



École de recherche Chaire MMB - Aussois 2021

# Modèle de croissance bactérienne sous l'action d'un stress : des cellules individuelles aux populations.

Ignacio MADRID CANALES

*sous la direction de Sylvie Méléard et Meriem El Karoui*

CMAP, École polytechnique

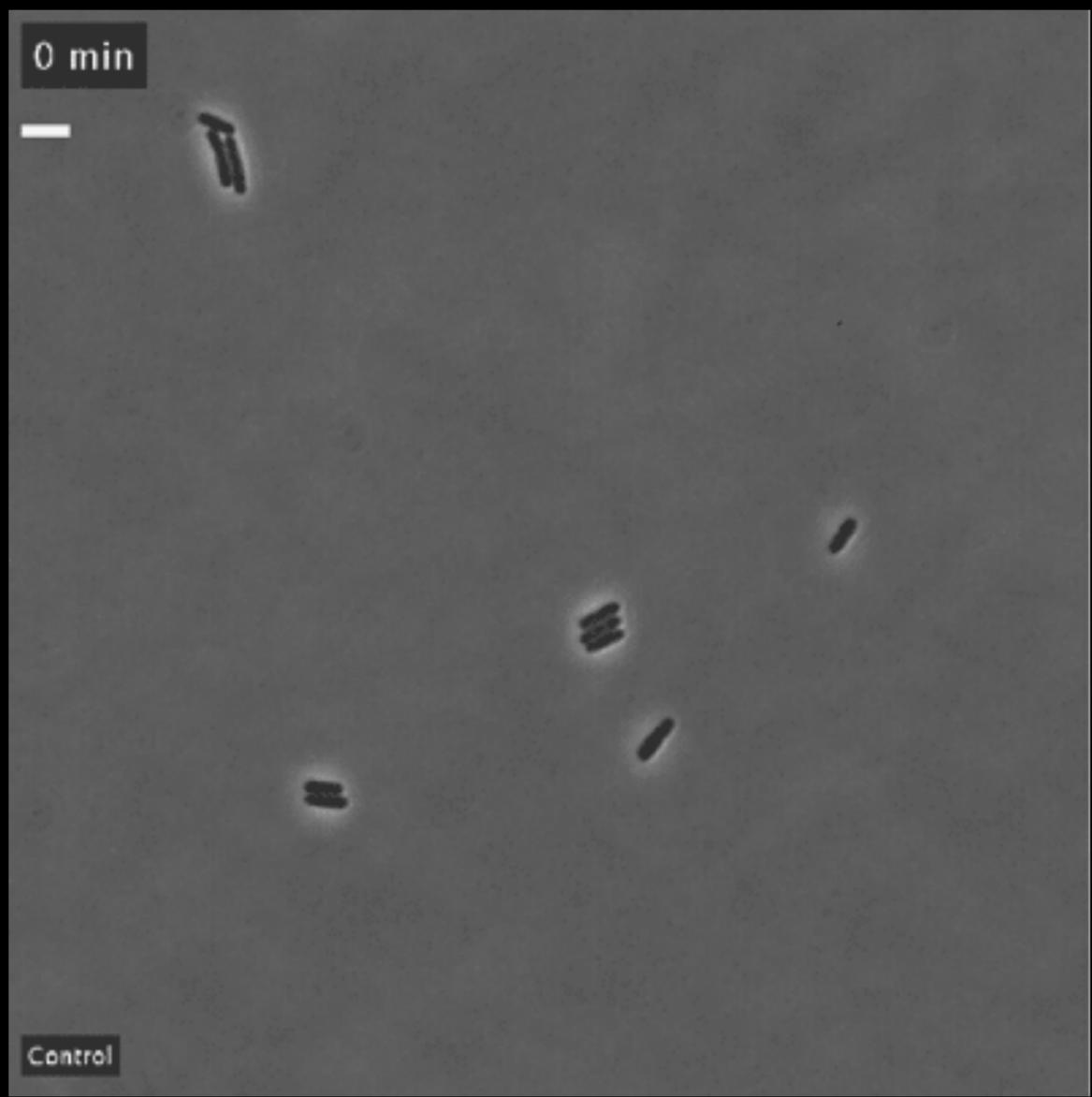
15 juin 2021

# Table des matières

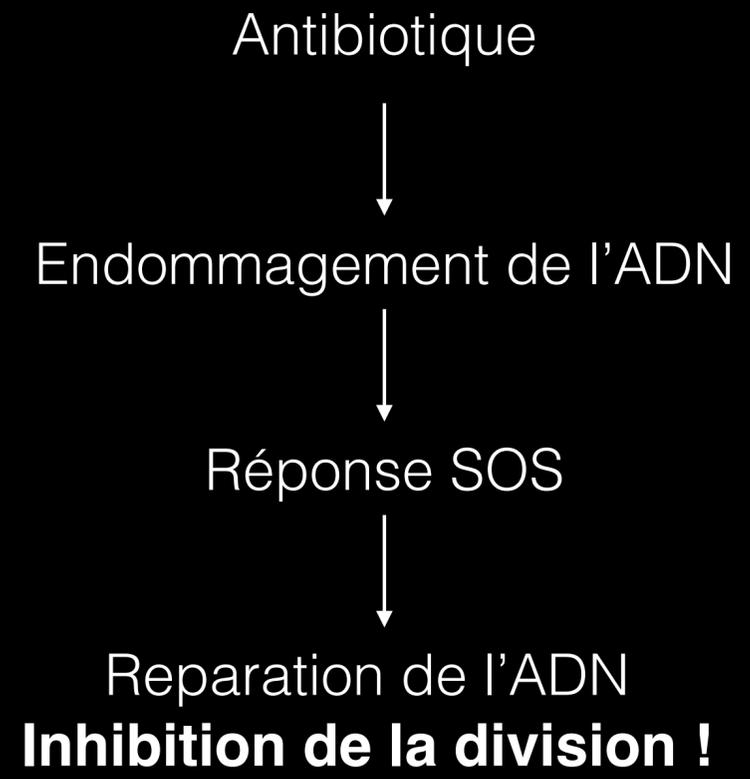
- 1 Motivation
- 2 Modèle individu-centré
- 3 Expériences numériques
- 4 Perspectives et conclusions

