



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

C. R. Biologies 326 (2003) 729–738



Biomodélisation

## Contribution à la théorie logistique de la croissance : structure temporelle et potentiel de croissance

Roger Buis

*Laboratoire de biotechnologie et amélioration des plantes, Institut national polytechnique de Toulouse,  
Ensa, 31326 Auzeville, France*

Reçu le 8 avril 2003 ; accepté le 21 août 2003

Présenté par Michel Thellier

### Résumé

L'analyse d'une population structurée à trois états cellulaires (juvénile, mature, sénescence) est conduite dans le cadre de la théorie des systèmes de transformation de Delattre. La croissance en nombre, avec dissymétrie des divisions cellulaires, est rapportée à un processus d'autocatalyse sous la contrainte de disponibilité d'une source. Deux modèles sont présentés dont la dynamique aboutit à une croissance de type exponentiel ou de type sigmoïde. Dans le cas sigmoïde, la fonction logistique (fonction de Richards–Nelder avec adjonction d'une asymptote inférieure  $Y \neq 0$ ) s'ajuste convenablement aux données simulées de l'effectif cellulaire total  $Y$ . Nous définissons un potentiel de croissance comme la capacité instantanée d'autocatalyse que l'on exprime en fonction des « ressources mitotiques » actuelles (source + cellules matures n'entrant pas en sénescence). Les variations de l'accélération  $d^2Y/dt^2$  concordent exactement avec le gradient du potentiel de croissance. Cette analyse se généralise à d'autres structurations de population. D'où notre proposition d'interpréter l'équation logistique comme un modèle formel de croissance d'une population structurée soumise à autocatalyse + compétition. **Pour citer cet article : R. Buis, C. R. Biologies 326 (2003).**

© 2003 Académie des sciences. Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

**A contribution to the logistic theory of growth: temporal structure and growth potential.** The analysis of a structured population according to three (juvenile, mature and senescent) cellular states is carried out within the framework of Delattre's transformation systems theory. Growth in number, with the dissymmetry of cell divisions, is determined by an autocatalysis process under the constraint of the availability of a source. Two models are presented: their dynamics results in a growth of the exponential type or of the sigmoidal type, respectively. In the sigmoidal case, the logistic equation (Richards–Nelder's function with adjunction of a lower asymptote  $Y \neq 0$ ) fits satisfactorily the simulated data of the total cell number  $Y$ . The growth potential is defined as the instantaneous capacity of autocatalysis, which is expressed in relation to the present 'mitotic resources' (source + non-senescent mature cells). The acceleration variations  $d^2Y/dt^2$  are in close agreement with the growth potential gradient. The analysis is then generalized to other population structuring. As a result, the logistic equation can be interpreted in terms of a formal model of growth of a structured population submitted to autocatalysis and competition. **To cite this article: R. Buis, C. R. Biologies 326 (2003).**

© 2003 Académie des sciences. Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : [buis@ensat.fr](mailto:buis@ensat.fr) (R. Buis).

1631-0691/\$ – see front matter © 2003 Académie des sciences. Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.crvi.2003.08.003

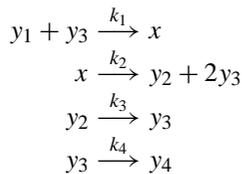
*Mots-clés* : cinétique de croissance ; modèle logistique ; structure temporelle de croissance ; autocatalyse ; population cellulaire

*Keywords*: growth kinetics; logistic model; growth temporal structure; autocatalysis; cell population

## Abridged English version

1. The growth of a cell population structured according to three cellular states is first considered. Its properties are expressed within the framework of Delattre's transformation systems theory, which allows an accurate formalization of the autocatalysis process:

- occurrence of five classes of functional equivalence: one source  $y_1$ , one transient variable at the stationary state  $x$ , three cell classes: juvenile  $y_2$ , mature  $y_3$  (the only cells that are able to divide) and senescent  $y_4$  cells;
- native dissymmetry of the two daughter cells at the time of any mitosis:  $y_3 \rightarrow y_2 + y_3$ ;
- transformations governing transitions between classes:



The growth of each cell category and that of the total population  $Y = y_2 + y_3 + y_4$ , as well as the chronological development of its structure (proportions of these three cell classes), are then analysed in the following two cases.

*Model I* is characterized by a non-limiting source (*autocatalysis only*). Population growth is of the exponential type with a rapid change towards a stable structure (constancy of the relative numbers of the three cell states).

*Model II* is developed for a source in limited amount (*autocatalysis + competition*). In this case,  $Y$  growth is of the sigmoidal type. This model is used for putting forward an interpretation of the 'logistic law' applied to  $Y(t)$  kinetics.

2. *Interpretation of the logistic function.* Richards–Nelder's generalized logistics, with the adjunction of a lower asymptote  $Y \neq 0$ , fits very satisfactorily the data

simulated by model II. A biological interpretation of the logistics is then put forward. For that purpose, the concept of *growth potential* (which is distinct from the classical absolute growth rate  $dY/dt$ ) is introduced. The growth potential is defined, with reference to the basic process, as the *instantaneous capacity of autocatalysis* of the population. At any instant, the occurrence and the amount of mitoses are determined by the 'present mitotic resources', i.e. concomitantly source + available (non senescing) mature cells, that is  $k_1(1 - k_4)y_1(t)y_3(t)$ .

The time dependence of the gradient of this potential parallels the growth acceleration variations  $d^2Y/dt^2$  of the total population.

