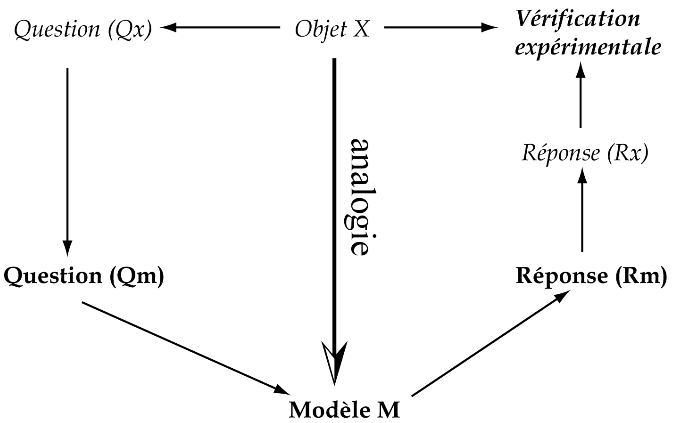
I

Introduction à la modélisation des systèmes biologiques à dynamique non linéaire

I.1 De l'analogie au modèle mathématique

I.1.1 Modèles implicites et explicites

Modéliser consiste à substituer à un processus donné, un système issu d'un univers différent mais qui présente des **analogies** avec le premier. La modélisation se révélera fructueuse à chaque fois que le système de substitution sera plus facile à étudier – et sera en conséquence susceptible d'apporter davantage d'informations – que le processus original.



Ainsi, le modèle M (réel ou abstrait) de l'objet X est-il une image, un analogue de X. Pour René Thom, le « jeu du modèle » s'apparente à la pensée magique : rien ne distingue, dans la démarche, l'interrogation scientifique portée sur le modèle, du rite vaudou de la poupée lardée d'épingles, celles-ci ayant pour fonction d'exorciser le mauvais sort du sujet envoûté matérialisé par la poupée.

De par sa construction et l'objectif qui lui est assigné, le modèle donne toujours une **vision simplifiée et/ou idéalisée** de la réalité représentée. Un mannequin (que l'on appelle aussi modèle) est ainsi choisi pour sa plastique idéale, de laquelle s'éloigne, à des degrés divers, l'observateur. La simplification peut se limiter à une réduction d'échelle ; ainsi une maquette – un modèle réduit – de navire pourra-t-il être construit afin de procéder à différents essais de flottaison en bassin. L'utilisation de modèles animaux et, lorsque cela est possible, de modèles cellulaires en recherche biologique – par exemple en recherche thérapeutique – ressort de la même démarche :

- les questions éthiques et juridiques soulevées par l'expérimentation animale sont moins complexes que celles qui entourent l'expérimentation humaine.
- un modèle animal particulier peut être choisi pour la brièveté de son cycle de reproduction, rendant possible une expérimentation nécessitant un renouvellement rapide des générations.

Tout biologiste expérimentateur recourt, ne serait-ce qu'implicitement, à des modèles. La discipline se développe sur un corpus de connaissances nécessairement incomplètes ou dont le degré d'applicabilité est incertain. L'établissement d'un protocole suppose la création d'une image mentale, celle d'une cellule par exemple, qui fait abstraction d'un nombre considérable de données environnantes dont les interactions avec l'objet de l'expérience sont mal connues.

Certains biologistes « traditionnels » regardent parfois avec circonspection l'activité modélisatrice explicite, nourrissant à propos du moindre résultat inféré par cette démarche une réflexion du type : « Certes, mais cela n'est qu'un modèle… ». La simplification (par rapport à la réalité concrète) apportée par un modèle n'est pas nécessairement liée à un manque de connaissances de détails ; il peut s'agir d'une volonté délibérée, de la part du modélisateur, de faire abstraction de ces détails qu'il estime non-pertinents pour la résolution du problème posé. Une carte d'état major constitue ainsi un modèle – en réduction – de la réalité environnante. Si le critère de précision et de fidélité devait être l'élément de choix, une carte idéale serait à l'échelle 1, reproduisant chaque arbre, chaque caillou et chaque brin d'herbe. Son intérêt serait évidemment nul, une carte ayant pour objet de donner une vue synthétique des lieux représentés.

