

SYSTÈMES DYNAMIQUES

Modélisation de l'effet de la leptine et de la résistance à la leptine

A. GAYE¹ B. KALY²

Mathématiques Appliquées
Université Claude Bernard Lyon 1 (*ucbl*)
Encadreur: PUJO-MENJOUET LAURENT
Cadre de l'exposé: TER

1 Introduction

- Objectif
- La leptine
 - Adipocytes
 - Leptine

2 Modèle d'étude sur la leptine

- Modèle mathématique sur la résistance à la leptine

3 Étude de la stabilité du système

- Recherche des équilibres
- Stabilité des équilibres
- Consommation alimentaire variable
- Simulations

4 Conclusion

1 Introduction

- Objectif
- La leptine
 - Adipocytes
 - Leptine

2 Modèle d'étude sur la leptine

- Modèle mathématique sur la résistance à la leptine

3 Étude de la stabilité du système

- Recherche des équilibres
- Stabilité des équilibres
- Consommation alimentaire variable
- Simulations

4 Conclusion

Oobjectif: comprendre comment la résistance à la leptine se manifesterait, en étudiant le développement de cette résistance et son influence sur la prise alimentaire.

Différentes hormones et nutriments sont impliqués dans cette régulation (voir le figure 1).

La résistance à la leptine limite la régulation de la prise alimentaire [1].

La modélisation mathématique de la dynamique du poids permet une meilleur compréhension des mécaniques de régulation.

Objectif et Contexte. II

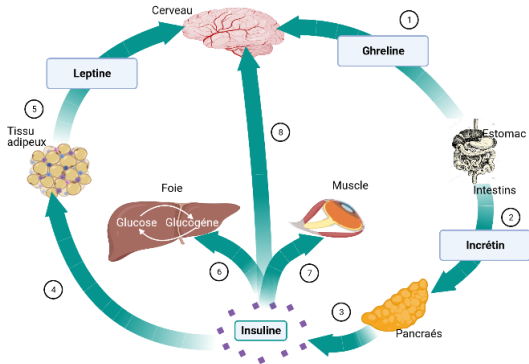


Figure: Différentes hormones intervenant dans la cycle alimentaire (appétit et la faim).

1 Introduction

- Objectif
- La leptine
 - Adipocytes
 - Leptine

2 Modèle d'étude sur la leptine

- Modèle mathématique sur la résistance à la leptine

3 Étude de la stabilité du système

- Recherche des équilibres
- Stabilité des équilibres
- Consommation alimentaire variable
- Simulations

4 Conclusion

Definition

Les adipocytes sont des cellules de stockage de graisses (voir la figure 2) présentes dans les tissus adipeux (masse grasse)

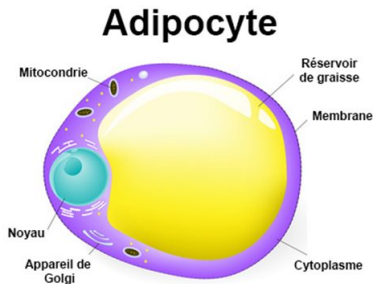


Figure: Cellule d'adipocyte.

On distingue trois type de tissus adipeux (voir figure 3):

- le tissu adipeux blanc,
- le tissu adipeux brun,
- le tissu adipeux beige ou brite pour brown in white.

Adipocytes II

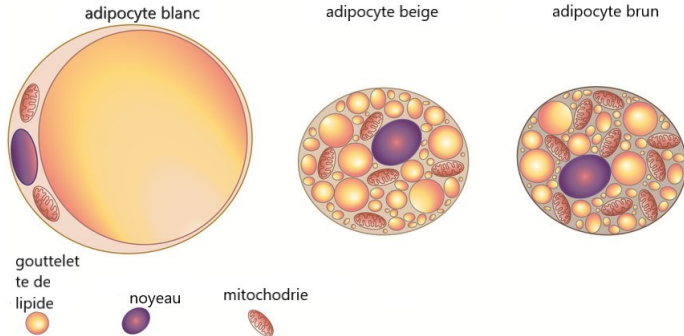


Figure: Différents types d'adipocyte.