# Réponse hétérogène au stress

Control

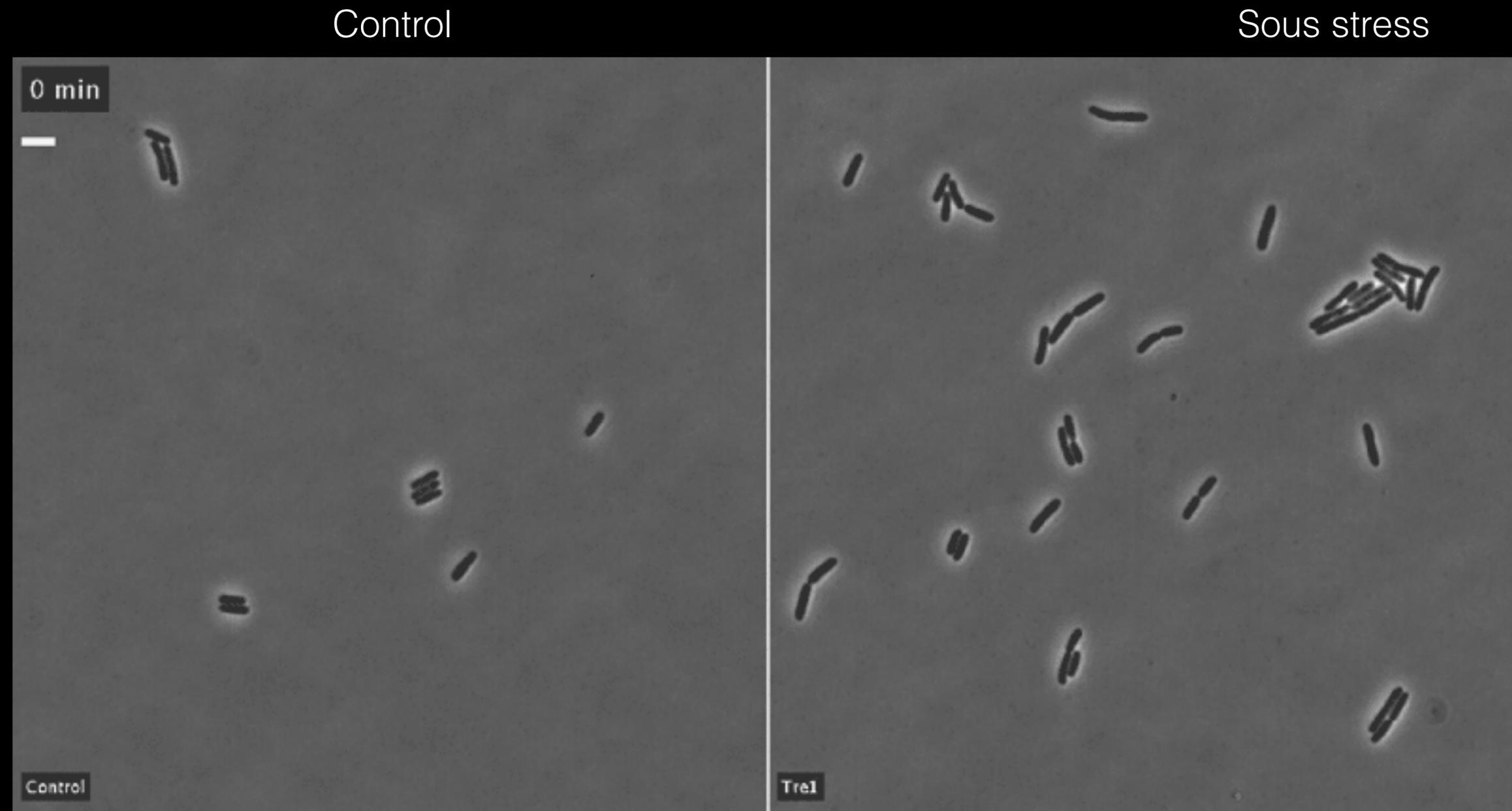


Sous stress



. Ting et al. *Cell*, 2018 (Mougous Lab)

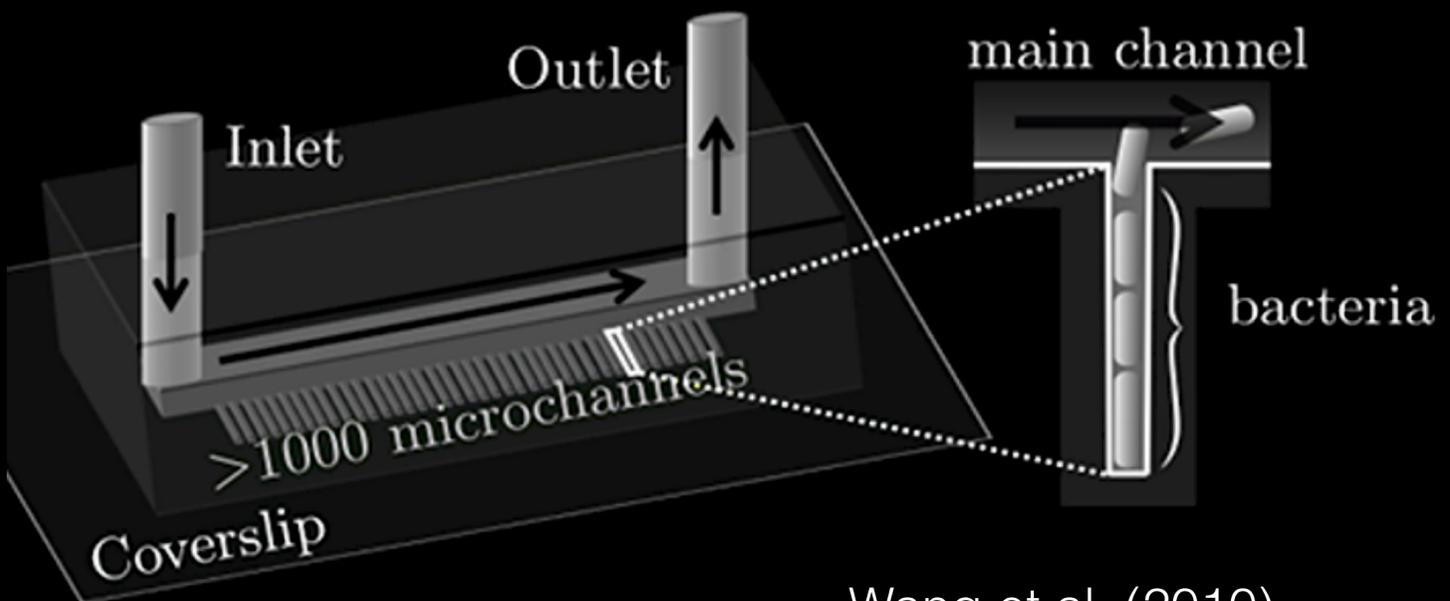
# Réponse hétérogène au stress



. Ting et al. *Cell*, 2018 (Mougous Lab)

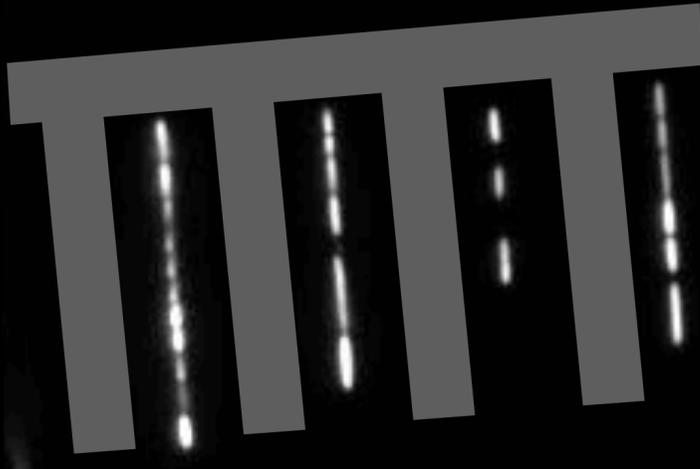
# Observations à l'échelle individuelle

La mother machine

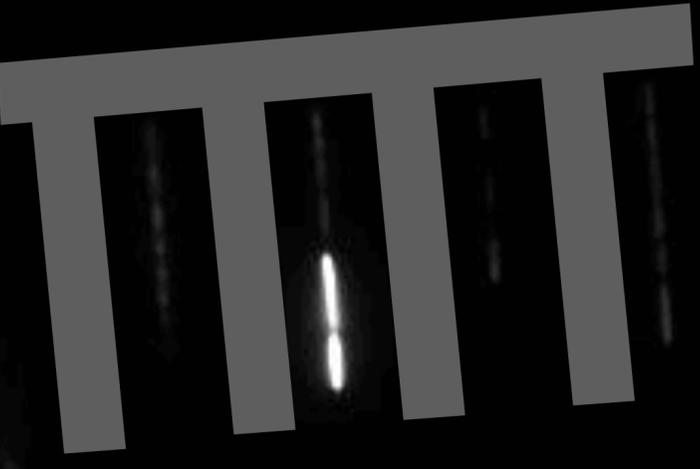


Wang et al. (2010)  
Oriol et Oriol (2020)

