

Ecole normale supérieure
Licence de Biologie (L3)

Modélisation en Biologie

Responsables : Silvia De Monte & Régis Ferrière

Descriptif

Cours organisé par la Licence de Biologie

2ème semestre

6 ECTS

Volume horaire : 45 heures

Dates des cours 2008 : Hebdomadaire.

Tous les lundis après-midi, 13h30-16h30, du 26 janvier au 25 mai.

Pas de cours les 2/2, 23/2, 13/4, 20/4.

Localisation des cours :

ENS, Département de Biologie, 46 rue d'Ulm, Paris 5^e

Salle 511

Langue : Français & Anglais

Responsables

Silvia De Monte – Chargée de Recherche CNRS

demonte@biologie.ens.fr

Régis Ferrière – Professeur ENS Paris & Institut Universitaire de France

regis.ferriere@ens.fr

Laboratoire Ecologie & Evolution (UMR 7625 UPMC/Ens/CNRS) - Equipe Eco-Evolution Mathématique <http://ecologie.snv.jussieu.fr/eem>

Centre de Recherche en Ecologie Expérimentale et Prédictive – ECOTRON IleDeFrance <http://www.foljuif.ens.fr>

Objectifs

Le cours de Modélisation présente les bases d'une approche mathématique et computationnelle des systèmes biologiques. Les étudiants acquièrent ainsi les compétences nécessaires :

- Pour comprendre les travaux de biologie dans lesquels la modélisation mathématique ou computationnelle tient une place importante.
- Pour interagir avec des spécialistes de modélisation, en présentant leurs problèmes et leurs données de manière à faciliter la construction et l'analyse de

modèles, et en étant capable d'interpréter et de valoriser la démarche et les résultats des modélisateurs.

Les domaines biologiques et les méthodes de modélisation sont choisies pour représenter le plus largement possible la diversité des approches transdisciplinaires développées à l'ENS. Ainsi, une étroite correspondance avec l'offre des Enseignements Transdisciplinaires recensés par le Département de Biologie (www.biologie.ens.fr/depbio/spip.php?article96) a guidé le choix des thèmes retenus pour ce cours, qui constitue donc une bonne introduction générale à l'ensemble des Enseignements Transdisciplinaires.

Organisation

Le cours est organisé de façon à associer à présenter une gamme d'outils mathématiques et computationnels variés au travers de domaines biologiques où leur utilisation est particulièrement développée.

Les outils mathématiques abordés concernent les équations différentielles ordinaires et aux dérivées partielles, réaction-diffusion, résolution formelle et méthodes d'étude numérique, stabilité, bifurcations, formation de patterns, analyse de sensibilité, problème inverse, contrôle, optimisation, réseaux, processus markoviens, mouvement brownien, branchements, diffusion, fluctuation-dissipation, maximum d'entropie, transitions de phase et phénomènes critiques, modèles bayésiens.

Les domaines biologiques abordés dans ce cours concernent l'analyse des génomes, la biologie cellulaire, la physiologie du neurone, les réseaux de neurones, le développement, l'écologie.

Le cours de Modélisation et le cours de Mathématiques proposés dans le même cursus sont indépendants.

Evaluation

- Rapport écrit: Compte-rendu de l'une des séances de cours.
- Présentation orale: Exposition d'un article de recherche biologique impliquant la construction, l'analyse et l'interprétation de modèles mathématiques.

Ouvrages de référence

Elémentaire et très vaste :

Brown D, Rothery P (1993) *Models in Biology*. Wiley.

Généralistes aussi, mais plus approfondis et plus actuels :

Ellner SP, Guckenheimer J (2006) *Dynamic Models in Biology*. Princeton University Press.

Edelstein-Keshet L (2005) *Mathematical Models in Biology*. SIAM.

Murray, JD (2008) *Mathematical Biology. Vol. I & II*. 3rd edition. Springer.

Plus spécialises, de haut niveau :

Alon U (2007) *An Introduction to Systems Biology*. Chapman & Hall.

