

UE TRA123 : Modélisation et Simulation**Thème 3 : Modélisation de la croissance de populations cellulaires et animales****Partie 1 : les modèles exponentiels et logistiques, et leurs limites.**

Application à l'étude de la croissance de populations cellulaires et de populations animales.

L'objectif de ce TP est de se familiariser avec une démarche expérimentale associant modélisation mathématique et problématique biologique avec usage de l'outil informatique. Le thème biologique choisi concerne la « croissance de populations biologiques ». Au cours du TP nous découvrirons comment les biologistes ont pu trouver dans le modèle de l'équation logistique réponse à leurs questionnements, mais aussi quelles peuvent être les limites du modèle. Les problèmes rencontrés par les biologistes par rapport au thème choisi représentent un spectre assez large illustrant la croissance de populations cellulaires procaryotes (bactéries) aussi bien que d'eucaryotes (paramécies, levures, lignées cellulaires tumorales humaines) et de populations animales variées. Nous nous limiterons dans ce TP à l'étude de populations de levure et de populations bactériennes. Les plus curieux dans ce domaine pourront choisir de développer une autre application dans la poursuite de cette unité d'enseignement au niveau d'un tutorat (UE d'ouverture).

1. Courbe de croissance de la levure *Saccharomyces cerevisiae*

Nous disposons des données expérimentales (Figure 1a) relatives à la croissance de la levure *Saccharomyces cerevisiae*.

Tout le travail expérimental « in silico » sera réalisé lors de nos TPs en utilisant le logiciel Scilab.

Exécuter le programme `CroissanceLevureC.sci` afin de visualiser (Figure 1b) les données expérimentales données dans la figure 1a.

temps	Pop_SC
0	0,37
1,5	1,63
9	6,2
10	8,87
18	10,66
18	10,97
23	12,5
25,5	12,6
27	12,9
34	13,27
38	12,77
42	12,87
45,5	12,9
47	12,7

Figure 1a :
Croissance de la population de levures en fonction du temps

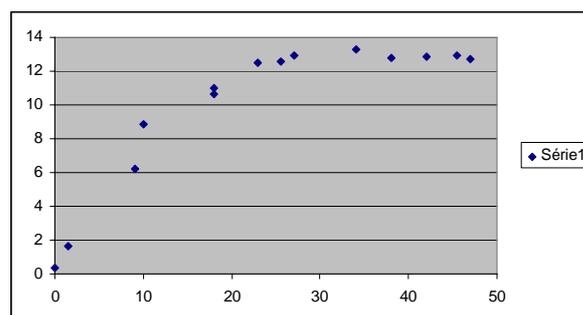


Figure 1b :
Représentation graphique de l'évolution de la croissance de la population de levures en fonction du temps

Figure 1 : Croissance d'une population de levure (*Saccharomyces cerevisiae*)

Observons l'évolution de la population de levure *Saccharomyces cerevisiae* au cours du temps.
Combien de phases de croissance pouvez-vous détecter ?

Commentez dans l'encadré ci-dessous ces différentes phases.

ATTENTION : Les différentes réponses à spécifier dans les encadrés du présent document seront très utiles lorsque vous passerez à la rédaction de votre rapport final. Pensez donc bien à les documenter lors de la réalisation des TPs.

2. Croissance exponentielle : temps courts de culture chez la levure

Dans des conditions idéales de culture, la population de levure croît exponentiellement pour des temps courts de culture.

Rappelez dans l'encadré ci-dessous le modèle exponentiel (la fonction) que vous proposez de tester. Définissez clairement les paramètres utilisés dans votre fonction.

Utilisez le programme `ModeleExpo.sci` qui permet de simuler la fonction correspondant à votre modèle. Modifiez dans ce programme les valeurs des paramètres de votre modèle : « population initiale » et « taux de croissance », afin de trouver les valeurs optimales qui permettent de décrire au mieux les données expérimentales.

Pourquoi ce modèle de croissance de population n'est-il pas pertinent pour les temps longs de culture ? Proposez un autre modèle, justifiez.

