



HAL
open science

Outils théoriques de la chronobiologie et de la chronomédecine

Jacques Demongeot

► **To cite this version:**

Jacques Demongeot. Outils théoriques de la chronobiologie et de la chronomédecine. Modélisation et simulation. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 1978. tel-00287838

HAL Id: tel-00287838

<https://theses.hal.science/tel-00287838>

Submitted on 13 Jun 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.

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE

DE GRENOBLE

MÉDECINE & PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI

LA TRONCHE

ANNÉE 1978

N° D'ORDRE :

OUTILS THÉORIQUES DE LA CHRONOBIOLOGIE
ET DE LA CHRONOMÉDECINE

THESE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Monsieur Jacques DEMONGEOT

né à Dijon (21)

Soutenu publiquement le 15 mars 1978

devant la Commission d'Examen

MM. les Professeurs

M. TANCHE

Président

P. VIGNAIS

J. YON

E. CHAMBAZ

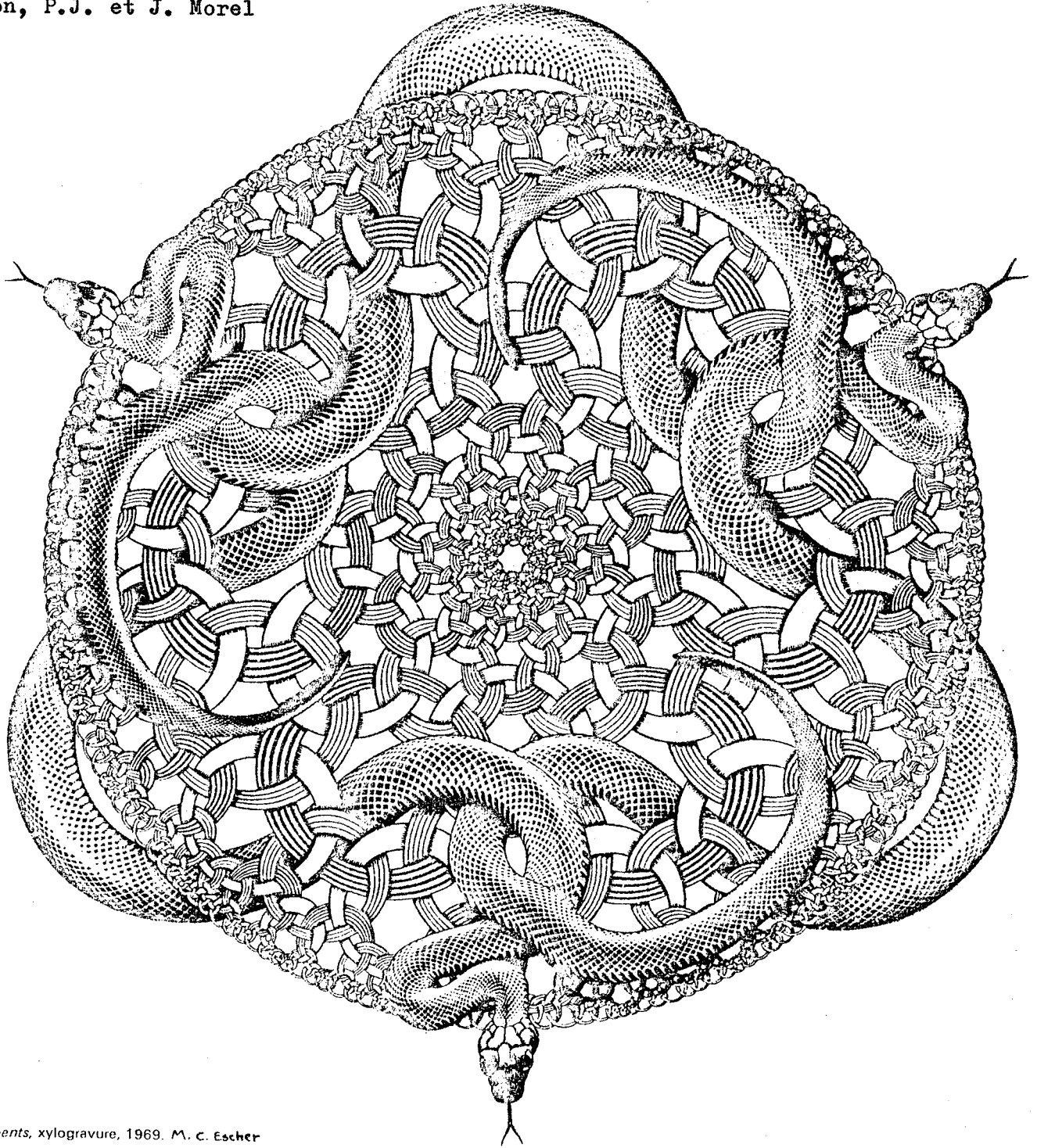
B. VAN CUTSEM

et Monsieur

F. SEYDOUX

(Maître de Recherches au CNRS)

Aux médecins qui nous ont précédés, les D^{rs} J. et G. Martin, P. et P. Bur-
nichon, P.J. et J. Morel



15. *Serpents*, xylogravure, 1969. M. C. Escher

Eadem resurgo

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p.0,1-0,3
CHAPITRE I	
<u>Oscillations biologiques - Généralités</u>	p.I,1-I,46
1. <u>Phénoménologie</u>	p.I,1
1.0. Introduction	p.I,1
1.1. Chez les unicellulaires	p.I,2
1.2. Chez les insectes	p.I,4
1.3. Chez l'homme	p.I,5
1.4. A l'échelle de sociétés	p.I,6
1.5. Conclusion	p.I,6
2. <u>Modèles stochastiques</u>	p.I,7
2.1. Modèles probabilistes	p.I,7
2.2. Modèle statistique des séries chrono- logiques	p.I,8
2.3. Applications	p.I,15
2.4. Conclusion	p.I,16
3. <u>Modèles déterministes</u>	p.I,16
3.1. Modèles discrets	p.I,16
3.2. Modèles continus	p.I,18
3.3. Applications	p.I,29
3.4. Conclusion	p.I,29
4. <u>Conclusion du chapitre I</u>	p.I,31
<u>Références</u>	p.I,32
CHAPITRE II	
<u>Applications médicales</u>	p.II,1-II,33
1. <u>Introduction</u>	p.II,1
2. <u>Chronophysiologie</u>	p.II,2
2.1. Cycle cellulaire	p.II,2
2.2. Endocrinologie	p.II,4
2.3. Nutrition	p.II,7

2.4.Neuropsychiatrie	p.II,9
2.5.Localisation de l'horloge	p.II,9
3. <u>Chronotoxicologie</u>	p.II,11
4. <u>Chronopharmacologie</u>	p.II,12
4.1.Chronopharmacocinétique	p.II,12
4.2.Chronergie	p.II,12
4.3.Chronesthésie	p.II,14
5. <u>Chronopathologie</u>	p.II,15
5.1.Maladies perturbant la chronophysiologie	p.II,15
5.2.Maladies chroniques présentant un caractère cyclique	p.II,17
5.3.Maladies ayant des manifestations cycliques à l'échelle d'une population	p.II,18
6. <u>Chronothérapeutique</u>	p.II,18
6.1.Carcinologie	p.II,19
6.2.Endocrinologie	p.II,21
6.3.Neuropsychiatrie	p.II,22
7. <u>Conclusion du chapitre II</u>	p.II,23
<u>Références</u>	p.II,25
Figure hors texte : Illustration de la dualité dose-toxicité	p.II,12bis

CHAPITRE III

<u>Etude théorique de l'oscillon de la glycolyse centré sur la phosphofruktokinase</u>	p.III,1-III,36
0. <u>Introduction</u>	p.III,1
1. <u>Problématique de l'obtention d'un système gradient par voie thermodynamique</u>	p.III,4
1.1.Construction d'une fonction potentiel <i>ll</i>	p.III,4

	T,3
1.2.Utilisation de \mathcal{H} comme fonction de Liapounov	p.III,8
2. <u>Influence d'une transition lente</u>	p.III,11
2.1.Etude du système avec ADP activateur	p.III,13
2.2.Etude du système avec la transition	p.III,17
2.3.Etude du système avec ATP recyclé inhibiteur et avec la transition	p.III,21
2.4.Essai de généralisation	p.III,22
2.5.Portrait en phase du système	p.III,23
3. <u>Influence d'un équilibre</u>	p.III,24
3.1.Etats stationnaires	p.III,25
3.2.Etude de la stabilité	p.III,28
3.3.Le problème des échappements	p.III,30
4. <u>Problèmes ouverts</u>	p.III,32
5. <u>Conclusion du chapitre III</u>	p.III,33
<u>Références</u>	p.III,34
Figures hors texte : portraits en phase	p.III,23bis et III,31bis
 BIBLIOGRAPHIE des études sur les oscillations glycolytiques comportant une approche théorique	 p.B,1-B,7
CONCLUSIONS DE LA THESE	p.C,1-C,3
GLOSSAIRE des termes mathématiques utilisée et non définis dans le texte	p.G,1-G,5
 ANNEXE I	
<u>Figures et programmes</u>	p.AI,1-AI,42
 ANNEXE II	
<u>Sur la comparaison de la méthode des modes normaux à celle de l'entropie d'excès</u>	p.AII,1-AII,2
 ANNEXE III	
<u>Enoncés des théorèmes utilisés dans le chapitre III</u>	p.AIII,1-AIII,3

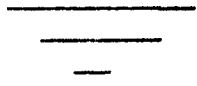
ANNEXE IV

Rappels sur le modèle allostérique

p.AIV,1-AIV,5

TABLE DES MATIERES

p.T,1-T,4



Nous exprimons ici notre reconnaissance à tous ceux qui nous ont permis d'écrire cette thèse, ainsi qu'aux membres du jury :

M. le Professeur M.Tanche, qui eut la bonté de nous aider il y a sept ans, au début de nos études médicales et nous fait, à leur achèvement, l'honneur de présider le jury

M. le Professeur P.Vignais, qui nous a si heureusement conseillé
M^{me} le Professeur J.Yon, qui nous a accueilli dans son laboratoire
M.F.Seydoux, Maître de Recherches au CNRS, qui nous a conduit, par l'effet doublement efficace de sa haute compétence et de son enthousiasme, dans la poursuite de l'étude théorique qu'il avait entreprise

M. le Professeur E.Chambaz, qui fut, dans le cadre du PCEM, un de nos initiateurs à la biochimie

M. le Professeur B.Van Cutsem, qui marque l'amical intérêt que lui et l'Equipe de Statistiques de Grenoble ont toujours porté à ma recherche, fût-elle en partie extra-mathématique

tous les membres du Groupe que M^{me} J.Yon a réuni autour d'elle, pour la gentillesse de leur accueil, leur disponibilité et leur passion pour leur recherche.

Nous tenons aussi à remercier ici tous ceux qui nous ont accueilli en tant qu'externe, dans leur service, successivement :

M. le Professeur Boucharlat (neuropsychiatrie infantile)

M. le Professeur Bèzes (traumatologie)

M. le Professeur Barrié (chirurgie)

M. le Docteur Menthonneix (GMUR)

M^{me} le Docteur Py (psychiatrie)

M. le Docteur Grubier (médecine générale)

M. le Professeur Ledru (gastro-entérologie)

M. le Professeur Groulade (biochimie)

Sans leur enseignement, nous n'aurions pu écrire la partie médicale de cette thèse ; nous remercions enfin ceux qui ont lu et corrigé notre première frappe (en totalité ou en partie) : les membres du jury, A. Lebreton et parti-

I N T R O D U C T I O N



INTRODUCTION

Si l'on cherche un dénominateur commun aux études portant sur les rythmes biologiques — outre le fait que toutes se préoccupent du caractère périodique de certains phénomènes — on est frappé de voir qu'elles utilisent, comme outils théoriques :

A) dans un but descriptif, les méthodes statistiques des séries chronologiques (étude de la stationnarité, du spectre,^o...)

B) dans un but explicatif, des méthodes relevant essentiellement de la théorie des systèmes dynamiques (recherche de bifurcations, de cycles limites, de fonctions remarquables — hamiltonienne^o, potentiel^o — permettant d'interpréter l'évolution du système,...).

Les méthodes A permettent d'argumenter sur le caractère véritablement périodique du phénomène observé, de préciser certains paramètres remarquables (période, mésor^o,...), d'ébaucher une explication en testant l'adéquation à certains modèles (autorégressif d'ordre plus ou moins grand).

Les méthodes B permettent de cerner l'influence de facteurs déterminants dans l'apparition des oscillations ; elles autorisent la prévision et la simulation et conduisent à des modèles qui, "bien que" déterministes, semblent plus adaptés que les précédents dès que l'on désire analyser finement le pourquoi du rythme observé.

Les médecins (endocrinologues, physiologistes, nutritionnistes,...) et les pharmacologues qui étudient des rythmes macroscopiques (i.e. à l'échelle de l'organisme humain ou d'un de ses organes), souvent en vue de mettre au point une chronothérapie, utilisent les premières méthodes essentiellement ; ils semblent néanmoins sensibilisés à l'intérêt des secondes (tel A.REINBERG dans (I,1)[✕] p.5).

✕ Le premier chiffre d'une référence renvoie au chapitre qui la contient.

° Ce signe désigne un terme mathématique défini dans le glossaire.

Les biochimistes (cinéticiens, enzymologistes,...) qui étudient des rythmes "microscopiques" (i.e. à l'échelle moléculaire) ont choisi les secondes et n'ont utilisé les premières qu'au tout début, bien qu'on les rencontre encore parfois (III,1).

Dans un premier chapitre, nous exposerons, après avoir donné rapidement quelques exemples de phénomènes biologiques périodiques, les deux types de méthodes en renvoyant le plus possible aux ouvrages et articles fondamentaux. Nous montrerons que l'application des méthodes B exige la présence d'activation ou d'inhibition rétroactives (feedbacks) ou anté-actives portant sur certaines étapes-clés ; l'application des méthodes A est indépendante de l'existence de tels mécanismes régulateurs (cf(I,1) p.17), encore que la notion de rythme propre d'un organe ou d'une fonction laisse place, à un stade plus poussé de l'investigation, à la découverte de mécanismes intimes, régulateurs, le sous-tendant.

Dans le deuxième chapitre — que nous avons écrit après avoir assisté au XIV^e Congrès International de Thérapeutique, dont un des thèmes était la chronothérapie — nous montrerons que l'on commence à tenir compte, dans certaines thérapies, du caractère cyclique des perturbations métaboliques et fonctionnelles entraînées par certaines maladies.

Le troisième chapitre seul est original, il donne un exemple d'utilisation des méthodes B ; prolongeant l'étude théorique des oscillations glycolytiques amorcée par SEL'KOV (III,2) et GOLDBETER (III,3), nous avons établi les résultats nouveaux suivants :

- obtention d'un système gradient (défini par une fonction potentiel^o) proche du système étudié, qui est dit "à partie principale gradient"^o(I,144)
- étude de l'influence d'une transition lente de l'enzyme phosphofructokinase (PFK) sur le caractère oscillant du système.
- étude d'un équilibre en parallèle du système oscillant
- amorce de l'étude des conditions dans lesquelles le système présente des échappements^o, étude qui permet de poser un certain nombre de problèmes ouverts.

Les simulations rencontrées dans ce chapitre (faites sur les ordinateurs IBM du CIRCE, centre de calcul de l'Université de Paris-Sud, et WANG du laboratoire d'Enzymologie Physico-chimique et Moléculaire de cette même Université) sont un préalable nécessaire pour déterminer les conditions dans lesquelles devra s'effectuer la phase expérimentale : cette dernière,

comportant d'abord l'étude structurale et cinétique de l'enzyme-clé, la PFK, puis l'élaboration d'un réacteur biochimique mettant en évidence in vitro les oscillations du système catalysé par la PFK, a été entreprise dans le Groupe de J.YON (la première partie de son programme est en cours d'achèvement -- cf.(III,4,5,6) -- la seconde est en cours de réalisation). Nous aurions pu peut-être nous contenter de ces simulations et nous intéresser davantage à l'aspect expérimental... Nous avons tenu, malgré le caractère apparemment artificiel et sophistiqué des outils employés, à préciser certains comportements et certaines propriétés (présentant parfois un caractère de relative généralité que nous avons tenté le cas échéant de dégager) jusqu'ici négligés dans la littérature, mais dont on ne peut faire totalement abstraction (nous pensons ici aux échappements) puisqu'il peut être utile de les connaître dans la phase expérimentale.

Notons enfin qu'une recherche bibliographique automatique effectuée à la BU Sciences de l'Université de Paris-Sud nous a permis d'analyser environ 400 titres, dont une sélection est donnée en référence dans les différents chapitres ; nous avons également consulté la longue liste d'ouvrages publiée par le Groupe d'étude des rythmes biologiques (in Bull. Gr. Et. Rythmes Biol. 9, 19-30 (1977)). Nous pouvons communiquer ces documents et les programmes FORTRAN et BASIC utilisés dans l'étude numérique -- certains étant donnés en annexe -- à toute personne intéressée.

CHAPITRE I

Oscillations biologiques - Généralités

1. Phénoménologie

1.0. Introduction

Nous nous contenterons de citer rapidement quelques domaines de la médecine et de la biologie où l'on a découvert et étudié quantitativement des phénomènes périodiques : nous renvoyons à l'ouvrage de A.REINBERG ((1), chap.II) pour un historique et à celui de A.LAMOUCHE (9) pour une épistémologie de ces nouvelles disciplines que constituent la chronomédecine et la chronobiologie ; pour une revue plus exhaustive des phénomènes périodiques, nous renvoyons à T.PAVLIDIS ((2),chap.II), A.GOLDBETER & al. (55) et B.HESS & al. (56). Avant notre bref catalogue, nous allons formuler quelques remarques générales :

1) Notons d'abord avec S.JEREBZOFF (121) que l'on propose actuellement trois types de systèmes comme pouvant gouverner le temps et les rythmes physiologiques (de tels systèmes sont souvent appelés "horloges" biologiques) :

- a) enzymatiques (à cinétique non linéaire) (B.HESS (122);cf.aussi (23))
- b) énergétiques (avec oscillations de la charge des adénylates et du potentiel redox) (E.WAGNER (124) ; cf. aussi (125))
- c) membranaires (alternance transport actif-diffusion passive) (E.BUNNING (4) ; cf. aussi (126))

Mais voir un lien entre les oscillations glycolytiques (cf.chap.III infra) et le rythme circadien glycémique dans "un feedback compartimental entre glycolyse et phosphorylation oxydative des mitochondries avec transformation de ces deux types d'oscillations de haute fréquence par effet de filtre des membranes" apparaît encore peu satisfaisant (121) ; aussi nous abstiendrons-nous dans la suite d'évoquer de tels liens.

2) Nous utiliserons la terminologie de F.HALBERG ; un rythme sera dit :

- "circadien", si sa période est voisine de 24 heures (glycémie)
- "ultradien", si elle est inférieure à 12 heures (glycolyse)
- "infradien", si elle est supérieure à 2,5 jours (ovulation)

3) Notons deux propriétés fondamentales des phénomènes périodiques que nous allons décrire (cf. (1)) :

- a) ils présentent en général un caractère héréditaire ((146),(147))
- b) bien que les oscillations observées ne soient pas forcées (i.e. provoquées par des entrées ou sorties périodiques imposées au système par l'extérieur), les phénomènes sont sensibles à de nombreux facteurs du milieu ambiant ; en particulier, des rythmes externes peuvent servir de "synchroniseurs" (leur absence ne supprimant pas le rythme, mais modifiant surtout sa période) ; les conditions de l'expérimentation doivent donc être connues de manière précise, surtout quant aux paramètres externes susceptibles d'influencer le système que l'on a parfois tendance à oublier (F. HALBERG et A. REINBERG insistent beaucoup sur ce point ; J. BESSON nous a personnellement fait part d'une expérience sur la sensitive donnant lieu à une remarquable périodicité de la grandeur observée ... reproduisant exactement celle du chauffage thermostaté de la pièce où elle se déroulait — cf. aussi (99)).

1.1. Chez les unicellaires

1.1.1. Levure de bière

En suivant par spectrophotométrie la concentration du NADH (le NAD est un des coenzymes essentiels des réactions d'oxydo-réduction), on a mis en évidence des oscillations de période 5 minutes environ, qu'il était possible d'entretenir identiques à elles-mêmes, pendant plusieurs heures (12), ces oscillations étant le témoin de celles des concentrations des autres métabolites de la glycolyse (cf. (10) pour un historique) :

- DUYSSENS L.M.N. & AMESZ J. (11) ont publié la première étude concernant la cellule intacte

- B. CHANCE, B. HESS & A. BETZ (12) ont ensuite démontré les oscillations

dans des extraits cellulaires comportant en particulier tous les enzymes glycolytiques

- l'équipe de F. SEYDOUX tente actuellement de l'établir pour un système reconstitué comprenant la phosphofructokinase (PFK), enzyme-clé de la glycolyse, et le nombre minimum d'enzymes de couplage associés. (B. HESS s'intéresse également à ce problème). Nous verrons dans le chapitre III le préliminaire théorique à ce type d'étude. Notons déjà que ces oscillations sont dues à des activations et inhibitions des enzymes glycolytiques par les métabolites de la glycolyse — du type de l'inhibition de la PFK par l'ATP, en partie responsable de l'effet Pasteur.

1.1.2. amibe (d'après (13))

Il s'agit ici d'un phénomène social (mais différent de ceux observés dans les modèles écologiques proie-prédateur ou dans les modèles économétriques que nous citerons plus loin) ; l'espèce *Dictyostelium discoideum* est faite d'individus unicellulaires, qui, en vue de se reproduire, s'agrègent en une structure multicellulaire, lorsque les ressources nutritives viennent à manquer ; le rassemblement est initié, puis contrôlé par l'émission de signaux périodiques de c-AMP : les signaux jouent un rôle d'attracteur chimiotactique et d'induction de différenciation cellulaire ; on vient de montrer (5) que la synthèse d'adénylate cyclase — enzyme de synthèse du c-AMP — est déclenchée par la carence nutritive, mais que l'adénylate cyclase reste non fonctionnelle tant qu'elle n'est pas activée par des impulsions de c-AMP : le signal contrôle donc son émission. L'initiation peut s'expliquer par le fait que certains individus en état de carence nutritive émettent au hasard du c-AMP par suite d'une activité spontanée de l'adénylate cyclase ; ces signaux initiaux sont amplifiés et synchronisés au niveau de toute la population par un phénomène de résonance en

cours de modélisation (123) (cf. aussi (25) et (26) pour l'exposé du problème et pour une bibliographie) ; il est à noter que, une fois démarré, le phénomène donne lieu à des oscillations spatio-temporelles que l'on peut filmer, montrant l'agrégation progressive de la population amibienne.

1.2. Chez les insectes (d'après (8) ; cf. aussi (127))

Il existe chez la mouche *Sarcophaga argyrostoma* un détecteur de la diminution de la durée du jour en automne, qui lui permet d'entrer à temps dans une sorte d'hibernation, la "diapause", mécanisme de survivance de l'espèce en période climatiquement défavorable ; le mécanisme qui semble actuellement retenu est le suivant : il existe un rythme endogène constant qui comporte un instant critique où un récepteur chez l'animal est particulièrement sensible à la lumière :

- si cet instant du "temps endogène" a lieu toujours pendant la phase diurne de la journée, l'animal ne peut entrer en diapause

- s'il tombe suffisamment souvent en phase nocturne, l'animal entre en diapause (qu'il soit adulte ou encore chrysalide, ce qui prouve que le rythme existe avant l'état mature adulte).

Dans un des modèles proposés, l'instant critique correspond au maximum d'amplitude d'oscillations affectant la concentration d'une substance encore inconnue, mais qui pourrait être une hormone cérébrale (l'autorégulation des rythmes a été localisée au niveau de cellules neurocrines reliées au ganglion sub-oesophagien locomoteur (cf. (3)) : le refroidissement de ce ganglion ou sa transplantation change le rythme ; il est à noter que les travaux de M. JOUVET ont mis en évidence, chez l'homme, le rôle de systèmes également neurocrines dans la régulation du rythme de l'éveil et de l'endormissement (cf. (14)).

1.3. Chez l'homme

De nombreux rythmes sont maintenant bien connus :

a) ils coexistent en général au niveau d'un même organe (l'activité cardiaque a par exemple : * un rythme infradien, de période 1 seconde environ, correspondant à une révolution cardiaque — systole + diastole.

* un rythme circadien, avec un moment, au cours du nycthémère, où le pouls est maximum et un où il est minimum

* un rythme circannuel (cf. (18))

b) les variations circadiennes de concentrations sanguines des hormones (corticoïdes, ACTH, insuline,...) et de substances non hormonales (glucose, acides aminés, catécholamines,...) sont bien connues maintenant ; les expériences de désynchronisation de M.SIFFRE (cf. (17)) (resp. celles de J.ASCHOFF, F.HALBERG et A.REINBERG (cf. (19) ou (20) p. 7 et sq.)) ont montré l'influence de longues périodes en milieu spéléologique (resp. de franchissement de fuseaux horaires ou du travail posté nocturne) sur les rythmes physiologiques, prouvant le rôle d'entraînement de nombreux synchroniseurs externes (le plus important étant la lumière solaire chez l'animal (96),(97),(108) et l'alternance repos-activité chez l'homme (1))

c) la ventilation humaine présente un caractère cyclique à période variable suivant l'activité ; même au repos, elle présente des variations qui peuvent, semble-t-il, être prédites, la connaissance d'un ou deux cycles déterminant le cycle suivant (d'où l'hypothèse d'une mémoire à court terme dans le système régulateur (cf. (15), (16), (113)) .

d) l'émotion, l'activité motrice, les comportements (alimentaires, sexuels,...) présentent également des rythmes circadiens et ultradiens (cf. (20)) intéressant les psychiatres, nutritionnistes,...

1.4. A l'échelle de sociétés

1.4.1. animales

Les compétitions entre espèces, la dialectique proie-prédateur créent les conditions d'oscillations concernant la taille des populations ; les écosystèmes, dans leur formalisation font souvent intervenir le modèle de Lotka-Volterra ou ses raffinements ((128),(129),(130),(21),(7),(24),(103),(116),(117)).

1.4.2. humaines

De nombreuses variables socio-économiques oscillent autour de points d'équilibre, si le contexte — c'est souvent le cas — présente un caractère conflictuel et interdépendant ; on peut citer par exemple les taux de change entre monnaies ; on utilise également dans la modélisation des outils topologiques (cf. (7) et (26)).

1.5. Conclusion

On peut remarquer que tous les exemples cités présentent en fait des oscillations spatio-temporelles : l'introduction de facteurs de diffusion exprimant la dimension spatiale est rarement faite au premier temps de l'étude (sauf peut-être pour les oscillations chimiques du type Zhabotinski dont nous n'avons pas parlé, mais dont la problématique est voisine de celle des oscillations biochimiques citées en tête — cf. par exemple (118), (22)). La diffusion permet la création d'une forme qui se pérennise du fait des oscillations... jusqu'à ce qu'une perturbation trop importante provoquée par le milieu externe entraîne sa disparition... Ce problème de la stabilité des phénomènes périodiques sera abordé dans le chapitre III sous son aspect théorique^{*} ; disons cependant dès maintenant pour conclure ce paragraphe que si la découverte de ces rythmes multiples remet en cause l'homéostasie entendue comme préservation de certaines constantes invariables dans le temps (cf. (1) et (18)) :

* cf. (104) pour un aspect semi-empirique

- on peut très bien la remplacer par la notion de préservation de certains rythmes (106)

- ce que l'on perd en simplicité du modèle physiologique habituel, on le gagne sur le plan de l'efficacité des solutions adoptées par la nature : en effet, un phénomène périodique résiste souvent mieux à des perturbations qu'un état stationnaire (son "bassin d'attraction" est plus important ; voir (23) pour une définition rigoureuse et cependant accessible de cette notion).

2. Modèles stochastiques^o

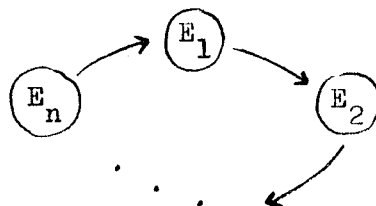
2.1. Modèles probabilistes

2.1.1. utilisant les processus de naissance et de mort

On peut appliquer les techniques utilisées en chimie (cf. (30),(33)) aux phénomènes biochimiques tels que 1.1.1. ; on obtient des systèmes différentiels régissant les moments^o de processus^o stochastiques (cf. (31),(32)); en fait souvent, à cette étape de la modélisation, on ne conservera que le système relatif aux espérances^o (traduction des lois déterministes de la chimie : loi d'action de masse,...) et on sera ramené aux méthodes 3.

2.1.2. utilisant les lois des grands nombres

On a proposé (cf. (27) p.79, (29),(18)) de considérer que les oscillations, à l'échelle d'une population importante (moléculaire ou animale), résultaient d'un cycle déterministe à l'échelon individuel : passage par n étapes obligatoires E_1, \dots, E_n , la dernière redonnant la première (éventuellement par reproduction de l'individu)



* ou des systèmes aux différences finies dans le cas discret (cf. 2.2.5.)

Ces sauts discontinus entre états transitionnels se produisent à des instants différents pour les individus, mais des phénomènes de synchronisation font que l'on tend vers un rythme commun, les déviations observées quant au comportement moyen révélant la loi de probabilité avec laquelle un individu échappe à la synchronisation. S'il n'existe pas de synchronisation, on observe bien entendu un comportement moyen qui est un état stable.

2.2. Modèle statistique des séries chronologiques

2.2.1. Notions de stationnarité, de tendance et de composante cyclique, de composante saisonnière et de résidu

Une série chronologique est une famille de variables aléatoires $\{X_t\}_{t \in \mathcal{C}}$

\mathcal{C} est un ensemble temporel discret (par exemple \mathbb{N}) ou continu (par exemple $[0, +\infty[$) ; une série chronologique est donc un processus aléatoire discret (on dit aussi une chaîne) ou continu, indexé dans un ensemble temporel.

La série est dite stationnaire si toute partie finie $\{X_{t_1}, \dots, X_{t_n}\}$ de la famille a une loi conjointe invariante par translation du temps (i.e. a même loi conjointe que $\{X_{t_1+\theta}, \dots, X_{t_n+\theta}\}$, pour tout θ dans \mathcal{C}). Elle est dite stationnaire du second ordre si tous les X_t ont même espérance m et si l'on a ($E(X)$ désignant l'espérance^o de la variable aléatoire X) :

$$\forall t_i, t_j, \theta \in \mathcal{C}, \quad E(X_{t_i} \cdot X_{t_j}) = E(X_{t_i+\theta} \cdot X_{t_j+\theta}) \quad \S$$

Une série non stationnaire peut être décomposée en la somme (éventuellement le produit, cf. (39)) de 4 termes :

$$X_t = Z_t + C_t + S_t + W_t$$

* Z_t est une fonction (déterministe) variant lentement avec le temps appelée tendance; elle correspond à l'influence très progressive de facteurs d'effet à long terme (mais elle peut être aussi due à la dérive d'un appareil de mesure)

§ On dira stationnaire sans autre précision dans la suite, les résultats, sauf mention explicite, étant vrais dans le second sens, plus général

* La fonction C_t est en général non périodique : elle exprime les retours à la courbe représentative de la tendance ; elle est dite composante cyclique

* S_t est une fonction périodique de période T ; elle est due à l'influence de facteurs saisonniers qui reviennent à date fixe ; comme toute fonction périodique de carré intégrable de période T s'exprime comme une série de cosinus et de sinus de période les harmoniques⁰ de T , on exprime S_t en première approximation par :

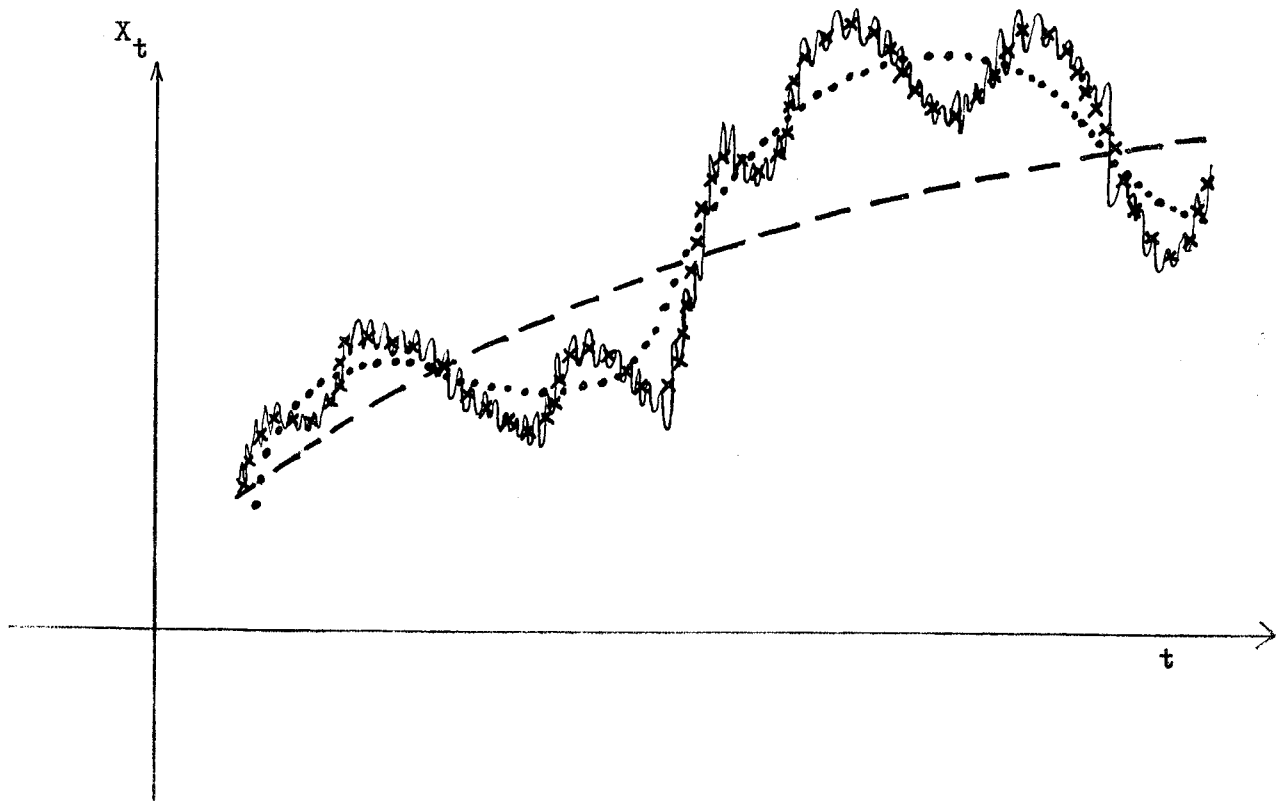
$$S_t = \rho \cos \left(\frac{2\pi}{T} t + \varphi \right)$$

S_t est dite composante saisonnière

* W_t est une variable aléatoire appelée résidu ; elle est souvent prise gaussienne, exprimant l'influence irrégulière et imprévisible de facteurs aléatoires (ce peut être un bruit de fond)

Nous représentons ci-dessous une série chronologique X_t continue (inventée ad hoc) montrant les 4 composantes.

----- Z_t , $Z_t + C_t$, xxxxx $Z_t + C_t + S_t$, ——— X_t



* hypothèse que l'on peut vérifier par un test

On fait souvent (cf. (38)) — et nous le ferons aussi à partir de maintenant — rentrer C_t dans la tendance*, donc on ne considère que trois termes :

- un terme non périodique
 - un terme périodique
 - un terme aléatoire
- } déterministes

2.2.2. Tests de stationnarité et de non périodicité

a) Dans (20) p. 11, on propose, comme validation du caractère non stationnaire, le test non-paramétrique de Friedman : on suppose que l'on dispose de n répliques^o indépendantes^o de la série chronologique (provenant de n observations indépendantes menées conjointement au cours du temps) soit X_t^1, \dots, X_t^n ; à m instants distincts t_1, \dots, t_m , on range les $\left\{ X_{t_i}^j \right\}_{i=1}^m$: on peut donc ainsi définir une fonction $R_{t_i}(j)$ égale au rang de l'observation j à l'instant t_i ; il y a stationnarité si la somme des rangs $\sum_{j=1}^n R_{t_i}(j)$ ne fluctue "pas trop" (ces fluctuations étant testées par un χ^2) ; aucune hypothèse de normalité (i.e. du caractère gaussien) de W_t n'est exigée.

b) Dans (38) p.11 et dans (34) p.463, on teste la nullité de ρ en utilisant des estimateurs obtenus par les méthodes standards de régression, si on suppose que W_t est gaussienne et que Z_t est connue.

2.2.3. Estimation des composantes de la série (dans le cas discret)

a) Estimation de Z

≠ lorsque $\rho = 0$

L'estimation la plus immédiate consiste à considérer la moyenne mobile simple sur $2k+1$ termes :

$$Y_t = \frac{1}{2k+1} \sum_{i=-k}^k X_{t+i}, \quad \text{pour } t \geq k$$

Si les W_t sont gaussiennes, centrées^o, indépendantes^o, de même variance^o σ^2 , alors Y_t est une bonne estimation de Z_t , à condition que $\frac{\sigma^2}{2k+1}$ soit petit.

≠ ou dans S_t si C_t est périodique, de période multiple de T (C_t devient alors la composante de plus basse fréquence de S_t)

L'estimation par moyenne mobile générale utilise une pondération distincte de la pondération uniforme ci-dessus :

$$Y_t = \sum_{i=-k}^k a_i X_{t+i}$$

Les a_i sont obtenus en supposant Z_t polynômiale et en appliquant une méthode des moindres carrés (cf. (38) p.7).

* lorsque $\rho \neq 0$

On utilise un opérateur moyenne mobile M qui élimine S_t et W_t en conservant Z_t :

$$MX_t = Z_t$$

Si la période T de S_t est petite et si k est suffisamment grand, on peut prendre pour M un des opérateurs précédents.

b) Estimation de S_t

* lorsque $Z_t = 0$

On pose :

$$S_t = \sum_{i=1}^T S_i \delta_t(i), \quad \text{où } \delta_t \text{ est définie par :}$$

$$\begin{cases} \delta_t(i) = 1 & \text{si } t=i+\lambda T \\ \delta_t(i) = 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

L'estimation des S_i appelés coefficients saisonniers s'effectue alors en utilisant les méthodes standards de régression^o (cf. (41)).

* lorsque $Z_t \neq 0$

① On estime d'abord Z_t par Y_t vue ci-dessus

② Ensuite, on est ramené au cas précédent en considérant la série $X_t - Y_t$ dans laquelle on a éliminé la tendance

En fait on répète souvent la procédure :

③ Soit \bar{S}_t l'estimation obtenue en ② ; on réapplique ① sur la série $X_t - \bar{S}_t$, on obtient ainsi une nouvelle estimation \bar{Y}_t de Z_t ; puis on réapplique ② sur la série $X_t - \bar{Y}_t$.

Remarque : Les estimations ci-dessus fournissent en fin de parcours, par différence avec X_t , une estimation du résidu qui en supprime les irrégularités et fait apparaître W_t comme une fonction périodique régulière de moyenne nulle ; cet effet parasite provoqué par les procédures d'estimation est dit effet Slutsky.

2.2.4. Estimation du spectre^o de la série

Le spectre d'une série chronologique est l'ensemble des fréquences des fonctions circulaires apparaissant dans sa décomposition : ci-dessus, si S_t est la seule fonction périodique, les seules fréquences seront $\frac{2\pi}{T}$ et ses harmoniques ; mais si C_t était aussi périodique de période T' , nous aurions les fréquences $\frac{2\pi}{T'}$, et ses harmoniques également dans le spectre de X_t .

a) Dans le cas où X_t est stationnaire d'espérance μ , il se trouve (cf. par exemple (37) p.7, (34) chap.V, (38) chap.IV) que, si on appelle fonction d'autocorrélation de la série la fonction définie par :

$$\forall \theta \in \mathcal{C}, \gamma(\theta) = E((X_t - \mu)(X_{t+\theta} - \mu))$$

alors le spectre peut être obtenu en transformant γ par transformation de Fourier.^o

On commence par estimer la fonction γ ; dans le cas discret on peut prendre l'estimateur :

$$\bar{\gamma}(\theta) = \frac{1}{2k+1} \sum_{i=-k}^k (X_{k+i} - Y_k)(X_{k+\theta+i} - Y_{k+\theta})$$

où Y_k est la moyenne mobile.

b) Dans le cas où X_t est non stationnaire, on étudie le spectre de la même manière à l'aide de $\bar{\gamma}$ (cf. (37) p.8) ; on met ainsi en évidence une ou plusieurs basses fréquences correspondant à S_t voire à C_t ; il existe un procédé appelé filtrage qui permet d'isoler cette composante à basse fréquence de X_t ; les hautes fréquences restantes correspondent alors à un processus stationnaire dont les variables sont corrélées^o entre

elles, le spectre des hautes fréquences apportant des renseignements sur ces corrélations : ce processus stationnaire restant n'est d'ailleurs autre que le résidu W_t ((57),(59),(94),(98),(101),(107),(111),(112),(115)).

2.2.5. Tests d'adéquation à des modèles autorégressifs

Un modèle autorégressif est un modèle paramétrique pour série chronologique stationnaire, fréquemment utilisé dans un but de prédiction et de simulation ; il permet, à partir de la connaissance des valeurs observées aux instants présent et passés immédiats, de prévoir les valeurs aux instants futurs (cf. (37) p.9). Dans le cas discret, on appelle processus autorégressif d'ordre q la série X_t telle que :

$$(i) X_t \text{ est stationnaire}$$

$$(ii) X_{t+1} = \sum_{i=0}^{q-1} a_i X_{t-i} + B_{t+1}, \quad \forall t \geq q$$

où B_t est une variable aléatoire, dite "innovation", indépendante des X_s , pour $s < t$; B_t est presque toujours un bruit blanc : il a une loi indépendante de t , qui est en général gaussienne. Les a_i sont dits coefficients d'autorégression.

Remarques : 1. Un processus vectoriel de dimension n est la donnée de n processus (X_t^1, \dots, X_t^n) ; on le note \vec{X}_t ; on peut définir dans ce cas l'analogue du modèle ci-dessus : les a_i sont alors des matrices et \vec{B}_t un vecteur aléatoire.

2. Par sa loi, le futur de l'instant t est connu, dès que l'on connaît ce qui s'est passé à l'instant t et aux instants du passé immédiat $t-1, \dots, t-q+1$; une telle propriété s'appelle propriété de Markov d'ordre q .

3. Dans le cas continu, une équation du même type que (ii) serait une équation différentielle linéaire (ou un système différentiel linéaire, dans le cas d'un processus continu vectoriel (cf. 2.1.1. supra)).

4. Un modèle autorégressif correspond à l'existence d'une mémoire à plus ou moins long terme, et non à celle d'une régulation, les a_i

ne dépendant pas des valeurs prises par les X_{t-i} .

Le choix de q est dicté par des considérations semi-empiriques : on essaie d'abord des modèles à q petit (1,2,...). En effet plus q est grand, plus il y a de paramètres a_i et plus le modèle risque donc d'être adapté ("to fit") à la réalité étudiée, mais plus les procédures d'estimation ou d'identification des a_i seront longues et complexes (cf. (38) p.88 et sq.). Dans (15) et (16), on utilise un modèle autorégressif d'ordre 1 pour rendre compte de la dépendance d'un cycle respiratoire de l'homme normal au repos vis-à-vis de ses antécédants ; mais on convient que ce modèle n'est envisageable qu'en première approximation du comportement ventilatoire physiologique au repos.

Il existe des tests d'adéquation à un modèle autorégressif, permettant de savoir s'il vaut mieux choisir un modèle d'ordre q ou un modèle d'ordre supérieur (cf. (38) p.97 et sq., cf. également (40) chap. II).

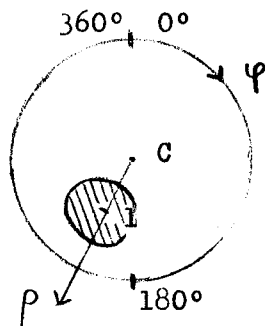
2.2.6. Méthode du Cosinor

F. HALBERG a proposé ((1), (92), (93), (36)) une méthode d'estimation et de représentation de l'estimation pour la composante périodique S_t (en supposant la tendance Z_t constante) : c'est la méthode du Cosinor (cf. aussi (109),(110)) . On décide d'appeler :

- niveau ajusté du rythme ou mésor, la valeur constante M de la tendance
- amplitude, le coefficient ρ
- fréquence angulaire, la fréquence $\frac{2\pi}{T}$
- acrophase, le déphasage φ

L'estimation de ces paramètres se fait en utilisant la méthode des moindres carrés ; celle-ci fournit un intervalle de confiance à 95% pour chaque paramètre, en particulier pour l'acrophase et l'amplitude. On a donc, pour le couple de ces deux paramètres, une ellipse de confiance, d'axes les intervalles de confiance (si l'on retenait 3 paramètres, on

aurait un ellipsoïde de confiance). on représente cette ellipse à l'intérieur d'un disque :



Représentation discale de l'estimation : $\psi = 200^\circ \pm 20^\circ$, $\rho = 1 \pm 0,5$

Des observations faites pour plusieurs séries correspondant à des phénomènes que l'on désire comparer donnent ainsi naissance à autant d'ellipses qu'il y a de séries : ces ellipses sont disjointes ou se coupent plus ou moins, ce qui permet de tirer des conclusions diverses au vu de la représentation discale.

2.3. Applications des modèles stochastiques aux exemples vus en 1.

Les modèles probabilistes vus en 2.1., surtout explicatifs, sont appliqués essentiellement en biochimie dans l'étude des métabolismes présentant des phénomènes périodiques.

La méthode du Cosinor ou des méthodes plus élaborées d'estimation ont été appliqués à l'exemple 1.2. de la mouche, aux exemples 1.3.b de variations des taux sanguins de substances diverses chez l'homme, aux exemples 1.3.d des comportements chez l'homme. Une estimation du spectre pourrait également être envisagée, mais elle n'est que rarement proposée dans les exemples ci-dessus. Des tests de périodicité sont effectués dans certains exemples du 1.3.d (cf.(20)). Dans l'exemple 1.3.c, on fait une estimation du spectre et on utilise un modèle autorégressif d'ordre 1.

On peut remarquer que, dans tous les exemples cités ci-dessus, sauf le dernier, les fréquences sont basses (i.e. les périodes longues, cir-

cadiennes ou ultradiennes) ; dans le dernier exemple, une période longue a été mise en évidence par l'analyse spectrale, mais non retenue dans l'étude ((15),(16)), qui avait surtout pour but d'étudier la dépendance entre cycles respiratoires voisins .

2.4. Conclusion

Les modèles stochastiques étudiés dans cette section sont purement temporels : des modèles spatio-temporels ((46),(45)) généralisant les séries temporelles commencent à être très utilisés ; leur outil de base est la notion de champ⁰ stochastique, continu ou discret, qui généralise celle de processus stochastique (cf. (47) pour une introduction aux champs stochastiques discrets dans le cadre du modèle d'Ising⁰) . La remarque préliminaire de la conclusion de la première section de ce chapitre laisse augurer pour la notion de champ un riche avenir ; l'outil statistique sur les champs est en cours d'élaboration ((45),(48)) ; l'introduction de paramètres spatiaux complique l'estimation, mais elle est indispensable si l'on veut, après prise en compte de facteurs de diffusion, étudier des formes nées d'oscillations spatio-temporelles .

3. Modèles déterministes

3.1. Modèles discrets⁰

On suppose que l'on peut décrire l'évolution du système oscillant par n fonctions du temps $\{x_i(t)\}_{i=1}^n$, connues à des instants discrets, l'ensemble temporel \mathcal{T} sur lequel les x_i sont connues étant souvent pris égal à \mathbb{N} . En général, il existe une relation entre les valeurs $x_i(t+1)$ et les valeurs $x_j(s)$, pour $s \leq t$; dans (42) par exemple, dans un modèle de coexistence entre n espèces, si x_i désigne la taille de la $i^{\text{ème}}$ espèce, on a une relation du type équation récurrente :

$$\forall i=1, \dots, n, \quad \forall t \in \mathcal{E}, \quad x_i(t+1) = x_i(t) e^{g_i(x_1(t), \dots, x_n(t))}$$

où les fonctions g_i quantifient les rapports entre espèces.

La relation peut être une équation aux différences (l'analogue discret d'une équation différentielle) :

$$\forall i=1, \dots, n, \quad \forall t \in \mathcal{E}, \quad x_i(t+1) - x_i(t) = g_i(x_1(t), \dots, x_n(t), t)$$

L'évolution de tels systèmes discrets est moins bien connue que celle des systèmes continus (en particulier, et bien que le sujet soit actuellement travaillé, la recherche des solutions périodiques d'un système aux différences finies a été moins étudiée que l'analogue pour un système différentiel (134)). Cependant, dans une "défense et illustration du discret", on retient dans (43) les arguments suivants :

(i) une première formalisation d'un problème concret aboutit souvent à une équation récurrente ou à une équation aux différences ; l'écriture de telles équations est aisément praticable et compréhensible par l'utilisateur non mathématicien ; ce n'est que dans un second temps que, par passage à la limite (en faisant des hypothèses de régularité sur les g_i) l'on tombe sur un système différentiel

(ii) il est souvent "dans la nature des choses" de rendre compte du réel en le discrétisant :

a) il existe des cas où les fonctions g_i ne sont pas "robustes", c'est-à-dire sont très sensibles à de petites variations de leurs variables ; il n'est donc pas question de faire un passage à la limite

b) le principe d'incertitude d'Heisenberg fixant un seuil au pouvoir de séparation peut faire douter de la validité des passages à la limite

c) la mesure expérimentale fournit une valeur moyenne qui — sous des hypothèses ergodiques^o souvent vérifiées — est à la fois spatiale et temporelle : en fait, on a moyennisé localement, au cours d'un intervalle de temps — fût-il très bref — une grandeur spatiale et on inter-

prête cette moyenne temporelle comme une moyenne spatiale mesurée à un instant précis

(iii) de toute façon, il y a discrétisation au moment du passage sur machine ; pourquoi faire un passage à la limite intermédiaire ?

L'illustration est un modèle de coexistence d'espèces (hôte-parasite) traitée de manière discrète et par passage à la limite (qui donne les équations de Lotka-Volterra).

Une autre illustration, dans (58), traite d'un modèle épidémique de manière discrète, le traitement continu étant étudié dans (44).

Dans (49) enfin, on fait le rapport avec des modèles discrets probabilistes, en perturbant d'une manière aléatoire le système aux différences finies.

3.2. Modèles continus

3.2.1. Définitions

Nous allons rappeler les principales notions élémentaires utilisées en théorie des systèmes dynamiques : espaces des états, des paramètres, système dynamique, point singulier, cycle limite, bifurcation, stabilité, fonction de Liapounov et système gradient. Ces notions ne seront en général pas redéfinies avant leur utilisation dans le chapitre III. Elles sont illustrées par de nombreux exemples dans (23), (50) ou (52).

Soit, comme en 3.1., un système dont l'évolution peut être décrite par n fonctions du temps $\{x_i(t)\}_{i=1}^n$; nous appellerons espaces des états \mathcal{E} l'espace de valeurs du vecteur $\vec{x}(t)$ de composantes les $x_i(t)$, celles-ci pouvant être des concentrations dans un système biochimique par exemple (\mathcal{E} est aussi dit espace de configuration ou espace de phase, si $x_i = \frac{d^i x_1}{dt^i}$).

Les n fonctions $x_i(t)$ peuvent en général recevoir une expression explicite à l'aide du temps t et de m paramètres $\{p_i\}_{i=1}^m$; nous appellerons espace des paramètres \mathcal{P} l'espace de valeurs du vecteur \vec{p} de com-

posantes les p_i , ceux-ci pouvant être des constantes de vitesse, le nombre de sous-unités d'un enzyme oligomérique dans un système biochimique par exemple.

\mathcal{E} (resp. \mathcal{P}) est en général une variété^o de \mathbb{R}^n (resp. \mathbb{R}^m).

On appelle système dynamique le couple formé par \mathcal{E} et un ensemble de transformations sur \mathcal{E} (i.e. d'applications de \mathcal{E} vers \mathcal{E}) suffisamment régulières, $\{\varphi_t\}_{t \in \mathcal{C}}$, telles que φ_0 soit l'identité de \mathcal{E} ; on appelle trajectoire d'origine \vec{x}_0 l'ensemble des points $\{\varphi_t(\vec{x}_0)\}_{t \in \mathcal{C}}$; une trajectoire peut être considérée comme une application de \mathcal{C} vers \mathcal{E} ; elle est en général solution d'un système différentiel :

$$\dot{\varphi}_t(\vec{x}) = \vec{F}(t, \vec{x})$$

où $\dot{\varphi}_t(\vec{x}) = \begin{pmatrix} \frac{d\varphi_t^1(\vec{x})}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\varphi_t^n(\vec{x})}{dt} \end{pmatrix}$ est la dérivée (interprétée comme un vecteur vitesse)

du vecteur $\varphi_t(\vec{x})$; \vec{F} est le second membre du système différentiel; s'il ne dépend pas explicitement de t , le système est dit autonome.

On appelle point singulier du système, un point \vec{x}_s de \mathcal{E} tel que :

$$\exists t_s \in \mathcal{C}; \quad \dot{\varphi}_t(\vec{x}_s) = \vec{0} \quad (\text{la vitesse en ce point est nulle})$$

Dans la suite, nous supposons que les transformations sont toujours définies par un système différentiel. Un point singulier \vec{x}_s vérifiera donc :

$$\exists t_s \in \mathcal{C}; \quad \vec{F}(t_s, \vec{x}_s) = \vec{0}$$

ou bien, si \vec{F} a pour composantes les fonctions $\{F_i\}_{i=1}^n$:

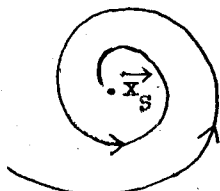
$$\exists t_s \in \mathcal{C}; \quad \forall i=1, \dots, n, \quad F_i(t_s, \vec{x}_s) = 0$$

Remarquons qu'en général \vec{x}_s n'est singulier que pour un seul instant t_s de \mathcal{C} :

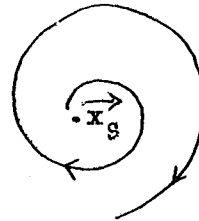
- si $t_s = -\infty$, \vec{x}_s est dit point source, ou point répulsant
- si $t_s = +\infty$, \vec{x}_s est dit point puits, ou point attractant

Dans le cas autonome, \vec{x}_s est singulier pour tous les instants de \mathcal{C} : on l'appelle alors état stationnaire^x ; on distingue 3 types d'états stationnaires : les états attractants (foyer ou noeud stable), les états répulsants (foyer ou noeud instable) et les cols ; plus précisément, nous avons :

a) \vec{x}_s est un foyer si toute trajectoire passant à son voisinage spirale autour de \vec{x}_s en s'en approchant (foyer stable) ou en s'en éloignant (foyer instable), lorsque t croît :

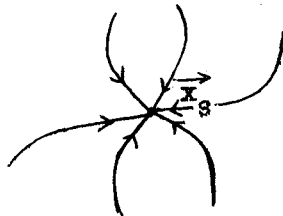


foyer stable

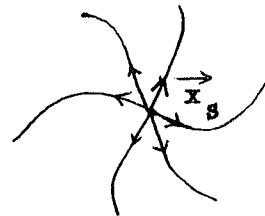


foyer instable

b) \vec{x}_s est un noeud si toute trajectoire passant à son voisinage tend vers \vec{x}_s en se comportant comme une droite au voisinage de \vec{x}_s , en s'en approchant (noeud stable) ou en s'en éloignant (noeud instable)

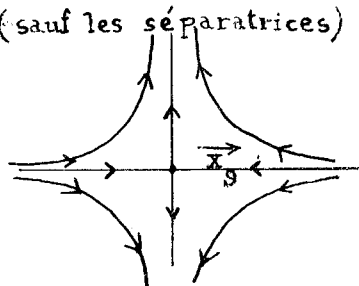


noeud stable



noeud instable

c) \vec{x}_s est dit un col si aucune trajectoire passant à son voisinage ne s'en approche ni ne s'en éloigne constamment lorsque t croît. Les trajectoires passant au voisinage ont toutes une phase d'approche et une phase d'éloignement (sauf les séparatrices) :

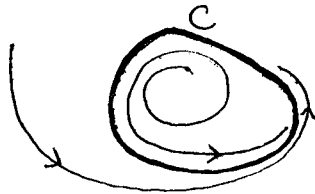


Il existe d'autres situations plus pathologiques dont nous ne parlerons pas ici(136). A partir de maintenant, nous supposons que nous sommes dans le cas autonome et que l'on a affaire à l'une des trois situations ci-dessus.

^x on dit aussi état d'équilibre ((75),(143),(144)), mais parfois dans un autre sens (60).

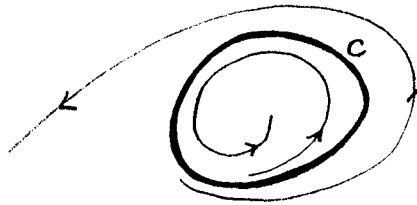
Nous appellerons trajectoire périodique ou solution périodique (dans le cas où le système dynamique est défini par un système différentiel) ou cycle limite, toute trajectoire fermée sur elle-même. Nous pouvons remarquer qu'un point d'équilibre est un cas particulier de cycle limite. On distingue trois grands types de cycles limites C :

a) attractants (stables); toute trajectoire passant à leur voisinage s'en approche lorsque t croît :

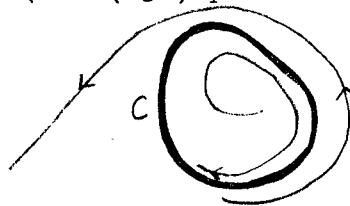


(les cycles limites stables apparaissent dans les systèmes dits dissipatifs (60),(78))

b) répulsants (instables); toute trajectoire passant à leur voisinage s'en éloigne :



c) cycles cols (mixtes) : il en existe certaines qui s'en éloignent et d'autres qui s'en approchent (cf. (131) pour un exemple) :



Il existe d'autres situations plus pathologiques, dont nous ne parlerons pas ici (en particulier les situations chaotiques ((132) et (63),(58) dans le cas discret) dans lesquelles, au voisinage de C , existent une infinité d'autres cycles ou d'états stationnaires.

Des liens très importants entre état stationnaire et cycle limite existent, comme le théorème de Poincaré qui dit : en dimension 2, le domaine intérieur à un cycle limite possède un point singulier (cf. (62) pour des résultats analogues dans le cas discret).

Définissons maintenant deux types de stabilité qu'il convient de bien distinguer :

- l'une est relative aux trajectoires, nous l'appellerons stabilité locale (on dit aussi stabilité cinétique) (133)

- l'autre est relative au réseau tissé par toutes les trajectoires qui, pour une valeur donnée \vec{p} des paramètres, a une morphologie bien précise dans \mathcal{E} : ce réseau est constitué en particulier par les trajectoires remarquables que sont les états stationnaires et les cycles limite, qu'ils soient attractants, répulsants ou cols ; leur disposition topographique relative est importante. Les autres trajectoires du réseau s'en approchent ou s'en éloignent. Cette stabilité est dite structurelle.

a) stabilité locale

Une trajectoire est (localement) stable, si toute trajectoire passant, pour $t=t_1$, au voisinage d'un de ses points reste voisine lorsque t croît de t_1 à l'infini.

Il existe des notions voisines plus fortes :

- stabilité uniforme si le critère de voisinage ne dépend pas de t_1
((52) p.119)

- stabilité asymptotique si les deux trajectoires tendent à se confondre lorsque t tend vers l'infini ((52) p.119) ; si la tendance est très rapide, exponentielle, on parle de stabilité exponentielle
((71) p.324)

Si on considère un point singulier ou un cycle limite comme des trajectoires particulières, on voit que l'adjectif stable les qualifiant ci-dessus est pris au sens de stabilité locale.

b) stabilité structurelle (cf. (67),(69))

Un système dynamique est structurellement stable si une petite perturbation dans \mathcal{P} ne modifie pas la morphologie du réseau de trajectoires.

