



**HAL**  
open science

## **Loi de Zipf et activite electrique spontanee de cellules melanotropes**

Alain Faure, Sofiane Boussa, Frank Le Foll

► **To cite this version:**

Alain Faure, Sofiane Boussa, Frank Le Foll. Loi de Zipf et activite electrique spontanee de cellules melanotropes. Deuxième conférence française de Neurosciences Computationnelles, "Neurocomp08", Oct 2008, Marseille, France. <hal-00331565>

**HAL Id: hal-00331565**

**<https://hal.science/hal-00331565v1>**

Submitted on 17 Oct 2008

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

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



HAL Authorization

# LOI DE ZIPF ET ACTIVITE ELECTRIQUE SPONTANEE DE CELLULES MELANOTROPES

FAURE<sup>1</sup> Alain, BOUSSA<sup>1</sup> Sofiane, LE FOLL<sup>2</sup> Frank  
<sup>1</sup>GREAH UPREEA 3220, <sup>2</sup>LEMA UPRESEA 3222

Université du Havre  
25 rue Philippe Lebon  
BP 1123

76063 Le Havre, France

adresse courriel: *nom.prenom@univ-lehavre.fr*

## RESUME

Des cellules animales spécialisées manifestent une activité électrique spontanée. De nombreuses méthodes sont utilisées pour caractériser cette activité. Nous avons procédé à des mesures d'intervalles entre les potentiels d'action émis par des cellules mélanotropes d'un batracien (*Rana ridibunda*). Ces mesures ont porté sur des enregistrements obtenus par la technique du patch-clamp. Elles ont été réalisées à différentes époques d'années différentes, avec des cellules différentes. Nous avons obtenus des résultats nouveaux. D'une part, le modèle log-normal est pertinent pour décrire la distribution des intervalles entre potentiels d'action, et d'autre part la loi de Zipf s'applique avec des coefficients sensiblement identiques quelle que soit la cellule mélanotrope considérée. L'allure particulière du graphe de Zipf obtenu peut laisser supposer l'existence de deux mécanismes générateurs de potentiels d'action.

## MOTS CLES

Zipf, loi puissance, log-normale, mélanotrope, patch-clamp, activité spontanée

## KEY WORDS

Zipf law, power law, log-normal, melanotroph, patch-clamp, spontaneous activity;

## 1. Introduction

L'analyse, voire le décodage de supposés messages portés par les trains de potentiels d'action émis par une cellule électriquement active, en réseau ou isolée sont des domaines d'un grand intérêt, abondamment considérés dans le champ des neurosciences [1]. Deux directions principales peuvent être abordées. Soit on s'attache à une analyse de ces trains en vue de corroborer un modèle théorique de processus d'émission de potentiels d'action par la cellule, soit on s'attache à caractériser cette émission de manière intrinsèque, comme un effet duquel on ne connaît pas la cause. De nombreuses méthodes ont été développées [2] fondées tant sur des analyses temporelles que fréquentielles, voire sur des combinaisons des deux comme l'analyse temps/fréquence; la décomposition en ondelettes. Disposant de moyens de culture de cellules du type mélanotrope et d'un poste de patch clamp il a été possible d'enregistrer durant des périodes relativement longues dans ce domaine, soit plusieurs

minutes, l'activité électrique de nombreuses cellules à des époques différentes. En considérant le caractère non contraint de cette activité électrique ainsi que l'aspect des enregistrements, il est apparu intéressant d'analyser ces signaux relevés dans les conditions extra cellulaires avec l'approche de Zipf.

