3 octobre 2023

Chapitre II Équations hyperboliques et équations différentielles à retard

I Applications aux modèles du cycle cellulaire

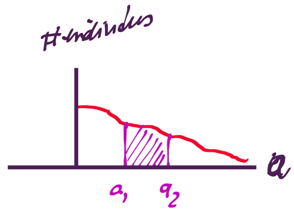
1. Modèles à une structure

a. Modèle structuré en âge (O. ARINO, 1999)

On considère le modèle suivant

eta

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t,a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t,a) = -\left(\beta(a) + \mu(a) + \eta \int_0^{+\infty} p(t,a)\,da\right) \cdot p(t,a)$$



où $t \geq 0$ est le temps

$a \geq 0$ est l'âge

$p(t,a)$ = densité de population au temps t et à l'âge a

$\int_{a_1}^{a_2} p(t,a)\,da$ = " " d'individus d'âge entre a_1 et a_2

On considère ici une population de cellules qui se divisent. A la fin de chaque division une cellule mère donne 2 cellules filles dont l'âge retourne à 0

condition initiale : $p(0,a) = f(a) \quad a \geq 0$ f suffisamment régulier, donnée par l'expérience

condition au bord : $p(t,0) = 2\int_0^{+\infty} \beta(a)p(t,a)\,da$

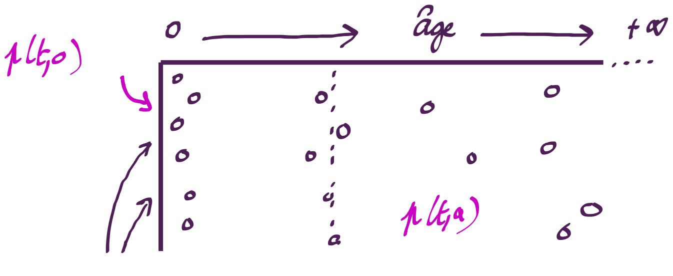
β : coef. de division

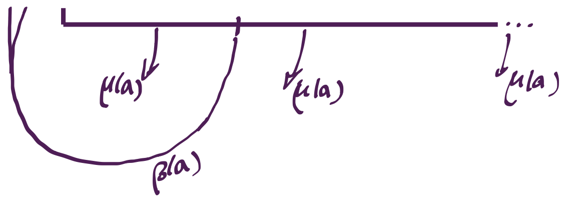
μ : mortalité

$D\int_0^{+\infty} p(t,a)\,da$: effet d'entassement

<u>Question</u> : comment interpréter ce modèle avec un schéma ?

<u>Réponse</u>





b. <u>Modèle structuré en maturité</u> (M.C. MACKEY, 1978)

On considère cette fois-ci une population définie par la maturité de ses individus que l'on note $x \in [0,1]$

où $p(t, x=0)$: cellules très immatures (cellules souches)

et $p(t, x=1)$ cellules très matures

$p(t,x)$: densité de cellules au temps t avec la maturité x

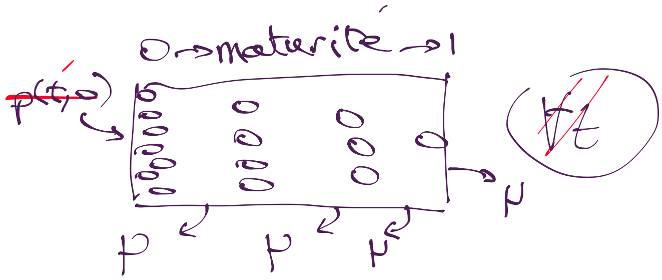
$\int_{x_1}^{x_2} p(t,x)\,dx$ = densité de cellules dont maturité est compris entre x_1 et x_2

equation : $\frac{\partial}{\partial t} p(t,x) + \frac{\partial}{\partial x}\left(x\, p(t,x)\right) = -\left(\mu + \eta \int_0^1 p(t,x)dx\right) p(t,x)$

- condition initiale $p(0,x) = f(x)$ f donnée, $x \in [0,1]$

μ : mortalité

$\eta \int_0^1 p(t,x)dx$: effet d'entassement



Remarque : ① le terme $\frac{\partial}{\partial x} x\, p(t,x)$ a une particularité

il possède une vitesse de maturation $V(x) = x$ (ici)

