

Quelques exemples de modélisation dynamique & statistique en biologie

Florent Malrieu & Romain Yvinec

16 Janvier 2020

Loi de croissance d'une tumeur

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY

Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth

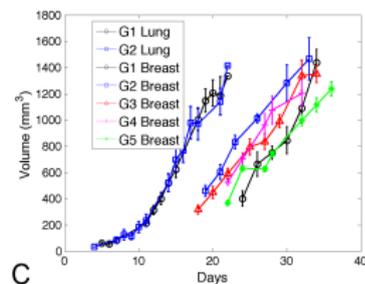
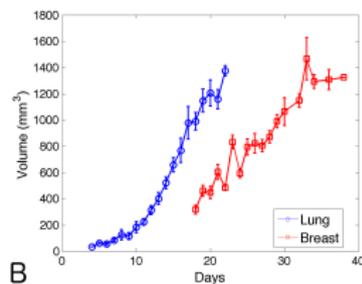
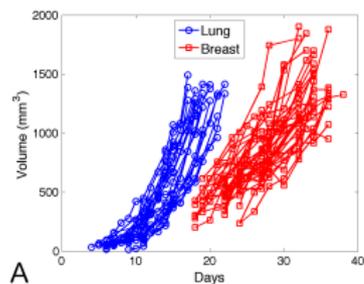
Sébastien Benzekry^{1,2*}, Clare Lamont², Afshin Beheshti², Amanda Tracz³, John M. L. Ebos³, Lynn Hlatky², Philip Hahnfeldt²

1 Inria Bordeaux Sud-Ouest, Institut de Mathématiques de Bordeaux, Bordeaux, France, **2** Center of Cancer Systems Biology, GRI, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States of America, **3** Department of Medicine, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York, United States of America

The goals of this study was threefold :

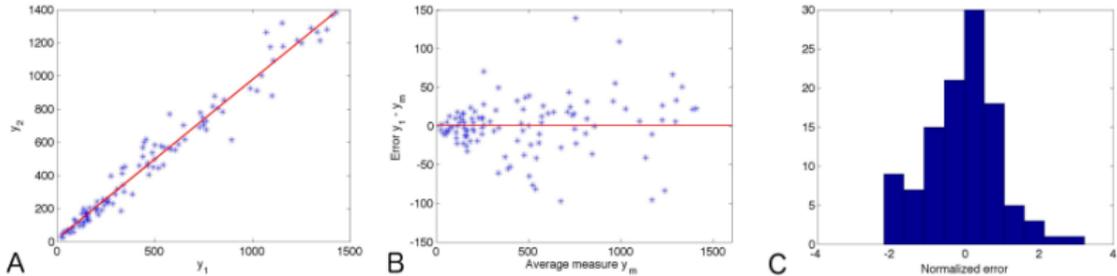
- to determine a statistical model for description of the measurement error,
- to establish the descriptive power of each model, using several goodness-of-fit metrics and a study of parametric identifiability,
- to assess the models' ability to forecast future tumor growth.

