

Comment les mathématiques interviennent-elles en biologie : l'exemple de la chémotaxie ?

Hatem ZAAG
CNRS & LAGA
Université Paris 13

Journée de l'École Doctorale Galilée
Université Paris 13

Bobigny, le 6 mai 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?

Spécificité de la biologie :

Multiplication et imbrication des niveaux d'organisation et des échelles

1. **Échelle moléculaire et cellulaire** : étude de l'ADN et du génome, les propriétés physico-chimiques, la cellule.
2. **Échelle de l'organisme** : embryologie, développement, morphologie, physiologie (e.g. modélisation du fonctionnement cardiaque, ou de la circulation du sang), relation organe-fonction, comportement, immunologie, cancer.
3. **Échelle des communautés** : c'est du domaine de l'écologie, et se ramène souvent à des modèles de dynamique des populations.

Exemple : une maladie virale

1. **Échelle moléculaire et cellulaire** : virus (séquence d'ADN) et cellules du système immunitaire.
2. **Échelle de l'organisme** : organes touchés.
3. **Échelle des communautés** : contagion.

Deux axes majeurs en math-bio :

1. **Analyse de données, statistiques, probabilités.**
2. **Modélisation par systèmes dynamiques, équations différentielles ou équations aux dérivées partielles (non linéaires)**

Les systèmes dynamiques et les EDPs interviennent à toutes les échelles d'organisation des sciences du vivant.

Un exemple : 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 du 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....)

Life Cycle of *Dictyostelium discoideum*

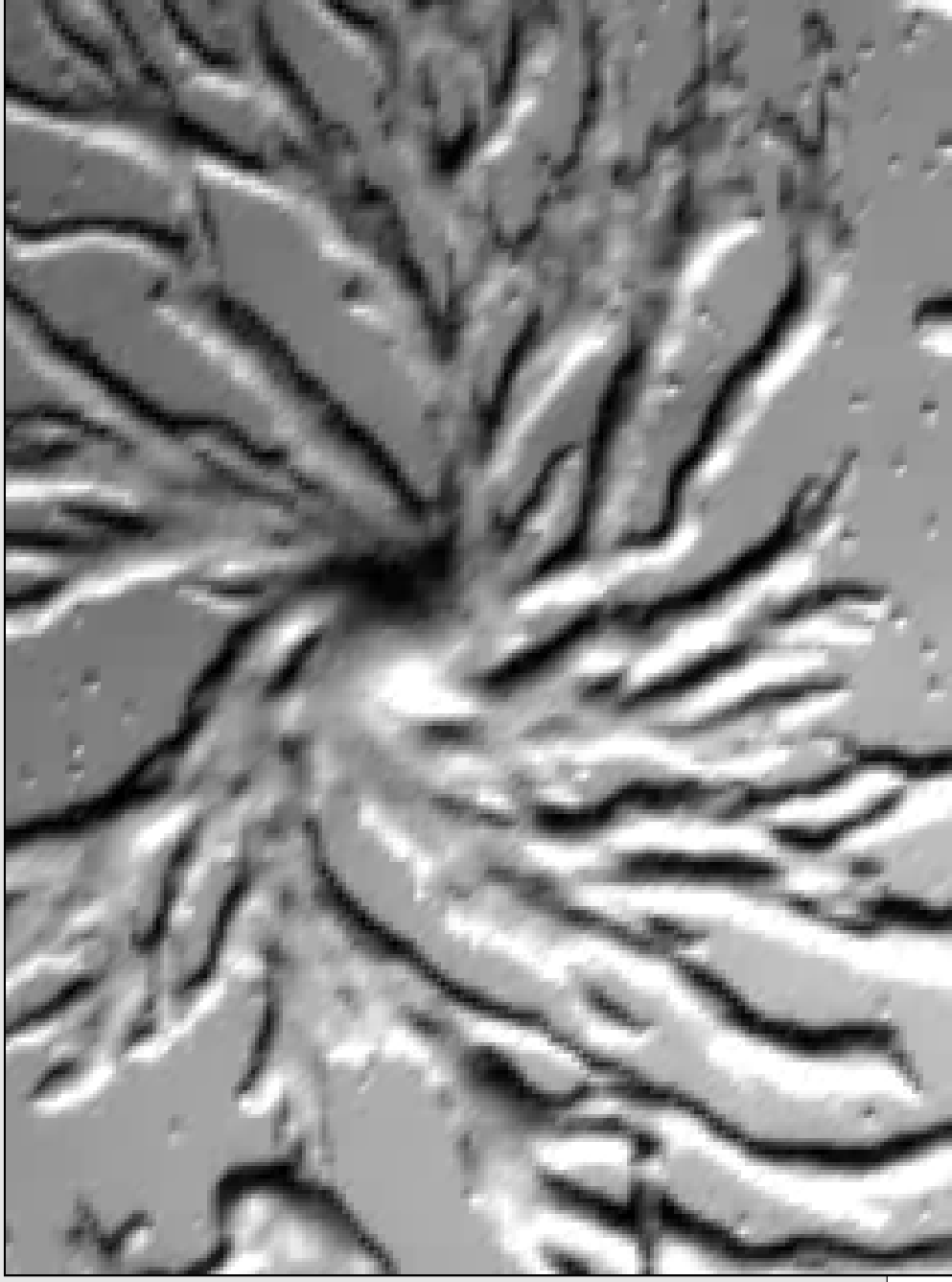
The life cycle of *Dictyostelium discoideum* is depicted in a circular arrangement of seven stages:

- Vegetative Amoebae**: Individual amoebae cells.
- Aggregation** (4h): Cells aggregate into a multicellular mass.
- Stream Formation** (6h): The multicellular mass begins to move as a "stream" of cells.
- Mound** (12h): The stream forms a mound of cells.
- Slug Stage** (18h): The mound develops into a motile slug.
- Culmination** (22h): The slug begins to form a stalk and fruiting body.
- Fruiting Body** (24h): The mature fruiting body, consisting of a stalk and a spore-containing capsule.

[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, 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 (Pris 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

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

avec $f(n) \geq 0$. Le signe positif de $f(n)$ 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.

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

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

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 exemple d'intervention mathématique dans la chimiotaxie

Un phénomène critique en dimension 2

Simplification :

- 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

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= \Delta n - \chi_0 \operatorname{div}(-n \nabla c), \\ 0 &= \Delta c + n\end{aligned}$$

Conservation du nombre total des amibes : Si

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

alors,

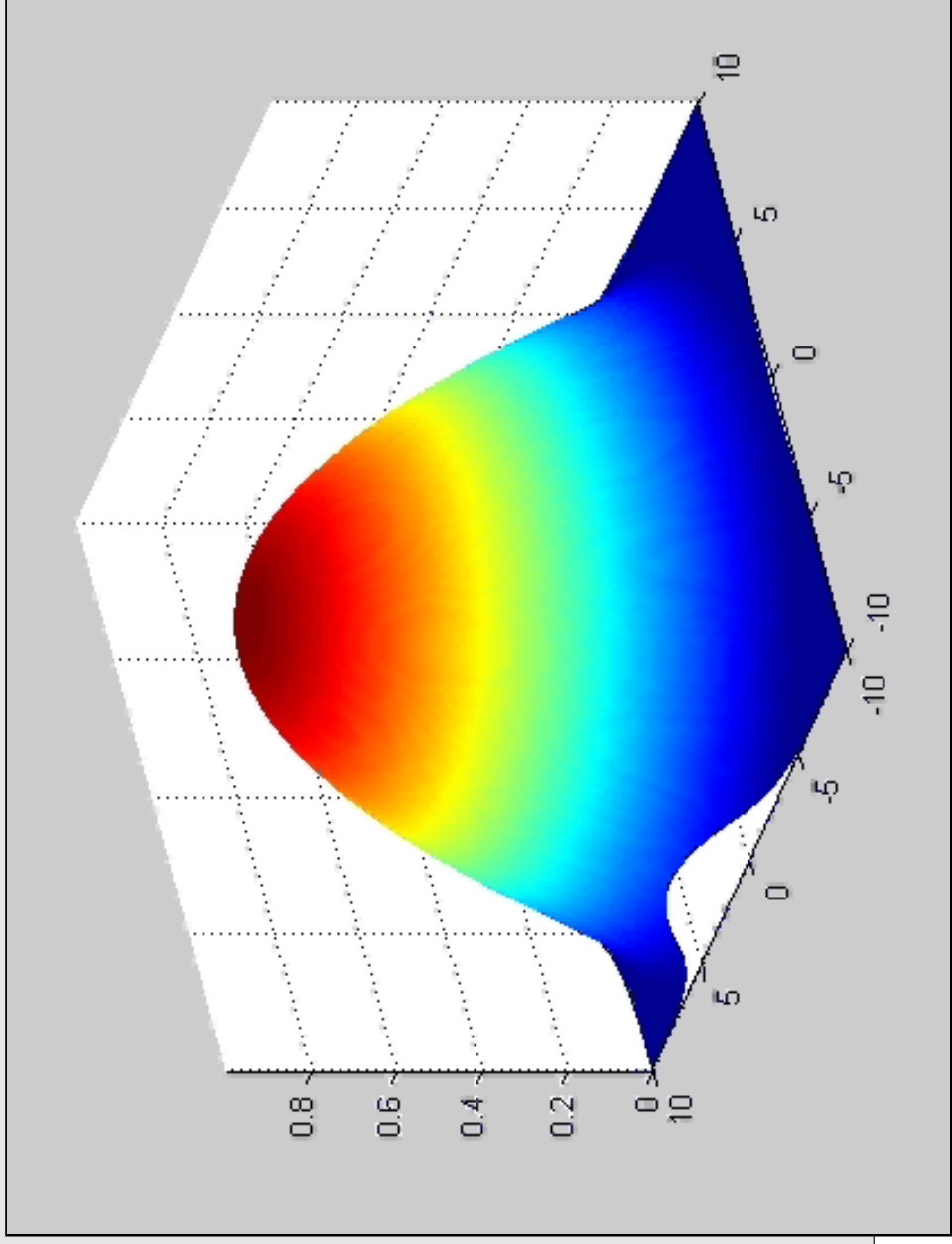
$$\forall t \geq 0, \quad M(t) = M(0).$$

