

Le modèle de Keller-Segel pour la chimotaxie

Hatem ZAAG
CNRS & LAGA
Université Paris 13

Séminaire Mathématiques et Biologie
Université Paris 13

Villetaneuse, le 5 novembre 2010

Utiliser les maths en biologie : est-ce efficace ou pas ?

Dans son éditorial à *Mathematical slices of molecular biology* de A. Carbone et M. Gromov, G. Besson cite (en sortant les paroles de leur contexte) :

1- **Eugene Paul Wigner** (1902-1995) est un physicien théoricien hongrois naturalisé américain, lauréat du prix Nobel de physique en 1963.

Il a écrit un article qui s'intitule: *The unreasonable effectiveness of mathematics in the natural sciences* ou *L'efficacité déraisonnable des mathématiques dans les sciences de la nature* [Comm. Pure Appl. Math. 13 (1960), 1–14]

2- **Israel Gelfand** (1915-2009) est un mathématicien russe qui a émigré aux États-Unis.

Il a écrit : “ ... the equally unreasonable ineffectiveness of mathematics in biology” ou “ ... l'inefficacité indifféremment déraisonnable des mathématiques en biologie....”

Qui croire?

La chémotaxie : Cas de l'amibe *Dictyostellium discoideum*

On parle aussi de chimiotactisme, chimiotaxie ou encore *chemotaxis* en anglais.

Chimiotaxie (définition) : mouvement de bactéries, amibes, cellules, sous l'influence d'une substance chimique, le chimioattracteur.

Film 1 (source : dictybase.org)

Agrégation d'amibes.

Intervalle de temps entre étapes : 6 minutes.

D'après P. Devreotes, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, États-Unis.



Film 2 (source : dictybase.org)

Agrégation d'amibes *D. discoideum* vers un point source de chimioattracteur cAMP (cyclo Adénosine Monophosphate).

Temps en minutes et secondes.

D'après G. Gerisch, Max Planck Institut für Biochemie, Martinsried, Allemagne.



Film 3 (source : dictybase.org)

Chimiotaxie d'une seule cellule vers un point source de cAMP.

Temps en minutes et secondes.

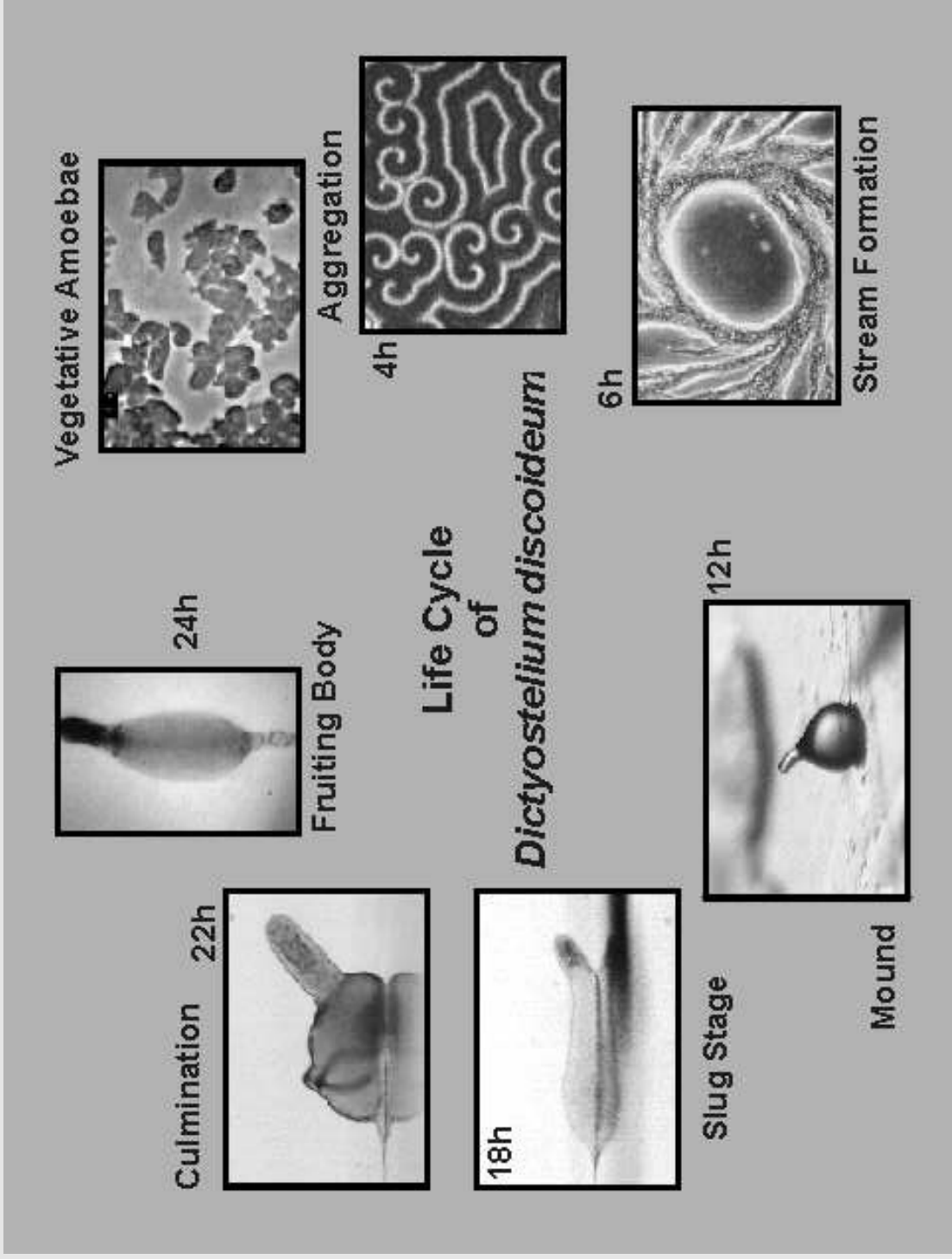
D'après G. Gerisch, Max Planck Institut für Biochemie, Martinsried, Allemagne.



