

Table des matières



Introduction	5
1 Notion sur le système dynamique	7
1.1 c'est quoi un système dynamique	7
1.2 Le système différentiel	9
1.3 Trajectoires et espace de phases	9
1.4 Stabilité d'un système non linéaire	10
1.4.1 stabilité par la linéarisation	11
1.4.2 stabilité au sens de Lyapounov	11
1.4.3 Critère de Routh Hurwitz	13
2 Modélisation des oscillations circadiennes de la protéine PER et de son ARNm chez la Drosophile	15
2.1 Démarche biologique	15
2.1.1 Le rythme circadienne	15
2.2 démarche mathématique	16
2.2.1 Modélisation des oscillations circadiennes de la protéine PER et de son ARNm chez la Drosophile	17
2.2.2 l'étude théorique de la stabilité du modèle	22
3 Traitement numérique du modèle de Goodwin	24
3.1 Méthode de Runge-Kutta	24
3.1.1 Résolution numérique	25
3.2 Prédiction correction	26
3.2.1 Principe de la méthode	26
3.2.2 résolution numérique	27
3.3 comparaison des deux méthodes RK4 et (A-B-M)	27
Conclusion	29
Annexes	31
Bibliography	33

Table des figures

1.1	cycle limite L'oscillateur de Van der Pol	8
2.1	La drosophile	16
2.2	Ce modèle représente le mécanisme d'auto-régulation négative de l'expression des gènes gouvernant les rythmes circadiens. La transcription d'un gène produit un ARN messenger qui est transporté dans le cytosol puis traduit en une protéine de l'horloge (P_0) et dégradé (flèche de gauche). La protéine P_0 peut être phosphorylée réversiblement en formes P_1 et P_2 , successivement. P_2 est soit dégradée (flèche de droite), soit transportée dans le noyau grâce à sa phosphorylation, et elle va y exercer son effet de 'feedback' négatif sur l'expression du gène. Ce modèle est décrit par un système de quelques équations différentielles ordinaires, non linéaires. D'après D. Gonze et al. (2002) PNAS 99 : 673-678.	17
3.1	Solution du système par la méthode de Runge Kutta d'ordre 4	25
3.2	solution du système par la méthode de A-B-M	27
3.3	la solution référence	28
3.4	la comparaison des deux solutions par les méthodes de A-B-M et RK4	29

Pendant longtemps, le biologiste a considéré les mathématiques avec circonspection, mais ce n'est qu'à partir du 20^{ème} siècle que l'usage des mathématiques est devenu une évidence, par conséquent les biologistes ont recouru à la modélisation qui permet d'étudier et de modéliser les phénomènes.

Pratiquement tout phénomène est modélisable avec plus ou moins de difficultés selon les données disponibles, et Grâce aux méthodes d'approximation le modèle peut se ramener à un système :

- d'équations algébriques (linéaires ou non linéaires).
- d'équations différentielles, intégrales ou à dérivées partielles.

Ce travail est divisé en 3 chapitres :

premier chapitre : il sera consacré aux outils mathématiques : rappel de quelques notions sur le système dynamique et la stabilité d'un système dynamique non linéaire .

deuxième chapitre : une démarche biologique pour bien définir les oscillations circadiennes de la protéine PER et son ARNm est introduite de même que la modélisation qui mène au système différentiel .

troisième chapitre : c'est la partie consacrée aux simulations numériques du système différentiel à l'aide des méthodes RK4 et prédiction correction .

Notion sur le système dynamique

1.1 c'est quoi un système dynamique

Un système dynamique consiste en un ensemble d'états possibles, avec une loi qui détermine de façon unique l'État présent du système en fonction de ses états passés .

Définition générale.

Un système dynamique est la donnée dans \mathbb{R}^n d'une condition initiale X_0 et d'une equation d'évolution donnée par :

$$\frac{dX}{dt} = F(X, t) \quad (1.1)$$

où F est suffisamment différentiable d'un ouvert de $\mathbb{R}^n \times [0; +\infty[$ dans \mathbb{R}^n .

Le théorème-de Cauchy Lipschitz assure l'existence locale de trajectoires solutions (c'est-à-dire d'un flot) au voisinage de tout X_0 de \mathbb{R}^n où F est définie. Connaître le flot ϕ est équivalent a savoir intégrer le système (ou encore, à trouver les courbes intégrales du champ de vecteurs F).

Il existe deux types de système dynamique : système dynamique à temps discret et système dynamique à temps continu .

Définition 1.1.1.

La définition d'un système dynamique à temps discret est très simple. Il suffit d'avoir un ensemble E des états du système et une fonction f de E dans E ,définie sur E tout entier. Le couple (E,f) définit un système dynamique S à temps discret. E est aussi appelé l'espace des états de S et f détermine sa loi du mouvement :

si S est dans l'état $x(t)$ à l'instant t alors il sera dans l'état $f(x(t)) = x(t + 1)$ a l'instant t+1. La connaissance de f et de l'état présent $x(0)$ de S suffit pour déterminer complément tous ses états ultérieurs.

Définition 1.1.2.

Les systèmes dynamiques à temps continu représentent la limite des systèmes discrets, où l'évolution se fait à des intervalles de temps de plus en plus brefs. Dans ce cas, la loi devient une équation différentielle. A titre d'exemple, l'équation :

$$\frac{dP}{dt} = CP \quad (1.2)$$

Peut être vue comme une limite continue de l'équation $P_{n+1} = CP_n$. Pour $C > 0$, elle décrit aussi un modèle simple de croissance d'une population, quand la population est petite la solution est bien connue :

$$P(t) = P_0 e^{Ct} \quad (1.3)$$

Exemple 1.1.1.

L'oscillateur de Van der Pol est un système dynamique à temps continu à un degré de liberté. Il est décrit par une coordonnée $x(t)$ vérifiant une équation différentielle faisant intervenir deux paramètres : une pulsation propre ω_0 et un coefficient de non-linéarité ε . lorsque $\varepsilon = 0$ cet oscillateur se réduit à un oscillateur harmonique pur .

L'équation différentielle de l'oscillateur libre s'écrit comme :

$$\frac{d^2x(t)}{dt^2} - \varepsilon\omega_0(1 - x^2(t))\frac{dx(t)}{dt} + \omega_0^2x(t) = 0$$

Lorsque $\varepsilon \neq 0$, ce système dissipatif possède une dynamique régulière caractérisée par un attracteur en forme de cycle limite, représenté sur la figure ci-dessous (où on a posé $\omega_0 = 1$) :

