



La modélisation des réseaux de gènes une situation-problème pour l'apprentissage de méthodes mathématiques avancées

Billoir Elise, UCB Lyon 1

Lemaitre Claire, UCB Lyon 1

Charles Sandrine, UCB Lyon 1

Résumé : L'Apprentissage Par situation-Problème (APP) est un dispositif émergent dans l'enseignement supérieur. Un des objectifs est de rendre les étudiants autonomes et acteurs de leur apprentissage, avec l'aide d'un enseignant-tuteur. L'originalité de l'approche pédagogique et la liberté accordée aux étudiants entraînent un intérêt et un dynamisme accrus de leur part. En premier cycle, l'APP permet aux élèves de prendre du recul sur l'utilisation des notions de bases vues en cours. En deuxième cycle, les compétences des étudiants nous permettent de leur proposer une véritable immersion dans le monde de la recherche. Dans cette optique, nous avons créé, dans le cadre d'une unité d'enseignement de modélisation à destination d'étudiants de Master 1 issus de filières diverses, un APP destiné à mettre en oeuvre des outils mathématiques complexes dans une problématique biologique de recherche actuelle (réseaux de gènes). Ainsi, nous avons imaginé une situation-problème dans laquelle ils se retrouvent face à des documents de diverses origines et partiellement détruits, provenant d'un chercheur disparu. Ils doivent alors essayer de reconstruire le parcours du chercheur, et compléter son travail inachevé grâce aux connaissances acquises en modélisation pendant les cours et les travaux dirigés. L'APP que nous avons conçu a donc pour objectif la mise en pratique à la fois des compétences mathématiques et techniques des étudiants, mais également leurs compétences de synthèse et d'analyse. Nous exposerons les résultats obtenus lors de la première session-test du printemps 2007, ainsi que les évolutions proposées pour améliorer le dispositif pédagogique en 2008.

Mots clés : Apprentissage Par Problème ; Mathématiques pour les Sciences de la Vie ; Tutorat ; Modélisation

Introduction

L'apprentissage par situation-problème (ou APP) est une approche méthodologique qui a fait ces preuves dans nos parcours universitaires [1,2,3], démontrant son efficacité pour faire réfléchir les étudiants sur les concepts appris en cours. Ces mises en situation motivent les étudiants, et l'autonomie et la liberté qui leur sont accordées les impliquent réellement dans leur apprentissage. Les APP existant dans nos filières s'adressent aux élèves de premier cycle, ils leur permettent de prendre du recul sur l'utilisation des notions de bases vues en cours. En deuxième cycle, les compétences des étudiants permettent de leur proposer une immersion dans le monde de la recherche.

Ainsi, nous avons conçu en 2007, pour l'unité d'enseignement (UE) *Biologie Mathématique et Modélisation*, une nouvelle situation-problème autour de la modélisation de réseaux de gènes. Cette problématique, issue de la recherche actuelle, est inédite pour ces étudiants, néanmoins elle met en oeuvre des outils mathématiques et de modélisation similaires à ceux appris dans le module. Ainsi, elle semble tout à fait adaptée dans un enseignement inter-disciplinaire qui insiste sur la démarche de modélisation. De plus, le caractère inédit des objets traités se prête à une mise en situation des étudiants, et leur permet d'explorer de nombreuses directions intéressantes. Il s'agit du type de problème ouvert recherché dans un APP.

Une fois le contexte et les objectifs définis, nous décrivons dans cet article le dispositif pédagogique, avant d'analyser et discuter les résultats.

1. Contexte et objectifs

1.1. Contexte

L'équipe pédagogique du laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive (UMR CNRS 5558) de l'Université Claude Bernard Lyon 1 (France) dispense une UE de *Biologie Mathématique et Modélisation* dans deux formations : en licence *Mathématiques et Informatique du Vivant* (MIV), en master *Santé et Population* (qui s'appelaient *approches Mathématiques et Informatique du Vivant* (aMIV) jusqu'en 2006-2007), et en filière *Bioinformatique et Modélisation* de l'école d'ingénieur INSA de Lyon. Les 120 heures de ce module d'enseignement sont partagées entre les cours magistraux, les enseignements dirigés et des séances de travaux pratiques. Un apprentissage par problème adapté aux objectifs de cette UE peut donc être proposé aux étudiants de ces différentes filières lors des séances de travaux pratiques. Durant l'année 2006-2007, ce sont les étudiants de master première année qui ont testé les premiers le sujet présenté dans cet article.

1.2. Les objectifs pédagogiques de l'UE

L'UE *Biologie Mathématique et Modélisation* a pour objectif de mener les étudiants à la réflexion et l'interprétation de problèmes biologiques, afin de mettre en place un formalisme mathématique approprié, puis de traduire les résultats en termes biologiques.

