# Equations hyperboliques de type transport et équations différentielles à retard Modélisation et analyse

1- Introduction à l'hématopoïèse

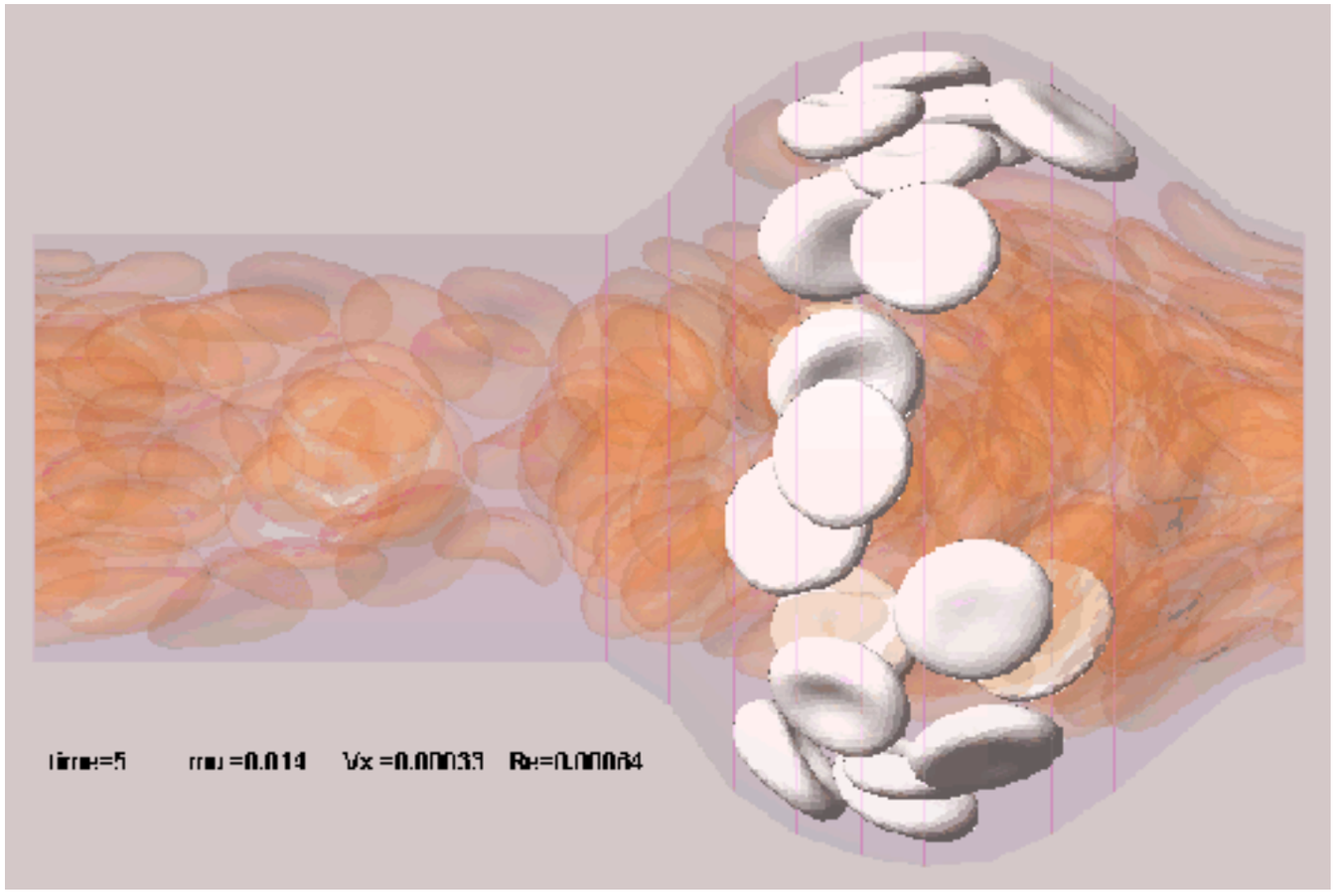
2-Équation de Michaelis-Menten

3-Fonction de Hill

4-Modèles du cycles cellulaire

