

Note sur l'application des mathématiques aux sciences du vivant

Augustin Cosse
acosse@univ-littoral.fr.

Octobre 2022

Note à l'attention des étudiants de la filière ingénieur en spécialité agroalimentaire rédigée dans le cadre du cours d'analyse numérique, suite à la question "A quoi servent les mathématiques, et plus particulièrement les intégrales, si l'on se destine à la microbiologie et à la chimie?"

Introduction

Les mathématiques et les sciences du vivant, ont, entre autre, une relation synergique. les sciences du vivant produisent de nouveaux problèmes dont la compréhension requiert de nouveaux modèles mathématiques. Ces modèles mathématiques sont à leur tour améliorés à l'aide de nouvelles données expérimentales générées par les sciences du vivant. L'utilisation de modèles mathématiques est essentielle, d'une part parce qu'elle permet de réduire le nombre d'expériences physiques nécessaires à la compréhension d'un processus naturel donné, d'autre part parce que de tels modèles permettent d'étudier l'existence de configurations plus rares, pour lesquelles peu de mesures sont naturellement disponibles. I.e. de bons modèles mathématiques et de bonnes ressources numériques permettent de réaliser des expériences biologiques sur le modèle, via l'ordinateur, en un temps réduit. Ce phénomène d'un intérêt croissant pour l'application des mathématiques à la biologie est illustré par les journeaux *Mathematical Biosciences* et *Journal of Mathematical Biology* dont les nombres de publications ont triplé en 20/25 ans. Plus récemment, des domaines tels que la protéomique et la génétique, qui dépendent aussi bien des mathématiques que de la biologie, ont engendré un nombre considérable de nouvelles applications.

Quelques exemples illustrant l'utilisation des mathématiques dans les sciences du vivant sont repris ci-dessous. Des exemples supplémentaires pourront être trouvés en [3].

Biologie Générale, évolution de populations, interactions entre espèces et avec l'environnement

- **Évolution des populations dans le modèle Darwinien.** La taille d'une population donnée et sa capacité à se développer sont vitales pour cette population, les populations avec lesquelles elle interagit et son environnement. Il est par exemple conjecturé que la population Polynésienne des îles de Pâques s'est développée de façon trop importante que pour être entretenue par les ressources de ces îles, ce qui a conduit à des conséquences désastreuses pour la faune et la flore. De façon semblable, on sait aujourd'hui qu'une population de mouettes vivant à proximité d'une colonie de macareux peut être à l'origine de pertes importantes au niveau des oisillons [3]. Pour un modèle de rétablissement de la population de loups dans le Yellowstone, voir également [4]. L'évolution d'une population donnée peut être modélisée par un nombre de naissances (au sens large du terme; ex. certaines bactéries peuvent doubler leur population en seulement une vingtaine de minutes) et un nombre de décès. Le taux de croissance de la population par individu est alors donné par la relation

$$r = \frac{\text{taux de naissance} - \text{taux de décès}}{\text{taille de la population}} \quad (1)$$

La valeur maximale que peut prendre la variable r , est appelée potentiel biotique. Le premier modèle de population (qui fut introduit par Thomas Malthus en 1798) supposait un taux de croissance proportionnel à la taille de la population. Si l'on note y le nombre d'individus que totalise la population, le modèle s'écrit alors

$$\frac{dy}{dt} = ry \quad (2)$$

La solution d'un telle modèle peut être obtenue en intégrant

$$\frac{1}{y} \frac{dy}{dt} = r \quad (3)$$

$$\iff \frac{y'}{y} = r \quad (4)$$

$$\iff \int \frac{y'}{y} = \int r dt \quad (5)$$

ce qui donne (pour un étudiant ayant suivi un cours de mathématiques),

$$\ln y = rt + c$$

et enfin

$$y(t) = e^{rt+c} \quad \text{ou encore} \quad y(t) = y_0 e^{rt}$$

où y_0 est ici défini par $y_0 = e^c$. Il est évident que l'on peut trouver aujourd'hui des modèles de population bien plus spécifiques (décrivant par exemple la cohabitation entre plusieurs espèces), se focalisant sur diverses applications, et requérant des techniques d'intégration plus ou moins avancées. Un exemple est le modèle de croissance bactérienne dans les aliments introduit en [2]. Dans ce modèle, si l'on représente la concentration cellulaire d'une population bactérienne à un temps t par la variable $x(t)$, le taux de croissance de la population est alors donné par

$$\frac{d}{dt}x(t) = \mu(x) x$$

ou $\mu(x)$ est une fonction monotone décroissante. Le cas $\mu(x) = \text{constante}$ correspond au modèle de Malthus.