## 2. La loi de Zipf

### 2.1 Lois puissance

Une loi puissance est une fonction liant deux quantités, telles que  $y$  et  $x$  par la relation du type (1)

$$y = a \cdot x^{-b} \quad (1)$$

Les paramètres  $a$  et  $b$  sont des constantes. L'application du logarithme à chaque membre de cette égalité conduit à l'expression (2).

$$\log(y) = \log(a) - b \cdot \log(x) \quad (2)$$

Il s'ensuit que la représentation des variations de  $y$  en fonction de  $x$  dans un repère bi logarithmique est une droite. La détermination des paramètres de cette droite permet d'évaluer les constantes  $a$  et  $b$ . Le coefficient directeur est identique à l'exposant  $b$ . L'ordonnée à l'origine  $Y$  permet de calculer  $a$  suivant (3)

$$Y = \log(a) \rightarrow a = \exp(Y) \quad (3)$$

### 2.2 Loi de Pareto

La première application de ce modèle a été réalisée en 1897 par V. Pareto [3]. Cette modélisation portait sur la répartition des revenus. Il a constaté que la probabilité  $P(X \geq x)$  qu'un revenu<sup>1</sup>  $X$  soit égale ou supérieure à  $x$  peut s'exprimer suivant la relation (4)

$$P(X \geq x) \approx \left(\frac{x}{x_m}\right)^{-\alpha} \quad (4)$$

Où  $x_m$  est un revenu minimum et  $\alpha$  un entier positif. Le logarithme appliqué aux deux membres de (4) conduit à la relation (5).

$$\log(P(X \geq x)) = -\alpha \cdot (\log(x) - \log(x_m)) \quad (5)$$

Dans ce cas le coefficient  $\alpha$  est différent de l'unité, il est une image de l'inégalité des revenus. La probabilité  $P$  suit une loi puissance dans la mesure où  $x_m$  est une constante.

### 2.3 Loi de Zipf

La loi de Zipf, mise en évidence par George K. Zipf [4] est une loi de même type. Considérons une séquence

<sup>1</sup> Ou revenu d'entreprise pour une économie de marché

ordonnée (6) de  $n$  fréquences  $x_{(r)}$ , d'évènements où  $r$  est le rang. Par hypothèse, ces évènements relèvent d'un même processus.

$$x_{(1)} \geq x_{(2)} \geq x_{(3)} \cdots x_{(n)} \quad (6)$$

La loi de Zipf énonce que la relation entre le rang  $r$  et la valeur correspondante de la fréquence  $x_{(r)}$  est donnée par (7)

$$x_{(r)} = \frac{x_{(1)}}{r} \rightarrow \log(x_{(r)}) = \log(x_{(1)}) - \log(r) \quad (7)$$

Où  $x_{(1)}$  est la fréquence de l'évènement le plus fréquent. Cette loi a été établie en considérant la fréquence des mots dans un texte. Tracées en coordonnées bi logarithmique, les variations de la fréquence en fonction du rang sont représentées par une droite de pente négative proche de l'unité. Cette propriété a été observée pour les langues naturelles [5] avec notamment les valeurs suivantes: -1,128 pour le français<sup>2</sup> et -0,9682 pour l'anglais [6]. Cette observation conduit à penser qu'un phénomène naturel pourrait être décrit par une loi puissance de pente égale à -1. Dans de nombreux domaines tels que : la linguistique, le codage/décodage des séquences ADN, le développement des villes, l'écologie marine, le traitement des images... la loi puissance est vérifiée avec un exposant  $b$  différent de -1. Aussi, une loi de Zipf généralisée a été introduite sous la forme (8), où  $A$  et  $\beta$  sont des constantes.

$$\log(x_{(r)}) = \log(A) - \beta \cdot \log(r) \quad (8)$$

#### 2.4 Exemple

En considérant un texte<sup>3</sup> écrit en français [8], les auteurs ont relevé la fréquence  $f$  (en %) d'apparition de chaque lettre de l'alphabet. Le tableau 1 reproduit quelques données relevées :

lettres	e	s	i	...	à	...	z
f(%)	14,49	8,38	7,18	...	0,45	...	0,02
rang (r)	1	2	3		24		32

Tableau 1 : fréquence et rang des caractères.

