

Apparition spontanée de structures spatiales

Laurent Desvillettes

Université Paris Diderot, USPC, IMJ-PRG

Fondateur de la morphogénèse mathématique



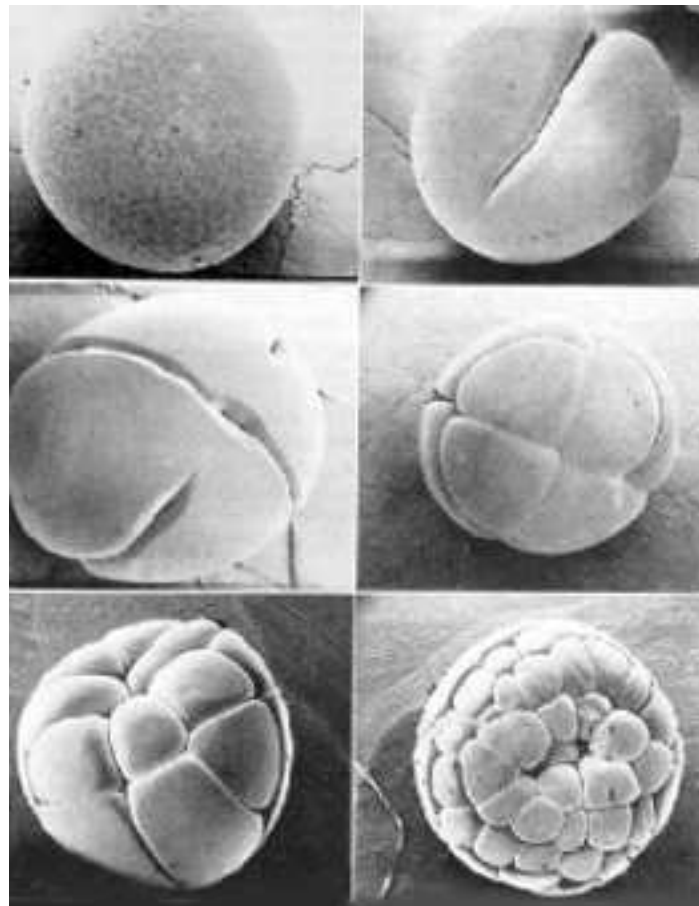
Alan Mathison Turing (23 juin 1912 - 7 juin 1954)

Egalement un des fondateurs de l'informatique, et un des déchiffreurs du code Enigma pendant la seconde guerre mondiale

Le problème de la différenciation cellulaire

Comment obtenir du différent à partir du semblable?

Première étape du développement embryonnaire chez les animaux multicellulaires: La morula