Biologie humaine, physiologie

- **Consommation d'oxygène embryonnaire.** Imaginons qu'on souhaite comparer les propriétés de diffusion du placenta lorsque le sang maternel et le sang embryonnaire s'écoulent dans le même sens ou en sens opposé (à travers le placenta). Si l'on introduit les variables $C(x)$ et $c(x)$ représentant respectivement les concentrations en oxygène à la position x du côté maternel et du côté embryonnaire, on peut montrer, à l'aide d'un modèle mathématique approprié, que la différence de concentration $T(x) = C(x) - c(x)$, dans le cas de flux opposés ou de flux sécoulant dans le même sens, est donnée par les relations

$$T_{\rightarrow} = T_0 e^{-k_p x}, \quad \text{flux de même sens}$$

$$T_{\leftarrow} = T_0 e^{-k_c x}, \quad \text{flux opposés}$$

Si l'on dispose des valeurs expérimentales pour k_p et k_c , ainsi que d'une estimation de l'épaisseur du placenta, on peut alors calculer les valeurs moyennes des différences de concentration en oxygène, à l'aide des intégrales

$$\bar{T}_{\rightarrow} = \frac{1}{L} \int_0^L T_0 e^{-k_p x} dx \quad (6)$$

$$\bar{T}_{\leftarrow} = \frac{1}{L} \int_0^L T_0 e^{-k_c x} dx \quad (7)$$

De tels calculs permettent par exemple de montrer (ce qui semble à priori contre-intuitif) que des flux opposés conduisent à une différence (moyenne) de concentration en oxygène supérieure à celle qui serait observée dans le cas d'écoulements de même sens.

- **Flux dans les vaisseaux sanguins.** Lorsqu'un fluide s'écoule dans un vaisseau sanguin de rayon a , la résistance au fluide provient essentiellement des parois du vaisseau. En réalité, le long de la paroi elle-même, la vitesse du fluide est à peine différente de zéro. Si l'on représente la vitesse dans le vaisseau à l'aide de la fonction $u(r)$, cette vitesse peut s'écrire

$$u(r) = \frac{\Delta p}{4\ell\mu}(a^2 - r^2)$$

où ℓ est la longueur du vaisseau et μ est la viscosité dynamique, un paramètre décrivant la résistance à la déformation du fluide. Le volume de flux passant par unité de temps, à travers une surface $dS = 2\pi r dr$ donnée, peut quant à lui s'écrire

$$dQ = u(r)dS = u(r)2\pi r dr$$

Le flux total à travers la paroi s'obtient en intégrant dQ sur $r = [0, a]$,

$$\begin{aligned} Q &= \int_0^a \frac{\Delta p}{4\ell\mu}(a^2 - r^2) 2\pi r dr \\ &= \frac{\pi\Delta p a^4}{8\mu\ell} \end{aligned}$$

L'équation qui en résulte, connue sous le nom d'équation de Poiseuille, a d'importantes applications, notamment au niveau de la modélisation de la physiologie du corps humain.

