

Notes de cours pour Programmation Bio-mathématique

Félix Naef, SSV, felix.naef@epfl.ch

Semestre d'été 2008

Table des matières

5	Les oscillateurs biologiques	1
1	Oscillateurs de cycle limite	1
1.1	Définitions	1
1.2	Critère pour la présence de cycles limites	2
2	Cycle de la glycolyse	3
2.1	Portrait de phase et application du TPB	4
3	Systèmes excitables	6

Chapitre 5

Les oscillateurs biologiques

Les oscillateurs moléculaires sont fréquents en biologie. Voici quelques exemples qui seront traités au cours :

- cycle de la glycolyse (chapitre 5)
- décharges périodiques dans les neurones (série 8)
- oscillateurs de phase (chapitre 6)
- horloge circadienne (mini-projet),

et d'autres que nous n'aurons pas le temps d'aborder, par exemple

- l'horloge de la formation des somites chez les vertébrés (en anglais : somite formation clock)
- le cycle de la respiration chez la levure (oscillations métaboliques) .

1 Oscillateurs de cycle limite

1.1 Définitions

A. Un cycle limite $O(t)$ est une trajectoire périodique (c-à-d qui se referme sur elle-même) isolée de période $T : O(t+T) = O(t)$. Ceci signifie que les trajectoires proches ne sont pas fermées mais se rapprochent ou s'éloignent de O . Aucun point sur $O(t)$ n'est un point fixe.

B. O est stable s'il attire les trajectoires avoisinantes, ou instable s'il les repousse.

C. Il existe aussi les cycles limites semi-stables (rare).

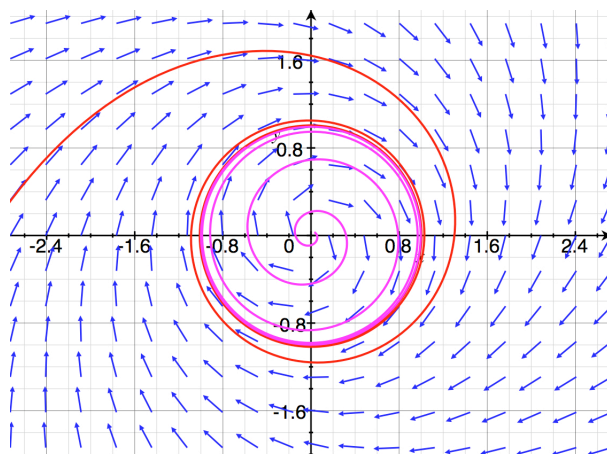
Propriétés :

- un cycle limite encercle nécessairement au moins un point fixe stable ou instable (spirales également permises).
- Il n'existe pas de cycles limites autour d'un point de selle (Preuve ?).

Exemple en coordonnées polaires :

$$\begin{pmatrix} \dot{r} \\ \dot{\phi} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r(1-r) \\ 1 \end{pmatrix}, \quad r^2 = x^2 + y^2.$$

Comme $r^* = 1$ est un point fixe stable de l'équation radiale, $(x(t), y(t)) = (\cos(t), \sin(t))$ est un cycle limite stable. Le portraits de phase est comme le cas stable au-dessus (Figure 5.1)

FIG. 5.1 – Cycle limite stable en $r = 1$.

1.2 Critère pour la présence de cycles limites

Il n'est pas évident de prouver l'existence d'un cycle limite. Dans la pratique on a le plus souvent recours à des simulations (cf. séries 7,8). Il existe cependant un théorème.

Théorème de Poincaré-Bendixon (TPB)

- A.** Il existe un cycle limite stable (attracteur) dans une région R délimitée par une courbe fermée si :
- Le champs de vecteur sur le bord de R pointe vers l'intérieur de la région
 - R contient un point fixe instable
- B.** Par extension il existe un cycle limite instable (repellant) dans une région R délimitée par une courbe fermée si :
- Le champs de vecteur sur le bord de R pointe vers l'extérieur de la région
 - R contient un point fixe stable

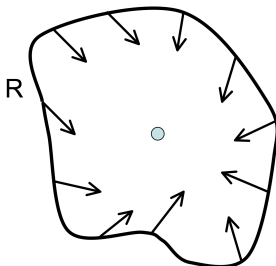
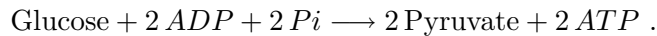


FIG. 5.2 – Le théorème de Poincaré-Bendixon requiert l'existence d'une région de confinement sur le bord de laquelle le champs de vecteurs pointe vers l'intérieur (pour un cycle limite stable). La région doit aussi contenir un point fixe (instable).

2 Cycle de la glycolyse

A. Motivation. Le cycle de la glycolyse permet l'application du théorème TPB. La glycolyse est la transformation de glucose en pyruvate (10 enzymes en tout, cf. Figure 5.3), et se résume en la réaction nette :



Lors d'une fermentation, le pyruvate est ensuite dégradé en acide lactique, ou ethanol et CO_2 . C'est une production d'énergie peu efficace, par exemple si on la compare à la respiration eucaryote qui produit 34 ATP supplémentaires par molécule de glucose.

KEGG: base de données de réseaux biologiques (métabolisme, signalisation, etc)

www.genome.jp/kegg

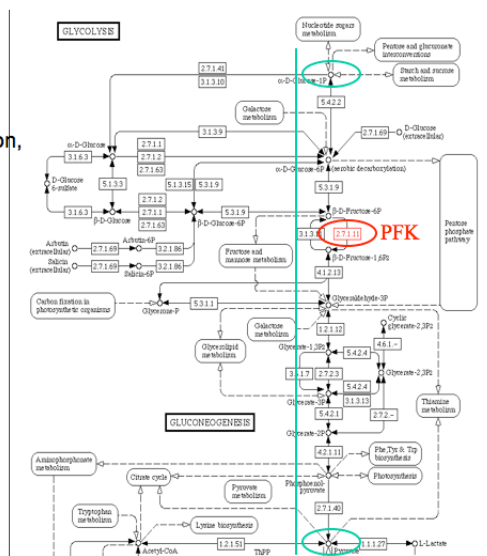
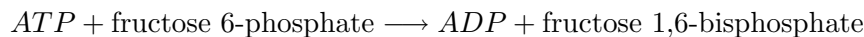
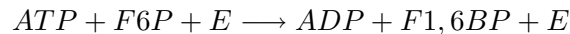


FIG. 5.3 – Le cycle de la glycolyse implique l'enzyme PFK au centre de la cascade indiquée en vert.

Réaction modélisée (3ème réaction dans la chaîne) :



catalysée par l'enzyme 6-phosphofructo-kinase (PFK) ; la réaction consomme de l'énergie sous forme d'ATP. AU total :



Notation :

- $\text{ATP} \equiv \text{S1}$ (réactant)
- $\text{ADP} \equiv \text{S2}$ (produit)
- 6 – phosphofructokinase (PFK) $\equiv \text{E}$ (enzyme)
- Fructose6 – phosphate $\equiv \text{F6P}$ (réactant)
- Fructose1,6 – bisphosphate $\equiv \text{F1,6BP}$ (produit)
- les complexes sont notés ($\text{A} : \text{B}$)

Nous considérerons ici les réactions clés impliquant l'enzyme E et les molécules ATP/ADP (pour plus de détails voir le papier original de E.E. Selkov) :

- $\emptyset \longrightarrow S_1$, production d'énergie.
- $2S_2 + E \rightleftharpoons (E : 2S_2)$, activation de l'enzyme par 2 ADP et formation du complexe actif.
- $S_1 + (E : 2S_2) \rightleftharpoons (S_1 : E : 2S_2) \rightarrow (E : 2S_2) + S_2$, réaction enzymatique selon un mécanisme de Michaelis-Menton.
- $S_2 \rightarrow \emptyset$, recyclage de S_2 .

B. Modèle. Après une deuxième simplification, l'enzyme est éliminé (pour plus de détails voir le papier original de E.E. Selkov, PDF). Le modèle est ramené à :

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -x + ay + x^2y \\ \dot{y} &= b - ay - x^2y\end{aligned}$$

où x et y représentent les concentrations d' ADP et ATP , et $a, b > 0$.

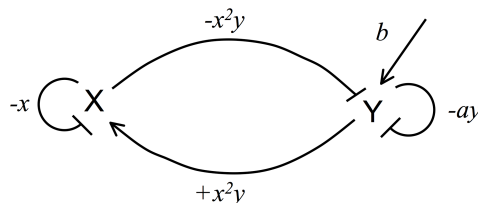


FIG. 5.4 – Schéma du modèle simplifié à deux composantes x et y .

2.1 Portrait de phase et application du TPB

A. Isoclines et champs de vecteur.

- $\dot{x} = 0 : y = \frac{x}{a+x^2}$
- $\dot{y} = 0 : y = \frac{b}{a+x^2}$

Observations. Le champs de vecteur (Figure 5.5) suggère des rotations, s'agit-il de
 - S'agit-il de spirales stables, instables ?
 - Existe-t-il un cycles limite ?

Le but est de déterminer les conditions pour un cycle limite, équivalent à des oscillations dans les concentrations d' ATP/ADP . Nous allons appliquer le théorème de Poincaré Bendixon, il faut donc :

B. Construire une région R de confinement autour du PF.

C. Etudier la stabilité du point fixe.

Construction de la région de confinement R .

Considérons la région R délimitée par cinq droites (Figure 5.5).

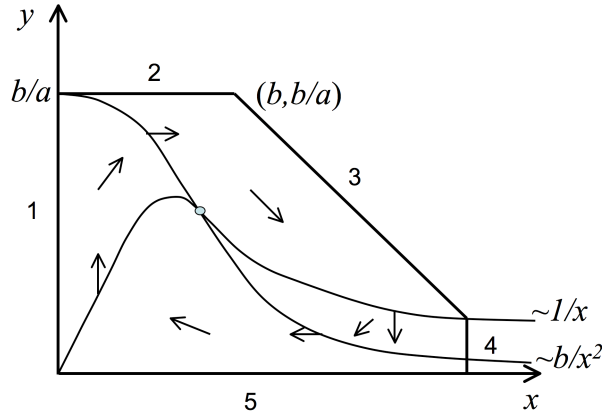


FIG. 5.5 – La région de confinement pour le cycle de la glycolyse consiste en 5 droites numérotées 1-5. Les isoclines sont aussi indiquées. La droite 3 passe par $(b, b/a)$ avec pente -1 , elle coupe donc l'isocline $\dot{x} = 0$ comme indiqué, ce qui définit l'emplacement de la droite 4.

Pour montrer que R est bel et bien une région de confinement, il faut montrer que le champs de vecteur pointe vers l'intérieur de la région sur toutes les portions. Sauf pour le cas 3, ceci suit directement de l'orientation du champs de vecteur dans les secteurs délimités par les isoclines. Pour le cas 3 (droite de pente -1), il reste à montrer que la pente du champs de vecteur est plus négative que -1 , c-à-d $-\dot{y} > \dot{x}$. Pour ceci on remplace :

$$\dot{x} - (-\dot{y}) = -x + ay + x^2y + (b - ay - x^2y) = b - x < 0 \text{ si } x > b, \text{ CQFD.}$$

Stabilité du PF

Le points fixe est donné par $(x^*, y^*) = (b, b/(a + b^2))$ et le Jacobien

$$J(x^*, y^*) = \begin{pmatrix} \frac{b^2 - a}{b^2 + a} & a + b^2 \\ -\frac{2b^2}{a + b^2} & -(a + b^2) \end{pmatrix}$$

avec $\Delta = b^2 + a > 0$ et $\tau = -\frac{(b^4 + (2a-1)b^2 + a^2 + a)}{b^2 + a}$. Par conséquent $\tau > 0$ quand le numérateur est positif. La limite est donnée par

$$b^2 = \frac{1 - 2a \pm \sqrt{1 - 8a}}{2}.$$

La région d'existence d'un cycle limite est montré dans la Figure 5.6.

Pour a petit, $\sqrt{1 - 8a} \simeq 1 - 4a$, et donc

– $b^2 = (1 - 2a + 1 - 4a)/2 \Rightarrow b = 1 - 3a/2$ pour la branche positive (signe $+$ dans l'équation pour b^2).

– $b^2 = (1 - 2a - 1 + 4a)/2 \Rightarrow b = \sqrt{a}$ pour la branche négative.

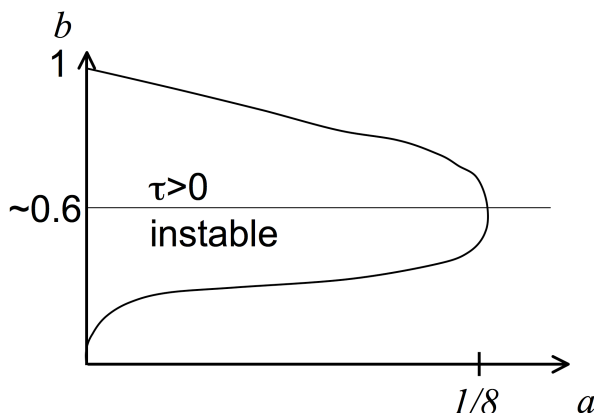


FIG. 5.6 – Région d’existence d’un cycle limite stable dans le plan (a, b) .

– pour $a = 1/8 - \epsilon$, $b^2 = 3/8 \pm \sqrt{2\epsilon}$

Conclusion : On trouve un cycle limite dans la région de confinement R lorsque a et b sont tels que $\tau > 0$. Un portrait de phase typique est montré dans la Figure 5.7.

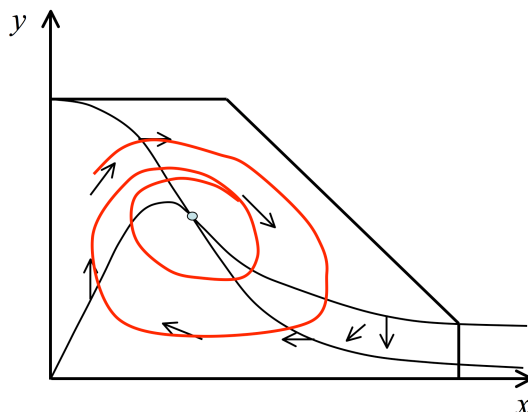


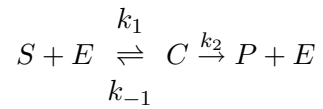
FIG. 5.7 – Cycle de la glycolyse : trajectoire s’approchant du cycle limite stable.

3 Systèmes excitables

Les systèmes dits *excitables* sont étroitement liés aux oscillateurs de cycle limite, comme c’est le cas pour le modèle de Fitz-Hugh Nagumo étudié aux exercices (série 8). Au cours, nous étudions un modèle de différenciation passagère qui décrit l’état de compétence chez *B. subtilis*. Le papier “An excitable gene regulatory circuit induces transient differentiation” du laboratoire de Michael Elowitz sera discuté en détails (cf. PDF en annexe).

Préparation

Cinétique de Michaelis-Menton (MM). La réaction de MM décrit une réaction enzymatique dans laquelle un complexe C est réversiblement formé entre l'enzyme E et le substrat S , le complexe pouvant aussi décroître irréversiblement en produit et enzyme, de telle manière que la quantité totale d'enzyme reste constante.



L'approximation de MM suppose que le complexe C peut être traité comme quasi-équilibre (quasi steady state). Par ailleurs, le substrat est en excès par rapport à l'enzyme $S \gg E$.

$$\dot{C} \approx 0 \Rightarrow \dot{P} = k_2 E_{tot} \frac{S}{S + J} ,$$

avec $J = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$ la constante de Michaelis, S la concentration de substrat, P le produit, et $E_{tot} = E + C$ la concentration totale d'enzyme (Déduire ce résultat comme exercice).