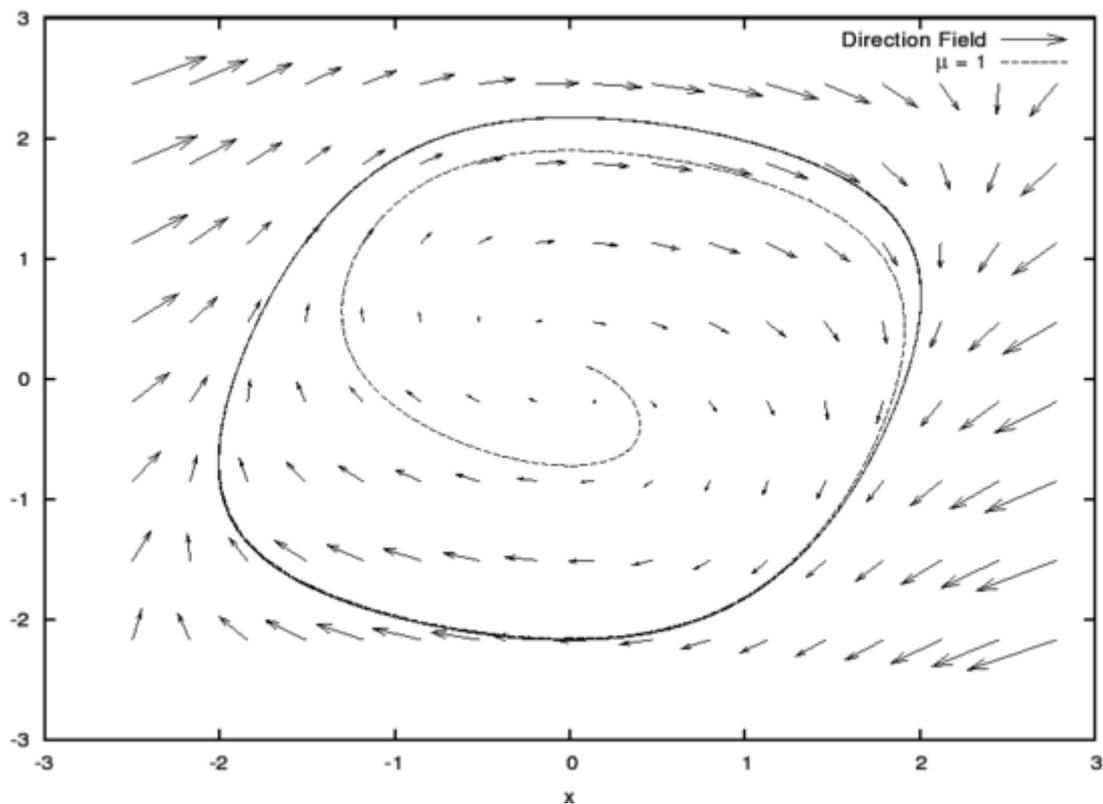


FIGURE 1.1 – cycle limite L'oscillateur de Van der Pol

1.2 Le système différentiel

soient $n, m \geq 1, D$ un ouvert connexe et $f : D \subseteq \mathbb{R}^{nm+1}$ une fonction continue .
une équation différentielle d'ordre m est une equation de la forme :

$$x^{(m)}(t) = f(t, x(t), x'(t), \dots, x^{(m-1)}(t)), t \in I \quad (1.4)$$

ou $I \subset \mathbb{R}$ un intervalle et $x : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction qui est différentiable x est l'inconnue et résoudre l'équation différentielle (1.4) veut dire trouver une fonction x qui est m fois différentiable et qui vérifie (1.4)

Souvent une equation différentielle est complétée de conditions initiales et elle est alors de la forme :

$$\begin{cases} x^{(m)}(t) = f(t, x(t), x'(t), \dots, x^{(m-1)}(t)) \\ x(t_0) = x_0 \\ x'(t_0) = x_1 \\ \dots\dots\dots \\ x^{(m-1)}(t_0) = x_{m-1} \end{cases} \quad (1.5)$$

Ici, $t_0 \in I$ est un 'temps initial' et $x_0, x_1, \dots, x_{m-1} \in \mathbb{R}^n$ sont des données initiales.

Définition 1.2.1 (equation différentielle ordinaire).

une équation différentielle ordinaire, également notée EDO, d'ordre n est une relation entre la variable réelle t , une fonction inconnue $t \mapsto x(t)$ et ses dérivées $x', x'', \dots, x^{(n)}$ au point t définie par :

$$F(t, x, x'', \dots, x^{(n)}) = 0 \quad (1.6)$$

où F n'est pas indépendante de sa dernière variable $x^{(n)}$. On prendra t dans un intervalle I de \mathbb{R} (I peut être \mathbb{R} tout entier). La solution x en général sera à valeurs dans $\mathbb{R}^n, n \in \mathbb{N}^*$.

Définition 1.2.2 (equation différentielle non autonome).

on appelle équation différentielle normale d'ordre n toute équation de la forme :

$$x^{(n)} = f(t, x, x', x'', \dots, x^{(n-1)}) \quad (1.7)$$

Définition 1.2.3 (equation différentielle autonome).

on appelle équation différentielle autonome d'ordre n toute équation de la forme :

$$x^{(n)} = f(x, x', \dots, x^{(n-1)}) \quad (1.8)$$

Autrement dit, f ne dépend pas explicitement de t .

1.3 Trajectoires et espace de phases

on reprend le système différentiel (1.4).soit φ une de ses solutions, définie sur l'intervalle I de \mathbb{R} .

Définition 1.3.1.

L'image de I par φ est appelé trajectoire. La réunion de toutes les trajectoires d'un système différentiel est appelé espace de phases de ce système.

Définition 1.3.2.

L'ensemble des points $(t, \varphi(t))$ tels que $t \in I$ est appelé courbe intégrale. La réunion de toutes les courbes intégrales du système différentiel (1.4) est appelé espace de phases élargi du système.

Exemple 1.3.1.

1) Le système différentiel de dimension deux

$$x' = y, y' = -x$$

admet comme solution les fonctions vectorielles

$$(x(t), y(t)) = (x_0 \sin t + y_0 \cos t, x_0 \cos t - y_0 \sin t)$$

ses trajectoires sont les cercles d'équations $x^2 + y^2 = C \in \mathbb{R}_+$ et son espace de phases est \mathbb{R}^2 . ses courbes intégrales sont les spires qui s'enroulent sur les cylindres de \mathbb{R}^3 de bases des cercles.

1.4 Stabilité d'un système non linéaire

La notion de stabilité est très importante pour l'étude du comportement des systèmes autour de leurs points fixes. Cette notion est assez intuitive.

propriétés 1.4.1.

Il existe des dizaines de types de stabilités différentes pour caractériser l'évolution d'un point vers son état stable. les principaux types de stabilité sont abordés ici.

Soit un système autonome :

$$\dot{x} = f(x) \tag{1.9}$$

où $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une application supposée localement lipschitzienne sur $D \subset \mathbb{R}^n$. On suppose que l'origine $x = 0$ est un point d'équilibre du système qui satisfait $f(0) = 0 \Rightarrow x = 0 \in D$. Le point d'équilibre du système $\dot{x} = f(x)$ est :

1) stable au sens de Lyapunov si $\forall \epsilon > 0, \exists \delta(\epsilon) > 0$ tel que :

$$\|x(0)\| < \delta \Rightarrow \|x(t)\| < \epsilon, \forall t > 0$$

2) instable s'il n'est pas stable

3) asymptotiquement stable si le point est stable et que

$$\|x(0)\| < \delta \Rightarrow x(t) \rightarrow 0 \text{ quand } t \rightarrow \infty$$

4) exponentiellement stable si le point est stable et que :

$$\exists \alpha, \beta > 0 \text{ tel que } \|x(t)\| < \alpha \cdot \|x(0)\| \cdot e^{-\beta t}, \forall t > 0$$

1.4.1 stabilité par la linéarisation

considérons le cas général d'un système d'équations différentielles autonomes :

$$\frac{dx}{dt} = F(x) \quad (1.10)$$

ou $x \in \mathbb{R}^n, F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$. En utilisant le développement de Taylor au voisinage du point d'équilibre on obtient :

$$\frac{dx}{dt} = DF(x_e)x + \Theta(|x|^2) \quad (1.11)$$

Pour répondre aux questions de stabilité, il convient de considérer le système linéarisé tangent associé à (1.11) :

$$\frac{dx}{dt} = DF(x_e).x \quad (1.12)$$

Notons que $DF(x_e)$ est la matrice jacobienne de F au point x_e

$$DF(x_e) = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \cdot & \cdot & \cdot & \frac{\partial F_1}{\partial x_n} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \frac{\partial F_n}{\partial x_1} & \cdot & \cdot & \cdot & \frac{\partial F_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

La détermination de la stabilité du point d'équilibre du système (1.10) s'effectue en deux étapes :

- La première consiste à déterminer la stabilité du point d'équilibre de système linéarisé tangent (1.12) qui peut être ramené à l'originel $x = 0$ partant du fait que l'on sait déjà déterminer la stabilité linéaire à partir des valeurs propres de $DF(x_e)$.
- La deuxième étape réside dans la manière qui permet de déterminer la stabilité de x_e à partir de celle de $x = 0$. Autrement dit sous quelles conditions les systèmes (1.10) et (1.12) sont-ils équivalents? le théorème suivant annonce la condition d'équivalence entre les deux systèmes

théorème 1.4.1.

Si un point d'équilibre est hyperbolique, alors le comportement local du flot du système non linéaire au voisinage de ce point est complètement déterminé par le flot du système linéarisé tangent. On dit que les deux systèmes sont topologiquement équivalents (ils ont le même comportement).

Ce théorème permet de réduire l'étude d'un système dynamique non linéaire au voisinage d'un point singulier hyperbolique à l'étude du système linéarisé tangent au voisinage de l'origine

1.4.2 stabilité au sens de Lyapounov

théorème de Lyapounov (1892).

