

Modélisation mathématique de l'horloge circadienne de cellules du foie

DUMETZ Lucas

Master 2 Mathématiques pour les Sciences du Vivant

Sous la direction de TOURNIER Laurent et MEZACHE Mathieu

Année universitaire 2022-2023

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ
DES SCIENCES
D'ORSAY



- 1 Contexte biologique
 - Cycle circadien
 - Observations biologiques
- 2 Modélisation mathématique
 - EDP de renouvellement
 - Analyse du modèle
 - Choix des paramètres
- 3 Conclusion et perspectives

Définition du cycle circadien

Propriétés caractéristiques (Source : [1])

Rythme biologique (succession de processus chimiques et physiologiques) tel que :

- Auto-entretenu : à environnement constant → rythme maintenu.
- En absence de signaux extérieurs → rythme d'environ 24H.
- Influence possible de l'environnement.

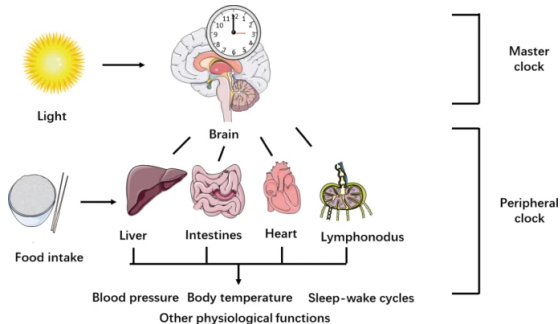


Figure 1 – Schéma de la relation maître-esclave entre horloges. (Source : [2])

Échelle cellulaire : réseau de régulateurs

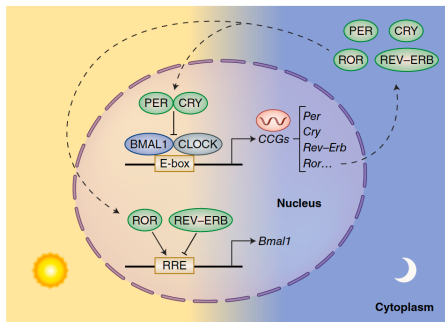


Figure 2 – Réseau de régulateurs

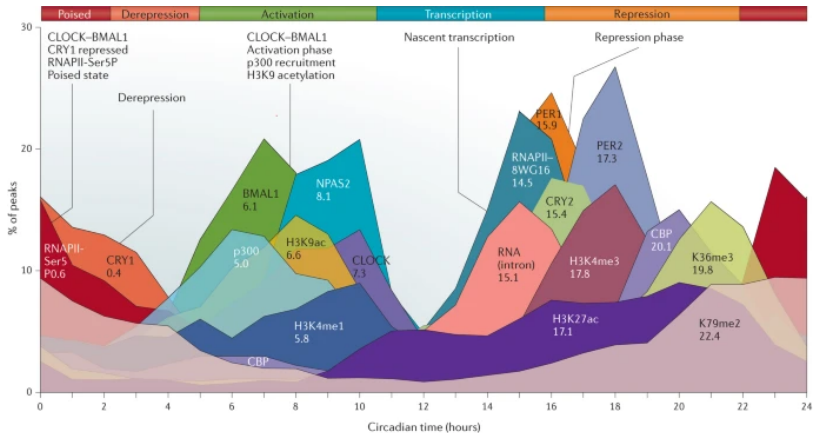
Source : [3]

$$\begin{cases} V_1 &= (Bmal \wedge \overline{PC}) \wedge (\overline{PER} \vee \overline{CRY}) \\ V_2 &= (Bmal \wedge \overline{PC}) \wedge PER \wedge CRY \\ V_3 &= Bmal \wedge PC \wedge PER \wedge CRY \\ V_4 &= \overline{Bmal} \wedge PC \\ V_5 &= \overline{Bmal} \wedge \overline{PC} \wedge \overline{PER} \wedge \overline{CRY} \end{cases}$$

$$\begin{cases} V_1 &\approx \text{afternoon} \\ V_2 &\approx \text{late afternoon} \\ V_3 &\approx \text{transition day-night} \\ V_4 &\approx \text{night} \\ V_5 &\approx \text{late night to next morning} \end{cases}$$

Source : [4]

