

La méthodologie des Systèmes Evolutifs à Mémoire peut-elle s'appliquer au système immunitaire ?

by

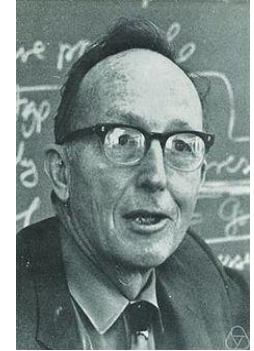
Andrée C. EHRESMANN* et Jean-Paul VANBREMEERSCH

***Université de Picardie Jules Verne, LAMFA
ehres@u-picardie.fr
<http://ehres.pagesperso-orange.fr>
<http://vbm-ehr.pagesperso-orange.fr>**



Eilenberg

THEORIE DES CATEGORIES introduite en 1945 par



Mac Lane

C'est une mathématique 'relationnelle',
à la frontière entre mathématique, logique et
métamathématique.

Initialement, liens entre Topologie et Algèbre. Fin '50, rôle unificateur en Mathématique via l'introduction des foncteurs adjoints et (co)limites (Kan), des catégories abéliennes (Grothendieck), et caractérisation des espèces de structures (C. Ehresmann).

Fin '60 lien avec la Logique : Théorie des topos (Grothendieck, Lawvere-Tierney), Théorie des esquisses (Ehresmann).

Applications en Informatique (à partir de 1990), dans les fondements de la Physique, en Biologie (Rosen dès 1958), Sciences sociales.

Les SEM utilisent une théorie des catégories 'dynamique',
incorporant le Temps, utilisant les notions de colimites et d'esquisses.

AVANTAGES DE LA THEORIE DES CATEGORIES

OPERATIONS MENTALES	NOTIONS CATEGORIQUES
Distinguer des objets et leurs interactions	(Multi-)Graphe
Combinaison de relations Communication, Changement	Catégorie Système Evolutif
Processus de recollement Organisation hiérarchique	Colimite Catégorie hiérarchique
Propriétés émergentes	MP (dégénérescence) Complexification

La théorie des catégories refléchet les opérations mentales : comparaisons, synthèse, analyse, classification, optimisation. Et elle permet d'étudier ;

Le problème du *recollement* : comment 'recoller' des objets liés pour former "un tout qui est différent de la somme de ses parties " ? Que sont les interactions simples et complexes entre eux ?

Le problème de l'*émergence* : comment mesurer la "complexité" d'un objet et expliquer l'émergence de nouvelles propriétés entre objets de complexité croissante ?

SYSTÈMES EVOLUTIFS À MÉMOIRE

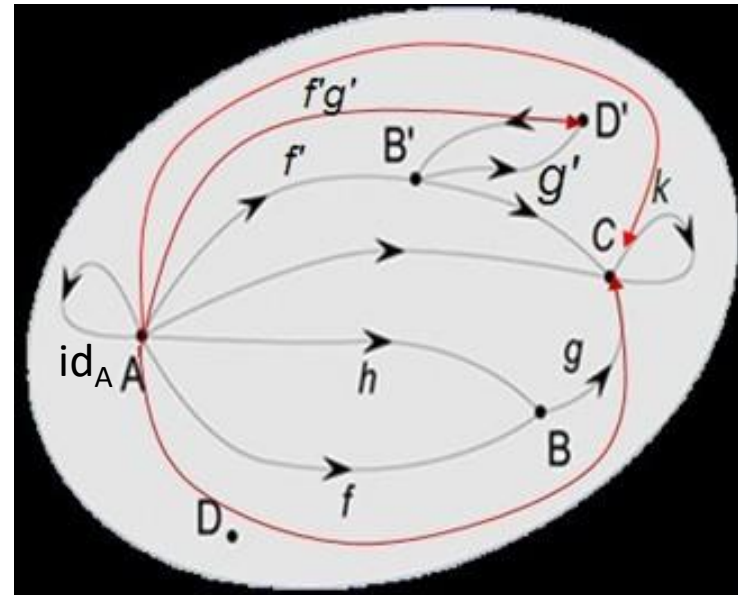
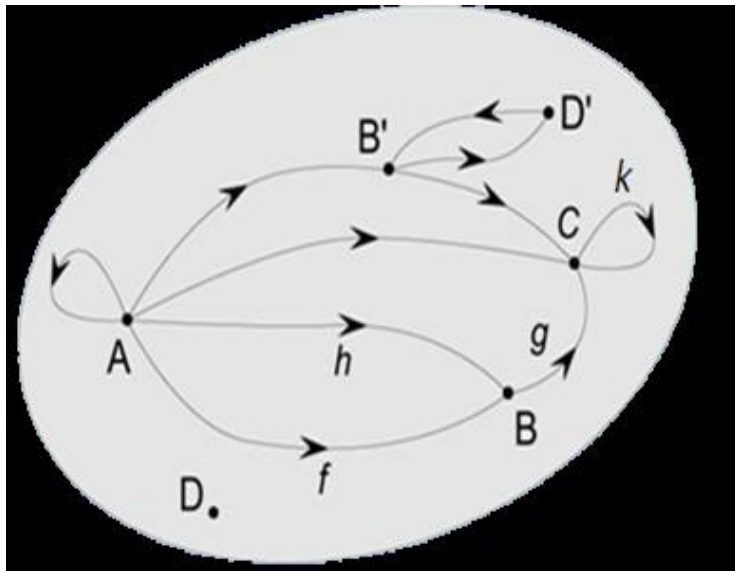
Les *Systèmes Evolutifs à Mémoire* (ou MES, Ehresmann & Vanbremeersch, 1987-2007) proposent une méthodologie pour l'étude dynamique de systèmes complexes ouverts, tels les systèmes biologiques, cognitifs ou sociaux, qui sont multi-échelles, multi-agents, multi-temporalités :

- ⌘ ils ont une hiérarchie de composants interactifs qui varient au cours du temps et ils développent une mémoire robuste et flexible ;
- ⌘ ils sont auto-organisés par un réseau d'agents 'co-régulateurs' de différentes complexités, chacun opérant à son propre rythme ;
- ⌘ la dynamique globale résulte de la coopération/compétition entre les dynamiques locales de ces co-régulateurs.

Les MES étudient le système dans son 'devenir', de l'intérieur. C'est un modèle qualitatif, qui n'est quantifiable que localement.

Le but est de décrire un I-MES modélisant le 'devenir' du système immunologique avec son organisation globale.

GRAPHES ET CATEGORIES



Un (multi-)graphe (orienté) G est formé d'objets A, B, \dots , et de flèches (ou *liens*) $f: A \rightarrow B$ entre eux.

Chemin de G = suite de flèches consécutives.

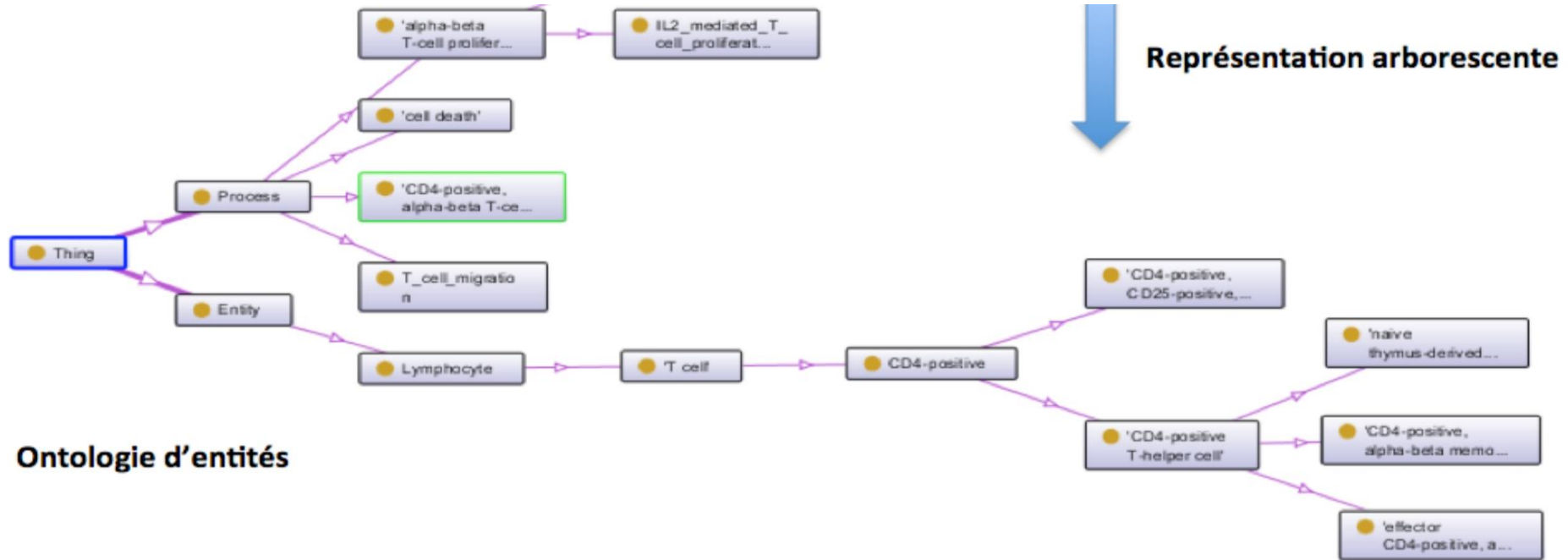
Catégorie = graphe où tout chemin (f, g) a un *composé* fg , la composition étant associative et tout objet ayant une identité.

