



HAL
open science

Vocabulaire et formalisme de modélisation de systèmes dynamiques en biologie

Romain Yvinec

► **To cite this version:**

Romain Yvinec. Vocabulaire et formalisme de modélisation de systèmes dynamiques en biologie. Doctorat. France. 2019. hal-03727380

HAL Id: hal-03727380

<https://hal.inrae.fr/hal-03727380v1>

Submitted on 19 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

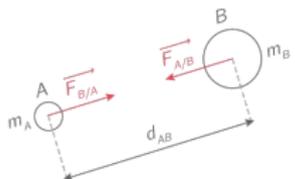
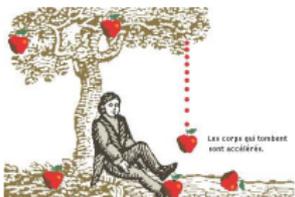
Vocabulaire et formalisme de modélisation de systèmes dynamiques en biologie

Romain Yvinec

BIOS, PRC, INRA

14 Janvier 2019

Système dynamique



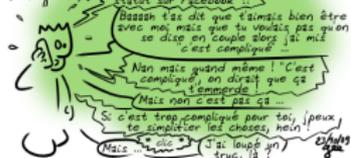
✓ **Système** : ensemble d'éléments interagissant entre eux selon certains principes ou règles.

✓ Un **système dynamique** est la donnée d'un système et d'une *loi* décrivant l'évolution de ce système.

Vocabulaire

C'EST COMPLIQUE

Statut relationnel sur Facebook décrivant une situation de couple visiblement bancale (et pouvant aggraver cette situation).



✓ La modélisation de systèmes dynamiques repose sur un grand nombre de *concept* et de *formalismes*, qui peuvent parfois rendre leur compréhension difficile.

On va parcourir ici quelques notions qui seront, pour certaines, détaillées par la suite de ce cours.

✓ Ces notions impliquent souvent des *choix* de la part du modélisateur (parfois de manière implicite), on les abordera pour simplifier par des dichotomies.

Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- Temps discret vs Temps continu
- Déterministes vs Stochastiques
- Homogènes vs Hétérogènes (spatial)
- Linéaire vs Non-linéaire
- Fermé vs Ouvert
- Absence de mémoire vs Délai
- Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)
- Equilibre vs Hors équilibre
- Analytique vs numérique
- Inférence, Prédiction...

Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- **Temps discret vs Temps continu**
- Déterministes vs Stochastiques
- Homogènes vs Hétérogènes (spatial)
- Linéaire vs Non-linéaire
- Fermé vs Ouvert
- Absence de mémoire vs Délai
- Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)
- Equilibre vs Hors équilibre
- Analytique vs numérique
- Inférence, Prédiction...

Temps discret vs Temps continu

✓ La notion de **temps** est fondamentale dans les systèmes dynamiques. Le temps joue très souvent le rôle d'une **variable explicative**.



✓ On peut choisir de le représenter à intervalle régulier, **discret**, ou de manière **continue**.

- Observations régulières ? (tous les jours à la même heure, 1 fois par an ...)
- Temps physique absolu ou relatif ? ou abstrait ?

Temps discret vs Temps continu

✓ La notion de **temps** est fondamentale dans les systèmes dynamiques. Le temps joue très souvent le rôle d'une **variable explicative**.



✓ On peut choisir de le représenter à intervalle régulier, **discret**, ou de manière **continue**.

- Observations régulières ? (tous les jours à la même heure, 1 fois par an ...)
- Temps physique absolu ou relatif ? ou abstrait ?

Quelques exemples...

- ★ Âge d'un individu
- ★ Nombre de générations
- ★ Compteur d'événements
- ★ Position spatiale (le long de l'ADN...)

Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- Temps discret vs Temps continu
- **Déterministes vs Stochastiques**
- Homogènes vs Hétérogènes (spatial)
- Linéaire vs Non-linéaire
- Fermé vs Ouvert
- Absence de mémoire vs Délai
- Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)
- Equilibre vs Hors équilibre
- Analytique vs numérique
- Inférence, Prédiction...

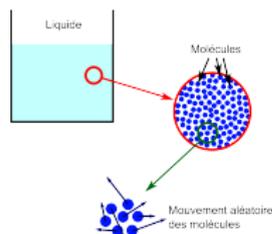
Déterministes vs Stochastiques

✓ La plupart des systèmes sont soumis à des **perturbations**, externes ou internes, qui peuvent être très compliqués à représenter finement et précisément, et pour lesquelles la formalisation en tant que perturbation **aléatoire** est très pratique.



