Les Mardis de la Science

Modèles Aléatoires en Biologie

Nils Berglund

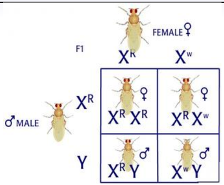
MAPMO, Université d'Orléans
CNRS, UMR 7349 et Fédération Denis Poisson
www.univ-orleans.fr/mapmo/membres/berglund

Hôtel Dupanloup

Mars 2016

Exemples d'applications des maths en biologie

Génétique

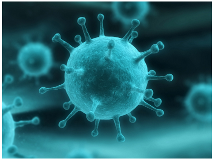


Séquençage ADN

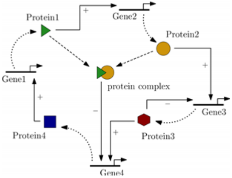
Morphogénèse

Phyllotaxie

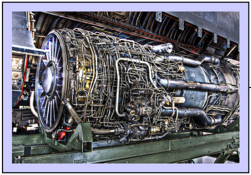
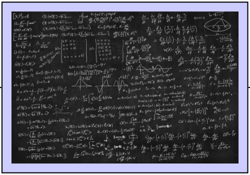
Epidémiologie



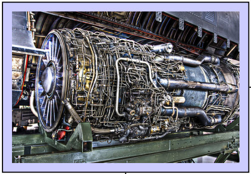
Réseaux de régulation géniques

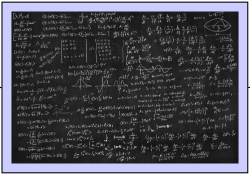


Modélisation mathématique

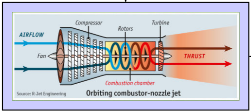



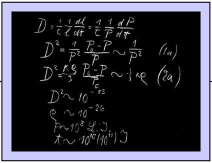

Modélisation mathématique

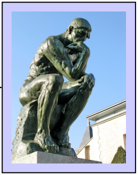




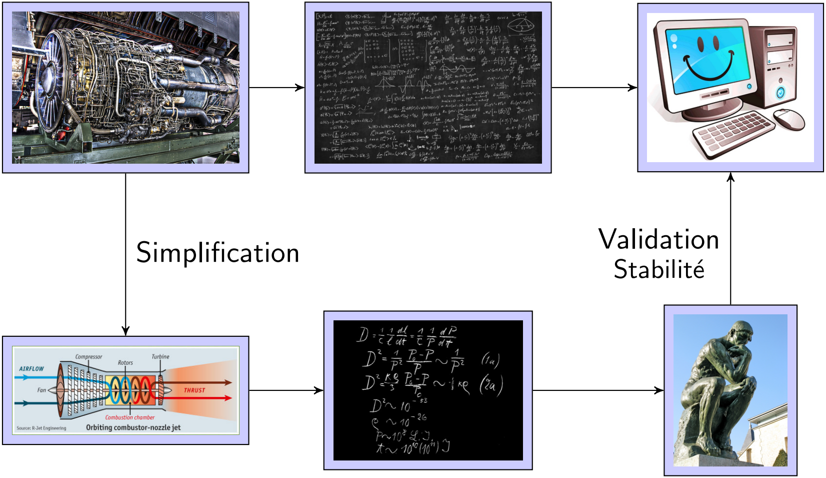
Simplification



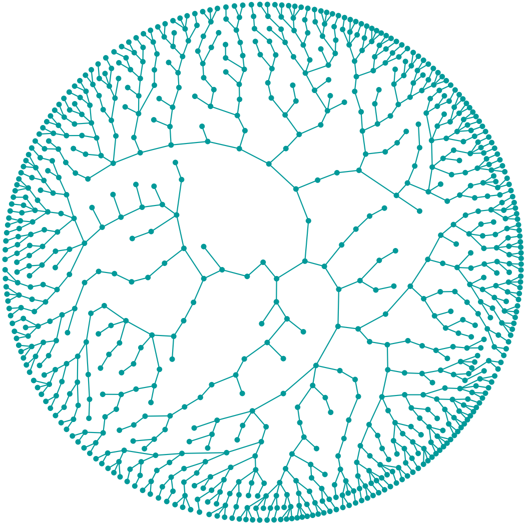




Modélisation mathématique

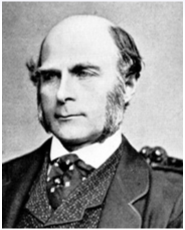


Exemple 1.
Le modèle de Bienaymé–Galton–Watson



Le modèle de Bienaymé–Galton–Watson

Irénée–Jules Bienaymé (1796 – 1878)