Chemins fonctionnellement équivalents $\langle \dots \rangle$ même composé.

Un *foncteur* d'une catégorie C vers une catégorie C' est un homomorphisme de graphes préservant la composition et les identités.

ONTOLOGIE SOUS-JACENTE A I-MES

" The language we propose incorporates most of the biological concepts generally accepted by biologists: entities, processes, states and transitions " (Thomas-Vaslin).



I-MES étudie dynamiquement le 'devenir' le système dans son intégralité. Les "entities" correspondent : (i) aux composants modélisant les molécules, organites, cellules, clones, organes du SI (thymus, moëlle, organes lymphoïdes,...) ; et (ii) aux liens modelisant leurs interactions. Les "transitions" indiquent le changement d'états d'une entité entre 2 instants ; les "processes" correspondent aux procédures à la base de ce changement.

LA DYNAMIQUE DE I-MES

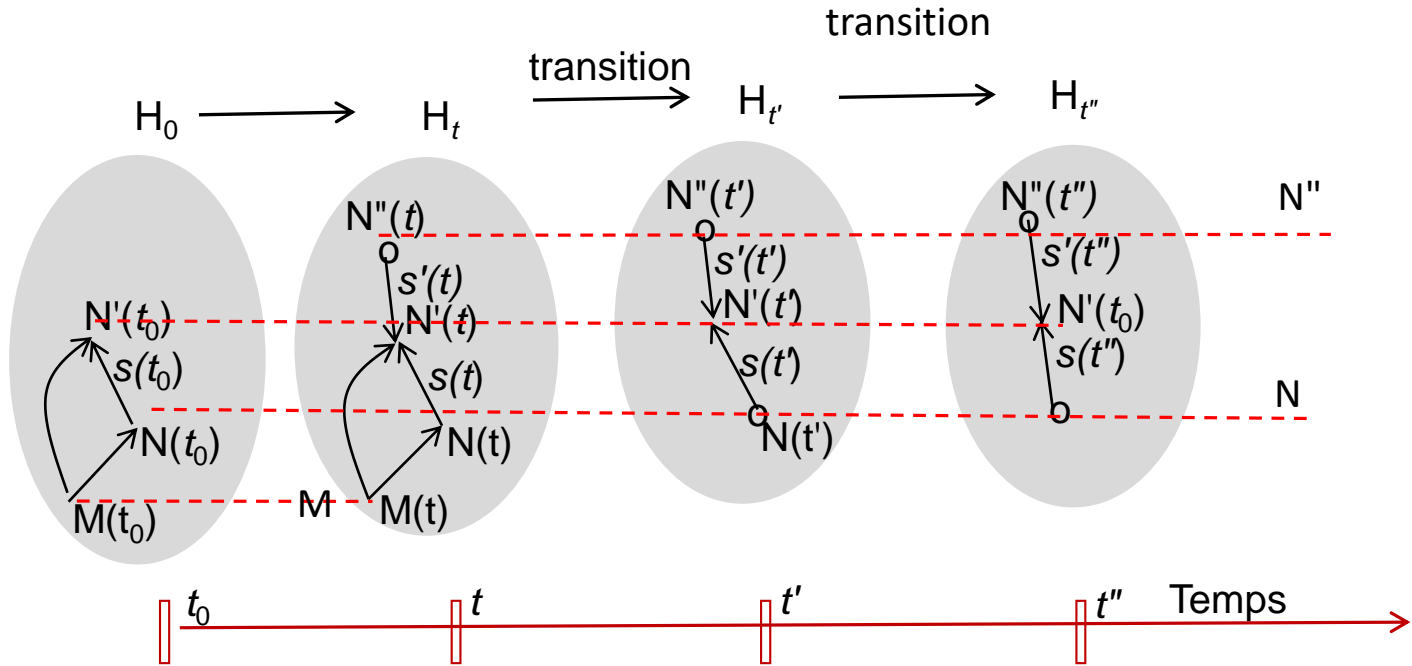
Le fait que les composants du SI varient au cours du temps entraîne qu'il n'y a pas d'espace des phases fixe, donc ils ne sont pas les trajectoires globales d'un système dynamique 'classique' (e.g. défini par ODE).

Les transitions de t à t' sont seulement des applications partielles, qui ne sont définies que sur les composants et liens qui existaient en t et existent encore en t' .

Ainsi I-MES n'est pas globalement un "state-transition system", même s'il peut agir localement en tant que tel (en particulier sur une courte période correspondant à la durée d'une étape d'un agent co-régulateur).

Catégoriquement dans un I-MES, la configuration du système à un instant t de sa vie est représentée par une catégorie ayant pour objets l'état de ses composants en t et pour flèches leurs interactions. Et le système global est représenté par un *Système Evolutif* sur la durée de vie "Temps" du système. (Formellement c'est un semi-faisceau de catégories sur la catégorie définissant l'ordre de Temps.)

SYSTÈME ÉVOLUTIF

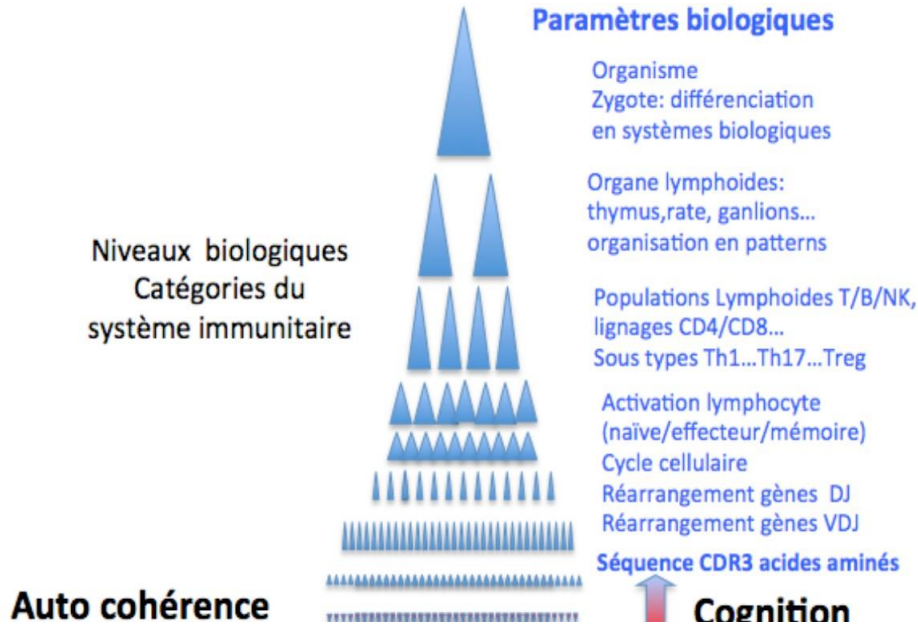


Le système est modélisé par une famille $(H_t)_{t \in T}$ de catégories *configurations*, indexée par le Timeline du système (en donnant des "photos" successives).

