

Modélisation des réseaux biologiques complexes

Projet : Etude de la dynamique d'un modèle pour l'horloge circadienne

Question 1 :

a)

-1) Montrons que l'ensemble positif est un invariant pour le système :

Champ de vecteur :

$$\text{I)} \frac{dP_{cy}}{dt} \Rightarrow \dot{a}_1 = a_2 m - a_3 P_{cy} - g_p P_{cy}$$

$$a_2 m \geq 0 \text{ donc } \frac{dP_{cy}(0)}{dt} \geq 0.$$

$$\text{II)} \frac{dP_{mu}}{dt} \Rightarrow \dot{a}_2 = a_3 P_{cy} - g_p P_{mu} - g_w P_{mu}$$

$$a_3 P_{cy} \geq 0 \text{ (voir I)} \text{ donc } \frac{dP_{mu}(0)}{dt} \geq 0.$$

$$\text{III)} \frac{dW}{dt} \Rightarrow \dot{a}_3 = 0 \text{ (car } W \text{ dans tous les termes)}$$

$$\text{donc } \frac{dW(0)}{dt} \geq 0$$

$$\Rightarrow \dot{a}_1 \geq 0$$

$$\text{IV)} \frac{dm}{dt} \checkmark = a_1 \frac{W^m}{K_1^m + W^m} - \cancel{\frac{m}{K_1^m}}$$

$$a_1 \frac{W^m}{K_1^m + W^m} \geq 0 \text{ donc } \frac{dm(0)}{dt} \geq 0$$

On a donc pour une condition initiale positive, des solutions $W(t)$, $m(t)$, $P_{cy}(t)$, $P_{mu}(t)$ qui restent positives pour tous temps t .
L'ensemble positif est un invariant pour le système.

b)

Afin de montrer qualitativement qu'un comportement oscillatoire est possible, un graphique représentant les différentes variables du modèle en fonction du temps a été construit (Figure 1). On observe sur ce graphique que toutes variables du modèle ont un comportement oscillatoire en fonction du temps. On peut alors penser que le modèle aura un comportement oscillatoire de manière générale.