On présentera ici le théorème sans dépendance temporelle. S'il existe une fonction dite de Lyapounov $V(x) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ telle que :

- $\exists V_1, V_2 : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$ croissantes telles que :

$$V_1(\|x\|) < V(x) < V_2(\|x\|)$$

Rapport gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES



• $\exists V_3 : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$ croissante et que $V_3(s) > 0, \forall s > 0$ telle que :

$$\dot{V}(x(t)) < -V_3(\|x(t)\|)$$

Alors le système est trivialement asymptotiquement stable. La première condition ne dépend pas du système.

En général, la fonction de Lyapunov possède une forme quadratique en x :

$$V(x) = x^T \cdot P \cdot x \text{ avec } (P \text{ S.D.P})$$

Dans le cas linéaire, si le système est défini par $\dot{X} = A \cdot X$ le théorème de Lyapunov est le suivant (formulation originale de Lyapunov) : $\forall Q = Q^T > 0, \exists P = P^T > 0$

telle que :

$$A^T \cdot P + P \cdot A + Q = 0 \Leftrightarrow \text{le système est asymptotiquement stable}$$

On voit ici la puissance du théorème de Lyapunov car il permet de conclure sur la stabilité d'un système dynamique grâce à une équation algébrique. Toute la difficulté est de trouver une fonction de Lyapunov $V(x)$ dans le cas général ou la matrice P dans le cas linéaire. C'est à partir de ce théorème que l'on formule des LMI (Linear Matrice Inequalities) permettant de trouver les matrices adéquates en utilisant des méthodes d'optimisation pour conclure sur la stabilité mais également sur la robustesse des systèmes dynamiques.

Remarque 1.4.1.

En mathématiques et en automatique, la notion de stabilité de au sens de Lyapunov apparaît dans l'étude des systèmes dynamiques .

Exemple 1.4.1.

Envisageons maintenant un système plus compliqué, pour lequel la fonction de Lyapunov ne sera pas aussi simple :

soit le système

$$\begin{cases} \dot{x}_1 &= -2x_1 + 2x_2^4 \\ \dot{x}_2 &= -x_2 \end{cases} \quad (1.13)$$

L'origine $x = 0$ est de nouveau un point d'équilibre.

Soit cette fois $V(x) = 6x_1^2 + 12x_2^2 + 4x_1x_2^4 + x_2^8$.

On peut écrire cette quantité sous la forme : $V(x) = (2x_1 + x_2^4)^2 + 2x_1^2 + 12x_2^2$.

Elle est donc définie positive (au sens précisé plus haut, et bien qu'il ne s'agisse pas d'une forme quadratique) et globalement propre, et peut de nouveau être considérée comme une énergie, dans un sens généralisé. Un calcul semblable au précédent donne

$$V\dot{(x)} = \frac{\partial V}{\partial x_1} \dot{x}_1 + \frac{\partial V}{\partial x_2} \dot{x}_2$$

où \dot{x}_1 et \dot{x}_2 sont les quantités définies plus haut en fonction de x_1 et x_2 .

on vérifie que $\dot{V}(x) = -24(x_1^2 + x_2^2)$ et \dot{V} est donc définie négative.

Par le même raisonnement que dans le premier exemple, V est une fonction de Lyapunov, et le théorème de Lyapunov permet de conclure que le point d'équilibre $x = 0$ est globalement asymptotiquement stable.

stabilité du point fixe.

Définition 1.4.1.

soit le système $\dot{x} = f(x, t), x \in \mathbb{R}^n$ et soit $\phi(t; t_0, x_0)$ solution du système précédant dite flot.

Un point d'équilibre $x_e, f(x_e, t) = 0$ est stable si :

$$\forall \epsilon > 0, \forall t_0, \exists \delta(\epsilon, t_0), \|x_0 - x_e\| \leq \delta \Rightarrow \|\phi(t; t_0, x_0) - x_e\| \leq \epsilon, \forall t > t_0$$

Soit le systèmes d'équations Différentielles Ordinaires (EDO) autonomes du premier ordre défini dans \mathbb{R}^n et représenté formellement par :

$$\frac{\partial x}{\partial t} = F(x, \alpha) \quad (1.14)$$

avec $x \in \mathbb{R}^n, t \in \mathbb{R}, F : \mathbb{R}^n \times \mathbb{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$ ou $\alpha \in \mathbb{C}$ est un paramétré d'étude.

Les points fixes sont représentés dans l'espace des phases comme les solutions des états d'équilibre $\frac{\partial x}{\partial t}$ (i.e). les solutions du problème $F(x, \alpha) = 0$.

Le problème qui se pose alors est de savoir si ces points fixes sont temporellement stables. La théorie d'algèbre linéaire permet de répondre à cette question, en considérant la stabilité des points fixes vis à vis des perturbations infinitésimales.

Supposons que le flot (1.14) présente un point fixe en $x = x^*$. On peut alors linéariser le système (1.14) autour de cet état d'équilibre, ce système s'écrit :

$$\frac{\partial y}{\partial t} = L(x^*, \alpha)y \quad (1.15)$$

où $L(x^*, \alpha)$ est la matrice Jacobienne de F au point $x = y - x^*$. Les solutions du système linéaire (1.15) à coefficients constants se présentent sous forme d'exponentielles e^{st} . La résolution de ce problème est alors équivalente à la résolution du problème aux valeurs propres suivant :

$$L(x^*, \alpha)y = sy \quad (1.16)$$

Remarque 1.4.2. *un système autonome ne dépend pas explicitement du temps*

théorème 1.4.2. *considérons $L(x^*, \alpha)y$ le système linéaire autour du point d'équilibre x^* du flot $\frac{\partial x}{\partial t} = F(x, \alpha)$*

soient $\lambda_i, i = 1, \dots, n$, les valeurs propres de l'opérateur linéaire $L(x^, \alpha)$, alors*

** si pour tout $i \in [1, n]$, $\Re(\lambda_i) \leq 0$, le point fixe x^* est stable*

** s'il existe $k \in [1, n]$ tel que : $\Re(\lambda_k) > 0$, le point fixe x^* est instable*

1.4.3 Critère de Routh Hurwitz

Le critère de Routh-Hurwitz, détaillé plus bas, permet de tester cette stabilité. Il a été obtenu indépendamment par le mathématicien anglais Edward Routh en 1875 et par Hurwitz en 1895 et a été amélioré en 1914 par les mathématiciens français Liénard et Chipart dont le test de stabilité (également détaillé plus bas) est probablement le plus simple et le plus efficace. L'intérêt pour ces différents critères a été relancé dans les années 1980 par le théorème de Kharitonov. Le lecteur pourra trouver quelques éléments historiques dans les articles Automatique et Stabilité de Lyapunov. Le Critère de Jury est l'équivalent du critère de Routh-Hurwitz pour les systèmes à temps discret Ce critère est issu d'une méthode qui permet de décompter le nombre de racines à partie réelle positive ou nulle du polynôme $P(X)$ qui est égale à :

$$P(X) = a_0 + a_1X + \dots + a_nX^n. \quad (1.17)$$

le tableau de Routh :

$$\delta_R = \begin{pmatrix} a_n & a_{n-2} & a_{n-4} & \dots \\ a_{n-1} & a_{n-3} & \dots & \\ A_{11} & A_{12} & A_{13} & \dots \\ \cdot & \cdot & \cdot & \dots \\ \cdot & \cdot & \cdot & \dots \\ \cdot & \cdot & \cdot & \dots \\ A_{n1} & A_{n2} & A_{n3} & \dots \end{pmatrix}$$

$$A_{11} = \frac{-\det \begin{pmatrix} a_n & a_{n-2} \\ a_{n-1} & a_{n-3} \end{pmatrix}}{a_{n-1}}$$

$$A_{12} = \frac{-\det \begin{pmatrix} a_n & a_{n-4} \\ A_{n-1} & a_{n-5} \end{pmatrix}}{a_{n-1}}$$

$$A_{21} = \frac{-\det \begin{pmatrix} a_{n-1} & a_{n-3} \\ A_{11} & A_{21} \end{pmatrix}}{A_{11}}$$

.

.

$$A_{ij} = \frac{-\det \begin{pmatrix} A_{i-2,1} & A_{i-2,j+1} \\ A_{i-1,1} & A_{i-1,j+1} \end{pmatrix}}{A_{i-1,1}}$$

théorème de Routh.

