



# MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DE LA FORMATION DES MOTIFS

Oualid  
El Guettabi

# INTRODUCTION



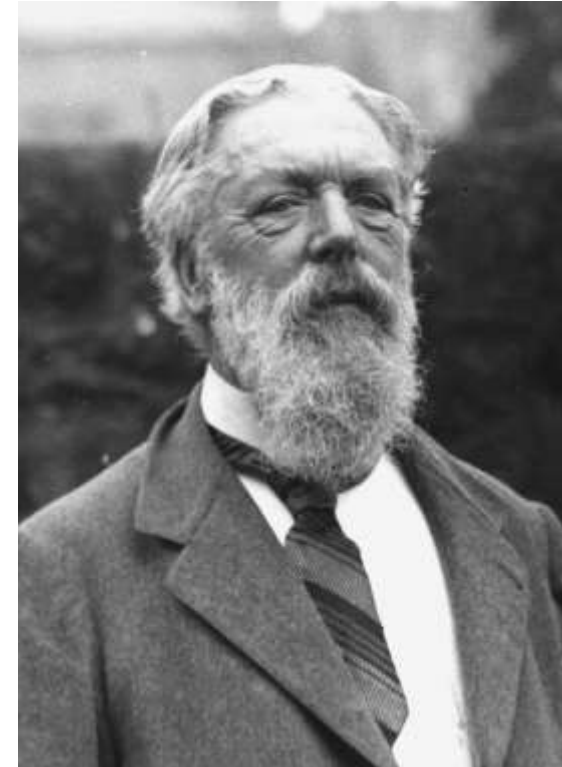
N'est-il pas possible qu'il existe un seul mécanisme simple expliquant l'apparition des motifs sur le pelage des animaux ?

# PLAN

■ Un peu d'Histoire	4
■ Modélisation qualitative	6
■ Modélisation quantitative	8
■ Structures de Turing	10
■ Principe de la simulation	13
■ Applications	18
■ Réalisation expérimentale	30

# UN PEU D'HISTOIRE

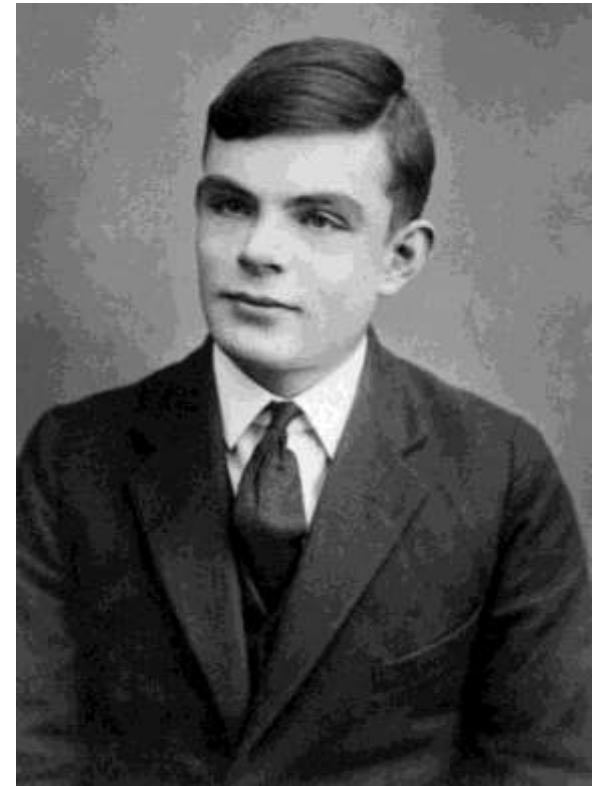
En 1917, le mathématicien et biologiste D'Arcy Thompson publie un ouvrage fondateur intitulé *On Growth and Form*, dans lequel il met l'accent sur l'importance des mathématiques et de la physique dans l'exploration du monde du vivant, au lieu de privilégier évolution et sélection naturelle comme le font les biologistes.



D'Arcy Thompson  
[ongrowthandform.org](http://ongrowthandform.org)

# UN PEU D'HISTOIRE

En 1952, le fameux mathématicien Alan Turing publie un article pionnier, « The Chemical Basis of Morphogenesis », (Bases chimiques de la morphogénèse) montrant que des réactions entre certaines substances, qu'il appelle morphogènes (responsables de forme) couplées à des processus de diffusion, peuvent donner naissance à des motifs spatiaux hétérogènes, ce qui s'avère être un modèle intéressant expliquant la formation des motifs sur la peau animale.



