

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>I.1.1 Modèles implicites et explicites</i>	15
<i>I.1.2 Modèles mathématiques</i>	17
I.2 Formalisation mathématique des systèmes dynamiques	23
I.3 De Malthus au chaos.....	26
<i>I.3.1 Croissance exponentielle</i>	26
<i>I.3.2 Exploitation du modèle malthusien dans le plan (n_{t+1}, n_t)</i>	27
<i>I.3.3 Limite à la croissance exponentielle : le modèle de Verhulst</i>	30
<i>I.3.4 Attracteurs simples et étranges dans le modèle logistique</i>	31
I.4 Chaos, fractales et rythme cardiaque	33
<i>I.4.1 La constante de Feigenbaum</i>	33
<i>I.4.2 Le chaos cardiaque</i>	34
<i>I.4.3 L'attracteur de Lorenz</i>	35
I.5 Oscillations et multistabilité	38
<i>I.5.1 Observer, connaître, agir</i>	38
<i>I.5.2 Multistabilité</i>	38
<i>I.5.2 Oscillations</i>	41
<i>I.5.3 Différents types de comportements dynamiques</i>	43
<i>I.5.4 Du temps immobile aux temps cyclique et linéaire</i>	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
<i>II.2.1 Représentations multi-échelles</i>	59
<i>II.2.2 Représentations en échelle logarithmique</i>	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

Table des matières	11
<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
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
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 gradient()	157
VI.3	Calcul numérique d'une matrice jacobienne : de la fonction gradient() à la fonction jacobian.full()	158
	<i>VI.3.1 Coordonnées (u_stat, v_stat) de l'état stationnaire du système</i>	158
	<i>VI.3.2 Calcul algébrique des dérivées partielles, éléments de la jacobienne</i>	159
VI.4	Intégration numérique des équations différentielles d'ordre 1.....	161
	<i>VI.4.1 Principe : l'exemple de la méthode d'Euler</i>	161
	<i>VI.4.2 Utilisation de la fonction ode() de R</i>	163
VI.5	Solutions des exercices	173
VII.	Etats stationnaires multiples	175
VII.1	L'exemple de l'opéron lactose	176
	<i>VII.1.1 Conception standard de la structure et du fonctionnement de l'opéron lactose</i>	176
	<i>VII.1.2 Existence d'une concentration de « maintien » : l'expérience de Cohn et Horibata</i>	177
	<i>VII.1.3 Construction d'un modèle dynamique de fonctionnement de l'opéron lactose</i>	178
	<i>VII.1.4 Etude statique des équations de vitesse du modèle</i>	181
	<i>VII.1.5 Etude dynamique du modèle</i>	181
	<i>VII.1.6 Etablissement de la courbe d'hystérèse</i>	184
	<i>VII.1.7 Parcours de la courbe d'hystérèse : étude in silico</i>	185
	<i>VII.1.8 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
	<i>VII.3.1. Autorégulation de la biosynthèse des facteurs de transcription</i>	197
	<i>VII.3.2. Dynamique cellulaire des facteurs de transcription</i>	202
	<i>VII.3.3. 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
	<i>VIII.1.1 Etablissement des modèles élémentaires</i>	223
	<i>VIII.1.2 Etats stationnaires et analyse de stabilité</i>	225
	<i>VIII.1.3 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