5-Méthode des caractéristiques

6-Équations à retard

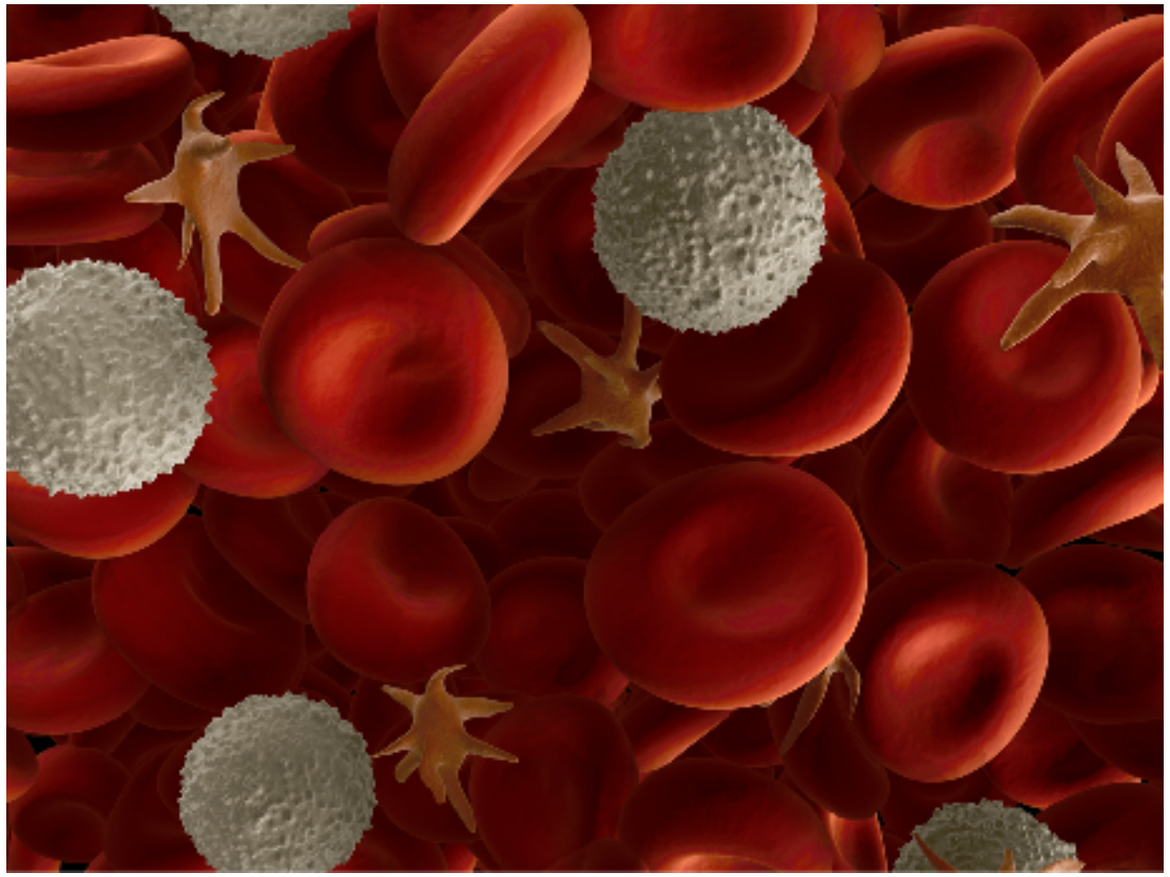


# 1-Introduction à l’hématopoïèse

## Question:
## qu’est-ce que l’hématopoïèse?

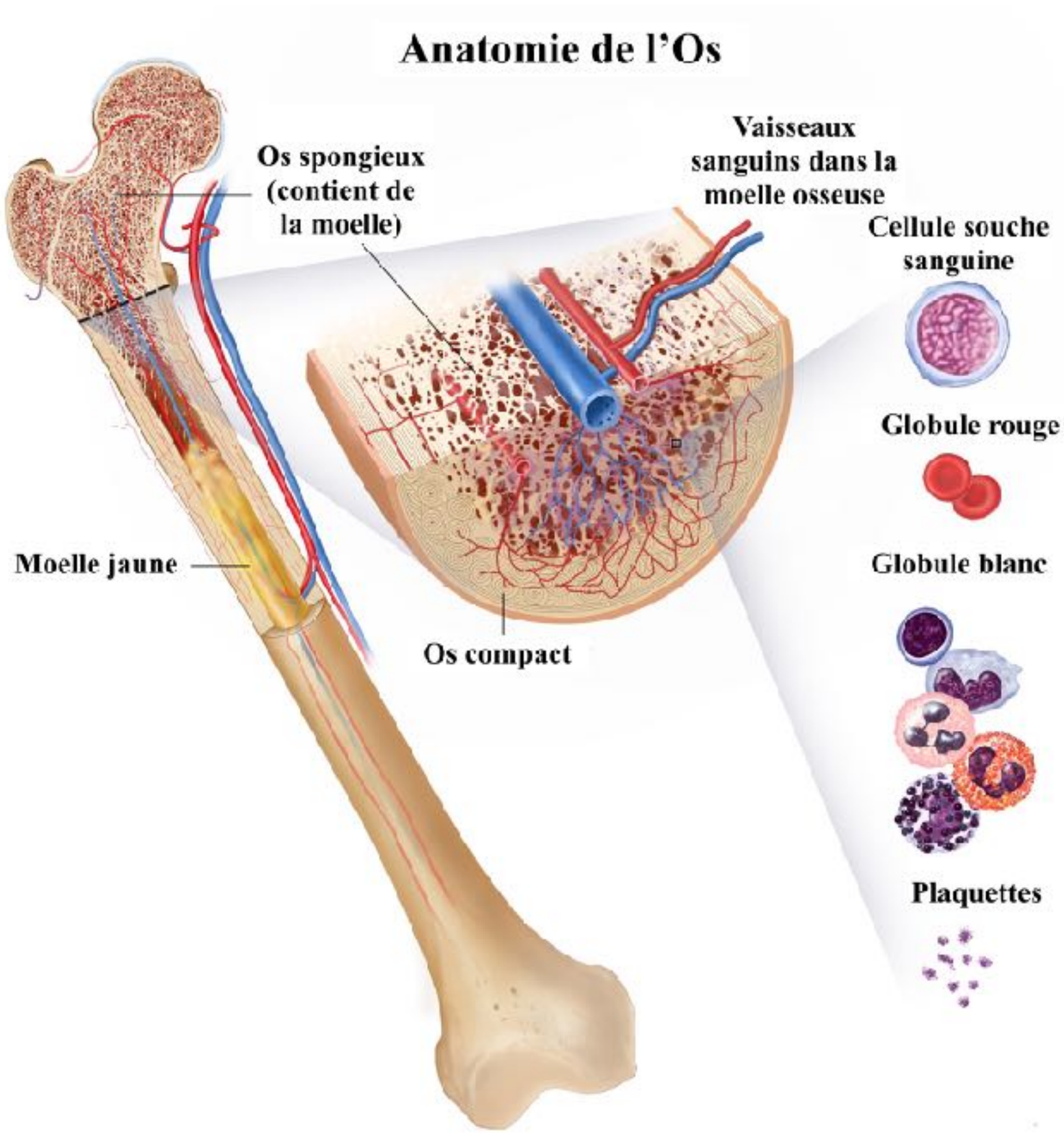
# Hématopoïèse:

## Ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines

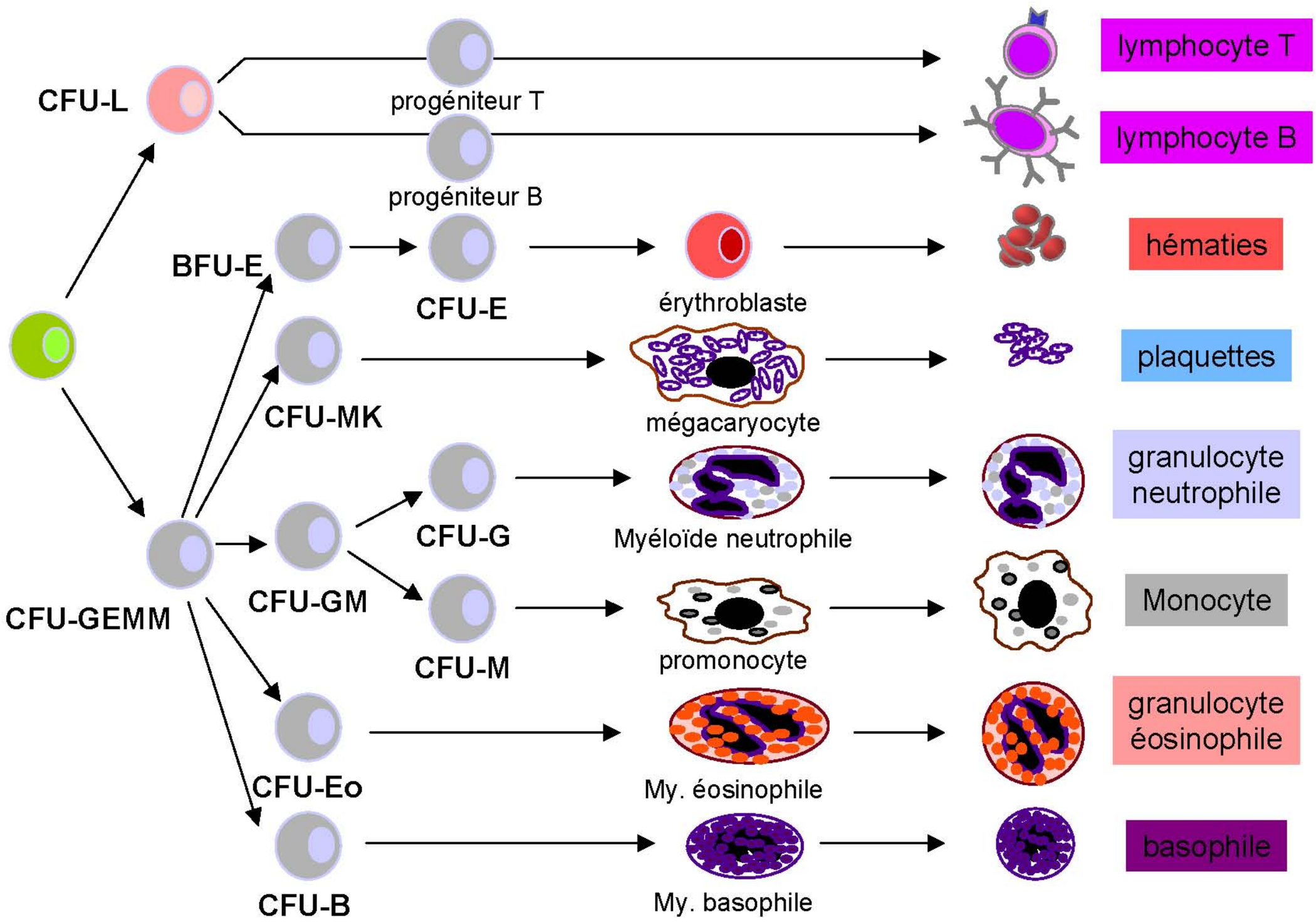


## Question:
## où cela se passe-t-il?

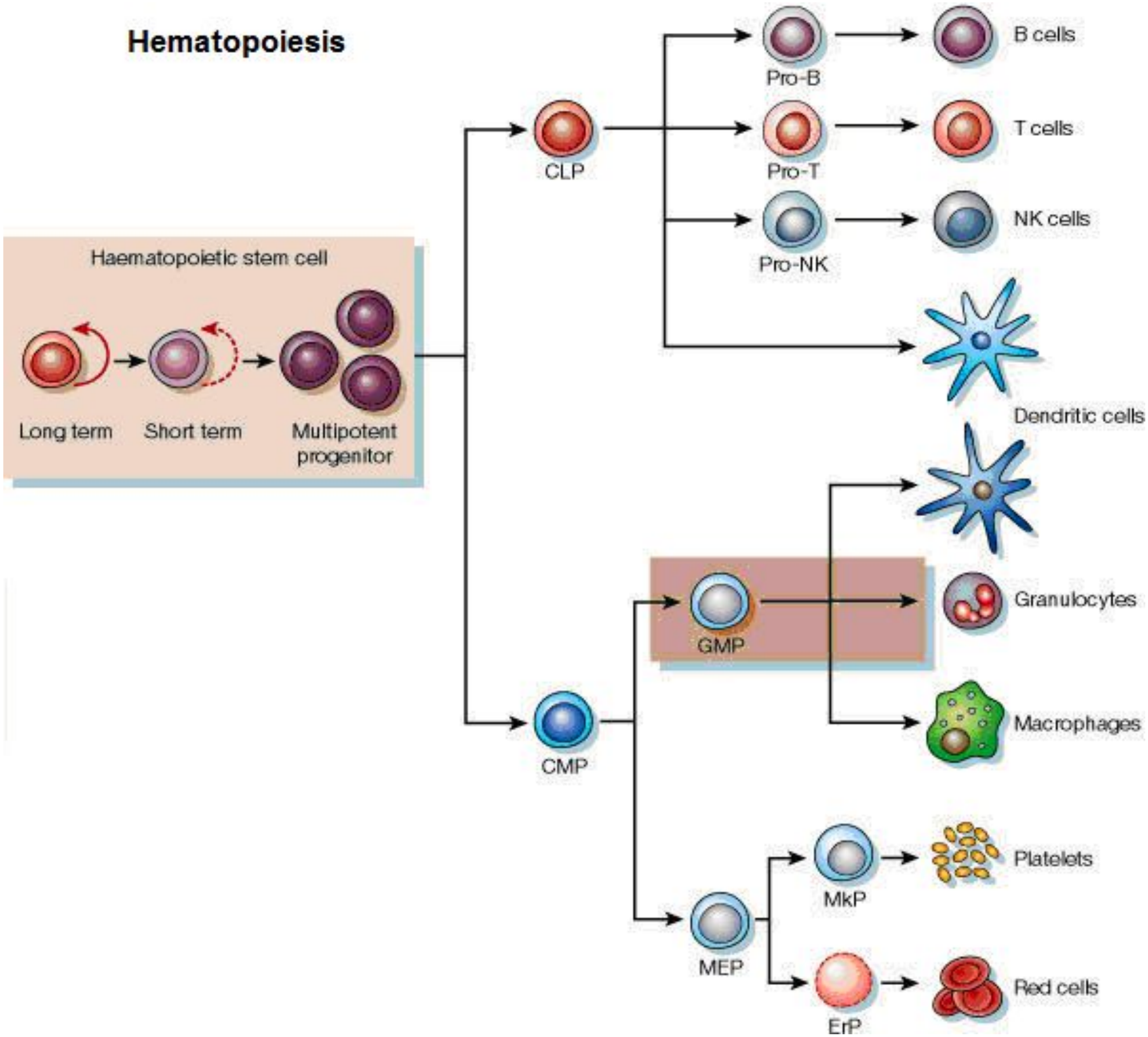
# Dans la moelle osseuse



# Les compartiments de l'hématopoièse




| cellule souche | PROGENITEURS | PRECURSEURS | cellules matures |
|---|---|---|---|


Hematopoiesis
Haematopoietic stem cell
Long term
Short term
Multipotent progenitor
CLP
Pro-B
B cells
Pro-T
T cells
Pro-NK
NK cells
Dendritic cells
GMP
Granulocytes
Macrophages
CMP
MkP
Platelets
MEP
ErP
Red cells