("qu'importe si la période des cycles limites est multipliée par 100, pourvu que leur nombre et leur disposition relative restent les mêmes" (50)).

Les liens entre les deux stabilités sont très délicats et en partie conjecturels.

Nous remarquons que la seconde notion fait intervenir l'espace des paramètres \mathcal{P} : l'étude de la stabilité des cycles et des états stationnaires se fera à la fois dans \mathcal{P} et dans \mathcal{E} . Nous la présenterons rapidement dans la section suivante.

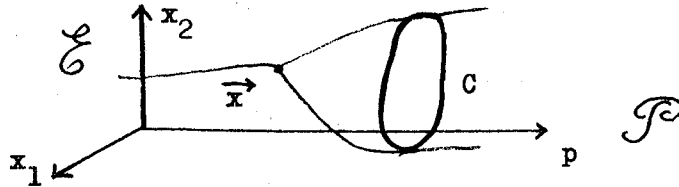
Supposons maintenant que nous nous plaçons sur une trajectoire au voisinage d'un point stationnaire stable \vec{x}_s : nous savons que, lorsque t va croître, nous allons nous rapprocher de \vec{x}_s ; plaçons-nous sur une trajectoire un peu plus éloignée de \vec{x}_s : allons-nous encore nous rapprocher de \vec{x}_s lorsque t va croître ? On décide d'appeler bassin d'attraction de \vec{x}_s l'ensemble des points de \mathcal{E} tels que toute trajectoire passant par ces points se rapproche de \vec{x}_s lorsque t croît. On parlerait de même du bassin d'attraction d'un cycle limite stable.

Le réseau des trajectoires sur \mathcal{E} se présente comme une réunion de bassins d'attraction (avec éventuellement des bassins de "répulsion" ou d'"échappement", c'est-à-dire d'attraction vers l'infini, dans une région complémentaire de celle des bassins d'attraction où il n'existe pas de cycles limites ni de points stationnaires stables). Ces bassins sont séparés par des trajectoires remarquables appelées séparatrices (le problème de leur étude est très délicat (65), (66), (70), (119)).

On dit qu'il y a bifurcation si une perturbation dans \mathcal{P} entraîne un changement de morphologie du réseau des trajectoires. Par exemple, dans la bifurcation de Hopf, un attracteur se transforme d'état stationnaire stable en un cycle limite stable :



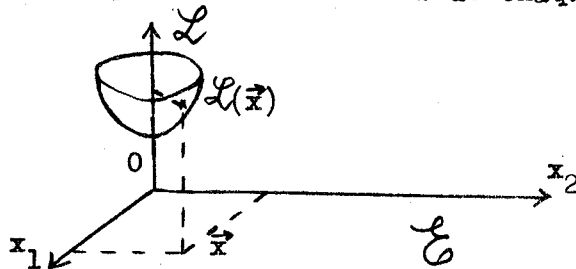
On représente les bifurcations par des diagrammes mixtes couplant \mathcal{P} et \mathcal{E} (cf. (61) pour une étude plus systématique de couplage entre \mathcal{P} et \mathcal{E}). Par exemple, si $n=2$ et $m=1$, nous représenterons la bifurcation de Hopf par le "bonnet d'astronaute" ci-dessous :



L'antenne du bonnet correspond à la branche thermodynamique (60), c'est-à-dire à des systèmes "en équilibre"; quant au reste du bonnet, il correspond à des systèmes dissipatifs (cf. (72), (73) pour d'autres exemples).

Une étude plus fine du comportement du système, lorsque l'on se déplace dans \mathcal{P} , conduirait à introduire la notion de catastrophe ((23), (50), (74) ; cf. également la remarquable revue (53), qui concerne les applications biochimiques) ; nous ne le ferons pas ici.

On appelle fonction de Liapounov ou fonction d'énergie du système (cf. par exemple (75)) une fonction \mathcal{L} réelle, définie sur \mathcal{E} , strictement positive (sauf éventuellement sur certains attracteurs), qui se comporte "un peu" comme une énergie potentielle : elle décroît au voisinage des trajectoires stables. Nous pouvons la représenter au-dessus de chaque point \vec{x} de \mathcal{E} :



$n=2$

Si l'origine 0 de \mathcal{E} est un point stationnaire stable, \mathcal{L} aura l'allure d'un puits au-dessus de 0, puits dont le point le plus bas a pour projection 0.

La recherche de fonctions \mathcal{L} permet de faciliter l'étude de la stabilité des trajectoires. S'il existe une véritable fonction potentiel \mathcal{H} ,

par un horaire judicieux de siestes (41).

7. Conclusion du chapitre II

L'introduction de la dimension temporelle en médecine n'est donc pas gratuite. Si elle aboutit à une optimisation des traitements, elle nécessite par contre une surveillance plus rigoureuse pour suivre les critères d'état pathologique et de guérison : le problème de la prise de données en continu est difficile à résoudre. Il existe maintenant des appareillages qui permettent l'analyse très fréquente des concentrations sanguines et des taux d'éléments figurés du sang — leucocytes, érythrocytes — qui servent souvent de critères de surveillance, surtout en cancérothérapie. Il existe aussi maintenant des appareillages qui permettent d'effectuer en continu la thermographie du sein (cf. (34) pour un soutien-gorge à thermographie ; le D^r GAUTHERIE de Strasbourg a également mis au point un appareillage du même type (79)). Comme souvent, à un gain dans l'amélioration du traitement correspond un coût accru des dispositifs de surveillance. Certaines méthodes sont néanmoins peu coûteuses : ce sont celles de l'autométrie où le sujet est astreint à noter à heures fixes le niveau de variables subjectives (humeur, forme physique), à effectuer des tests ((47) et (1) chap.VIII), ou à mesurer des variables objectives (température orale, débit respiratoire de pointe)(6) et (33).

Le problème du choix des critères ou marqueurs chronobiologiques est d'ailleurs toujours difficile à résoudre, que ce soit dans l'étude chronophysiologique, chronopharmacologique ou dans le diagnostic, la surveillance de la thérapie, la recherche d'un index de guérison, la prévention, la détermination du risque,...; d'autant plus qu'il faut parfois des marqueurs, comme en carcinologie, à la fois chez l'hôte et chez la tumeur. Dans (7),

on attire l'attention sur le fait que si le marqueur est du type tout ou rien (mort ou survie), il faut un grand nombre d'observations pour avoir une bonne précision statistique. Si le marqueur est une variable réelle, il faut toujours chercher à confirmer les hypothèses gaussiennes avant de calculer les intervalles de confiance, ce qui pose aussi le problème de la connaissance et de l'utilisation des outils vus dans le chapitre I.

En effet, bien que nous n'ayons pas cité le nom des méthodes utilisées dans les problèmes chronomédicaux vus dans ce chapitre, nous pouvons dire maintenant que chacun des exemples fait appel à une technique relevant des méthodes A statistiques (cf. Introduction de cette thèse) et la bonne application de cette technique est une condition nécessaire de la vérité des conclusions que nous avons seules ici rapportées.

telle que :

$\forall i=1, \dots, n, \quad F_i = - \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x_i}$, où les F_i sont les composantes du vecteur vitesse $\frac{d\vec{x}}{dt}$, le système est dit gradient (64).

Une bille lâchée sur la surface définie au-dessus de \mathcal{E} par \mathcal{H} suit une trajectoire dont on peut interpréter la projection sur \mathcal{E} comme une trajectoire du système : si le point de départ de la bille a sa projection située dans le bassin d'attraction d'un attracteur, la bille aura tendance à se diriger vers ce dernier, en projection sur \mathcal{E} . On peut ainsi visualiser le réseau des trajectoires en dessinant la surface représentative de \mathcal{H} (cf. chap. III).

Si le système est chimique ou biochimique, la recherche de \mathcal{L} peut être guidée par des considérations thermodynamiques (cf. (71), (139) et chap. III) ; sinon, il existe des procédés d'obtention plus généraux (cf. par exemple (75) ou (76)), souvent malaisés à mettre en oeuvre.

3.2.2 Méthodes générales d'étude

Les méthodes utilisées dans les études d'oscillations biologiques sont essentiellement celles liées :

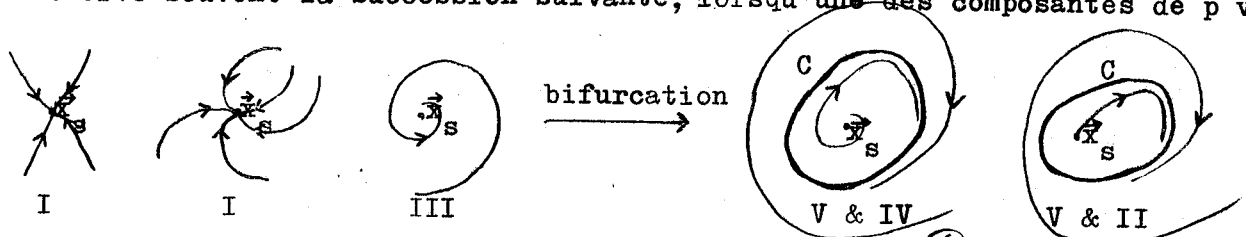
a) à la recherche des états stationnaires et à l'étude de leur stabilité, celle-ci guidant la recherche de solutions périodiques ; en effet, si l'état stationnaire est instable, on peut souvent s'attendre à trouver dans un voisinage de cet état une solution stationnaire

b) à l'étude de la stabilité de ces solutions périodiques.

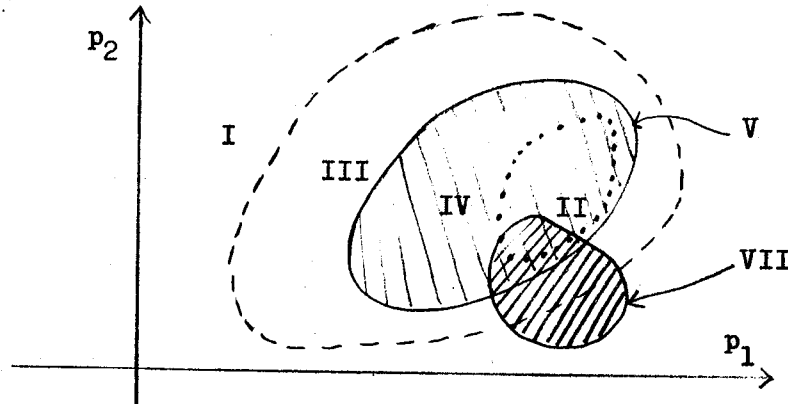
Ces méthodes donnent lieu à des investigations à la fois dans \mathcal{P} et dans \mathcal{E} ; elles conduisent à dresser dans \mathcal{P} une carte délimitant des régions paramétriques où le système possède par exemple :

{	I	un état stationnaire	noeud	stable
	II	"	"	instable
	III	"	foyer	stable
	IV	"	"	instable
	V	un cycle limite		stable
	VI	"		instable

On observe souvent la succession suivante, lorsqu'une des composantes de \vec{p} varie:



Les régions peuvent se chevaucher ; une carte dans \mathcal{P} présente souvent l'allure suivante (le comportement possible dépendant des conditions initiales) :



Nous allons donc distinguer :

1) étude dans \mathcal{D}

a) Pour étudier la stabilité d'un état stationnaire \vec{x}_s , on peut linéariser l'application \vec{F} , ce qui revient à la remplacer par sa matrice jacobienne^o : cette méthode s'appelle analyse des modes normaux (52). Elle est basée sur des résultats concernant les valeurs propres de la matrice jacobienne du type : si la partie réelle de toutes les valeurs propres est strictement négative, alors \vec{x}_s est stable (exponentiellement).

b) si l'on dispose d'une fonction de Liapounov \mathcal{L} définie au voisinage de \vec{x}_s , alors \vec{x}_s sera stable (exponentiellement) si :

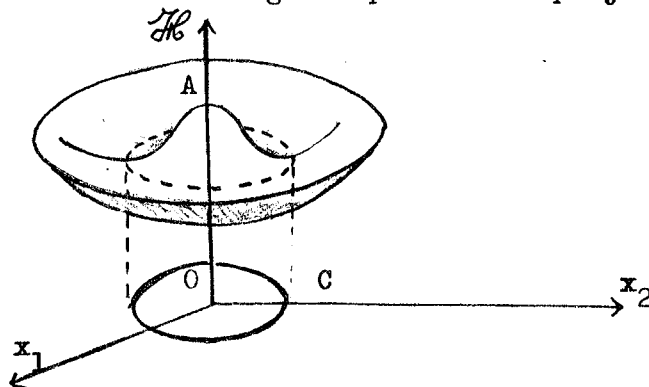
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d^2 \mathcal{L}(\vec{x}_s)}{dx^2} > 0 \quad (\text{i.e. la forme quadratique associée est strictement définie positive}) \\ \text{et} \quad \frac{d}{dt} \left(\frac{d^2 \mathcal{L}(\vec{x}_s)}{dx^2} \right) < 0 \end{array} \right.$$

où $\frac{d^2 \mathcal{L}}{dx^2}$ désigne la matrice jacobienne de $\vec{\text{grad}} \mathcal{L}$ (dite matrice hessienne^o de \mathcal{L}).

L'école de Bruxelles, sous la direction de I. PRIGOGINE, a développé un formalisme dans lequel \mathcal{L} est remplacée par l'opposé de l'entropie : $-S$; un bilan entropique, suivi du calcul de la matrice jacobienne $\delta^2 S$ de $\overrightarrow{\text{grad}} S$ permet donc d'étudier la stabilité (60). On peut montrer que, dans le cas d'un système chimique ouvert, la méthode de Prigogine est identique à celle des modes normaux (cf. Appendice II).

c) Si \overrightarrow{x}_s est instable, on peut suspecter l'existence au voisinage de \overrightarrow{x}_s d'un cycle limite : on connaît des théorèmes généraux d'existence (144) et un critère de non-existence ((52), généralisé (138)). En dimension 2, on peut ainsi chercher une courbe fermée en chaque point de laquelle les vecteurs vitesse définis par \overrightarrow{F} sont intérieurs à la courbe et se dirigent donc vers \overrightarrow{x}_s : on sera alors assuré d'avoir, à l'intérieur de la courbe fermée, un cycle limite stable entourant \overrightarrow{x}_s (cf. par exemple (82)).

d) Les critères de stabilité des cycles limites qui font intervenir par exemple la circulation du vecteur $(\frac{\partial F_1}{\partial x_1}, \frac{\partial F_2}{\partial x_2})$, si $n=2$, le long du cycle limite ((83) p.153), ne sont pas opératoires (i.e. conduisent rarement à des vérifications numériques aisées). S'il existe une fonction potentiel \mathcal{H}_0 , on peut étudier plus aisément la stabilité du cycle C, en regardant si \mathcal{H}_0 forme une "gouttière" dont la projection du "fond" est C. Dans l'exemple ci-dessous C est un cycle stable entourant un point d'équilibre instable situé à l'origine O (ce point correspond à un maximum local de \mathcal{H}_0). On peut facilement s'imaginer le comportement d'une bille lâchée au voisinage du point A de projection O :



e) Enfin il existe une méthode souvent utilisée (surtout dans les applications biochimiques), celle du quasi-état stationnaire (ou état stationnaire partiel) : un tel état annule certaines des composantes F_i de \vec{F} (cf. par exemple (53) p.27 et sq. ; cf. aussi (140)).

Exemple : $n=2$

$$F_1(\vec{x}_q) = 0 \quad , \quad F_2(\vec{x}_q) \text{ quelconque}$$

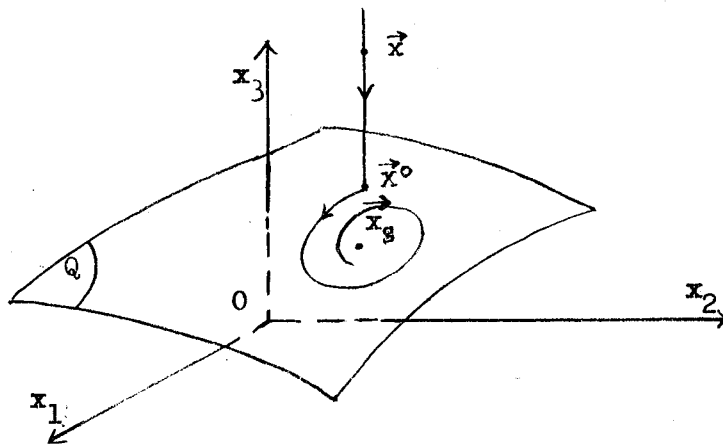
Cette équation définit une partie Q de \mathcal{E} qui possède les véritables états stationnaires. Son étude présente surtout un intérêt lorsque certains des F_i s'écrivent :

$$F_i = \frac{1}{\mu_i} G_i \quad , \quad \text{où } \mu_i \text{ est très petit.}$$

On considère alors souvent la partie Q de \mathcal{E} formée des quasi-états stationnaires annulant les F_i et on regarde comment le mouvement se fait sur cette partie Q (qui est en général une surface) et en dehors ((53), (89)).

Exemple : $n=3$

$$F_3 = \frac{1}{\mu} G_3$$



Hors de la surface Q , le mouvement est rapide ; il est défini par :

$$\begin{cases} x_1 \simeq x_1^0 = \text{cste} \\ x_2 \simeq x_2^0 = \text{cste} \\ \dot{x}_3 \simeq \frac{1}{\mu} G_3(x_1^0, x_2^0, x_3) \end{cases}$$

Sur la surface Q , le mouvement est en général plus lent ; il est défini par :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = F_1(x_1, x_2, x_3) \\ \dot{x}_2 = F_2(x_1, x_2, x_3) \\ G_3(x_1, x_2, x_3) = 0 \end{cases} \iff \vec{x} \in Q$$

2) étude dans \mathcal{P}

Chaque fois que la nature d'un attracteur change lorsque \vec{p} varie dans \mathcal{P} , il y a bifurcation, par exemple sur la frontière entre état stationnaire stable et cycle limite stable : il existe des théorèmes, qui permettent de trouver ces frontières ((84),(85)), mais ces théorèmes ne donnent des renseignements qu'au voisinage de ces frontières ; en particulier, ils ne disent pas ce qu'il advient de la stabilité du cycle lorsque l'on s'éloigne de la frontière.

3) étude de \mathcal{E} et \mathcal{P} couplés

Elle s'intéresse aux diagrammes mixtes tels que celui de la page 24. Cette étude est toujours très complexe ((61),(50),(74)) ; nous n'en parlerons pas ici.

3.3. Applications des modèles déterministes aux exemples vus en 1.

L'exemple 1.1.1., comme d'ailleurs plus généralement les problèmes de régulation biochimique, utilisent les méthodes ci-dessus ((53),(145) et chap. III). L'exemple 1.1.2. a également été traité à l'aide de méthodes topologiques ((25),(26)). Les exemples 1.4. les utilisent aussi, comme nous l'avons vu. On rencontre d'autres applications en épidémiologie (44) et dans les modèles de régulation de l'expression génétique (par exemple (6) et (54)).

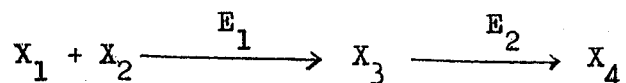
3.4. Conclusion

Il est rare d'obtenir des conditions analytiques d'oscillations d'un système, mais il existe des méthodes empiriques qui suggèrent leur existence et fa-

cilitent leur mise en évidence ((7),(68),(77)) :

il semble nécessaire d'avoir des effets s'exerçant de manière antagoniste et retardée, de même ordre de grandeur, que l'on peut classer en inhibiteurs rétro ou antéactifs et activateurs rétro ou antéactifs — s'il existe un antagonisme, mais si les effets contraires ne sont pas du même ordre de grandeur, on observe des échappements.

Exemple : dans une succession de 2 réactions biochimiques catalysées par les enzymes E_1 et E_2 , formant un système ouvert, on peut avoir :



1) si X_1 active E_1 , c'est un activateur antéactif ; il y a activation par le substrat

2) si X_4 active E_1 , c'est un activateur rétroactif ; il y a activation avec délai par un produit lointain

3) si X_2 inhibe E_1 , c'est un inhibiteur antéactif ; il y a inhibition par le substrat

4) si X_3 inhibe E_1 , c'est un inhibiteur rétroactif ; il y a inhibition par le produit

Des règles simples, comme celles de J. HIGGINS (77) permettent de classer les effets antagonistes :

activation par le substrat	}	s'oppose à	{	inhibition par le substrat
ou				ou
inhibition par le produit				activation par le produit

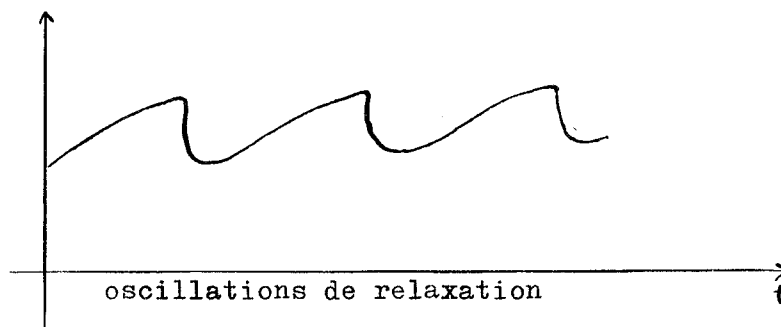
D'autre part comme dans la conclusion de la section précédente, les modèles déterministes spatio-temporels sont plus généraux que ceux présentés ci-dessus : la diffusion modifie les systèmes différentiels par l'introduction de dérivées partielles secondes qui les transforment en systèmes aux dérivées partielles, dont le traitement est en général plus complexe ((26),(60),(105),(114),(120)).

Enfin certains des problèmes de synchronisation soulevés dans la section 1. peuvent être traités théoriquement, ainsi que la coexistence de plus de deux oscillateurs dans un système constitué par un couplage d'oscillateurs (cf. (2),(91),(95),(100),(141)).

4. Conclusion du chapitre I

La synthèse des méthodes 2. et 3. peut être réalisée, mais il s'agit de modèles très académiques : ils ont rarement été mis en oeuvre encore pratiquement (sauf peut-être dans l'aéronautique) ; il s'agit de modèles spatio-temporels stochastiques ((31),(32),(33),(79),(88),(135),(137),(142)) pour lesquels existe une procédure statistique d'estimation ou d'identification ((51),(45)). Notons enfin, pour être complet, que des méthodes utilisant la théorie des graphes ((86),(87),(90)) peuvent être utilisées au préalable, lorsque le système est très complexe et comporte plusieurs sous-systèmes interdépendants (comme le système résultant de l'intrication de plusieurs métabolismes) (cf. aussi (102)).

Remarquons enfin que, outre la possibilité de dégager le rôle des divers paramètres dans la genèse du rythme (études de stabilité), outre celle de simuler et de faire des prédictions, les méthodes vues en 3., que nous avons appelées méthodes B dans l'introduction, ont cet avantage sur les méthodes A de s'appliquer avec la même facilité aux oscillations "sinusoïdales" qu'aux oscillations de relaxation que l'on rencontre si fréquemment en biologie :



- (1) REINBERG A.
Des rythmes biologiques à la chronobiologie
Gauthier-Villars Paris (1977)
- (2) PAVLIDIS T.
Biological oscillators : their mathematical analysis
Acad. Press New-York (1973)
- (3) KOHLER C.
Le temps et nous
Cahiers Médicaux Lyonnais 50, 2937-2944 (1974)
- (4) BUNNING E.
Die physiologische Uhr
Springer Berlin (1963)
- (5) KLEIN C. & DARMON M.
Effects of c-AMP pulses on adenylate cyclase and the phosphodi-
esterase inhibitor of D -discoidium
Nature 268, 76-78 (1977)
- (6) GOODWIN B.C.
Temporal organization in cells
Acad. Press New-York (1963)
- (7) LAMRANI B.
Thèse Sciences Eco. Aix-Marseille, 492 pages (1977)
- (8) SAUNDERS D.S.
The biological clock of insects
Scientific American 234, 114-121 (1976)
- (9) LAMOUCHE A.
La théorie harmonique tVII Rythmologie universelle
Gauthier-Villars Paris (1966)
- (10) PYE E.K.
Glycolytic oscillations in cells and extracts of yeast - some
unsolved problems
in CHANCE B. & al.
Biological & biochemical oscillators
Acad. Press New-York (1973)
- (11) DUYSSENS L.N.M. & AMESZ J.
Biochim. Biophys. Acta 24, 19 (1957)
- (12) CHANCE B., HESS B. & BETZ A.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 16, 182 (1964)

- (13) BRACHET P.
 Comment les amibes sociales se différencient
 La Recherche 67, 476-479 (1976)
- (14) JOUVET M.
 Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil
 Ed. du CNRS Paris (1965)
- (15) BENCHETRIT G. & PHAM DINH T.
 Analyse d'une étude statistique de la ventilation cycle par cycle
 chez l'homme au repos
 Biométrie humaine 8, 7-19 (1973)
- (16) BENCHETRIT G. & PHAM DINH T.
 Un essai d'analyse statistique des séries de données respiratoires
 Revue de Stat. Appl. 22, 51-68 (1974)
- (17) SIFFRE M.
 Expérience hors du temps
 Fayard Paris (1972)
- (18) REINBERG A. & APFELBAUM M.
 Les rythmes biologiques
 Concours Médical 91, 5988-5995 (1969)
- (19) REINBERG A.
 Nouvelles acquisitions en chronobiologie humaine
 Le Courrier du CNRS 22, 5-8 (1976)
- (20) POIREL C.
 Les rythmes circadiens en psychopathologie
 Masson Paris (1975)
- (21) SAUNDERS P.T.
 Oscillations in tropical ecosystems
 Nature 261, 525 (1976)
- (22) ZHABOTINSKY A.M.
 A study of a self-oscillatory chemical reaction
 in op. cit. supra cf. (10), 89-96
- (23) BRUTER C.P.
 Topologie et perception
 t I, II Maloine-Doin Paris (1976)
- (24) RUBINOW S.I.
 Introduction to mathematical biology
 Wiley New-York (1975)
- (25) RUBINOW S.I.
 Mathematical problems in the biological sciences
 Regional Conf. Series in Appl. Math. Siam (1973)

- (26) PRIGOGINE I.
L'ordre par fluctuation et le système social
in LICHNEROWICZ A., PERROUX F. & GADOFFRE G.
L'idée de régulation dans les sciences , 153 - 191
Maloine-Doin Paris (1977)
- (27) WALTER G.
Enzyme kinetics
Ronald Press London (1966)
- (28) CHRISTIANSEN J.A.
On observable discontinuities and coherence in the kinetics of
enzymically reacting systems
Acta Chem. Scand. 14, 107-110 (1960)
- (29) CHRISTIANSEN J.A.
Periodic enzymic reactions and their possible applications
Adv. Enzymol. 23, 83-127 (1961)
- (30) OPPENHEIM I., SHULER K.E., WEISS G.H.
Stochastic processes in chemical physics : the master equation
MIT Press Cambridge (Mass.) (1977)
- (31) DEMONGEOT J.
A stochastic model for the regulation of cellular metabolism
in BARRA J.R. & al
Recent developments in statistics ,
655-662 North Holland Amsterdam (1977)
- (32) DEMONGEOT J.
Au sujet de quelques modèles stochastiques appliqués à la biologie
Thèse Grenoble , 147 pages (1975)
- (33) Mc QUARRIE D.A.
Stochastic approach to chemical kinetics
J. Appl. Prob. 4, 413 (1967)
- (34) HANNAN E.J.
Multiple time series
Wiley New-York (1970)
- (35) REINBERG A.
Bases expérimentales pour la chronothérapie , 127-149
in Actes XIV^e Congrès Int. Thérap. Montpellier
Expansion scientifique Paris (1977)

- (36) HALBERG F. & al.
Steps toward a cancer chronopolytherapy, 151-196
in loc. cit. supra (35)
- (37) JENKINS G.M. & WATTS D.G.
Spectral analysis and its applications
Holden Day New-York (1968)
- (38) PHAM DINH T.
Introduction à l'analyse statistique des séries temporelles
Cours DEA Grenoble, 121 pages (1975)
- (39) SPIEGEL M.R.
Statistique in Schaum's Outline Series
McGraw-Hill New-York (1976)
- (40) PHAM DINH T.
Estimation et test dans les modèles paramétriques de processus
stationnaires
Thèse Grenoble, 179 pages (1975)
- (41) ANDERSON T.W.
The statistical analysis of time series
Wiley New-York (1971)
- (42) HAUSSMANN U.G.
Coexistence of species in a discrete system, 73-82
in LEVIN S.
Mathematical problems in biology
Lect. Notes in Biomaths 2, Springer (1974)
- (43) INNIS G.
Dynamic analysis in "soft science" studies : in defense of
difference equations, 102-122
in op. cit. supra (42)
- (44) HETHCOTE H.W.
Asymptotic behaviour and stability in epidemic models, 83-92
in op. cit. supra (42)
- (45) BESAG J.E.
Spatial interaction and the statistical analysis of lattice
systems
J.Royal Stat. Soc. 36, 192-236 (1974)
- (46) LIGGETT T.M.
The stochastic evolution of infinite systems of interacting
particles, 188-249
in S^t Flour VI, Lect. Notes in Maths 598, Springer (1977)

- (47) SPITZER F.
Introduction aux processus de Markov à paramètres dans Z^v , 115-189
in S^t Flour III, Lect. Notes in maths 390
Springer (1974)
- (48) PICKARD D.K.
Asymptotic inference for an Ising lattice
J. Appl. Prob. 13, 486-497 (1976)
- (49) JEFFRIES C.
Probabilistic limit cycles, 123-131
in op. cit. supra (42)
- (50) BRUTER C.P.
Modèles dynamiques pour les rythmes biologiques
Bull. Gr. Et. Rythmes Biol. 8, 131-151 (1976)
- (51) LE BRETON A.
Sur l'estimation de paramètres dans les modèles différentiels
stochastiques multidimensionnels
Thèse Grenoble, 177 pages (1976)
- (52) MINORSKY N.
Nonlinear oscillations
Van Nostrand London (1962) (rééd. Krieger (1974))
- (53) HEINRICH R., RAPOPORT S.M. & RAPOPORT T.A.
Metabolic regulation and mathematical models
Prog. Biophys. Molec. Biol. 32, 1-82 (1977)
- (54) TURNER J.S.
Nonequilibrium thermodynamics, 249-342
in SCHIEVE W.C. & TURNER J.S.
Lect. Notes in Physics 28 Springer (1974)
- (55) GOLDBETER A. & CAPLAN R.S.
Oscillatory Enzymes
Annual Review of bioph. and bioeng. 5, 449-476 (1976)
- (56) HESS B., BOITEUX A., BUSSE H. & GERISCH G.
Spatio-temporal organization in chemical and cellular systems
in NICOLIS G. & LEFEVER R.
Membranes, dissipative structures and evolution, 137-168
Adv. in chem. physics 29 (1975)
- (57) MILSUM J.H.
Biological control systems analysis
Mc Graw-Hill New-York (1966)

- (58) COOKE K.L., CALEF D.F. & LEVEL E.V.
 Stability or chaos in discrete epidemic models, 73-93
 in LAKSHMIKANTHAM V.
 non linear systems and applications
 Acad. Press New-York (1977)
- (59) LEVINE B.
 Fondements théoriques de la radiotechnique statistique , t.II
 Editions Mir Moscou (1973)
- (60) GLANSDORFF P. & PRIGOGINE I.
 Structure, stabilité et fluctuations
 Masson Paris (1971)
- (61) MBAEYI M.
 Geometrical structure as a guide to control structure in biological systems
 à paraître in Revue de biomath.
- (62) HALE J.K.
 Discrete dissipative processes, 207-224
 in Lect. Notes in Maths 564 Springer (1977)
- (63) KAPLAN J.L. & MAROTTO F.R.
 Chaotic behaviour in dynamical systems, 199-210
 in op. cit. supra (58)
- (64) SMALE S.
 On gradient dynamical systems
 Ann. of Maths 74, 199-206 (1961)
- (65) ELDERKIN R.H.
 Separatrix structure for regions attracted to solitary periodic solutions, 7-12
 in CESARI L., HALE J.K. & LA SALLE J.P.
 Dynamical systems
 Acad. Press New-York (1976)
- (66) HARTZMAN C.S.
 Singular points and separatrices, 19-24
 in op.cit. supra (65)
- (67) ROBINSON R.C.
 Structural stability theorems, 33-36
 in op. cit. supra (65)
- (68) BANKS H.T.
 Delay systems in biological models : approximation techniques
 in op. cit. supra (58) , 21-36

- (69) PALIS J.
Structural stability theorems, 223-232
in Proc. Symp. Pure Math. of AMS 14 (1968)
- (70) MARKUS C.
Global structure of ordinary differential equations in the plane
Trans. Am. Math. Soc. 76, 127-148 (1954)
- (71) DE SOBRINO L.
The Glansdorff-Prigogine thermodynamic stability
J. Theor. Biol. 54, 323-333 (1975)
- (72) TOMITA K. & KITAHARA K.
A model for oscillating chemical reactions
Bioph. Chem. 3, 125-141 (1975)
- (73) REICH J.G. & SEL'KOV E.E.
Mathematical analysis of metabolic networks
FEBS Letters 40, 119-127 (1974)
- (74) THOM R.
Stabilité structurelle et morphogénèse
Ediscience Paris (1972)
- (75) LIFERMANN J.
Systèmes linéaires
Masson Paris (1972)
- (76) LA SALLE J. & LEFSCHETZ S.
Stability by Liapounov's direct method
Acad. Press New-York (1961)
- (77) HIGGINS J.
A chemical mechanism for oscillation of glycolytic intermediates
in yeast cells
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 51, 989-994 (1964)
- (78) NICOLIS G.
Stability and dissipative structures in open systems
Adv. in chem. physics 19, 209-324 (1971)
- (79) KERNER E.H.
Statistical-mechanical theories in biology, 325-352
in op. cit. supra (78)
- (80) GUREL O.
Bifurcation theory in biochemical dynamics
FEBS Proceedings 25, 81-89 (1972)
- (81) KRASNOSELSKI M.A.
Positive solutions of operator equations
Noordhoff New-York (1964)

- (82) HYVER C.
Contribution à l'étude des phénomènes oscillatoires dans certains systèmes de transformations
Thèse Toulouse, 183 pages (1974)
- (83) STRUBLE R.A.
Nonlinear differential equations
Mc Graw-Hill New-York (1962)
- (84) HSU IN-DING & KAZARINOFF N.D.
An applicable Hopf bifurcation formula and instability of small periodic solutions of the Field-Noyes Model
J. of math. anal. & appl. 55, 61-89 (1976)
- (85) POORE A.B.
On the theory and application of the Hopf-Friedrichs bifurcation theory
Arch. for rat. mechanics & anal. 60, 371-393 (1976)
- (86) CLARKE B.L.
Graph theoretic approach to the stability analysis of steady state chemical reaction networks
J. of chem. physics 60, 1481-1492 (1974)
- (87) DELATTRE P.
L'évolution des systèmes moléculaires
Maloine Paris (1971)
- (88) NAKANISHI T.
Stochastic analysis of an oscillating chemical reaction
J. of Phys. Soc. Japan 32, 1313-1322 (1972)
- (89) GRAY B.F. & AARONS L.J.
Small parasitic parameters and chemical oscillations
Faraday Symp. Chem. Soc. 9, 129-136 (1975)
- (90) ATLAN H.
Les modèles dynamiques en réseaux et les sources d'information en biologie, 95-131
in LICHNEROWICZ A., FERROUX F. & GADOFFRE G.
Structure et dynamique des systèmes
Maloine Paris (1971)
- (91) MAREK M. & STUHL I.
Synchronization in two interacting oscillatory systems
Bioph. Chemistry 3, 241-247 (1975)

- (92) HALBERG F.
 Physiologic considerations underlying rhythmometry with special
 reference to emotional illness, 73-126
 in de AJURIAGUERRA J.
 Cycles biologiques et psychiatrie
 Masson Paris (1968)
- (93) HALBERG F.
 Some aspects of biologic data analysis, 13-22
 in ASCHOFF J.
 Circadian clocks
 North Holland Amsterdam (1965)
- (94) MERCIER D.M.A.
 The limitations of detection of periodicities in random noise
 in op. cit. supra (93), 23-30
- (95) MERCIER D.M.A.
 The behaviour of multiple oscillator systems, 64-73
 in op. cit. supra (93)
- (96) PITTENDRIGH G.S.
 On the mechanism of the entrainment of a circadian rhythm by
 light cycles, 277-297
 in op. cit. supra (93)
- (97) LOFTS B.
 Animal photo-periodism
 E. Arnold London (1970)
- (98) KREUZBERG K.H., RICHTER O., MARTIN W. & BETZ A.
 Statistical analysis of NADH oscillations in the yeast saccha-
 romyces carlsbergensis fermenting on different sugars
 J. interdiscipl. Cycle Res. 8, 135-146 (1977)
- (99) ROBLIN G.
 Les rythmes endogènes des mouvements foliaires chez Mimosa pudica L.
 J. interdiscipl. Cycle Res. 8, 89-109 (1977)
- (100) KUHNKE K.
 Phase response and entrainment : model computations on their
 relation using Wever's oscillator model
 J. interdiscipl. Cycle Res. 8, 147-160 (1977)
- (101) HAGGAN V.
 The detection of circadian rhythms in physiological data with
 periodically missing observation points
 J. interdiscipl. Cycle Res. 8, 161-174 (1977)

- (102) KROHN K., LANGER R. & RHODES J.
Transformations, semigroups and metabolism, 130-140
in MESAROVIC M.D.
Systems theory and biology
Springer New-York (1968)
- (103) PHIPPS D.F. & JENNER F.A.
Fitting rhythmic biological data by means of Volterra integro-
differential equations
J. interdiscipl. Cycle Res. 8, 77-87 (1977)
- (104) WINFREE A. T.
Some principles and paradoxes about the phase control of biological
oscillations
J. interdiscipl. Cycle Res. 8, 1-14 (1977)
- (105) CHERRUAULT Y.
Evolution des systèmes moléculaires ; simulation numérique
dans le plan
Rapport scientifique 1975-76
Labo Medimat Paris VI, 115 pages (1976)
- (106) RYBAK B.
Une approche axiomatique de l'homéostasie
J. interdiscipl. Cycle Res. 1, 43-47 (1970)
- (107) SOLLBERGER A.
Problems in the statistical analysis of short periodic
time series
J. interdiscipl. Cycle Res. 1, 49-88 (1970)
- (108) KUHNKE K.
Model computations on the relation of phase response
and entrainment in the circadian rhythm
J. interdiscipl. Cycle Res. 6, 103-110 (1975)

(109) VAN CAUTER E. & HUYBERECHTS S.

Problems in the statistical analysis of biological time series :
the cosinor test and the periodogram

J. interdiscipl. Cycle Res. 4, 41-58 (1973)

(110) VAN CAUTER E.

Methods for the analysis of multifrequential biological time series

J. interdiscipl. Cycle Res. 5, 131-148 (1974)

(111) CHOU B.J. & BESCH E.L.

A computer method for biorhythm evaluation and analysis

J. interdiscipl. Cycle Res. 5, 149-160 (1974)

(112) HERTELEER A.

Practical considerations in the study of spectral analysis of
discrete processes

J. interdiscipl. Cycle Res. 6, 241-248 (1975)

(113) BENCHETRIT G., CAILLE D., PHAM DINH T. & VIBERT J.F.

Synchronisation et entraînement de la décharge phrénique par
les afférences pulmonaires

Commun. 45^e Réunion Physiol. Grenoble (1977)

à paraître in J. de Physiol.

(114) CHERRUAULT Y. & LORIDAN P.

Modélisation en biomédecine

Masson

Paris

(1977)

(115) MAX J.

Méthodes et techniques de traitement du signal et applications aux
mesures physiques

Masson

Paris

(1977)

- (116) PIELOU E.C.
 Mathematical ecology
 Wiley New-York (1977)
- (117) WIELGOLASKI F.E.
 A grazing lands simulation model, 45-83
 in CHARNES A. & LYNN W.R.
 Mathematical analysis of decision problems in ecology
 Lect. Notes in Biomaths 5, Springer (1975)
- (118) TYSON J.J.
 The Belousov-Zhabotinskii reaction
 Lect. Notes in Biomaths 10, Springer (1976)
- (119) HYVER C.
 Remarques sur le passage d'un comportement qualitatif à un autre
 Bull. Gr. Et. Rythmes Biol. 9, 77-102 (1977)
- (120) LEFEVER R.
 Dissipative structures in reaction-diffusion systems
 in THOMAS D. & KERNEVEZ J.P.
 Analysis and control of immobilized enzyme systems
 North Holland Amsterdam (1976)
- (121) JEREBZOFF S.
 Bases moléculaires des rythmes circadiens et d'autres types
 de systèmes cellulaires périodiques
 Bull. Gr. Et. Rythmes Biol. 9, 3-18 (1977)
- (122) HASTINGS J.W. & SCHWEIGER H.G.
 Life Sciences report 1, Dahlem Konferenz Berlin (1975)
 Abakon Berlin (1975)
- (123) GOLDBETER A., ERNEUX T. & SEGEL L.A.
 Excitability in the adenylate cyclase reaction in Dictyostelium
 discoideum
 à par. in Nature (1978)
- (124) WAGNER E., STROEBELE L. & FROSCH S.
 Endogenous rhythmicity and energy transduction v. rhythmicity
 in adenine nucleotides and energy charge in seedlings of Chenopodium
 rubrum

J. interdiscipl. Cycle Res. 5, 77-88 (1974)

(125) CUMMINGS F.W.

A biochemical model of the circadian clock

J. Theor. Biol. 55, 455-470 (1975)

(126) THAMES H.D. & ELSTER A.D.

Equilibrium states and oscillations for localized two-enzyme kinetics :
a model for circadian rhythms

J. Theor. Biol. 59, 415-427 (1976)

(127) KAUS P.

Possible adaptive values of the resonant slave in biological clocks

J. Theor. Biol. 61, 249-265 (1976)

(128) DIAMOND P.

Domains of stability and resilience for biological populations
obeying difference equations

J. Theor. Biol. 61, 287-306 (1976)

(129) CUSHING J.M.

Stable limit cycles of time dependent multispecies interactions

Math. Biosciences 31, 259-273 (1976)

(130) CUSHING J.M.

Integrodifferential equations and delay models in population
dynamics

Lect. Notes in Biomaths 20, Springer (1977)

(131) FER F.

L'irréversibilité, fondement de la stabilité du monde physique

Gauthier-Villars Paris (1977)

(132) RÖSSLER O.N.

Chaos in the Zhabotinskii reaction

Nature 271, 89-90 (1978)

(133) GILLE J.C.

Introduction aux systèmes asservis non linéaires

Dunod Paris (1977)

- (134) BEDDINGTON J.R., FREE C.A. & LAWTON J.H.

Dynamic complexity in predator prey models framed in difference equations

Nature 255, 58-60 (1975)

- (135) BAJER D. & FREJDLIN M.I.

Théorèmes sur les grands écarts et stabilité dans le cas de perturbations aléatoires

Dokl. Akad. Nauk SSSR 235, 253-256 (1977)

- (136) POINCARÉ H.

Oeuvres complètes t.I

Gauthier-Villars Paris (1951)

- (137) DERBENEV Y.S. & KHEJFETS S.A.

Dérivation de l'équation cinétique pour un système type à spectre discret sans hypothèse d'amortissement des corrélations

Teor. Mat. Fiz. 31, 220-232 (1977)

- (138) KURTH R.

A generalization of Bendixson's negative criterion

Rend. Sc. Fis. Mat. e Nat. Lincei 54, 533-535 (1973)

- (139) VASSALO-PEREIRA J.

Un théorème d'invariance en théorie des cycles limites

C.R.Acad.Sci. 285, 801-804 (1977)

- (140) TAKENS F.

Constrained equations ; a study of implicit differential equations and their discontinuous solutions

in HILTON P.

Structural stability, the theory of catastrophes, and applications in the sciences

Proc. Conf. Battelle Seattle Res. Center (1975)

Lect. Notes in Maths 525, Springer (1976)

(141) BOON P.N.M. & STRACKEE J.

A population of coupled oscillators

J. Theor. Biol. 57, 491-500 (1976)

(142) TOMITA K., OHTA T. & TOMITA H.

Irreversible circulation and orbital revolution

Prog. of Theor. Physics 52, 1744-1765 (1974)

(143) PONTRIAGUINE L.

Equations différentielles ordinaires

Mir Moscou (1969)

(144) KRASNOSEL'SKII M.A.

Translation along trajectories of differential equations

Transl. of Math. Monographs 19

American Math. Soc. Providence (1968)

(145) SAVAGEAU A.

Biochemical systems analysis ; a study of function and design
in molecular biology

Addison-Wesley Reading (1977)

(146) CHRISTEN Y.

La chronogénétique

La Recherche 55, 374-375 (1975)

(147) GEDDA L. & BRENCI G.

La chronogénétique

Hermann Paris (1975)

C H A P I T R E I I

Applications médicales

1. Introduction

Nous nous proposons, dans ce chapitre, de donner des applications médicales de la chronobiologie. Ces applications se regroupent en diverses disciplines dont la dénomination s'est faite en faisant précéder du préfixe chrono- le nom usuel de la discipline concernée.

Notre exposé sera plus un catalogue qu'une synthèse ou une présentation critique dont nous sommes incapable du fait de notre savoir médical limité et également du fait de la jeunesse de la chronomédecine qui foisonne et se développe sur de nombreux fronts entre lesquels il est difficile de dégager l'essentiel.

Nous verrons donc successivement des applications en :

a) chronophysiologie

concernant le cycle cellulaire, l'endocrinologie, la nutrition et le sommeil

b) chronotoxicologie

concernant l'effet de l'administration de toxiques sur la modification de certains rythmes

c) chronopharmacologie

concernant : * la chronopharmacocinétique, c'est-à-dire le catabolisme des drogues dans un organisme doué de rythmes internes

* la chronergie, c'est-à-dire l'action des drogues sur cet organisme et sur ses rythmes internes globaux

* la chronesthésie,[■] c'est-à-dire les variations périodiques de la sensibilité locale (cellules-, tissus-, organes-cibles)

Les variations prises en compte par les trois notions ci-dessus sont dues à l'horaire d'administration ; elles sont différentes chez l'homme sain et chez l'homme malade, et même chez ce dernier, dans la partie saine et dans la partie malade de son organisme, les variations d'un rythme comme celui du cycle cellulaire peuvent être différentes.

■ ce concept est à la limite entre la physiologie et la pharmacologie

d) chronopathologie

concernant : * les maladies qui entraînent des modifications de la chronophysiologie

* les maladies chroniques douées de manifestations cycliques au cours de leur déroulement chez un individu

* les maladies qui présentent des manifestations de caractère cyclique à l'échelle d'une population (élévation périodique du nombre de cas d'une maladie aiguë ou de crises d'une maladie chronique)

e) chronothérapie

concernant l'administration cyclique de drogues ou de moyens physiques thérapeutiques (comme les radiations ionisantes) à des heures soigneusement programmées de manière à optimaliser les résultats du traitement en tenant compte de toutes les données apportées par les disciplines ci-dessus.

2. Chronophysiologie2.1. Cycle cellulaire (d'après M.LIPKIN dans (8))

Toute population cellulaire présente des individus à diverses phases de leur existence. Les individus dans une même phase forment un compartiment ; on distingue, en ce qui concerne le cycle de reproduction cellulaire, les compartiments suivants, désignés classiquement par des lettres majuscules (cf. (69), (82) et (53) pour le traitement théorique) :

M = l'ensemble des cellules en mitose

S = " en période de synthèse d'ADN (réplication de l'ADN nucléaire)

G₁ = l'ensemble des cellules en période postmitotique présynthétique

G₂ = " " postsynthétique prémitotique

C = " en cycle cellulaire de reproduction

Nous avons bien sûr : $C = M + S + G_1 + G_2$

Comme toutes les cellules d'une population ne sont pas dans le cycle de reproduction, on considère un compartiment complémentaire formé de la réunion de :

G_0 = l'ensemble des cellules non actuellement proliférantes, mais fertiles

T_R = l'ensemble des cellules en transition (du stade prolifératif vers le stade mature)

F = l'ensemble des cellules matures fonctionnelles (qui finiront par mourir sans plus se diviser)

On quantifie le modèle en considérant les grandeurs suivantes :

$|I|$ = taille de la sous-population du compartiment I

T_I = temps de transit d'une cellule dans le compartiment I

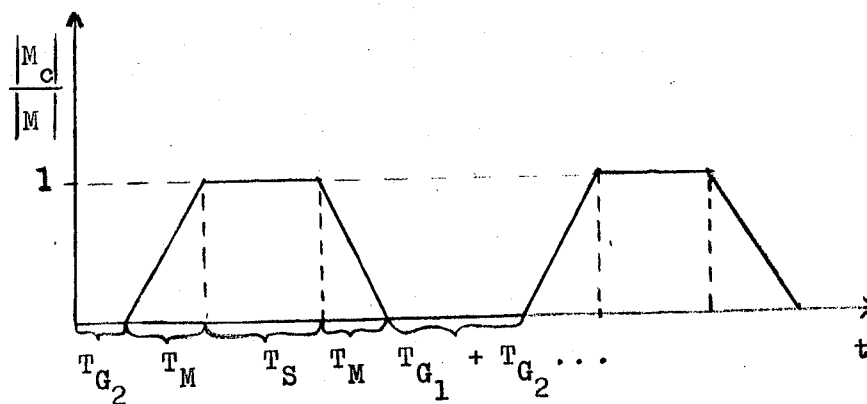
$\frac{1}{T_I}$ = taux de transit dans le compartiment I (en supposant que toutes les cellules ont même T_I)

k_{IJ} = flux du compartiment I vers le compartiment J, c'est-à-dire nombre de cellules passant de I à J dans l'unité de temps

$R_I = \frac{\sum_J k_{IJ} + k_{JI}}{|I|}$ taux de renouvellement ("turnover rate"), c'est-à-dire total des flux et efflux concernant I, rapporté à la taille de I

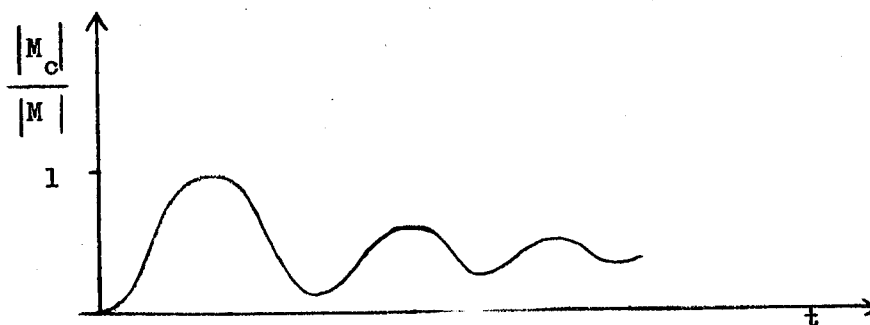
τ_I = temps de renouvellement, c'est-à-dire temps nécessaire pour renouveler toutes les cellules de I.

Pour étudier le cycle, on marque les cellules à l'aide de thymidine tritiée (17), qui est incorporée, au cours de la phase S, dans l'ADN synthétisé. Si ensuite on suit les cellules marquées, en phase M, au cours du temps, en effectuant des comptages, on obtient la courbe théorique suivante :



où $|M_c|$ désigne la taille de l'ensemble des cellules marquées en mitose.

En fait, pour de nombreuses raisons, on observe des oscillations amorties et désynchronisées du type :



On peut faire, sous des hypothèses de normalité, une estimation des grandeurs ci-dessus, au vu des courbes expérimentales obtenues ((9), (18)).

Remarquons que le cycle cellulaire induit dans un tissu des phénomènes périodiques, mais il semble exclu qu'il puisse servir d'horloge pour d'autres rythmes que ceux qui, comme celui de la production de thymidinekinase, sont liés à la reproduction cellulaire (dans (16), on étudie la bioluminescence de l'algue *Gonyaulax polyedra* : il s'agit d'un phénomène périodique qui persiste même si on bloque la phase S à l'aide d'inhibiteurs de la synthèse de l'ADN) ((25), (57), (61), (71), (87), (88)).

2.2. Endocrinologie (d'après F.CERESA et A.ANGELI dans (19))

Un des rythmes circadiens les plus anciennement connus chez l'homme est celui de la sécrétion corticoïde (22) qui peut être suivie à l'aide de l'étude de l'excrétion urinaire de tétrahydrocortisol ou de la concen-

tration plasmatique de cortisol et d'ACTH ((19), (1), (54)). Chez l'homme adulte sain, le maximum :

- d'excrétion urinaire de tétrahydrocortisol se situe (acrophase) vers 8 heures 30 (\pm 1 heure)

- de concentration plasmatique du cortisol se situe vers 7 heures (\pm 3 heures)

- de concentration plasmatique d'ACTH se situe vers 6 heures (\pm 5 heures)

Les minima sont situés entre 23 et 24 heures (d'après (1) et (7)).

Dans (19), on note que la sécrétion cyclique d'ACTH est due à deux phases d'activité du secteur hypothalamique sécrétant le CRF (facteur commandant la sécrétion d'ACTH) :

- une permanente, dite "basale", peu sensible au freinage corticoïde

- l'autre nocturne (de 0 à 7 heures environ), dite "impulsive", sensible au freinage corticoïde,

ces deux phases semblant être sous la dépendance de stimulations nerveuses distinctes.

De nombreuses autres hormones ont un rythme de sécrétion circadien : les hormones hypophysaires (STH, TSH, MSH, LH pendant la puberté), sexuelles (testostérone, progestérone^x), pancréatiques (insuline - ce rythme semblant indépendant de celui de la glycémie (23) - glucagon) et celles du système rénine-angiotensine-aldostérone (cf.(1) et (7) pour des tableaux résumant les paramètres de ces rythmes chez l'homme adulte sain).

Ces rythmes hormonaux en influencent d'autres : le cortisol en particulier est un synchroniseur interne qui ajoute son effet sur des rythmes endogènes comme celui de la gluconéogénèse, à celui des synchroniseurs externes (19).

^x celle-ci a bien sûr en plus un rythme circamensuel (cf. (83), (84) pour une modalisation de ce dernier)

Il existe d'autre part des modulations circannuelles de ces rythmes circadiens (4) : l'acrophase de la concentration plasmatique de testostérone chez l'homme adulte jeune et sain se déplace au cours de l'année par exemple ; voyons, à l'occasion de l'étude qui a permis de l'établir, les précautions qu'il convient de prendre dans le protocole expérimental :

l'échantillon était constitué de 5 adultes sains entre 26 et 32 ans ; l'expérience s'est poursuivie pendant 14 mois, avec étude tous les deux mois des variations circadiennes de testostérone ; durant toute la durée de l'expérience, les sujets étaient synchronisés par un lever à 7 heures (± 1 heure) et un coucher à 23 heures (± 1 heure) ; leur activité sexuelle était consignée chaque jour. Le jour de l'exploration circadienne, on effectuait des prises de sang veineux et des collectes d'urine toutes les 4 heures de 0 à 28 heures.

Nous retrouvons donc ici le fait, cité dans la section 1 du chapitre I, qu'il faut s'entourer d'un maximum de rigueur dans la réalisation d'expériences chronobiologiques (synchronisation, horaire précis des interventions,...).

Un des résultats de l'expérience ci-dessus a été de prouver, en plus des déplacements de l'acrophase circadienne, l'existence d'une acrophase circannuelle en octobre : on remarque dans (4), que l'activité sexuelle des sujets étudiés présente également un pic automnal, mais on se garde d'en tirer une relation évidente de cause à effet, car il n'est pas immédiat de tirer ce type de conclusion pour des rythmes de même période un peu déphasés l'un par rapport à l'autre : ils peuvent n'avoir aucun lien entre eux ((2), (60)).

2.3. Nutrition (d'après A.REINBERG dans (1))

La nutrition présente une "prédisposition" au caractère périodique :

a) dans de nombreuses espèces animales, il est prouvé que le comportement alimentaire spontané a un rythme propre à l'espèce. Chez l'enfant de 4 ans, on observe ainsi un rythme circadien de prise alimentaire spontanée et des rythmes cirhebdomadaire et circannuel dans le choix spontané des nutriments (l'acrophase circannuelle de l'absorption des lipides se situe par exemple au printemps) ; on pense que ces rythmes ont une composante endogène, ils nécessitent en particulier une certaine maturation du système nerveux pour s'établir (les nourrissons attendent 8 semaines en moyenne et les prématurés davantage affirme G.DEBRY dans (23)).

b) lorsque des contraintes expérimentales entraînent l'obligation de 3 ou 4 prises alimentaires par 24 heures à heure fixe, il se constitue un synchroniseur puissant, chez certaines espèces animales, capable de modifier des rythmes innés -- c'est-à-dire essentiellement de translater leur acrophase. Chez l'homme, on discute actuellement l'existence d'un tel pouvoir synchronisant.

c) pendant le jeûne, les rythmes biologiques persistent.

d) un nutriment est métabolisé de manière différente et entraîne dans l'organisme des transformations des rythmes internes, variables suivant l'horaire d'absorption.

Dans (23), on classe les rythmes liés à la nutrition en :

- 1) rythmes du comportement alimentaire
- 2) " des sécrétions digestives
- 3) " du catabolisme des nutriments
- 4) " de l'utilisation des catabolites
- 5) " des sécrétions hormonales commandant cette utilisation

Il en est ainsi par exemple de l'absorption de fruits que l'on fait en général à heures fixes, correspondant à un certain niveau des sécrétions digestives. Leur digestion donne essentiellement du glucose qui peut être utilisé immédiatement ou mis en réserve sous forme de glycogène, l'utilisation étant sous la dépendance essentiellement du système insulinaire.

Les rythmes mis en évidence sont, pour les glucides :

1) un rythme circadien pour la prise alimentaire, ainsi qu'un rythme circannuel (acrophase en été) (23)

2) à notre connaissance, il n'existe pas encore d'étude chez l'homme du rythme de sécrétion de la ptyaline, de l'amylase, maltase, invertine, lactase, qui interviennent dans la digestion des glucides (la gastrine par contre a un rythme circadien connu, lié au rythme de la prise alimentaire protidique, d'après A.REINBERG). Chez l'animal, les études sont plus nombreuses : par exemple, dans (58), on étudie les variations circadiennes de la sécrétion amylasique chez la crevette ; dans (66), on étudie le rythme circadien de la sécrétion gastrique chez le rat à pylore lié et dans (67) chez la souris.

3) le foie favorise à certaines heures la glycolyse, à d'autres la gluconéogénèse (1)

4) l'organisme est donc capable à certaines heures de fabriquer du glucose à partir d'acides aminés (heures correspondant à une consommation d'oxygène réduite), puis, à d'autres heures, de brûler ce glucose (1)

5) un rythme ultradien (de période 6 heures) et un rythme circadien pour l'insulinémie, la proinsulinémie et la glycémie ; ces rythmes semblent être indépendants de celui des prises glucidiques ((23), (24)) ; le rythme de l'insulinémie serait dû à un rythme propre de la sensibilité des cellules β de Langerhans aux stimuli insulinothropes. Le glucagon, l'HGH, le cortisol ont également des rythmes circadiens, mais qui semblent

sans rapport avec les précédents (23).

Notons enfin qu'un rythme circadien associé, celui de la concentration hépatique de glycogène, subsiste pendant le jeûne (1).

Les synchroniseurs externes des rythmes nutritionnels sont : température, éclaircissement, alternance des saisons, facteurs socioprofessionnels. L'effet synchroniseur du repas imposé est, nous l'avons dit, discuté et semble dépendre du niveau calorique du repas (23), les repas hypercaloriques étant synchronisants, les hypo-ne l'étant pas.