Le tracé, en coordonnées log-log des variations de la fréquence  $f$  en fonction de son rang  $r$  est représenté sur la figure (1).

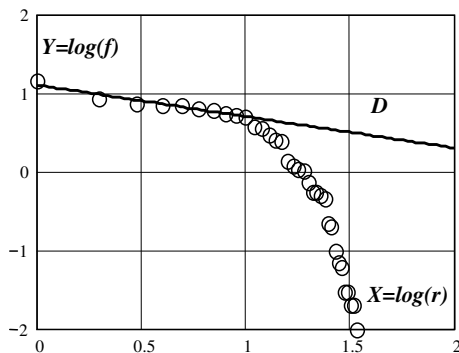


Fig.1 (O) variations en coordonnées log-log, de la fréquence en fonction du rang des lettres d'un texte écrit en français (D) est l'approximation linéaire

<sup>2</sup> Textes de littérature française moderne

<sup>3</sup> Texte : « Cahier des exigences pour le collégien » Ministère de l'Education Nationale France

On constate que la relation n'est pas linéaire pour toutes valeurs de  $\log(r)$ . L'approximation linéaire peut seulement être envisagée sur l'intervalle [0,1]. Le coefficient directeur  $y$  est égal à -0,40. Le même type de tracé est réalisé avec les fréquences obtenues en considérant les digrammes du même texte. Quelques valeurs des fréquences sont reportées dans le tableau 2.

Digrammes	Es	en	le	...	il	...	ig
f(%)	3,97	2,59	2,21	...	0,51	...	0,2
rang (r)	1	2	3		51		139

Tableau 2 : fréquence et rang des digrammes.

Les variations du logarithme de la fréquence des digrammes en fonction du logarithme de leur rang sont représentées sur la figure 2. L'approximation du tracé par une droite est possible, avec un coefficient directeur égal à -0,63. Ce coefficient est inférieur à celui obtenu pour les lettres et se rapproche de -1.

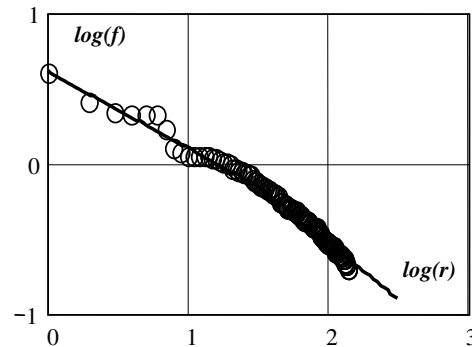


Fig.2 variations en coordonnées log-log, de la fréquence (Y) en fonction du rang (X) des digrammes du même texte.

Comme un digramme correspond à une certaine construction au regard d'une lettre isolée, ce résultat laisse supposer que le coefficient directeur  $\beta$  de la loi de Zipf généralisée (8) semble être en rapport avec le degré d'organisation de la source produisant les évènements classés.

Une forme modifiée (9) de cette fonction de Zipf généralisée a été introduite par Mandelbrot [7]

$$\log(x_{(r)}) = \log(A) - \beta \cdot \log(r + \phi) \quad (9)$$

Comme il est maintenant montré que les lois de Pareto et de Zipf sont strictement équivalentes [9], par la suite, seule la représentation de Zipf sera considérée.

### 3. Dispositif expérimental

La pièce maîtresse du dispositif expérimental est un poste de patch clamp équipé d'un microscope inversé et d'un micromanipulateur posés sur le marbre d'une table antivibratoire. Un poste d'acquisition des mesures complète l'installation.