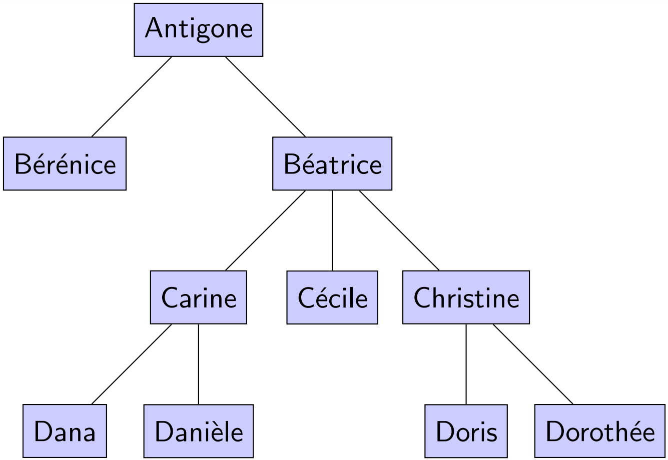


Sir Francis Galton (1822 – 1911)

Rev. Henry William Watson (1827 – 1903)

- Extinction des noms de famille
- Extinction d'une espèce

Arbres généalogiques



Modèle probabiliste

Chaque individu a (par exemple)

- ▷ aucun enfant avec probabilité $1/8$
- ▷ 1 enfant avec probabilité $3/8$
- ▷ 2 enfants avec probabilité $3/8$
- ▷ 3 enfants avec probabilité $1/8$

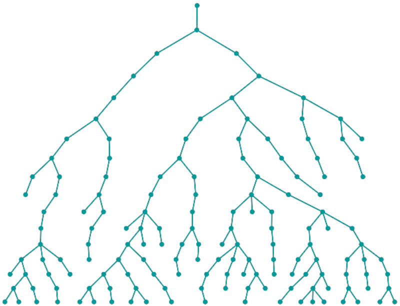
Les nombres d'enfants d'individus différents sont indépendants.

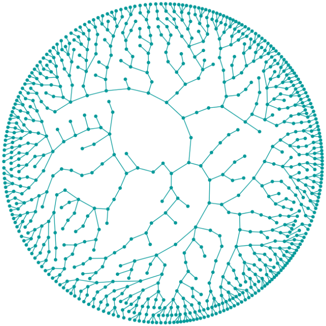
Modèle probabiliste

Chaque individu a (par exemple)

- aucun enfant avec probabilité $1/8$
- 1 enfant avec probabilité $3/8$
- 2 enfants avec probabilité $3/8$
- 3 enfants avec probabilité $1/8$

Les nombres d'enfants d'individus différents sont indépendants.





Modèle probabiliste

Vidéo disponible sur Youtube à l'adresse : http://tinyurl.com/q43b6lf

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 1 $=$

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération $1 = \ 1/8$

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération $1 = \ 1/8$

$q_2 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération $2 =$

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 1 $= \; 1/8$

$q_2 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 2 $=$

- ▷ proba de n'avoir aucun enfant à la génération 1 : $\frac{1}{8}$

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération $1 = \ 1/8$

$q_2 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération $2 =$

- proba de n'avoir aucun enfant à la génération 1 : $\frac{1}{8}$
- $+$ proba d'avoir un enfant à la gén 1 qui n'a pas d'enfant :

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 1 $=\ 1/8$

$q_2 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 2 $=$

- proba de n'avoir aucun enfant à la génération 1 : $\frac{1}{8}$
- $+$ proba d'avoir un enfant à la gén 1 qui n'a pas d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1$

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 1 $=$ $1/8$

$q_2 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 2 $=$

- ▹ proba de n'avoir aucun enfant à la génération 1 : $\frac{1}{8}$
- ▹ $+$ proba d'avoir un enfant à la gén 1 qui n'a pas d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1$
- ▹ $+$ proba d'avoir deux enfants dont aucun n'a d'enfant :

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 1 $=\ 1/8$

$q_2 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 2 $=$

- proba de n'avoir aucun enfant à la génération 1 : $\frac{1}{8}$
- $+$ proba d'avoir un enfant à la gén 1 qui n'a pas d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1$
- $+$ proba d'avoir deux enfants dont aucun n'a d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1^2$

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 1 $=$ $1/8$

$q_2 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 2 $=$

- proba de n'avoir aucun enfant à la génération 1 : $\frac{1}{8}$
- $+$ proba d'avoir un enfant à la gén 1 qui n'a pas d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1$
- $+$ proba d'avoir deux enfants dont aucun n'a d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1^2$
- $+$ proba d'avoir trois enfants dont aucun n'a d'enfant : $\frac{1}{8} \cdot q_1^3$

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 1 $=$ $1/8$

$q_2 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 2 $=$

- ▷ proba de n'avoir aucun enfant à la génération 1 : $\frac{1}{8}$
- ▷ $+$ proba d'avoir un enfant à la gén 1 qui n'a pas d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1$
- ▷ $+$ proba d'avoir deux enfants dont aucun n'a d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1^2$
- ▷ $+$ proba d'avoir trois enfants dont aucun n'a d'enfant : $\frac{1}{8} \cdot q_1^3$