2.4. Neuropsychiatrie

En neurologie, il existe un rythme ultradien maintenant classique du sommeil paradoxal et du sommeil lent (26). On a étudié l'influence de la rotation de la terre chez l'homme (59) ou l'effet de perfusions de glucose chez le rat sur ce rythme du sommeil (68). Dans (73), on étudie le rôle de ce rythme dans l'estimation du temps.

En psychiatrie enfin, on a mis en évidence des variations circadiennes des manifestations végétatives et psychologiques de l'émotion (P.JANET parlait déjà d'un "pôle matinal de l'angoisse" (5)).

2.5. Localisation de l'_(ou des) horloge(s) contrôlant les rythmes physiologiques

Nous avons vu dans la section 1 du chapitre I que l'hypothèse d'une origine neurocrine était établie chez les insectes (85). Une telle origine semble justifiée chez le mammifère par les arguments suivants (cf.aussi(80)) :

a) elle est acquise chez l'homme pour le sommeil : l'éveil est sous la dépendance de la sécrétion de dopamine au niveau de la Substantia nigra et de noradrénaline au niveau du Locus caeruleus, l'endormissement sous la dépendance de la sécrétion de sérotonine au niveau du raphé pontique (28).

b) on a montré chez l'animal que des lésions au niveau de l'hypothalamus et de l'hippocampe perturbaient les rythmes internes (27), (54).

c) on peut en injectant de la noradrénaline au niveau de l'hypothalamus du rat, modifier le rythme de prise alimentaire spontanée (29). D'autre part, l'hypothalamus ventromédian contrôle les rythmes du comportement alimentaire : des lésions à son niveau entraînent des hyperphagies (5).

d) dans des systèmes comme le corticotrope où existent des rétrocontrôles, la présence de rythmes circadiens échappe à l'explication première du feedback : chez l'addisonnien, l'ACTH garde un rythme circadien par exemple (1), (19).

e) en cas d'immaturité du système nerveux central (prématurés), certains rythmes sont absents (72).

f) par énucléation bilatérale des noyaux suprachiasmatiques, on peut obtenir chez le rat des démultiplications de fréquence, le passage, par exemple d'une période de 24 heures à une période de 48 heures (F. HALBERG).

g) il existerait une horloge épiphysaire du comportement sous la dépendance du faisceau médian télencéphalique qui traverse l'hypothalamus latéral : chez le rat, une pinéalectomie entraîne une disparition des variations circadiennes de l'activité locomotrice (5), (55) (cf. aussi (86)).

h) on a proposé un mécanisme central de compensation du mouvement des astres dans l'orientation animale (30).

i) il existerait une étiologie hypothalamique neurocrine pour les psychoses périodiques (26). On a remarqué également que les psychoses organiques qui modifient le plus les rythmes de sécrétion des stéroïdes hormonaux sont celles qui sont en rapport avec les structures hypothalamique et limbique (74), (43).

La relative indépendance des rythmes vis-à-vis des variations ther-

miques, signalée par E.BÜNNING (89) (mais cf.(87) et p.I,1) semble exclure le contrôle enzymatique de l'horloge centrale. Il reste que les systèmes enzymatiques du métabolisme intermédiaire présentent sans doute une activité rythmique propre (au moins dans certains cas une activité à haute fréquence -- cf. chapitre III), le rapport avec l'éventuelle horloge centrale restant à élucider. Enfin, nous avons vu plus haut que le cycle cellulaire ne saurait servir de telle horloge, mais l'ARN semble jouer un rôle de premier plan dans la "mémoire" des rythmes : l'injection de D-actinomycine, qui inhibe la transcription ADN-ARN, dans le neurone du mollusque *Aplysia californica* supprime le phénomène de décharge périodique circadienne ((5),(83),(87)).

3. Chronotoxicologie

L'action d'un agent toxique (chimique comme un insecticide ou physique comme un rayonnement ou un bruit blanc) sur un organisme doué de rythmes internes dépend évidemment de l'horaire d'intoxication. La chronotoxicologie a été un des premiers domaines d'étude des chronobiologistes : dès 1955, F.HALBERG a étudié l'effet de la toxine d'E.Coli chez l'animal, montrant qu'en l'administrant à 16 heures 30, 70% des animaux mouraient, alors que 90% survivaient si l'administration avait lieu à 0 heure 30 (28),(76) ; c'est encore actuellement un domaine de recherche : dans (7), F.HALBERG étudie le pouvoir carcinogénétique du diméthylbenzanthracène chez le hamster, qui varie de 20% à 80% de tumeurs induites suivant l'heure d'administration.

Il faudrait donc en toute rigueur revoir les procédures statistiques de détermination de la DL50 (cf. (21) pour une revue des méthodes classiques). Une meilleure connaissance de la chronotoxicologie devrait alors permettre une utilisation optimale des insecticides (cf. (30)) et des médicaments en minimisant les effets secondaires.

Remarquons qu'il existe des problèmes complexes de chronotoxicité interactive, lorsque plusieurs toxiques sont administrés conjointement (comme l'adriamycine et le diaminechloroplatinum dans (7)) ; remarquons enfin qu'il existe une dualité entre l'administration du toxique et sa chronotoxicité : si, pour une administration équirépartie au cours du nycthémère, la chronotoxicité a un rythme circadien, alors, pour une administration ayant un rythme opposé avec un mésor adéquat, la toxicité devient constante au cours du nycthémère (7) ; on peut presque en tirer une loi générale s'il s'agit d'un médicament : pour obtenir des effets secondaires invariables au cours du temps, il suffit de l'administrer à un rythme convenable, opposé à celui de la chronotoxicité correspondant à une administration équirépartie (voir figure p.II,12 bis).

4. Chronopharmacologie

4.1. Chronopharmacocinétique

La cinétique d'une drogue peut être quantifiée par les grandeurs suivantes (1) : maximum de concentration sanguine (ou d'excrétion urinaire), temps d'attente de ce maximum, demi-vie, aire située sous la courbe d'élimination, etc... Ces grandeurs dépendent de l'heure d'administration de la drogue (cf. (32) pour l'exemple de l'excrétion urinaire de salicylate de Na).

4.2. Chronergie

La chronergie dépend de l'"ambiance métabolique" au moment de l'administration ; elle recouvre les notions de chronotolérance (liée à la chronotoxicité) et de chronoefficacité : de même que ci-dessus pour la DL50, on serait amené à réviser les méthodes de détermination de la DL50.

Remarquons que l'acrophase de la chronergie ne coïncide pas nécessairement avec l'acrophase de la concentration sanguine (dans (1), on trouvera un tableau p.82 résumant la chronergie de nombreuses drogues chez l'homme adulte sain).

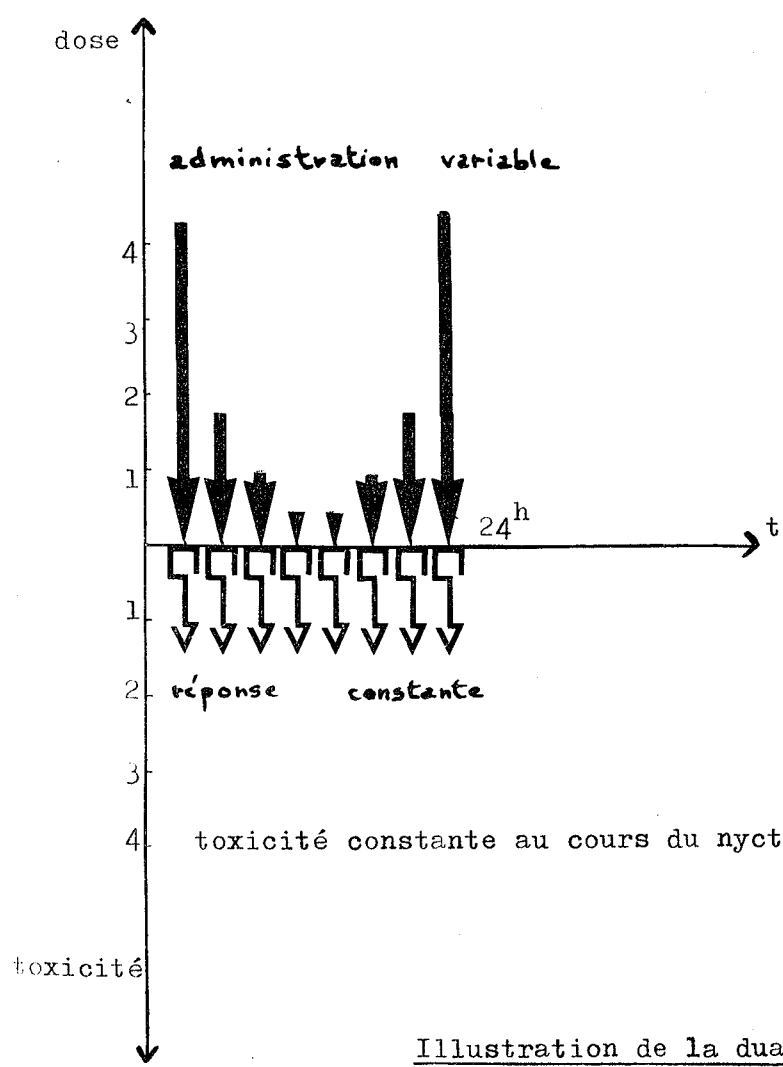
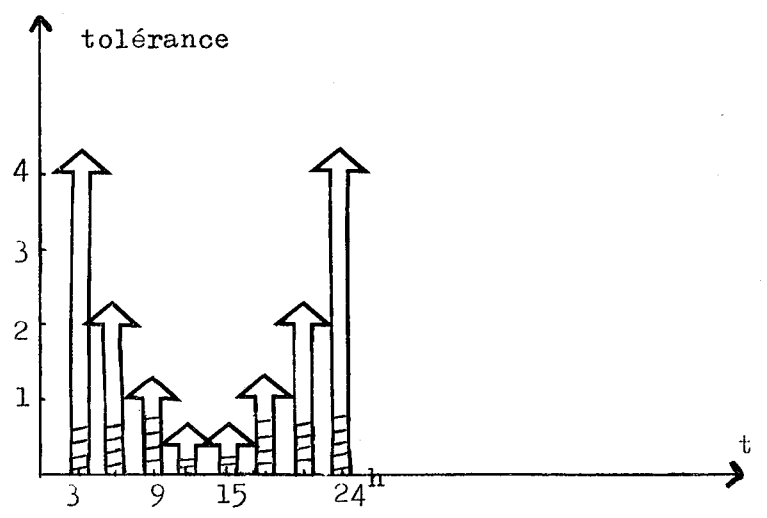
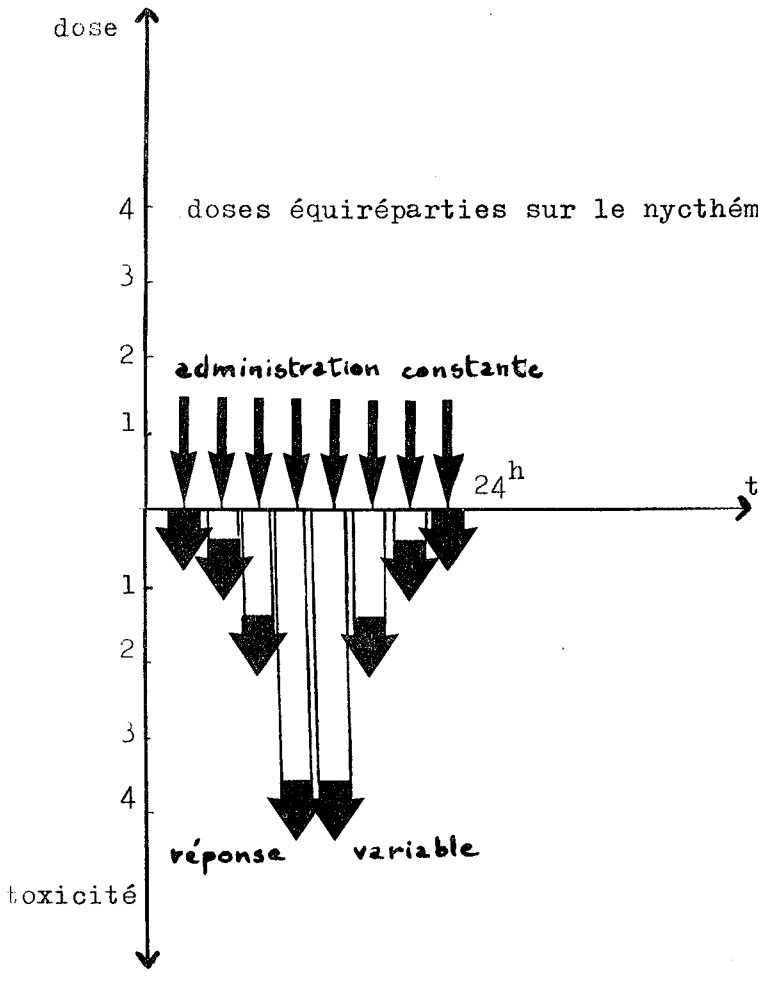


Illustration de la dualité dose-toxicité (d'après F.HALBERG (7))

La chronergie dépend aussi du terrain d'accueil : s'il est pathologique, elle dépendra de données chronopathologiques (dans (1), on trouvera un tableau p.84 résumant la chronergie de nombreuses drogues chez l'homme adulte atteint de diverses maladies); s'il est normal, elle dépendra de données chronophysiologiques telles que celles exposées ci-dessus : ainsi l'orciprénaline (β -stimulant) a son acrophase d'efficacité sur la compliance pulmonaire vers 22 heures 30, au moment où la compliance physiologique est la plus faible (qui correspond d'ailleurs aussi au minimum de l'excrétion physiologique urinaire de l'adrénaline)(33).

Exemples d'études de chronergie :

1) elles comportent d'abord la détermination de l'effet global curatif, c'est-à-dire de l'efficacité, et celle de l'effet global secondaire parasite, auquel correspond la notion de tolérance ; on prouve en général que ces effets varient en fonction de l'horaire d'administration : ainsi un antihistaminique, la terfénaire, a un pic d'efficacité plus haut s'il est pris à 19 heures que s'il est pris à 7 heures ; quant à la durée de l'effet, on observe l'inverse...(6)

2) elles concernent ensuite l'action sur les rythmes globaux de l'hôte :

a) le carbonate de lithium diminue la période du rythme circadien de l'activité chez le canari (46).

Dans (47), on montre qu'une drogue psychotrope déplace certaines acrophases de rythmes circadiens, comme celui de la forme physique, variable subjective suivie par autométrie.

b) le furosémide modifie les rythmes circadiens d'excrétion urinaire de sodium, potassium, calcium, phosphore et le rythme circadien de la diurèse, essentiellement en déplaçant leur acrophase, l'augmentation d'amplitude n'étant pas significative (50).

c) la triiodotyronine enfin modifie le rythme circadien de sécrétion de TSH, modification qui semble plus naturelle que les précédentes, puisque cette fois il s'agit d'une hormone déjà présente dans l'organisme : un apport extérieur modifie le rythme de sa concentration sanguine, donc les rythmes

sécrétoires associés (51) (mais la simple explication d'un mécanisme de feedback n'est sans doute pas suffisante, cf. argument d) p.II,10).

Remarquons pour finir que, plus la demi-vie d'une drogue est courte, plus ses effets risquent de présenter un rythme circadien suivant l'heure d'administration, car ils sont alors très tributaires des rythmes circadiens internes de l'hôte (7).

4.3. Chronesthésie

La sensibilité locale est une notion qui regroupe les réactions à un niveau inférieur à celui de l'organisme : on peut ainsi parler de sensibilité tissulaire, cellulaire, voire membranaire et même moléculaire ; elle comprend les effets spécifiques de la drogue et les réactions allergiques locales (urticaire,...).

Exemples d'études de chronesthésie :

1) elles comportent d'abord l'étude de l'efficacité au niveau de la cible :

a) dans (6), on montre que la durée d'action d'un anesthésique local, la lidocaïne, varie de 20 minutes, s'il est injecté à 7 heures, à 50 minutes, s'il est injecté à 15 heures (anesthésie d'une dent chez l'adulte).

b) chez l'asthmatique extrinsèque, il existe un rythme circadien de la sensibilité bronchique à l'extrait de poussière domestique. En suivant la VEMS, on montre que la sensibilité est maximale à 23 heures et minimale à 15 heures (ce rythme est rapprocher de celui des crises d'asthmes que l'on verra plus loin en 5.2.) (33).

c) la sensibilité des β -récepteurs bronchiques à un β -stimulant (orciprénaline) varie chez l'enfant sain en fonction du rythme circadien de la bronchomotricité qui montre un pic de la liberté bronchique au

milieu de la journée) (52)

d) la réponse cutanée à l'histamine a une acrophase cicadienne située à 23 heures (70).

2) elles concernent ensuite l'action sur des rythmes tissulaires ou cellulaires :

a) les cellules de moelle osseuse saine ont des variations circadiennes de leur cycle, quand elles sont soumises à l'action de rayons X ou d'antimitotiques tels que méthotrexate, adriamycine, ara C, cyclophosphamide, vincristine (7). Les antimitotiques anticancéreux agissant en augmentant T_S (méthotrexate) ou tous les T_I (cyclophosphamide)(13). Les radiations ionisantes diminuent considérablement la taille du compartiment G_1 et augmentent T_{G_2} , T_M et T_C (14), (15).

b) les cellules d'épithélium vaginal de rate voient leur T_M diminué par la diéthylstilbestrol : si la dose administrée varie de 1 μg à 10 μg , le T_M est divisé par 2 (12).

Remarquons enfin que des facteurs exogènes ont une influence sur les rythmes de la sensibilité : la suppression de synchroniseurs externes comme la lumière altère leur période ((1), p. 70).

5. Chronopathologie

5.1. Maladies perturbant la chronophysiologie

a) carcinologie

Dans certaines tumeurs du sein, le rythme circadien des mitoses perd sa période de 24 heures (2).

On observe également généralement dans les cancers un accroissement relatif de la taille du compartiment G_0 ; d'autre part, dans les leucémies, T_{G_2} est diminué, ainsi que les rapports $\frac{T_S}{T_C}$ et $\frac{T_M}{T_C}$ (10). Malgré cela,

souvent le temps de doublement de la tumeur ne correspond pas à l'accroissement du caractère prolifératif : c'est qu'il y a aussi augmentation relative de la taille du compartiment F formé de cellules qui meurent peu de temps après leur entrée dans F, car T_F est petit (un des pouvoirs intéressants des oncolytiques est précisément de faire passer rapidement les cellules de G_0 à F (7)).

b) endocrinologie

La surrénalectomie et la maladie d'Addison entraînent l'altération de nombreux rythmes circadiens, du fait du rôle synchroniseur de la cortisolémie (cf. ci-dessus p. II,5) : éosinophilie sanguine, excrétion urinaire du potassium et du sodium ; le rythme du fer sérique par contre n'est pas modifié (2), pourtant il est en relation temporelle avec les précédents (cf. p.II,6 sur la relation de cause à effet).

Autre exemple, le rythme circadien de tolérance au glucose disparaît chez l'obèse et chez le diabétique (23).

c) neuropsychiatrie

Dans (26), on étudie les perturbations du rythme circadien du sommeil chez un sujet atteint d'un syndrome de décortication au long cours : on observe un raccourcissement de la première phase de sommeil lent (20 minutes, au lieu de 120) et une diminution de la durée moyenne des épisodes de sommeil paradoxal ; ceux-ci ne vont pas en augmentant de durée au cours de la nuit, comme chez le sujet normal. D'autre part, dans la narcolepsie, il existe des phases diurnes de sommeil rapide isolé ou secondairement suivi de sommeil lent ((39),(41)), ces accès ayant un horaire électif.

Outre les perturbations du rythme circadien du sommeil, on peut avoir des perturbations des rythmes hormonaux : dans (43), on étudie la relation existant entre le rythme thyroïdien et le cycle des psychoses périodiques ; dans (5) on note que les hyperthymies dépressives entraînent des modifica-

tions des rythmes catécholaminergiques et que les hypothymies comme la schizophrénie entraînent une modification des rythmes stéroïdiens à type de déplacement important des acrophases.

D'autre part, des distorsions de la temporalité psychologique apparaissent dans de nombreuses maladies mentales telles que manie, schizophrénie, démence sénile ((5) p.100, (42)). Notons enfin une perturbation ayant une origine non pathologique, mais qui fut une des premières étudiées : les médecins des compagnies aériennes et, plus récemment, ceux des organisations spatiales ont constaté que le franchissement rapide de plus de cinq fuseaux horaires provoquait un syndrome de désynchronisation psychophysiologique (5).

5.2. Maladies chroniques présentant un caractère cyclique

Ce caractère peut être lié à la chronophysiologie : ainsi les crises d'asthme surviennent préférentiellement au moment du minimum circadien de sécrétion corticoïde (2),(33).

C.P. RICHTER cite, comme principales maladies chroniques ayant des manifestations cycliques (37) :

- l'hydarthrose intermittente
- l'agranulocytose périodique
- la maladie de Hodgkin
- la catatonie périodique

(on cite également la dipsomanie périodique, le dédoublement de personnalité qui aurait une période de 48 heures, les stigmates périodiques...)

J. ANGST propose la psychose maniaco-dépressive, dont il démontre le caractère périodique (contre l'hypothèse du caractère intermittent sans périodicité) (44).

C. POIREL cite l'ulcère gastrique de stress chez le rat ((5) p.33) et l'épilepsie chez l'homme (p.67) : celle-ci a une acrophase critique au début de la phase diurne.

Ces maladies seraient dues à la perturbation de trois types d'horloge :

-périphérique, comme dans l'agranulocytose périodique (perturbation dans le mécanisme de production des polynucléaires neutrophiles au niveau de la moelle osseuse)

-homéostatique, les cycles observés n'étant que des oscillations de retour à la normale, entretenues par la persistance de la cause perturbatrice et la présence d'un feedback physiologique

-centrale, comme dans les psychoses organiques (74)

Toujours dans (37), l'auteur cite 31 cas de catatonie périodique de période comprise entre 20 et 52 jours, faisant discuter un rythme circamensuel. Notons aussi que généralement la catatonie périodique est rattachée à la schizophrénie : or, dans (75), chez 400 femmes schizophrènes sur 452, on prouve une relation entre la maladie et le cycle menstruel.

5.3. Maladies ayant des manifestations cycliques à l'échelle d'une population

Un des facteurs étiologiques de la maladie peut être en rapport avec des rythmes externes : dans (65), on rapporte des études faites en URSS sur une relation possible entre l'activité solaire et les maladies cardiovasculaires et épidémiques. Si le synchroniseur externe affecte toute une population, on observera un rythme de la pathologie concernée au niveau de la population, avec, à l'acrophase, un maximum d'individus touchés par la maladie si elle est aiguë, ou des malades étant à l'acmé d'une crise si elle est chronique ((62),(63),(64),(81)).

6. Chronothérapie

La chronothérapie est une discipline jeune, née il y a une dizaine d'années. A. REINBERG, dans (6), en voit néanmoins les prémices chez

Hippocrate, dans la médecine chinoise traditionnelle et chez le Français J.J.VIREY (78). La chronothérapie a pour but :

- de déterminer un calendrier optimal d'administration, maximisant les effets curatifs et minimisant les effets secondaires, cela en fonction de toutes les données chronobiologiques vues plus haut. L'exemple type est la polythérapie anticancéreuse (7).

- de rétablir éventuellement les rythmes physiologiques perturbés par la maladie. L'exemple type est l'opothérapie de l'insuffisance corticosurrénalienne (77).

- de prévenir la maladie par une meilleure connaissance des facteurs étiologiques (7).

6.1. Carcinologie

a) Toutes les considérations des sections précédentes suggèrent l'adaptation du traitement aux divers rythmes rencontrés. L'administration d'antimitotiques par exemple (3) aura lieu au moment où les cellules souches de la moelle osseuse saine seront le moins sensibles, c'est-à-dire seront dans le compartiment G_0 (sous réserve que cela ne corresponde pas à un minimum de sensibilité également pour les cellules malades de la tumeur à traiter. Sinon, il faudra trouver une procédure optimisant les deux contraintes de respect de la partie saine et de destruction de la partie malade de l'organisme). Dans (35), (36) et (7), on étudie, nous l'avons vu, la chronesthésie d'agents cancéreux ; les conséquences thérapeutiques ont été les suivantes : l'administration cyclique d'adriamycine et de diaminodichloroplatinum à des rats porteurs d'un immunocytome permet d'augmenter de plus d'un tiers leur temps de survie et de plus du double le pourcentage de survivants au bout d'un temps donné. Le traitement de souris leucémiques par l'ara C a une efficacité 2 fois plus grande s'il est périodique que s'il est équiréparti (mais si la périodicité n'a

pas été calculée selon la règle vue ci-dessus (p.II,12), le résultat peut être catastrophique) (7).

En résumé le protocole thérapeutique dépend :

- de la chronotolérance de l'hôte, fonction de la chronergie de la drogue ou de l'agent utilisé et de la chronesthésie des tissus sains vis-à-vis de cette drogue ou agent

- des rythmes du tissu malade, de sa chronesthésie vis-à-vis de la drogue ou agent utilisés.

b) Le passage à l'espèce humaine s'est d'abord fait pour le cancer du sein (34). La thermographie permet de montrer une variation du rythme physiologique, à savoir un glissement de l'acrophase de deux heures en arrière (l'acrophase physiologique correspond à celle de la prolactine : comme la tumeur est très sensible aux oestrogènes, l'acrophase pathologique tend à se rapprocher de l'acrophase des oestrogènes qui sont en opposition de phase avec la prolactine). Le retour au rythme physiologique peut servir d'index de guérison après traitement anticancéreux (34).

Dans (49), on compare deux traitements polychimiothérapiques du cancer du poumon, l'un classique, l'autre périodique se basant sur le résultat de F.HALBERG du maximum d'efficacité de l'ara C avec doses majeures au moment de l'acrophase de la taille du compartiment M chez le rat : les résultats du traitement périodique sont qualifiés par leur auteur de très supérieurs à ceux du traitement classique.

Dans (7) enfin, on cite l'exemple de la chronoradiothérapie des cancers de la tête et du cou où l'acte thérapeutique a lieu à l'acrophase de température de la tumeur. Plus on s'éloigne de cette acrophase, moins les résultats sont bons.

c) Notons qu'une dernière possibilité thérapeutique serait la transformation des rythmes physiologiques : la démultiplication des fréquences (par exemple passage d'une période de 24 heures à une période de

48 heures) dont nous avons vu la possibilité ci-dessus p.II,10 permet de prolonger la survie. Il peut être aussi nécessaire de réaliser des désynchronisations pour permettre un traitement à des horaires convenables (l'homme est le moins sensible aux radiations ionisantes vers 3 ou 4 heures du matin (3)). On peut aussi imaginer d'harmoniser le cycle cellulaire de cellules saines de différents tissus, de telle manière que le compartiment G_0 ait la taille maximum pour tous les organes nobles de l'organisme au même moment.

e) Dans le domaine de la prévention, dans (7), on propose d'étudier la chronocarcinogénicité des agents connus, afin de soustraire à leur effet néfaste, de préférence à certaines heures, les sujets à haut risque. Dans un domaine voisin, celui du diagnostic, on propose dans (7) de tenir compte des perturbations des rythmes physiologiques pour compléter les tableaux nosologiques classiques.

f) Notons enfin qu'il existe plusieurs index thérapeutiques pour quantifier l'optimalisation que l'on cherche à réaliser :

- le rapport thérapeutique

$$\frac{\text{DL 50 tissu tumoral}}{\text{DL 50 tissu sain}}$$

DL 50 tissu sain

On appelle orthophase l'instant où le rapport est maximum (34)

- l'index thérapeutique

$$\text{variation volume tumeur} \times \text{temps de survie} \quad (7)$$

6.2. Endocrinologie

a) Un traitement corticoïde au long cours présente deux risques : celui de troubles trophiques des surrénales et celui d'une disparition du rythme de sécrétion d'ACTH, ces deux risques étant dus à l'excès de freination hypophysaire par les corticoïdes iatrogènes. Les risques seront

minimisés si le traitement est administré lors de la phase basale vue plus haut, peu sensible au freinage, c'est-à-dire vers 8 heures (qui correspond également à l'acrophase circadienne de la sécrétion de cortisol) (4),(6),(19). Dans (6), on montre qu'un traitement corticoïde de l'asthme allergique avec forte dose à 8 heures et faible dose à 15 heures ne donne pas de perturbation de la fonction corticosurrénalienne physiologique.

Dans la thérapie substitutive de la maladie d'Addison, le traitement essaie de reproduire le rythme circadien de la cortisolémie afin que les rythmes qui en dépendent ne soient pas perturbés (19). Le respect de la sécrétion corticotrope n'a alors plus d'importance.

Dans l'hyperplasie surrénalienne congénitale, on essaie d'exercer le maximum de freinage hypophysaire en administrant un corticoïde très actif (dexaméthasone) à l'acmé de la phase sécrétoire impulsive (19).

b) Dans (51), on prouve l'intérêt d'une chronothérapie substitutive par la triiodothyronine dans l'hypothyroïdisme primaire, traitement qui minimise la freination hypophysaire (qui ne pourrait qu'accroître l'hypothyroïdisme).

6.3. Neuropsychiatrie

a) Un traitement thyroïdien qui régularise certains rythmes, est capable de faire disparaître les cycles de la catatonie (37),(43). Au contraire, les neuroleptiques (comme la chlorpromazine) ont une influence néfaste sur la catatonie : ils augmentent la fréquence des épisodes et diminuent la durée des intervalles libres (45).

b) Dans (48), on estime que la thiopropérazine (neuroleptique) aura son effet maximum si elle est administrée au minimum circadien de l'activité dopaminergique du striatum, c'est-à-dire vers 15 heures chez le rat.

c) La narcolepsie voit disparaître ses excès de sommeil paradoxal

- (1) REINBERG A.
Des rythmes biologiques à la chronobiologie
Gauthier-Villars Paris (1977)
- (2) REINBERG A. & APFELBAUM M.
Les rythmes biologiques
Concours Médical 91, 5988-5995 (1969)
- (3) REINBERG A.
La chronobiologie
Concours Médical 98, 6 (1976)
- (4) REINBERG A.
Nouvelles acquisitions en chronobiologie humaine
Le courrier du CNRS 22, 5-8 (1976)
- (5) POIREL C.
Les rythmes circadiens en psychopathologie
Masson Paris (1975)
- (6) REINBERG A.
Bases expérimentales de la chronothérapie, 127-149
in Actes XIV^e Congrès Int. Thérap. Montpellier
Expansion Scientifique Paris (1977)
- (7) HALBERG F. & al.
Steps toward a cancer chronopolytherapy, 151-196
in loc. cit. supra (6)
- (8) LIPKIN M.
The proliferative cycle of mammalian cells, 1-26
in BASERGA R.
The cell cycle and cancer
M. Dekker New-York (1971)
- (9) LIPKIN M. & DESCHNER E.
Comparative analysis of cell proliferation in the gastrointes-
tinal tract of newborn hamster
Exptl. Cell Res. 49, 1-12 (1968)
- (10) GAVOSTO F. & PILERI A.
Cell cycle of cancer cells in man, 97-128
in op. cit. supra (8)
- (11) EPIFANOVA O. I.
Effects of hormones on the cell cycle, 145-190
in op. cit. supra (8)
- (12) PECKHAM B. & KIEKHOFER W.
Am. J. Obst. Gynecol. 83, 1021 (1962)

- (13) SKIPPER H.E.
The cell cycle and chemotherapy of cancer, 358-390
in op. cit. supra (8)
- (14) FRINDEL E. & TUBIANA M.
Radiobiology and the cell cycle, 391-447
in op. cit supra (8)
- (15) HERMENS A.F. & BARENSEN G.W.
Changes of cell proliferation characteristics in a rat
rhabdomyosarcoma before and after irradiations
Europ. J. Cancer 5, 173 (1969)
- (16) HASTINGS J.W.
Biological clocks and the control of cellular capacities, 37-43
in Proc. of the XXII^e Int. Congress of the
Int. Un. of Physiol. Sci. , vol.I, part.I
Excerpta Medica (1962)
- (17) FEINENDEGEN L.E.
Tritium-labeled molecules in biology and medicine
Acad. Press New-York (1967)
- (18) LOBUE J.
Analysis of normal granulocyte production and release, 1167-1220
in GORDON A.S.
Regulation of hematopoiesis
Appleton-Century-Crofts London (1970)
- (19) CERESA F. & ANGELI A.
Chronothérapie corticoïde, 211-223
in op. cit. supra (6)
- (20) ASCHOFF J., CERESA F. & HALBERG F.
Chronobiological aspects of endocrinology
Schattauer Stuttgart (1974)
- (21) DEMONGEOT J.
La détermination de la DL 50
Mémoire de DEA Grenoble, 70 pages (1971)
- (22) PINCUS G.
A diurnal rhythm in the excretion of urinary ketosteroids
by young men
J. Clin. Endocrinol. 3, 195 (1943)
- (23) DEBRY G. & al.
Chronobiologie et nutrition humaine, 225-245
in op. cit. supra (6)

(24) MEJEAN L. & al.

Rythmes circadiens et ultradiens de la glycémie, de l'insulinémie et de la proinsulinémie chez le sujet normal, 31
in XIV^e Congrès Int. Thérap. Montpellier
Volume des résumés (1977)

(25) SACHSENMAIER W. & HANSEN K.

Long- and short-period oscillations in a myxomycete with
synchronous nuclear divisions, 429-447
in CHANCE B. & al.
Biological and biochemical oscillators
Acad. Press New-York (1973)

(26) JOUVET M.

Phylogénèse et ontogénèse du sommeil paradoxal : son
organisation ultradienne, 185-203
in DE AJURIAQUERRA J.
Cycles biologiques et psychiatrie
Masson Paris (1968)

(27) RICHELLE M.

Notions modernes de rythmes biologiques et régulations
temporelles acquises, 233-255
in loc. cit. supra (26)

(28) KOHLER C.

Le temps et nous
Cahiers Médicaux Lyonnais 50, 2937-2944 (1974)

(29) MARGULES D.L. & al.

Hypothalamic norepinephrine : circadian rhythms and the
control of feeding behaviour
Science 178, 640-643 (1972)

(30) HOFFMANN K.

Clock mechanisms in celestial orientation of animals, 426-441
in ASCHOFF J.
Circadian clocks
North Holland Amsterdam (1965)

(31) COLE C.L. & ADKISSON P.L.

A circadian rhythm in the susceptibility of an insect to
an insecticide, 309-317
in op. cit. supra (30)

- (32) REINBERG A. & al.
Rythmes circadiens des paramètres de l'excrétion urinaire du salicylate chez l'homme adulte sain
C.R.Acad.Sci. 280, 1697 (1975)
- (33) GERVAIS P.
Chronothérapie des maladies pulmonaires obstructives, 247-264
in op. cit. supra (6)
- (34) SIMPSON H.W.
Aspects of cancer chronotherapy : mammary chronothermography and its perspective for the treatment of breast carcinoma, 197-210
in op. cit. supra (6)
- (35) HALBERG F. & al
Toward a chronotherapy of neoplasia : tolerance of treatment depends upon host rhythms
Experientia 29, 909-934 (1973)
- (36) KENNEDY B.J., HALBERG F. & al
Circadian and methodologic aspects of toxicity from platinum and adriamycin interaction in rats with immunocytoma
Chronobiologia (à paraître)
- (37) RICHTER C.P.
Biological clocks in medicine and psychiatry
C. Thomas Springfield (1965)
- (38) SOLBERGER A.
Rhythms and biological cycles, 25-59
in op. cit. supra (26)
- (39) PASSOUANT P.
Périodicité nyctémérale du sommeil rapide au cours de la narcolepsie, 223-225
in op. cit. supra (26)
- (40) MENTZEL W.
Perturbation des rythmes circadiens chez l'homme, y compris l'aspect psychosomatique, 205-217
in op. cit. supra (26)
- (41) BILLIARD M., BESSET A. & PASSOUANT P.
Chronotherapeutic trials in narcolepsy, 21
in op. cit supra (24)

- (42) RICHARD J.
Désintégration de la notion de temps dans la démence dégéné-
rative du grand âge, 291-297
in op. cit. supra (26)
- (43) DUREIL J.
Biological rhythms and psychiatry : psychoendocrine mechanisms,
321-338
in op. cit. supra (26)
- (44) ANGST J. & al.
La psychose maniaco-dépressive est-elle périodique ou inter-
mittente ?, 339-351
in op. cit. supra (26)
- (45) DICK P., TISSOT R. & PLETSCHER A.
Influence des médicaments psychotropes sur les cycles β et le
cycle des psychoses, 383-400
in op. cit. supra (26)
- (46) WAHLSTROM G.
Drugs which interfere with the metabolism of neuroamines and
biological cycles, 355-372
in op. cit. supra (26)
- (47) BICAKOVA A., GORCEIX A. & REINBERG A.
Etude de rythmes circadiens sous l'influence d'une substance
psychotrope, 24
in op. cit. supra (24)
- (48) HERY F. & al
Daily variations of dopamine metabolism in the rat striatum :
effect of thioproperazine, 22
in op. cit. supra (24)
- (49) TANZJ P.L.
Chronochimiothérapie antiblastique dans les cancers du poumon, 29
in op. cit. supra (24)
- (50) ASLANIAN N.L. & BAGDASSARIAN R.A.
Chronotherapy of congestive heart failure, 31
in op. cit. supra (24)
- (51) BALDET L., RAFFIN J.P. & JAFFIOL C.
Circadian study of the depressive effect of T3 on serum TSH
in relation with LT3 chronotherapy in primary hypothyroidism, 32
in op. cit. supra (24)

- (52) GAULTIER C., GIRARD F. & REINBERG A.
Chronopharmacologie de thérapeutiques agissant sur la bron-
chomotricité, 33
in op. cit. supra (24)
- (53) MARTIN L.J.
Some models of normal cell division, 130-143
Bull. Int. Stat. Institute 46 (1975)
- (54) EVANS J.W. & al
Rhythmic cortisol secretion in the equine : analysis and
physiological mechanism
J. Interdiscipl. Cycle Res. 8, 111-121 (1977)
- (55) RUDEEN P.K. & REITER R.J.
Effect of shortened photoperiods on pineal serotonin N-
Acetyltransferase activity and rhythmicity
J. Interdiscipl. Cycle Res. 8, 47-54 (1977)
- (56) SREBRO Z. & al
Annual cycle of activity in the nucleus tuberis hypothalami
and the pars tuberalis of the hypophysis in the frog *Rana*
esculenta
J. Interdiscipl. Cycle Res. 8, 55-64 (1977)
- (57) HARDELAND R.
Further evidence for a post-transcriptional component in the re-
gulation of circadian rhythmicity in cultured liver cells.
Possible significance of RNA processing.
J. Interdiscipl. Cycle Res. 7, 291-298 (1976)
- (58) VAN WORMHOUDT A. & MALCOSTE R.
Influence d'éclaircements brefs, à différentes longueurs
d'onde, sur les variations circadiennes des activités enzy-
matiques digestives chez *Palaemon serratus*
J. Interdiscipl. Cycle Res. 7, 101-112 (1976)
- (59) MOISEEVA N.J. & al
Characteristics of the circadian sleep rhythm in relation
to environmental factors associated with the rotation of the
earth and to biological macrorhythms in man
J. Interdiscipl. Cycle Res. 7, 15-24 (1976)
- (60) WEVER R.
Mutual relations between different physiological functions
in circadian rhythms in man
J. Interdiscipl. Cycle Res. 3, 253-265 (1972)

- (61) EDMUNDS L.N. & al.
 Circadian oscillations in enzyme activity in *Euglena* and
 the control of the circadian rhythm of cell division
 J. Interdiscipl. Cycle Res. 3, 107-108 (1972)
- (62) COHEN P.
 Seasonal variations of congenital malformations
 J. Interdiscipl. Cycle Res. 3, 271-274 (1972)
- (63) BOS G.J.
 Possible relationship between sun spot cycles and fluctua-
 tions in frequency of mongolism
 J. Interdiscipl. Cycle Res. 3, 267-268 (1972)
- (64) STAUS H. & al
 Annual fluctuations of the cardiovascular mortality rate
 in the city of Cluj
 J. Interdiscipl. Cycle Res. 3, 304-305 (1972)
- (65) GAUQUELIN M. & GAUQUELIN F.
 Review of studies in the USSR on the possible biological
 effects of solar activity
 J. Interdiscipl. Cycle Res. 6, 249-251 (1975)
- (66) DUBRASQUET M.
 Le rythme de la sécrétion gastrique nocturne du rat à pylore
 lié
 CR. Soc. Biol. 163, 1279-1282 (1969)
- (67) ECHAVE LLANOS J.M. & NASH R.E.
 Circadian rhythm in the gastric content of normal and hepa-
 tectomized mice
 J. Interdiscipl. Cycle Res. 2, 445-454 (1971)
- (68) DANGUIR J. & NICOLAIDIS S.
 Effet des perfusions de glucose sur le cycle de veille-
 sommeil chez le rat
 Commun. 45^e Réunion Assoc. de Physiol. Grenoble (1977)
 à paraître in J. de Physiol.
- (69) BANKS H.T.
 Branching models for the cell cycle, 109-126
 Lect. Notes in Biomaths 11, Springer (1976)
- (70) REINBERG A.
 Hours of changing responsiveness in relation to allergy and the
 circadian adrenal cycle, 214-218
 in op. cit. supra (30)

- (71) BRUCE V.G.
Cell division rhythms and the circadian clock, 125-138
in op. cit. supra (30)
- (72) HELLERÜGGE T.
Ontogénèse des rythmes circadiens chez l'enfant, 159-183
in op. cit. supra (26)
- (73) FRAISSE P., SIFFRE M., OLERON G. & ZUILI N.
Le rythme veille-sommeil et l'estimation du temps, 257-265
in op. cit. supra (26)
- (74) KRIEGER D.T. & KRIEGER H.P.
Circadian variation of the plasma 17 OH-corticosteroids in
central nervous disease
J. Clin. Endocr. 26, 929 (1966)
- (75) HALL G.
On the hormonal treatment of pre- and postmenstrual ovarian
psychoses
in REISS M.
Psychoendocrinology
Grune & Stratton London (1958)
- (76) HALBERG F.
Temporal coordination of physiologic function
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 25, 289-310
(1960)
- (77) REINBERG A. & al.
Distribution temporelle du traitement de l'insuffisance corti-
cosurrénalienne. Essai de chronothérapie
Ann. Endocr. 32, 566-573 (1971)
- (78) VIREY J.J.
Ephémérides de la vie humaine ou recherches sur la révolution
journalière et la périodicité de ses phénomènes dans la santé
et les maladies
Thèse Médecine Paris (1814)
- (79) GAUTHERIE M. & GROS C.M.
Anarchic ultradian rhythms of skin temperature in breast cancer
Commun. Int. Congress on rhythmic function in
biological systems Vienne (1975)
- (80) BRUTER C.P.
Topologie et perception, tII
Maloine Paris (1976)

- (81) DIETZ K.
The incidence of infectious disease under the influence of
seasonal fluctuations, 1-15
Lect. Notes in Biomaths 11, Springer (1976)
- (82) RITTGEN W. & TAUTU P.
Branching models for the cell cycle, 109-126
Lect. Notes in Biomaths 11, Springer (1976)
- (83) MASSET M. & ROSSE M.J.
Contribution à l'étude d'un modèle de simulation du
système hormonal
Projet INPG Grenoble (1974)
- (84) BELOT M. & COUTROT F.
Simulation du système hormonal
Projet INPG Grenoble (1972)
- (85) SAUNDERS D.S.
An introduction to biological rhythms
Blackie Glasgow (1977)
- (86) TAMARKIN L., HOLLISTER C.W., LEFEBVRE N.G. & GOLDMAN B.D.
Melatonin induction of gonadal quiescence in pinealectomized
syrian hamsters
Science 198, 953-955 (1977)
- (87) JEREBZOFF S.
Bases moléculaires des rythmes circadiens et d'autres types
de systèmes cellulaires périodiques
Bull. Gr. Et. Rythmes Biol. 9, 3-18 (1977)
- (88) HASTINGS J.W. & SCHWEIGER H.G.
Life Sciences report 1, Dahlem Konferenz Berlin (1975)
Abakon Berlin (1975)
- (89) BÜNNING E.
Die physiologische Uhr
Springer Berlin (1963)

C H A P I T R E I I I

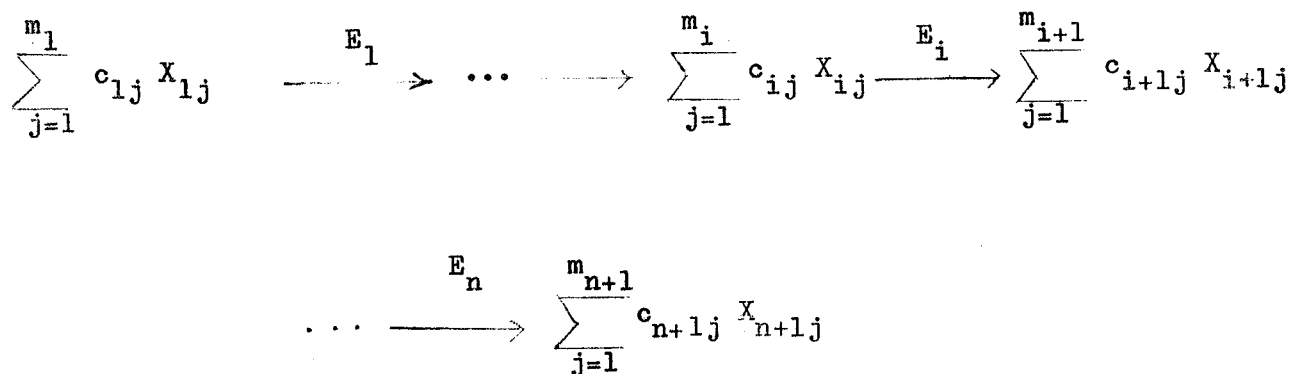
Etude théorique de l'oscillon de la glycolyse centré sur la
phosphofructokinase

0. Introduction

Nous appellerons "oscillon" d'une chaîne réactionnelle oscillante (i.e. dont les réactants ont des concentrations qui oscillent dans le temps) toute partie de cette chaîne capable d'oscillations non forcées (i.e. non imposées par des flux d'entrée ou de sortie oscillants) et minimale, dans le sens suivant : si l'on supprime une réaction quelconque de cette partie, celle-ci devient incapable d'oscillations non forcées.

Une chaîne oscillante comporte donc au moins un oscillon; elle peut en comporter plusieurs placés en série.

Pour être plus précis, une chaîne réactionnelle d'ordre n sera définie par $n+1$ classes de réactants X_{ij} (i variant de 1 à $n+1$ et j de 1 à m_i), la $i^{\text{ème}}$ classe comportant les m_i réactants X_{i1}, \dots, X_{im_i} et donnant lieu à la $i^{\text{ème}}$ réaction éventuellement catalysée par l'enzyme E_i



où les c_{ij} sont les coefficients stœchiométriques.

Les concentrations initiales étant égales à $X_{ij}(0)$, l'évolution de la chaîne réactionnelle est définie par le système différentiel :

$$\textcircled{1} \quad \frac{dX_{ij}}{dt} = F_{ij}(t, X_{11}, \dots, X_{n+1m_{n+1}}), \quad i=1, \dots, n+1; j=1, \dots, m_i$$

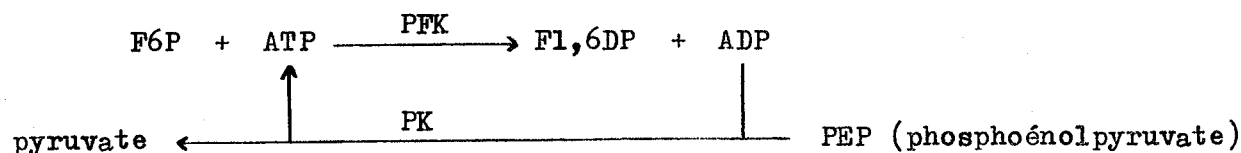
Ce système est en général autonome, c'est-à-dire que les fonctions F_{ij} ne dépendent pas explicitement du temps, mais dépendent explicitement des coefficients stœchiométriques et des concentrations X_{kl} des réactants

de la chaîne. Nous appellerons variété⁰ des états de la chaîne (cf. p.I,18), l'ensemble \mathcal{E} dans lequel varient les concentrations X_{ij} (c'est une partie de \mathbb{R}^k , où $k = \sum_{i=1}^{n+1} m_i$) et espace des paramètres, l'ensemble \mathcal{P} dans lequel varient les grandeurs distinctes des X_{ij} servant à définir les fonctions F_{ij} , comme les c_{ij} ou les constantes de vitesse.

La chaîne sera dite "oscillophore", s'il existe une région \mathcal{O} dans \mathcal{P} telle que, si le vecteur \vec{p} des paramètres appartient à \mathcal{O} , le système (1) ait au moins une trajectoire périodique pour des conditions initiales adéquates.

Un oscillon sera donc une sous-chaîne oscillophore d'ordre minimal.

Dans la glycolyse, on a montré que la réaction catalysée par la phosphofructokinase (PFK) couplée à une phosphorylation irréversible de l'ADP catalysée par exemple par la pyruvatekinase (PK) était un oscillon (20) :



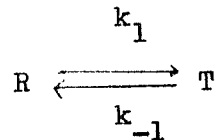
Remarquons que l'inhibition par le substrat ATP recyclé est l'effet retardé qui permet d'obtenir, pour certaines valeurs des paramètres, un régime oscillant : elle équivaut en effet à une inhibition par le produit ADP (cf. p.I,30) ; si l'effet retardé est du même ordre de grandeur que celui dû à l'inhibition par le substrat ATP non recyclé, on conçoit qu'un régime périodique puisse s'installer, pour une valeur convenable du flux d'entrée en F6P (23).

Puisque la PFK est un enzyme allostérique, nous utiliserons, comme dans (3), la fonction de saturation du modèle allostérique de MONOD-WYMAN-CHANGEUX (noté en abrégé modèle MWC, cf. (10) et Appendice IV), pour exprimer la cinétique de la réaction catalysée par la PFK.

Désignons par R et T (en reprenant les notations de (10)) les 2 conformation

possibles pour les n protomères de cet enzyme, nous nous proposons d'étudier l'influence sur l'oscillon :

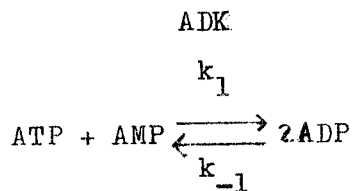
(I) d'une transition



en parallèle de l'oscillon, la vitesse k_1 de la transition $R \rightarrow T$ étant lente.

Nous montrons que la région \mathcal{O} croît lorsque k_1 tend vers l'infini et qu'elle tend vers la région obtenue en supposant l'équilibre toujours réalisé.

(II) de la réaction réversible



en parallèle de l'oscillon, où l'ATP (resp. l'AMP) est un inhibiteur (resp. activateur) allostérique ((4),(5),(6),(24)). Nous montrons que la région \mathcal{O} décroît lorsque k_1 tend vers l'infini, vers une limite distincte de la région obtenue en supposant l'équilibre toujours réalisé.

D'autre part nous montrons que : dans le cas (I), la région \mathcal{O} est identique à la région \mathcal{J} correspondant à l'instabilité de l'état stationnaire de l'oscillon ; dans le cas (II), par contre, \mathcal{O} est strictement incluse dans la région \mathcal{J}_1 correspondant à l'instabilité de l'état stationnaire à haute charge énergétique (i.e. dont l'"énergie charge" — cf. (7) — est supérieure à $\frac{1}{2}$) du système ; ce phénomène est dû à la présence d'échappements^o dont nous discuterons la cause.

Dans une partie 1., nous étudierons quelques préliminaires théoriques,

puis nous exposerons les preuves obtenues par le calcul ou la simulation des résultats (I) et (II). Enfin, après la liste des références de ce chapitre, nous donnerons une bibliographie des études théoriques sur les oscillations glycolytiques.

1. Problématique de l'obtention d'un système gradient par voie thermodynamique

1.1. Construction d'une fonction potentiel \mathcal{H}

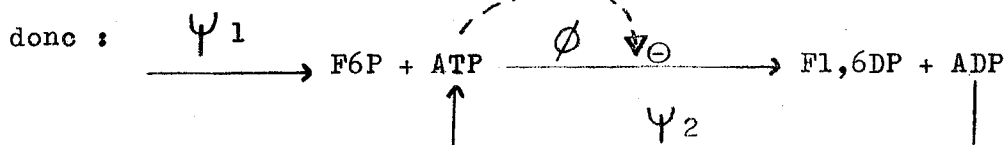
L'avantage, par rapport à l'analyse des modes normaux, d'une fonction potentiel⁰ dont le gradient⁰ définit les F_{ij} , est de faciliter la recherche des cycles limite et l'étude de leur stabilité ; nous allons montrer que, sous réserve d'une approximation qui sera valide dans certaines conditions dans 2. et 3., l'évolution du système PFK peut être décrite à l'aide d'une fonction potentiel. Plus généralement, nous verrons les difficultés posées par sa recherche.

L'oscillon PFK peut s'écrire de manière condensée, en notant l'action des effecteurs par des flèches en pointillés, en désignant par ψ_1 le flux d'entrée de F6P et par ψ_2 la constante de vitesse de la réaction de la PK ; celle-ci est michaëlienne, mais nous supposerons la constante de dissociation grande de sorte que :

$$\frac{\lambda \frac{[ADP]}{KADP}}{1 + \frac{[ADP]}{KADP}} \approx \psi_2 [ADP]$$

la réaction est ainsi supposée du premier ordre en ADP (le PEP est en excès).

En désignant par ϕ la fonction de saturation dans le modèle MWC, nous avons



Ce schéma donne lieu au système différentiel :

$$(2) \quad \begin{cases} \frac{d\alpha}{d\theta} = \sigma_1 - \phi \\ \frac{d\beta}{d\theta} = \rho(\sigma_2(A_0 - \beta) - \phi) \end{cases}$$

Le modèle allostérique utilisé est supposé être un système K, la vitesse maximale de l'enzyme est supposée égale à l'unité ; α et β désignent les concentrations réduites selon MWC :

$$\alpha = \frac{[F6P]}{K_R F6P} \quad \beta = \frac{[ATP]}{K_{ATP}}$$

où $K_R F6P$ est la constante de dissociation apparente du F6P pour son site dans la forme R et K_{ATP} la constante de dissociation apparente de l'ATP pour son site substrat dans la forme R et dans la forme T ; nous avons aussi les relations :

$$\left\{ \begin{array}{l} A_0 = \frac{[ADP] + [ATP]}{K_{ATP}} \quad \sigma_2 = \psi_2 \cdot K_{ATP} \\ \theta = \frac{t}{K_R F6P} \quad (\text{"temps réduit"}) \\ \rho = \frac{K_R F6P}{K_{ATP}} \quad (\text{"constante de normalisation"}) \\ \sigma_1 = \psi_1 \quad ; \quad \phi = \frac{\beta}{1+\beta} \alpha \frac{Lc(1+c\alpha)^{n-1} + (1+\alpha)^{n-1}}{L(1+c\alpha)^n + (1+\alpha)^n} \end{array} \right.$$

où n est le nombre de protomères de la PFK et où

$$L = \frac{T}{R} = L_0 \left(\frac{1 + d_1 \beta}{1 + d_2 \beta} \right)^n$$

L_0 est la constante allostérique d'équilibre en l'absence d'effecteurs,

d_2 est égal au rapport $\frac{K_{ATP}}{K_R ATP}$, d_1 est égal à $d_2 c_2$, et c_2 (resp. c) est le coefficient d'exclusion de l'ATP effecteur (resp. du F6P) :

$$c_2 = \frac{K_R ATP}{K_T ATP} > 1 \quad (\text{resp. } c = \frac{K_R F6P}{K_T F6P} < 1)$$

K_{RATP} (resp. K_{TATP}) désigne ici la constante de dissociation apparente de l'ATP pour son site effecteur dans la forme R (resp. T).

En suivant (7), (8) et (10), faisons le bilan entropique du système ouvert étudié. Nous essaierons, à partir de ce bilan, de définir une fonction \mathcal{H} positive dont le système gradient associé sera, sous certaines conditions, voisin du système (2).

Remarquons d'abord que (2) admet au plus un état stationnaire. En effet la fonction $\phi(\alpha, \beta)$ considérée comme fonction de α est une fonction strictement croissante, puisque :

$$\forall \alpha > 0, \\ 0 < \frac{\partial \phi}{\partial \alpha} = \frac{\beta}{1+\beta} \frac{L^2 c(1+c\alpha)^{2n-2} + (1+\alpha)^{2n-2} + L((1+\alpha)(1+c\alpha))^{n-2}(c(1+\alpha)^2 + n\alpha(1-c)^2 + (1+c\alpha)^2)}{(L(1+c\alpha)^n + (1+\alpha)^n)^2}$$

Il existe donc bien un unique couple (α_s, β_s) tel que :

$$\left. \begin{aligned} \beta_s &= A_0 - \frac{\sigma_1}{\sigma_2} \\ \phi(\alpha_s, \beta_s) &= \sigma_1 \end{aligned} \right\}, \text{ sous les conditions: } \begin{cases} 0 \leq \sigma_1 \leq 1 \\ \sigma_1^2 - \sigma_1(\sigma_2 A_0 + \sigma_2 + 1) + \sigma_2 A_0 \geq 0 \end{cases}$$

Notons que α_s , $c\alpha_s$, β_s , $d_1\beta_s$ et $d_2\beta_s$ sont d'autant plus grands devant 1 que A_0 est grand, σ_1 étant voisin de 1 et $\frac{\sigma_1}{\sigma_2}$ restant petit devant A_0 .

Dans ces conditions nous avons :

$$\textcircled{A} \left\{ \begin{aligned} \alpha_s &\simeq 1 + \alpha_s & d_1 \beta_s &\simeq 1 + d_1 \beta_s \\ c\alpha_s &\simeq 1 + c\alpha_s & d_2 \beta_s &\simeq 1 + d_2 \beta_s \\ \beta_s &\simeq 1 + \beta_s \end{aligned} \right.$$

En considérant la différentielle dS de l'entropie du système, nous avons alors :

$kTdS = kTd_e S + kTd_i S$, le terme $d_e S$ étant dû aux apports de (resp. fuites vers) l'extérieur et $d_i S$ étant dû aux réactions internes.

Par ailleurs, nous avons :

$$kT d_e S = kT \left(\mu_{F6P} d_e [F6P] \right) = kT \mu_{F6P} dt, \text{ formule dans laquelle}$$

$kT \mu_{F6P} = kT \text{Log } \alpha$ est le potentiel chimique du F6P.

Quant aux réactions internes, le terme ϕ exprime la fixation du ligand F6P à l'enzyme et le terme $\frac{\beta}{1+\beta} \phi$ exprime la formation du complexe ternaire ATP-PPK-F6P. Avec (9), remarquons que :

$$\phi = \frac{\alpha}{n} \frac{\partial \Lambda}{\partial \alpha} = \frac{1}{n} \frac{\partial \Lambda}{\partial (\mu_{F6P})},$$

où

$$\Lambda = \frac{\beta}{1+\beta} \text{Log} \left[(1+\alpha)^n + L(1+c\alpha)^n \right]$$

$\frac{\partial \Lambda}{\partial \mu_{F6P}}$ peut être interprété comme le nombre moyen de sites de l'enzyme ayant fixé l'ATP substrat et occupés par le ligand F6P, $\frac{1}{n} \frac{\partial \Lambda}{\partial \mu_{F6P}}$ comme la proportion de tels sites et la quantité égale à $\frac{(1+\beta)\Lambda}{\beta n}$ comme un potentiel de liaison du F6P à l'enzyme ((9),(11)). La part de $d_i S$ due à la fixation du ligand F6P sur l'enzyme ayant fixé l'ATP sera donc :

$$kT d_{i1} S = - kT \frac{\Lambda}{n} dt,$$

celle due au recyclage de l'ATP est égale à :

$$kT d_{i2} S = \mu_{ATP} (A_0 - \beta) kT dt, \text{ formule dans laquelle}$$

$kT \mu_{ATP}$ est le potentiel chimique de l'ATP.