Le changement de t à $t' > t$ est représenté par un foncteur partiel de H_t vers $H_{t'}$ dit *transition*. Les transitions respectent une condition de transitivité (foncteur de la catégorie Temps vers la catégorie des foncteurs partiels).

Un *composant* N du système est une famille maximale d'objets $N(t)$ connectés par des transitions ; et de même un *lien* entre composants est une famille maximale de flèches connectées par transitions.

CONFIGURATION DE I-MES EN t

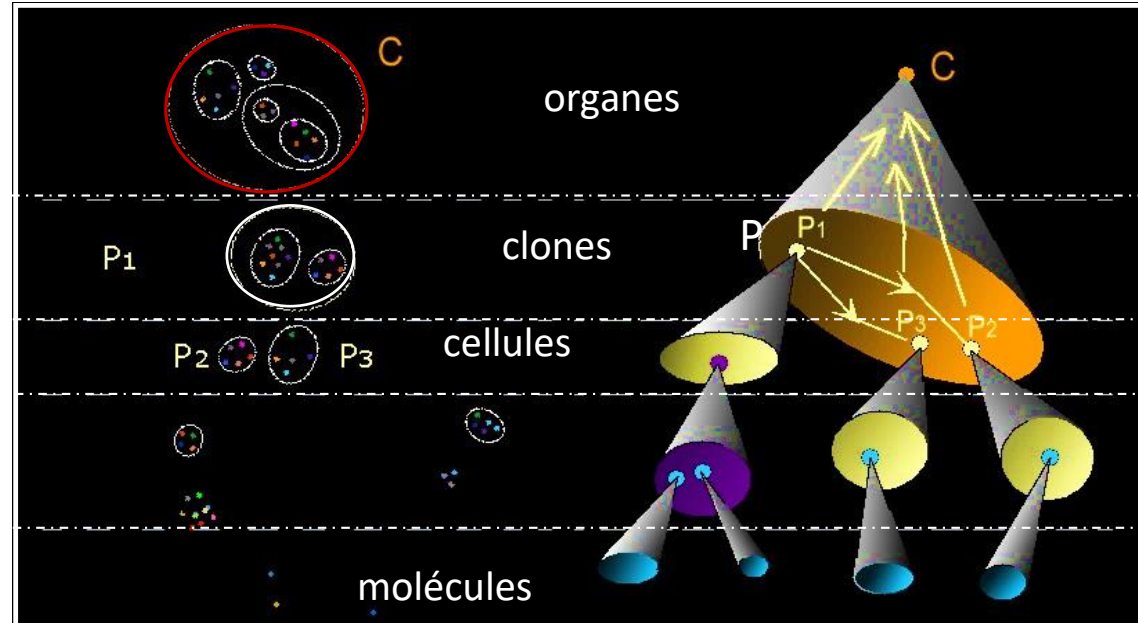


La configuration du système en t est représentée par une catégorie hiérarchique H_t ; ses objets sont les états des composants des différents niveaux en t , les flèches (ou liens) modélisent leurs interactions.

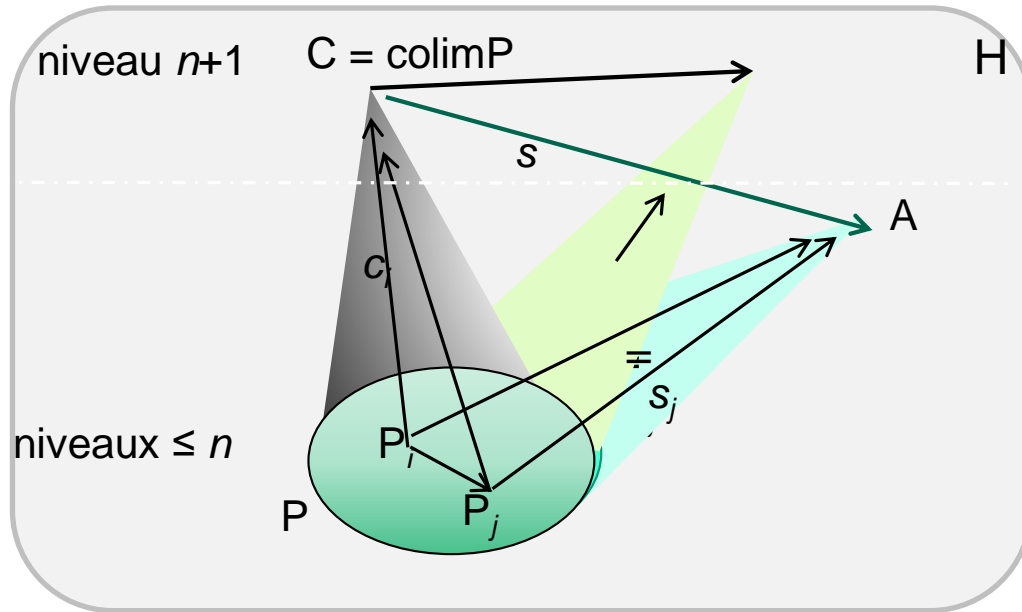
Un objet ou un lien peut être *actif en t* ou passif., et un lien a une force (énergie) en t .

Catégorie hiérarchique :

ses objets sont répartis par niveaux de sorte que C de niveau $n+1$ soit *colimite* d'un pattern P d'objets liés de niveaux $< n+1$, signifiant que C 'recolle' P et a le même rôle fonctionnel que P agissant collectivement.



RECOLLEMENT PAR COLIMITE



Pattern (ou *diagramme*) P = sous-graphe de la catégorie H . *Lien collectif* de P vers A = famille de liens $s_j: P_j \rightarrow A$ corrélés par les liens distingués de P .

P admet C comme *colimite* (ou *recollement*) s'il existe un lien collectif (c_j) de P vers C au travers duquel tout autre lien collectif (s_j) de P vers A factorise uniquement. Si elle existe, la colimite est unique (à iso près), mais des patterns non-isomorphes peuvent avoir la même colimite.

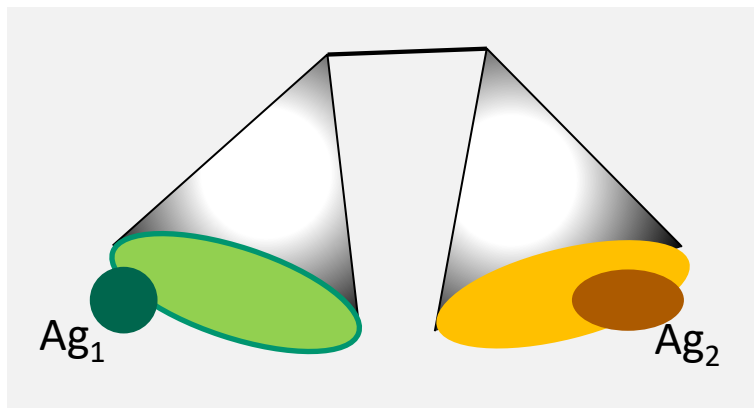
Exemple. Une cellule est colimite du pattern formé par ses organites et leurs interactions dans la cellule qui varie au cours du temps.. Un clône est colimite des cellules qu'il assemble.

DEGENERESCENCE : COMPOSANTS MULTIFACETTES

Le système immunologique satisfait une propriété de *dégénérescence* : une cellule peut reconnaître plusieurs antigènes (avec plus ou moins d'affinité), et un antigène peut être reconnu par diverses cellules.

Si un lymphocyte, disons T, rencontre un dendrite présentant un antigène Ag_1 , sa conformation intérieure commence à varier ; mais si une autre cellule lui présente alors un antigène A_2 pour lequel il a plus d'affinité, il va 'oublier' Ag_1 et être activé pour capturer Ag_2 . Ainsi selon le contexte, le même lymphocyte peut avoir différentes conformations intérieures.