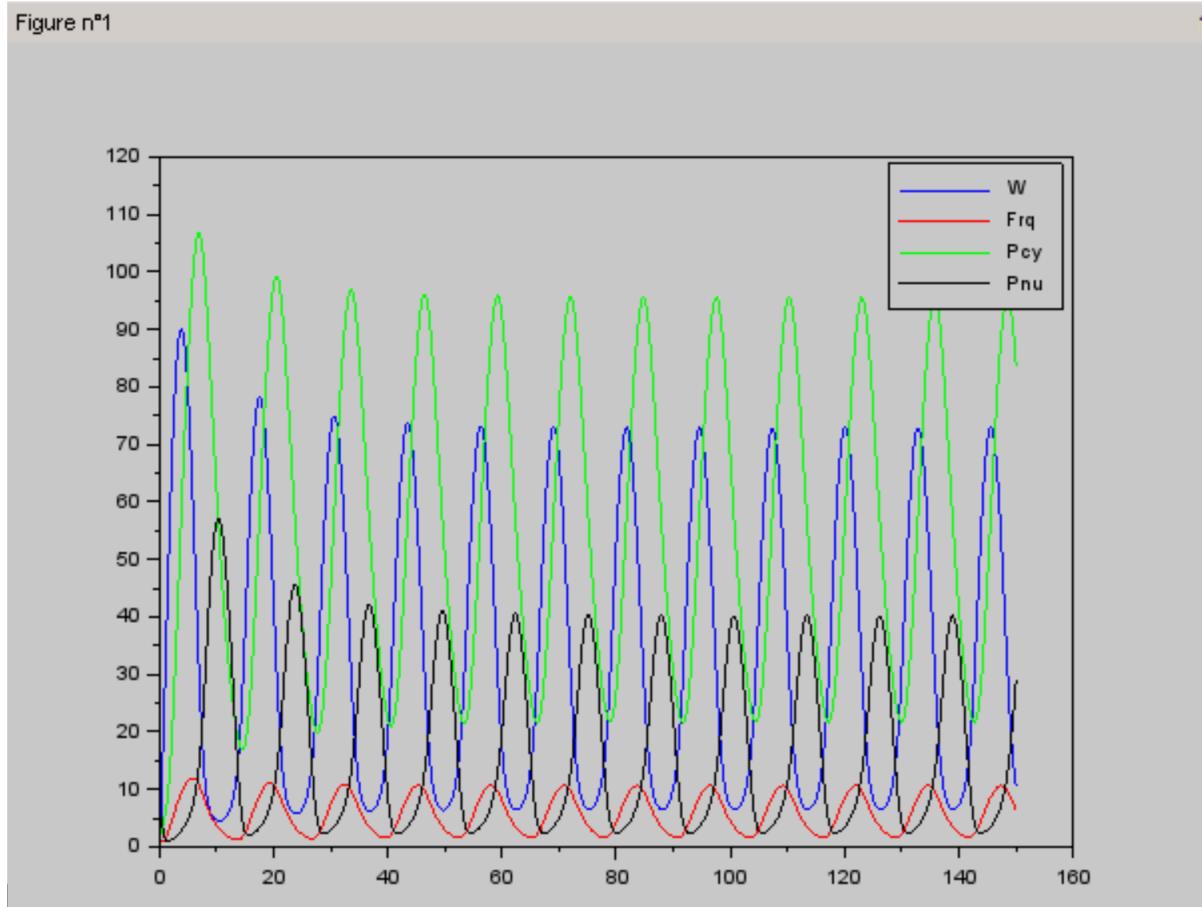


Figure 1: Représentation graphique des variables du modèle en fonction du temps

De plus, une étude des dérivées de chaque variable a été faite en fonction de leur valeur pour savoir si la vitesse de chaque variable laisse penser à un comportement oscillatoire.

Mention qu'un comportement oscillatoire est possible pour le système :

Pour W : Quand W est petit: Tous les termes de $\frac{dW}{dt}$ ont W dans $\frac{dW}{dt}$ sera

petit mais positif.

Quand W est grand: $a_4 \frac{W^m}{K_4^m + W^m}$ devient égal à $a_4 \times 1$ car W^m prend

la valeur de K_4^m .

les autres termes sont négatifs et contiennent du W donc $\frac{dW}{dt}$ sera négatif.

Pour m : Quand m est petit: $a_2 \frac{W^m}{K_4^m + W^m}$ prend la valeur donc $\frac{dm}{dt} \gg 0$.

Quand m est grand: $-j\omega m$ prend la valeur donc $\frac{dm}{dt} \ll 0$

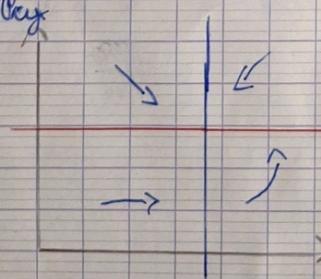
Pour P_{ay} : Quand P_{ay} est petit: $a_2 m$ prend la valeur donc $\frac{dP_{\text{ay}}}{dt} > 0$

Quand P_{ay} est grand: $-a_3 P_{\text{ay}}$ et $j\omega P_{\text{ay}}$ prennent la valeur donc $\frac{dP_{\text{ay}}}{dt} \ll 0$.

Pour $\frac{dP_{\text{mu}}}{dt}$: Quand P_{mu} est petit: $a_3 P_{\text{ay}}$ prend la valeur donc $\frac{dP_{\text{mu}}}{dt} \geq 0$

Quand P_{mu} est grand: $-j\omega P_{\text{mu}}$ et $-j\omega P_{\text{mu}}$ prennent la valeur donc $\frac{dP_{\text{mu}}}{dt} \leq 0$.

Représentation:
exemples avec P_{ay}
et m)



On a un comportement qui semble pouvoir être oscillatoire par ces variables.

De plus étant donné que toutes les variables ont une dérivée négative quand elles ont une valeur élevée et une dérivée positive quand elles ont une valeur faible, cela laisse penser à un comportement oscillatoire.

Question 2 : à partir du graphique Figure 2, nous pouvons dire que les deux courbes se croisent en un point d'équilibre, où les taux de variation des variables sont nuls pour toutes les variables.

