



**HAL**  
open science

# Modèle probabiliste multi-échelle de différenciation cellulaire

Romain Yvinec

► **To cite this version:**

Romain Yvinec. Modèle probabiliste multi-échelle de différenciation cellulaire. Groupe de Travail Maths bio et santé, Laboratoire Jacques-Louis Lions, Feb 2013, Paris, France. hal-03115016

**HAL Id: hal-03115016**

**<https://hal.science/hal-03115016>**

Submitted on 19 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Modèle probabiliste multi-échelle de différentiation cellulaire

Romain Yvinec

Institut Camille Jordan, Université Lyon 1

## Différentiation cellulaire

Vocabulaire

## Un peu de Littérature

Modèle de populations

Modèle intra-cellulaire

Modèle multi-échelle déterministe

## Stochasticité dans la différenciation cellulaire

Au niveau des populations de cellules

Au niveau de l'expression des gènes

## Modèle individu-centré multi-échelle

Evolution dans une cellule individuelle

Evolution de la population

# Outline

## Différentiation cellulaire

### Vocabulaire

## Un peu de Littérature

Modèle de populations

Modèle intra-cellulaire

Modèle multi-échelle déterministe

## Stochasticité dans la différenciation cellulaire

Au niveau des populations de cellules

Au niveau de l'expression des gènes

## Modèle individu-centré multi-échelle

Evolution dans une cellule individuelle

Evolution de la population

# Le processus de différenciation

- ▶ Différenciation cellulaire = spécialisation
- ▶ auto-renouvellement = division sans spécialisation
- ▶ Cellule multipotente = capacité à donner des cellules différentes (cellules souches, progéniteur).
- ▶ Précurseur = cellules engagées dans une voie de différenciation
- ▶ Choix de lignée = processus de transition d'une cellule multipotente en précurseur.

Exemple : embryogenèse, hématopoïèse, réponse immunitaire...

# Un processus multi-échelle intra/inter cellulaire

- ▶ Facteur de transcription = protéine impliquée dans la régulation d'autres gènes (par exemple les gènes de différenciation d'un type de cellule).
- ▶ Facteur de croissance, cytokine = signal moléculaire produit par des cellules pour réguler l'activité/la fonction d'autres cellules (exemple : influence des cellules différenciées sur la différenciation de cellules multipotentes).

# Question Principale

Comment le choix de différenciation cellulaire s'effectue au niveau des cellules individuelles ?

Comment expliquer l'hétérogénéité des résultats expérimentaux en tenant compte des principes de biologie moléculaire ?

# *In vivo* VS *In vitro*

Dans un système *in vivo*, les boucles de rétro-action jouent un rôle primordial dans "le bon déroulement" de la différenciation cellulaires.

Dans des expériences *in vitro*, on peut mettre en culture des cellules pluripotentes en présence de signaux ("cocktails" de facteurs de croissances, éventuellement contradictoires) pour observer la différenciation cellulaire.



# Outline

## Différentiation cellulaire

Vocabulaire

## Un peu de Littérature

Modèle de populations

Modèle intra-cellulaire

Modèle multi-échelle déterministe

## Stochasticité dans la différenciation cellulaire

Au niveau des populations de cellules

Au niveau de l'expression des gènes

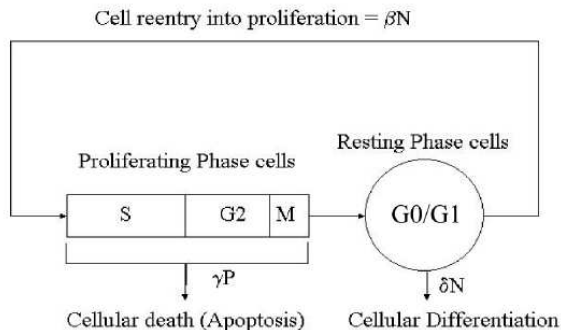
## Modèle individu-centré multi-échelle

Evolution dans une cellule individuelle

Evolution de la population

# Modèle de populations

Les cellules sont regroupées en compartiments (cellules souches, cellules différenciées) et les taux de transition sont "semi-linéaires".  
Modèles EDO (avec ou sans retard). Variante : modèle EDP (structuration en âge, ou en maturation - Doumic et al. (2011)).