The definition of the *temporal structure of a logistic growth* is recalled, with the discretization of the cursus  $Y(t)$  into a series of four phases depending on whether the acceleration is positive or negative, increasing or decreasing. The occurrence of these four phases and their delimitation correspond exactly to the temporal variations of the growth potential. Therefore, the logistic law can be interpreted in terms of a formal model based on the time dependence of the instantaneous mitotic resources of a population that is structured according to a criterion of state.

3. An extension to five (three juveniles, one mature, one senescent) cellular states with other transition rules corroborates the preceding results. The generalization of this type of model to other (dimensional or ponderal) growth types is finally considered. With this change in the physical nature of the variables, the choice of the structuring criterion of the population implies the principle of a spatial discretization of a continuous medium into 'growth elements'.

## 1. Introduction

La grande généralité des courbes sigmoïdes représentatives de la croissance de systèmes biologiques de type densité-dépendant dans le cas monotone rend délicat le problème de leur interprétation. Cette sorte d'ubiquité, au regard de la diversité de la nature phy-

sique des systèmes concernés, rend en effet difficile la recherche d'une base théorique précise pouvant justifier le modèle apte à générer de telles courbes. De fait, à l'exception de certains modèles de grandissement cellulaire fondés sur les propriétés mécaniques de la paroi et du cytoplasme ([1,2] par exemple), peu de travaux se sont attachés à cette question ([3], pour un cas particulier de la fonction de Gompertz, par exemple). La plupart visent plus la généralité formelle du modèle et sa flexibilité (avec souvent une augmentation du nombre de paramètres) que son explication en termes biologiques [4–6]. Dans ce but, nous avons proposé [7], dans le cadre des systèmes de transformation de Delattre [8,9], un modèle autocatalytique permettant de rendre compte de courbes sigmoïdes de dissymétrie variée dans le cas d'une seule variable  $y(t)$ . Précisons toutefois que ce modèle se rapporte au formalisme général de Bertalanffy [5], plutôt qu'à la forme classique de la logistique qui sera discutée ici.

Rappelons que, selon la *théorie logistique de la croissance*, les variations temporelles de la variable étudiée  $y(t)$  suivent la fonction dite logistique (selon la terminologie de Verhulst [10]) considérée ici selon l'expression de Richards–Nelder [11]. Plaçons-nous ici dans un cas plus général où nous supposons l'existence d'une asymptote inférieure  $y = K_0 \neq 0$ . Dans ces conditions, la théorie logistique repose sur l'hypothèse suivante :

$$\frac{dy}{dt} = \frac{a}{n}(y - K_0) \left[ 1 - \left( \frac{y - K_0}{K_1} \right)^n \right];$$

$$a, K_0, K_1 > 0; n > -1 (\neq 0) \quad (1)$$

donnant la fonction de croissance :

$$y(t) = K_0 + \frac{K_1}{\left\{ 1 + \frac{K_1^n - (y_0 - K_0)^n}{(y_0 - K_0)^n} \exp(-at) \right\}^{1/n}} \quad (2)$$

où  $y_0 = y(t = 0)$  et  $y \in [y(0), K_0 + K_1]$ . L'idée de base, selon (1), est de postuler que la vitesse absolue instantanée de croissance est le bilan entre une composante exponentielle (proportionnelle à la variable  $y$ ) et une « force retardatrice » ou de « freinage » (proportionnelle à la puissance  $n + 1$  de  $y$ ). En réalité, on s'intéresse habituellement au cas particulier où  $K_0 = 0$ , caractérisé par une vitesse spécifique  $R = (1/y)(dy/dt)$  qui décroît continûment selon la puissance  $n$  de  $y$ . Mais ceci est loin de correspondre à la réalité de nombreuses variables biologiques [7].

La présente note élargit le problème aux cas de *populations structurées* afin de tenir compte de la dépendance de l'activité de croissance vis-à-vis de l'âge ou de l'état des éléments constitutifs de la population. D'une part, cela permet de lever le caractère parfois peu réaliste des modèles usuels de croissance comme la logistique classique, bien que le recours à un modèle multilogistique puisse être parfois une alternative intéressante en décomposant le processus en deux ou plusieurs composantes logistiques [12]. D'autre part, cette approche devrait permettre de *mettre en rapport cinétique et structure*, qui sont deux caractères fondamentaux de toute dynamique biologique.

## 2. Système à trois états cellulaires

Prenons pour exemple une *population cellulaire* dont nous considérons la croissance en nombre d'éléments, et qui est caractérisée par les propriétés suivantes.

- Tout cellule passe par une *suite de trois états successifs*, dits *juvénile*, *mature* et *sénéscent*. Seul l'état mature est apte à la division cellulaire. L'état sénéscent constitue un état terminal.
- Toute *mitose* est *dissymétrique* : elle génère deux cellules-filles d'état initial différent. Par état initial, nous entendons le « degré de juvénilité », ou temps nécessaire pour acquérir la maturité de division.
- La croissance de la population (en nombre de cellules) est subordonnée à l'existence d'une *source* nécessaire au déclenchement des mitoses. Sans préjuger de sa nature, ce terme de source est phénoménologiquement l'équivalent des notions écologique de *capacité biotique* d'un milieu (*carrying capacity*) ou génétique de capacité mitotique d'une lignée cellulaire (nombre maximum de divisions).

Exprimons les propriétés biologiques élémentaires énoncées ci-dessus à l'aide de la théorie de Delattre dont le formalisme s'applique notamment au processus d'autocatalyse en mettant en jeu une variable transitoire à l'état stationnaire.