L'obésité est le resultat d'au moins d'un de ces phénomènes:

- hypertrophique : grossissement des adipocytes ,
- hyperplasique : multiplication du nombre d'adipocytes ,
- mixte : grossissement et multiplication des adipocytes.

Definition

La leptine hormone sécrétée par le tissu adipeux , régule les réserves de graisses dans l'organisme et l'appétit.

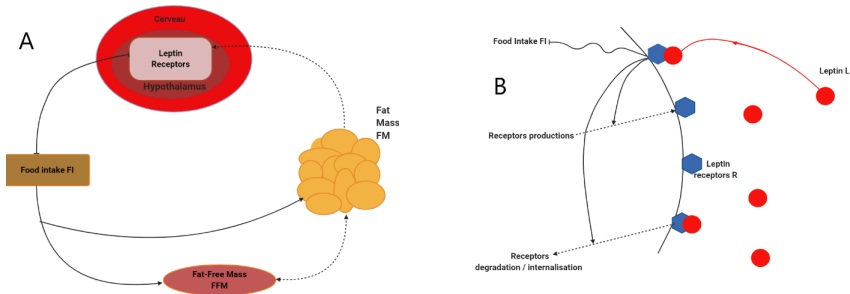


Figure: Représentation schématique de la régulation de la prise alimentaire par la leptine à l'échelle de l'ensemble du système.

1 Introduction

- Objectif
- La leptine
 - Adipocytes
 - Leptine

2 Modèle d'étude sur la leptine

- Modèle mathématique sur la résistance à la leptine

3 Étude de la stabilité du système

- Recherche des équilibres
- Stabilité des équilibres
- Consommation alimentaire variable
- Simulations

4 Conclusion

Modèle I

Ce modèle étudie la dynamique derrière le développement de la résistance à la leptine et son influence sur la prise alimentaire et le poids corporel.

Il se concentre sur les variables FM , FFM et FI (voir figure.4).

Les équations liées aux variables directes sont données ci-dessous: pour la leptine:

$$\frac{dL}{dt} = \gamma_L FM - \delta_L L, \quad (1)$$

pour les récepteurs:

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_R(1 + \lambda_{R_1} L) + \delta_R(1 + \lambda_{R_2} L^2) R, \quad (2)$$

pour l'apport alimentaire:

$$\frac{dFI}{dt} = \frac{\gamma_{FI}}{1 + \Phi_R(L)} - \delta_{FI} FI, \quad (3)$$

et en fin pour la masse grasse:

$$\frac{dFM}{dt} = \frac{\gamma_E FI - \eta((\rho_{FFM} + \rho_{FM} \gamma_\Omega) FM + \frac{\rho_{FFM} \gamma_\Omega \alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM) + \rho_{FFM} C + \xi)}{\rho_{FFM} \gamma_\Omega (1 + \alpha \exp(\kappa FM)) + \rho_{FM}}. \quad (4)$$

Le diagramme du modèle correspond à la figure fig.5.

Ainsi, le système dynamique est:

$$\begin{cases} \frac{dFM}{dt} = \frac{\gamma_E FI - \eta((\rho_{FFM} + \rho_{FM}\gamma_\Omega)FM + \rho_{FFM}\gamma_\Omega(1 + \alpha \epsilon))}{\rho_{FFM}\gamma_\Omega(1 + \alpha \epsilon)} \\ \frac{dL}{dt} = \gamma_L FM - \delta_L L, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma_R(1 + \lambda_{R1}L) + \delta_R(1 - \gamma_R\lambda_{R2}) \\ \frac{dFI}{dt} = \frac{\gamma_{FI}(L^n + \theta^n)}{L^n(1 + \Phi R) + \theta^n} - \delta_{FI} FI \end{cases} \quad (5)$$

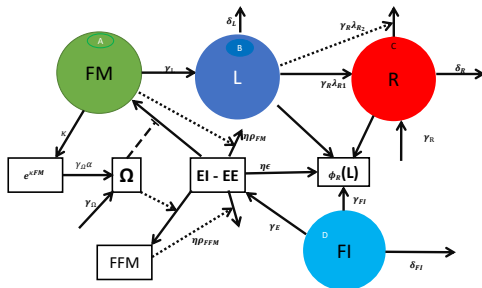


Figure: Diagramme de flux des variables d'état du système (voir le système5).