I.1.2 Modèles mathématiques

La réduction d'échelle est une opération mathématique. Pour autant, les modèles évoqués ci-dessus ne sont pas des « modèles mathématiques ». Ces derniers – qui sont ceux qui vont nous intéresser dans la suite de cet ouvrage – substituent au processus concret étudié, un formalisme empruntant aux mathématiques. La modélisation qui en découle ne vise pas pour autant à résoudre des équations, mais à construire un cadre analogique permettant d'envisager une solution à un problème issu, pour ce qui nous concerne ici, du champ de la biologie.

L'intérêt de la modélisation mathématique va être illustré par des exemples choisis pour nous permettre de dégager les principales qualités des modèles ayant recours à ce formalisme.

a. Un modèle mathématique permet d'analyser des situations complexes impliquant de multiples variables couplées, sur lesquelles l'intuition est inopérante.

Considérons la proposition suivante :

> Pierre, qui avait treize ans lorsque Jean est né, est aujourd'hui deux fois plus âgé que Jean ne l'était lorsque Pierre avait dix ans de plus que l'âge actuel de Jean.

Pour la majorité des cerveaux humains, le raisonnement verbal s'avère impuissant à déterminer l'âge actuel de Pierre. La mise en équation du problème est indispensable. Elle ne présente au demeurant guère de difficulté.

Exercice 1

Montrer que la mise en équation de la proposition verbale énoncée ci-dessus permet de déterminer, de manière univoque, l'âge actuel des deux protagonistes (soit, respectivement, 32 et 19 ans pour Pierre et Jean).

La formalisation mathématique et le raisonnement verbal sont en parfaite continuité, le recours aux mathématiques devenant nécessaire lorsque la logique s'avère trop complexe pour pouvoir être clairement perçue par de simples mots.

b. La nature mathématique d'un modèle permet de conceptualiser le problème et oblige à en clarifier les hypothèses.

La médecine fait usage de la notion de « modèle thérapeutique » : il s'agit d'une construction formelle qui rassemble les connaissances disponibles sur une maladie et ses traitements. Le modèle évolue en permanence afin d'intégrer les nouvelles connaissances. Un modèle thérapeutique réunit un ensemble de schémas, de diagrammes et d'énoncés, comme dans la proposition suivante :

> *La rupture d'une plaque d'athérosclérose entraîne la libération de différentes substances susceptibles de déclencher une thrombose. Dans une artère coronaire, la thrombose provoque l'occlusion du vaisseau et l'arrêt subséquent de l'alimentation en oxygène du myocarde, ce qui conduit au déclenchement d'un infarctus.*

Les limites d'un tel « modèle » non mathématique apparaissent immédiatement : les phrases manquent de précision, tout en contenant un grand nombre de détails superfétatoires. Devant faire la synthèse de toutes les connaissances disponibles sur le sujet, le modèle atteint un degré de complexité considérable, ce qui rend difficile voire impossible la sélection des différentes cibles potentielles pour une action thérapeutique.

c. Un modèle mathématique permet de déterminer l'influence qualitative et quantitative de chaque paramètre et d'identifier les paramètres de contrôle du modèle.

Dans le « modèle thérapeutique », les propositions sont qualitatives : il n'existe pas (ou très peu) de relations quantitatives entre les différents éléments du modèle. De plus, les échelles de temps dans lesquelles se produisent les événements consécutifs ne sont pas précisées. Le modèle verbal est incapable de donner la moindre information concernant l'effet de la modification de l'un quelconque de ses paramètres et de répondre à une question du type : *« le résultat de la rupture d'une plaque sera-t-il différent si la moitié de la quantité de cyclo-oxygénase COX-1 libérée est bloquée par le nouveau médicament en cours d'étude ?* »

d. Un modèle mathématique fournit un cadre théorique unifié rendant compte des observations expérimentales et corroborant les conclusions tirées de l'expérience. Ce cadre théorique unifié confère au modèle une aptitude à résumer les données expérimentales.

Si l'on mesure la densité optique DO_i à 280 nm de différentes solutions protéiques de concentration C_i (exprimée en mg/ml) dans la cuve d'un spectrophotomètre ayant 1 cm de chemin optique, il nous semblera exister la relation :