Biologie cellulaire et moléculaire

La biologie moléculaire, et la dynamique des protéines en particulier, comprennent de nombreux exemples d'équations différentielles relativement simples, dont la solution peut, encore une fois, être obtenue via un calcul d'intégrale. Quelques-uns de ces exemples sont repris ci-dessous

- **Dynamique des protéines et exemple de la re-liaison du ligand dans la myoglobine** (La myoglobine est une métalloprotéine formée d'une chaîne de globine et d'une partie héminique) après photo-dissociation par photolyse-éclair. De par sa structure simple et bien comprise, la myoglobine sert de modèle dans l'étude des propriétés structurales des protéines et de la dynamiques des réactions impliquant ces protéines. Il est à présent bien admis que la fonction d'une protéine est déterminée par les relations entre ses propriétés structurales et dynamiques. Pour faire court, après la dissociation, les ligands (molécules se liant de manière réversible à la protéine) se recombinent à l'atome de fer de l'hème, et la fraction de ligands libres décroît. Cette fraction est souvent utilisée pour déterminer les valeurs de certains paramètres de réaction à partir

des données. Si l'on note $N(t)$ cette fraction et E l'énergie d'activation (à apporter au système pour que la réaction puisse avoir lieu), on a la relation

$$N(t) = \int_0^{\infty} g(E) \exp(-k(E)t) dE$$

où $k(E)$ représente la loi d'Arrhenius (cinétique chimique)

$$k(E) = A \exp(-E/RT)$$

et $g(E)$ peut être interprétée comme une distribution de la hauteur des barrières énergétiques. Si l'on remplace la distribution $g(E)$ par la distribution $b(k)$ du coefficient de vitesse de la réaction, on obtient la relation

$$N(t) = \int_0^A b(k) \frac{RT}{k} \exp(-kt) dk \quad (8)$$

où T est la température (en Kelvin) et R est la constante universelle des gaz parfaits. Si l'on considère des temps d'observation t beaucoup plus longs que l'échelle de temps de la dynamique moléculaire $1/A$, la borne d'intégration A peut être remplacée par ∞ en (8), ce qui conduit à l'approximation

$$N(t) \approx \int_0^{\infty} b(k) \frac{RT}{k} \exp(-kt) dk \quad (9)$$

Un observateur avisé (ayant par exemple suivi un cours d'analyse numérique) notera que l'intégrale (9) correspond à une transformée de Laplace, de sorte que

$$N(t) \approx \mathcal{L} \left(\frac{RTb(k)}{k}, t \right) \quad (10)$$

Chimie

On a déjà mentionné la loi d'Arrhenius dans le cadre de la dynamique protéine/ligands. Il est cependant bon de rappeler l'importance des mathématiques dans l'analyse quantitative des réactions chimiques. Parmi quelques applications fondamentales, on retrouve

- [Les chaînes de réactions chimiques](#). Étant donné une réaction



caractérisée par un ensemble de réactifs (ici A et B) et un ensemble de produits (C dans ce cas-ci), l'étude de la réaction passe en général

par l'étude des concentrations en chacun des composés $a(t), b(t), c(t)$ et l'évolution de ces concentrations au cours du temps,

$$a'(t) = \frac{da(t)}{dt}, \quad b'(t) = \frac{db(t)}{dt}, \quad c'(t) = \frac{dc(t)}{dt}$$

Le lien entre les concentrations et leur variation au cours du temps est exprimé à l'aide de la matrice de stœchiométrie K sous la forme d'une équation différentielle

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} a(t) \\ b(t) \\ c(t) \end{pmatrix} = \frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = KV(\mathbf{x}(t))$$

La fonction $V(\mathbf{x})$ encodant la vitesse de réaction. À nouveau, les concentrations au cours du temps peuvent donc être calculées à l'aide d'une intégrale.

- **La spectrométrie de masse** et en particulier, la spectrométrie de masse à résonance cyclonique ionique (FT-ICR-MS). La spectrométrie FT-ICR-MS est un outil très important pour l'analyse des protéines. Les ions soumis à un champ magnétique suivent des trajectoires courbes et peuvent être "piégés" (stabilisés) sur de telles trajectoires (Principe du piège de Penning) [5]. Le mouvement cohérent du paquet d'ions est traduit en un courant électrique mesurable au niveau des plaques de détection du spectromètre. Le signal mesuré peut être transformé, via la transformée de Fourier, en un signal d'intensité dépendant de la fréquence. A des fréquences différentes correspondent des ions de masses différentes. le spectromètre de masse du penthane (CH_4), par exemple, va présenter des pics correspondants aux ions CH_4^+ (ion parent) ainsi qu'aux ions CH_3^+ , CH_2^+ . En comparaison avec des molécules connues, on peut donc en déduire la composition d'une molécule, sur base de la masse de chaque fragment. La procédure est semblable à un vase que l'on ferait exploser en mille morceaux, avant de peser et caractériser chacun des morceaux.