Explication (d'après D. Horstmann)

- 1- D. Discoideum est un organisme unicellulaire qui se reproduit par division cellulaire tant que les ressources du milieu en nourriture sont suffisantes.
- 2- Lorsque les ressources sont épuisées, les amibes occupent tout l'espace disponible.
- 3- Une amibe secrète cAMP qui attire les autres.
- 4- Les amibes bougent en direction de l'amibe fondatrice, et sécrètent le cAMP (film 1).
- 5- Agrégation et début de différenciation.
- 6- Formation d'un pseudoplasmoïd (multicellulaire).
- 7- Le pseudoplasmoïd bouge en direction des sources de lumière.
- 8- Formation d'un corps fructifiant et émission de spores

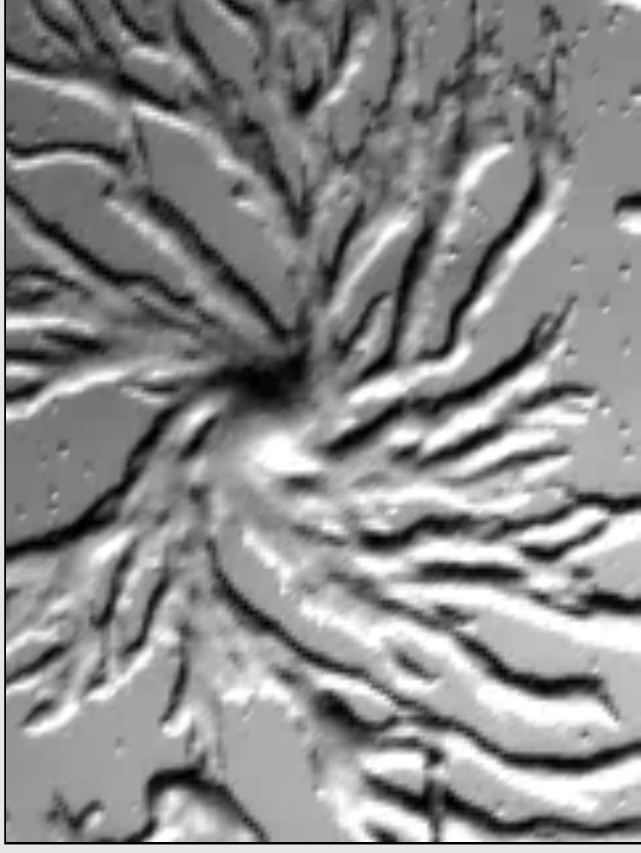
Et le cycle recommence (naissance d'amibes....)



[Encore un film \(source dictybase.org\)](http://source.dictybase.org)

Sous l'influence du cAMP, les amibes créent un flot qui permet la formation du corps multicellulaire.

D'après R. Firtel, University of California, San Diego (UCSD).



Intérêt du D. Discoideum pour la recherche médicale

C'est un modèle simple pour l'étude du chimiotactisme, qui intervient chez des organismes supérieurs aussi (différenciation, cancer, athérosclérose, inflammation, etc...)