#### 3.1 Culture des cellules mélanotropes

L'étude concernant l'activité électrique spontanée de cellules, notre choix s'est porté sur les cellules mélanotropes de grenouille (*Rana ridibunda*) par souci de cohérence avec d'autres travaux portant sur ces dernières au LEMA. Ces cellules sont spontanément

actives en culture, elles n'établissent pas de connexions entre elles. Compte tenu de l'origine de ces cellules, il convient d'effectuer les relevés après la période d'hibernation. L'isolement et la culture de ces cellules ont été précédemment décrits [10]. Brièvement, la procédure appliquée est la suivante : huit lobes neurointermédiaires de l'hypophyse sont prélevés. Ils sont dissociés par action pendant 20 minutes d'une enzyme dans un milieu constitué de Leibowitz L-15 adapté à l'osmolarité des amphibiens (mL-15) et de 0,15% d'un mélange collagénase/protéase. Une agitation lente est maintenue pendant cette dissociation. Les lobes subissent ensuite une dispersion mécanique par passage répété de 20 à 30 fois dans une pipette de Pasteur rodée à la flamme. La suspension cellulaire est ensuite soumise 4 fois de suite à une accélération de 60 g pendant 5 minutes dans une centrifugeuse. A l'issue de la dernière centrifugation, une goutte de la suspension traitée contenant environ 10000 cellules, est déposée dans une boîte de culture contenant du mL-15 additionné de 10% de sérum de veau fœtal. L'enregistrement est effectué à une température comprise entre 25 et 28°C après scellement de la pipette de mesure. La figure 3 représente une photographie de micro pipette scellée sur une cellule.

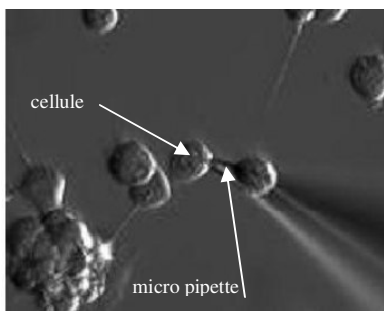


Fig.3 microphotographie de cellules mélanotropes dont une est scellée à une pipette de patch-clamp (contraste de Hoffman)

### 3.2 Traitement des signaux

Le système d'acquisition est constitué d'un amplificateur Axopatch 200B<sup>4</sup> pour patch-clamp, auquel est relié la micro pipette. La sortie amplifiée est dirigée vers un convertisseur analogique numérique de type Digidata 1322 relié lui même par un bus SCSI à un ordinateur. Un logiciel spécialisé (pCLAMP 8) facilite les enregistrements et les visualisations. La période d'échantillonnage est de 50  $\mu$ s, ce qui conduit à un volume important de données pour des enregistrements de longue durée. Aussi, un sous échantillonnage est effectué pour adapter la résolution à l'approche envisagée

L'ensemble des traitements et calculs est réalisé en différé grâce à un programme développé par les auteurs en utilisant le logiciel Mathcad<sup>5</sup>. Un premier filtrage fréquentiel fondé sur la transformation directe de Fourier appliquée au signal original, puis sur la transformation inverse d'un domaine limité du spectre obtenu permet d'éliminer les fréquences trop basses eu

égard aux propriétés recherchées. De surcroît, cette procédure permet d'assurer une référence commune à tous les potentiels d'action. La figure 4 représente le résultat de ce traitement

Le temps d'arrivée des potentiels d'action, est déterminé par le franchissement d'un seuil imposé. Il apparaît qu'un filtrage temporel est parfois nécessaire pour fixer ce temps. Un logiciel de tri de déclenchements multiples a été élaboré. Il permet de ne retenir que le premier franchissement du seuil dans

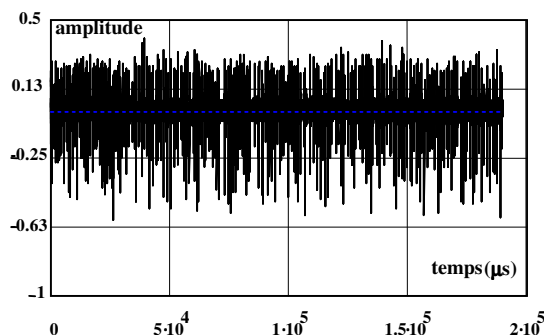


Fig. 4 : signal filtré avec ligne de base ramenée à zéro.

chaque cas. Toutefois, une imprécision sur la mesure de l'intervalle entre les potentiels d'action peut en découler, de sorte qu'un autre traitement est effectué.

