

Hématopoïèse, mécanisme de différenciation cellulaire et modèle de fluctuation multi-échelle

Céline BONNET

CMAP, École Polytechnique

Aussois, mai 2018



Hématopoïèse.

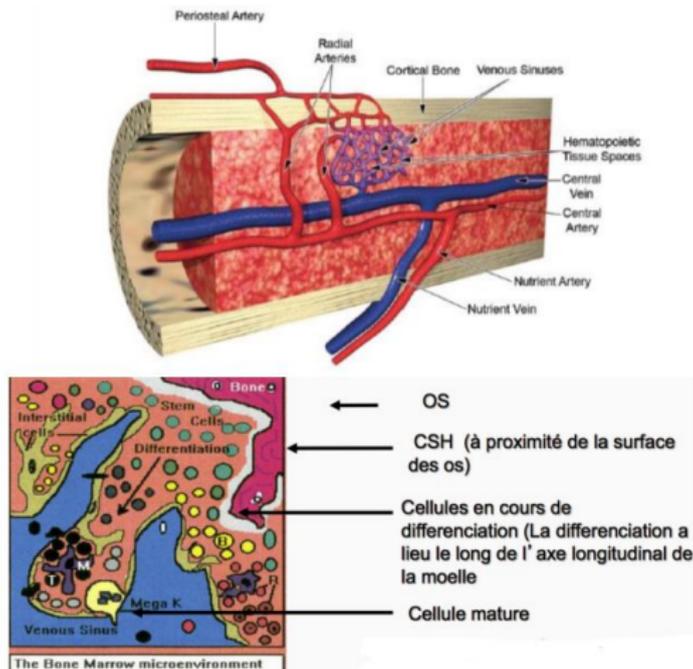
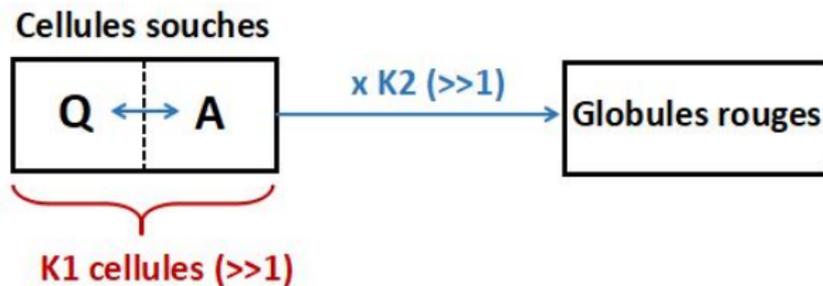


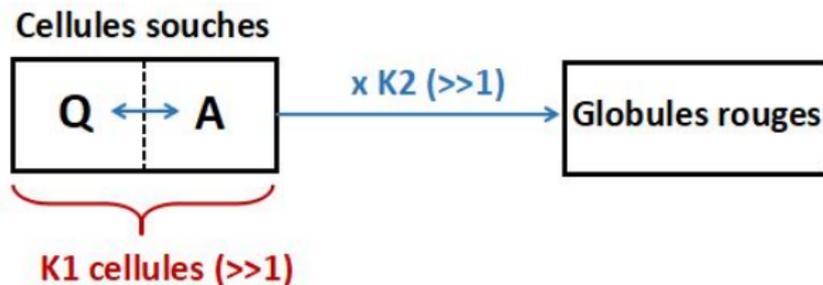
FIGURE – Deux schémas représentant le micro-environnement des cellules souches. (Fawzia Louache, Unité U1170, Gustave Roussy).

Modèle simplifié

- Un phénomène d'amplification important.



- Un phénomène d'amplification important.



- La dynamique du modèle.

$$N_1 \xrightarrow{\tau_1} N_0 \quad \text{et} \quad N_0 \xrightarrow{\tau_0} N_1$$

$$N_1 \xrightarrow{\nu K_2} N_1 + N_2$$

$$N_2 \xrightarrow{\tau_2} \text{meurt}$$

Les cellules se divisent **indépendamment** et leurs temps d'attente suivent des **lois exponentielles** de paramètres respectifs τ_i .