Si nous sommes dans les conditions de l'approximation ci-dessus \textcircled{A} , nous avons :

$$\phi \simeq \frac{1}{n} \frac{\partial \Lambda_1}{\partial \mu_{F6P}} \simeq \frac{1}{n} \frac{\partial \Lambda_1}{\partial \mu_{ATP}},$$

$$\text{où } \Lambda_1 = \text{Log} \left[L_0 (1+d_1\beta)^n (1+c\alpha)^n + (1+d_2\beta)^n (1+\alpha)^n \right]$$

Nous pouvons écrire en effet :

$$\phi \simeq \beta \frac{L_0 d_1 (1+d_1\beta)^{n-1} (1+c\alpha)^n + d_2 (1+d_2\beta)^{n-1} (1+\alpha)^n}{L_0 (1+d_1\beta)^n (1+c\alpha)^n + (1+d_2\beta)^n (1+\alpha)^n}$$

et

$$\phi = \alpha \frac{L_0 c (1+d_1\beta)^n (1+c\alpha)^{n-1} + (1+d_2\beta)^n (1+\alpha)^{n-1}}{L_0 (1+d_1\beta)^n (1+c\alpha)^n + (1+d_2\beta)^n (1+\alpha)^n}$$

Prenons alors pour fonction \mathcal{H} la fonction $-\dot{S} + h(\alpha, \beta)$ où l'on a remplacé, dans \dot{S} , \wedge par \wedge_1 et où h est choisie telle que :

$$\mathcal{H} \geq 0 \quad \text{et} \quad \begin{cases} \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = -\frac{dx}{d\theta} \\ \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial y} = -\frac{dy}{d\theta} \end{cases}$$

Dans ces conditions, h a la dimension d'une dérivée d'entropie :

$$h(\alpha, \beta) = \sigma_2 \beta^{(1-\mu_\beta)} + \text{cste}$$

$$\mathcal{H}(\alpha, \beta) = -\mu_\alpha \sigma_1 + \frac{\wedge_1}{n} - \sigma_2 (A_0 - \beta) \mu_\beta - \sigma_2 \beta \mu_\beta + \sigma_2 \beta + \text{cste}$$

En posant $x = \mu_\alpha$ et $y = \frac{1}{\rho} \mu_\beta$, nous avons bien les égalités demandées. Posons maintenant : $\xi = 2\sqrt{\alpha}$ et $\eta = \frac{2}{\sqrt{\rho}} \sqrt{\beta}$, alors le système (2) devient à partie principale gradient :

$$(2)' \quad \begin{cases} \frac{d\xi}{d\theta} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \xi} + \varphi_1(\xi, \eta) \\ \frac{d\eta}{d\theta} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \eta} + \varphi_2(\xi, \eta) \end{cases}$$

1.2. Utilisation de \mathcal{H} comme fonction de Liapounov

Dans les conditions (2), \mathcal{H} joue le rôle d'une fonction de Liapounov pour le système (2)' et parfois pour le (2), au voisinage de l'état (α_s, β_s) . Nous pourrions alors décrire l'évolution de (2) par exemple au voisinage de (α_s, β_s) en regardant le comportement d'un point matériel lâché sans vitesse initiale au voisinage du point $(x_s, y_s, \mathcal{H}(x_s, y_s))$ sur la surface représentative de \mathcal{H} (en posant $x_s = \mu_{\alpha_s}$ et $y_s = \frac{1}{\rho} \mu_{\beta_s}$). Dans le cas de (2), il suffit en effet de remarquer que la matrice hessienne de $-\mathcal{H}$ en (x_s, y_s) s'écrit :

$$J_1(\alpha_s, y_s) = \begin{pmatrix} -\frac{\partial^2 \mathcal{H}}{\partial x^2}(\alpha_s, y_s) & -\frac{\partial^2 \mathcal{H}}{\partial x \partial y}(\alpha_s, y_s) \\ -\frac{\partial^2 \mathcal{H}}{\partial y \partial x}(\alpha_s, y_s) & -\frac{\partial^2 \mathcal{H}}{\partial y^2}(\alpha_s, y_s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha_s \frac{\partial \phi}{\partial \alpha}(\alpha_s, \beta_s) & \rho \beta_s \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) \\ \rho \alpha_s \frac{\partial \phi}{\partial \alpha}(\alpha_s, \beta_s) & \rho^2 \beta_s \left(\sigma_2 + \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) \right) \end{pmatrix}$$

d'où :

$$\det J_1(x_s, y_s) = \rho^2 \sigma_2 \alpha_s \beta_s \frac{\partial \phi}{\partial \alpha}(\alpha_s, \beta_s) > 0 \quad ;$$

les deux valeurs propres de $J_1(x_s, y_s)$ sont donc du même signe,

celui de :

$$\textcircled{3} \quad \alpha_s \frac{\partial \phi}{\partial \alpha}(\alpha_s, \beta_s) + \rho^2 \beta_s \left(\sigma_2 + \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) \right).$$

Or la matrice jacobienne $J_2(\alpha_s, \beta_s)$ du système $\textcircled{2}$ a également deux valeurs propres du même signe, celui de :

$$\textcircled{4} \quad \frac{\partial \phi}{\partial \alpha}(\alpha_s, \beta_s) + \rho \left(\sigma_2 + \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) \right)$$

Il résulte de :

$$\phi = \frac{\alpha}{n} \frac{\partial \Lambda_1}{\partial \alpha} \approx \frac{\beta}{n} \frac{\partial \Lambda_1}{\partial \beta}$$

que : $\frac{\partial \frac{1}{\alpha} \phi}{\partial \beta} \approx \frac{\partial \frac{1}{\beta} \phi}{\partial \alpha}$ soit $\frac{1}{\alpha} \frac{\partial \phi}{\partial \beta} \approx \frac{1}{\beta} \frac{\partial \phi}{\partial \alpha}$

$\textcircled{4}$ s'écrit alors :

$$\left(\frac{\beta_s}{\alpha_s} + \rho \right) \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) + \rho \sigma_2$$

De même $\textcircled{3}$ s'écrit :

$$\rho \beta_s \left((1+\rho) \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) + \rho \sigma_2 \right)$$

$\textcircled{3}$ et $\textcircled{4}$ seront donc du même signe si :

$$\textcircled{5} \quad \begin{cases} \beta_s \geq \alpha_s & \text{et} & \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) \geq 0 & \text{(correspond à un état stationnaire stable)} \\ \text{ou si} & & & \\ \alpha_s \geq \beta_s & \text{et} & \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) \leq 0 & \text{(correspond à un état qui peut être instable)} \end{cases}$$

Dans ces cas-là $\mathcal{H}(x_s, y_s)$ est une fonction de Liapounov au voisinage de (α_s, β_s)

(cf figure 1, Annexe I pour une représentation graphique de \mathcal{H})

Remarques :

1. \mathcal{H} tend vers $+\infty$ lorsque α ou β tend vers 0 et lorsque α ou β tend vers $+\infty$: s'il existe un maximum local en (α_s, β_s) , il y aura forcément une "gouttière" autour de ce maximum, correspondant au lieu du premier

minimum rencontré sur la section de la surface représentative de \mathcal{H} par un plan vertical passant par (x_s, y_s) , lieu engendré par la rotation du plan de section autour d'un axe vertical passant par (x_s, y_s) ; ce lieu \mathcal{C} , en projection sur l'axe (x, y) , correspond à un cycle limite stable entourant l'état stationnaire instable (x_s, y_s) , car \mathcal{H} est constante sur \mathcal{C}^* .

Le fait que \mathcal{H} tende vers $+\infty$ lorsque l'une des 2 variables tend vers 0 ou vers $+\infty$, nous permet de définir le système dynamique gradient associé sur une variété compacte (en passant en coordonnées projectives). D'après un théorème de Palis-Smale (12), le système dynamique gradient associé sera structurellement stable si la matrice hessienne en (x_s, y_s) n'a aucune valeur propre de module 1, ce qui est ici en général réalisé. Cet argument nous garantit qu'une petite perturbation du système gradient conserve la morphologie du réseau des trajectoires.

2. Le système (2) n'est jamais un système gradient, car :

$$\frac{\partial \phi}{\partial \beta} \neq \frac{\partial \phi}{\partial \alpha} \quad (\text{cf figure 2, Annexe I})$$

3. On peut également utiliser \mathcal{H} comme fonction de Liapounov dans certains cas, en la considérant comme fonction de α et β et en regardant le système gradient associé :

$$\left(-\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \alpha}, -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \beta} \right)$$

En effet, ce système a le même état stationnaire que le système (2) et sa matrice hessienne est égale à :

$$J_3(\alpha_s, \beta_s) = \begin{pmatrix} \frac{1}{\alpha_s} \frac{\partial \phi}{\partial \alpha}(\alpha_s, \beta_s) & \frac{1}{\beta_s} \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) \\ \frac{\rho}{\alpha_s} \frac{\partial \phi}{\partial \alpha}(\alpha_s, \beta_s) & \frac{1}{\beta_s} \left(\sqrt{2} + \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) \right) \end{pmatrix}$$

Le signe des valeurs propres de $J_3(\alpha_s, \beta_s)$ est donc celui de :

$$\frac{1}{\alpha_s} \frac{\partial \phi}{\partial \alpha}(\alpha_s, \beta_s) + \frac{1}{\beta_s} \left(\sqrt{2} + \frac{\partial \phi}{\partial \beta}(\alpha_s, \beta_s) \right)$$

* le système (2) n'ayant qu'un état stationnaire, \mathcal{H} n'a qu'un extremum local

$$= \frac{1}{p\beta_s} \left(\left(p \frac{\beta_s^2}{\alpha_s^2} + p \right) \frac{\partial \phi}{\partial \beta} (\alpha_s, \beta_s) + p \sigma_2 \right)$$

Ce signe sera en particulier celui de (4) si :

$$(6) \left\{ \begin{array}{ll} p\beta_s \geq \alpha_s & \text{et} \quad \frac{\partial \phi}{\partial \beta} (\alpha_s, \beta_s) \geq 0 \\ \text{ou si} \quad p\beta_s \leq \alpha_s & \text{et} \quad \frac{\partial \phi}{\partial \beta} (\alpha_s, \beta_s) \leq 0 \end{array} \right.$$

Les conditions (6) ajoutées aux conditions (5) couvrent un grand nombre de circonstances où on pourra rendre compte de la stabilité de l'état stationnaire (α_s, β_s) en regardant le comportement d'un point matériel sur la surface représentative de \mathcal{H} . On peut réunir (5) et (6) en les conditions

(7) :

$$(7) \left\{ \begin{array}{ll} \beta_s \geq \inf(\alpha_s, \frac{\alpha_s}{p}) & \text{et} \quad \frac{\partial \phi}{\partial \beta} (\alpha_s, \beta_s) \geq 0 \\ \beta_s \leq \sup(\alpha_s, \frac{\alpha_s}{p}) & \text{et} \quad \frac{\partial \phi}{\partial \beta} (\alpha_s, \beta_s) \leq 0 \end{array} \right.$$

d'autant plus aisément vérifiées que α_s et p sont grands.

2. Influence d'une transition lente entre les deux conformations de la PFK

On a observé dans (19) que l'incubation de la PFK avec un effecteur, par exemple l'ATP inhibiteur, déplaçait l'équilibre $R \rightleftharpoons T$ vers la forme T, cela étant dû au fait que K_{RATP} est très grand devant K_{TATP} . Lorsque l'on analyse le début de la courbe cinétique de la réaction catalysée par la PFK, on observe, dans un certain nombre de cas, une période de latence. On peut l'interpréter en disant que la vitesse de la réaction $T \rightarrow R$ est relativement lente, donc que le passage à la forme R active, dû à la levée de l'inhibition par l'ATP qui se consomme, n'est pas immédiat. On s'est alors interrogé sur le rôle éventuel de cette transition comme facteur d'instabilité. Nous allons voir qu'elle est en fait facteur de stabilité.

Introduisons donc la transition :



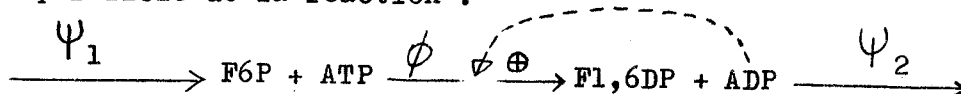
Le système (2) s'écrit alors sous la forme du système (8) (observons que la "complexité de ϕ " a diminué, mais que l'on a ajouté une équation) :

$$(8) \quad \begin{cases} \frac{d\alpha}{d\theta} = \sigma_1 - \phi \\ \frac{d\beta}{d\theta} = \rho (\sigma_2 (A_0 - \beta) - \phi) \\ \frac{dR}{d\theta} = \rho' ((1-R) - LR) \end{cases}$$

où $\phi = \frac{\beta}{1+\beta} \left(R \frac{\alpha}{1+\alpha} + (1-R) \frac{c\alpha}{1+c\alpha} \right)$, $\rho' = k_{-1} K_R F_6P$, $L = L_0 \left(\frac{1+c\alpha}{1+\alpha} \cdot \frac{1+d_1\beta}{1+d_2\beta} \right)^n$

en désignant par R la concentration de l'enzyme dans la conformation R et en supposant que la vitesse maximale de l'enzyme est égale à l'unité et que le modèle allostérique utilisé est un système K.

Si l'on admet que l'effet inhibiteur du substrat ATP joue le même rôle que l'effet activateur du produit ADP, on peut étudier de la même manière la transition en parallèle de la réaction :



où cette fois l'effecteur est l'ADP (les symboles ont la même signification que p. III,4).

Désignons par γ la concentration réduite d'ADP :

$$\gamma = \frac{[ADP]}{K_{R,ADP}}$$

où $K_{R,ADP}$ est la constante de dissociation apparente de l'ADP devant son site effecteur dans la forme R. On obtient alors le système (9) :

$$(9) \quad \begin{cases} \frac{d\alpha}{d\theta} = \sigma_1 - \phi' \\ \frac{d\gamma}{d\theta} = \rho_1 (\phi' - \sigma_2 \gamma) \\ \frac{dR}{d\theta} = \rho' ((1-R) - LR) \end{cases}$$

$$\text{où : } \left\{ \begin{array}{l} \phi' = R \frac{\alpha}{1+\alpha} + (1-R) \frac{c\alpha}{1+c\alpha} \\ \rho_1 = \frac{K_R F_6 P}{K_R ADP} \quad , \quad \sigma_1 = \psi_1 \quad , \quad \sigma_2 = \psi_2 \cdot K_R ADP \\ L = L_0 \left(\frac{1+c\alpha}{1+\alpha} \quad \frac{1+c'\gamma}{1+\gamma} \right)^n \quad , \end{array} \right.$$

où $c' = \frac{K_R ADP}{K_T ADP}$ est le coefficient d'exclusion de l'ADP ($c' < 1$)

Si l'on suppose que : $c'=0$ et $n=2$, on obtient le système (9)' qui n'est autre que celui étudié par A.GOLDBETER dans (13) auquel on a ajouté une troisième équation relative à la transition lente et où on a supposé qu'on était dans un système K. Si l'on suppose de plus la forme T totalement inactive et $c=1$ (système V), on obtient le système (9)" qui, sans la transition, a été étudié dans (3).

Il est possible de rendre le système (8) (resp. (9)) à second membre polynômial, à condition d'utiliser la variable auxiliaire :

$$\xi = \frac{1}{(1+\alpha)(1+c\alpha)(1+\beta)(1+d_2\beta)}$$

(resp. $\xi'_1 = \frac{1}{(1+\alpha)(1+c\alpha)(1+\gamma)}$)

On peut alors théoriquement utiliser la méthode du gradient variable (cf.(14)) pour trouver une fonction de Liapounov. En fait la procédure est très longue aussi nous utiliserons la méthode des modes normaux (cf.(15)) pour étudier la stabilité de l'unique état stationnaire du système (8) (resp. (9)).

2.1. Etude du système (9)" (ADP activateur)

Il existe un unique état stationnaire défini par :

$$\alpha_s = \frac{\sigma_1 (L_0 + (1+\gamma_s)^2)}{(1-\sigma_1) (1+\gamma_s)^2 - L_0 \sigma_1}$$

$$\gamma_s = \frac{\sigma_1}{\sigma_2}$$

$$R_s = \frac{(1+\gamma)^2}{L_0 + (1+\gamma)^2},$$

si les conditions (10) :

$$(10) \quad 0 \leq \sigma_1 \leq 1 \quad \text{et} \quad (1+\gamma_s)^2 \geq \frac{L_0 \sigma_1}{1-\sigma_1} \quad \text{sont satisfaites.}$$

Etudions la stabilité au voisinage de cet état stationnaire en utilisant la méthode des modes normaux (15).

a) Supposons d'abord que k_{-1} , donc ρ' soit infini. La matrice jacobienne de (9) est égale à :

$$J_4 = \begin{pmatrix} -\frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} & -\frac{\partial \phi'}{\partial \gamma} \\ \rho_1 \frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} & \rho_1 \left(\frac{\partial \phi'}{\partial \gamma} - \sigma_2 \right) \end{pmatrix}$$

$$\text{avec} \quad \left| \begin{array}{l} \frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} = \frac{1}{\alpha(1+\alpha)} \phi' \\ \text{et} \\ \frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} = \frac{\alpha}{1+\alpha} \frac{2L_0(1+\gamma)}{(L_0 + (1+\gamma)^2)^2} \end{array} \right.$$

Comme $\det J_4 \geq 0$, une condition nécessaire et suffisante d'instabilité (voir le résultat cité dans le chapitre I, p.26) est :

$$\text{tr } J_4(\alpha_s, \gamma_s) \geq 0 \quad \Leftrightarrow$$

$$(11) \quad \left\{ \begin{array}{l} \sigma_1 > \sigma_2 \\ \sup \left(\frac{(\sigma_1 + \sigma_2)^3}{\sigma_2^2(\sigma_1 - \sigma_2)}, \frac{b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \right) \leq L_0 \leq \frac{b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}, \\ \text{où } b = 2\sigma_1(1-\sigma_1)(\sigma_1 + \sigma_2)^2 + 2\rho_1\sigma_1\sigma_2(\sigma_1 + \sigma_2) - \rho_1\sigma_2(\sigma_1 + \sigma_2)^2 \end{array} \right.$$

$$a = \sigma_1^2 \sigma_2^2, \quad c = \frac{1}{\sigma_2^2} (\rho_1 \sigma_2 + (1 - \sigma_1)^2) (\sigma_1 + \sigma_2)^4$$

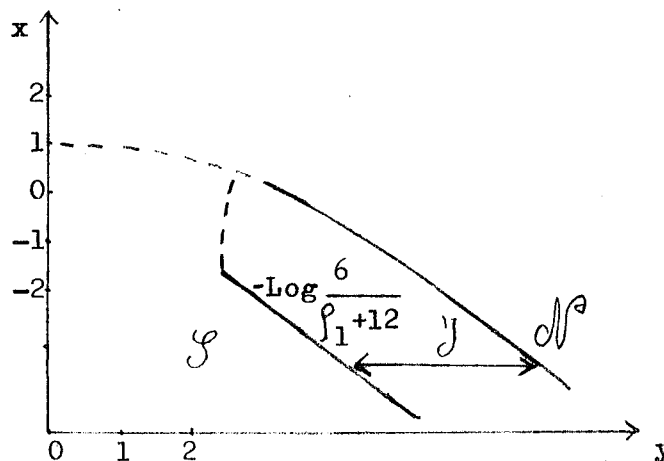
Supposons que σ_1 soit petit devant 1 et que $\frac{\sigma_1}{\sigma_2} = 2$; alors, en posant

$\begin{cases} y = \text{Log } L_0 \\ x = \text{Log } \sigma_1 \end{cases}$, la réunion des conditions (10) et (11) s'écrit :

$$-x + \text{Log } 9 + \text{Log} \frac{6}{\rho_1 + 12} + o\left(\frac{1}{x}\right) \ll y \ll -x + \text{Log } 9 + o\left(\frac{1}{x}\right), \quad \sigma_1 > \sigma_2$$

Nous retrouvons analytiquement de manière simple un des résultats de la résolution numérique de (3).

En reprenant les notations de la page I,25, désignons par \mathcal{S} la région de stabilité I+III, par \mathcal{J} la région d'instabilité II+IV et par \mathcal{N} la région de non-existence d'un état stationnaire physiquement acceptable (i.e. dont les composantes sont positives), nous avons alors le résultat suivant : la frontière entre \mathcal{S} et \mathcal{J} tend à être parallèle à la frontière entre \mathcal{J} et \mathcal{N} lorsque σ_1 est petit, les deux frontières étant alors distantes de $-\text{Log} \frac{6}{\rho_1 + 12}$. \mathcal{J} décroît donc lorsque ρ_1 croît.

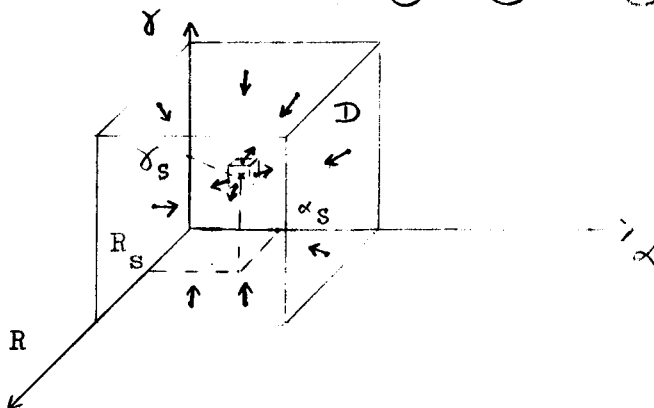


Par application d'un théorème classique (cf. Annexe III, théorème 1), le système (9) admet au moins une solution périodique positive non tri-

viale (i.e. non réduite à un état stationnaire).

Les hypothèses du théorème sont d'ailleurs aussi vérifiées par les systèmes (8), (9) et (9)' (cf. aussi (17), p.169, pour une application en dimension 2 de ce résultat, établi dans (16) en dimension quelconque).

Pour obtenir le convexe K invoqué par le théorème (convexe dont les frontières doivent être définies par un nombre fini d'inégalités), il suffit de prendre la couronne $D_1 \setminus D_2$, où D_1 est un cube construit sur les axes, de côté suffisamment grand, et où D_2 est un cube suffisamment proche de l'état stationnaire instable pour (9)", (9)' et (9).



Pour (8), on considérera un parallélépipède rectangle suffisamment grand construit sur les plans d'équation $\alpha = 0$, $\beta = A_0$ et $\beta = \beta_0$ (cf. 2.5) pour l'ensemble désigné ci-dessus par D_1 et, pour l'ensemble D_2 , un cube suffisamment proche de l'état stationnaire instable. "Suffisamment grand" signifie tel que les vitesses sur la surface de D_1 soient dirigées vers son intérieur. "Suffisamment petit" signifie "tel que les vitesses sur la surface de D soient dirigées vers son extérieur".

Comme D ne possède aucun état stationnaire, toute solution entrant dans D :

- soit est périodique (cycle-limite)
- soit tend vers un cycle-limite

Ces résultats nous permettent d'affirmer que la région \mathcal{O} où l'on

peut observer des oscillations est confondue avec \mathcal{J} pour les systèmes (9)", (9)', (9) et (8). Les simulations effectuées pour le système (8) (cf. fig. 4, Annexe I) dans la région \mathcal{J} montrent d'ailleurs bien toujours l'existence d'oscillations. Nous avons donc établi en fait ci-dessus le résultat : si σ_1 est petit, θ croît lorsque le rapport $\frac{K_R^{F6P}}{K_R^{ADP}}$ croît. Cela signifie que, si le flux d'entrée σ_1 du F6P est petit devant 1, on a d'autant plus de chances d'observer des oscillations que K_R^{F6P} sera grand devant K_R^{ADP} . Ce résultat est logique: le F6P doit avoir peu d'affinité pour son site R si l'ADP est très activateur, sinon, comme σ_1 est petit, le F6P sera trop vite consommé pour pouvoir s'accumuler, or une accumulation temporaire de F6P est une condition "sine qua non" d'oscillations.

De nombreux autres résultats du même type peuvent être obtenus par un traitement purement analytique, résultats qui précisent et affinent une étude purement numérique, comme celle menée dans (3). Nous en verrons d'autres exemples dans la suite.

b) supposons maintenant que ρ' est quelconque. Nous renvoyons à l'étude plus générale du système (9).

2.2. Etude du système (9)

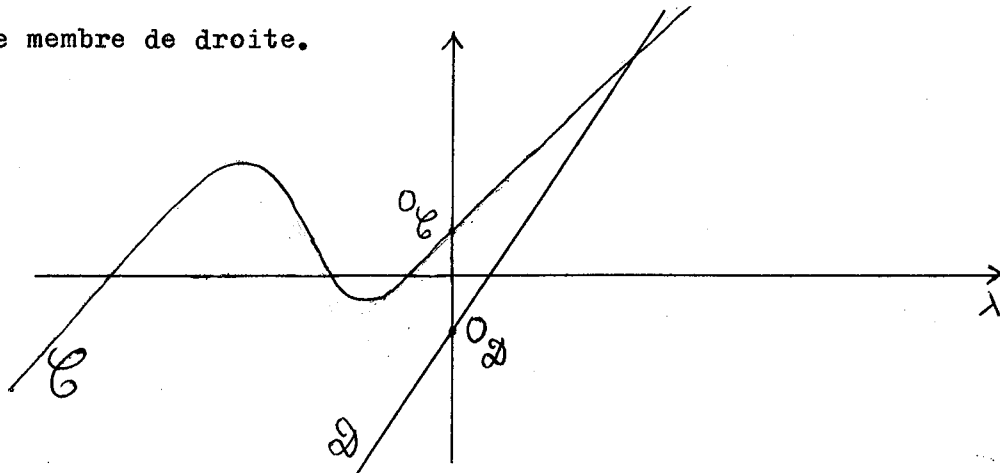
La matrice jacobienne de (9) s'écrit :

$$J_5 = \begin{pmatrix} -\frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} & 0 & -\frac{\partial \phi'}{\partial R} \\ \rho_1 \frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} & -\sqrt{2} \rho_1 & \rho_1 \frac{\partial \phi'}{\partial R} \\ -R \rho' \frac{\partial L}{\partial \alpha} & -R \rho' \frac{\partial L}{\partial \delta} & -\rho'(1+L) \end{pmatrix}$$

Son équation caractéristique est donnée par :

$$\rho_1 \rho' \left(\frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} + \lambda \right) (\sigma_2 + \lambda) (1 + L + \lambda) = \det J_5 + \rho_1 \rho' \sigma_2 (1 + L) \frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} \\ - \lambda \left[\sigma_2 \rho_1 \rho' (1 + L) + R \rho_1 \rho' \frac{\partial L}{\partial \gamma} \frac{\partial \phi'}{\partial R} + \rho' (1 + L) \frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} - R \rho' \frac{\partial L}{\partial \alpha} \frac{\partial \phi'}{\partial R} + \sigma_2 \rho_1 \frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} \right]$$

Les racines sont obtenues en étudiant l'intersection de la cubique \mathcal{C} , d'équation le membre de gauche de l'égalité ci-dessus, avec la droite \mathcal{D} , d'équation le membre de droite.



Soit 0_C l'ordonnée à l'origine de la cubique. Nous avons :

$$0_C = \rho_1 \rho' \sigma_2 (1 + L) \frac{\partial \phi'}{\partial \alpha}$$

De même, si 0_D désigne l'ordonnée à l'origine de la droite, nous avons :

$$(12) \quad 0_D = \det J_5 + 0_C = 0_C + R \rho' \rho_1 \sigma_2 \frac{\partial L}{\partial \alpha} \frac{\partial \phi'}{\partial R}$$

d'où $0_D \leq 0_C$, puisque $\frac{\partial L}{\partial \alpha} \leq 0$ si $c \leq 1$.

Une condition nécessaire et suffisante d'instabilité locale est alors, comme la cubique a toujours la disposition du schéma : $\sigma_C < \sigma_D$, où σ_C désigne la pente à l'origine de \mathcal{C} et σ_D la pente de \mathcal{D} .

Nous pouvons donc affirmer maintenant que nous serons dans la zone (cf. p. I, 25) :

I (noeud stable)	si	$\left\{ \begin{array}{l} \sigma_C > \sigma_D \\ \mathcal{D} \cap \mathcal{C} = 3 \end{array} \right.$
II (noeud instable)	si	$\left\{ \begin{array}{l} \sigma_C < \sigma_D \\ \mathcal{D} \cap \mathcal{C} = 3 \end{array} \right.$
III (foyer stable)	si	$\left\{ \begin{array}{l} \sigma_C > \sigma_D \\ \mathcal{D} \cap \mathcal{C} = 1 \end{array} \right.$

$$\text{IV (foyer instable) si } \begin{cases} \sigma_e < \sigma_D \\ |\partial \wedge \mathcal{E}| = 1 \end{cases}$$

Les frontières sont données par : $\sigma_e = \sigma_D$ et $|\partial \wedge \mathcal{E}| = 2$ (i.e. \mathcal{D} tangente à \mathcal{E}).

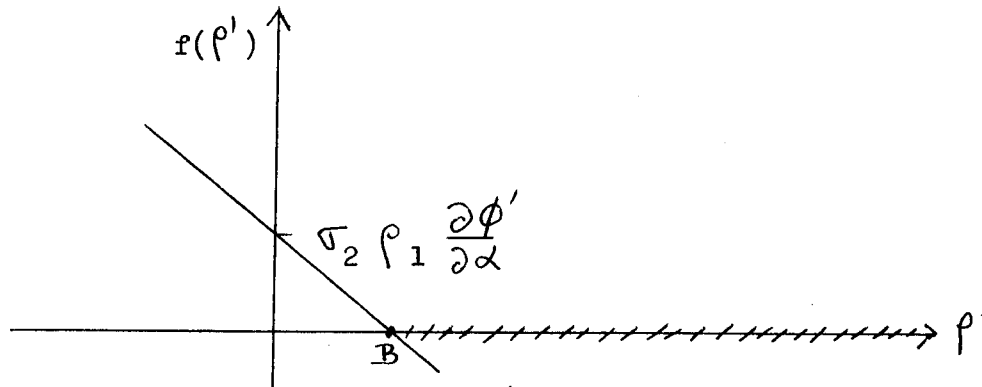
Calculons σ_e :

$$\sigma_e = p_1 p' \left(\frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} + \sigma_2 + 1 + L \right)$$

La condition $\sigma_e < \sigma_D$ s'écrit :

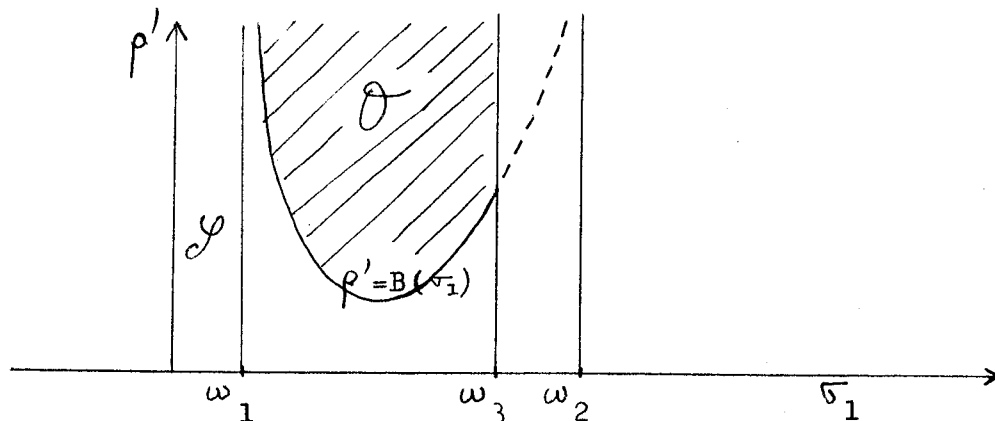
$$f(p') = p' \left[p_1 \left(\frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} + \sigma_2 + 1 + L + \sigma_2 (1+L) + R \frac{\partial L}{\partial \sigma} \frac{\partial \phi'}{\partial R} \right) + (1+L) \frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} - R \frac{\partial L}{\partial \alpha} \frac{\partial \phi'}{\partial R} \right] + \sigma_2 p_1 \frac{\partial \phi'}{\partial \alpha} < 0 \quad (13)$$

Nous sommes donc ramenés à l'étude d'une droite en p' d'équation $f(p') = 0$:



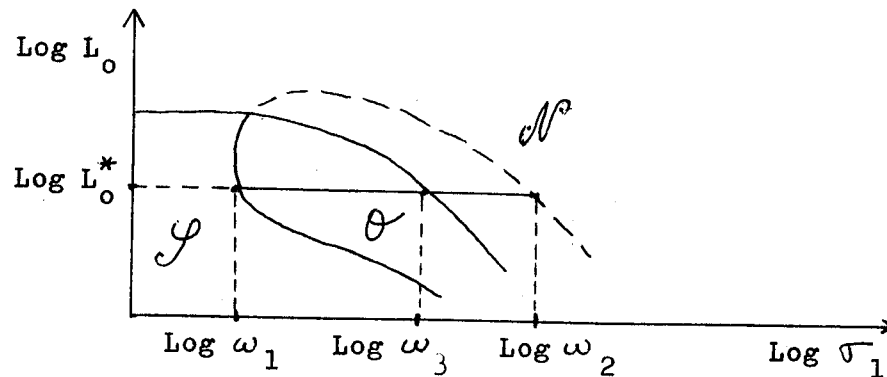
L'inégalité (13) s'écrit : $p' \geq B(\vec{p})$ où B est une borne inférieure pour p' dépendant de la valeur du paramètre $\vec{p} = (\sigma_1, \sigma_2, L_0, n, p_1, \dots)$.

Nous obtiendrons, en portant B en fonction d'une ou plusieurs composantes quelconques de \vec{p} , les autres composantes étant fixes, la zone \mathcal{D} , qui aura sa largeur maximale pour p' tendant vers l'infini :



Les abscisses des 2 asymptotes, ω_1 et ω_2 , correspondent, dans le diagramme de stabilité du système (9) auquel on a enlevé la dernière équation (en faisant $\rho' = +\infty$), à la largeur, prise au niveau de la valeur fixée pour $\text{Log } L_0$, de la zone \mathcal{O} obtenue en faisant varier $\text{Log } L_0$ et $\text{Log } \sigma_1$

— zone du même type que celle du schéma de la page III,15, pour le système (9) :



La frontière de la zone \mathcal{N} est une droite verticale d'abscisse ω_3 dans la première figure. Les conditions telles que (10) d'existence d'un état stationnaire ne dépendent en effet pas de ρ' .

Nous avons donc établi le résultat suivant :

La zone \mathcal{O} s'élargit, lorsque la vitesse k_{-1} tend vers l'infini, et tend vers la région obtenue en supposant R et T en équilibre. La transition augmente donc la stabilité, ce qui était loin d'être évident a priori.

Remarques :

1. Notre méthode permet de plus des constatations intéressantes du type : Soit un paramètre m , par exemple ρ_1 ou L_0 , tel que la pente de la droite en ρ' d'équation $f(\rho')=0$, étudiée ci-dessus, soit une fonction croissante de m ; alors, si l'on fait croître m , on passera successivement par les régions :

- ① I noeud stable (si m est voisin de 0)
- ② III foyer stable
- ③ IV foyer instable
- ④ II noeud instable

Cette succession, souvent rencontrée dans les simulations, n'est pas toujours facile à établir rigoureusement.

2. Si nous menions une étude du même type pour ρ_1 , nous trouverions comme pour ρ' , que \mathcal{O} est maximale lorsque ρ_1 est infini ; comme nous l'avons vu au paragraphe 2.1., \mathcal{O} croît avec le rapport $\frac{K_R F6P}{K_R ADP}$.

2.3. Etude du système (8)

L'étude théorique et les conclusions sont identiques à celles du paragraphe précédent 2.2.

On se reportera aux figures 4 de l'Annexe I, où l'on trouvera :

- un diagramme de stabilité
- une courbe montrant les variations de la période des oscillations en fonction de $\text{Log } k_{-1}$ (la période T étant évaluée à l'aide de la partie imaginaire des deux valeurs propres complexes de la matrice jacobienne, approximation licite au voisinage de la frontière entre \mathcal{O} et \mathcal{Y}).
- une évolution de la zone \mathcal{O} lorsque ρ' est infini (système (2)), en fonction du paramètre A_0 . On peut ainsi se convaincre qu'il existe une valeur du vecteur paramètre \vec{p} telle que \mathcal{O} est la plus étendue. La détermination de la valeur de ce paramètre est extrêmement ardue sur le plan théorique, on peut en général seulement donner des résultats pour certains paramètres, comme ρ' , qui interviennent simplement dans une formule telle (13) (qui est affine en ρ'), résultats du type : \mathcal{O} sera la plus étendue pour ρ' infini.

Les figures 5 présentent des simulations faites dans différentes zones du diagramme de stabilité. On compare également deux simulations faites, l'une pour ρ' fini, l'autre pour ρ' infini dans la zone \mathcal{O} (figure 6).

2.4. Essai de généralisation

Supposons que nous ayons une chaîne réactionnelle comme dans le paragraphe 0, telle qu'il existe un flux d'entrée (ou de recyclage) des X_{1j} et une fuite des X_{nj} . Posons :

$$\frac{dX_{ij}}{dt} = F_{ij}(X_{11}, \dots, X_{n+1m_{n+1}})$$

On a $\frac{\partial F_{ij}}{\partial X_{ij}} < 0$ si F_{ij} ne dépend de X_{ij} que par un terme exprimant une

fuite de ce réactant, ce qui est en général le cas ; nous le supposons dans la suite.

Nous pouvons donc isoler, dans le polynôme caractéristique de la matrice jacobienne J du système différentiel associé à la chaîne, un terme du type (en supposant les X_{ij} ordonnés suivant l'ordre lexicographique en les X_k) :

$$P_1(\lambda) = \prod_{k=1}^{\ell} \left(\frac{\partial F_k}{\partial X_k} - \lambda \right)$$

qui correspond à un polynôme P_1 de degré $\ell = \sum_{i=1}^n m_i$ ayant toutes ses racines négatives.

Il reste alors dans le polynôme caractéristique, un terme de degré $\ell - 2$ que nous appellerons $-P_2(\lambda)$; les valeurs propres de J satisfont alors l'équation :

$$P_1(\lambda) = P_2(\lambda)$$

Désignons par \mathcal{C}_1 (resp. \mathcal{C}_2) la courbe d'équation $P_1(\lambda)=0$ (resp. $P_2(\lambda)=0$) : alors si, comme ci-dessus, $\theta_{\mathcal{C}_1}$ (resp. $\theta_{\mathcal{C}_2}$) désigne l'ordonnée à l'origine de \mathcal{C}_1 (resp. la pente en ce point), nous aurons, du fait d'une relation du type (12), les conditions suffisantes d'instabilité suivantes :

a) ℓ impair

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{soit } (-1)^\ell \det J \geq 0 \quad \text{et} \quad \theta_{\mathcal{C}_2} \geq \theta_{\mathcal{C}_1} \\ \text{soit } (-1)^\ell \det J \leq 0 \end{array} \right.$$

$$b) \underbrace{l \text{ pair}}_{\substack{\text{soit } (-1)^l \det J \leq 0 \\ \text{soit } (-1)^l \det J \geq 0}} \quad \text{et} \quad \sigma_{\mathcal{E}_2} \leq \sigma_{\mathcal{E}_1} \quad \left. \vphantom{\substack{\text{soit } (-1)^l \det J \leq 0 \\ \text{soit } (-1)^l \det J \geq 0}} \right\} (14)$$

D'autre part, on peut vérifier en général aisément que les hypothèses du théorème cité ci-dessus à la page 21 sont satisfaites. C'est en particulier le cas si les conditions 1) et 2) sont toutes deux satisfaites :

1) s'il n'y a pas d'équilibres en parallèle de la chaîne faisant intervenir des réactants de celle-ci

2) si tout métabolite n'intervient que dans deux réactions consécutives de la chaîne, sa fuite étant une fonction croissante de sa concentration, tendant vers 0 lorsque la concentration tend vers 0 et tendant vers l'infini lorsque la concentration tend vers l'infini.

Pour un ensemble de flux d'entrée donné, on constate donc que l'instabilité est liée à $\det J$ et à ses mineurs d'ordre $l-1$ qui interviennent seuls dans les conditions suffisantes ci-dessus. De plus, fréquemment la zone \mathcal{O} sera égale à toute la zone \mathcal{J} (en particulier dans les conditions ci-dessus).

Nous verrons dans le paragraphe suivant une circonstance dans laquelle ce dernier résultat est faux.

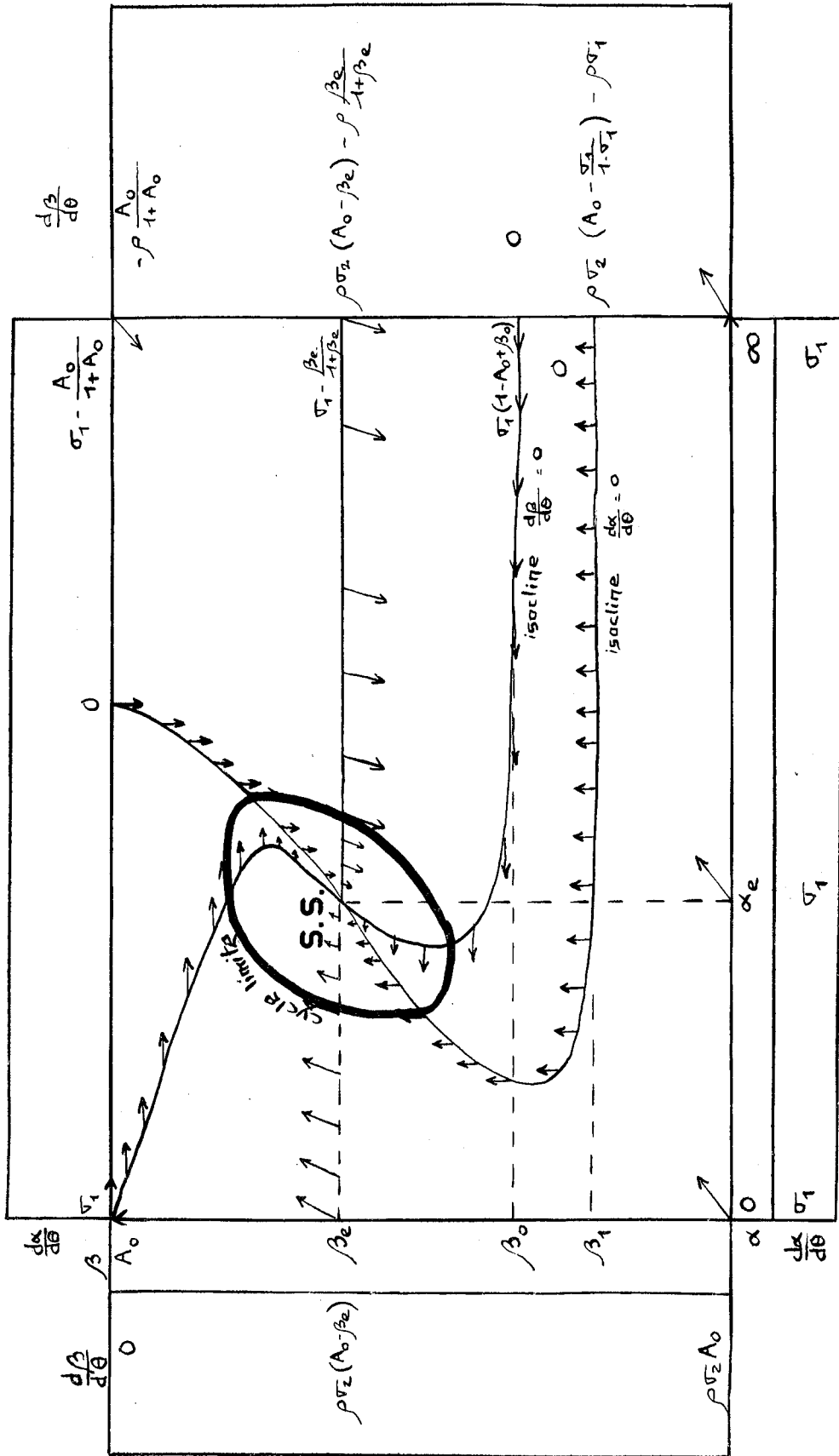
2.5. Portrait en phase du système (2)

(nous utilisons l'expression "portrait en phase" pour désigner une représentation de trajectoires ou d'isoclines dans \mathcal{E})

Plaçons nous dans la variété des états \mathcal{E} du système. Pour simplifier, nous regarderons le système (2) où ρ' est infini (le raisonnement est du même type mais en trois dimensions pour le système (8)). Représentons les vecteurs vitesses sur les limites d'admissibilité du système (les axes et la droite $\beta=A_0$) et sur les isoclines (cf. figure p.23bis) :

$$- \frac{d\beta}{d\theta} = 0, \text{ qui correspond à un quasi-état stationnaire en } \beta$$

(cf. p. I,28 et cf.(20))



$$\left\{ \begin{aligned} \beta_0 &= \frac{A_0\sigma_2 - \sigma_2 - 1 + \sqrt{(A_0\sigma_2 - \sigma_2 - 1)^2 + 4A_0\sigma_2^2}}{2\sigma_2} \\ \beta_1 &= \frac{\sigma_2}{1-\sigma_2} \end{aligned} \right.$$

portrait en phase du système 2

- $\frac{d\alpha}{d\theta} = 0$, qui correspond à un quasi-état stationnaire en α .

Comme l'état stationnaire est unique, si ses conditions d'existence sont satisfaites, les deux isoclines ci-dessus ne se coupent qu'une fois : on en déduit aisément l'impossibilité pour la limite de $\frac{d\alpha}{d\theta}$ sur la première isocline d'être positive, lorsque α tend vers plus l'infini. Il ne peut donc dans ce système y avoir d'échappements, quelles que soient les conditions initiales.* (Pour le système (8), le même raisonnement doit se faire sur la surface d'équation $R = \frac{1}{1+L}$).

Les limites extérieures du convexe K à considérer pour appliquer le théorème 1 de l'annexe III sont les droites horizontales d'ordonnée :

$$\beta = A_0 \quad , \quad \beta = \beta_1 = \frac{\sqrt{1}}{1-\sqrt{1}}$$

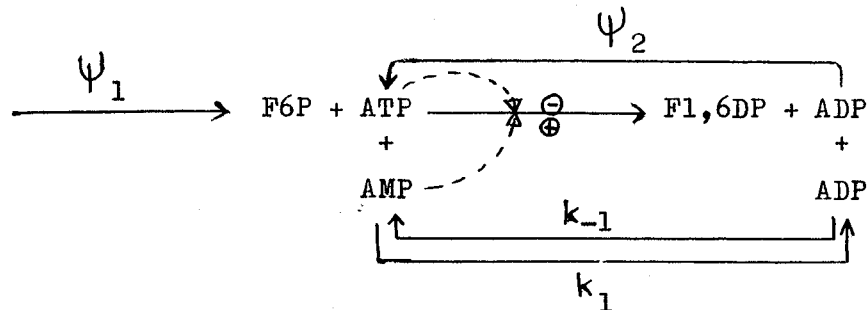
et les droites verticales d'abscisse :

$$\alpha = 0 \quad \text{et} \quad \alpha \text{ suffisamment grand}$$

Nous verrons dans le paragraphe 3. un exemple dans lequel des échappements peuvent cette fois avoir lieu.

3. Influence d'un équilibre, portant sur des effecteurs, en parallèle de l'oscillon

Rajoutons au schéma réactionnel de la page III,4, une activation par l'AMP, ainsi que l'équilibre catalysé par l'ADK :



* sauf évidemment le cas trivial $\beta(0)=0$

Désignons par $K_e = \frac{k_{-1}}{k_1}$ la constante d'équilibre de la réaction catalysée par l'ADK. Le système différentiel s'écrit :

$$(15) \begin{cases} \frac{d\alpha}{d\theta} = \sigma_1 - \phi \\ \frac{d\beta}{d\theta} = \rho(k_1\gamma^2 - k_{-1}\beta(A_0 - \beta - \gamma)) + \sigma_2\gamma - \phi \\ \frac{d\gamma}{d\theta} = \rho(-2(k_1\gamma^2 - k_{-1}\beta(A_0 - \beta - \gamma))) - \sigma_2\gamma + \phi \end{cases}$$

Les paramètres ont les mêmes définition et valeur que dans le système (2), sauf pour :

$$L = L_0 \left(\frac{1+d_1\beta}{1+d_2\beta} \right)^n \frac{1+e_1(A_0 - \beta - \gamma)}{1+e_2(A_0 - \beta - \gamma)}$$

où :

$$e_2 = \frac{KATP}{K_{RAMP}} \quad \text{et} \quad e_1 = \frac{KATP}{K_{TAMP}}$$

Nous définirons la charge énergétique du système ("energy charge" d'ATKINSON, (21)) par :

$$z = \frac{\beta + \frac{\gamma}{2}}{A_0}$$

La différence entre la charge énergétique et la charge maximale du système, définie par :

$$\varphi = 1 - z = \frac{(A_0 - \beta - \gamma) + \frac{\gamma}{2}}{A_0}$$

sera appelée "capacité" énergétique ("energy capacitance").

3.1. Etats stationnaires

Le système (15) a souvent un et parfois deux états stationnaires dans la région d'admissibilité du système (c'est-à-dire de coordonnées positives). Un des états a une charge énergétique supérieure à 1/2, nous

le désignerons par le sigle HEC (high energy charge). L'autre état a une charge énergétique inférieure à $1/2$, nous le désignerons par le sigle LEC (low energy charge). Les coordonnées des états stationnaires sont définis par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \left[\begin{array}{l} \phi(\alpha_{\text{HEC}}, \beta_{\text{HEC}}, \gamma_e) = \sigma_1 \\ \phi(\alpha_{\text{LEC}}, \beta_{\text{LEC}}, \gamma_e) = \sigma_1 \end{array} \right. \\ \beta_{\text{HEC}} = \frac{A_0 - \gamma_e + \sqrt{(A_0 - \gamma_e)^2 - 4 \frac{\gamma_e^2}{K_e}}}{2} \\ \beta_{\text{LEC}} \\ \gamma_e = \gamma_{\text{HEC}} = \gamma_{\text{LEC}} = \frac{\sqrt{1}}{\sqrt{2}} \end{array} \right.$$

Nous allons maintenant donner des conditions pour que ces états stationnaires aient des coordonnées positives : ces conditions permettent de dire quand il n'existe qu'un ou quand il existe 2 états stationnaires pour une valeur donnée du vecteur \vec{p} des paramètres.

Les conditions s'écrivent :

$$\textcircled{16} \left\{ \begin{array}{l} A_0 - \gamma_e \geq 2 \frac{\gamma_e}{\sqrt{K_e}} = \sqrt{2} \gamma_e, \quad \frac{\sqrt{1}}{\sqrt{2}} \leq A_0 \quad \text{et} \\ \sigma_1 \leq \frac{\beta_{\text{HEC}}}{1 + \beta_{\text{HEC}}}, \quad \text{pour l'état HEC} \\ \sigma_1 \leq \frac{\beta_{\text{LEC}}}{1 + \beta_{\text{LEC}}}, \quad \text{pour l'état LEC} \end{array} \right.$$

Elles sont équivalentes à :

$$\textcircled{17} \left\{ \begin{array}{l} \sigma_1 \leq \frac{A_0 \sqrt{2}}{\sqrt{2} + 1} \quad (\text{si } K_e = 2) \quad \text{et} \\ \text{HEC} \left\{ \begin{array}{l} \text{soit } \mathcal{P}_2(\sigma_1) = \sigma_1^3 - 2\sigma_1^2(1 + \sigma_2) + \sigma_1(2\sigma_2^2(1 + A_0) + 2\sigma_2 + 1) - 2\sigma_2^2 A_0 \leq 0 \\ \text{et} \\ \mathcal{P}_1(\sigma_1) = \sigma_1^2 - \sigma_1(2\sigma_2 + A_0\sigma_2 + 1) + A_0\sigma_2 \leq 0 \end{array} \right. \\ \text{soit } \mathcal{P}(\sigma_1) > 0 \end{array} \right.$$

$$\left. \begin{array}{l} \text{LEC} \end{array} \right\} \begin{cases} \mathcal{P}_2(\sigma_1) \geq 0 \\ \mathcal{P}_1(\sigma_1) > 0 \end{cases}$$

On montre alors qu'elles se ramènent à des inégalités faisant intervenir les racines des polynômes en σ_1 , \mathcal{P}_1 et \mathcal{P}_2 :

$$\left| \begin{array}{l} \text{soit } \lambda_1, \lambda'_1 \quad (\lambda_1 \ll \lambda'_1) \text{ les racines de } \mathcal{P}_1 \\ \text{soit } \lambda_2, \lambda'_2, \lambda''_2 \quad (\lambda_2 \ll \lambda'_2 \ll \lambda''_2) \text{ les racines de } \mathcal{P}_2 \\ \text{soit } \mu = \frac{A_0 \sigma_2}{\sqrt{2} + 1} \end{array} \right.$$

Alors nous avons les conditions :

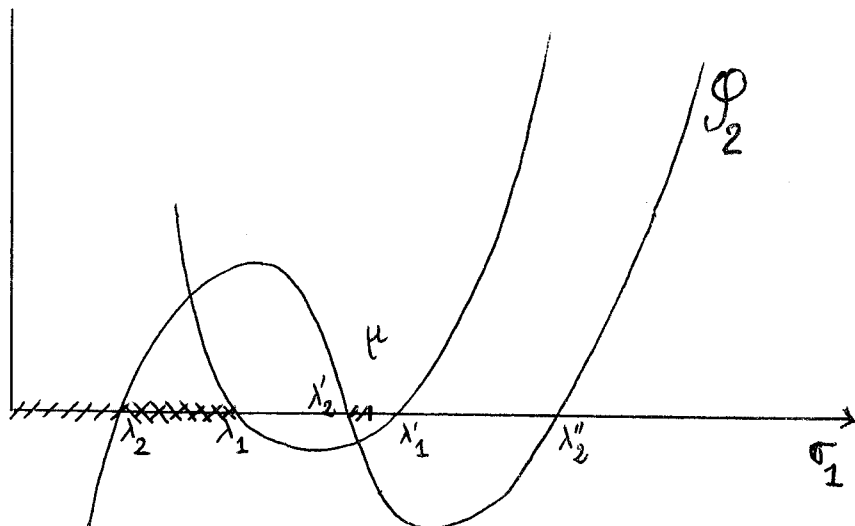
$$\textcircled{18} \left\{ \begin{array}{l} \text{HEC} \left\{ \begin{array}{l} \sigma_1 \leq \inf(\lambda_1, \mu) \\ \text{ou} \\ \lambda_1 \leq \sigma_1 \leq \inf(\lambda_2, \mu) \text{ et } \sup(\lambda_1, \lambda'_2) \leq \sigma_1 \leq \inf(\lambda'_1, \lambda''_2, \mu) \end{array} \right. \\ \text{LEC} \quad \lambda_2 \leq \sigma_1 \leq \inf(\lambda_1, \mu, \lambda'_2) \text{ et } \sup(\lambda'_1, \lambda''_2) \leq \sigma_1 \leq \inf(\lambda_1, \mu) \end{array} \right.$$

Les conditions d'existence des deux états stationnaires s'écrivent alors :

$$\lambda_2 < \inf(\lambda_1, \mu)$$

HEC ///

LEC \\\



3.2. Etude de la stabilité

Menons la comme nous l'avons fait en 2.2. : considérons l'intersection d'une cubique \mathcal{C} et d'une droite \mathcal{D} ; la condition $\mathcal{D} \geq \mathcal{C}$ s'écrit, pour une matrice jacobienne quelconque $J(i,j)$:

$$(19) \quad J(3,3)(J(1,1)+J(2,2)) + J(1,1)J(2,2) \geq J(1,2)J(2,1) + J(2,3)J(3,2) \\ + J(1,3)J(3,1)$$

Par exemple, (19) s'écrit ici, en isolant le paramètre ρ :

$$(20) \quad \left\{ \begin{array}{l} I = (2k_{-1}\beta - k_{-1}(A_0 - \gamma))(\sigma_2 - \frac{\partial\phi}{\partial\gamma}) + \frac{\partial\phi}{\partial\beta}(2k_1\gamma + k_{-1}\beta) \leq 0 \\ \text{et} \\ \rho \geq \frac{\frac{\partial\phi}{\partial\alpha}(4k_1\gamma + k_{-1}(A_0 - \gamma) + \sigma_2)}{-I} \end{array} \right.$$

La négativité de $-I$ est liée au signe de $\frac{\partial\phi}{\partial\beta}$ à l'état stationnaire, c'est-à-dire au signe de :

$$\frac{\sigma_1}{\beta(1+\beta)} + \frac{\partial\phi}{\partial L} \frac{\partial L}{\partial\beta}$$

or

$$\frac{\partial\phi}{\partial L} = \frac{\alpha((1+\alpha)(1+c\alpha))^{n-1}(c-1)}{(L(1+c\alpha)^n + (1+\alpha)^n)^2} \leq 0,$$

car $c < 1$

$$\text{et } \frac{\partial L}{\partial\beta} = nL_0 L \left[\frac{e_2 - e_1}{(1 + e_2(A_0 - \beta - \gamma))(1 + e_1(A_0 - \beta - \gamma))} + \frac{d_1 - d_2}{(1+d_1\beta)(1+d_2\beta)} \right]$$

Comme $e_2 > e_1$ et $d_1 > d_2$, on voit que la négativité de I est liée au terme $\frac{\partial\phi}{\partial L} \frac{\partial L}{\partial\beta}$. On peut remarquer que l'activation par l'AMP ajoute bien son effet à l'inhibition par l'ATP (ce qui conforme ce que nous avons dit p. I, 30).

Ces deux effets vont s'opposer à celui du terme :

$$(2k_{-1}\beta - k_{-1}(A_0 - \gamma))(\sigma_2 - \frac{\partial\phi}{\partial\gamma}) = 2k_{-1}A_0(z-1/2)(\sigma_2 - \frac{\partial\phi}{\partial\gamma}),$$

dans le cas où celui-ci est positif (l'état stationnaire correspondant étant l'état HEC).

En effet $\frac{\partial \phi}{\partial \gamma}$ est négatif, puisque $e_2 > e_1$:

$$\frac{\partial \phi}{\partial \gamma} = \frac{\partial \phi}{\partial L} \frac{\partial L}{\partial \gamma} = \frac{\partial \phi}{\partial L} n L_0 L \frac{e_2 - e_1}{(1+e_2(A_0 - \beta - \gamma))(1+e_1(A_0 - \beta - \gamma))}$$

Nous avons donc les conclusions suivantes :

- 1) l'état stationnaire HEC est stable si $I > 0$ et instable si $I \leq 0$
- 2) l'état stationnaire LEC est toujours instable .

La figure 7 de l'Annexe I montre, dans l'espace \mathcal{P} , un diagramme de stabilité du HEC ; les figures suivantes montrent des exemples de simulation.