Notion de phases de l'horloge



Nature Reviews | Genetics

Figure 3 – Graphes de présence de molécules liées au cycle circadien au cours du temps. (Source : [5])

Horloge circadienne : de l'organisme à la cellule

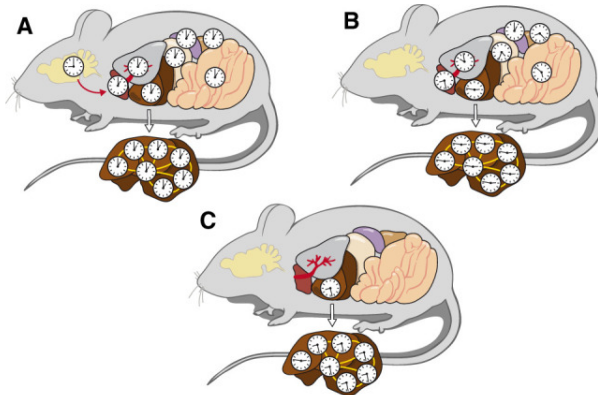


Figure 4 – A. Relation "maître-esclave". B. Absence du signal "maître" : toujours des horloges synchrones au niveau des organes. C. Absence de signaux extérieurs au foie : population de cellules synchrones.

Source : [6]

Problématiques

- Construction d'un modèle populationnel de l'horloge circadienne d'hépatocytes :
 - ▶ Comment passer des modèles à l'échelle cellulaire, à un modèle populationnel ?
 - ▶ Modèle décrivant les phases de l'horloge.
 - ▶ Interprétation des paramètres du modèle.

Problématiques

- Construction d'un modèle populationnel de l'horloge circadienne d'hépatocytes :
 - ▶ Comment passer des modèles à l'échelle cellulaire, à un modèle populationnel ?
 - ▶ Modèle décrivant les phases de l'horloge.
 - ▶ Interprétation des paramètres du modèle.
- Analyse du modèle :
 - ▶ Propriétés mathématiques (existence, unicité, positivité, conservation de la masse).
 - ▶ Simulations numériques de situations biologiques : opposition entre CLOCK :BMAL1 et PER :CRY.

EDP : équation de renouvellement structurée en âge

Équation de renouvellement

• $n(t, x)$: densité de cellules, au temps t , d'âge x .

• $d(t, x, n)$: taux de mortalité

$b(t, x, n)$: taux de naissance.

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t n(t, x) + \partial_x n(t, x) &= -d(t, x, n)n(t, x) \quad , \forall t > 0, \forall x > 0; \\ n(0, x) &= n_0(x) \quad , \forall x \geq 0; \\ n(t, 0) &= \int_0^{+\infty} b(t, x, n)n(t, x)dx \quad , \forall t > 0. \end{array} \right.$$

EDP : équation de renouvellement structurée en âge

Équation de renouvellement

• $n(t, x)$: densité de cellules, au temps t , d'âge x .

• $d(t, x, n)$: taux de mortalité

$b(t, x, n)$: taux de naissance.

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t n(t, x) + \partial_x n(t, x) &= -d(t, x, n)n(t, x) \quad , \forall t > 0, \forall x > 0; \\ n(0, x) &= n_0(x) \quad , \forall x \geq 0; \\ n(t, 0) &= \int_0^{+\infty} b(t, x, n)n(t, x)dx \quad , \forall t > 0. \end{array} \right.$$

Modèle de renouvellement à P états

• $n_p(t, x)$: densité de cellules dans l'état p , au temps t , d'âge x (temps passé dans un état).

• $K_{p \rightarrow p+1}$: taux de transition d'une cellule de l'état p à la $p+1$ (P va dans 1).

$$\forall p \in \llbracket 1; P \rrbracket, \left\{ \begin{array}{ll} \partial_t n_p(t, x) + \partial_x n_p(t, x) &= -K_{p \rightarrow p+1} n_p(t, x) \quad , \forall t, x > 0; \\ n_p(0, x) &= n_{p,0}(x) \quad , \forall x \geq 0; \\ n_p(t, 0) &= \int_0^{+\infty} K_{p-1 \rightarrow p} n_{p-1}(t, x)dx \quad , \forall t > 0. \end{array} \right.$$