Fall CP, Marland ES, Wagner JM, Tyson JJ, eds (2002) *Computational Cell Biology*. Springer.

Goldbeter A (1996) *Biochemical Oscillations and Cellular Rhythms*. Cambridge University Press.

Hofbauer J, Sigmund K (1998) *Evolutionary Games and Population Dynamics*. Oxford University Press.

Keener J, Sneyd J (2008) *Mathematical Physiology. I: Cellular Physiology*. 2nd edition. Springer.

Keener J, Sneyd J (2008) *Mathematical Physiology. II: Systems Physiology*. Springer.

Kimmel M, Axelrod DE (2002) *Branching Processes in Biology*. Springer.

Nowak MA (2006) *Evolutionary Dynamics*. Belknap Press.

Approches et techniques mathématiques:

Schuss Z (1980) *Theory and Applications of Stochastic Differential Equations*. Wiley.

Strogatz SH (2001) *Nonlinear Dynamics and Chaos*. Westview Press.

Van Kampen NG (2007) *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. 3rd edition. North Holland/Elsevier.

Programme

NB: Chaque section (numérotation de 1 à 14) correspond à une séance de 3 heures.

1. Introduction (1h)

– Michel Morange

La modélisation en biologie : pourquoi ?

Rappels & compléments mathématiques – I (2h)

– Amaury Lambert

Algèbre linéaire: vecteurs, matrices, systèmes linéaires, diagonalisation, cas des matrices symétriques.

Probabilités : variables aléatoires, fonctions génératrices, marches aléatoires, chaînes de Markov.

2. Rappels et compléments mathématiques – II (1h30)

– Vincent Bansaye

Théorème des fonctions implicites. Formule de Taylor. Séries de Fourier.

Equations différentielles. Transformé de Laplace.

Introduction aux systèmes dynamiques (1h30)

– Silvia De Monte

Trajectoire et équation différentielle. Définition de système dynamique. Espace des phases. Attracteurs simples: points d'équilibre et cycles limites. Variétés centres. Systèmes excitables.

Ex.: Modèle logistique en temps continu, équations de Lotka-Volterra et variations sur chaîne trophique à deux niveaux, oscillateurs cellulaires, modèle de Fitzhugh-Nagumo.

3. Systèmes dynamiques, analyse de sensibilité, bifurcations (3h)

– Silvia De Monte

Stabilité structurelle, généricité. Bifurcations génériques de codimension 1. Chaos. Ex.: équations de Rosenzweig-McArthur pour chaîne trophique à trois niveaux, modèle logistique en temps discret, oscillations cellulaires.

Théorie de la synchronisation: Master-slave (ex.: oscillations circadiennes).

Synchronisation entre deux oscillateurs (ex.: neurones). Comportements collectifs des pop globalement couplées (synchronisation cyclique et chaotique).

Ex.: Coeur, levure.

4. Equations aux dérivées partielles et phénomènes spatialisés (3h)

– Silvia De Monte

conditions au borne/initiales, solutions, équations aux dérivées partielles 'classiques'. 1-dim: diffusion, advection. Exemples avec solutions: diffusion à travers une membrane, canaux ioniques, diffusion.

Equation de reaction-diffusion. Pattern formation. Propagation d'ondes.

Ex.: patterns de Turing, patterns écologiques, agrégation Dictyostelium. Plancton et advection-reaction-diffusion.

Equation de Fokker-Planck et bruit.

5. TP Systèmes dynamiques en biologie (3h)

– Silvia De Monte

Méthodes numériques de simulation.

Introduction aux logiciels SciLab et Octave.

6. Oscillateurs, synchronisation et rythmes biologiques (3h)

– Albert Goldbeter

Oscillations biochimiques. Oscillations génétiques. Rythmes circadiens.

Forçage. Ex.: Chronothérapie du cancer.

7. Galton-Watson, Markov, et phénomènes stochastiques en biologie (3h)
– Amaury Lambert

Processus de Galton-Watson et applications: cycle cellulaire, seuil de complexité de l'apparition de la vie, macroévolution, PCR.

