

Introduction à la biologie mathématique
(Physiologie et biotechnologies : modélisation en biomédical)
Contrôle des connaissances du 19 janvier 2010

Tous les documents sont autorisés. Il y a 24 points à prendre au total. Il n'est donc pas nécessaire de faire les trois exercices pour avoir une bonne note. On pourra traiter les exercices au choix dans un ordre arbitraire. Il est recommandé de bien lire l'énoncé de tous les exercices.

Exercice I. (10 pts.) *Étude numérique du modèle de Goodwin.* Le modèle de Goodwin, système dynamique à solutions périodiques représentant la boucle de rétrocontrôle transcription (ADN \rightarrow ARN_m) / traduction (ARN_m \rightarrow protéine) / inhibition de la transcription par le produit de la traduction, peut s'écrire ainsi :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \frac{1}{1+z^9} - ax \\ \frac{dy}{dt} = x - 0.1y \\ \frac{dz}{dt} = y - 0.1z \end{cases}$$

avec $a > 0$; x, y, z , représentant des concentrations en molécules biologiques, sont positives ou nulles.

On constate sur des simulations informatiques que pour une plage étendue de valeurs du paramètre a autour de la valeur 0.1, ce système présente un cycle limite stable. On se propose d'en démontrer l'existence, et de préciser cette plage de valeurs de a , à l'aide du théorème de Hopf.

a) Montrer que quel que soit $a > 0$, le système présente un point stationnaire et un seul, défini par : $(x, y, z) = (0.01\zeta, 0.1\zeta, \zeta)$ avec $\frac{1}{1+\zeta^9} = 0.01a\zeta$. Calculer la matrice jacobienne du système.

b) On cherche à présent pour quelles valeurs de $(a, \zeta(a))$, $\zeta(a)$ étant solution implicite de l'équation en z : $az^{10} + az - 100 = 0$, le polynôme caractéristique de la matrice jacobienne du système en $(0.01\zeta, 0.1\zeta, \zeta)$

admet des zéros de la forme $\pm i\omega$. Montrer qu'on doit avoir pour cela : $a + 0.1 = \frac{3\sqrt{5}\zeta^4(a)}{1 + \zeta^9(a)}$.

c) En éliminant a entre les équations en a et ζ trouvées aux questions précédentes, montrer que ζ est un zéro réel positif du polynôme en z : $z^{10} - 30\sqrt{5}z^5 + z + 1000$.

d) Numériquement, on trouve pour ζ deux valeurs possibles : $\zeta_1 \approx 1.863036$, d'où $a_1 \approx 0.1977809$, et $\zeta_2 \approx 2.1375503$, d'où $a_2 \approx 0.0501615$. Il y a donc a priori deux bifurcations de Hopf possibles, pour $a = a_1$ et pour $a = a_2$. Que reste-t-il à faire pour pouvoir conclure à l'existence d'une bifurcation de Hopf en chacune de ces deux valeurs du paramètre a ?

e) Utilisant l'expression du polynôme caractéristique en fonction de a et ζ et les fonctions symétriques $\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3$ des racines $\mu(a) \pm i\omega(a)$ (avec $\mu(a_i) = 0$ pour $i = 1, 2$) et $\nu(a)$ (où ν est le zéro réel) du polynôme caractéristique, montrer que l'égalité $\frac{d\mu}{da}(a_i) = 0$ (pour $i = 1, 2$) est impossible. Conclure.

f) On peut vérifier numériquement (il est clair que cette étude complète de stabilité resterait à faire) que toute valeur de a située hors de l'intervalle $[a_1, a_2]$ donne lieu à convergence vers le point stationnaire stable $(0.01\zeta(a), 0.1\zeta(a), \zeta(a))$ et toute valeur de a dans cet intervalle à un cycle limite stable. Donner les valeurs extrêmes de la période de parcours de ces cycles limites.