Taux de transition

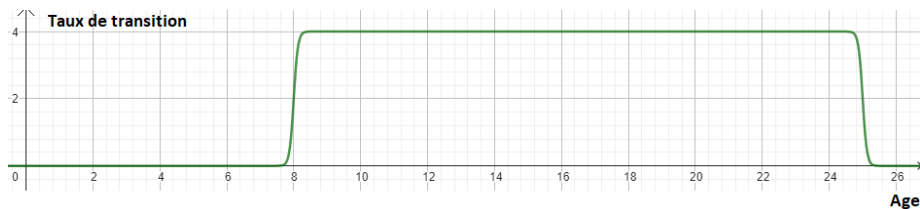


Figure 5 – Exemple d'un taux de transition.

Deux cas particuliers

Sans couplage

- $n_p(t, x)$: densité de cellules dans l'état p au temps t et d'âge x (temps passé dans un état).
- $K_{p \rightarrow p+1}(t, x)$: taux de transition d'une cellule de l'état p à $p+1$ (P va dans 1) au temps t et d'âge x .

$$\forall p \in \llbracket 1; P \rrbracket, \quad \left\{ \begin{array}{ll} \partial_t n_p(t, x) + \partial_x n_p(t, x) &= -K_{p \rightarrow p+1}(t, x) n_p(t, x) & , \forall t, x > 0; \\ n_p(0, x) &= n_{p,0}(x) & , \forall x \geq 0; \\ n_p(t, 0) &= \int_0^{+\infty} K_{p-1 \rightarrow p}(t, x) n_{p-1}(t, x) dx & , \forall t > 0. \end{array} \right.$$

Avec couplage

- $M_p(t) := \int_0^{+\infty} n_p(t, x) dx$: masse de cellules dans un état p au temps t .

$$\mathcal{M}(t) := \begin{pmatrix} M_1(t) \\ \vdots \\ M_P(t) \end{pmatrix}.$$

Communication entre cellules : $K_{p \rightarrow p+1}(t, x)$ devient $K_{p \rightarrow p+1}(t, x, \mathcal{M}(t))$.

Étude du modèle

Résultats mathématiques

- Existence et unicité des solutions.
- Positivité des solutions.
- Conservation de la masse.

Hypothèses pour le modèle sans couplage

HK1 : $K : (t, x) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \mapsto K(t, x) \in \mathbb{R}^+ \in L^\infty(\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+)$.

HK2 : Pour presque tout $u \in \mathbb{R}^+$, $s \mapsto K(s, s + u) \in L^1_{loc}(\mathbb{R}^+)$.

HN1 : $n_{p,0} : x \in \mathbb{R}^+ \mapsto n_{p,0}(x) \in \mathbb{R}^+ \in L^1(\mathbb{R}^+)$.

Résumé de la preuve d'existence & unicité (cas sans couplage)

- 1) Reformulation du problème grâce à la méthode des caractéristiques.
- 2) Montrer que la fonction suivante est contractante si on se restreint à $t \in [0; T]$:

$$F : v = \begin{pmatrix} v_1 \\ \vdots \\ v_P \end{pmatrix} \in E \mapsto \begin{pmatrix} w_1 \\ \vdots \\ w_P \end{pmatrix} \in E \text{ où, pour tout } (t, x) \in (\mathbb{R}^+)^2 :$$

$$w_p(t, x) := \begin{cases} n_{p,0}(x-t) \exp\left(-\int_0^t K_{p \rightarrow p+1}(s, s-t+x) ds\right) & \text{if } x \geq t; \\ \left(\int_0^{+\infty} K_{p-1 \rightarrow p}(t-x, a) v_{p-1}(t-x, a) da\right) \\ \times \exp\left(-\int_{t-x}^t K_{p \rightarrow p+1}(s, s-t+x) ds\right) & \text{if } x < t. \end{cases}$$

- 3) Conclure avec le théorème du point fixe de Picard.

Étude du modèle avec couplage

Hypothèses pour le modèle avec couplage

HK1' : Pour tout $\mathcal{M} \in \mathbb{R}^P$ fixé : $K \in L^\infty(\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \{\mathcal{M}\}, \mathbb{R}^+)$.

HK2' : Pour presque tout $(u, \mathcal{M}) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^P$, $s \mapsto K(s, s + u, \mathcal{M}) \in L^1_{loc}(\mathbb{R}^+)$.