Si le cas est non singulier ($a_{i,1} \neq 0, i = 1, 2, \dots$), $P(X)$ n'a pas de racines imaginaires et le nombre de ses racines appartenant au demi-plan droit est égal à $V(a_{1,1}, a_{2,1}, \dots, a_{n,1})$ où $V(\cdot)$ désigne le nombre de changements de signe dans la suite finie entre parenthèses.

Une condition nécessaire et suffisante pour la stabilité du système est que les coefficients du polynôme caractéristique et les éléments de la première colonne du tableau de Routh Hurwitz doivent avoir le même signe.

Modélisation des oscillations circadiennes de la protéine PER et de son ARNm chez la Drosophile

2.1 Démarche biologique

2.1.1 Le rythme circadienne

Les rythmes circadiens (du latin *circa*, autour, et *dies*, jour) représentent le prototype même des rythmes biologiques. D'une période proche de 24 heures, ils sont parmi les plus répandus chez les organismes vivants. Ils assurent l'adaptation au caractère périodique de l'environnemental, caractérisé par l'alternance du jour et de la nuit.

Le rythme ou l'horloge circadienne Décrits pour la première fois en 1729 par le mathématicien et astronome français Jean-Jacques Dortous de Mairan. Les rythmes circadiens sont présents dans la plupart des organismes vivants. Celui qui marque le plus les vies quotidiennes des êtres humains est bien sûr le rythme veille-sommeil. Dans les années 1970, Ron Konopka et Seymour Benzer, de l'Institut de technologie de Californie, ont étudié le rythme circadien de l'activité locomotrice de drosophiles au sein d'incubateurs où 12 heures de lumière alternaient avec 12 heures d'obscurité. À l'aide d'un agent mutagène, ils avaient introduit des mutations dans les gènes de certaines des mouches étudiées. À la suite de ces mutations, certaines avaient acquis des rythmes circadiens plus courts, d'autres plus longs ; d'autres encore s'activaient et se reposaient de façon aléatoire, semblant privées de rythme. R. Konopka et S. Benzer ont constaté que la plupart des drosophiles, quand on les prive de lumière, conservent un rythme circadien normal de quelque 24 heures comprenant environ 12 heures de repos et 12 heures d'activité. Des observations, effectuées au début des années 1990, ont montré que ce comportement s'explique par les oscillations de concentrations d'une protéine cellulaire nommée PER (La protéine PER est un résultat de la traduction de l'ARN du gène *per*). Le gène *per* (période) qui exprime la protéine du même nom est situé sur le chromosome sexuel X et son expression diminue à mesure que la protéine PER s'accumule.

L'étude de l'horloge circadienne illustre comment la modélisation aide à réduire la complexité des mécanismes moléculaires à l'origine des rythmes biologiques.

Au cours de la dernière décennie, on a précisé les mécanismes moléculaires des rythmes circadiens, et développé des modèles mathématiques de plus en plus réalistes fondés sur les observations expérimentales.

Le tout premier modèle, relativement simple, décrit le cycle de 24 heures d'activité de la drosophile (figure 2.1), la mouche du vinaigre. (La drosophile demeure l'un des organismes

les mieux étudiés au plan expérimental quant à la base moléculaire)



FIGURE 2.1 – La drosophile

Gènes de l’horloge.

L’horloge, au niveau moléculaire, semble impliquer d’une manière générale deux types de mécanismes : transcriptionnels (régulation de la transcription des gènes, au niveau de l’ADN, c’est-à-dire de leur copie sous forme d’ARN messenger) et post-transcriptionnels (régulation des étapes situées en aval de la transcription). Ils sont étonnamment conservés entre les mammifères et les insectes

2.2 démarche mathématique

Qu’est ce qu’un modèle

Le principe d’un modèle est de remplacer un système complexe en un objet ou opérateur simple reproduisant les aspects ou comportements principaux de l’original (ex : modèle réduit, maquette, modèle mathématique ou numérique, modèle de pensée ou raisonnement). Les modèles mathématiques permettent de mieux comprendre les mécanismes en jeu dans les phénomènes biologiques dynamiques et complexes, qu’une simple description « linéaire » et statique apprécie mal. Ils seront de plus en plus utilisés à l’avenir.

La modélisation mathématique

Le recours à la modélisation dans l’étude des mécanismes moléculaires des rythmes biologiques s’avère utile, voire nécessaire, à plusieurs titres. D’abord, en raison de la complexité des mécanismes de régulation à la base des rythmes. L’intuition seule ne suffit pas à prédire le comportement dynamique d’un système biologique soumis à de multiples rétroactions. Ainsi, la modélisation montre que les oscillations se produisent dans des conditions précises, dans une « fenêtre » de l’espace des paramètres, c’est-à-dire dans un domaine borné par deux valeurs critiques d’un paramètre de contrôle .

Dans toute modélisation, la première des choses à faire est d’identifier les variables clés du phénomène étudié, ainsi que la nature de leurs interactions. Les processus qui régissent le comportement dynamique de ces variables sont alors formalisés mathématiquement à l’aide d’équations différentielles qui permettent de décrire l’évolution du système dans le temps. La troisième étape vise à déterminer de façon analytique, ou numérique, par ordinateur. Les solutions de ces équations correspondant à un état stationnaire du système, pour lequel les variables restent constantes au cours du temps. On procède ensuite à une « analyse de stabilité » qui consiste à déterminer l’évolution de perturbations infimes de ces

états stationnaires. Si ces perturbations croissent au cours du temps, l'état stationnaire est instable ; dans le cas contraire, l'état stationnaire est stable. Les oscillations surviennent généralement quand un état stationnaire unique devient instable. Dans une avant-dernière étape, on construit des « diagrammes de bifurcation » qui montrent comment la période et l'amplitude du système varient en fonction des différents paramètres. Finalement, les prédictions théoriques du modèle, élaborées à partir des simulations numériques, sont comparées aux observations expérimentales. En cas de discordance, le modèle peut être ajusté puis testé à nouveau par rapport aux données de l'expérience.

2.2.1 Modélisation des oscillations circadiennes de la protéine PER et de son ARNm chez la Drosophile

Au début des années 2000. La modélisation de ce rythme, effectuée par Goldbeter, (élève de Prigogine et actuellement responsable de l'unité de Biologie Théorique à l'université Libre de Bruxelles.

Les modèles, au moins les plus simples, reposent sur le principe d'un oscillateur à trois variables l'état, représentant dans une cellule la transcription d'un gène (i.e., la synthèse d'ARN messager, dans le noyau), sa traduction en une protéine dans le cytoplasme par les ribosomes, et la synthèse, toujours dans le cytoplasme, d'un facteur dérivé de cette protéine, qui va rentrer dans le noyau pour y venir inhiber la transcription. Il y a là tous les ingrédients pour obtenir des oscillations, et ce sont ces oscillations qui sont à l'origine des rythmes circadiens cellulaires, qu'on trouve aussi bien dans des neurones synchronisés (pacemaker circadien des noyaux suprachiasmatiques) que dans les cellules des organes périphériques. Mais dans la réalité physiologique, si ces oscillations reposent bien sur un principe d'inhibition de la transcription.

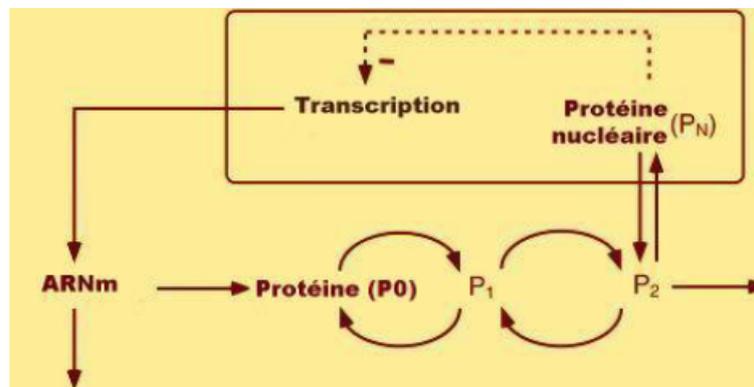


FIGURE 2.2 – Ce modèle représente le mécanisme d'auto-régulation négative de l'expression des gènes gouvernant les rythmes circadiens. La transcription d'un gène produit un ARN messager qui est transporté dans le cytosol puis traduit en une protéine de l'horloge (P_0) et dégradé (flèche de gauche). La protéine P_0 peut être phosphorylée réversiblement en formes P_1 et P_2 , successivement. P_2 est soit dégradée (flèche de droite), soit transportée dans le noyau grâce à sa phosphorylation, et elle va y exercer son effet de 'feedback' négatif sur l'expression du gène. Ce modèle est décrit par un système de quelques équations différentielles ordinaires, non linéaires. D'après D. Gonze et al. (2002) PNAS 99 : 673-678.