. si x est proche de 0, la vitesse est très faible (proche de 0 aussi)

. si x est " de 1 " " est assez grande (" de 1)

② On montrerait que $\int_{x_1}^{x_2} \frac{1}{V(x)}dx$ représente le temps que mettrait une cellule pour passer de la maturité x_1 à la maturité x_2

ici $V(x) = x$ donc $\int_{x_1}^{x_2} \frac{1}{V(x)}dx = \int_{x_1}^{x_2} \frac{1}{x}dx$ et si $x_1 \to 0$ $\int_{x_1}^{x_2} \frac{1}{x}dx \xrightarrow[x_1 \to 0]{} +\infty$

le temps de passer de la maturité à x_2 est quasiment $+\infty$.

ça veut dire que le bord $x=0$ n'est jamais atteignable. ⟹ c'est une condition au bord implicitement donnée

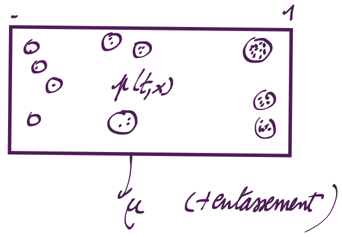
elle est du au fait que

· singularité

condition d'OSGOOD

$$\begin{cases} \text{singularité} \rightarrow V(0)=0 \\ \text{et } \displaystyle\int_{x_1}^{x_2} \frac{1}{V(x)}\,dx \xrightarrow[x_1 \to 0]{} +\infty \end{cases}$$

$0 \longrightarrow$ maturité $\longrightarrow 1$



cutiqué : μ constant
. natalité ?
. aucun cycle

c. Modèle structuré en taille (1987, G.F. WEBB)

taille s $\qquad 0 < s_0 < s_1 < 2s_0$

$p(t,s)$: densité de population au temps t ayant la taille s $\quad . p(t,s)$

equation $$\frac{\partial}{\partial t} p(t,s) + \frac{\partial}{\partial s}\left(\gamma(s) p(t,s)\right) = -\left(\beta(s) + \mu(s) + \eta \int_{s_0}^{s_1} p(t,s)\,ds\right) + 4\beta(2s)\,p(t,2s)$$

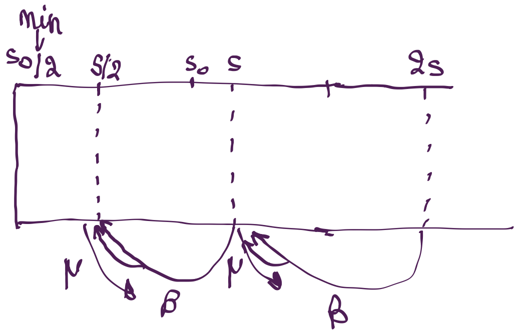
. condition initiale $\quad p(0,s) = f(s) \quad s \in]s_0/2, s_1[$

. condition au bord $\quad p(t, s_0/2) = 0 \quad t \geq 0$

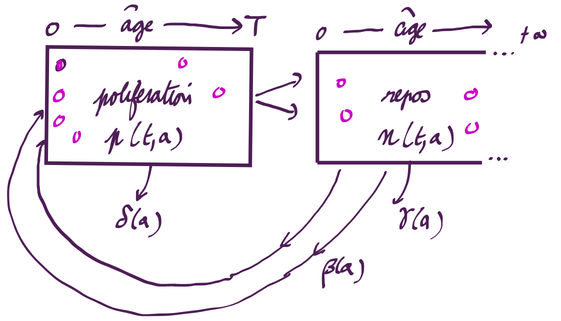
β : taux de division

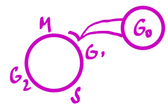
μ : taux de mortalité

$\eta \int_{s_0}^{s_1} p(t,s)\,ds$: entassement



d. Modèle structuré en âge avec une phase de repos





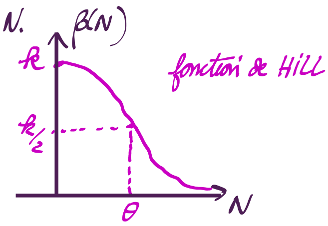
$$\begin{cases} \dfrac{\partial}{\partial t} p(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a} p(t,a) = -\delta(a)\cdot p(t,a) \cancel{- p(t,T)} \cancel{+ 2\beta(a)\, n(t,a)} & t \geq 0,\ a \in [0;T] \\ \dfrac{\partial}{\partial t} n(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a} n(t,a) = [-\gamma(a) - \beta(a)]\, n(t,a) & t \geq 0,\ a \in \mathbb{R}_+ \end{cases}$$