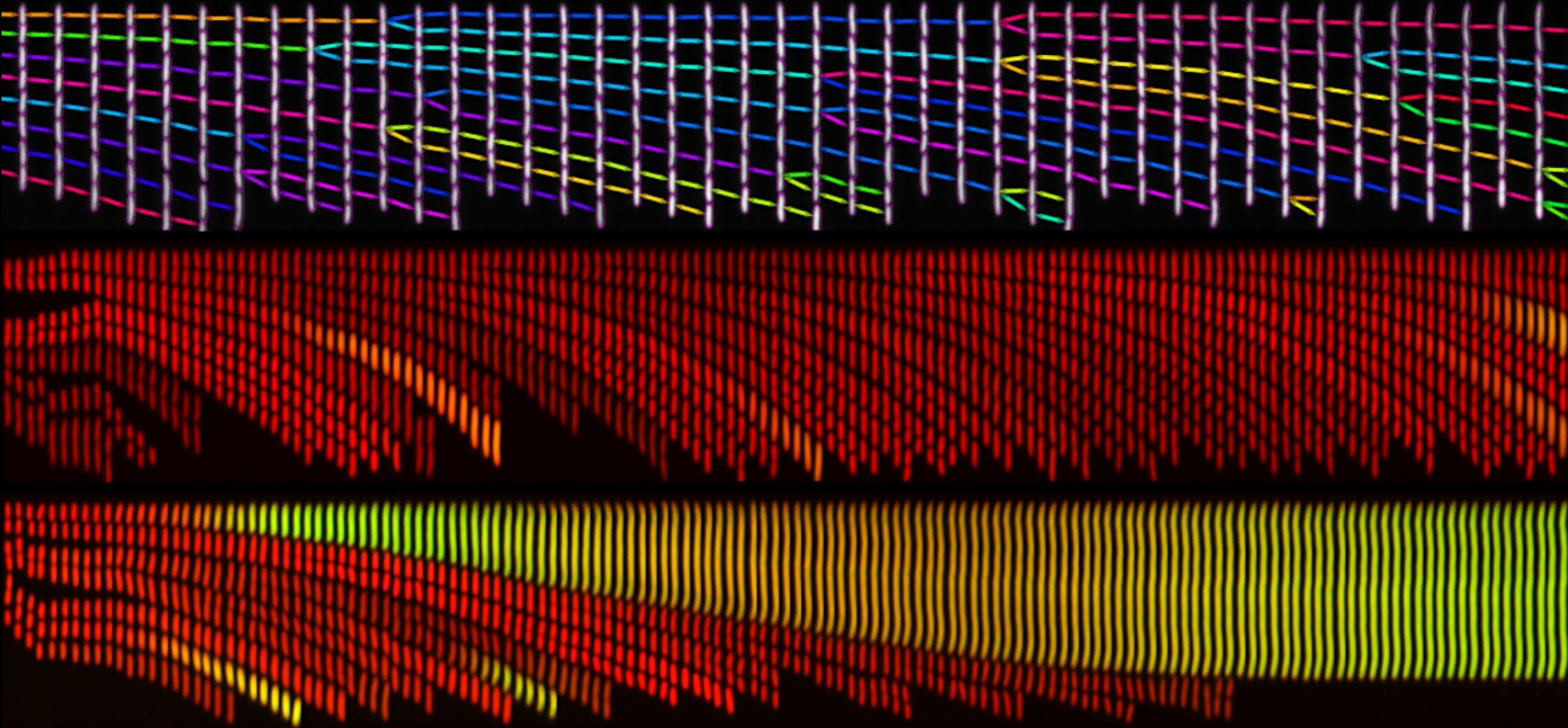
Contraste de phase



Signal GFP  
(réponse SOS)



# Réponse hétérogène au stress

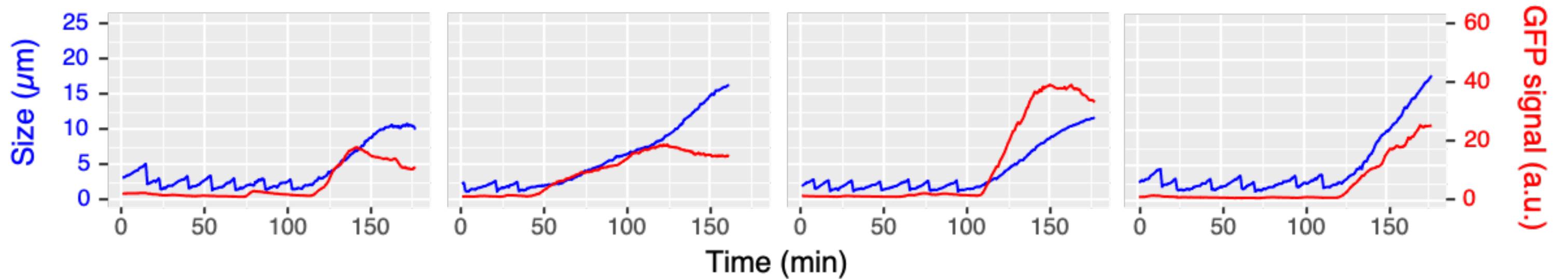


Intensité de la  
réponse SOS

■ = High SOS

■ = Low SOS

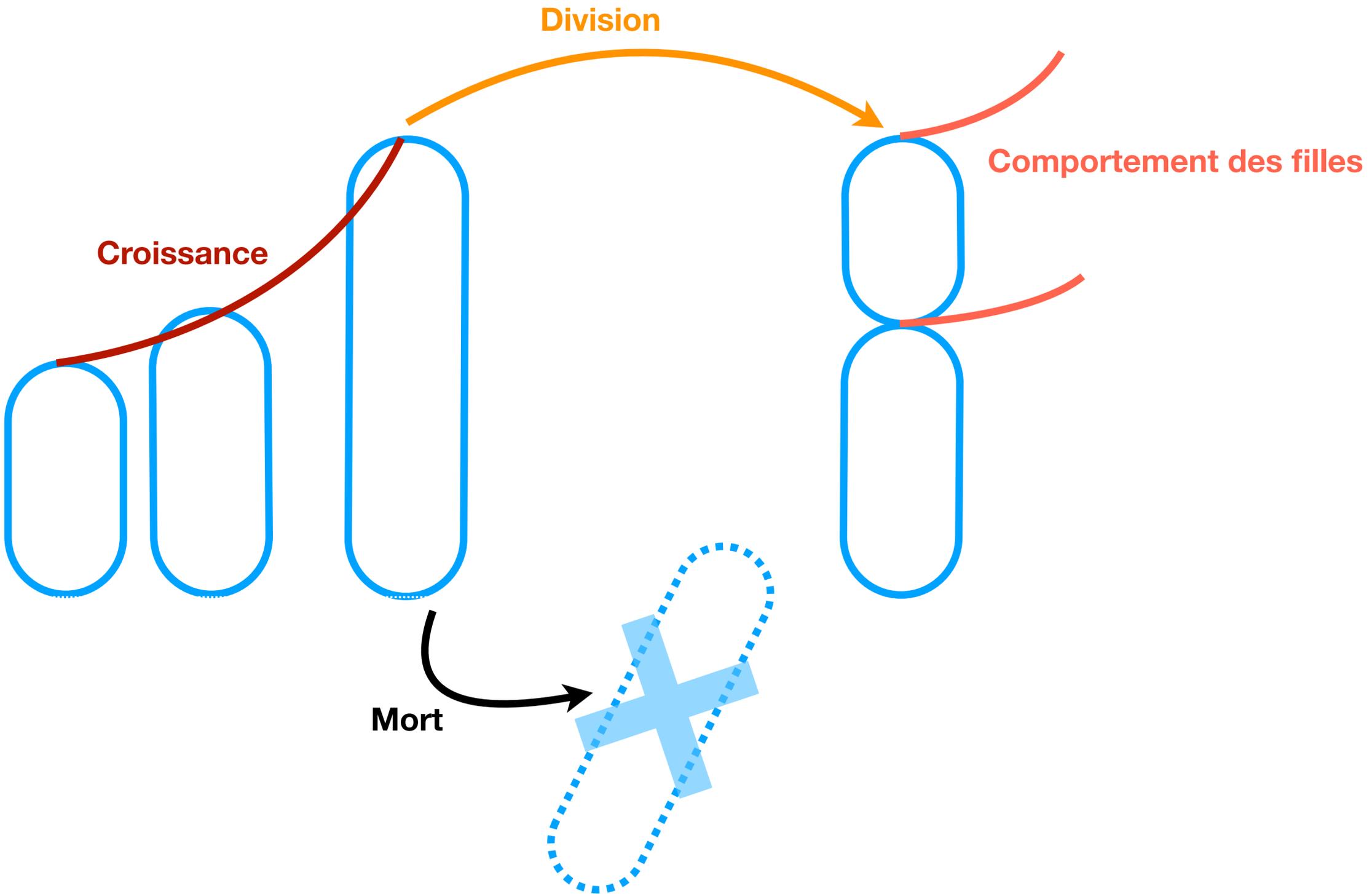
# Réponse hétérogène : low et high SOS



4 lignées maternelles de taille et réponse SOS (milieu glucose + aa)  
(J. Broughton, El Karoui Lab)

Données *single cell* → Description d'une population ?