Modèle simplifié

Soit $(x_1, x_2) \in (\mathbb{R}_+)^2$, posons $K = (K_1, K_2)$ et supposons que

$$\left(\frac{N_1^K(0)}{K_1}, \frac{N_2^K(0)}{K_1 K_2} \right) \xrightarrow[K_1 \rightarrow +\infty]{\mathcal{L}_{\mathbb{R}_+^2} \text{ (et } \mathbb{P})} (x_1, x_2)$$

Théorème (de type Loi des Grands Nombres)

$\forall T > 0, \forall K_2 > 0,$

$$\left(\left(\frac{N_1^K(t)}{K_1}, \frac{N_2^K(t)}{K_1 K_2} \right), t \in [0, T] \right) \xrightarrow[K_1 \rightarrow +\infty]{\mathcal{L}_{\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}_+^2)} \text{ (et } \mathbb{P})} (x(t), t \in [0, T])$$

où x est la fonction continue à valeur dans \mathbb{R}_+^2 solution de

$$\frac{dx}{dt}(t) = Ax(t) + B \quad x(0) = (x_1, x_2) \quad (1)$$

avec

$$A = \begin{pmatrix} -(\tau_0 + \tau_1) & 0 \\ \nu & -\tau_2 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad B = \begin{pmatrix} \tau_0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

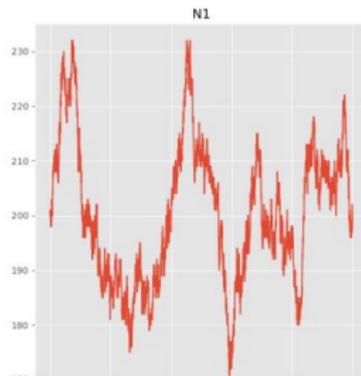
Fluctuation 1ere échelle

Etat stationnaire

Le système admet un unique état stationnaire donné par

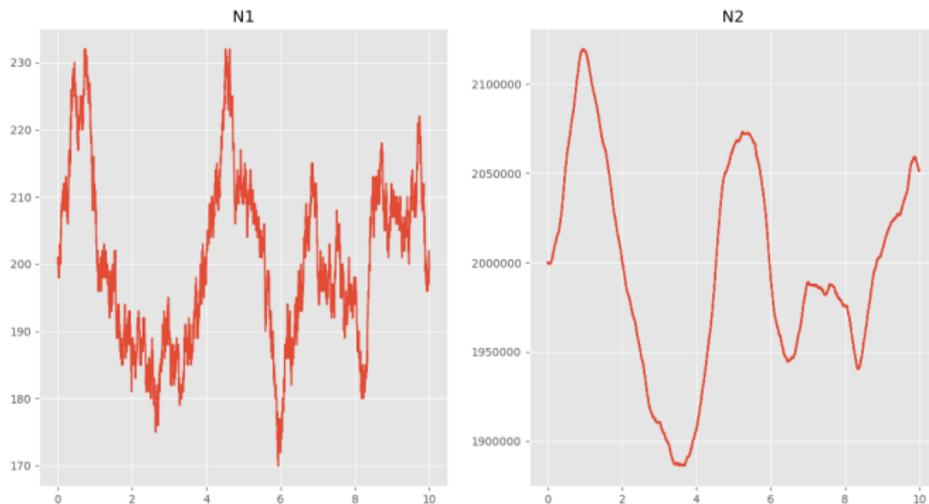
$$\begin{cases} x_1^* = \frac{\tau_0}{\tau_0 + \tau_1} \\ x_2^* = \frac{vx_1^*}{\tau_2} \end{cases}$$

FIGURE – Evolution temporelle du nombre de cellules souches actives. Observation des fluctuations autour de l'équilibre pour $K_1 = 400$.