2.1. Existence de cinq classes d'équivalence fonctionnelle

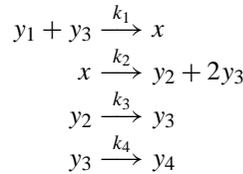
- E1 : source  $y_1$  déterminant la possibilité des cellules matures à se diviser (son épuisement implique l'arrêt de toute mitose).
- E2 : variable  $x$  de transition pré-mitotique que l'on suppose à l'état stationnaire.
- E3 : cellules juvéniles  $y_2$ .
- E4 : cellules matures  $y_3$  (seules aptes à se diviser).
- E5 : cellules sénescents  $y_4$ .

Ce critère « état cellulaire » structure la population cellulaire en trois classes d'état correspondantes (juvénile, mature, sénescents). À tout instant, elle est ainsi caractérisée par sa distribution dans ces classes E3, E4 et E5, dont les fréquences relatives explicitent la structure de la population.

2.2. Transformations (Fig. 1)

- Toute cellule est soumise aux transitions temporelles de classes : E3 → E4 → E5 (changements d'état) définies par les coefficients de vitesse  $k_i$ .
- La division des cellules matures s'opère via la variable transitoire  $x$ , dont la formation requiert conjointement les variables  $y_1$  (source) et  $y_3$  (autocatalyse).
- Pour toute mitose, la règle de production cellulaire est :  $y_3 \rightarrow y_2 + y_3$ . La cellule-fille  $y_2$  doit subir une maturation  $y_2 \rightarrow y_3$  avant de pouvoir se diviser. La cellule-fille  $y_3$  n'est apte à se diviser

que si la source est présente, mais compte tenu d'une probabilité de sénescence (coefficient  $k_4$ ). Soit :



Ces transformations sont représentées par un graphe orienté (Fig. 1) et s'expriment par les équations suivantes après élimination de la variable  $x$  (sachant que  $dx/dt = 0$ ) :

$$\begin{aligned}
 \frac{dy_1}{dt} &= -k_1 y_1 y_3 \\
 \frac{dy_2}{dt} &= k_1 y_1 y_3 - k_3 y_2 \\
 \frac{dy_3}{dt} &= k_1 y_1 y_3 + k_3 y_2 - k_4 y_3 \\
 \frac{dy_4}{dt} &= k_4 y_3
 \end{aligned} \tag{3}$$

$y_i$  ( $i = 1, \dots, 4$ ) représentant les quantités ou effectifs de la classe correspondante, avec  $0 < k_i < 1$ .

Deux cas sont à considérer selon que la source  $y_1$  est ou non en quantité limitée.

2.2.1. Modèle I : autocatalyse avec source non limitante

Supposant  $y_1 = S = Cte$ , (3) se réduit au système linéaire :

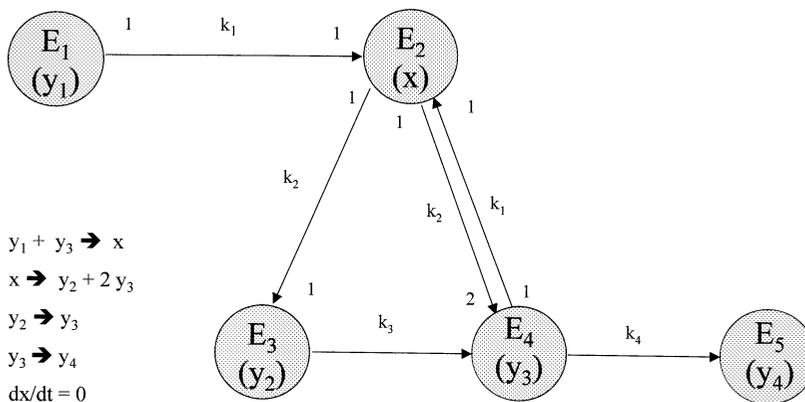


Fig. 1. Système à trois états cellulaires :  $y_2$  (juvénile),  $y_3$  (mature),  $y_4$  (sénescents).  $y_1$  : source ;  $x$  : variable transitoire stationnaire.

$$\begin{aligned} \frac{dy_2}{dt} &= k_1 S y_3 - k_3 y_2 \\ \frac{dy_3}{dt} &= k_1 S y_3 + k_3 y_2 - k_4 y_3 \\ \frac{dy_4}{dt} &= k_4 y_3 \end{aligned} \tag{4}$$

dont la dynamique qualitative est donnée par le comportement du sous-système  $\{y_2, y_3\}$ . On remarque aisément que pour  $S > k_i$  (cas habituel où  $k_i < 1$ ) les valeurs propres de celui-ci sont réelles et de signe opposé (état stationnaire de type col ou selle). En règle générale, les variables effectifs n'évoluent donc pas vers un état stationnaire stable. La croissance de la population est de type exponentiel. En revanche, les fréquences relatives tendent plus ou moins rapidement vers des valeurs constantes : la population évolue vers une *structure stable* (Fig. 2).