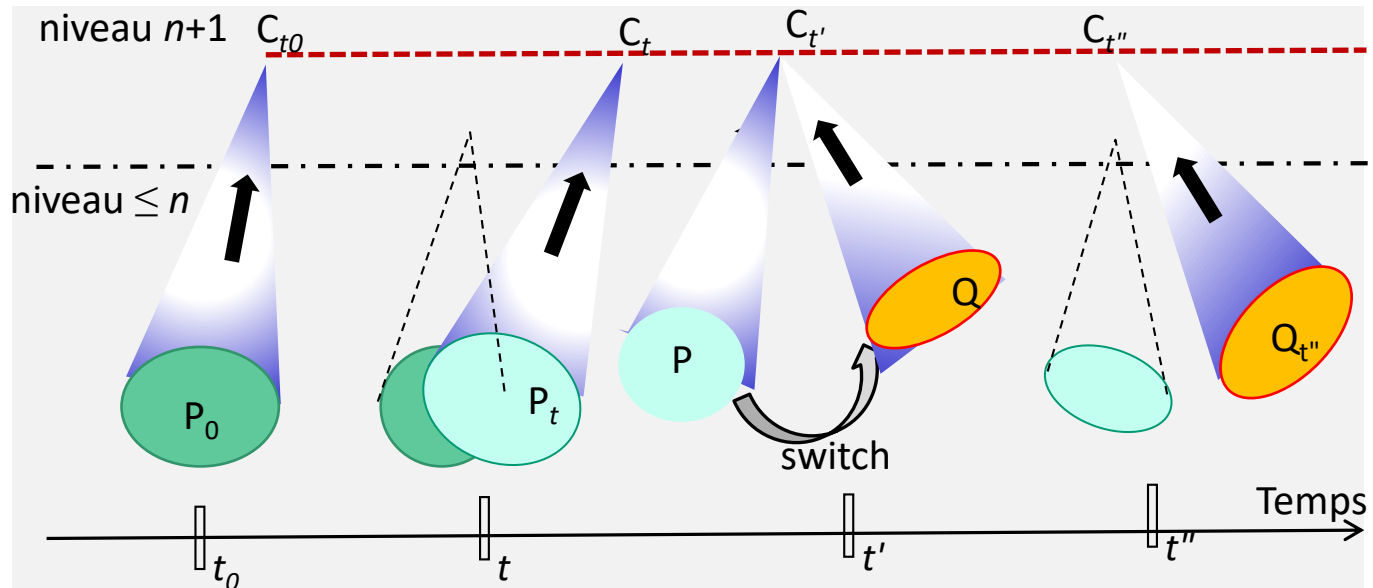
Changement de conformation interne d'un même composant



Catégoriquement, un composant avec une telle propriété est dit *multifacettes*.

Et l'existence de tels composants signifie que I-MES satisfait le *Principe de Multiplicité MP*.

MP: INDIVIDUATION D'UN COMPOSANT

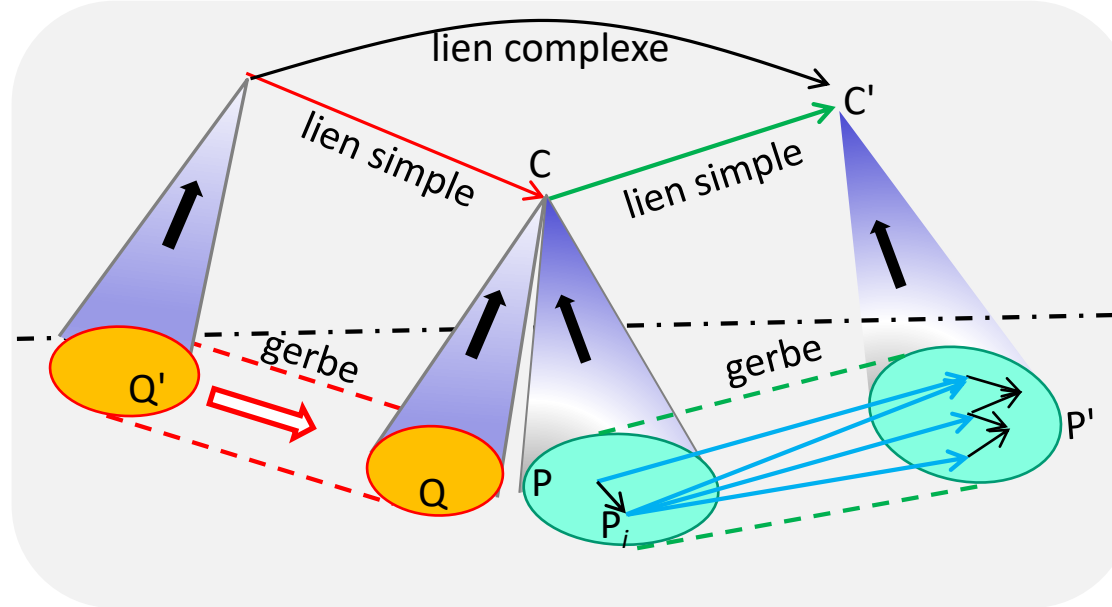


L'organisation interne d'un composant varie au cours du temps. Exemple : un lymphocyte B est successivement pro-B, pré-B, B immature, jusqu'à B mémoire ou B plasmocyte.

Un composant C est dit n -multifacettes s'il est la colimite (simultanément ou non) de plusieurs patterns P and Q de niveaux $\leq n$ qui sont structurellement différents et non bien connectés. Ainsi C peut être activé via chacune de ses 'facettes'. L'existence de tels composants signifie que I-MES vérifie MP.

On montre que MP permet l'émergence de composants de complexité croissante, en particulier pour développer une mémoire robuste et flexible.

LIENS SIMPLES OU COMPLEXES



Si $C = \text{colimite } P$ et $C' = \text{colimite } P'$, un *lien* (P, P') -simple de C vers C' recolle une gerbe de liens entre composants de P et de P' . Exemple : lien simple entre l'épitope d'un antigène et le TCR correspondant.

MP permet l'existence de *liens complexes* obtenus par composition de liens simples recollant des gerbes non adjacentes. De tels liens représentent des propriétés émergeant au niveau de leurs extrémités, non observable aux niveaux inférieurs bien que dépendant de la structure globale de ces niveaux.

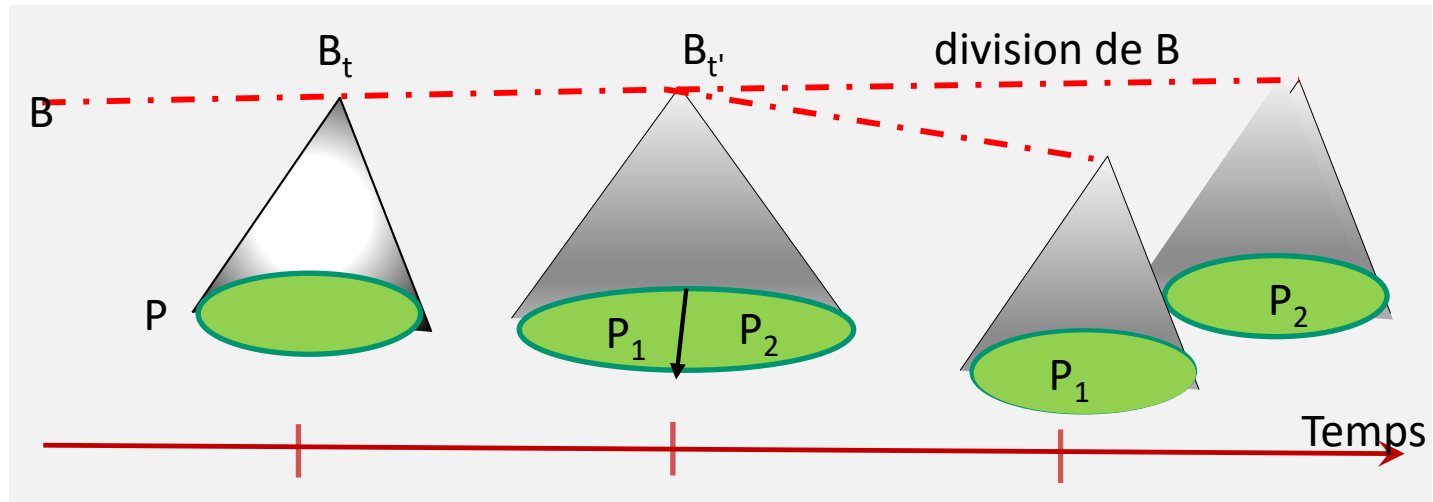
Problème. Quels sont les liens complexes dans I-MES ? Sont-ils à l'origine de maladies auto-immunes et/ou systémiques (e.g. via la 'dual TCR theory) ?