Conditions initiales :
$$p(0,a) = f(a) \qquad a \in [0,T]$$
$$n(0,a) = g(a) \qquad a \geq 0$$

Conditions aux bord :
$$p(t,0) = \int_0^{+\infty} \beta(a)\cdot n(t,a)\, da \qquad t \geq 0$$
$$n(t,0) = 2p(t,T) \qquad t \geq 0$$

Remarque: on aurait pu choisir β qui dépend de N.

$$N(t) = \int_0^{+\infty} n(t,a)\,da$$



On aurait alors la condition au bord:

$$p(t,0) = \int_0^{+\infty} \beta(N(t)).\, n(t,a)\,da$$

$$= \beta(N(t)) . \int_0^{+\infty} n(t,a)\,da$$

$$p(t,0) = \beta(N(t)).\ N(t)$$

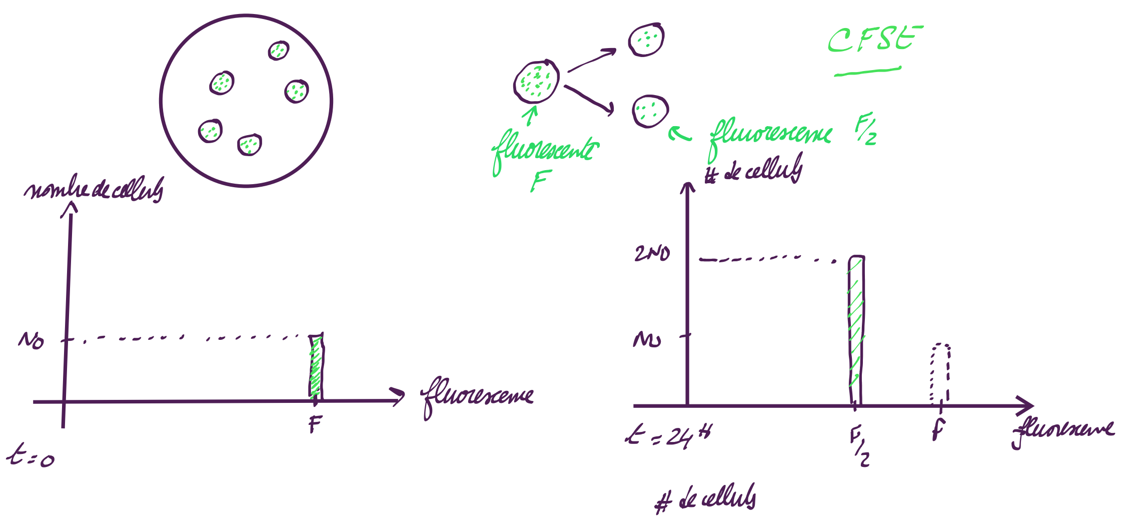
n : coef. de sensibilité

$$\beta(N) = k.\ \frac{\theta^n}{\theta^n + N^n}$$

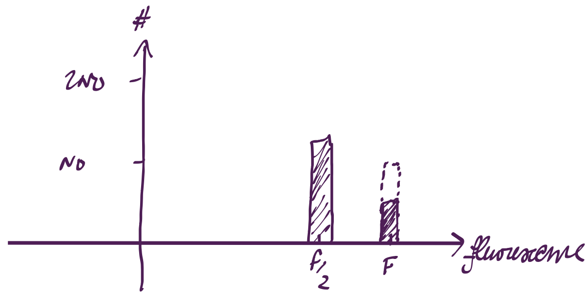
$$\beta(0) = k$$

$$\beta(\theta) = k.\ \frac{\theta^n}{\theta^n+\theta^n} = k.\ \frac{\theta^n}{2\theta^n} = \frac{k}{2}$$

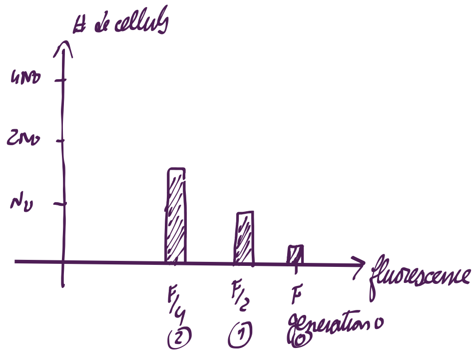
e. Comment suivre une cohorte de cellules?