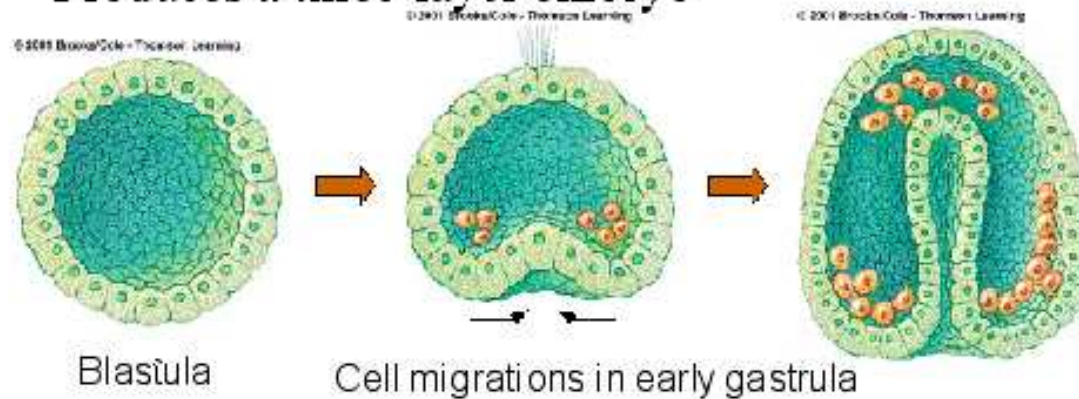
Etapas siguientes: Blastula/Gastrula

Gastrulation

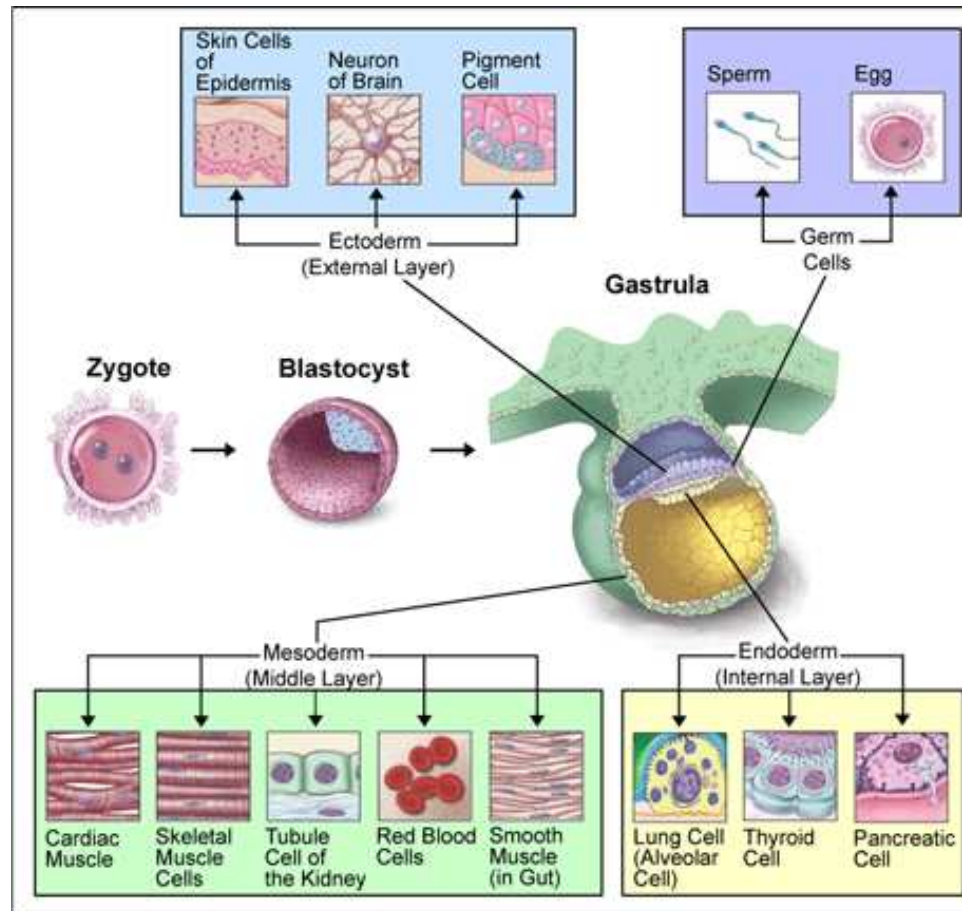
Sphere of cells is a blastula

During gastrulation, some cells move inward

Produces a three-layer embryo

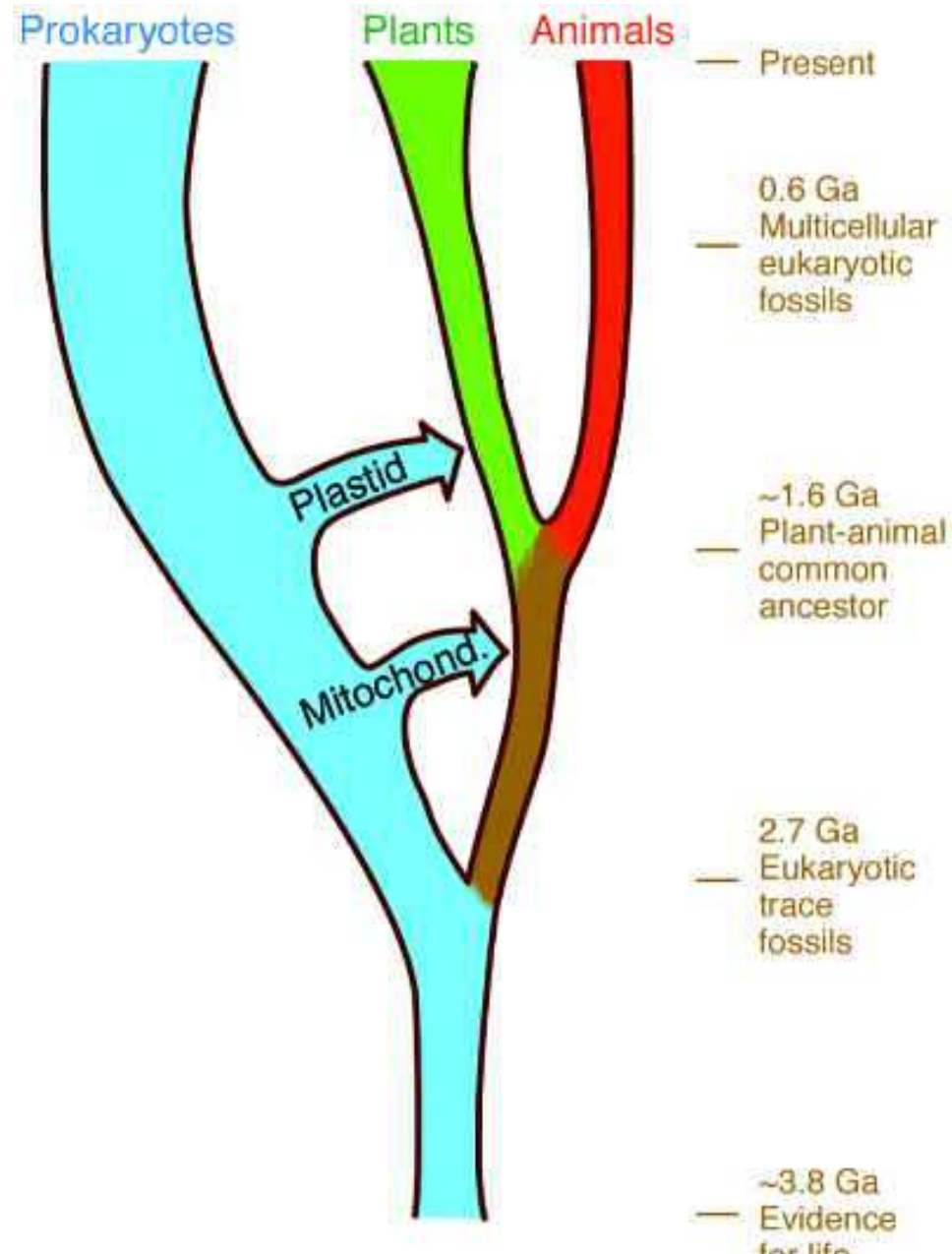


Les tissus issus de la Gastrula chez les deutérostomiens:



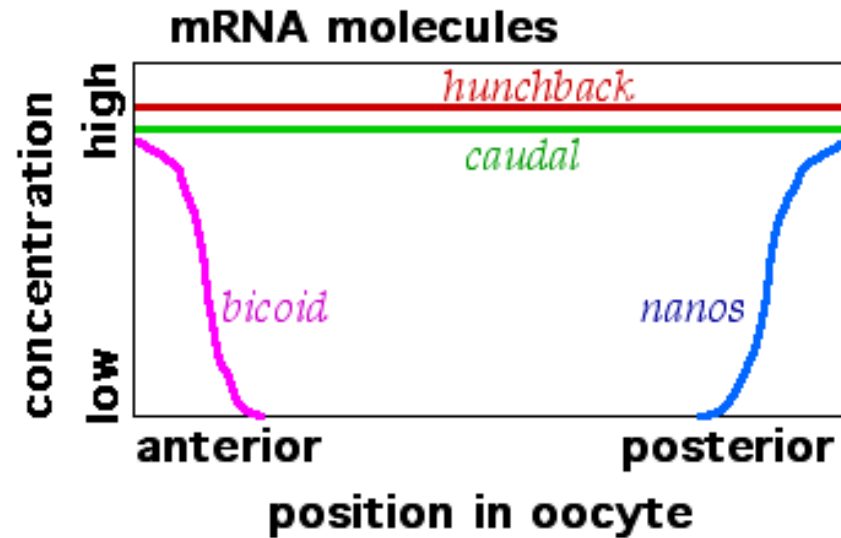
Comment obtenir du différent à partir du semblable? Toutes les cellules possèdent le même patrimoine génétique, mais forment des centaines de tissus différents chez la plupart des animaux.

Les animaux multicellulaires: Histoire reconstituée



Début d'élucidation de la génétique du développement

Gradient de densité (dans le futur axe antéro-postérieur) de certaines molécules avant la première division.



Difficultés d'explication des motifs (patterns)



Explication proposée par Turing: le modèle de Schnackenberg

Réaction autocatalytique:



Systèmes d'équations différentielles associées (a, b, u, v concentrations of A, B, U, V):

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = k_1 a - k_2 u + k_3 u^2 v, \\ \frac{dv}{dt} = k_4 b - k_3 u^2 v, \end{cases}$$

Cas particulier étudié: $a = 1, b = 2, k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = 1,$

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = 1 - u + u^2 v, \\ \frac{dv}{dt} = 2 - u^2 v, \end{cases}$$

Equilibre: $(\bar{u}, \bar{v}) = (3, \frac{2}{9}).$

Systemes d'EDO: stabilité linéaire

$\frac{dX}{dt} = AX$, où $A \in M_2(\mathbb{R})$ est une matrice constante ayant deux valeurs propres distinctes réelles non nulles $\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{R}$. La solution explicite de ces systemes est donnée par la formule $X(t) = e^{tA} X(0)$, ou plus explicitement pour une matrice de passage $P \in GL(2, \mathbb{R})$:

$$X(t) = P^{-1} \begin{pmatrix} e^{\lambda_1 t} & 0 \\ 0 & e^{\lambda_2 t} \end{pmatrix} P X(0).$$

Si $\lambda_1, \lambda_2 > 0$, 0 est un point d'équilibre instable (noeud instable).

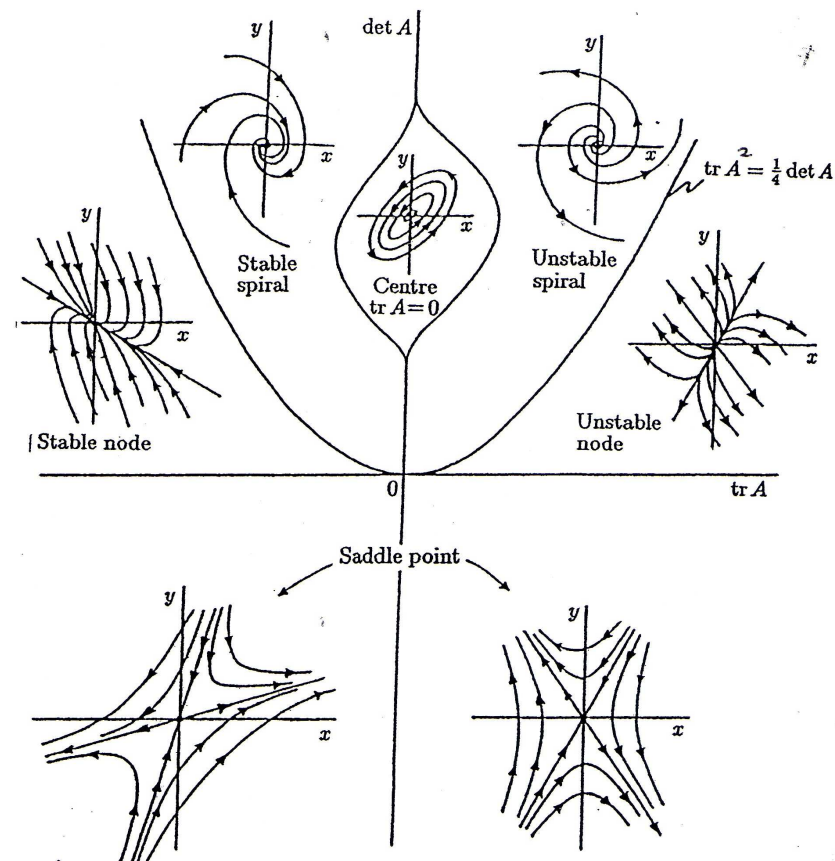
Si $\lambda_1, \lambda_2 < 0$, 0 est un point d'équilibre stable, (noeud stable).

Si λ_1 et λ_2 sont de signes opposés, 0 est un point d'équilibre instable, (point-selle).

Systemes d'EDO: stabilité non linéaire

Cas d'un système non-linéaire d'équations différentielles ordinaires $\frac{dX}{dt} = f(X)$, avec \bar{X} un point d'équilibre ($f(\bar{X}) = 0$).