Bernard et al. (2012)

# Outline

## Différentiation cellulaire

Vocabulaire

## Un peu de Littérature

Modèle de populations

**Modèle intra-cellulaire**

Modèle multi-échelle déterministe

## Stochasticité dans la différenciation cellulaire

Au niveau des populations de cellules

Au niveau de l'expression des gènes

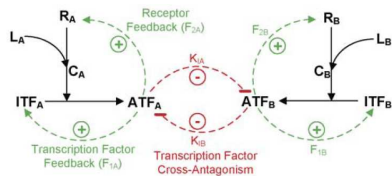
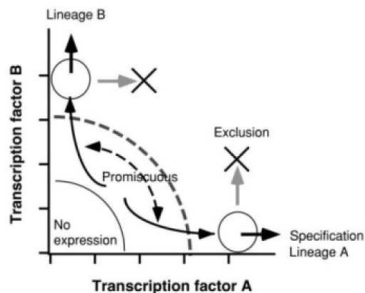
## Modèle individu-centré multi-échelle

Evolution dans une cellule individuelle

Evolution de la population

# Modèle intra-cellulaire

La différenciation cellulaire est corrélée à l'expression de certains facteurs de transcription. La dynamique et les interactions entre FT sont alors primordiales pour expliquer la différenciation cellulaire.



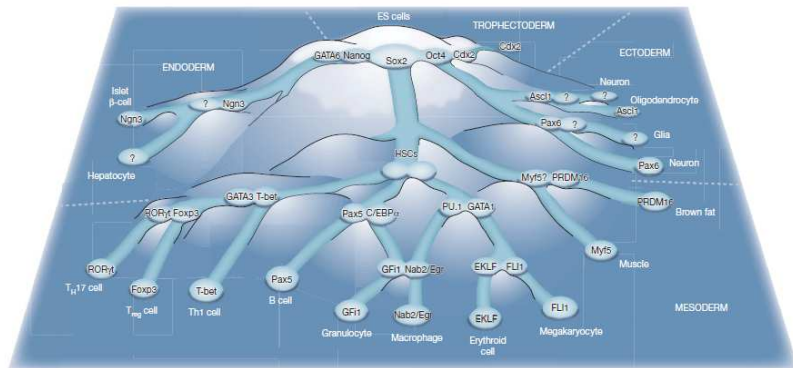
A minimal model of multilineage commitment.

Palani et Sarkar. (2009)

Miyamoto et Akashi (2005)

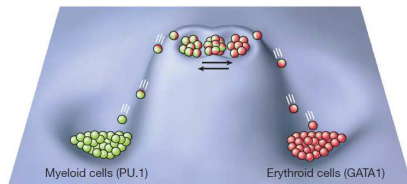
# Le paysage d'expression des gènes comme nouveau paradigme pour expliquer la différenciation cellulaire

Les interactions entre facteurs de transcription contrôlent successivement l'activation/inactivation de programme génétique de différenciation cellulaire, et façonnent des états stables/instables pour les cellules (Enver et al. (2009)).