Exemple : Angiogénèse autour d'une tumeur cancéreuse

Au début, la tumeur puise ses ressources dans le milieu ambiant.

À un certain point, elle envoie un signal chimique dans le milieu extérieur pour attirer les cellules endothéliales (cellules qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins), et ainsi former des vaisseaux sanguins capillaires qui la fournissent en nutriments.

Collaboration avec L. Corrias (Évry) et Benoît Perthame (Paris 6).

Modélisation (simplifiée) de la chimiotaxie

x est la variable d'espace dans \mathbb{R}^3 , parfois dans \mathbb{R}^2 (voir plus loin).

t est le temps.

$n(x, t)$ densité des amibes.

$c(x, t)$ concentration du signal chimique.

Équation pour $n(x, t)$, la densité des amibes

Accroissement de $n(x, t)$:

$\frac{\partial n}{\partial t}$ est la somme de trois termes :

1- diffusion : $\text{div}(K\nabla n)$.

2- division cellulaire αn .

3- chimiotactisme $\text{div}(-n\chi(c)\nabla c)$ où $\chi(c)$ est la sensibilité.

Bilan (avec $K = 1$ et $\alpha = 0$) :

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \Delta n - \text{div}(-n\chi(c)\nabla c)$$

Équation pour $c(x, t)$, concentration du signal chimique

Comme c est produit par l'amibe elle-même, il vérifie une équation du genre

$$\beta \frac{\partial c}{\partial t} = \gamma \Delta c + f(c).$$

avec $\beta \geq 0$, $\gamma \geq 0$ et $f(c) \geq 0$. Le signe positif de $f(c)$ traduit le fait que la substance chimique est créée par les amibes.

Système Bilan : Système de Patlak-Keller-Segel

Ce système apparaît d'abord chez Patlak en 1954.

Keller et Segel sont les premiers à en faire une étude mathématique en 1971.

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= \Delta n - \operatorname{div}(-n\chi(c)\nabla c), \\ \beta \frac{\partial c}{\partial t} &= \gamma \Delta c + f(n)\end{aligned}$$

Remarque : Nous avons ici une version simplifiée du système de Patlak-Keller-Segel.

Les 3 variantes de Keller-Segel

Le système parabolique-parabolique ($\beta > 0$ et $\gamma > 0$) :

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= \Delta n - \operatorname{div}(-n\chi(c)\nabla c), \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= \Delta c + f(n)\end{aligned}$$

Le système parabolique-elliptique ($\beta = 0$ et $\gamma > 0$) :

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= \Delta n - \operatorname{div}(-n\chi(c)\nabla c), \\ 0 &= \Delta c + f(n)\end{aligned}$$

Le système parabolique-EDO ($\beta > 0$ et $\gamma = 0$) pour l'angiogénèse :

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= \Delta n - \operatorname{div}(-n\chi(c)\nabla c), \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= g(n,c)\end{aligned}$$

Questions intéressantes

- Existence et l'unicité de solutions (avec la régularité bien entendu).
- Comportement asymptotique. Peut on prédire qu'il y aura agrégation en temps fini ? Peut on décrire la façon dont l'agrégation se fait ? (vitesse ?)

Pour l'instant, un seul résultat, dû à Herrero, Medina et Velázquez, dans le cas où le problème a une symétrie radiale.

Résolution numérique

Elle pose des problèmes en cas d'agrégation, car la densité des amibes $n(x, t)$ tendra vers l'infini, prenant des valeurs très grandes, dont la gestion numérique est délicate.

Un phénomène critique pour le système parabolique-elliptique en dimension 2

Justification du système parabolique-elliptique et de la dimension 2 :

- Si les amibes sont dans un milieu peu profond (boîte de Petri,...), alors, on peut négliger les déplacements verticaux, et se ramener à $x \in \mathbb{R}^2$.
- La sensibilité $\chi(c)$ est une constante $\chi > 0$.
- La diffusion du cAMP se fait à une échelle de temps plus rapide que celle des amibes.
- La production du cAMP par les amibes est donnée par $f(n) = n \geq 0$.