HK3' : Caractère Lipschitzien :

$$\|K(t, x, \mathcal{M}_1) - K(t, x, \mathcal{M}_2)\|_P \leq C_1(T) \|\mathcal{M}_1 - \mathcal{M}_2\|_P ,$$

où $\|\cdot\|_P$ est la norme infinie sur \mathbb{R}^P .

HK4' : Contrôle des transitions :

$$\|K(t, x, \mathcal{M})\|_P \leq C_2(T) \prod_{k=1}^n \log^k (\|\mathcal{M}\|_P + {}^n e) .$$

HN1' : $n_{p,0} : x \in \mathbb{R}^+ \mapsto n_{p,0} \in \mathbb{R}^+ \in L^1(\mathbb{R}^+)$.

Résumé de la preuve d'existence & unicité (cas sans couplage)

- 1) Reformulation du problème grâce à la méthode des caractéristiques.
- 2) Utiliser une estimation a priori pour travailler avec un bon espace de Banach $E_{\alpha,\beta}$
- 3) Prouver qu'une fonction $F : E_{\alpha,\beta} \mapsto E_{\alpha,\beta}$ (basée sur l'expression obtenue au point 1) de la solution du système) est contractante si on se restreint à $t \in [0; T]$.
- 4) Conclure avec le théorème du point fixe de Picard.

Positivité et conservation de la masse

Positivité

Pour tout $p \in \llbracket 1; P \rrbracket$, $t \in [0; T]$ et $x \in \mathbb{R}^+$:

$$n_p(t, x) \geq 0.$$

- On considère la suite $v^0 = \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$ et $v^{n+1} = F(v^n)$.
- On montre que $v^{n+1} \geq 0$ pour tout n .
- Grâce au théorème de Picard, (v^n) converge vers la solution du système, donc la solution est positive.

Conservation de la masse

Pour tout $t \in [0; T]$:

$$M(t) = \sum_{p=1}^P M_p(t) = \text{constante}.$$

- On montre que $M'(t) = 0$ (il faut rajouter de la régularité sur les n_p).

Simulations numériques du modèle

Schéma numérique

$$n_j^0 = n_0(x_j) \wedge K_j^i = K(t_i, x_j)$$

$$\forall i \in \llbracket 0; I-1 \rrbracket \left\{ \begin{array}{l} \forall j \in \llbracket 1; J \rrbracket, n_j^{i+1} = \left(1 - \frac{\Delta t}{\Delta x} - \Delta t K_j^i\right) n_j^i + \frac{\Delta t}{\Delta x} n_{j-1}^i \\ n_0^{i+1} = \left(1 - 2\frac{\Delta t}{\Delta x}\right) n_0^i + 2\Delta t \sum_{j=1}^{J-2} K_j^i n_j^i \\ \quad + \left(2\Delta t K_{J-1}^i + \frac{\Delta t}{\Delta x}\right) n_{J-1}^i + \left(\Delta t K_J^i + \frac{\Delta t}{\Delta x}\right) n_J^i \end{array} \right.$$

$$\text{Conditions type CFL : } \frac{\Delta t}{\Delta x} < \frac{1}{2} \text{ and } \Delta t < \frac{\Delta x}{1 + \Delta x K_{max}}$$

Montrer "Animation_coef_uncoupled.gif"

Résumé des observations biologiques

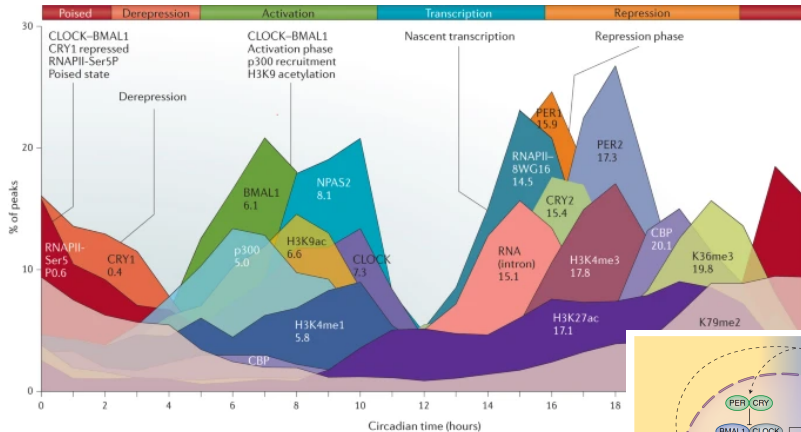
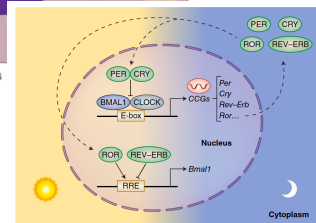


