

Michel Laurent

Systemes biologiques à dynamique non linéaire

Propriétés, analyse et modélisation



ellipses

Table des matières

I. Introduction à la modélisation des systèmes biologiques à dynamique non linéaire.....

I.1 De l'analogie au modèle mathématique	15
I.1.1 Modèles implicites et explicites	15
I.1.2 Modèles mathématiques.....	17
I.2 Formalisation mathématique des systèmes dynamiques	23
I.3 De Malthus au chaos.....	26
I.3.1 Croissance exponentielle.....	26
I.3.2 Exploitation du modèle malthusien dans le plan (n_{t+1}, n_t)	27
I.3.3 Limite à la croissance exponentielle : le modèle de Verhulst	30
I.3.4 Attracteurs simples et étranges dans le modèle logistique.....	31
I.4 Chaos, fractales et rythme cardiaque.....	33
I.4.1 La constante de Feigenbaum	33
I.4.2 Le chaos cardiaque.....	34
I.4.3 L'attracteur de Lorenz	35
I.5 Oscillations et multistabilité	38
I.5.1 Observer, connaître, agir	38
I.5.2 Multistabilité	38
I.5.2 Oscillations.....	41
I.5.3 Différents types de comportements dynamiques.....	43
I.5.4 Du temps immobile aux temps cyclique et linéaire	45
I.6 Solutions des exercices.....	48

II. Programmation en R : rappels et compléments.....

II.1 Bibliothèques spécialisées et aide mémoire	51
II.2 Graphisme : représentations multi-échelles et échelles logarithmiques.....	58
II.2.1 Représentations multi-échelles.....	59
II.2.2 Représentations en échelle logarithmique	60

II.3 Boîtes de dialogue et langage tcl / tk.....	62
II.3.1 Les boîtes standard de messages de type « ok », « yesno » et « yesnocancel ».....	62
II.3.2 Les variables	63
II.3.3 Création de boîtes de dialogue personnalisées.....	64
II.3.4 Associer une fonction à un bouton.....	65
II.3.5 Champ de saisie dans une boîte de dialogue : la fonction tkentry()	65
II.3.6 Organiser et personnaliser l'aspect d'une boîte de dialogue.....	67
II.4 Solutions des exercices.....	70
III. Une source moléculaire de non-linéarité : coopérativité et allostérie	73
III.1 Coopérativité et saturation sigmoïdale.....	74
III.2 L'équation de Hill.....	76
III.3 Le schéma d'Adair.....	78
III.4 Le modèle allostérique de Monod, Wyman et Changeux (MWC)	81
III.4.1 Sites de fixation équivalents et indépendants.....	81
III.4.2 Polynôme de fixation X_S du ligand S sur l'enzyme E	81
III.4.3 Polynôme de fixation X_S et fonction de saturation \bar{Y}_s	83
III.4.4 Fonction de saturation d'un enzyme allostérique.....	83
III.4.5 Comprendre le modèle allostérique : examen des situations limites.....	85
III.4.6 Logique du modèle allostérique.....	86
III.4.7 Formalisation de l'action des effecteurs allostériques (activateurs ou inhibiteurs)	87
III.4.8 Comparaison des fonctions de saturation du schéma d'Adair et du modèle MWC.....	90
III.5 Solutions des exercices	92
IV. Ajustement des données. Régression linéaire et non linéaire.....	95
IV.1 Correlation is not causation	95
IV.2 Choix des modèles et des équations	97
IV.2.1 L'équation de Hill et sa transformée linéaire.....	98
IV.2.2 Equation de la fonction de saturation dans un schéma d'Adair.....	99
IV.3 Analyse de régression linéaire.....	99
IV.3.1 Principe.....	99
IV.3.2 Formulation matricielle	100
IV.3.3 Pondération statistique	101
IV.3.4 Analyse de variance	102