Voici tout d'abord la démonstration mathématique :

$$f_2(x) = 0 \Leftrightarrow m^* = \frac{\alpha_2}{\gamma_m} \frac{(w^*)^m}{K_4^m + (w^*)^m}$$

$$f_3(x) = 0 \Leftrightarrow P_{cy}^* = \frac{\alpha_2}{\alpha_2 + \gamma_p} m^*$$

$$f_4(x) = 0 \Leftrightarrow P_{mu}(\gamma_p + \gamma_w) = \alpha_3 P_{cy}$$

$$\boxed{P_{mu}^* = \frac{\alpha_3}{\gamma_p + \gamma_w} \times P_{cy}^* = \frac{\alpha_3}{\gamma_p + \gamma_w} \times \frac{\alpha_2}{\alpha_2 + \gamma_p} \times \frac{\alpha_2}{\gamma_m} \times \frac{(w^*)^m}{K_4^m + (w^*)^m}}$$

$$f_1(x) = 0 \Leftrightarrow w/a_4 \frac{w^{m-2}}{K_4^m + w^m} - \gamma_p - \gamma_{P_{mu}} = 0$$

$$\Leftrightarrow w^* = 0 \quad \vee \quad \boxed{P_{mu}^* = \frac{1}{\gamma} \left(a_4 \frac{(w^*)^{m-2}}{K_4^m + (w^*)^m} - \gamma_p \right)}$$

$\downarrow g_2(w^*)$

Calcular la raíz de $g_2(w^*)$:

$$\frac{dg_2}{dw} = 0 \Leftrightarrow \underbrace{\frac{a_4}{\gamma} \frac{(m-1)w^{m-2}(K_4^m + w^m) - w^{m-1} \times n w^{n-1}}{(K_4^m + w^m)^2}}_{\text{cancelar}} = 0$$

$$\frac{a_4}{\gamma} \frac{(m-1)K_4^m w^{m-2} + (m-1)w^{2m-2} - nw^{2m-2}}{(K_4^m + w^m)^2} = 0$$

$$\rightarrow \text{Resuelto} \Rightarrow 0, \text{numerador} = 0 \rightarrow (m-1)K_4^m w^{m-2} - w^{2m-2} = 0$$

$$w^{m-2} / (m-1)K_4^m - w^m = 0$$

$$\Leftrightarrow w = 0 \quad \vee \quad w_{men} = (m-1)^{1/m} K_4$$

$$g_z(W_{\max}) = \frac{1}{\gamma} \left(\frac{\frac{m-1}{m} K_4^{m-1}}{K_4^m + (m-1)K_4^m} - \gamma_p \right)$$

le cas, $m=2$: $W_{\max} = K_4$

$$g_z(W_{\max}) = \frac{1}{\gamma} \left(\frac{a_4}{K_4} \frac{K_4^2}{K_4^2 + K_4^2} - \gamma_p \right) = \frac{1}{\gamma} \left(\frac{1}{2} \frac{a_4}{K_4} - \gamma_p \right) > 0$$