Il y a en fait plusieurs boucles d'activation-inhibition, qui sont liées aux gènes *Bmal1* + *Clock* et *Per*+*Cry* soit indépendamment, soit avec intervention du gène *RevErb α* , boucles qu'on ne peut représenter qu'avec un plus grand nombre de variables. Un modèle simple est celui de Leloup et Goldbeter pour la représentation des oscillations circadiennes de la protéine FRQ chez la moisissure *Neurospora Crassa*, mais on peut aussi le tenir pour une

forme simplifiée d'oscillateur PER de la drosophile. Il s'écrit :

$$\begin{aligned}\frac{dRNA_m}{dt} &= V_s \frac{K^n}{K^n + Z^n} - V_m \frac{RNA_m}{K_m + RNA_m} \\ \frac{dPER}{dt} &= k_s RNA_m - V_d \frac{PER}{K_d + PER} - k_1 PER + k_2 Z \\ \frac{dZ}{dt} &= k_1 PER - k_2 Z\end{aligned}$$

avec par exemple : $V = 1.6, K = 1, n = 4, V_m = 0.41, K_m = 0.5, k_s = 0.36, V_d = 1.4, K_d = 0.13, k_1 = 0.5, k_2 = 0.6$, V_s est la vitesse de transcription (production d'ARN messenger 'a partir d'ADN dans le noyau), V_m la vitesse de dégradation de l'ARN messenger, k_s est la vitesse de traduction de l'ARN messenger en protéine par les ribosomes dans le cytoplasme, V_d la vitesse de dégradation de la protéine, k_1 et k_2 les vitesses de transformation dans le cytoplasme de la protéine en protéine "nucléaire" qui va rentrer dans le noyau pour venir y réprimer la transcription. On peut prendre ce système d'équations comme élément constitutif d'un réseau d'oscillateurs couplés pour représenter le pacemaker central hypothalamique circadien. Le réseau est constitué au niveau des noyaux suprachiasmatiques (le pacemaker) par un ensemble d'oscillateurs circadiens (neuronaux) qui communiquent entre eux par couplage diffusif (communication électrique -synapses : ce sont des neurones-, ou encore juxtacrine -signalisation VIPVPAC2 notamment), et au niveau périphérique, par d'autres ensembles d'oscillateurs circadiens, sans communication entre eux, mais tous sous le contrôle d'un messenger en provenance du pacemaker, supposé ici inhiber la transcription (par $Z(i) \rightarrow Z(i) + W$, où W est le messenger périphérique, par exemple un glucocorticoïde) :

$$\begin{aligned}\frac{dRNA_m(i)}{dt} &= V_s \frac{K^n}{K^n + Z^n(i)} - V_m(i) \frac{RNA_m(i)}{K_m + RNA_m(i)} \\ \frac{dPER(i)}{dt} &= k_s RNA_m(i) - V_d \frac{PER(i)}{K_d + PER(i)} - k_1 PER(i) + k_2 Z(i) + K_e \sum_{j=i} [PER(j) - PER(i)] \\ \frac{dZ(i)}{dt} &= k_1 PER(i) - k_2 Z(i)\end{aligned}$$

(Ici, les horloges circadiennes moléculaires neuronales échangent librement leurs protéines PER par l'égalisation des concentrations représentée par le terme source $K_e : K_e \sum_{j=i} [PER(j) - PER(i)]$ Pour revenir au modèle initial (un seul oscillateur), A. Goldbeter l'a par la suite légèrement modifié, en lui ajoutant deux phosphorylations cytoplasmiques pour représenter de manière plus réaliste les oscillations circadiennes de la protéine PER :

$$\frac{dM}{dt} = v_s \frac{K_1}{K_1^n + P_N^n} - \frac{M}{K_m + M}$$

fonction de Hill Michaelis – Menten

$$\begin{aligned} \frac{dP_0}{dt} &= k_s M - V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} + V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} \\ \frac{dP_1}{dt} &= V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} - V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} - V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} + V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} \\ \frac{dP_2}{dt} &= V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2} \\ \frac{dP_N}{dt} &= k_1 - k_2 P_N \end{aligned}$$

$$\frac{dM}{dt} = v_s \frac{K_1}{K_1^n + P_N^n} - v_m \frac{M}{K_m + M}$$

$$\frac{dP_0}{dt} = k_s M - V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} + V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1}$$

PER synthesis : PER phosphorylation/dephosphorylation :

proportional to ARNm Michaelis – Menten

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} &= V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} - V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} - V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} + V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} \\ \frac{dP_2}{dt} &= V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2} \\ \frac{dP_N}{dt} &= k_1 - k_2 P_N \end{aligned}$$

$$\frac{dM}{dt} = v_s \frac{K_1}{K_1^n + P_N^n} - v_m \frac{M}{K_m + M}$$

$$\frac{dP_0}{dt} = k_s M - V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} + V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1}$$

$$\frac{dP_1}{dt} = V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} - V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} - V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} + V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2}$$

PER phosphorylation/dephosphorylation :

Michaelis – Menten

$$\frac{dP_2}{dt} = V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2}$$

$$\frac{dP_N}{dt} = k_1 - k_2 P_N$$

$$\frac{P_2}{dt} = V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2}$$

$$\frac{dP_N}{dt} = k_1 - k_2 P_N$$

$$\frac{dM}{dt} = v_s \frac{K_1}{K_1^n + P_N^n} - v_m \frac{M}{K_m + M}$$

$$\frac{dP_0}{dt} = k_s M - V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} + V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1}$$

$$\frac{dP_1}{dt} = V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} - V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} - V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} + V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2}$$

$$\frac{dP_2}{dt} = V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2}$$

PER degradation :

Michaelis – Menten

$$\frac{dP_N}{dt} = k_1 - k_2 P_N$$

$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= v_s \frac{K_1}{K_1^n + P_N^n} - v_m \frac{M}{K_m + M} \\ \frac{dP_0}{dt} &= k_s M - V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} + V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} \\ \frac{dP_1}{dt} &= V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} - V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} - V_3 \frac{dP_1}{K_3 + P_1} + V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} \\ \frac{dP_2}{dt} &= V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2} \\ \frac{dP_N}{dt} &= k_1 P_2 - k_2 P_N \end{aligned} \quad \text{PER nuclear transport linear}$$

Sur ce système, on peut remarquer que :

$$\frac{d}{dt}(P_0 + P_1 + P_2 + P_N) = k_s M - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2}$$

où les variables M, P_0, P_1, P_2, P_N , désignent respectivement PER ARNm, PER non phosphorylée, PER phosphorylée, PER biphosphorylée et PER nucléaire.

La production de la quantité totale de protéine $P_0 + P_1 + P_2 + P_N$ par traduction à partir de l'ARN messager M et dégradation (fonction croissante mais saturable de P_2) par le protéasome à la vitesse v_d à partir de P_2 . En changeant la valeur du paramètre v_d , représentant le taux de dégradation de la protéine biphosphorylée P_2 , paramètre supposé génétiquement déterminé, on modélise des cycles circadiens de Drosophiles mutantes -qui existent dans la nature-, à période circadienne plus courte (16 h) ou plus longue (28,5 h) que 24 h (23,71 précisément).

Depuis ces modèles, A. Goldbeter et J.-C. Leloup en ont proposé d'autres, à base plus physiologique, mais avec beaucoup plus de variables (19 et plus).