$q_2 = \frac{1}{8} + \frac{3}{8}q_1 + \frac{3}{8}q_1^2 + \frac{1}{8}q_1^3$

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 1 $= \ 1/8$

$q_2 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 2 $=$

- proba de n'avoir aucun enfant à la génération 1 : $\frac{1}{8}$
- $+$ proba d'avoir un enfant à la gén 1 qui n'a pas d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1$
- $+$ proba d'avoir deux enfants dont aucun n'a d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1^2$
- $+$ proba d'avoir trois enfants dont aucun n'a d'enfant : $\frac{1}{8} \cdot q_1^3$

$q_2 = \frac{1}{8} + \frac{3}{8}q_1 + \frac{3}{8}q_1^2 + \frac{1}{8}q_1^3$

$q_3 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 3 :

$q_3 = \frac{1}{8} + \frac{3}{8}q_2 + \frac{3}{8}q_2^2 + \frac{1}{8}q_2^3$

Calcul de la probabilité d'extinction

On considère la descendance d'une seule personne.

$q_1 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 1 $=$ $1/8$

$q_2 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 2 $=$

- proba de n'avoir aucun enfant à la génération 1 : $\frac{1}{8}$
- $+$ proba d'avoir un enfant à la gén 1 qui n'a pas d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1$
- $+$ proba d'avoir deux enfants dont aucun n'a d'enfant : $\frac{3}{8} \cdot q_1^2$
- $+$ proba d'avoir trois enfants dont aucun n'a d'enfant : $\frac{1}{8} \cdot q_1^3$

$q_2 = \frac{1}{8} + \frac{3}{8} q_1 + \frac{3}{8} q_1^2 + \frac{1}{8} q_1^3$

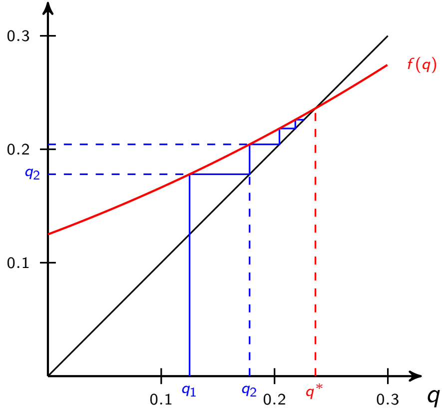
$q_3 =$ probabilité qu'il n'y ait aucun enfant à la génération 3 :

$q_3 = \frac{1}{8} + \frac{3}{8} q_2 + \frac{3}{8} q_2^2 + \frac{1}{8} q_2^3$

$$\boxed{q_{n+1} = f(q_n) \qquad f(q) = \frac{1}{8} + \frac{3}{8} q + \frac{3}{8} q^2 + \frac{1}{8} q^3}$$

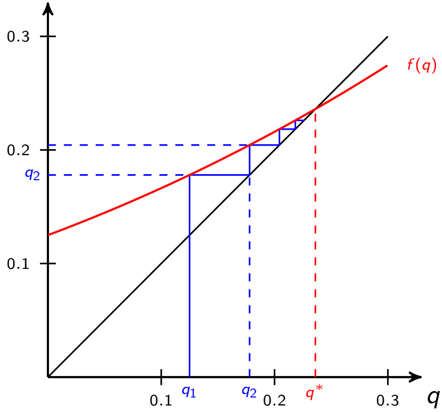
Représentation graphique

$$\boxed{q_{n+1} = f(q_n) \qquad f(q) = \frac{1}{8} + \frac{3}{8}q + \frac{3}{8}q^2 + \frac{1}{8}q^3}$$



Représentation graphique

$$\boxed{q_{n+1} = f(q_n) \qquad f(q) = \frac{1}{8} + \frac{3}{8}q + \frac{3}{8}q^2 + \frac{1}{8}q^3}$$



La suite des q_n converge vers q^* tel que $f(q^*) = q^*$

$f(q) - q = \frac{1}{8}(q-1)(q^2+4q-1) \Rightarrow q^* = \sqrt{5} - 2 \simeq 0.236$

Distribution d'enfants générale

p_0 = proba d'avoir 0 enfant, ..., p_k = proba d'avoir k enfants
Nous supposerons que $0 < p_0 < 1$
$q_1 = p_0$ et $q_{n+1} = f(q_n)$ avec

$$f(q) = p_0 + p_1 q + p_2 q^2 + \cdots + p_k q^k$$

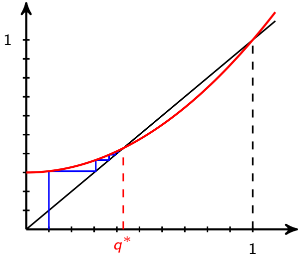
Remarque: $f(1) = p_0 + p_1 + p_2 + \cdots + p_k = 1$