Supposons que nous fassions tendre k_{-1} vers l'infini, comment se fera l'évolution de la région d'instabilité \mathcal{J} par exemple dans le plan (σ_1, ρ) ?

les conditions (20) s'écrivent alors :

$$(21) \left\{ \begin{array}{l} \text{et} \\ I = \frac{\partial \phi}{\partial \beta} \left(\frac{2\gamma}{K_e} + \beta \right) + \left(\sigma_2 - \frac{\partial \phi}{\partial \gamma} \right) (2\beta - (A_0 - \gamma)) \leq 0 \\ \rho \geq \frac{\frac{\partial \phi}{\partial \alpha} \left(\frac{4\gamma}{K_e} + A_0 - \gamma \right)}{-I} \end{array} \right.$$

Si nous avons supposé l'équation d'action de masse :

$$k_1 \gamma^2 - k_{-1} \beta (A_0 - \beta - \gamma) = 0$$

toujours vérifiée, comme le fait E.SEL'KOV dans (20), nous aurions eu les conditions :

$$(22) \left\{ \begin{array}{l} I \leq 0 \\ \text{et} \\ \rho \geq \frac{\frac{\partial \phi}{\partial \alpha} \left(\frac{2\gamma}{K_e} + \beta \right)}{-I} \end{array} \right.$$

Comme $A_0 - \gamma > \beta$, les zones d'instabilité ont mêmes asymptotes (d'abscisse vérifiant $I(\sigma_1) = 0$), mais celle correspondant au cas où l'on suppose d'action de masse vérifiée contient l'autre. Le fait de considérer que la réaction réversible catalysée par l'ADK n'est pas en équilibre, même si l'on doit supposer les flux réciproques très grands, entraîne une stabilité de l'état HEC plus grande que dans le cas où l'on suppose l'équilibre

réalisé.

L'approximation faite par E.SEL'KOV dans (20) n'est donc pas licite, lorsque l'on veut étudier les conditions d'instabilité de l'état stationnaire HEC. On peut aussi remarquer, en comparant les conditions (20) et les conditions (21) que, si la vitesse de la réaction catalysée par l'ADK croît, alors la zone γ augmente.

Remarque : l'équation d'action de masse est d'autant mieux vérifiée sur le cycle limite que k_{-1} est grand : le cycle limite tend donc, en projection sur le plan (β, γ) , à être sur l'ellipse d'équation : $(\gamma + \beta)^2 + (\beta - A_0)^2 = A_0^2$ (cf. les figures 7 de l'annexe I pour un calcul numérique des écarts à cette équation d'équilibre), mais, à la limite, lorsque k_{-1} est infini, l'équation d'action de masse n'est pas vérifiée en toute rigueur. Si, en effet, il en était ainsi, l'égalité suivante serait vérifiée :

$$\frac{d\beta}{d\gamma} = \frac{\frac{2\gamma}{K_e} + \beta}{-2\beta + (A_0 - \gamma)}$$

or le système (15) implique dans ce cas :

$$\frac{d\beta}{d\gamma} = -1$$

On aurait donc une contradiction.

Par conséquent, lorsque k_{-1} tend vers l'infini, les flux deviennent de plus en plus importants dans chaque sens, mais, dans l'étude de la stabilité de l'état stationnaire HEC, on ne peut pas faire l'hypothèse de l'égalité de ces flux.

3.3. Le problème des échappements

a) En utilisant des arguments analogues à ceux de 2.5., on montre que, lorsque les deux états stationnaires HEC et LEC coexistent, alors il

peut y avoir des échappements (cf. le portrait en phase ci-après). Une condition nécessaire et suffisante d'échappements possibles pour des conditions initiales adéquates est donc la condition de coexistence des 2 états HEC et LEC vue plus haut p. III,27. Dans les figures 7, la simulation appelée B montre un tel échappement. Cette condition nécessaire et suffisante correspond à 3 possibilités pour l'existence d'un cycle autour de l'état HEC :

① soit il n'y a pas de cycle limite ; pour le montrer, on a utilisé le critère de non existence de Poincaré-Bendixson (15), en supposant la loi d'action de masse vérifiée, ce qui nous ramène à un système de dimension 2 (cf. programme ECHAP1 de l'Annexe I).

② soit le cycle est instable ; pour le montrer, on peut utiliser un théorème sur les bifurcations ((18),(22)) qui permet, sur la frontière entre \mathcal{J} et \mathcal{I} , de distinguer les zones de passage : état stable \longrightarrow cycle stable, des zones de passage : état stable \longrightarrow cycle instable (cf. théorème 2 de l'Annexe III). On peut ainsi obtenir des renseignements, mais seulement au voisinage de la frontière ; plus loin, les critères usuels d'instabilité ne conduisent pas à des algorithmes opératoires (cf. par exemple (23) p.299).

③ soit le cycle est stable, mais il y a possibilité, en choisissant les conditions initiales suffisamment éloignées de l'état stationnaire, d'obtenir un échappement.

b) S'il n'existe que l'état HEC et s'il est instable, on peut trouver un convexe K (cf. le portrait en phase) pour appliquer le théorème 1 de l'Annexe III. La zone \mathcal{O} est donc au moins égale à la zone \mathcal{J} moins la zone d'échappements.

c) La condition nécessaire et suffisante d'échappements possibles donne une frontière dans le plan $(\sigma_1, 0, A_0)$, pour σ_2 fixé. Cette frontière est indépendante de k_{-1} , puisque cette vitesse n'intervient pas dans

les coefficients des 2 polynômes \mathcal{P}_1 et \mathcal{P}_2 . On peut remarquer aisément que, comme

$$\lambda_1 = \frac{2\sigma_2 + A_0\sigma_2 + 1 - \sqrt{(2\sigma_2 + A_0\sigma_2 + 1)^2 - 4A_0\sigma_2}}{2}$$

tend vers 0 lorsque A_0 tend vers 0 ou vers $+\infty$, la zone d'échappements disparaîtra pour A_0 suffisamment grand ou suffisamment petit.

d) Par simulation, nous avons constaté que la zone $\mathcal{J} \setminus \mathcal{O}$ croissait avec k_{-1} : cette zone n'est donc pas confondue avec celle des échappements possibles. Elle correspond à la zone \mathcal{E}_c d'absence de cycle ou de cycle instable (cf. fig. 7, Annexe I), ce qui explique que l'on semble obtenir sa frontière en appliquant le critère de non-existence de Bendixson.

4. Problèmes ouverts

Les problèmes non résolus concernent :

1. Dans la variété des états \mathcal{E} , le problème de la séparation entre les bassins d'attraction d'éventuels cycles stables entourant, l'un l'état HEC supposé instable, l'autre l'état LEC toujours instable, pour le système (15).

2. L'obtention de l'équation des cycles limites (leur période en particulier est très difficile à évaluer si l'on est loin de la frontière entre \mathcal{Y} et \mathcal{J}).

3. L'obtention d'une condition nécessaire et suffisante d'appartenance à la zone \mathcal{E}_c du système (15), donc le moyen de tracer exactement la zone \mathcal{O} à l'intérieur de la zone \mathcal{J} dans ce cas.

4. La détermination des conditions sur le vecteur \vec{p} des paramètres donnant la zone \mathcal{O} maximale, dans tous les systèmes que nous avons étudiés.

5. Les conditions d'obtention d'oscillations à double fréquence (cf. (25) et simulation C, p.32 de l'Annexe I) correspondent ici aux conditions pour lesquelles la projection du cycle limite sur le plan $(\beta O \gamma)$ présente un maximum en γ , lorsque β est minimum (cf. "l'ellipse" de la simulation C, p.33 de l'Annexe I). Le problème de la détermination de ces conditions peut se résoudre en supposant que la projection a pour équation celle d'une partie de l'ellipse définie par l'équation d'action de masse. Il serait particulièrement intéressant de voir si, dans l'espace des paramètres \mathcal{P} , la partie de \mathcal{O} où l'on observe des oscillations à double fréquence est importante ou très petite, comme dans (25).

5. Conclusion du chapitre III

L'étude du modèle que nous avons établi permet de mettre en évidence les faits suivants :

- une transition lente entre les deux conformations R et T de la PFK n'est pas un facteur d'instabilité du système
- Si un équilibre chimique intervient dans le système, on ne doit pas le faire apparaître dans le système différentiel associé par l'usage de l'équation d'action de masse : au contraire, on doit faire intervenir les vitesses de la réaction chimique directe et celle de son inverse et faire tendre ces vitesses vers l'infini. L'équation d'action de masse permet d'exprimer certaines variables en fonction d'autres et par suite de réduire la dimension du système différentiel ; cependant son emploi conduit à changer la nature du problème, car l'instabilité est plus grande alors que dans le cas où l'on s'en tient à la considération de flux réciproques, même à valeur très grande.

Ces résultats ont été obtenus par l'emploi de quelques techniques classiques en théorie des systèmes différentiels. Ils démontrent l'intérêt de la prise en considération et de la mise en valeur des outils de cette théorie.

Références :

(1) COE E.L.

Metabolic oscillations as indicators of biological orders
 Revue de biomath. 15, 163-178 (1976)

(2) SEL'KOV E.E.

Self-oscillations in glycolysis
 Eur. J. Biochem. 4, 79-86 (1968)

(3) GOLBETER A. & LEFEVER R.

Dissipative structures for an allosteric model
 Biophys. J. 12, 1302-1315 (1972)

(4) LAURENT M. & SEYDOUX F.J.

Influence of phosphate on the allosteric behaviour of yeast PFK
 Biochem.Biophys.Res.Comm. 78, 1289-1295 (1977)

(5) LAURENT M., CHAFFOTTE A.F., TENU J.P., ROUCOUS C. & SEYDOUX F.J.

Binding of nucleotides AMP & ATP to yeast PFK : evidence for distinct catalytic and regulatory subunits
 à par. in Biochem.Biophys.Res.Comm.

(6) CHAFFOTTE A.F., SEYDOUX F.J. & YON J.

Quaternary structure of yeast PFK
 à par.

(7) VAN RYSSELBERGHE P.V.

Thermodynamics of irreversible processes
 Hermann Paris (1963)

(8) DE SOBRINO C.

The Glansdorff-Prigogine thermodynamic stability
 J. Theor. Biol. 54, 323-333 (1975)

(9) WYMAN J.

Regulation in macromolecules
 Quart. R. Bioph. 1, 35-80 (1968)

(10) GLANSDORFF P. & PRIGOGINE I.

Structure, stabilité et fluctuations
 Masson Paris (1971)

(11) THOMPSON C.J.

Mathematical statistical mechanics
 Mc Millan New-York (1972)

(12) SMALE S.

Notes on differentiable dynamical systems
 in Proc. Symp. Pure Maths AMS 14, 277-297 (1970)

- (13) GOLDBETER A.
Modulation of the adenylate energy charge by sustained metabolic oscillations
FEBS Letters 43, 327-330 (1974)
- (14) LIFERMANN J..
Systèmes linéaires, variables d'états
Masson Paris (1972)
- (15) MINORSKI N.
Nonlinear oscillations
Van Nostrand London (1962) (rééd. Krieger (1974))
- (16) KRASNOSELSKI M.A.
Translation along trajectories of differential equations
Transl. Math. Monographs 19, Am.Math.Soc. (1968)
- (17) HYVER C.
Contribution à l'étude des phénomènes oscillatoires dans certains systèmes de transformations
Thèse Toulouse, 183 pages (1974)
- (18) FREEDMAN H.I.
On a bifurcation theorem of Hopf and Friedrichs
Canad. Math. Bull. 20, 95-102 (1977)
- (19) LAURENT M.
Thèse Orsay à par. (1978)
- (20) SEL'KOV E.E.
Stabilization of energy charge, generation of oscillations and multiple steady states in energy metabolism as a result of purely stoichiometric regulation
Eur. J. Biochem. 59, 151-157 (1975)
- (21) DYNNIK V.V., SEL'KOV E.E. & SEMASHKO L.R.
Analysis of adenine nucleotide effect on the oscillatory mechanism in glycolysis
Studia Biophysica 41, 193-214 (1973)
- (22) HSÜ IN-DING & KAZARINOFF N.D.
An applicable Hopf bifurcation formula and instability of small periodic solutions of the Field-Noyes model
J. Math. analysis and appl. 55, 61-89 (1976)

- (23) ANDRONOV A.A., VITT A.A. & KHAIKIN S.E.

Theory of oscillators

Pergamon Oxford (1966)

- (24) KOERNER T.A.W., VOLL R.J. & YOUNATHAN E.S.

A proposed model for the regulation of PFK & F1,6DPHosphatase
based on their reciprocal anomeric specificities

FEBS Letters 84, 207-213 (1977)

- (25) DYNNIK V.V. & SEL'KOV E.E.

Double-frequency oscillations in the glycolytic system.

Mathematical model

Biofizika 20, 293-297 (1975)

B I B L I O G R A P H I E

des études sur les oscillations glycolytiques
comportant une approche théorique

- (1) BETZ A. & VON KLITZING L.

Cyclic phenomena in biological and biochemical systems

J. interdiscipl. Cycle Res. 2, 111-120 (1971)

- (2) BETZ A.

Kinetics of yeast PFK and the glycolytic oscillator, 221-228

in (6)

- (3) BETZ A. & BECKER J.U.

Phase-dependent phase shifts induced by pyruvate and acetaldehyde
in oscillating NADH of yeast cells

J. interdiscipl. Cycle Res. 6, 167-173 (1975)

- (4) BOITEUX A., GOLDBETER A. & HESS B.

Control of oscillating glycolysis of yeast by stochastic, periodic,
and steady source of substrate : a model and experimental study

Proc. Nat. Acad. Sc. USA 72, 3829-3833 (1975)

- (5) BOITEUX A. & HESS B.

Control mechanism of glycolytic oscillations, 243-252

in (6)

- (6) CHANCE B., PYE E.K., GHOSH A.K. & HESS B.

Biological and biochemical oscillators

Acad. Press New York (1973)

- (7) CHANCE B.

Problems associated with the computer simulation of oscillating
systems, 177-186

in (6)

- (8) CHANCE B., WILLIAMSON G., LEE I.Y., MELA L., DEVAULT D.,

GHOSH A. & PYE E.K.

Synchronisation phenomena in oscillations of yeast cells and
isolated mitochondria, 285-302

in (6)

- (9) COE E.L.
Metabolic oscillations as indicators of biological orders
Revue de biomath. 15, 163-178 (1976)
- (10) DYNNIK V.V., SEL'KOV E.E. & SEMASHKO L.R.
Analysis of the adenine nucleotide effect on the oscillatory
mechanism in glycolysis
Studia biophysica 41, 193-214 (1973)
- (11) DYNNIK V.V. & SEL'KOV E.E.
On the possibility of self-oscillations in the lower part of
the glycolytic system
FEBS Letters 37, 342-346 (1973)
- (12) DYNNIK V.V. & SEL'KOV E.E.
Generator of oscillations in the lower part of the glycolytic
system
Biofizika 20, 288-292 (1975)
- (13) DYNNIK V.V. & SEL'KOV E.E.
Double-frequency oscillations in the glycolytic system.
Mathematical model
Biofizika 20, 293-297 (1975)
- (14) EDELSTEIN B.D.
Autocatalysis in a biological system
J. Theor. Biol. 32, 191-197 (1971)
- (15) FRENKEL R., MURRAY J.A. & GARFINKEL D.
The effect of FDP activation of PK on glycolytic oscillations in
beef heart supernatant : an experimental and simulation study,
187-196, in (6)
- (16) FREYER R., ESCHRICH K. & SCHELLENBERGER W.
Kinetic modelling of yeast PFK
Studia biophysica 57, 123-128 (1976)

- (17) GLANSDORFF P. & PRIGOGINE I.
Structure, stabilité et fluctuations (p.249-256)
Masson Paris (1971)
- (18) GOLDBETER A. & LEFEVER R.
Dissipative structures for an allosteric model
Biophys. J. 12, 1302-1315 (1972)
- (19) GOLDBETER A.
Patterns of spatiotemporal organization in an allosteric
enzyme model
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 70, 3255-3259 (1973)
- (20) GOLDBETER A.
Modulation of the adenylate energy charge by sustained
metabolic oscillations
FEBS Letters 43, 327-330 (1974)
- (21) GOLDBETER A.
On the role of enzyme cooperativity in metabolic oscillations :
analysis of the Hill coefficient in a model for glycolytic
periodicities
Biophys. chem. 6, 95-99 (1977)
- (22) GOLDBETER A. & CAPLAN R.S.
Oscillatory enzymes
Annual Review of biophys. & bioeng. 5, 449-476 (1976)
- (23) GOLDBETER A. & LEFEVER R.
Sustained oscillations in an allosteric enzyme model, 163-168
in (28)
- (24) GOLDBETER A. & ERNEUX T.
Oscillations entretenues et excitabilité dans la réaction de la
PFK
à par. in C.R.A.S. (1978)

- (25) GOLDBETER A., ERNEUX T. & SEGEL L.A.
Excitability in the adenylate cyclase reaction in Dictyostelium
discoideum
à par. in Nature (1978)
- (26) GUREL O.
Bifurcation theory in biochemical dynamics, 81-89
in (28)
- (27) HEINRICH R., RAPOPORT S.M. & RAPOPORT T.A.
Metabolic regulation and mathematical models
Prog. Biophys. Molec. Biol. 32, 1-82 (1977)
- (28) HEMKER H.C. & HESS B.
Analysis and simulation of biochemical systems
VIII FEBS Meeting Amsterdam 1972
FEBS Proc. 25, North Holland Amsterdam (1972)
- (29) HESS B.
Biochemical regulations, 88-114
in MESAROVIC M.D.
Systems theory and biology
Springer New York (1968)
- (30) HESS B. & BOITEUX A.
Oscillatory phenomena in biochemistry
Annual Rev. in Biochem. 40, 237-258 (1971)
- (31) HESS B., KLEINHANS H. & KUSCHMITZ D.
Component structure of oscillating glycolysis, 253-268
in (6)
- (32) HESS B. & BOITEUX A.
Substrate control of glycolytic oscillations, 229-242
in (6)

- (33) HESS B., BOITEUX A., BUSSE H.G. & GERISCH G.

Spatiotemporal organization in chemical and cellular systems,
137-168, in (42)

- (34) HIGGINS J.

A chemical mechanism for oscillation of glycolytic
intermediates in yeast cells

Proc. Nat. Acad. Sci. USA 51, 989-994 (1964)

- (35) HIGGINS J., FRENKEL R., HULME E., LUCAS A. & RANGAZAS G.

The control theoretic approach to the analysis of glycolytic
oscillators, 127-176, in (42)

- (36) KAIMACHNIKOV N.P. & SEL'KOV E.E.

Elementary biochemical autogenerator-open enzymatic reaction
 $S \rightleftharpoons P$ with substrate depression

Biofizika 21, 428-433 (1976)

- (37) von KLITZING L.

Oscillatory controlled glycolysis in yeast cells. An extended
model of glycolytic regulation

Studia biophysica 55, 211-216 (1976)

- (38) KREUZBERG K.H., RICHTER O., MARTIN W. & BETZ A.

Statistical analysis of NADH oscillations in the yeast
Saccharomyces carlsbergensis fermenting on different sugars

J. interdiscipl. Cycle Res. 8, 135-146 (1977)

- (40) LEFEVER R.

Dissipative structures in reaction-diffusion systems
in THOMAS D. & KERNEVEZ J.P.

Analysis and control of immobilized enzyme systems
North Holland Amsterdam (1976)

- (41) MARTINY S.C.

The course of the anaerobic alcohol fermentation by *Saccharomyces cerevisiae* simulated through a mathematical model of the

glycolysis, 387-397, in (42)

(42) NICOLIS G. & LEFEVER R.

Membranes, dissipative structures and evolution

Adv. in chem. physics 29

J.Wiley New York (1975)

(43) POPOVA S.V. & SEL'KOV E.E.

Generalization of the model by Monod, Wyman and Changeux for
the case of a reversible monosubstrate reaction $S \xrightleftharpoons[R,T]{} P$

FEBS Letters 53, 269-273 (1975)

(44) PYE E.K.

Glycolytic oscillations in cells and extracts of yeast. Some
unsolved problems, 269-284, in (6)

(45) PYE E.K.

The generation of continuous oscillations in biochemical
reaction sequences

Adv. Chem. Ser. 109, 651-655 (1972)

(46) REICH J.G. & SEL'KOV E.E.

Mathematical analysis of metabolic networks

FEBS Letters 40, 119-127 (1974)

(47) RICHTER O., BETZ A. & GIERSCH C.

The response of oscillating glycolysis to perturbations in the NADH-
NAD system : a comparison between experiments and a computer model

Biosystems 7, 137-146 (1975)

(48) SAMOILENKO V.A. & SEL'KOV E.E.

Possible existence of autofluctuations and several alternative
steady states in a substrate and product depressed enzymatic
reaction

Biofizika 17, 862-868 (1972)

(49) SEL'KOV E.E.

Self-oscillations in glycolysis

Eur. J. Biochem. 4, 79-86 (1968)

(50) SEL'KOV E.E.

Nonlinear theory of regulation of the key step of glycolysis

Studia biophysica 33, 167-176 (1972)

(51) SEL'KOV E.E.

Analysis of temporal organization of multienzyme systems

IV Int. Biophysics Congress Pushchino (1973)

Symposial Papers, vol.3, 453-475

(52) SEL'KOV E.E. & BETZ A.

On the mechanism of single-frequency glycolytic oscillations,

197-220, in (6)

(53) SEL'KOV E.E.

Nonlinearity of multienzyme systems, 145-161

in (42)

(54) SEL'KOV E.E.

Stabilization of energy charge, generation of oscillations and multiple steady states in energy metabolism as a result of purely stoichiometric regulation

Eur. J. Biochem. 59, 151-157 (1975)

(55) SEL'KOV E.E. & DYNNIK S.N.

Hysteresis, alternative stationary states and autooscillations in a open futile cycle containing a substrate-inhibited reaction

Biokhimiya 41, 1677-1683 (1976)

(56) TURNER J.S.

Nonequilibrium thermodynamics, 249-342

in SCHIEVE W.C. & TURNER J.S.

Lectures in statistical physics

Lect. Notes in Physics 28, Springer New York (1974)

C O N C L U S I O N S

Dans le chapitre I, nous espérons avoir rendu le lecteur sensible à l'intérêt des outils employés aujourd'hui par le chronobiologiste ; ce dernier sera amené demain à utiliser encore davantage, pour interpréter les phénomènes périodiques qu'il observe :

- A. les outils du modèle statistique, à valeur essentiellement descriptive
- B. les outils du modèle topologique, à valeur souvent explicative
- C. les outils du modèle probabiliste

Ces outils sont souvent à utiliser successivement, dans l'ordre A, B et éventuellement C (le modèle probabiliste étant actuellement surtout utilisé dans l'étude des fluctuations par rapport à un comportement moyen, décrit par des lois des grands nombres comme l'équation d'action de masse vue dans le chapitre III ; ce comportement moyen est, quant à lui, justiciable des outils B).

L'exposition a été faite dans un langage parfois peu rigoureux : il ne plaira sans doute ni au biologiste habitué à une présentation souvent limpide de résultats phénoménologiques particuliers, ni au mathématicien habitué à une présentation concise minimale (donc volontiers absconse) de résultats théoriques généraux. D'autres se sont hasardés avant nous à employer un tel langage, R.THOM, I.PRIGOGINE, C.P.BRUTER,... : nous avons essayé de travailler dans la voie qu'ils ont ouverte.

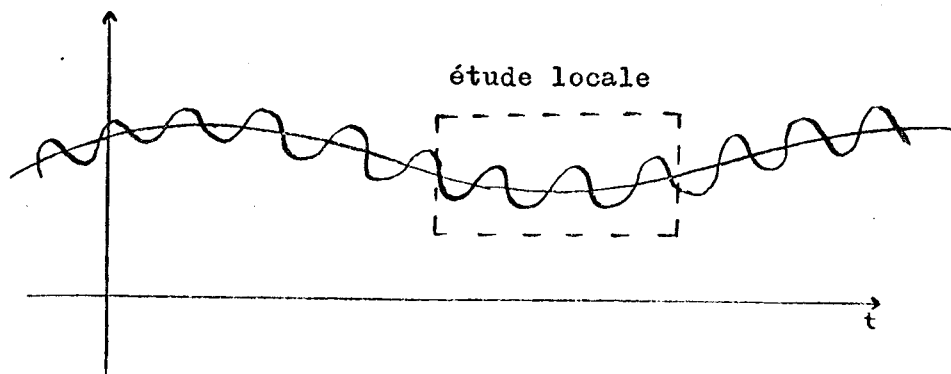
Dans le chapitre II, nous avons tenté de dresser un panorama de la chronomédecine : nous pensons que l'on tiendra compte de plus en plus de la dimension tem-

porelle ; l'organisme humain apparaîtra ainsi comme une imbrication très complexe de rythmes micro- et macroscopiques, en général issus de mécanismes de régulation. La notion d'homéostasie peut être généralisée dans le sens suivant : l'organisme, au lieu de tendre à la préservation de certaines constantes, tend à la préservation de certains rythmes. Nous pensons que cette préservation est possible, tant que la perturbation, due par exemple à la maladie, ne sort pas du "bassin d'attraction" du rythme perturbé (bassin qui est en général plus "vaste" que celui d'une constante, c'est-à-dire d'un état stationnaire) ; sinon l'organisme meurt ou s'installe dans un autre régime de rythmes, pathologique, qui représente un état de survie, souvent très différent du régime physiologique : sauf dans les maladies chroniques, ce régime pathologique est d'ailleurs temporaire, bientôt suivi par la mort ou par le retour au régime de rythmes physiologique.

Nous avons remarqué la superposition de rythmes de périodes différentes dans un même métabolisme, celui des sucres par exemple, où coexistent :

- le rythme microscopique infradien de la glycolyse
- le rythme macroscopique circadien de la glycémie
- le rythme saisonnier ultradien de la prise alimentaire de glucides.

La relation éventuelle qui existe entre ces rythmes est un problème ouvert non abordé dans cette étude : nous pensons qu'elle exige une réflexion sur les changements de référentiels, car un rythme rapide, comme celui étudié dans le chapitre III, suppose localement la constance du vecteur \vec{p} des paramètres ; or celui-ci, à plus grande échelle, doit nécessairement varier, pour engendrer un super-rythme :



Le problème particulier des oscillations glycolytiques est abordé dans le chapitre III : on y étend et précise les résultats déjà classiques de E.SEL'KOV et A.GOLDBETER concernant les modèles théoriques ; nous insisterons essentiellement sur nos conclusions concernant :

- la possibilité de considérer le système étudié comme étant à partie principale gradient, cette partie principale ayant une interprétation thermodynamique
- l'effet stabilisant d'une transition lente entre les deux conformations d'un enzyme allostérique
- l'intérêt, pour l'étude de la stabilité, de considérer l'existence de flux réciproques très grands, plutôt que de supposer vérifiée l'équation d'action de masse, lorsque des équilibres interviennent dans le système.

Nos résultats sur une approche thermodynamique du problème sont encore partiels et nous espérons qu'ils seront la base d'études ultérieures ; la méthode d'étude de la stabilité, quant à elle, nous semble avoir un caractère de généralité que nous avons souligné et une souplesse qui lui permet d'appréhender sans grandes modifications les systèmes où un enzyme-clé est régulé par de multiples effecteurs.


VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 1 FEV. 1978

Le Doyen,



Le Président de Thèse,



G L O S S A I R E

des termes mathématiques utilisés et non
définis dans le texte

centré :

une variable aléatoire est dite centrée si son espérance est nulle

champ :

on appelle champ une famille de fonctions $\{f_i\}_{i \in I}$ telle que l'ensemble d'indexation soit multidimensionnel

exemple : - souvent $I = \mathbb{Z}^n$

- si I est dénombrable, on parle de champ discret

- si les f_i sont des variables aléatoires, le champ est dit aléatoire ou stochastique

corrélé :

deux variables aléatoires X et Y sont dites corrélées si leur coefficient

de corrélation $\rho(X,Y) = \frac{E((X-EX)(Y-EY))}{\sqrt{VX.VY}}$ est non nul. Cela implique que

les deux variables sont dépendantes stochastiquement.

discret :

cet adjectif est employé en mathématiques chaque fois que l'on considère des ensembles dénombrables ne possédant pas de point d'accumulation

exemple : - champ discret (cf champ)

- une variable aléatoire est dite discrète, si elle prend ses valeurs dans un ensemble dénombrable discret

échappement :

une trajectoire $\{\varphi_t(\vec{x}_0)\}_{t \in \mathbb{R}^+}$ d'un système dynamique présente un phénomène d'échappement si, lorsque t tend vers $+\infty$, au moins une des coordonnées de $\varphi_t(\vec{x}_0)$ tend vers $+\infty$ ou $-\infty$.

ergodique :

un système dynamique est ergodique si, pour calculer la moyenne spatiale sur l'espace des états \mathcal{E} d'une fonction G définie sur \mathcal{E} , on peut se contenter de calculer sa moyenne temporelle définie sur une trajectoire

quelconque $\{\varphi_t(\vec{x}_0)\}_{t \in \mathbb{R}^+}$ par l'intégrale :

$$\int_0^{+\infty} G(\varphi_t(\vec{x}_0)) dt$$

espérance :

l'espérance d'une variable aléatoire X est sa valeur moyenne ; on la note EX

fonction hamiltonnienne :

c'est une fonction H définie sur l'espace des phases \mathcal{E} d'un système dynamique ; \mathcal{E} doit être à $2n$ dimensions. Soit $\vec{x} = (p_1, \dots, p_n; q_1, \dots, q_n)$ son point courant (où $q_i = m \frac{dp_i}{dt}$) ; alors H définit le système différentiel régissant le système dynamique de la manière suivante :

$$\frac{dp_i}{dt} = - \frac{\partial H(\vec{x})}{\partial q_i} \quad \frac{dq_i}{dt} = \frac{\partial H(\vec{x})}{\partial p_i} \quad i=1, \dots, n$$

fonction potentiel :

c'est une fonction U définie sur l'espace des états \mathcal{E} d'un système dynamique. Soit $\vec{x} = (x_1, \dots, x_n)$ le point courant de \mathcal{E} , alors U définit le système différentiel régissant le système dynamique de la manière suivante : $\frac{d\vec{x}}{dt} = -\text{grad}U(\vec{x})$

une forme quadratique φ sur \mathcal{E} est définie par une matrice symétrique M :

$\forall \vec{x} \in \mathcal{E}, \varphi(\vec{x}) = {}^t \vec{x} M \vec{x}$; si $\varphi \geq 0$ et $\varphi(\vec{x}) = 0 \Rightarrow \vec{x} = \vec{0}$, φ est strictement définie positive

gaussien :
est dit gaussien tout être aléatoire (variable, vecteur, processus, champ) dont les composantes suivent des lois de Gauss.

gradient :

si f est une fonction réelle du vecteur $\vec{x} = (x_1, \dots, x_n)$ son gradient est sa "dérivée", définie par :

$$\vec{\text{grad}} f = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial f}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

harmonique :

une période T' est dite harmonique d'une période T , si T est un multiple de T' , $T = kT'$ avec k entier.

une fréquence λ' est dite harmonique d'une fréquence λ , si λ est un multiple de λ' : $\lambda = k\lambda'$ avec k entier.

indépendant stochastiquement :

deux variables aléatoires X et Y sont indépendantes si la valeur que prend

X n'a aucune influence sur la valeur que prend Y ; le comble de la non-indépendance est réalisé s'il existe une relation fonctionnelle entre Y et X : $Y = f(X)$.

loi : la loi d'une variable aléatoire X fixe la probabilité avec laquelle X prend ses différentes valeurs. Les lois des grands nombres disent que cette probabilité peut être estimée par la fréquence d'observation de ces valeurs.

matrice jacobienne :

la matrice jacobienne d'une application vectorielle $\vec{F}(\vec{x}) = \begin{pmatrix} F_1(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ F_n(x_1, \dots, x_n) \end{pmatrix}$

est la matrice dont la $i^{\text{ème}}$ est constituée par $\vec{\text{grad}} F_i$:

$$J\vec{F}(\vec{x}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1}(\vec{x}) & \dots & \frac{\partial F_n}{\partial x_n}(\vec{x}) \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial F_1}{\partial x_n}(\vec{x}) & \dots & \frac{\partial F_n}{\partial x_n}(\vec{x}) \end{pmatrix}$$

matrice hessienne :

si la fonction \vec{F} ci-dessus est le gradient d'une fonction $V : \vec{F} = \vec{\text{grad}} V$, alors la matrice jacobienne de \vec{F} est dite matrice hessienne de V .

mésor :

niveau moyen d'un rythme; si celui-ci est sinusoidal, le mésor M est tel que : $x(t) = M + A \cos\left(\frac{2\pi}{T}t + \varphi\right)$.

mineur :

un mineur d'une matrice M carrée d'ordre n est le déterminant d'une matrice carrée d'ordre p (avec $p < n$) obtenue en enlevant $n-p$ lignes et $n-p$ colonnes à M .

moment : le moment d'ordre r d'une variable aléatoire X est égal à l'espérance de X^r , notée $E(X^r)$.

modèle d'Ising : modèle utilisé en physique pour représenter par exemple un alliage binaire par une configuration de 0 et de 1 mis aux sommets de Z^V .

polynôme caractéristique :

polynôme P permettant d'obtenir les valeurs propres λ_i d'une matrice M carrée d'ordre n : $P(x) = \prod_{i=1}^n (x - \lambda_i) = \det(M - xI)$ où $I = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \diagdown & & \vdots \\ \vdots & & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & 1 \end{pmatrix}$

processus : famille de fonctions $\{f_i\}_{i \in I}$ telle que l'ensemble d'indexation soit unidimensionnel ($I = \mathbb{R}$ ou \mathbb{N}). Le processus est aléatoire, si les f_i le sont.

régression :

opération qui consiste à calculer l'espérance d'une variable aléatoire X sachant qu'une autre variable Y qui dépend stochastiquement de X a pris la valeur y , puis à étudier les variations de cette espérance conditionnelle en fonction de y .

réplique :

une réplique d'une variable aléatoire X est une variable aléatoire Y de même loi que X .

spectre :

le spectre d'une fonction f périodique de carré intégrable de période T est l'ensemble des harmoniques de T qui apparaissent dans le développement de f en série de cosinus et sinus.

stochastique : aléatoire

un système est dit à partie principale gradient ((I,144), p.125), s'il existe un potentiel U , une fonction $\vec{\phi}$ sur \mathcal{E} , k et K ($\in \mathbb{N}$) tels que :

transformée de Fourier :

la transformée de Fourier $\mathcal{F}f$ d'une fonction f intégrable sur \mathbb{R} est donnée par :

$$\mathcal{F}f(t) = \int_{\mathbb{R}} f(x) e^{-2i\pi tx} dx$$

variable aléatoire :

une variable aléatoire X est une fonction qui prend ses différentes valeurs avec des fréquences plus ou moins grandes ; la loi de X fixe ces fréquences.

variance :

la variance VX d'une variable aléatoire X est définie par : $VX = E[(X - EX)^2]$;

elle s'interprète comme un moment d'inertie par rapport à un axe passant par la valeur moyenne (ou barycentrique) EX : c'est donc un paramètre de dispersion

variété de \mathbb{R}^n de dimension k ($k < n$) :

partie de \mathbb{R}^n qui se comporte localement comme une partie de \mathbb{R}^k

exemple : une sphère est une variété de \mathbb{R}^3 de dimension 2, car on peut "assi-

miler" toute petite portion de sphère autour d'un point x à une partie du plan tangent en x à la sphère. Intuitivement une variété est une "forme" (courbe ou surface dans \mathbb{R}^3 par exemple).

ANNEXE I



Figures et programmes



```

0001     DIMENSION S(50,50) , IZONE(269)
0002     CALL IBENA(IZONE,269,14)
0003     NETUD=1
0004     DO 6 I=1,50
0005     Z=Z+ALOG(105.)/50.
0006     X=0
0007     DO 6 J=1,50
0008     X=X+ALOG(105.)/50.
0009     V=((1.+44*EXP(X))*(1.+1*EXP(Z)))**4.+(1.+E*P(Z))**4.
0010     S(I,J)=-.8*Z+.25*LOG(V)-.08*(105.-EXP(X))*X-((8*X*EXP(X)+.08*EXP(X)
0011     K=I+J
0012     IF (K.GT.1) GO TO 3
0013     BI=S(1,1)
0014     BA=S(1,1)
0015     3   IF (S(I,J).GT.BA) GO TO 4
0016     GC TO 5
0017     4   BA=S(I,J)
0018     5   IF (BI.GT.S(I,J)) BI=S(I,J)
0019     6   CONTINUE
0020     DO 7 I=1,50
0021     DO 7 J=1,50
0022     7   S(I,J)=S(I,J)*50./(BA-BI)
0023     CALL PLOTMB(S,50,50,1,50,1,50,2,0,FEN,1,-40,-45,NETUD,1)
0024     CALL PLOTMB(S,50,50,1,50,1,50,1,0,FEN,1,-40,-45,NETUD,2)
0025     CALL PNUMA(0.,0.,999,0.,0.)
0026     STCP
0027     END
    
```

Programme Fortran pour le tracé de la figure 1

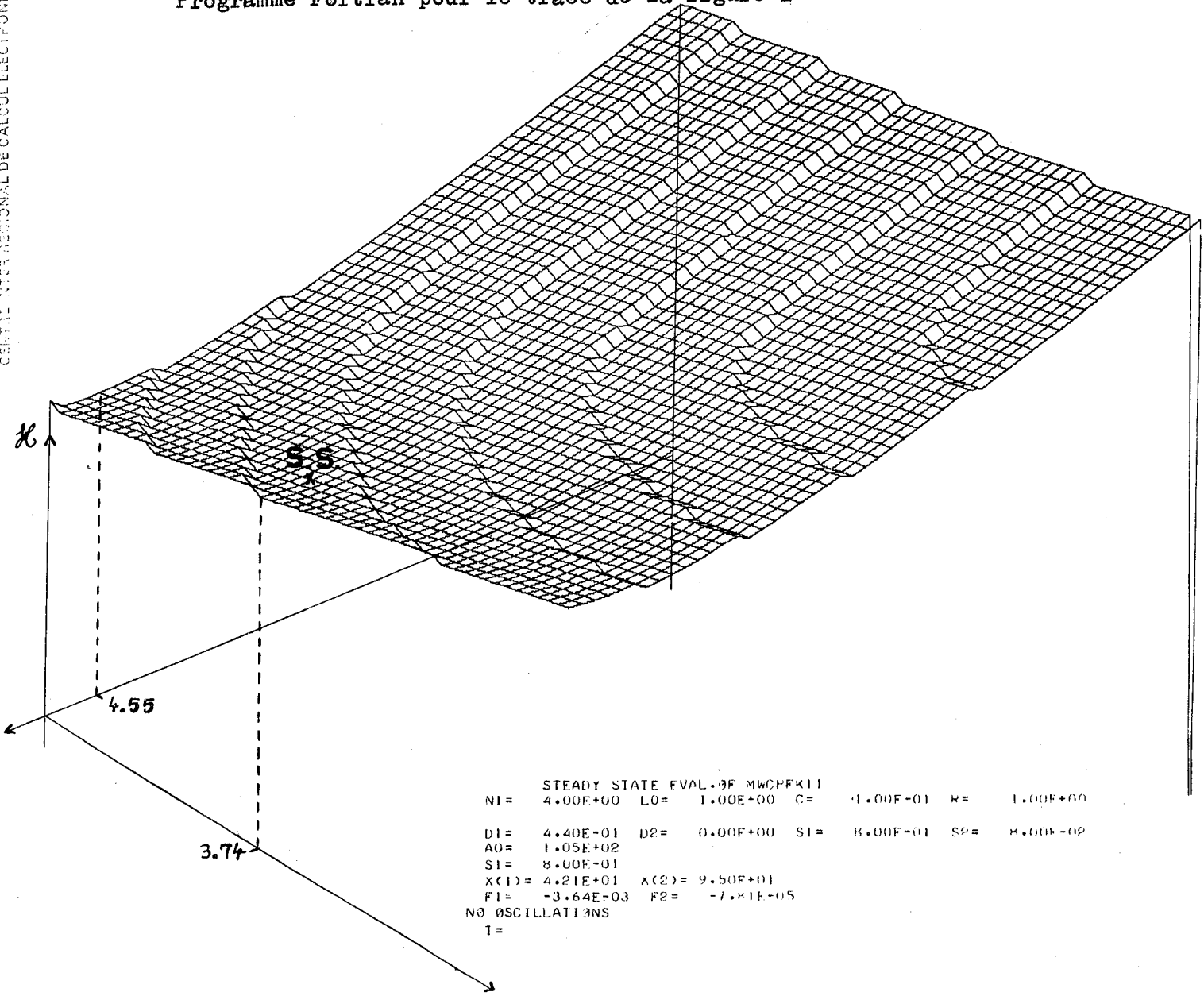


Figure 1 : représentation de \mathcal{H} au voisinage de l'état stationnaire de coordonnées $\text{Log}X(1)$ et $\text{Log}X(2)$, pour les valeurs des paramètres données ci-dessus ($N1=n$, $R=\rho$, $S1=\sigma_1$, $S2=\sigma_2$, $X(1)=\alpha_s$, $X(2)=\beta_s$)

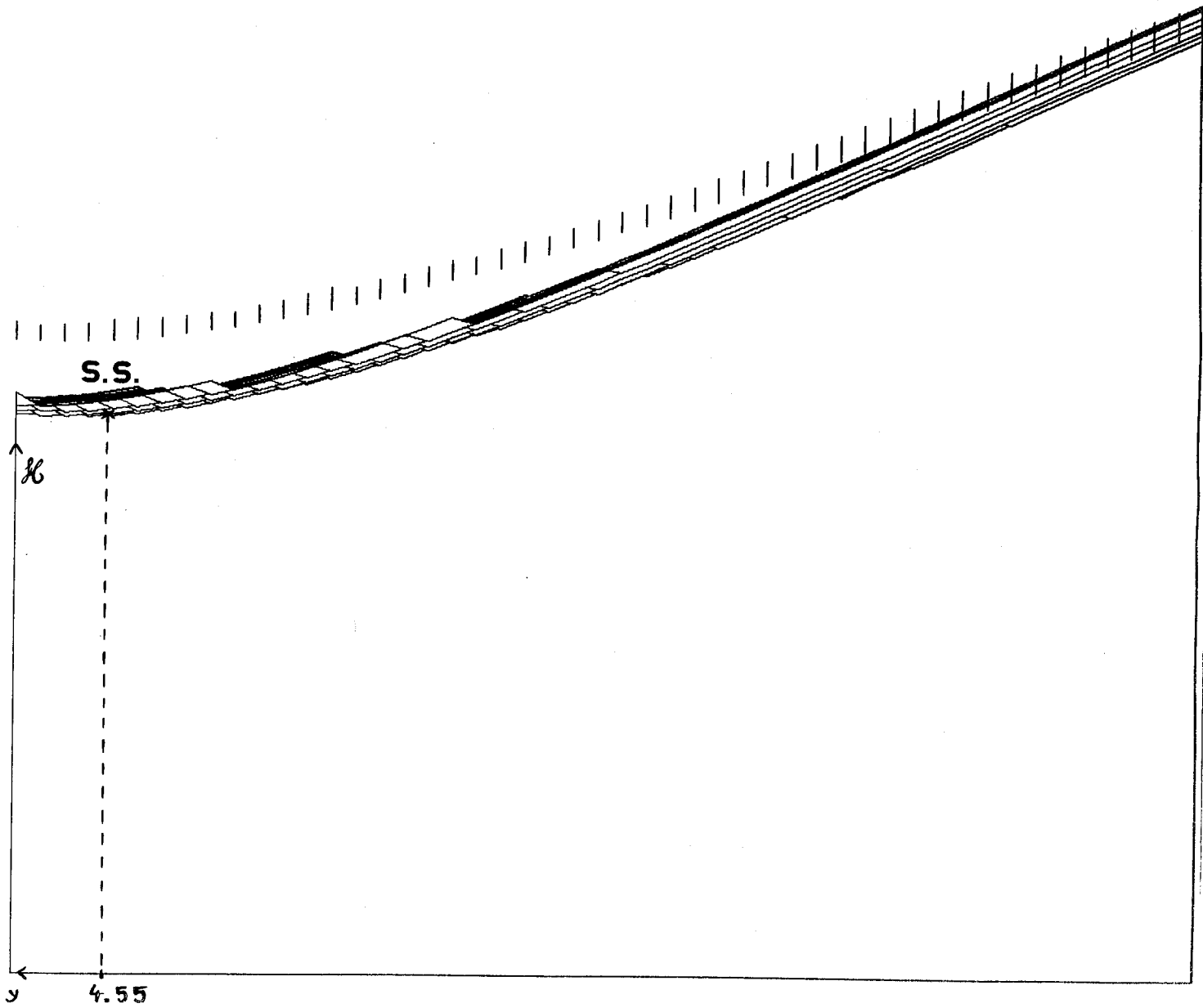


Figure lbis : projection de la figure 1 sur le plan (yOx)


```

0001 DIMENSION S(50,50) , IZONE(269)
0002 CALL IBENA(IZONE,269,14)
0003 NETUD=1
0004 DO 6 I=1,50
0005 Z=Z+105./50.
0006 X=105./50.
0007 IF (I.GT.1) GO TO 1
0008 S(1,1)=0
0009 GO TO 2
0010 1 H=X/(1.+X)
0011 L=(1.+44*X)**4.
0012 XX=1.+Z-105./50.
0013 XY=1.+1*(Z-105./50.)
0014 V=H*(Z-105./50.)*(L*.1*XY**3.+XX**3.)
0015 V=V/(L*XY**4.+XX**4.)
0016 S(1,1)=S(I-1,1)-105./50.*(1.8-V)
0017 2 DO 6 J=2,50
0018 X=X+105./50.
0019 H=(X-105./50.)/(1.+X-105./50.)
0020 L=(1.+44*(X-105./50.))**4.
0021 XY=1.+1*Z
0022 XX=1.+Z
0023 V=H*Z*(L*XY**3.*1 +XX**3.)/(L*XY**4.+XX**4.)
0024 S(1,J)=S(I,J-1)-105./50.*(1.08*(105.-X +105./50.)-V)
0025 K=I*J
0026 IF (K.GT.1) GO TO 3
0027 BI=S(1,1)
0028 BA=S(1,1)
0029 3 IF (S(I,J).GT.BA) GO TO 4
0030 GO TO 5
0031 4 HA=S(I,J)
0032 IF (BI.GT.S(I,J)) BI=S(I,J)
0033 6 CONTINUE
0034 DO 7 I=1,50
0035 DO 7 J=1,50
0036 7 S(I,J)=S(I,J)*50./((BA-BI)
0037 CALL PLOTMB(S,50,50,1,50,1,50,2,0,FEN,1.,-40.,-45.,NETUD,1)
0038 CALL PLOTMB(S,50,50,1,50,1,50,1,0,FEN,1.,-40.,-45.,NETUD,2)
0039 CALL PNUMA(0.,0.,999,0.,0.)
0040 STOP
0041 END

```

Programme Fortran pour le tracé de la figure 2

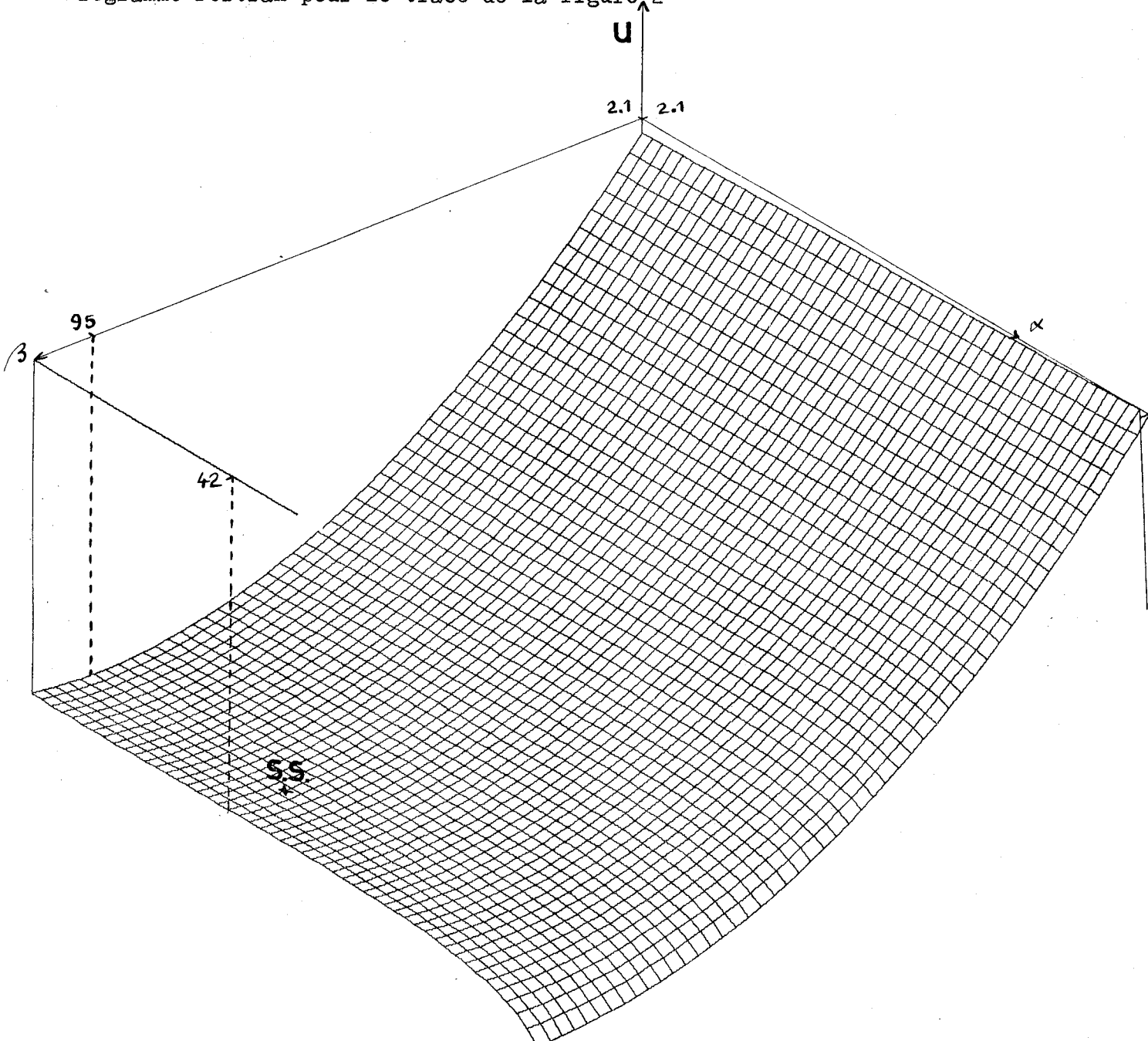


Figure 2 : représentation d'un "potential" des "U" / (...)

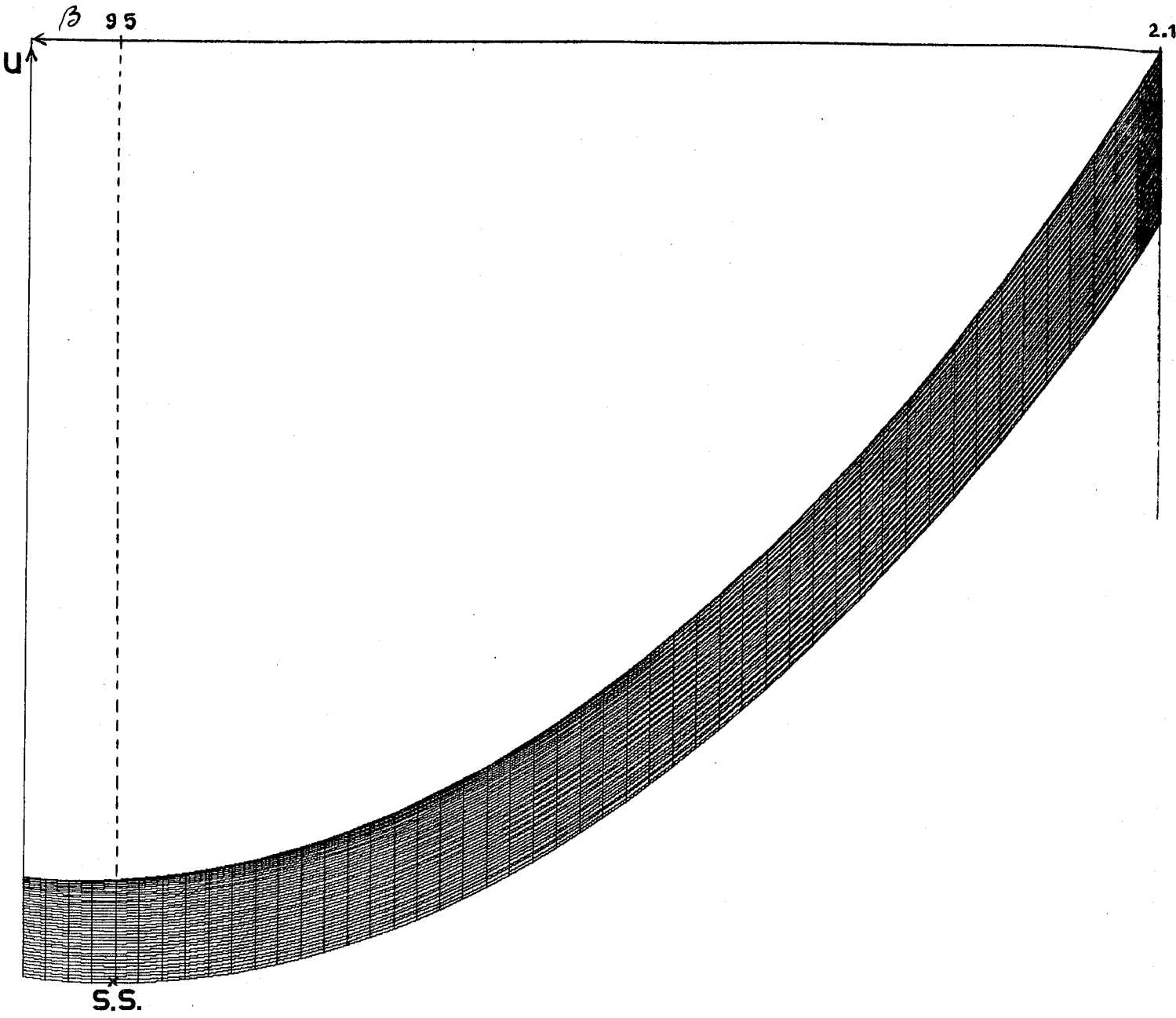


Figure 2bis : projection de la figure 2 sur le plan (β OU)

```

STEADY STATE EVAL. OF MWCPEX11
NI= 4.00E+00  LO= 1.00E+00  C= 2.00E-02  h= 2.50E+00
D1= 4.40E-01  D2= 0.00E+00  S1= 4.00E-01  S2= 5.00E-02
AO= 2.50E+01
SI= 4.00E-01
X(1)= 7.71E+00  X(2)= 1.70E+01
F1= -7.90E-02  F2= 3.35E-02
I= 3.18E+02

```

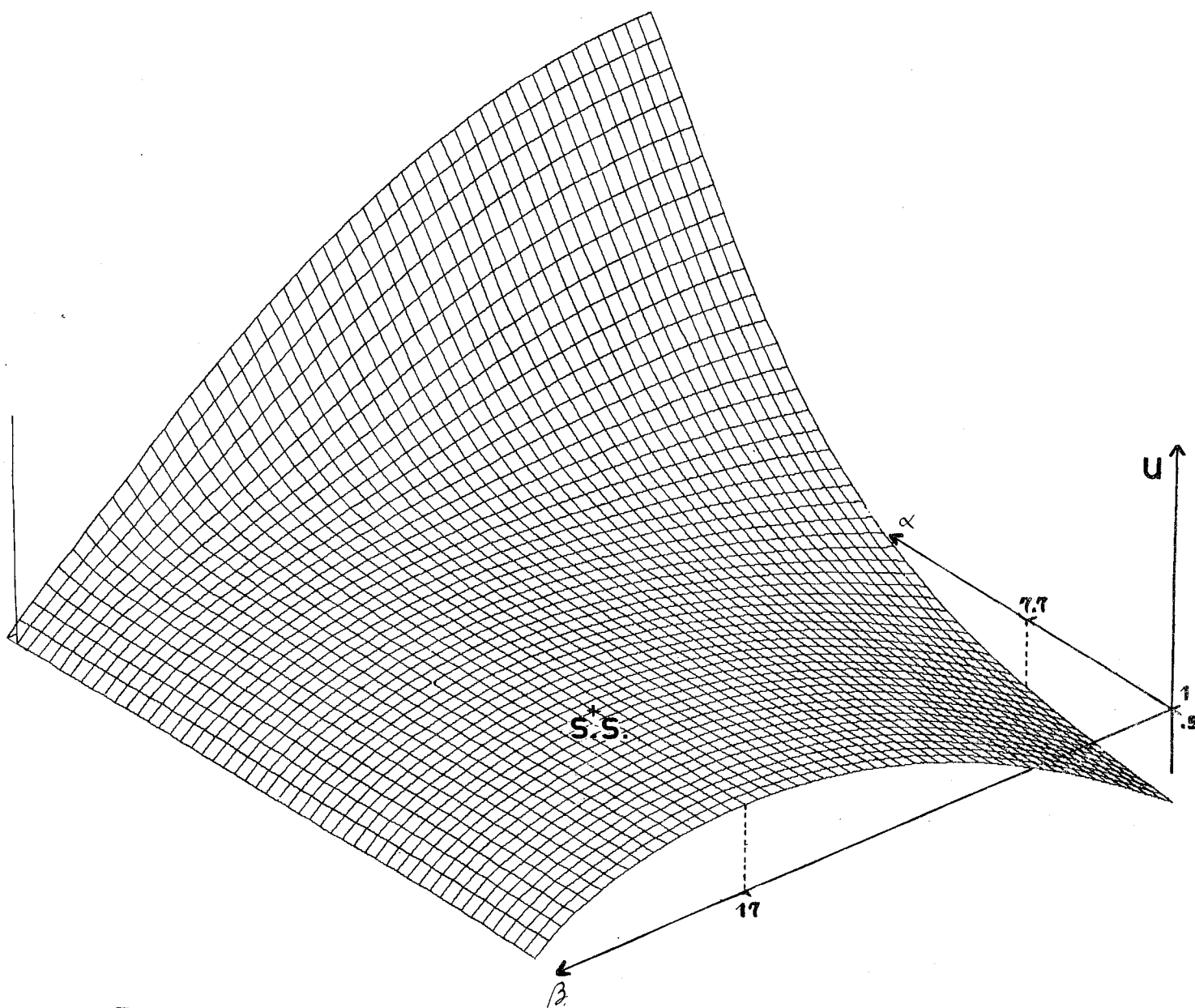


Figure 3 : représentation de U au voisinage de l'état stationnaire instable de coordonnées $\alpha_s = X(1)$ et $\beta_s = X(2)$, pour les valeurs des paramètres donnés

```

1E1M X4(C9),X5(C9),X6(C9),J1(C3,3),ZP(C9),M1(C9)
5DIM X(C3)
10REM S1A111
20INPUT "N1=";N1;"D1=";D1;"D2=";D2;"M2=";M2;"A0=";A0;"N1=";N1;"D1=";D1;"D2=";D2;"M2=";M2;"A0=";A0
25INPUT "A1",A1
30SELECT PRINT OLD:PRINT "FRONTIERES INSTAF.1"
40PRINTUSING 100,"N1=";N1;"D1=";D1;"D2=";D2;"M2=";M2;"A0=";A0;"N1=";N1;"D1=";D1;"D2=";D2;"M2=";M2;"A0=";A0
50PRINTUSING 100,"D1=";D1;"D2=";D2;"M2=";M2;"A0=";A0;"N1=";N1;"D1=";D1;"D2=";D2;"M2=";M2;"A0=";A0
100Z ##### #.#####
120H=M2+A0*M2+A1-SOR((M2+A1)+2+(A0*M2-A1)+2+2*A0*M2+(2-A1)*2):H=H/2
121H9=L9G(H)/L9G(10)
300FOR I=1TO 2
301FOR J=1TO 9
303IF I=1THEN 304:GOTO 390
304IF J>1THEN 305:S1=.35:GOTO 404
305S1=H-H/15
306IF J>2THEN 716
307GOTO 404
390IF R6>R5THEN 391:S1=P6+(R5-R6)*.1/10:GOTO 404
391S1=R5+(R6-R5)*.1/10
404S3=S1
405X(2)=A0-S1/M2*X(1)+1
406H2=X(2)/(1+X(2)):H3=1/(X(2)*(1+X(2)))
410X1=X(1):X1=X1+X(1):Y1=C*X(1)
420L=L0*(C1+D1*X(2))/(C1+D2*X(2))+N1
421L1=L
430Q2=L*Y+N1+X*N1
431K3=C*X1+2*N1*(C1-C)+2*X1+Y+2
440F1=L+2*C*Y+(2*N1-2)*X+(2*N1-2)*L*(X*Y)+(N1-2)*X3
450F1=F1+H2*A1
460F1=F1/2+2:F2=F1*C*X1*Y+(N1-1)+X1*X1*(N1-1)
470F2=F2*A1*H2/2
480X(1)=X(1)-(F2-S1)/F1
490IF X(1)>0THEN 500:X(1)=X1/2:GOTO 410
500IF ABS((X(1)-X1)/X(1))<1E-6THEN 520:GOTO 410
520L=L*(C1+C*X(1))/(C1+X(1))+N1
530X(3)=A1/(1+L)
550J1(1,1)=-H2*(X(3)/X1+2*(A1-X(3))*C/Y+2):J1(1,2)=-1/(1+X(2))+2*(X(3)*X(1)/X+(A1-X(3))*C*X(1)/Y):J1(1,3)=-H2*X(1)*(1/X-C/Y)
560J1(2,1)=R*J1(1,1)
561J1(2,2)=R*(J1(1,2)-M2):J1(2,3)=R*M1(1,3)
570J1(3,1)=-X(3)*L*N1*(C-1)/(X*Y):J1(3,2)=-X(3)*L*N1*(D1-D2)/(C1+D1*X(2))*(C1+D2*X(2)):J1(3,3)=-L+1
571W=J1(1,1)*J1(2,2):G1=H(C3,3)*(J1(1,1)+J1(2,2))-J1(1,3)*J1(3,1)-J1(2,3)*J1(3,2)
572G2=4-J1(1,2)*J1(2,1):IF I7=0THEN 574
573IF G6*G1>0THEN 683:S6=S7:G5=G6:I7=0:GOTO 662
574IF P1>0THEN 663
590L=L1
600IF I>1THEN 69K
602U2=-1/M2
603H2=A1*X(2)/(1+X(2))
604H4=N1*L*(D1-D2)/(C1+D1*X(2))*(C1+D2*X(2))
605K1=A1*X(1)*(X*Y)+(N1-1)*(C-1)/2+2
606K2=N1*(C*L*Y+(N1-1)+X*(N1-1))/2
607K4=S1*H3+H2*H4*K1:U1=(1+K4/M2)/F1
608W1=L+2*C+2*(2*N1-2)*Y+(2*N1-3)+(2*N1-2)*X+(N1-2)*L*Y*(X+Y)+(N1-3)*(Y+C*X)*K3+L*(X*Y)+(N1-2)*(2*C*X+N1*(C1-C)+2*C*Y)
609W1=N1*H2/2+2-2*F1*X+2:W2=R*F1*H3
610W3=R*H2*H4*(X*Y)+(N1-2)*(C*Y*X+2*(N1-1)*C+2*X(1)*X+2-X*Y+2-X(1)*(N1-1)*Y+2)/2+2-2*X1*X2
611V1=A1+H2+W3