# Un exemple typique

L'antagonisme Gata-1/PU.1 au niveau du progéniteur myéloïde commun



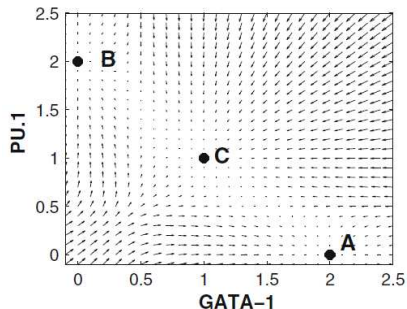
Enver et al. (2009)

# Un exemple typique

L'exemple typique : Gata1/PU1,  
modélisé par des ED0

$$\frac{d[G]}{dt} = a_1 \frac{[G]^n}{\theta_{a1}^n + [G]^n} + b_1 \frac{\theta_{b1}^n}{\theta_{b1}^n + [P]^n} - k_1[G]$$

$$\frac{d[P]}{dt} = a_2 \frac{[P]^n}{\theta_{a2}^n + [P]^n} + b_2 \frac{\theta_{b2}^n}{\theta_{b2}^n + [G]^n} - k_2[P]$$



Duff et al. (2012)

# Outline

## Différentiation cellulaire

Vocabulaire

## Un peu de Littérature

Modèle de populations

Modèle intra-cellulaire

**Modèle multi-échelle déterministe**

## Stochasticité dans la différenciation cellulaire

Au niveau des populations de cellules

Au niveau de l'expression des gènes

## Modèle individu-centré multi-échelle

Evolution dans une cellule individuelle

Evolution de la population



# Modèle multi-échelle déterministe

La population est structurée en concentration de protéines, et représenté par la densité  $\phi(t, x, y)$ ,

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \frac{\partial f(x, y, \phi) \phi}{\partial x} + \frac{\partial g(x, y, \phi) \phi}{\partial y} = r \phi$$

où  $f$  et  $g$  sont données par le modèle intra-cellulaire (interactions entre facteurs de transcription), et  $r$  le taux de croissance. Dans certains cas, il est prouvé que l'état asymptotique est constitué de 1, 2 ou 4 masses de Dirac.

Friedman et al. (2009, 2012)

Remarque : généralisation en incluant la division ?

# Modèle multi-échelle déterministe...ses limites

- ▶ Ce type de modèle requiert une interaction forte entre FT.
- ▶ On ne peut pas expliquer les différents résultats hétérogènes de culture de cellules *in vitro*.
- ▶ On ne prend pas en compte la (récente) mise en évidence de la stochasticité de l'expression des gènes (faible nombre de FT, diffusion moléculaire, manque de stéréospécificité, répartition aléatoire à la division...)

# Outline

## Différentiation cellulaire

Vocabulaire

## Un peu de Littérature

Modèle de populations

Modèle intra-cellulaire

Modèle multi-échelle déterministe

## Stochasticité dans la différenciation cellulaire

Au niveau des populations de cellules

Au niveau de l'expression des gènes

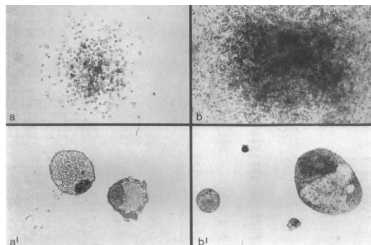
## Modèle individu-centré multi-échelle

Evolution dans une cellule individuelle

Evolution de la population

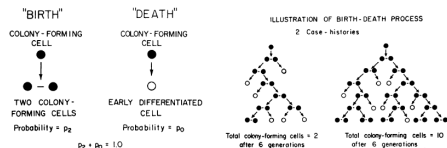
# Au niveau des populations de cellules

Les expériences de culture de cellules *in vitro* répétées à l'identique mettent en évidence l'hétérogénéité des colonies obtenues.



Suda et al. (1984)

## Modèle probabiliste "en compartiment"



Till et al. (1964)

