variables  $\rho_1$  et  $\gamma_1$  est obtenue à partir de développement de Taylor (d'ordre 2) des équations cinétiques:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \end{pmatrix} = L(\alpha_2) \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ g_{\alpha\zeta} \end{pmatrix} + \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 2f_{\rho\gamma}\rho_1\gamma_1 + f_{\gamma\gamma}\gamma_1^2 \\ g_{\rho\rho}\rho_1^2 + 2g_{\rho\gamma}\rho_1\gamma_1 + g_{\gamma\gamma}\gamma_1^2 \end{pmatrix}$$

(6.119a)

où une variable en indice indique une différentiation par rapport à cette variable. En développant les variables inconnues,  $\rho_1$  et  $\gamma_1$ , sur la base propre de  $L(\alpha_2)$ , nous définissons de nouvelles variables  $X$  et  $Y$  par:

$$\begin{pmatrix} \rho_1 \\ \gamma_1 \end{pmatrix} = X \begin{pmatrix} S \\ 1 \end{pmatrix} + Y \begin{pmatrix} Q \\ 1 \end{pmatrix}$$

(6.119b)

L'évolution temporelle de ces nouvelles variables X et Y est obtenue à partir de (6.119a) et du changement de variables (6.119b):

$$\frac{dX(S)}{dt} + \frac{dY(Q)}{dt} = g_p(Q-S)Y \begin{pmatrix} Q \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ g_\alpha \zeta \end{pmatrix} + \frac{1}{2} \begin{pmatrix} a_{20}X^2 + a_{11}XY + a_{02}Y^2 \\ b_{20}X^2 + b_{11}XY + b_{02}Y^2 \end{pmatrix} \quad (6.119c)$$

où les  $a_{ij}$  et les  $b_{ij}$  sont des fonctions des coefficients du développement de Taylor (6.119b). Comme nous sommes en un point de coalescence de deux branches d'états stationnaires seulement, nous avons  $(a_{20} - Qb_{20}) \neq 0$  (cf. 6.19, par exemple). Dans le cas de la transition de la branche inférieure vers la branche supérieure, le paramètre  $a'_{20} = a_{20} - Qb_{20}$  est positif, car la courbure de l'isocline  $(dp/dt)=0$  est inférieure à la courbure de l'autre isocline  $(d\gamma/dt)=0$ . En projetant la relation (6.119c) sur la base propre de  $L(\alpha_2)$ , et en posant:  $U = -(Qg_\alpha / (S-Q)) > 0$ ,  $U' = (Sg_\alpha / (Q-S)) > 0$  et  $\lambda = g_p(S-Q) > 0$ , nous avons:

$$\frac{dX}{dt} = U\zeta + \sum_{i+j=2} \left( \frac{a_{ij} - Qb_{ij}}{S-Q} \right) X^i Y^j = U\zeta + \sum_{i+j=2} a'_{ij} X^i Y^j$$

$$\frac{dY}{dt} = -\lambda Y + U'\zeta + \sum_{i+j=2} \left( \frac{a_{ij} - Sb_{ij}}{Q-S} \right) X^i Y^j = -\lambda Y + U'\zeta + \sum_{i+j=2} b'_{ij} X^i Y^j \quad (6.120)$$

Nous allons simplifier ce système en cherchant des solutions pour Y de la forme suivante:

$$Y = W_1(t) \cdot \exp(-\lambda t) + W_2(t) \quad (6.121a)$$

Nous imposons que les variables inconnues  $W_1$  et  $W_2$  vérifient les équations suivantes:

$$W_2 = -\frac{1}{\lambda} (U'\zeta + b'_{20} X^2)$$

$$\frac{dW_1}{dt} = \exp(\lambda t) \left( -\frac{dW_2}{dt} + b'_{11} X (W_1 e^{-\lambda t} + W_2) + b'_{02} (W_1 e^{-\lambda t} + W_2)^2 \right) \quad (6.121b)$$

Ainsi, nous avons la détermination de la projection de  $(p_1, \gamma_1)$  sur le vecteur propre  $t(Q, 1)$ , associé à la valeur propre  $g_p(Q-S) < 0$ , en fonction de  $\zeta$  et de  $X$ . Nous faisons le changement de variables suivant:

$$\theta = \varepsilon^{1/3} \mu_1 t; \quad X = \varepsilon^{1/3} \mu_2 x; \quad \zeta = \varepsilon^{2/3} z; \quad \mu_1 = (U.h.a_{20})^{1/3}; \quad \mu_2 = [(Uh)/(a_{20})^2]^{1/3} \quad (6.122)$$

La relation (6.121b) et le changement de variables (6.122) imposent une modification de la variable  $Y$  de la forme  $Y = \varepsilon^{2/3} y$ . En faisant tendre le paramètre  $\varepsilon$  vers 0, les termes de plus bas degré en  $\varepsilon$  donnent:

$$\frac{dx}{d\theta} = \theta \pm x^2 \quad (6.123)$$

le signe de  $x^2$  est déterminé par le signe de  $a'_{20}$  (dans le cas qui nous intéresse, ce signe est positif). Lorsque  $t=0$  (ou  $\theta=0$ ),  $\zeta$  (ou  $z$ ) est aussi nul, et nous sommes exactement au point critique. Pour les valeurs négatives de  $\theta$ , l'équation admet deux solutions réelles pseudo-stationnaires  $x = \pm \sqrt{-\theta}$  (car le signe de  $x^2$  est positif, puisque  $a'_{20} > 0$ ). La solution négative est stable (en linéarisant l'équation (6.123)) et représente le mouvement du système le long de la branche d'états stationnaires. Pour mettre en évidence les propriétés de la transition entre les deux régimes, nous faisons le changement de variables suivant, en introduisant une nouvelle fonction inconnue  $V(\theta) \neq 0$ :

$$x = - \left( \pm \frac{(dV/d\theta)}{V} \right) \quad (6.124)$$

Lorsque ce changement est porté dans l'équation (6.123), nous obtenons une équation linéaire pour  $V$ :

$$\frac{d^2 V}{d\theta^2} \pm \theta V = 0 \quad (6.125)$$

Cette équation est connue sous le nom d'équation d'Airy [Abramowitz, Stegun, 1964]. Les solutions de cette équation (avec le signe +, par exemple) décrivent la transition d'un oscillateur harmonique d'un régime amorti (lorsque  $\theta < 0$ ) à un régime oscillant (lorsque  $\theta > 0$ ). Ses solutions peuvent se mettre sous la forme de combinaisons linéaires de fonctions de

Bessel modifiées. La solution la plus générale de (6.125) (avec un signe positif) est donnée par:

$$V(\theta) = A \cdot \sqrt{-\theta} K_{1/3} \left( \frac{2}{3} (-\theta)^{3/2} \right) + B \cdot \sqrt{-\theta} I_{1/3} \left( \frac{2}{3} (-\theta)^{3/2} \right) \quad (6.126)$$

Il faut déterminer les deux constantes A et B de façon à ce que la dérivée logarithmique de (6.126) se comporte comme  $-\sqrt{-\theta}$  lorsque  $\theta \rightarrow -\infty$ . Dans cette limite, les fonctions de Bessel  $K_{1/3}$  et  $I_{1/3}$  se comportent comme:

$$K_{1/3} \left( \frac{2}{3} (-\theta)^{3/2} \right) = \frac{\sqrt{3\pi}}{2} (-\theta)^{-3/4} \exp \left\{ -\frac{2}{3} (-\theta)^{3/2} \right\} \left( 1 - \frac{5}{48(-\theta)^{3/2}} + \dots \right)$$

$$I_{1/3} \left( \frac{2}{3} (-\theta)^{3/2} \right) = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{3}{\pi}} (-\theta)^{-3/4} \exp \left\{ \frac{2}{3} (-\theta)^{3/2} \right\} \left( 1 + \frac{5}{48(-\theta)^{3/2}} + \dots \right) \quad (6.127)$$

Il faut donc estimer l'ordre de grandeur et le signe de la dérivée logarithmique de (6.126), à partir des développements (6.127). Si  $B \neq 0$ , le terme de (6.126) proportionnel à  $I_{1/3}$  l'emporte, et alors  $\ln(V(\theta)) \sim (2/3)(-\theta)^{3/2}$  et  $x \sim (-\theta)^{1/2}$ ; si  $B=0$ , alors  $\ln(V(\theta)) \sim -(2/3)(-\theta)^{3/2}$  et  $x \sim (-\theta)^{1/2}$ ; donc, il faut choisir  $A=0$  et  $B \neq 0$ . Dans ce dernier cas, l'équation (6.127) est déterminée par:

$$V(\theta) = A \cdot \sqrt{\frac{u}{3}} \cdot [I_{-1/3}(u) + I_{1/3}(u)] \quad \text{avec} \quad u = \frac{2}{3} (-\theta)^{3/2} \quad \text{et} \quad \theta < 0$$

$$V(\theta) = A \cdot \sqrt{\frac{u}{3}} \cdot [J_{-1/3}(u) - J_{1/3}(u)] \quad \text{avec} \quad u = \frac{2}{3} (\theta)^{3/2} \quad \text{et} \quad \theta > 0 \quad (6.128)$$

A partir des résultats sur les fonctions de Bessel, nous savons que la fonction de Airy, donnée par (6.125) admet une infinité de zéros simples, pour  $\theta > 0$ . Notons  $\theta_0$  le plus petit de ces zéros. D'après les liens entre les fonctions V et x (relation (6.124), la fonction x devient singulière en  $\theta_0$ . De l'équation différentielle qui détermine V, nous pouvons voir que, dans un voisinage de ce zéro, V possède le développement suivant:



$$V(\theta) = B(a_1(\theta-\theta_0) + a_3(\theta-\theta_0)^3 + O((\theta-\theta_0)^5)) \quad (6.129a)$$

Il en résulte, pour la fonction  $x(\theta)$ :

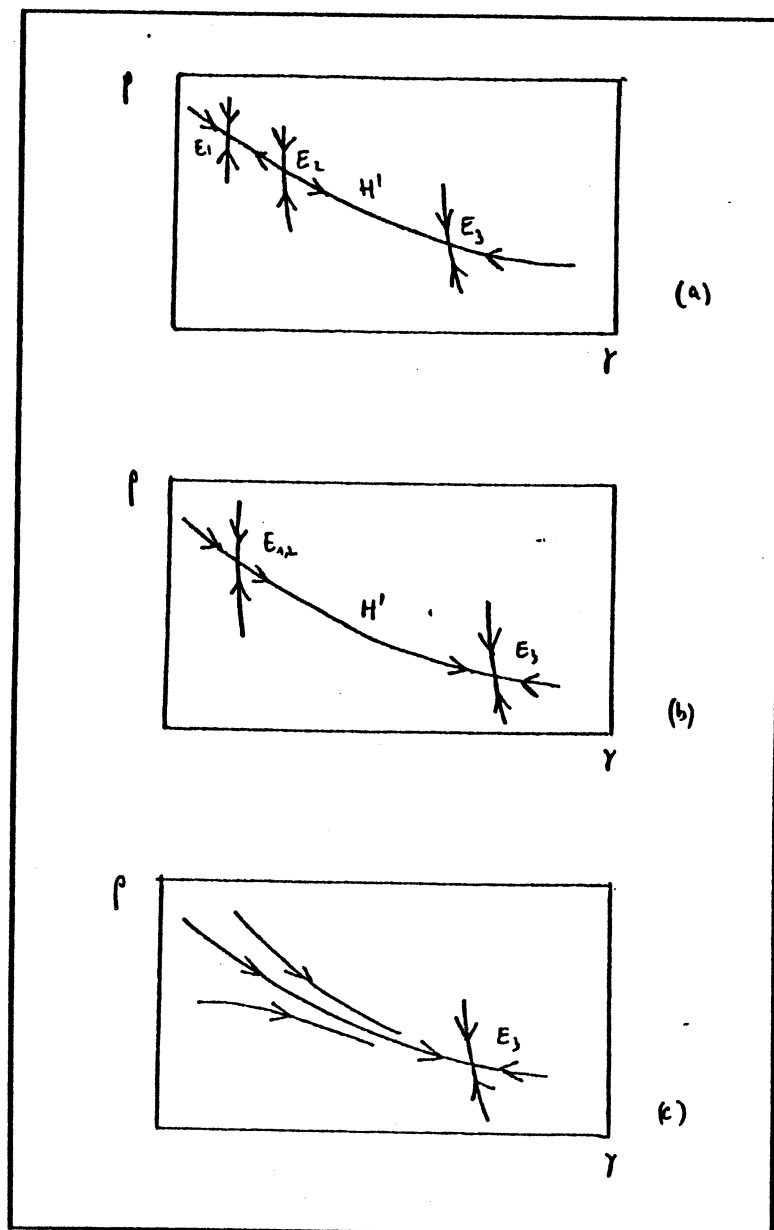
$$x(\theta) = (\theta-\theta_0)^{-1} + O((\theta-\theta_0)) \quad (6.129b)$$

A partir de ces résultats, nous voyons que, pour un temps fini  $\theta=\theta_0>0$ , la variable  $x(\theta)$ , projection de  $(\rho_1, \gamma_1)$  sur le vecteur propre associé à la valeur propre nulle a une singularité algébrique. Le premier zéro de la fonction de Airy est estimé à  $\theta_0=2.3386\dots$ . A l'aide de  $\theta_0$  et de la relation (6.122), le temps  $t_c$ , nécessaire au point  $(\rho, \gamma, \alpha)$  pour sauter de  $(\rho(\alpha_2), \gamma(\alpha_2), \alpha_2)$  sur la branche supérieure, est estimé par:

$$t_c = \theta_0 \varepsilon^{-1/3} / \mu_1 = 2.3386(\varepsilon U h a_{20})^{-1/3} \quad (6.130)$$

Cette estimation peut être comparée à des mesures faites sur le système naturel, et permet de tester la multiplicité des états stationnaires et les oscillations en rafales. L'existence de cette singularité invalide le traitement précédent, puisque nous ne pouvons pas obtenir de solution de (6.123) bornée au cours du temps.

Pour terminer la description de la transition, il faut étudier le mouvement du point représentatif entre le régime lent et le régime rapide. L'équation (6.129b) indique que les variables  $(\rho_1, \gamma_1)$  "explosent" suivant la direction du vecteur  $\dagger(S, 1)$ . Ce vecteur est associé à la valeur propre nulle de la matrice Jacobienne calculée au point critique semi-stable  $\alpha=\alpha_2$ . Dans un premier temps, supposons que, pour  $\alpha=\alpha_2$ , l'état stationnaire de la branche supérieure soit stable. Il existe donc deux vecteurs propres pour la matrice Jacobienne associés à des valeurs propres négatives. La théorie des équations différentielles assure que, dans le système réduit, existe une trajectoire hétérocline qui lie le point semi stable de la branche inférieure au point stable de la branche supérieure. Cette situation est illustrée schématiquement en figure (6.8). Dans le cas où le point de la branche supérieure est entouré d'un cycle limite stable, la situation est légèrement plus complexe, mais il existe une trajectoire partant du point semi stable de la branche inférieure et "s'enroulant" sur le cycle limite. Il est facile de montrer que cette trajectoire hétérocline entre le point critique de la branche inférieure, caractérisé par  $\alpha=\alpha_2$ , et un attracteur stable associé à la branche supérieure sert de support à la trajectoire réelle, solution des équations du système complet.



**Figure 6.8:** Transition entre la branche inférieure et supérieure d'états stationnaires. Cette figure indique le portrait de phase du système réduit dans le voisinage du point critique  $\alpha_2$  (cf. figure 6.7). En (6.8a) le système admet trois états stationnaires  $E_1$ ,  $E_2$  et  $E_3$  et il existe une trajectoire hétérocline (courbe  $H'$ ) qui lie le point selle  $E_2$  et le point stationnaire  $E_3$ . En (6.8b), les points  $E_1$  et  $E_2$  de (6.8a) coalescent en un point semi-stable  $E_{1,2}$ , mais cette situation est structurellement instable. La trajectoire  $H'$  existe toujours. En (6.8c), seul existe le point stationnaire  $E_3$ . Toutefois, comme nous sommes dans un voisinage de  $\alpha_2$ , le flot conserve une certaine trace du point semistable.