$$DO_i = C_i$$

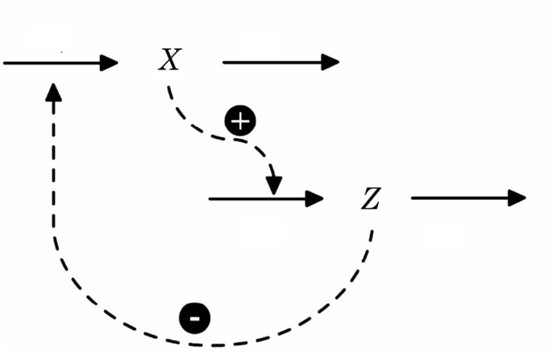
et ceci pour tout couple de valeurs (DO_i , C_i) restant dans le domaine de réponse linéaire du spectrophotomètre. Cette relation deviendra un modèle des propriétés d'absorbance des molécules lorsqu'un niveau d'abstraction supplémentaire aura été franchi, permettant d'écrire :

$$DO = \varepsilon\, C\, l$$

où ε est le paramètre du modèle caractéristique de la molécule (ou macromolécule) étudiée, ainsi que de la longueur d'onde à laquelle est réalisée la mesure ($\varepsilon_{280} \approx 1$ pour la plupart des protéines, dans les unités précitées). Par ailleurs, le paramètre l est un facteur instrumental (ayant pour valeur 1 dans des cuves de mesure de 1 cm de côté). Les mesures de densité optique effectuées sur des molécules différentes à une longueur d'onde donnée, sont ainsi résumées en un seul paramètre ε, dont la valeur est propre à chaque molécule.

e. Un modèle mathématique peut fournir des explications contre-intuitives ou des prédictions surprenantes

Considérons le schéma de régulations croisées suivant, dans lequel les lignes en pointillés figurent des boucles de régulation :



Les variables X et Z pourraient être par exemple des protéines : la protéine X serait un activateur de la transcription du gène codant pour la protéine Z, tandis que cette dernière serait un facteur de transcription inhibant la synthèse de X. Les protéines X et Z seraient l'une et l'autre soumises à un processus de dégradation.

Analysons qualitativement la dynamique d'un tel schéma. Partons par exemple de conditions initiales où la concentration X est faible, ce qui entraîne une synthèse peu active de Z, qui demeure donc lui aussi peu concentré. En conséquence, la synthèse de X sera peu inhibée, ce qui va permettre son accumulation. D'où l'activation significative de la synthèse de Z, conduisant à une augmentation de sa concentration. Celle-ci rend désormais opérante l'inhibition de X, ce qui va entraîner une diminution de la concentration de cette protéine. X devenu faible, le cycle va reprendre à son début : les composés X et Z soumis à ces régulations croisées vont donc présenter des **oscillations temporelles** de leurs concentrations.

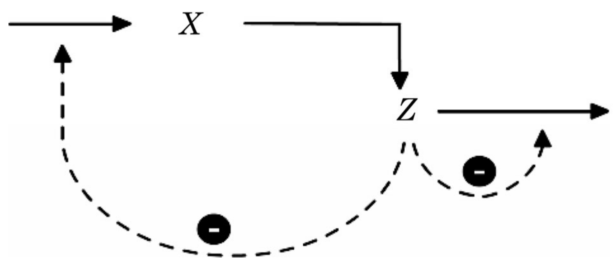
Même si la logique du raisonnement verbal n'est pas en cause, les conclusions auxquelles il conduit sont inexactes. Nous verrons en effet au chapitre V que l'analyse mathématique de la dynamique de telles régulations montre que ce schéma est incapable d'engendrer des oscillations entretenues des concentrations des composés X et Z.

f. Un modèle mathématique permet une exploration rapide de différents mécanismes, dans une grande variété de conditions.

L'analyse mathématique permet ainsi d'écarter certains schémas que le raisonnement verbal laisserait croire comme possiblement explicatifs d'une situation donnée. On peut à l'inverse arriver à la conclusion que ce n'est pas un schéma mais une classe – voire plusieurs classes – de schémas qui permettent de rendre compte du phénomène observé, montrant alors que l'expérience effectuée n'est pas discriminante. Il est par ailleurs facile, dans un modèle mathématique, d'étudier l'influence spécifique d'un paramètre, ce qu'il n'est pas toujours possible de faire expérimentalement, de manière sélective. Les conditions de pH dans lesquelles sont réalisées les observations agissent ainsi souvent sur une multitude de facteurs et d'acteurs impliqués dans le processus biologique étudié.

g. Un modèle mathématique peut montrer que l'observation de comportements particuliers exige l'établissement de conditions paramétriques précises et que ces comportements ne se produisent que dans un domaine borné de valeurs des paramètres.

Considérons le schéma suivant qui est un modèle minimal susceptible de rendre compte de certaines caractéristiques propres aux rythmes circadiens (c'est-à-dire de rythmes ayant une périodicité d'une journée).