# Outline

## Différentiation cellulaire

Vocabulaire

## Un peu de Littérature

Modèle de populations

Modèle intra-cellulaire

Modèle multi-échelle déterministe

## Stochasticité dans la différenciation cellulaire

Au niveau des populations de cellules

Au niveau de l'expression des gènes

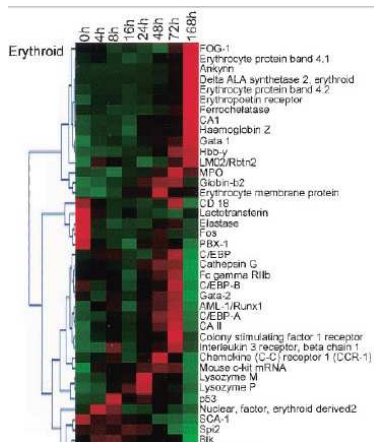
## Modèle individu-centré multi-échelle

Evolution dans une cellule individuelle

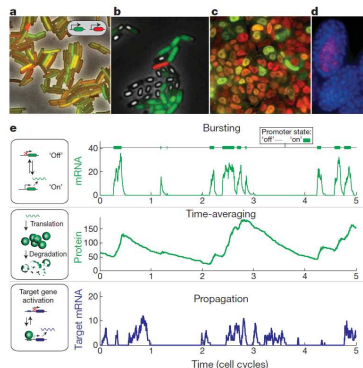
Evolution de la population

# Au niveau de l'expression des gènes

Mesure de l'expression des gènes au cours de la différenciation *in vitro* (Bruno et al. (2004))



Mise en évidence de la stochasticité de l'expression des gènes



Elowitz et al. (2002)

# Modèle général

Un modèle général de différenciation cellulaire probabiliste, multi-échelle est donné par

- ▶ Loi d'évolution du nombre de FT dans une cellule individuelle (ex : chaîne de Markov).
- ▶ Règles de division cellulaire (taux de division, répartition du nombre de FT entre les 2 cellules filles)

# Modèle simplifié

- ▶ Pour une cellule individuelle, on suppose que l'évolution du nombre de protéines est donné par la chaîne de Markov de transition

$$(x, y) \mapsto (x + 1, y), \text{ à taux } \alpha x$$

$$(x, y) \mapsto (x, y + 1), \text{ à taux } \alpha y$$

- ▶ Règles de division cellulaire : temps de division déterministe fixe ( $=1$ ) et répartition binomiale de paramètre  $p \in (0, 1)$

Remarque : Modèle de branchement dans un branchement (Bansaye (2008))



# Outline

## Différentiation cellulaire

Vocabulaire

## Un peu de Littérature

Modèle de populations

Modèle intra-cellulaire

Modèle multi-échelle déterministe

## Stochasticité dans la différenciation cellulaire

Au niveau des populations de cellules

Au niveau de l'expression des gènes

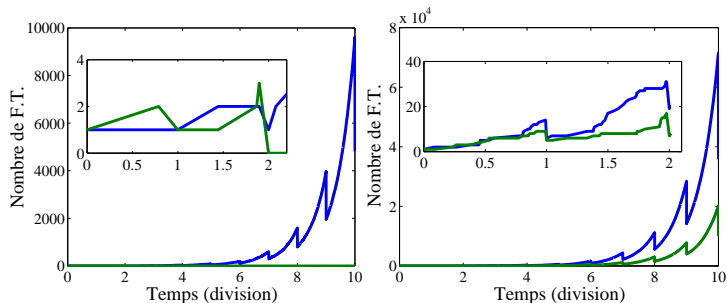
## Modèle individu-centré multi-échelle

Evolution dans une cellule individuelle

Evolution de la population

# Evolution dans une cellule individuelle

Succession de phase de "croissance" et de "fragmentation".



Partant d'un faible nombre de FT, les premières divisions sont très "aléatoires", puis deviennent "déterministes".