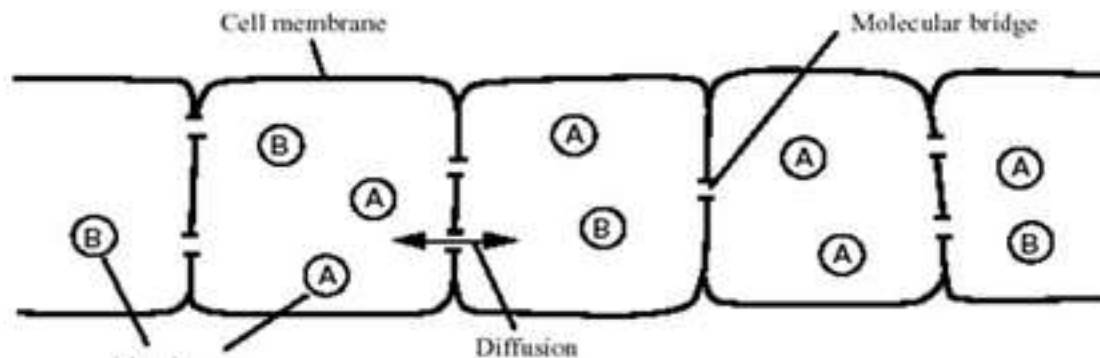
Alan Turing,  
Wikimedia Commons

# MODÉLISATION QUALITATIVE

## RÉACTION-DIFFUSION DE TURING

Sachant que chez la plupart des mammifères les motifs se forment pendant la croissance de l'embryon, Alan Turing a proposé un modèle simplifié de ce dernier, focalisé sur les cellules et leurs interactions. Le modèle repose sur les hypothèses suivantes :

- Les cellules sont supposées de taille fixe : leur croissance est négligée.
- Tout aspect mécanique est ignoré, seuls les aspects chimiques sont pris en compte.
- Les substances chimiques (morphogènes) réagissent et diffusent entre les cellules.



Représentation simplifiée des interactions intercellulaires, Pattern Formation by Reaction-Diffusion, A.Sacan & S.Girgin

# MODÉLISATION QUALITATIVE

## RÉACTION-DIFFUSION DE TURING

- La réaction: Dans le processus de formation de motifs, les morphogènes sont sous forme de pigments biologiques, et réagissent, dans la plupart des cas, suivant un modèle activateur-inhibiteur (pour 2 réactifs) :
  - L'activateur active sa propre production et celle de l'inhibiteur.
  - L'inhibiteur inhibe la production de l'activateur.<sup>1</sup>
- La diffusion: La diffusion est un phénomène qui résulte du mouvement aléatoire des molécules, causant ainsi leur dispersion. La diffusion est un processus homogénéisant, elle tend à disperser uniformément les molécules dans un milieu donné.

1. Patrick de Kepper, Morphogenèse chimique: les réactions créatrices de rythmes et de formes.



# MODÉLISATION QUANTITATIVE

## ÉTUDE MATHÉMATIQUE

- Réaction : Les variations de concentrations des substances seront décrites par des lois de vitesse. Pour un morphogène de concentration  $c$  :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = f(c) \text{ où } f \text{ est une fonction réelle (non linéaire).}$$

- Diffusion: Les variations de concentrations dues au phénomène de diffusion seront liées au courant de matière traversant une zone donnée par le biais de la loi de Fick :

$$\vec{J} = -D \cdot \overrightarrow{\text{grad}}(c) = -D \cdot \vec{\nabla} c$$

Où  $\vec{J}$  est le vecteur densité de courant de matière, et  $D$  le coefficient de diffusivité.



# MODÉLISATION QUANTITATIVE

## ÉTUDE MATHÉMATIQUE

Soit  $S$  une surface orienté de l'intérieur vers l'extérieur, renfermant un volume  $V$ . On écrit une loi de conservation indiquant que le taux de variation de la quantité de matière est égal à la somme du taux de matière traversant  $S$  et le taux de la matière créée au sein de  $V$ . Ainsi :

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V c(M, t) dv = - \iint_S \vec{J} \cdot \overrightarrow{dS} + \int_V f(c, M, t) dv$$

Le signe (-) est dû à l'orientation de la surface.

On montre, en utilisant le théorème du flux-divergence et la loi de Fick:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot \nabla^2 c + f(c, M, t)$$

C'est l'équation différentielle décrivant le processus de réaction-diffusion.

Dans la pratique, on s'arrange pour que  $c$  soit sans dimension.

# STRUCTURES DE TURING

## INSTABILITÉ DUE À LA DIFFUSION

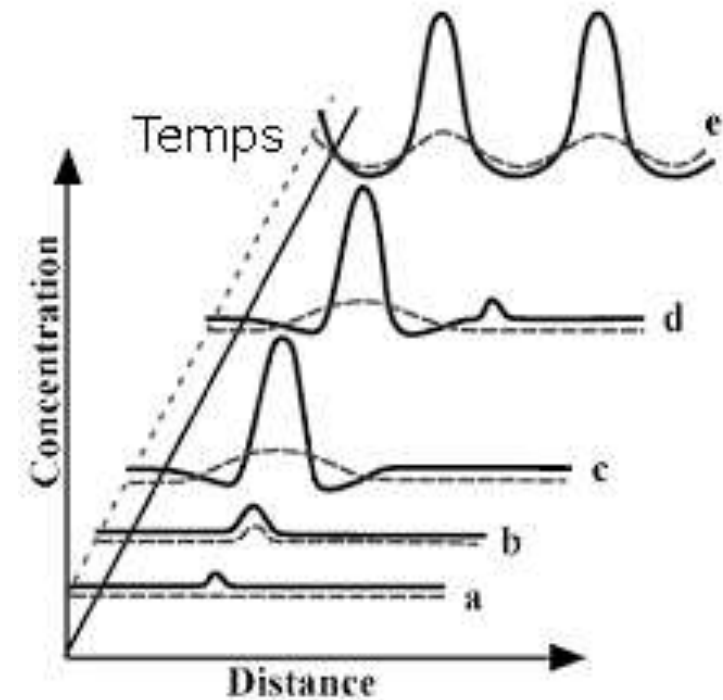
Bien que la diffusion soit un processus homogénéisant, le couplage réaction-diffusion peut conduire à une rupture d'homogénéité spatiale : c'est l'instabilité de Turing.