Figure 6 – Graphes de présence de molécules liées au cycle circadien au cours du temps. (Source : [5])



Choix d'états

Choix basé sur l'opposition connue entre CLOCK:BMAL1 et PER:CRY

État 1 (\approx jour) : présence de CLOCK et BMAL1 – promotion du gène Per –.

État 2 (\approx nuit) : absence de CLOCK et BMAL1 – PER et CRY agissent –.

Transition de 1 vers 2 : diminution du nombre de fixations à l'ADN de CLOCK et BMAL1.

Transition de 2 vers 1 : diminution du nombre de fixations à l'ADN de PER et CRY

(moins clair biologiquement).

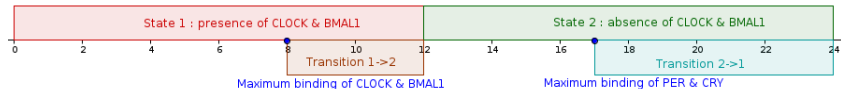


Figure 7 – Résumé des choix du modèle.

Noyaux de transition

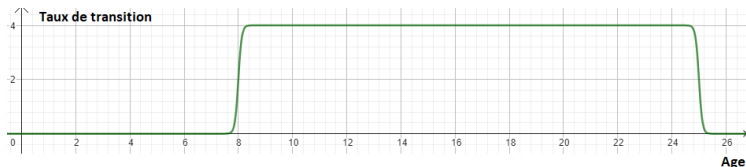


Figure 8 – Noyau, approximation de fonctions plateaux

$$\begin{cases} K_{1 \rightarrow 2}(t, x, \mathcal{M}(t)) = \frac{K_{max}^1 + b^1 M_1(t) + a^1 M_2(t)}{2} [\tanh(s_l^1(x - x_{min}^1)) + \tanh(s_r^1(x_{max}^1 - x))] \\ K_{2 \rightarrow 1}(t, x, \mathcal{M}(t)) = \frac{K_{max}^2 + a^2 M_1(t) + b^2 M_2(t)}{2} [\tanh(s_l^2(x - x_{min}^2)) + \tanh(s_r^2(x_{max}^2 - x))] \end{cases}$$

où $M_k(t) = \int_0^{+\infty} n_k(t, x) dx$ masse totale de l'état k .

Choix des valeurs des paramètres

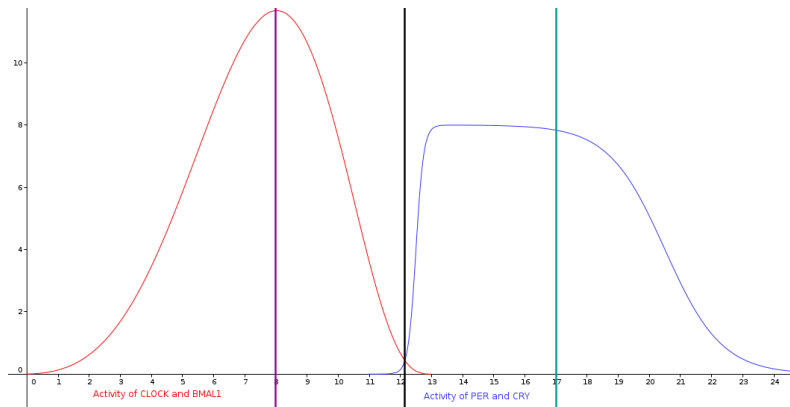


Figure 9 – Schéma d'activités de molécules importantes du cycle circadien.