Loi de croissance d'une tumeur : data



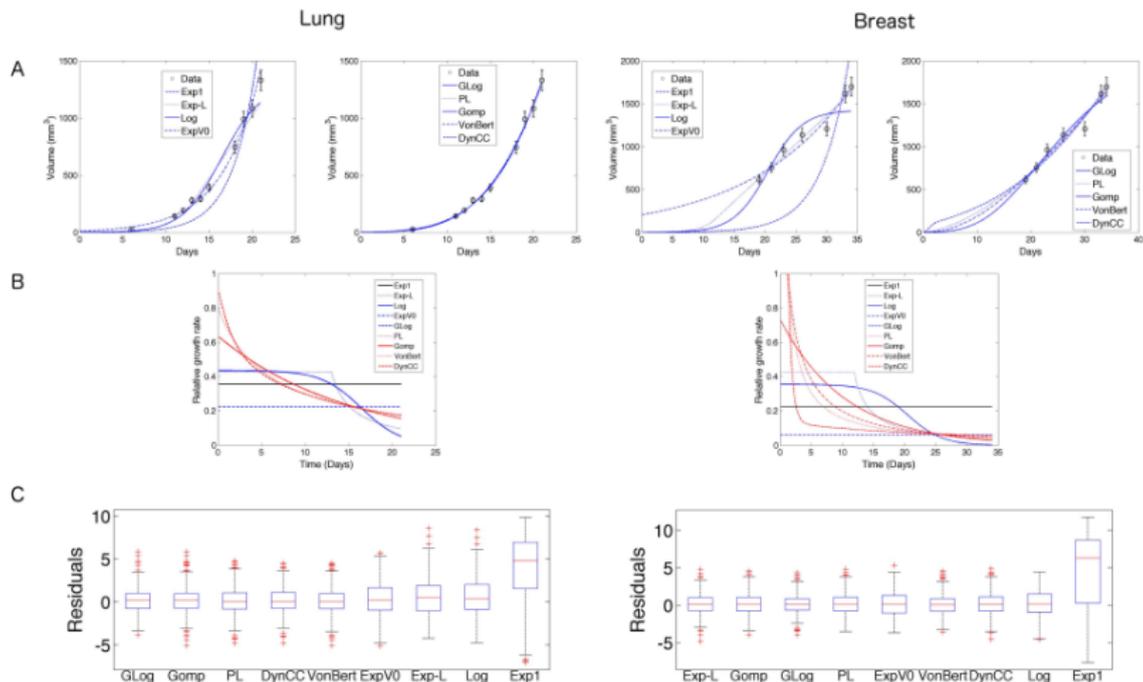
- tendance générale
- variabilité inter-individuelle
- "faibles irrégularités"-> bruit de mesure

Loi de croissance d'une tumeur : modèle d'erreur



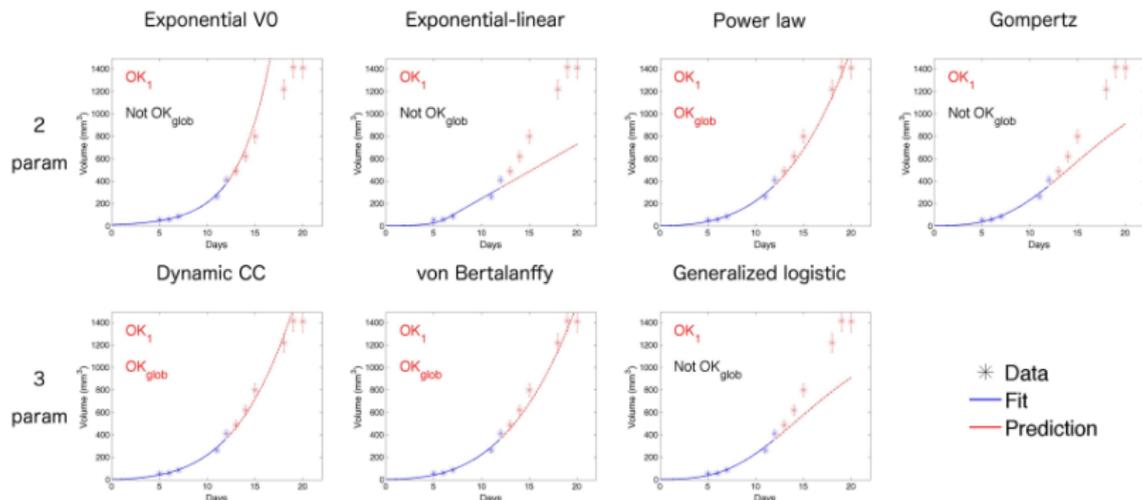
- très bonne corrélation entre deux mesures d'un même signal
- variance qui augmente avec le volume mesuré
- Bruit Gaussien plausible une fois correctement normalisé

Loi de croissance d'une tumeur : best fit



- identifiaibilité des paramètres et sélection de modèles
- tendance générale versus variabilité inter-individuelle

Loi de croissance d'une tumeur : prédiction



- utiliser seulement une partie des données pour valider des "prédictions" et discriminer entre plusieurs modèles compétitifs.