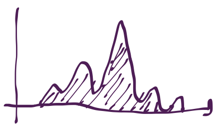

CFSE
fluorescente F
fluorescence F/2
nombre de cellules
N0
F
fluorescence
t=0
# de cellules
2N0
N0
t = 24 H
F/2
F
fluorescence
de cellules

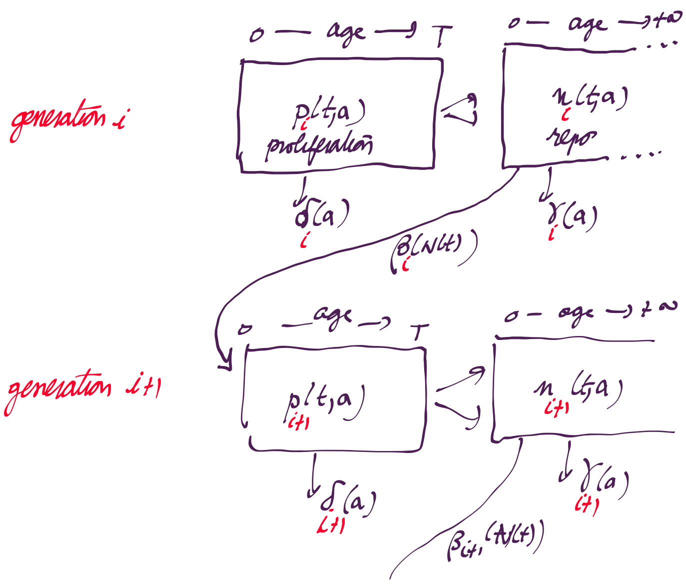
0h



t = 24h







modèle hybride :

. âge : a continue

. maturité : i discret

2. Elaboration des edp (equations aux dérivées partielles)

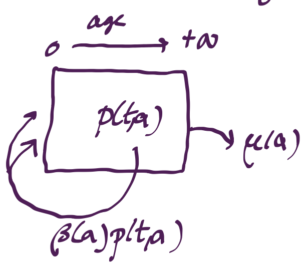
Comment obtient-on $\frac{\partial}{\partial t} p(t,a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t,a) = \dots$?

Pour ça on considère une population $p(t,a)$ au temps $t \geq 0$ et à l'âge $a \geq 0$

On rappelle que · $\int_{a_1}^{a_2} p(t,a)\,da$ = ensemble des individus d'âge compris entre a_1 et a_2

· $P(t) = \int_0^{+\infty} p(t,a)\,da$: population totale au temps t

modèle :



la fonction p satisfait la loi d'action de masse

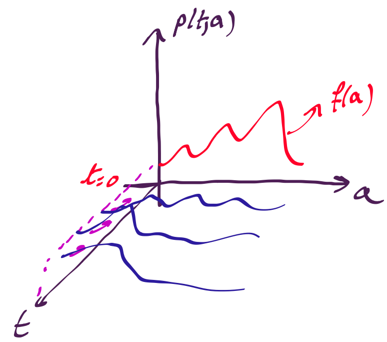
$$Dp(t,a) = -\mu(a)\, p(t,a)$$

differentielle

avec $p(0,a) = f(a)$

$$p(t,0) = 2\int_0^{+\infty} \beta(a)\, p(t,a)\,da$$

On rappelle que $\quad D p(t,a) = \lim_{h\to 0} \dfrac{p(t+h, a+h) - p(t,a)}{h}$



1. que se passe-t-il en $p(0,0)$?

condition initiale: $p(0,a) = f(a) \Rightarrow \boxed{p(0,0) = f(0)}$ $*$

" aux bords $\quad p(t,0) = 2\int_0^{+\infty} \beta(a)\, p(t,a)\,da$

donne $\quad p(0,0) = 2\int_0^{+\infty} \beta(a)\, \underset{f(a)}{\underset{\shortparallel}{p(0,a)}}\,da$

$$\boxed{p(0,0) = 2\int_0^{+\infty} \beta(a) f(a)\,da} \quad (**)$$

On doit verifier $\boxed{f(0) = 2\int_0^{+\infty} \beta(a)\, f(a)\,da}$ condition de compatibilité