1 Introduction

- Objectif
- La leptine
 - Adipocytes
 - Leptine

2 Modèle d'étude sur la leptine

- Modèle mathématique sur la résistance à la leptine

3 Étude de la stabilité du système

- Recherche des équilibres
- Stabilité des équilibres
- Consommation alimentaire variable
- Simulations

4 Conclusion

proposition

Les variables L , R et FI restent positives tant que les autres variables sont positives. Les solutions de l'équation de la masse grasse peuvent cependant devenir négatives dans des conditions spécifiques.

Après résolution des isoclines nulles, on trouve:

$$L^* = \frac{\gamma_L}{\delta_L} FM^*, \quad (6)$$

$$R^* = \frac{\gamma_R(1 + \lambda_{R_1} L^*)}{(1 + \lambda_{R_2} L^{*2})}, \quad (7)$$

$$FI^* = \frac{\gamma_{FI} \delta_R (\gamma_L^n FM^{*n} + \theta^n \delta_L^n) (\delta_L^2 + \lambda_{R_2} \gamma_L^2 FM^{*2})}{\delta_{FI} (a FM^{*(n+2)} + b FM^{*(n+1)} + c FM^{*n} + d FM^{*2} + e)}. \quad (8)$$

avec a, b, c, d, e des constantes. Nous obtenons deux fonctions de FM tirées de FI^* définies par:

$$f_1(FM) = \frac{\gamma_{FI} \delta_R (\gamma_L^n FM^n + \theta^n \delta_L^n) (\delta_L^2 + \lambda_{R_2} \gamma_L^2 FM^2)}{\delta_{FI} (a FM^{(n+2)} + b FM^{(n+1)} + c FM^n + d FM^2 + e)};$$

a, b, c, d , et e des constantes définies ci-dessus et

$$f_2(FM) = \frac{\eta}{\gamma_E} ((\rho_{FFM} + \rho_{FM} \gamma_\Omega) FM + \frac{\rho_{FFM} \gamma_\Omega \alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM) + \rho_{FFM} C + \xi).$$

Un équilibre positif existerait que si $f_1(0) > f_2(0)$. Et donc, on a la condition suivante:

$$\frac{\gamma_{FI}}{\delta_{FI}} > \frac{\eta}{\gamma_E} \left(\frac{\rho_{FFM} \gamma_\Omega \alpha}{\kappa} + \rho_{FFM} C + \xi \right)$$

Une analyse détaillée d'un modèle simplifié est présentée dans A (voir 9).