Alors l'analyse précédente reste vraie au voisinage de \bar{X} avec la matrice $A = \frac{\partial f_i}{\partial X_j}(\bar{X})$.



Cas du modèle de Schnackenberg

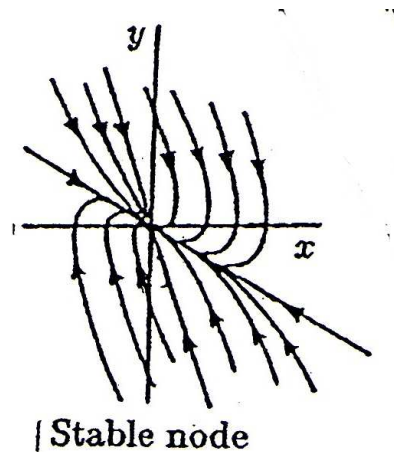
$$A = \begin{pmatrix} \frac{1}{3} & 9 \\ -\frac{4}{3} & -9 \end{pmatrix}.$$

$$\text{Tr}(A) = -\frac{26}{3}, \quad \text{Det}(A) = 9$$

.

Valeurs propres: $\lambda_1 = -\frac{13}{3} + 2\sqrt{\frac{22}{9}} < 0$, $\lambda_2 = -\frac{13}{3} - 2\sqrt{\frac{22}{9}} < 0$.

Noeud stable:



Diffusion: le point de vue probabiliste

Marche aléatoire: A chaque pas de temps Δt , l'individu avance d'une longueur $X_i = \Delta x$ avec probabilité $1/2$, $X_i = -\Delta x$ avec probabilité $1/2$.

La loi de $Y = \sum_{i=1}^n X_i$ est donnée par

$$Prob(Y = m \Delta x) = 2^{-n} C_n^{(m+n)/2} \quad (m+n \text{ pair})$$

En utilisant $n! \sim (2\pi n)^{1/2} (n/e)^n$, on obtient pour m (et donc n) grand,

$$Prob(Y = m \Delta x) \sim (2/(\pi n))^{1/2} \exp(-m^2/(2n)).$$

En posant $x = m \Delta x$, $t = n \Delta t$:

$$\frac{Prob(Y = m \Delta x)}{2 \Delta x} \sim \left(\frac{\Delta t}{2\pi t \Delta x^2} \right)^{1/2} \exp\left(-\frac{x^2}{2t} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \right).$$

$$\frac{\text{Prob}(Y = m \Delta x)}{2 \Delta x} \sim \left(\frac{\Delta t}{2\pi t \Delta x^2} \right)^{1/2} \exp \left(-\frac{x^2}{2t} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \right).$$

Lorsque $\Delta t \rightarrow 0$, $\Delta x \rightarrow 0$, et $\frac{\Delta t}{\Delta x^2} \rightarrow \frac{1}{2D}$,

$$\frac{\text{Prob}(Y = m \Delta x)}{2 \Delta x} \rightarrow u(t, x) = (4\pi Dt)^{1/2} \exp(-x^2/(4Dt)).$$

Cette fonction vérifie

$$\frac{\partial u}{\partial t}(t, x) - D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(t, x) = 0.$$

Cette équation est universelle, elle apparaît en fait chaque fois que le pas élémentaire X_i de la marche aléatoire est d'espérance 0, et que le scaling de la diffusion est utilisé: c'est une conséquence du **théorème central limite**.

Reaction-Diffusion: le modèle de Schnackenberg diffusif

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t}(t, x) - D_1 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(t, x) = 1 - u(t, x) + u^2(t, x) v(t, x), \\ \frac{\partial v}{\partial t}(t, x) - D_2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}(t, x) = 2 - u^2(t, x) v(t, x), \end{cases}$$

Condition de Neumann (pas de flux au bord):

$$\frac{\partial u}{\partial x}(t, 0) = 0, \quad \frac{\partial u}{\partial x}(t, \pi) = 0, \quad \frac{\partial v}{\partial x}(t, 0) = 0, \quad \frac{\partial v}{\partial x}(t, \pi) = 0$$

Equilibre homogène $(\bar{u}(x), \bar{v}(x)) = (3, \frac{2}{9})$.

Linéarisation autour de cet équilibre: $u(t, x) = 3 + u_1(t, x)$ et $v(t, x) = \frac{2}{9} + v_1(t, x)$,

$$\begin{cases} \frac{\partial u_1}{\partial t} - D_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} = \frac{1}{3} u_1 + 9 v_1 + O(u_1^2 + v_1^2), \\ \frac{\partial v_1}{\partial t} - D_2 \frac{\partial^2 v_1}{\partial x^2} = -\frac{4}{3} u_1 - 9 v_1 + O(u_1^2 + v_1^2). \end{cases}$$

Séries de Fourier

Découplage des fréquences (on prend des perturbations proportionnelles à $\cos(n \pi x)$, pour $n \in \mathbb{N}^*$):

$$\begin{cases} \frac{dc_n(u_1)}{dt}(t) + D_1 n^2 c_n(u_1)(t) = \frac{1}{3} c_n(u_1)(t) + 9 c_n(v_1)(t) + O(u_1^2 + v_1^2), \\ \frac{dc_n(v_1)}{dt}(t) + D_2 n^2 c_n(v_1)(t) = -\frac{4}{3} c_n(u_1)(t) - 9 c_n(v_1)(t) + O(u_1^2 + v_1^2). \end{cases}$$