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

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

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) :



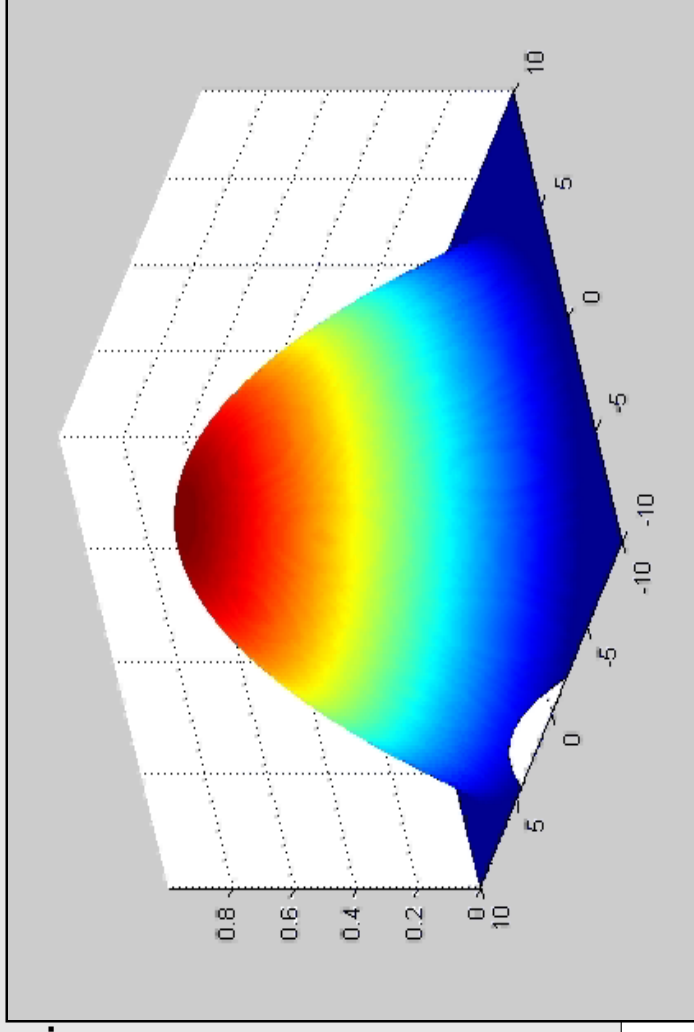
Si $M > \frac{8\pi}{\chi}$ (cas sur-critique)

Theorem 2 *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”.