Le système s'écrit alors

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= \Delta n - \chi \operatorname{div}(-n \nabla c), \\ 0 &= \Delta c + n\end{aligned}$$

Conservation du nombre total des amibes : Si

$$M(t) = \int_{\mathbb{R}^2} n(x, t) dx,$$

alors,

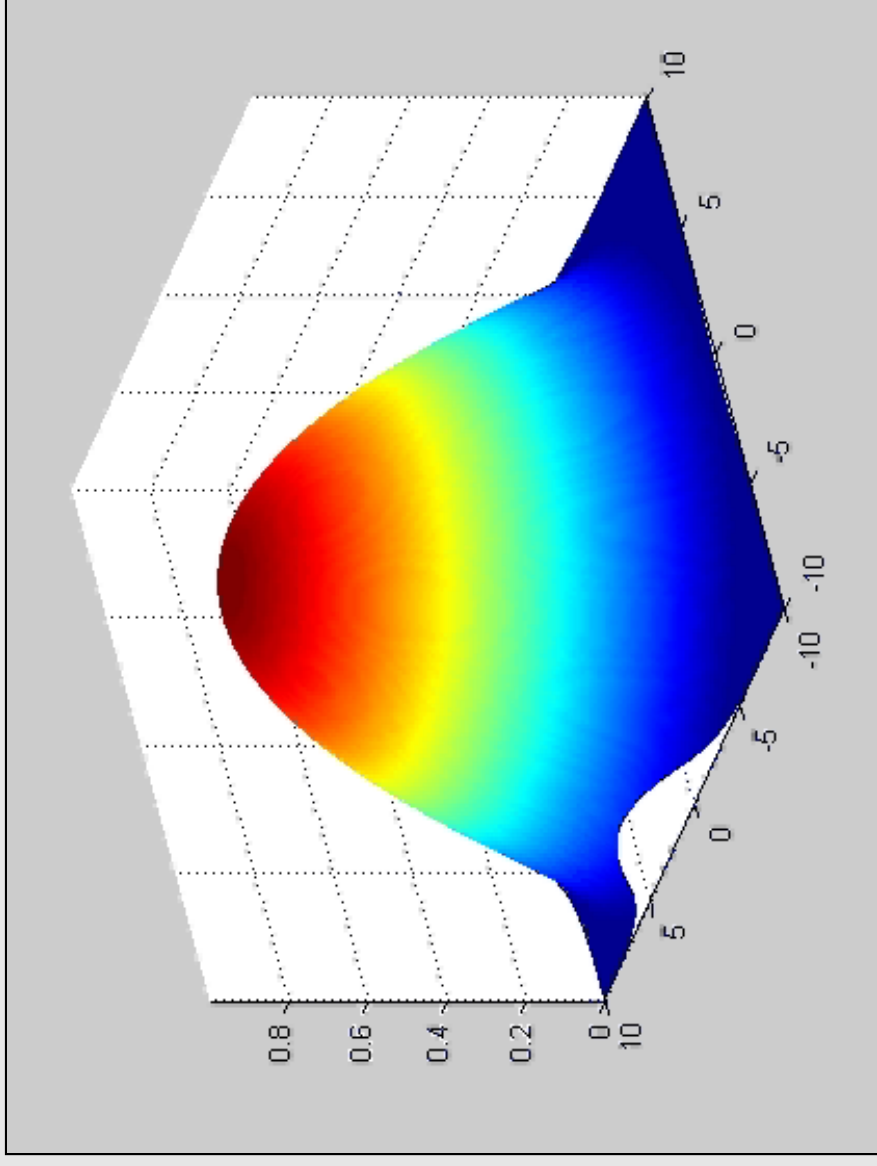
$$\forall t \geq 0, \quad M(t) = M(0).$$

Pour simplifier, on note $M > 0$ cette valeur commune.

Si $M < \frac{8\pi}{\chi}$ (cas sous-critique) : dispersion

Theorem 1 (Blanchet-Dolbeault-Perthame) *Si $M < \frac{8\pi}{\chi}$, alors, il n'y a pas de concentration des amibes en un temps fini.*

Illustration (due à Vincent Calvez) :



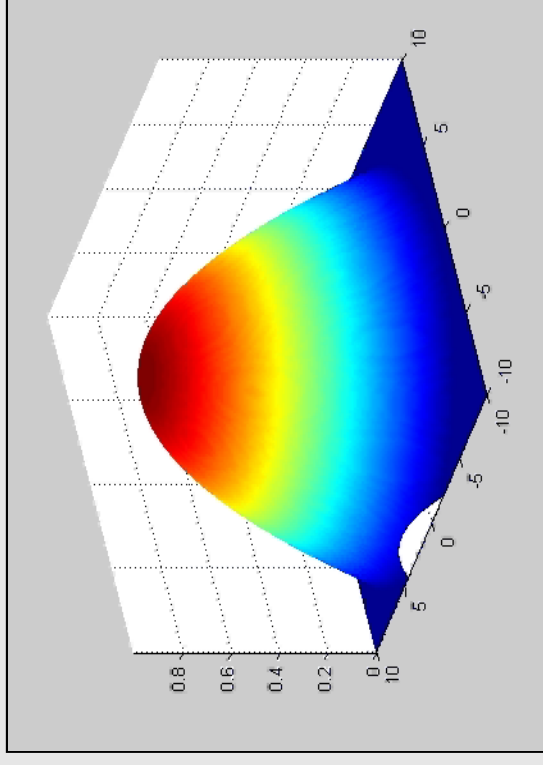
Si $M > \frac{8\pi}{\chi}$ (cas sur-critique) : aggrégation