IV.3.5 Régression linéaire en R : la fonction <code>lm()</code>	104
IV.3.6 L'exemple de la transformée linéaire de l'équation de Hill	106
IV.3.7 Régression linéaire forcée à l'origine.....	107
IV.4 Analyse de régression non linéaire	108
IV.4.1 Principe (méthode de Newton-Raphson)	108
IV.4.2 Variances	110
IV.4.3 Régression non linéaire en R : la fonction <code>nlm()</code>	112
IV.4.4 Analyse des données précédentes (§ IV.3.6) par régression non linéaire sur l'équation de Hill et sur l'équation d'Adair	113
IV.4.5 Analyse de régression non linéaire sur une fonction implicite	115
IV.5 Solution de l'exercice	119
V. Stabilité locale des états stationnaires : linéarisation, modes normaux et bifurcations.....	121
V.1 Systèmes ouverts à une seule variable	121
V.1.1 Boucles de régulation et multiplicité des états stationnaires	123
V.1.2 Stabilité locale d'un état stationnaire dans un système ouvert à une seule variable. Approches graphique et algébrique.	126
V.2 Systèmes ouverts à deux variables indépendantes	129
V.2.1 Un exemple simple.....	129
V.2.2 Plan de phase, isoclines, isoclines nulles, trajectoires, cycles limites et états stationnaires.....	131
V.2.3 Etude algébrique de la stabilité locale d'un état stationnaire dans un système à deux variables : la méthode des « modes normaux ».....	132
V.3 Bifurcations.....	140
V.3.1 Un exemple de bifurcation pitchfork.....	141
V.3.2 Bifurcations supercritiques et subcritiques	143
V.3.3 Un exemple de bifurcation saddlenode (selle-nœud)	144
V.3.4 Bifurcations de Hopf	146
V.4 Solutions des exercices	148
VI. Méthodes numériques et algorithmes	151
VI.1 Recherche numérique des racines d'une équation : fonctions <code>uniroot()</code> et <code>uniroot.all()</code>	151
VI.1.1 Racines uniques et la fonction <code>uniroot()</code>	151
VI.1.2 Racines multiples et la fonction <code>uniroot.all()</code>	153
VI.1.3 Tracé des isoclines nulles d'un système différentiel à deux variables par appel à la fonction <code>uniroot()</code>	155

VI.2 Calcul numérique d'une dérivée : la fonction <code>gradient()</code>	157
VI.3 Calcul numérique d'une matrice jacobienne : de la fonction <code>gradient()</code> à la fonction <code>jacobian.full()</code>	158
VI.3.1 Coordonnées (<i>u_stat</i> , <i>v_stat</i>) de l'état stationnaire du système.....	158
VI.3.2 Calcul algébrique des dérivées partielles, éléments de la jacobienne	159
VI.4 Intégration numérique des équations différentielles d'ordre 1	161
VI.4.1 Principe : l'exemple de la méthode d'Euler	161
VI.4.2 Utilisation de la fonction <code>ode()</code> de R.....	163
VI.5 Solutions des exercices	173
VII. Etats stationnaires multiples	175
VII.1 L'exemple de l'opéron lactose	176
VII.1.1 Conception standard de la structure et du fonctionnement de l'opéron lactose.....	176
VII.1.2 Existence d'une concentration de « maintien » : l'expérience de Cohn et Horibata	177
VII.1.3 Construction d'un modèle dynamique de fonctionnement de l'opéron lactose.....	178
VII.1.4 Etude statique des équations de vitesse du modèle.....	181
VII.1.5 Etude dynamique du modèle.....	181
VII.1.6 Etablissement de la courbe d'hystérèse.....	184
VII.1.7 Parcours de la courbe d'hystérèse : étude in silico.....	185
VII.1.8 Signification et interprétation de la courbe d'hystérèse.....	188
VII.2 Dynamique de déclenchement et de propagation des maladies à prions....	191
VII.3 Facteurs de transcription et héritabilité épigénétique	197
VII.3.1. Autorégulation de la biosynthèse des facteurs de transcription.....	197
VII.3.2. Dynamique cellulaire des facteurs de transcription.....	202
VII.3.3. Héritabilité des caractères épigénétiques.....	204
VII.4 Solutions des exercices.....	215
VIII. Instabilités et oscillations	223
VIII.1 Systèmes proies-prédateurs : le modèle de Lotka-Volterra	223
VIII.1.1 Etablissement des modèles élémentaires.....	223
VIII.1.2 Etats stationnaires et analyse de stabilité	225
VIII.1.3 Un modèle proies-prédateurs plus réaliste	230
VIII.2 Oscillations glycolytiques.....	232