Dans le cas de la transition inverse, lorsque se termine la phase à oscillations de haute fréquence, il est nécessaire de distinguer deux cas; dans le premier cas, la branche de solutions périodiques est due à deux

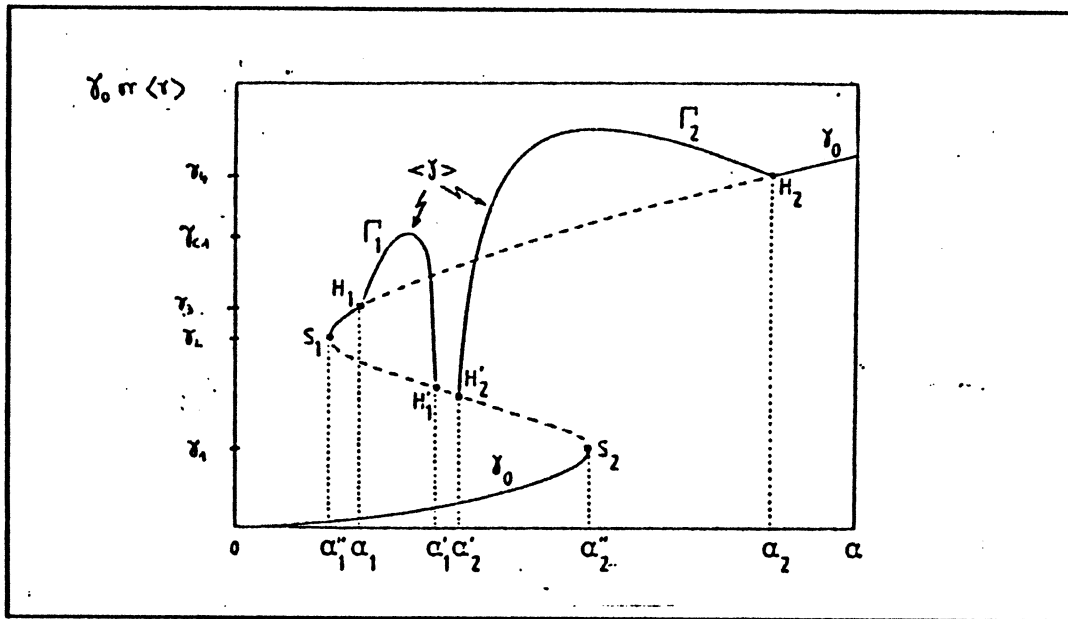
bifurcations de Hopf et il n'existe pas d'orbite homoclines. Alors, il existe obligatoirement une portion d'états stationnaires stables sur la branche supérieure entre la bifurcation de Hopf et le point critique  $\alpha=\alpha_1$ . Cette situation permet de comprendre que le comportement de la transition en  $\alpha=\alpha_1$  sera identique à celui décrit pour  $\alpha=\alpha_2$ .

L'autre cas concerne l'existence d'une bifurcation globale qui détruit la famille des cycles limites par collision d'un cycle limite et d'un point selle (orbite homocline). Dans ce cas, pour des valeurs de  $\alpha$ , il n'y a plus d'attracteur stable du type cycle limite autour de la branche supérieure, les seuls attracteurs étant représentés par la branche inférieure. Nous savons que, sur l'orbite homocline, les variétés stables et instables du point selle coïncident. De plus, pour toutes les valeurs de  $\alpha$ , dans un voisinage de  $\alpha=\alpha_c$  donnant l'orbite homocline, il existe une trajectoire hétérocline qui lie un point selle de la branche médiane au point stationnaire stable de la branche inférieure. Cette trajectoire est constituée d'une partie de la variété instable du point selle. L'existence de ces courbes montre que lorsque  $\alpha=\alpha_c$ , le point représentatif du système se meut sur la variété instable d'un point selle et rejoint la branche inférieure d'états stationnaires.

Il faut noter, pour être précis, que le comportement du système complet possède une certaine inertie et que l'effet d'une bifurcation de Hopf du système réduit n'a pas lieu, lorsque la variable  $\alpha$  traverse la valeur critique qui donne la bifurcation dans le système réduit.

### 6.2.5 Birythmicité

Dans ce paragraphe, nous allons examiner les conditions qui conduisent à une situation où le système (6.1) admet plusieurs attracteurs simultanément stables. Ce phénomène a été analysé en section (5.3) et est dû à la présence simultanée de plusieurs branches de solutions périodiques dans le système réduit. En effet, si on calcule les états stationnaires et les solutions périodiques obtenues par bifurcations de Hopf pour le système réduit avec les valeurs des paramètres de la figure (5.13), nous obtenons le diagramme de bifurcation illustré en figure (6.9).



**Figure 6.9:** Diagramme de bifurcation montrant l'origine de la birhythmicité. Le diagramme est établi pour le système réduit et, dans un but de clarté, n'est pas représenté à l'échelle. Nous avons montré l'état stationnaire pour le cAMP, noté  $\gamma_0$ , et la valeur moyenne  $\langle \gamma \rangle$  sur une période dans le domaine d'existence de solutions périodiques sur les branches  $\Gamma_1$  et  $\Gamma_2$ . Ce diagramme est établi pour les valeurs de paramètres suivantes:  $k_1=0.141.s^{-1}$ ;  $k_2=0.0564.s^{-1}$ ;  $L_1=85.507$ ;  $L_2=8.5507.10^{-3}$ ;  $c=100$ ;  $\sigma^*=32.s^{-1}$ ;  $q=4000$ ;  $k_\theta=0.35s^{-1}$ ;  $k_i=0.6s^{-1}$ ;  $k_l=0.4s^{-1}$ ;  $\epsilon=0.2$ ;  $\lambda=\theta=0.01$ ;  $h=5$ . Les abscisses des points critiques sont:  $\alpha_1^*=1.074$ ;  $\alpha_1=1.084$ ;  $\alpha_1'=1.101$ ;  $\alpha_1'2=1.126$ ;  $\alpha_1''=1.287$  et  $\alpha_2=3.934$ .

Pour les valeurs de  $\alpha$  telles que  $\alpha_1^* < \alpha < \alpha_2$ , le système admet trois branches d'états stationnaires. La branche inférieure pour  $\gamma$  est toujours stable, alors que la branche médiane est composée de points selles. La branche supérieure pour  $\gamma$  est instable, pour toutes les valeurs de  $\alpha$  telles que  $\alpha_1 < \alpha < \alpha_2$ . En  $\alpha = \alpha_1$  (resp.  $\alpha = \alpha_2$ ), il y a une bifurcation de Hopf qui est responsable de la branche de solutions périodiques  $\Gamma_1$  (resp.  $\Gamma_2$ ). Chacune des branches de solutions périodiques  $\Gamma_1$  ou  $\Gamma_2$  consiste en une famille continue de cycles limites, de période  $T(\alpha)$  correspondant à la valeur du paramètre  $\alpha$ . Ces deux branches s'évanouissent, respectivement, en  $\alpha = \alpha_1'$  et  $\alpha = \alpha_2$  par une bifurcation globale. En ces points, le système admet une orbite homocline, de période infinie. L'existence de ces orbites homoclines a été étudiée dans la section (6.1). Ces branches de solutions périodiques ont été représentées par la valeur moyenne de la variable  $\gamma$  sur une période. En  $\alpha = \alpha_1$  (resp.  $\alpha = \alpha_2$ ), cette valeur moyenne coïncide avec la valeur de l'état stationnaire de la branche supérieure. En  $\alpha = \alpha_1'$  (resp.  $\alpha = \alpha_2$ ), le système, admettant une orbite homocline, passe une durée infiniment

longue dans le voisinage du point selle associé à l'orbite homocline. Il en résulte que la valeur moyenne de  $\gamma$  sur ces orbites particulières est identique à la valeur stationnaire de  $\gamma$  sur le point selle. Les deux branches de solutions périodiques admettent un maximum pour la valeur moyenne. Pour les valeurs de  $\alpha$  telles que  $\alpha'_1 < \alpha < \alpha'_2$ , le système n'admet pas de solution périodique et le seul attracteur stable est représenté par l'état stationnaire sur la branche inférieure.

A partir de cette analyse du diagramme de bifurcations du système réduit, nous allons déduire le comportement du système complet. Comme l'indique la relation (6.65), l'état stationnaire est unique et vaut, pour  $\gamma$ ,  $v^*/k_\theta$ . La valeur de l'état stationnaire correspondant pour  $\alpha$  est donnée par l'intersection, dans la figure (6.9), d'une droite d'abscisse  $v^*/k_\theta$  et parallèle à l'axe  $\alpha$  et de la courbe en forme de S qui donne les états stationnaires du système réduit. A partir des résultats de (6.2.3), nous savons que, dans les voisinages des points  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $S_1$  et  $S_2$ , le système complet admet une bifurcation de Hopf. Par simplicité, nous pouvons considérer, dans la présente discussion, que ces bifurcations sont exactement localisées en ces points. Les valeurs critiques pour le paramètre  $\gamma_{st}$  (ou  $v^*$ ) sont repérées par  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  pour les bifurcations de Hopf provenant des points  $S_1$  et  $S_2$  du système réduit, et par  $\gamma_3$  et  $\gamma_4$ , pour les points  $H_1$  et  $H_2$ .

A partir de la figure (6.9) et des résultats des sections précédentes, il est facile de prévoir le comportement du système complet. Si  $0 \leq \gamma_{st} \leq \gamma_1$ , l'état stationnaire est situé sur la branche inférieure de la courbe en S, et le comportement global est un régime permanent stable. Si  $\gamma_1 \leq \gamma_{st} \leq \gamma_2$ , le comportement global du système sera un comportement d'oscillations en rafales. La variable  $\alpha$  ne peut pas aller au delà de  $\alpha''_2$  (cf. section 6.2.4). Pour des valeurs légèrement inférieures à  $\alpha'_2$ , le système réduit admet, comme seul attracteur, l'état stationnaire sur la branche inférieure. Pour ces deux raisons, dans ces oscillations en rafales, la variation de  $\alpha$  est limitée à l'intervalle  $[\alpha'_2, \alpha''_2]$ . Si, maintenant, nous choisissons  $\gamma_2 \leq \gamma_{st} \leq \gamma_3$ , les oscillations en rafales, décrites ci-dessus, existent toujours: en effet, la variable  $\alpha$  est piégée dans l'intervalle  $[\alpha'_2, \alpha''_2]$ , et le choix du nouvel état stationnaire, dans le système complet, ne provoque pas la disparition de l'orbite homocline du système réduit pour  $\alpha = \alpha'_2$ . Toutefois, comme l'état stationnaire est situé sur une branche stable, il y a coexistence entre une oscillation stable (oscillations en rafales) et un attracteur ponctuel. Si  $\gamma_3 \leq \gamma_{st} \leq \gamma_{c1}$ , l'état stationnaire

correspondant est instable. Mais, pour toutes ces valeurs de  $\gamma_{st}$  il existe trois orbites périodiques du système réduit dont la valeur moyenne sur une période est égale à  $\gamma_{st}$ . La condition de solvabilité (6.88) indique que les abscisses des intersections de la courbe  $\langle \gamma(\alpha) \rangle$  et de la droite parallèle à l'axe  $\alpha$  et d'ordonnée  $\gamma_{st}$  sont des zéros de la fonction  $F$ , définie par (6.88a). Il existe un cycle limite stable, qui correspond à la plus petite abscisse où  $\langle \gamma(\alpha) \rangle$  a une pente positive (cf. (6.89)). Le cycle limite associé à l'abscisse intermédiaire est instable, car  $\langle \gamma(\alpha) \rangle$  a une pente négative en ce point. Pour l'autre cycle limite, nous ne pouvons pas appliquer directement la relation (6.89). En effet, comme la valeur de  $\alpha$  est proche de  $\alpha'_2$ , l'orbite homocline interfère avec les variations de  $\alpha$ . Le cycle limite perd sa stabilité au profit des oscillations en rafales.

La figure (6.9) permet aussi de comprendre la structure des bassins d'attraction associés aux différents cycles limites. Supposons que les conditions initiales soient telles que le système évolue sur un cycle limite de la branche de solutions périodiques  $\Gamma_1$ . Une addition d'un pulse de cAMP revient à augmenter instantanément la variable  $\gamma$ . A la suite de cette augmentation, l'adénylate cyclase est activée, entraînant une consommation d'ATP et une diminution de la variable  $\alpha$ . Si cette stimulation est faible, la variable  $\alpha$  reste néanmoins supérieure à la valeur critique  $\alpha''_1$  et, après un transitoire, les oscillations reprennent sur la branche  $\Gamma_1$ . Il existe une valeur critique de la stimulation telle que la variable  $\alpha$  diminue au delà de  $\alpha''_1$ . Dans ce cas, comme l'unique attracteur stable du système est représenté par un des états stationnaires de la branche inférieure, le système est piégé dans le domaine d'attraction des oscillations en rafales.

Nous supposons maintenant que les conditions initiales sont telles que le système est sur le cycle limite associé aux oscillations en rafales. Tant que le système évolue sur la branche inférieure, une augmentation de la variable  $\gamma$  n'a pas d'effet et la phase de quiescence continue. Au cours de la phase d'oscillations à haute fréquence, le niveau de la variable  $\alpha$  est important à considérer. Si ce niveau est éloigné de la valeur critique  $\alpha'_2$ , une addition instantanée de cAMP n'activera pas suffisamment l'adénylate cyclase pour que la variable  $\alpha$  diminue et que le système soit piégé sur la branche de solutions périodiques  $\Gamma_1$ . Ce n'est qu'à la fin du dernier pic de la phase à haute fréquence, que la variable  $\alpha$  est à son minimum, proche de  $\alpha'_2$ . Dans ce cas, l'addition de cAMP, en provoquant une diminution de l'ATP, est susceptible de provoquer des transitions vers l'autre cycle limite. Si

l'addition de cAMP est telle que  $\alpha$  reste supérieur à la valeur critique  $\alpha_1$ , le système continue les oscillations en rafales. Si la variable  $\gamma$  augmente suffisamment, de façon à ce que la variable  $\alpha$  soit piégée dans l'intervalle  $[\alpha''_1, \alpha_1]$ , le système évoluera sur un cycle limite de la branche  $\Gamma_1$ . Si la perturbation en cAMP est trop importante, le niveau de  $\alpha$  diminuera au delà de  $\alpha''_1$  et le système restera piégé sur les oscillations en rafales. Nous retrouvons là les caractéristiques des transitions entre les différents régimes dynamiques, exposées en (5.3) (voir, aussi, légende de la figure (5.15)).

## **CHAPITRE 7: Conclusion.**

### **7.1 Validation qualitative et quantitative du modèle.**

- 7.1.1 Oscillations et relais des signaux.
- 7.1.2 Chemin de développement.
- 7.1.3 Adaptation aux stimuli constants.
- 7.1.4 Choix des valeurs des paramètres.

### **7.2 Mécanisme biochimiques.**

- 7.2.1 Rôle de la modification du récepteur.
- 7.2.2 Couplage entre plusieurs mécanismes oscillants.
- 7.2.3 Intérêt des régimes dynamiques exotiques.
  - 7.2.3.1 Oscillations en "rafales" (bursting) et birhythmicité.
  - 7.2.3.2 Chaos et oscillations et système de communication intercellulaire.
  - 7.2.3.3 Séquences de réponses à une stimulation périodique.

### **7.3 Comparaison avec d'autres système biologiques.**

- 7.3.1 Mise en évidence du degré de généralité du présent modèle.
  - 7.3.1.1 Couplage entre deux oscillateurs avec un seul mécanisme déstabilisant.
  - 7.3.1.2 Couplage entre bifurcation de Hopf et coalescence de deux états stationnaires.
  - 7.3.1.3 Réduction du nombre de degrés de liberté et prise en compte explicite des fractions liées des métabolites.
- 7.3.2 Comparaison avec l'effet des pulses de Gonado-trophin Releasing Hormone au niveau de l'hypophyse.
- 7.3.3 Modification covalente de canaux ioniques et mémorisation chez l'Aplysie.
- 7.3.4 Processus de contagion et d'immunisation.



## 7.1 Validation qualitative et quantitative du modèle.

Ce paragraphe est établi en vue de montrer, qualitativement et quantitativement les accords entre les expériences et les résultats des simulations.

### 7.1.1 Oscillations et relais des signaux.

Les deux comportements oscillatoire et excitable, trouvés dans le présent modèle, rendent compte, respectivement, des oscillations autonomes et de la réponse de relai pour la synthèse des signaux de cAMP observés chez D. discoideum. Le système initial d'équation comporte 9 variables et a été réduit à trois variables, respectivement, la fraction de récepteur dans l'état non modifié ( $\rho_T$ ), le cAMP intracellulaire ( $\beta$ ) et extracellulaire ( $\gamma$ ). Bien que non justifiée, la réduction ultime à un système comprenant seulement les variables  $\rho_T$  et  $\gamma$  permet d'isoler le mécanisme permettant les oscillations. De plus, dans ce dernier cas, l'espace des phases où se meut le point représentatif du système est un plan. Ceci permet une compréhension de la dynamique de l'excitabilité de la synthèse de cAMP.