On considère deux morphogènes  $A$  et  $I$  (activateur et inhibiteur). Si en l'absence de diffusion, le système formé par  $A$  et  $I$  tend vers un état d'équilibre stable et uniforme, alors, dans certaines conditions, des motifs spatiaux inhomogènes apparaissent si la diffusion est introduite.

# STRUCTURES DE TURING

## INSTABILITÉ DUE À LA DIFFUSION

- Le système est initialement homogène. On suppose qu'il y ait localement une petite fluctuation augmentant la concentration de A (a)
- A augmentera, et par diffusion, il va chercher à s'étaler, mais il ne s'étalera pas très loin rapidement (b)
- I augmente aussi, mais diffuse plus vite, donc il s'étale beaucoup plus loin : sa concentration devient déficitaire au centre, et excédentaire sur la périphérie (c)
- Ce qui laisse le pic de A augmenter, jusqu'à ce que sa vitesse de production soit compensée par la diffusion. Par contre ce pic de A ne peut pas se propager, car il rentre dans une zone avec un excédent de I (d)
- Le processus décrit prend place sur tout le domaine, ce qui laisse apparaître une répartition alternée de pics de A et I : c'est un motif de Turing.



**Evolution locale de la concentration de A et I**  
**D'après: From Sustained Oscillations to Stationary**  
**réaction-diffusion patterns**

$$D_A \ll D_I$$

# STRUCTURES DE TURING

## INSTABILITÉ DUE À LA DIFFUSION

C'est une instabilité spatiale : le système perturbé ne revient pas à son état d'équilibre homogène. Cependant, le système se stabilise temporellement : il atteint un état stationnaire.

# PRINCIPE DE LA SIMULATION

## RÉSOLUTION NUMÉRIQUE DE L'ÉQUATION DIFFÉRENTIELLE ET REPRÉSENTATION DES MOTIFS

Les équations de réaction-diffusion sont des équations différentielles partielles non linéaires, ce qui fait qu'elles n'ont pas de solution analytique en général. Alors, pour étudier l'évolution spatio-temporelle des morphogènes, on a recours à la **méthode des différences finies**, qui consiste à estimer les valeurs des solutions des équations dans un espace-temps discrétisé.

# PRINCIPE DE LA SIMULATION

## RÉSOLUTION NUMÉRIQUE DE L'ÉQUATION DIFFÉRENTIELLE ET REPRÉSENTATION DES MOTIFS

Nous utiliserons cette méthode pour résoudre des systèmes à réaction-diffusion de 2 morphogènes en dimension 2.

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \cdot \nabla^2 u + F(u, v)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \cdot \nabla^2 v + G(u, v)$$

Le domaine spatial discrétisé serait représenté par une grille (matrice) NxN, où chaque case (de dimension h, qui est le pas de discrétisation) contiendra des valeurs de concentrations des deux morphogènes.

# PRINCIPE DE LA SIMULATION

## RÉSOLUTION NUMÉRIQUE DE L'ÉQUATION DIFFÉRENTIELLE ET REPRÉSENTATION DES MOTIFS

### Laplacien discret

$c(x,y)$  est la concentration d'un morphogène en une case de coordonnées  $(x,y)$ . Développement de Taylor:

$$c(x + h, y) = c(x, y) + h \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{h^2}{2} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

$$c(x - h, y) = c(x, y) - h \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{h^2}{2} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

$$c(x, y + h) = c(x, y) + h \frac{\partial c}{\partial y} + \frac{h^2}{2} \frac{\partial^2 c}{\partial y^2}$$

$$c(x, y - h) = c(x, y) - h \frac{\partial c}{\partial y} + \frac{h^2}{2} \frac{\partial^2 c}{\partial y^2}$$

		$c(x,y+h)$		
	$c(x-h,y)$	$c(x,y)$	$c(x+h,y)$	
		$c(x,y-h)$		

D'où la formule du laplacien discret :

$$\nabla^2 c(x, y) = \frac{d^2 c}{dx^2} + \frac{d^2 c}{dy^2} = \frac{c(x + h, y) + c(x - h, y) + c(x, y + h) + c(x, y - h) - 4c(x, y)}{h^2}$$



# PRINCIPE DE LA SIMULATION

## RÉSOLUTION NUMÉRIQUE DE L'ÉQUATION DIFFÉRENTIELLE ET REPRÉSENTATION DES MOTIFS

Les 2 morphogènes  $u$  et  $v$  seront alors représentés par 2 matrices  $U$  et  $V$  dont les coefficients sont les valeurs de  $u$  et  $v$ . On note  $\Delta t$  le pas du temps. Alors les matrices  $U$  et  $V$  seront mises à jour avec un pas temporel  $\Delta t$ . Ainsi :

$$U' = U + (D_u \nabla^2 u + F(U, V)) \Delta t$$

$$V' = V + (D_v \nabla^2 v + G(U, V)) \Delta t$$

$U'$  et  $V'$  étant les matrices  $U$  et  $V$  après mise à jour.