Chapitre 5.3: Différentiation cellulaire passagère et systèmes excitables : état de compétence chez *Bacillus subtilis*

LETTERS

An excitable gene regulatory circuit induces transient cellular differentiation

Gürol M. Süel¹, Jordi Garcia-Ojalvo², Louisa M. Liberman¹ & Michael B. Elowitz¹

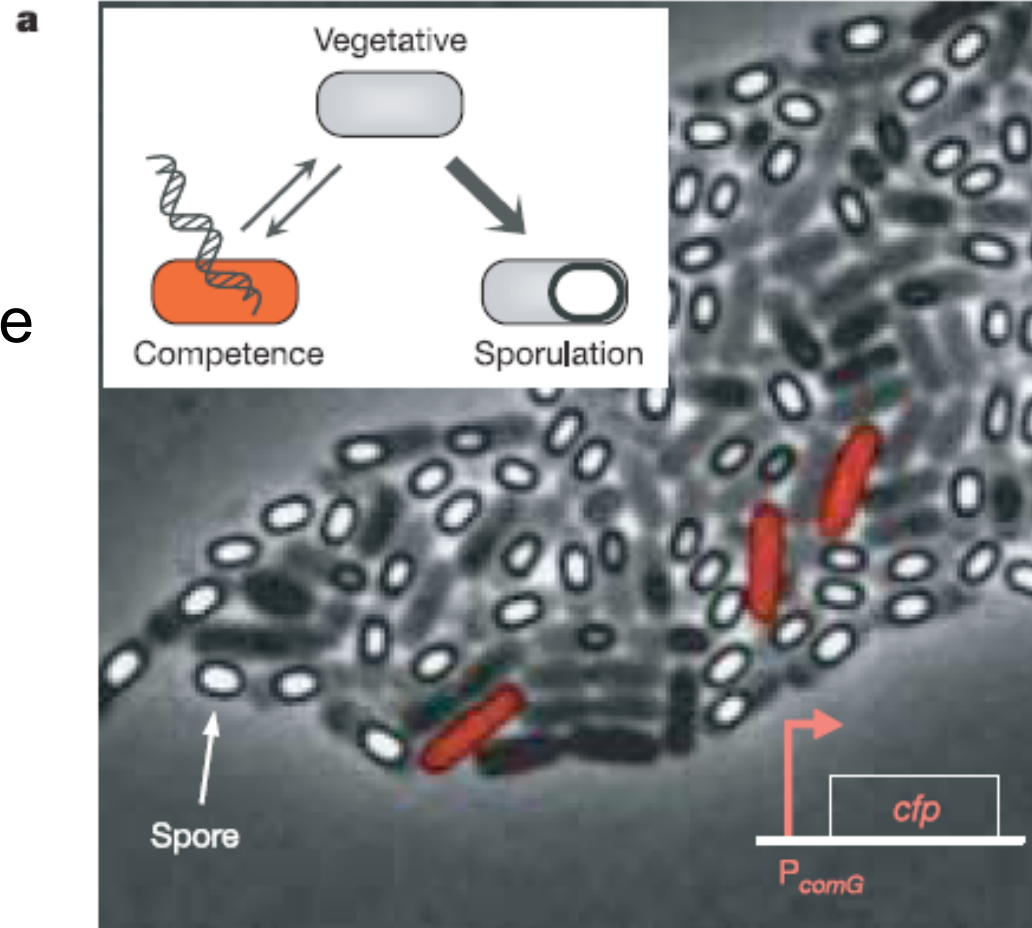
nature 2006

¹Division of Biology and Department of Applied Physics, California Institute of Technology, Pasadena, California 91125, USA. ²Departament de Física i Enginyeria Nuclear, Universitat Politècnica de Catalunya, Colom 11, E-08222 Terrassa, Spain.

état de compétence chez *Bacillus subtilis*

3 états:

1. Croissance végétative
2. état de compétence
3. sporulation



réversibilité

Propriétés de l'état de compétence

Competence: Competence is the ability of a cell, usually a bacterium, to take extracellular DNA from its environment (for example, the DNA of a lysed cell nearby) and incorporate the DNA into its genome.

Competence is often triggered by adverse conditions, and may be triggered together with sporulation (in a bacterial colony under stress, a fraction of cells may exhibit competence, while others may sporulate). The purposes of competence include ability to replace heavily damaged DNA in the cell's genome if needed, and increasing genetic diversity via recombination.

Cell division is blocked during competence

Competence is transient and can be viewed as a transient cell differentiation.

The process affects a **small minority** of cells in a **non-synchronous** manner. Therefore it is difficult to study competence at the population level and it is desirable to measure single cells.

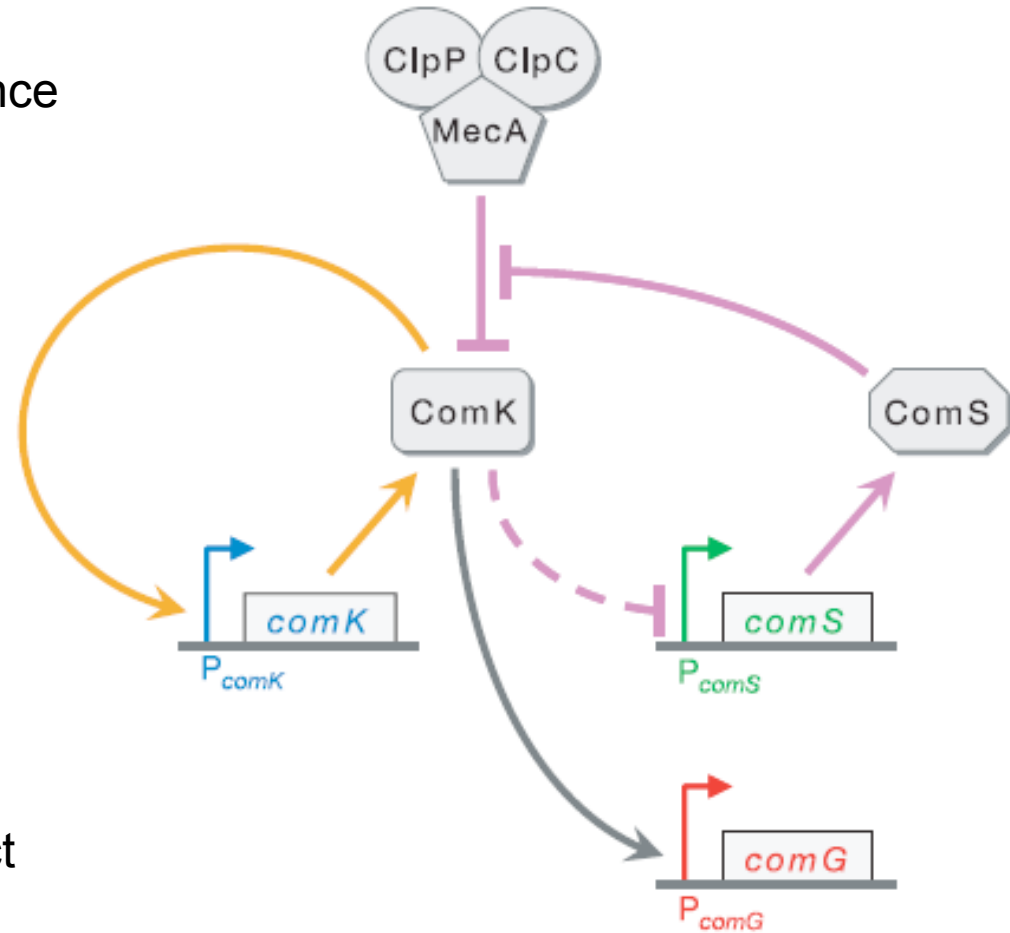
Le circuit de contrôle de la compétence: les opérons *com* et mécanismes de feedback

b
ComK: master regulator of competence
ComS: involved in feedback
ComG: operon, target of ComK

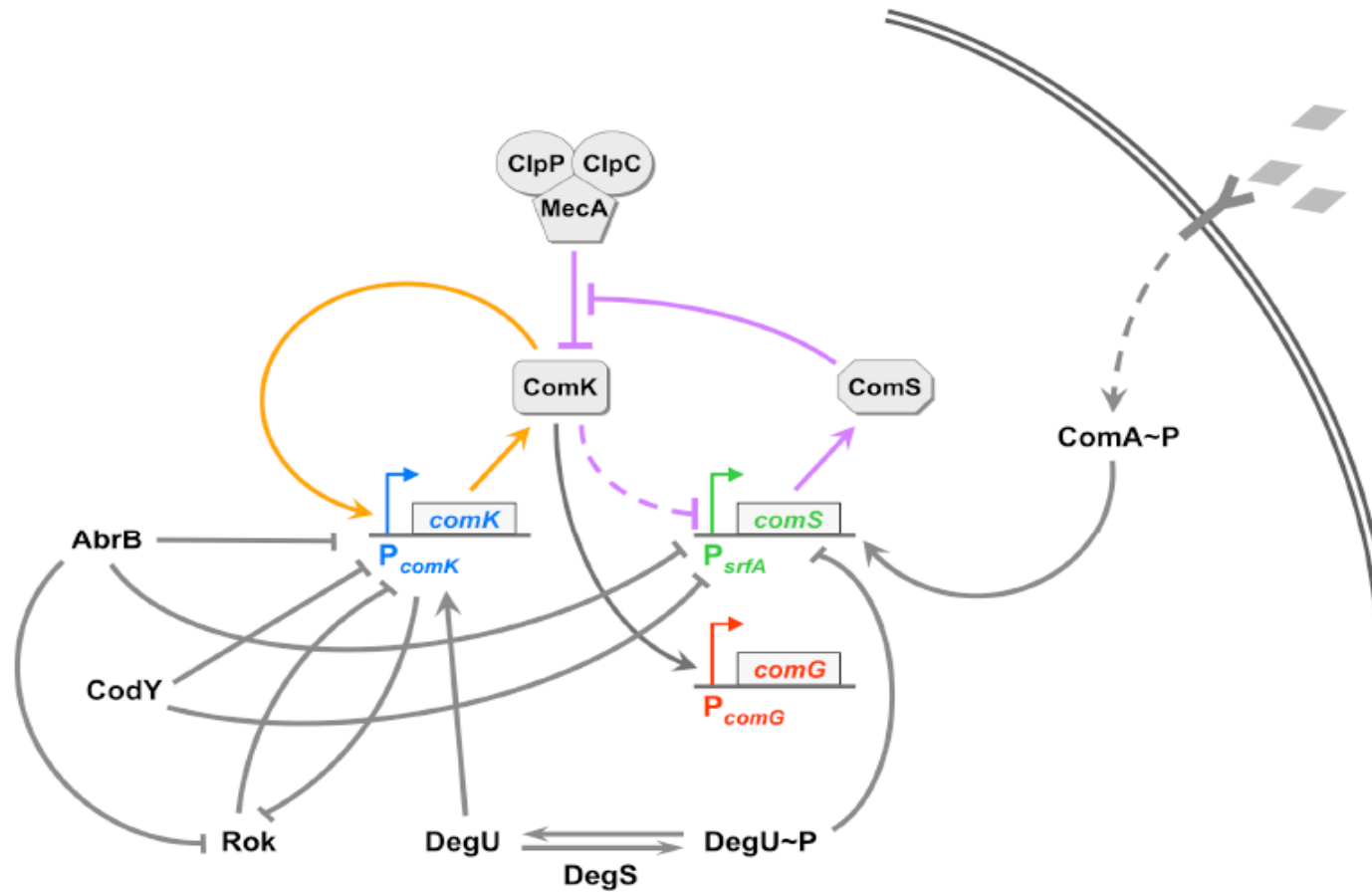
boucle positive

boucle négative

----- mécanisme indirect

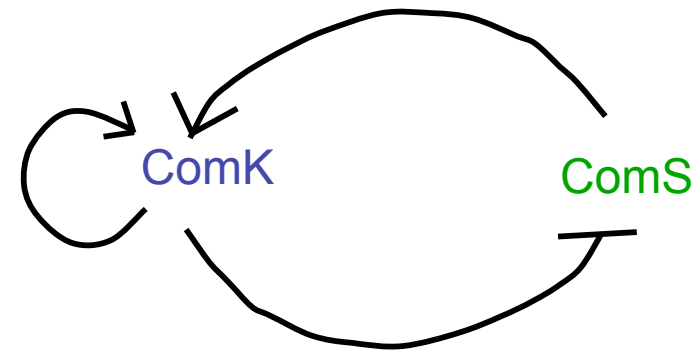
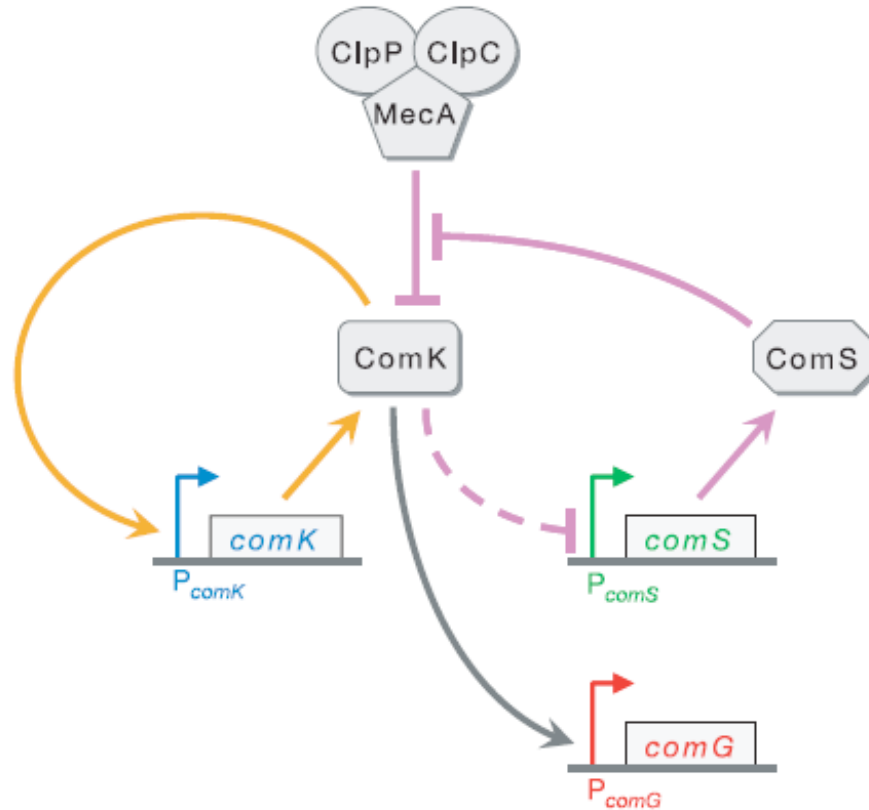


Modèle étendu du réseau de compétence



Systeme simplifié

b



D'abord il s'agit de tester si le modèle simplifié est raisonnable (Figures 1,2,3 dans le papier)

Méthode expérimentale

Combiner par paires des reporteur *ypf* et *cfp* exprimés sur les promoteurs de ComK, ComS et ComG. Les insertions sont dans les chromosomes de *B. Subtilis*

L'analyse utilise la microscopie en fluorescence (automated time lapse fluorescence microscopy + image quantification)

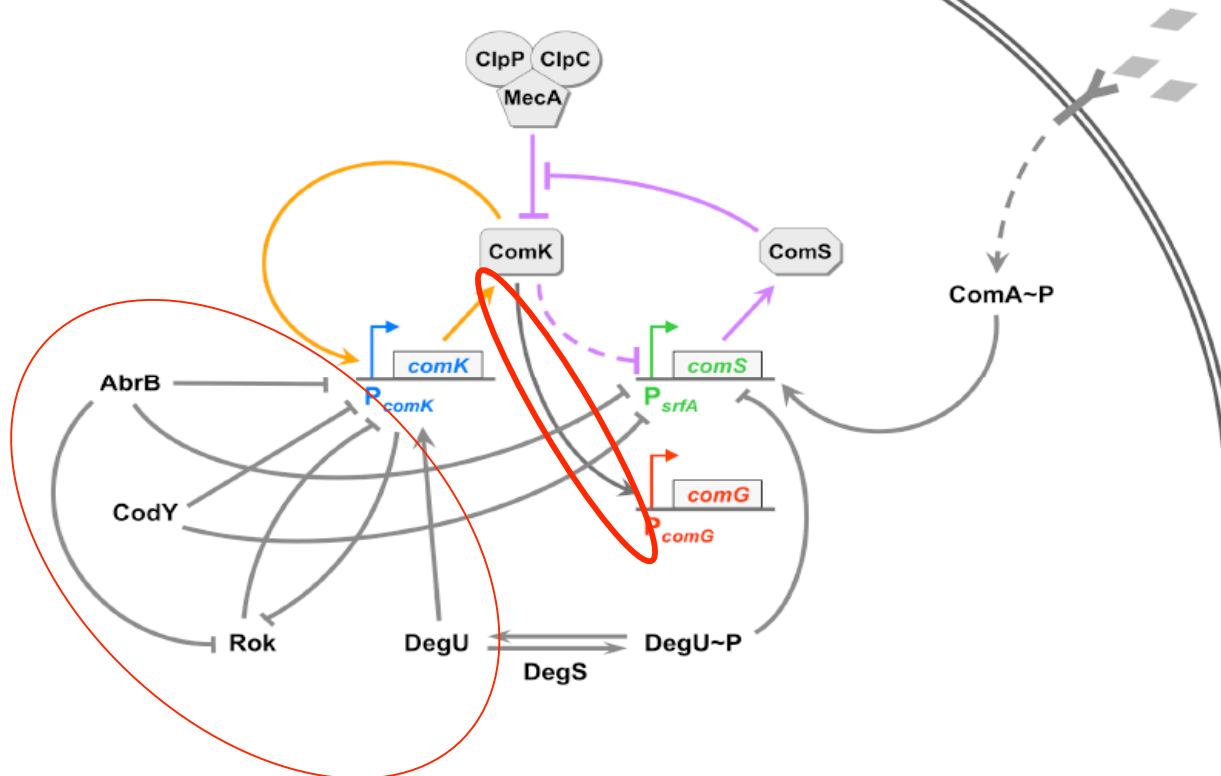
Expérience 1: ComK et ComG

corrélation positive entre **ComK** et **ComG**

Buts:

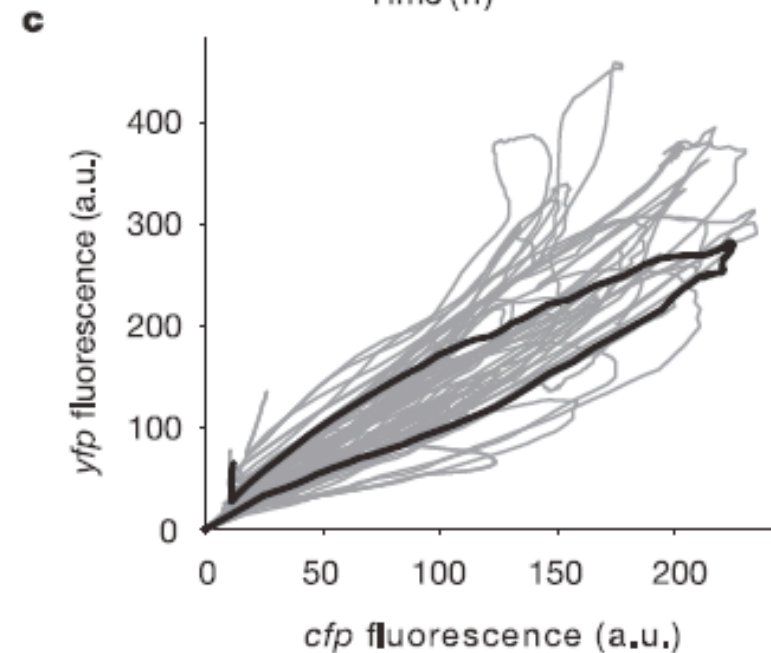
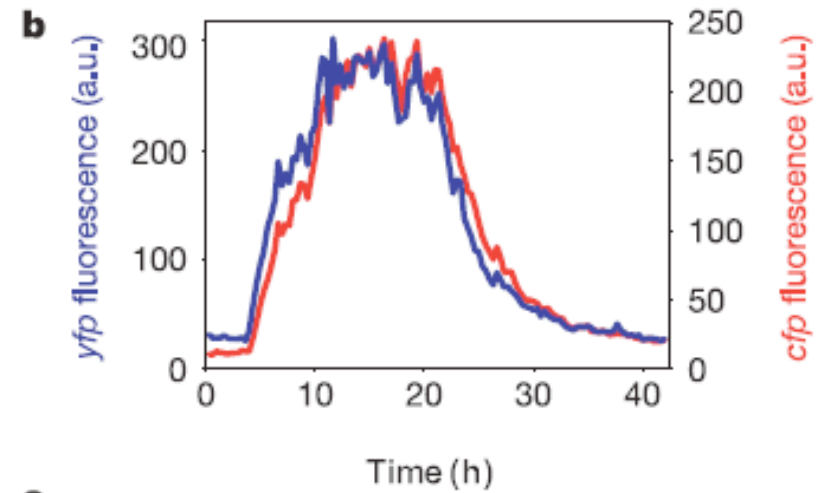
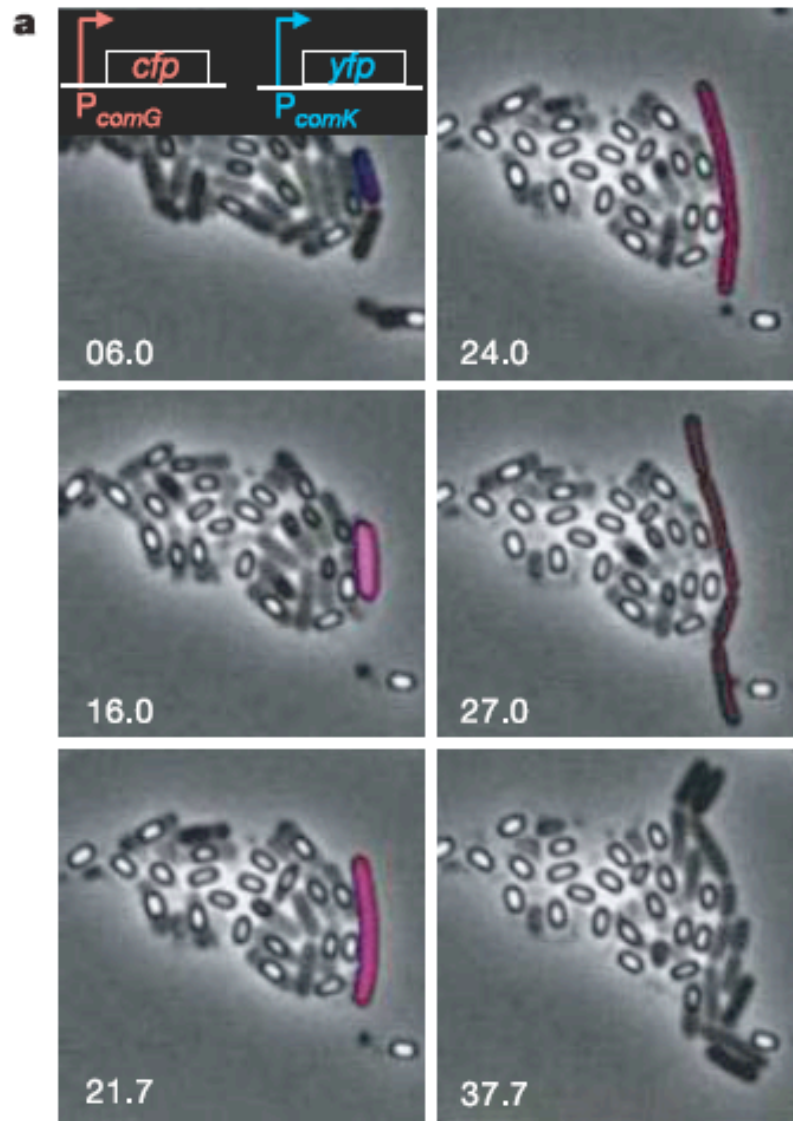
établir si les autres facteurs influençant l'expression de ComK peuvent être négligés dans l'état de compétence

tester si ComG est un reporteur fiable pour ComK



Expérience 1: ComK et ComG

ComK
ComG



Movie 1 (figure 2)

La **condition** correspond à une limitation de nutriments sous laquelle la plupart des cellules font des spores. (3.6% des division cellulaires ont donné lieu à des cellules compétentes)

une cellule (rouge) de la colonie devient **compétente** ce qui arrête aussi **la division cellulaire**.

A la sortie de l'état de compétence, la cellule exécute plusieurs septations puis retourne à l'état de croissance végétative.

Conclusion de l'expérience 1:

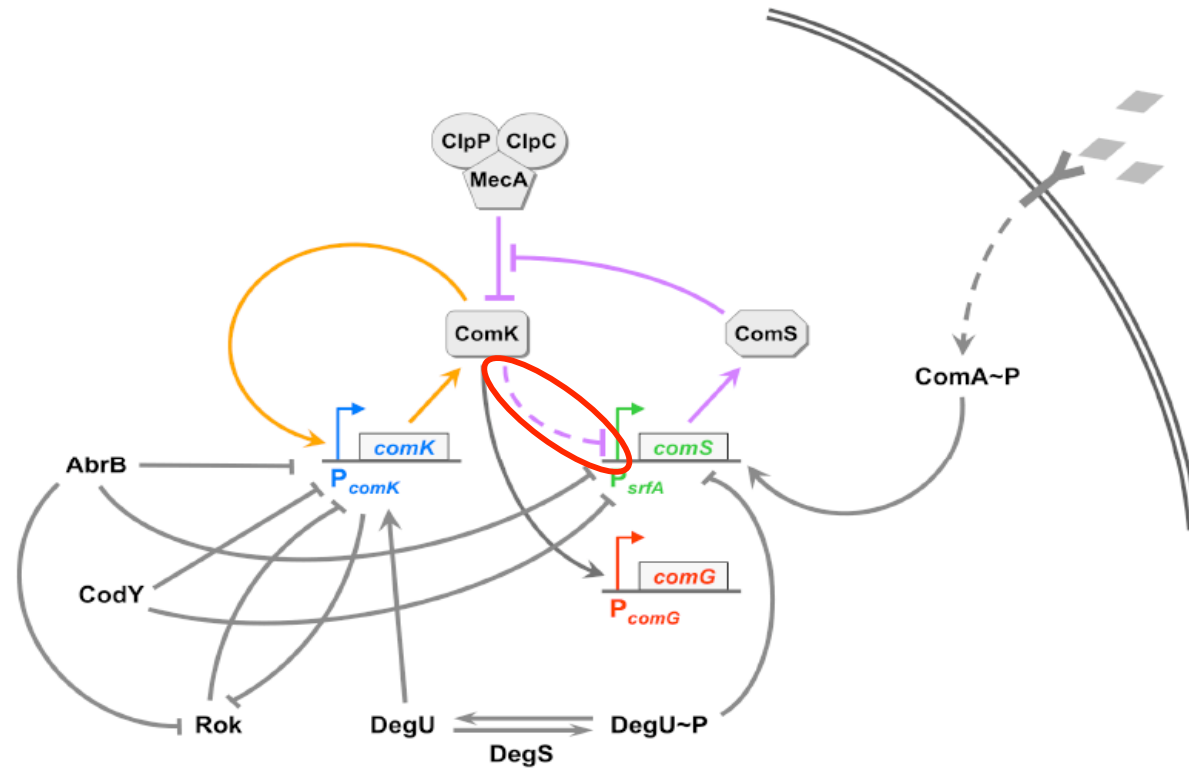
L'activité des promoteurs de ComK et ComG sont fortement corrélés et par conséquent les autres entrées (transcriptional inputs) sur ComK n'affectent pas ComK durant l'état compétent.

Peut-on vraiment tirer cette conclusion? Qu'en pensez-vous?

Expérience 2: ComS et ComG

corrélation négative

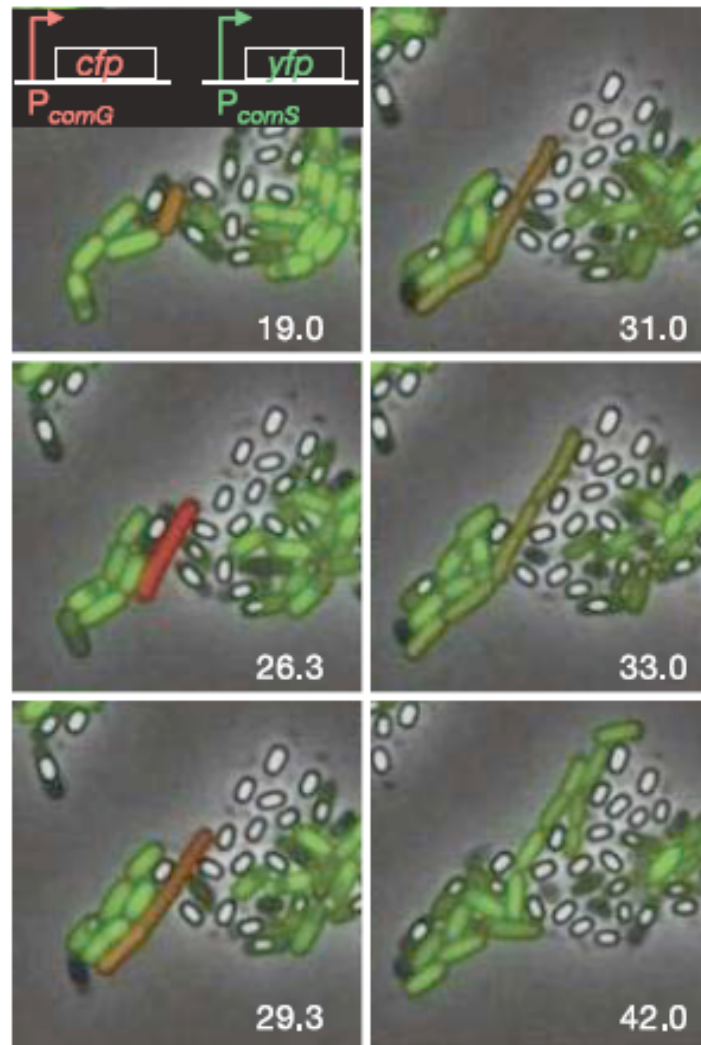
But: tester la répression de **ComS** par **ComK**



Expérience 2: ComS et ComG

montre la *corrélation* négative dans l'état compétent

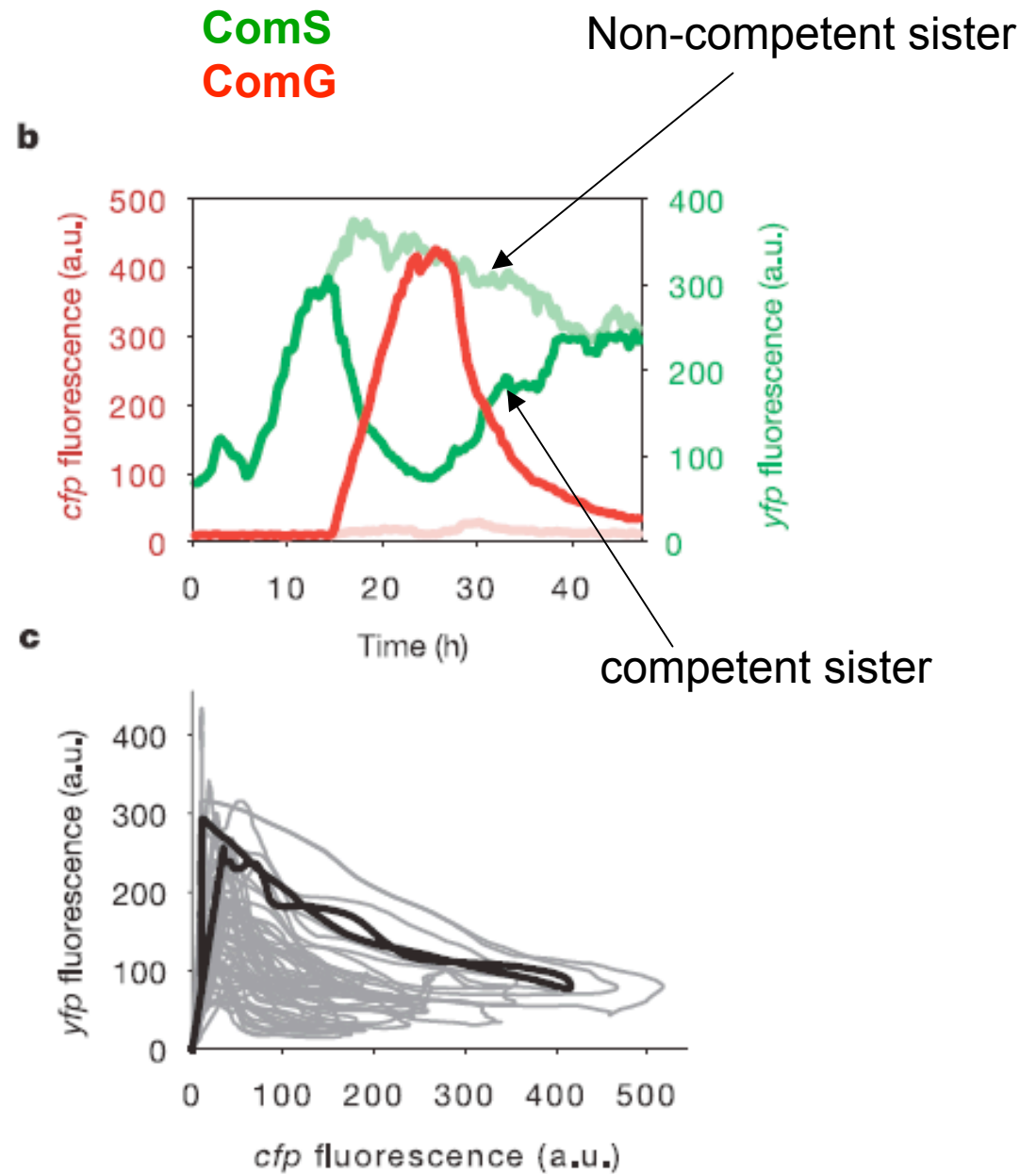
a



ComS
ComG

Expérience 2: suite

Anti-corrélation de ComS et ComG
(reporteur pour l'activité de ComK)