Schéma A

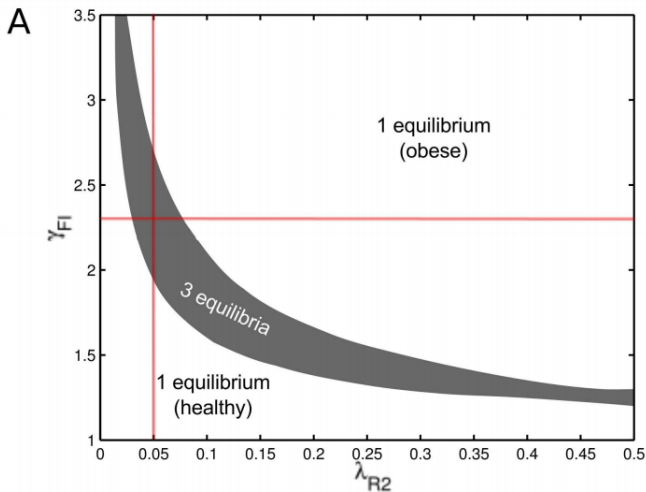


Figure: Projection de la bifurcation sur le plan $(\gamma_{FI}, \lambda_{R2})$

Schéma B et C

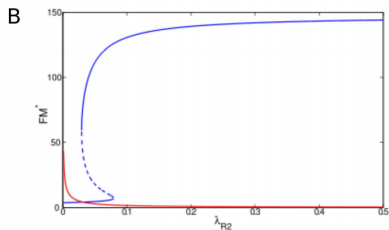


Figure: Bifurcation de FM^* pour λ_{R2}

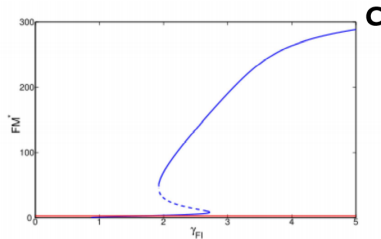


Figure: Bifurcation pour λ_{R2}

- 1 Introduction
 - Objectif
 - La leptine
 - Adipocytes
 - Leptine
- 2 Modèle d'étude sur la leptine
 - Modèle mathématique sur la résistance à la leptine
- 3 Étude de la stabilité du système
 - Recherche des équilibres
 - **Stabilité des équilibres**
 - Consommation alimentaire variable
 - Simulations
- 4 Conclusion

La jacobienne J du système (5) à un équilibre donné est:

$$J = \begin{pmatrix} J_{LL} & 0 & 0 & J_{ML} \\ J_{LR} & J_{RR} & 0 & 0 \\ J_{LI} & J_{RI} & J_{II} & 0 \\ 0 & 0 & J_{IM} & J_{MM} \end{pmatrix}$$

Avec:

$$J_{LL} < 0 \quad J_{ML} > 0$$

$$J_{RR} < 0 \quad J_{LR}$$

$$J_{II} < 0 \quad J_{LI} < 0$$

$$J_{RI} < 0 \quad J_{IM} > 0$$

Une expression de FI^* permet d'obtenir:

$$J_{MM} < 0$$

Seule J_{LR} n'a pas un signe constant, et elle est positive si:

$$L^* < \tilde{L} = \frac{-\lambda_{R_2} + \sqrt{\lambda_{R_2}^2 - \lambda_{R_1}^2 \lambda_{R_2}}}{\lambda_{R_1} \lambda_{R_2}}. \quad (9)$$

Ou de façon équivalent si:

$$FM^* < \widetilde{FM} = \frac{\delta_L}{\gamma_L} \tilde{L}. \quad (10)$$

Le polynôme caractéristique de la jacobienne est:

$$P_J(\chi) = \chi^4 + u\chi^3 + v\chi^2 + w\chi + z, \quad \chi \in \mathbb{C}; \quad (11)$$

avec $u > 0$, $v > 0$, $w > 0$, et z des constantes. Seule z change de signe en fonction des paramètres et des équilibres. En particulier si, $FM^* < \widetilde{FM}$ alors J_{LR} et z sont positifs.

L'équilibre est stable (Critère de Routh-Hurwith) si:

$$\begin{cases} z > 0, \\ uv > w, \\ w(uv - w) > u^2 z. \end{cases} \quad (12)$$

1 Introduction

- Objectif
- La leptine
 - Adipocytes
 - Leptine

2 Modèle d'étude sur la leptine

- Modèle mathématique sur la résistance à la leptine

3 Étude de la stabilité du système

- Recherche des équilibres
- Stabilité des équilibres
- **Consommation alimentaire variable**
- Simulations

4 Conclusion

Variation de la consommation I

Pour modéliser les changements progressifs de l'apport alimentaire, nous modifions temporellement le paramètre γ_{FI} de la manière suivante:

$$\gamma_{FI} = \gamma_{FI}^0 + g(t), \quad (13)$$

Soit $g(t)$ une sinusoïde (voir Figure 9)