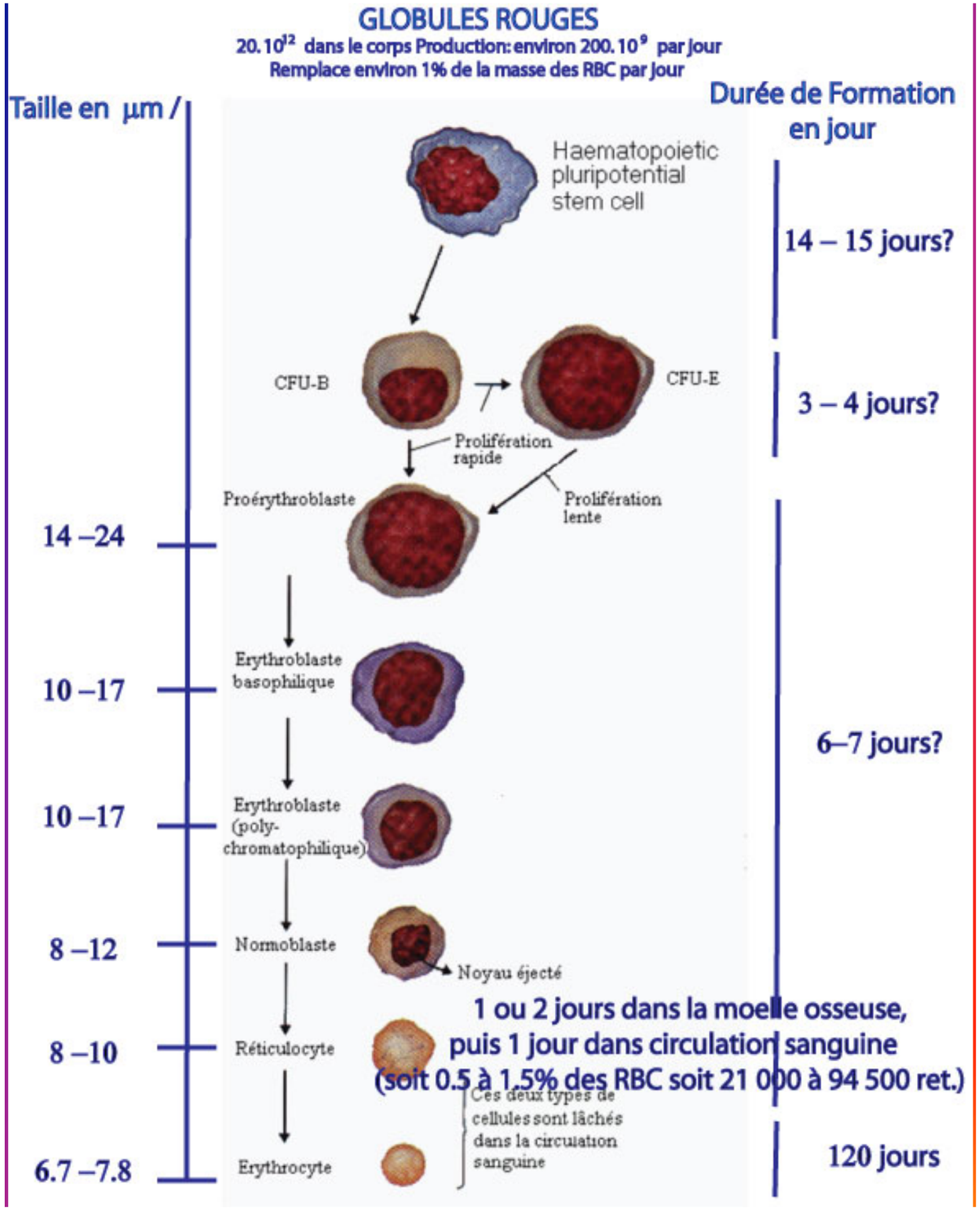
# Les 3 lignées