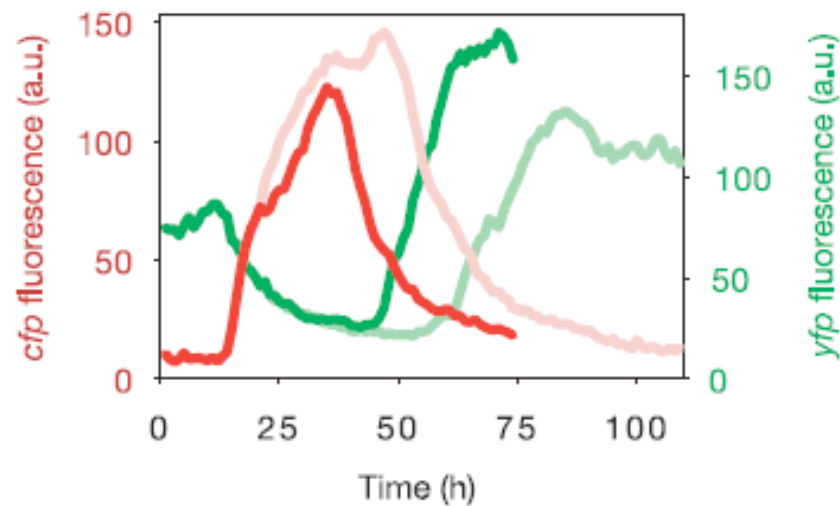
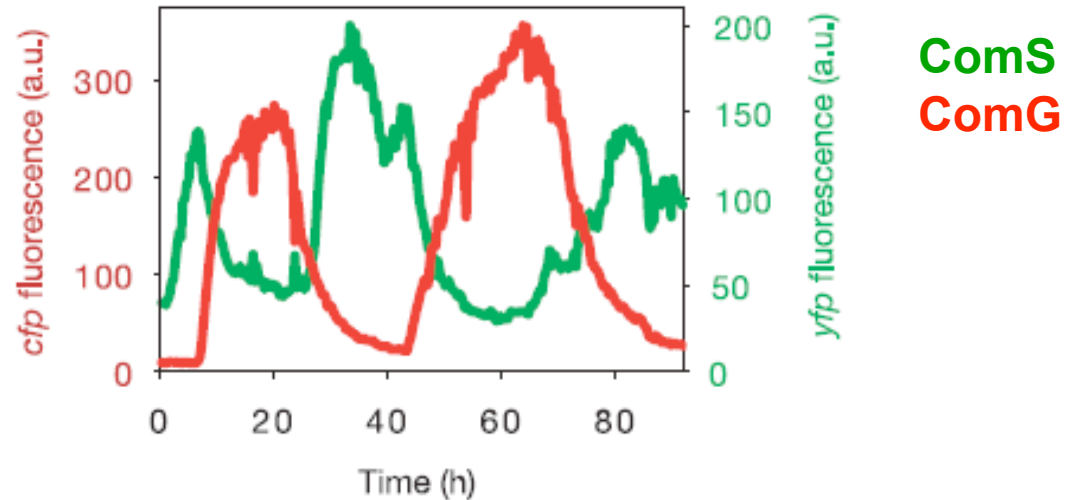


Expérience 2: fin

Entrée répétée dans l'état de compétence

attention: ce n'est pas un comportement de cycle limite!

Durée variables de l'état compétent



Movie 2 (figure 3)

Conditions de limitations de nutriments sous lesquelles la plupart des cellules font des spores.

L'expression de ComS est forte dans l'état végétatif.

Dans les cellules compétentes, ComS diminue alors que ComG augmente ce qui est consistant avec la répression indirecte dans le modèle

Cette diminution est spécifique à l'état compétent (Fig. 2b).

Conclusion de l'expérience 2:

L'activité des promoteurs de ComS et ComG sont anti-corrélés et les data sont donc consistant avec un modèle qui décrit la répression de ComS par ComK.

Par conséquent le modèle simplifié semble capturer l'essentiel de la cinétique d'entrée et sortie de l'état de compétence.

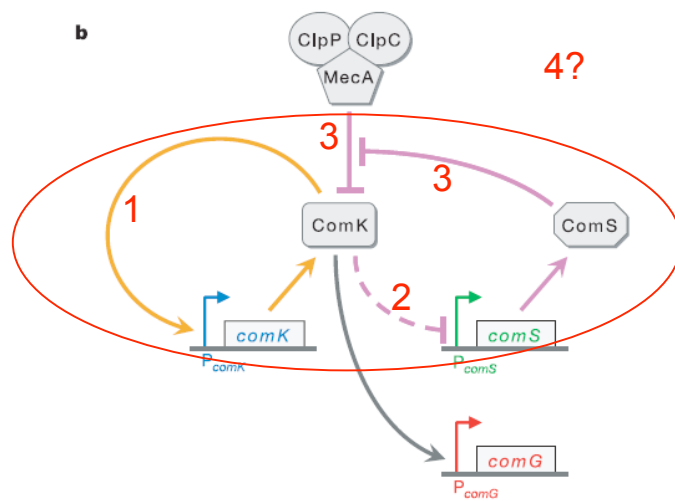
Modèle proposé

$$\frac{dK}{dt} = a_k + \frac{b_k K^n}{k_0^n + K^n} - \frac{K}{1 + K + S}$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{b_s}{1 + (K/k_1)^p} - \frac{S}{1 + K + S} + \xi(t)$$

1
3
5

2
4



Interprétation du modèle

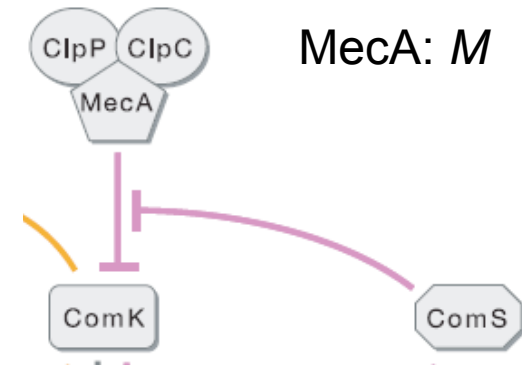
1. Transcription basale et auto-activation de K (avec coopérativité $n=2$)
2. Répression de S par K (avec coopérativité $p=5$)
3. La dégradation de K est inhibée par S
4. La dégradation de S est inhibée par K
5. Source de bruit: $\xi(t)$ est une source de bruit

Origine des termes 3 et 4: les complexes MecA:ComK et MecA:ComS

 C_K
 C_S


2 réactions
de dégradation type
M-Menton en
compétition pour
l'enzyme M_F

$$M_F + C_K + C_S = M$$



(1) K est dégradé par M_F

F : fraction libre (free)

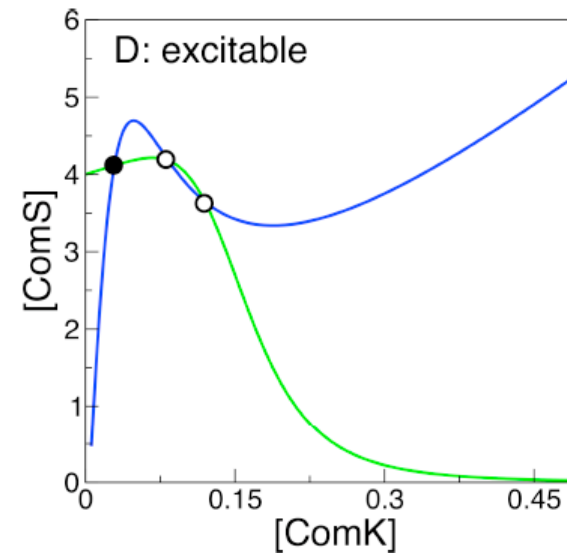
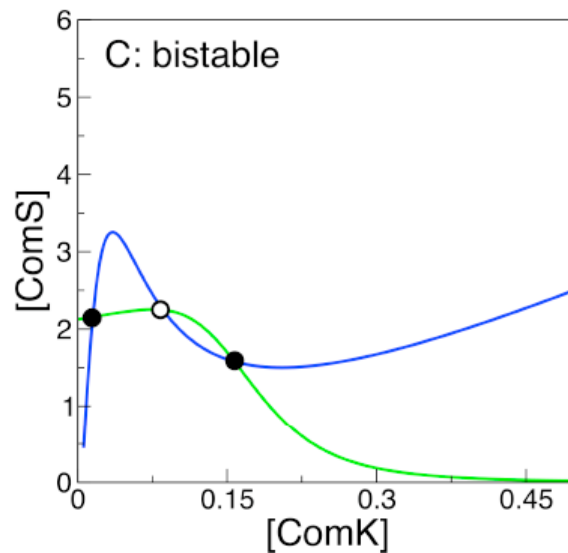
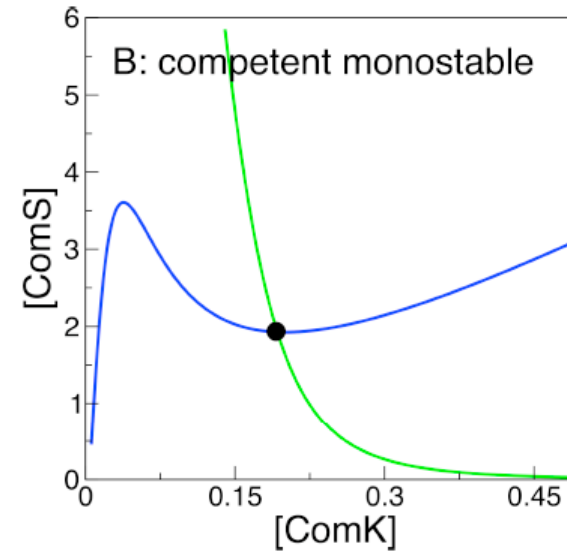
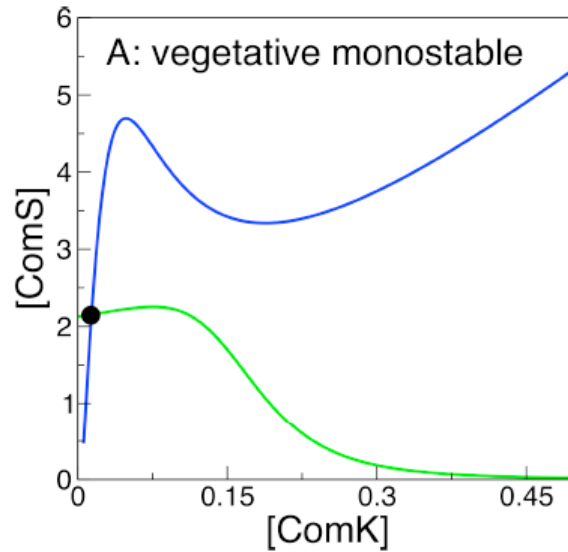
(2) S est dégradé par M_F

Condition de quasi-équilibre $\dot{C}_K = \dot{C}_S = 0$

$$\longrightarrow C_K = \frac{M_T K}{J_K \left(1 + \frac{K}{J_K} + \frac{S}{J_S}\right)}$$

$$\dot{K} = -\dot{M}_F = -k_2 C_K \xrightarrow{\text{changement de variable}} -\frac{K}{1 + K + S}$$

Portrait de phase (différents régimes)



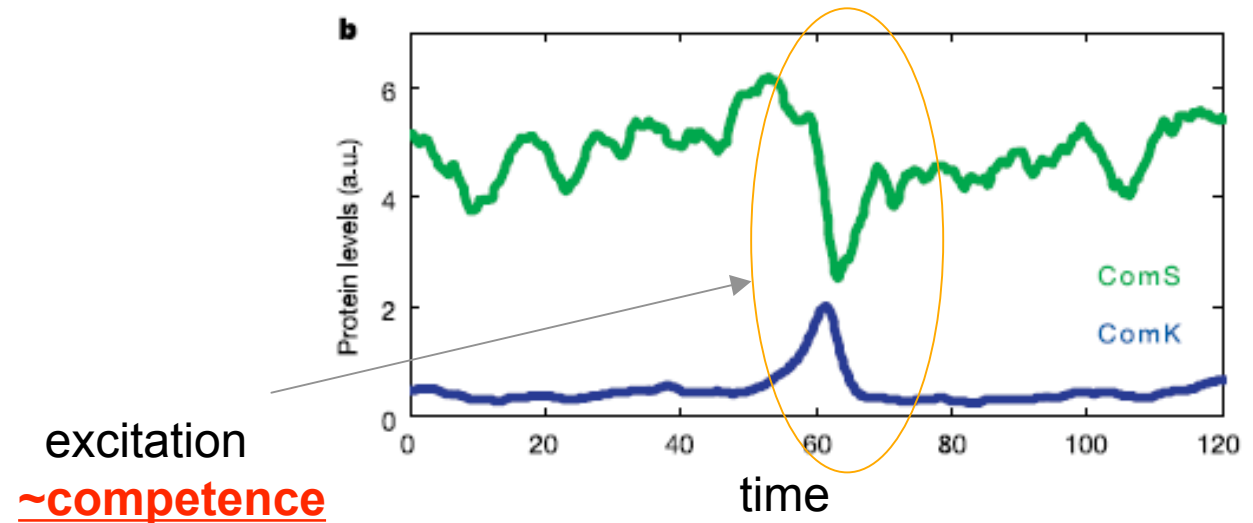
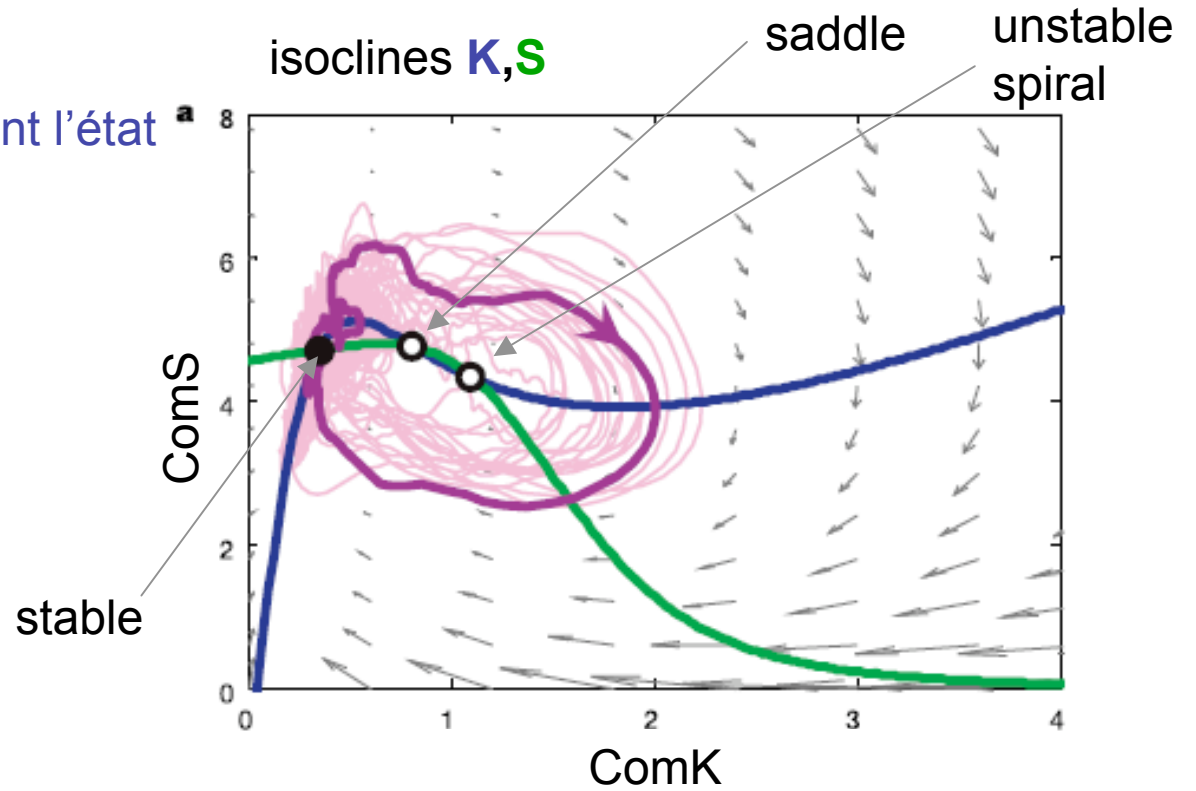
isoclines **K**, **S**