Au système (4) correspond, par discrétisation du temps, un modèle matriciel dont la matrice de transition (différente des matrices de Leslie *stricto sensu*) est :

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} 1 - k_3 & k_1 S & 0 \\ k_3 & 1 - k_1 S - k_4 & 0 \\ 0 & k_4 & 1 \end{bmatrix}$$

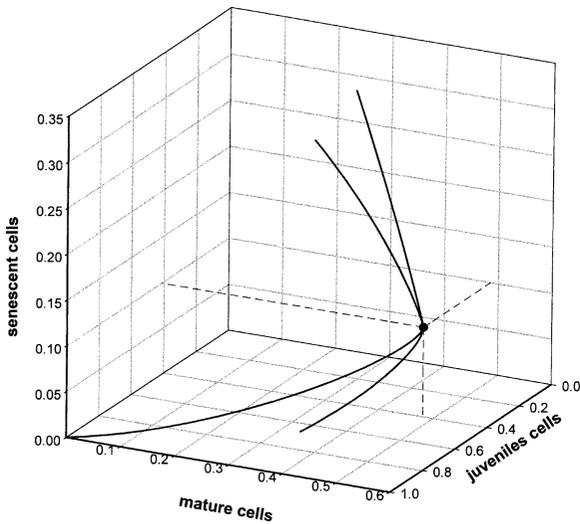


Fig. 2. Système à trois états cellulaires (modèle I) : évolution de la structure (proportions des classes cellulaires).  $S = 5$  ;  $k_i = 0,1$ . Les différentes courbes correspondent à diverses conditions initiales. Quelles que soient celles-ci, la population tend vers une structure stable  $\{0,41 ; 0,49 ; 0,10\}$ .

Cette matrice est irréductible et primitive ( $\lambda_1$  valeur propre réelle dominante). La fonction de croissance des effectifs  $\mathbf{y} = [y_2 y_3 y_4]$  est de type exponentiel :

$$\mathbf{y}(t) = \mathbf{M}^t \mathbf{y}(0) = \sum_{i=2}^4 c_i \lambda_i^t \mathbf{v}_i \cong c_1 \lambda_1^t \mathbf{v}_1$$

où  $\mathbf{v}_i$  sont les vecteurs propres associés aux valeurs propres  $\lambda_i$ ,  $c_i$  dépendant des conditions initiales.

Soit  $\mathbf{y}_r = [y_i / y_{tot}]$  ( $i = 2, \dots, 4$ ) le vecteur des fréquences relatives des classes de cellules. La structure de cette population évolue vers un *état stationnaire* ( $d\mathbf{y}_r(t)/dt = 0$ ) qui est *globalement stable* puisque  $\mathbf{M}$  est primitive [13]. De plus, cet état stable  $\{y_2^*, y_3^*, y_4^*\}$  est unique et indépendant des conditions initiales (population ergodique).

Exemple : avec  $S = 5$  et les  $k_i = 0,1$  (Fig. 2),  $\lambda_1 = 1,49$  et l'on a une croissance exponentielle ( $\lambda_1 > 1$ ). La structure stable (proportions) est :  $\{0,41, 0,49, 0,10\}$ .

2.2.2. *Modèle II : autocatalyse + compétition (source limitée)*

La résolution numérique de (3) montre une croissance de type sigmoïde pour  $y_4$  ainsi que pour l'effectif cellulaire total  $Y = y_2 + y_3 + y_4$ , alors que  $y_2$  et  $y_3$  passent par un maximum avant épuisement de la source  $y_1$  (Fig. 3). La structure est différente du modèle précédent (Fig. 4), puisque, par défaut de renouvellement (source limitée), la population évolue vers un état homogène stable, toutes les cellules parvenant en E5.

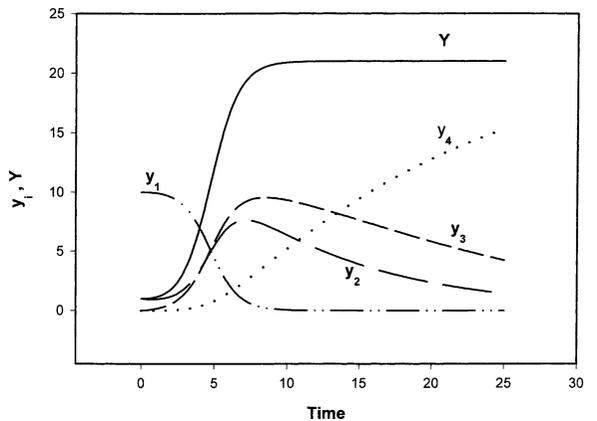


Fig. 3. Système à trois états cellulaires (modèle II) : cinétique des différentes classes et de la population totale.  $k_i = 0,1$  ;  $y(0) = \{10, 1, 0, 0\}$ .

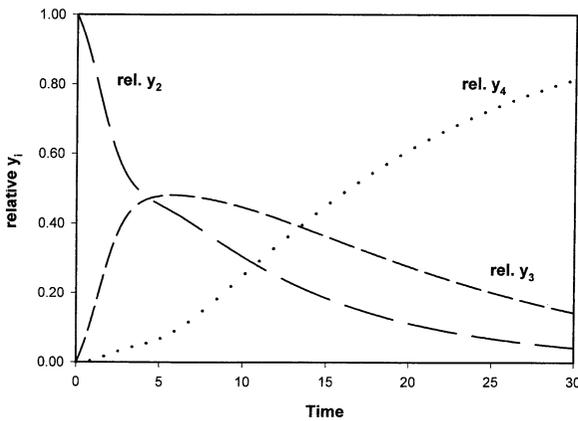


Fig. 4. Système à trois états cellulaires (modèle II) : structure de la population ( $y_i$  relatifs). Conditions de la Fig. 3.