# Modèle individu-centré



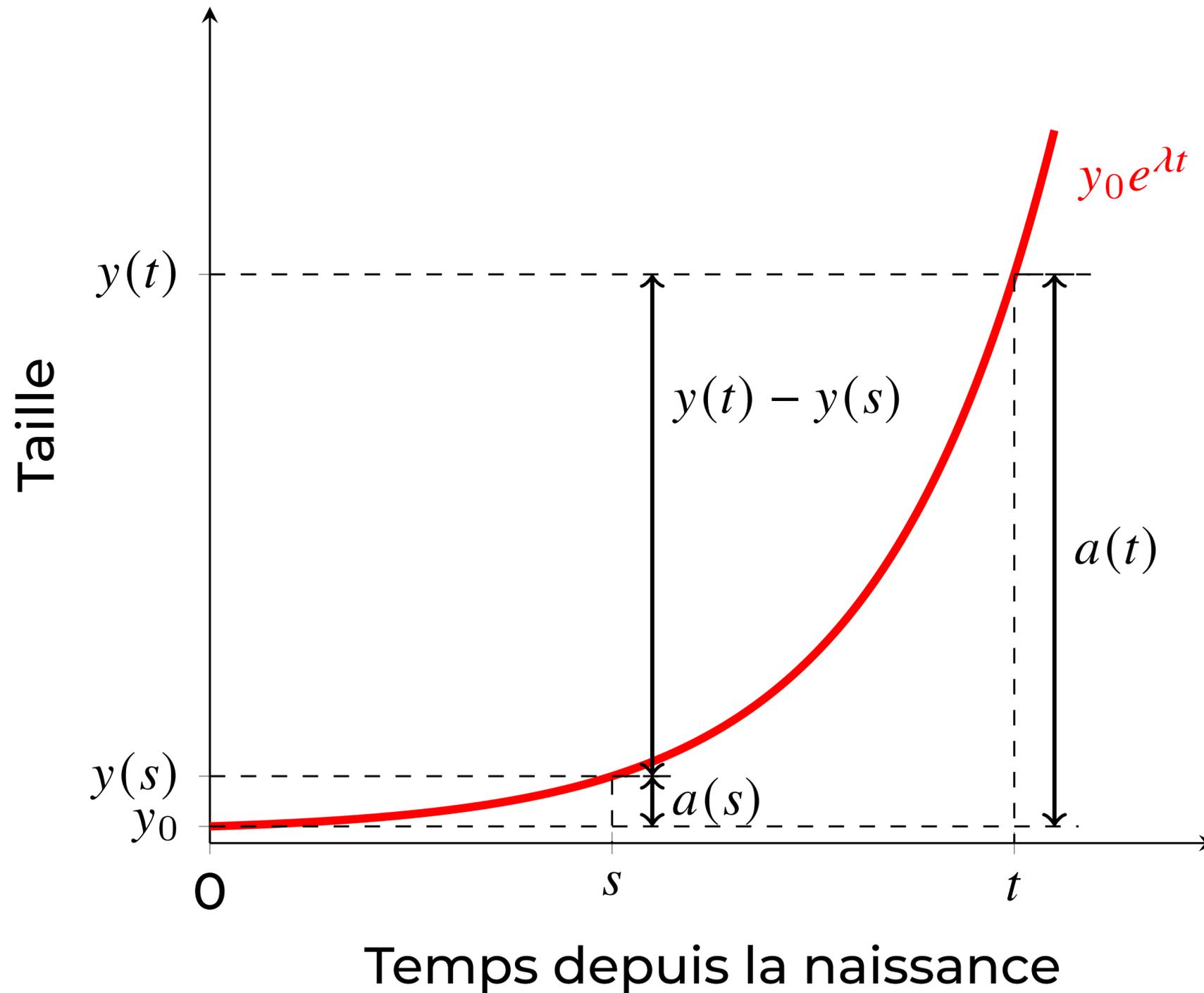
# Dynamique de croissance et division

Modèle adder

## Dynamique de croissance :

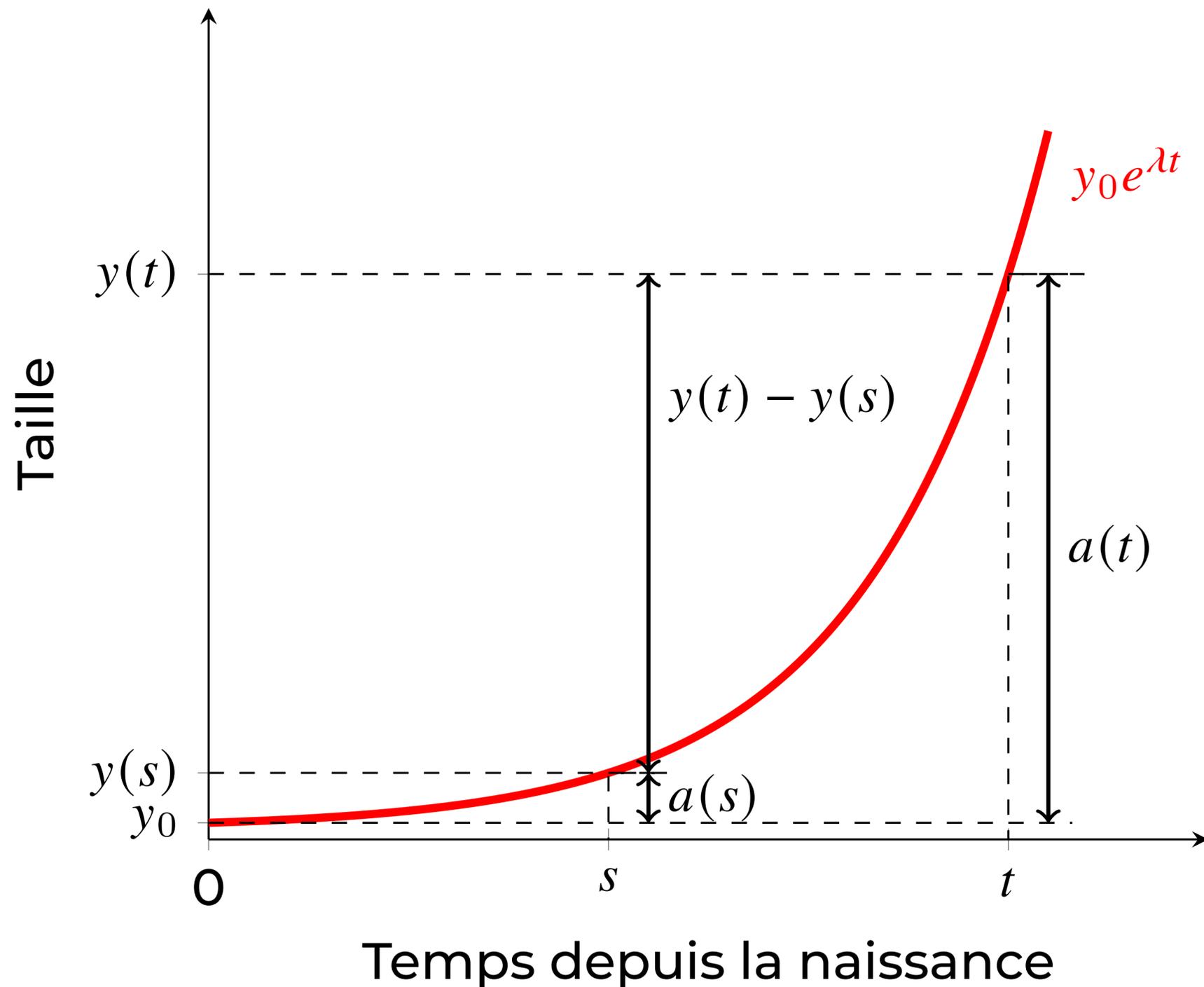
$$y(t) = y(s) \exp(\lambda(t - s))$$

$$a(t) = a(s) + y(t) - y(s) \quad , s < t$$



# Dynamique de croissance et division

Modèle adder



Dynamique de croissance :

$$y(t) = y(s) \exp(\lambda(t - s))$$

$$a(t) = a(s) + y(t) - y(s) \quad , s < t$$

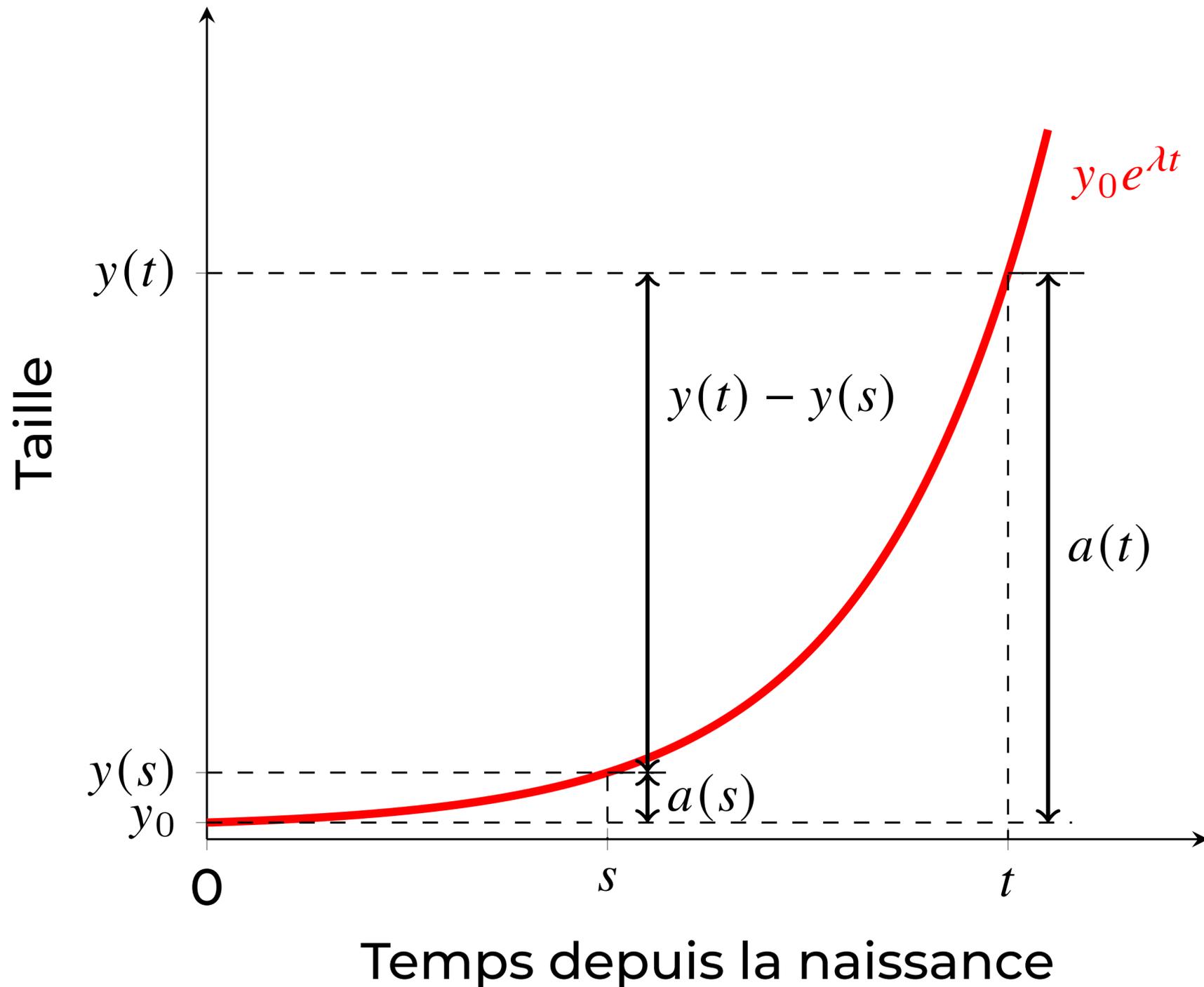
Dynamique de division :