```

```

612W4=F1*H3+H2/2+2*H4*(2*L*C*Y+(2*N1-2)*(X*Y)+(N1-2)*K3-2*F1*H2*Y*N1)
613W5=-R*S1*H3+2*(1+2*X(2))
614W6=R*H3*H4*K1
615W7=R/(1+X(2))+2*H4*K1
616W8=R*H2*K1*(H4+2/L-N1)*L*(D1-D2)*(C1+D2+2*N1)+2*X(2)/(C1+D2)*(C1+D2*X(2))+2
617W9=-R*H2*H4+2*2*K1*Y*N1/2
618V2=W4+W5+W6+W7+(W8+W9)/A1
619U3=V1*U1+V2*U2
620IF I5>0THEN 641
621IF V6+V5>0THEN 630
622IF J>1THEN 626
623IF U3<0THEN 624:GOTO 635
624IF U3*G1<0THEN 625:S1=S3-.005:V7=G1:V6=1:GOTO 680
625V9=G1:S1=S3+.01:GOTO 680
626IF U3>0THEN 627:GOTO 638
627IF U3*G1>0THEN 628:S1=S3+.005:V4=G1:V5=1:GOTO 680
628V9=G1:S1=S3-.01:GOTO 680
630IF V5=1THEN 633
631IF V7*G1>0THEN 632:S6=S1+.005:G5=V7:I5=1:GOTO 680
632G5=V9:S6=S1-.005:I5=1:GOTO 680
633IF V4*G1>0THEN 634:S6=S1-.005:G5=V4:I5=1:GOTO 680
634G5=V9:S6=S1+.005:I5=1:GOTO 680
635S1=S3+.05:GOTO 680
638S1=S3-.02:GOTO 680
641S5=S1:S1=S1-G1/U3:IF ABS(S5-S1)<.0025THEN 642:GOTO 659
642IF ABS((S1-S5)/S1)<1E-5THEN 643:GOTO 680
643IF J=1THEN 644:F6=S1:GOTO 645
644R5=S1:GOTO 716
645STOP
646SELECT PRINT OLD:PRINT "ASYMPTI=" ASYMPT=
647PRINTUSING 800,P5:R6
648GOTO 716
649S1=S5:R1=1:GOTO 663
662IF ABS((S1-S6)/S1)<1E-4THEN 643:GOTO 680
663S7=S1:S1=S1-(S1-S6)*ABS(G1)/(ABS(G5)+ABS(G1)):I7=1:G6=G1:GOTO 404
680SELECT PRINT OLD:PRINTUSING 800,S1:G1:R3:GOTO 404
683TV=0:IF ABS((S1-S7)/S1)<1E-4THEN 663:GOTO 680
698Z2(C)=G2/G1
699X4(C)=X(C):X5(C)=X(C):X6(C)=X(C):M1(C)=S1
710SELECT PRINT OLD
714PRINTUSING 800,M1(C)
715PRINTUSING 800,Z2(C):X4(C):X5(C):X6(C)
716I7=0:I5=0:I6=0:V5=0
717NEXT J
718NEXT I
720STOP
730SELECT PRINT OLD
740PRINT "L9G(H)= " :PRINTUSING 800,H9
750FOR J=1TO 9
755M1(C)=L9G(Y1(C))/L9G(10):PRINT "L9G(S1)= " :PRINTUSING 800,M1(C)
760Z2(C)=L9G(Z2(C))/L9G(10):PRINT "FRONTI=" :PRINTUSING 800,Z2(C)
761PRINTUSING 800,Z2(C):X4(C):X5(C):X6(C)
780NEXT J
800Z ##### #.#####
805END

```

Programme Basic pour le tracé de la figure 4

```

DIM J1(3,3),S9(4,30)

3DIM Z1(4,30),Z2(4,30),Z3(4,30)
5DIM X(3)
10REM FOCUS
20INPUT "N1,LO,C,K,D1,D2,M2,A0",N1,LO,C,K,D1,D2,M2,A0
25INPUT "A1",A1
30SELECT PRINT 0:PRINT "FRONTIERES FOCUS"
40PRINT USING 100,"N1=";N1;"LO=";LO;"C=";C;"K=";K
50PRINT USING 100,"D1=";D1;"D2=";D2;"M2=";M2;"A0=";A0;"A1=";A1
100Z #####.###tttt
120H=M2+A0*M2+A1-SQR((A0*M2-A1)^2+(M2+A1)^2+2*(M2+A1)*(A0-A1)^2);H=H/2
300FOR I=1TO 30
304S1=.3
305K1=1/6
404S3=S1
405X(2)=A0-S1/M2*X(1)=1
406H2=X(2)/(1+X(2));H3=1/(X(2)*(1+X(2)))
410X1=X(1);X=X1+X(1);Y=1+C*X(1)
420L=L0*(1+D1*X(2))/(1+D2*X(2))+N1
430Q2=L*Y+N1*X+N1
431K3=C*X+2+N1*(1-C)+2*X1+Y+2
440F1=L+2*C*Y+(2*N1-2)*X+(2*N1-2)+L*(X*Y)+(N1-2)*X3
450F1=F1*H2*A1
460F1=F1/2+2;F2=L*C*X1*Y+(N1-1)*X1*X+(N1-1)
470F2=F2*A1*H2/Q2
480X(1)=X(1)-(F2-S1)/F1
490IF X(1)>0 THEN 500:X(1)=X1/2:GOTO 410
500IF ABS((X(1)-X1)/X(1))<1E-6 THEN 520:GOTO 410
520L=L*(1+C*X(1))/(1+X(1))+N1
530X(3)=A1/(1+L)
550J1(1,1)=-H2*(X(3)/X1+2+(A1-X(3))*C/Y+2);J1(1,2)=-1/(1+X(2))+2*(X(3)*X(1)/X+(A1-X(3))*C*X(1)/Y);J1(1,3)=-H2*X(1)*(1/X-C/Y)
560J1(2,1)=R*J1(1,1)
561J1(2,2)=R*(J1(1,2)-M2);J1(2,3)=R*J1(1,3)
570J1(3,1)=-R1*X(3)*L*N1*(C-1)/(X*Y);J1(3,2)=-R1*X(3)*L*N1*(D1-D2)/(1+D1*X(2))*(1+D2*X(2));J1(3,3)=-R1*(L+1)
571W=J1(1,1)*J1(2,2);V1=-J1(1,1)+J1(2,2)+J1(3,3)
572V2=J1(2,2)*J1(3,3)-J1(3,2)*J1(2,3)+J1(1,1)*J1(2,2)-J1(1,2)*J1(2,1)+J1(1,1)*J1(3,3)-J1(1,3)*J1(3,1)
573V3=-J1(1,1)*J1(2,2)*J1(3,3)-J1(1,2)*J1(2,3)*J1(3,1)-J1(1,3)*J1(3,2)*J1(2,1)+J1(2,2)*J1(1,3)*J1(3,1)+J1(1,1)*J1(3,2)*J1(2,3)+J1(1,3)*J1(2,1)*J1(3,2)
574A5=(3*V2-V1+2)/3;A6=(2*V1+3-9*V1*V2+27*V3)/27
575G1=A5+3/27+A6+2/4
618IF 17=0 THEN 620
619IF 66*G1>0 THEN 682:S6=S7;T7=0;G5=G6:GOTO 662
620IF 15>0 THEN 663
621IF 66>0 THEN 631
622IF 16>0 THEN 624
623U3=1
624IF U3*G1<0 THEN 625:S1=S3+.005;V7=G1;V6=1:GOTO 680
625S1=S3+.01;V9=G1:GOTO 680
631IF V7*G1>0 THEN 632:S6=S1+.005;G5=V7;V5=1:GOTO 680
632G5=V9;S6=S1+.005;V5=1:GOTO 680
662IF ABS((S1-S6)/S1)<1E-4 THEN 700:GOTO 680
663S7=S1;S1=S1-(S1-S6)*ABS(G1)/(ABS(G5)+ABS(G1));T7=1;G6=G1:GOTO 404
680IF S1<H THEN 681:GOTO 705
681SELECT PRINT 0:PRINT USING 80,"S1=";S1;G1:GOTO 404
682T7=0:IF S1<H THEN 683:GOTO 705
683IF ABS((S1-S7)/S1)<1E-4 THEN 700:GOTO 681
700S9(C,1,1)=LOG(S1)/LOG(10);Z1(C,1,1)=X(1);Z2(C,1,1)=X(2);Z3(C,1,1)=X(3);J1=1;I7=0;V6=0
701I5=0;S1=S1+.02;I6=1;I3=-I2:IF S1<H THEN 404
705 V6=0 : T7=0 : T6=0 : T5=0 :
J=0 : NEXT I
706STOP : SELECT PRINT 0:
710FOR I=1TO 30
711K1=1/6;K9=LOG(R1)/LOG(10):PRINT "R= 1/6(K)= " :PRINT USING 80
1,K1;K9
712PRINT "FRONT1= FRONT2= FRONT3= FRONT4= " :PRINT USING 800,S
9(1,1);S9(2,1);S9(3,1);S9(4,1)
713PRINT "FAPS1= A1PSS1= KSS1= " :PRINT USING 800,Z1(1,1);Z
2(1,1);Z3(1,1)
714PRINT "FAPS2= A1PSS2= KSS2= " :PRINT USING 800,Z1(2,1);Z
2(2,1);Z3(2,1)
715PRINT "FAPS3= A1PSS3= KSS3= " :PRINT USING 800,Z1(3,1);Z
2(3,1);Z3(3,1)
716PRINT "FAPS4= A1PSS4= KSS4= " :PRINT USING 800,Z1(4,1);Z
2(4,1);Z3(4,1)
720NEXT I
800?#.#####.#####.#####.#####
801?#.#####.#####.#####.#####
805END

```

```

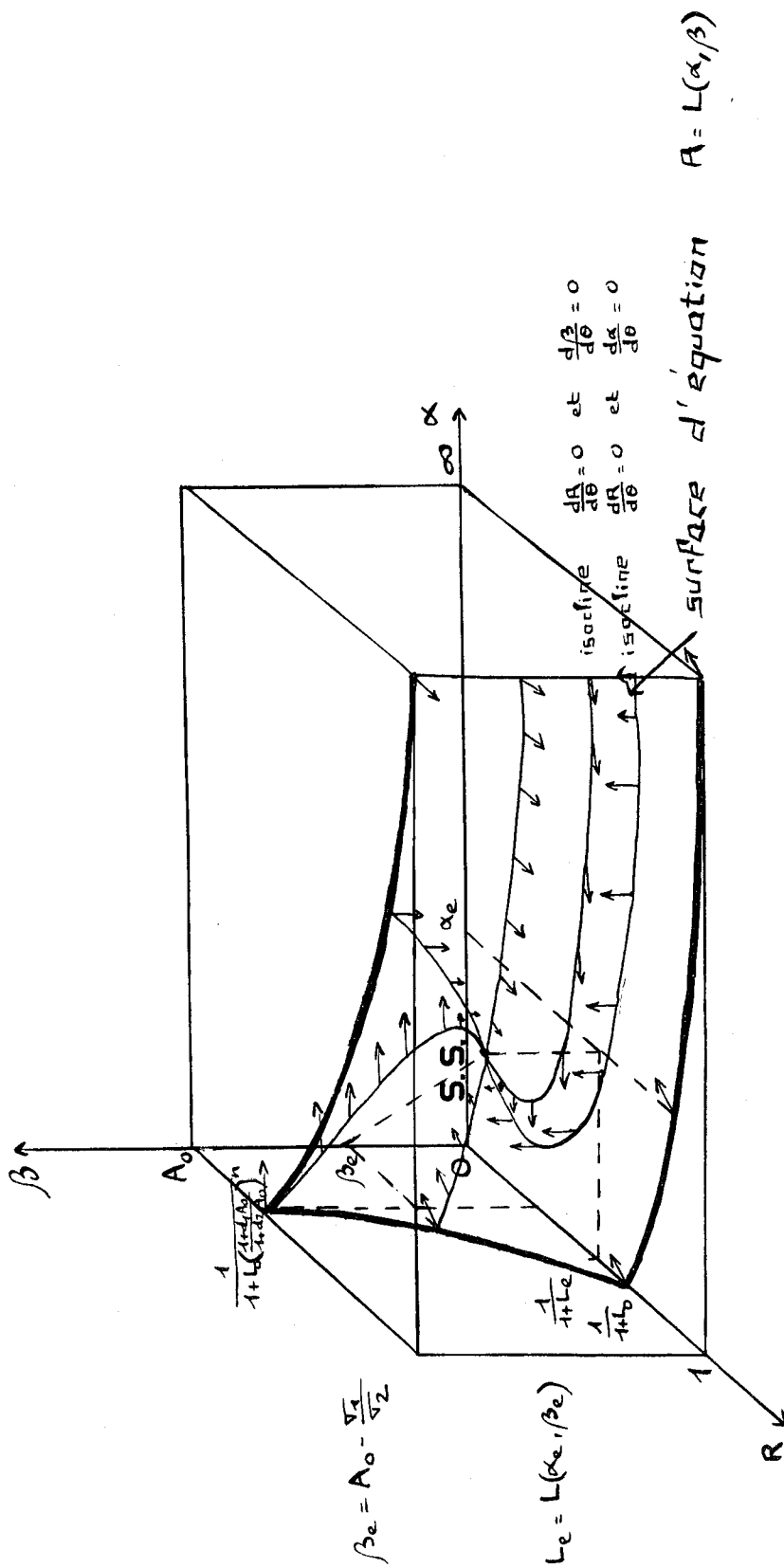
SRFM SIMFIAH1

10DIM J1(3,3),A(3,3),A2(3,3)
20DIM F(3),P(3),X(3),X1(3),X2(3),X3(3)
30DIM A$(60),S(60),F$(60)
40DIM K1(10),K2(10)
51READ R,V,C,C1,C2,S1,S2,A2,A3,X(1),X(2),X(3),I1
52F=1E-3:I1=4:L0=1
85D=11/20:D4=D
125PRINT "I1=";I1
130PRINT "E=";E
140PRINT
150D1=0:MAT U=IUN(3,3)
160I=1:w=2:I=11:D1=0:I3=0
170IF W<>2THEN 270
180W=0
190PRINT USING 220,I3;I1;X(1);X(2);X(3)
200I1=INT(I/10):I2=I-10*I1:I1=I1+1
210IF I2>0THEN 230:I1=I1-1:I2=I2
220% ###*+*+*
230K1(I2)=X(1):K2(I2)=X(2)
240IF I2<10THEN 270
250PACK(+###*+*+*)F$(I1)FROM K2()
260PACK(+###*+*+*)A$(I1)FROM K1()
270IF I>600THEN 420:GOSUB 490:GOSUB 440
280MAT X2=X1*X
290D2=D:D=D/2
300GOSUB 440
310MAT X3=X:MAT X=X+X1
320GOSUB 490:GOSUB 440
330MAT X=X+X1
340S=ABS((X(1)-X2(1))/X2(1))+ABS((X(2)-X2(2))/X2(2))
345IF S>(1E-6)*FTHEN 350:S=(1E-6)*F
350D=.8*D4*((F/S)+(1/3))

355D4=D:IF D>1E50THEN 356:GOTO 360
356D=1E50
360IF D>=.8*D2THEN 365:MAT X=X3:GOTO 270
365D1=D1+D2:I3=I3+1
370IF ABS(I-D1)>1E-10THEN 400
380I=I+1:I=I+11:W=2
400IF ABS(I-D-P1)<1E-10THEN 170
410IF I-D>1E-10THEN 170:F4=D:P=T-P1:GOTO 170
420DATA SAVE A$(C),F$(C)
425GOTO 51
430END
440KFM SUB,MAT
450MAT J1=(D)*J1:MAT A=J1*J1:MAT A=(1/2)*A:MAT A=A-.J1:MAT A=A+D
460MAT A2=INV(A):MAT A=(1/2)*J1:MAT A=U+A:MAT E=A*A:MAT F=(C)*E

470MAT X1=A2*B:MAT J1=(1/2)*J1
480RETURN
490KFM
491X=X(1)+I:Y=C*X(1)+I
492P1=X(2)/(1+X(2)):P2=X(1)*X(3)/X+(A3-X(3))/Y
493L=1.0*(Y*(1+C1*(P2))/C*(1+C2*X(2)))+N1
494F(1)=S1-P1*P2:F(2)=R*(S2+(A2-X(2))-P1*P2):F(3)=V*(A4-X(3)-1+X(3))
495J1(1,1)=-P1*(X(3)/X+P2+(A3-X(3))/C/Y)+J1(1,2)=-1/(1+X(2))+P2*P1
496J1(1,3)=-P1*(X(1)*X(3)/X+P2)+J1(2,1)=R*(C1*(P2)-S2)+J1(2,3)=R*(C1*(P2))
497J1(3,1)=-V*(X(3))+I*N1*(C-1)/(Y*X):J1(3,2)=-V*(X(3))+I*N1*(C-1)/(Y*X)
498J1(3,3)=-V*(X(3))+I*N1*(C-1)/(Y*X)+J1(3,3)=-V*(C+1)
580RETURN

```



Portrait en phase du système (8)

simulation 3

FRONTIERES INSIAR.1

NI=	4.00E+00	LO=	1.00E+00	C=	2.00E-02	$\rho=$	1.00
DI=	6.30E+00	D2=	1.00E-00	$\sigma_2=$	6.00E-02	$\lambda_0=$	1.00
AI=	1.00E+00						

II

IV

III

I

O

S

simulation 2

simulation 1

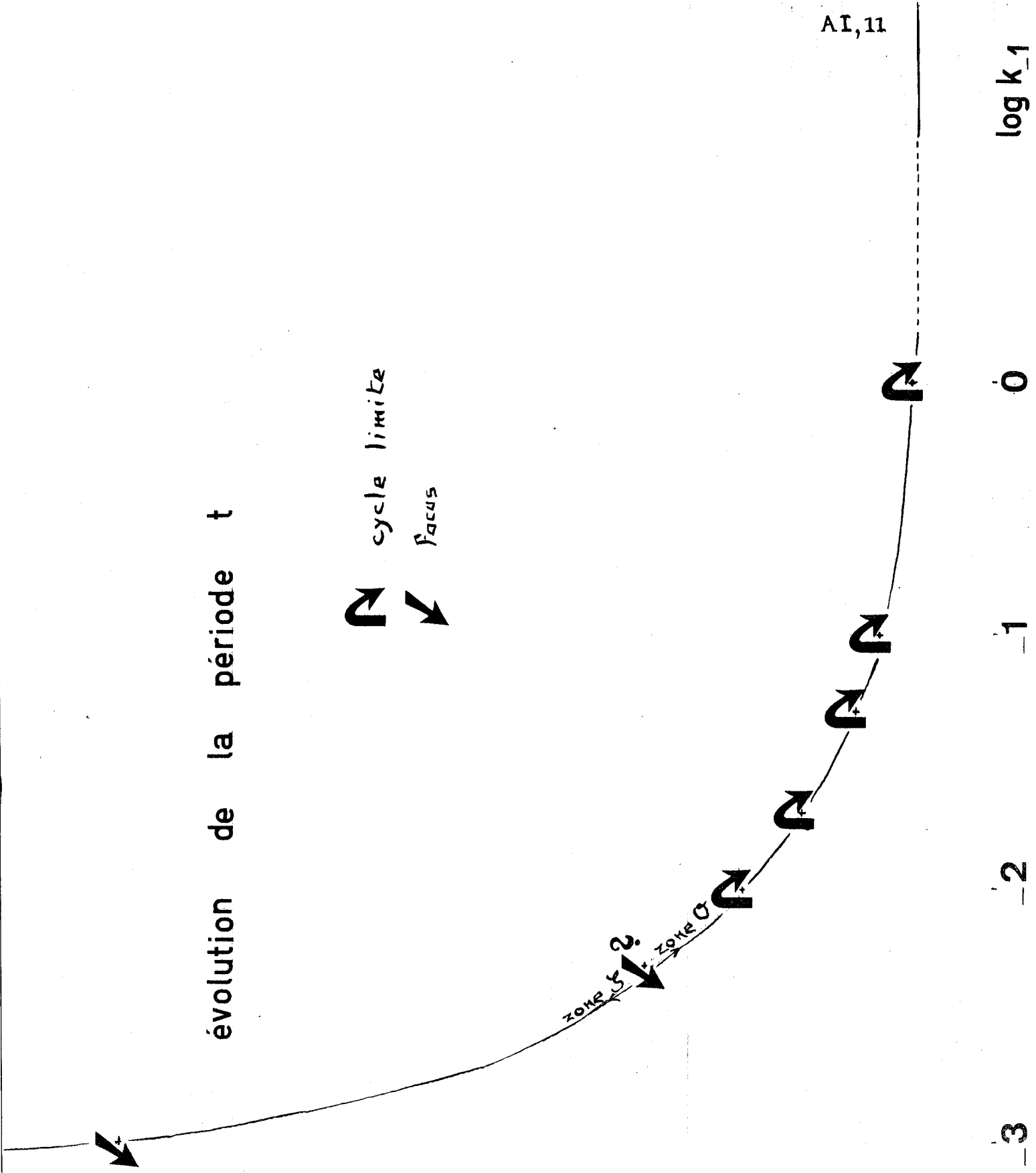
S

diagramme de stabilité du système 8

ω_1 ω_2 ω_3 $\log \sigma_1$

évolution de la période t

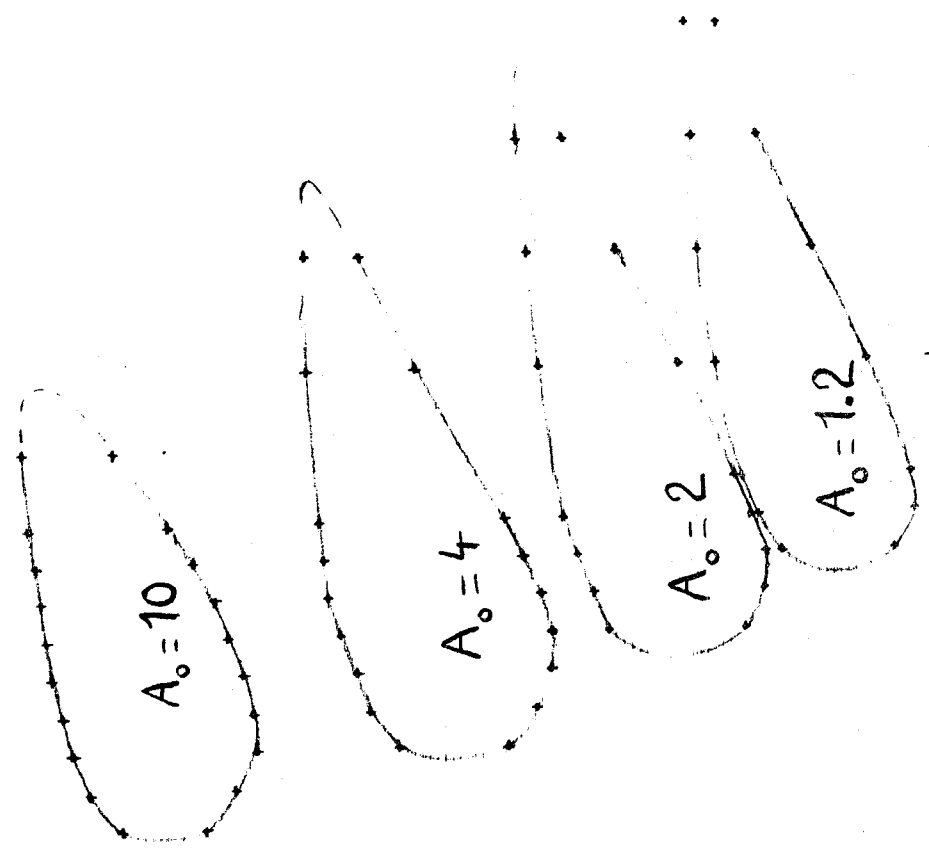
↻ cycle limite
↘ focus



-3 -2 -1 0 ∞
 $\log k_1$

diagrammes de stabilité du système 2

(F. Seydoux)



Simulation 1 du système (8)

Focus stable

β_{FSP}

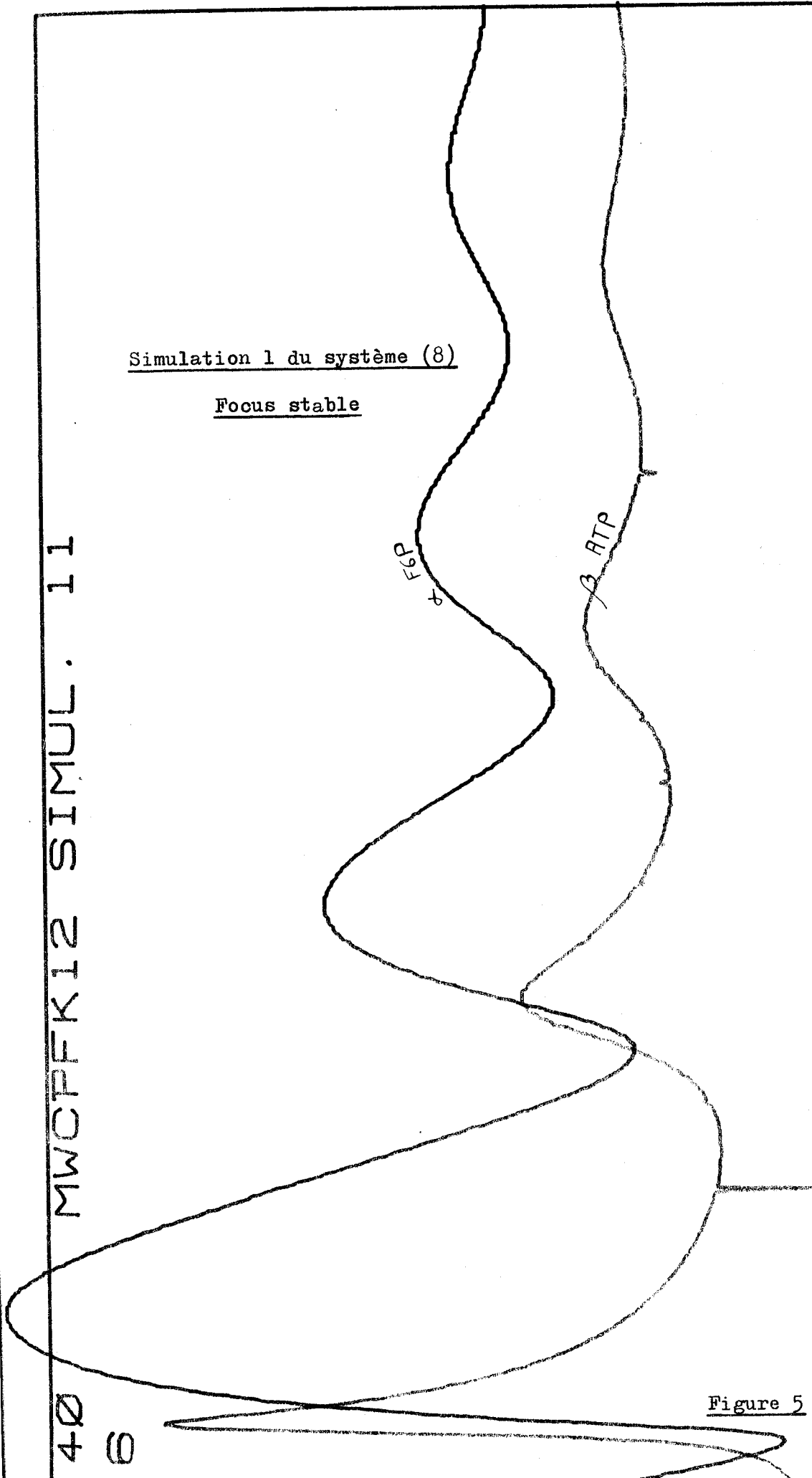
β_{ATP}

MWCPFK12 SIMUL. 11

40

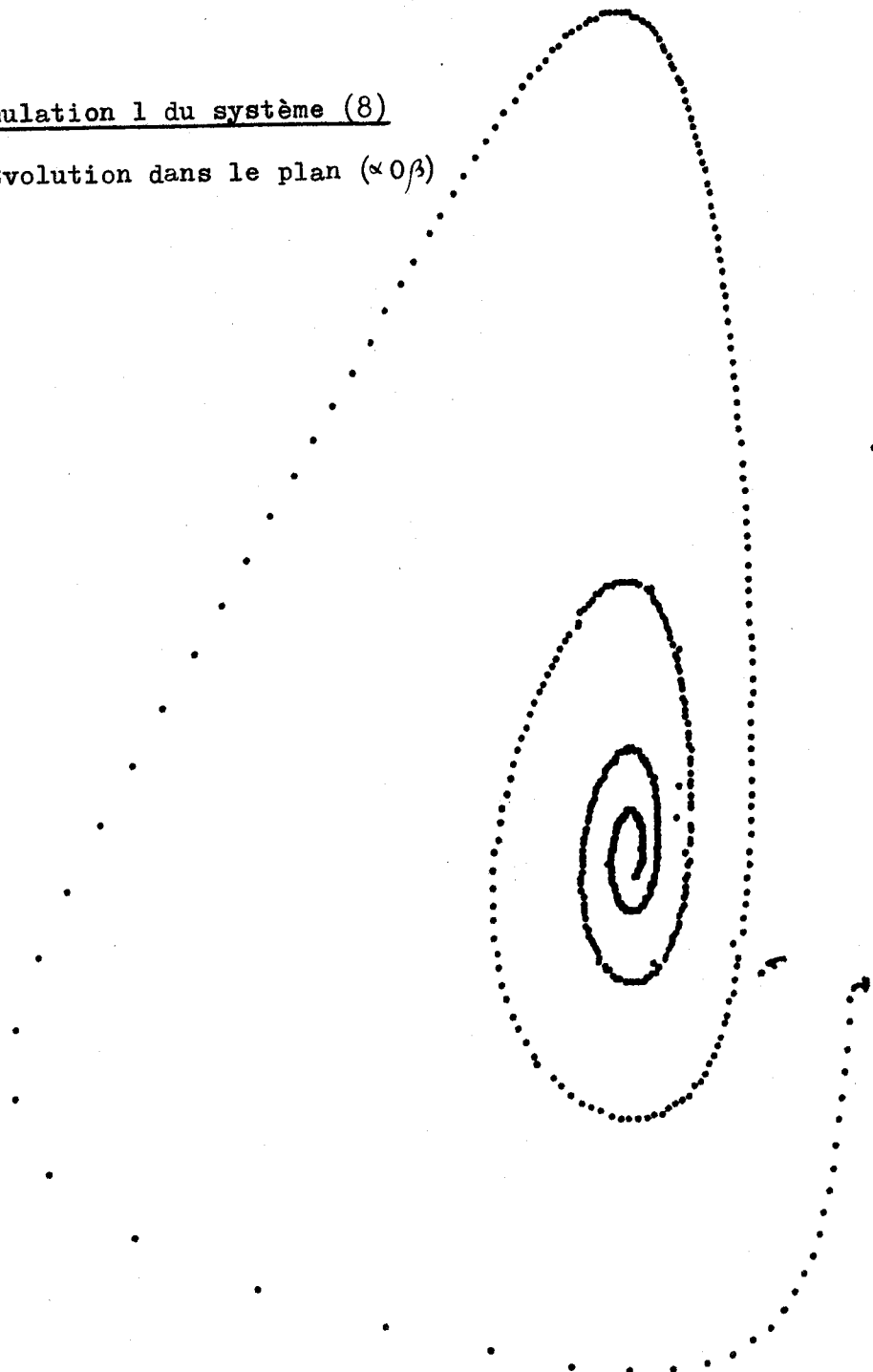
6

Figure 5



Simulation 1 du système (8)

Evolution dans le plan (α 0 β)



MWCPFK12 SIMUL. 11

Figure 5bis

Simulation 2 du système (8)

Focus instable

et Cycle limite

MWC PFK12 SIMUL. 10
T = 685

α F6P

β ATP

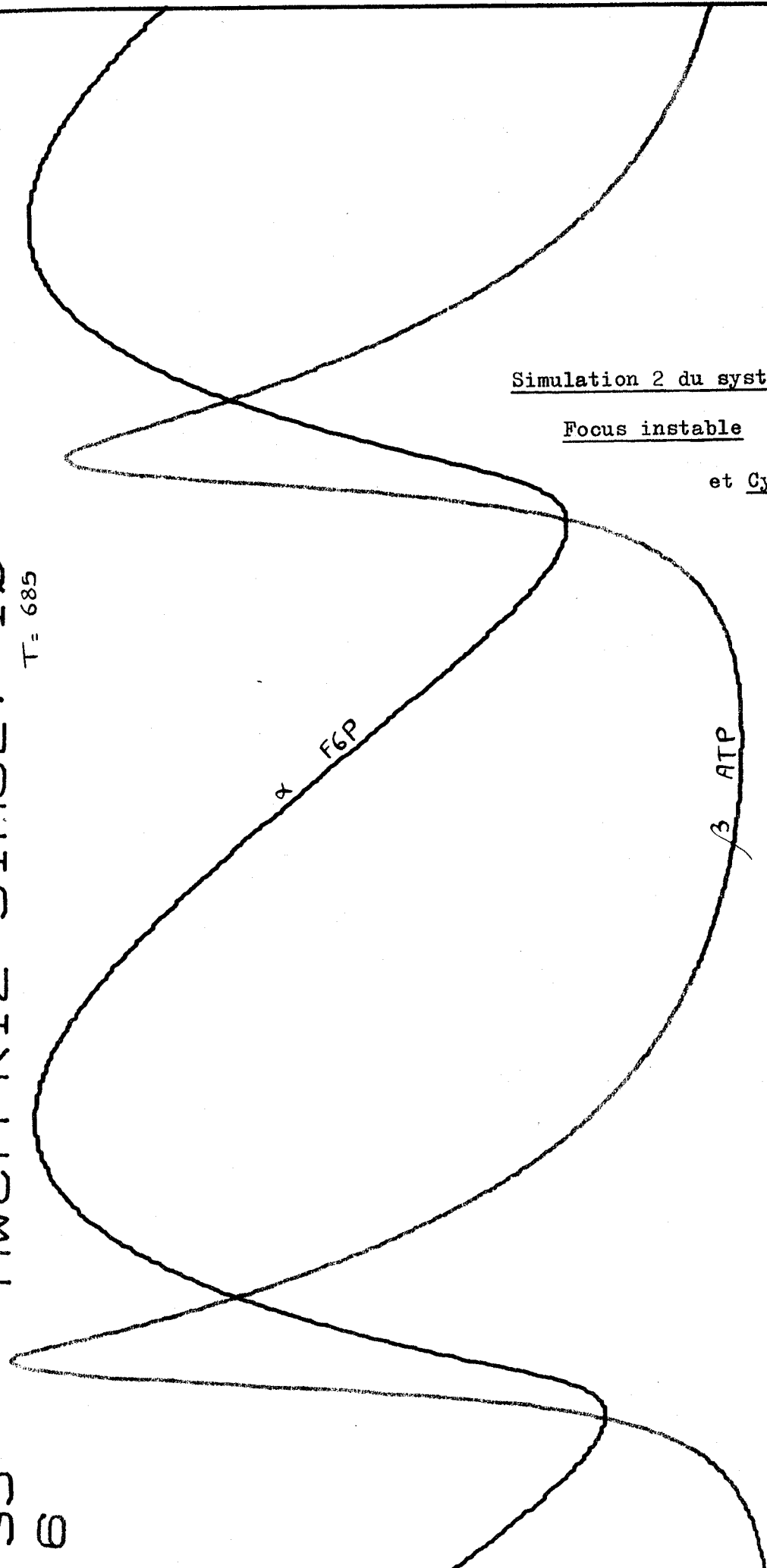
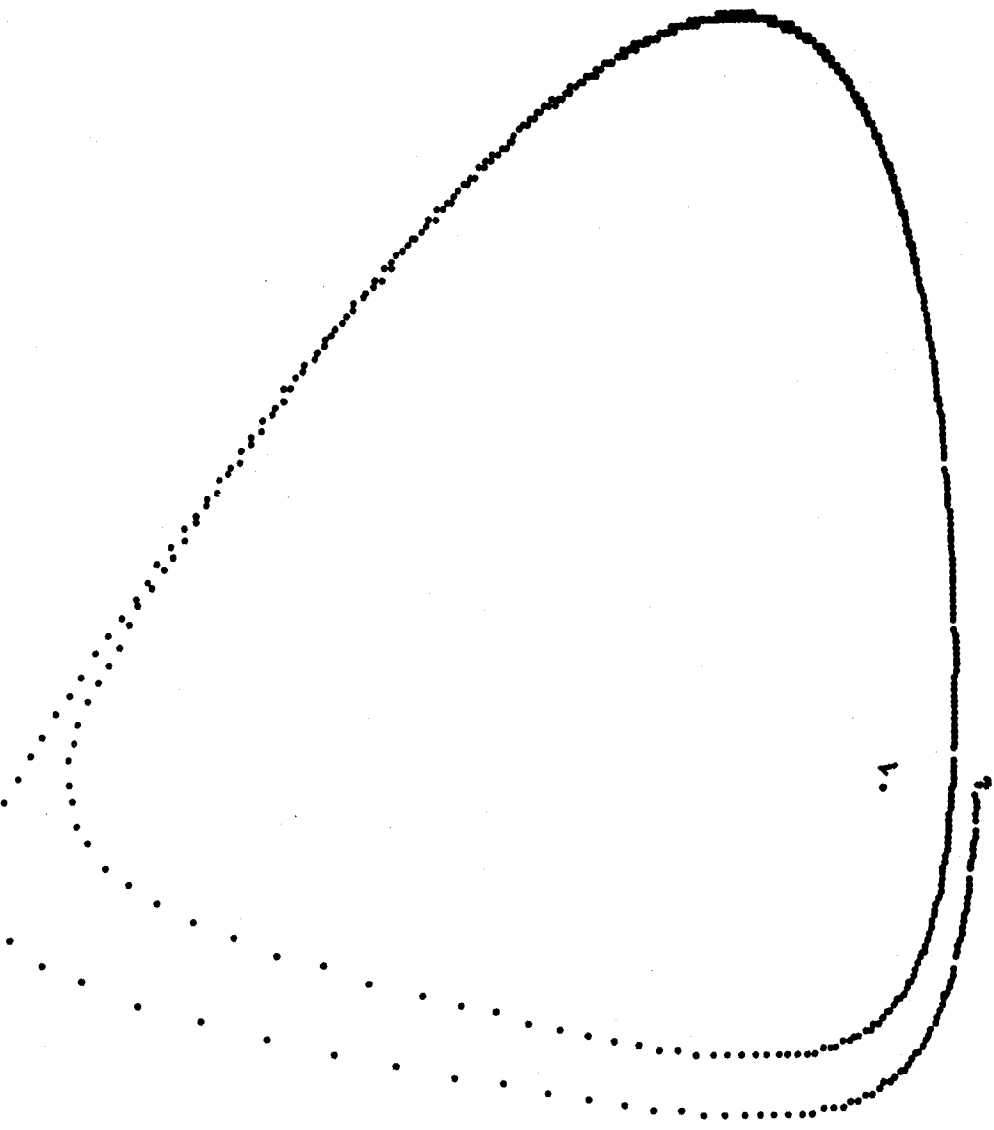


Figure 5ter

AI,16

MWCPFK12 SIMUL. 10



Simulation 2 du système (8)

Evolution dans le plan ($\alpha\beta$)

MWCPFK12 SIMUL. 4

T=154

Simulation 3 du système (8)

Oscillations de relaxation

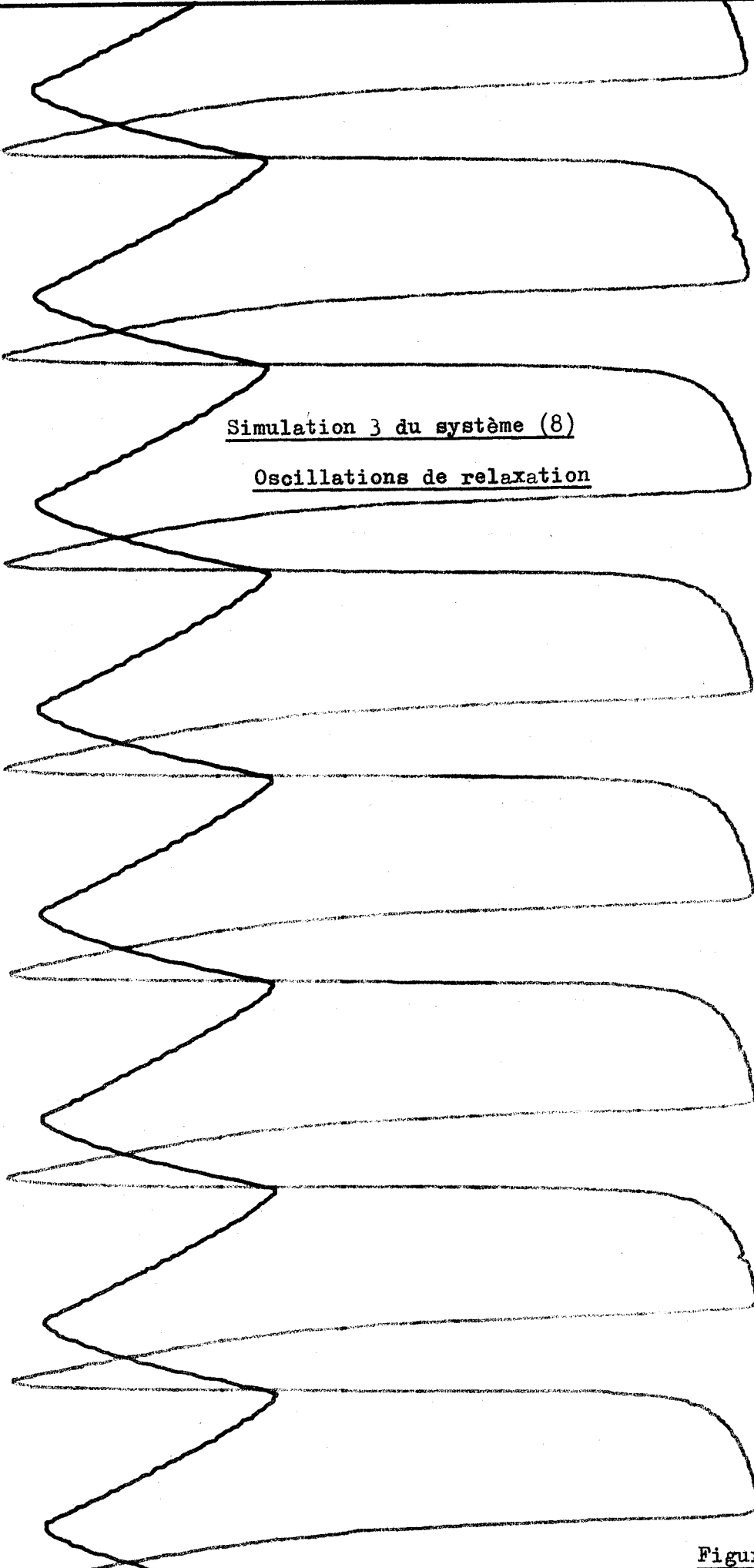
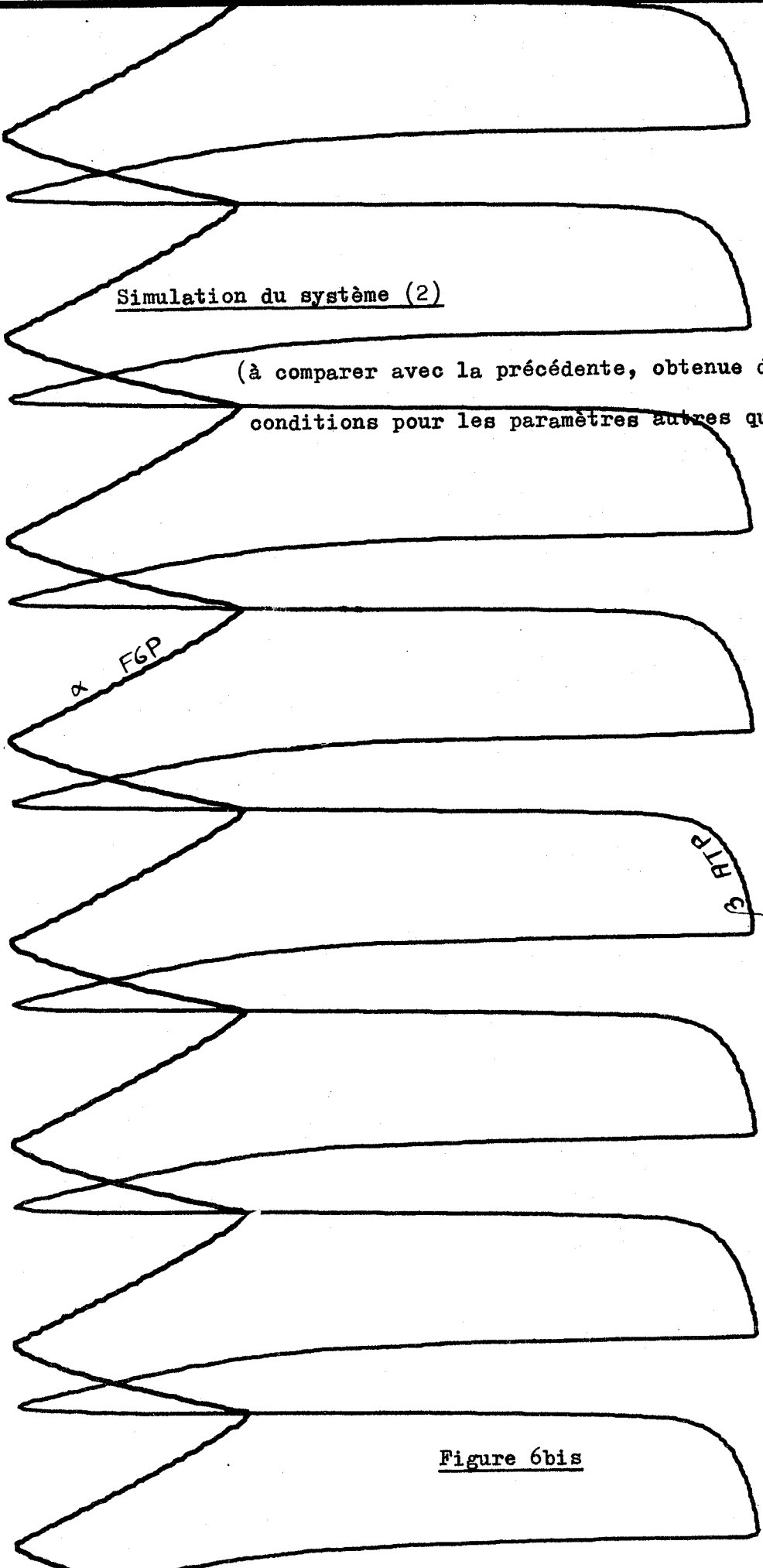


Figure 6

MWCPFK11 SIMUL. 16 (F. Seydoux)
T= 149

6 30



Simulation du système (2)

(à comparer avec la précédente, obtenue dans les mêmes conditions pour les paramètres autres que ρ')

α FGP

3 RTD

Figure 6bis

AI,18

600


```

1*EM S1*(A0)
2*IM H(C3),X(C3),S9(2,26)
3*IM Z1(2,26),Z2(2,26),Z3(2,26)
4*IM H9(26)
5*INPU1 "N1,L0,C,P1,D2,M2,K",N1,L0,C,P1,D2,M2,K
6*INPU1 "A1,F1,F2,K1,K2",A1,F1,F2,K1,K2
7*USFECT PRINT OLD:PRINT "FRONTIERES STABILISAD"
8*OPRINTUSING 100,"N1=":N1:"L0=":L0:"C=":C:"P1=":P1
9*OPRINTUSING 100,"D2=":D2:"M2=":M2:"K=":K:"A1=":A1
10*OPRINTUSING 100,"F1=":F1:"F2=":F2:"K1=":K1:"K2=":K2
100% #### #.#####
101F0K I=110 26
102A0=1*2
110K3=K2/K1:M=A0*M2*SQR(K3)/(P+SQR(K3))
116M9=A1*M2*(A0+2)-SQR((A1+M2*(A0+2))^2-4*A0*A1+M2):M9=M9/Z
118IF M<M9THEN 119:GOTO 120
119GOTO 170
120 F=M+3-M+2*(2*A1+M2*K3)+M*(M2+2*K3+A1+2+A1*M2*K3+M2+2*A0*K3)
M2+2*A1*A0*K3
122IF I7>0THEN 145
123IF K>0THEN 150
130K=1:IF F>0THEN 140:H=M:GOTO 290
140F7=F:M7=M:M=-.01
141SELECT PRINT 005:PRINTUSING 800,M7:F7:GOTO 120
145IF ABS((M-M7)/M)<1E-3THEN 170
146IF F6*F>0THEN 155:M7=M:F7=F6:GOTO 155
150IF F>0THEN 140:I7=1
155M6=M:F6=F:M=M-(M-M7)*ABS(F)/(ABS(F)+ABS(F7)):GOTO 141
170H=M
290H9(C)=H:S1=H-H*.1
309IF S1<0THEN 705:S3=S1
310X(3)=S1/M2:L=SQR((A0-X(3))^2-4*X(3)+2/K3)
311X(2)=(A0-X(3)+D)/2
312V2=A0-X(3)-X(2)
314IF I>1THEN 320:X(1)=1
320H2=X(2)/(1+X(2))
321D7=0
32591=X(1):X=1+X(1):Y=1+C*X(1)
330L2=L0*(1+D1*X(2))*(1+F1*V2)/(C+(1+D2*X(2))*(1+F2*V2))+N1
33502=L2*Y*N1+X*N1
340W2=C*X+2*N1*(1-C)+2*Y1+Y+2
350F2=L2+2*C*Y+(2*N1-2)+X+(2*N1-2)+L2*(X*Y)+(N1-2)*W2
360F2=F2+H2*A1/02+2
370F4=L2*C*Y1*(N1-1)+Y1*X1*(N1-1)
380F4=F4*A1*H2/02
385X(1)=X(1)-(F4-S1)/F2
387IF D7=0THEN 389:IF X(1)>0THEN 390:X(1)=4*Y1/D7=0
389IF X(1)>0THEN 390:D7=1:X(1)=Y1/2:GOTO 325
390IF ABS(X(1)-91)<1THEN 401
391X(1)=(X(1)+91)/2:GOTO 325
401IF ABS(X(1)-91)/X(1)<1E-5THEN 450
402SELECT PRINT 005:PRINTUSING 801,X(1):GOTO 325
450.H(1,1)=-F2:U1=X(1)*(X*Y)+(N1-1)*(C-1)/02+2
460J1(1,2)=-S1/(X(2)*(1+X(2)))-H2*U1*A1*N1*L2*(C01-F2)/(C1+F1+X(2))*(1+D2*X(2))*(1+F1*(1+F2*(A0-X(3)))+F2*(1+F1*(A0-X(3))))/(C1+F1*V2)*(1+F2*V2))
470J1(1,3)=-H2*A1*U1*N1*L2*(-F1*(1+F2*(A0-X(2)))+F2*(1+F1*(A0-X(2))))/(C1+F1*V2)*(1+F2*V2))
480J1(2,1)=H(1,1):H(2,2)=H(1,2)+2*K2*X(2)-K2*(A0-X(3))
490.H(2,3)=H(1,3)+2*K1*X(3)+M2+K2*X(2)
500J1(3,1)=-H(1,1):H(3,2)=-H(1,2)-4*K2*X(2)+2*K2*(A0-X(3))
510.H(3,3)=-H(1,3)-4*K1*X(3)-M2-2*K2*X(2)
511J1(2,1)=K*H(2,1):J1(2,2)=K*H(2,2):J1(2,3)=K*H(2,3)
512.H(3,1)=K*H(3,1):H(3,2)=K*H(3,2):H(3,3)=K*H(3,3)
517W=-H(1,1)*H(2,2):V1=-H(1,1)*H(2,2)+H(3,3)
517V2=J1(2,2)*J1(3,3)-J1(3,2)*H(2,3)+H(1,1)*H(2,2)-H(1,2)*H(2,1)+J1(1,1)*J1(3,3)-J1(1,3)*H(3,1)
517V3=-H(1,1)*H(2,2)*H(3,3)-J1(1,2)*H(2,3)+H(3,1)*H(1,3)+J1(1,3)*H(2,2)+J1(1,2)*H(2,1)
574A5=(3*V2-V1+2)/3:A6=(2*V1+3-9*V1*V2+2*V3)/2
575G1=J1(1,1)*(J1(2,2)+J1(3,3))+J1(2,2)*J1(3,3)-J1(1,2)*J1(2,1)
-J1(2,3)*J1(3,2)-J1(1,3)*J1(3,1)
576IF D9>0THEN 580:D9=1
577IF G1>0THEN 618:E=1:GOTO 618
580IF E>0THEN 618
581IF J>0THEN 582:GOTO 618
582B=1
618IF I7=0THEN 620
619IF G6*G1>0THEN 682:S6=S7:I7=0:G5=G6:GOTO 662
620IF I5>0THEN 663
621IF V6>0THEN 631
622IF T6>0THEN 625
523IF D8>0THEN 625:R8=1:IF G1>0THEN 624:R3=1:GOTO 625
524U3=-1
525IF U3*G1<0THEN 626:S1=S3+H*.005:V7=G1:V6=1:GOTO 680
526S1=S3-H*.01:V9=G1:GOTO 680
531IF V7*G1>0THEN 632:S6=S1-H*.002:G5=V7:T5=1:GOTO 680
532G5=V9:S6=S1+H*.005:T5=1:GOTO 680
562IF ABS((S1-S6)/S1)<1E-5THEN 700:GOTO 680
663S7=S1:S1=S1-(S1-S6)*ABS(G1)/(ABS(G1)+ABS(G5)):I7=1:G6=G1
664GOTO 309
680SELECT PRINT 005:PRINTUSING 801,S1:G1:GOTO 309
682I7=0
683IF ABS((S1-S7)/S1)<1E-5THEN 700:GOTO 680
700S9(C+1,1)=S1:Z1(C+1,1)=X(1):Z2(C+1,1)=X(2):Z3(C+1,1)=X(3)
701J=J+1:I7=0:I6=1:T5=0:V6=0:I3=-L3:S1=S1-H*0.1:IF I7=1 THEN
705D8=0:D9=0:F=0:J=0:I7=0:I6=0:T5=0:V6=0
706NEXT I
707STOP :SELECT PRINT 005
708FOR I=110 26
709A0=2*1:IF I>1THEN 711
710PRINT "A0= H= F1= F6SS1= A1SS1= A2SS1="
711PRINTUSING 800,A0:H9(C):S9(C,1):Z1(C,1):Z2(C,1):Z3(C,1)
714IF Z1(C,1)=0THEN 720
715PRINT " F2= F6SS2= A1SS2= A2SS2="
716PRINTUSING 802,S9(C,1):Z1(C,1):Z2(C,1):Z3(C,1)
720NEXT I
800Z#.##### #.##### #.##### #.##### #.##### #.#####
801Z#.##### #.##### #.##### #.##### #.##### #.#####
802Z #.##### #.##### #.##### #.##### #.##### #.#####
805END

```

Programme Basic pour le tracé de la figure 7

```

IREM FOCUS3AO
2DIM J1(3,3),X(3),S9(4,20)
3DIM Z1(4,20),Z2(4,20),Z3(4,20)
4DIM H9(20)
20INPUT "N1,L0,C,D1,D2,M2,R",N1,L0,C,D1,D2,M2,R
25INPUT "A1,E1,E2,K1,K2",A1,E1,E2,K1,K2

30SELECT PRINT OLD:PRINT "FRONTIERES FOCUS2"
40PRINTUSING 100,"N1=";N1;"LO=";L0;"C=";C;"D1=";D1
SOPRINTUSING 100,"D2=";D2;"M2=";M2;"R=";R;"A1=";A1
60PRINTUSING 100,"E1=";E1;"E2=";E2;"K1=";K1;"K2=";K2
100% #### #.###:###
105FOR I=1 TO 20
106AO=4*I
110K3=K2/K1:M=A0*M2*SQR(K3)/(2+SQR(K3))
115PRINT "CONTRAINTE REALITE ATPSS":PRINTUSING 801,M
116M9=A1+M2*(A0+2)-SOR((A1+M2*(A0+2))*2-4*A0*A1*M2):M9=M9/2
117PRINT "CONDITION HFC-LEC":PRINTUSING 801,M9
118IF M<M9THEN 119:GOTO 120
119H=M:GOTO 170
120 F=M+3-M+2*(2*A1+M2*K3)+M*(M2+2*K3+A1+2+A1*M2*K3+M2+2*A0+K3)-
M2+2*A1*A0*K3
122IF T7>0THEN 145
123IF I>0THEN 150
130I=I:IF F>0THEN 140:H=M:GOTO 290
140F7=F:M7=M:M=M-.01
141SELECT PRINT 005:PRINTUSING 800,M7:F7:GOTO 120
145IF ABS((M-M7)/M)<1E-3THEN 170
146IF F6>0THEN 155:M7=M6:F7=F6:GOTO 155
150IF F>0THEN 140:T7=1
155M6=M:F6=F:M=M-(M-M7)*ABS(F)/(ABS(F)+ABS(F7)):GOTO 141
170H=M
171H9(I)=H
290S1=H*.1
309S3=S1
310X(3)=S1/M2:D=SQR((A0-X(3))*2-4*X(3)*2/K3)
311X(2)=(A0-X(3)+D)/2
312V2=A0-X(3)-X(2)
315X(1)=1