Sur le plan mathématique, les outils manipulés dans cette UE sont les équations différentielles ordinaires ou récurrentes d'ordre 1 et 2, linéaires et non linéaires. Les applications traitées dans les exemples et exercices sont la dynamique des populations, l'écologie, la génétique des populations, ou encore la pharmacologie.

1.3. Les objectifs spécifiques de l'APP

L'APP a lieu à la fin de l'UE, en deux séances de 3 heures, en présence d'un enseignant-tuteur. Les étudiants travaillent en groupe de quatre à six personnes, qui s'organisent afin de partager les tâches. Ils doivent rédiger un compte-rendu final de leur travail sur lequel porte l'évaluation de l'APP.

L'objectif est d'amener les étudiants vers une démarche de modélisation mathématique et de réflexion critique. Plus particulièrement, ils doivent, dans un premier temps, comprendre et s'appropriier le problème biologique à partir de divers documents fournis. Ils doivent ensuite mettre en équations le problème, en utilisant les connaissances acquises en cours, effectuer des simulations et interpréter leurs résultats. Les étudiants doivent alors s'interroger sur la qualité de la modélisation effectuée par rapport à ses objectifs et seront ainsi amenés à proposer un autre type d'approche afin de répondre à des questions plus complexes.

2. Dispositif pédagogique

2.1. La situation-problème

La situation-problème qui est proposée aux étudiants est la suivante :

"Fouillant dans le grenier chez ses parents, Tim, étudiant en journalisme scientifique, trouve un dossier intitulé En Cours. Sur les documents figure le nom de son grand-père, mort subitement dans un accident de voiture quarante ans plus tôt. Malgré l'état des documents, Tim comprend qu'il s'agit de travaux de recherche, qui semblent n'avoir jamais été exploités.

Effectuant quelques recherches sur internet, il s'aperçoit que très peu de recherches ont été menées depuis dans ce domaine, et que ces résultats pourraient constituer une avancée majeure. Il décide donc de tirer parti de ce trésor pour rendre hommage à son aieul. Pour cela il fait appel aux

spécialistes en modélisation que vous êtes afin de comprendre, faire le lien entre les documents et développer ces recherches."

Les étudiants sont, ainsi, face à des documents partiellement détruits et très techniques : articles de recherche, notes, qui ont tous pour thème l'étude des réseaux de gènes. Ils disposent également d'outils pour effectuer des simulations.

2.2. Les documents et outils

Article inachevé du grand-père

Les étudiants disposent d'un article (en anglais) incomplet et endommagé, sur lequel figure l'inscription à *soumettre* ainsi que d'autres annotations. Tout indique que ce document a été écrit par le grand-père et qu'il reflète l'état dans lequel sont restées ses recherches. En réalité, cet article a été publié en 2000 par T. Gardner [4]. Les modifications que nous y avons apportées (coupe, annotation, surlignage...) le rendent anonyme et insistent sur les résultats biologiques importants et les perspectives de ces travaux.

Article de revue

Le deuxième document est un article de revue (également en anglais), *Modeling and simulation of genetic regulatory system : a literature review* écrit par H. de Jong en 2002 [5], dont on laisse supposer qu'il intéressait le grand-père pour la modélisation de sa problématique de recherche. Il s'agit d'un état de l'art concernant les réseaux de gènes et les différents outils mathématiques utilisés dans ce domaine. Nous avons également endommagé cet article, afin que les étudiants ne le lisent pas en détail, mais disposent d'une vision générale de ce domaine.

Transparent de cours

Intitulé *Chapitre 2 : Réseaux d'interactions*, ce transparent, dont on laisse supposer qu'il s'agit d'un cours du grand-père, explique le contexte biologique général dans lequel se placent les réseaux de gènes, puis insiste sur la nécessité d'utiliser la modélisation.

Outils de simulation

Les étudiants disposent de logiciels et de d'exemples-types de programmes, manipulés lors de précédentes séances de TP, qui leur permettent de réaliser des simulations.

2.3. Le travail de l'étudiant

A partir des documents fournis, les étudiants doivent d'une part étudier le comportement d'un composant simple de réseaux de régulation génique, et d'autre part trouver un modèle qui :

- soit en accord avec les résultats biologiques,
- soit adaptable et analysable dans le cas de réseaux plus complexes,

comme suggéré par les notes dans l'article inachevé du grand père.

On peut décomposer le travail en trois grandes parties : (1) comprendre les documents et identifier les objectifs ci-dessus, (2) identifier et étudier qualitativement le type de modèles suggéré par le grand-père, interpréter les résultats biologiquement et les comparer aux résultats *in vivo* figurant dans l'article, (3) proposer des simplifications qui permettraient l'étude de réseaux plus complexes.