“Matrice” associée:

$$\begin{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{3} - D_1 & 9 \\ -\frac{4}{3} & -9 - D_2 \end{pmatrix} & 0 & \dots \\ 0 & \begin{pmatrix} \frac{1}{3} - 4 D_1 & 9 \\ -\frac{4}{3} & -9 - 4 D_2 \end{pmatrix} & \dots \\ 0 & 0 & \dots \\ \dots & \dots & \dots \end{pmatrix}$$

L'instabilité de Turing

Une matrice 2-2 qui est la somme de deux matrices [dont l'une d'entre elles est diagonale] ayant des valeurs propres négatives peut avoir une valeur propre positive !

$$\begin{aligned} \text{Det} \left(\left(\begin{array}{cc} -D_1 & 0 \\ 0 & -D_2 \end{array} \right) + \left(\begin{array}{cc} a & b \\ c & d \end{array} \right) \right) \\ = a d - b c + D_1 D_2 - D_1 d - D_2 a. \end{aligned}$$

Possiblement négatif seulement si $a d < 0$, $D_1 \neq D_2$.

Cas du modèle de Schnackenberg diffusif:

$$\text{Det} = 9 + D_1 D_2 + 9 D_1 - \frac{D_2}{3}.$$

Point-selle pour $D_1 \ll 1 \ll D_2$.

Analyse Numérique: discrétisation par différences finies

Discrétisation de l'équation de diffusion:

$$\frac{\partial u}{\partial t}(t, x) - D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(t, x) = 0, \quad u(0, x) = u_{in}(x).$$

Pas de temps et d'espace: $\Delta t, \Delta x > 0$

Schéma numérique explicite:

$$u_i^0 = u_{in}(i \Delta x), \quad \frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} - D \frac{u_{i+1}^n + u_{i-1}^n - 2u_i^n}{(\Delta x)^2} = 0,$$

c'est-à-dire

$$u_i^{n+1} = \left(1 - 2 \frac{D \Delta t}{(\Delta x)^2}\right) u_i^n + \frac{D \Delta t}{(\Delta x)^2} u_{i-1}^n + \frac{D \Delta t}{(\Delta x)^2} u_{i+1}^n.$$

La positivité n'est conservée que si $\frac{D \Delta t}{(\Delta x)^2} < 1/2$: Condition CFL très restrictive si on veut un résultat précis.

Alternative: schéma implicite:

$$\frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} = \frac{u_{i+1}^{n+1} + u_{i-1}^{n+1} - 2u_i^{n+1}}{(\Delta x)^2},$$

Problème: à chaque étape, il faut résoudre un système linéaire.

Extension au modèle de Schnackenberg diffusif

On discrétise le système

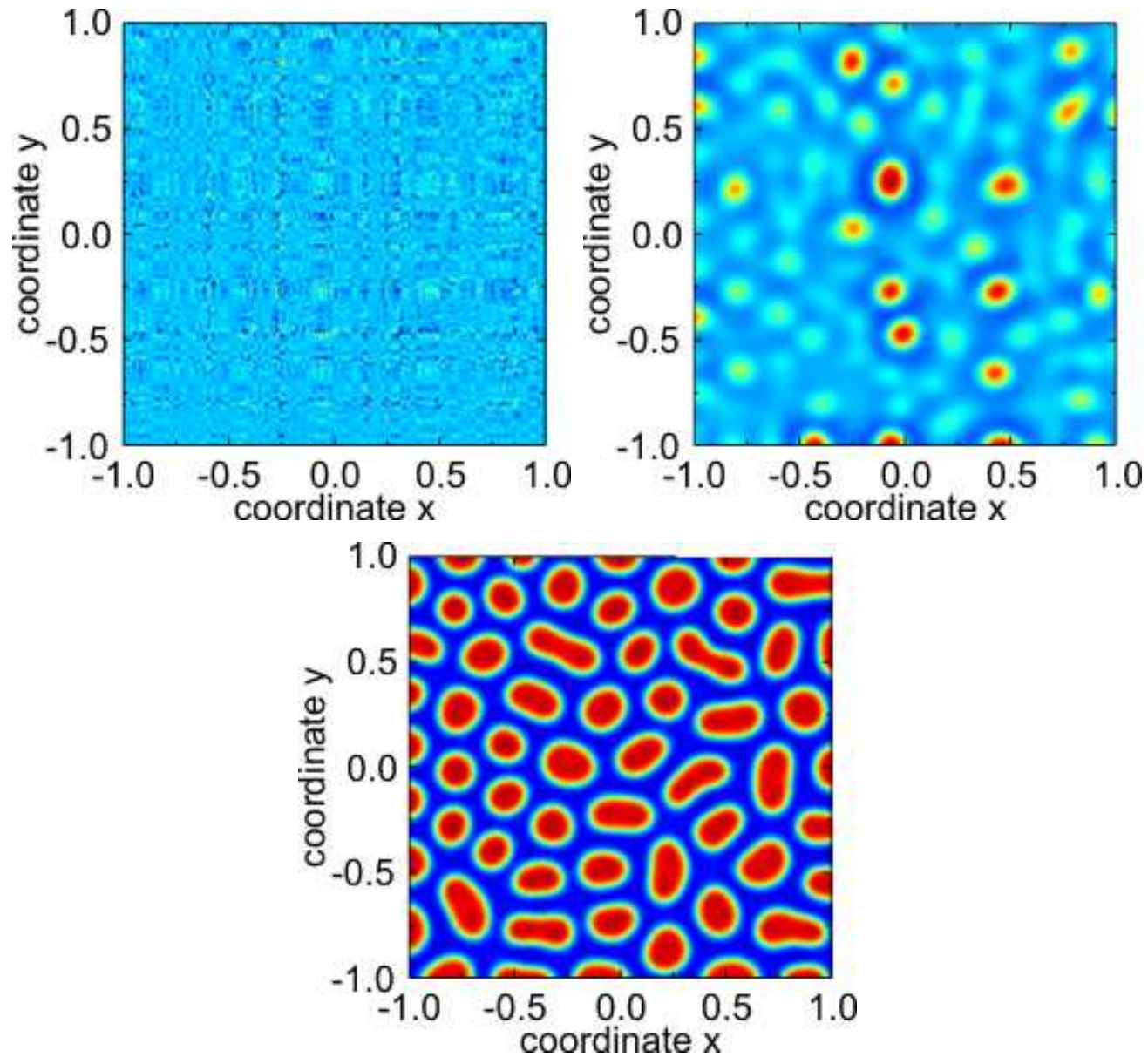
$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t}(t, x) - D_1 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(t, x) = 1 - u(t, x) + u^2(t, x) v(t, x), \\ \frac{\partial v}{\partial t}(t, x) - D_2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}(t, x) = 2 - u^2(t, x) v(t, x), \end{cases}$$