Le modèle matriciel correspondant est évidemment très différent du précédent car la matrice  $\mathbf{M}$  (où intervient la source qui est ici une variable) n'est pas constante mais densité-dépendante. On peut l'écrire sous la forme réductible suivante en explicitant la variable  $y_3$  sujette à l'autocatalyse :

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} 1 - k_1 y_3 & 0 & 0 & 0 \\ k_1 y_3 & 1 - k_3 & 0 & 0 \\ k_1 y_3 & k_3 & 1 - k_4 & 0 \\ 0 & 0 & k_4 & 1 \end{bmatrix}$$

L'analyse de stabilité par approximation linéaire [14, (p. 238)] montre l'existence d'un état stationnaire stable des fréquences qui est en réalité un état homogène  $\{0, 0, 1\}$ .

Détaillons la dynamique du modèle II. Une fonction *logistique généralisée* du type (2) s'ajuste correctement aux données de  $Y$  telles que simulées par le modèle (3) (Fig. 5), en posant  $y = Y$ . Ce modèle génère des courbes de croissance de dissymétrie variée par rapport au point d'inflexion. Dans le cas particulier des logistiques avec  $K_0 = 0$  (qui est le plus souvent exploité), le paramètre  $n$  mesure cette dissymétrie (selon que  $n < 1$  ou  $n > 1$ ). Mais, dans le cas général traité ici, où  $K_0 \neq 0$ , la symétrie exacte a lieu pour  $n$  racine de  $(1 + n)^{1/n} = 2K_1/(K_1 - K_0)$ . La dissymétrie des courbes  $Y(t)$ , notée par le rapport  $Y_{\text{inflexion}}/(Y_{\text{max}}/2)$ , dépend des valeurs relatives des coefficients de vitesse  $k_i$ . Ce rapport vaut approximativement 1 si  $k_1 \cong k_4$ . Il est supérieur (resp. inférieur) à 1 (dissymétrie droite, resp. gauche) si le coefficient dominant est  $k_1$  (resp.  $k_4$ ). Considérons plutôt la struc-

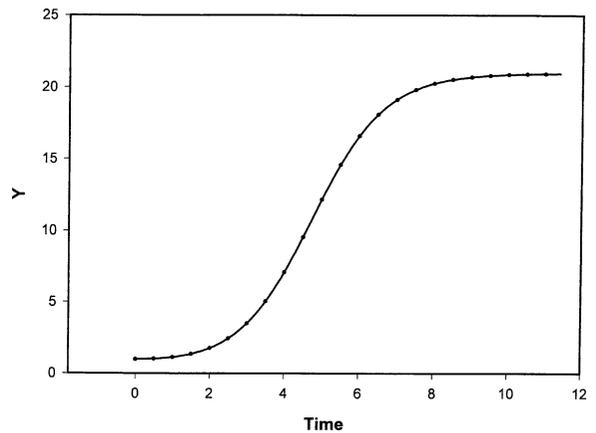


Fig. 5. Système à trois états cellulaires (modèle II) : données simulées par le modèle II ( $\bullet$ ) (conditions de la Fig. 3) et ajustement d'une logistique généralisée.  $K_0 = 0,8393$ ;  $K_1 = 20,1557$ ;  $a = 0,9998$ ;  $n = 0,8591$ .  $R^2_{\text{ajust.}} = 0,999997$ .

ture temporelle qui nous apporte plus d'informations que ce simple coefficient de symétrie.

### 2.3. Structure temporelle de la croissance globale $Y(t)$

Rappelons que la cinétique logistique comporte comme *points singuliers de l'activité de croissance* les deux extremums de la dérivée seconde (accélération  $\Gamma$ )  $d^2y/dt^2$  et son annulation  $d^2y/dt^2 = 0$  [5, 15]). Ces valeurs délimitent quatre phases de croissance dénommées  $\{G_1, G_2, G_3, G_4\}$  définies par les valeurs du couple  $(V, \Gamma)$ , c'est-à-dire, selon que l'accélération est positive ou négative, croissante ou décroissante. Les durées et quantités de croissance (accroissements) pour chacune de ces phases, *en valeurs relatives*, caractérisent la *structure temporelle de croissance*. Ce schéma est donc indépendant de l'ordre de grandeur de la variable en croissance, permettant ainsi de caractériser le phénomène de croissance d'un point de vue strictement cinétique et non dimensionnel. Il montre en particulier l'existence d'une éventuelle phase prédominante, soit en durée, soit en quantité de croissance. Nous l'avons utilisé pour discriminer par exemple différents types cellulaires d'un même organisme [12]. Soulignons que la structure temporelle de  $Y$  (discrétisation du cursus de  $Y(t)$  en quatre phases) et la structure instantanée de la population  $\{y_i = 1, \dots, k \text{ classes cellulaires}\}$  sont deux notions distinctes.

Tableau 1  
Structure temporelle de croissance en rapport avec les coefficients de vitesse  $k_i$

Coefficients $k_i$	Durée des phases (%)				Quantité de croissance par phase (%)			
	$G_1$	$G_2$	$G_3$	$G_4$	$G_1$	$G_2$	$G_3$	$G_4$
0,5, 0,1, 0,5, 0,1	41	12	18	29	23	26	36	15
0,05, 0,1, 0,3, 0,2	19	12	12	57	16	30	30	24
0,1, 0,1, 0,1, 0,1	36	14	14	36	19	30	30	21

Conditions initiales (source et 3 classes de cellules) :  $y(0) = [10, 1, 0, 0]$ .

L'existence d'une phase prédominante  $G_1$  ou  $G_4$  dépend des valeurs relatives de  $k_1$  et  $k_4$ . L'importance de la phase  $G_3$  en quantité de croissance est fonction conjointe de  $k_1$  et  $k_3$ .