PROCESSUS

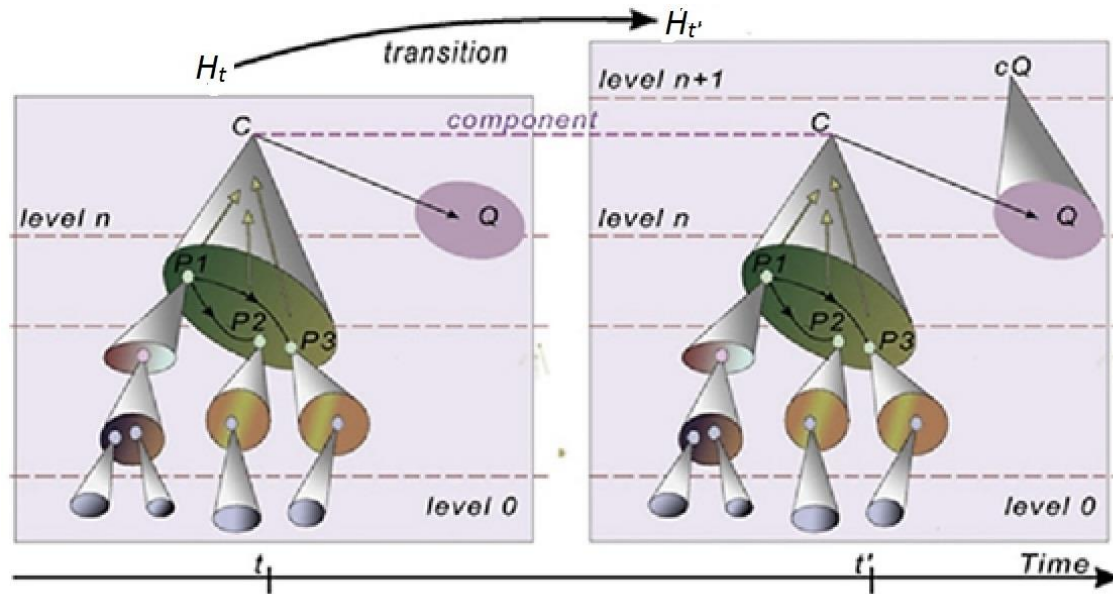
Suppression d'un composant. Division d'une cellule. Formation d'un clône par prolifération (divisions successives) de cellules d'un type donné. Formation d'un composant complexe recollant un pattern donné (e.g. capture d'un antigène, recombinaison génétique, ...)

Catégoriquement, un processus se ramène à une suite de *procédures* avec pour objectifs : addition ou suppression d'une entité, recollement d'un pattern en une colimite. Modélisé par une suite de complexifications.

Exemple : *Division d'une cellule B* : le pattern P de colimite B s'étend, puis se divise tandis que l'objet B lui-même 'disparaît' et qu'apparaissent 2 cellules 'filles' obtenues comme colimites des sous-patterns P_1 et P_2 .



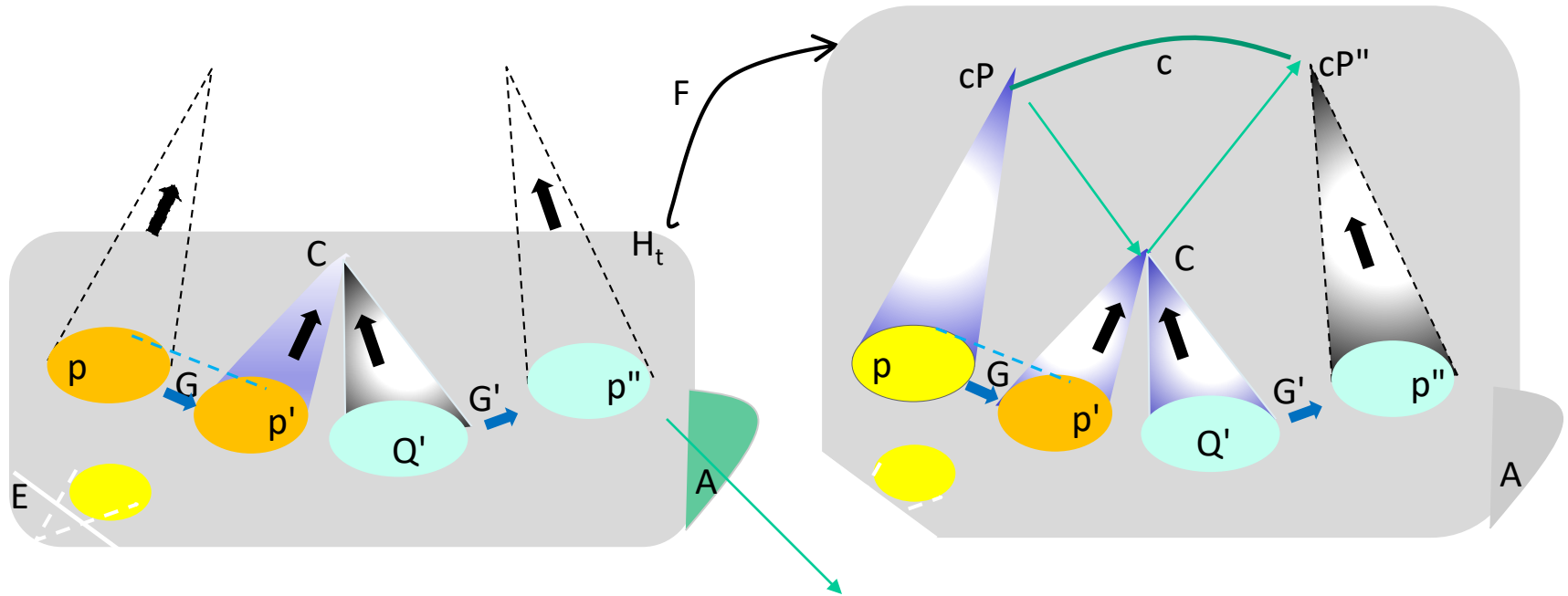
COMPLEXIFICATION POUR UNE PROCEDURE



Dans un MES, une transition est engendrée par une suite de procédures des types suivants : Eliminer un sous-graphe E de H_t , ajouter un graphe A , ajouter (ou préserver si elle existe) une colimite aux patterns d'un ensemble V . Ceci est modélisé par le *processus de complexification*.

Théorème. *Etant donné une procédure du type $Pr = (E, A, V)$ sur H_t il existe une catégorie $H_{t'}$, dite **complexification** de H_t pour Pr , qui est solution du problème universel : 'plonger' H_t moins E dans une catégorie $H_{t'}$ réalisant les objectifs de Pr (de manière optimale).*

EMERGENCE DE LIENS COMPLEXES



Construction de la complexification. E est supprimé ainsi que les liens ayant une extrémité dans E ; A est 'ajouté'. Un cône de base P est ajouté pour tout P de V , et il est 'forcé' de devenir un cône colimite par itération des opérations : recollement de gerbes, ajout de composés de chemins.