2. Revenons à $Dp(t,a)$

$$Dp(t,a) = \lim_{h\to 0} \frac{p(t+h,a+h) - p(t,a)}{h}$$

$$\underset{\text{ASTUCE}}{=} \lim_{h\to 0} \frac{p(t+h,a+h) - p(t,a+h) + p(t,a+h) - p(t,a)}{h}$$

$$= \lim_{h\to 0} \left(\frac{p(t+h,a+h) - p(t,a+h)}{h} \right) + \lim_{h\to 0} \left(\frac{p(t,a+h) - p(t,a)}{h} \right)$$

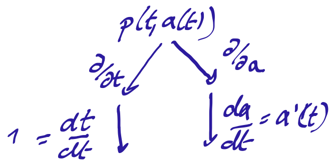
$$= \frac{\partial}{\partial t} p(t,a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t,a)$$

Donc $Dp(t,a) = -\mu(a)\, p(t,a)$ s'écrit $\frac{\partial}{\partial t} p(t,a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t,a) = -\mu(a)\, p(t,a)$

Supposons maintenant que a dépende de t : $a := a(t)$

On pose alors $w(t) = p(t, a(t))$

alors $w'(t) = \frac{\partial}{\partial t} p(t,a) + a'(t) \frac{\partial}{\partial a} p(t,a)$

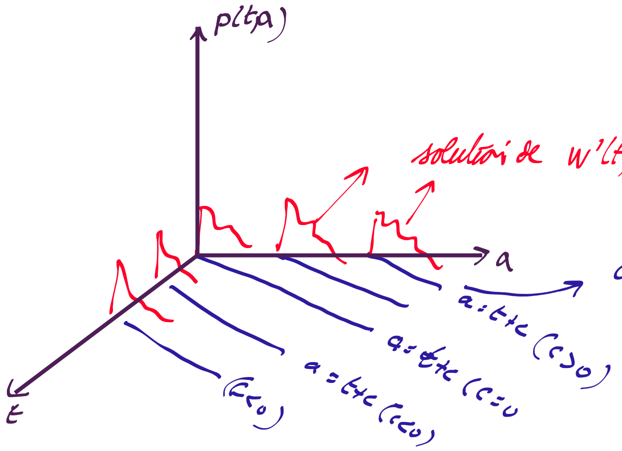


$$w'(t) = 1 \cdot \frac{\partial}{\partial t} p(t,a) + a'(t) \cdot \frac{\partial}{\partial a} p(t,a)$$

si $\boxed{a'(t)=1}$ càd $\boxed{a=t+c}$

alors on aura $w'(t) = \frac{\partial}{\partial t}p(t,a) + \frac{\partial}{\partial a}p(t,a)$ } notre modèle

$$\boxed{w'(t) = -\mu(a)\, w(t)}$$



et la méthode pour déterminer les solutions douces s'appelle la méthode des caractéristiques

Méthode des caractéristiques : chercher les solutions douces $W(t)$ le long des courbes caractéristiques

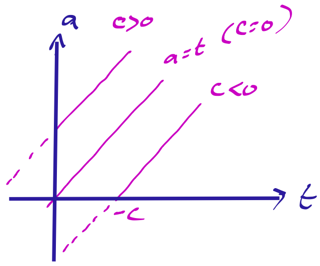
étape 1 on a supposé a dépendant de t et on a posé $W(t) = p(t, a(t))$

étape 2 on a alors $W'(t) = \frac{\partial}{\partial t} p(t,a) + a'(t) \frac{\partial}{\partial a} p(t,a)$

étape 3 si $a'(t)=1$ c'est à dire $a = t+c$, $c \in \mathbb{R}$: courbes caractéristiques

on se ramène à $W'(t) = -\mu(a)\, W(t)$

pour résoudre cette edo il faut une condition initiale que l'on note t_c



on doit résoudre $W'(t) = -\mu(a)\, W(t) \Big\}\, a=t+c$

$= -\mu(t+c)\, W(t)$

avec $t \geq t_c = -c$ (si $c<0$) ou 0 si $c>0$

$t_c = \max\{0, -c\}$