La structure temporelle de  $Y(t)$  dépend des coefficients  $k_i$ . Elle analyse le cursus de croissance plus finement que ne le permet la prise en compte usuelle de la position du point d'inflexion comme indice de dissymétrie. Le Tableau 1 en donne quelques exemples. On voit que la flexibilité du modèle relève de l'ensemble des coefficients  $k_i$ , c'est-à-dire de l'ensemble des transitions de classes, alors que l'usage habituel de la fonction (2) se réfère au seul paramètre  $n$ . La structure temporelle caractéristique de la logistique simple de Verhulst ( $K_0 = 0$  et  $n = 1$ ), c'est-à-dire l'égalité  $G_1$  et  $G_4$  d'une part, et  $G_2$  et  $G_3$  d'autre part [5], s'observe très sensiblement dans le cas d'une égalité de  $k_1$  et  $k_4$ . Lorsqu'il y a nette dissymétrie, la prédominance de la phase  $G_1$  (resp.  $G_4$ ) en durée relative est déterminée par un rapport  $k_1/k_4 > 1$  (resp.  $< 1$ ), en même temps que  $k_3$  contribue fortement à ce que la phase  $G_3$  soit prédominante en quantité de croissance réalisée. De la simple description de la cinétique logistique en une suite de phases  $G_i$ , on passe ainsi à son explication par des transitions de classes.

### 3. Interprétation du modèle logistique de croissance

La bonne adéquation d'une fonction logistique (2) à la croissance globale d'une population structurée (Fig. 5) permet de rechercher la signification biologique de cette fonction classique. L'interprétation proposée ne se situe pas au niveau de la variable globale  $Y$ . À ce niveau, en effet, cela se bornerait à reprendre l'hypothèse de base, purement formelle, rappelée plus haut.

Recherchons plutôt le rapport existant entre les points singuliers notés ci-dessus pour la cinétique globale  $Y(t)$ , et l'évolution de la population à partir des

variations chronologiques (i) du nombre de cellules en division, (ii) de la capacité mitotique de la population. Utilisons pour cela les notions suivantes.

*Capacité totale de croissance.* La taille maximale de la population en fin de croissance dépend exactement des conditions initiales puisque  $Y_{\max} = 2y_1(0) + y_2(0) + y_3(0) + y_4(0)$  (les  $k_i$  influant sur la vitesse et la durée de croissance). À tout instant, l'écart entre cette grandeur et  $Y(t)$  exprime la capacité actuelle de croissance. Ceci reprend la notion classique de *carrying capacity* rappelée précédemment. Elle n'a ici que peu d'intérêt, car elle ne peut expliquer les variations de la vitesse du processus.

*Activité instantanée de croissance.* Le recours classique à la vitesse spécifique  $R$  n'a pas de sens ici, puisqu'elle ne tient pas compte de sa dépendance vis-à-vis de l'état cellulaire. Définissons l'activité de croissance par la possibilité d'occurrence de nouvelles mitoses, formalisée par la transformation :  $y_1 + y_3 \xrightarrow{k_1} y_2 + 2y_3$ .

Notons que cette « capacité d'autocatalyse » ne dépend pas seulement de la source disponible, ce qui dénué d'intérêt la grandeur  $dy_1$  (qui ne pourrait servir que de mesure du degré d'avancement de la croissance). Elle dépend aussi, *conjointement*, de la *quantité de cellules matures disponibles* (celles n'entrant pas en sénescence)  $y_3^\circ$ . Soit  $f(y_1(t), y_3^\circ(t))$ . Adoptons pour  $f$ , en tenant compte des coefficients  $k_i$ , la grandeur suivante, appelée *potentiel de division* :

$$pot.div.(t) = k_1(1 - k_4)y_1(t)y_3(t)$$

qui exprime correctement les *ressources mitotiques* du système en croissance. Ce sont ces ressources qui déterminent la quantité instantanée de divisions cellulaires. Son gradient exprime ainsi les variations de l'activité de croissance de la population (Fig. 6), tout en remarquant qu'il n'y a pas identité entre la vitesse de croissance au sens classique et le potentiel ci-

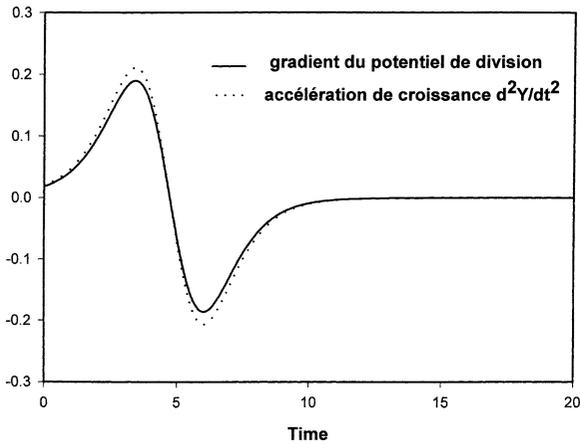


Fig. 6. Système à trois états cellulaires (modèle II) : gradient du potentiel de division et accélération de croissance (conditions de la Fig. 3).

dessus. On en voit l'intérêt pour l'interprétation de la fonction logistique, notamment de la structure temporelle associée, puisque les points singuliers de celle-ci sont chronologiquement identiques aux points singuliers du gradient du potentiel de division. Soulignons que cette interprétation ne se situe pas au niveau d'une relation simple entre cinétique globale et structure de population, par exemple en se rapportant aux fréquences relatives de telle ou telle classe d'états cellulaires. Il nous paraît plus significatif de pouvoir relier la structure temporelle du processus global au mécanisme fondamental déterminant l'intensité de croissance, plutôt qu'à la distribution de fréquences d'états cellulaires qui n'est qu'une conséquence du processus et non son mécanisme.