Contrôle du temps de division d'une bactérie

Division in *Escherichia coli* is triggered by a size-sensing rather than a timing mechanism

BMC Biology 2014, **12**:17 doi:10.1186/1741-7007-12-17

Lydia Robert (lydia.robert@upmc.fr)

Marc Hoffmann (hoffmann@ceremade.dauphine.fr)

Nathalie Krell (nathalie.krell@univ-rennes1.fr)

Stéphane Aymerich (stephane.aymerich@jouy.inra.fr)

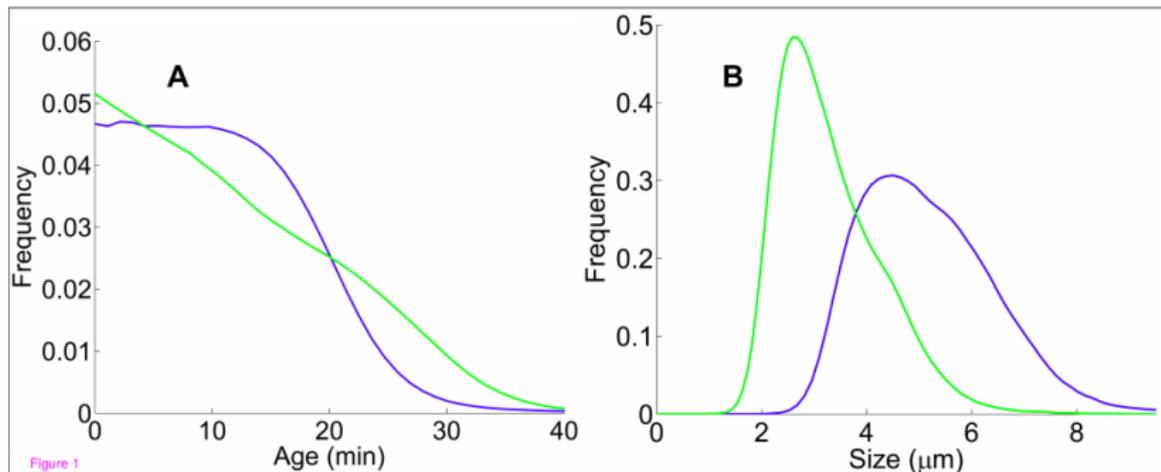
Jérôme Robert (jerome.robert1@upmc.fr)

Marie Doumic (marie.doumic@inria.fr)

Le but de cette étude est de déterminer :

- si le temps de division d'une bactérie est déterminée plutôt par sa taille ou par son âge

Contrôle du temps de division d'une bactérie : data



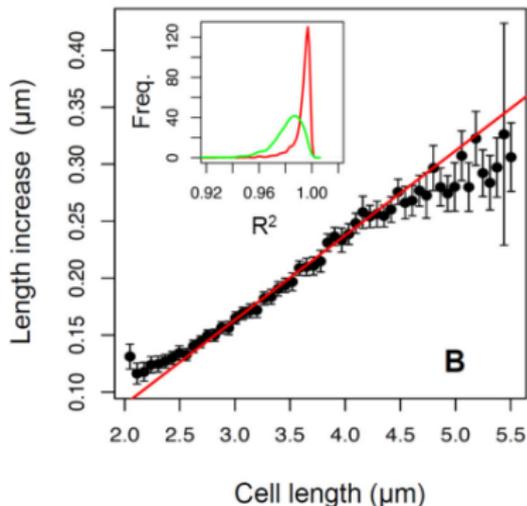
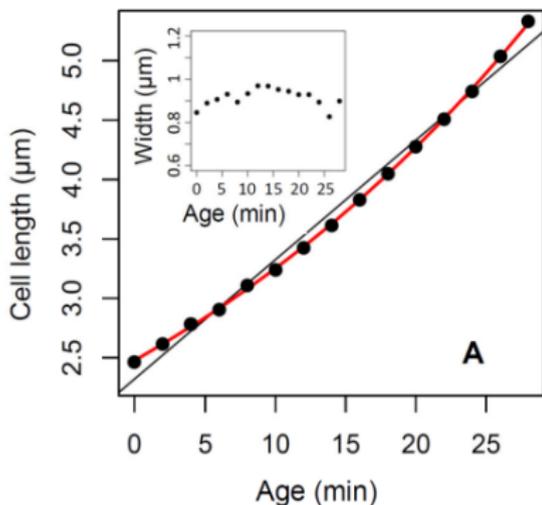
Stewart et al., PLoS Biol,
3(2) :686–701 2005