Déterministes vs Stochastiques

- ✓ La plupart des systèmes sont soumis à des **perturbations**, externes ou internes, qui peuvent être très compliqués à représenter finement et précisément, et pour lesquelles la formalisation en tant que perturbation **aléatoire** est très pratique.
- ✓ Dans certains modèles, le caractère aléatoire est justifié pour représenter des phénomènes physiques qui reposent sur des **interactions trop complexes** pour être modélisé.
(mouvement de particules, régis par les équations de la physique, peut être bien représenté par un mouvement *Brownien*.)



Déterministes vs Stochastiques

- ✓ La plupart des systèmes sont soumis à des **perturbations**, externes ou internes, qui peuvent être très compliqués à représenter finement et précisément, et pour lesquelles la formalisation en tant que perturbation **aléatoire** est très pratique.
- ✓ L'occurrence d'événement **ponctuels**, qui peuvent dépendre de nombreux autres événements, est aussi souvent modélisé de manière aléatoire (radioactivité, arrivée d'un client dans une file d'attente, passage de l'autobus, phénomène météorologique...).



Déterministes vs Stochastiques

- ✓ La plupart des systèmes sont soumis à des **perturbations**, externes ou internes, qui peuvent être très compliqués à représenter finement et précisément, et pour lesquelles la formalisation en tant que perturbation **aléatoire** est très pratique.
- ✓ Certains systèmes sont enfin **intrinsèquement** aléatoire (mutation génétique, lancé de dés..)



Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- Temps discret vs Temps continu
- Déterministes vs Stochastiques
- **Homogènes vs Hétérogènes (spatial)**
- Linéaire vs Non-linéaire
- Fermé vs Ouvert
- Absence de mémoire vs Délai
- Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)
- Equilibre vs Hors équilibre
- Analytique vs numérique
- Inférence, Prédiction...

Processus spatiaux

✓ Lorsqu'on décrit un système, on se donne souvent des variables de **structures**, qui vont jouer comme le temps le rôle de variable **explicative**. L'espace (physique) est l'exemple le plus classique.



Processus spatiaux

- ✓ Lorsqu'on décrit un système, on se donne souvent des variables de **structures**, qui vont jouer comme le temps le rôle de variable **explicative**. L'espace (physique) est l'exemple le plus classique.
- Est-ce que mon système est identique en tout point de l'espace ? Ou est-ce qu'il y a des zones préférentielles, ou certains événements se produisent plus que d'autres ?



Processus spatiaux

- ✓ Lorsqu'on décrit un système, on se donne souvent des variables de **structures**, qui vont jouer comme le temps le rôle de variable **explicative**. L'espace (physique) est l'exemple le plus classique.
- On peut représenter l'espace de manière discrète, à base de "compartiments" : zone 1, zone 2 ...et décrire les échanges entre ces compartiments.



Processus spatiaux

- ✓ Lorsqu'on décrit un système, on se donne souvent des variables de **structures**, qui vont jouer comme le temps le rôle de variable **explicative**. L'espace (physique) est l'exemple le plus classique.
- Ou de manière continu : déplacement de particules, d'individus, dans un espace 1D, 2D, 3D...



Processus spatiaux

- ✓ Lorsqu'on décrit un système, on se donne souvent des variables de **structures**, qui vont jouer comme le temps le rôle de variable **explicative**. L'espace (physique) est l'exemple le plus classique.
- ✓ Dans de nombreux modèles, on introduit des variables explicatives d'espaces **abstraites**, pour caractériser un système : taille, âge, état physiologique (sain/malade), mutation...

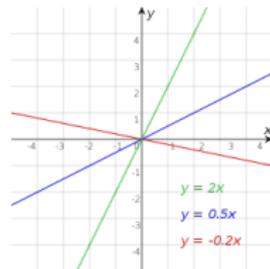
Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- Temps discret vs Temps continu
- Déterministes vs Stochastiques
- Homogènes vs Hétérogènes (spatial)
- **Linéaire vs Non-linéaire**
- Fermé vs Ouvert
- Absence de mémoire vs Délai
- Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)
- Equilibre vs Hors équilibre
- Analytique vs numérique
- Inférence, Prédiction...