sous la formule explicite

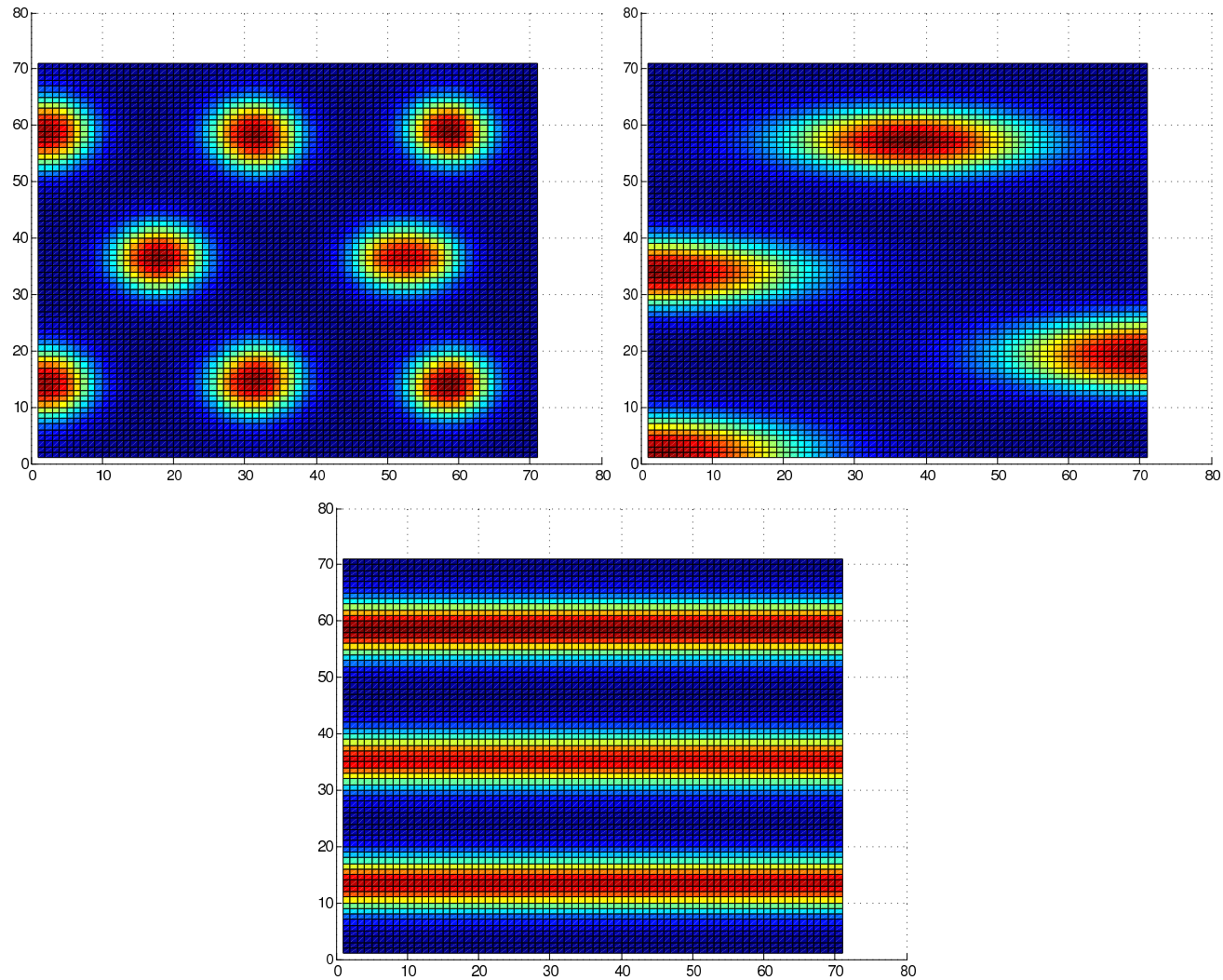
$$\begin{cases} \frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} - D_1 \frac{u_{i+1}^n + u_{i-1}^n - 2u_i^n}{(\Delta x)^2} = 1 - u_i^n + (u_i^n)^2 v_i^n, \\ \frac{v_i^{n+1} - v_i^n}{\Delta t} - D_2 \frac{v_{i+1}^n + v_{i-1}^n - 2v_i^n}{(\Delta x)^2} = 2 - (u_i^n)^2 v_i^n, \end{cases}$$

avec une condition CFL adaptée, ou sous forme implicite.