Le deuxième point comporte des phases d'interprétation biologique d'équations différentielles ordinaires et de leurs paramètres, d'étude de fonctions, d'analyse qualitative de systèmes dynamiques, ainsi que de simulation. Ces phases correspondent aux compétences acquises au cours de l'UE. Pour la troisième étape, deux propositions de simplifications semblent intuitives (système linéaire, système linéaire par morceaux), mais les étudiants peuvent aborder et discuter d'autres approches de modélisation. Un point important est que les étudiants se posent la question de la conservation du comportement global observé *in vivo*.

2.4. Evaluation

Chaque groupe (quatre à six étudiants) est évalué sur la base d'un compte-rendu commun, qui doit contenir une présentation du problème, de la démarche scientifique, la justification des choix de modélisation et l'interprétation des résultats. Le nombre de pages requis a été limité à six pour que l'exercice de synthèse se poursuive dans la rédaction. Le tuteur peut moduler cette note de compte rendu pour tenir compte de la participation individuelle.

2.5. Le rôle du tuteur

Le rôle du tuteur est très important pour le bon déroulement des séances et l'efficacité de la méthode APP. Même si les étudiants doivent faire preuve d'autonomie, le tuteur est là pour les guider dans le processus d'analyse du problème.

Il doit tout d'abord s'assurer de la bonne chronologie des différentes étapes à franchir dans l'analyse du problème posé. Il guide la progression des groupes vers l'identification des objectifs d'apprentissage. En particulier, le décryptage des documents est important à la bonne compréhension du problème, il doit ainsi s'assurer que cette étape difficile et inhabituelle est efficacement menée.

Son rôle d'entraînement est également requis. Par des questions, il amène les étudiants à réfléchir sur la problématique biologique et sur la démarche de modélisation. Le passage à la dernière étape, qui consiste à proposer un nouveau modèle plus simple, peut ainsi être amené par les questions du tuteur, sans toutefois que ce dernier ne leur donne, clé en main, la solution.

Un autre rôle du tuteur est de s'assurer du bon fonctionnement et de l'organisation au sein des groupes, en favorisant, par exemple, une répartition des tâches.

Enfin, le rôle d'évaluation des groupes, et des étudiants individuellement, ne doit pas être négligé.

Le travail est ici évalué sur la base d'un rapport final réalisé en groupes, mais l'évaluation des progrès de chacun lors des séances est encouragé.

Pour l'aider dans ces différentes tâches, l'enseignant dispose d'un "guide du tuteur", dans lequel figurent une introduction générale sur les réseaux de régulation génique (biologie et modélisation), les objectifs et les ressources à disposition, une chronologie indicative et une correction détaillée des différents points qui doivent être abordés par les étudiants.

3. Résultats et discussion

3.1. Déroulement général

Durant les deux séances de trois heures effectuées au printemps 2007, les étudiants ont fait preuve de dynamisme et d'intérêt. Les trois parties du travail (compréhension du problème, étude de systèmes dynamiques, propositions de simplifications) ont été abordées au cours des six heures. Pour un problème biologique complètement nouveau, ils ont su réutiliser les outils mathématiques appris en cours et en Travaux Dirigés. En effet, la problématique biologique proposée dans cet APP n'avait pas fait l'objet d'exemple ou d'exercice au préalable.

Les étudiants ont réussi à adapter les exemples-type de programme de simulation dont ils disposaient. Le fait de travailler en groupe et d'avoir l'expérience de Travaux Pratiques précédents a limité les difficultés techniques. Chaque groupe a suivi une démarche différente, comme en atteste la diversité des compte-rendus finaux.

3.2. Problèmes rencontrés et améliorations proposées

Pour la partie compréhension des documents, nous avons constaté une répartition peu efficace

des tâches au sein des groupes. Les étudiants ont eu tendance à tout lire, ce qui n'était pas nécessaire. Par exemple, le but de l'article de revue était de présenter un état de l'art sur la modélisation pour les réseaux de gènes, il apportait des connaissances générales, mais seule la partie concernant les équations différentielle était indispensable pour comprendre les travaux du grand-père. De plus, la lecture de documents en anglais est un exercice très difficile pour les élèves.

Pour limiter ces problèmes, nous allons réduire la quantité de lecture, en "abîmant" un peu plus l'article de revue, pour rendre davantage de parties illisibles. Nous pourrions envisager de remplacer l'article inachevé du grand-père, qui est court (4 pages) mais compliqué, par un résumé. Mais cela dégraderait la cohérence de la situation-problème proposée, et faciliterait trop le travail des étudiants. Cibler les informations essentielles grâce à une vision générale des documents, synthétiser, profiter des annotations, font partie des compétences que nous souhaitons voir mises en oeuvre lors de cet APP. Plutôt que de supprimer l'article des documents à dispositions, nous allons expliciter les annotations qui y figurent, et en ajouter.