Cette représentation permet de comprendre l'existence d'un seuil pour la réponse de relais, comme cela a été observé expérimentalement avec les cellules s'agrégeant sur l'agar [Shaffer, 1962; Robertson, Drage, 1975; Grutsch, Robertson, 1978]. Le même phénomène a été observé dans les suspensions cellulaires [Roos et al., 1975]. L'estimation du seuil à partir des données de la Fig.(4.6) est comparable à celui qui peut être estimé d'après des données de Grutsch et Robertson [1978]. La réponse excitable possède aussi une période réfractaire durant laquelle le système est non excitable. Ceci est en accord avec les données expérimentales [Durstun, 1974a; Robertson, Drage, 1975]. Cette propriété est partagée par d'autres systèmes, comme le montrent les modèles pour la membrane nerveuse [Fitzhugh, 1961], ou bien certaines réactions chimiques [Winfrey, 1972, de Kepper, 1976].

### 7.1.2 Chemin de développement.

Au cours de l'interphase, les cellules de D. discoideum synthétisent différentes protéines nécessaires aux oscillations et au relais des

signaux de cAMP. En particulier, on sait que la concentration d'adénylate cyclase, de récepteur et de phosphodiesterases sont multipliées par un facteur 50 entre le début de l'interphase et le début des oscillations. Lorsque ces phénomènes sont intégrés au présent modèle, celui-ci prévoit que le système est, d'abord, incapable de relayer les signaux, ensuite de relayer ces signaux, mais incapable d'osciller, et enfin le système peut osciller spontanément. Cette succession d'événements est compatible avec les observations expérimentales et donne une explication unique aux différents comportements dynamiques.

### 7.1.3 Adaptation aux stimuli constants.

Lorsque le niveau de cAMP extracellulaire est maintenu expérimentalement constant, le système de signaux devient l'analogie d'un système hormonal ordinaire. Il est susceptible de donner une réponse seulement si le niveau de la stimulation externe est augmenté instantanément. De plus, le système montre la propriété d'adaptation: bien que l'exposition à la stimulation externe persiste, la réponse intracellulaire à une augmentation brusque décroît après être passée par un maximum. Dans le cas de D. discoideum, l'adaptation est exacte, en ce que le niveau final de la réponse est identique à son niveau de pré-stimulation.

Plusieurs modèles pour l'adaptation de la réponse fondés sur la modification de récepteur ont déjà été proposés. Le premier est celui de Katz et Teshleff (1957), qui introduisit le concept d'un récepteur à deux états moléculaires distincts pour la désensibilisation du récepteur de l'acétyl-choline. De même, des modèles pour l'adaptation de la réponse chimiotactique des bactéries et fondés sur la méthylation du récepteur ont été proposés [Goldbeter, Koshland, 1982; Block, Segall, Berg, 1983; Asakura, Honda, 1984].

Dans ce modèle, l'adaptation de la réponse est due à la modification du récepteur sous l'effet d'une exposition au signal. Toutefois, le modèle ne prévoit pas une adaptation exacte, car la valeur de l'état stationnaire dépend du niveau de l'ATP. Or, dans le modèle étudié au chapitre 4, ce niveau peut être considéré comme constant. La variation est toutefois minime, spécialement pour les fortes stimulations.

La version du modèle étudiée dans les chapitres 5 et 6 permet l'adaptation exacte. En effet, dans cette version, le niveau du cAMP est indépendant du niveau de l'ATP. De plus, l'adaptation est robuste, en ce

sens quelle est une propriété générale résultant de la structure du système d'équations et non de valeurs numériques particulières choisies pour les paramètres. Enfin, il faut signaler qu'il est facile de démontrer analytiquement que, dans cette dernière version du modèle, il y a additivité des réponses envers les stimulations.

#### 7.1.4 Choix des valeurs des paramètres.

Les valeurs numériques pour les paramètres utilisées dans les simulations sont données dans le Tableau II. Certains de ces paramètres sont fixés arbitrairement, car il n'existe pas de données expérimentales permettant de les estimer. Pour d'autres paramètres, comme  $k_1$ ,  $k_{-1}$  et  $k_2$ , la valeur utilisée est trois fois plus grande que la valeur expérimentale. La valeur de  $k_{-2}$  est diminuée, ce qui donne pour  $L_2$  une valeur de  $5 \cdot 10^{-3}$ , 50 fois plus petite que la valeur déterminée expérimentalement.

Tout d'abord, il faut considérer que la mesure de taux de réaction est plus difficile en biochimie qu'en chimie minérale. Donc, les valeurs expérimentales de [Devreotes, Sherring, 1985] sont connues à un ordre de grandeur près. De plus, ces valeurs sont déterminées sur des membranes de D. discoideum et non in vivo. Enfin, il faut noter que la valeur exacte des constantes  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$  et  $k_{-2}$ , qui dépendent des protéines kinases et phosphatases assurant la phosphorylation et la déphosphorylation du récepteur, ont été mesurées à un certain stade du développement des amibes. De la même façon qu'il y a augmentation du nombre de récepteurs et d'adénylate cyclase, il est possible que la concentration des protéines kinases et phosphatases varie (en fait, augmente) au cours de l'interphase.

## 7.2 Mécanisme biochimique.

### 7.2.1 Rôle de la modification du récepteur.

Le présent modèle est fondé sur l'hypothèse que le récepteur peut exister sous deux formes, notées R et D. De ces deux formes, seul R peut se coupler à l'adénylate cyclase et donner une réponse intracellulaire. Une exposition prolongée des récepteurs à une forte concentration de cAMP induit un déplacement de la forme active R, vers la forme désensibilisée D. Il en résulte une décroissance de l'activation de l'adénylate cyclase. Ces

hypothèses sont en accord avec les transitions entre les différentes formes du récepteur induites par le cAMP qui ont été trouvées dans les systèmes expérimentaux [Klein C. et al., 1985; Klein P. et al., 1985; Devreotes, Sherring, 1985].

L'analyse du présent modèle a permis de dégager un autre mécanisme biochimique susceptible de donner des oscillations. Dans le mécanisme précédent, les oscillations pouvaient avoir lieu pour des valeurs du paramètre  $c$  proches de 1, et donc les affinités relatives des deux formes ne sont pas déterminantes pour l'existence d'oscillations. Ce mécanisme-ci repose essentiellement sur une grande différence de l'affinité des deux formes du récepteur envers le cAMP. En particulier, il est nécessaire que la forme désensibilisée du récepteur possède une affinité plus grande pour le cAMP. De plus, en l'absence de signal, ou à une faible concentration, la forme R doit être prépondérante.

La distinction entre les deux mécanismes est rendue possible en considérant les flux nets de molécules R et D via les réactions  $R \leftrightarrow D$  et  $RP \leftrightarrow DP$  au cours des oscillations. Dans le premier mécanisme, les deux réactions participent alternativement aux oscillations, tout en gardant un signe constant. Il est impossible d'obtenir des oscillations telles qu'un des deux flux soit constamment négligeable par rapport à l'autre. Par contre, pour l'autre mécanisme, les échanges de molécules entre les deux types de récepteur se font uniquement via la réaction  $R \leftrightarrow D$ . Le flux correspondant à cette réaction prend alternativement des valeurs positives et négatives, alors que l'autre flux est négligeable.

La modification du récepteur joue un rôle essentiel dans la réponse de relais. En particulier, l'épuisement momentané du pool de molécules de récepteur actif est responsable de l'existence d'un seuil et d'une période réfractaire.

### 7.2.2 Couplage entre plusieurs oscillateurs.

L'analyse des différents modèles existants pour les oscillations métaboliques fait ressortir la nécessité de deux composantes dans tout oscillateur: un mécanisme responsable de la boucle de rétro-action et qui déstabilise le système chimique et une limitation à la synthèse explosive due à la rétro-action. Ce modèle comporte deux oscillateurs couplés en parallèle. Ces deux oscillateurs partagent la même source de déstabilisation: l'auto-catalyse du cAMP. Cette auto catalyse peut être

limitée, soit par la désensibilisation du récepteur, soit par la consommation du substrat ATP.

Grâce à cette particularité, le système est capable de fonctionner avec des régimes dynamiques plus complexes qu'un simple cycle limite. Il faut noter, toutefois, que si l'on tient compte de l'environnement biochimique du système de signaux en imposant un terme de fuite pour l'ATP ( $-k'\alpha$ ), la plupart de ces régimes n'existent plus, ce qui rend leur observation délicate, voire impossible, *in vivo*.

### 7.2.3 Intérêt des régimes dynamiques exotiques.

Le couplage entre les deux oscillateurs cités ci-dessus est responsable de plusieurs régimes complexes dont l'utilité pour un système biologique peut être estimée.

#### 7.2.3.1 Oscillations en "rafales" et birythmicité.

Les oscillations en rafales présentes dans ce système résultent de la modulation d'oscillations de courte période, dues au premier mécanisme, modulées par des oscillations de plus grande période dues au second mécanisme. L'activité de l'adénylate cyclase se distribue en phases de quiescence et en phases d'activité et les pics de cAMP sont distribués en paquets. Ce type d'oscillations est largement répandu dans les systèmes de la neurobiologie. Dans ces systèmes, il semble que le nombre de pics de dépolarisation de la membrane nerveuse (l'analogue des pics de cAMP pour *D. discoideum*) porte une information qui peut être décryptée et utilisée par d'autres neurones [Erulkar, 1983]. La même hypothèse peut être avancée pour le présent système.

La birythmicité permet au système de signaux de fonctionner, pour les mêmes conditions expérimentales, selon deux régimes différents par l'amplitude des pics de cAMP et la période des oscillations. Dans ces conditions, le système peut devenir sensible aux fluctuations internes ou aux perturbations qui lui sont appliquées. Le système présentant la birythmicité, peut être considéré comme un système ayant deux états de mémoire différents, et gardant une trace des perturbations qui lui sont appliquées. Enfin, la birythmicité est un bon candidat pour expliquer le phénomène de "maladie dynamique". Ce genre de maladie concerne les

systèmes complexes où l'état physiologique sain correspond à un régime donné alors que l'état pathologique est représenté par un autre régime.

#### 7.2.3.2 Chaos et oscillations et système de communication intercellulaire.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour trouver une signification physiologique au chaos dans les systèmes biologiques. Par exemple, un régime chaotique permettrait au système l'exploration d'un domaine de l'espace des phases dont la dimensionnalité est au moins égale à la dimensionnalité de l'attracteur. Dans le cas de D. discoideum, il semble possible de relier l'existence d'un attracteur chaotique pour la dynamique de la synthèse des signaux au comportement du mutant FR17.

Toutefois, dans le cas du système de signaux de cAMP, l'application d'un train de pulses périodiques est plus efficace pour l'agrégation cellulaire qu'un train de pulses chaotiques. En effet, nous avons vu qu'il existe une relation entre la période réfractaire de la réponse de relais et la désensibilisation du récepteur. Or, durant les oscillations, les mêmes mécanismes entrent en jeu, et donc il y a un accord entre la période naturelle d'oscillations et la période réfractaire de la réponse de relais. Il en résulte que tout pic d'un train périodique sera efficace car il donnera lieu à une réponse de relai. Il en est différemment d'un train chaotique où, soit l'intervalle entre deux pics est inférieur à la période réfractaire, et il manque une réponse, soit est supérieur à cette même période et il y a moins de réponses relayées que dans le cas périodique.

#### 7.2.3.3 Modes de réponses à une stimulation périodique.

A partir des caractéristiques de la réponse de relais, il a été possible d'analyser la réponse du système soumis à un train de pics de cAMP de stimulation et de période données. Les résultats du Chapitre 4 ont montré que les principales caractéristiques du comportement dynamique du système sont données par les itérations d'une fonction de l'intervalle, croissante présentant une discontinuité. Même une simple équation comme celle-là est susceptible de montrer la richesse des comportements dynamiques qui forment la réponse.

Il faut noter que les résultats du modèle de membrane excitable (section 4.6.3) sont extensibles à tout système excitable, comprenant un seuil et une période réfractaire. Cette analyse est compatible avec les résultats obtenus en étudiant l'excitation des neurones par des trains de stimuli périodiques [Matsumoto et al., 1987]. Ces auteurs ont montré,

expérimentalement, que le rythme de décharge ('firing rate') de neurones de Doryteuthis bleekeri possède la même allure que la fonction Q.

### 7.3 Comparaison avec d'autres systèmes biologiques.

#### 7.3.1 Mise en évidence du degré de généralité du présent modèle.

##### 7.3.1.1 Couplage entre deux oscillateurs avec un seul mécanisme déstabilisant.

Le présent modèle est un cas simple de couplage de deux oscillateurs comportant un seul mécanisme déstabilisant. Decroly et Goldbeter ont étudié le couplage de deux oscillateurs en série, comportant deux boucles de rétroaction positive [Decroly, Goldbeter, 1982]. Dans les deux cas, le couplage des deux oscillateurs augmente la richesse des comportements du système. Ce couplage peut provenir de façon "naturelle", comme dans le présent modèle. Ou bien il peut y avoir couplage d'oscillateurs en séries, lorsqu'on considère des neurones interconnectés, ou bien, des oscillateurs dans différents compartiments cellulaires et couplés par diffusion. Ce dernier cas semble être vérifié pour les oscillations de la glycolyse, où il existe un oscillateur cytosolique et un oscillateur membranaire couplés par diffusion.

##### 7.3.1.2 Couplage bifurcation de Hopf et coalescence de deux états stationnaires.

Les comportements dynamiques complexes du présent modèle (oscillations en rafales, birythmicité et chaos) sont essentiellement dûs à l'existence d'une orbite homocline et d'une multiplicité d'états stationnaires dans le système réduit à deux dimensions. La singularité qui organise cet ensemble de phénomènes est donc une bifurcation de Hopf de codimension 2 où le système réduit admet une matrice Jacobienne à deux valeurs propres simultanément nulles. Cette situation est susceptible d'advenir dès que (a) il y a déstabilisation d'une branche d'états stationnaires par une bifurcation de Hopf et (b) lorsque qu'il y a multiplicité des états stationnaires. Le traitement mathématique explicité au Chapitre 6 peut alors s'appliquer sans problèmes et on peut s'attendre à obtenir les mêmes régimes dynamiques.

### 7.3.1.3 Réduction du nombre de degrés de liberté et prise en compte explicite des fractions liées des métabolites.

Dans l'appendice A, nous avons montré comment éliminer le maximum de variables lorsque plusieurs échelles de temps interviennent. En général, on ne peut faire cette élimination qu'en considérant des changements de variables non linéaires en vue de faire apparaître des combinaisons de variables qui restent constantes sur l'échelle des temps courts. Toutefois, il est remarquable de constater que la non linéarité du changement de variable est liée aux différentes fractions des métabolites liés aux enzymes ou aux récepteurs. Si, comme on l'a fait pour le présent modèle, on néglige les fractions liées devant les fractions libres, pour un métabolite, on obtient un système différentiel simple. Le fait de tenir compte des fractions liées peut se faire en gardant le même système différentiel, mais dans un système de coordonnées curvilignes. La métrique de ce nouvel espace est définie comme la matrice Jacobienne instantanée des relations qui lient la concentration totale du métabolite à sa concentration libre. On a là une méthode mathématique simple pour déterminer et étudier les effets, sur la dynamique d'un système biochimique, d'une concentration enzymatique comparable à celle de son substrat.

### 7.3.2 Comparaison avec l'effet des pulses de "Gonado-trophin Releasing Hormone" au niveau de l'hypophyse.

Les figures (4.16) montrent l'effet d'une stimulation périodique sur un système comportant un récepteur susceptible d'être modifié. Nous voyons que, si l'accord entre la période des stimulations et la période réfractaire, due à la modification, n'est pas respecté, le système finit par être complètement désensibilisé. Un phénomène identique est illustré par la sécrétion de la LH par l'hypophyse à la suite de la stimulation par le GnRH chez les mammifères, par exemple. Dans les conditions physiologiques, le GnRH est synthétisé par l'hypothalamus avec une période d'une heure [Lincoln et al., 1985]. Il en résulte un entraînement circa-horal de la synthèse de LH [Dolais et al., 1970; Dierschke et al., 1970]. En modifiant l'apport de GnRH au niveau de l'hypophyse, on peut montrer qu'une concentration constante de GnRH n'induit pas de réponse. De plus, si le GnRH est appliqué avec une périodicité inférieure à une heure, la réponse est aussi négligeable [Belchetz et al., 1978]. Ces



phénomènes sont dûs à la désensibilisation du récepteur pour le GnRH au niveau des cellules gonadotropes de l'hypophyse [Conn et al., 1986].

