

Michel Laurent

Systemes biologiques à dynamique non linéaire

Propriétés, analyse et modélisation



ellipses

Références sciences

Ayant-propos

BL 534

059 448
5



Systemes biologiques à dynamique non linéaire

Propriétés, analyse et modélisation

Michel LAURENT



Table des matières

I. Introduction à la modélisation des systèmes biologiques à dynamique non linéaire	15
1.1 De l'analogie au modèle mathématique	15
1.1.1 Modèles implicites et explicites	15
1.1.2 Modèles mathématiques.....	17
1.2 Formalisation mathématique des systèmes dynamiques	23
1.3 De Malthus au chaos.....	26
1.3.1 Croissance exponentielle.....	26
1.3.2 Exploitation du modèle malthusien dans le plan (n_{t+1}, n_t)	27
1.3.3 Limite à la croissance exponentielle : le modèle de Verhulst	30
1.3.4 Attracteurs simples et étranges dans le modèle logistique.....	31
1.4 Chaos, fractales et rythme cardiaque	33
1.4.1 La constante de Feigenbaum	33
1.4.2 Le chaos cardiaque.....	34
1.4.3 L'attracteur de Lorenz	35
1.5 Oscillations et multistabilité	38
1.5.1 Observer, connaître, agir	38
1.5.2 Multistabilité	38
1.5.2 Oscillations.....	41
1.5.3 Différents types de comportements dynamiques.....	43
1.5.4 Du temps immobile aux temps cyclique et linéaire	45
1.6 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 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}_i	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 Corrélation 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	<i>Coordonnées (<code>u_stat</code>, <code>v_stat</code>) 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
<i>VIII.2.1 Observations expérimentales</i>	232
<i>VIII.2.2 La phosphofructokinase, enzyme allostérique autorégulé</i>	235
<i>VIII.2.3 Modélisation de la régulation de la phosphofructokinase en milieu ouvert</i>	236
VIII.3 Propriété d'excitabilité : calcium et paramécie.....	243
<i>VIII.3.1 Modélisation des flux corticaux de calcium chez la paramécie</i>	246
<i>VIII.3.2 Simulation d'une vague de calcium cytosolique</i>	249
<i>VIII.3.3 Propriété d'excitabilité, seuil et période réfractaire</i>	253
<i>VIII.3.4 Le phénomène de relais</i>	257
<i>VIII.3.5 De l'excitabilité aux oscillations</i>	261
VIII.4 Motifs de Turing : les bases de la morphogenèse.....	265
VIII.5 Rythmes circadiens.....	274
<i>VIII.5.1 Des rythmes autonomes d'une période proche de 24 heures</i>	274
<i>VIII.5.2 Modèle à 3 variables</i>	278
<i>VIII.5.3 Réduction du modèle : de 3 à 2 variables</i>	283
<i>VIII.5.4 Système à 2 variables : état stationnaire et isoclines nulles</i>	284
<i>VIII.5.5 Evolution temporelle comparée des modèles à 2 et 3 variables</i>	286
<i>VIII.5.6 Rythme autonome et synchronisation sur un rythme externe</i>	289
<i>VIII.5.7 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
<i>IX.1.1 Temps de réaction probabiliste</i>	305
<i>IX.1.2 Chronologie d'une simulation dans un schéma élémentaire</i>	308
<i>IX.1.3 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