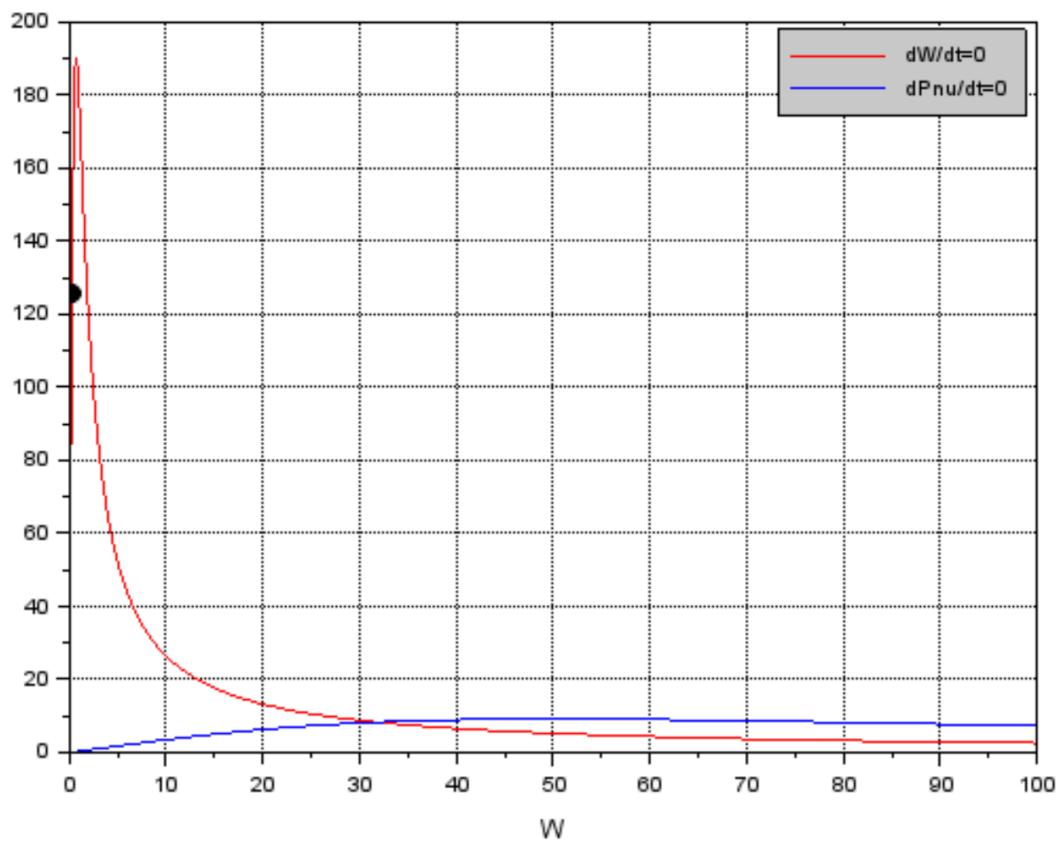


Figure 2: Point d'équilibre trouvé avec une équation du modèle exprimé en fonction de W

Notre point d'équilibre semble être mal placé graphiquement il devrait se situer aux alentours de 27, nous pouvons donc chercher le point d'équilibre de manière numérique pour affiner notre résultat.

Nous pouvons donc ensuite étudier la stabilité de ce point d'équilibre en calculant à partir de scilab les valeurs propres de la matrice jacobienne correspondante.

on obtient donc $W_{st} = 0.27 * 10 = 27$ et $feq = 0$ donc le modèle circadien est valide,
On a ensuite calculé les valeurs propres des matrices jacobiniennes correspondantes :
donc pour la matrice jacobienne on obtient

-0.01+0.i
-0.01+0.i

-0.071+0.i

-0.4+0.i

ici toutes les valeurs propres ont une partie réelle négative. Ainsi l'état initial est asymptotiquement stable.

Nous pouvons ensuite faire la matrice à $W_{st} = P_{c,st} = P_{n,st} = m_{st} = 0$:
on obtient donc

0+0.i

0+0.i

-0.071+0.i

-0.4+0.i

et les valeurs d'intérêts :

$$m_{st} = (a_1/gM) * (W_{st}^n / (W_{st}^n + K_1^n));$$

$$P_{c,st} = (a_2 / (a_3 + gP)) * m_{st};$$

$$P_{n,st} = (a_3 / (gP + \gamma * W_{st})) * P_{c,st};$$

sont donc 0.0005936, 0.0058519 et 0.080544 qui correspondent aux concentrations à l'équilibre du système pour $W_{st} = 0.27$

Question 3 :

La période a été calculée grâce à une analyse de tous les points d'intersection entre une droite theta et la courbe du modèle pour une des variables (ici nous avons pris la courbe de W en fonction du temps). La droite theta est égale à la moitié de l'amplitude des oscillations.

Une fois les temps de tous les points d'intersection déterminés, nous avons fait une moyenne des temps obtenus $((t_{i+1}-t_i)$ afin d'avoir la période.

A noter que nous avons sélectionné seulement les points d'intersection qui étaient dans la phase montante ($P_m(t)$ augmente) et que nous avons pris les valeurs une fois que la trajectoire était dans son cycle oscillatoire.

Sur scilab, afin de déterminer un point d'intersection entre theta et la courbe, nous avons cherché tous les ensembles de deux points qui étaient l'un au-dessus de la droite theta et l'autre en dessous de la droite theta.