Theorem 2 (Blanchet-Dolbeault-Perthame) *Si $M > \frac{8\pi}{\chi}$, alors, il y a concentration des amibes en un temps fini.*

Remarque : Mathématiquement, on parle aussi “d’explosion en temps fini”.

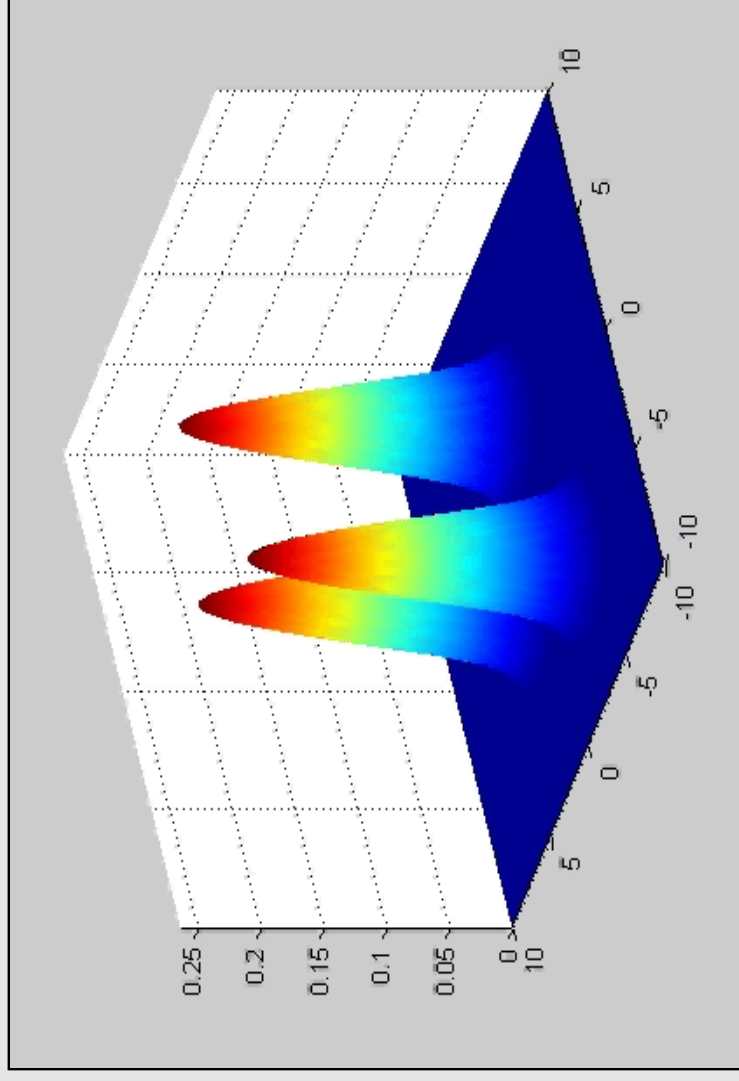
Illustration (due à Vincent Calvez) :

Remarque: Si $M = \frac{8\pi}{\chi}$ (cas critique), alors il y a aussi concentration, mais cette fois-ci, en temps *infini* (Blanchet, Carillo et Masmoudi 2008).



Récapitulatif du phénomène critique

- Cas sous-critique: Si $M < \frac{8\pi}{\chi}$, alors il n'y a pas concentration en temps fini.
- Cas sur-critique: Si $M > \frac{8\pi}{\chi}$, alors il y a concentration en temps fini.
- Cas critique: Si $M = \frac{8\pi}{\chi}$, alors il y a concentration en temps infini.



Questions ouvertes

- **Explosion pour le modèle parabolique-parabolique.** Cieslak et Laurencot ont montré que oui dans le cas 1D), Calvez, Corrias et Ebde ont un résultat très partiel pour $N = 3$ et plus.
- **Prolongement des solutions après le temps d'explosion.** Dolbeault et Schmeiser ont la bonne approche mais c'est encore partiel comme résultat.
- **critère pour distinguer entre explosion et existence globale en dimension 3 et plus.**

Merci pour votre attention.