THEOREME D'EMERGENCE. *Par complexifications itérées, MP conduit à l'émergence de composants de complexité croissante et de liens complexes entre eux. Une double complexification introduisant des liens complexes n'est pas réductible à une unique complexification.*

AUTO-ORGANISATION : CO-REGULATEURS ET MEMOIRE

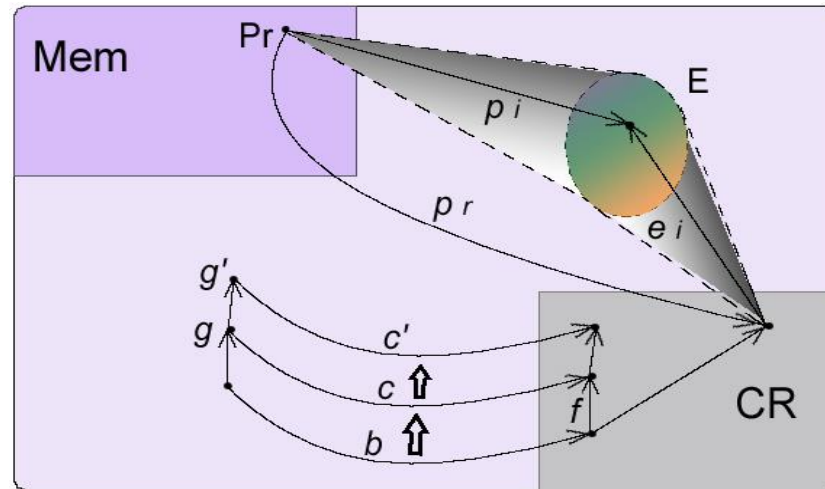
I-MES est un système multi-agents dont la dynamique est internement modulée par la coopération/compétition entre un réseau d'agents appelés *Co-Régulateurs*, opérant avec l'aide d'une *mémoire* centrale flexible.

Un co-régulateur est un sous-système évolutif CR qui a sa propre complexité et opère par étapes à son propre rythme, selon sa 'fonction' consistant à réaliser certains processus mémorisés sous la forme de procédures dites *CR-admissibles*.

Exemples. Une cellule peut agir en tant que co-régulateur contrôlant le processus de division de la cellule. Une cellule présentatrice d'antigène peut être modélisée par un co-régulateur dont la fonction est de présenter cet antigène. De même un lymphocyte peut agir via son récepteur d'antigène pour reconnaître cet antigène. A un niveau supérieur, le thymus agit en tant que co-régulateur pour sélectionner des lymphocytes.

La mémoire est un sous-système évolutif qui contient les lymphocytes B ou T 'mémoire' (capables de se diviser, cf. Thomas-Vaslin), mais aussi les procédures admissibles des divers co-regulateurs.

UNE ETAPE D'UN CO-REGULATEUR CR



Un co-régulateur CR (e.g. un lymphocyte T) opère par étapes à son propre rythme. Pendant une étape (de t à t'), il forme son *paysage* avec les informations partielles reçues via les liens (b, c, \dots) vers CR actifs pendant l'étape (e.g. présentation d'antigène). Ce paysage est représenté par un système évolutif L sur $J = [t, t'[$ ayant ces liens pour composants.

Une procédure CR-admissible Pr est choisie sur L (\Rightarrow paysage anticipé en t' = complexification AL' de L pour Pr). La réalisation de Pr peut être modélisée par un système dynamique sur J (state-transition system, ODE)

On a une *fracture* pour CR si l'étape est interrompue ou si le paysage en t' n'est pas (isomorphe à) AL' .

LA SYNAPSE IMMUNE COMME CO-REGULATEUR

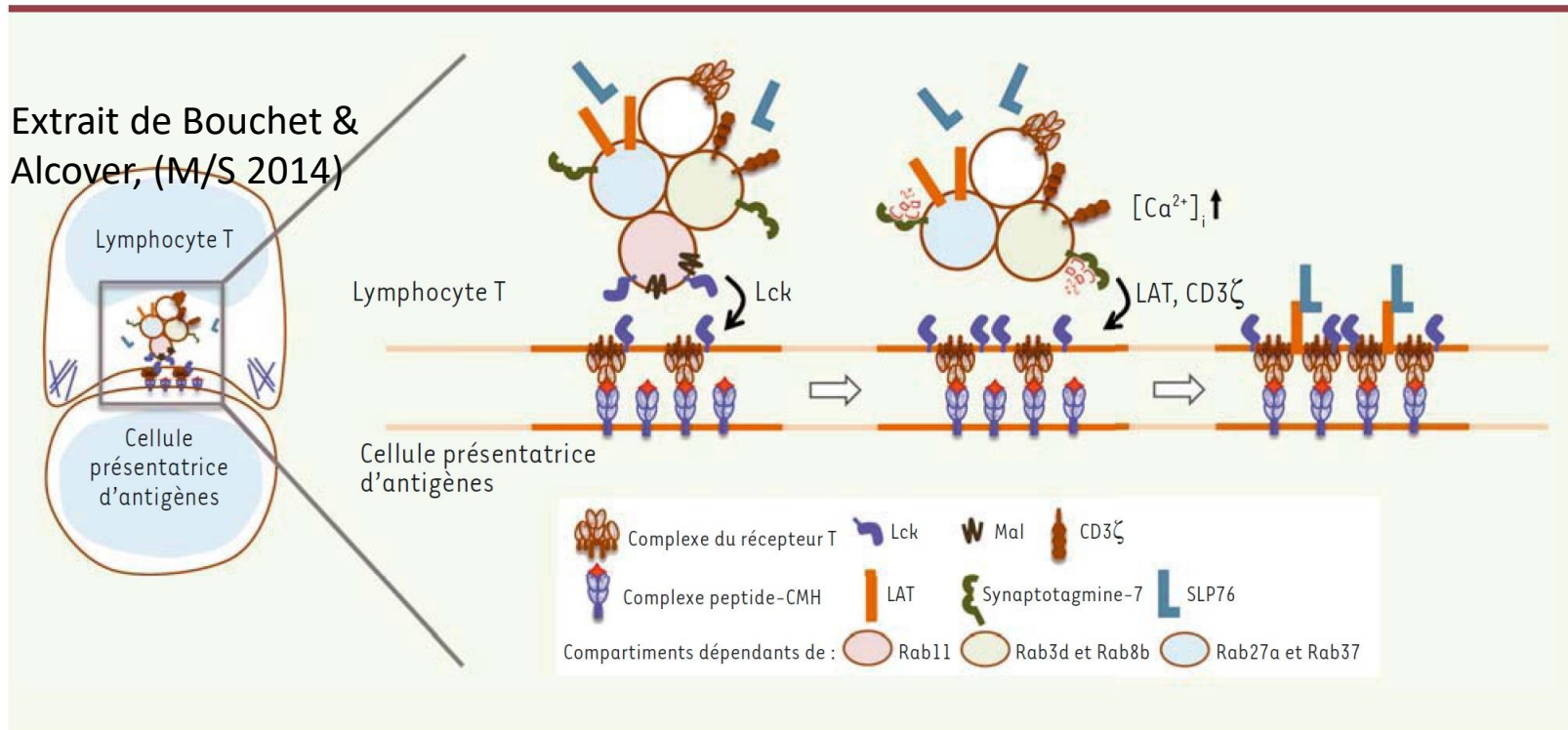
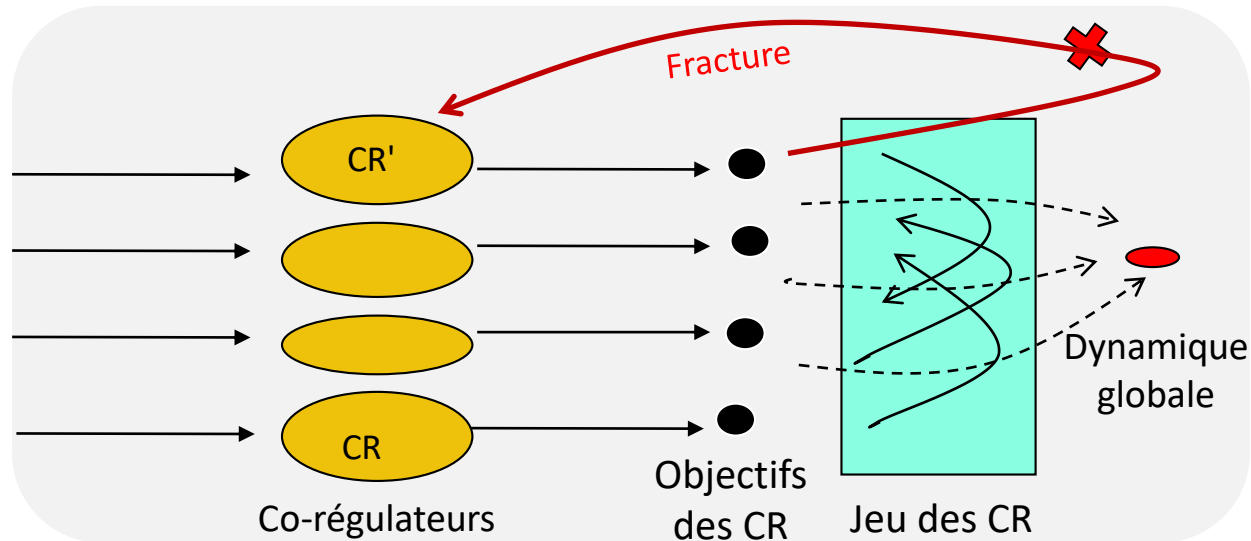


Figure 1. Adressage séquentiel de Lck, LAT et CD3 ζ à la synapse immunologique. Après reconnaissance de l'antigène par le récepteur T, Lck est relargué à la synapse immunologique à partir de vésicules dépendantes de Rab11, provoquant un flux calcique activant la synaptotagmine-7. CD3 ζ et LAT sont alors recrutées, permettant l'assemblage d'un complexe de signalisation efficace [19].