Toxicologie

- **Absorption du plomb chez les mammifères.** Le plomb peut être avalé, inhalé ou absorbé à travers la peau, avant d'être ensuite distribué aux différents tissus par le sang. Toute quantité de plomb demeurant au niveau de ces tissus peut avoir des conséquences désagréables et entraîner une anémie, voire un retard au niveau des capacités cognitives. Aucune preuve d'aucun besoin en plomb n'a jamais été démontrée. Par contre, il existe de nombreux résultats démontrant la toxicité du plomb. Le plomb est distribué de façon relativement parcimonieuse dans la nature mais

les activités minières, la production des batteries et l'essence au plomb ont participé à sa concentration.

Bien que le plomb interagisse différemment avec les différents tissus du corps humain, en première approximation on peut se restreindre à considérer trois types de tissus: le tissu osseux, le sang et le reste des tissus mous. Si l'on utilise les variables x_1 , x_2 et x_3 pour désigner la quantité de plomb présente au niveau de chacun de ces tissus, et que l'on représente le taux d'échange de plomb entre le tissu i et tissu j à l'aide des variables a_{ij} (a_{0i} représentant le plomb évacué depuis les différents tissus vers l'environnement), on peut modéliser l'absorption de plomb dans les différents tissus à l'aide du système suivant:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= -(a_{01} + a_{21} + a_{31})x_1 + a_{12}x_2 + a_{13}x_3 + I_L(t) \\ \frac{dx_2}{dt} &= a_{21}x_1 - (a_{02} + a_{12})x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} &= a_{31}x_1 - a_{13}x_3\end{aligned}$$

où $I_L(t)$ indique la quantité de plomb absorbée à partir du milieu extérieur (en supposant donc que tout le plomb absorbé passe d'abord par le sang). Si l'on introduit le vecteur $\mathbf{x} = [x_1, x_2, x_3]^T$, le système peut être résolu à l'aide d'une intégrale,

$$\mathbf{x} = e^{\mathbf{A}t} \mathbf{x}_0 + e^{\mathbf{A}t} \int_0^t e^{-\mathbf{A}s} \mathbf{f}(s) ds \quad (11)$$

La matrice \mathbf{A} encodant les taux d'échange

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -(a_{01} + a_{21} + a_{31}) & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & -(a_{02} + a_{12}) & 0 \\ a_{31} & 0 & -a_{13} \end{bmatrix} \quad (12)$$

et le vecteur \mathbf{f} étant donné par

$$\mathbf{f} = \begin{bmatrix} I_L(t) \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Un telle solution a été utilisée en combinaison avec un groupe de sujets sains vivant dans une zone de pollution importante, et a permis de montrer que, bien que la concentration de plomb dans le sang et les tissus mous atteigne son niveau d'équilibre relativement rapidement, le niveau de plomb dans les os peut, quant à lui, continuer d'augmenter durant plus d'un an. Une quantité élevée de plomb au niveau du système osseux peut avoir des conséquences importantes et induire des dysfonctionnements biologiques chroniques.

References

- [1] Nonnenmacher, Theo F. and Losa, Gabriele A. and Weibel, Ewald R., *Fractals in biology and medicine*, 2013, Birkhäuser
- [2] József Baranyi, Terry A. Roberts, *A dynamic approach to predicting bacterial growth in food*, International journal of food microbiology 23, number 3-4, pages 277–294, 1994, Elsevier
- [3] Shonkwiler, Ronald W and Herod, James, *Mathematical biology: an introduction with Maple and Matlab*, 2009, Springer Science & Business Media
- [4] Boyce, Mark S, *Wolf recovery for Yellowstone National Park: A simulation model*, Wildlife 2001: Populations, pp 123–138, 1992, Springer
- [5] Edmond de Hoffmann, Vincent Stroobant, *Mass Spectrometry: Principles and Applications*, John Wiley And Sons Ltd., 2002, p. 115-119.