#### 4. Généralisation

Ce système « minimal » à trois classes d'état peut être aisément étendu par ajout de processus de mortalité et/ou augmentation du nombre d'états cellulaires ainsi que par changement de l'état initial des deux cellules-filles. Ces modifications n'altèrent nullement le principe de l'analyse et de l'interprétation proposée.

Exemple : soit un système avec source en quantité limitée ( $y_1$ ) et cinq états cellulaires (trois juvéniles  $y_2, y_3, y_4$ , un mature  $y_5$  et un sénescence  $y_6$ ). Toute mitose de cellule mature non engagée vers la sénescence donne deux cellules juvéniles différentes :

$y_5 \rightarrow y_2 + y_4$ . Le graphe correspondant résume les différentes transformations (Fig. 7). Comme précédemment, avec une source limitée, la croissance de la population totale  $Y = y_2 + y_3 + y_4 + y_5$  est de type sigmoïde. Avec le modèle matriciel correspondant, l'analyse de stabilité de la matrice de transition (densité-dépendante et réductible) conduit aux mêmes conclusions que précédemment.

D'autre part, les points singuliers de la structure temporelle de  $Y(t)$  (calculés après ajustement par une logistique généralisée) correspondent, comme avec le système précédent, à ceux du gradient du potentiel de division défini par les ressources mitotiques actuelles, soit :  $pot.div.(t) = k_1(1 - k_6)y_1(t)y_5(t)$ .

#### 5. Discussion

Le type de modèle présenté concerne le cas particulier d'une croissance d'une population en nombre d'éléments constitutifs. Il peut être étendu formellement à d'autres cas de croissance de population (individus par exemple). En outre, son application à d'autres types de croissance – dimensionnelle ou pondérale – (grandissement cellulaire, croissance d'organes ou d'organismes) peut également être envisagée. Dans ce cas, on ne traite pas des entités discrètes et dénombrables comme des effectifs cellulaires, mais des « éléments », de nature topologique, d'un ensemble physique continu. Rappelons le cas des modèles discrets fondés sur les grammaires formelles (comme les L-systèmes). Outre la multiplication cellulaire qui constitue leur champ principal d'investigation, le principe de ces modèles s'applique également, avec discrétisation spatiale, au grandissement cellulaire lui-même [16].

Notons brièvement une comparaison entre les L-systèmes et le modèle proposé ici. Le type de critère de structuration de la population est analogue (existence d'un nombre limité d'états cellulaires). Mais les transitions entre états sont formalisées différemment : « règles de production » avec discrétisation du temps pour les L-systèmes, ou équations différentielles de transformations pour notre modèle. Ces systèmes discrets ont fait l'objet de diverses applications (croissance d'algues filamenteuses et de méristèmes, par exemple [17]). Par rapport à ces « automates cellulaires », la particularité de notre modèle ré-

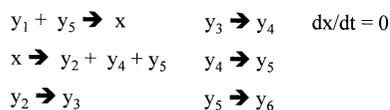
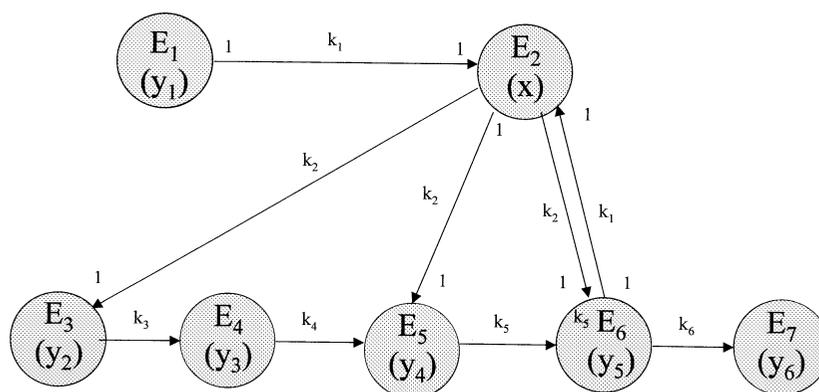


Fig. 7. Système à cinq états cellulaires : trois états juvéniles ( $y_2, y_3, y_4$ ), un état mature ( $y_5$ ) et un état sénéscent ( $y_6$ ).

side d'abord dans la prise en compte *explicite* du processus d'autocatalyse que nous couplons à un processus de compétition. Mais surtout notre modèle permet : (i) de quantifier cette notion de « potentiel de croissance » défini par les ressources mitotiques instantanées de la population; (ii) de relier la cinétique « globale » d'une population au concept fondamental de « structure temporelle » de croissance.

Un autre aspect important est la flexibilité des courbes de croissance générées par notre modèle, correspondant à la diversité des sigmoïdes dissymétriques observées (voir, par exemple, la croissance de l'hypocotyle de *Lupinus albus* [5, (p. 305, Fig. 4)]. Notre modèle met en relation ce caractère (souvent négligé quoique caractéristique de certaines croissances) avec les valeurs relatives des coefficients de transformations (Tableau 1).