CR = Complexe du Récepteur T. Le paysage a pour composants les liens des différentes molécules arrivant à ce récepteur. Des complexifications successives permettent la formation du complexe d'attachement, puis l'activation temporaire de la cellule.

DYNAMIQUE GLOBALE VIA LE JEU DES CO-REGULATEURS



Les procédures choisies par les différents co-régulateurs à un instant t entrent en compétition et peuvent être conflictuelles. En effet, chacun n'a qu'une cognition partielle du système via son paysage et il opère selon sa propre logique. Comme tous les co-régulateurs doivent opérer en réseau, ceci nécessite un processus d'équilibration entre leurs procédures, appelé le *jeu entre co-régulateurs*.

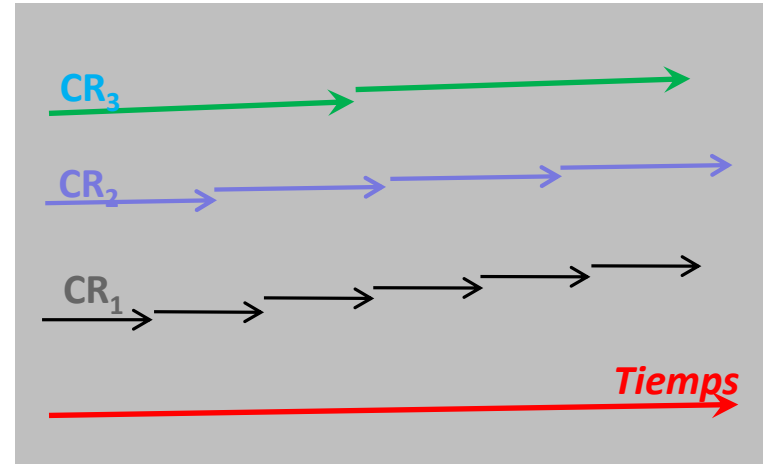
La dynamique globale résulte de ce jeu qui peut causer des fractures à certains co-régulateurs. Alors que la dynamique locale d'un co-régulateur pendant une étape est calculable, le problème reste entier pour la dynamique globale.

CONTRAINTES TEMPORELLES DANS I-MES

Le temps joue un rôle essentiel dans le 'jeu' entre co-régulateurs.

= A la base, on a le *temps continu* 'objectif' des horloges qui permet de coordonner tout le système.

= Chaque co-régulateur CR opère avec 2 temporalités : il hérite du temps continu de MES ; par ailleurs il opère par étapes, dont la durée moyenne détermine sa *période* $d(t)$ en t . Les co-régulateurs peuvent avoir des périodes très différentes.



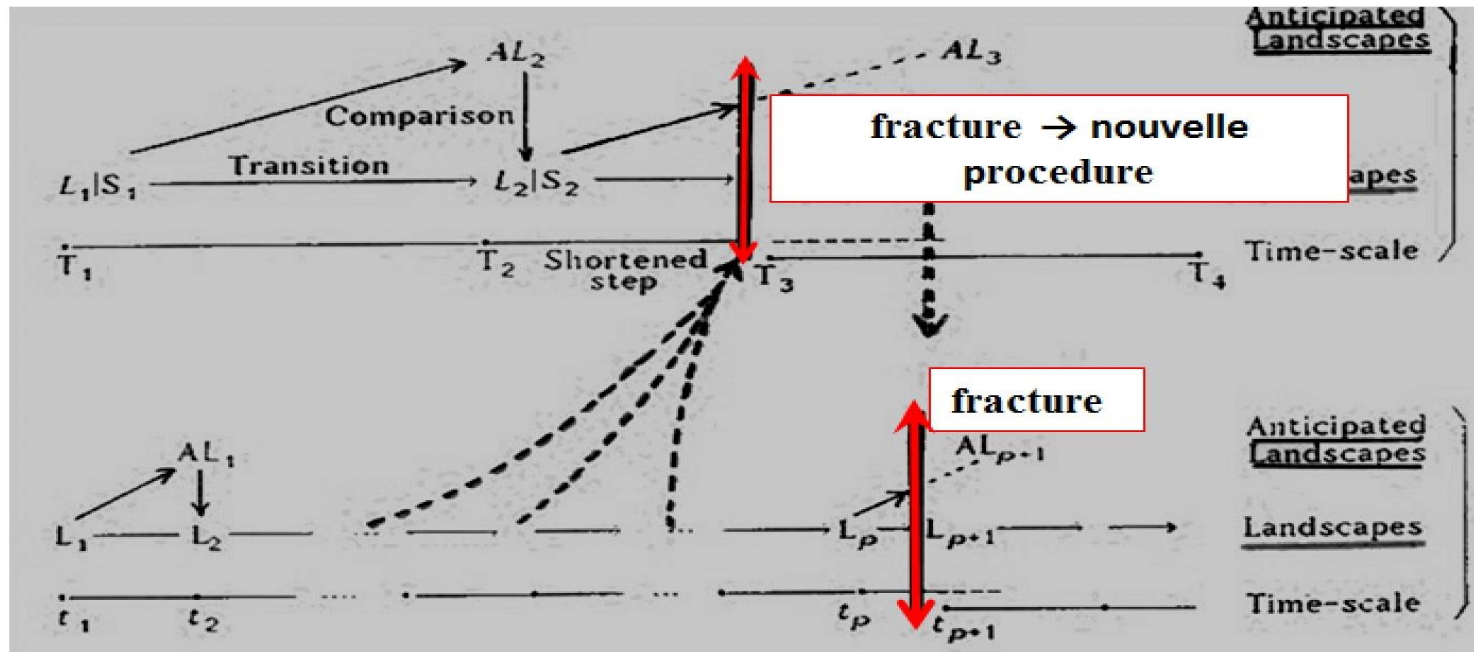
Tout co-régulateur CR est soumis à des contraintes temporelles :

$$p(t) \ll d(t) \ll s(t) \quad (\text{lois de synchronicité}),:$$

où $s(t)$ = plus petit empan de stabilité des composants du paysage de CR en t , et $p(t)$ = délai nécessaire pour la réalisation de la procédure choisie.

Le non-respect de ces contraintes peut causer une fracture à CR, ou, si elle persiste, une *dyschronie* pouvant nécessiter une *dé/resynchronisation* par changement de la période.