Distribution d'enfants générale

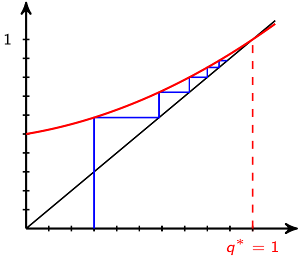
p_0 = proba d'avoir 0 enfant, ..., p_k = proba d'avoir k enfants
Nous supposerons que $0 < p_0 < 1$
$q_1 = p_0$ et $q_{n+1} = f(q_n)$ avec

$$f(q) = p_0 + p_1 q + p_2 q^2 + \cdots + p_k q^k$$

Remarque: $f(1) = p_0 + p_1 + p_2 + \cdots + p_k = 1$



Pente en $q = 1 \; > \; 1$
Proba d'extinction $q^* < 1$



Pente en $q = 1 \; \leqslant \; 1$
Proba d'extinction $q^* = 1$

Distribution d'enfants générale

Calcul de la pente

$$\begin{aligned} f(q) &= p_0 + p_1 q + p_2 q^2 + \cdots + p_k q^k \\ f(1+y) &= p_0 + p_1(1+y) + p_2(1+y)^2 + \cdots + p_k(1+y)^k \\ &= \underbrace{p_0 + p_1 + \cdots + p_k}_{=1} + \underbrace{(p_1 + 2p_2 + \cdots + kp_k)}_{\text{pente } m} y + (\dots)y^2 + \dots \end{aligned}$$

Distribution d'enfants générale

Calcul de la pente

$$\begin{aligned} f(q) &= p_0 + p_1 q + p_2 q^2 + \dots + p_k q^k \\ f(1+y) &= p_0 + p_1(1+y) + p_2(1+y)^2 + \dots + p_k(1+y)^k \\ &= \underbrace{p_0 + p_1 + \dots + p_k}_{=1} + \underbrace{(p_1 + 2p_2 + \dots + kp_k)}_{\text{pente } m} y + (\dots)y^2 + \dots \end{aligned}$$

$\Rightarrow$ la pente en $q = 1$ vaut $m = p_1 + 2p_2 + \dots + kp_k \qquad (= f'(1))$

C'est le nombre moyen d'enfants

Distribution d'enfants générale

Calcul de la pente

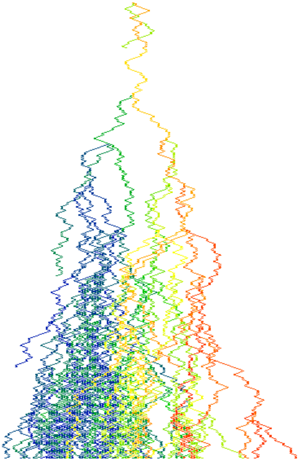
$$
\begin{aligned}
f(q) &= p_0 + p_1 q + p_2 q^2 + \cdots + p_k q^k \\
f(1+y) &= p_0 + p_1(1+y) + p_2(1+y)^2 + \cdots + p_k(1+y)^k \\
&= \underbrace{p_0 + p_1 + \cdots + p_k}_{=1} + \underbrace{(p_1 + 2p_2 + \cdots + kp_k)}_{\text{pente } m} y + (\dots)y^2 + \dots
\end{aligned}
$$

$\Rightarrow$ la pente en $q = 1$ vaut $m = p_1 + 2p_2 + \cdots + kp_k \qquad (= f'(1))$
C'est le nombre moyen d'enfants

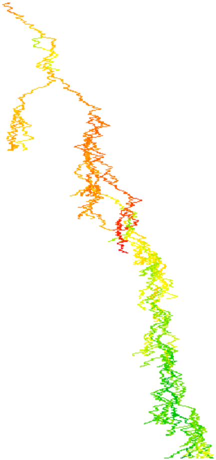
Théorème

- *Si le nombre moyen d'enfants est > 1, la population s'éteint avec proba $q^* < 1$, où q^* est une solution de $f(q^*) = q^*$*
- *Si le nombre moyen d'enfants est $\leqslant 1$, la population s'éteint avec proba 1*

Recherche actuelle : processus de branchement

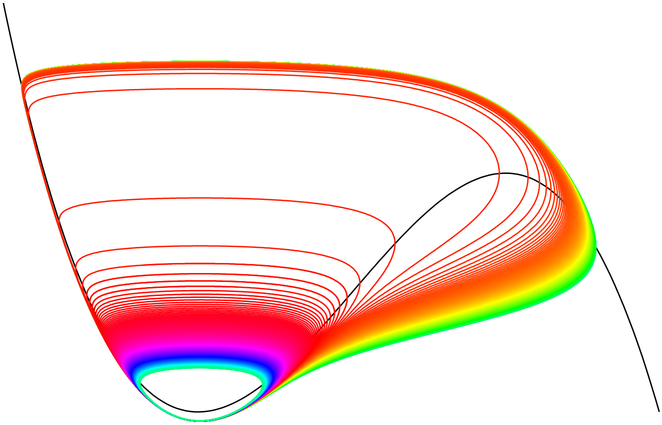


Marche aléatoire branchante

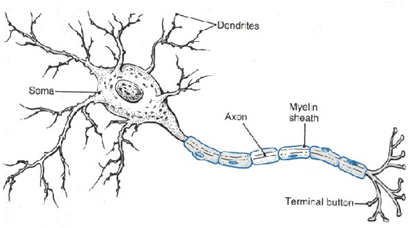


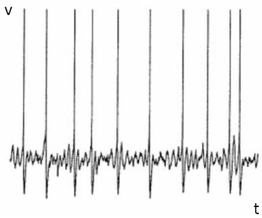
Marche aléatoire branchante avec sélection