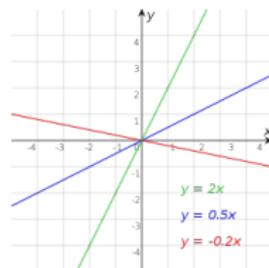
Linéarité

✓ Un système dynamique est **linéaire** s'il obéit au principe de **superposition** : toute combinaison linéaire des variables de ce système est encore une variable de ce système, et évolue selon les mêmes lois d'évolution.



Linéarité

✓ Un système dynamique est **linéaire** s'il obéit au principe de **superposition** : toute combinaison linéaire des variables de ce système est encore une variable de ce système, et évolue selon les mêmes lois d'évolution.



✓ Cette notion est reliée à la présence/absence d'interactions entre individus dans les modèles de dynamique de populations.

Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- Temps discret vs Temps continu
- Déterministes vs Stochastiques
- Homogènes vs Hétérogènes (spatial)
- Linéaire vs Non-linéaire
- **Fermé vs Ouvert**
- Absence de mémoire vs Délai
- Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)
- Equilibre vs Hors équilibre
- Analytique vs numérique
- Inférence, Prédiction...

Système ouvert/fermé et "Input/Output"

✓ L'**environnement** est tout ce qui est extérieur à un système donné. Un système est **isolé**, **fermé**, s'il n'interagit pas avec son environnement : pas d'échange de matière, ni chaleur, ni travail avec l'extérieur. Cela est souvent une idéalisation de la réalité.



Système ouvert/fermé et "Input/Output"

- ✓ L'**environnement** est tout ce qui est extérieur à un système donné. Un système est **isolé**, **fermé**, s'il n'interagit pas avec son environnement : pas d'échange de matière, ni chaleur, ni travail avec l'extérieur. Cela est souvent une idéalisation de la réalité.
- ✓ Cette notion est différente des notions d'**entrées/sorties** d'un modèle (**input / output**) qui décrivent plutôt les façons d'interagir entre un humain et le modèle (mathématique, informatique). Les inputs peuvent être des valeurs de paramètres, et les outputs l'état de certaines variables à un temps donné par exemple.

Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- Temps discret vs Temps continu
- Déterministes vs Stochastiques
- Homogènes vs Hétérogènes (spatial)
- Linéaire vs Non-linéaire
- Fermé vs Ouvert
- **Absence de mémoire vs Délai**
- Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)
- Equilibre vs Hors équilibre
- Analytique vs numérique
- Inférence, Prédiction...

Mémoire

- ✓ Un système dynamique est **causal** : son avenir ne dépend que de phénomènes du passé ou du présent. S'il ne dépend que de l'état présent, on dit qu'il y a **absence de mémoire**.
- ✓ Cette propriété est souvent dépendante de la façon de décrire un système et des variables explicative choisies (ex : position/vitesse d'une particule en mouvement).



Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- Temps discret vs Temps continu
- Déterministes vs Stochastiques
- Homogènes vs Hétérogènes (spatial)
- Linéaire vs Non-linéaire
- Fermé vs Ouvert
- Absence de mémoire vs Délai
- **Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)**
- Equilibre vs Hors équilibre
- Analytique vs numérique
- Inférence, Prédiction...

Individu-centré ou populationnel



- ✓ Dans un modèle **individu-centré**, chaque individu est **différenciée** des autres.
- ✓ Dans un modèle populationnel ou "**macroscopique**", on décrit une population par un certains nombres de variables explicatives (position, âge, taille etc...) et on ne peut différencier deux individus qui ont le même état (c'est à dire dont toutes les variables explicatives sont égales).

Individu-centré ou populationnel



✓ Dans un modèle **individu-centré**, chaque individu est **différenciée** des autres.

✓ Dans un modèle populationnel ou "**macroscopique**", on décrit une population par un certains nombres de variables explicatives (position, âge, taille etc...) et on ne peut différencier deux individus qui ont le même état (c'est à dire dont toutes les variables explicatives sont égales).

✓ Cette notion est liée, mais distincte du caractère fini ou infini d'une population.

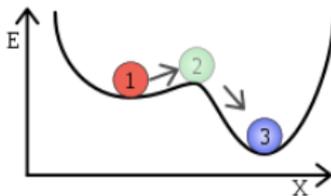
Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- Temps discret vs Temps continu
- Déterministes vs Stochastiques
- Homogènes vs Hétérogènes (spatial)
- Linéaire vs Non-linéaire
- Fermé vs Ouvert
- Absence de mémoire vs Délai
- Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)
- **Equilibre vs Hors équilibre**
- Analytique vs numérique
- Inférence, Prédiction...