En fait, le système hypophysaire n'est pas seulement sensible aux rythmes hormonaux. La partie postérieure de l'hypophyse, impliquée dans la sécrétion de la vasopressine, est excitable électriquement. Le signal 'naturel' consiste en une série de pics d'activité électrique séparés par une période de quiescence. En modifiant le mode d'activation du lobe neural de l'hypophyse, on a pu montrer que la réponse physiologique est fortement diminuée si (a) on diminue l'intervalle entre deux séries de bursts et si (b) on impose une série de pics de même importance [Cazalis et al., 1985]. Ces phénomènes sont dus à une désensibilisation du système de réponse au niveau de l'hypophyse. Le même phénomène de désensibilisation concerne les hormones produites par l'anté-hypophyse (LH et FSH) au niveau des gonades [Bockaert et al., 1976].

Il semble donc que la désensibilisation du récepteur est un moyen simple pour discriminer entre une série de signaux "signifiants", délivrés avec une période et une importance adéquate, d'une série arbitraire, voire aléatoire.

### 7.3.3 Modification covalente de canaux ioniques et mémorisation chez l'Aplysie.

L'Aplysie est un mollusque marin dont le système nerveux relativement simple permet l'étude du support biochimique de l'apprentissage et de la mémorisation [Carew, Shaley, 1986; Woody, 1986].

Il a été démontré chez cet animal, que l'apprentissage se fait par une modulation de la sécrétion des neurotransmetteurs [Klein M., Kandel, 1980; Kandel, Schwartz, 1982]. Cette modulation repose sur la modification covalente des protéines qui composent les canaux ioniques par phosphorylation [Levitan, 1985]. Les mêmes phénomènes jouent chez d'autres animaux pour lesquels on a mis en évidence le support cellulaire (ou moléculaire de la mémorisation) [Byrne J.H., 1987].

Bien qu'il n'y ait pas d'entrée effective des molécules de cAMP dans les cellules de D. discoideum, le complexe récepteur-adénylate cyclase peut être vu comme l'équivalent d'un pore spécifique du cAMP. L'"ouverture" de ce pore est contrôlée par la concentration externe de signal et cette dépendance repose sur la modification covalente du récepteur. Donc, l'analogie entre le système de relais des signaux de cAMP

chez D. discoideum et la modulation de la sécrétion des neurotransmetteurs chez l'Aplysie est fondée sur une identité de structure et de mécanismes biochimiques. Une telle analogie apporte un lien entre différents systèmes biologiques, mais surtout permet de prédire, à partir des résultats de ce travail, quels seraient les grands types de comportements possibles pour un système neurologique. Cette approche de la modélisation de l'apprentissage chez l'Aplysie par un mécanisme biochimique est parallèle à la modélisation, à un degré d'intégration plus grand, faite à partir des circuits de neurones [Gluck, Thompson, 1987].

Enfin, il faut signaler que la fonction  $\Phi$ , étudiée dans le chapitre 4, décrit les réponses d'un système excitable et à période réfractaire, à un train de stimulations périodiques. Bien qu'appliquée au cas de D. discoideum, cette fonction peut décrire, sans modifications majeures, les réponses d'un neurone à un tel train de stimulations. Cela donne une idée des transformations subies par un train de stimuli lorsqu'il est relayé par un neurone donné.

#### 7.3.4 Processus de contagion et d'immunisation.

Le présent modèle porte sur un processus de transformation d'une molécule de substrat S, en une molécule de produit P. La transformation de S en P est autocatalytique. Le substrat est apporté au système avec un taux constant V, et le produit est transformé en P', proportionnellement à la concentration de P.

Un tel schéma peut être vu comme la transformation d'un individu non malade, S, en un individu malade P. L'autocatalyse de P à partir de S est semblable de la contagion et la guérison se rapproche de la transformation de P en P', P' représentant l'état immunisé. Le taux V représente l'immigration d'individus sains dans le domaine étudié. Toutefois, l'analogie entre les deux situations ne permet pas de trouver une signification évidente au processus de modification du récepteur dans le cas de la contagion-immunisation. Par contre, le mécanisme d'oscillations qui repose sur l'épuisement du pool de substrat peut expliquer l'existence d'oscillations dans les maladies comme un épuisement momentané du pool d'individus sains susceptibles d'être infectés.



### Appendice: Variables action-angle.

Le but de cet appendice est de montrer l'effet du couplage des variables  $(\xi, \eta)$  à la variation de la variable  $\lambda_1$ . Nous allons déterminer les conditions pour que les solutions du système perturbé soient approchées, à  $\delta$  près, par les solutions du système non perturbé (système Hamiltonien), en montrant que les caractéristiques du système Hamiltonien persistent lorsque  $\delta \neq 0$ . L'étude porte sur le système suivant:

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \eta \\ \lambda_1(\theta_0) - \xi^2 \end{pmatrix} + \delta \begin{pmatrix} 0 \\ \lambda_2 \eta + c\xi\eta + a'Z(\omega(\theta - \theta_0)) \end{pmatrix} + O(\delta^2) \quad (\text{A.1})$$

avec  $a' = -b(A - \xi_-)/\omega$ .

Lorsque  $\delta = 0$ , nous savons que (A.1) dérive d'un Hamiltonien, donné par:

$$H(\xi, \eta) = \frac{\eta^2}{2} + \frac{\xi^3}{3} - \lambda_1 \xi + E = \frac{\eta^2}{2} + \frac{1}{3}(\xi - A)(\xi - \xi_+)(\xi - \xi_-); \quad E(A, \lambda_1) = E = -\frac{A^3}{3} + \lambda_1 A \quad (\text{A.2})$$

Dans la formule (A.2), identique à (6.46), le paramètre  $\lambda_1(\theta_0)$  doit être considéré comme la condition initiale de la variable  $\lambda_1$  dont la variation est donnée par (6.101c). Les quantités  $A$ ,  $\xi_+$  et  $\xi_-$  sont définies comme dans la formule (6.48). La solution de (A.1), lorsque  $\delta = 0$ , est donnée par (6.50), et vaut:

$$\begin{aligned} \xi(\theta) &= A - (A - \xi_+) \operatorname{sn}^2(\omega(\theta - \theta_0), k) = A - (A - \xi_+) \operatorname{sn}^2(u) \\ \eta(\theta) &= -2\omega(A - \xi_+) \operatorname{sn}(\omega(\theta - \theta_0), k) \operatorname{cn}(\omega(\theta - \theta_0), k) \operatorname{dn}(\omega(\theta - \theta_0), k) = \\ &= -2\omega(A - \xi_+) \operatorname{sn}(u) \operatorname{cn}(u) \operatorname{dn}(u) \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

où nous avons noté  $m = k^2$ ,  $k$  étant le module des fonctions elliptiques, et  $u = \omega(\theta - \theta_0)$ . Cette nouvelle notation est plus facile à manipuler pour les calculs de cet appendice mais reste équivalente à la notation utilisée

dans la section 6. Dans le système de variables  $(A,u)$ , les équations (A.1), avec  $\delta=0$ , ont la forme suivante, particulièrement simple:

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} A \\ u \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ \omega(A) \end{pmatrix}$$

(A.4)

Nous voyons que la première variable est constante sur une solution périodique, non perturbée, de (A.1), alors que la seconde variable est constante sur toute courbe normale à la famille des solutions non perturbées de (A.1). Bien que  $A$  ne soit pas exactement l'action du système hamiltonien, l'équation (A.4) possède la forme requise des systèmes action-angle. Le déterminant,  $\Delta$ , du Jacobien de la transformation  $(\xi,\eta \rightarrow A,u)$  est donné par:

$$\Delta = \frac{\partial \xi}{\partial A} \frac{\partial \eta}{\partial u} - \frac{\partial \xi}{\partial u} \frac{\partial \eta}{\partial A}$$

(A.5)

En différentiant l'équation (A.2) par rapport à la variable  $A$ , et en se souvenant que  $(\partial/\partial\theta) = \omega(\partial/\partial u)$ , nous avons:

$$\Delta = \frac{\partial \xi}{\partial A} \frac{\partial \eta}{\partial u} - \frac{\partial \xi}{\partial u} \frac{\partial \eta}{\partial A} = \frac{(\lambda_1(\theta_0) - A^2)}{\omega(A)}$$

(A.6)

La transformation est singulière lorsque  $A^2 = \lambda_1(\theta_0)$ , ce qui correspond à une orbite non perturbée d'amplitude nulle. Donc, nous nous plaçons dans l'intervalle  $\lambda_1(\theta_0) < A^2 \leq 4\lambda_1(\theta_0)$ , cf. relations 6.49), où la transformation ci-dessus est non singulière. La variation de  $(A,u)$  au cours du temps est donnée par:

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} A \\ u \end{pmatrix} = \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} \frac{\partial \eta}{\partial u} \frac{\partial \xi}{\partial \theta} - \frac{\partial \eta}{\partial \theta} \frac{\partial \xi}{\partial u} \\ \frac{\partial \eta}{\partial \theta} \frac{\partial \xi}{\partial A} - \frac{\partial \eta}{\partial A} \frac{\partial \xi}{\partial \theta} \end{pmatrix}$$

(A.7)

En utilisant les propriétés des fonctions elliptiques (cf. [Byrd, Friedman, 1971]), et la dépendance de  $k$  (ou  $m$ ) en  $A$  (cf. relation 6.51), nous pouvons calculer les différentes dérivées partielles de la matrice Jacobienne:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \xi}{\partial u} &= -2(A-\xi_+) \operatorname{sn}(u) \operatorname{cn}(u) \operatorname{dn}(u) = \frac{\eta(u)}{\omega(A)} \\ \frac{\partial \eta}{\partial u} &= -2(A-\xi_+) [\operatorname{cn}^2(u) \operatorname{dn}^2(u) - \operatorname{sn}^2(u) \operatorname{dn}^2(u) - k^2 \operatorname{sn}^2(u) \operatorname{cn}^2(u)] = \frac{(\lambda_1(\theta_0) - \xi^2(u))}{\omega(A)} \\ \frac{\partial \xi}{\partial A} &= 1 \left[ \frac{\partial}{\partial A} (A-\xi_+) \right] \operatorname{sn}^2(u) \\ &\quad - 2 \frac{dk}{dA} (A-\xi_+) \frac{\operatorname{sn}(u) \operatorname{cn}(u) \operatorname{dn}(u)}{kk'^2} [-E(u) + k'^2 u + k^2 \operatorname{sn}(u) \operatorname{cd}(u)]\end{aligned}\tag{A.8}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial \eta}{\partial A} &= -2 \left[ \frac{\partial}{\partial A} \{ \omega(A) (A-\xi_+) \} \right] \operatorname{sn}(u) \operatorname{cn}(u) \operatorname{dn}(u) \\ &\quad - 2(A-\xi_+) \omega(A) \frac{dk}{dA} [-E(u) + k'^2 u + k^2 \operatorname{sn}(u) \operatorname{cd}(u)] \left( \operatorname{dn}^2(u) \frac{(\operatorname{cn}^2(u) - \operatorname{sn}^2(u))}{kk'^2} \right) \\ &\quad + 2(A-\xi_+) \omega(A) \frac{dk}{dA} [-E(u) + k'^2 u + k^2 \operatorname{dn}(u) \operatorname{sc}(u)] \left( \frac{k \operatorname{sn}^2(u) \operatorname{cn}^2(u)}{kk'^2} \right)\end{aligned}$$

où  $E(u)$  est l'intégrale elliptique de seconde espèce incomplète et  $k'^2 = 1 - k^2$ . En utilisant les relations (A.7, 8 et 1), nous obtenons l'équivalent du système (A.8), en fonction des variables  $(A, u)$ :

$$\frac{d}{d\theta} \begin{pmatrix} A \\ u \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ \omega(A) \end{pmatrix} + \delta \left[ \frac{\lambda_2 \eta + c \xi \eta + a' Z}{\lambda_1(\theta_0) - A^2} \right] \begin{pmatrix} -\eta \\ \omega(A) \frac{\partial \xi}{\partial A} \end{pmatrix} + O(\delta^2)\tag{A.9}$$

La variation de  $u$  au cours du temps reste toujours  $O(0)$  en  $\delta$ , car  $\omega(A)$  ne peut pas devenir  $O(\delta)$  ou s'annuler. La variation de  $A$  se place sur l'échelle de temps lente ( $\delta\theta$ ), alors que la variation de  $u$  se place sur l'échelle plus rapide  $\theta$ . Donc, nous pouvons employer, a priori, les théorèmes de moyennisation au système d'équations (A.9) [cf. Guckenheimer, Holmes, 1983, Ch. 4].  $A$  est alors solution de l'équation différentielle autonome suivante:

$$\frac{dA}{d\theta} = -\frac{\delta}{(A^2 - \lambda_1(\theta_0)) \cdot T} \int_{-T/2}^{T/2} (\lambda_2 \eta^2 + c\xi \eta^2 + a' \eta Z) \cdot du \quad (\text{A.10})$$

où  $T$  est la période de la solution non perturbée, donnée par (6.51). Nous reconnaissons dans l'intégrale de (A.10) l'intégrale de Melnikov du système (cf. par exemple, 6.57).

Par un choix adéquat de  $\lambda_2$ , les deux premiers termes de cette intégrale sont rendus nul (cf. relation 6.57). Les problèmes proviennent du produit des deux fonctions  $\eta$  et  $Z$ . En effet, comme  $Z$  dépend de  $u$ , avec une période  $T$  (cf. relation 6.106d), il peut avoir résonance entre les deux fonctions périodiques  $\eta$  et  $Z$  et donc la moyenne des termes résonants est non nulle. Pour montrer cela, il est nécessaire de développer  $\eta$  et  $Z$  en série de Fourier. Ces deux développements sont:

$$Z(u) = \frac{\pi}{K(k)} \sum_{n=1}^{\infty} \left( \frac{\sin(n\varpi(k) \cdot u)}{\text{sh}(n \cdot \Omega(k))} \right) \quad (\text{A.11})$$

$$\eta(u) = -\omega(A - \xi_-) \left( \frac{\pi^3}{K^3(k) \cdot k} \right) \left[ \sum_{m=1}^{\infty} m \left[ \frac{\sin(2m\varpi(k) \cdot u)}{\text{sh}^2 \left( \left( m + \frac{1}{2} \right) \Omega(k) \right)} \right] \right]$$

avec:

$$\varpi(k) = \frac{\pi}{K(k)} \quad \text{et} \quad \Omega(k) = \frac{\pi K(k')}{K(k)}$$

Comme ces deux séries sont absolument convergentes, le produit  $\eta(u)Z(u)$  donne, en utilisant les identités trigonométriques:

$$\eta(u)Z(u) = -\omega(A - \xi_+) \frac{\pi^4}{K^4(k) \cdot k} \left\{ \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{\infty} m \left( \frac{\cos((n-2m)\varpi(k)u) - \cos((n+2m)\varpi(k)u)}{\text{sh}(n\Omega(k)) \cdot \text{sh}^2 \left( \left( m + \frac{1}{2} \right) \Omega(k) \right)} \right) \right\} \quad (\text{A.12})$$

Nous allons introduire de nouvelles variables  $\Psi_{i,j}$  par la définition suivante:

$$\Psi_{i,j} = (i+2j)\varpi(k)u = (i+2j)\frac{\pi}{K(k)}u; \quad i=1,2,\dots; \quad j=\dots,-2,-1,1,2,\dots \quad (\text{A.13})$$

En négligeant d'écrire les premiers termes de l'équation (A.9) (qui s'évanouiront au cours de la moyenisation par un choix adéquat de  $\lambda_2$ ), (A.9) peut se mettre sous la forme d'un système infini d'équations différentielles:

$$\frac{dA}{d\theta} = \delta \left( \frac{b(A-\xi_-)}{A^2 - \lambda_1(\theta_0)} \right) \left( \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{n=1}^{\infty} m \left[ \frac{\cos(\Psi_{n,-m}) - \cos(\Psi_{n,m})}{\text{sh}(n\Omega) \cdot \text{sh}^2\left(\left(m+\frac{1}{2}\right)\Omega\right)} \right] \right)$$

$$\frac{d\Psi_{n,m}}{d\theta} = (n+2m)\frac{\pi}{K(k)}\omega(A) \left[ 1 + \delta \frac{\partial \xi}{\partial A} \left( \frac{\lambda_2 \eta + c\xi \eta + a'Z}{\lambda_1(\theta_0) - A^2} \right) \right]; \quad \Psi_{n,m}(0) = 0$$

$$\frac{d\Psi_{n,-m}}{d\theta} = (n-2m)\frac{\pi}{K(k)}\omega(A) \left[ 1 + \delta \frac{\partial \xi}{\partial A} \left( \frac{\lambda_2 \eta + c\xi \eta + a'Z}{\lambda_1(\theta_0) - A^2} \right) \right]; \quad \Psi_{n,-m}(0) = 0 \quad (\text{A.14})$$

La moyenisation de (A.14) sur l'intervalle  $[-K(k)/\omega, K(k)/\omega]$  élimine tous les facteurs de  $\eta(u)Z(u)$  pour lesquels la fréquence  $\omega(n\pm 2m)\varpi(k)$ ,  $n \geq 1$ ,  $m \geq 1$ , est grande devant  $\delta$ .