$\mathbb{P}(\text{Taille ajoutée à la division} \geq a)$

$$= \exp\left(-\int_0^a B(x) dx\right)$$

# Dynamique de croissance et division

Modèle adder



Dynamique de croissance :

$$y(t) = y(s) \exp(\lambda(t - s))$$

$$a(t) = a(s) + y(t) - y(s) \quad , s < t$$

Dynamique de division :

$\mathbb{P}(\text{Taille ajoutée à la division} \geq a)$

$$= \exp\left(-\int_0^a B(x) dx\right)$$

Alors le taux de division est

$$a'(t) \cdot B(a(t)) = \lambda y(t) B(a(t))$$

# Dynamique de mort

- Taux de mort constant (lié à l'antibiotique) :

$$d > 0 \text{ constant}$$

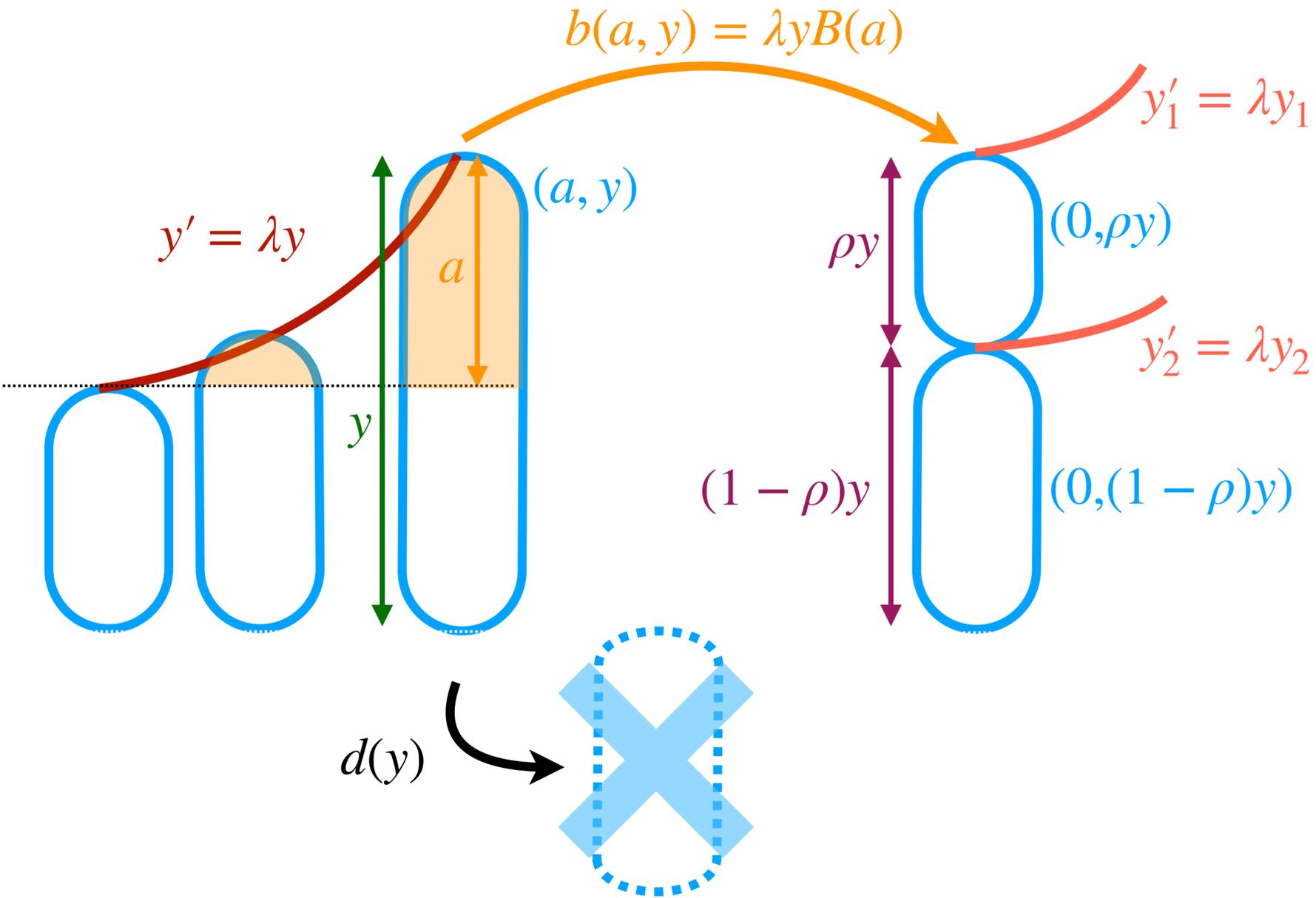
- Taux de mort *sizer* (lié à la filamentation) :

$$d(y) = \lambda y D(y)$$

où

$$\mathbb{P}(\text{Taille à la mort} \geq y) = \exp\left(-\int_0^y D(x) dx\right)$$

# Modèle individu-centré



où  $\mathbb{P}(\rho \in [\theta, \theta + d\theta)) = F(\theta)d\theta$  (loi du ratio de répartition de la taille à la division).

La population structurée est représentée comme une mesure

$$Z_t = \sum_{i=1}^{N_t} \delta_{(a_i(t), y_i(t))} \quad (1)$$

où  $N_t = \langle Z_t, 1 \rangle$  est le nombre d'individus vivants au temps  $t$ , et chaque cellule  $i$  est décrite par un vecteur de  $\mathcal{X} = \{(a, y) : 0 \leq a < \infty, a \leq y < \infty\}$  où

- $a_i(t)$  est la **taille ajoutée entre la naissance et  $t$**
- $y_i(t)$  est la **taille actuelle au temps  $t$**

# Vers le comportement macroscopique

Le processus markovien  $Z_t$  vérifie

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \mathbb{E} [\langle Z_t, f \rangle | Z_0 = \nu] \Big|_{t=0} &= \int_{\mathcal{X}} \left\{ \lambda y (\partial_a + \partial_y) f(a, y) \right. \\ &\quad + \lambda y B(a) \left( \int_0^1 [f(0, \rho y) + f(0, (1 - \rho)y)] F(\rho) d\rho - f(a, y) \right) \\ &\quad \left. - d(y) f(a, y) \right\} \nu(da, dy) = \int_{\tilde{\mathcal{X}}} \mathcal{Q} f(x) \nu(dx) \end{aligned} \quad (2)$$

## Théorème (Problème de martingale)

*Si on peut contrôler le nombre et la masse totale initiale alors*

$$\left( M_t^f \right)_{t \geq 0} := \left( \langle Z_t, f \rangle - \langle Z_0, f \rangle - \int_0^t \langle Z_s, \mathcal{Q} f \rangle ds \right)_{t \geq 0} \quad (3)$$

*est une martingale issue de 0.*

# Évolution de la densité de nombre

La mesure intensité de  $Z_t$ ,  $\langle \mu_t, f \rangle = \mathbb{E} [\langle Z_t, f \rangle | Z_0 = \nu]$  vérifie

$$\partial_t \langle \mu_t, f \rangle = \langle \mu_t, Qf \rangle$$

et elle est absolument continue si  $Z_0$  l'est aussi. Ainsi, il existe  $n : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}_+$  t.q.