Notons également que pour que ce schéma numérique soit stable, il faut que les pas de discrétisation vérifient certaines conditions. En général il faut que  $h$  et  $\Delta t$  soit assez petits.

# PRINCIPE DE LA SIMULATION

## LE CODE

- L'algorithme de simulation serait implémenté en langage **Python**. La bibliothèque **Numpy** serait utilisée pour réaliser les calculs matriciels, et **Matplotlib** pour tracer les résultats.
- On déclare les différents paramètres du système : les diffusivités, les fonctions de la cinétique réactionnelle, taille du domaine (de la matrice), le pas spatial et le pas temporel.
- On écrit la fonction renvoyant le laplacien d'une fonction à 2 variables représentée par une matrice, en utilisant la formule déjà retrouvée.
- On déclare les matrices U et V, comme étant des matrices de mêmes coefficients (des matrices remplies de 1 par exemple, en utilisant **numpy.ones**), puis on déclenche une perturbation (aléatoire en utilisant **numpy.random.rand**).
- On effectue  $n$  itérations (pour une simulation de durée  $n\Delta t$ ) mettant à jour à chaque fois les valeurs de U et V à partir des valeurs initiales, tout en respectant des conditions aux limites du domaine (conditions périodiques, conditions de Neueman ...).
- Enfin, on représente les matrices en utilisant la fonction **matshow** de **Matplotlib**.

# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE DANIEL THOMAS

On se propose de simuler le système de D. Thomas, dont les fonctions de la cinétique relèvent de la réalité expérimentale de réactions biochimiques impliquant des enzymes. Formules extraites de *Mathematical Biology* de J. D. Murray:

$$\frac{\partial u}{\partial x} = \nabla^2 u + \gamma f(u, v)$$

$$\frac{\partial v}{\partial x} = d \nabla^2 v + \gamma g(u, v)$$

Avec  $f(u, v) = a - u - h(u, v)$        $g(u, v) = \alpha(b - v) - h(u, v)$

$$h(u, v) = \frac{\rho uv}{1 + u + Ku^2}$$

$a$ ,  $b$ ,  $\alpha$ ,  $\rho$  et  $K$  sont des constantes positives. Le facteur  $d$  est le rapport de diffusivités, il doit être très supérieur à 1 pour que l'instabilité de Turing soit possible. Le facteur  $\gamma$  mesure l'échelle du domaine de la simulation.

# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE DANIEL THOMAS

Ce système permet de représenter une variété de motifs observés sur les mammifères, notamment en variant  $\gamma$ .

On simule le système en utilisant les valeurs de paramètres suivants (D'après Murray):

a	b	A	$\rho$	K	d
92	64	1,5	18,5	0,1	7

# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE DANIEL THOMAS

On prend  $\gamma = 2000$  (mesure de la taille de l'embryon lors de la formation du motif).

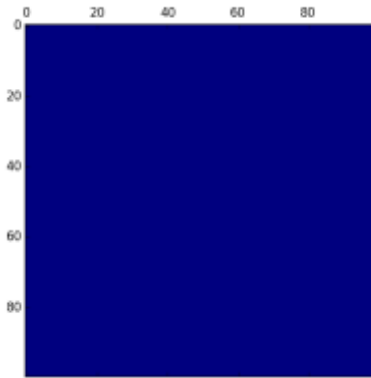
On réalise la simulation sur une matrice d'ordre  $N=100$ . Les valeurs du pas spatial et temporel assurant la stabilité du schéma numérique sont :  $h=0.02$  (en unité de longueur) et  $dt = 10^{-5}$  (en unité de temps).

L'état homogène initial est  $u=10$  et  $v=9$ . On ajoute un bruit aléatoire appartenant à  $[0,0.01]$ . Les conditions aux limites seront les conditions de Neumann et périodiques.

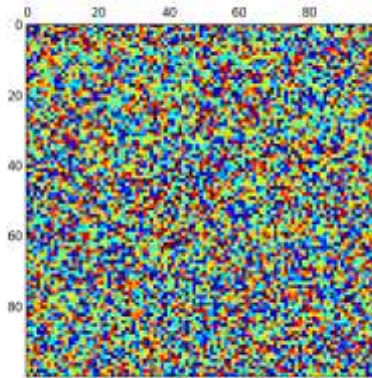
# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE DANIEL THOMAS

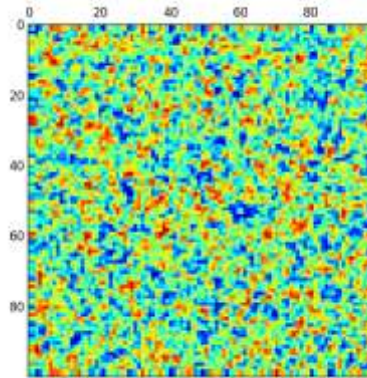
Au cours de 1000 itérations, on obtient les figures suivantes : ( $i$  représente le numéro de l'itération)