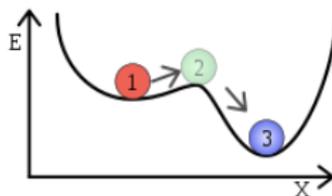
Équilibre, fluctuations et stabilité

✓ **Équilibre** : état du système qui n'évolue pas



Équilibre, fluctuations et stabilité

✓ **Équilibre** : état du système qui n'évolue pas



Une grande part de la théorie des systèmes dynamiques s'intéresse aux propriétés des équilibres :

- Combien d'états d'équilibre ?
- Vont-ils être atteints quelque soit la condition initiale ?
- Sont-ils stables ?
- Oscillations, chaos ?
- Bifurcations...

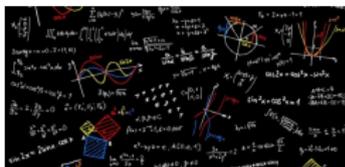
Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- Temps discret vs Temps continu
- Déterministes vs Stochastiques
- Homogènes vs Hétérogènes (spatial)
- Linéaire vs Non-linéaire
- Fermé vs Ouvert
- Absence de mémoire vs Délai
- Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)
- Equilibre vs Hors équilibre
- **Analytique vs numérique**
- Inférence, Prédiction...

Simulation numérique

- ✓ Très souvent, on ne peut pas résoudre **explicitement** de manière **exacte** un système dynamique. On utilise alors la simulation numérique pour calculer ou prédire l'évolution d'un système.
- ✓ Il est important de garder en tête que la simulation peut introduire des "**artefacts**" numériques, en donnant une solution très différente de la solution recherchée.



Vocabulaire

Quelques dichotomies :

- Temps discret vs Temps continu
- Déterministes vs Stochastiques
- Homogènes vs Hétérogènes (spatial)
- Linéaire vs Non-linéaire
- Fermé vs Ouvert
- Absence de mémoire vs Délai
- Populationnel (macro) vs Individu-centré (micro)
- Equilibre vs Hors équilibre
- Analytique vs numérique
- **Inférence, Prédiction...**

Statistiques

- ✓ Etant donné un modèle dynamique et des observations, le rôle de l'analyse statistique est de **quantifier** si le modèle est **plausible** ou non : *est-ce que les observations peuvent provenir de ce modèle ?*
- ✓ Il faut souvent au préalable estimer les paramètres du modèle (inférence paramétrique).
- ✓ La théorie statistique peut aussi être utilisée pour donner des intervalles ou niveaux de confiance à certaines prédictions du modèle.



Des questions ?



Exemples

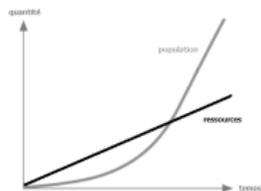
Quelques "familles" de modèles

- Dynamique de populations
- Modèles de réactions biochimiques (loi d'action-masse)
- Modèles pharmacocinétique-pharmacodynamique (PKPD),
Modèles physiologiques (PBPK)
- Dynamique moléculaire
- Réaction-Diffusion
- Modèle de flux, à compartiments...

Dynamique de population

✓ On cherche à décrire l'évolution d'**individus**, de **particules**, qui forment une **population**.

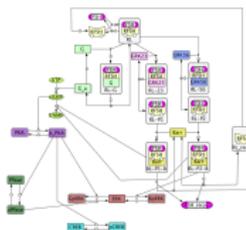
✓ En particulier on peut s'intéresser à la taille de la population (naissance, mort, migration), à son état (infectiologies), sa répartition spatiale...ou tout un autre ensemble de variables de structures qui peuvent caractériser une population. Exemple classique :



- ★ modèle de malthus, logistique
- ★ modèle épidémiologique : SIR

Modèles de réactions biochimiques (loi d'action-masse)

- ✓ On décrit l'évolution molécules qui interagissent entre elles via des **réactions**.
- ✓ Le système est décrit par l'ensemble des espèces qui le composent et leurs réactions : **réseaux de réactions**.
- ✓ La loi d'action-masse permet alors de donner des règles sur les **vitesses** des réactions biochimiques et donc l'évolution du nombre ou concentration de chacune des espèces moléculaires.

