Introduction à la biologie mathématique
(Physiologie et biotechnologies : modélisation en biomédical)
Contrôle des connaissances du 26 janvier 2009

Documents autorisés : le support de cours polycopié et toutes notes manuscrites.
On traitera au minimum les exercices **I** et **III** ou bien **II** et **III**.

Exercice I. Modèle de Sel'kov (1968) pour les oscillations de la glycolyse, d'après S. Strogatz.

L'étape limitante dans la chaîne de réactions de la glycolyse est celle qui fait intervenir la phosphofructokinase (PFK), qui phosphoryle le fructose 6-phosphate (F6P) en fructose 1,6-diphosphate (FDP) en consommant de l'ATP, transformé lui-même en ADP lors de la réaction ; l'ADP, l'un des produits de la réaction, intervient aussi pour exercer un rétrocontrôle positif sur la PFK ; le F6P, principal substrat de la réaction, est lui-même produit par transformation du glucose 6-phosphate, supposé être en large execès dans les tissus. On peut tenter de reconstituer ainsi la suite des réactions :

$$G6P \to F6P, \qquad F6P + ATP \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} FDP + ADP, \qquad 2ADP + F6P \xrightarrow{k_2} ADP$$

où on suppose que $k_2 = k_{-1}$. Après dédimensionnalisation, ce système peut s'écrire, avec $a \geq 0, b \geq 0$, si x est proportionnel à la concentration en ADP et y à la concentration en F6P :

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} &= -x + ay + x^2 y \\[2ex] \dfrac{dy}{dt} &= b - ay - x^2 y \end{cases}$$

a) Calculer et représenter graphiquement les nullclines et vérifier que le seul point stationnaire de ce système est $\left(b, \dfrac{b}{a+b^2}\right)$.
b) Montrer que la région du plan (x, y) intérieure au polygone OABCD, où O est l'origine, D$(0, b/a)$, C$(b, b/a)$, B est le point d'intersection de la droite de pente -1 passant par C avec la x-nullcline, et A sa projection orthogonale sur Ox, est une région de confinement pour les trajectoires du système.
c) Donner une condition nécessaire et suffisante en a et b pour que l'unique point stationnaire soit stable.
d) Montrer que pour $b^2 - a > (b^2 + a)^2$, le système admet un cycle limite stable (=orbite périodique autour de laquelle s'enroulent les trajectoires).
e) Esquisser dans le plan de paramètres (a, b) le tracé de la frontière entre zones de stabilité : point fixe stable d'un côté, cycle limite stable de l'autre.
f) Montrer qu'en chacun des points de la frontière, le système admet une bifurcation de Hopf.

Exercice II. FitzHugh-Nagumo et bifurcation de Hopf, d'après N. Britton.

Le système (EDO) de FitzHugh-Nagumo (1961) s'écrit dans le plan (v, w), où v représente une différence de potentiel transmembranaire, w une variable générale d'excitabilité et I_a est un courant appliqué externe, paramètre du système :

$$\begin{cases} \dfrac{dv}{dt} &= f(v) - w + I_a \\ \\ \dfrac{dw}{dt} &= bv - \gamma w \end{cases}$$

avec $f(v) = v - \dfrac{1}{3}v^3$ et $0 < \gamma < 1, \gamma^2 < b$.

On cherche pour quelles valeurs du paramètre I_a il y aura des solutions stationnaires et pour quelles autres valeurs des solutions périodiques (cycles limites).

a) Montrer qu'un point stationnaire $(v^*, \dfrac{b}{\gamma}v^*)$ est stable ssi $f'(v^*) < \gamma$ et qu'un point stationnaire ne peut donc être instable que pour $-c \leq v^* \leq c$, où $c = \sqrt{1-\gamma}$ (ce qui situe nécessairement la recherche de points stationnaires instables sur la branche de la cubique $w = f(v) + I_a$ située entre ses deux extrema).

b) Montrer que si $I_a = -\theta = -c + \dfrac{1}{3}c^3 + \dfrac{b}{\gamma}c$ (resp. $I_a = \theta = c - \dfrac{1}{3}c^3 - \dfrac{b}{\gamma}c$), alors $\left(c, \dfrac{b}{\gamma}c\right)$ (resp. $\left(-c, -\dfrac{b}{\gamma}c\right)$) est un point stationnaire du système.

c) Montrer que pour chacune de ces deux valeurs de I_a, aux points stationnaires correspondants ainsi déterminés, les valeurs propres $(\lambda, \bar{\lambda})$ de la jacobienne sont imaginaires pures, avec perte de stabilité (i.e., leur partie réelle, de négative, devient positive) lorsque I_a franchit en croissant la valeur $-\theta$ et gain de stabilité (i.e., leur partie réelle, de positive, devient négative) lorsque I_a franchit en croissant la valeur θ (on pourra calculer $\dfrac{d\Re e(\lambda)}{dv^*}_{|v^*=c}$ et $\dfrac{dI_a}{dv^*}_{|v^*=c}$).

d) Vérifier que pour chacune de ces deux valeurs de I_a, il y a bifurcation de Hopf et existence de cycles limites pour $I_a = -\theta + 0$ et pour $I_a = \theta - 0$. Comment pourrait-on mettre en évidence numériquement que cette bifurcation de Hopf est sous-critique ? (indication : continuation-bifurcation et hystérésis)

Exercice III. On donne le système dynamique dans $\mathbb{R}^2$:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} &= \mu x - \omega y + x\left(x^2 + y^2 - (x^2+y^2)^2\right) \\ \\ \dfrac{dy}{dt} &= \omega x + \mu y + y\left(x^2 + y^2 - (x^2+y^2)^2\right) \end{cases}$$

où $\omega \neq 0$ est fixé.

a) Montrer que ce système admet en $\mu = 0$ une bifurcation de Hopf.

b) Passer en coordonnées polaires et étudier le système en $\rho = r^2 = x^2 + y^2$ qu'on en déduit dans $\mathbb{R}_+$. Réinterpréter les solutions stationnaires et leur stabilité dans le plan pour vérifier qu'on obtient :

- pour $\mu < -1/4$, une seule solution stationnaire, stable, l'origine ;
- pour $-1/4 < \mu < 0$, coexistence d'une solution stationnaire stable (0) et d'un cycle limite stable, dont les bassins d'attraction sont séparés par un autre cycle limite, qui est instable ;
- pour $\mu > 0$, coexistence d'une solution stationnaire instable (0) et d'un cycle limite stable.

c) Tracer un diagramme de bifurcation dans le plan (μ, ρ) pour représenter tous les points stationnaires $(\mu, \rho_\infty(\mu))$. Pourquoi la bifurcation de Hopf en $\mu = 0$ est-elle sous-critique ?