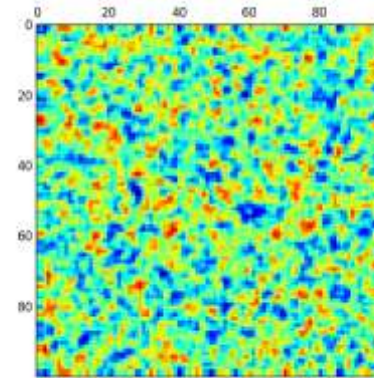
Etat initial homogène



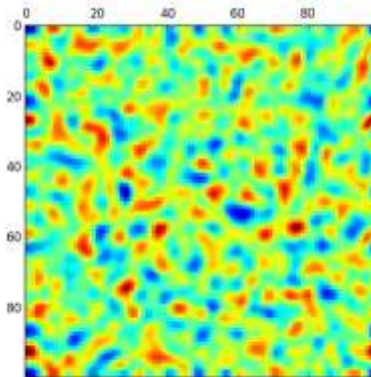
Ajout du bruit



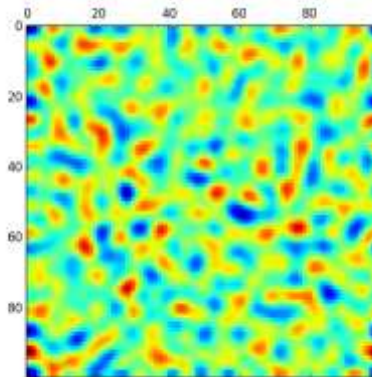
$i = 10$



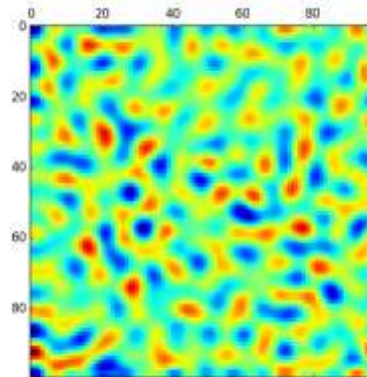
$i = 20$



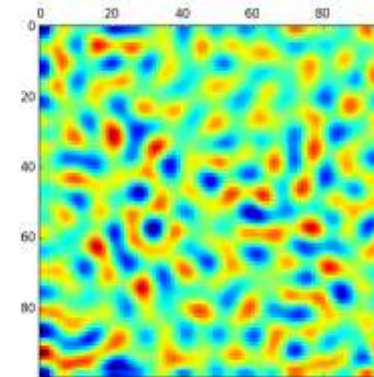
$i = 100$



$i = 200$



$i = 500$

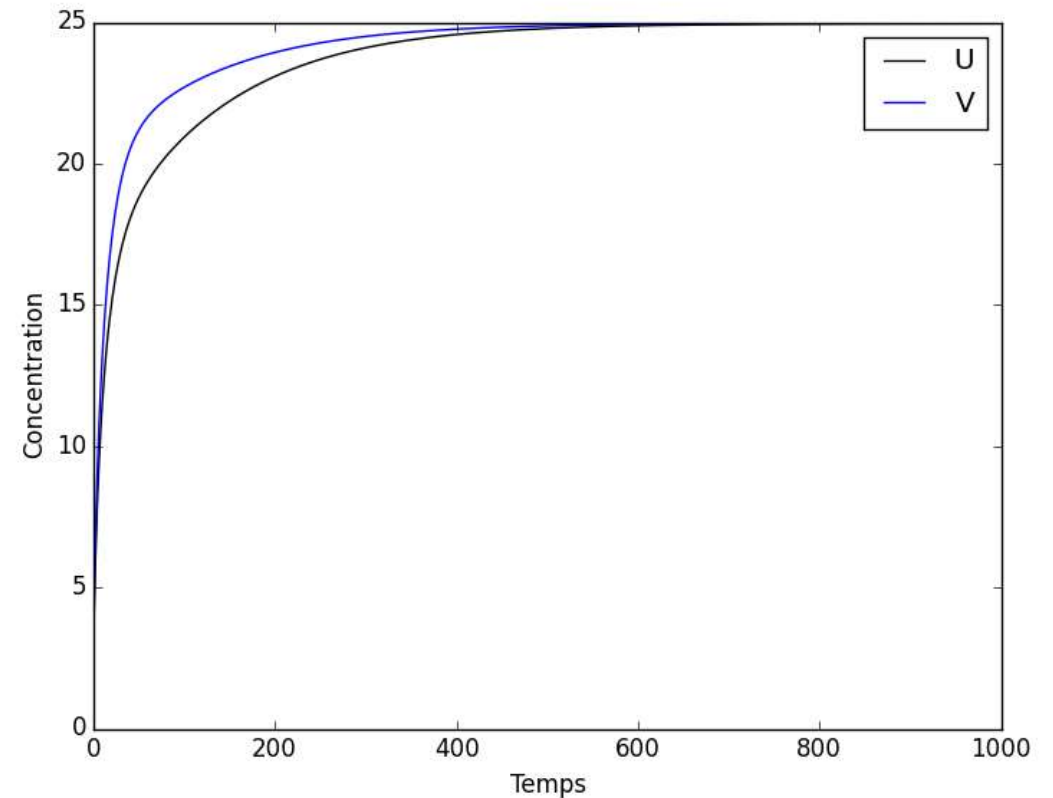


$i = 1000$

# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE DANIEL THOMAS

- A partir d'un système initial homogène, on obtient un système hétérogène stationnaire.
- On remarque que le motif devient de plus en plus net.
- Les concentrations des 2 morphogènes varient au début avec à peu près de la même vitesse, avant que  $v$  ne prenne le dessus sur  $u$ . On reconnaît alors que  $u$  est l'activateur, et  $v$  l'inhibiteur. Le système atteint un état stationnaire.