Il est fondé sur l'observation de l'histogramme des logarithmes des intervalles entre potentiels d'action (IEPA). Un tel histogramme est représenté sur la figure 5 où l'on constate la présence d'une vallée entre deux modes. Le seuil S des IEPA est la valeur de l'intervalle correspondant au minimum de cette vallée.

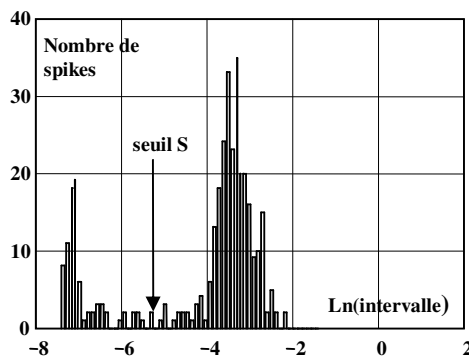


Fig.5 histogramme des logarithmes des intervalles entre potentiels d'action

Les valeurs des intervalles inférieurs à ce seuil S ne correspondent sans doute pas à des IEPA

## 4. Résultats obtenus

### 4.1 Distribution log-normale

La figure 5 fait apparaître un mode principal, devenant unique quand le seuil est plus élevé, sa forme laisse supposer qu'un modèle de distribution du type log-normal puisse convenir. Une variable aléatoire X est log-normal distribuée, de paramètres  $(\mu, \sigma)$  si  $\log(X)$  suit une loi normale  $N(\mu, \sigma)$ . Les paramètres  $\sigma$  et  $\mu$  sont respectivement la variance et l'espérance mathématique

<sup>4</sup> Axon Instruments, Foster City, CA, USA

<sup>5</sup> Parametric Technology Corporation, Needham, MA, USA

de  $y=\log(x)$ . La fonction densité de probabilité  $f(x)$  s'écrit alors suivant (10)

si  $x > 0$

$$f(x) = \frac{1}{\sigma \cdot x \cdot \sqrt{2 \cdot \pi}} \cdot \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot \left(\frac{y-\mu}{\sigma}\right)^2\right) \quad (10)$$

si  $x \leq 0$

$$f(x) = 0$$

L'espérance  $\mu_x$  et la variance  $\sigma_x$  de la variable X sont données par la relation (11)

$$\begin{aligned} \mu_x &= \exp\left(\mu + \frac{\sigma^2}{2}\right) \\ \sigma_x^2 &= (1 - \exp(-\sigma^2)) \cdot \exp(2 \cdot (\mu + \sigma^2)) \end{aligned} \quad (11)$$

La vérification de l'adéquation du modèle est réalisée en observant les tracés dans le même repère des variations respectives des probabilités expérimentales et de la probabilité théorique. Les probabilités expérimentales sont obtenues par sommation et normalisation des distributions expérimentales. Les probabilités théoriques sont calculées suivant un modèle (normal ou log-normal) établi à partir des valeurs mesurées. Les variations sont reproduites sur la figure 6. Sur ce tracé, PN et PL sont les probabilités calculées en considérant respectivement le modèle normal  $N(\mu, \sigma)$  et le modèle log-normal. De même PNE et PLE sont les probabilités normales et log-normales issues de l'expérience.

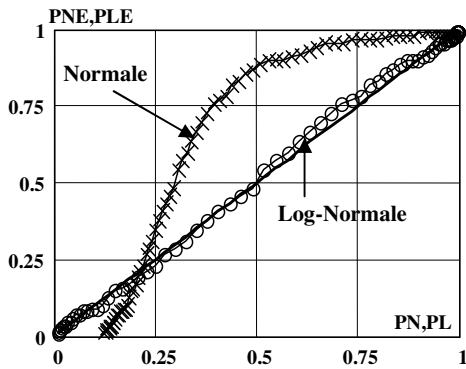


Fig.6 : relations entre les probabilités expérimentales et les probabilités théoriques.