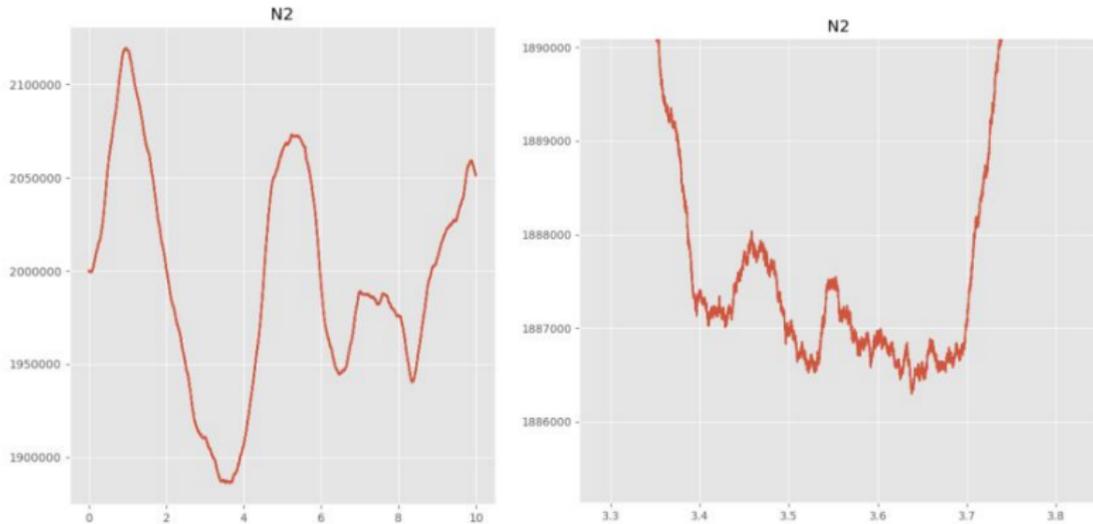
Double échelles de fluctuation

FIGURE – Evolution au cours du temps (de 0 à 10 jours) du nombre de cellules de type 1 "souches actives" (à gauche) et du nombre de cellules de type 2 "matures" (à droite). K_1 vaut 400, K_2 vaut 10 000 ($K_2\sqrt{K_1} = 200\,000$ et $\sqrt{K_1 K_2} = 2\,000$).



Double échelles de fluctuation

FIGURE – Visualisation des deux échelles de fluctuations au niveau de la 2e population ($K_2\sqrt{K_1} = 200\,000$ et $\sqrt{K_1 K_2} = 2\,000$).



Vers un phénomène d'amplification basé sur la réalité biologique.

Vers un phénomène d'amplification basé sur la dynamique biologique

On pose $K = (K_1, K_2) \in (\mathbb{R}_+^*)^2$.

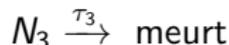
- Compartiment 1.



- Compartiment 2.



- Compartiment 3.



Vers un phénomène d'amplification basé sur la dynamique biologique

On pose $K = (K_1, K_2) \in (\mathbb{R}_+^*)^2$.

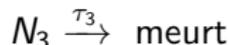
- Compartiment 1.



- Compartiment 2.



- Compartiment 3.



Soit $(x_1, x_2, x_3) \in (\mathbb{R}_+)^3$, on suppose que

$$\left(\frac{N_1^K(0)}{K_1}, \frac{N_2^K(0)}{K_1 K_2}, \frac{N_3^K(0)}{K_1 K_2} \right) \xrightarrow[K_1 \rightarrow +\infty]{\mathcal{L}_{\mathbb{R}_+^2} \text{ (et } \mathbb{P})} (x_1, x_2, x_3)$$

Théorème (de type Loi des Grands Nombres)

$\forall T > 0, \forall K_2 > 0,$

$$\left(\left(\frac{N_1^K(t)}{K_1}, \frac{N_2^K(K_2 t)}{K_1 K_2} \right), t \in [0, T] \right) \xrightarrow[K_1 \rightarrow +\infty]{\mathcal{L}_{\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}_+^2)} \text{ (et } \mathbb{P})} (x(t), t \in [0, T])$$

où x est la fonction continue à valeur dans \mathbb{R}_+^2 solution de

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt}(t) = -(\tau_0 + \tau_1)x_1(t) + \tau_0 \\ \frac{dx_2}{dt}(t) = \nu x_1(K_2 t) - x_2(t) \end{cases} \quad x(0) = (x_1, x_2) \quad (2)$$

Etat stationnaire

Le système admet un unique état stationnaire donné par

$$\begin{cases} x_1^* = \frac{\tau_0}{\tau_0 + \tau_1} \\ x_2^* = \nu x_1^* \end{cases}$$

Merci pour votre attention.