Une autre option est d'aller vers plus de simplicité pour produire des modèles rustiques d'oscillations basés sur ce même principe d'inhibition de la transcription. De ce point de vue, le modèle le plus simple est sans doute celui de Goodwin, qui s'écrit :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \frac{V}{K+z^m} - ax \\ \frac{dy}{dt} = bx - cy \\ \frac{dz}{dt} = dy - \frac{ez}{L+z} - fz \end{cases} \quad (2.1)$$

En terme biologiques, ce modèle peut se voir comme un modèle phénoménologique de production d'ARN (espèce X), codant pour une protéine Y qui catalyse ensuite une réaction dont le produit final Z inhibe la production de l'ARN la non-linéarité essentielle du modèle est celle (fonction de Hill décroissante avec un exposant de Hill élevé, par exemple égal à 9) qui représente l'inhibition de la transcription (production d'ARN messager, variable x) par la variable z. La deuxième non-linéarité (pour la synthèse de Z) est seulement optionnelle. Ce modèle a aussi été utilisé pour représenter les oscillations de la protéine FRQ chez la moisissure Neurospora Crassa.

2.2.2 l'étude théorique de la stabilité du modèle

La notion de stabilité est très importante pour l'étude du comportement des systèmes autour de leurs points stationnaires.

on va consacrer cette partie à l'étude de la stabilité de notre modèle :

soit le système différentiel qui décrit les oscillations du ARNm et son protéine : **les points stationnaire** :

On détermine les points stationnaires du système :

$$\begin{cases} \dot{x} &= \frac{1}{1+z^9} - 0.1x \\ \dot{y} &= x - 0.1y \\ \dot{z} &= y - 0.1z \end{cases}$$

on résout le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} &= f(x^*, y^*, z^*) = 0 \\ \dot{y} &= g(x^*, y^*, z^*) = 0 \\ \dot{z} &= h(x^*, y^*, z^*) = 0 \end{cases}$$

on obtient une équation de 10-degrés avec :

$$(x^*, y^*, z^*) = (0.01z^*, 0.1z^*, z^*)$$

en faisant la résolution en utilisant la fonction solve (matlab) et on obtient : $(x^*, y^*, z^*) = (0.0199, 0.199, 1.99)$

la stabilité du modèle : on reprend le modèle avec les valeurs suivantes : $m=9, a=b=c=d$

.

$$\begin{cases} \dot{x} &= \frac{1}{1+z^9} - ax \\ \dot{y} &= ax - ay \\ \dot{z} &= ay - az \end{cases}$$

la matrice jacobienne du système au point d'équilibre s'écrit : (x^*, y^*, z^*) :

$$J(x^*, y^*, z^*) = \begin{pmatrix} -a & 0 & -\frac{9z^8}{1+z^9} \\ a & -a & 0 \\ 0 & a & -a \end{pmatrix}$$

le polynôme caractéristique de la matrice jacobienne est :

$$P_J(\lambda) = -(a + \lambda)^3 - a^2 \frac{9(z^*)^8}{(1 + z^{*9})^2}$$

posons : $\theta = \frac{9(z^*)^8}{(1+z^{*9})^2}$

alors :

$$P_J(\lambda) = -(a + \lambda)^3 - a^2\theta$$

le polynôme caractéristique s'écrit sous la forme :

$$P_J(\lambda) = -\lambda^3 - 3a\lambda^2 - 3a^2\lambda(a^3 + \theta)$$

Pour déterminer la stabilité des points d'équilibre en utilisant le théorème de Routh Hurwitz : on procède comme suit :

calculons tous d'abord : A_{11}, A_{12}, A_{21}

$$A_{11} = \frac{-\det \begin{pmatrix} a_3 & a_1 \\ a_2 & a_0 \end{pmatrix}}{a_2}$$

$$A_{21} = \frac{-\det \begin{pmatrix} a_3 & a_0 \\ A_{11} & A_{21} \end{pmatrix}}{A_{11}}$$

avec : $A_{12} = 0$ en remplaçant chaque a_i par leur valeur on trouve

$$A_{11} = \frac{a^2\theta - 8a^3}{3a}, A_{21} = -a^2\theta - a^3, A_{12} = 0$$

alors le tableau de Routh s'écrit sous la forme :

$$\delta = \begin{pmatrix} -1 & -3a^2 \\ -3a & -a^2\theta - a^3 \\ \frac{a^2\theta - 8a^3}{3a} & 0 \\ -b^2\theta - a^3 & 0 \end{pmatrix}$$

D'après le théorème de Routh Hurwitz les points d'équilibres du système sont stables si et seulement si $a^2\theta - 8b^3 < 0$, puisque tous les coefficients du polynôme caractéristique sont négatifs et les éléments de la première colonne du tableau de Routh sont négatifs à part l'élément correspondant à la troisième ligne qu'on connaît pas son signe et nous l'avons pris comme condition de stabilité.

Traitement numérique du modèle de Goodwin

la simulation permet de reproduire, approximativement, le comportement du système et de visualiser notamment l'évolution temporelle de différentes variables représentatives. on vas utiliser dans ce chapitre deux méthodes de résolution numérique : Runge-Kutta, Adams-balshforth et Adams-moulton.

3.1 Méthode de Runge-Kutta

L'objectif des méthodes de Runge-Kutta est de construire des méthodes d'ordre élevé au moyen d'évaluations de $f(x, y(x))$ en des points intermédiaires où les y_i sont donnes sous le schémas suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} y_{n,i} = y_n + h \sum_{j=1}^q a_{ij} f(x_{n,j}, y_{n,j}), i = 1, \dots, q \\ y_{n+1} = y_n + h \sum_{j=1}^q b_j f(x_{n,j}, y_{n,j}) \\ avec : x_{n,i} = x_n + c_i h, i = 1, \dots, q; c_i \in [0, 1] \end{array} \right.$$

Notons que ce schémas s'écrit sous la forme générale des méthodes a un pas comme suit :

$$y_{n+1} = y_n + h\phi(x_n, y_n, h)$$

où la fonction ϕ est une application continue $[a, b] \times R^p \times [0, b - a]$ dans R^p tel que :

$$\left\{ \begin{array}{l} y_i = y + h \sum_{j=1}^q a_{ij} f(x + c_j h, y_j), i = 1, \dots, q \\ \phi(x, y, h) = \sum_{j=1}^q b_j f(x_{n,j}, y_j), c_j \in [0, 1] \end{array} \right.$$

en appliquant RK4 au modèle on obtient :

$$\left\{ \begin{array}{l} f(t_{n,j}, y_{n,j}) = \begin{pmatrix} f_1(t_{n,j}, x_{n,j}, y_{n,j}, z_{n,j}) \\ f_2(t_{n,j}, x_{n,j}, y_{n,j}, z_{n,j}) \\ f_3(t_{n,j}, x_{n,j}, y_{n,j}, z_{n,j}) \end{pmatrix} \\ avec : Y_{n+1} = \begin{pmatrix} x_{n+1} \\ y_{n+1} \\ z_{n+1} \end{pmatrix} \end{array} \right.$$

et

$$\begin{cases} f_1(t, x, y, z) = \frac{V}{K+z^m} - ax \\ f_2(t, x, y, z) = bx - cy \\ f_3(t, x, y, z) = \frac{dy}{L+a} - fz \end{cases}$$

en remplaçant les paramètres par les valeurs suivants :

$V = 1, K = 1, m = 9, a = 0.2, b = 1, c = 0.1, d = 1, e = 0, f = 0.1, L = 0.2$

Puis on fixe : $[a, b] = [0, 1], N = 10$.

on obtient le système suivant :

$$\begin{cases} f_1(t, x, y, z) = \frac{1}{1+z^9} - 0.2x \\ f_2(t, x, y, z) = x - 0.1y \\ f_3(t, x, y, z) = 2.5y - 0.1z \end{cases}$$

3.1.1 Résolution numérique

la simulation numérique sous matlab nous donne la figure suivante :

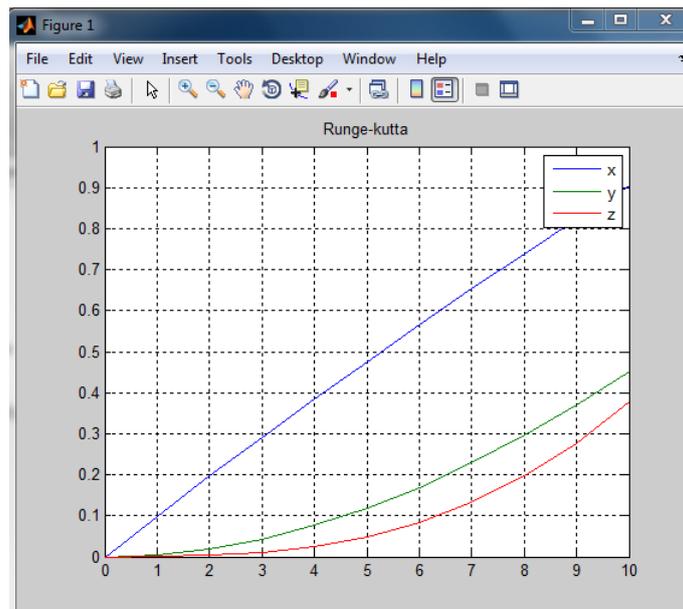


FIGURE 3.1 – Solution du système par la méthode de Runge Kutta d'ordre 4

interprétation

les courbes représentent la solution du système à l'aide de méthode de RK4 .