Wang et al., Current Biology,
20(12) :1099–1103 2002

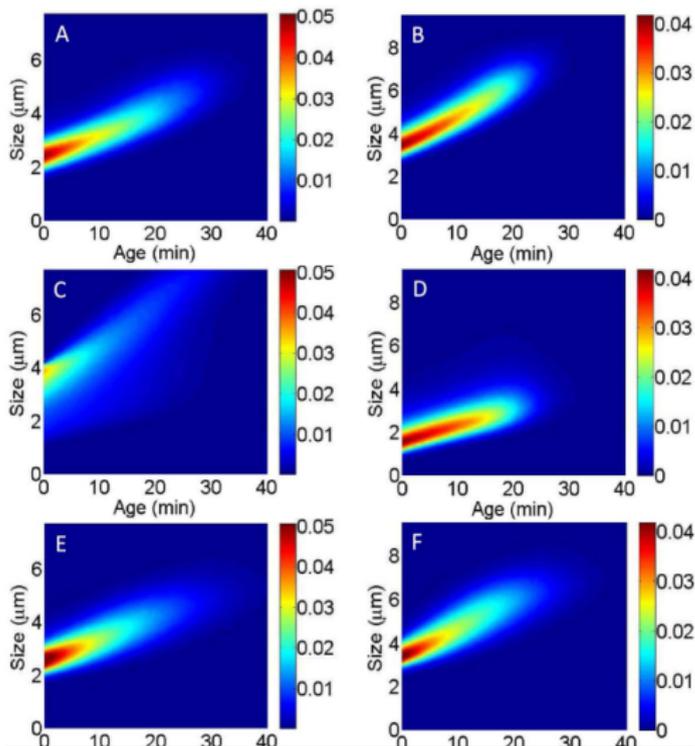


Contrôle du temps de division d'une bactérie : pré-traitement



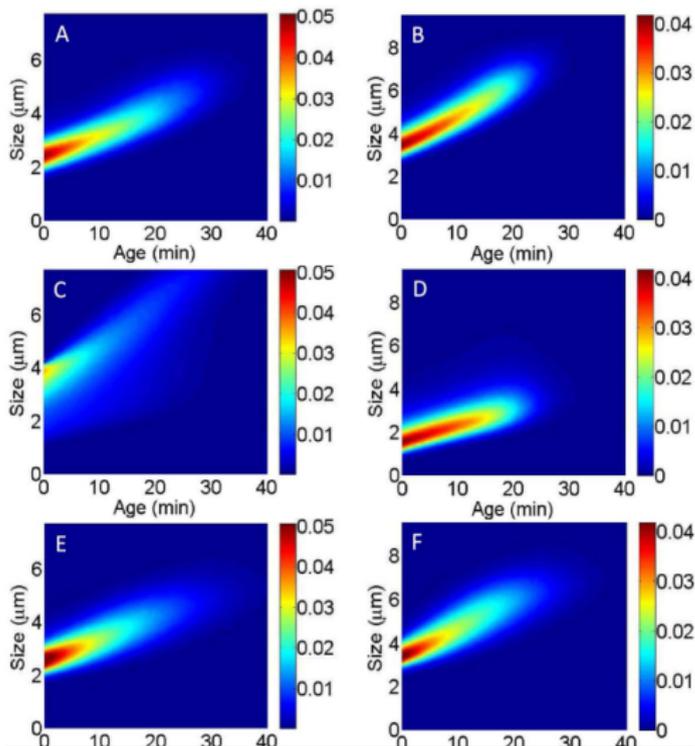
- la croissance en taille est une exponentielle en temps
- Pas de prise en compte de la variabilité individuelle (modèle "moyen")
- hypothèse d'absence de modèle d'erreur