Dans un premier temps, nous voyons que les termes de la forme  $\cos((n+2m)\varpi(k)u)$  s'évanouissent en intégrant  $dA/d\theta$  sur un intervalle  $[-K(k)/\omega, K(k)/\omega]$ . Par contre, lorsque  $n=2m$ , l'équation correspondante de (A.14) pour l'angle  $\Psi_{n,-m}$  donne un angle nul au cours du temps, et donc le terme correspondant dans  $dA/d\theta$  ne s'élimine pas par intégration. De plus, des difficultés supplémentaires surgissent lorsque  $k$  est proche ou égal à 1. En effet, dans cette limite,  $K(k)$  devient grand et est infini lorsque  $k=1$ . Il en résulte que dans un voisinage de 1 pour  $k$  nous avons un réel  $\nu$ , tel que:  $K(k) = O(1/\delta^\nu)$ ,  $\nu > 0$ , et donc  $\varpi(k) = O(\delta^\nu)$ . Lorsque la condition de résonance est presque remplie (i.e. lorsque  $n-2m = \pm 1$ , par exemple), l'évolution de  $\Psi_{n,-m}$  est en  $O(\delta^\nu)$ . Les théorèmes de moyenisation ne s'appliquent pas à cette variable. Il est donc nécessaire de distinguer deux cas, selon la valeur du paramètre  $k$ .



Cas 1:  $0 < k < 1$ .

Nous avons une infinité de termes résonants, et l'équation (A.14), une fois la moyenne prise, donne:

$$\frac{dA}{d\theta} = \delta \left( \frac{b(A-\xi_-)}{A^2 - \lambda_1(\theta_0)} \right) \left( \sum_{m=1}^{\infty} m \frac{\cos(\Psi_{2m,-m})}{\text{sh}(2m\Omega) \cdot \text{sh}^2\left(\left(m+\frac{1}{2}\right)\Omega\right)} \right) \quad (\text{A.15a})$$

$$\frac{d\Psi_{2m,-m}}{d\theta} = 0 \Rightarrow \Psi_{2m,-m} = 0$$

Donc la série de  $dA/d\theta$  est convergente, et nous avons:

$$\frac{dA}{d\theta} = \delta \left( \frac{b(A-\xi_-)}{A^2 - \lambda_1(\theta_0)} \right) \left( \sum_{m=1}^{\infty} m \frac{1}{\text{sh}(2m\Omega) \cdot \text{sh}^2\left(\left(m+\frac{1}{2}\right)\Omega\right)} \right) \quad (\text{A.15b})$$

La variation de  $A$  ne dépend pas explicitement du temps. En modifiant la définition de  $\lambda_2$ , nous pouvons rendre cette variation identiquement nulle. Ainsi, dans les conditions du cas (1), comme  $A$  reste constant au cours du temps, le système non perturbé ne voit pas ses caractéristiques modifiées (i.e. son énergie  $E = -A^3/3 + \lambda_1(\theta_0)A$ ). Le système perturbé, avec  $\lambda_2$  bien choisi, admet donc une orbite périodique unique et stable, approchée à  $\delta$  près, par une orbite du système Hamiltonien. Cette situation est semblable à celle discutée au cas 2 de la section 6.2.3.1.

cas 2:  $0 < k < 1$ .

Dans ce cas, la moyennisation laisse toujours persister les termes exactement résonants, de la forme  $n=2m$  et conduit à des termes du type (A.15). Désormais, nous supposons que  $\lambda_2$  est défini de façon à éliminer ces termes constants. Toutefois, comme  $k$  est proche de 1,  $K(k)$  devient arbitrairement grand. Donc, il existe un couple  $(k,v)$  tel que:

$$\frac{1}{K(k)} = \delta^v \quad (A.16)$$

Pour simplifier l'exemple, choisissons  $k$  pour que  $v=1$ . Donc, lorsque  $n$  est proche de  $2m$  (e.g.  $n-2m=\pm 1$ ), les angles  $\Psi_{n,-m}$  correspondants sont donnés par une équation différentielle du type:

$$\frac{d\Psi_{2m\pm 1,-m}}{d\theta} = \pm \omega(A) \frac{\pi}{K(k)} + O(\delta) = \pm \delta \omega(A) \pi + O(\delta^2); \quad \Psi_{2m\pm 1,-m} = 0 \quad (A.17)$$

Donc, dans ce dernier cas, la procédure de moyennisation laissera aussi persister les variables  $\Psi_{2m+1,-m}$  et  $\Psi_{2m-1,-m}$ . Le système (A.14) devient équivalent à:

$$\begin{aligned} \frac{dA}{d\theta} = \delta \left( \frac{b(A-\xi_-)}{\omega(A^2-\lambda_1)} \right) \sum_{n=1}^{\infty} \left\{ \frac{m}{\text{sh}^2\left(\left(m+\frac{1}{2}\right)\Omega\right)} \left( \frac{\cos(\Psi_{2m-1,-m})}{\text{sh}((2m-1)\Omega)} + \right. \right. \\ \left. \left. + \frac{\cos(\Psi_{2m,-m})}{\text{sh}(2m\Omega)} + \frac{\cos(\Psi_{2m+1,-m})}{\text{sh}((2m+1)\Omega)} \right) \right\} \end{aligned} \quad (A.18)$$

$$\frac{d\Psi_{2m\pm 1,-m}}{d\theta} = \pm \delta \omega \pi; \quad \frac{d\Psi_{2m,-m}}{d\theta} = 0$$

Comme précédemment, les variables  $\Psi_{2m,-m}$  ne jouent pas un grand rôle, car leur effet peut être compris dans le paramètre  $\lambda_2$ . Par contre, les variables  $\Psi_{2m\pm 1,-m}$  n'étant pas constantes au cours du temps, la variation de  $A$  est couplée à celle de  $\Psi_{2m\pm 1,-m}$ . Ces variables, solutions de (A.18) sont données par:

$$\Psi_{2m\pm 1,-m} = \delta \pi \cdot u + \Psi(0) \quad (A.19)$$

$\Psi(0)$  est la valeur initiale de l'angle, que l'on suppose indépendante de l'indice  $m$ . L'évolution de  $A$  est aussi indépendante de l'indice  $m$ , et, en utilisant le fait que la fonction  $\cos$  est paire, nous avons:

$$\frac{dA}{d\theta} = \delta \cdot \cos(\Psi(0)) \cdot F(A)$$

$$F(A) = \left( \frac{b(A-\xi_-)}{A^2 - \lambda_1(\theta_0)} \right) \sum_{m=1}^{\infty} \left( \frac{m}{\text{sh}^2\left(\left(m+\frac{1}{2}\right)\Omega\right)} \left( \frac{1}{\text{sh}((2m-1)\Omega)} + \frac{1}{\text{sh}((2m+1)\Omega)} \right) \right) \quad (\text{A.20})$$

La variation de  $A$  au cours du temps admet une infinité de zéros de la forme  $\Psi(0) = \pm i\pi/2$ ,  $i = \pm 1, \pm 2, \dots$ . A chacun de ces zéros correspond une orbite périodique du système perturbé. Ces orbites sont hyperboliques, car la linéarisation de (A.20) autour de  $\pm\pi/2$  montre qu'il n'y a pas de stabilité locale. Le comportement du système présente donc une sensibilité aux conditions initiales.

Cette situation ressemble au cas d'une orbite homocline d'un système Hamiltonien perturbée périodiquement. En général, les variétés stables et instables de l'orbite homocline s'entrecroisent sous l'effet de la perturbation, conduisant à une dynamique complexe caractérisée par un attracteur étrange. Dans ce cas ci,  $A$  joue le rôle de la fonction de Melnikov (cf. relation (A.10)) qui mesure la distance des variétés stables et instables de l'orbite homocline perturbée. Nous voyons que  $dA/d\theta$  admet une infinité de zéros, qui correspondent aux zéros de la fonction de Melnikov. Suivant la valeur du zéro,  $A(\theta)$  évoluera différemment.

## Références Bibliographiques

- Abramowitz M., I.A. Stegun (1964).  
Handbook of Mathematical Functions. Dover, New-York.
- Adams W.B. (1985).  
Slow depolarizing and hyperpolarizing currents which mediate bursting in Aplysia neuron R15. J. Physiol. 360:51-68
- Adams W.B., J.A. Benson (1985)  
The generation and modulation of endogenous rhythmicity in the Aplysia bursting pacemaker neuron R15. Progr. Biophys. Mol. Biol. 46:1-49
- Adams W.B., I.B. Levitan (1985)  
Voltage and ion dependences of the slow currents which mediate bursting in Aplysia neurone R15. J. Physiol. 360:69-93.
- Adrian E.D. (1932)  
The Mechanism of Nervous Action. Philadelphia: Univ. of Pennsylvania Press.
- Aerts R.J., A.J. Durston, W.H. Moolenaar (1985)  
Cytoplasmic pH and the regulation of the Dictyostelium cell cycle. Cell 43:653-357.
- Aerts R.J., A.J. Durston, T.M. Konijn (1987)  
Cytoplasmic pH at the onset of development in Dictyostelium. J. Cell Sci. 87:423-430.
- Aihara K., T. Utsunomiya, G. Matsumoto, H. Hoshino (1982)  
A chaotic behavior of membrane potential in squid giant neurone. Proc. World Cong. Med. Phys. Biomed. Eng. 2:34.
- Aihara K., G. Matsumoto, Y. Ikegaya (1984)  
Periodic and nonperiodic responses of a periodically forced Hodgkin-Huxley oscillator. J. Theor. Biol. 109:249-269.

Alamgir M., I.R. Epstein (1983)

Birhythmicity and compound oscillations in coupled chemical oscillators: chorite, bromate, iodide system. J. Am. Chem. Soc. 105:2500-2501.

Asakura S., H. Honda (1978)

Two-state model for bacterial chemoreceptor proteins. The role of multiple methylation. J. Mol. Biol. 176:349-368.

Bailey D.W. (1986)

Genetic programming of development: a model. Differentiation 33:89-100.

Bai-Lin H. (1984)

Chaos. World Scientific, Singapour.

Barclay S.L., E.J. Henderson (1986)

Altered cyclic-AMP receptor activity and morphogenesis in a chemosensory mutant of Dictyostelium discoideum. Differentiation 33:111-120.

Barclay S.L., A.M. Smith (1986)

Identification and analysis of the regulation of a prestalk cell-surface antigen of Dictyostelium discoideum. Differentiation 33:101-110.

Bélair J. (1986)

Periodic pulsatile stimulation of nonlinear oscillator. J. Math. Biol. 24:217-232.

Belchetz P.E., T.M. Plant, Y. Nakai, E.J. Keogh, E. Knobil (1978)

Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. Science 202:631-633.

Benovic J.L., L.J. Pike, R.A. Cerione, C. Staniszewski, T. Yoshimasa, J. Codina, M.G. Caron, R.J. Lefkowitz (1985)

Phosphorylation of the mammalian  $\beta$ -adrenergic receptor by cyclic AMP-dependent protein kinase. J. Biol. Chem. 260:7094-7101.

Bergé P., Y. Pomeau, Ch. Vidal (1984)

L'ordre dans le chaos. Hermann, Paris.

- Berlot C.H., J.A. Spudich, P.N. Devreotes (1985)  
Chemoattractant-elicited increase in myosine phosphorylation in Dictyostelium. Cell 43:307-314.
- Berlot C.H., P.N. Devreotes, J.A. Spudich (1987)  
Chemoattractant-elicited increases in Dictyostelium myosin phosphorylation are due to changes in myosin localization and increases in kinase activity. J. Biol. Chem. 262:3918-3926.
- Block S.M., J.E. Segall, H.C. Berg (1983)  
Adaptation kinetics in bacterial chemotaxis. J. Bacteriol. 154:312-323.
- Blum J. J. (1985)  
The role of micro aggregation in hormone-receptor effector interactions. in: Receptors (ed. P.M. Conn), Vol. II:57-88.
- Blum J.J., P.M. Conn (1982)  
Gonadotropin releasing hormone stimulation of luteinizing hormone release: A ligand-receptor-effector model. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 79:7307-7311.
- Bockaert J., M. Hunzicker-Dunn, L. Birnbaumer (1976)  
Hormone-dependent desensitization of hormone-dependent adenylyl cyclase. J. Biol. Chem. 251:2653-2663.
- Boissonade J., P. De Kepper (1980)  
Transitions from bistability to limit cycle oscillations. Theoretical analysis and experimental evidences in an open chemical system. J. Chem. Phys. 84:501-506.
- Bonner J.T. (1947)  
Evidence for the formation of cell aggregates by chemotaxis in the development of the slime mold Dictyostelium discoideum. J. Exp. Zool. 106:1-26.
- Bonner J.T. (1949)  
The demonstration of acrasin in the later stages of the development of the slime mold Dictyostelium discoideum. J. Exp. Zool. 110:259-272.

Bonner J.T. (1982)

Evolutionary strategies and developmental constraints in the cellular slime molds. Am. Nat. 119:530-552.

Bonner J.T., M.R. Dodd (1962)

Evidence for a substance responsible for gas-induced orientation in the cellular slime molds. Am. Nature. 86:79-89.

Bonner J.T., M.E. Hoffman (1963)

Evidence for a substance responsible for the spacing pattern of aggregation and fruiting in the cellular slime molds. J. Embryo. Exp. Morphol. 11:571-589.

Bonner J.T., H.B. Suthers, G.M. Odell (1986)

Ammonia orients cell masses and speeds up aggregating cells of slime molds. Nature 323:630-632.

Boto L., A. Cano, A. Pestaña (1987)

Biochemical and morphological effects of sodium butyrate on Dictyostelium discoideum development. Molecular and Cellular Biochemistry 74:137-147.

Brenner M., S.D. Thoms (1984)

Caffeine blocks activation of cyclic AMP synthesis in the cellular slime mold Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 101:136-146.

Brookman J.J., C.D. Town, K.A. Jermyn, R.R. Kay (1982)

Developmental regulation of a stalk cell differentiation-inducing factor in Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 91:191-196.

Brown S.S. (1985)

A calcium insensitive actin-crosslinking protein from Dictyostelium discoideum. Cell Motil. 5:529-543.

Bumann J., B. Wurster, D. Malchow (1984)

Attractant-induced changes and oscillations of the extracellular  $Ca^{2+}$  concentration in suspensions of differentiating Dictyostelium cells. J. Cell Biol. 98:173-178.

Byrd P.F., M.B. Friedman (1971)

Handbook of Elliptic Integrals for Engineers and Scientists. Springer Verlag

Byrne J.H. (1987)

Cellular analysis of associative learning. Physiological Reviews, 67:329-439.

Byrne G.W., J. Trujillo, E.C. Cox (1982)

Pattern formation and tip inhibition in the cellular slime mold Polysphodylium pallidum. Differentiation 23:103-108.

Cardelli J.A., D.A. Knecht, R. Wunderlich, R.L. Dimond (1985)

Major changes in gene expression occur during at least four stages of development of Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 110:147-156.

Carew T.J., C.L. Sahley (1986)

Invertebrate learning: from behavior to molecules. Ann. Rev. Neurosci. 9:435-487.

Cavender J.C. (1970)

Dictyostelium dimigraforum, Dictyostelium lactoserum and Acytostelium ellipticum: new Acrasiae from the American tropics. J. Gen. Microbiol 62:113-123.

Cazalis M., G. Dayanithi, J.J. Nordmann (1985)

The role of patterned burst and interburst interval on the excitation-coupling mechanism in the isolated rat neural lobe. J. Physiol. 369:45-60.

Cha S. (1968)

A simple method for derivation of rate equations for enzyme-catalysed reactions under the rapid equilibrium assumption or combined assumption of equilibrium and steady state. J. Biol. Chem. 243:820-825.

Changeux J.P. (1981)

The acetylcholine receptor: an "allosteric" membrane protein. In: The Harvey Lectures 1979-1981, pp:85-254. Academic Press, New-York.



Chay T.R., J. Keizer (1983)

Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic  $\beta$ -cells. Biophysical J. 42:181-190.

Chung E.K. (1977)

Principles of Cardiac Arrhythmias. 2nd ed., Williams and Wilkins, Baltimore.

Coddington E.A., N. Levinson (1955)

Theory of Ordinary Differential Equations. McGraw Hill, New-York

Cohen M.H., A. Robertson (1971)

Chemotaxis in the early stages of aggregation of cellular slime molds. J. Theor. Biol. 31:119-130.

Collet P., J.P. Eckmann (1980)

Iterated Maps on the Interval as Dynamical Systems. Progress on Physics, Vol. 1, Birkhäuser-Boston, Boston.

Condeelis J., M. Vahey (1982)

A calcium and pH-regulated protein from Dictyostelium discoideum that cross-links actin filaments. J. Cell. Biol. 94:466-471.