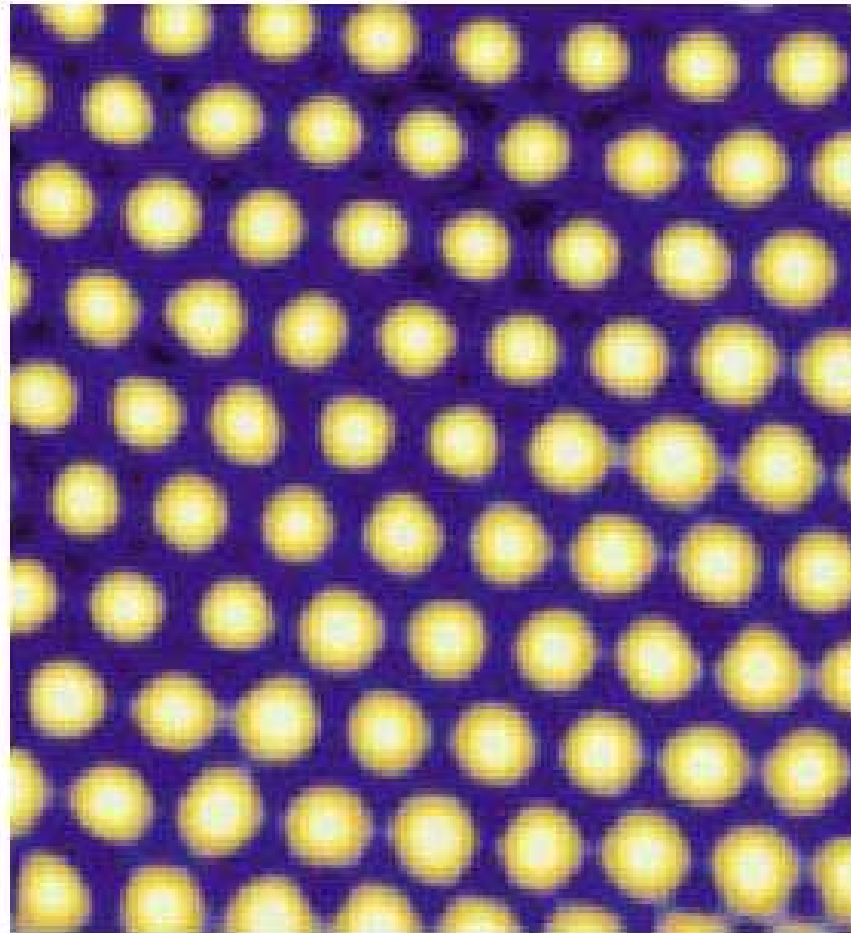
Résultats Numériques (2D): Evolution



Résultats Numériques (2D): Etat stationnaire



Comparaison avec des données expérimentales



Au-delà de la linéarisation

Solutions stationnaires non homogènes du modèle de Schnackenberg diffusif (1D)

On cherche les solutions stationnaires du système

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t}(t, x) - D_1 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(t, x) = 1 - u(t, x) + u^2(t, x) v(t, x), \\ \frac{\partial v}{\partial t}(t, x) - D_2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}(t, x) = 2 - u^2(t, x) v(t, x), \end{cases}$$

$$\frac{\partial u}{\partial x}(t, 0) = 0, \quad \frac{\partial u}{\partial x}(t, \pi) = 0, \quad \frac{\partial v}{\partial x}(t, 0) = 0, \quad \frac{\partial v}{\partial x}(t, \pi) = 0$$

c'est-à-dire les solutions de

$$\begin{cases} -D_1 u''(x) = 1 - u(x) + u^2(x) v(x), \\ -D_2 v''(x) = 2 - u^2(x) v(x), \end{cases}$$

$$u'(0) = 0, \quad u'(\pi) = 0, \quad v'(0) = 0, \quad v'(\pi) = 0$$

Equations différentielles: le problème aux limites

On veut trouver les solutions de

$$-u''(x) - u(x) = f(x), \quad u'(0) = 0, \quad u'(\pi) = 0.$$

On voit que pour $f = 0$, la fonction $x \mapsto \lambda \cos(x)$ est solution pour tout $\lambda \in \mathbb{R}$.

Pas d'unicité !

De plus, l'équation n'admet pas de solutions pour f telle que $\int_0^\pi f(x) \cos x \, dx \neq 0$.

En effet

$$\int_0^\pi (-u''(x) - u(x)) \cos(x) \, dx = \int_0^\pi (-\cos''(x) - \cos x) u(x) \, dx = 0.$$

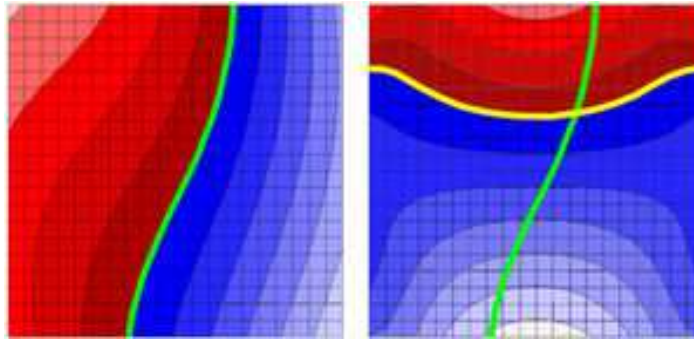
Pas d'existence !

Topologie: le théorème de Brouwer (en dimension 1: TVI)

Théorème: Soit $f : B_{\mathbb{R}^N}(0, 1) \rightarrow B_{\mathbb{R}^N}(0, 1)$ une application continue. Alors il existe un point fixe $x_0 \in B_{\mathbb{R}^N}(0, 1)$ de f , i.-e. $f(x_0) = x_0$.