Processus de branchement en temps continu, processus de Bellman-Harris, processus de Yule.

Chaînes de Markov, dynamique des populations, modèle de Wright-Fisher, mutations et substitutions.

8. TP Processus stochastiques en biologie (3h)
– Vincent Bansaye

chaînes de Markov en temps continu.

Processus de renouvellement, processus ponctuels.

Algorithmique.

9. Physique statistique et propriétés macroscopiques des systèmes complexes (3h)

– Emmanuel Trizac & Francesco Ginelli

Concept d'entropie.

Information: Shannon, principe du maximum d'entropie. Applications: Analyse de séquences, évolution des génomes.

Systèmes hors d'équilibre.

Théorème de Fluctuations. Applications: mesures de molécule unique, développement, processus macroévolutifs.

Transition de phases et phénomènes critiques. Applications: états absorbants et active matter.

10. Mouvement brownien, diffusion, et phénomènes stochastiques intracellulaires (3h)

– David Holcman

Introduction au mouvement brownien et à la théorie de la diffusion. Théorie des petits trous.

La synapse du point de vue moléculaire.

Les épines dendritiques. Dynamique du calcium (mouvement brownien). Plasticité synaptique.

11. Réseaux génétiques (3h)

– Vincent Hakim

Réseaux génétiques.

Petits réseaux : dynamique, bruit, robustesse.

Grands réseaux, analyse statistique et topologie : structure aléatoire, scale-free, motifs.

12. Neurone et réseaux de neurones (3h)

– Romain Brette

Neurones, populations de neurones, cerveau et codage neuronal.

Modèles de neurones. Analyse des modèles. Importance du bruit.

Modèles de populations de neurones. Une abstraction : la population homogène et infinie. Oscillations et synchronisation. Population inhomogène.

Plasticité synaptique. Apprentissage hebbien : le point de vue biologique.

Apprentissage non supervisé et relationnel. Plasticité synaptique et codage neuronal.

13. Erreurs et incertitudes : modélisation bayésienne (3h)

– Eric Parent

Analyse exploratoire des données.

Représentation des phénomènes environnementaux. Représentation de la variable naturelle.

Quantification des incertitudes. Apprentissage et jugements sur échantillon.

Incertitudes et décisions.

14. Discussion & Perspectives (3h)

– Silvia De Monte, Régis Ferrière

La modélisation en biologie : comment ?

Questions d'optimalité, d'universalité.

Calendrier 2009

26 janvier	Silvia De Monte & Michel Morange. Amaury Lambert	1. Introduction a la modélisation. Rappels & compléments mathématiques – I
9 février	Vincent Bansaye Silvia De Monte	2. Rappels et compléments mathématiques – II Introduction aux systèmes dynamiques.
16 février	Silvia De Monte	3. Systèmes dynamiques, analyse de sensibilité, bifurcations
2 mars	Silvia De Monte	4. Équations aux dérivées partielles et phénomènes spatialises

9 mars	Silvia De Monte	5. TP Systèmes dynamiques en biologie
16 mars	Albert Goldbeter	6. Oscillateurs, synchronisation et rythmes biologiques
23 mars	Amaury Lambert	7. Galton-Watson, Markov, et phénomènes stochastiques en biologie
30 mars	Vincent Bansaye	8. TP Processus stochastiques en biologie
6 avril	Emmanuel Trizac & Francesco Ginelli	9. Physique statistique et propriétés macroscopiques des systèmes complexes
27 avril	David Holcman	10. Mouvement brownien, diffusion, et phénomènes stochastiques intracellulaires
4 mai	Vincent Hakim	11. Réseaux génétiques
11 mai	Romain Brette	12. Neurones et réseaux de neurones
18 mai	Eric Parent	13. Erreurs et incertitudes: modélisation bayésienne
25 mai	Silvia De Monte & Régis Ferrière	14. Discussion et perspectives
29 mai	<i>Evaluation</i>	