3. Introduction à l'équation logistique et application à la croissance de populations de levures

On comprend que la modélisation précédente ne soit pas pertinente quand t devient grand et d'autres équations ont été proposées pour tenir compte des facteurs qui limitent l'accroissement des populations réelles.

Rappelez ci-dessous le modèle de l'équation logistique.
Définissez clairement les paramètres utilisés dans cette fonction.

A) A la découverte de l'équation logistique : comparaison entre système continu et discret.
Etude de la sensibilité aux conditions initiales

Pour cette approche vous allez utiliser 2 programmes correspondant au modèle logistique selon deux approches :

- le programme `LogistiqueContinu.sci` qui met en œuvre le solveur d'équations différentielles, et
- le programme `LogistiqueDiscret.sci` qui utilise une approche discrète.

1)

Représentez, selon les deux modes de représentation « continue » et « discrète » (vous prendrez un pas de 1 selon l'approche discrète), la courbe d'évolution de la population pour les 100 premières heures dans le cas où la valeur initiale $P(0)$ de la population [en pourcentage de la population maximale que peut faire vivre le système (capacité biotique ramenée à 1)] est $P(0) = 0,1$ et pour un taux de croissance $r=1$.

Superposer les graphes (continu et discret) sur une même fenêtre graphique, pensez à changer le type de symbole ou les couleurs utilisées pour les différents graphes.

Attention : l'exécution du programme « discret » nécessite l'intervention de l'utilisateur qui doit répondre « Yes [Y] » à la question « more data ? » dans la fenêtre principale de scilab.

Que constatez vous ? Expliquez ce résultat.

2)

Représentez la courbe d'évolution de la population pour une même période de temps et une même valeur de population initiale ($P(0) = 0,1$) mais pour un taux de croissance $r=2$, $r=2,5$ puis $r=3$, toujours selon les deux types de représentation (superposez les graphes correspondant à chacune des conditions). Vous ferez varier le pas de discrétisation dans le cas du modèle discret, en le diminuant peu à peu.

Commentez les diverses courbes obtenues.

3)

Faite le même exercice avec une population initiale de $0,8$.

Comme précédemment testez les différents taux de croissance suivants $r=1$, 2 , $2,5$ et 3 . Comparez les résultats avec ceux que vous avez obtenus selon la condition $P(0)$ précédente.

Commentez la comparaison des résultats obtenus selon les deux conditions de population initiale et pour les différents taux de croissance.

4)

Comparez maintenant les résultats obtenus avec les conditions $P(0)=0,8$ et $r=3$ puis avec les conditions $P(0)=0,8001$ et $r=3$.

Commentez les résultats obtenus.

B) Application à l'étude de la croissance de populations de levures

Nous disposons d'une seconde souche de levure pour laquelle nous recueillons les données de croissance suivantes :

temps	9	10	23	25,5	42	45,5	66	87	111	135
Pop_SK	1,27	1	1,7	2,33	2,73	4,56	4,87	5,67	5,8	5,83

Vous pouvez visualiser ces données en exécutant le programme `CroissanceLevureK.sci`.

On a créé un programme nommé `LogistiqueLevures.sci` comportant les fonctions qui permettent de réaliser la modélisation du comportement de nos deux souches de levure selon le modèle logistique continu, et de représenter les jeux de données expérimentales dans une même figure.

Attention : lors de l'exécution du programme il vous faudra placer les légendes dans le graphique après affichage de chacune des courbes. Lors de la réalisation de vos tests désactivez ces fonctions d'affichage de légende (en mettant les lignes correspondantes en commentaires //). Lorsque vous avez enfin trouvé les bons paramètres d'exécution, enlevez les commentaires pour effectivement mettre en place les légendes sur le graphique.

Évaluez la capacité biotique du milieu pour les deux souches de levure : *S. cerevisiae* et *S. Kephir*

Recherchez les conditions initiales qui expliquent au mieux les données sur la levure *S. cerevisiae*

... puis celles qui expliquent au mieux les données sur la levure *Schizosaccharomyces kephir*.