Contrôle du temps de division d'une bactérie : sélection de modèle



- reconstruction des taux de division à partir des densités de populations (non-paramétrique)
- le modèle contrôle de la division par la taille (E,F) "fitte mieux" que le contrôle par l'âge (C,D)

Contrôle du temps de division d'une bactérie : sélection de modèle



Travaux suivants :

- Prise en compte des trajectoires individuelles et de l'arbre généalogique
- Prise en compte des variabilités phénotypiques
- Corrélation entre cellules mères et cellules filles

Réseaux de régulation des gènes

Herbach et al. *BMC Systems Biology* (2017) 11:105
DOI 10.1186/s12918-017-0487-0

BMC Systems Biology

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Inferring gene regulatory networks from single-cell data: a mechanistic approach

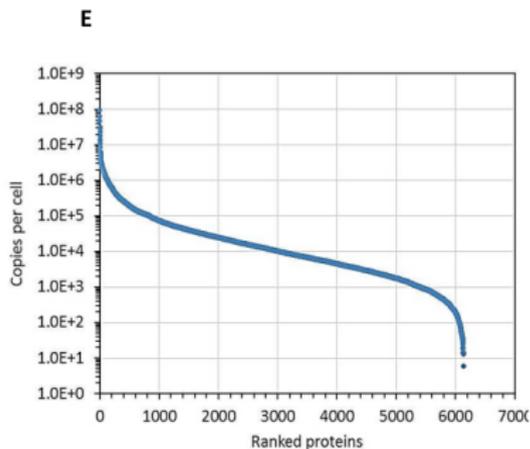
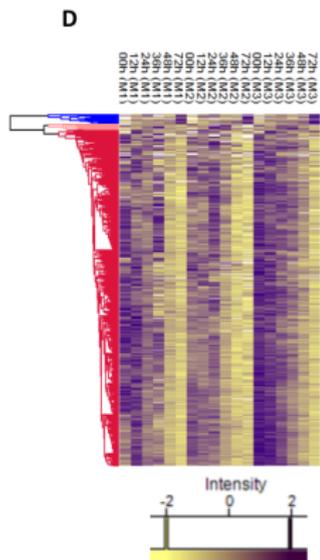


Ulysse Herbach^{1,2,3} , Arnaud Bonnafeux^{1,2,4}, Thibault Espinasse³ and Olivier Gandrillon^{1,2*}

Le but de cette étude est :

- d'inférer les régulations existantes entre les gènes, à partir des mesures d'expression de ces gènes (niveaux de protéines).

Réseaux de régulation des gènes : modèle



- Niveau d'expression de protéines au cours du temps, (au niveau populationnelle ou par cellules uniques) -> analyse de corrélation classique. Causalité?

Réseaux de régulation des gènes : modèle

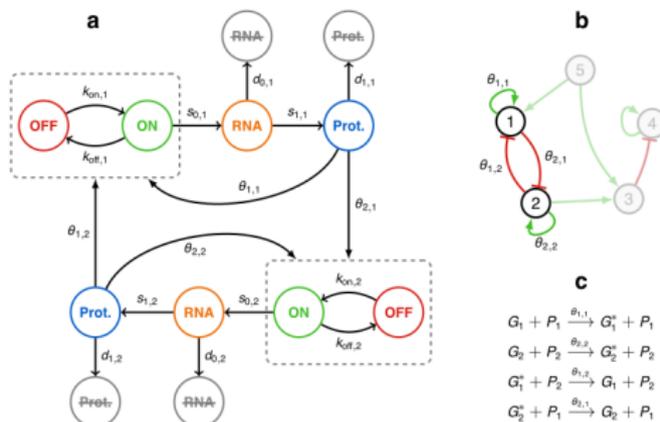
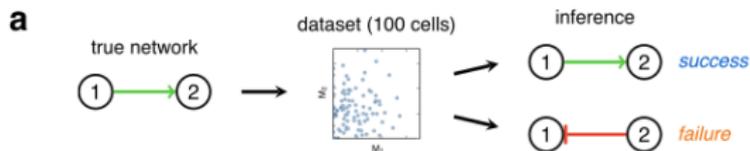


Fig. 2 Different views of the network model. **a** Two genes interacting with each other, forming a network. Interactions are assumed to arise from the dependence of promoter dynamics on protein quantities. **b** A higher level of abstraction leads to the traditional gene regulatory network representation. **c** A toy example of reactions defining the interactions between genes 1 and 2, making the link between representations **(a)** and **(b)**.