La période trouvée est de 12.755714 heures.

Question 4 :

Afin de chercher les paramètres qui influencent le plus le modèle et en particulier la période, nous avons calculé les valeurs S_j/S pour tous les paramètres (variabilité de la période en fonction d'un changement de 10% de la valeur d'un paramètre).

Les résultats sont les suivants :

$a_1=0.2071429$

$a_2=0.2367347$

a3=-8.1632653
a4=-0.0285714
K1=-3.6190476
K4=-17.928571
 γ =-37.142857
 γ_m =-0.0211429
 γ_P =0.2857143
n=-1.776D-14

On a donc a1, a2, a4, γ_m , γ_P et n qui influencent peu le système ($S_j/S < 1$). Et a3, K4 et γ qui influencent beaucoup le système, avec γ le paramètre qui influence le plus le système. Ce sont donc ces 3 derniers paramètres auxquels le système est le plus sensible.

Question 5 :

Grâce à la fonction coût on obtient donc le jeu de paramètres optimaux offrant une meilleure concordance entre le modèle et les données expérimentales. Ces paramètres optimisés fournissent une représentation améliorée du système biologique étudié. Néanmoins le code que nous avons utilisé renvoie une erreur d'indice liés au paramètres d'entrée de la fonction. Nous n'obtenons donc pas les paramètres optimisés et nous nous contenterons donc uniquement des paramètres initiaux suggérés pour nos prochains tests.

Question 6 :

Après avoir normalisé les données expérimentales et les données du modèle en fonction de leur maximum, on obtient les figures 10, 11 et 12.

Tout d'abord étudions les propriétés du modèle pour l'ARNm (figure 10). On observe d'abord qu'une oscillation est présente à la fois dans le modèle ainsi que dans les valeurs expérimentales. C'est un point positif du modèle. Cependant, on observe que la période expérimentale semble plus longue que celles du modèle (20h contre 15h dans le modèle). De plus, on observe un maximum relatif beaucoup plus élevé pour les données. Le minimum relatif est aussi plus élevé.

Ensuite, étudions les propriétés du modèle pour les protéines totales (figure 11). On observe d'abord qu'une oscillation est présente à la fois dans le modèle ainsi que dans les valeurs expérimentales. C'est un point positif du modèle. Cependant, on observe que la période expérimentale semble plus longue que celles du modèle (17h contre 13h dans le modèle). De plus, on observe un maximum relatif plus élevé pour les données. Le minimum relatif est aussi plus élevé.

Enfin, étudions les différences de phases entre protéines et ARNm (figure 12). On observe cette fois-ci une bonne cohérence entre le modèle et les données. En effet, on voit que dans les deux cas on a d'abord une augmentation de l'ARNm avant d'avoir une augmentation des protéines : on observe une opposition de phase entre ARNm et protéine dans le modèle et les données.

En conclusion, le modèle représente plutôt bien les données obtenues. En guise d'amélioration, il faudrait augmenter la période du modèle pour qu'elle soit plus cohérente

avec la réalité. Pour ce faire, on pourrait baisser a_3 , K_4 ou y qui sont des paramètres qui influencent beaucoup la période (ces paramètres diminuent la période). Ainsi, on pourrait avoir un meilleur modèle.

