

RESUME DE LA THESE DE DOCTORAT DE KEPSEU DJAMPOUOP Wilfred

TITRE : DYNAMIQUE DE DEUX RESEAUX D'OSCILLATEURS BIOLOGIQUES NON LINEAIRES: Ondes de Ca²⁺ intercellulaires et transition vers la pathogenicité

Dans cette thèse, la dynamique de deux réseaux d'oscillateurs biologiques non linéaires est étudiée. L'intérêt principal d'une telle investigation est lié au fait que les réseaux d'oscillateurs essentiels en physique, ingénierie aussi bien qu'en biologie permettent non seulement de propager une information mais aussi d'expliquer comment un comportement collectif peut émerger de plusieurs unités interagissant.

Dans le **chapitre 1**, nous présentons quelques généralités sur les réseaux d'oscillateurs non linéaires, en particulier leur classification et quelques applications.

Le **chapitre 2** est consacré à l'étude de la dynamique d'un **réseau de cellules couplées** communiquant par l'intermédiaire d'ondes de Ca²⁺. Des réseaux, l'un unidimensionnel et l'autre bidimensionnel dans lesquelles des fluctuations de Ca²⁺ dans une cellule sont décrites par un modèle minimal et les cellules sont couplés entre elles par des signaux de type paracrine sont considérés. La propagation des ondes de Ca²⁺ dans le réseau est étudiée et deux zones de propagation sont observées : **une zone de transition** et **une zone de régularité**. Dans la zone de transition, la plupart de phénomènes observés lors de l'étude d'une, d'un couple ou d'un triplet de cellules sont observés, notamment, **le phénomène de blocage, les oscillations complexes de Ca²⁺ ainsi que le phénomène de chaos**. Dans la zone de régularité, les ondes de Ca²⁺ sont similaires d'une cellule à l'autre (même amplitude et même fréquence), mais les signaux sont séparés par un léger déphasage caractérisant le phénomène de propagation spécifique au type de couplage à la paracrine. Les effets de la longue portée ainsi que la colonisation du réseau par un organisme pathogène sont étudiés. En s'intéressant au bruit dans le réseau, il est observé qu'il existe un **seuil d'excitation** au-dessus duquel les effets du bruit sont observables. Le phénomène de "**cohérence**" pour lequel la qualité de l'information se propageant dans le réseau bruité est optimale est mis en évidence pour des intensités de bruit et de couplage spécifiques. Lorsque le réseau bidimensionnel est considéré, il est observé que les ondes en spirale de Ca²⁺ peuvent être initiées dans le réseau comme le résultat d'une instabilité latérale entre la zone excitée et celle non excitée. La collision entre deux ondes de spirales progressives est aussi étudiée. Il est observé que lorsque

deux fronts d'ondes de spirales entre en collision, ils s'annihilent au point de contact. Après la collision, les portions des ondes émergeant continuent leur propagation tangentiellement au site de collision.

Le **chapitre 3** traite de l'analyse du **réseau de régulation génétique** des bactéries *Erwinia chrysanthemi*. Partant de la modélisation de ce réseau, nous analysons le point de départ de la virulence chez cette bactérie, c'est-à-dire, dès que celle-ci infecte un hôte. Cette analyse nous permet de faire un aperçu des comportements principaux que présente l'agent infectieux: la latence et la virulence. L'analyse du modèle nous permet de mettre à jour des comportements possibles du réseau de régulation, notamment **les états de stabilité, les oscillations entretenues, le phénomène d'excitabilité...** Le **Quorum Sensing (QS)** est pris en compte pour montrer comment les bactéries utilisent la densité de leur colonie pour réguler la production des facteurs de virulence (Pel). **La densité critique de bactéries** au-dessus de laquelle le QS entre en action est déterminée. Il est bien connu que les colonies de bactéries contiennent des substantielles différences liées aux propriétés des bactéries ou encore au bruit extrinsèque résultant de la différence dans le comportement de chaque cellule. Afin d'assurer une transition fructueuse vers la phase de virulence, il est nécessaire que la population de bactéries synchronise son comportement. Nous montrons ici à l'aide de simulations numériques, comment une communauté de bactéries hétérogènes **globalement couplées** à travers le mécanisme de QS peut synchroniser son comportement donnant lieu à un rythme global et cohérent du système. -----

Mots clés: Réseaux d'oscillateurs non linéaires, Ondes de calcium intercellulaires, Bactéries pathogènes, Pathogénicité, Quorum sensing, Latence et Virulence .