Exercice II. (6 pts.) Une explication du “switch ultrasensible” de Goldbeter-Koshland : ce n’est pas une bifurcation transcritique. On rappelle que le “switch ultrasensible” de Goldbeter-Koshland est un modèle utilisé pour décrire une cinétique enzymatique très raide lorsqu’une enzyme qui peut être présente sous deux formes, une active, par exemple phosphorylée, et une inactive, non phosphorylée, et sous ces deux formes uniquement, passe brusquement d’une forme à l’autre sous l’influence conjuguée d’autres enzymes, par exemple une kinase qui active la forme non phosphorylée et une phosphatase qui en même temps inactive la forme phosphorylée. En dédimensionnalisant pour ne conserver comme variable que la fraction d’enzyme active, soit X ($0 \leq X \leq 1$), cette cinétique peut s’écrire :

$$\frac{dX}{dt} = \frac{k(1-X)}{\varepsilon + 1 - X} - \frac{X}{\varepsilon + X}$$

avec $\varepsilon \ll 1$, $k > 0$ voisin de 1 (le switch se produisant en $k = 1$, i.e., lorsque k , qui est le rapport kinase / phosphatase, passe de $k < 1$ à $k > 1$ ou inversement) et $1 \leq X(0) \leq 1$.

- Montrer que ce système admet a priori (i.e., sans les calculer explicitement) deux points stationnaires, et qu’ils sont tous deux stables. Il ne peut donc s’agir en $k = 1$ d’une bifurcation transcritique. Pourquoi ?
- Vérifier que $\forall t, 0 \leq X(t) \leq 1$ (on pourra raisonner par l’absurde sur le signe de $\frac{dX}{dt}$ pour démontrer que si $X(0) \geq 0$ alors $\forall t, X(t) \geq 0$ et en déduire l’autre inégalité pour $Y = 1 - X$).
- Déterminer les points stationnaires à l’aide d’un développement asymptotique au premier ordre en ε et montrer qu’il n’y en a en fait jamais qu’un seul possible, toujours stable, l’un proche de 0 pour $k < 1$ (phosphatase dominante : enzyme non active) et l’autre proche de 1 pour $k > 1$ (kinase dominante : enzyme activée).

Exercice III. (8 pts.) Une machine à produire des cycles limites. On donne le système de \mathbb{R}^2 :

$$\begin{cases} \frac{dr}{dt} = ar\left(\frac{1}{4} - r^2\right)\left(\frac{3}{4} - r^2\right)(1 - r^2) \\ \frac{d\theta}{dt} = 1 \end{cases}$$

exprimé en coordonnées polaires, où a est un réel quelconque.

- Passer en coordonnées cartésiennes et montrer que ce système admet en $a = 0$ une bifurcation de Hopf à l’origine.
 - Revenir en coordonnées polaires et (par exemple en posant $\rho = r^2 = x^2 + y^2$) montrer que dans le cas $a > 0$ il y a deux cycles limites stables, qui sont des cercles, et déterminer leurs bassins d’attraction (les chercher sous forme de couronnes circulaires ; pour le cycle limite $\rho = 1$, par exemple, on pourra utiliser $V(\rho) = (\rho - 1)^2$ comme fonction de Lyapounov dans \mathbb{R}). Faire un dessin.
 - Montrer de même dans le cas $a < 0$ l’existence d’un point fixe stable, l’origine, et d’un seul cycle limite stable. Bassins d’attraction ? Faire un dessin.
 - La bifurcation de Hopf pour $a = 0$ à l’origine est-elle sur- ou sous-critique ?
 - Comment en coordonnées cartésiennes aurait-on pu procéder pour appliquer le théorème de Poincaré-Bendixson pour obtenir l’existence, et l’unicité pour une région restreinte donnée, des cycles limites ?
- Esquisser les calculs pour le cas $a < 0$ dans la région $\frac{1}{4} \leq x^2 + y^2 \leq 1$.