L'introduction d'une source limitée de nutriments comme variable (sujette à *déplétion*) dans le cadre d'un système dynamique a été souvent exploitée pour modéliser une cinétique de croissance [18,19]. Elle rend compte évidemment du caractère sigmoïde variable de nombreuses courbes de population cellulaires, mais sans fournir, par elle-même, d'explication aux points singuliers du cursus. De leur côté, les diverses études de populations structurées [20] ignorent généralement la notion de structure temporelle de

croissance. Notre propre analyse montre ce que peut apporter la conjonction de ces deux aspects. Elle souligne que l'explication d'une cinétique de croissance requiert de satisfaire les deux conditions suivantes : (i) quantifier correctement l'activité instantanée de croissance (ce qui implique de structurer la population); (ii) recourir à un formalisme, précis et de portée générale, pour l'autocatalyse en tant que processus de base de toute croissance.

## 6. Conclusion

1. La structure temporelle de la croissance logistique (au sens de la décomposition du cursus temporel en phases selon les valeurs du couple  $(V, \Gamma)$ ) ne correspond pas à des caractéristiques particulières de la structure de la population (sa distribution en classes d'état). Son interprétation repose sur les variations du *potentiel de division* qui exprime les ressources mitotiques instantanées de la population. Celles-ci évoluent au cours de la croissance par le fait (i) du caractère limitant de la source conditionnant l'état limite en fin de processus, (ii) de la transition entre classes d'états qui détermine, à tout instant, la quantité de cellules aptes à se diviser.

2. Ceci nous apparaît comme une base intéressante fournissant une interprétation, en termes biologiques,

de la fonction logistique. Celle-ci ne doit plus être considérée comme un simple outil empirique d'ajustement, mais comme un modèle formel de population structurée sur un critère d'état et soumise au jeu conjoint autocatalyse + compétition. Par ailleurs, l'intérêt de la notion de structure temporelle d'un processus s'en trouve renforcé, puisque les caractéristiques de la suite de phases de croissance sont dépendantes des coefficients de transition entre classes d'état. D'où l'on peut envisager son application à d'autres types de croissance, monotone ou non.

## Références

- [1] J.A. Lockhart, An analysis of irreversible plant cell elongation, *J. Theor. Biol.* 8 (1965) 264–275.
- [2] D. Cosgrove, Biophysical control of plant cell growth, *Annu. Rev. Plant Physiol.* 37 (1986) 377–405.
- [3] R. Makany, A theoretical basis for Gompertz's curve, *Biom. J.* 33 (1991) 121–128.
- [4] M.E. Turner Jr., E.L. Bradley Jr., K.A. Kirk, K.M. Pruitt, A theory of growth, *Math. Biosci.* 29 (1976) 367–373.
- [5] R. Buis, Models of growth kinetics in plants, in: H. Greppin, M. Bonzon, R. Degli Agosti (Eds.), *Some Physicochemical and Mathematical Tools for Understanding of Living Systems*, université de Genève, 1993, pp. 295–318.
- [6] R. Buis, Growth activity and structure at various organization levels in plants, *Acta Biotheor.* 41 (1993) 231–247.
- [7] R. Buis, On the interpretation of the logistic law of growth: a new reading of the relationships between autocatalysis and growth, *Acta Biotheor.* 45 (1997) 251–266.
- [8] P. Delattre, L'évolution des systèmes moléculaires, Maloine-Douin, Paris, 1971.
- [9] P. Delattre, Une définition formalisée de l'autocatalyse, *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C* 290 (1980) 101–104.
- [10] P.F. Verhulst, Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population, *Nouv. Mém. Acad. Roy. Sci. et Belles-Lettres de Bruxelles* 18 (1845) 1–39.
- [11] F.J. Richards, A flexible growth function for empirical use, *J. Exp. Bot.* 10 (1959) 290–300; J.A. Nelder, The fitting of a generalization of the logistic curve, *Biometrics* 17 (1961) 89–110.
- [12] R. Buis, M.-T. L'Hardy-Halos, C. Lambert, Caractérisation des types cellulaires cladomorphe et pleuridiophore chez la rhodophycée céraciacée *Antithamnion plumula* : apport de l'analyse des cinétiques de croissance, *Can. J. Bot.* 78 (2000) 1114–1123.
- [13] L. Demetrius, Primitivity conditions for growth matrices, *Math. Biosci.* 12 (1971) 53–58.
- [14] H. Caswell, *Matrix Population Models*, Sinauer Assoc. Sunderland, Mass, 1989, p. 238.
- [15] R. Buis, M.-T. L'Hardy-Halos, C. Lambert, Characterization of the structure of a growth process, *Acta Biotheor.* 44 (1996) 359–375.
- [16] H.B. Lück, J. Lück, Automata theoretical explanation of tissue growth, in: *Proc. Int. Symp. Math. Topics Biol.*, Kyoto, 1978, pp. 174–185.
- [17] H.B. Lück, J. Lück, Cell number and cell size in filamentous organisms, in: A. Lindenmayer, G. Rozenberg (Eds.), *Automata, Languages, Development*, North-Holland, Amsterdam, 1976, pp. 109–124.
- [18] J. Monod, Recherches sur la croissance de cultures bactériennes, *Actualités scientifiques et industrielles*, n° 911, Hermann, Paris, 1942, pp. 1–215.
- [19] J.-R. Lobry, J.-P. Flandrois, G. Carret, A. Pavé, Monod's bacterial growth model revisited, *Bull. Math. Biol.* 54 (1992) 117–122.
- [20] J.A.J. Metz, O. Diekmann (Eds.), *The Dynamics of Physiologically Structured Populations*, *Lect. Notes Biomath.* 68 (1980) 1–511.