Les difficultés de compréhension des documents ont entraîné des difficultés à déterminer la problématique. Les étudiants ont eu du mal à se donner des objectifs et à se lancer, sans doute en partie à cause d'un manque de mise en situation. En effet, au début de la première séance, nous avons distribué tous les documents ensemble, la situation-problème n'a pas suffisamment été mise en valeur. Pour les prochaines fois, nous allons donc distribuer la situation-problème avant les autres documents, et laisser aux étudiants un peu de temps pour en discuter avant de distribuer les autres ressources.

Ensuite, lorsque les étudiants se lancent dans les simulations, ils en abusent et oublient d'en interpréter les résultats. Le tuteur doit poser des questions régulièrement pour éviter qu'ils ne s'éloignent du problème biologique.

Enfin, la phase de simplification du modèle est une étape difficile pour les étudiants. Ils ont pourtant fait preuve de créativité durant cette phase, avec des idées originales et très différentes selon les groupes. Les étudiants ont bien compris qu'il fallait vérifier la conservation du comportement global du modèle. La principale difficulté a été de traduire en termes mathématiques les processus biologiques impliqués : par exemple, pour modéliser la synthèse d'une protéine inhibée, il faut utiliser une fonction décroissante positive de la quantité de protéine inhibitrice (plus il y a d'inhibiteur, moins la synthèse est importante, mais elle reste positive).

4. Conclusion

Lors de l'APP que nous avons conçu, les étudiants mettent en pratique les connaissances mathématiques et techniques apprises et s'interrogent sur leur efficacité à résoudre un problème biologique particulier. De plus, ils sont confrontés à un problème biologique nouveau et sont amenés à proposer eux-même une nouvelle approche de modélisation. Cet APP est un dispositif pédagogique adapté pour rendre les étudiants acteurs et autonomes dans leur apprentissage,

et cette méthode a montré son efficacité pour susciter l'intérêt des étudiants pour un sujet inédit et pointu, en s'appuyant sur des documents difficiles.

Les problèmes rencontrés, au niveau de l'analyse des documents et de la problématique, mettent en évidence les lacunes des étudiants et nous encouragent à poursuivre cet APP les années à venir. L'interdisciplinarité est un des atouts de cet APP, il fait appel aux compétences mathématiques, techniques des étudiants, à leurs connaissances en biologie, mais également à leur esprit de synthèse et d'interprétation.

De plus, cet APP porte sur un sujet de recherche actuel et place les étudiants dans la situation du chercheur. Ils doivent mettre en oeuvre une démarche scientifique et logique et sont confrontés au problème souvent rencontré en modélisation qui est le compromis nécessaire entre simplicité et réalisme.

En conclusion, cet APP constitue une initiation originale à la pratique de la recherche, ce qui s'intègre parfaitement dans l'UE *Biologie Mathématique et Modélisation*, tout en complétant ses objectifs. A l'issue de la première session, le dispositif a été évalué et modifié pour prendre en compte les difficultés et besoins des étudiants. La nouvelle version sera proposée à un nouveau groupe d'étudiants au printemps 2008, et à nouveau remise en question si nécessaire.

5. Remerciements

Pour les deux premiers auteurs, ce travail a été effectué dans le cadre d'un atelier-projet proposé par le Centre d'Initiation à l'Enseignement Supérieur (CIES) de Lyon, sous la direction de Sandrine Charles.

6. Appendice

Les ressources pédagogiques de cet APP sont disponibles sur simple demande auprès de Sandrine Charles (scharles@biomserv.univ-lyon1.fr).

Références

- [1] Ney, M. & Charles, S. (2003). Les étudiants en première année à l'Université des Sciences : innover pour motiver. XXIème Congrès de l'Association Internationale de Pédagogie Universitaire (AIPU). Sherbrook, Canada.
- [2] Ney, M., Nifle, R., Charles, S., Macedo-Rouet, M., Humblot, L. & Batier, C. (2004). Approche méthodologique pour faire évoluer la pédagogie en TD vers un apprentissage actif soutenu par des TICE. XXIème Congrès de l'Association Internationale de Pédagogie Universitaire (AIPU). Marrakech, Maroc.
- [3] Charles, S., Tran, R. & Gilot, E. (2007). Les substituts nicotiniques : une situation problème pour l'apprentissage de la modélisation. IVe colloque Questions de pédagogies dans l'enseignement supérieur - Les pédagogies actives : enjeux et conditions. Louvain-La-Neuve, Belgique.
- [4] Gardner, T., Cantor, C. & Collins, J. (2000). Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature* 403, 339-342.
- [5] de Jong, H. (2002). Modeling and simulation of genetic regulatory systems: A literature review. *Journal of Computational Biology* 9, 69-105