```

```

320H2=X(2)/(1+X(2))
325J1=X(1):X=1+X(1):Y=1+C*X(1)
330L2=L0*((1+D1*X(2))*(1+E1*V2)/((1+D2*X(2))*(1+F2*V2)))+N1
335Q2=L2*Y+N1*X+N1
340W2=C*X+2+N1*(1-C)+2*Y1+Y+2
350F2=L2+2+C*Y+(2*N1-2)+X+(2*N1-2)+L2*(X*Y)+(N1-2)*W2
360F2=F2*H2*A1/Q2+2
370F4=L2*C*Q1*Y+(N1-1)+Y1*X+(N1-1)
380F4=F4*A1*H2/Q2
385X(1)=X(1)-(F4-S1)/F2
387IF X(1)>0THEN 401:X(1)=Q1/2:GOTO 325
401IF ABS((X(1)-Q1)/X(1))<1E-5THEN 450
402SELECT PRINT 005:PRINTUSING 801,X(1):GOTO 325
450J1(1,1)=-F2:U1=X(1)*(X*Y)+(N1-1)*(C-1)/Q2+2
460J1(1,2)=-S1/X(2)*(1+X(2))-H2*U1*A1*N1*L2*((D1-D2)/((1+D1-
2))*(1+D2*X(2)))+(E1*(1+F2*(A0-X(3)))+E2*(1+E1*(A0-X(3)))/
E1*V2)*(1+E2*V2))
470J1(1,3)=-H2*A1*U1*N1*L2*(E1*(1+F2*(A0-X(2)))+E2*(1+E1*(A0-
2)))/((1+E1*V2)*(1+F2*V2))
480J1(2,1)=J1(1,1):J1(2,2)=J1(1,2)+2*K2*X(2)-K2*(A0-X(3))
490J1(2,3)=J1(1,3)+2*K1*X(3)+M2+K2*X(2)
500J1(3,1)=J1(1,1):J1(3,2)=-J1(1,2)-4*K2*X(2)+2*K2*(A0-X(3))
510J1(3,3)=-J1(1,3)-4*K1*X(3)-M2-2*K2*X(2)
511J1(2,1)=K*J1(2,1):J1(2,2)=K*J1(2,2):J1(2,3)=R*J1(2,3)
512J1(3,1)=K*J1(3,1):J1(3,2)=K*J1(3,2):J1(3,3)=K*J1(3,3)
571W=J1(1,1)*J1(2,2)+V1-(J1(1,1)+J1(2,2)+J1(3,3))
572V2=J1(2,2)*J1(3,3)-J1(3,2)*J1(2,3)+J1(1,1)*J1(2,2)-J1(1,2)*
(2,1)+J1(1,1)*J1(3,3)-J1(1,3)*J1(3,1)
573V3=-J1(1,1)*J1(2,2)*J1(3,3)-J1(1,2)*J1(2,3)*J1(3,1)-J1(1,3)*
1(3,2)*J1(2,1)+J1(2,2)*J1(1,3)*J1(3,1)+J1(1,1)*J1(3,2)+J1(2,3)*
1(3,3)*J1(1,2)+J1(2,1)
574A5=(3*V2-V1+2)/3:A6=(2*V1+3-9*V1*V2+27*V3)/27
575G1=A5+3/27+A6+2/4
618IF T7=0THEN 620
619IF G6*G1>0THEN 682:S6=S7:T7=0:G5=G6:GOTO 662
620IF T5>0THEN 663
621IF V6>0THEN 631
622IF T6>0THEN 624
623U3=-1
624IF U3*G1<0THEN 625:S1=S3-H*.005:V7=G1:V6=1:GOTO 680
625S1=S3+H*.01:V9=G1:GOTO 680
631IF V7*G1>0THEN 632:S6=S1+.002*H:G5=V7:T5=1:GOTO 681
632G5=V9:S6=S1-H*.005:T5=1:GOTO 680
662IF ABS((S1-S6)/S1)<1E-4THEN 700:GOTO 680
663S7=S1:S1=S1-(S1-S6)*ABS(G1)/(ABS(G5)+ABS(G1)):T7=1:G6=G1:IF
1<HTHEN 309
664GOTO 705
680IF S1<HTHEN 681:GOTO 705
681SELECT PRINT 005:PRINTUSING 801,S1:G1:GOTO 309
682T7=0:IF S1<HTHEN 683:GOTO 705
683IF ABS((S1-S7)/S1)<1E-4THEN 700:GOTO 680
700S9=(J+1,I)=LOG(S1)/LOG(10):Z1(J+1,I)=X(1):Z2(J+1,I)=X(2):Z3
1,I)=X(3)
701J=J+1:T7=0:T6=1:T5=0:V6=0:S1=S1+.05:U3=-U3:IF S1<HTHEN 309:
T0 705
705J=0:T7=0:T6=0:T5=0:V6=0
706NEXT I
707STOP :SELECT PRINT 01D
710FOR I=1 TO 20
711AO=4*I:PRINT "AO= H= ":PRINTUSING 801,AO,H9(I)
712PRINT "FRONT1= FRONT2= FRONT3= FRONT4= ":PRINTUSING 800
9(1,I);S9(2,I);S9(3,I);S9(4,I)
713PRINT "F6PSS1= ATPSS1= ADPSS1= ":PRINTUSING 800,Z1(1,
I);Z2(1,I);Z3(1,I)
714IF Z1(2,I)=0THEN 720

715PRINT "F6PSS2= ATPSS2= ADPSS2= ":PRINTUSING 800,Z1(2,
I);Z2(2,I);Z3(2,I)
716IF Z1(3,I)=0THEN 720
717PRINT "F6PSS3= ATPSS3= ADPSS3= ":PRINTUSING 800,Z1(3,
I);Z2(3,I);Z3(3,I)
718IF Z1(4,I)=0THEN 720
719PRINT "F6PSS4= ATPSS4= ADPSS4= ":PRINTUSING 800,Z1(4,
I);Z2(4,I);Z3(4,I)
720NEXT I
800%#### #.###:###
801Z#.##### #.#####
805END

```

Programme Basic pour le tracé de la figure 7 (frontières de la zone focus)

Programme Basic pour le tracé de la figure 7 (frontières de la zone E)

AI,21

```

1REM "ECHAPl"
2DIM B1(10)
4DIM K9(5),S9(5)
5DIM B5(5),R6(5)
6DIM T(5)
7DIM X7(10)
20INPUT "N1,LO,C,D1,D2,M2,R",N1,LO,C,D1,D2,M2,R
25INPUT "A1,E1,E2,K1,K2",A1,E1,E2,K1,K2
30SELECT PRINT 010:PRINT "FRONTIERES ECHAPl"
40PRINTUSING 100,"N1=";N1;"LO=";LO;"C=";C;"D1=";D1
50PRINTUSING 100,"D2=";D2;"M2=";M2;"R=";R;"A1=";A1
60PRINTUSING 100,"E1=";E1;"E2=";E2;"K1=";K1;"K2=";K2

61FOR I=1TO 5
62INPUT T(I):PRINTUSING 801,T(I)
63NEXT I
100% #### #.##+###
101FOR I=1TO 5
102AO=1*6
290S1=T(I)-T(I)*.05
309IF S1<0THEN 705
310FOR I2=1TO 10
312X1=.15
314X2=I2*AO/10
320H2=X2/(1+X2)
325V2=A0-SQR(A0+2-(A0-X2)+2)
327O1=X1:X=1+X1:Y=1+C*X1
330L2=L0*((1+D1*X2)*(1+E1*V2)/((1+D2*X2)*(1+F2*V2)))+N1
335Q2=L2*Y+N1+X+N1
340W=C*X+2+N1*(1-C)+2*Y1+Y+2
350F2=L2+2*C*Y+(2*N1-2)+X+(2*N1-2)+L2*(X*Y)+(N1-2)*W
360F2=F2*H2*A1/Q2+2
370F4=L2*C*O1*Y+(N1-1)+O1*X+(N1-1)
380F4=F4*A1*H2/Q2
385Y1=F2*(S1-F4)
387F5=H2*X1*(C-1)*(X*Y)+(N1-1)/Q2+2
388F6=F5*N1*L2*(D1-D2)/((1+D1*X2)*(1+D2*X2))
389F7=F5*N1*L2*(E1-E2)/((1+E1*V2)*(1+E2*V2))
390F8=-(A0-X2)/SQR(A0+2-(A0-X2)+2)
391F9=F8*F7+F4/(X2*(1+X2))
392Y2=R*(M2*(A0-X2-V2)-F4)
393P9=Y1+(F6+F9)*Y2
401IF T7=0THEN 420
402IF G6*P9>0THEN 482:X6=X7:T7=0:G5=G6:G013 462
420IF T5>0THEN 463

421IF V6>0THEN 431
423U3=-1
424IF U3*P9<0THEN 425:X1=O1-.05:V7=P9:V6=1:G013 480
425X1=O1+.1:V9=P9:G013 480
431IF V7*P9>0THEN 432:X6=O1+.05:T5=1:G5=V7:G013 480
432G5=V9:X6=O1-.05:T5=1:G013 480
462IF ABS((X1-X6)/X1)<1E-3THEN 550:G013 481
463X7=X1:X1=X1-(X1-X6)*ABS(P9)/(ABS(P9)+ABS(G5)):T7=1:G6=P9
464G010 324
480G010 481
481SELECT PRINT 005:PRINTUSING 801,X1:P9:G013 324
482T7=0
483IF ABS((X1-X7)/X1)<1E-3THEN 550:G013 481
550B1(I2)=A1*H2*X1*(L2*C*(1+C*X1)+(N1-1)+(1+X1)+(N1-1))/L2*(1+C
*X1)+N1+(1+X1)*N1):X7(I2)=X1
559T7=0:T5=0:V6=0
560NEXT I2
565B1=B1(1):G1=X7(1):P2=P1:G2=G1
566FOR I2=2TO 10
567IF B1(I2)<R1THEN 568:IF B1(I2)<F2THEN 569:F2=P1(I2):G2=X7(I2)
:G010 569
568B1=B1(I2):G1=X7(I2)
569NEXT I2
570IF B2<S1THEN 700
571IF B1>S1THEN 700:K9(I)=1
664FOR I3=110 100
665X2=I3*AO/100:X1=G1+(G2-G1)*I3/100
666Q9=P9
667H2=X2/(1+X2)
668V2=A0-SQR(A0+2-(A0-X2)+2):X=1+X1:Y=1+C*X1
669L2=L0*((1+D1*X2)*(1+E1*V2)/((1+D2*X2)*(1+F2*V2)))+N1
670Q2=L2*Y+N1+X+N1

671W=C*X+2+N1*(1-C)+2*X1+Y+2
672F2=L2+2*C*Y+(2*N1-2)+X+(2*N1-2)+L2*(X*Y)+(N1-2)*W
673F2=F2*A1*H2/Q2+2:F4=X1*A1*H2*(L2*C*Y+(N1-1)+X+(N1-1))/Q2
674F5=H2*X1*(C-1)*(X*Y)+(N1-1)/Q2+2
675F6=F5*N1*L2*(D1-D2)/((1+D1*X2)*(1+D2*X2))
676F7=F5*N1*L2*(E1-E2)/((1+E1*V2)*(1+E2*V2))
677F8=-(A0-X2)/SQR(A0+2-(A0-X2)+2)
678F9=F7*F8+F4/(X2*(1+X2))+F6:P9=-F2+R*(M2*(1-F8)-F9)
679IF I3<21THEN 690
680IF P9*Q9<0THEN 705
690NEXT I3
700S1=S1-.01
702G010 309
705R5(I)=B1:R6(I)=P2:S9(I)=S1:NEXT I
710STOP :SELECT PRINT 010
711FOR I=1TO 5
712PRINT "AO= S= ":AO=I*6:PRINTUSING 801,A0:S9(I)
713IF K9(I)=0THEN 714:PRINT "REN"
714PRINTUSING 801,P5(I):P6(I)
715NEXT I
801% ####+### #.####+### #.####+###

```

diagramme

de

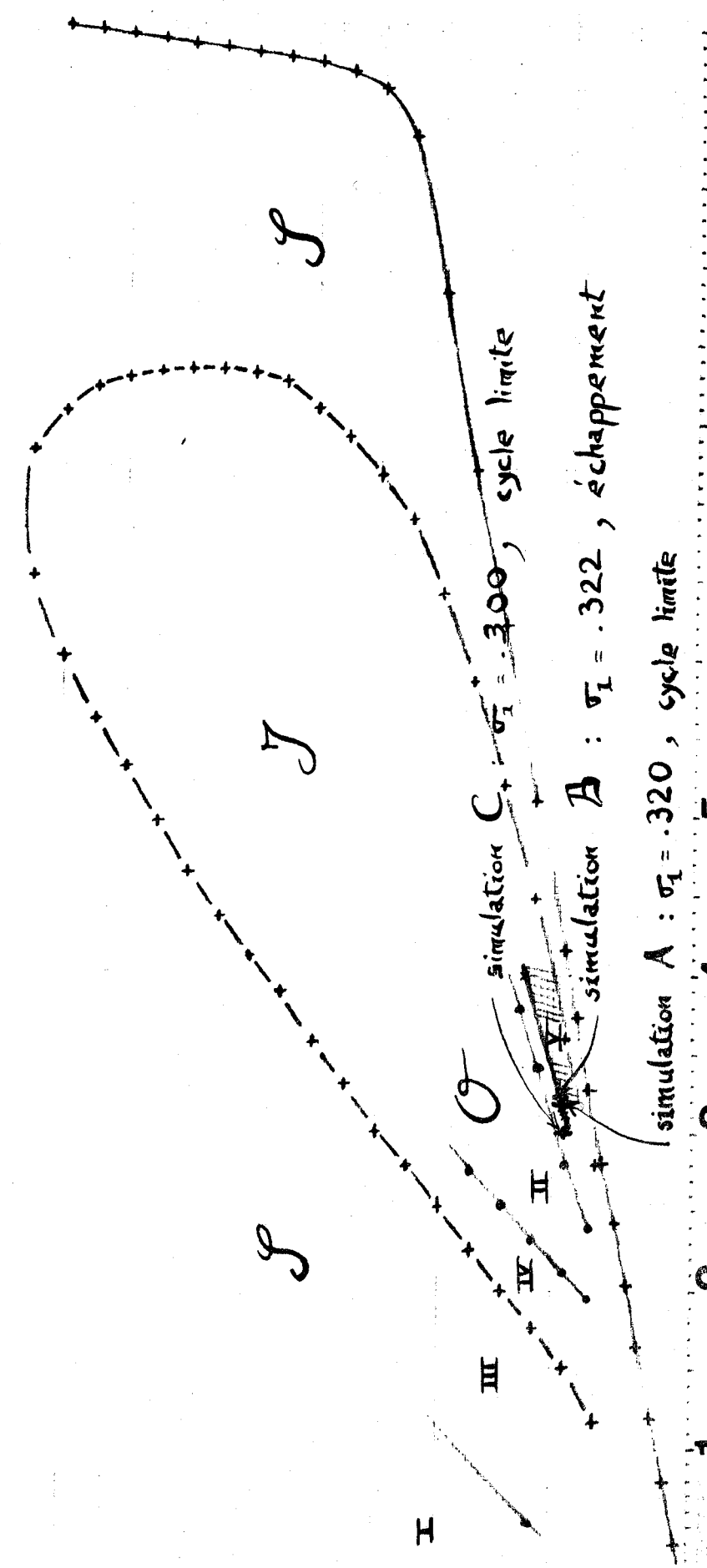
stabilité

du

système

15

2



SIMULATION A - DONNEES

1	1.00000
2	2.00000
3	2.00000
4	10.0000

AI,23

RECHERCHE DU CYCLE LIMITE (NCYCLA ET NCYCLB INDICES DES METABS UTILISES) . NCYCLA = ?
NCYCLB = ,3

NBRE DE METABS PRESENTS DS LE SYSTEME , N = 4	INDICES (NN)	CONCENTRATIONS INITIALES
	1	$\alpha(0) \cdot K_R F6P$ 100.000
	2	$\beta(0) \cdot KATP$ 50.0000
	3	$\gamma(0) \cdot KATP$ 3.00000
	4	$KATP \cdot (R_0 - \beta(0) - \gamma(0))$ 2.00000

NBRE DE METABS QUITTANT LE SYSTEME , NBFUIT = 0

PRESENCE DE L'ADENYLATE KINASE .OU NON . NBADK=1

2.00000 = KEGADK = $k_2 \frac{R_0}{k_1}$
1.11110 = KADK = $R_0 \cdot (kATP)^{-1} \frac{k_2}{k_1}$
ADP=METAB(3)
AMP=METAB(4)
ATP=METAB(2)

PRESENCE DE L'ENZYME ALLOSTERIQUE OU NON . NBALOS=1

CTES DE LA REACTION :

1.00000 = KAPA1 } constantes du modele (K,V)
1.00000 = KAPA2 }
1.00000 = LALOST = L₀
4= NSUNIT (NB SS UNITES) = N1 = n
.200000-01= COEXCL (DU SUBSTRAT) = c

NBMETA TAB DU NBRE DES DIFS CATEGORIES DE METABS
NBMETA(1)=NBRE DE SUBSTRATS
NBMETA(2)=NBRE DE PRODUITS
NBMETA(3)=NBRE DE EFFECTEURS

NBMETA(1) = 2

INDICES KRSURS(1) = $K_R F6P$
1 30.0000
INDICES KRSURS(2) = $KATP$
2 3.00000

NBMETA(2) = 1

INDICES
3

NBMETA(3) = 2

INDICES KREFEC(2) : $K_R ATP$ COEXCL. DES EFFECTE(COEX): $\frac{d_1}{d_2}$
2 300000. 44000.0
INDICES KREFEC(4) : $K_R AMP$ COEXCL. DES EFFECTE(COEX): $\frac{d_2}{d_2}$
4 3.00000 .0

NBRE D'ENZYMES MICHAELIENS . NBMK= 1

INDICE DE L'ENZYME . NMIK = 1

NBRE DE SUBSTRATS , NBPRSM (1,1) = 1 $\frac{KNDP}{KATP} \frac{d_1}{d_2} = KADP \cdot \psi_2 = 16666.7 = KAM (1,1) = \lambda$

INDICE SUBSTRAT (NMETMK) KM (KMI) , CTE D AFFINITE : KADP
3 .100000D+07

NBRE D INHIBITEURS , NRAINB = 0

NBRE DE PRODUITS , NBPRSM (1,2) = 1 .0 = KAM (1,2)

INDICE PRODUIT (NMETMK) KM (KMI) , CTE D AFFINITE

CNRS - CENTRE INTER REGIONAL DE CALCUL ELECTRONIQUE

130+03=MAXIM

(SECONDES) *****
 50.0000 * C D
 100.000 * D C
 150.000 * D C
 200.000 * C C B A D

(SECONDES) *****
 250.000 * B C A D

(SECONDES) *****
 300.000 * B C A
 350.000 * B C AC

(SECONDES) *****
 400.000 * B A C
 450.000 * B A C
 500.000 * B A C
 550.000 * B A C
 600.000 * B C
 650.000 * A B C
 700.000 * A B C
 750.000 * A B C
 800.000 * A B C
 850.000 * A H C
 900.000 * A BC
 950.000 * A C B
 1000.00 * A C B D
 1050.00 * A C D B
 1100.00 * D C A B
 1150.00 * D C A B
 1200.00 * D C A B
 1250.00 * D C A B
 1300.00 * D C A B
 1350.00 * D C A B
 1400.00 * D C A B
 1450.00 * D C A B
 1500.00 * D C A B
 1550.00 * D C A B
 1600.00 * D C A B
 1650.00 * D C A B
 1700.00 * D C A B
 1750.00 * D C A B
 1800.00 * D C A B
 1850.00 * D C A B

SIMULATION A

780+03=MAXIM

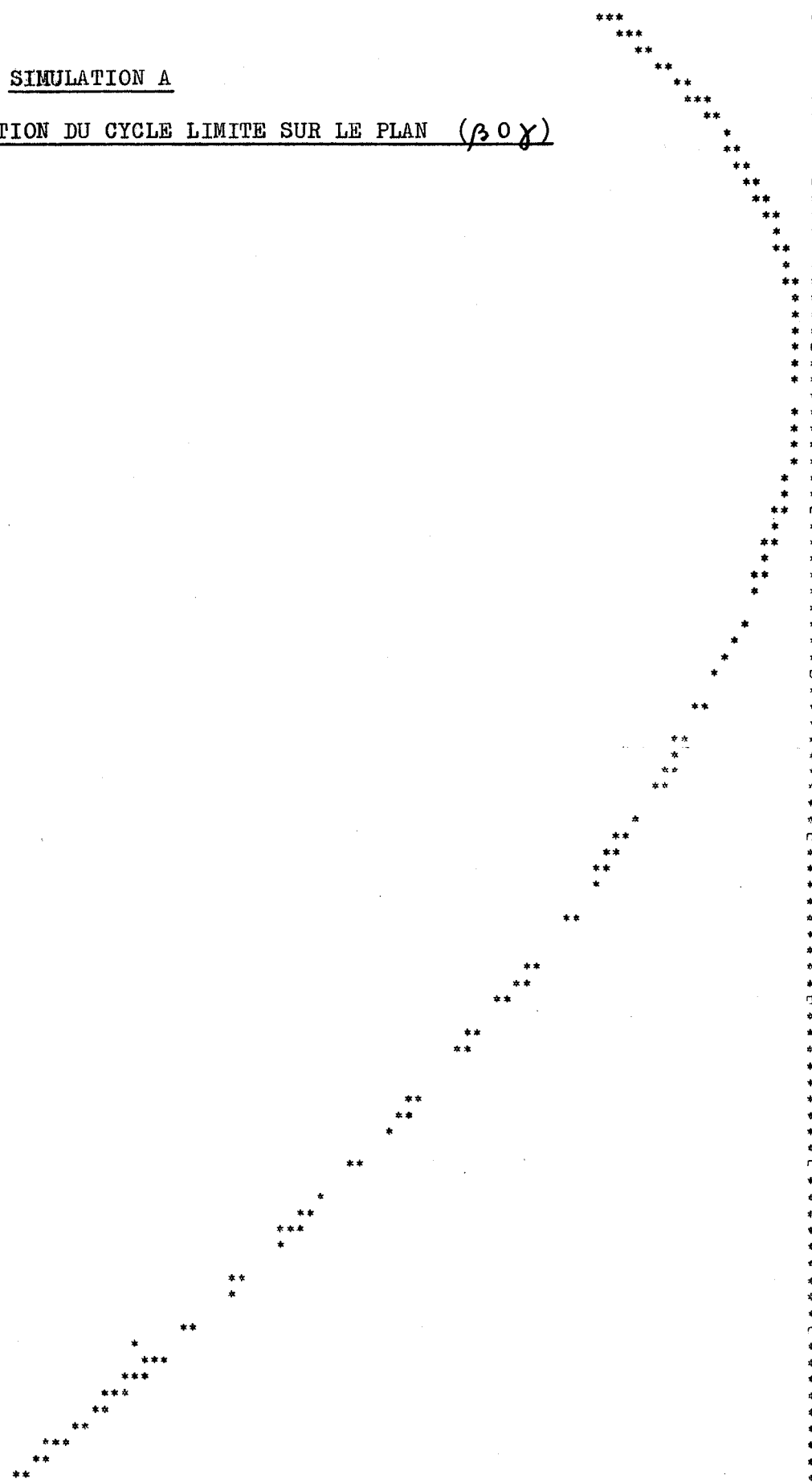
(SECONDES) *****
 1900.00 * B C
 1950.00 * B AC
 2000.00 * B AC
 2050.00 * B AC
 2100.00 * B AC
 2150.00 * B AC
 2200.00 * B AC
 2250.00 * B A C
 2300.00 * B A C
 2350.00 * B A C
 2400.00 * B A C
 2450.00 * B A C
 2500.00 * B A C
 2550.00 * B A C
 2600.00 * B A C
 2650.00 * B A C
 2700.00 * B A C
 2750.00 * B A C
 2800.00 * B A C
 2850.00 * B A C
 2900.00 * B A C
 2950.00 * B A C
 3000.00 * B A C
 3050.00 * B A C
 3100.00 * B A C
 3150.00 * B A C
 3200.00 * B A C
 3250.00 * B A C
 3300.00 * B A C
 3350.00 * B A C
 3400.00 * B A C
 3450.00 * B A C
 3500.00 * B A C
 3550.00 * B A C
 3600.00 * B A C
 3650.00 * B A C
 3700.00 * B A C
 3750.00 * B A C
 3800.00 * B A C
 3850.00 * B A C
 3900.00 * B A C
 3950.00 * B A C
 4000.00 * B A C
 4050.00 * B A C
 4100.00 * B A C
 4150.00 * B A C
 4200.00 * B A C
 4250.00 * B A C
 4300.00 * B A C
 4350.00 * B A C
 4400.00 * B A C
 4450.00 * B A C
 4500.00 * B A C
 4550.00 * B A C

(Handwritten notes in French):
 (B-A-P-2) - kmp ? RMP ?
 (B-A-P-2) - kmp ? RMP ?

(Handwritten notes in French):
 (B-A-P-2) - kmp ? RMP ?

SIMULATION A

PROJECTION DU CYCLE LIMITE SUR LE PLAN (β 0 γ)



ENERGY STARGE = $\frac{\beta + \gamma/2}{2}$

ECART A L'EQUIV. $(R_1 \cdot X^2 + R_2 \cdot P_1 \cdot (R_0 \cdot \beta \cdot \gamma)) \cdot PHI = \frac{1}{2}$

CNRS - CENTRE INTER REGIONAL DE CALCUL ELECTRONIQUE - CIRQUE

.9000000000000000	.1360000000000000	.2614267617396477
.893356228910800	.50090994825713292D-02	.2090084327680521
.8655640990587259	.2069887879226666D-01	.32692440355966119
.7733088589375435	.8507992909595482D-01	.6266894348677229
.6435028249398576	.9770529170617692D-01	.5593246517725471
.5461432039857471	.8249048939023851D-01	.607799783668228
.4771156601999420	.6371949208016758D-01	.5507027808489064
.4301960592945399	.4429049600673807D-01	.4969597786715271
.4013187743515193	.2584959289134758D-01	.4507138357827054
.3872355837727147	.9312448419696561D-02	.4144899901163394
.3851380968263022	-.5369738737726948D-02	.3980464980519642
.3926860953629069	.1468783332865483D-01	.3697012830018265
.4080232793547029	-.2335245980979108D-01	.3572696306355837
.4296631722694318	-.2923169929800462D-01	.3487419910794161
.4563098216618279	.3369664706593767D-01	.3425264821164039
.4867244023466399	-.3396447234115395D-01	.3374191560961681
.5196919203337921	.3481066399093712D-01	.3323609937632370
.5541712170982532	.3489950166666882D-01	.3260534761594801
.5896192660921035	-.3451297950766730D-01	.3164644443737004
.6264857656917101	.3418451047485860D-01	.2999540005924933
.6668780692004604	-.3649794961205544D-01	.2699665250754659
.7154584507023875	.4008888007899714D-01	.2150547781571849
.7784069402214804	-.4346247131195469D-01	.1312718944584454
.8494293839006861	.3115391158248926D-01	.690760331230002D-01
.9051556653813214	-.1412580143676578D-01	.5472176780345616D-01
.9371596588346879	-.3380694509782955D-02	.5936894590593810D-01
.9512586575423361	.1218932482164092D-02	.7043888604087532D-01
.9543164473192583	-.3814175164507105D-03	.8572550138607112D-01
.9504495538232113	.1020571504739110D-02	.1061019016978259
.9410428484733915	.2701387709421965D-02	.1351153882974855
.9244631714799940	.5934917718231958D-02	.1840303284817103
.8906514722095272	.1922745729599029D-01	.3056116670662325
.7891845796615741	.9065036499027671D-01	.6556183795231329
.6435323686244961	.1051483631091514	.6912496310617913
.5334825483323412	.8710589821038184D-01	.6395163858685390
.4512742246144372	.8032443749408458D-01	.5913453132330199
.3897376195989670	.6524037376897240D-01	.5233978665347003
.3447157174851620	.4806000948644851D-01	.4706137798454596
.3129256895698272	.3589827912929877D-01	.4267154204824155
.2913298465417698	.2456528801894819D-01	.3930955644550608
.2772046816138482	.1593931185522024D-01	.3690016731260227
.2683321865169598	.9926786096855267D-02	.3525754223086580
.26305986933545490	.5712866645467329D-02	.3417908675540735
.2602377222433593	.2797126983580256D-02	.3349337806376104
.2591062756394186	.6078129996467396D-03	.3307249640018446
.2591873813073178	.8199894768381455D-03	.3282750738952274
.2601993473340170	-.2059025012897564D-02	.3269933026516834
.2619947521000897	-.3143852533185054D-02	.32649702143350840
.2645205465272944	.4212754062280055D-02	.3265436526202218
.2677926515412808	-.5329449755495512D-02	.3269808737419245
.2718813093220074	.6440328051894539D-02	.3277122368277099
.2769041696398614	-.7723483674169529D-02	.3286743476039257
.2830235930037379	.9275545630657689D-02	.3298200804233022
.2904462017996605	-.1115076011302563D-01	.3311049101303729
.2994234591030221	-.1347258183915921D-01	.3324761605174619
.3102509466216625	.1600504713110240D-01	.3338652858811606
.3232622226936698	-.1890633320431208D-01	.3351828896370369
.3388119958074893	.2269282063457467D-01	.3363173401419083
.3572434969538157	-.2616024961236008D-01	.3371397967302891
.3788355791976472	-.2965683963435595D-01	.3375179577914301
.4037297485290848	.3299326222753507D-01	.3373343581714430
.4318485818140694	-.3536207225613452D-01	.3364968312618331
.4628342755588509	.3636259514797757D-01	.3349162490793456
.4960448842960423	-.3700782587412732D-01	.3324102537225875
.5306962424258830	.3602704831286019D-01	.3285143505272790
.5661568888722071	-.3470372502755481D-01	.3221424928640282
.6023483741537491	.3379013995106561D-01	.3110235273248697
.6403385592365327	.3382713813607552D-01	.2908338275992706
.6831187175300714	-.3708021667927142D-01	.2574673314852892
.7364381254146345	.4243634807124963D-01	.1866635851225151
.8044841675564595	-.4090055478866361D-01	.1023033278679698
.8724541949785596	-.2418064522719732D-01	.5986232033246390D-01
.9193874453358737	.9902890469817294D-02	.5523623585118229D-01
.9439769195905011	-.3109282202046870D-02	.6284470990491669D-01
.9533965717726376	.6098255203745850D-03	.7548501006992342D-01
.9536075471144140	.5596111874446308D-03	.9240942219448214D-01
.9476966951869445	.1745247166223152D-02	.1153030673440343
.9360892767464606	.3554730178393584D-02	.1494236392516966
.9153538824001203	.8770544519428825D-02	.213302405360748
.8664953447580831	.3748963831189556D-01	.4095104991756491
.7331039768278024	.1065052269570970	.7013497901297394
.5996308423902044	.1064654136519607	.6740403098392144
.5008365865226099	.9192193732724263D-01	.6186653535460296
.4267106310867576	.5319854488249121D-01	.5599579432108785
.3715779460655812	.5871593685143379D-01	.5033342187103190
.3317322237040002	.4443020259793684D-01	.4534600457620794
.3039889793161883	.3114090861282648D-01	.4132712403028043
.2853993333107180	.2126095750162449D-01	.3832882383120796
.2734051438947475	.1356257546842699D-01	.36222322744862775
.2659961159541021	.829090807550443D-02	.3487244708715071
.2617134327435800	.4450777822455620D-02	.3399045452200076
.2595621615127593	.1075426907391375D-02	.3331192189690990
.2588959689891336	.3136211372520847D-03	.3296301201360259
.2593171116635494	.1508841869053867D-02	.3276552614034320
.2605976494083737	-.2537289605470505D-02	.326689934390525
.2626270999759277	.35562526593411200D-02	.3264951391205113
.2653786367987121	.4569586380569035D-02	.3265002026263358
.2698875257759774	-.5713737702194521D-02	.3271451373714142
.2732401404755384	.6837390781344039D-02	.3279585609470276
.2785680379116733	-.8813446002420733D-02	.3289848670804362
.2850467621485800	-.1048468195358510D-01	.3301793254551343
.2928964925169156	.1215790755472906D-01	.3310967841637807

SIMULATION A

SIMULATION B - DONNEES

1	1.00000
2	2.00000
3	2.00000
4	10.0000

AI,27

RECHERCHE DU CYCLE LIMITE (NCYCLA ET NCYCLB INDICES DES METABS UTILISES) , NCYCLA = 2
NCYCLB = 1,3

NBRE DE METABS PRESENTS DS LE SYSTEME , N = 4	INDICES (NN)	CONCENTRATIONS INITIALES (METAB)
	1	100.0000 $\alpha(0) \cdot K_R F6P$
	2	50.0000 $\beta(0) \cdot KATP$
	3	8.000000 $\gamma(0) \cdot KATP$
	4	2.000000 $(\alpha_0 - \beta(0) - \gamma(0)) \cdot KATP$

NBRE DE METABS ENTRANT DS LE SYSTEME , NBENTR = 1

INDICES (NBENTR)	VALEUR DES ENTREES (ENTRE) σ_1
1	.322000

NBRE DE METABS QUITTANT LE SYSTEME , NBFUIT = 0

PRESENCE DE L'ADENYLATE KINASE OU NON , NBADK=1

$$\begin{aligned} 2.00000 &= KEQADK = K_e = \frac{K_{-1}}{K_1} \\ 1.11100 &= KADK = K_1 \cdot (KATP)^2 \cdot K_2 \end{aligned}$$

ADP=METAB(3)
AMP=METAB(4)
ATP=METAB(2)

PRESENCE DE L'ENZYME ALLOSTERIQUE OU NON , NBALOS=1

CTES DE LA REACTION :

$$\begin{aligned} 1.00000 &= KAPA1 \\ 1.00000 &= KAPA2 \\ 1.00000 &= LALOST = L_0 \end{aligned} \left. \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right\} \text{constantes du modèle (K, V)}$$

4= NSUNIT (NB SS UNITES) = N1 = n
.200000D-01= COEXCL (DU SUBSTRAT) = c

NBMETA TAB DU NBRE DES DIFS CATEGORIES DE METABS
NBMETA(1)=NBRE DE SUBSTRATS
NBMETA(2)=NBRE DE PRODUITS
NBMETA(3)=NBRE DE EFFECTEURS

NBMETA(1) = 2

INDICES	KRSUBS(1) =	$K_R F6P$
1	30.0000	
INDICES	KRSUBS(2) =	$KATP$
2	3.00000	

NBMETA(2) = 1

INDICES
3

NBMETA(3) = 2

INDICES	KREFEC(2) = $K_R RTP$	COEXCL. DES EFFECTE(COEX) = $\frac{d_1}{d_2}$
2	300000.	44000.0
INDICES	KREFEC(4) = $K_R RMP$	COEXCL. DES EFFECTE(COEX) = $\frac{e_1}{e_2}$
4	3.00000	.0

NBRE D'ENZYMES MICHAELIENS , NBMK= 1

INDICE DE L'ENZYME , NMIK = 1

NBRE DE SUBSTRATS , NBPRSM (1,1) = 1 16666.7 = KAM (1,1) = $\lambda = \frac{KADP}{KATP} \sigma_2 = KADP \cdot \psi_2$

INDICE SUBSTRAT (NMETMK) 3 KM (KMI) , CTE D AFFINITE = $KADP$

.100000D+07

NBRE D INHISITEURS , NBINR = 0

NBRE DE PRODUITS , NBPRSM (1,2) = 1 .0 = KAM (1,2)

.0
 50.0000
 100.000
 150.000
 200.000

* * * * * C D C
 * * * * * D C C
 * * * * * C D B
 * * * * * C C B
 * * * * * C A A
 * * * * * C A A
 * * * * * C A A
 * * * * * C B A
 * * * * * C B A
 * * * * * C B A

AI, 28

TETA (SECONDES) *****
 250.000 * B C A

TETA (SECONDES) *****
 300.000 * B C A
 350.000 * B AC

TETA (SECONDES) *****
 400.000 * B A C
 450.000 * B A C
 500.000 O B A C
 550.000 * BA C
 600.000 * BA C
 650.000 * AB C
 700.000 * A B C
 750.000 * A B C
 800.000 * A B C
 850.000 * A B C
 900.000 * A B C
 950.000 * A CB
 1000.00 O A C B
 1050.00 * A C B B D
 1100.00 * A C D B B
 1150.00 * D A A B
 1200.00 * D C A A B
 1250.00 * D C A A B
 1300.00 * D C A A B
 1350.00 * D C A A B
 1400.00 * D C A A B
 1450.00 * D C A A B
 1500.00 O D C A A B
 1550.00 * D C A A B
 1600.00 * D C A A B
 1650.00 * D C A A B
 1700.00 * D C A A B
 1750.00 * D C A A B
 1800.00 * D C A A B
 1850.00 * B C A A B
 1900.00 * B C A A B

SIMULATION B

TETA (SECONDES) *****
 1950.00 * B C
 2000.00 O B AC
 2050.00 * B AC
 2100.00 * B AC
 2150.00 * B AC
 2200.00 * B AC
 2250.00 * B AC
 2300.00 * B AC
 2350.00 * B AC
 2400.00 * B AC
 2450.00 * B AC
 2500.00 O B AC
 2550.00 * B AC
 2600.00 * B AC
 2650.00 * B AC
 2700.00 * B AC
 2750.00 * B C
 2800.00 * B CA

TETA (SECONDES) *****
 2850.00 * B CA
 2900.00 * B CA
 2950.00 * B CA
 3000.00 O B CA
 3050.00 * B C A
 3100.00 * B C A
 3150.00 * B C A
 3200.00 * B C A
 3250.00 * B C A
 3300.00 * B C A
 3350.00 * B C A
 3400.00 * B C A

TETA (SECONDES) *****
 3450.00 * B C A
 3500.00 O B C A
 3550.00 * B C A
 3600.00 * B C A
 3650.00 * B C A
 3700.00 * B C A
 3750.00 * B C A
 3800.00 * B C A
 3850.00 * B C A
 3900.00 * B C A
 3950.00 * B C A
 4000.00 O B C A
 4050.00 * B C A
 4100.00 * B C A
 4150.00 * B C A
 4200.00 * B C A
 4250.00 * B C A
 4300.00 * B C A
 4350.00 * B C A
 4400.00 * B C A
 4450.00 * B C A
 4500.00 O B C A

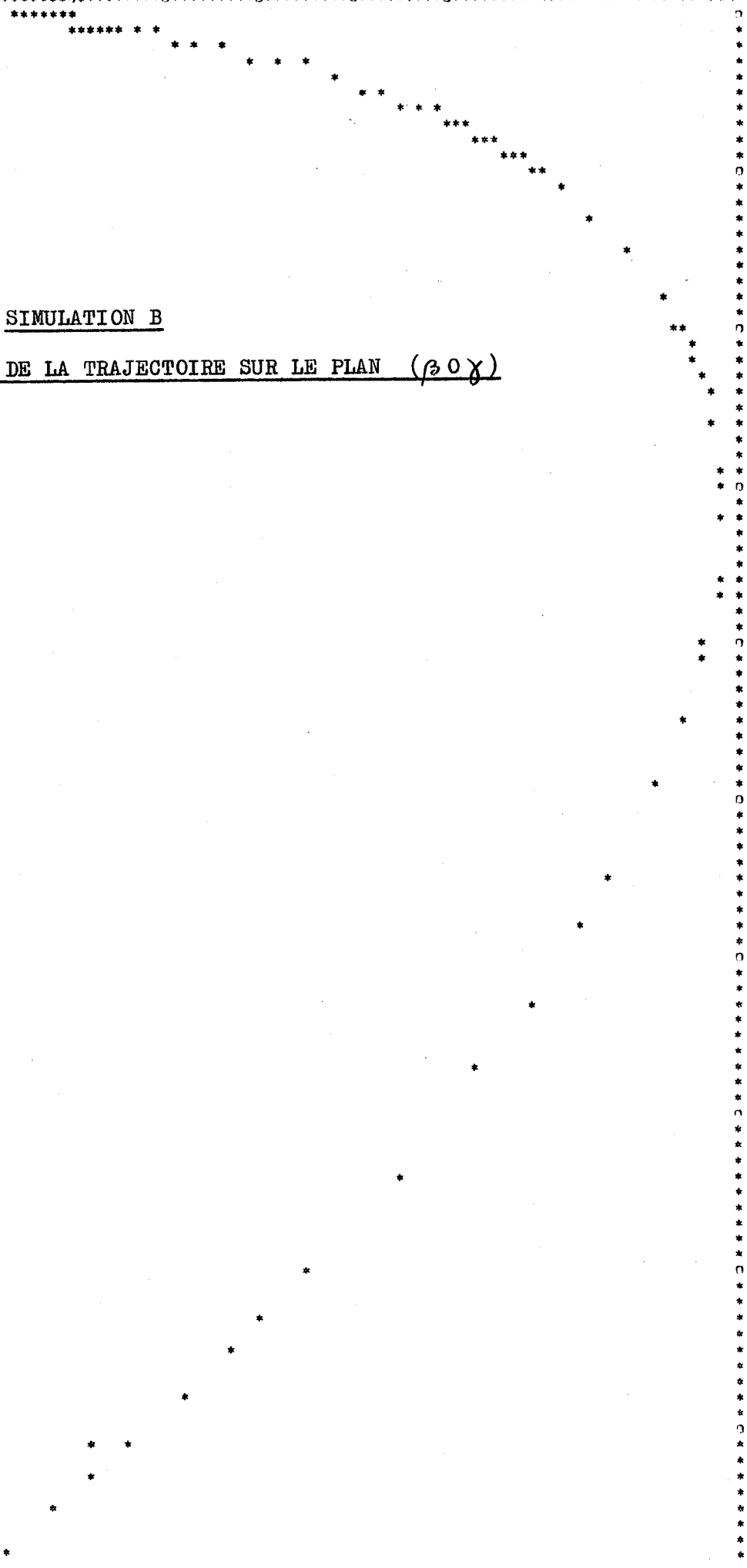
.190+03=MAXIMUM/METAB
 .240+03=MAXIMUM/METAB
 .300+03=MAXIMUM/METAB
 .390+03=MAXIMUM/METAB
 .500+03=MAXIMUM/METAB
 .520+03=MAXIMUM/METAB

Q-1-2-R-P-T-G-P

(H₀-β₀·r)_{·xmp}

SIMULATION B

PROJECTION DE LA TRAJECTOIRE SUR LE PLAN (β 0 γ)



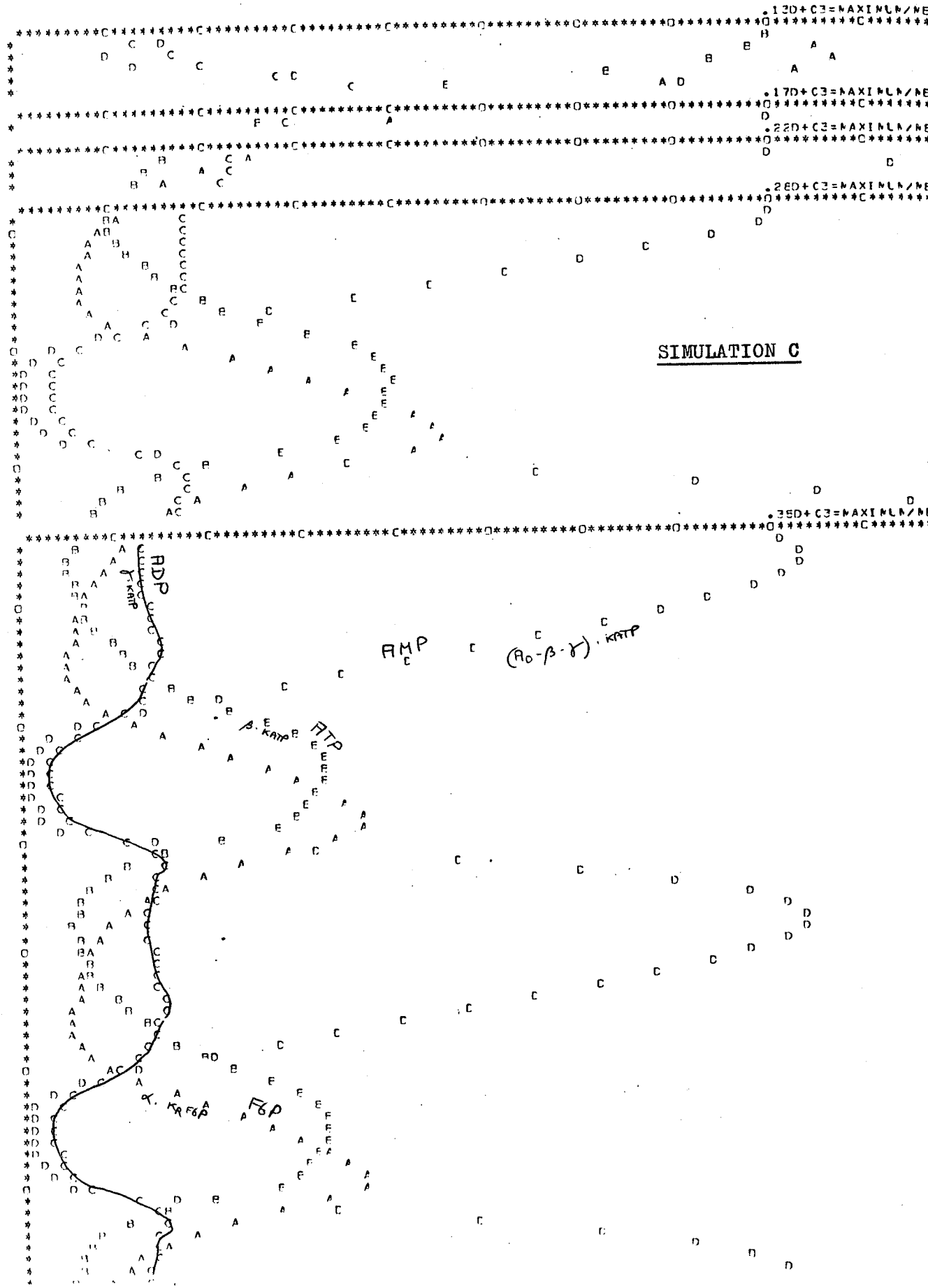
(SECONDES)
 .C
 50.0000
 100.0000
 150.0000
 200.0000

(SECONDES)
 250.0000

(SECONDES)
 300.0000
 350.0000
 400.0000

(SECONDES)
 450.0000
 500.0000
 550.0000
 600.0000
 650.0000
 700.0000
 750.0000
 800.0000
 850.0000
 900.0000
 950.0000
 1000.0000
 1050.0000
 1100.0000
 1150.0000
 1200.0000
 1250.0000
 1300.0000
 1350.0000
 1400.0000
 1450.0000
 1500.0000
 1550.0000
 1600.0000
 1650.0000
 1700.0000

(SECONDES)
 1750.0000
 1800.0000
 1850.0000
 1900.0000
 1950.0000
 2000.0000
 2050.0000
 2100.0000
 2150.0000
 2200.0000
 2250.0000
 2300.0000
 2350.0000
 2400.0000
 2450.0000
 2500.0000
 2550.0000
 2600.0000
 2650.0000
 2700.0000
 2750.0000
 2800.0000
 2850.0000
 2900.0000
 2950.0000
 3000.0000
 3050.0000
 3100.0000
 3150.0000
 3200.0000
 3250.0000
 3300.0000
 3350.0000
 3400.0000
 3450.0000
 3500.0000
 3550.0000
 3600.0000
 3650.0000
 3700.0000
 3750.0000
 3800.0000
 3850.0000
 3900.0000
 3950.0000
 4000.0000



FORTRAN IV G1 RELEASE 2.0 MAIN DATE = 77117 20/18/24 PAGE 0001

```

C PROGRAMME PRINCIPAL
C PROGRAMME APPELANT CCC1AC
C CCC1AC EST UN SFGM DE RESOLUTION D'EQUATIONS DIFFERENTIELLES
C
C EN TRAVAILLE EN DOUBLE PRECISION
C
CCC1      IMPLICIT REAL*8 (A-M,C-Z)
CCC2      DIMENSION METAB(20), F(20), WS(240), A(800), VM(20)
          ? , TEST(4), NENTRE(20), NFUITE(20), NMTOUT(20),
          ? , NBMETA(4), NMETAL(4,20), NEPRSM(20,2), NMETMK(20,2,2,3),
          ? , NBINIB(20,2,2), NENTR(20), NFUIT(20), CCEX(20), KRSUES(20), KREFEC(20),
          ? , KAM(20,2), KMI(20,2,2,3)
CCC3      DIMENSION ECHELL(20)
C
C ETABLISSEMENT DES COMMONS
C /ETIC1/ POUR DERIV (CALCULANT LES FIN)
C /ETIC2/ POUR CLPUT ASSURANT L'EDITION DES RESULTATS .
CCC4      COMMON/ETIC1/KREFEC,KRSUES,CCEX,ENTRE,FUITE,KAM,KMI
          ? , KADK , KEADK , KAP1 , KAP2 , LALOST , COEXCL ,
          ? , NENTRE , NFUTE , NEMETA , NMETAL , NEPRSM , NMETMK ,
          ? , NBINIB , NBENTR , NEFUIT , NEACK , NEALCS , NSUNIT , NBMK
          ? , NADP , NAME , NATP
CCC5      COMMON/ETIC2/TETA2,ECHELL,NCNT,NFLAG1,NCYLA,NCYCLE,NBOLTP,NMTOLT
CCC6      EXTERNAL DERIV , OUTFUT , CCC1CD
C
C NSIMUL EST LE NERE DE SIMULATIONS A EXECUTER
C
CCC7      READ *,NSIMUL
CCC8      PRINT 777,NSIMUL
CCC9      DC 240 NSIM=1,NSIMUL
CCC10     PRINT 778,NSIM
C
C LECTURE DES DONNEES FOUR CHAQUE SIMULATION .
C
CCC11     READ * , NCNT , TETA2 , NECCCD , NEOUTP
CCC12     PRINT 1000 , NCNT , TETA2 , NECCCD , NEOUTP
CCC13     IF (NBOLTP.EG.0) GO TO 100
CCC14     PRINT 1005
CCC15     READ *,(NMTOUT(NI),ECHELL(NI),NI=1,NECUTP)
CCC16     PRINT 1010,(NMTCLT(NI),ECHELL(NI),NI=1,NBOUTP)
CCC17     READ * , NCYLA , NCYCLE , N
CCC18     PRINT 1020 , NCYLA , NCYCLE , N
C ENTREES .
CCC19     READ * ,(METAB(NN),NN=1,N) , NENTR
CCC20     PRINT 1030 , (NN,METAB(NN),NN=1,N)
CCC21     PRINT 1032 , NENTR
CCC22     IF (NENTR.EG.0) GO TO 110
    
```

FORTRAN IV G1 RELEASE 2.0 MAIN DATE = 77117 20/18/24 PAGE 0002

```

CCC23     PRINT 1035
CCC24     READ * , (NENTRE(NE) , ENTRE(NE),NE=1,NENTR)
CCC25     PRINT 1040 , (NENTRE(NE) , ENTRE(NE),NE=1,NENTR)
C FLITES .
CCC26     110 READ * , NBFUIT
CCC27     PRINT 1050 , NBFUIT
CCC28     IF (NBFUIT.EG.0) GO TO 120
CCC29     PRINT 1060
CCC30     READ * , (NFLITE(NE) , FUITE(NE),NE=1,NBFUIT)
CCC31     PRINT 1040,(NFLITE(NF),FUITE(NF),NF=1,NEFUIT)
C ADENYLATE KINASE .
CCC32     120 READ * , NEACK
CCC33     PRINT 1070 , NEACK
CCC34     IF (NEACK.EG.0) GO TO 130
CCC35     READ * , KEADK , KACK , NADP , NAME , NATP
CCC36     PRINT 1080 , KEADK , KACK , NADP , NAME , NATP
C ENZYME ALLOSTERIQUE .
CCC37     130 READ * , NEALCS
CCC38     PRINT 1090 , NEALCS
CCC39     IF (NEALCS.EG.0) GO TO 180
CCC40     READ * , KAP1 , KAP2 , LALOST , NSUNIT , CCEXCL
CCC41     PRINT 1110 , KAP1 , KAP2 , LALOST , NSUNIT , CCEXCL
CCC42     DC 170 NB=1,3
CCC43     READ * , NEMETA(NB)
CCC44     NBMET=NBMETA(NB)
CCC45     PRINT 1115 , NE,NBMET
CCC46     IF (NBMET.EG.0) GO TO 170
CCC47     DC 160 NSEC=1,NBMET
CCC48     IF (NB.EG.2) GO TO 140
CCC49     IF (NB.EG.3) GO TO 150
C CAS CL LE METAB CONSIDERE EST SUBSTRAT (NE=1)
CCC50     READ * , NMETAL(NE,NSEC)
CCC51     NKR=NMETAL(NB,NSEC)
CCC52     READ * , KRSUES(NKR)
CCC53     PRINT 1120,NMETAL(NB,NSEC),NMETAL(NB,NSEC),KRSUES(NKR)
CCC54     GO TO 160
C CAS CL LE METAB CONSIDERE EST FCCUIT (NE=2)
CCC55     140 READ * , NMETAL(NE,NSEC)
CCC56     PRINT 1125,NMETAL(NB,NSEC)
CCC57     GO TO 160
C CAS CL LE METAB CONSIDERE EST EFFECTELF (NE=3)
CCC58     150 READ * , NMETAL(NE,NSEC),CCEX(NSEC)
CCC59     NKR=NMETAL(NE,NSEC)
CCC60     READ * , KREFEC(NKR)
CCC61     PRINT 1140 , NMETAL(NE,NSEC),NMETAL(NE,NSEC),KREFEC(NKR),CCEX(NSEC)
CCC62     160 CONTINUE
CCC63     170 CONTINUE
C ENZYMES MICHAELIENS .
    
```

ITRE INTER REGIONAL DE CALCUL ELECTRONIQUE - CIRCE CNRS - CENTRE INTER

```

FORTRAN IV G1  RELEASE 2.0          MAIN          DATE = 77117          20/18/24          PAGE 0003
0004      100  READ * , NBIK
0005      PRINT 1150 , NBIK
0006      IF (NBIK.EG.0) GO TO 210
0007      DO 190 NBIK=1,NBIK
0008      PRINT 1155,NBIK
0009      DO 190 NBIK=1,2
0010      READ * , KAM(NBIK,NFS) , NEPRSM(NBIK,NPS)
0011      IF (NFS.EG.1) PRINT 1156 , NBIK , NPS , NEPRSM(NBIK,NFS) ,
0012      ? KAM(NBIK,NFS) , NBIK , NFS
0013      IF (NFS.EG.2) PRINT 1157 , NBIK , NPS , NEPRSM(NBIK,NFS) ,
0014      ? KAM(NBIK,NFS) , NBIK , NFS
0015      NEPRS=NEPRSM(NBIK,NPS)
0016      DO 190 NSEQ=1,NEPRS
0017      READ * , NMETK(NBIK,NFS,NSEQ,1) , KMI(NBIK,NPS,NSEQ,1)
0018      ? , NBIK(NBIK,NFS,NSEQ)
0019      PRINT 1170 , NMETK(NBIK,NFS,NSEQ,1) , KMI(NBIK,NPS,NSEQ,1)
0020      ? , NBIK(NBIK,NFS,NSEQ)
0021      NBIK=NBIK+1
0022      DO 190 NI=2,NBIK
0023      IF (NBIK.EG.0) GO TO 190
0024      PRINT 1175
0025      NBIK=NBIK+1
0026      DO 190 NI=2,NBIK
0027      READ * , NMETK(NBIK,NFS,NSEQ,NI) , KMI(NBIK,NPS,NSEQ,NI)
0028      PRINT 1180 , NMETK(NBIK,NFS,NSEQ,NI) , KMI(NBIK,NPS,NSEQ,NI)
0029      190  CONTINUE

```

```

0030  * EST LE NOMBRE D'EQUATIONS DU SYSTEME
0031  EPS REPRESENTE L'ERREUR ACCUSEE POUR LE CALCUL DES METAB
0032  NOUT SERT AU CHOIX DU TYPE DE L'EDITIC DES RESULTATS
0033  TEST PERMET DE CHOISIR LE TYPE DE PRECISION DESITEE
0034  * PEUT PERMETTRE DE DEFINIR UNE ERREUR POUR CHAQUE METAB
0035
0036  N10  NNS=17*N
0037      NA=2*N*N
0038      EPS=1.D-03
0039      TEST(1)=10.0D-10
0040      TEST(2)=0
0041      TEST(3)=0
0042      TEST(4)=1
0043      DO 220 NT=1,N
0044      YV(NT)=1
0045      220  CONTINUE
0046
0047  * TEST SUR LES VALEURS DE NCYCLA , NCYCLE ET NBOUPT EN FONCTION DE QUOI:
0048  * APPEL DE DCC1AC AVEC SORTIE DES RESULTATS SOUS FORME DE COLONNES .
0049
0050  NTELOG=1
0051  IF(NCYCLA.EG.0.OR.NCYCLE.EG.0) NTELOG=0

```

TRONIQUE - CIRCE CNRS - CENTRE INTER REGIONAL DE CALCUL ELECTRONIQUE -

```

FORTRAN IV G1  RELEASE 2.0          MAIN          DATE = 77117          20/18/24          PAGE 0004
0052      IF (NBOLTF.EG.0.AND.NTELCC.EG.0) GO TO 230
0053      NCLT=0
0054      TETA=0
0055      NFLAG1=0
0056      CALL DCC1AC (N,TETA,TET/2,METAE,YV,TEST,EPS,DERIV,
0057      ?NCLT,XCLT,CUTFUT,NNS,WS,NA,A,ES00)
0058
0059  * APPEL DE DCC1ED
0060  * DCC1ED ETABLIT UN DIAGNOSTIC DE LA MARCHE DE DCC1AC
0061
0062  500  CALL DCC1ED(NTYPE)
0063      IF(NTYPE.EG.-1)PRINT 80
0064      IF(NTYPE.EG.0)PRINT 90
0065      IF(NTYPE.EG.1)PRINT 10
0066      IF(NTYPE.EG.2)PRINT 20
0067      IF(NTYPE.EG.3)PRINT 30
0068      IF(NTYPE.EG.4)PRINT 40
0069      IF(NTYPE.EG.5)PRINT 50
0070      IF(NTYPE.EG.6)PRINT 60

```

```

0071  * TEST SUR LA VALEUR DE NBDCDD EN FONCTION DE QUOI:
0072  * APPEL DE DCC1AC AVEC SORTIE DES RESULTATS SOUS FORME NUMERIQUE(DCC1CD)
0073
0074  230  IF (NBDCDD.EG.0) GO TO 240
0075      NBDCDD=0
0076      NCLT=NCLT-1
0077      TETA2=TETA2*NOUT
0078      NCLT=-NCLT
0079      TETA=0
0080      CALL DCC1AC (N,TETA,TET/2,METAE,YV,TEST,EPS,DERIV,NCLT,XCLT,
0081      ?DCC1CD,NNS,WS,NA,A,ES00)
0082      GO TO 500
0083      CONTINUE
0084  10  * FCRMAT(1X,'LE RUN FOURRAIT NE PAS AVOIR ETE EXECUTE A CAUSE DE N
0085      * S TROP PETIT')
0086  20  * FCRMAT(1X,'LES TENTATIVES POUR AMELIORER LA PRECISION PAR DIMINUT
0087      * ION DE LA LONGUEUR DU PAS (D INTEGRATION) ONT ECHUE A PLUSIEURS
0088      * REPRISSES DANS L'OBTENTION DU RESULTAT DESIRE . CELA SUGGERE
0089      * QUE LES F(I),I=1,N , / , NE SONT PAS ASSEZ REGULIERES (SMOOTH) POU
0090      * R PERMETTRE L'OBTENTION DE LA PRECISION SOUHAITEE')
0091  30  * FCRMAT(1X,'LA LONGUEUR DU PAS (D INTEGRATION) NECESSITEE POUR ATT
0092      * EINDRE LA PRECISION SOUHAITEE EST TOMBEE AU DESSOUS DE LA VALEUR
0093      * $RANGE/2*IMHMAX , OU RANGE=TETA2-TETA ET IMHMAX=50 .')
0094  40  * FCRMAT(1X,'LE POINT DE RE-ENTREE (RE-ENTRY POINT) DE DCC1ED A ETE
0095      * ILLEGALEMENT APPELE .')
0096  50  * FCRMAT(1X,'DCC1AC A APPELE DERIV PLUS QUE LE NOMBRE DE FOIS FIXE
0097      * $FR L UTILISATEUR DANS LE COMMON BLOCK . POUR LE RESTE CETTE ERRE
0098      * $UR DE RETOUR NE SE PRESENTERA PAS .')