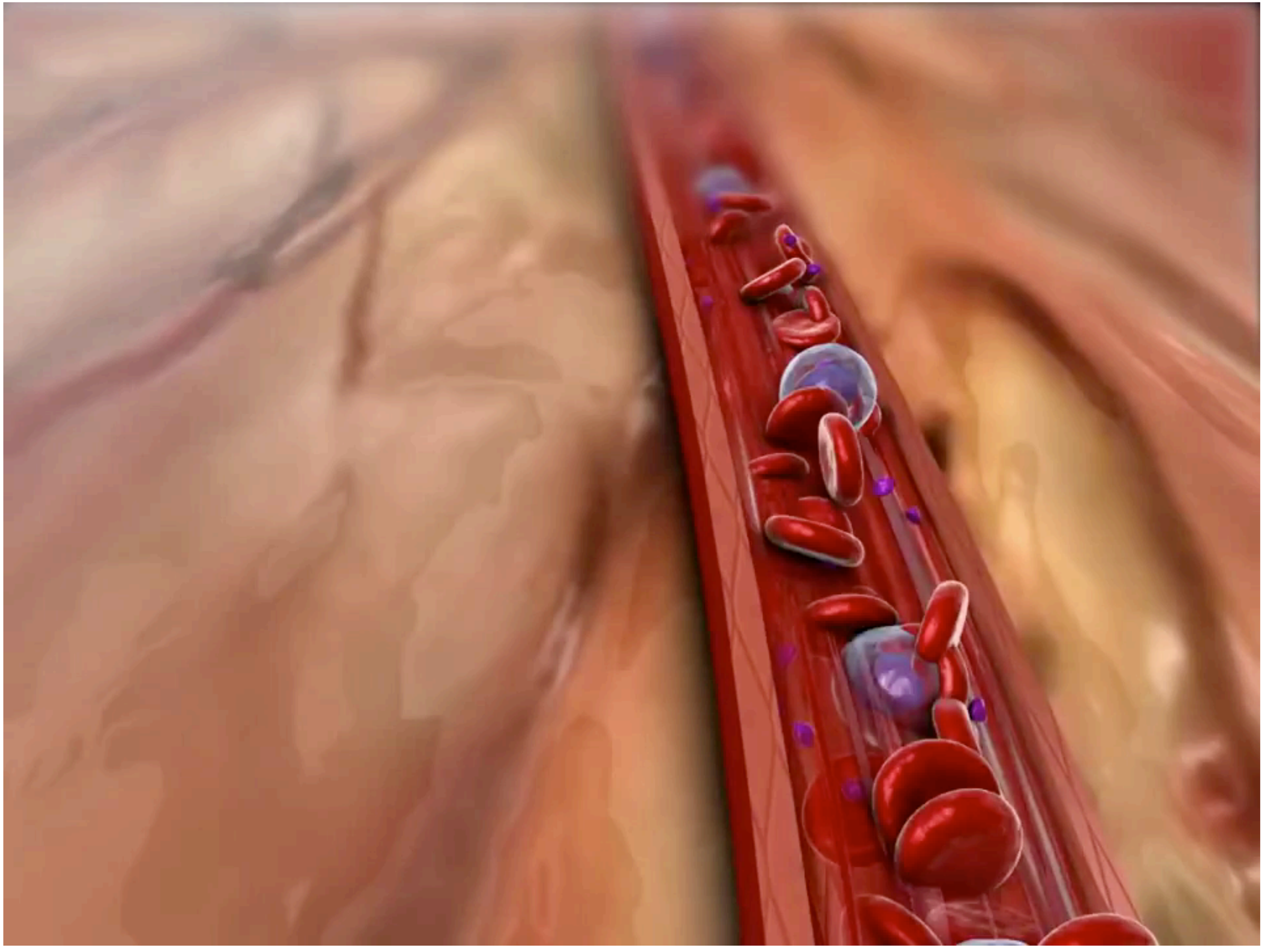
1- Rouge
(érythropoïèse)

2- Blanche
(leucopoïèse)