# Théorème limite pour une cellule individuelle

On suppose  $e^\alpha > 2$  (cas sur-critique). Partant de  $x_0 = 1$  protéine,  $X^n$  la quantité de protéines dans une cellule quelconque prise au hasard à la génération  $n$  est approché par  $\frac{e^{n\alpha}}{2^n} W$ , où la loi de  $W$  est donné par

$$f(w) = (1 - \lambda)\delta_0(w) + \lambda^2 e^{-\lambda w} \quad (1)$$

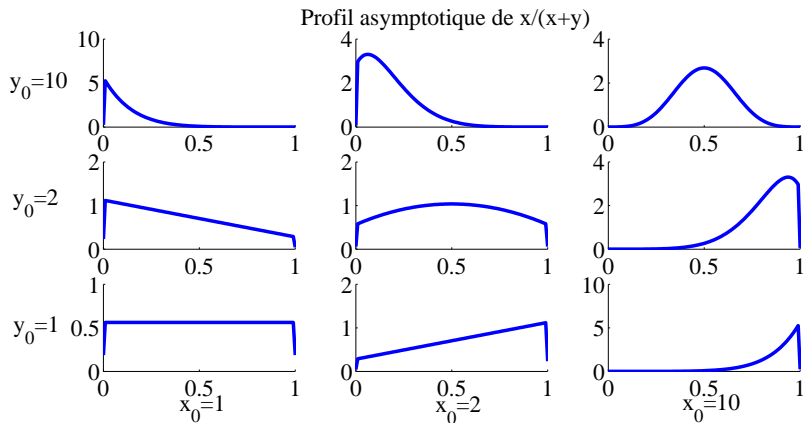
et  $\lambda = \frac{1-2e^{-\alpha}}{1-e^{-\alpha}}$ . Alors la loi de  $\frac{X_n}{X_n + Y_n}$  (conditionné par  $X_n + Y_n > 0$ ), partant de  $x_0 = y_0 = 1$ , est approché par

$$f(w) = \lambda(1 - \lambda)(\delta_0(w) + \delta_1(w)) + \lambda^2 \quad (2)$$

Remarque : Il existe un unique  $\alpha$  pour maximiser  $\lambda(1 - \lambda)$ .

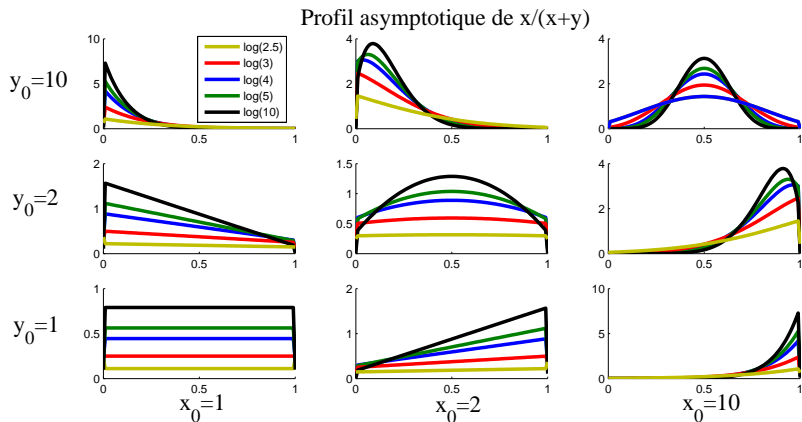
# Théorème limite pour une cellule individuelle

La condition initiale est très importante !



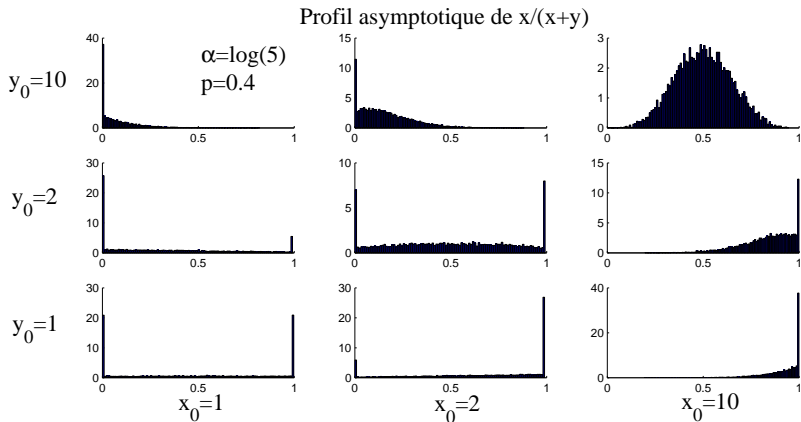
# Théorème limite pour une cellule individuelle

Pour chaque condition initiale, Il existe un unique  $\alpha$  pour maximiser les probabilités extrêmes.