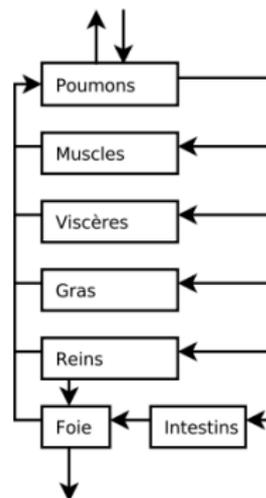


- ★ modèle de réaction enzymatique
- ★ modèle d'expression des gènes
- ★ modèle de cycle cellulaire

PK/PD, PBPK

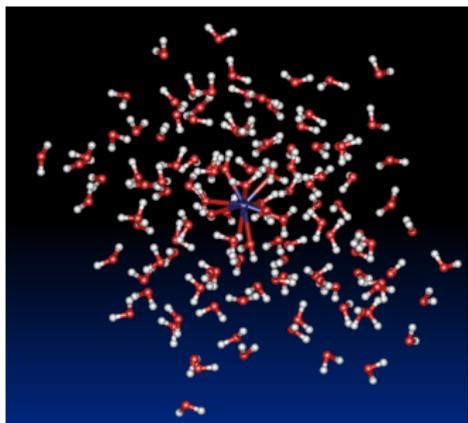
✓ Les modèles pharmacocinétique-pharmacodynamique décrivent l'évolution temporelle de **composé biochimique** (par exemple médicaments) à **l'intérieur d'un organisme** (ou de certains organes), en fonction des réactions qui peuvent se produire à l'intérieur de l'organisme, et des propriétés physico-chimiques des molécules : absorption, émission, transformation...

✓ On parle aussi de modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK).



Dynamique moléculaire

✓ Les modèles de dynamique moléculaires décrivent l'évolution de molécules en décrivant la position et le déplacement des atomes qui les constituent, à la manière des systèmes de particules physiques (gaz, planètes etc...)



Réaction-diffusion

✓ Classes de modèles composés de réactions (entre particules, ou individus) et de règles de déplacements spatiaux (comme la diffusion !).



Des questions ?



Formalismes

Quelques formalismes

- Équation algébrique
- Équation aux différences
- Équation différentielles (Ordinaires, à retard, stochastiques...)
- Équation aux dérivées partielles
- Chaîne de Markov à temps discret, à temps continu...
- Processus Stochastiques
- Modèle de Potts, automate cellulaire, modèle à base d'agent...

Formalismes

Quelques formalismes

- Équation algébrique
- Équation aux différences
- Équation différentielles (Ordinaires, à retard, stochastiques...)
- Équation aux dérivées partielles
- Chaîne de Markov à temps discret, à temps continu...
- Processus Stochastiques
- Modèle de Potts, automate cellulaire, modèle à base d'agent...

Remarque : à cette liste (partielle) de formalisme mathématique, s'ajoute une liste (encore plus longue !) d'outils informatiques pour simuler ces modèles

S'y retrouver dans cette jungle

Comment faire des choix de modélisation ? Les questions importantes à se poser :

- Question de recherche ? Conceptualisation ?
- Niveaux de représentation : échelles d'observations, état des connaissances...
- **Apport de la modélisation** : Prédiction de variables non observées ? Ou de comportement dans des conditions non-observées ? Aide à la décision ?
- Faisabilité théorique & numérique

Des questions ?



Plan du cours

Cours théoriques :

- Modélisation déterministe EDO [Mardi 14/01 : C. Suppo / S. Madec]
- Modélisation déterministe EDP [Mercredi 15/01 : M. Ribot / S. Madec]
- Modélisation probabiliste (chaîne de Markov) [Jeudi 16/01 : F. Malrieu / R. Yvinec]
- Estimation statistique [Mercredi 22/01 : F. Malrieu / R. Yvinec]

Cours applicatifs :

- Systèmes d'élevage / Vensim [Lundi 13/01 13h30 : B. Meda]
- Diversité génétique [Vendredi 17/01 10h : L. Sanchez-Rodriguez]
- Espèces invasive [Jeudi 23/01 13h30 : C. Suppo / C. Robinet]

Plan du cours

Bilan de la 1ere semaine :

- Vendredi 17/01 13h30 [R. Yvinec]

Bilan de la 2eme semaine et atelier Modélisation :

- Modélisation possible au cours de ma thèse [Vendredi 24/01]

Optionnel : séminaire mathématiques pour la biologie :

- Quentin Richard (Dynamique de Populations) [Jeudi 16/01 15h30]
- Susely Figueroa (Biologie de l'évolution) [Jeudi 23/01 15h30]

Des questions ?



Même d'ordre pratico-pratique...