Exemple 2.
Le modèle de FitzHugh–Nagumo



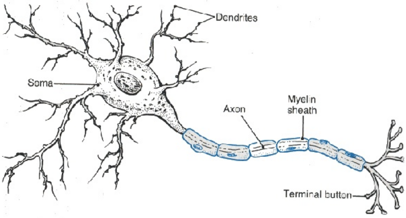
Neurones

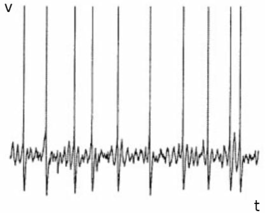




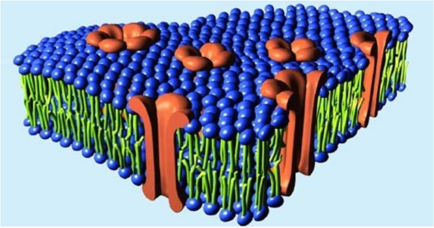
Potentiel d'action

Neurones





Potentiel d'action



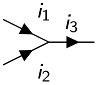
- Spike: Pic temporaire du potentiel d'action
- Canal ionique: Orifice laissant passer des ions à travers la membrane

La membrane du neurone fonctionne un peu comme un circuit électrique

Circuits électriques

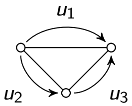
Lois de Kichhoff

- Loi de noeuds



$i_1 + i_2 = i_3$

- Loi des boucles



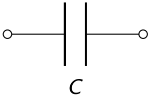
$u_1 = u_2 + u_3$

Elements d'un circuit

- Résistance

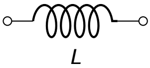
$U = RI$ (loi d'Ohm)

- Condensateur



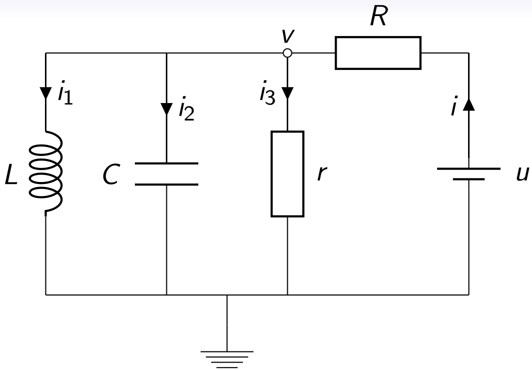
$Q = CU, \dfrac{\mathrm{d}Q}{\mathrm{d}t} = I$

- Bobine (inductance)

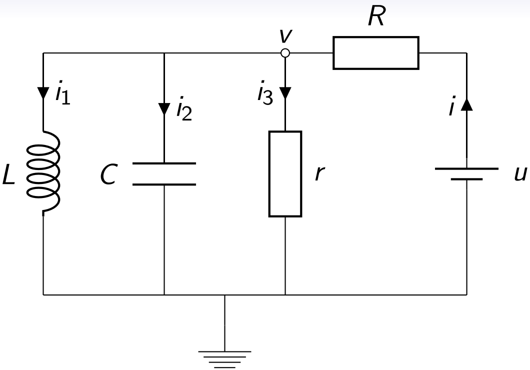


$U = L\dfrac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t}$ (loi de Faraday)

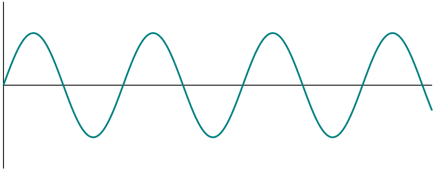
Circuit RLC



Circuit RLC



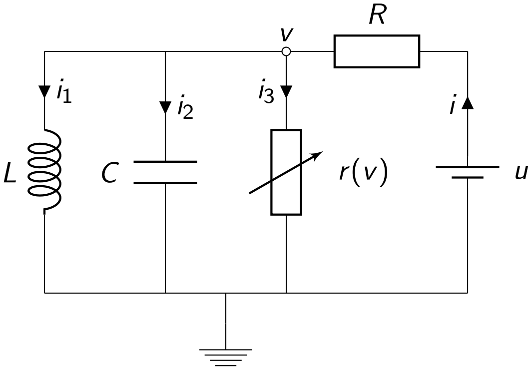
Oscillation sinusoïdale ($R = r$)