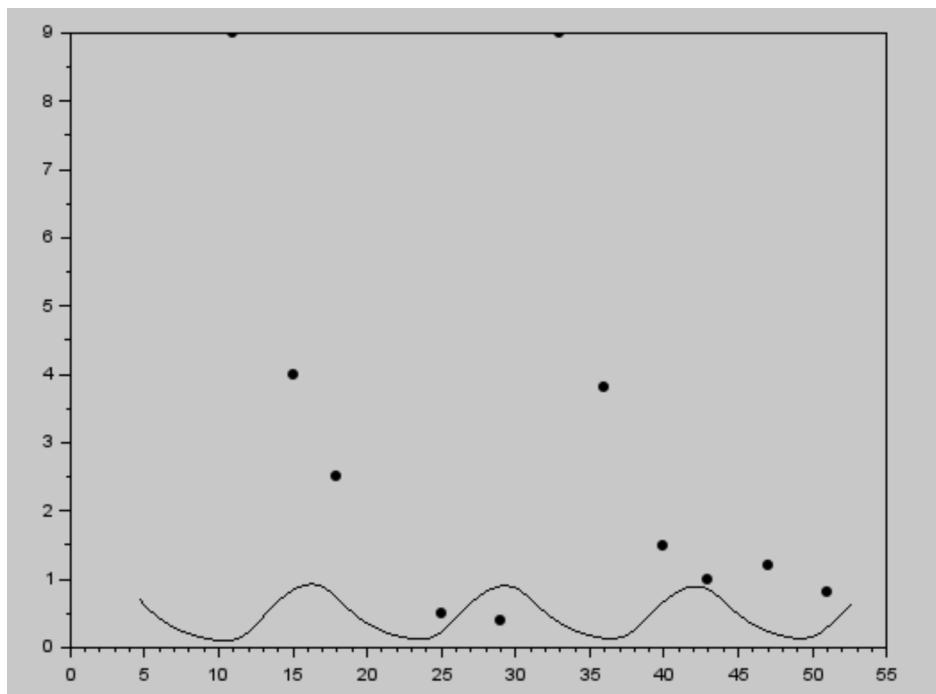


Figure 10: Représentation graphique de l'ARNm en fonction du temps. Avec les valeurs expérimentales en pointillé et les valeurs du modèle en ligne.

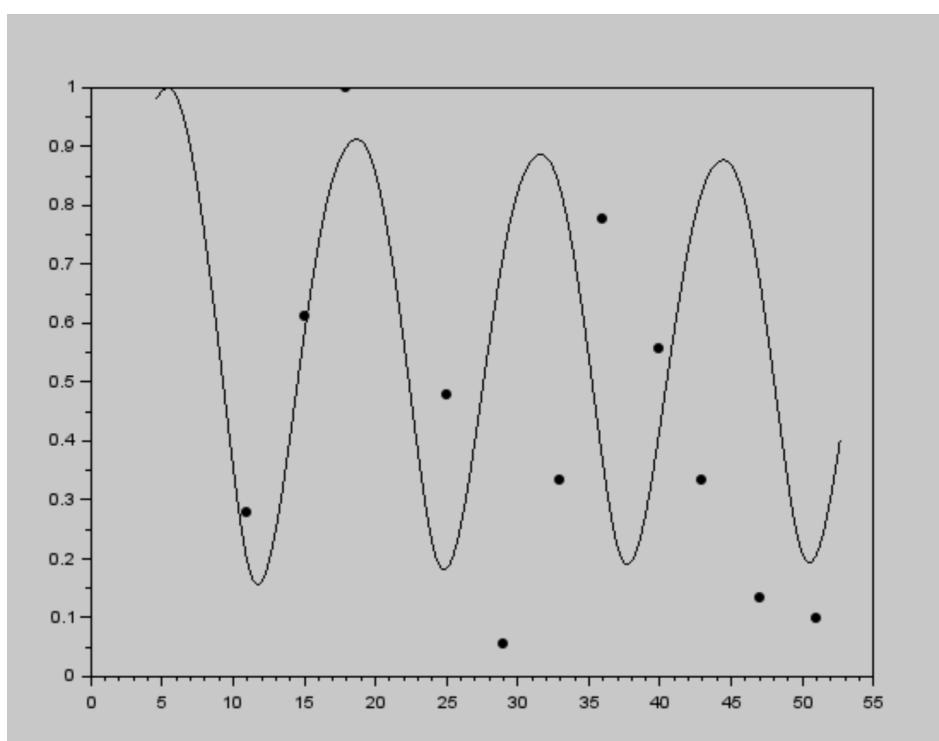


Figure 11: Représentation graphique des protéines totales en fonction du temps. Avec les valeurs expérimentales en pointillé et les valeurs du modèle en ligne.