Comparez les résultats obtenus pour les deux souches.

Justifiez alors le temps d'expérimentation pour l'une et l'autre de ces deux souches.

Pour les passionnés :

4. Application à l'étude de la croissance de populations bactériennes

Nous allons maintenant appliquer le modèle logistique pour l'étude de la croissance de la bactérie *E. Coli*. Nous disposons de deux jeux de données correspondant à deux souches bactériennes différentes (*wt* = souche sauvage et *ppG* = souche mutée) cultivées selon les mêmes conditions. Pour chacune de ces souches nous disposons de 9 à 8 répétitions expérimentales.

Les données expérimentales sont données dans les deux tableaux ci-dessous.

wt

t en h	OD1	OD2	OD3	OD4	OD5	OD6	OD7	OD8	OD9
0	0,011	0,011	0,011	0,010	0,010	0,010	0,011	0,011	0,011
4	0,138	0,126	0,127	0,119	0,120	0,116	0,111	0,107	0,113
5,5	0,297	0,301	0,291	0,300	0,310	0,302	0,288	0,269	0,277
7,5	0,621	0,676	0,615	0,695	0,722	0,674	0,678	0,655	0,681
9,5	0,943	0,935	0,892	0,895	0,882	0,878	0,876	0,847	0,866
11	1,045	1,039	1,028	1,041	1,059	1,031	1,025	1,021	1,020
13	1,301	1,376	1,566	1,232	1,275	1,354	1,610	1,528	1,504
24	2,350	2,308	2,385	2,179	2,139	3,116	2,712	2,704	2,744
26				2,175	2,115	4,332	2,764	3,444	2,864
29	2,351	2,271	2,383	2,161	2,101	4,278	2,052	2,320	2,212
31				2,165	2,096	5,724	2,324	2,368	2,392
34				2,184	2,113	3,654	3,716	3,036	2,680
48	2,384	2,338	2,421	2,211	2,140	4,836	3,116	3,000	3,060

ppGpp

T en h	OD1	OD2	OD3	OD4	OD5	OD6	OD7	OD8
0	0,011	0,011	0,011	0,011	0,011	0,011	0,011	0,011
4	0,328	0,339	0,326	0,32	0,319	0,326	0,351	0,357
5,5	0,719	0,733	0,72	0,698	0,69	0,729	0,765	0,782
7,5	1,126	1,186	1,192	1,106	1,122	1,11	1,184	1,214

9,5	1,592	1,612	1,464	1,512	1,444	1,504	1,516	1,628
11	1,728	1,976	1,6	1,572	1,672	1,76	1,704	1,744
24	4,95	3,152	5,256	5,232	4,992	5,256	4,992	5,316
26	4,866	4,314	4,83	5,01	4,764	5,226	4,596	5,472
29	3,984	4,05	4,356	4,998	4,734	5,124	4,716	4,98
31	4,362	4,812	3,87	4,266	5,004	5,148	4,83	5,148
34	4,752	4,644	4,704	4,788	6,096	5,436	4,812	4,938

- **Etape préliminaire : la transformation logarithmique**

Appliquez la transformation logarithmique au jeu de données.

Ecrire un programme, nommé `LogistiqueBacteries.sci`, comportant les fonctions qui permettent de réaliser la modélisation du comportement de nos deux souches de bactéries selon le modèle logistique avec et sans transformation logarithmique des données. Représenter les jeux de données expérimentales dans un même figure.

Quelle est l'incidence de la transformation logarithmique ?

- **Répétitions expérimentales : nécessité ?**

Que pensez-vous de la nécessité de réaliser des répétitions d'expériences ?

Justifiez vos commentaires ?

- **Comparaison entre les deux souches bactériennes ?**

Recherchez les conditions initiales qui expliquent au mieux les données de la souche *wt*

Recherchez les conditions initiales qui expliquent au mieux les données de la souche *ppG*

Que pensez-vous de la croissance de la souche mutée *ppG* par rapport à la souche sauvage *wt*

Justifiez vos conclusions.