système
observe
wild-type

Portrait de phase

pour les paramètres qui décrivent l'état compétent

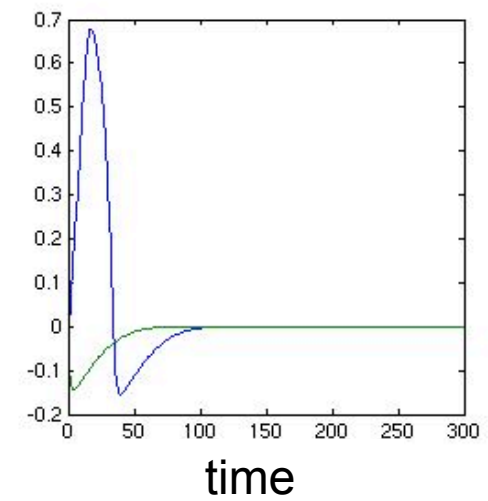
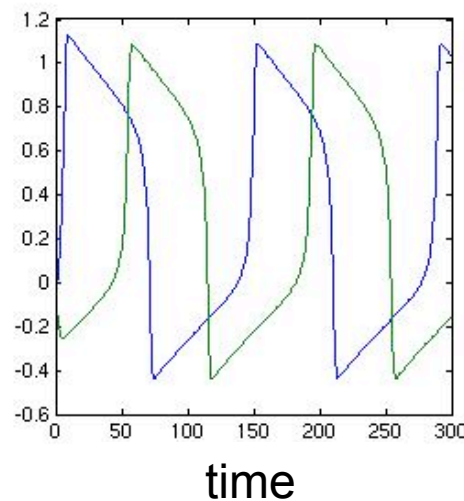
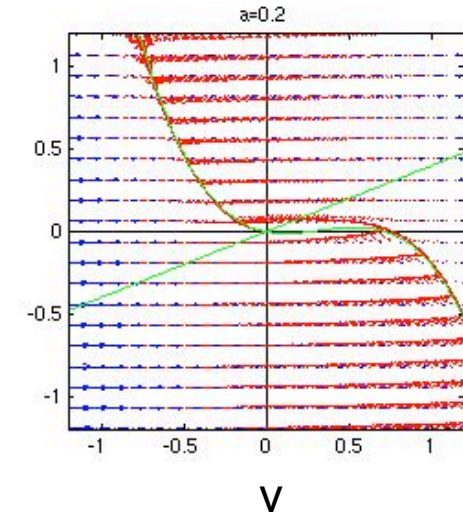
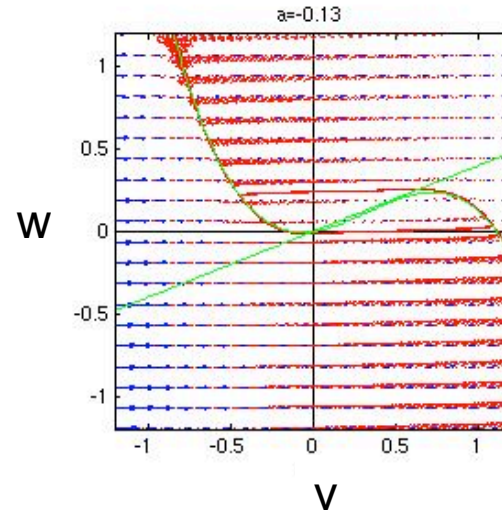
le point fixe stable est excitable



Analogie avec le modèle de Fitzhugh-Nagumo (cf. série8) pour le potentiel de membrane

$$\frac{dv}{dt} = -av + v^2 - v^3 - w$$

$$\frac{dw}{dt} = \varepsilon(v - \gamma w)$$

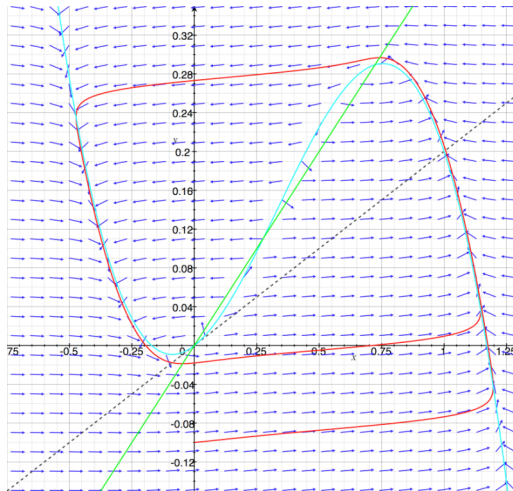


régime oscillatoire + régime excitable

Serie 8

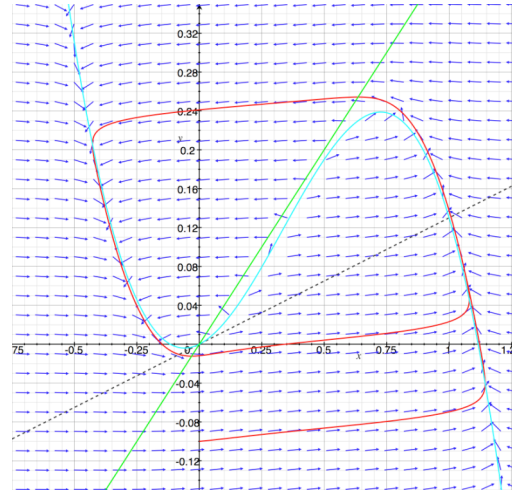
donnée

$a=-0.2$



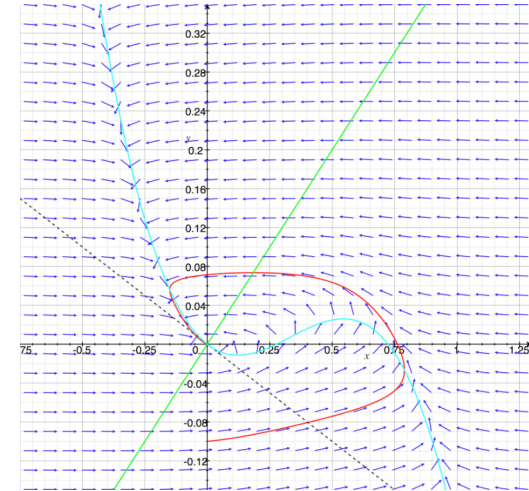
3 points fixes
(0,0) PF instable
(x_1, y_1)
(x_2, y_2)

$a=-0.13$



1 point fixe
(0,0) spirale instable

$a=0.2$



1 point fixe
(0,0) spirale stable

Définition

Un **système excitable** est un système qui a un point fixe stable, mais tel qu'il existe **2 types de conditions initiales** (CI) au voisinage du point fixe:

1. les CI qui engendrent des trajectoires courtes qui retournent rapidement au point fixe
2. des CI qui engendrent des trajectoires plus longues qui font une excursion dans le plan de phase avant de retourner au point fixe.

Ces longues excursions peuvent être amorcées lorsqu'une perturbation du point fixe excède un certain seuil, comme c'est le cas lors d'une dépolarisation neuronale.

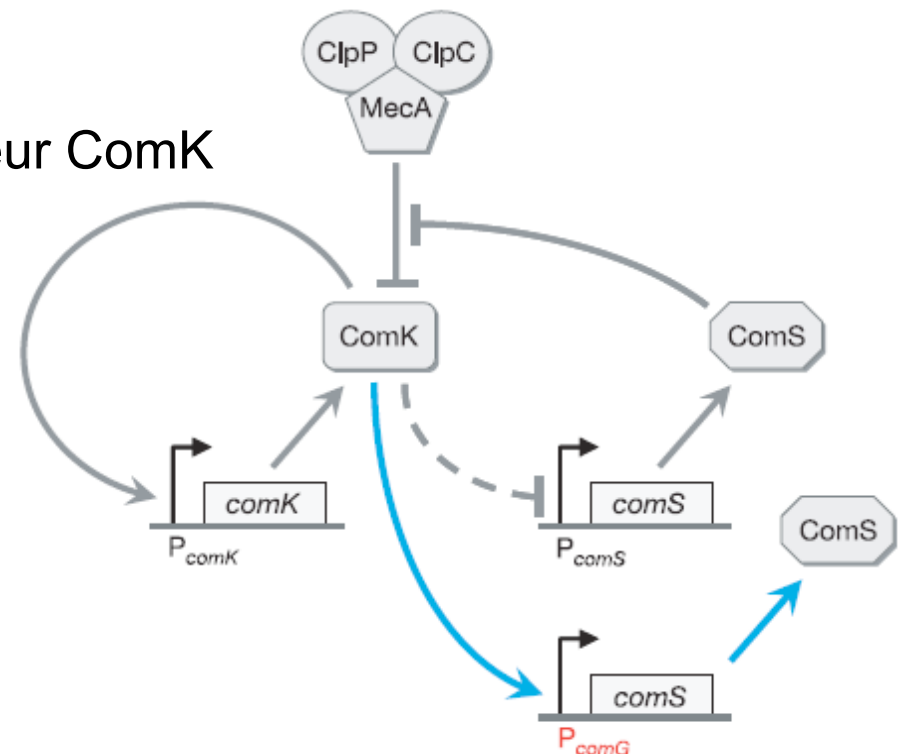
Prédiction du modèle:

il est possible de rendre l'état de compétence stable en modifiant le feedback par ComS (rappel: la baisse de ComS permet la dégradation de ComK)

Une stratégie consiste à empêcher ComS de diminuer après entrée dans l'état compétent de manière à changer la stabilité du point fixe correspondant à ComK élevé.

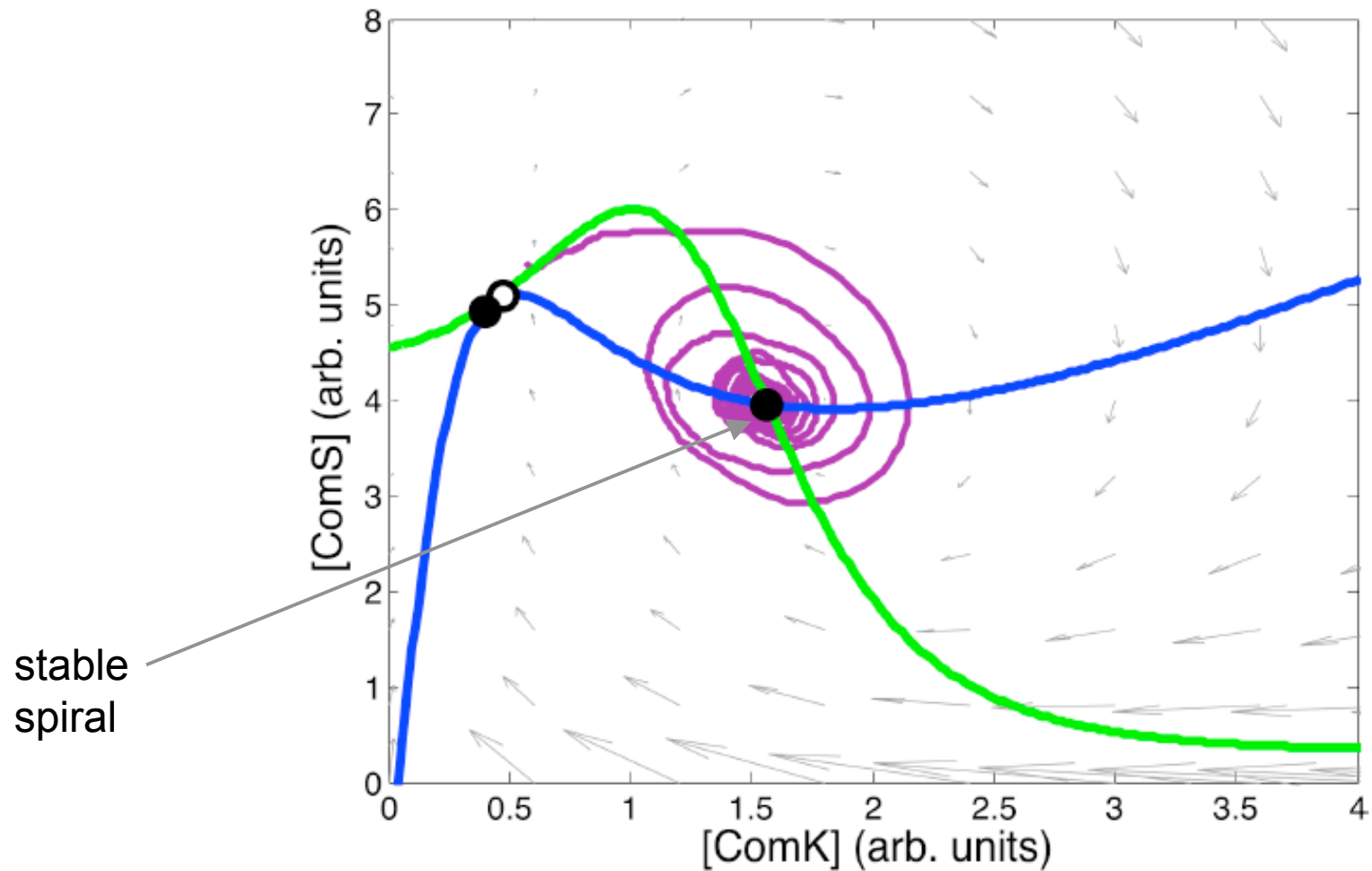
Solution: Exprimer ComS par le promoteur ComK

(feedback bypass FeBy)



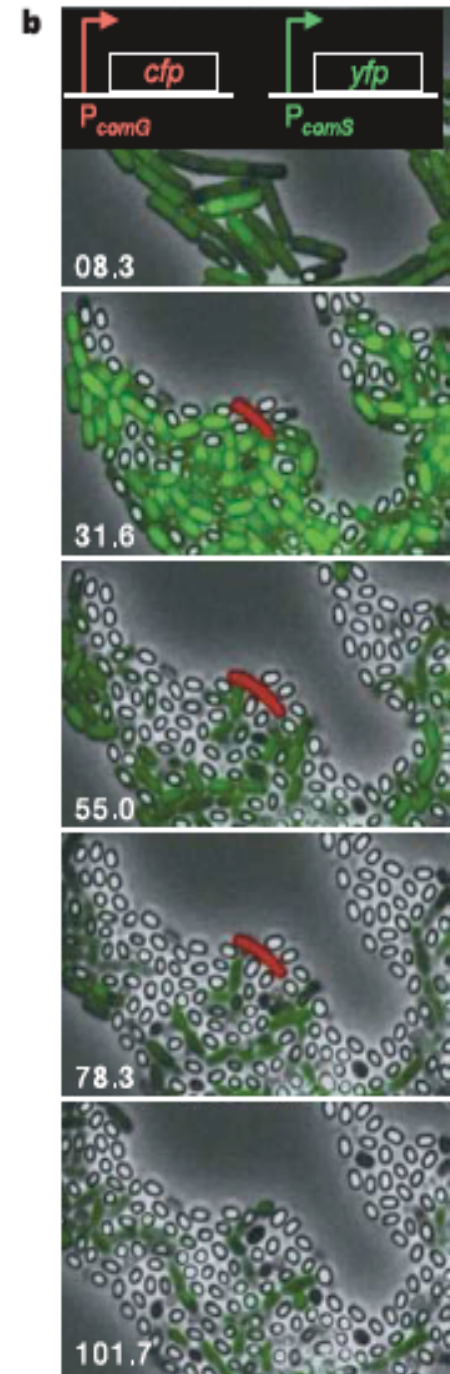
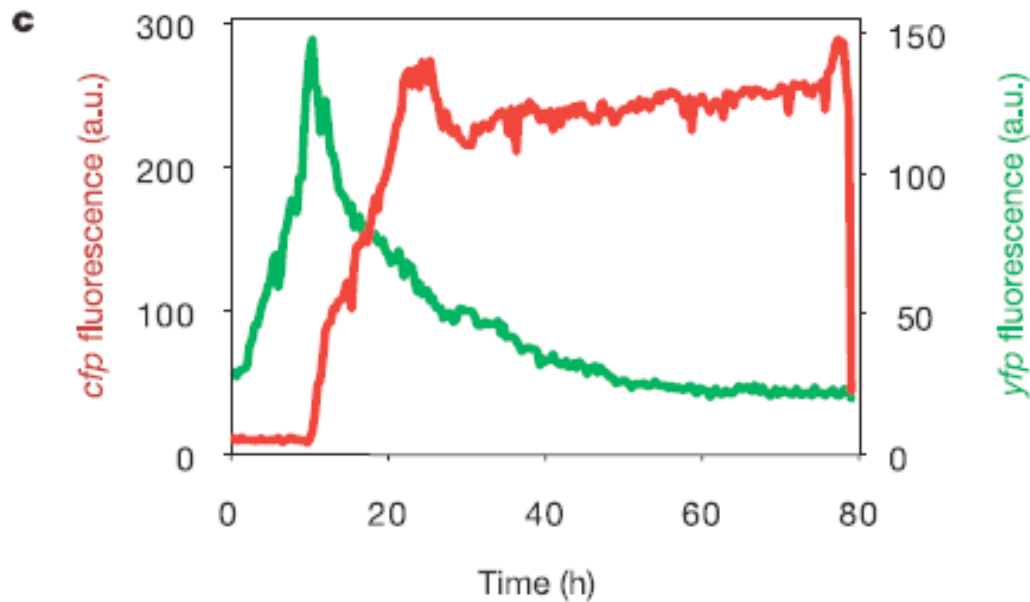
Portrait de phase du réseau modifié

$$\frac{dS}{dt} = \frac{b_s}{1 + (K/k_1)^p} + \frac{b_g K^n}{k_g^n + K^n} - \frac{S}{1 + K + S}$$



Expérience 3: ComS et ComG

réseau modifié (feedback bypass FeBy)



Remarque: où sont les oscillations?