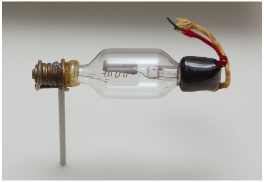
$$\frac{d^2 v}{dt^2} + \frac{1}{C}\left(\frac{1}{r} - \frac{1}{R}\right)\frac{dv}{dt} + \frac{1}{LC} v = 0$$

Equation différentielle
linéaire du second ordre

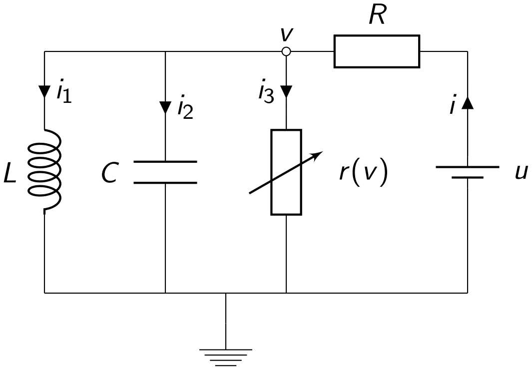
L'oscillateur de Van der Pol (1920)



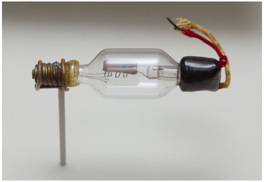
Triode (1906)



L'oscillateur de Van der Pol (1920)



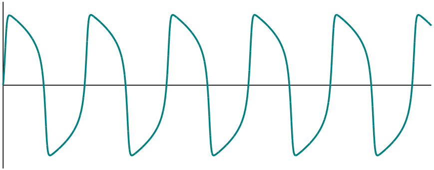
Triode (1906)



$$r(v) = R\frac{V_0^2}{v^2} \Rightarrow \text{Eq. non-linéaire}$$

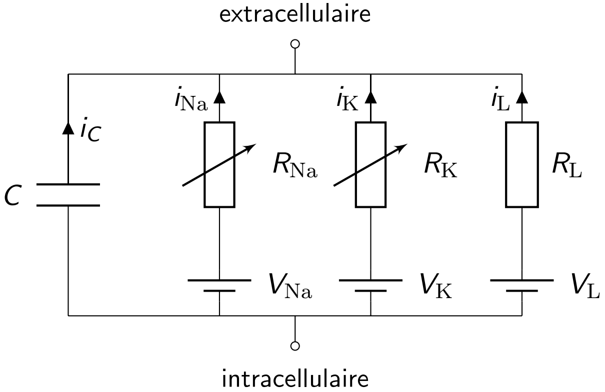
$$\frac{d^2v}{dt^2} + \frac{1}{RC}\left(3\frac{v^2}{V_0^2} - 1\right)\frac{dv}{dt} + \frac{1}{LC}v = 0$$

Oscillation de relaxation



Neurone: le modèle de Hodgkin–Huxley (1952)

Prix Nobel de médecine en 1963 (partagé avec Sir John Carew Eccles)



R_{K} et R_{Na} dépendent du nombre de canaux ioniques ouverts de 3 types

L'évolution au cours du temps de ces nombres dépend de v

(de manière compliquée)

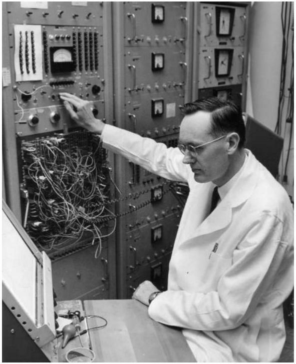
Neurone: le modèle de FitzHugh–Nagumo (1961)

Modèle simplifié à un type de canal
v potentiel de membrane
w nombre de canaux ouverts

$$\frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} = v - \frac{1}{3}v^3 - w + I$$
$$\frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{T}(v + a - bw)$$

Équivalent au système de Van der Pol
si $a = b = I = 0$

Richard FitzHugh ($\sim$1960)



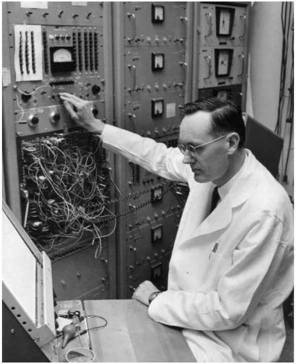
Neurone: le modèle de FitzHugh–Nagumo (1961)

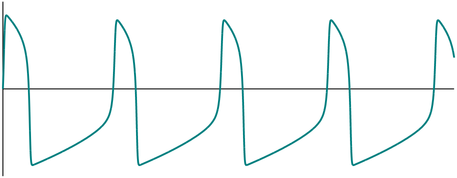
Modèle simplifié à un type de canal
v potentiel de membrane
w nombre de canaux ouverts

$$\frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} = v - \frac{1}{3}v^3 - w + I$$
$$\frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{T}\big(v + a - bw\big)$$