Condeelis J., S. Geosits, M. Vahey (1982)

Isolation of a new actin-binding protein from Dictyostelium discoideum. Cell Motil. 2:273-285.

Conn P.M., D.C Rogers, R. McNeil (1982)

Potency enhancement of a GnRH agonist: GnRH-receptor microaggregation stimulates gonadotropin release. Endocrinology 111:335-337.

Conn P.M., D. Stadley, C. Harris, W.V. Andrews, W.C. Gorospe, C.A. McArdle, W.R. Huckle, J. Hansen (1986)

Mechanism of action of gonadotropin releasing hormone. Annu. Rev. Physiol. 48:495-513.

Coukell B. (1981)

Apparent positive cooperativity at a surface cAMP receptor in Dictyostelium. Differentiation 20:29-35.

Csaba G. (1986)

Development of hormone receptors. Experientia 42:715-856.  
(Revue multi-auteurs).

Darmon M., P. Brachet (1978)

Chemotaxis and differentiation during the aggregation of Dictyostelium discoideum amoebae. In: "Taxis and Behavior, Receptor and Recognition, Ser. B, Vol. 5 (ed. G.L. Hazelbauer), pp. 103-139. Chapman and Hall, London.

Darmon M., P. Brachet and L.H. Pereira da Silva (1975)

Chemotactic signals induce cell differentiation in Dictyostelium discoideum. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72:3163-3166.

Darmon M., C. Klein (1978)

Effects of amino acids and glucose on adenylate cyclase and cell differentiation of Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 63:377-389.

de Gunzburg J., M. Véron, P. Brachet (1980)

Non-Michaelian kinetics of adenylate cyclase in Dictyostelium discoideum. Cell Biol. Internat. Rep. 4:533-540.

de Gunzburg J., M. Véron (1982)

A cAMP-dependent protein kinase is present in differentiating Dictyostelium discoideum cells. EMBO J. 1:1063-1068.

de Gunzburg J., D. Part, N. Guiso, M. Véron (1984)

An unusual adenosine 3',5'-phosphate dependent protein kinase from Dictyostelium discoideum. Biochemistry 23:3805-3812.

De Kepper P. (1976)

Etude d'une réaction chimique périodique. Transitions et excitabilité. C. R. Acad. Sci. (Paris) Ser. C 283:25-28.

De Witt R.J.W., T.M. Konijn (1983)

Identification of the acrasin of Dictyostelium minutum as a derivative of folic acid. Cell Differ. 12:205-210.

- De Witt R.J.W., P.J.M Van Haastert (1985)  
Binding of folates to Dictyostelium discoideum cells. Demonstration of five classes of binding sites and their interconversion. Biochim. Biophys. Acta 814:199-213.
- Decroly O., A. Goldbeter (1982)  
Birhythmicity, chaos, and other patterns of temporal self-organization in a multiply regulated biochemical system. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 79:6917-6921.
- Degn H., L.F. Olsen, J.W. Perram (1979)  
Bistability, oscillations and chaos in an enzyme reaction. Ann. NY Acad. Sci. 316:623-637.
- DeHaan R.L. (1970)  
The potassium sensitivity of isolated embryonic heart cells increase with development. Dev. Biol. 23:226-240.
- DeHaan R.L., L.J. De Felice (1978)  
Oscillatory properties and excitability of the heart cell membrane. Theor. Chem. 4:181-233.
- Demongeot J., P. Pachot, P. Baconnier, G. Benchetrit, S. Muzzin, T. Pham Dinh (1987)  
Entrainment of the respiratory rhythm: concepts and techniques of analysis. in: "Concepts and Formalizations in the Control of Breathing." (éditeurs: G. Benchetrit, P. Baconnier, J. Demongeot) pp.217-231. Manchester University Press.
- Devreotes P.N., P.L. Derstine, T.L. Steck (1979a)  
Cyclic 3',5' AMP relay in Dictyostelium discoideum. I A technique to monitor responses to controlled stimuli. J. Cell Biology 80:291-299.
- Devreotes P.N., T.L. Steck (1979b)  
Cyclic 3',5' AMP relay in Dictyostelium discoideum. II Requirements for the initiation and termination of the response. J. Cell Biology 80:300-309.

- Devreotes P.N., J.A. Sherring (1985)  
Kinetics and concentration dependences of reversible cAMP-induced modification of the surface receptor in Dictyostelium. J. Biol. Chem. 260:6378-6384.
- Dierschke D.J., A.N. Bhattacharya, L.E. Atkinson, E. Knobil (1970)  
Circadian oscillations of plasma LH levels in the ovariectomized Rhesus monkey. Endocrinology 87:850-853.
- Dinauer M.C., S.A. McKay, P.N. Devreotes (1980a)  
Cyclic 3',5' AMP relay in Dictyostelium discoideum. III The relationship of cAMP synthesis and secretion during the cAMP signaling response. J. Cell Biology 86:537-544.
- Dinauer M.C., T.L. Steck, P.N. Devreotes (1980b)  
Cyclic 3',5' AMP relay in Dictyostelium discoideum. IV Recovery of the cAMP signaling response after adaptation to cAMP. J. Cell Biology 86:545-553.
- Dinauer M. C., T.L. Steck, P.N. Devreotes (1980c)  
Cyclic 3',5' AMP relay in Dictyostelium discoideum. V Adaptation of the cAMP signaling response during cAMP stimulation. J. Cell Biology 86:554-561.
- Dolais J., Valleron A.J., A.M. Grapin, G. Rosselin (1970)  
Etude de l'hormone lutéinisante humaine (HLH) au cours du nyctémère. C.R. Acad. Sc. (Série D), Paris 270:3123-3126.
- Durston A.J. (1974a)  
Pacemaker activity during aggregation in Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 37:225-235.
- Durston A.J. (1974b)  
Pacemaker mutants of Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 38:308-319.
- Durston A.J. (1976)  
Tip formation is regulated by an inhibitory gradient in the Dictyostelium discoideum slug. Nature 263:126-129.

Erulkar S.D (1983)

The modulation of neurotransmitter release at synaptic junction. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 98:63-175.

Europe-Finner G.N., P.N. Newell (1984)

Inhibition of cyclic GMP formation and aggregation in Dictyostelium by the intracellular  $Ca^{2+}$  antagonist TMB-8. FEBS Lett. 171:315-319.

Europe-Finner G.N., P.C. Newell (1985a)

Inositol 1,4,5-triphosphate induces cyclic GMP formation in Dictyostelium discoideum. Biochem. Biophys. res. Comm. 130:1115-1122.

Europe-Finner G.N., P.C. Newell (1985b)

Calcium transport in the cellular slime mould Dictyostelium discoideum. FEBS Lett. 186:70-74.

Europe-Finner G.N., P.C. Newell (1986)

Inositol 1,4,5-trisphosphate induces calcium release from a non-mitochondrial pool in amoebae of Dictyostelium. Biochim. Biophys. Acta 887:335-340.

Farnham C.J.M. (1975)

Cytochemical localization of adenylate cyclase and 3'5'-nucleotides phosphodiesterases in Dictyostelium. Expt. Cell. res. 91:36-46.

Fechheimer M. (1987)

The Dictyostelium discoideum 30,000-Dalton protein is an actin filament-bundling protein that is selectively present in filopodia. J. Cell. Biol. 104:1539-1551.

Fechheimer M., J. Brier, M. Rockwell, E.J. Luna, D.L. Taylor (1982)

A calcium- and pH-regulated actin binding protein from Dictyostelium discoideum. Cell Motil. 2:287-308.

Fechheimer M., D.L. Taylor (1984)

Isolation and characterization of a 30.000 dalton calcium sensitive actin cross-linking protein from Dictyostelium discoideum. J. Biol. Chem. 259:4514-4520.

Feigenbaum M.J. (1978)

Quantitative universality for a class of nonlinear transformation. J. Stats. Phys. 19:25-52.

Feigenbaum M.J. (1979)

The universal metric properties of nonlinear transformations. J. Stats. Phys. 21:669-706.

Feit I.N., R.B. Sollitto (1987)

Ammonia is the gas used for the spacing of fruiting bodies in the cellular slime mold, Dictyostelium discoideum. Differentiation 33:193-196.

Fukui Y., S. Yumura (1987)

Actomyosin dynamics in chemotactic amoeboid movement of Dictyostelium. Cell Motility and the Cytoskeleton 6:662-673.

Gambaudo J.M., O. Lanford III, C. Tresser (1984)

Dynamique symbolique des rotations. C.R. Acad. Sci. Paris, t. 299, Série I, n°16:823-826.

Geller J.S., M. Brenner (1978)

Measurement of metabolites during cAMP oscillations of Dictyostelium discoideum. J. Cell. Comp. Physiol. 97:413-423.

Gerisch G. (1968)

Cell aggregation and differentiation in Dictyostelium. Curr. Top. Devel. Biol. 3:157-197.

Gerisch G. (1978)

Cell interactions by cAMP in Dictyostelium. Biol. Cell. 32:61-68.

Gerisch G. (1982)

Chemotaxis in Dictyostelium. Ann. Rev. Physiol. 44:535-552.

Gerisch G. (1987)

Cyclic AMP and other signals controlling cell development and differentiation in Dictyostelium. Ann. Rev. Biochem. 56:853-879.

Gerisch G., B. Hess (1974)

Cyclic AMP controlled oscillations in suspended Dictyostelium cells: their relation to morphogenetic cell interactions. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 71:2118-2122.

Gerisch G., D. Malchow, A. Huesgen, V. Nanjundiah, W. Roos, U. Wick (1975)

Cyclic-AMP reception and cell recognition in Dictyostelium discoideum. In: "Developmental Biology" (McMahon, D, Fox C.F. eds.) pp. 76-88. Menlo Park CA: WA Benjamin.

Gerisch G., D. Malchow (1976)

Cyclic AMP receptors and the control of cell aggregation in Dictyostelium. In: Advances in Cyclic Nucleotide Research. Vol. 7 (eds. P. Greengard, G.A. Robinson), pp. 49-68. Raven Press, New-York

Gerisch G., U. Wick (1975)

Intracellular oscillations and release of cyclic AMP from Dictyostelium cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 65:364-370.

Gerisch G., D. Malchow, W. Roos, U. Wick (1979)

Oscillations of cyclic nucleotide concentrations in relation to the excitability of Dictyostelium cells. J. Exp. Biol. 81:33-47.

Glass L., M.R. Guevara, A. Shrier, R. Perez (1983)

Bifurcation and chaos in a periodically stimulated cardiac oscillator. Physica 7D: 89-101.

Glass L., M.R. Guevara, J. Bélair, A. Shrier (1984)

Global bifurcation of a periodically forced biological oscillator. Phys. Rev. 29A:1348-1357.

Gluck M.A., Thompson R.F. (1987)

Modeling the neural substrates of associative learning and memory: a computational approach. Psychological Review 94:176-191.

Gierer A., H. Meinhardt (1972)

A theory of biological pattern formation. Kybernetik 12:30-39.

Gilman A.G. (1987)

G proteins: transducers of receptor-generated signals. Ann. Rev. Biochem. 56:615-649.

Gingle A.R. (1976)

Critical density for relaying in Dictyostelium discoideum and its relations to phosphodiesterase secretion into extracellular medium. J. Cell Sci. 20:1-20.

Goldbeter A. (1975)

Mechanism for oscillatory synthesis of cyclic AMP in Dictyostelium discoideum. Nature 253:540-542.

Goldbeter A., T. Erneux, L.A. Segel (1978)

Excitability in the adenylate cyclase reaction in Dictyostelium discoideum. FEBS Lett. 89:237-241.

Goldbeter A., R. Lefever. (1972)

Dissipative structures for an allosteric model. Application to glycolytic oscillators. Biophys. J. 12:1302-1315.

Goldbeter A., D.E. Koshland (1982)

Simple molecular model for sensing and adaptation based on receptor modification with application to bacterial chemotaxis. J. Mol. Biol. 161:395-416.

Goldbeter A., D.E. Koshland (1987)

Energy expenditure in the control of biochemical systems by covalent modification. J. Biol. Chem. 262:4460-4471.

Goldbeter A., J.L. Martiel (1980)

Role of receptor desensitization in the mechanism of cAMP oscillations in Dictyostelium. Fed. Proc. 39:1804.

Goldbeter A., J.L. Martiel (1983)

A critical discussion of plausible models for relay and oscillations of cyclic AMP in Dictyostelium cells. Lecture Notes in Biomaths. (eds. M. Cosnard, J. demongeot and A. Le Breton) pp..



Goldbeter A., J.L. Martiel, O. Decroly (1984)

From excitability and oscillations to birhythmicity and chaos in biochemical systems. in "Dynamics of Biochemical Systems". (éds. J. Ricard, A. Cornish-Bowden) pp.173-212. Life Science Series, Plenum Press, New-York.

Goldbeter A., J.L. Martiel (1985a)

A model based on receptor modification for the cAMP signaling system of the slime mold Dictyostelium discoideum. in: "Sensing and Response in Microorganisms". (eds. M. Eisenbach, M. Balaban) pp. 185-198. Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division).

Goldbeter A., J.L. Martiel (1985b)

Birhythmicity in a model for the cyclic AMP signaling system of the slime mold Dictyostelium discoideum. FEBS Lett. 191:149-153.

Goldbeter A., J.L. Martiel (1987a)

Periodic behavior and chaos in the mechanism of intercellular communication governing aggregation of Dictyostelium amoebae. in the Proceedings of a NATO conference held in Cardiff, December 1986.

Goldbeter A., J.L. Martiel (1987b)

Developmental control of a biological rhythm: the onset of cyclic AMP oscillations in Dictyostelium. to appear in: "From Chemical to Biological Organization" (eds. M. Markus, S. Müller, G. Nicolis), Springer, Berlin.

Goldbeter A., L.A. Segel (1977)

Unified mechanism for relay and oscillations of cyclic AMP in Dictyostelium discoideum. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74:1543-1547.

Goldbeter A., L.A. Segel (1980)

Control of the developmental transitions in the cyclic AMP signaling system of Dictyostelium discoideum. Differentiation 17:127-135.

Green A.A., P.C. Newell (1975)

Evidence for the existence of two types of cAMP binding sites in aggregating cell surface receptors of Dictyostelium discoideum. Cell 6:129-136.

Gregg J.H., R.W. Davis (1982)

Dynamics of cell redifferentiation in Dictyostelium mucoroides.  
Differentiation 21:200-205.

Grutsch J.F., A. Robertson (1978)

The cAMP signal from Dictyostelium discoideum amoebae. Devel. Biol. 66:285-293.

Guckenheimer J, P. Holmes (1983)

Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of vector Fields.  
Applied Mathematical Sciences, 42. Springer Verlag.

Guevara M.R., L. Glass, A. Shrier (1982)

Phase locking, period-doubling bifurcation and irregular dynamics in periodically stimulated cardiac cells. Science 214:1350-1353.

Hardy G.H., E.M. Wright (1971)

An Introduction to the Theory of Numbers. 4th Edn. Oxford, Clarendon Press.

Haribabu B., R.P. Dottin (1986)

Pharmacological characterization of cAMP receptors mediating gene regulation in Dictyostelium discoideum. Mol. Cell. Biol. 6:2402-2408.

Hayashi M., I. Takeuchi (1976)

Quantitative studies of cell differentiation during morphogenesis of the cellular slime mold Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 50:302-309.

Heidmann T., J.P. Changeux (1978)

Structural and functional properties of the acetylcholine receptor in its purified and membrane-bound states. Ann. Rev. Biochem. 47:317-357.

Henderson E.J. (1975)

The cyclic adenosine 3',5'-monophosphate receptor of Dictyostelium discoideum. Binding characteristics of aggregation-competent cells and variations of binding levels during the life-cycle. J. Biol. Chem. 250:4730-4736.