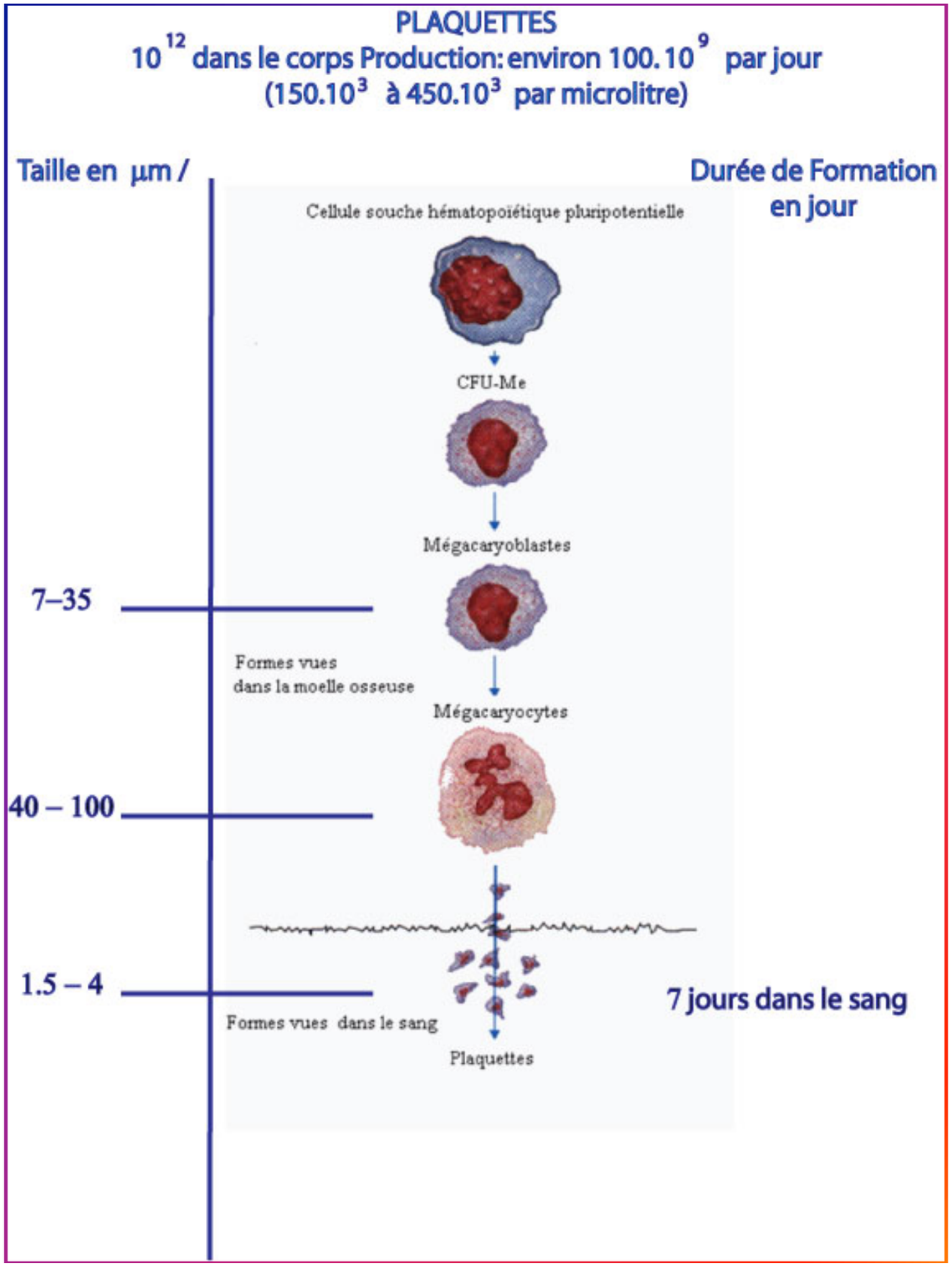
3- Plaquettes
(mégacaryopoïèse)