Équivalent au système de Van der Pol
si $a = b = I = 0$

Richard FitzHugh ($\sim$1960)

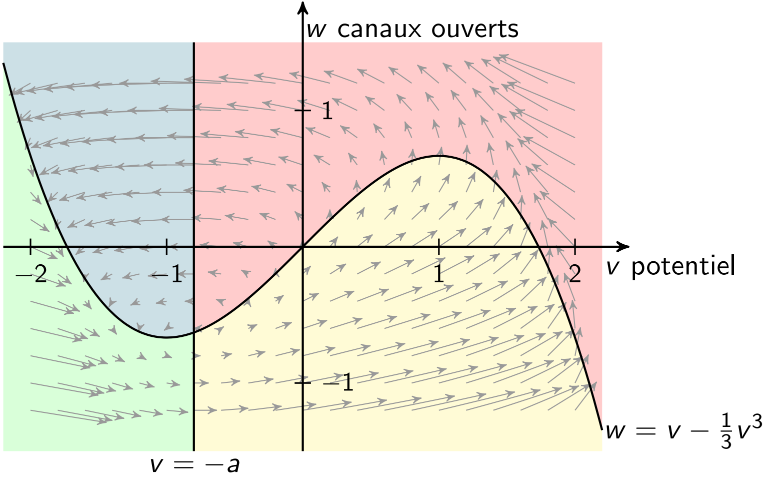




Approche Géométrique

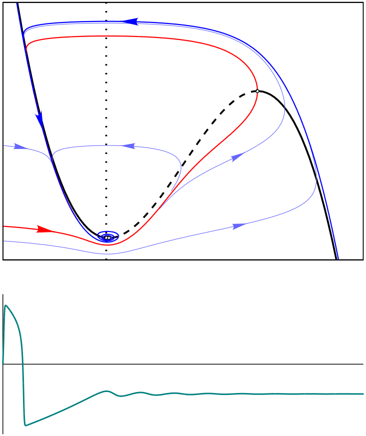
cas $b = I = 0$

$$\frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} = v - \frac{1}{3}v^3 - w$$
$$\frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{T}\left(v + a\right)$$

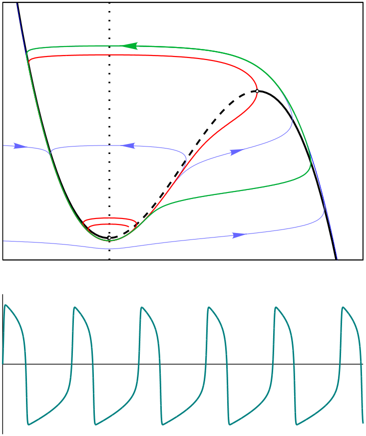


Les deux régimes du modèle de FitzHugh–Nagumo

Oscillation amortie



Oscillation de relaxation

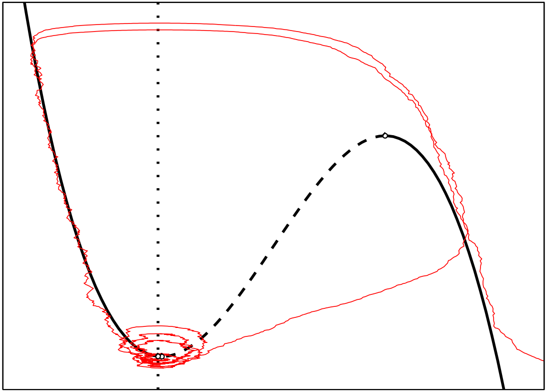


On ne peut pas obtenir une alternance de spikes et de phases au repos

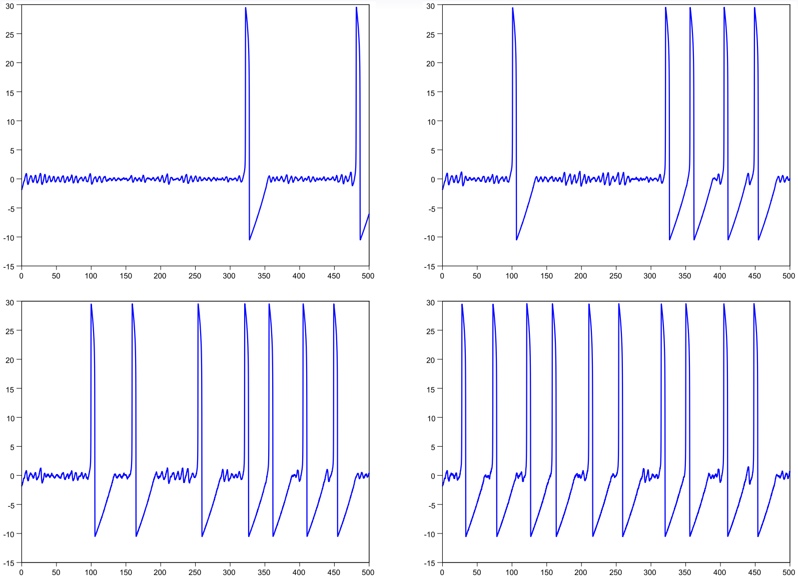
Et si l'on ajoute une perturbation aléatoire ?