$$\langle \mu_t, f \rangle = \int_{\mathcal{X}} f(x) n(t, x) dx$$

# Évolution de la densité de nombre

La mesure intensité de  $Z_t$ ,  $\langle \mu_t, f \rangle = \mathbb{E} [\langle Z_t, f \rangle | Z_0 = \nu]$  vérifie

$$\partial_t \langle \mu_t, f \rangle = \langle \mu_t, Qf \rangle$$

et elle est absolument continue si  $Z_0$  l'est aussi. Ainsi, il existe  $n : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}_+$  t.q.

$$\langle \mu_t, f \rangle = \int_{\mathcal{X}} f(x) n(t, x) dx$$

et qui vérifie l'EDP de croissance-fragmentation

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t n(t, a, y) + (\partial_y + \partial_a)(\lambda y n(t, a, y)) = -(\lambda y B(a) + d(y)) n(t, a, y) \\ n(t, 0, y) = 2 \int_0^1 \int_0^\infty B(a) \frac{F_0(\rho)}{\rho^2} n\left(t, a, \frac{y}{\rho}\right) da d\rho \\ n(0, a, y) = \nu(a, y) \end{array} \right. \quad (4)$$

→ Modèle déterministe proposé par Hall et al. (1991) et Taheri-Araghi et al. (2015). Étudié par Doumic et al. (2020), Gabriel et Martin (2020). Cadre général de Doumic (2007), cf. Perthame (2007)

# Comportement en temps long

## Cas morts constantes

L'évolution de la masse totale  $m(t) = \int y n(t, a, y) da dy$  vérifie

$$m'(t) = (\lambda - d)m(t)$$

On cherche donc des solutions de la forme  $n(t, a, y) = e^{(\lambda-d)t} V(a, y)$

# Comportement en temps long

## Cas morts constantes

L'évolution de la masse totale  $m(t) = \int y n(t, a, y) da dy$  vérifie

$$m'(t) = (\lambda - d)m(t)$$

On cherche donc des solutions de la forme  $n(t, a, y) = e^{(\lambda-d)t} V(a, y)$  qui vérifient donc le Problème aux Valeurs Propres :

$$\begin{cases} (\lambda - d)V(a, y) = -(\partial_y + \partial_a)(\lambda y V(a, y)) - (\lambda y B(a))V(a, y) \\ V(0, y) = 2 \int_0^1 \int_0^\infty B(a) \frac{F_0(\rho)}{\rho^2} V\left(a, \frac{y}{\rho}\right) da d\rho \end{cases} \quad (5)$$

### Distribution stationnaire

$$V(a, y) = \frac{\exp\left(-\int_0^a B(x)dx\right)}{y^2} f_{F,B}(y-a)$$

où  $f_{F,B}$  est solution du problème de point fixe

$$f(x) = T f(x) := 2 \int_0^1 \int_0^{x/\rho} B\left(\frac{x}{\rho} - a\right) e^{-\int_0^{\frac{x}{\rho}-a} B(s)ds} F(\rho) f(a) da d\rho$$

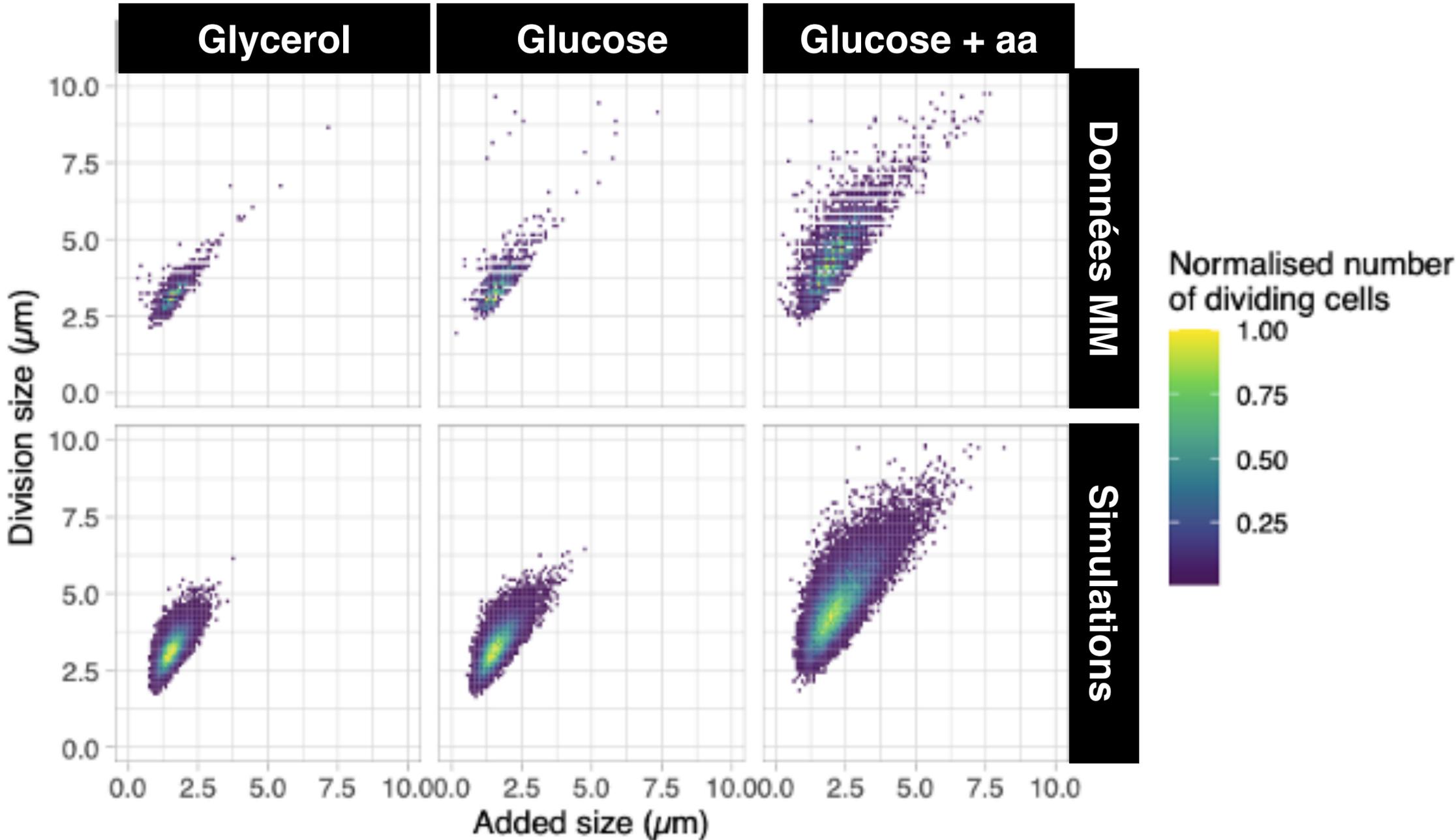
# Expériences numériques

- Taux d'élongation  $\lambda$  commun à toute la population.
- Loi de répartition de la taille ( $F$ ) : Bêta( $\alpha, \alpha$ )
- Taux de division ( $B$ ) : en sorte que la loi des tailles ajoutées soit Lognormal( $\mu, \sigma$ ), i.e.