- Modèle stochastique d'expression des gènes, niveau d'expression d'une protéine influence (positivement ou négativement) l'expression d'autres gènes
- Résolution approchée et numérique pour calculer la vraisemblance du modèles, étant donné des valeurs de paramètres.

Réseaux de régulation des gènes : in-silico tests

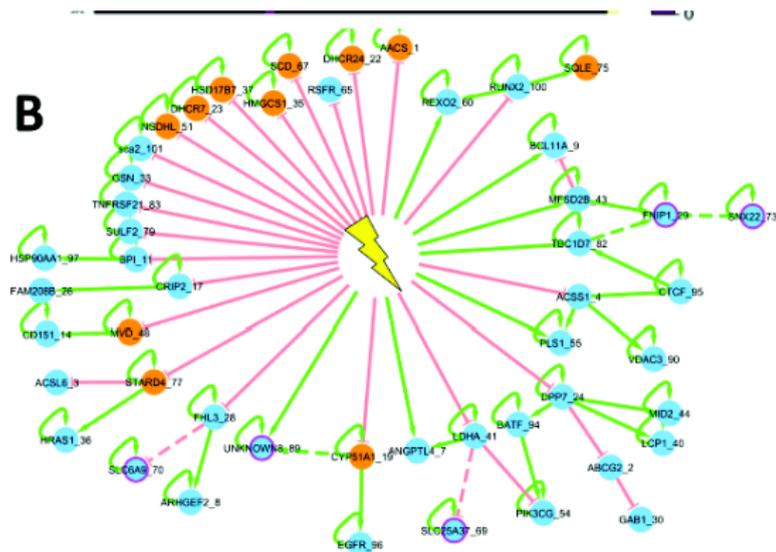


b

		1	2	3	4	5	6	7
1		9	0	1	0	0	0	0
2		2	8	0	0	0	0	0
3		1	0	7	2	0	0	0
4		0	0	0	10	0	0	0
5		2	0	0	0	7	0	1
6		1	0	0	0	0	8	1
7		0	0	0	0	0	0	10

- L'inférence capture le bon réseaux (à 2 gènes) dans au moins 70% des cas.

Réseaux de régulation des gènes : résultats in-vitro



- Mise en évidence de cascade de régulations

Dynamique de populations : estimation du taux moyen d'enfants

Eur J Wildl Res (2013) 59:237–243
DOI 10.1007/s10344-012-0671-x

ORIGINAL PAPER

Overestimates of maternity and population growth rates in multi-annual breeders

Guillaume Chapron · Robert Wielgus ·
Amaury Lambert

Le but de cette étude est :

- d'estimer correctement le taux de naissance d'une population avec reproduction multi-annuelle

Dynamique de populations : estimation du taux moyen d'enfants

Table 1 Illustrative life history dataset giving the reproductive status for 12 grizzly bear females during 6 years

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6
F ₁	–	3 ^a	3	3	0	0
F ₂	2 ^a	2	2	2 ^a	0	0
F ₃	0	0	2 ^a	2	2	0
F ₄	3 ^a	3	3	3	–	–
F ₅	–	1 ^a	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1^a</i>	1
F ₆	2 ^a	2	2 ^a	2	2	2
F ₇	4 ^a	4	4	4	2 ^a	–
F ₈	0	0	0	0	2 ^a	0
F ₉	–	2 ^a	2	2	3 ^a	3
F ₁₀	0	0	0	0	0	–
F ₁₁	–	–	0	0	0	0
F ₁₂	2 ^a	0	0	0	–	–

- Nombre d'enfants par femelle chaque année
- ^a = nouveaux-nés
- *en italique* = période entre deux portées
- – : non suivi cette année