3.2 Prédiction correction

3.2.1 Principe de la méthode

Adams balshforth et Adams moulton est une méthode utilisée en deux étapes.

Premièrement, l'étape de prédiction calcule une approximation grossière de la quantité désirée, typiquement en utilisant une méthode explicite(dans notre cas on prendra un exemple de schéma explicite d'Adams-Balshforth)

Deuxièmement, l'étape du correcteur affine l'approximation initiale en utilisant un autre moyen, typiquement une méthode implicite(on choisira un exemple d'Adam- moulton) .

le schémas de prédiction (P) :

$$y_{n+1}^* = y_n + h \sum_{i=0}^k b_i^* f_{n-i}$$

Ensuite le schéma de correction :

$$y_{n+1} = y_n + hb_n f(x_{n+1}, y_{n+1}^*) + h \sum_{i=0}^l b_i^* f_{n-i}$$

en utilisant un exemple :

$$\begin{cases} y_{n+1}^* &= y_n + \frac{h}{24}(55f(t_n, y_n) - 59f(t_{n-1}, y_{n-1}) + 37f(t_{n-2}, y_{n-2}) - 9f(t_{n-3}, y_{n-3})) \\ y_{n+1} &= y_n + \frac{h}{24}(9f(t_{n+1}, y_{n+1}^*) + 19f(t_n, y_n) - 5f(t_{n-1}, y_{n-1}) + f(t_{n-2}, y_{n-2})) \end{cases}$$

3.2.2 résolution numérique

En appliquant PC pour résoudre le système différentiel on obtient la figure suivante :

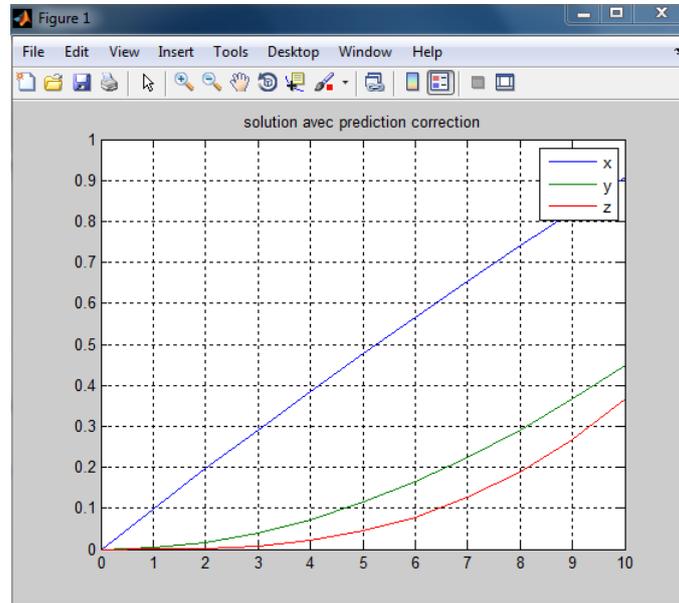


FIGURE 3.2 – solution du système par la méthode de A-B-M

les courbes représentent la solution du système à l'aide de l'exemple traité.

Stabilité d'une méthode numérique

Une méthode est dite instable si elle est sujette à une propagation importante des erreurs numériques de discrétisation et d'arrondi. Un problème peut être bien conditionné alors que la méthode numérique choisie pour le résoudre est instable. Dans ce cas, il est impératif de changer de méthode numérique. Par contre, si le problème de départ est mal conditionné, aucune méthode numérique ne pourra y remédier. Il faudra alors essayer de trouver une formulation mathématique différente du même problème, si on sait que le problème physique sous-jacent est stable.

3.3 comparaison des deux méthodes RK4 et (A-B-M)

La solution de référence

le système différentiel que nous étudions est un système non linéaire de dimension 3 il est difficile de trouver la solution exacte c'est pour quoi on s'est référé à la solution numérique fournie par le code matlab qui repose lui aussi sur la méthode RK4 .

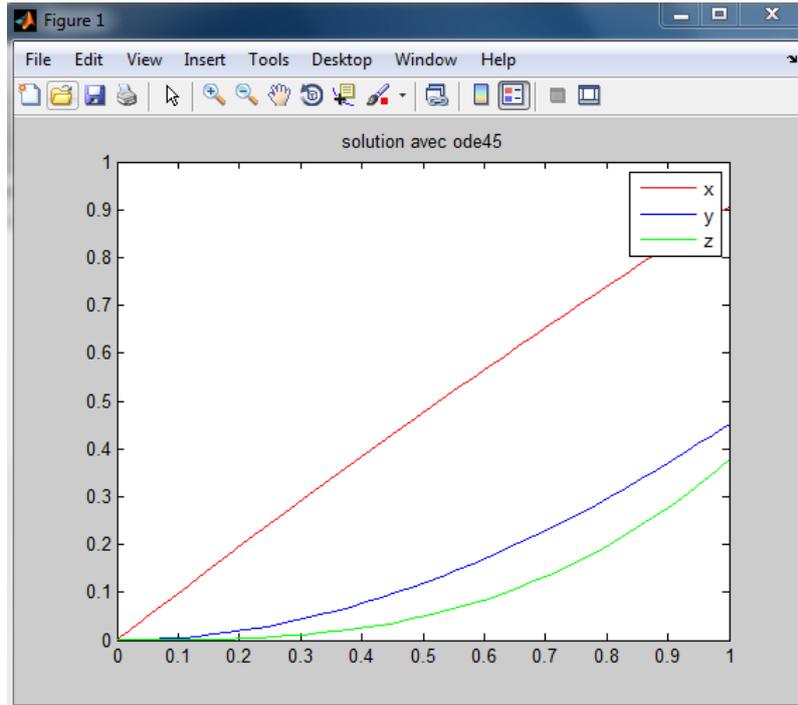


FIGURE 3.3 – la solution référence

L'erreur des deux méthodes

Runge-kutta Le tableau suivant représente L'erreur et le temps d'exécution du schémas de RK4 en fonction des différents valeurs de Δt :

Δt	le temps CPU en (s)	Erreur
0.1	0.006417	0.0113
0.2	0.026128	0.0016
0.4	0.005751	0.0023

(3.1)

Adams-Bashforth-Moulton

Le tableau suivant représente L'erreur et le temps d'exécution du schémas de(A-B-M) en fonction des différents valeurs de Δt :

Δt	le temps CPU en (s)	Erreur
0.1	0.014660	0.0992
0.2	0.111777	0.0187
0.4	0.022696	0.0175

(3.2)

La comparaison des deux figures : RK4 et A-B-M

L'interprétation

la figure représente les solutions du système utilisant RK4 et A-B-M en fonction du temps . On remarque qu'il ya une petite variation entre les deux méthodes .

