

Michel Laurent

Systèmes biologiques à dynamique non linéaire

Propriétés, analyse et modélisation



Table des matières

I. Introduction à la modélisation des systèmes biologiques à dynamique non linéaire.....	15
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	51
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 Boites de dialogue et langage tcl / tk.....	62
II.3.1 Les boîtes standard de messages de type « <i>ok</i> », « <i>yesno</i> » et « <i>yesnocancel</i> ».....	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 <i>tkentry()</i>	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 allostéries	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

<i>IV.3.5 Régression linéaire en R : la fonction lm()</i>	104
<i>IV.3.6 L'exemple de la transformée linéaire de l'équation de Hill</i>	106
<i>IV.3.7 Régression linéaire forcée à l'origine</i>	107
IV.4 Analyse de régression non linéaire	108
<i>IV.4.1 Principe (méthode de Newton-Raphson)</i>	108
<i>IV.4.2 Variances</i>	110
<i>IV.4.3 Régression non linéaire en R : la fonction nlm()</i>	112
<i>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</i>	113
<i>IV.4.5 Analyse de régression non linéaire sur une fonction implicite</i>	115
IV.5 Solution de l'exercice	119
 <i>..... les circadiens</i>	
V. Stabilité locale des états stationnaires : linéarisation, modes normaux et bifurcations.....	121
V.1 Systèmes ouverts à une seule variable	121
<i>V.1.1 Boucles de régulation et multiplicité des états stationnaires</i>	123
<i>V.1.2 Stabilité locale d'un état stationnaire dans un système ouvert à une seule variable. Approches graphique et algébrique.</i>	126
V.2 Systèmes ouverts à deux variables indépendantes	129
<i>V.2.1 Un exemple simple</i>	129
<i>V.2.2 Plan de phase, isoclines, isoclines nulles, trajectoires, cycles limites et états stationnaires</i>	131
<i>V.2.3 Etude algébrique de la stabilité locale d'un état stationnaire dans un système à deux variables : la méthode des « modes normaux »</i>	132
V.3 Bifurcations	140
<i>V.3.1 Un exemple de bifurcation pitchfork</i>	141
<i>V.3.2 Bifurcations supercritiques et subcritiques</i>	143
<i>V.3.3 Un exemple de bifurcation saddlenode (selle-nœud)</i>	144
<i>V.3.4 Bifurcations de Hopf</i>	146
V.4 Solutions des exercices	148
 <i>..... et stochastique du schéma de Michaelis-Menten</i>	
VI. Méthodes numériques et algorithmes	151
VI.1 Recherche numérique des racines d'une équation : fonctions uniroot() et uniroot.all()	151
<i>VI.1.1 Racines uniques et la fonction uniroot()</i>	151
<i>VI.1.2 Racines multiples et la fonction uniroot.all()</i>	153
<i>VI.1.3 Tracé des isoclines nulles d'un système différentiel à deux variables par appel à la fonction uniroot()</i>	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 <i>Coordonnées ($u_{\text{stat}}, v_{\text{stat}}$) de l'état stationnaire du système</i>	158
VI.3.2 <i>Calcul algébrique des dérivées partielles, éléments de la jacobienne</i>	159
VI.4 Intégration numérique des équations différentielles d'ordre 1	161
VI.4.1 <i>Principe : l'exemple de la méthode d'Euler</i>	161
VI.4.2 <i>Utilisation de la fonction <code>ode()</code> de R</i>	163
VI.5 Solutions des exercices	173
VII. Etats stationnaires multiples	175
VII.1 L'exemple de l'opéron lactose	176
VII.1.1 <i>Conception standard de la structure et du fonctionnement de l'opéron lactose</i>	176
VII.1.2 <i>Existence d'une concentration de « maintien » : l'expérience de Cohn et Horibata</i>	177
VII.1.3 <i>Construction d'un modèle dynamique de fonctionnement de l'opéron lactose</i>	178
VII.1.4 <i>Etude statique des équations de vitesse du modèle</i>	181
VII.1.5 <i>Etude dynamique du modèle</i>	181
VII.1.6 <i>Etablissement de la courbe d'hystérèse</i>	184
VII.1.7 <i>Parcours de la courbe d'hystérèse : étude in silico</i>	185
VII.1.8 <i>Signification et interprétation de la courbe d'hystérèse</i>	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. <i>Autorégulation de la biosynthèse des facteurs de transcription</i>	197
VII.3.2. <i>Dynamique cellulaire des facteurs de transcription</i>	202
VII.3.3. <i>Héritabilité des caractères épigénétiques</i>	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 <i>Etablissement des modèles élémentaires</i>	223
VIII.1.2 <i>Etats stationnaires et analyse de stabilité</i>	225
VIII.1.3 <i>Un modèle proies-prédateurs plus réaliste</i>	230
VIII.2 Oscillations glycolytiques	232

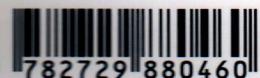
Table des matières	13
VIII.2.1 <i>Observations expérimentales</i>	232
VIII.2.2 <i>La phosphofructokinase, enzyme allostérique autorégulé</i>	235
VIII.2.3 <i>Modélisation de la régulation de la phosphofructokinase en milieu ouvert</i>	236
VIII.3 Propriété d'excitabilité : calcium et paramécie	243
VIII.3.1 <i>Modélisation des flux corticaux de calcium chez la paramécie</i>	246
VIII.3.2 <i>Simulation d'une vague de calcium cytosolique</i>	249
VIII.3.3 <i>Propriété d'excitabilité, seuil et période réfractaire</i>	253
VIII.3.4 <i>Le phénomène de relais</i>	257
VIII.3.5 <i>De l'excitabilité aux oscillations</i>	261
VIII.4 Motifs de Turing : les bases de la morphogenèse	265
VIII.5 Rythmes circadiens	274
VIII.5.1 <i>Des rythmes autonomes d'une période proche de 24 heures</i>	274
VIII.5.2 <i>Modèle à 3 variables</i>	278
VIII.5.3 <i>Réduction du modèle : de 3 à 2 variables</i>	283
VIII.5.4 <i>Système à 2 variables : état stationnaire et isoclines nulles</i>	284
VIII.5.5 <i>Evolution temporelle comparée des modèles à 2 et 3 variables</i>	286
VIII.5.6 <i>Rythme autonome et synchronisation sur un rythme externe</i>	289
VIII.5.7 <i>Rythme ancestral : oscillations et bistabilité</i>	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 <i>Temps de réaction probabiliste</i>	305
IX.1.2 <i>Chronologie d'une simulation dans un schéma élémentaire</i>	308
IX.1.3 <i>Compétition entre réactions : choix entre réactions concurrentes</i>	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 Michaélis.....	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.



9 782729 880460



www.editions-ellipses.fr