Movie 3 (figure 4)

Le mutant FeBy ne peut plus sortir de l'état de compétence

Conclusion de l'expérience 3:

Il est possible de changer les propriétés de stabilité d'un réseau génétique par l'ajout d'une seule connexion: une différenciation passagère est changée en différenciation terminale.

ComS contrôle la sortie de l'état de compétence

Conclusion

- l'état de compétence chez B. Subtilis (différentiation passagère) s'explique comme une excitation d'un points fixe stable excitable
- L'entrée dans l'état excité est un phénomène aléatoire ($\xi(t)$)
- un modèle mathématique simple à 2D permet de prédire sous quelles conditions un réseau génétique modifié engendre un état de différenciation stable

Conclusions ODE 2D

- Les modèles d'ODE (équation différentielle ordinaire) en 2D présentent une phénoménologie riche qui permet de modéliser des systèmes biologiques variés:
- Exemples:
 - interrupteurs bistables et biologie synthétique dans *E. Coli*: expérience de Gardner et al.
 - oscillateurs moléculaires: Glycolyse
 - systèmes excitable: Neurones de Fithugh-Nagumo, état de compétence chez *B. Subtilis*
- Les méthodes d'analyse de portrait de phase couplées aux simulations numériques présentent une approche puissante pour comprendre qualitativement le comportement des solutions en fonction des paramètres des modèles

Notes de cours pour Programmation Bio-mathématique

Félix Naef, SSV, felix.naef@epfl.ch

Semestre d'été 2008

Table des matières

6	Oscillateurs de phase et entraînement	1
1	Lucioles en Asie du sud-ouest	1
2	Oscillateurs de phase forcés	2
2.1	Le modèle	2

Chapitre 6

Oscillateurs de phase et entraînement

On trouve de nombreuses situations où les interactions entre oscillateurs (cellulaires, neuronaux, comportementaux) et leur environnement jouent un rôle important. En effet, ces interactions donnent lieu à des phénomènes collectifs spectaculaires tels que la synchronisation.

1 Lucioles en Asie du sud-ouest

Nous allons nous inspirer d'un exemple de communication animale chez les insectes : la synchronisation collective des flashes de lucioles en Asie du sud-ouest (on trouve aussi des lucioles en Europe, mais qui ne synchronisent pas leurs émissions). Le reportage de la BBC (extrait de la série "Trials of life, Talking to strangers") montre les phénomènes suivants :

- Synchronisation collective dans une grande population (+ vagues spatiales)
- Entraînement d'une luciole par un stimulus externe (lampe de poche)

Chaque luciole se comporte comme un oscillateur autonome. La période d'émission (période intrinsèque T_i) est de l'ordre de 500-900 millisecondes et varie selon les espèces.

Bioluminescence. Comment fonctionne la lampe des lucioles ? Il s'agit de la transformation d'énergie chimique en lumière par la luciférase. "Luciférase" est le nom générique pour des enzymes impliqués dans la bioluminescence. Celui de la luciole est le plus fameux et fréquemment utilisé comme gène reporteur. Dans les réactions de luminescence, des photons sont produits par oxydation de la luciférine.

La réaction prend place en deux étapes :

- luciferin + ATP \rightarrow luciferyl adenylate + PPi
- luciferyl adenylate + O₂ \rightarrow oxyluciferin + AMP + light

L'efficacité de cette réaction est proche de 100% (en comparaison, les lampes électriques sont à 10%). Parce qu'ils transforment l'énergie chimique en lumière les reporter de bioluminescence sont moins invasifs que les reporters fluorescents GFP. Différentes variantes d'enzymes émettent des longueurs d'ondes différentes. Il existe parfois plusieurs couleurs

dans un même organisme : par exemple chez le “click beetle”.

2 Oscillateurs de phase forcés

Pour étudier les caractéristiques de couplage entre l’oscillateur et son environnement externe, on soumet une luciole à un stimulus périodique lumineux d’une période T_e qui diffère de la période intrinsèque T_i de la luciole.

Note : on parle ici de lucioles mais des phénomènes analogues existent lors de la synchronisation des oscillateurs moléculaires circadiens, ou neuronaux.

2.1 Le modèle

Le but est d’expliquer ces expériences par un modèle simple (expérience de la lampe, cf. film).

Hypothèse : On suppose que l’oscillateur responsable pour l’émission des flashes est un oscillateur de cycle limite, mais on ne se préoccupe pas ici de décrire les interactions moléculaires qui sont à l’origine de ces oscillations.

Paramétrisation de cycles limites par la phase. Imaginons que le cycle limite soit paramétrisé par une phase $\theta(t)$ et amplitude $A(t)$, de telle manière que l’expression d’une protéine sous contrôle de cet oscillateur, par exemple la luciférase L , s’écrive $L(t) = L_0(1 + A(t) \cos(\theta(t)))$.

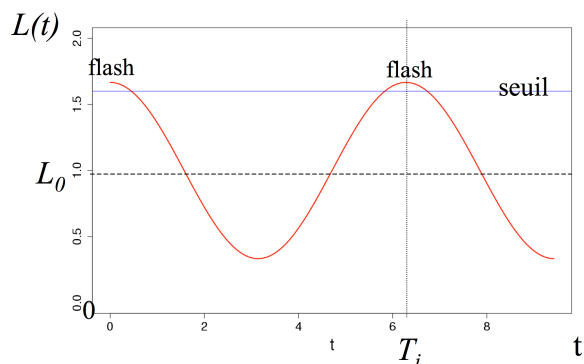


FIG. 6.1 – Profil d’expression $L(t) = L_0(1 + A \cos(\phi(t)))$.

On suppose qu’une valeur seuil de luciférase est nécessaire pour déclencher les flashes.

Par ailleurs le stimulus est décrit comme $S(t) = S_0(1 + B \cos(\alpha(t)))$. Le but est de décrire l’effet du cycle S sur le cycle L .

Modèle de phase

Dans ce qui suit on ne considèrera que la dynamique des phases (on considère que les amplitudes sont constantes). Le modèle pour les deux cycles prend la forme :

$$\begin{aligned}\dot{\alpha} &= \Omega \\ \dot{\theta} &= \omega + K \sin(\alpha - \theta),\end{aligned}$$

$\Omega = 2\pi/T_e$ et $\omega = 2\pi/T_i$ sont les fréquences intrinsèques des oscillateurs et K décrit l'effet du stimulus sur la phase de la luciole.

Propriétés :

- Si la luciole et le stimulus sont en phase, $\sin(\alpha - \theta) = \sin(0) = 0$.
- Si $\theta > \alpha$, alors la fréquence instantanée $\dot{\theta}$ est réduite ($\sin(\alpha - \theta) < 0$), et donc le couplage tend à aligner les phases (la phase θ est freinée).
- K détermine la force avec laquelle la luciole peut changer sa phase en réponse au stimulus.

Analyse du modèle (back to 1D)

Pour déterminer s'il y a entraînement (c'est-à-dire la luciole suit le stimulus) on pose :

$$\begin{aligned}\phi &= \alpha - \theta \\ \Rightarrow \dot{\phi} &= \dot{\alpha} - \dot{\theta} = \Omega - \omega - K \sin(\phi).\end{aligned}$$

Ou encore

$$\frac{d\phi}{d\tau} = \frac{\Omega - \omega}{K} - \sin(\phi)$$

avec $\tau = K t$. Posons $\mu = \frac{\Omega - \omega}{K}$ et étudions différents cas :

Cas I. $0 < \mu < 1$, où $\mu_c = 1$ est la valeur critique qui délimite les deux cas. On trouve

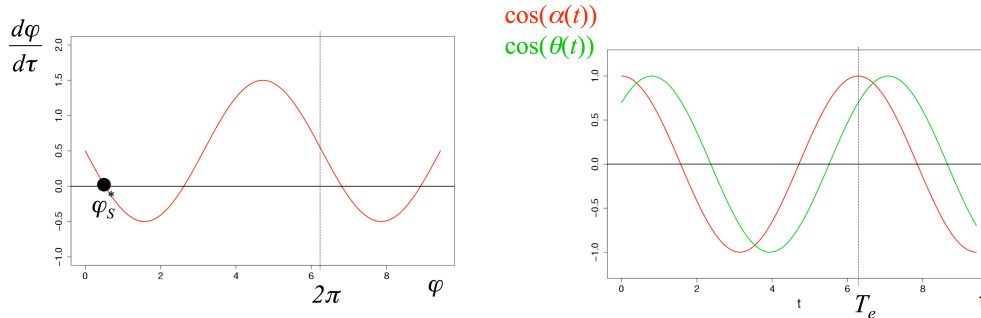


FIG. 6.2 – Phase locking (entraînement). Gauche : Analyse qualitative en 1D ; le PF stable est indiqué en gras. Droite : Trajectoires pour grand temps.

2 points fixes, un stable et l'autre instable (les 2 points fixes sont répétés périodiquement). Donc la différence de phase tend vers une constante.

Interprétation : Il y a entraînement mais les phases tournent avec une différence constante (délai). C'est ce qu'on appelle "phase locking".

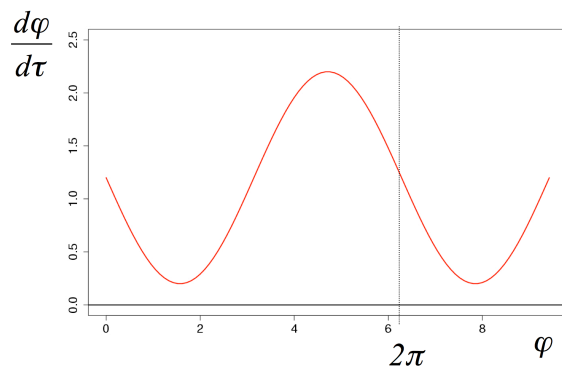


FIG. 6.3 – Phase drift (dérive de phase). Gauche : Analyse qualitative en 1D.

Cas II. $\mu > \mu_c$

Les points fixes disparaissent.

Interprétation : $\phi(t)$ croît indéfiniment “drift de phase”. La différence de fréquence est trop grande et le couplage trop faible pour que l’oscillateur de la luciole parviennent à suivre le stimulus.

Conclusion

- Si $T_e \approx T_i$ la luciole suit le stimulus de période T_e . On parle “d’entraînement” ou de “phase locking”. L’insecte peu adapter sa fréquence dans un intervalle limité autour de sa fréquence naturelle.
- Si $|T_e - T_i|$ est trop grand, la luciole n’arrive plus a suivre, c’est le régime de dérive de phase ou “phase drift”.

Il est important de noter que ω, K sont des paramètre propres à la luciole alors que Ω est fixé par l’expérimentateur.

La prédiction principale de ce modèle est que le domaine d’entraînement, c’est-à-dire les fréquence du stimulus externe pour lesquelles l’entraînement est possible est donné par la condition $|\Omega - \omega| < K$.

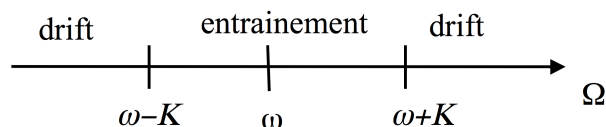


FIG. 6.4 – Domaine d’entraînement en fonction de Ω .

Il existe d’autres oscillateurs biologiques soumis à une force externe, par exemple les

oscillateurs circadiens, où les cycles de lumière et température quotidiens agissent comme stimuli externe.

Notes de cours pour Programmation Bio-mathématique

Félix Naef, SSV, felix.naef@epfl.ch

Semestre d'été 2008

Table des matières

7	Correction d'erreur cinétique	1
1	Traduction d'un messenger mRNA	1
1.1	La liaison de tRNA à l'équilibre : un modèle insuffisant	1
1.2	La correction d'erreur cinétique : mécanisme	3

Chapitre 7

Correction d'erreur cinétique

La question centrale de ce chapitre traite de la spécificité de certains processus biologique, par exemple l'activation d'un récepteur par un ligand, ou la reconnaissance de l'acide aminé spécifié par la séquence du messenger lors de la synthèse d'une protéine. En particulier, nous nous intéresserons de comprendre comment ces processus peuvent fonctionner avec des taux d'erreur extrêmement bas, malgré la présence de substrat "concurrents" avec des affinités qui ne sont que faiblement inférieures à celle du substrat spécifique.

A cette fin, plusieurs systèmes utilisent un principe appelé *kinetic proof reading*, ou correction d'erreur cinétique. Cf. le livre de Uri Alon, "Introduction to systems biology", chapitre 9.

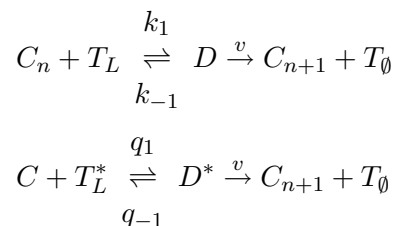
1 Traduction d'un messenger mRNA

Lors de la traduction, il est fréquents qu'un faux acide aminé soit incorporé dans la protéine (e.g. CAA \rightarrow glycine, CAC \rightarrow histidine). La correction d'erreur cinétique permet cependant d'obtenir des taux d'erreur qui sont largement inférieurs à ceux prédits par l'énergie de discrimination entre codons juste et faux, si l'on considère un processus à l'équilibre.

Le taux d'erreur pour une protéine est d'environ 10^{-4} , c'est-à-dire que pour une protéine de 1000 acides aminés, une protéine parmi 10 contient une erreur. Un taux d'erreur plus élevé serait évidemment désastreux pour la cellule.

1.1 La liaison de tRNA à l'équilibre : un modèle insuffisant

En effet ce modèle ne peut pas expliquer un taux d'erreur si bas. Considérons un modèle simple pour l'élongation d'une protéine par un ribosome :



où C_n est une chaîne peptidique naissante de longueur n , D un complexe entre une RNA de transfert chargée T_L (L pour “loaded”) et le codon, et C_{n+1} indique la chaîne naissante de longueur $n + 1$ (Cf. figure 7.1).

“*” indique les mêmes réactions pour un acide aminé erroné. On suppose aussi que v , le taux d’incorporation de l’acide aminé est identique dans les deux cas, et que $v \ll k_{-1}, q_{-1}$.

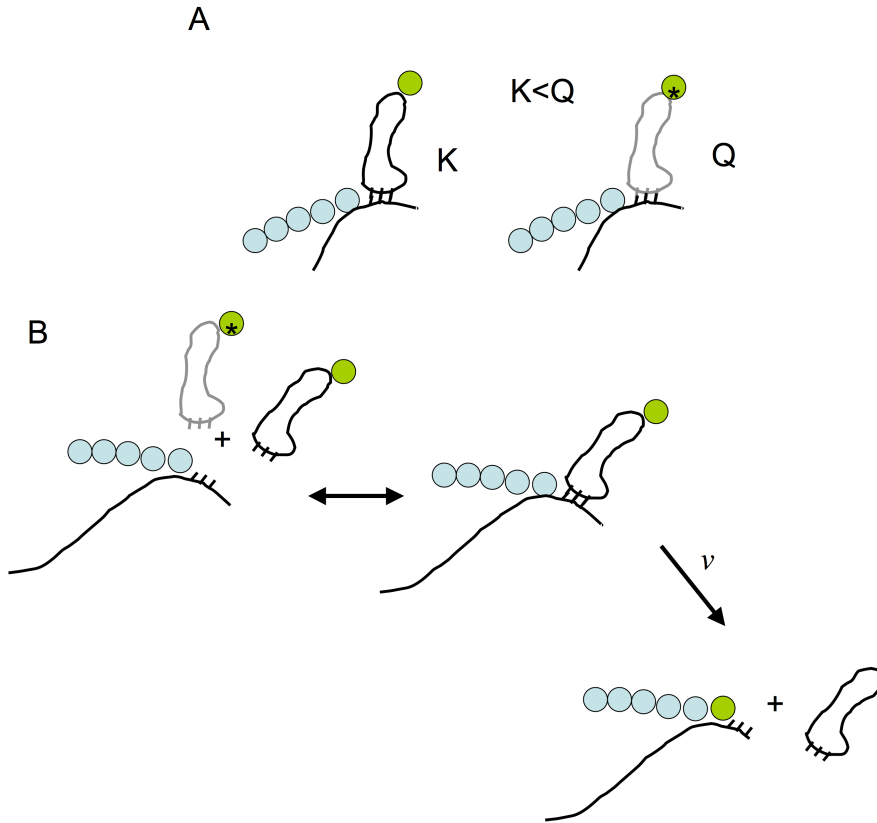


FIG. 7.1 – Elongation d’une chaîne peptidique. A : Les deux configurations avec l’acide aminé juste (gauche, constante de dissociation K), et faux (constante de dissociation Q). B : le processus d’élargissement en deux étapes (cf. la réaction de Michaelis-Menton).