A l'évidence, la meilleure adéquation est réalisée par la modélisation log-normal. Des résultats semblables ont été obtenus avec une grande variété de cellules mélanotropes.

#### 4.2 Loi de Zipf.

Les intervalles entre potentiels d'action (IEPA) sont regroupés en lots tels que la valeur de chaque IEPA d'un même lot ne diffère pas des autres IEPA du même lot de plus de P %. Les valeurs considérées vont de 2,5% à 20% par pas de 2,5%. Une lettre de l'alphabet (figure 7a) est affectée à chaque lot d'IEPA, ce qui constitue un mot représentant le signal traité. Un fragment de mot est représenté sur la figure 7b. Le classement de ces lettres par fréquence ( $f$ ) décroissante est réalisé, puis traduit sous forme graphique où l'on

reporte les variations du logarithme de la fréquence en fonction du logarithme de son rang  $r$ . La figure 8 reproduit un résultat obtenu.

ALFABET1 = "ABCDEFGHIJKLMNOPQRSTUVWXYZ[^]\_`" (7 a) un alphabet obtenu

	0
16	WSXRVJQSSOYRLPWWXSLWQTVJ]VUZUT"
17	TVYRXRYKQOPHOIRNHRSGTRWESTPIPI"
18	RCWTDQMTZCTORTCSSTXVQOSRVJSPS"
19	ONZSRWQRYZPZTSTVRXZXRUUT]U[TTV"
20	LXTQQXSYYTTVETWQPRRSUQTXTQRNL"
21	MYSTYTSXVVTWSTWPUWRVVTQYWQU"
22	RTUQ[QZSQSLMZVWJUYSZNVQSQSRDY"
23	KNTOPTVY[RTWVM[Q[XWPURRNPNV"
24	MOTQSPWVDPQR[IORZQPXRWWUWUY["

(7 b) fragment de mot

Fig.7 : alphabet (7 a) et fragment d'un mot (7 b) obtenus après codage des IEPA

Les données obtenues sont re-échantillonnées de façon à ne conserver qu'un représentant par lot. Le tracé obtenu en ne considérant que ces nouvelles valeurs est représenté sur la figure 8 où l'on voit clairement apparaître deux segments de droite.

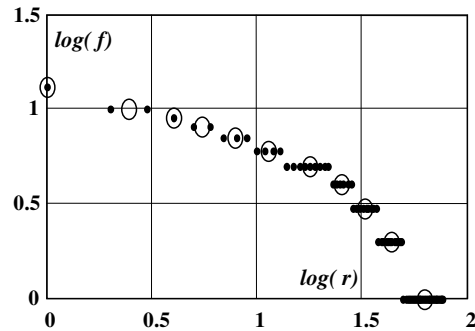


Fig.8 : graphe de Zipf. Variations du logarithme de la fréquence d'une lettre en fonction du logarithme de son rang.

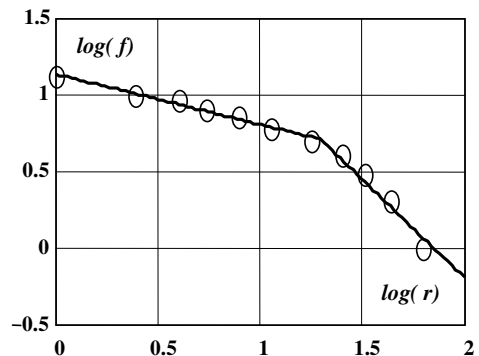


Fig.9 : graphe de Zipf. Approximation pour les lettres.

Des digrammes sont constitués avec les lettres retenues. Un classement de même nature est constitué. Les variations de la relation fréquence/ rang de ces digrammes ont été reportées dans un système de coordonnées log-log (figure 10). Nous y avons observé la même structure du graphe de Zipf comprenant deux

segments distincts munis de coefficients directeurs sensiblement différents.