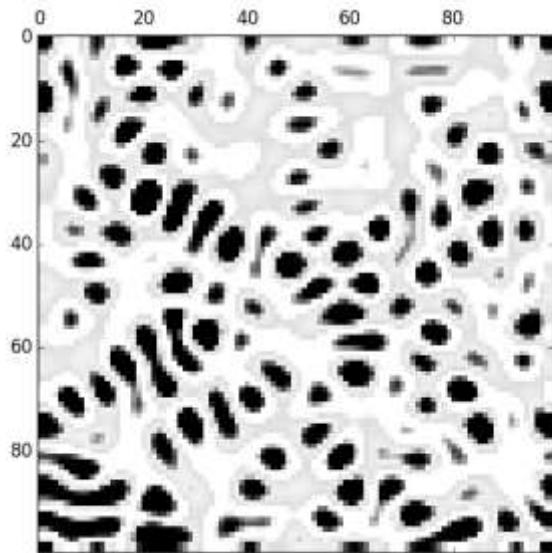


Evolution temporelle des concentrations

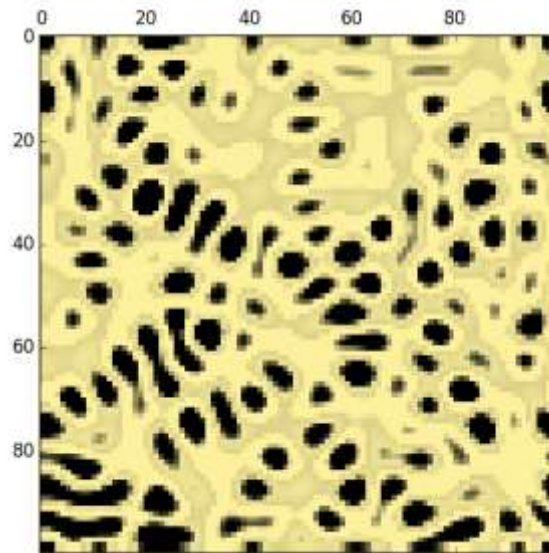


# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE DANIEL THOMAS



Ajout d'un filtre noir et blanc



Ajout d'un filtre jaunâtre

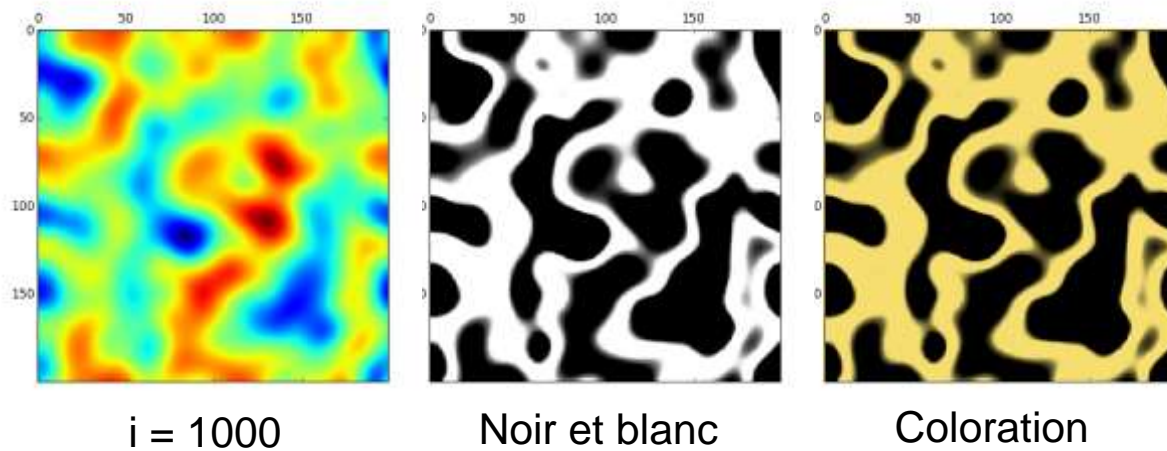


*Acinonyx jubatus jubatus*, Wikimedia Commons

Après avoir ajouté des filtres par Adobe Photoshop, On voit bien la correspondance approximative entre le résultat de la simulation et le motif sur la peau d'un guépard sud-africain (*Acinonyx jubatus jubatus*). Alternation de petites et grandes tâches.

# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE DANIEL THOMAS

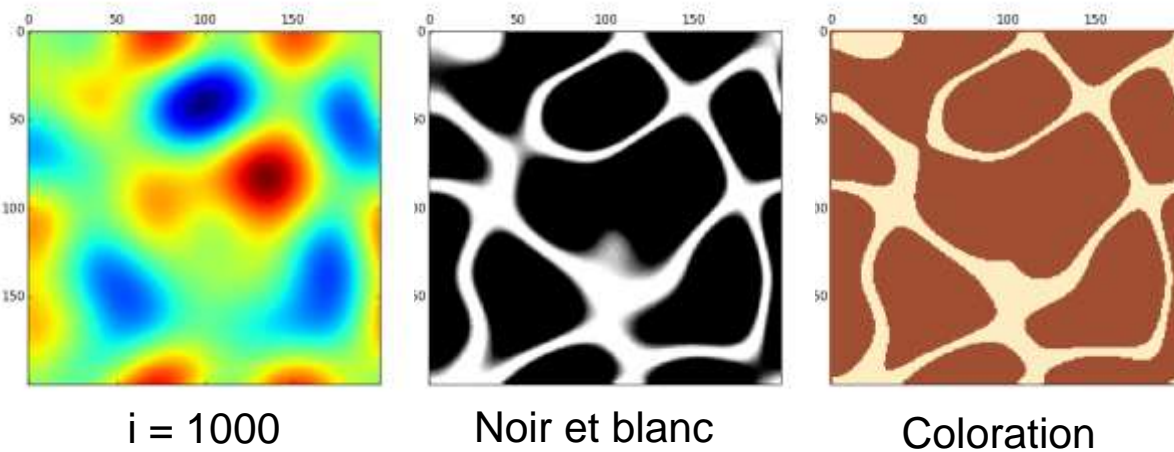


Guépard roi, <http://www.cheetahspot.com>

En prenant  $\gamma = 200$  on obtient un motif informe, irrégulier, avec des tâches dispersés, semblable à celui observé sur la peau de l'espèce rare : le guépard roi.

# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE DANIEL THOMAS



Girafes, Wikimedia Commons

Le changement du coefficient d'échelle  $\gamma$  permet d'obtenir une variété de motifs. Pour  $\gamma = 1$  on obtient le motif ci-dessus, qui ressemble au motif de la girafe : de grandes tâches quasi-polygonales.

On remarque que si l'on diminue  $\gamma$  les motifs deviennent plus grands.



# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE DANIEL THOMAS

On variant encore  $\gamma$ , on remarque pour des valeurs très grande (de l'ordre de  $10^4$ ) ou très petites (de l'ordre de  $10^{-4}$ ), plus aucun motif ne se forme : le système reste plus ou moins homogène. D'où le rôle de la taille de l'embryon lors de l'étalement des morphogènes : les espèces de grande taille (comme l'éléphant) ou de petites tailles (telle que la souris) n'ont aucun motif.



Souris, éléphants, Wikimedia Commons

# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE GRAY-SCOTT

C'est l'un des modèles les plus riches en motifs. Ce modèle décrit un système de deux morphogènes U et V qui réagissent et diffusent en obéissant aux équations<sup>1</sup>

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \cdot \nabla^2 u - u \cdot v^2 + f(1 - u)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \cdot \nabla^2 v + u \cdot v^2 - (f + k)v$$

On simule ce système avec le même principe que le système de Thomas, mais avec des conditions initiales différentes. On part d'un état homogène ( $u=1$  et  $v=0$ ), qu'on perturbe en imposant les valeurs  $u=0.5$  et  $v=0.25$  au voisinage du centre du domaine, et qu'on perturbe davantage en ajoutant un bruit de 1%. On conserve les mêmes conditions aux bords.

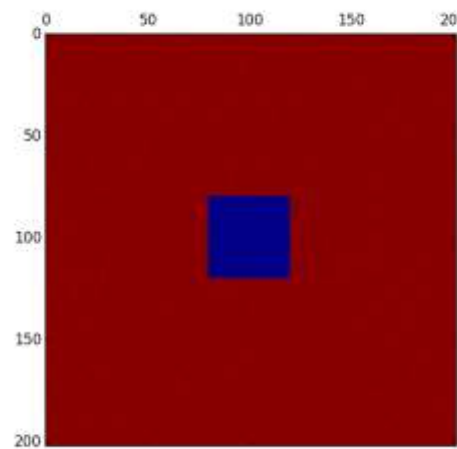
1. Formules et paramètres données par l'article *Complex Patterns in a Simple System* de John E. Pearson

# APPLICATIONS

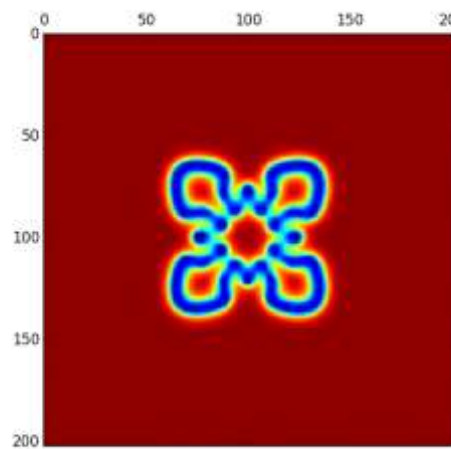
## SYSTÈME DE GRAY-SCOTT

On remarque que la perturbation au centre se propage dans le domaine dans toutes les directions. On obtient, comme prévu, une instabilité spatiale et un motif stationnaire.