Preuve (en dimension 1): On considère $g(x) = f(x) - x$, on voit que $g(1) \leq 0$, $g(-1) \geq 0$. On trouve donc (TVI) $x_0 \in [-1, 1]$ tel que $g(x_0) = 0$.

Argument intuitif (en dimension 2, sur un carré): On considère $g_1(x) = f_1(x) - x_1$, $g_2(x) = f_2(x) - x_2$.



Le théorème de Schauder

Théorème: Soit C un ensemble convexe fermé (non vide) d'un espace de Banach (espace vectoriel normé complet) E , et $f : C \rightarrow C$ une application continue transformant les fermés bornés de C en compacts de C .

Alors il existe un point fixe $x_0 \in C$ de f , i.-e. $f(x_0) = x_0$.

Réécriture du problème d'existence de solutions stationnaires

$$\begin{cases} -D_1 u''(x) = 1 - u(x) + u^2(x) v(x), \\ -D_2 v''(x) = 2 - u^2(x) v(x), \end{cases}$$

$$(*) \quad u'(0) = 0, \quad u'(\pi) = 0, \quad v'(0) = 0, \quad v'(\pi) = 0,$$

équivalent à

$$T(F(u, v)) = (u, v),$$

avec

$$F(u, v) = \left(\frac{1 + (D_1 - 1)u + u^2 v}{D_1}, \frac{2 + D_2 v - u^2 v}{D_2} \right),$$

et $T(f, g) = (u, v)$ solution de

$$\begin{cases} -u''(x) + u(x) = f(x), \\ -v''(x) + v(x) = g(x). \end{cases}$$

avec (*).

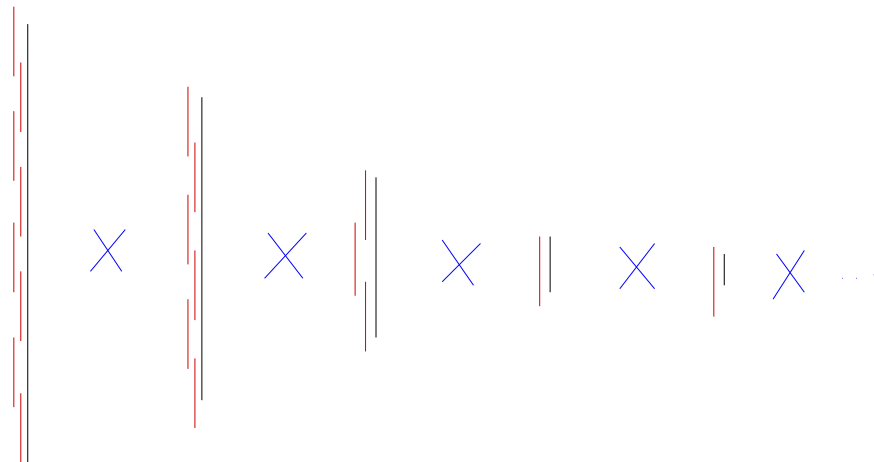
Analyse fonctionnelle

Vérification des hypothèses du théorème de Schauder

La difficulté principale consiste à trouver le convexe invariant C !

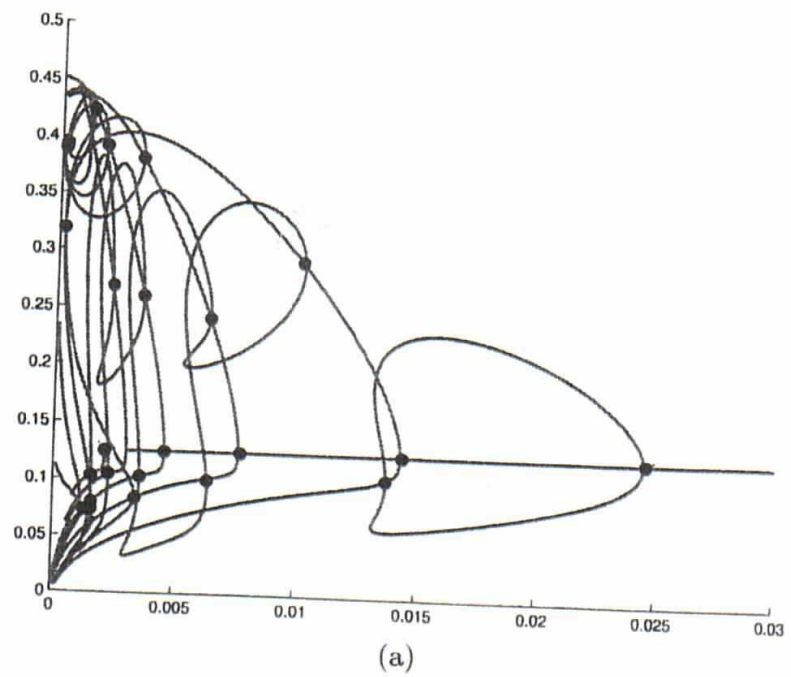
Valeurs propres de T : $(\frac{1}{1+n^2})_{n \in \mathbb{N}}$.

L'opérateur T transforme la boule unité pour la norme uniforme de $C([0, \pi])$ en un ensemble précompact.



Pour aller plus loin...

1. Concepts de topologie supplémentaires (indice de Conley, théorie de Leray-Schauder)
2. Preuves assistées par ordinateur



Conclusions

- ✓ Des points importants de biologie théorique peuvent être étudiés grâce aux mathématiques
- ✓ Des mathématiques de base peuvent déjà proposer des solutions à des problèmes profonds
- ✓ Pour aller au-delà, des développements théoriques sont utiles
- ✓ Pour aller encore au-delà, la collaboration entre sous-domaines variés à l'intérieur et à l'extérieur des mathématiques est également utile

Travail artistique de Jonathan Mc Cabe