$$\frac{dv}{dt} = v - \frac{1}{3}v^3 - w + \text{bruit} \qquad \text{aléa dû aux autres neurones}$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{1}{T}\left(v + a\right) + \text{bruit} \qquad \text{aléa dû aux canaux ioniques}$$

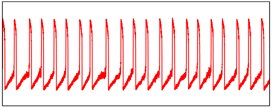


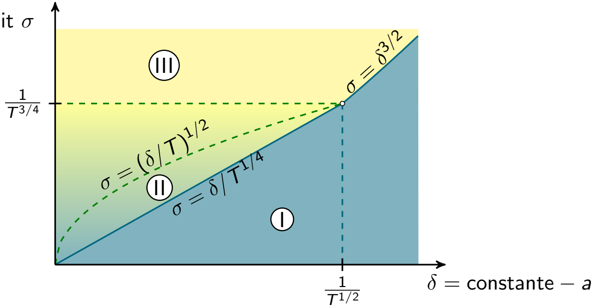
Oscillations multimodales



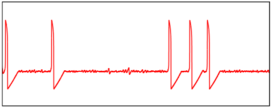
Les 3 régimes du modèle avec bruit

Regime III : Spikes répétés

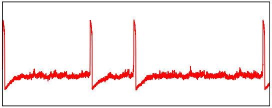




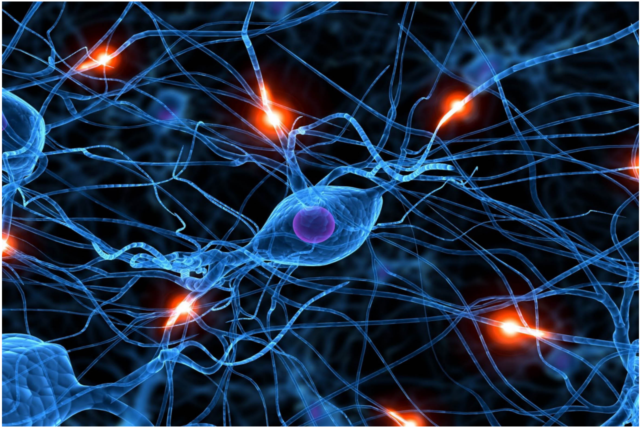
Regime II : Amas de spikes



Regime I : Spikes rares et isolés



Réseaux de neurones



Décrits par des équations aux dérivées partielles (EDP)
ou par des équations aux dérivées partielles stochastiques (EDPS)

3 régimes pour l'EDPS de FitzHugh–Nagumo

Regime I : La méditation transcendentale

3 régimes pour l'EDPS de FitzHugh–Nagumo

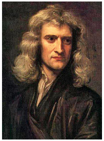
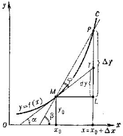
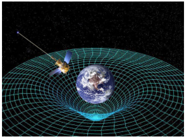
Regime III : La crise d'épilepsie

3 régimes pour l'EDPS de FitzHugh–Nagumo

Regime II : Le mathématicien démontrant un théorème

Vidéo disponible sur Youtube à l'adresse : http://tinyurl.com/q43b6lf

En guise de conclusion

Physique	Mathématique
Gravitation et dynamique  Newton 1687	Calcul différentiel Newton, Leibniz 
Relativité  Einstein 1905, 1916	Géométrie différentielle Riemann 1854 
Mécanique quantique  Heisenberg 1925,...	Calcul matriciel $\sigma_x = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}$ $\sigma_y = \begin{pmatrix} 0 & -\mathrm{i} \\ \mathrm{i} & 0 \end{pmatrix}$ $\sigma_z = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$

Quelles mathématiques nous apportera l'interaction avec la biologie ?

Pour aller plus loin

Articles de popularisation dans Images des mathématiques

- La probabilité d'extinction d'une espèce menacée
  `http://images.math.cnrs.fr/La-probabilite-d-extinction-d-une.html`
- Des canards dans mes neurones
  `http://images.math.cnrs.fr/Des-canards-dans-mes-neurones.html`

Page YouTube : `http://tinyurl.com/q43b6lf`

Articles de recherche

- N. B., Damien Landon, *Mixed-mode oscillations and interspike interval statistics in the stochastic FitzHugh-Nagumo model*, Nonlinearity **25**, 2303–2335 (2012)
- N. B., Christian Kuehn, *Regularity structures and renormalisation of FitzHugh–Nagumo SPDEs in three space dimensions*, Electron. J. Probab. **21** 18:1–48 (2016)

Merci de votre attention !