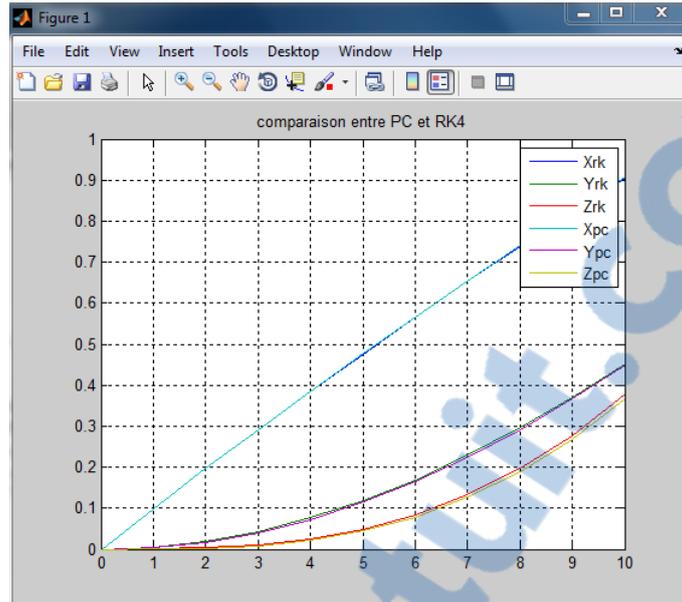


FIGURE 3.4 – la comparaison des deux solutions par les méthodes de A-B-M et RK4

la conclusion de comparaison des performances entre les deux méthodes

pour résoudre le système différentiel on a choisi dans ce rapport deux méthodes les plus utilisées : Runge-Kutta d'ordre 4 et une méthode de prédicteur-correcteur d'Adams d'ordre 4. En ce qui concerne le choix entre ces deux méthodes on peut dire que :

Runge-Kutta : c'est une méthode explicite et précise, facile à implémenter et aisément adaptable à un pas variable (donc contrôle de pas aisé). De plus, elle est "self-starting", c'est-à-dire qu'une seule valeur y_0 suffit pour initier. Elle présente cependant deux désavantages importants : chaque itération requiert 4 évaluations de fonctions (pour atteindre d'ordre 4).

Adams : pour une précision d'ordre 4, une seule évaluation de fonction est nécessaire à chaque pas dans la méthode explicite, ce qui est bien sûr remarquable. On perd en stabilité par rapport à Runge-Kutta, mais on peut stabiliser en utilisant un correcteur. Ceci augmente le coût (l'implémentation du programme dans matlab prend plus d'espace mémoire) et augmente le temps d'exécution par rapport à Runge-kutta. Les difficultés viennent d'une part d'initiation : pour les méthodes à 4 pas, 4 valeurs sont nécessaires pour initier la méthode. On peut les obtenir par une méthode de Runge-Kutta appliquée plusieurs fois. on peut aussi prendre une méthode de pas variables en commençant par un pas et montant progressivement à 4.

Il est clair d'après ce qu'on a vu que la méthode de Runge-kutta est plus performante que la méthode fournie par l'exemple "pc" en stabilité et en temps d'exécution.

Conclusion

Ce mémoire a été très enrichissant pour moi car il m'a permis de découvrir le domaine de la modélisation mathématique en biologie. Il m'a permis de voir comment appliquer tout ce qu'il est abstrait au domaine de biologie .

On s'intéresse premièrement à la modélisation des oscillations circadiennes de la protéine PER et de son ARNm , puis à la résolution numérique du système différentiel qui en découle en utilisant RK4 et un exemple A-B-M , nous avons remarqué que la méthode RK4 est plus performante et plus précise.

programme de Runge-kutta

```

function[x,y,z]=rungekuttah(a,b,x0,y0,z0,N,f1,f2,f3)
tic
x=zeros(1,N);
y=zeros(1,N);
z=zeros(1,N);
x(1)=x0;
y(1)=y0;
z(1)=z0;
h=(b-a)/N;
t=[a :h :b]';
for i=2 :N+1
xn1=x(i-1);
yn1=y(i-1);
zn1=z(i-1);
xn2=x(i-1)+h/2*f1(t(i-1),xn1,yn1,zn1);
yn2=y(i-1)+h/2*f2(t(i-1),xn1,yn1,zn1);
zn2=z(i-1)+h/2*f3(t(i-1),xn1,yn1,zn1);
xn3=x(i-1)+h/2*f1(t(i-1)+h/2,xn2,yn2,zn2);
yn3=y(i-1)+h/2*f2(t(i-1)+h/2,xn2,yn2,zn2);
zn3=z(i-1)+h/2*f3(t(i-1)+h/2,xn2,yn2,zn2);
xn4= x(i-1)+h*f1(t(i-1)+h/2,xn3,yn3,zn3);
yn4= y(i-1)+h*f2(t(i-1)+h/2,xn3,yn3,zn3);
zn4= z(i-1)+h*f3(t(i-1)+h/2,xn3,yn3,zn3);
x(i)=x(i-1)+h/6*(f1(t(i-1),x(i-1),y(i-1),z(i-1))+2*f1(t(i-1)+ h/2,xn2,yn2,zn2)+
2*f1(t(i-1)+h/2,xn3,yn3,zn3) +f1(t(i),xn4,yn4,zn4));
y(i)=y(i-1)+h/6*(f2(t(i-1),x(i-1),y(i-1),z(i-1))+2*f2(t(i-1)+h/2,xn2,yn2,zn2)
+2*f2(t(i-1)+h/2,xn3,yn3,zn3)+f2(t(i),xn4,yn4,zn4));
z(i)=z(i-1)+h/6*(f3(t(i-1),x(i-1),y(i-1),z(i-1))+2*f3(t(i-1)+h/2,xn2,yn2,zn2)
+2*f3(t(i-1)+h/2,xn3,yn3,zn3)+f3(t(i),xn4,yn4,zn4));
end
toc

```

end

```

function[x,y,z]=Adams4(a,b,x0,y0,z0,N,f1,f2,f3)
tic
dt=(b-a)/N;
x=zeros(1,N);
y=zeros(1,N);
z=zeros(1,N);
[u,v,w]=rangeputta(a,a+3*dt,x0,y0,z0,3,f1,f2,f3);
x(1:4)=u;
y(1:4)=v;
z(1:4)=w;
for i=5:N+1
tn=a+dt*(i-5);
xn=x(i-1);
yn=y(i-1);
zn=z(i-1);
k1=f1(tn,x(i-4),y(i-4),z(i-4));
k2=f1(tn+dt,x(i-3),y(i-3),z(i-3));
k3=f1(tn+2*dt,x(i-2),y(i-2),z(i-2));
k4=f1(tn+3*dt,xn,yn,zn);
g1=f2(tn,x(i-4),y(i-4),z(i-4));
g2=f2(tn+dt,x(i-3),y(i-3),z(i-3));
g3=f2(tn+2*dt,x(i-2),y(i-2),z(i-2));
g4=f2(tn+3*dt,xn,yn,zn);
h1=f3(tn,x(i-4),y(i-4),z(i-4));
h2=f3(tn+dt,x(i-3),y(i-3),z(i-3));
h3=f3(tn+2*dt,x(i-2),y(i-2),z(i-2));
h4=f3(tn+3*dt,xn,yn,zn);
x(i)=xn+(dt/24)*(55*k4-59*k3+37*k2-9*k1);
y(i)=yn+(dt/24)*(55*g4-59*g3+37*g2-9*g1);
z(i)=zn+(dt/24)*(55*h4-59*h3+37*h2-9*h1);
sx=x(i);
sy=y(i);
sz=z(i);
x(i)=xn+(dt/24)*(9*f1(tn+4*dt,sx,sy,sz)+19*k4-5*k3+k2);
y(i)=yn+(dt/24)*(9*f2(tn+4*dt,sx,sy,sz)+19*g4-5*g3+g2);
z(i)=zn+(dt/24)*(9*f3(tn+4*dt,sx,sy,sz)+19*h4-5*h3+h2);
end
toc
end

```

Bibliographie

- [1] Driss, Boularas, *équations différentielles*, 2001
- [2] Albert, Goldbeter, *Rythmes biologiques et thérapeutique : le sens de rythme*, Université Libre de Bruxelles, Belgique, 2004
- [3] François, Rouyer, *Chez la drosophile, les horloges circadiennes ont leurs propres yeux*
- [4] Eric, Goncalvès, *Méthodes, Analyse et calculs Numérique*, septembre 2005
- [5] M, Serge, A, BORIES, *Rythmes – Biorythmes*, 2016
- [6] Jean, Clairambault, *Modélisation dans le domaine biomédical (physiologie et biotechnologies)*, 2009-2010
- [7] L, Pujon-Menjouet, *Equations Différentielles Ordinaires et Partielles*, Université Claude Bernard, Lyon I
- [8] Jean-Pierre, Richard, *Systèmes Dynamiques stabilité*, 2012
- [9] Ralph, Chill, *Equations différentielles et stabilité*, 2007
- [10] Delphine Ropers, *Modélisation Mathématique en Biologie : Quand les gènes jouent la montre*, 15 mai 2013