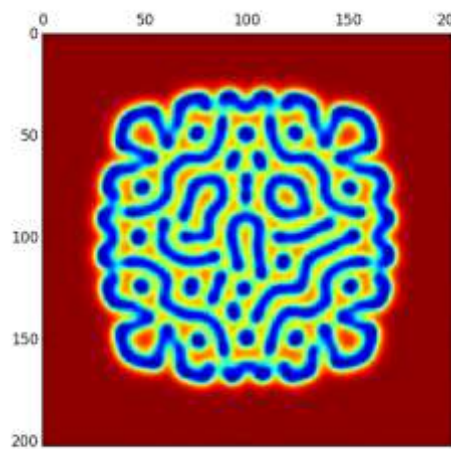
$D_u$	$D_v$	$f$	$k$
0,16	0,08	0,035	0,060



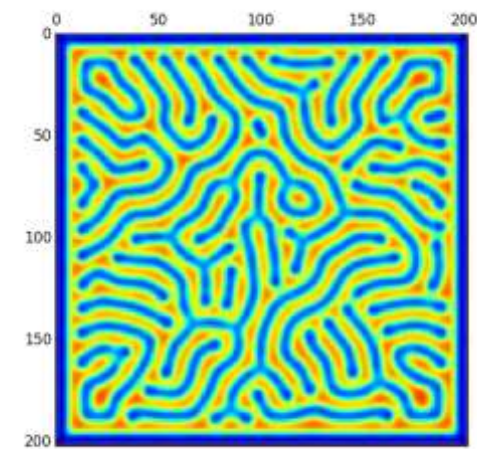
Perturbation initiale



$i = 100$



$i = 500$



$i = 1000$

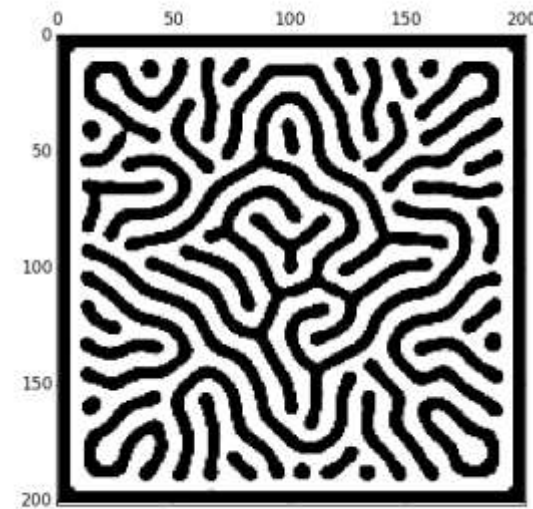
# APPLICATIONS

## SYSTÈME DE GRAY-SCOTT

Après l'ajout du filtre noir et blanc, on remarque une certaine ressemblance avec les bandes du zèbre, surtout au niveau des articulations.



Zèbre, zoom sur une articulation  
[animals.sandiegozoo.org](http://animals.sandiegozoo.org)

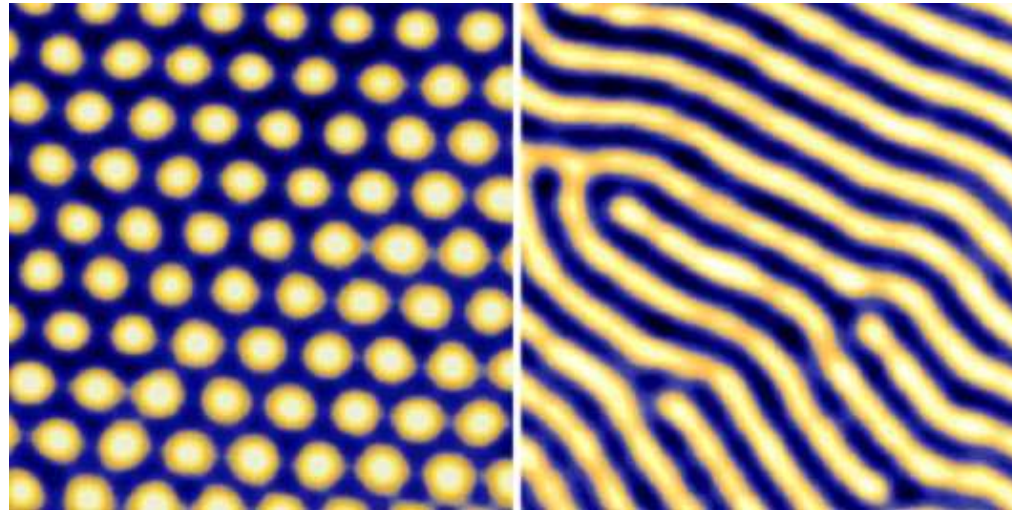


Motif obtenu après  
1 000 itérations



# RÉALISATION EXPÉRIMENTALE

La première mise en évidence de la formation de motifs par réaction-diffusion a été réalisée dans les années 90 au centre Paul Pascal de Bordeaux. L'expérience est fondée sur une réaction entre l'ion chlorite, l'ion iodure, et l'acide malonique (réaction dite CIMA), dans laquelle l'iodure et le chlorite jouent respectivement les rôles d'activateur et inhibiteur, elle conduit à l'émergence des motifs de Turing,



Motifs stationnaires de Turing obtenus par la réaction CIMA

# CONCLUSION

- Le modèle mathématique de réaction-diffusion s'avère être un outil efficace permettant de comprendre les mécanismes de formation de motifs, et, on l'a vu, permet d'en simuler une grande variété.
- Ce modèle réduit la complexité génétique en un ensemble d'équations différentielles partielles.
- Cependant, ce modèle a été toujours critiqué depuis son introduction par Alan Turing, pour son caractère tellement simple qu'il devient falsificateur.
- Après avoir trouvé le modèle mathématique, la difficulté principale pour le vérifier expérimentalement c'est identifier puis isoler les substances chimiques intervenant dans le processus de la formation des motifs.