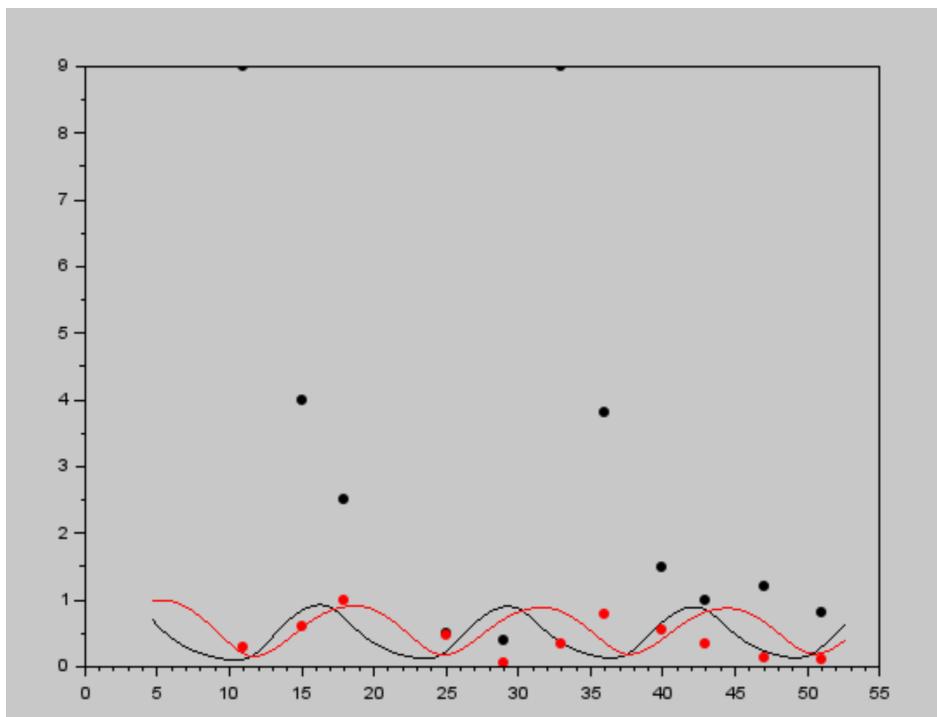


Figure 12: Représentation graphique des protéines totales et ARNm en fonction du temps. Avec les valeurs expérimentales en pointillé et les valeurs du modèle en ligne, et les protéines en rouge et les ARNm en noir.

b) Nous pouvons enfin représenter graphiquement l'évolution des périodes en fonction du paramètre A3 pour les paramètres initiaux suggérés.

Nous obtenons une courbe descendante (en rouge) puis qui continue en palier. On trouve donc un impact très fort de a3 sur les périodes lorsque celui-ci est petit, de 0 à 1. Puis le facteur rentre moins en compte. De ce fait, nous pouvons confirmer les paramètres de départ pour les différents facteurs en évaluant leur impact.

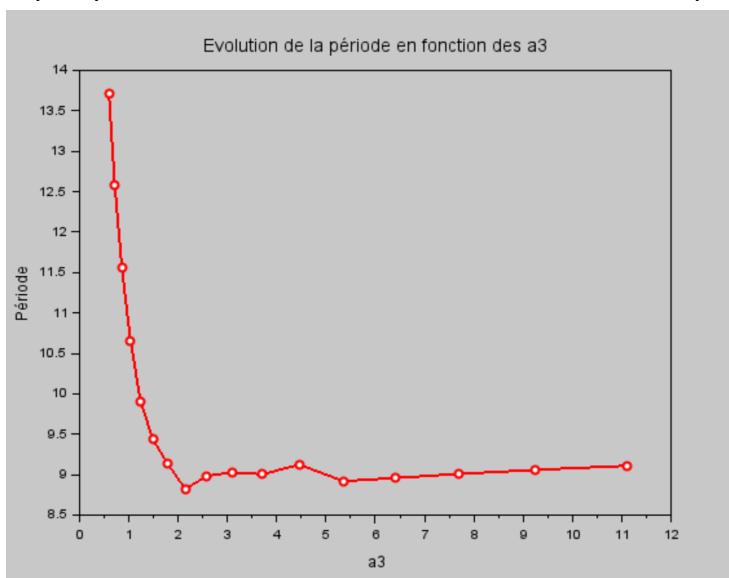


Figure 13: Représentation graphique de l'évolution de la période en fonction du facteur a3 par 20%.