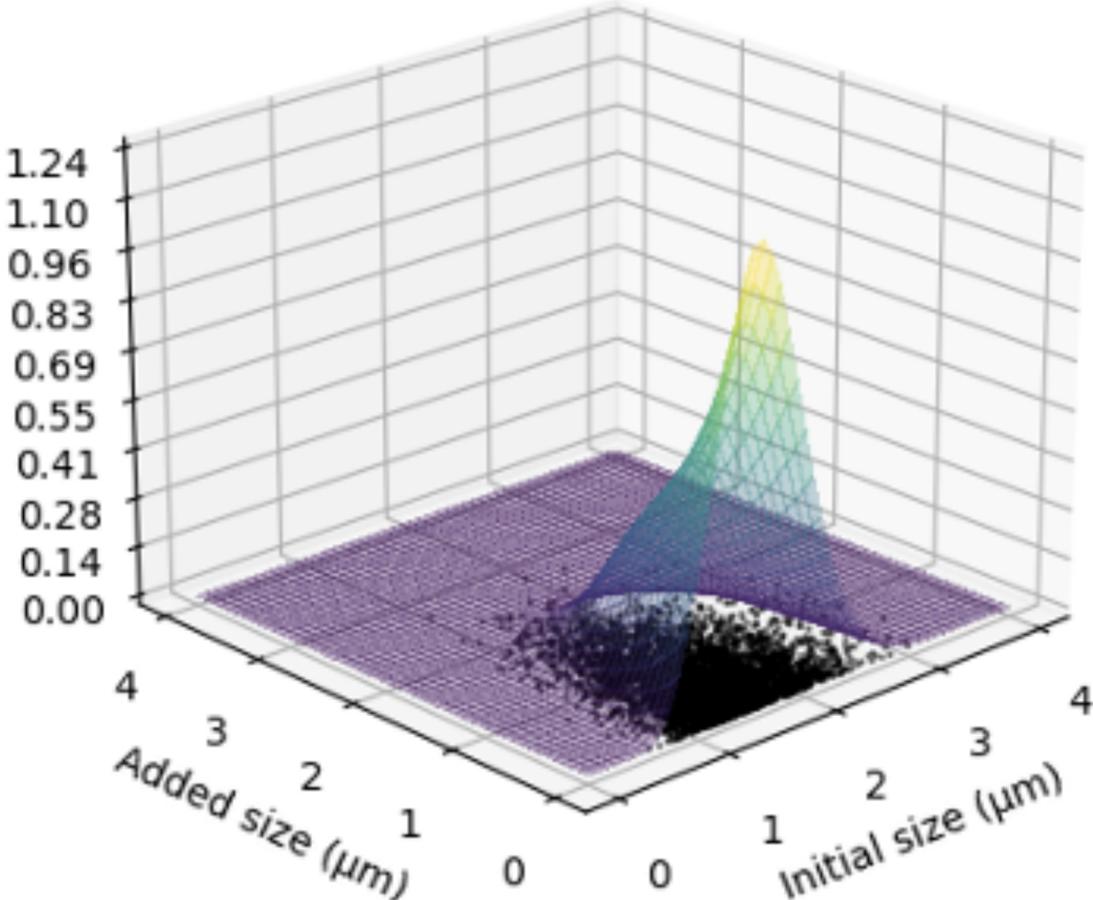
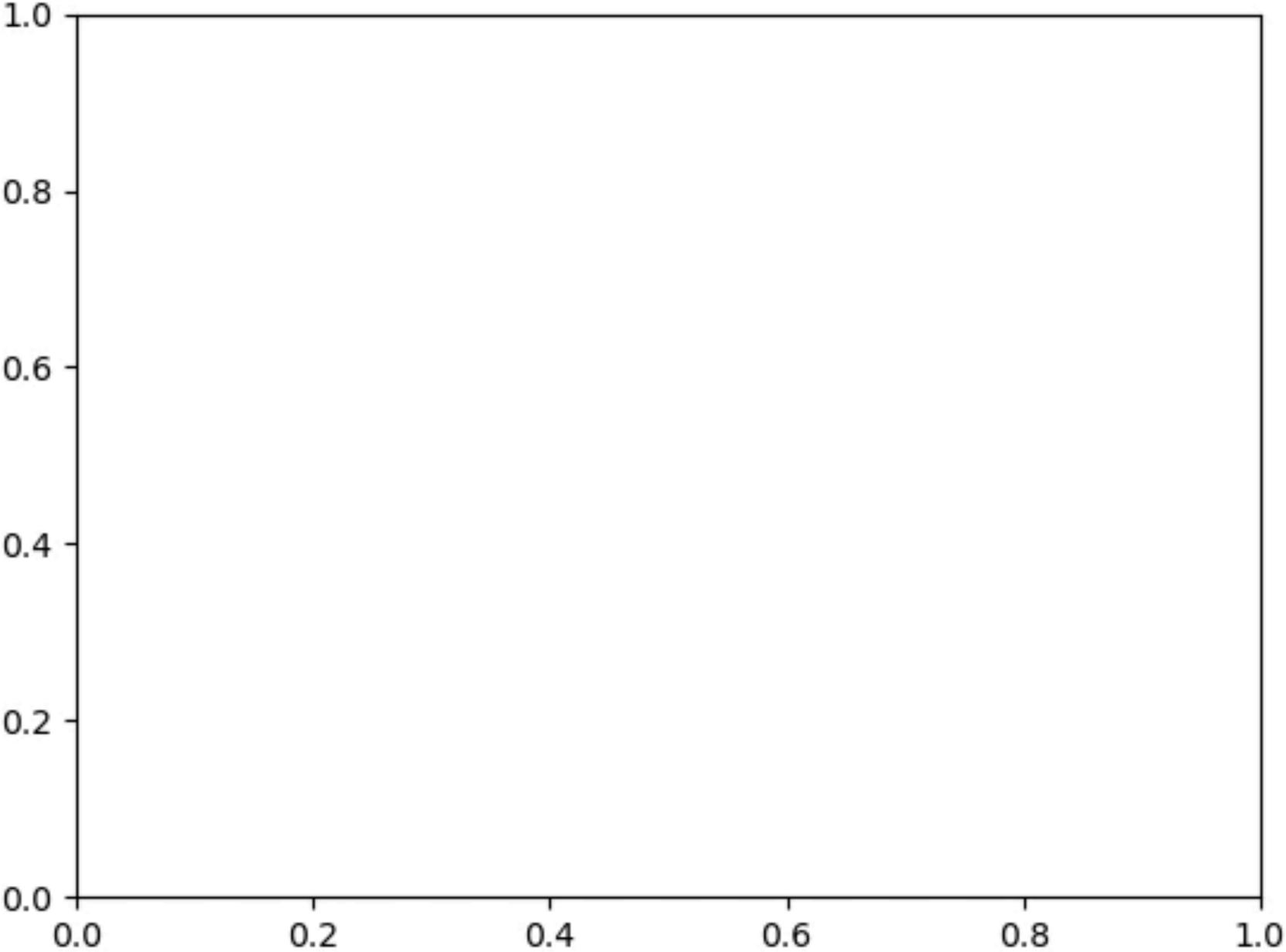
$$\exp\left(-\int_0^a B(x)dx\right) = \frac{1}{2} - \frac{1}{2}\operatorname{erf}\left(\frac{\log a - \mu}{\sqrt{2}\sigma}\right)$$

On peut ajuster  $\lambda, \alpha, \mu, \sigma$  aux distributions obtenues en mother machine.