```



```

0125 6C FCRMAT(1X,'LE POINT DE RE-ENTREE (RE-ENTRY POINT) DE CCOIBD A ETE
      8C $ ILLEGALLEMENT APPELE.')
0126 8C FCRMAT(1X,'LA TERMINAISON S EST EFFECTUEE PAR LA MISE A C DE KOLT
      5C $/1H1)
0127 5C FCRMAT(1X,'TERMINAISON NORMALE , PAS D ERREURS DETECTEES')
0128 20C FCRMAT(5C,1/5D8.1/2I4)
0129 77E FCRMAT(///30X,' SIMULATION NUMERIC ',I2//,30X,'.....
      7..,/)
0130 777 FCRMAT(30X,39(1H*),/30X,1F*,I>,I2,'=NERE DE SIMULATIONS A EFFECTUEE
      7R *,/30X,39(1H*),///)
0131 10CC FCRMAT(31X,'IMPRESSIION DES DONNEES'////1X,'NERE D'IMPRESSIONS (
      ?NCCNT)',1CX,'INTERVALLE C'IMPRESSIION (TETA2)'/I2X,16,23X,G18.6//
      2/1X,'SORTIE DES RESULTATS :'/11X,'- SOUS FORME NUMERIQUE . NBDCCD=
      ?',I1/11X,'- SOUS FORME DE COUPEES (NEQUTP=NBRE DE METAES IMPRIMES
      ?SOLS FORME DE COURBES) , POUTF =',I2)
0132 10CC FCRMAT(21X,'INDICES DES METAES IMPRIMES SOUS FORME DE COURBE (NMT
      ?CLT) ',20X,'ECELLE D'IMPRESSIION (ECELL)')
0133 101C FCRMAT(51X,I2,39X,G18.6)
0134 1020 FCRMAT(//1X,'RECHERCHE DU CYCLE LIMITE (NCYCLA ET NCYCLB INDICES
      ?DES METABS UTILISES) , NCYCLA =',I2/77X,'NCYCLB =',I2///1X,'NBRE
      ? DE METABS PRESENTS DS LE SYSTEME , N =',I2,10X,'INDICES (NN) ',
      ?10X,'CONCENTRATIONS INITIALES (METAE)')
0135 103C FCRMAT(5E),I2,24X,G18.6)
0136 1032 FCRMAT(///1X,'NERE DE METAES ENTRANT DS LE SYSTEME , NEENTR =',I2)
0137 103E FCRMAT(//11X,'INDICES (ENTRE) ',10X,'VALEUR DES ENTREES (ENTRE)')
0138 1040 FCRMAT(//17X,I2,19X,G18.6)
0139 105C FCRMAT(///1X,'NERE DE METAES QUITTANT LE SYSTEME , NBFUIT =',I2)
0140 106C FCRMAT(//11X,'INDICES (NFLITE) ',10X,'VALEUR DES SORTIES (FLITE)')
0141 107C FCRMAT(///1X,'PRESENCE DE L'ADENYLATE KINASE CU NCN , NADK=',I1)
0142 108C FCRMAT(//11X,G18.6,'= KEGACK'/11X,(1E.6,'= KACK'/11X,'ADP=META(
      ?I2,')',11X,'AMP=META((',I2,')')/11X,'ATP=META((',I2,')')')
0143 109C FCRMAT(///1X,'PRESENCE DE L'ENZYME ALLCOSTERIQUE CU NCN , NBALOS=
      ?',I1)
0144 1110 FCRMAT(//11X,'CTES DE LA REACTION :'/32X,G18.6,'= KAPA1'/32X,G18.6
      ?',= KAPA2'/32X,G18.6,'= LALCST'/46X,I2,'= NSUNIT (NB SE-UNITES)
      ?'/32X,G18.6,'= CCEXCL (CU SUBSTRAT)'/11X,'NBMETA TAB DL NBRE DES
      ? DIFS CATEGORIES DE METAES'/11X,'NEMETA(1)=NBRE DE SUBSTRATS'/11X
      ?',NBMETA(2)=NBRE DE PRODUITS'/11X,'NEMETA(3)=NBRE DE EFFECTEURS')
0145 111E FCRMAT(//21X,'NEMETA((',I1,') =',I2)
0146 1120 FCRMAT(41X,'INDICES',10X,'KRSUES((',I2,')',/43X,I2,10X,G18.6)
0147 112E FCRMAT(41X,'INDICES',/43X,I2)
0148 114C FCRMAT(41X,'INDICES',10X,'KREFEC((',I2,')',10X,'CCE)CL. DES EFFECTEURS
      ?(CCEX)'/43X,I2,10X,G18.6,10X,(18.6)
0149 115C FCRMAT(///1X,'NERE D'ENZYMES MICHAELIENS , NBMK=',I2)
0150 115E FCRMAT(//11X,'INDICE DE L'ENZYME , NMIK =',I2)
0151 1156 FCRMAT (//21X,'NERE DE SUBSTRATS , NEPRSM ((',I2,')',I1,') = ',
      ? I1,10X,G18.6,'= KAM ((',I2,')',I1,')//
      ? 31X,'INDICE SUBSTRAT (NMETMK)',1CX,'KMI (KMI) . CTE D AFFINITE')

```

```

0152 1157 FCRMAT (//21X,'NERE DE PRODUITS , NEPRSM ((',I2,')',I1,') = ',
      ? I1,10X,G18.6,'= KAM ((',I2,')',I1,')//
0153 1170 FCRMAT (//41X,'INDICE PRODUIT (NMETMK)',1CX,'KMI (KMI) . CTE D AFFINITE')
0154 1175 FCRMAT(//41X,I2,22X,G18.6/51X,'NERE C INHIBITEURS , NEINIB =',I2)
      ? 'KI (KMI) , CTE D INHIBITION')
0155 118C FCRMAT (/73X,I2,22X,G18.6)
0156 END

```

```

0001 SUBROUTINE DERIV(TETA,METAE,F,N)
      C
      C *****
      C * SCUS-PROGRAMME DERIV *
      C *****
      C
      C SCUS-PROGRAMME GENERANT LES EQLATIONS DE VARIATIONS
      C DES CONCENTRATIONS DES METAECLITES CU SYSTEME
      C EN FONCTION DE TETA .
0002 IMPLICIT REAL*8 (A-M,C-I)
0003 DIMENSION METAE(1),F(1),NENTR(20),NFLUTE(20),
      ? NBMETA(4) , NMETAL(4,20) , NEPRSM(20,2) , NMETMK(20,2,2,3) ,
      ? NBINIB(20,2,2),ENTRE(20),FLITE(20),CCEX(20),KRSUES(20),KREFEC(20),
      ? KAM(20,2) , KMI(20,2,2,3)
0004 ? ,XX(2) , X(2,2) , NPLACE(2) , NDFAPC(2)
      CCMCN/ETIC1/KREFEC,KRSUES,CCEX,ENTRE,FUITE,KAM,KMI
      ? , KADK , KEGACK , KAP#1 , KAP#2 , LALOST , COEXCL ,
      ? NENTR , NFLUTE , NEMETA , NMETAL , NEPRSM , NMETMK ,
      ? NBINIB , NBENTR , NEFUIT , NEACK , NEALOS , NSUNIT , NBMK
0005 ? , NADF , NAMP , NATP
0006 CC 160 NN=1,N
0007 F(NN)=0
      C
      C GENERATION DES TERMES APPLICRIES DE L EQLATION F(NN) DES METABOLITES
      C ENTRANTS .
      C NENTR:NERE LE METABOLITES ENTRANT DS LE SYSTEME .
      C NENTR:TAB DES INDICES DES METAECLITES ENTRANT .
      C ENTRE:TAB DES VALEURS DES ENTREES DES METABOLITES .
0007 IF (NBENTR.EQ.0) GO TO 20
0008 DC 10 NE=1,NENTR
0009 NENTR=NENTR(NE)
0010 IF (NENTR.EQ.NN) F(NN)=F(NN)+ENTRE(NE)
0011 CONTINUE
      C
      C GENERATION DES TERMES APPLICRIES DE L EQLATION F(NN) DES METABOLITES
      C SORTANTS .
      C SORTIES:NERE SCHEMA CUE LES ENTREES .
0012 IF (NBFUIT.EQ.0) GO TO 40
0013 DC 30 NF=1,NBFUIT
0014 NFLUTE=NFLUTE(NF)
0015 IF (NFLUTE.EQ.NN) F(NN)=F(NN)-METAE(NN)*FUITE(NF)
0016 CONTINUE
      C
      C GENERATION DES TERMES APPLICRIES DE L EQLATION F(NN) DES METABOLITES
      C SUBSTRATS ET PRODUITS DE L ADENYLATE KINASE .

```

```

C
C      NBACK:SIGNALE LA PRESENCE(=1) OU L'ABSENCE(=0) DE
C      L'ADENYLATE KINASE DS LE SYSTEME .
C      SCHEMA DE LA REACTION: 2ADP CONNENT AMP+ATP
C      LA REACTION EST REVERSIBLE .
C      KEGADK , KACK:CONSTANTES DE LA REACTION .
C
C17  40  IF (NBACK.EG.0) GC TC 50
C18      ADP=METAE(NACP)
C19      AMP=METAE(NAMP)
C20      ATP=METAE(NATP)
C21      SLEADK=KACK*ADP**2
C22      PRCADK=KECADK*KACK*AMP*ATP
C23      IF (NADF.EG.NN) F(NN)=F(NN)+2.*(PFCACK-SUEACK)
C24      IF (NAMF.EG.NN.CR.NATP.EG.NN) F(NN)=F(NN)+SUEACK-PRCACK
C
C      GENERATION DES TERMES APPROPRIES DE L'EQUATION F(NN) DES METABOLITES
C      SUBSTRATS ET PRODUITS DES ENZYMES MICHAELIENS .
C      NBNIK:NERE D'ENZYMES MICHAELIENS DS LE SYSTEME .
C      LES COMMENTAIRES SONT EN FONCTION D'UN ENZYME
C      MICHAELIEN CONNE .
C      NFRSM:TAE DONNANT LE NERE DE SUESTRATS(NFS=1)
C      CU LE NERE DE PRODUITS(NPS=2) DE L'ENZYME .
C      DE L'ENZYME .
C      NNETK:TAE DES INDICES DES METABOLITES SLESTRATS
C      OU PRODUITS(NI=1) CU INHIBITEURS(NI SUP A 1)
C      NBNIE:TAE DONNANT LE NERE D'INHIBITEURS D'UN
C      SUESTRAT CL D'UN PRODUIT CONNE DE L'ENZYME .
C      KMI:TAE DES VALEURS DES KMI(CTE D'AFFINITE) OU DES
C      KI(CTE D'INHIBITION) SUIVANT QUE LE METABOLITE
C      CONCISERE EST SUESTRAT PRODUIT CU INHIBITEUR .
C      KAN:TAE DES CTES DE LA REACTION .
C
C25  50  IF (NBNIK.EG.0) GC TC 110
C26      NNIK:INDICE DE L'ENZYME .
C27      DO 100 NNI=1,NBNIK
C28      C METAB(NN) SLESTRAT(NFS=1) CL PRODUIT(NFS=2) DE L'ENZYME ?
C29      C SI OLI NFLAG(NFS)=1 .
C30      DO 60 NFS=1,2
C31      NFLAG(NFS)=0
C32      NFRS=NFRSM(NNIK,NPS)
C33      DO 60 NSEC=-1,NFRS
C34      NNETN=NNETK(NNIK,NFS,NSEC,1)
C35      IF (NNETN.EG.NN) NFLAG(NFS)=1
C36      CCNTINLE
C37      C TEST : SI NFLAG(1) ET NFLAG(2)=0 CN NE GENERE PAS CE TERME .
C38      IF (NFLAG(1).EG.0.AND.NFLAG(2).EG.0) GC TC 100
C39      C GENERATION DE MIKAE(TERME FENANT COMPTE DE LA PARTICIPATION DE
C40      C METAB(NN) A LA REACTION MICHAELIENNE .

```

```

C      C XX(NFS) ET X(NFS,NSEC) TERMES INTERMEDIAIRES POUR LE CALCUL DE MIKAE
C      MIKAE=C
C      DO 90 NFS=1,2
C      XX(NFS)=1
C      NFRS=NFRSM(NNIK,NPS)
C      DO 80 NSEC=1,NFRS
C      METAB=METAE(NNETK(NNIK,NFS,NSEC,1))
C      KMIN=KMI(NNIK,NFS,NSEC,1)
C      IF (METAEN.GT.0) GC TC 6E
C      XX(NFS)=0
C      GC TC 90
C      X(NFS,NSEC)=KMIN/METAB
C      NBNIE=NBINIE(NNIK,NFS,NSEC)
C      IF (NBNIE.EG.0) GC TC 75
C      NBNIE=NBINIE+1
C      DO 70 NI=2,NBNIE
C      KMIN=KMI(NNIK,NFS,NSEC,NI)
C      METAB=METAE(NNETK(NNIK,NFS,NSEC,NI))
C      X(NFS,NSEC)=X(NFS,NSEC)*(1+METAB/KMIN)
C      CCNTINLE
C      X(NFS,NSEC)=X(NFS,NSEC)+1
C      XX(NFS)=XX(NFS)+X(NFS,NSEC)
C      CCNTINLE
C      XX(NFS)=KAN(NNIK,NFS)/XX(NFS)
C      IF (NFLAG(NFS).EG.1) XX(NFS)=-XX(NFS)
C      MIKAE=MIKAE+XX(NFS)
C      CCNTINLE
C      F(NN)=F(NN)+MIKAE
C      CCNTINLE
C      100  CCNTINLE
C
C      GENERATION DES TERMES APPROPRIES DE L'EQUATION F(NN) DES METABOLITES
C      SUBSTRATS ET PRODUITS DE L'ENZYME ALLOSTERIQUE .
C      NEALCS:SIGNALE LA PRESENCE(=1) DE L'ENZYME ALLOSTERIQUE
C      CU NON(=0) .
C      NEMETA:(1) NERE DE SUESTRATS ,(2) " PRODUITS ,
C      (3) EFFECTEURS ,(4) SUESTRATS-EFFECTEURS .
C      NNETAL:TAE DES INDICES DES METAES DE L'ENZYME .
C      CCEXCL:CCEFFICIENT D'EXCLUSION DU SUESTRAT ALFA .
C      BETA:SUESTRAT NEUTRE .
C      KRESUBS , KREFEC:TAE DES VALEURS DES AFFINITES DES SUBSTRATS
C      ET DES EFFECTEURS POUR LES SITES DE LA
C      FCINE F DE L'ENZYME .
C      LALOST:CTE ALLOSTERIQUE , LPPIN:CTE APPARENTE .
C      KAF1 , KAF2:CTES DE NORMALISATION .
C      NSLUIT:NERE DE SCLS-UNITES DE L'ENZYME .
C
C41  110 IF (NEALCS.EG.0) GC TC 160

```

```

C METAB(NN) SUBSTRAT(NFS=1) CU FFCOUIT(NFS=2) DE L ENZYME ?
C SI OLI NDRAFC(NFS)=1
  DC 120 NFS=1,2
  NDRAFC(NFS)=0
  NFS=NBETA(NFS)
  DC 120 NSEG=1,NBFS
  NMETA=NMETAL(NFS,NSEG)
  IF(NMETA.EG.NN)NDRAFC(NFS)=1
120  CONTINUE
C TEST : SI NDRAFC(1) ET NDRAFC(2)=0 ON NE GENERE PAS DE TERME .
  IF(NDRAFC(1).EQ.0.AND.NDRAFC(2).EQ.0) GO TO 160
  NALFA=NMETAL(1,1)
  ALFA=METAE(NALFA)/KRSUES(NALFA)
  LPRIN=LALCST
  NBSUBS=NMETA(1)
  IF (NBSUBS.LT.2) GO TO 125
  NBETA=NMETAL(1,2)
  BETA=METAE(NBETA)/KRSUES(NBETA)
C GENERATION DE LPRIN EN FONCTION DE NBEFEC(NBRE D EFFECTEURS) .
125  NBEFEC=NMETA(2)
  IF(NBEFEC.EQ.0) GO TO 150
  DC 140 NE=1,NBEFEC
  NEFECT=NMETAL(3,NE)
  GAMMA=METAE(NEFECT)/KFEFEC(NEFECT)
  LPRIN=LPRIN*(1+CCEX(NE)*GAMMA)**NSUNIT
  LPRIN=LPRIN/(1+GAMMA)**NSUNIT
140  CONTINUE
C GENERATION DE ALLOST(TERME PENDANT CCMPT DE LA PARTICIPATION DE
C METAB(NN) A LA REACTIION ALL(STEREIQUE) .
150  NSUNI=NSUNIT-1
  KAP1=KAP1*(1+ALFA)**NSUNI
  DEUNUM=KAP2*LPRIN*CCEX(1+ALFA)**NSUNI
  LNDEN=LPRIN*(1+CCEX(1+ALFA)**NSUNIT)
  DEUCEN=(1+ALFA)**NSUNIT
  KALM=(UNALM+DEUNUM)*ALF
  DENOM=LNDEN+DEUCEN
  ALLOST=KALM/DENOM
  IF (NBSUBS.GT.1) ALLCST=ALLCST*EET/(1+BETA)
  IF(NDRAFC(1).EQ.1)ALLCST=-ALLCST
  F(NN)=F(NN)+ALLCST
160  CONTINUE
  RETURN
  END

```

```

*OPTIONS IN EFFECT* NCTERM,IC,ERCOIC,SCURCE,NLIST,NOCECK,LOAD,NCMAF,NCTEST
*OPTIONS IN EFFECT* NAME = DERIV , LINECNT = 50
*STATISTICS* SCURCE STATEMENTS = 100,FIGRAM SIZE = 325E
*STATISTICS* NO DIAGNOSTICS GENERATED

```

REGIONAL DE CALCUL ELECTRONIQUE - CIRCE CNRS - CENTRE INTER REGIONAL

```

0001  SOLERCLTINE CUTPLT(TETA,METAE,F,N,KCLT)
      C
      C *****
      C * SOLS-PROGRAMME OUTPUT *
      C *****
      C
      C SOLS-PROGRAMME ASSURANT L EDITION DES VALEURS DES
      C METABS EN FONCTION DE TETA SOUS FORME DE COURBES
      C ET L EDITION DE LA RECHERCHE DU CYCLE LIMITE .
0002  IMPLICIT REAL*8 (A-N,D-Z)
0003  INTEGER I,FACT(20),PLANC,ETOILE
0004  COMMON/FIC2/TETA2,ECHELL,NCNT,IFLAG1,NCYCLA,NCYCLE,KFOUPT,NMTOU
      ? ,NSUN1,LALCST1,KAP11,KAP21,CCEX1,CCEX2,KFEF1,KFSUE1,NMETA1
      ? ,NMETA1
0005  DIMENSION ANMT1(20) , ANAT2(20) , ECHELL(20)
      ? , F(20) , METAB(20) , MAX(100,20) , MIN(100,20)
      ? , TEMAX(100,20) , TMIN(100,20) , NC(20) , NF(20)
      ? , METAE(1000) , METAE(1000) , NTA(101,101) , NTAELI(100)
      ? , NMTOL1(20) , METARC(1000) , METALD(1000) , FFI(1000)
      ? , META(1000) , METB(1000)
      ? , CCEX1(20),KRSUE1(20),KFEF1(20),NMETA1(4),NMETA1(4,20)
      ? , NMETA(4) , NMETAL(4,20) , CCEX(20) , KFSUES(20) , KFEFEC(20)
0006  DATA PLANC/1F / , CARACT(1) , CARACT(2) , CARACT(3) , CARACT(4) , CAPACT
      ? (5) , CARACT(6) , CARACT(7) , CARACT(8) , CARACT(9) , CARACT(10) , CARACT(11)
      ? , CARACT(12) , CARACT(13) , CARACT(14) , CARACT(15) , CARACT(16) , CARACT(17)
      ? , CARACT(18) , CARACT(19) , CARACT(20) / 1H/, 1FR, 1FC, 1FC, 1FE, 1FF, 1HG, 1HF,
      ? 1H/, 1H/, 1HL, 1HM, 1HN, 1HC, 1HF, 1FC, 1FR, 1HS, 1HT/, ETCILE/1F*/
      CO = NT = 1,20
      NMETAL(1,N1)=NMETA1(1,N1)
      NMETAL(2,N1)=NMETA1(2,N1)
      NMETAL(3,N1)=NMETA1(3,N1)
      NMETAL(4,N1)=NMETA1(4,N1)
      KFEFEC(N1)=KFEF1(N1)
      NMETA(N1)=NMETA1(N1)
      KFSUBS(N1)=KFSUE1(N1)
      CCEX(N1)=CCEX1(N1)
      CONTINUE
      CCEXCL=CCEX(1)
      KAP1=KAP11
      KAP2=KAP21
      LALOST=LALCST1
      NSUNIT=NSUN11
      NFLAG1=NFLAG1+1
      C
      C TEST SUR NFLAG1(INITIALISE A 0 DS LE FGM FFAL) EN FONCTION DE QUOI :
      C INITIALISATION DE VARIABLES ET COMPTES (PREMIER AFEL DE OUTPUT PAR
      C (CO1AD) .

```

CENTRE INTER REGIONAL DE CALCUL ELECTRONIQUE - CIRCE

```

C
CC23 IF (NFLAG1.NE.1) GO TO 10
CC24 IF (NRCUTF.NE.0) PRINT '(CC
CC25 MAXIM=C
CC26 NBCCYC=1000
CC27 NFLAG2=C
CC28 NFINI=1
CC29 NFRANCE=100
CC30 N=C
CC31 TETA=I=C
C
C TEST SUR TETA AVEC TETA=I SERVANT A LA SELECTION D UN PAS D IMPRESSION
C EGAL A TETA2 .
C
0032 10 IF (TETA.NE.TETA=I) RETURN
0033 TETA=I+TETA2
C
C TEST SUR NFLAG2 EN FONCTION DE GUCI :
C INITIALISATION DE VARIABLES ET TAELE/LX SERVANT A LA RECHERCHE DES MAX
C ET MIN DES PICS DES METAES .
C ANTM2:TAE DES VALEURS DES METAES POUR TETA=TETA-TETA2 .
C ANTM1:TAE DES VALEURS DES METAES POUR TETA=TETA+TETA2 .
C ANTA1=TETA-TETA2
C
CC34 IF (NFLAG2.NE.0.AND.NFLAG2.NE.1) GO TO 60
0035 IF (NFLAG2.EC.1) GO TO 40
C ETAPE C INITIALISATION POUR TETA=((INITIALISE A 0) DE LE FCM REAL) .
C EC 50 NSCRTI=1,N
C ANTM2(NSCRTI)=METAB(NSCRTI)
C ANTM1(NSCRTI)=METAB(NSCRTI)
C CONTINUE
CC36 30 NFLAG2=1
CC37 CC TO 100
CC38 C ETAPE D INITIALISATION POUR TETA=TETA2 .
CC39 EC 50 NSCRTI=1,N
CC40 ANTM1(NSCRTI)=METAB(NSCRTI)
CC41 NC(NSCRTI)=0
CC42 NF(NSCRTI)=0
CC43 CONTINUE
CC44 ANTA1=TETA
CC45 NFLAG2=2
CC46 CC TO 100
CC47 C RANGEMENT DE DES TABLEAUX DES MAX ET MIN DES METAES POUR UNE
CC48 IMPRESSION ET UN CALCUL ULTERIEUR D AMPLITUDES ET DE PERIODES .
CC49 MAX ET MIN:TAE DES METAES MAX ET MIN DES PICS DES METAES .
CC50 TMAX ET TMIN:TAE DES METAES DE CHAQUE MAX ET MIN DE PICS .
CC51 NF ET NC:TAE DES COMPTEURS-INDICES POUR LES RANGMENTS DES MAX ET
CC52 MIN (INCREMENTES DE 1 APRES CHAQUE RANGMT) .

```

CENTRE INTER REGIONAL DE CALCUL ELECTRONIQUE - CIRCE

```

C
C NFRANCE(=100):SECURITE POUR LES RANGMENTS DES MAX ET MIN .
C
CC53 60 EC 100 NSCRTI=1,N
CC54 IF (NG(NSCRTI).GT.NFRANCE) GO TO 100
CC55 IF (NP(NSCRTI).GT.NFRANCE) GO TO 100
CC56 IF (ANTM1(NSCRTI).LT.ANTM2(NSCRTI).AND.ANTM1(NSCRTI).LT.METAB(NS
CC57 CRTI)) GO TO 80
CC58 IF (ANTM1(NSCRTI).LT.ANTM2(NSCRTI).OR.ANTM1(NSCRTI).LE.METAB(NSO
CC59 CRTI)) GO TO 90
C CAS CU ON A DETENU UN MAXIMUM EGAL A ANTM1
CC60 NC(NSCRTI)=NC(NSCRTI)+1
CC61 NT=NG(NSCRTI)
CC62 MAX(NT,NSCRTI)=ANTM1(NSCRTI)
CC63 TMAX(NT,NSCRTI)=ANTM1
CC64 CC TO 50
C CAS CU ON A DETENU UN MINIMUM EGAL A ANTM1
CC65 NF(NSCRTI)=NF(NSCRTI)+1
CC66 NT=NF(NSCRTI)
CC67 MIN(NT,NSCRTI)=ANTM1(NSCRTI)
CC68 TMIN(NT,NSCRTI)=ANTM1
C REACTUALISATION DES VALEURS DE ANTM2 ANTM1 ET ANTA1 .
CC69 90 ANTM2(NSCRTI)=ANTM1(NSCRTI)
CC70 ANTM1(NSCRTI)=METAB(NSCRTI)
CC71 CONTINUE
CC72 ANTA1=TETA
CC73 130 IF (NRCUTF.EC.0) GO TO 182
C
C RECHERCHE DU MAX COURANT DE TS LES METAES SERVANT EVENTUELLEMENT AU
C RANGEMENT D ECHELLE DE L IMPRESSION DES METAES EN FONCTION DE TETA .
C NBOUT:NBRT DE METAES IMPRIMES EN FCT DE TETA SS FORME DE COEFF
C NMTOLT:TAE DES INDICES DE CES METAES IMPRIMES .
C ECHELL:TAE DES FACTEURS D ECHELLE DES METAES IMPRIMES .
C MAXIM:MAXIMUM DE L ECHELLE D IMPRESSION DES METAES .
C NFINI:PERMET L IMPRESSION DE NFLAG1 TS LES 10 IMPRESSIONS .
C NTABL1 ET CARACT:TAE DE CARACTERES ALPHANUMERIK SERVANT A L
C EDITION DES RESULTATS (VICIF DATA DE OUTPUT) .
C
CC68 GMETAE=C
CC69 ED 140 NI=1,NBOUTP
CC70 NSCRTI=NMTOLT(NI)
CC71 INET=METAB(NSCRTI)*ECHELL(NI)
CC72 IF (GMETAE.LT.INET) GMETAE=INET
CC73 140 CONTINUE
C
C TEST SUR MAXIM EN FONCTION DE GUCI :
C MODIFICATION DE L ECHELLE D IMPRESSION CL NCM .
C
CC74 IF (GMETAE.LT.MAXIM) GO TO 160

```

CNRS - CENTRE INTER REGIONAL DE CALCUL ELECTRONIQUE - CIRCE

```

CC75          NMAXIM=CMETAE*10.
CC76          NMAXIM=NMAXIM+MAXIM/4 *1
CC77          MAXIMN=NMAXIM
CC78          MAXIMN=NMAXIM/10.
CC79          PRINT 1000,MAXIMN
150          C
C             IMPRESSION DES VALEURS COURANTES DES METAES EN FONCTION DE TETA .
C
CC80          NFCINT=NFCINT+1
CC81          CC 163 NFC=1,100
CC82          NTABLI(NFC)=FLANC
CC83          CC 165 NI=1,NPOLT
CC84          NSCRTI=NMTCUT(NI)
CC85          IMET=METAE(NSCRTI)*EPELL(NI)
CC86          NFC=((IMET*100./NMAXIMN)+1
CC87          NTABLI(NFC)=(A*ACT(NSCRTI)
CC88          IF(NPCINT.NE.10)GO TO 170
CC89          NFCINT=C
CC90          PRINT 1200,TETA,(NTAELI(NCENT),NFCNT=1,100),NFLAC1
CC91          CC TO 162
CC92          FFINT 1300,TETA,(NTAELI(NCENT),NFCNT=1,100)
170          C
C             ES LE CAS D UNE RECHERCHE DU CYCLE LIMITE RANGEMENT ES DES TABLEUX
C             (METAEA ET METABE) DES VALEURS COURANTES DES METAES SEUVANT A LA
C             RECHERCHE POUR UNE IMPRESSION ULTERIEURE .
C             NCYCLA ET NCYCLB:INDICES DES METAES UTILISES POUR LE CYCLE LIM.
C             NX:INDICE DATA POUR LE RANGNT ES METAEA ET METABE .
C             NDCYC(=1000):SECURITE POUR LES RANGNTS ES METAEA ET METABE .
CC93          IF(NCYCLA.EQ.0.CR.NCYCLE.EG.0) GO TO 185
CC94          NX=NX+1
CC95          IF (NX.GT.NDCYC) GO TO 185
CC96          METAEA(NX)=METAE(1)
CC97          METABE(NX)=METAE(2)
CC98          METAEC(NX)=METAE(3)
CC99          METABD(NX)=METAE(4)
CC100          ALFA=METAEC(1)/K*RSUPR(2)
CC101          BETA=METAEC(3)/K*RSUPR(2)
CC102          LFRIM=LALCST
CC103          NEFEC=LUMETA(3)
CC104          IF(NDBFEC.EQ.0) GO TO 184
CC105          CC 164 NE=1,NDBFEC
CC106          NEFECT=NMETAL(1,NE)
CC107          CANA=METAEC(NDBFECT)/K*RSUPR(NDBFECT)
CC108          LFRIM=LFRIM/(1+CUEX(NT)*CANA)**NSLNT
CC109          LFRIM=LFRIM/(1+CANA)**NSLNT
CC110          CONTINUE
CC111          NSUNT=NSLNT-1

```

CALCUL ELECTRONIQUE - CIRCE CNRS - CENTRE INTER REGIONAL DE CALCUL ELE

```

0112          UNNUM=KAPAI*((1+ALFA)**NSLNT
0113          DEUNUM=KAPAI*(2+LFRIM*CCF)*CL*(1+CCXCL*ALFA)**NSUNI
0114          UNDEN=LFRIM*((1+CCXCL*ALFA)**NSLNT
0115          DEUDEN=(1+ALFA)**NSLNT
0116          KNUM=(UNNUM+DEUNUM)*ALFA
0117          DENCM=UNDEN+DEUDEN
0118          FI(NX)=BETA*KNUM/(DENCM*(1+BETA))
C
C             A CHAQUE IMPRESSION DES METAES EN FONCTION DE TETA DECREMENTATION DE
C             NCONTINBRE D IMPRESSIONS DEMANDEES) ET TEST SUR KCLT(=NCCNT) LE RETOUR
C             DE DCCIAO AL PGM PRAL S EFFECTUANT PAR LA MISE A 0 DE *KCLT .
C
185          NCCNT=NCCNT-1
0119          KCLT=NCCNT
0120          IF (KCLT.NE.0) RETURN
C
C             IMPRESSION DES MAX. ET DES MIN. DES METAES AVCC CALCUL D'AMPLITUDE
C             ET DE PERIODE
C
0122          PRINT 1350
0123          CC 230 NSCRTI=1,N
C             SI LA CONCENTRATION DU METAE (CONSIDERE N OSCILLE PAS :
C             PAS DE CALCUL D'AMPLITUDE ET DE PERIODE .
0124          IF (NC(NSCRTI).NE.0) GO TO 190
0125          PRINT 1360 , NSCRTI
0126          GO TO 230
190          IF (NP(NSCRTI).NE.0) GO TO 195
0127          PRINT 1370 , NSCRTI
0128          GO TO 230
195          IF (NG(NSCRTI).GT.NP(NSCRTI)) GO TO 200
0129          NP(NSCRTI)=NG(NSCRTI)
0130          GO TO 210
200          NG(NSCRTI)=NP(NSCRTI)
0131          PRINT 1400,NSCRTI
0132          NSTOR=NC(NSCRTI)
0133          MMAX=C
0134          NFLAC=C
0135          CC 220 NR=1,NSTOR
0136          PRINT 1450,MAX(NF,NSCRTI),TEMAX(NF,NSCRTI),MIN(NF,NSCRTI),TEMIN(NF
0137          ,NSCRTI)
0138          IF (MAX(NF,NSCRTI).GT.NMAX) MMAX=MAX(NF,NSCRTI)
0139          IF (NFLAC.EQ.1) GO TO 215
0140          MIN=MMAX
0141          NFLAC=1
0142          IF (MIN(NF,NSCRTI).LT.MMIN) MMIN=MIN(NF,NSCRTI)
0143          CONTINUE
0144          ANFLI=MMAX-MMIN
0145          PERIOD=(TEMAX(NSTOR,NSCRTI)-TEMAX(1,NSCRTI))/(NSTOR-1)
0146
0147

```

FCRTFAN IV G1 RELEASE 2.0

CUTPLT

DATE = 77119

20/09/02

CNRS - CEN

```

014E FRINT 1ECC,AMFL1,PERIOD
014E CONTINUE
01E0 IF (NCYCLA.EQ.0.OR.NCYCLE.EQ.C) GO TO 290
C
C IMPRESSION DU CYCLE LIMITE .
C
C RECHERCHE DES MAX DE METAB A ET METAB B .
CC 230 NN=1,NN
IF (NCYCLA.GT.1) GO TO 231
META(NN)=META(A(NN))
CC TO 23E
231 IF (NCYCLA.GT.2) GO TO 232
META(NN)=META(B(NN))
CC TO 23E
232 META(NN)=META(C(NN))
IF (NCYCLE.GT.2) GO TO 23E
META(NN)=META(E(NN))
CC TO 23E
23E IF (NCYCLE.GT.3) GO TO 237
META(NN)=META(F(NN))
CC TO 23E
237 META(NN)=META(D(NN))
238 CONTINUE
MAXA=C
MAXB=0
CC 240 NN=1,NN
IF (META(NN).LT.MAXA) GO TO 24C
MAXA=META(NN)
IF (META(NN).LT.MAXB) GO TO 24C
MAXB=META(NN)
CONTINUE
MAXA=MAXA*10.
MAXB=MAXB*10.
MAXA=MAXA+1
MAXB=MAXB+1
MAXA=MAXA/10.
MAXB=MAXB/10.
C INITIALISATION DE NTAB A ELANC
C NTAB(NTAB,NTAB)=101 POUR L'IMPRESSON DU CYCLE LIMITE
CC 25E NTAB=1,101
CC 25E NTAB=1,101
NTAB(NTAB,NTAB)=ELANC
25E CONTINUE
C IMPRESSION DE LA VARIATION DE META(A EN FONCTION DE META(B
C SEULS FORME DE CHARGE .
FRINT 1ECC
CC 260 NN=1,NN
META=(META(NN)*100./MAXA)+1.

```

IRS - CENTRE INTER REGIONAL DE CALCUL ELECTRONIQUE - CIRCE

FCRTFAN IV G1 RELEASE 2.0

CUTPLT

DATE = 77119

20/09/02

CUL ELECTRONIQUE - CIRCE - CENTRE INTER REGIONAL DE CALCUL ELECTRO

```

01E8 NMETA=(META(NN)*100./MAXB)+1.
01E8 NTAE(NMETA,NTAE)=RETABLE
01E0 26C CONTINUE
FRINT 1ECC,MAXB
NCRAPC=10
CC 270 NETA=1,101
IF(NCRAPC.EQ.10) GO TO 27C
PRINT 17C,(NTAE(NMETA,NMETA),NMETA=1,101)
GO TO 27E
27C FRINT 17E,(NTAE(NMETA,NMETA),NMETA=1,101)
NCRAPC=C
27E NCRAPC=NCRAPC+1
2E0 CONTINUE
FRINT 1ECC,MAXA
C
C IMPRESSION DES VALEURS DES METAB A LA FIN DU CALCUL .
290 PRINT 1ECC
FRINT 1ECC * (NN,META(NN),NN=1,NN)
FRINT 1ECC
CC 300 NN=1,NP3CYC
X=(META(F(NN))*META(E(NN))/2)/(META(E(NN))*META(B(NN))*META(D(NN))
Y=META(B(NN))*2-2*META(B(C(NN))*META(F(NN))
Z=PHI(NN)
FRINT 1E7C,*,*,*,*
CONTINUE
30C
50C FFORMAT(1F1,31X,'IMPRESSON DES VALEURS DE METAB EN FONCTION DE',
231X,'TETA S'OLS FORME DE COURBES . NFLAG1 REPRESENTE LE NEBR D',
231X,'APPELS DE CUTPLT PAR OCCASION .',)
FORMAT(5X),G2.2,'=MAXIMUM/META',/1X,'TETA (SECONDES)',5X,10(1CH*
?*****C),6X,'NFLAG1')
FORMAT(1X),G18.6,1X,1HC,1C(A1,1HC,1X,11C)
FORMAT(1F1,31X,'IMPRESSON DES MAX ET MINS DES FICS DES METAB',
231X,'AVEC AMPLITUDES ET PERIODES',)
FORMAT(///1X,'FAS DE MAX DE FICS POUR META(',12,')')
FORMAT(///1X,'META(',12,')',1X,'MAXIMUM',15X,'TETA (MAXIMUM)')
?,,22X,'MINIMUM',15X,'TETA (MINIMUM)')
FORMAT(14),G25.16,13X,C18.6,4X,G25.16,14X,C18.6)
FORMAT(1F1,31X,' = AMPLITUDE',10X,G25.16,' = PERIODE')
FORMAT(101X,' MAXE',G2.3,10X,1HC,1C(10F*****C))
FORMAT(5X),1HC,1C(A1,1HC)
FORMAT(5X),1HC,1C(A1,1HC)
FORMAT(5X),1HC,1C(A1,1HC)
?,,15X,'L'ABSCISSE EST L'AXE DE NCYCLA'
1ECC FFORMAT(1F1,31X,'IMPRESSON DES VALEURS COURANTES DES CONCENTRATIC

```

FCRTFAN IV G1 RELEASE 2.0

CUTPLT

DATE = 77119

20/09/02

CNRS - CENTRE INTE

```

0207 ?NS /31X,'DES METABOLITES A LA FIN DU CALCUL .',)
0207 19CC FFORMAT(13),12,15X,G18.6)
0207 1ECC FFORMAT(1F1,10X,'ENERGY CHARGE',1E), 'ECART A L ECU',15X,'PHI')
0207 157C FFORMAT(1C),G25.16,3X,G25.16,3X,G25.16)
0207 RETURN
0207 END

```

ANNEXE II

Sur la comparaison de la méthode des modes normaux à celle de l'entropie d'excès dans l'étude de la stabilité des états stationnaires d'un système chimique

Soit un système chimique ouvert ; faisons, d'après (1) et (2), le bilan de la différentielle seconde de l'entropie, notée $\delta^2 S$, puis calculons la dérivée de $\delta^2 S$ par rapport au temps, celle-ci définissant la production de l'entropie d'excès (notion introduite par P. GLANSDORFF et I. PRIGOGINE dans (3)) :

$$kT \delta S = \sum_j \mu_j \delta c_j - \sum_i \mu_i \delta c_i ,$$

les indices j étant réservés aux flux entre le système et l'extérieur, les indices i étant relatifs aux réactions internes du système, μ_j désignant le potentiel chimique du $j^{\text{ème}}$ composant venant de l'extérieur ou sortant du système, c_j désignant la concentration de ce composant, μ_i désignant le potentiel chimique du $i^{\text{ème}}$ composant interne et enfin c_i désignant la concentration de ce composant.

Nous avons alors :

$$kT \delta^2 S = \sum_{j,k} \frac{\partial \mu_j}{\partial c_k} \delta c_j \delta c_k - \sum_{i,k} \frac{\partial \mu_i}{\partial c_k} \delta c_i \delta c_k$$

$$\text{et } kT \frac{\partial \delta^2 S}{\partial t} = 2 (\vec{c})^t M J \vec{c} + \sum_{k,k'} \frac{\partial^2 \mu_k}{\partial t \partial c_{k'}} \delta c_k \delta c_{k'}$$

en notant \vec{c} le vecteur concentration de composantes les c_j et les c_i , en notant J la matrice jacobienne du système différentiel gouvernant $\frac{\partial \vec{c}}{\partial t}$ et en notant M la matrice de terme général $\frac{\partial \tilde{\mu}_k}{\partial c_{k'}}$, où l'on a posé : $\tilde{\mu}_j = \mu_j$ et $\tilde{\mu}_i = -\mu_i$.

$$\text{Posons : } \frac{\partial c_k}{\partial t} = f_k ; \text{ nous avons : } J = \left(\frac{\partial f_k}{\partial c_{k'}} \right)$$

$$\text{et } \left(\frac{\partial^2 \tilde{\mu}_k}{\partial t \partial c_{k'}} \right) = N_k \vec{f} , \text{ où } N \text{ désigne le tenseur de terme général}$$

$\frac{\partial^2 \tilde{\mu}_k}{\partial c_{k'} \partial c_{k''}}$ et où \vec{f} est le vecteur de composantes f_k ; d'après (3), p.76, pour

avoir stabilité exponentielle d'un état d'équilibre C_{eq} , de coordonnées les $c_{j_{eq}}$

et les $c_{i_{eq}}$, il faut et il suffit que les deux inégalités ci-dessous soient vérifiées :

$\delta^2 S < 0$ (i.e. la hessienne de l'entropie définit une forme quadratique définie négative)

et $\frac{\partial \delta^2 S}{\partial t} > 0$ (i.e. la production d'entropie d'excès définit une forme quadratique positive)

Or ces conditions s'écrivent :

$$M < 0 \quad \text{et} \quad 2M J + N f > 0$$

d'où, comme f est nul en C_{eq} , la seule condition qui subsiste est :

$$J < 0,$$

mais cette condition n'est autre que celle donnée par la méthode des modes normaux (4).

Références :

(1) VAN RYSSELBERGHE P.V.

Thermodynamics of irreversible processes
Hermann Paris (1963)

(2) DE SOBRINO C.

The Glansdorff-Prigogine thermodynamic stability
J. Theor. Biol. 54, 323-333 (1975)

(4) GLANSDORFF P. & PRIGOGINE I.

Structure, stabilité et fluctuations
Masson Paris (1971)

(4) MINORSKI N.

Nonlinear oscillations
Van Nostrand London (1962) (rééd. Krieger (1974))

ANNEXE III

Enoncés des théorèmes utilisés dans le chapitre III

Théorème 1 (cf. (1) p.31)

Soit le système différentiel défini sur \mathbb{R}^n par :

$$\frac{d\vec{X}}{dt} = \vec{F}(t, \vec{X}) \quad , \quad \text{où } \vec{F} \text{ est continue et telle que la solu-}$$

tion du problème de Cauchy soit unique. Soit un fermé borné convexe K de \mathbb{R}^n , défini par un nombre fini d'inégalités du type :

$$\varphi_i(\vec{X}) \leq 0, \quad i=1, \dots, r, \quad \text{où les } \varphi_i \text{ sont continûment}$$

différentiables et telles que :

si \vec{X}_0 appartient à la frontière de K , notée ∂K , alors, si $J(\vec{X}_0)$ désigne l'ensemble des indices i tels que : $\varphi_i(\vec{X}_0) = 0$, nous avons :

$$\forall i \in J(\vec{X}_0), \quad \overrightarrow{\text{grad}} \varphi_i(\vec{X}_0) \neq \vec{0} .$$

Le système admet alors au moins une solution périodique de période T dans K , si les conditions suivantes sont satisfaites :

(i) \vec{F} est périodique de période T

(ii) $\forall \vec{X}_0 \in \partial K, \forall i \in J(\vec{X}_0), \langle \overrightarrow{\text{grad}} \varphi_i(\vec{X}_0), \vec{F}(t, \vec{X}_0) \rangle \leq 0$, cela pour tout t appartenant à \mathbb{R}

Remarque :

La condition (i) est vérifiée dès que le système est autonome

Théorème 2 (cf. (3) p. 400 et (4) p.67 ; cf. aussi (2))

Supposons que \vec{F} s'écrive $\vec{G}(\vec{X}, \mu)$, où \vec{G} est indéfiniment différentiable sur $D \times M$, avec D ouvert connexe de \mathbb{R}^n et $M = [-m, m]$; supposons qu'il existe une fonction ξ indéfiniment différentiable sur M , telle que :

$$\vec{G}(\xi(\mu), \mu) = 0$$

Supposons que la jacobienne de \vec{F} ait exactement deux valeurs propres complexes conjuguées $\alpha(\mu)$ et $\bar{\alpha}(\mu)$ telles que :

$$\text{Re}(\alpha(0)) = 0 \quad \text{et} \quad \text{Re}\left(\frac{d\alpha}{d\mu}(0)\right) \neq 0$$

Alors il existe une solution périodique $\vec{\varphi}(t, \epsilon)$ de période $T(\epsilon)$, si $\mu = \mu(\epsilon)$; cette solution est telle que :

si $\mu(0) = 0$, $\vec{\varphi}(t, 0) = \vec{g}(0)$ et $\vec{\varphi}(t, \epsilon) \neq \vec{g}(\mu(\epsilon))$, pour tout $\epsilon \neq 0$ suffisamment petit. Si $\mu(\epsilon)$ est indéfiniment différentiable en 0, $\vec{\varphi}(t, \epsilon)$ et $T(\epsilon)$ le sont également et l'on a :

$$T(0) = \frac{2\pi}{\text{Im}(\alpha(0))} ,$$

et $\vec{\varphi}$ existe dans seulement l'un des deux cas $\mu > 0$ ou $\mu < 0$, si g est par exemple unique. Si de plus toutes les autres valeurs propres de la jacobienne ont des parties réelles strictement négatives et $\xi = \frac{d^2\mu}{d\epsilon^2}(0)$. $\text{Re}(\frac{d\alpha}{d\epsilon}(0)) > 0$, alors $\vec{\varphi}$ est stable ; si au contraire ξ est < 0 , est instable ; si l'une au moins des valeurs propres a une partie réelle positive ou nulle, alors $\vec{\varphi}$ est toujours instable.

Remarques :

1) Si le système différentiel est défini sur \mathbb{R}_+^n , on prend souvent pour K le domaine de frontières définies par les plans des axes et par une surface suffisamment éloignée de l'origine (cette surface étant l'hyperplan

d'équation $\sum_{i=1}^n x_i = h$, avec h suffisamment grand, dans le théorème 1)

2) Si l'on exprime \vec{X} dans une base orthonormée propre de telle manière que

x_1 (resp. x_2) représente la composante sur un vecteur correspondant à α (resp. $\bar{\alpha}$).

Alors, si $f_{ij}^k = \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial x_j}$ est nul, pour tout $k=1,2$ et $i=1,2$; $j=3, \dots, n$, alors ξ a

le même signe que :

$$(f_{11}^1 + f_{22}^1) f_{12}^1 - (f_{11}^2 + f_{22}^2) f_{12}^2 - f_{11}^1 f_{11}^2 + f_{22}^1 f_{22}^2 - \text{Im}(\alpha(0))(f_{111}^1 + f_{122}^1 + f_{112}^1 + f_{222}^2)$$

Références :

(1) KRASNOSELSKI M.A.

Translation along trajectories of differential equations

Transl. Math. Monographs 19, Am. Math. Soc. (1968)

(2) FREEDMAN H.I.

On a bifurcation theorem of Hopf and Friedrichs

Canad. Math. Bull. 20, 95-102 (1977)

(3) HSÜ IN-DING

Existence of periodic solutions for the Belousov-Zaikin-Zhabotinskii reaction by a theorem of Hopf

J. of Diff. Equ. 20, 399-403 (1976)

(4) HSÜ IN-DING & KAZARINOFF N.D.

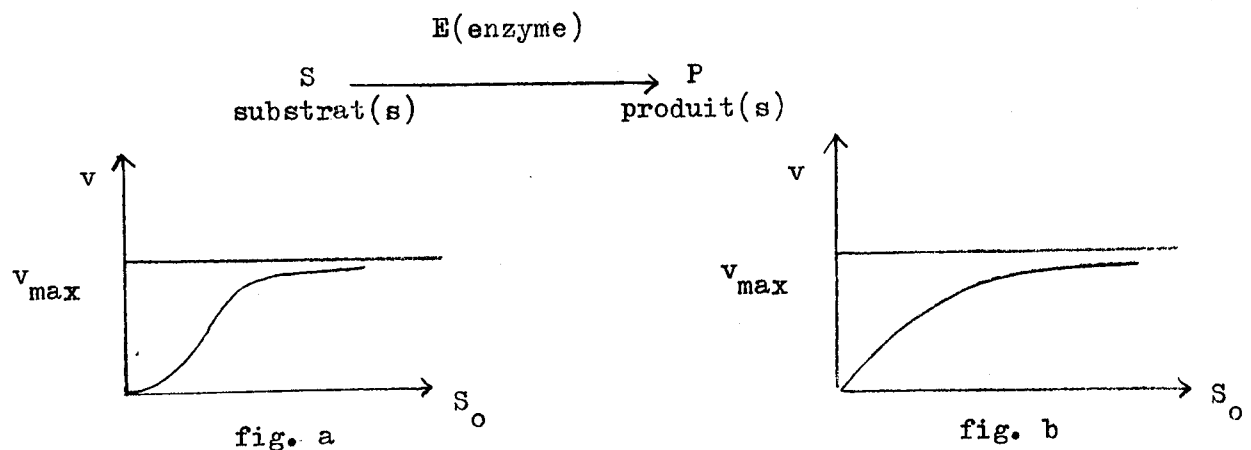
An applicable Hopf bifurcation formula and instability of small periodic solutions of the Field-Noyes model

J. Math. analysis and appl. 55, 61-89 (1976)

A N N E X E IV

Rappels sur le modèle allostérique de Monod-Wyman-Changeux

Le modèle allostérique de Monod-Wyman-Changeux (MWC) a été proposé dans (1) pour rendre compte de la cinétique "sigmoïdienne" (cf. fig. a), opposée à la cinétique "hyperbolique" michaëlienne que l'on rencontrait classiquement jusqu'alors (fig. b), pour la réaction enzymatique :

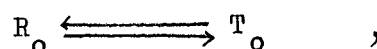


où S_0 désigne la concentration initiale du substrat S et $v = -\frac{dS}{dt}(0) = \frac{dP}{dt}(0)$, appelée vitesse de la réaction, n'est autre que la vitesse initiale d'apparition du produit P.

Les cinétiques sigmoïdiennes s'observent lorsque la réaction est catalysée par un enzyme constitué de plusieurs sous-unités donnant lieu à des phénomènes de coopérativité.

1. Présentation classique (d'après (2))

L'intérêt du modèle MWC réside dans sa description d'une réalité complexe à l'aide d'une équation faisant intervenir peu de paramètres : il suppose qu'il existe deux conformations spatiales de l'enzyme, les formes R_0 et T_0 en équilibre :



la constante d'équilibre étant désignée par L_0 :

$$T_0 = L_0 R_0$$

Les n sites de fixation du substrat sur l'enzyme (en principe un par sous-unité) sont supposés équivalents (i.e. ont même constantes d'équilibre de dissociation) et indépendants (i.e. la fixation à un site est indépendante de la fixation aux autres sites).

Désignons par R_i le complexe formé par l'enzyme sous forme R ayant fixé i molécules de substrat. Nous avons l'équilibre : $R_0 + S \rightleftharpoons R_1$. En désignant par K_R la constante d'équilibre de dissociation entre S et un quelconque des n sites de l'enzyme, nous avons :

$$K_R R_1 = S n R_0 ,$$

soit en posant $\frac{S}{K_R} = \alpha$: $R_1 = n \alpha R_0$

Plus généralement, nous montrerions que :

$$R_i = C_n^i \alpha^i R_0$$

en exprimant les équilibres : $R_k + S \rightleftharpoons R_{k+1}$

De la même manière nous avons :

$$T_i = C_n^i \left(\frac{S}{K_T} \right)^i R_0 = C_n^i (c \alpha)^i R_0 , \text{ en posant } c = \frac{K_R}{K_T} .$$

Nous appellerons alors fonction de saturation y de l'enzyme, le rapport du nombre de sites occupés au nombre total de sites. Nous avons :

$$y = \frac{\sum_{i=1}^n i R_i + \sum_{i=1}^n i T_i}{n \left(\sum_{i=0}^n R_i + \sum_{i=0}^n T_i \right)}$$

$$= \frac{\alpha(1+\alpha)^{n-1} + L_0 c \alpha(1+c\alpha)^{n-1}}{(1+\alpha)^n + L_0 (1+c\alpha)^n}$$

La dernière hypothèse consiste à supposer que la vitesse de réaction

est proportionnelle à la fonction de saturation — ce qui signifie que toute sous-unité ayant fixé une molécule de substrat S est capable de donner une molécule de produit P :

$$v = v_{\max} Y$$

Remarques :

1) La coopérativité provient du fait suivant : si $K_R < K_T \iff c < 1$, alors, S ayant plus d'affinité pour la forme R que pour la forme T va se fixer préférentiellement sur R_0 pour donner R_1 , puis R_2, \dots . Il y aura donc déplacement de l'équilibre $R_0 \rightleftharpoons T_0$ dans le sens de fabrication de R_0 , donc de R_1, \dots . Une "pompe" de forme R à partir de forme T est ainsi amorcée : c'est elle qui est responsable de la coopérativité.

2) Le modèle exposé ci-dessus est dit modèle K. Le modèle V suppose que $c = 1$, donc que S a même affinité pour R que pour T, mais que R et T ont des vitesses maximales différentes. Nous aurons donc, pour la vitesse v de la réaction :

$$v = \frac{\alpha}{1+\alpha} \frac{v_{\max R} + v_{\max T} L_0}{1 + L_0}$$

Un modèle mixte K-V suppose que l'on ait à la fois :

$$c < 1 \quad \text{et} \quad v_{\max R} \neq v_{\max T}$$

d'où :

$$v = \frac{v_{\max R} \alpha (1+\alpha)^{n-1} + v_{\max T} L_0 c \alpha (1+c\alpha)^{n-1}}{(1+\alpha)^n + L_0 (1+c\alpha)^n}$$

3) On appelle effecteur allostérique toute espèce moléculaire ayant une affinité différente pour R et T :

$$\text{- si } \frac{K_{\text{Reff.}}}{K_{\text{Teff.}}} = c_{\text{eff.}} < 1, \text{ l'effecteur est dit } \underline{\text{activateur}}$$

$$\text{- si } c_{\text{eff.}} > 1, \text{ l'effecteur est dit } \underline{\text{inhibiteur}}$$

Soit B un activateur : nous désignerons par β sa concentration normalisée $\frac{B}{K_{\text{eff.}}}$. S'il existe un site pour B par sous-unité, nous aurons, en

l'absence de substrat S :

$$R_o = \sum_{i=0}^n R_{o,i} = R_{o,o} (1+\beta)^n$$

et

$$T_o = \sum_{i=0}^n T_{o,i} = T_{o,o} (1+c_{\text{eff.}} \beta)^n$$

où $R_{o,i}$ désigne l'enzyme sous forme R n'ayant pas fixé de substrat, mais ayant fixé i molécules d'effecteurs. Nous avons donc :

$$L_o = \frac{T_o}{R_o} = L_{o,o} \frac{(1+c_{\text{eff.}} \beta)^n}{(1+\beta)^n}$$

On est alors capable d'écrire v dans les cas les plus généraux.

2. Présentation probabiliste

L'espace fondamental est :

$$\Omega = \{(\tau, \mu), \tau \in \{-1, 1\} \text{ et } \mu = (\mu_i)_{i=1}^n \in \{-1, 1\}^n\}$$

avec les conventions :

$\tau = 1$ (resp. -1) si E est sous forme R (resp. T)

$\mu_i = 1$ (resp. -1) si le $i^{\text{ème}}$ site est occupé (resp. non occupé)

La probabilité P sur $(\Omega, \mathcal{P}(\Omega))$ rendant compte des hypothèses exposées dans (1) est définie, en utilisant le formalisme de la mécanique statistique, par :

$$P(\{(\tau, \mu)\}) = \sum^{-1} \left(\frac{1}{2} (1+\tau) \prod_{i=1}^n e^{J_1(1+\mu_i)} + \frac{L_o}{2} (1-\tau) \prod_{i=1}^n e^{J_2(1+\mu_i)} \right)$$

où \sum est une constante de normalisation, $\alpha = e^{2J_1}$ (resp. $c\alpha = e^{2J_2}$) est le rapport de la probabilité d'occupation d'un site à la probabilité de non occupation, cela dans l'état R (resp. T), la probabilité d'occupation étant la même pour tous les sites et ceux-ci étant indépendants. L_o désigne le rapport de la probabilité de l'état $(\tau=-1, \mu_i=-1, \forall i=1, \dots, n)$ à la probabilité de l'état $(\tau=1, \mu_i=-1, \forall i=1, \dots, n)$, c'est à dire le rapport de

la probabilité d'observer l'état T_0 à celle d'observer R_0 .

Soit N la variable aléatoire définie sur $(\Omega, \mathcal{P}(\Omega), P)$ à valeurs dans $\{0, \dots, n\}$ égale au nombre de sites occupés :

$$N((\tau, \mu)) = \frac{n + \sum_{i=1}^n \mu_i}{2}$$

Alors la fonction de saturation est égale à :

$$y = \frac{E(N)}{n} = \frac{\alpha(1+\alpha)^{n-1} + L_0 c \alpha(1+c\alpha)^{n-1}}{(1+\alpha)^n + L_0(1+c\alpha)^n}$$

Remarque :

La fonction $Z = (1+\alpha)^n + L_0(1+c\alpha)^n$ n'est autre que la fonction de partition du système en mécanique statistique.

Références :

(1) MONOD J., WYMAN J. & CHANGEUX J.P.

On the nature of allosteric transitions : a plausible model

J. Mol. Biol. 12, 88-118 (1965)

(2) VIRATELLE O.

Enzymologie TD

Hermann Paris (1974)

(3) THOMPSON C.J.

Mathematical statistical mechanics

Mc Millan New York (1972)