VIII.2.1 Observations expérimentales.....	232
VIII.2.2 La phosphofructokinase, enzyme allostérique autorégulée	235
VIII.2.3 Modélisation de la régulation de la phosphofructokinase en milieu ouvert.....	236
VIII.3 Propriété d'excitabilité : calcium et paramécie	243
VIII.3.1 Modélisation des flux corticaux de calcium chez la paramécie	246
VIII.3.2 Simulation d'une vague de calcium cytosolique	249
VIII.3.3 Propriété d'excitabilité, seuil et période réfractaire.....	253
VIII.3.4 Le phénomène de relais.....	257
VIII.3.5 De l'excitabilité aux oscillations.....	261
VIII.4 Motifs de Turing : les bases de la morphogenèse	265
VIII.5 Rythmes circadiens	274
VIII.5.1 Des rythmes autonomes d'une période proche de 24 heures	274
VIII.5.2 Modèle à 3 variables	278
VIII.5.3 Réduction du modèle : de 3 à 2 variables	283
VIII.5.4 Système à 2 variables : état stationnaire et isoclines nulles	284
VIII.5.5 Evolution temporelle comparée des modèles à 2 et 3 variables.....	286
VIII.5.6 Rythme autonome et synchronisation sur un rythme externe.....	289
VIII.5.7 Rythme ancestral : oscillations et bistabilité.....	291
VIII.6 Solutions des exercices	297
IX. Approche stochastique : la méthode de Gillespie	303
IX.1 La méthode de Gillespie	305
IX.1.1 Temps de réaction probabiliste.....	305
IX.1.2 Chronologie d'une simulation dans un schéma élémentaire	308
IX.1.3 Compétition entre réactions : choix entre réactions concurrentes.....	312
IX.2 Exemple d'un équilibre de dimérisation.....	315
IX.3 Système ouvert : traitement stochastique du modèle de Lotka-Volterra	318
IX.4 Traitement stochastique du schéma d'Adair.....	321
IX.5 Stochasticité dans un modèle de rythmes circadiens	326
IX.6 Traitement stochastique du schéma de Michaelis.....	332
IX.7 Méthode globale sans décomposition.....	336
IX.8 Solutions des exercices	339
Bibliographie	347
Index.....	355

Systèmes biologiques à dynamique non linéaire

À travers différents exemples allant du niveau moléculaire à celui des écosystèmes, cet ouvrage présente les outils permettant d'étudier et de modéliser les propriétés dynamiques des systèmes biologiques soumis à des régulations non linéaires. Les mécanismes générateurs d'états stationnaires multiples associés aux phénomènes de seuil et à la propriété d'hystérèse, ainsi que ceux à l'origine des phénomènes rythmiques et oscillatoires, sont explicités, formalisés, analysés, simulés et finalement interprétés. L'apprentissage des méthodes permettant le développement de ces études n'est pas négligé : les algorithmes sont brièvement décrits et leur mise en œuvre informatique (en langage R) est proposée. Des exercices d'application (et leur corrigé) complètent chaque chapitre.

Cet ouvrage correspond à un enseignement donné en Master de bioinformatique et biostatistiques à un public qui a, en majorité, suivi un cursus de licence de biologie. Si son niveau général est celui d'un Master, quelques éléments choisis sont néanmoins enseignés dès la deuxième année de licence de biologie. À l'opposé, les étudiants de Grandes Écoles ayant choisi la filière Biologie trouveront ici matière à nourrir leur réflexion et éventuellement leurs propres travaux. En séparant dans des chapitres distincts les méthodes d'étude de leur application à la biologie, cet ouvrage offre plusieurs niveaux de lecture et peut intéresser un large public d'étudiants et de chercheurs non biologistes (chimistes, physiciens, économistes, etc.) intéressés par l'application des modèles dynamiques à leur propre domaine d'activité.

Michel Laurent est professeur de biologie à l'université Paris-Sud d'Orsay. Il est l'auteur de nombreuses publications dans le domaine de la modélisation des systèmes dynamiques.