Dans ce schéma, X représente un ARN messager (ou un pool d'ARN messagers oscillant en phase) tandis que Z désigne la/les protéine(s) issue(s) de la traduction de ce(s) messager(s). La protéine X inhibe à la fois la transcription de son gène et sa propre dégradation.

Un tel schéma est susceptible d'engendrer des oscillations circadiennes (voir chapitre VIII) des concentrations de X et de Z. Cependant, ces oscillations ne sont observables que dans des domaines finis de valeurs des paramètres, ce que seul le modèle mathématique permet de prédire et d'étudier.

On pourrait penser qu'il s'agit là d'un détail qui n'interdit pas, ne serait-ce qu'en première analyse, une simple approche qualitative. Ce serait oublier que seul l'aspect quantitatif de certaines hypothèses peut faire sens. Ce sont les seules valeurs combinées de température et de pression – et non le fait qu'existent une atmosphère dotée d'une « certaine » température et d'une « certaine » pression – qui expliquent l'existence, à la surface de la Terre, d'eau sous forme liquide. Quel que soit l'ensemble des paramètres physico-chimiques autres que la température et la pression, on est assuré qu'il ne peut y avoir d'eau liquide à la surface de Mars (pression trop basse) ou de Vénus (température trop élevée) et qu'il ne peut donc exister, sur ces astres, de vie basée sur la chimie que nous connaissons…

h. Un modèle mathématique permet de poser des questions inaccessibles à l'expérience. Il pourra prédire de nouveaux résultats et suggérer des expériences de validation.

La filtration glomérulaire permet au rein d'épurer le sang. Son efficacité peut être étudiée en injectant dans la circulation une substance marquée puis en suivant, par analyse des prélèvements effectués au cours du temps, l'évolution de la concentration $C_{(t)}$ de la substance circulante. Sans rien inférer du processus lui-même, la simple analyse des données suggère un modèle du type :

$$C_{(t)} = \frac{aC_0}{t+a}$$

où C_0 est la concentration initiale (au temps 0) de la substance injectée.

Ce modèle a été élaboré à partir de mesures expérimentales des concentrations, indépendamment des caractéristiques propres au processus de filtration. Si l'on essaie de modéliser cette filtration, on sera amené à invoquer les propriétés de diffusion et à faire appel à la loi de Fick, de sorte que l'équation décrivant l'évolution temporelle de la concentration de la substance circulante s'écrira :

$$\frac{dC}{dt} = -kC + \frac{q}{V}$$

où q est une constante liée à la quantité de substance administrée. Le paramètre k est proportionnel au débit de la filtration glomérulaire. Si les données expérimentales peuvent être ajustées de manière satisfaisante à ce modèle, il devient alors possible d'obtenir une mesure paramétrique (donc quantitative) de l'efficacité de la filtration. Le modèle aura acquis des capacités prédictives : il permettra de prévoir l'évolution des concentrations circulantes consécutive à l'administration de substances selon des modalités présentant un décours temporel quelconque.

i. La structure mathématique d'un modèle permet d'identifier les liens avec des phénomènes similaires se produisant dans d'autres contextes.

Le modèle élaboré par Volterra (cf. chapitre VIII) pour décrire les évolutions temporelles d'une population de proies X et d'une population de prédateurs Y, correspond au système d'équations différentielles suivant :

$$\frac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t} = A\,X - B\,XY$$

$$\frac{\mathrm{d}Y}{\mathrm{d}t} = -C\,Y + D\,XY$$

De manière indépendante (et légèrement antérieure à Volterra), Lotka a étudié un hypothétique schéma de réactions chimiques irréversibles telles que :

$$A + X \xrightarrow{k_1} 2X$$

$$X + Y \xrightarrow{k_2} 2Y$$

$$Y \xrightarrow{k_3} B$$

Les équations différentielles gouvernant l'évolution temporelle des variables de ce système s'écrivent :

$$\frac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t} = k_1 A\,X - k_2\,XY$$

$$\frac{\mathrm{d}Y}{\mathrm{d}t} = k_2\,XY - k_3\,Y$$

Lorsque la concentration de A est constante (par exemple lorsque A est en très grand excès devant X, ce qui permet d'écrire $k_1 A = k'_1$), la structure mathématique du modèle de Lotka devient identique à celle du modèle de Volterra (les deux schémas sont homéomorphes). Les résultats de la chimie se révèlent alors à même d'enrichir les travaux menés en écologie et vice-versa.