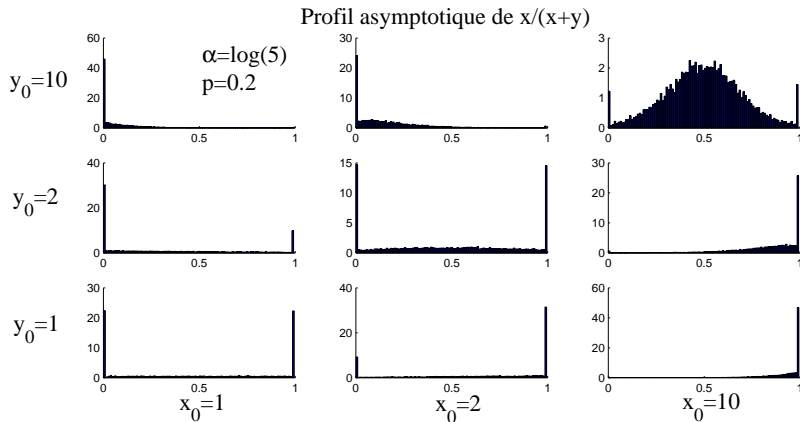
# Résultat numérique pour une cellule individuelle

Effet d'une division asymétrique ( $p = 0.4$ ).



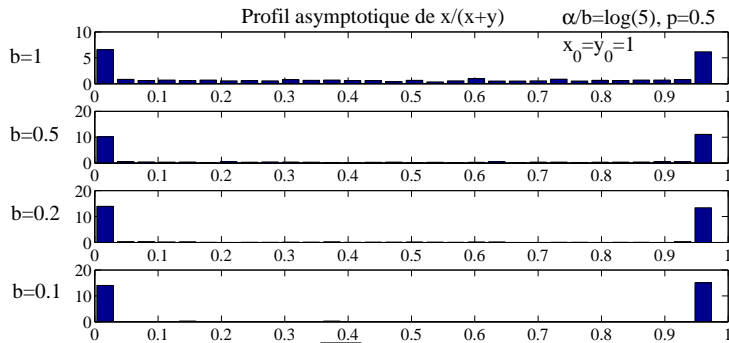
# Résultat numérique pour une cellule individuelle

Effet d'une division asymétrique ( $p = 0.2$ ).



# Résultat numérique pour une cellule individuelle

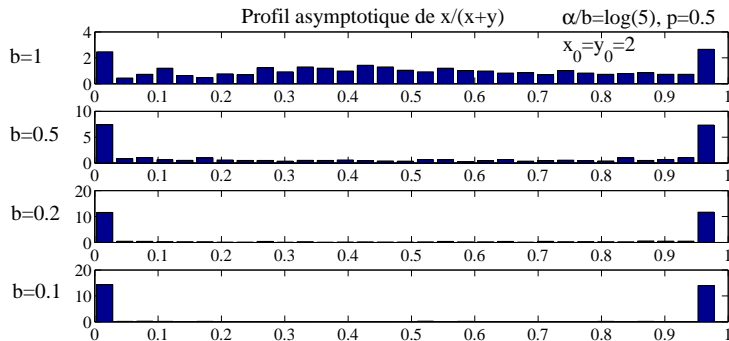
Effet du "bursting" : ( $x_0 = y_0 = 1$ )





# Résultat numérique pour une cellule individuelle

Effet du "bursting" : ( $x_0 = y_0 = 2$ )