- Hescheler J., W. Rosenthal, W. Trautwein, G. Schultz (1987)  
The GTP-binding protein  $G_0$ , regulates neuronal calcium channels. Nature 325:445-447.
- Hohl H.R., K.B. Raper (1964)  
Control of sorocarp size in the cellular slime mold Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 9:137-153.
- Holden A.V., M.A. Muhamad (1984)  
Chaotic activity in neural systems. in: "Cybernetics and Systems Research". (ed. R. Trappl), pp.245-250. Elsevier, North-Holland, Amsterdam.
- Holden A.V., W. Winlow, P.G. Haydon (1982)  
The induction of periodic and chaotic activity in a molluscan neurone. Biol. Cybern. 43:169-173.
- Holden A.V., P.G. Haydon, W. Winlow (1983)  
Multiple equilibria and exotic behaviour in excitable membranes. Biol. Cybern. 46:167-172.
- Hudson J.L., J.C. Mankin (1981)  
Chaos in the Belousov-Zhabotinskii reaction. J. Chem. Phys. 74:6171-6177.
- Hudson J.L., M. Hart, D. Marinko (1979)  
An experimental study of multiple peak periodic and nonperiodic oscillations in the Belousov-Zhabotinskii reaction. J. Chem. Phys. 71:1601-1606.
- Janssens P.M.W., J.C. Arents, P.M.J. Van Haastert, R. van Driel (1986)  
Form of the chemotactic adenosine 3',5'-cyclic phosphate receptor in isolated Dictyostelium discoideum membranes and interconversions induced by guanine nucleotides. Biochemistry 25:1314-1320.
- Janz R.D., D.J. Vanecek, R.J. Field (1980)  
Composite double oscillation in a modified version of the oregonator model of the Belousov-Zhabotinsky reaction. J. Chem. Phys. 73:3132-3138.
- Jensen J.H., P.L. Christiansen, A.C. Scott, O. Skovgaard (1983)  
Chaos in nerve. Proc. 1st Symp., ACl 2:15/6-15/9.

- Jermyn K.A., M. Berks, R.R. Kay, J.G. Williams (1987)  
Two distinct classes of prestalk-enriched mRNA sequences in Dictyostelium discoideum. Development 100:745-755.
- Johnston D., T.H. Brown (1984)  
Mechanism of neuronal burst generation. in "Electrophysiology of Epilepsy" pp 277-301, Academic Press.
- Kandel E.R., J.H. Schwartz (1982)  
Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. Science: 218:433-443.
- Katz B., S. Thesleff (1957)  
A study of "desensitization" produced by acetylcholine at the motor end-plate. J. Physiol. 138:63-80.
- Kay C.A., T. Noce, A.S. Tsang (1987)  
Translocation of an unusual cAMP receptor to the nucleus during development of Dictyostelium discoideum. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84:2322-2326.
- Kay R.R., K.A. Jermyn (1983)  
A possible morphogen controlling differentiation in Dictyostelium. Nature 303:242-244.
- Kay R.R., B. Dhokia, K.A. Jermyn (1983)  
Purification of stalk-inducing morphogens from Dictyostelium discoideum. Eur. J. Biochem. 136:51-56.
- Keener J.P. (1980)  
Chaotic behavior in piecewise continuous difference equations. Trans. Am. Math. Soc. 261:589-604.
- Keener J.P. (1981)  
On cardiac arrhythmias: AV conduction block. J. Math. Biol. 12:215-225.
- Keener J.P., Glass, L. (1984)  
Global bifurcation of a periodically forced nonlinear oscillator. J. Math. Biol. 21:175-190.

- Khachatryan L., C. Klein, A. Howlett (1987a)  
Regulation of Dictyostelium discoideum adenylate cyclase by manganese and adenosine analogs. Biochim. Biophys. Acta 927:235-246.
- Khachatryan L., A. Howlett, C. Klein (1987b)  
Ammonium sulfate modifies adenylate cyclase and the chemotactic receptor of Dictyostelium discoideum. J. Biol. Chem. 262:8071-8076.
- Klein C. (1975)  
Induction of phosphodiesterase by cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in differentiating Dictyostelium discoideum amoebae. J. Biol. Chem. 250:7134-7138.
- Klein C. (1976)  
Adenylate cyclase activity in Dictyostelium discoideum amoebae and its changes during differentiation. FEBS Lett. 68:125-128.
- Klein C. (1979)  
A slowly dissociating form of the cell surface cyclic adenosine 3':5'-Monophosphate receptor of Dictyostelium discoideum. J. Biol. Chem. 254:12573-12578.
- Klein C., M. Darmon (1975)  
The relationship of phosphodiesterase to the developmental cycle of Dictyostelium discoideum. Biochem. Biophys. Res. Commun. 67:440-447.
- Klein C., M.H. Juliani (1977)  
cAMP-induced changes in cAMP-binding sites on D. discoideum amoebae. Cell 10:329-335.
- Klein C., J. Lubs-Haukeness, S. Simons (1985)  
cAMP induces a rapid and reversible modification of the chemotactic receptor in Dictyostelium discoideum. J. Cell Biol. 100:715-720.
- Klein M., E.R. Kandel (1980)  
Mechanism of calcium current modulation underlying presynaptic facilitation and behavioral sensitization in Aplysia. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 77:6912-6916.

- Klein P., D. Fontana, B. Knox, A. Theibert, P.N. Devreotes (1985b)  
cAMP receptors controlling cell-cell interactions in the development of Dictyostelium. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. Vol L:787-799.
- Klein P., A. Theibert, D. Fontana, P.N. Devreotes (1985a)  
Identification and cAMP-induced modification of the cAMP receptor in Dictyostelium discoideum. J. Biol. Chem. 260:1757-1764.
- Klein P., B. Knox, J. Borleis, P. Devreotes (1987a)  
Purification of the surface cAMP receptor in Dictyostelium. J. Biol. Chem. 262:352-357.
- Klein P., R. Vaughan, J. Borleis, P. Devreotes (1987b)  
The surface cyclic AMP receptor in Dictyostelium. J. Biol. Chem. 262:358-364.
- Kobuchi Y. (1987)  
A density dependent model for prestalk/prespore pattern formation in Dictyostelium discoideum. in "Mathematical Topics in Population Biology, Morphogenesis and Neurosciences" (éditeurs: E. Teramoto, M. Yamaguti) pp.234-243. Lecture Notes in Biomathematics (71). Springer Verlag.
- Konijn T.M., J.G.C Van de Meene, J.T. Bonner, D.S. Barkley (1967)  
The acrasin activity of adenosine-3'5' cyclic phosphate. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 58:1152-1154.
- Kopachik W.J., B. Dhokia, R.R. Kay (1985)  
Selective induction of stalk-specific proteins. Differentiation 28:209-216.
- Koshland D.E. (1979)  
A model regulatory system: Bacterial chemotaxis. Physiol. Rev. 59:811-862.
- Krefft M., L. Voet, J.H. Gregg, H. Mairhofer, K.L. Williams (1984)  
Evidence that positional information is used to establish the prestalk-prespore pattern in Dictyostelium discoideum aggregates. EMBO J. 3:201-206.

Kuczmariski E.R., J.A. Spudich (1980)

Regulation of myosin self-assembly: phosphorylation of Dictyostelium heavy chain inhibits formation of thick filaments. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 77:7292-7296.

Lam T.Y., C.H. Siu (1981)

Synthesis of stage-specific glycoproteins in Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 83:127-137.

Lamba P., J.L. Hudson (1985)

Experimental evidence of multiple oscillatory states in a continuous reactor. Chem. Eng. Commun. 32:369-375.

Lausberg C. (1987)

Calcul numérique de la dimension fractale d'un attracteur étrange. Thèse de Mathématiques Appliquées, Université Scientifique, Technique et Médicale de Grenoble.

Leach C.K., J.M. Ashworth, D.R. Garrod (1973)

Cell sorting out during the differentiation of mixtures of metabolically distinct populations of Dictyostelium discoideum. J. Embryol. Exp. Morphol. 29:647-661.

Lefkowitz R.J., J.M. Stadel, M.C. Caron (1983)

Adenylate cyclase-coupled beta-adrenergic receptors: structure and mechanisms of activation and desensitization. Annu. Rev. Biochem. 52:159-186.

Leichtling B.H., C. Tihon, E. Spitz, H.V. Rickenberg (1981)

A cytoplasmic cyclic AMP binding protein in Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 82:150-157.

Levitan I.B. (1985)

Phosphorylation of ion channels. J. membrane Biol. 87:177-190.

Lillie R.S. (1936)

The passive iron wire model of protoplasmic and nervous transmission and its physiological analogues. Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc. 11:181-209.

Lincoln D.W., H.M. Fraser, G.A. Lincoln, G.B. Martin, A.S. McNeilly (1985)  
Hypothalamic pulse generators. Recent Progress in Hormone Research 41:369-419.

Logothetis D.E., Y. Kurachi, J. Galper, E.J. Neer, D.E. Clapham (1987)  
The  $\beta\gamma$  subunits of GTP-binding proteins activates the muscarinic  $K^+$  channel in heart. Nature 325:321-326.

Loomis W.F. (1979)  
Biochemistry of aggregation in Dictyostelium. Devel. Biol. 70:1-12.

Loomis W.F. (1982)  
"The Development of Dictyostelium discoideum". Academic Press, New-York.

Ludérus M.E.E., R.F. van der Meer, R. van Driel (1986)  
Modulation of the interaction between chemotactic cAMP-receptor and N-protein by cAMP-dependent kinase in Dictyostelium discoideum membranes. FEBS Lett. 205:189-194.

Malchow D., B. Nagele, H. Schwarz, G. Gerisch (1972)  
Membrane bound cyclic AMP phosphodiesterase in chemotactically responding cells of Dictyostelium discoideum. Eur. J. Biochem. 28:136-146.

Malchow D., G. Gerisch (1974)  
Short-term binding and hydrolysis of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate by aggregating Dictyostelium cells. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71:2423-2427.

Malchow D., V. Nanjundiah, G. Gerisch (1978)  
pH-oscillations in cell suspensions of Dictyostelium discoideum: their relation to cyclic-AMP signals. J. Cell Sci. 30:319-330.

Malchow D., R. Böhme, H.J. Rahmsdorf (1981)  
Regulation of phosphorylation of myosin heavy chain during the chemotactic response of Dictyostelium cells. Eur. J. Biochem. 111:213-218.



Malchow D., R. Böhme, U. Gras (1982)

On the role of calcium in chemotaxis and oscillations of Dictyostelium cells. Biophys. Struct. Mech. 9:131-136.

Marin F.F.(1976)

Regulation of the development in Dictyostelium discoideum: initiation of the growth to development transition by amino acid starvation. Dev. Biol. 48:110-117.

Markus M., B. Hess (1984)

Transitions between oscillatory modes in a glycolytic system. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 81:4394-4398.

Markus M., D. Kuschmitz, B. Hess (1984)

Chaotic dynamics in yeast glycolysis under periodic substrate influx. FEBS Lett. 172:235-238.

Martiel J.L., A. Goldbeter (1984)

Oscillations et relais des signaux d'AMP cyclique chez Dictyostelium discoideum: analyse d'un modèle fondé sur la modification du récepteur pour l'AMP cyclique. C. R. Acad. Sci. Paris (III) 298:549-552.

Martiel J.L., A. Goldbeter (1985)

Autonomous chaotic behaviour of the slime mould Dictyostelium discoideum predicted by a model for cyclic AMP signalling. Nature 313:590-592.

Martiel J.L., A. Goldbeter (1987a)

Origin of bursting and birhythmicity in a model for cyclic AMP oscillations in Dictyostelium cells. in "Mathematical Topics in Population Biology, Morphogenesis and Neurosciences" (éditeurs: E. Teramoto, M. Yamaguti) pp.254-255. Lecture Notes in Biomathematics (71). Springer Verlag.

Martiel J.L., A. Goldbeter (1987b)

A model for chemotactic signaling in Dictyostelium discoideum based on receptor desensitization. Biophysical J. 52:807-828.

- Mato J.M., F.A. Krens, P.J.M. Van Haastert, T.M. Konijn (1977)  
3':5'-cyclic AMP-dependent 3':5'-cyclic GMP accumulation in Dictyostelium discoideum. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74:2348-2351.
- Mato J.M., P.J.M. Van Haastert, F.A. Krens, E.H. Rhinjsburger, F.C.P.M. Dobbe, T.M. Konijn (1979)  
Cyclic AMP and folic acid mediated cyclic GMP accumulation in Dictyostelium discoideum. FEBS Lett. 79:331-336.
- Matsumoto G., N. Takahashi, Y. Hanyu (1987)  
Chaos, phase locking and bifurcation in normal squid axons. in "Chaos in Biological Systems", (éditeurs: H. Degn, A.V. Holden et L.F. Olsen), pp.143-156. NATO ASI Series, Series A; Life Sciences Vol. 138.
- McCulloch W.S., W. Pitts (1943)  
A logical calculus of ideas immanent in nervous activity. Bull. Math. Biophys. 5:115-133.
- McDonald S.A. (1984)  
Developmental age-related cell sorting in Dictyostelium discoideum. Wilhelm Roux Arch. Dev. Biol. 194:50-52.
- McDonald S.A., A.J. Durston (1984)  
The cell cycle and sorting behaviour in Dictyostelium discoideum. J. Cell Sci. 66:195-204.
- McRobbie S.J., P.C. Newell (1983)  
Changes in actin associated with the cytoskeleton following chemotactic stimulation of Dictyostelium discoideum. Biochim. Biophys. Res. Com. 115:351-359.
- McRobbie S.J., P.C. Newell (1984)  
Chemoattractant-mediated changes in cytoskeletal actin of cellular slime moulds. J. Cell Sci. 68:139-151.
- Mee J.D., D.M. Tortolo, M.B. Coukell (1986)  
Chemotaxis-associated properties of separated prestalk and prespores cells of Dictyostelium discoideum. Can. J. Biochem. Cell Biol. 64:722-732.

Milnor J., R. Thurston (1977)

On iterated maps of the interval I and II. Unpublished notes, Princeton University Press: Princeton.

Monod J., J. Wyman, J.P. Changeux (1965)

On the nature of allosteric transitions: a plausible model. J. Molec. Biol. 12:88-118.

Moran F., A. Goldbeter (1984)

Onset of birhythmicity in a regulated biochemical system. Biophys. Chem. 20:149-156.

Morrissey J.H., K.M. Devine, W.F. Loomis (1984)

Timing of cell-type-specific differentiation in Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 103:414-424.

Mullens I.A., P.C. Newell (1978)

cAMP binding to cell surface receptors of Dictyostelium discoideum. Differentiation 10:171-176.

Müller U., H.R. Hohl (1975)

Pattern formation in Dictyostelium discoideum: temporal and spatial distribution of prespores vacuoles. Differentiation 1:267-276.

Nagumo J.S., S. Arimoto, S. Yoshizawa (1962)

An active pulse transmission line simulating nerve axon. Proc. IRE. 50:2061-2070.

Nambi P., J.R. Peters, D.R. Sibley, R.J. Lefkowitz (1985)

Desensitization of the turkey erythrocyte  $\beta$ -adrenergic receptor in a cell-free system. J. Biol. Chem. 260:2165-2171.

Nayfeh A.H. (1981)

Introduction to Perturbation Techniques. Wiley, New-York.

Newell P.C.(1982)

Cell surface binding of adenosine to Dictyostelium and inhibition of pulsatile signaling. FEMS Microbiol. Lett. 13:417-421.

Newell P.C., F.M. Roos (1982)

Inhibition by adenosine of aggregation centre initiation and cyclic AMP binding in Dictyostelium. J. Gen. Microbiol. 128:2715-2724.

Newell P.C., G.N. Europe-Finner, N.V. Small (1987)

Signal transduction during amoebal chemotaxis of Dictyostelium discoideum. Microbiological Sciences 4:5-11.

Nicolis G., I. Prigogine (1977)

Self-Organization in Nonequilibrium Systems. Wiley, New-York.

O'Day D.H. (1979)

Cell differentiation during fruiting body formation in Polysphondylium pallidum. J. Cell. Sci. 35:203-216.

Olsen L.F. (1987)

Low dimensional strange attractors in epidemics of childhood diseases in Copenhagen, Denmark. in "Chaos in Biological Systems", (éditeurs: H. Degn, A.V. Holden et L.F. Olsen), pp.249-254. NATO ASI Series, Series A; Life Sciences Vol. 138.

Omann G.M., R.A. Allen, G.M. Bolock, R.G. Painter, A.E. Traynor, L.A. Sklar (1987)

Signal transduction and cytoskeletal activation in the neutrophil. Physiological Reviews. 67:285-322.

Othmer H.G., P.B. Monk, P.E. Rapp (1985)

A model for signal-relay adaptation in Dictyostelium discoideum. II Analytical and numerical results. Math. Biosc. 77:79-139.

Othmer H.G., E.F. Pate (1987)

A model for pattern formation in Dictyostelium discoideum. in "Mathematical Topics in Population Biology, Morphogenesis and Neurosciences" (éditeurs: E. Teramoto, M. Yamaguti) pp.224-233. Lecture Notes in Biomathematics (71). Springer Verlag.

Oyama M., D.D. Blumberg (1986)

Interaction of cAMP with the cell-surface receptor induces cell-type-specific mRNA accumulation in Dictyostelium discoideum. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 83:4819-4823.

Palhic M., C.L. Rutherford (1979)

Adenylate cyclase activity and cyclic AMP levels during the development of D. discoideum. J. Biol. Chem. 254:9703-9711.

Pan P., E. Hall, J.T. Bonner (1972)

Folic acid as a secondary chemotaxis substance in the cellular slime molds. Nature, new Biol. 237:181-182.