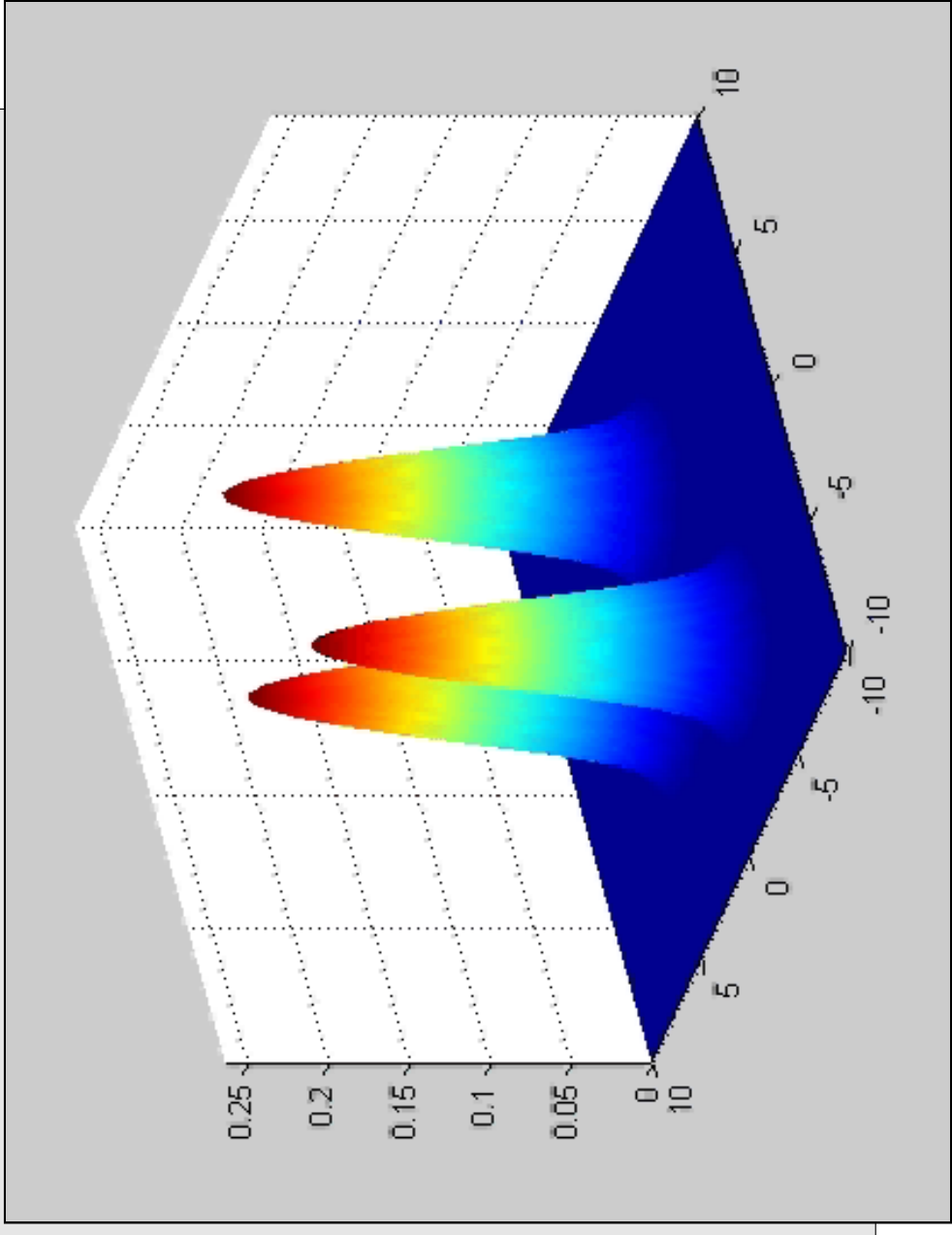
Illustration (due à Vincent Calvez) :

Remarque: Si $M = \frac{8\pi}{\chi}$ (cas critique), alors il y a aussi concentration en temps fini (Blanchet, Carillo et Masmoudi).



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 $M = \frac{8\pi}{\chi}$, idem.



Conclusion : mathématiques et biologie ?

La biologie est un gisement inépuisable de modèles

Exemple: L'épidémiologie, l'imagerie médicale, la circulation du sang, les modèles cardiaques, le cancer...

Néanmoins, la biologie ne se réduit pas à une simple métaphore de modèles mathématiques.

La biologie pose en effet des problèmes spécifiques et non triviaux à la modélisation en EDP.

Questions non triviales posées par la biologie aux EDP

- 1- La question de **connecter les différentes échelles** du monde vivant, comme relier une séquence du génome à l'apparition ou la disparition d'un caractère ou d'un organe (patte, aile chez une mouche).
- 2- Les problèmes posés par **le calcul numérique et la simulation dans des domaines spatiaux de géométrie complexe**. Par exemple, l'étude de la propagation d'un cancer dans le cerveau est un problème non trivial à cause des circonvolutions du cerveau qui sont très dures à modéliser.
- 3- **Les questions classiques** d'existence, unicité et comportement asymptotique des solutions vont de pair avec **le calcul numérique**.

Merci pour votre attention.