A l’équilibre (en fait à l’état stationnaire), la concentration des complexes D, D^* est ainsi donnée par

$$D = T_L \frac{C_n}{C_n + \frac{k_{-1} + v}{k_1}} \approx T_L \frac{C_n}{C + \frac{k_{-1}}{k_1}} \approx T_L \frac{C_n}{\frac{k_{-1}}{k_1}} = \frac{T_L C_n}{K},$$

et de même

$$D^* = \frac{T_L^* C_n}{Q}.$$

Ici nous avons supposé que la concentration de tRNA chargés est limitante $T_L \ll C_n$, et que l'équilibre est fortement déplacé à gauche : $C_n \ll K, Q$. Nous avons utilisé la notation $K = \frac{k_{-1}}{k_1}$ et $Q = \frac{q_{-1}}{q_1}$. Ainsi la concentration est approximativement donnée par le produit des concentrations divisée par la constante de dissociation (K ou Q). Par conséquent, les taux d'incorporation correct I_c et incorrects I_w sont donnés par

$$I_c = \frac{d}{dt}C_{n+1} = v D = v \frac{T_L C_{n+1}}{K}$$

$$I_w = \frac{d}{dt}C_{n+1}^* = v D^* = v \frac{T_L^* C_{n+1}}{Q} .$$

Le taux d'erreur $F_0 = I_w/I_c$ vaut

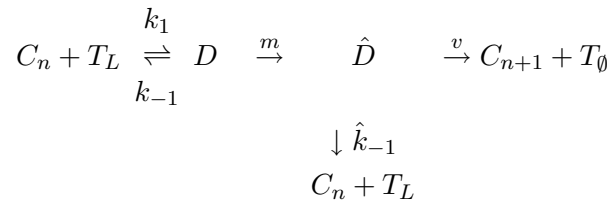
$$F_0 = \frac{K}{Q} \approx \frac{k_{-1}}{q_{-1}} .$$

La dernière approximation est valable lorsque les "on-rates" $k_1 \approx q_1$ ce qui est souvent le cas pour des réactions qui sont "diffusion limited". En d'autre termes, la discrimination est une conséquence principalement du "off-rate". Par ailleurs nous avons supposé pour simplifier qu'il n'y avait qu'une seule espèce de tRNA incorrects T_L^* similaire en concentration aux tRNA corrects : $T_L^* \approx T_L$.

Expérimentalement on mesure que $K/Q \approx 1/100$ et donc le taux d'erreur est trop grand d'un facteur **cent** selon ce modèle d'équilibre.

1.2 La correction d'erreur cinétique : mécanisme

Quel autre mécanisme pourrait expliquer le faible taux d'erreur ? La clé résulte en un pas additionnel dans la réaction de liaison codon-tRNA : il s'agit d'une modification chimique du tRNA. Cette réaction était connue à l'époque où Hopfield a analysé ce modèle mais sa fonction n'était pas bien comprise. La réaction est la suivante :



La nouvelle réaction introduit un intermédiaire \hat{D} qui est atteint de manière irréversible en vertu de l'hydrolyse d'un *GTP* (pas modélisé explicitement). Par ailleurs le complexe modifié \hat{D} peut perdre son tRNA, ce qui semble à prime abord peu avantageux. Le secret est que l'intermédiaire \hat{D} offre une deuxième étape de discrimination, mais irréversible (le tRNA ne peut pas réintégrer \hat{D} directement.)

À l'équilibre, $\frac{d}{dt}D = 0$, $\frac{d}{dt}\hat{D} = 0$. La concentration \hat{D} s'équilibre en fonction de sa production (m) et transformation ($\hat{k}_{-1} + v \approx \hat{k}_{-1}$), et donc

$$\hat{D} = D \frac{m}{\hat{k}_{-1}} ,$$

$$\hat{D}^* = D^* \frac{m}{\hat{q}_{-1}} ,$$

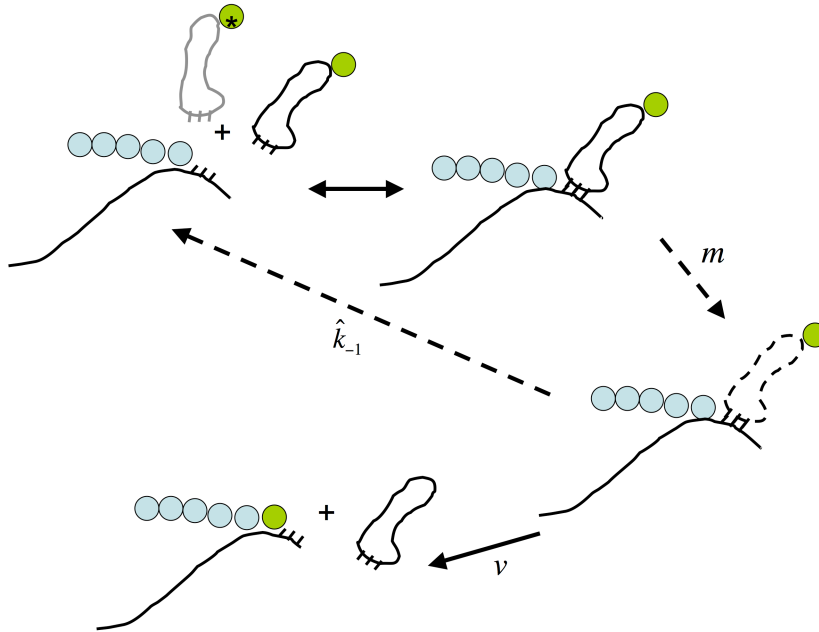


FIG. 7.2 – La réaction avec les intermédiaires : le tRNA modifié est indiqué en pointillé.

ou nous avons suppose que m est le même pour les deux réactions. Calculons maintenant le taux d'erreur $F_1 = \frac{\hat{D}}{D^*}$:

$$F_1 = \frac{\hat{k}_{-1} k_{-1}}{\hat{q}_{-1} q_{-1}} \approx \left(\frac{k_{-1}}{q_{-1}} \right)^2 ,$$

si les “off-rates” $k_{-1} \approx \hat{k}_{-1}$ et $q_{-1} \approx \hat{q}_{-1}$. Dans ce cas $F_1 \approx (1/100)^2 = 10^{-4}$.

En conclusion c'est l'irréversibilité de la deuxième étape qui permet d'atteindre un taux d'erreur très faible de 10^{-4} . L'irréversible est liée à la consommation d'énergie par l'hydrolyse d'un *GTP*.

Ce mécanisme peut être étendu par l'ajout d'intermédiaires supplémentaire qui permet des taux de discrimination très élevés. Pour n réaction intermédiaires, on s'attend à $F_n = (1/100)^n$.

Le livre écrit par U. Alon explique comment le même principe s'applique dans le cas de l'activation sélective d'un récepteur par un ligand.

Notes de cours pour Programmation Bio-mathématique

Félix Naef, SSV, felix.naef@epfl.ch

Semestre d'été 2008

Table des matières

8	Processus de diffusion en biologie cellulaire	1
1	Introduction	1
2	Formalisme et équation de diffusion (ED)	2
2.1	Dérivation empirique de l'équation de diffusion.	2
2.2	Exemples	3
2.3	Solutions de l'équation de diffusion	5
2.4	ED avec terme de drift	6
3	Gradients de morphogènes	6
4	Loi de Stokes-Einstein	7
5	Fronts dans l'équation de Kolmogorov-Fisher	8

Chapitre 8

Processus de diffusion en biologie cellulaire

1 Introduction

Les processus de diffusion sont particulièrement importants en biologie cellulaire. Un exemple sont les gradients de morphogènes, responsables de la formation de patrons (“patterns”) dans de nombreux processus impliqués dans le développement. Ces gradients sont souvent établis par la diffusion de ligands produits dans une région localisée (la source) de l’embryon, par exemple le pôle antérieur de l’embryon de la drosophile.

Transport actif et passif

Il existe essentiellement deux manières de déplacer des molécules dans une cellule :

1. Transport passif : La méthode la plus simple est d’exploiter le mouvement Brownien des particules, et simplement attendre qu’une rencontre entre partenaires d’interactions ait lieu de manière aléatoire.

Avantages :

- il n’y a pas besoin d’une machinerie de transport

Désavantages :

- peu de spécificité : tout le monde rencontre tout le monde
- lenteur

2. Transport actif : L’autre solution consiste en des autoroutes de transport moléculaires basées sur des réseaux de filaments d’actine et de tubuline sur lesquels sillonnent des moteurs moléculaires qui peuvent remorquer d’autres protéines.

Avantages :

- grande spécificité spatiale
- rapidité

Désavantages :

- machinerie complexe, consomme de l’énergie

Nous allons ici nous concentrer sur le transport diffusif, régi par des lois très générales.

Applications : La diffusion est un modèle fréquemment utilisé pour interpréter les expériences de FRAP (Fluorescence Recovery After Photo-bleaching)

Diffusion et mouvement Brownien

La diffusion décrit le mouvement aléatoire de particules soumise à des collisions aléatoires, aussi appelé mouvement Brownien. Puisqu'il s'agit d'un processus aléatoire, la description mathématique se concentre sur des propriétés moyennes (sur un ensemble de particules) plutôt que des trajectoires individuelles qui sont toutes différentes.

Note : Ceci est à contraster avec les modèles d'ODE considérés jusqu'à présent où il était supposé que les trajectoires des systèmes dynamiques étaient déterministes, c-à-d entièrement déterminées par leurs conditions initiales.

On demande par exemple :

- Quelle est la probabilité qu'une protéine se trouve à l'endroit x au temps t si elle se trouvait à x_0 au temps $t = 0$?
- Combien de temps faut-il attendre pour qu'une protéine synthétisée du côté postérieur d'une cellule soit détectée avec une probabilité supérieure à 10% du côté antérieur ?

Exemples en dimensions 1,2 et 3

Lors de processus de diffusion, la dimension de l'espace dans lequel les particules se déplacent joue un rôle. En biologie cellulaire, on trouve des situations de diffusion en :

- $3D$, lors de réactions biochimiques ou de transport passif entre organelles.
- $2D$, lorsque des protéines ancrées dans les membranes diffusent à la surface de celles-ci.
- $1D$, quand les facteurs de transcription liés à l'ADN glissent le long des brins jusqu'à ce qu'ils trouvent un site de liaison optimal.

2 Formalisme et équation de diffusion (ED)

2.1 Dérivation empirique de l'équation de diffusion.

On cherche une équation qui décrit le profil spatio-temporel d'une distribution de particules soumise à la diffusion.

Pour cela nous allons introduire les notations suivantes :

- $c(x, t)$ est la densité de particules (p. ex. une protéine) au point x à l'instant t . Unité : $\frac{1}{V}$, avec V le volume. Attention : x peut être un vecteur.
 - $C(t) = \int_V c(x, t) dV$ est la ainsi le nombre de particules total au temps t dans le volume V . Unité : 1.
 - La densité de courant $j(x, t) = j_{diff}(x, t) + j_{drift}(x, t)$. Unité : $\frac{1}{V} \frac{m}{s}$.
- Interprétation : en $1D$, $j(x, t)$ est le nombre de particules qui traversent en x dans la direction positive, par unité de temps.

- Le gradient $\nabla f = (\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y}, \frac{\partial f}{\partial z})$

- Le laplacien $\Delta f = \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial z^2}$, peut s'écrire $\Delta f = \nabla \cdot (\nabla f)$

Loi de Fick

La loi de Fick propose un modèle phénoménologique que pour la partie diffusive du courant

$$j_{diff}(x, t) = -D(x)\nabla c(x, t) \quad (8.1)$$

Interprétation : Il s'agit d'une loi phénoménologique qui relie le gradient de la densité au courant et fait intervenir D la constante de diffusion avec unités $[D] = m^2/s$. C'est l'analogie de la loi d'Ohm ($j_E(x, t) = \sigma E = -\sigma \nabla V$) pour le courant de particules plutôt que le courant électrique j_E . Si le système est homogène ($\nabla c = 0$), alors il n'y a pas de courant. En général $D = D(x)$ peut dépendre de la position (cf. chimiotaxie série 9+10).

Loi de conservation de la masse, équation de continuité

Considérons l'intervalle $1D$ entre $[x, x + dx]$, alors on peut écrire pour la variation temporelle du nombre de particules dans l'intervalle :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} [\text{ce qui est dans la boîte}] &= j(x, t) - j(x + dx, t) \\ \Rightarrow \frac{\partial}{\partial t} \int_x^{x+dx} c(x', t') dx' &= j(x, t) - j(x + dx, t) \\ \Rightarrow \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) + \nabla j(x, t) &= 0 \end{aligned} \quad (8.2)$$

Equation de diffusion

En combinant les Es 8.1 et 8.2, on obtient l'équation de diffusion :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) &= \nabla \cdot (D(x)\nabla c(x, t)) \\ \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) &= D\Delta c(x, t) \quad \text{lorsque } D \text{ est indépendant de } x. \end{aligned} \quad (8.3)$$

Lorsque D est indépendant de x , c'est la version "classique" de l'équation de diffusion. Le mécanisme de l'équation est illustrée dans la figure 8.1.

Remarques :

- l'équation de diffusion est une équation aux dérivées partielles (PDE) car interviennent $\frac{\partial}{\partial t}$ et $\frac{\partial}{\partial x}$ à la fois. Autres PDE : équation d'ondes en électromagnétisme.
- L'équation de diffusion conserve le nombre de particules, c-à-d que $C(t)$ ne dépend pas du temps.

2.2 Exemples

Le terme de diffusion permet d'ajouter une composante spatiale à des problèmes déjà étudiés. Par exemple :

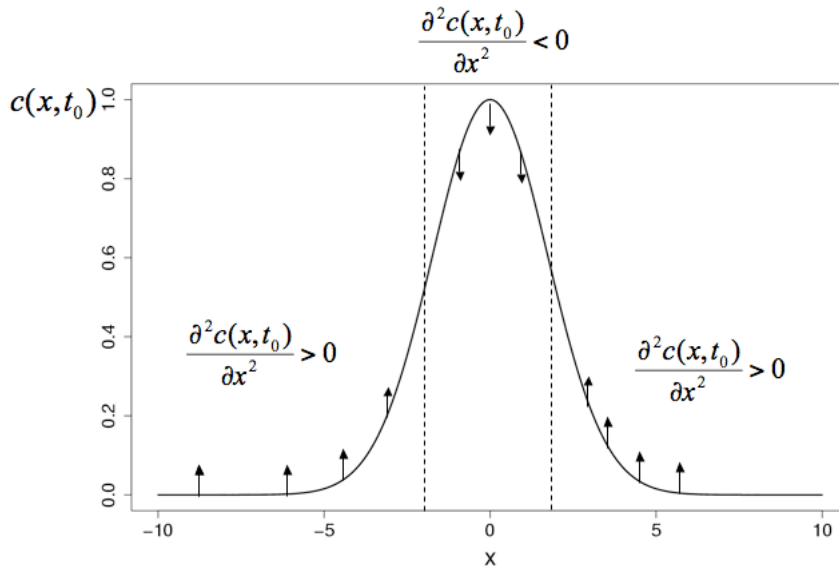


FIG. 8.1 – Mécanisme intuitif de l'ED : La dérivée temporelle (flèches) dépend de la courbure. Le profil de concentration décroît lorsque la courbure est négative, et inversement. On peut donc déjà prédire une tendance à l'étalement et l'aplatissement des solutions.

1. La cinétique chimique. Jusqu'à présent, nous avons toujours considéré des réactions chimiques dans des conditions parfaitement homogènes. Lorsque les concentrations varient selon la position, les équations d'action de masse prennent la forme :

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}c(x, t) &= D_c \frac{\partial^2}{\partial x^2}c + k_1 a(x, t)b(x, t) \\ \frac{\partial}{\partial t}a(x, t) &= \dots ,\end{aligned}$$

par exemple lors d'une réaction de dimérisation $A + B \rightarrow C$ ou a, b, c sont les densités (concentrations locales).