Rapp P.E., P.B. Monk, H.G. Othmer (1985)

A model for signal-relay adaptation in Dictyostelium discoideum. I Biological processes and the model network. Math. Biosci. 77:35-78.

Reinhard H. (1982)

Equations Différentielles. Fondements et Applications. Gauthier-Villars

Reymond C.D., W. Nellen, R.A. Firtel (1985)

Regulated expression of ras gene construct in Dictyostelium mutants. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 82:7005-7009.

Rinzel J. (1985)

Bursting oscillations in an excitable membrane model. in "Ordinary and Partial Differential Equations" (eds. B.D. Sleemann, R.J. Jarvis, D.S. Jones) Springer.

Rinzel J. (1987)

A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems. in "Matemactical Topics in Population Biology, Morphogenesis and Neurosciences" (éditeurs: E. Teramoto, M. Yamaguti) pp.267-281. Lecture Notes in Biomathematics (71). Springer Verlag.

Rinzel J., Y.S. Lee (1986)

On different mechanisms for membrane potential bursting. in "Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry" (ed. H.G. Othmer) Springer.

Rinzel J., W.C. Troy (1981)

Bursting phenomena in a simplified oregonator flow system model. J. Chem. Phys. 76:1775-1789.

Robertson A., D.J. Drage (1975)

Stimulation of late interphase Dictyostelium discoideum amoebae with an external cyclic AMP signal. Biophys. J. 15:767-775.

Roos F.M., P.C. Newell (1981)

Streamer: chemotactic mutant of Dictyostelium discoideum with altered cyclic GMP metabolism. J. Gen. Microbiol. 127:339-350.

Roos W., V. Nanjundiah, D. Malchow, G. Gerisch (1975)

Amplification of cyclic-AMP signals in aggregating cells of Dictyostelium discoideum. FEBS Lett. 53:139-142.

Roos W., C. Scheidegger, G. Gerisch (1977)

Adenylate cyclase activity oscillations as signals for cell aggregation in Dictyostelium discoideum. Nature 266:259-261.

Rosenblueth A., N. Wiener (1945)

The role of models in science. Phil. Sci. 12:316-321.

Roux J.C. (1983)

Experimental studies of bifurcations leading to chaos in the Belousov-Zhabotinsky reaction. Physica 7D: 57-68.

Roux J.C., A. Rossi, S. Bachelart, C. Vidal (1981)

Experimental observations of complex dynamical behavior during a chemical reaction. Physica 2D: 395-403.

Rubin J., A. Robertson (1975)

The tip of the Dictyostelium discoideum pseudoplasmodium as an organizer. J. Embryol. Exp. Morphol. 33:227-241.

Rubino S., J.V. Small (1987)

The cytoskeleton of spreading Dictyostelium amoebae. Protoplasma 136:63-69.

Saito M. (1979)

Effect of extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  on the morphogenesis of Dictyostelium discoideum. Exp. Cell. Res. 123:79-86.

Schaap P. (1986)

Regulation of size and pattern in the cellular slime molds. Differentiation 33:1-16.

Schaap P., J.E. Pinas, M. Wang (1985)

Patterns of cell differentiation in several cellular slime molds species. Dev. Biol. 111:51-61

Schaap P., W. Spek (1984)

Cyclic AMP binding to the cell surface during development of Dictyostelium discoideum. Differentiation 27:83-87.

Schaap P., L. Van der Molen, T.M. Konijn (1983)

The organisation of fruiting body formation in Dictyostelium minutum. Cell. Differ. 12:287-297.

Schaap P., M. Wang (1984)

The possible involvement of oscillatory cAMP signaling in multicellular morphogenesis of the cellular slime molds. Dev. Biol. 105:470-478.

Schaap P., M. Wang (1986)

Interactions between adenosine and oscillatory cAMP signalling regulate size and pattern in Dictyostelium. Cell 45:137-144.

Schaffer W.M. (1987)

Chaos in ecology and epidemiology. in "Chaos in Biological Systems", (éditeurs: H. Degn, A.V. Holden et L.F. Olsen), pp.233-248. NATO ASI Series, Series A; Life Sciences Vol. 138.

Schindler J., M. Sussmann (1977)

Ammonia determines the choice of morphogenetic pathways in Dictyostelium discoideum. J. Mol. Biol. 116:161-170.

- Segel L.A., A. Goldbeter, P.N. Devreotes, B.E. Knox (1986)  
A mechanism for exact sensory adaptation based on receptor modification. J. Theor. Biol. 120:151-179.
- Shaffer B.M. (1962)  
The Acrasina. Adv. Morphogen. 2:109-182.
- Shaffer B.M. (1975)  
Secretion of cyclic AMP induced by cyclic AMP in the cellular slime mould Dictyostelium discoideum. Nature 255:549-552
- Sharpe P.T., D.J. Watts (1985)  
The role of the cell cycle in differentiation of the cellular slime mold Dictyostelium discoideum. Biophys. Res. Commun. 132:140-146.
- Shimomura O., H.L.B. Suthers, J.T. Bonner (1982)  
Chemical identity of the acrasin of the cellular slime mold Polysphondylium violaceum. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 79:7376-7379.
- Sibley D.R., J.R. Peters, P. Nambi, M.G. Caron, R.J. Lefkowitz (1984)  
Desensitization of the turkey erythrocyte adenylate cyclase.  $\beta$ -adrenergic receptor phosphorylation is correlated with attenuation of adenylate cyclase activity. J. Biol. Chem. 259:9742-9749.
- Sibley D.R., R.J. Lefkowitz (1985)  
Molecular mechanisms of receptor desensitization using the  $\beta$ -adrenergic receptor-coupled adenylate cyclase system as a model. Nature 317:124-129.
- Singleton C.K., R.L. Delude, C.E. McPherson (1987)  
Characterization of genes which are deactivated upon the onset of development in Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 119:433-441.
- Springer M.S., M.F. Goy, J. Alder (1979)  
Protein methylation in behavioral control mechanisms and in signal transductions. Nature 280:279-284.
- Small N.V., G.N. Europe-Finner, P.C. Newell (1986)  
Calcium induces cyclic GMP formation in Dictyostelium FEBS Lett. 203:11-14.



Sternfeld J., C.N. David (1979)

Ammonia plus another factor are necessary for differentiation in submerged clumps of Dictyostelium discoideum. J. Cell. Sci. 38:181-191.

Sternfeld J., C.N. David (1981)

Cell sorting during pattern formation in Dictyostelium. Differentiation 20:10-21.

Sternfeld J., C.N. David (1982)

Fate and regulation of anterior-like cells in Dictyostelium slugs. Dev. Biol. 93:111-118

Stossel T.P., C. Chaponnier, R.M. Ezzell, J.H. Hartwig, P.A. Janmey, D.J. Kwiatkowski, S.I. Lind, D.B. Smith, F.S. Southwick, H.L. Yin, K.S. Zaner (1985)  
Nonmuscle actin-binding protein. Annu. Rev. Cell Biol. 1:355-402.

Swanson J.A., D.L. Taylor (1982)

Local and spatially coordinated movements in Dictyostelium discoideum amoebae during chemotaxis. Cell 28:225-232.

Tasaka M., I. Takeuchi (1981)

Role of cell sorting in pattern formation in Dictyostelium. In: Developments and differentiation in the cellular slime moulds (eds. P. Cappuccinelli, J.M. Ashworth) pp. 1-16. Elsevier North Holland, New-York.

Taylor D.L., S. Condeelis (1979)

Cytoplasmic structure and contractility in amoeboid cell. Int. Rev. Cyt. 56:57-144.

Theibert A., P.N. Devreotes (1983)

Cyclic 3',5'-AMP relay in Dictyostelium discoideum: adaptation is independent of activation of adenylate cyclase. J. Cell Biol. 97:173-177.

Theibert A., P.N. Devreotes (1984)

Adenosine and its derivatives inhibit the cAMP signaling response in Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 106:166-173 .

- Theibert A., P.N. Devreotes (1986)  
Surface receptor-mediated activation of adenylate cyclase in Dictyostelium.  
J. Biol. Chem. 261:15121-15125.
- Tillinghast H.S., P.C. Newell (1984)  
Retention of folate receptors on the cytoskeleton of Dictyostelium during  
development. FEBS Lett. 176:325-330.
- Tillinghast H.S., P.C. Newell (1987)  
Chemotaxis towards pteridines during development of Dictyostelium. J. Cell  
Sci. 87:45-53.
- Tomchik K.J., P.N. Devreotes (1981)  
Adenosine 3',5'-monophosphate waves in Dictyostelium discoideum. A  
demonstration by isotope dilution fluorography. Science 212:443-446.
- Town C.D., J.D. Gross, R.R. Kay (1976)  
Cell differentiation without morphogenesis in Dictyostelium discoideum.  
Nature 262:717-719.
- Town C.D., J.A. Dominov, B.A. Karpinski, J.E. Jentoft (1987)  
Relationships between extracellular pH, intracellular pH and gene expression  
in Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 122:354-362.
- Tsang A.S., M. Tasaka (1986)  
Identification of multiple cyclic AMP binding proteins in developing  
Dictyostelium discoideum cells. J. Biol. Chem. 261:10753-10759.
- Tsang A.S., C.A. Kay, M. Tasaka (1987)  
Expression of an altered cAMP binding protein by rapid developing strains of  
Dictyostelium discoideum. Dev. Biol. 120:294-298.
- Turing A.M. (1952)  
The chemical basis of morphogenesis. Proc. Roy. Soc. (Lond.) B237:37-72.
- Turner J.S., J.C. Roux, W.D. McCormick, H.L. Swinney (1981)  
Alternating periodic and chaotic regimes in a chemical reaction -experiment  
and theory. Physics Lett. 85A:9-12.

Van Haastert P.J.M. (1983)

Binding of cAMP and adenosine derivatives to Dictyostelium discoideum cells. Relationships of binding, chemotactic and antagonistic activities. J. Biol. Chem. 258:9643-9648.

Van Haastert P.J.M. (1984)

Guanine nucleotides modulates cell surface cAMP-binding sites in membranes from Dictyostelium discoideum. Biochem. Biophys. Res. Commun. 124:597-604.

Van Haastert P.J.M. (1985)

Cyclic AMP activates adenylate and guanylate cyclase of Dictyostelium discoideum cells by binding to different classes of cell-surface receptors. A study with extracellular  $Ca^{2+}$ . Biochim. Biophys. acta 846:324-333.

Van Haastert P.J.M. (1987a)

Alteration of receptor/G-protein interaction by putative endogenous protein kinase activity in Dictyostelium discoideum membranes. J. Biol. Chem 262:3239-3243.

Van Haastert P.J.M. (1987b)

Down-regulation of cell surface cyclic AMP receptors and desensitization of cyclic AMP-stimulated adenylate cyclase by cyclic AMP in Dictyostelium discoideum. J. Biol. Chem. 262:7700-7704.

Van Haastert P.J.M. (1987c)

Adenosine 3',5'-monophosphorothioate (Rp-isomer) induces down-regulation of surface cyclic AMP receptors without receptor activation in Dictyostelium discoideum. J. Biol. Chem. 262:7705-7710.

Van Haastert P.J.M., R.J.W. De Witt, Y. Grijpma, T.M. Konijn (1982b)

Identification of a pterin as the acrasin of the cellular slime mold Dictyostelium lacteum. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 79:6270-6274.

Van Haastert P.J.M., R.J.W. De Witt (1984)

The cell surface cAMP receptor of Dictyostelium discoideum: demonstration of receptor heterogeneity and affinity modulation by non-equilibrium experiments. J. Biol. Chem. 259:13321-13328.

Van Haastert P.J.M., R.J.W. De Witt, P.M.W. Janssens, F. Kesbeke, J. de Goede (1986)

G-protein-mediated interconversions of cell surface cAMP receptors and their involvement in excitation and desensitization of guanylate cyclase in Dictyostelium discoideum. J. Biol. Chem. 261:6904-6911.

Van Haastert P.J.M., B.E. Snaar-Jagalska, P.M.W. Janssens (1987)

The regulation of adenylate cyclase by guanine nucleotides in Dictyostelium discoideum membranes. Eur. J. Biochem. 162:251-258.

Van Haastert P.J.M., M.M. Van Lookeren Campagne, F.M. Roos (1982a)

Altered cyclic GMP phosphodiesterase activity in chemotactic mutant of Dictyostelium discoideum. FEBS Lett. 147:149-152.

Wang M., P. Schaap (1986)

Correlations between tip dominance, pretalk/prespore pattern and cAMP efficiency in slugs of Dictyostelium discoideum. Differentiation 30:7-14.

Wang M., P.J.M. Van Haastert, P. Schaap (1986)

Multiple effects of differentiation-inducing factor on prespore differentiation and cyclic-AMP signal transduction in Dictyostelium. Differentiation 33:24-28.

Weijer C.J., G. Duschl, C.N. David (1984)

Dependence of cell-type proportioning and sorting on cell cycle phase in Dictyostelium discoideum. J. Cell Sci. 70:133-145.

Wick U., D. Malchow, G. Gerisch (1978)

cAMP stimulated  $Ca^{2+}$  influx into aggregating cells of Dictyostelium discoideum. Cell Biol. Internat. Rep. 2:71-79.

Williams J.G., A. Ceccarelli, S. McRobbie, H. Mahbubani, R.R. Kay, A. Early, M. Berks, K.A. Jermyns (1987)

Direct induction of Dictyostelium prestalk gene expression by DIF provides evidence that DIF is a morphogen. Cell 49:185-192.

- Wilkinson D.G., J. Wilson, B.D. Hames (1985)  
Spore coat protein synthesis during development of Dictyostelium discoideum requires a low molecular weight inducer and continued multicellularity. Dev. Biol. 107:38-46.
- Winfree A.T. (1972)  
Spiral waves of chemical activity. Science 175:634-636.
- Woody C.D. (1986)  
Understanding the cellular basis of memory and learning. Ann. Rev. Psychol. 37:433-493.
- Wolpert L. (1969)  
Positional information and the spatial pattern of cellular information. J. Theor. Biol. 25:1-47.
- Wurster B., K. Schubiger, U. Wick, G. Gerisch (1977)  
Cyclic GMP in Dictyostelium discoideum. FEBS Lett. 76:141-144.
- Wurster B., R. Mohn (1987)  
Spike-shaped oscillations in the absence of measurable changes in cyclic AMP concentrations in a mutant of Dictyostelium discoideum. J. Cell Sci. 87:723-730.
- Yeh R.P., F.K. Chan, M.B. Coukell (1978)  
Independent regulation of the extracellular cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor system and membrane differentiation by exogenous cyclic AMP in Dictyostelium discoideum. Devel. Biol. 66:361-374.
- Yumura S., Y. Fukui (1985)  
Reversible cAMP-dependent change in the distribution of myosin thick filaments in Dictyostelium. Nature 314:194-196.



## Résumé

Le présent travail porte sur l'étude, par un modèle mathématique, de la génération périodique des signaux chimiotactiques d'AMP cyclique (cAMP) chez l'amibe Dictyostelium discoideum.

Le modèle tient compte de la désensibilisation du récepteur pour le cAMP par phosphorylation réversible et de l'activation de l'adénylate cyclase (enzyme intracellulaire produisant le cAMP) à la suite de la fixation du cAMP extracellulaire sur le récepteur. La dynamique du système de signaux chimiques est étudiée en considérant les équations cinétiques qui donnent l'évolution temporelle de la fraction de récepteur dans l'état actif, non désensibilisé, le cAMP intracellulaire et extracellulaire et l'ATP intracellulaire.

Ce modèle rend compte des différents comportements dynamiques observés expérimentalement: (1) oscillations autonomes du cAMP (cycle limite), (2) réponse de relais, caractérisée par un seuil dans le stimulus exciteur et une période réfractaire, et (3) adaptation de la réponse de relais lorsque les stimuli sont maintenus expérimentalement constants. En plus, nous analysons le comportement du système excitable lorsqu'il est soumis à une série de créneaux ou de pulses de cAMP.

A côté de ces résultats directement interprétables en termes expérimentaux, le modèle prévoit (1) des oscillations en rafales (bursting), (2) la birythmicité (coexistence de deux types d'oscillations), et (3) d'oscillations chaotiques. Il faut noter que ce dernier comportement rend compte des observations du mutant de *D. discoideum* FR17. Ceci donnerait un premier exemple d'attracteur étrange se manifestant à un niveau supracellulaire.

Enfin, ce travail comporte une partie où sont analysées les différentes bifurcations du système d'équations, et les propriétés des solutions à ces équations.

## Mots clés

*Dictyostelium discoideum* - AMP cyclique - désensibilisation du récepteur - oscillations périodiques- réponse excitable - oscillations en rafales (bursting) - oscillations chaotiques - attracteur étrange - birythmicité.