# Outline

## Différentiation cellulaire

Vocabulaire

## Un peu de Littérature

Modèle de populations

Modèle intra-cellulaire

Modèle multi-échelle déterministe

## Stochasticité dans la différenciation cellulaire

Au niveau des populations de cellules

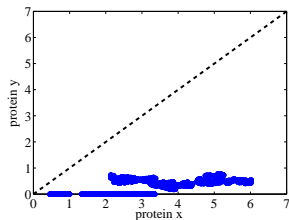
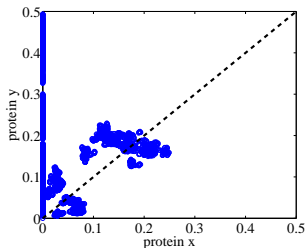
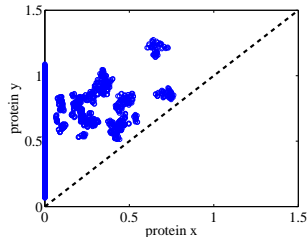
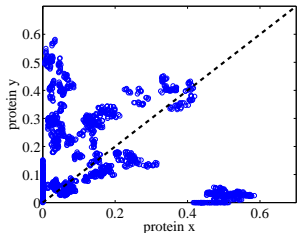
Au niveau de l'expression des gènes

## Modèle individu-centré multi-échelle

Evolution dans une cellule individuelle

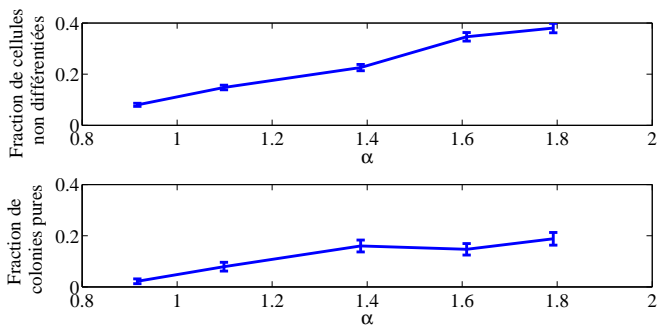
Evolution de la population

# Résultat numérique pour la population entière



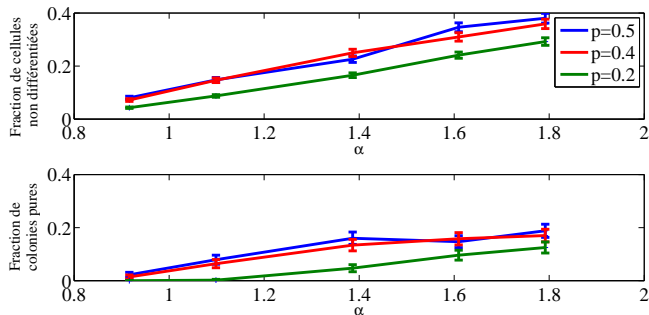
# Résultat numérique pour la population entière

. On peut obtenir des colonies pures ou des colonies mixtes. La statistique dépend de la valeur de  $\alpha$ .



# Résultat numérique pour la population entière

. On peut obtenir des colonies pures ou des colonies mixtes. La statistique dépend de la valeur de  $\alpha$  et  $p$ .



# Conclusion

- ▶ le faible nombre de FT et son évolution stochastiques peut suffire (e.g. pas de forte interaction moléculaire) à générer en un certain sens différents état cellulaires.
- ▶ Dans le modèle simplifié, une division asymétrique ou une production sous forme de "burst" favorise la différenciation.
- ▶ Les échelles de temps respective du modèle intra-cellulaire et de la division jouent un rôle important (McSweeney et Popovic 2013)

# Perspectives

- ▶ Étude de l'asymptotique de la mesure empirique renormalisée

$$\mu_n = \frac{1}{2^n} \sum_{i=1}^{2^n} \delta_{(x_i/m^n, y_i/m^n)} \quad (3)$$

- ▶ Liens avec le modèle macroscopique de Friedman, grandes déviations.