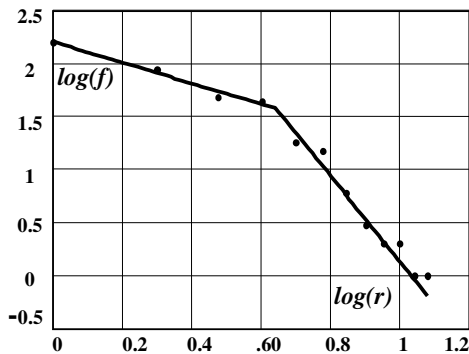


Fig.10 : graphe de Zipf. Approximation pour les digrammes.

Les mesures relevées respectivement sur plusieurs cellules de la même culture, sur des cellules prélevées en 2005, 2006, 2007 de lots différents de *Rana ridibunda*, ont conduit à la même structure du graphe  $\log(\text{fréquence})/\log(\text{rang})$ . Les pentes de ces segments, -0,2 et -2 pour le second segment varient peu en fonction de la tolérance qui varie de 2,5 à 20%.

## 5. Conclusions et perspectives

Les travaux menés sur l'analyse de l'activité électrique spontanée de cellules melanotropes différentes, observées à des années différentes et provenant de lots *Rana ridibunda* différents ont montré des résultats constants et nouveaux. D'une part un modèle de distribution log-normale est apparu comme plus pertinent que le modèle de distribution normale pour caractériser les intervalles entre les spikes. D'autre part, et c'est nouveau, la loi de Zipf semble vérifiée. La présence de deux segments est encore à expliquer. Le mécanisme lui-même de formation des spikes est à analyser. Une approche expérimentale conduite en modifiant artificiellement le type et la conductance des canaux ioniques, par une technique de dynamic patch-clamp est menée au laboratoire [11].

## References

- [1] L. Abbot, & T. J. Sejnowski, *Neural Codes and Distributed Representation: Foundation of Neural Computation*, (Cambridge MA, A Bradford Book, The MIT Press, 1999)
- [2] A. Szucs, Applications of the spike density function in analysis of neuronal firing patterns, *J. of Neuroscience Methods*, 81,1-2, 1998, 159-167.
- [3] V. Pareto, *Cours d'économie politique*, (Genève, Suisse, Librairie Droz 1896).
- [4] G. K. Zipf, *Human Behavior and the Principle of Least Effort* (Cambridge MA, Addison-Wesley, 1949)
- [5] Wang Dahui, Li Menghui, & Di Zengru, True reason for Zipf's law in langage, *Physica A*, 358, 2005, 545-550.

[6] Y. Caron, *Contribution de la loi de Zipf à l'analyse d'image* (Thèse université François Rabelais, Tours, 2004.

[7] B. B. Mandelbrot, *Contribution à la théorie mathématique des communications* (Thèse univ. Paris, Inst. Stat., Paris, 1953.

[8] [www.algo.be/dvorak-fr.html](http://www.algo.be/dvorak-fr.html).

[9] L. Neuron, & J.G.Mitchell, *Toward a seascape typology .I.Zipf versus Pareto laws*, *J. of Marine Systems*, 69, 2008, 310-327.

[10] S. Boussa, M. Marin, F. Le-Foll, A. Faure, & F. Leboulenger, Experimental validation of a synapse model by adding synaptic conductances to excitable endocrine cells in culture, *Proc. 13<sup>th</sup> ESANN*, Bruges, Belgium, 2005, 583-588.

[11] S.Boussa, J.Pasquier, F.Leboulenger, F. Le-Foll, & A.Faure, Tools for electrophysiology labs : C coded dynamic-clamp on DSP board (AC/DC), *Proc. 2<sup>nd</sup> Neurocomp*, Marseille, France, 2008