Ainsi on définit la fonction $g(t)$ comme suit:

$$g(t) = \Delta_{FI} \sin\left(\frac{2\pi}{\tau}t\right), \quad (14)$$

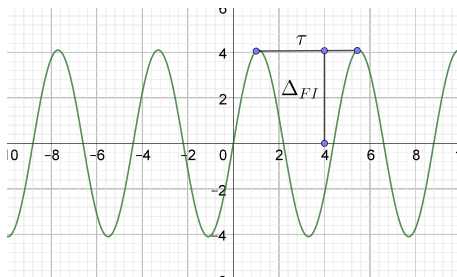


Figure: Représentation de la fonction sinusoïde g

- 1 Introduction
 - Objectif
 - La leptine
 - Adipocytes
 - Leptine
- 2 Modèle d'étude sur la leptine
 - Modèle mathématique sur la résistance à la leptine
- 3 Étude de la stabilité du système
 - Recherche des équilibres
 - Stabilité des équilibres
 - Consommation alimentaire variable
 - Simulations
- 4 Conclusion

Simulation I

La résistance à la leptine est caractérisée par une concentration élevée de L qui n'est pas associée à une diminution de FM . L'obésité correspond ici à un état avec augmentation de FM .

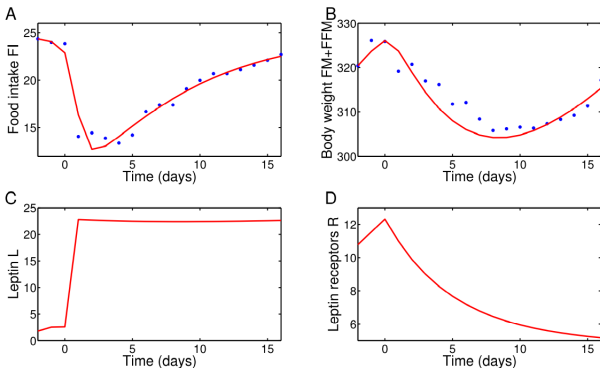


Figure: Résultats de la simulation par rapport aux données (voir [2]).

La résistance à la leptine qui, se caractérise par l'incapacité du corps à répondre à des concentrations élevées de leptine, ce qui devrait normalement induire une régulation à la baisse de l'apport alimentaire; dont les mécanismes ne sont pas entièrement connus. L'obésité, associée à des quantités élevées de graisses et de leptine, est une cause et une conséquence de la résistance à la leptine [3]. Bien que décrivant une réalité simplifiée, ce système présente 2 équilibres stables associés à un état sain et un état résistant à la leptine / obèse.

À la masse grasse saine et constante, une infusion constante de leptine induit un état de résistance à la leptine, caractérisé par une concentration accrue de leptine, une densité réduite des récepteurs et une prise alimentaire accrue.

Le système peut passer dynamiquement de l'état sain à l'état résistant à la leptine, et décrit les voies potentielles vers l'obésité.

Dans ce travail, nous avons étudié un modèle mathématique en considérant une régulation médiée les récepteurs de leptine / leptine. Il est à noter que les mécanismes de régulation ont été inspirés par des observations expérimentales chez les rongeurs et des modèles de dynamique du poids corporel pour les rongeurs. Et ainsi on se pose la question de savoir: quel rôle pourrait jouer une des hormones citée au début (la grheline par exemple)?

Nous tenons à remercier tous les personnes qui ont consenti de l'énergie pour cet travail, en particulier M. PUJO-MENJOUET Laurent, Mme PERRUT Anne, ...

Bibliographie I



Jacquier M.

Mathematical modeling of the hormonal regulation of food intake and body weight.

PhD thesis, Mathematics [math], Université Claude Bernard Lyon1, 2016.



Rekha Pal and Abhiram Sahu.

Leptin signaling in the hypothalamus during chronic central leptin infusion.

Endocrinology, 144(9):3789–3798, 09 2003.



Y. Zhang and J. P. PScarpance.

The role of leptin in leptin resistance and obesity. physiology & behavior.

249–256, 2006.