Paramètre	Valeur	Unité
x_{min}^1	8	Temps

Paramètre	Valeur	Unité
x_{min}^2	5	Temps

Interprétation des paramètres du modèle

$$\begin{cases} K_{1 \rightarrow 2}(t, x, \mathcal{M}(t)) = \frac{K_{max}^1 + b^1 M_1(t) + a^1 M_2(t)}{2} [\tanh(s_l^1(x - x_{min}^1)) + \tanh(s_r^1(x_{max}^1 - x))] \\ K_{2 \rightarrow 1}(t, x, \mathcal{M}(t)) = \frac{K_{max}^2 + a^2 M_1(t) + b^2 M_2(t)}{2} [\tanh(s_l^2(x - x_{min}^2)) + \tanh(s_r^2(x_{max}^2 - x))] \end{cases}$$

- K_{max}^1 : taux de transition de base de $1 \rightarrow 2$ si les cellules ne communiquaient pas entre elles.
Augmentation de la valeur de $K_{max}^1 \rightarrow$ augmentation du nombre de transitions de $1 \rightarrow 2$.
- a^1 : influence de l'état 2 sur les transitions de $1 \rightarrow 2$.
Augmentation de la valeur de $a^1 \rightarrow$ augmentation du nombre de transitions de $1 \rightarrow 2$.
- b^1 : influence de l'état 1 sur les transitions de $1 \rightarrow 2$.
Diminution de la valeur de $a^1 \rightarrow$ diminution du nombre de transitions de $1 \rightarrow 2$.
- Similairement pour l'état 2.

Simulations de trois choix de a^i, b^i

Cas 1 :

Paramètre	Valeur	Unité
a^1	1	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$
b^1	-0.043	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$
a^2	1	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$
b^2	-0.043	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$

Cas 2 :

Paramètre	Valeur	Unité
a^1	1.5	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$
b^1	0.5	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$
a^2	0.5	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$
b^2	0.5	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$

Cas 3 :

Paramètre	Valeur	Unité
a^1	-0.048	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$
b^1	1	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$
a^2	1	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$
b^2	-0.024	$\text{Longueur Cellule}^{-1} \text{ Temps}^{-2}$

Conclusion et perspectives

Conclusions :

- Interprétable *biologiquement* : choix des états en lien avec les phases l'horloge circadienne.
- Flexible : modifier le nombre d'états, modifier les taux de transitions.
- Émergence de divers comportements : possible interprétation en tant que population saine (synchrone) ou malade (asynchrone).

Conclusion et perspectives

Conclusions :

- Interprétable *biologiquement* : choix des états en lien avec les phases l'horloge circadienne.
- Flexible : modifier le nombre d'états, modifier les taux de transitions.
- Émergence de divers comportements : possible interprétation en tant que population saine (synchrone) ou malade (asynchrone).

Perspectives :

- Définir rigoureusement "population synchrone" : analyse de sensibilité pour voir l'influence des paramètres sur la synchronisation.
- Calibrer le modèle sur des données à l'échelle cellulaire réelles ou issues d'autres modèles.
- Ajout de l'influence extérieure.

Bibliographie

- [1] Vitaterna MH ; Takahashi JS ; Turek FW. “Overview of circadian rhythms”. In : *Alcohol Research & Health* (2001). DOI : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707128/>.
- [2] Zhang Z ; Zeng P ; Gao W ; et AL. “Circadian clock : a regulator of the immunity in cancer”. In : *Cell Commun Signal* (2021). DOI : <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00721-2>.
- [3] Masri S ; Sassone-Corsi P. “The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms”. In : *Nature Medicine* (2018). DOI : <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0271-8>.
- [4] Diop O ; Chaves M ; Tournier L. “Qualitative analysis of mammalian circadian oscillations : cycle dynamics and robustness”. In : *Proceedings of Computational Methods in Systems Biology* (2020). DOI : https://doi.org/10.1007/978-3-030-60327-4_10.
- [5] Takahashi J. “Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock”. In : *Nature Reviews Genetics* (2017). DOI : <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.150>.
- [6] Sinturel F ; Gos p ; PETRENKO V ; ET AL. “Circadian hepatocyte clocks keep synchrony in the absence of a master pacemaker in the suprachiasmatic nucleus or other extrahepatic clocks”. In : *Genes & development* (2021). DOI : [10.1101/gad.346460.120](https://doi.org/10.1101/gad.346460.120).