# Expériences numériques

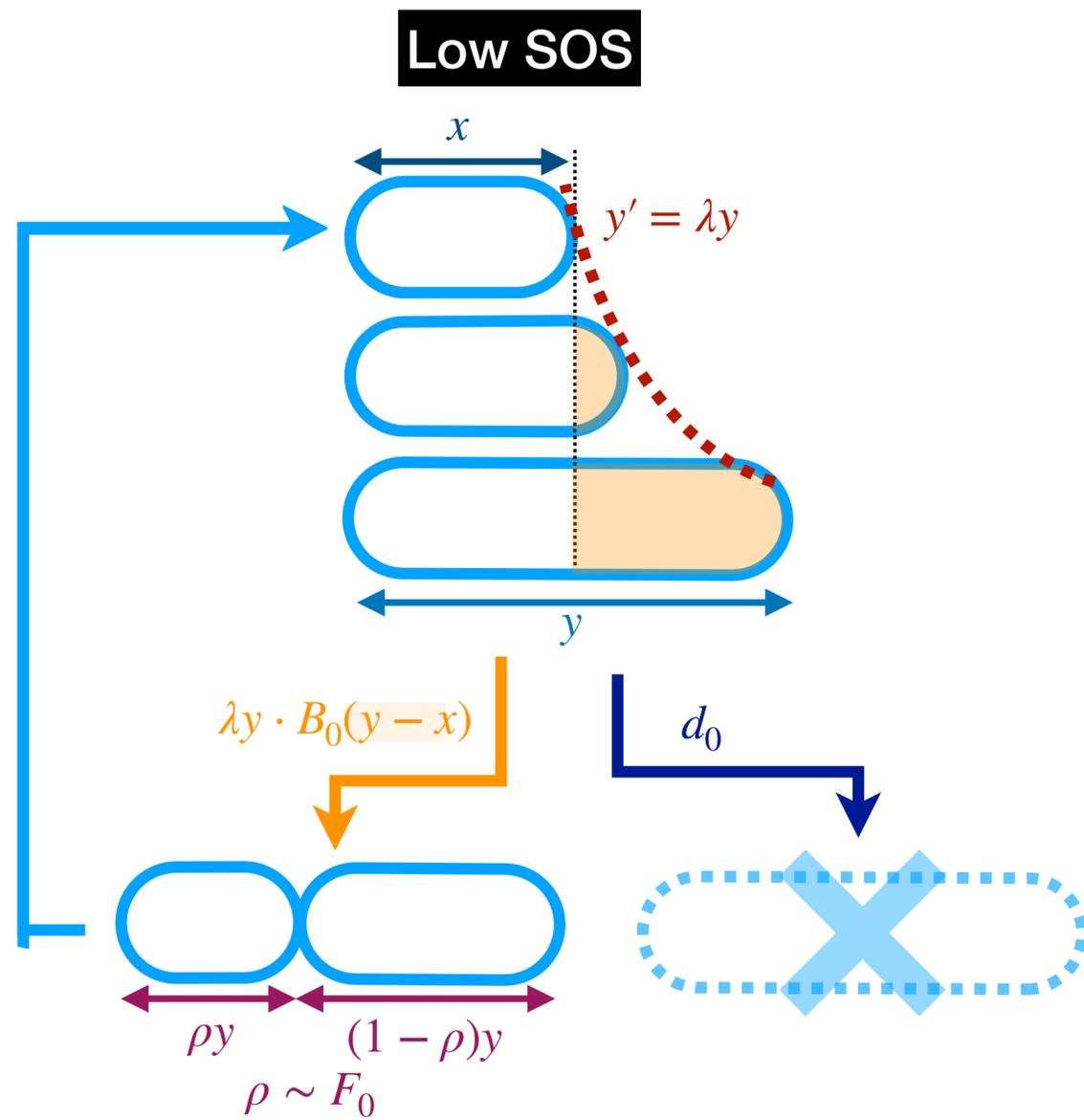


# Expériences numériques



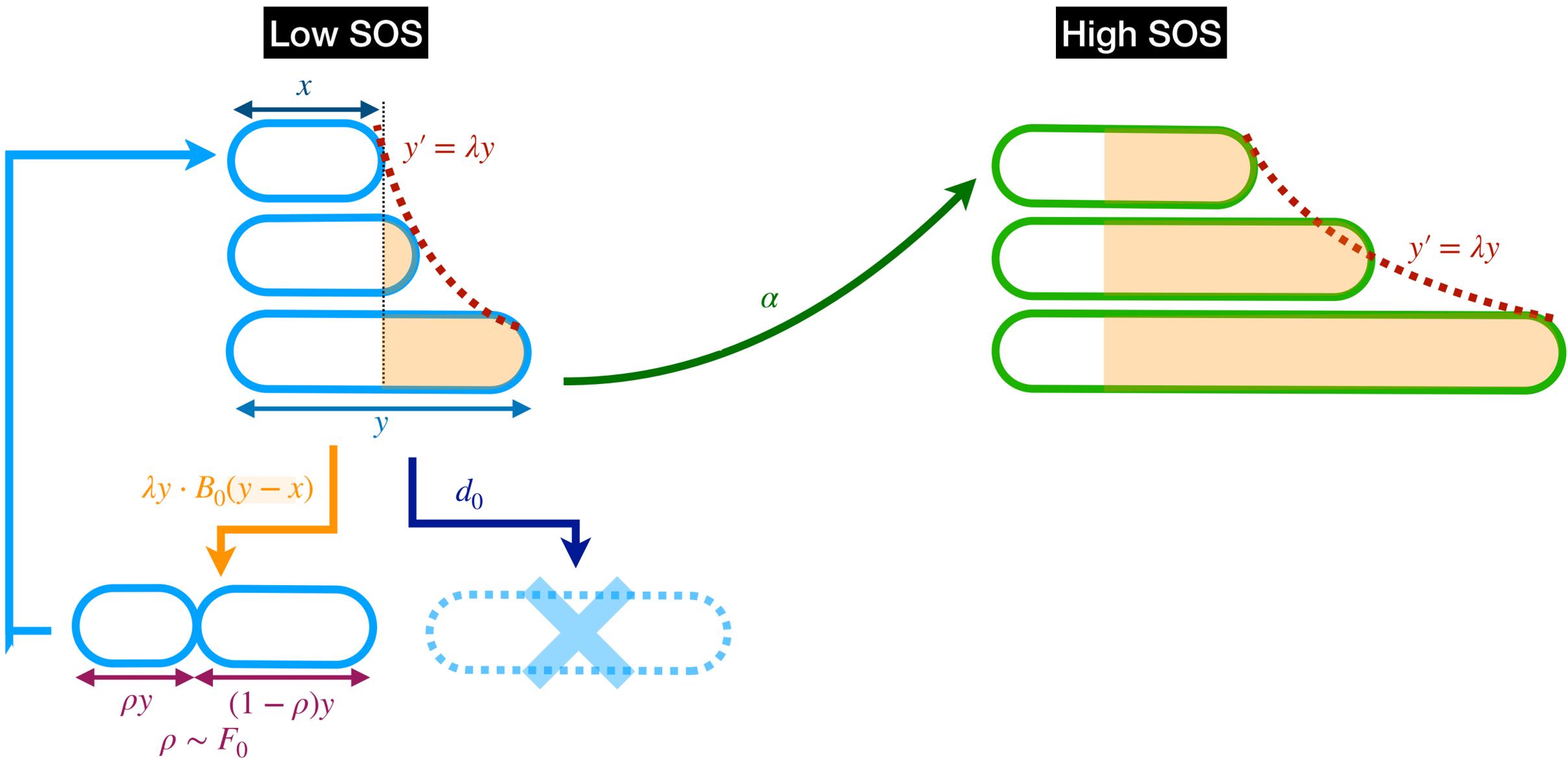
# Réponse hétérogène : low et high SOS

## Modèle bi-type



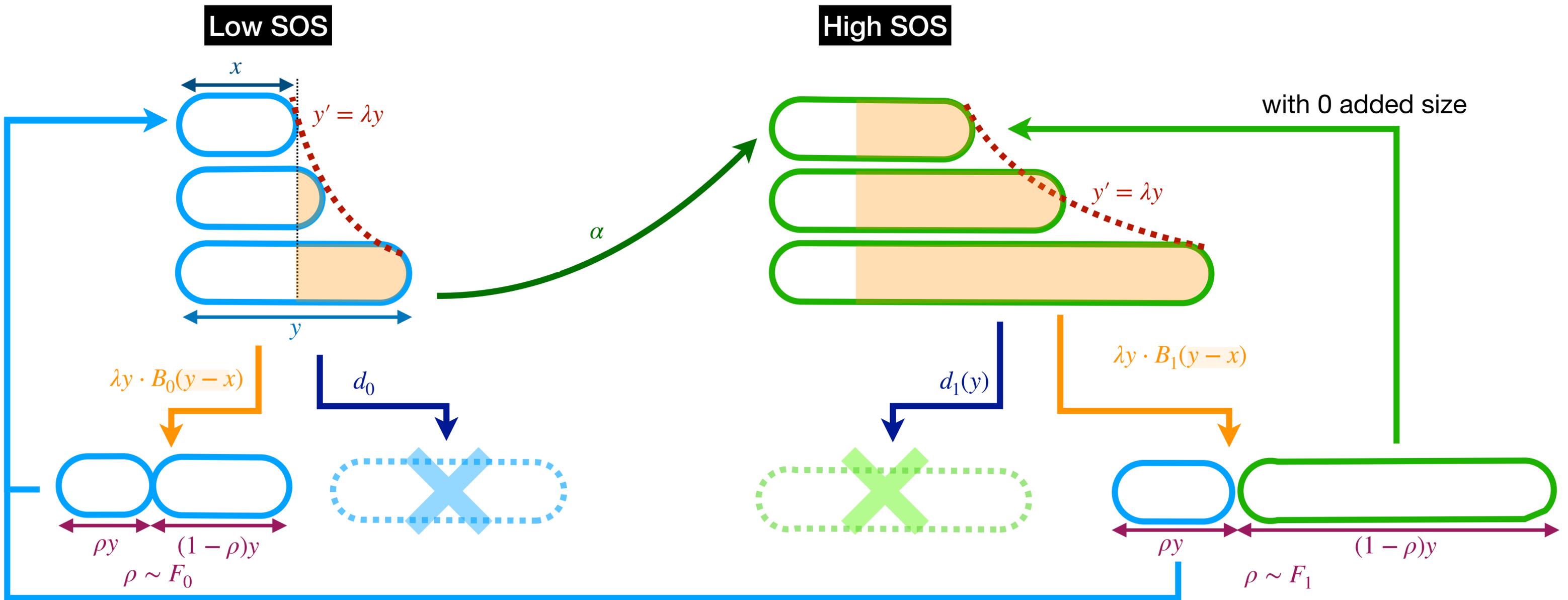
# Réponse hétérogène : low et high SOS

Modèle bi-type



# Réponse hétérogène : low et high SOS

Modèle bi-type



A scanning electron micrograph (SEM) showing numerous rod-shaped bacteria, likely Bacillus species, stained in a vibrant blue color. The bacteria are densely packed and oriented in various directions, some appearing as long, thin rods while others are shorter and thicker. The background is dark, making the blue-stained organisms stand out prominently. The text "Merci de votre attention!" is overlaid in white, centered horizontally across the middle of the image.

Merci de votre attention!