Outils de simplification des gros systèmes d'équations différentielles

Elisabeth Pécou Institut de Mathématiques de Bourgogne

Contexte biologique

• Voies métaboliques régulées au niveau génétique.

• Données: mesures expérimentales des concentrations de métabolites et de l'expression des gènes en fonction de variations de l'environnement.

Modèle continu

• Ensemble d'équations différentielles;

$$dx_i/dt = f_i(x_1, x_2, ..., x_n)$$

- Variables x_i:
 - Concentration des métabolites,
 - Taux d'expression des gènes (concentration en mARN).
- Fonctions f_i données par la cinétique chimique (ex: Michaelis-Menten, Hill).

Le modèle continu se justifie:

- Combine génétique et métabolique (donc bien adapté au types de données);
- Mise en place des équations peut être automatisée (« bilan de masse » à chaque sommet).

Ce qu'on attend du modèle continu

- Prédiction du comportement en fonction des conditions initiales;
- Test des hypothèses de biologistes sur la configuration du réseau.

==> QUALITATIF

Difficultés

1. Paramètres des fonctions cinétiques:

Nombreux et mal définis par les expériences.

2. Nombre de variables!

Méthodes de réduction

- Approximation à l'état d'équilibre
- Exemple: succession de réactions non régulées.
- Décomposition en sous-systèmes avec des règles pour la recomposition de la dynamique globale par les dynamiques locales.
- Dynamiques lentes-rapides.

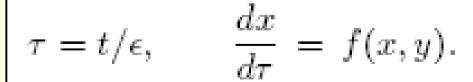
Dynamiques lentes-rapides

- Plusieurs échelles de temps (ex: réaction métabolique/transcription et traduction d'une protéine régulatrice);
- La dynamique rapide converge vers un état d'équilibre.
- Exemple: variables métaboliques (rapides)/ variables génétiques (lentes).

Perturbations singulières

$$\begin{cases} \epsilon \frac{dx}{dt} = f(x,y) \\ \frac{dy}{dt} = g(x,y) \\ x(0) = \alpha, \ y(0) = \beta \end{cases}$$

$$f(\xi(y), y) = 0$$



$$\frac{dy}{dt} = g(\xi(y), y).$$

Résultat de théorie des perturbations singulières:

- Après un temps de transition rapide, la dynamique globale est approchée par la dynamique sur la variété lente
- « Théorème »:

Le rôle de la régulation génique est de déplacer les valeurs des concentrations à l'équilibre