DIALECTIQUE ENTRE CO-REGULATEURS HETEROGENES

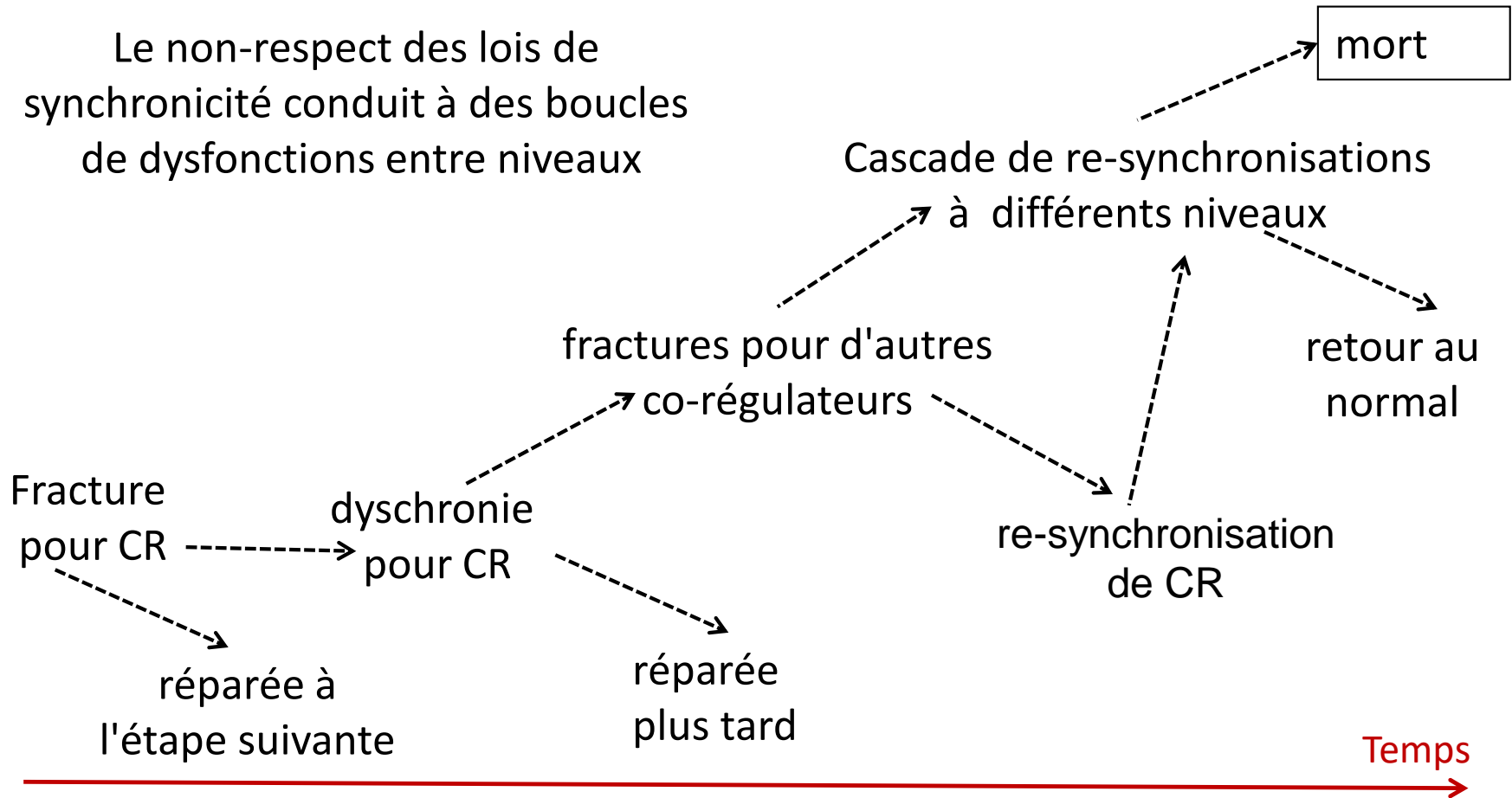


Une accumulation de changements pour un co-régulateur CR peut causer plus tard une fracture à un co-régulateur CR' de période nettement plus longue CR'. Sa réponse est une nouvelle procédure qui peut se répercuter à CR en lui imposant une procédure susceptible de lui causer une fracture.

Exemple: Réplication de l'ADN d'une bactérie ; si des erreurs trop nombreuses l'arrêtent, la cellule peut déréguler le système SOS (Radman, 1975) qui permet de reprendre la réplication, mais peut ultérieurement imposer une mutation.

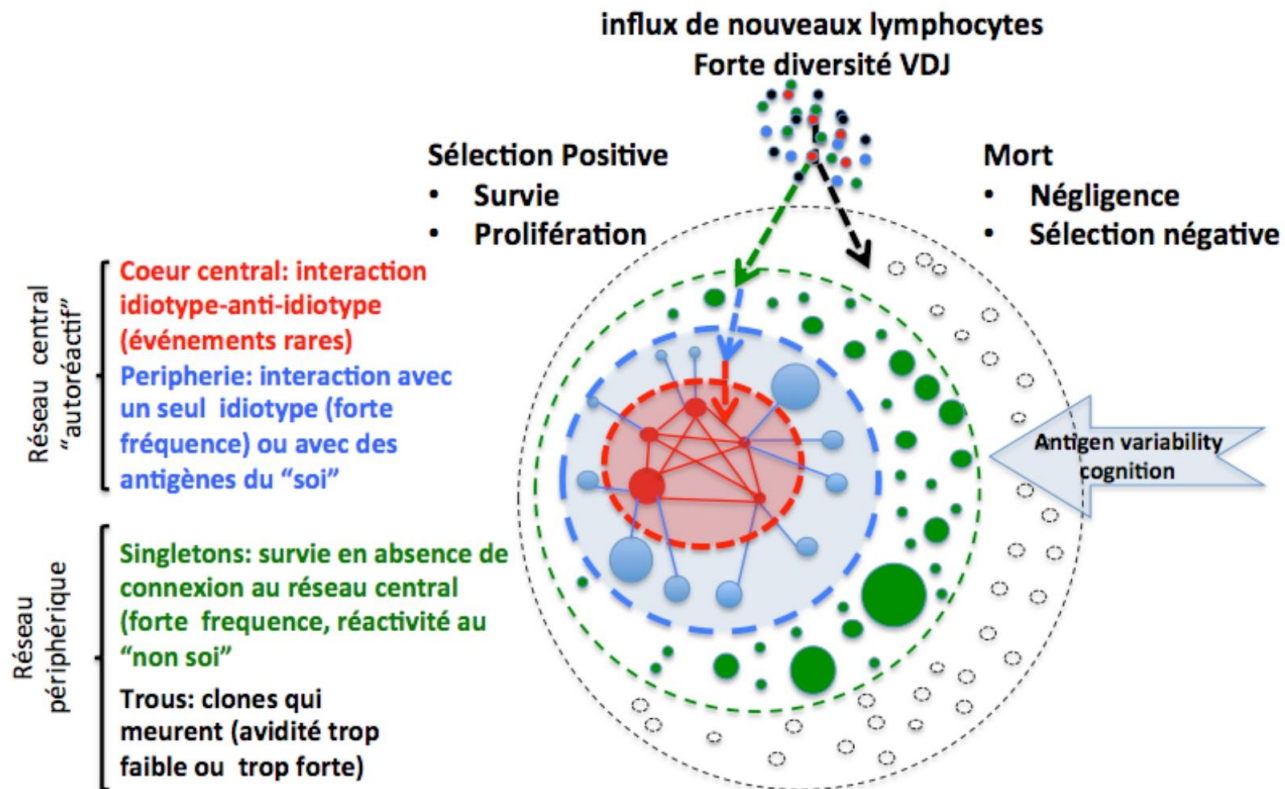
CASCADE DE DYSFUNCTIONS

Le non-respect des lois de synchronicité conduit à des boucles de dysfonctions entre niveaux



Application. Théorie du vieillissement par cascade de re-synchronisations par suite de la diminution progressive des rapports moyens s/d et s/p pour différents co-régulateurs de niveaux croissants (EV 1993).

Intégration des lymphocytes dans le réseau idiotypique "central" ou le réseau "périphérique"



Thomas-Vaslin 2015

Jeu des co-régulateurs entre le réseau central 'auto-réactif' (co-régulateur CR) et le réseau 'périphérique' du réseau idiotypique. La connectivité de CR peut réguler la partie périphérique moins connectée. Des fractures surviennent si la connectivité de CR diminue.

POUR PLUS D'INFORMATIONS

Memory Evolutive Systems: Hierarchy, Emergence, Cognition, Elsevier, 2007.

MENS, an info-computational model for (neuro-)cognitive systems up to creativity, *Entropy* 14, 2012, 1703-1716.

Applications of Categories in Biology and Cognition, Chapitre 20 du livre *Categories for the working philosopher* (Ed. E. Landry), A l'impression.

Différents articles plus ou moins récents de A. Ehresmann et J.-P. Vanbremeersch sont téléchargeables sur les sites

<http://ehres.pagesperso-orange.fr>

<http://vbm-ehr.pagesperso-orange.fr>

MERCI