2. Modèles écologiques avec diffusion, par exemple les modèles de prédateur-proie.

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}N(x, t) &= D_N \frac{\partial^2}{\partial x^2}N(x, t) + RN(x, t)(1 - N(x, t)/K) \\ \frac{\partial}{\partial t}P(x, t) &= D_P \frac{\partial^2}{\partial x^2}P(x, t) + \dots\end{aligned}$$

3. Chimiotaxie bactérienne (cf. séries 9+10).
4. Problème de formations de patrons en biologie du développement, formation de raies, etc.

Remarque : Il est en général difficile de résoudre les équations aux dérivées partielles (PDE) couplées, même numériquement (cf. les fonctions `pdeTool` ou `pdepe` en MATLAB).

2.3 Solutions de l'équation de diffusion

En l'absence de dépendance spatiale de la constante de diffusion, l'équation (8.3) est linéaire et peut donc être résolue. Une solution particulièrement utile est :

$$c(x, t|x_0) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{d/2}} e^{-\frac{|x-x_0|^2}{4Dt}} \quad (8.4)$$

où $d = 1, 2, 3$ est la dimension de l'espace et $|x|^2$ est la norme du vecteur x au carré.
Interprétation :

- Il s'agit d'une Gaussienne avec déviation standard $\sigma(t) = \sqrt{2Dt}$ dans chaque direction spatiale. La Gaussienne s'étale donc en fonction du temps, mais reste centrée en x_0 .

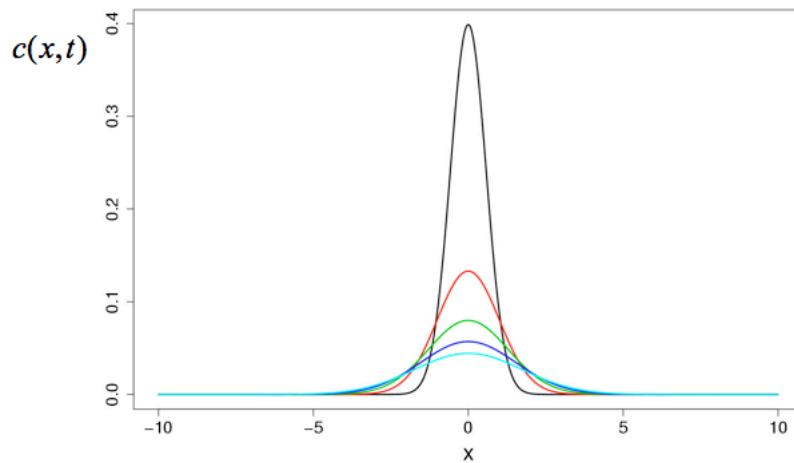


FIG. 8.2 – Solution particulière (8.4) en 1D à différents temps (le temps croit de noir → bleu clair).

- La solution est normalisée : $C(t) = \int_V c(x, t|x_0) dV = 1$.
- Cette solution correspond à la condition initiale qui est une Gaussienne “infiniment piquée en x_0 ”. Lorsque $t \rightarrow 0$ on appelle ces fonctions $c(x, t|x_0) \rightarrow \delta(x_0)$ des “fonctions delta”.
- Cf. exemples numériques (script MATLAB move1.m).
- Vérification explicite de la solution aux exercices (série 9+10).
- Interprétation probabiliste : Les solutions spéciales Eq.(8.4) de l'équation de diffusion s'interprètent comme la probabilité de trouver une particule à l'endroit x sachant qu'elle se trouvait à l'endroit x_0 au temps $t = 0$.

2.4 ED avec terme de drift

Lorsque les particules sont immergées dans un fluide qui se déplace à la vitesse $\mu(x, t)$ (appelé la dérive ou le drift), l'équation de diffusion prend la forme généralisée :

$$\frac{\partial}{\partial t}c(x, t) = \nabla \cdot (D(x)\nabla c(x, t) - \mu(x, t)c(x, t)) .$$

$\mu(x, t)$ peut par exemple décrire un flux sanguin.

Si D et μ sont indépendants de x et t , on retrouve la forme classique de l'équation de diffusion avec drift (cf. série 9) :

$$\frac{\partial}{\partial t}c(x, t) = D\Delta c(x, t) - \mu\nabla c(x, t)$$

Cette équation de diffusion conserve aussi le nombre de particules, c-à-d que $C(t) = \int_V c(x, t|x_0)dV$ ne dépend pas du temps.

Des solutions particulières de l'équation de diffusion avec terme de drift, pour D et μ constants, sont données par :

$$c(x, t|x_0) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{d/2}} e^{-\frac{|x-x_0-\mu t|^2}{4Dt}} \quad (8.5)$$

Propriétés :

- Il s'agit d'une Gaussienne avec déviation standard $\sigma(t) = \sqrt{2Dt}$ dans chaque direction spatiale. La Gaussienne s'étale donc en fonction du temps, alors que sa moyenne dérive en fonction du temps comme $x_0 + \mu t$ (cf. script MATLAB `move2.m`).
- La solution est normalisée.
- Pour résoudre l'équation avec une condition initiale quelconque, on peut utiliser les fonctions `pdepe` et `pdetool` (cf. `move3.m` script pour un exemple).

3 Gradients de morphogènes

Les gradients de morphogènes permettent d'établir des patrons spatiaux d'expression génique, par exemple dans l'embryon de la drosophile. Typiquement un morphogène est produit en un endroit restreint de l'embryon, par exemple le pôle antérieur pour le gène *bicoid*. Puis la protéine diffuse mais est également dégradée. Dans ce cas le profil de concentration $c(x, t)$ suit l'équation

$$\frac{\partial}{\partial t}c(x, t) = D\Delta c(x, t) - \gamma c(x, t) + s\delta(x) ,$$

où le terme $-\gamma c$ décrit une dégradation et le terme $s\delta(x)$ une source localisée à la position $x = 0$.

Si l'on considère une condition initiale nulle $c(x, t = 0) = 0$, alors un profil spatial est établi en vertu de la source. Le calcul du profil temporel est difficile mais il est aisé de voir par simulation que le profil se stabilise dans un état stationnaire (un profil spatial constant).

En effect il est possible de montrer que le profil stationnaire en 1D $c^*(x)$ est donné par

$$c^*(x) = \frac{s}{2\beta D} e^{-\beta|x|} ,$$

une simple exponentielle avec $\beta = \sqrt{\gamma/D}$. (Preuve : exercice série 10). Le profil stationnaire est “atteint” lorsque $t \gg \frac{x}{\beta D}$ et $t \gg \frac{1}{\gamma}$.

Un exemple où le profile spatial a récemment été mesuré par fluorescence est montré dans la Figure 8.3.

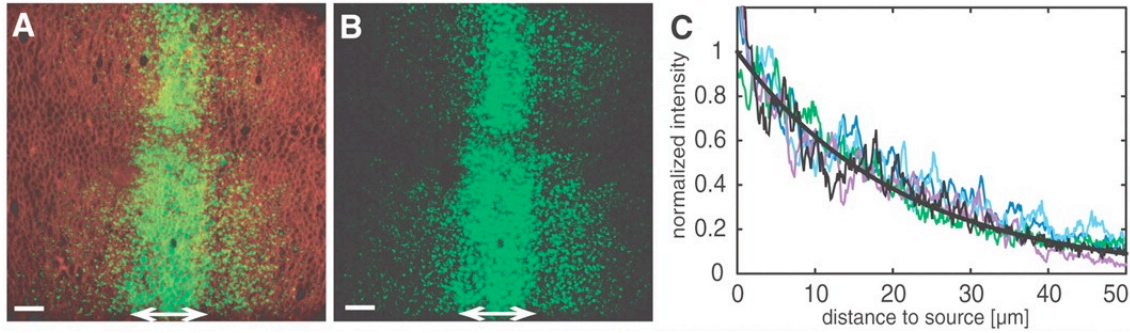


FIG. 8.3 – Gradient de morphogènes lors du développement de l’aile de la mouche, ici le gène Dpp est révélé par fluorescence (A. Kicheva et al., Science 2007). Le panneau C) Montre la quantification et le modèle exponentiel.

Implications : En conjonction avec des promoteurs fortement coopératifs, les gradients ainsi formé peuvent engendrer des domaines (patrons) d’expression géniques.

4 Loi de Stokes-Einstein

Une propriété fondamentale de l’ED est que le rayon au carré moyen auquel on peut observer une particule partant en $\vec{x}_0 = 0$ au temps $t = 0$ augmente en fonction du temps comme suit ($\mu = 0$) :

$$\langle r^2 \rangle = \int_V r^2 \frac{1}{(4\pi Dt)^{d/2}} e^{-\frac{r^2}{4Dt}} dV = 2dDt , \quad (8.6)$$

avec $r^2 = x^2$ en 1D, $r^2 = x^2 + y^2$ en 2D, $r^2 = x^2 + y^2 + z^2$ en 3D.

La preuve suit de l’intégrale Gaussienne qui définit la variance :

$$\int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{(2\pi\sigma)} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} dx = \sigma^2 .$$

Interprétation : Le rayon dans lequel on a une chance de trouver la particule augmente comme $\sqrt{2dDt}$.

La loi de Stokes-Einstein établit un modèle pour la constante de diffusion d'une particule sphérique de diamètre a dans un fluide de viscosité η à la température T :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta a} . \quad (8.7)$$

Exemple : Dans une culture cellulaire de 1cm^2 qui contient 10^4 cellule, quel sera le temps pris par une peptide de signalisation émise par une cellule au bord pour atteindre l'autre bord ?

Réponse : En combinant les Eqs. (8.6) et (8.7), on trouve

$$t = \langle r^2 \rangle \frac{6\pi\eta a}{2dk_B T}$$

- $d = 2$ pour une culture cellulaire plane
- à température ambiante $k_B T = 4 \cdot 10^{-21} \text{N} \cdot \text{m}$
- la viscosité de l'eau à 40°C vaut $\eta = 6 \cdot 10^{-4} \text{N} \cdot \text{s}/\text{m}^2$
- considérons une peptide de diamètre $a = 1\text{mn}$.
- $\langle r^2 \rangle = (1\text{cm})^2$
- $\rightarrow t \approx 7 \cdot 10^4$ secondes ~ 20 heures.

5 Fronts dans l'équation de Kolmogorov-Fisher

L'équation de Kolmogorov-Fisher décrit une croissance logistique en présence de diffusion uni-dimensionnelle. Dans sa forme la plus simple l'équation s'écrit :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = ku(1-u) + D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} .$$

En l'absence de diffusion ($D = 0$) on trouve deux points fixes ($u = 0$, instable) et ($u = 1$, stable).

On peut encore transformer espace ($t \rightarrow kt$) et temps ($x \rightarrow x\sqrt{k/D}$) pour trouver la forme sans dimension :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = u(1-u) + \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} .$$

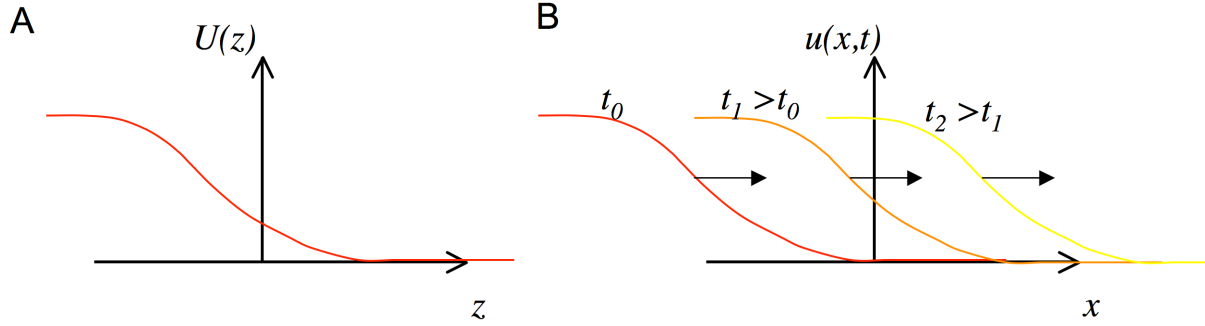
Le but est de montrer qu'il existe des solutions du types ondes (appelées front) qui se propagent avec une vitesse $c \geq 2$. De telles solutions prennent la forme

$$u(x, t) = U(x - ct) = U(z) ,$$

et nous pouvons re-écrire l'équation aux dérivées partielles comme une équation différentielle ordinaire avec $\frac{dU}{dz} = U'(z)$. Ici nous considérons $c > 0$ qui correspond à des ondes qui se déplacent vers la droite. Nous utilisons les relations $\frac{\partial U}{\partial t} = -c \frac{dU}{dz}$ et $\frac{\partial^2 U}{\partial x^2} = \frac{d^2 U}{dz^2}$. Il suit donc :

$$U''(z) + cU' + U(1-U) = 0 .$$

Le but est de trouver de valeurs c pour lesquelles existent des solutions $U(z)$ avec les propriétés

FIG. 8.4 – Front exprimé dans les variables $U(z)$ (A) et $u(x,t)$ (B).

- $U(z) \geq 0$
- $\lim_{z \rightarrow -\infty} U(z) = U_L$
- $\lim_{z \rightarrow +\infty} U(z) = U_R$

Une telle solution est montrée dans la Figure 8.4.

Le système de deuxième ordre peut être écrit comme

$$\begin{aligned} U' &= V \\ V' &= -cV - U(1 - U), \end{aligned}$$

et il est donc possible d'utiliser l'analyse de portrait de phase pour les systèmes en 2D. Les points fixes sont donnés par $(U^*, V^*) = (0, 0)$ et $(1, 0)$. L'analyse du Jacobien

$$J = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 2u - 1 & -c \end{pmatrix}$$

montre que $(0, 0)$ est un point fixe stable ($\tau = -c < 0, \Delta = 1$) si $c^2 > 4$ et une spirale stable si $c^2 < 4$. Par ailleurs $(1, 0)$ est un point de selle ($\Delta = -1$).

Pour $(0, 0)$ les valeurs propres sont $\lambda_{\pm} = \frac{1}{2}(-c \pm \sqrt{c^2 - 4})$ et les vecteurs associés $v_+ = (\frac{1}{2}(-c - \sqrt{c^2 - 4}), 1)$ et $v_- = (\frac{1}{2}(-c + \sqrt{c^2 - 4}), 1)$

Pour $(1, 0)$ les valeurs propres sont $\lambda_{\pm} = \frac{1}{2}(-c \pm \sqrt{c^2 + 4})$ et les vecteurs associés $v_+ = (\frac{1}{2}(c + \sqrt{c^2 + 4}), 1)$ et $v_- = (\frac{1}{2}(c - \sqrt{c^2 + 4}), 1)$

Le portrait de phase (Figure 8.5) montre que pour $c > 2$ il existe effectivement une trajectoire $U(z)$ qui relie le point de selle au point fixe stable, et qui reste positive pour tout z . Cette dernière condition n'est plus remplie pour $c < 2$ puisque le point $(0, 0)$ devient alors une spirale. En conclusion, l'analyse montre qu'il existe un *front* qui se déplace vers la droite pour les valeurs $c > 2$ avec les limites $U_L = 1$ et $U_R = 0$.

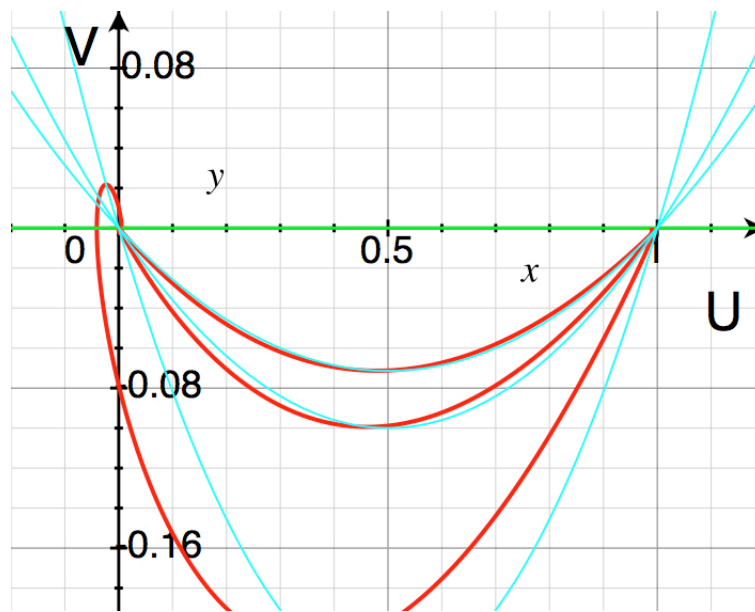


FIG. 8.5 – Portrait de phase pour le système 2D. Les 3 trajectoires (en rouge) montre une condition initiale proche de $(1, 0)$ pour les valeurs $c = 1.1, 2.5, 3.5$ (de bas en haut). On voit clairement que $c = 1.1$ n'engendre pas de front strictement positif. De plus, plus c est grand, plus le front est plat puisque les dérivées $V = U'$ sont moins négatives.