# Érythropoïèse

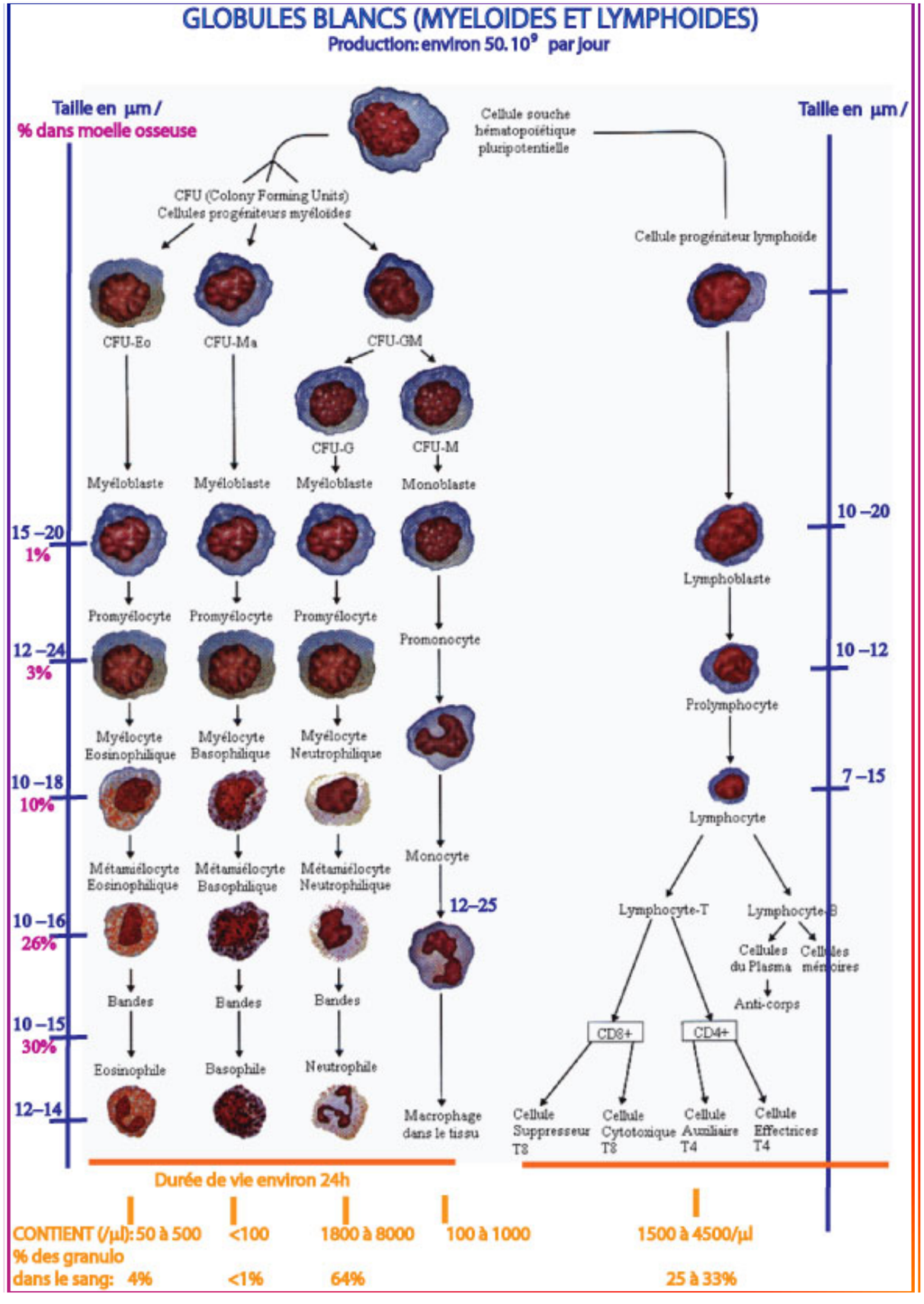




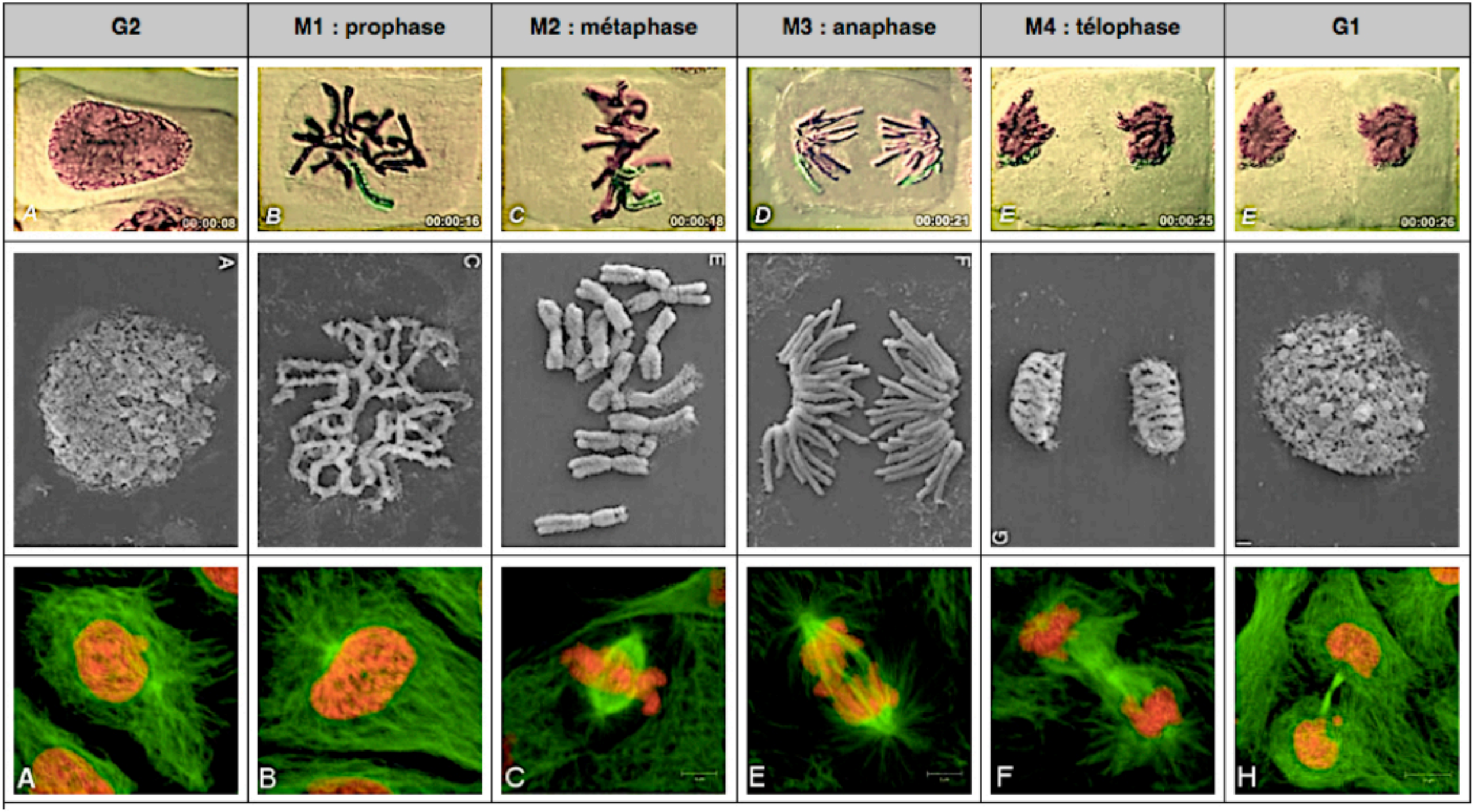
# Mégacaryopoïèse

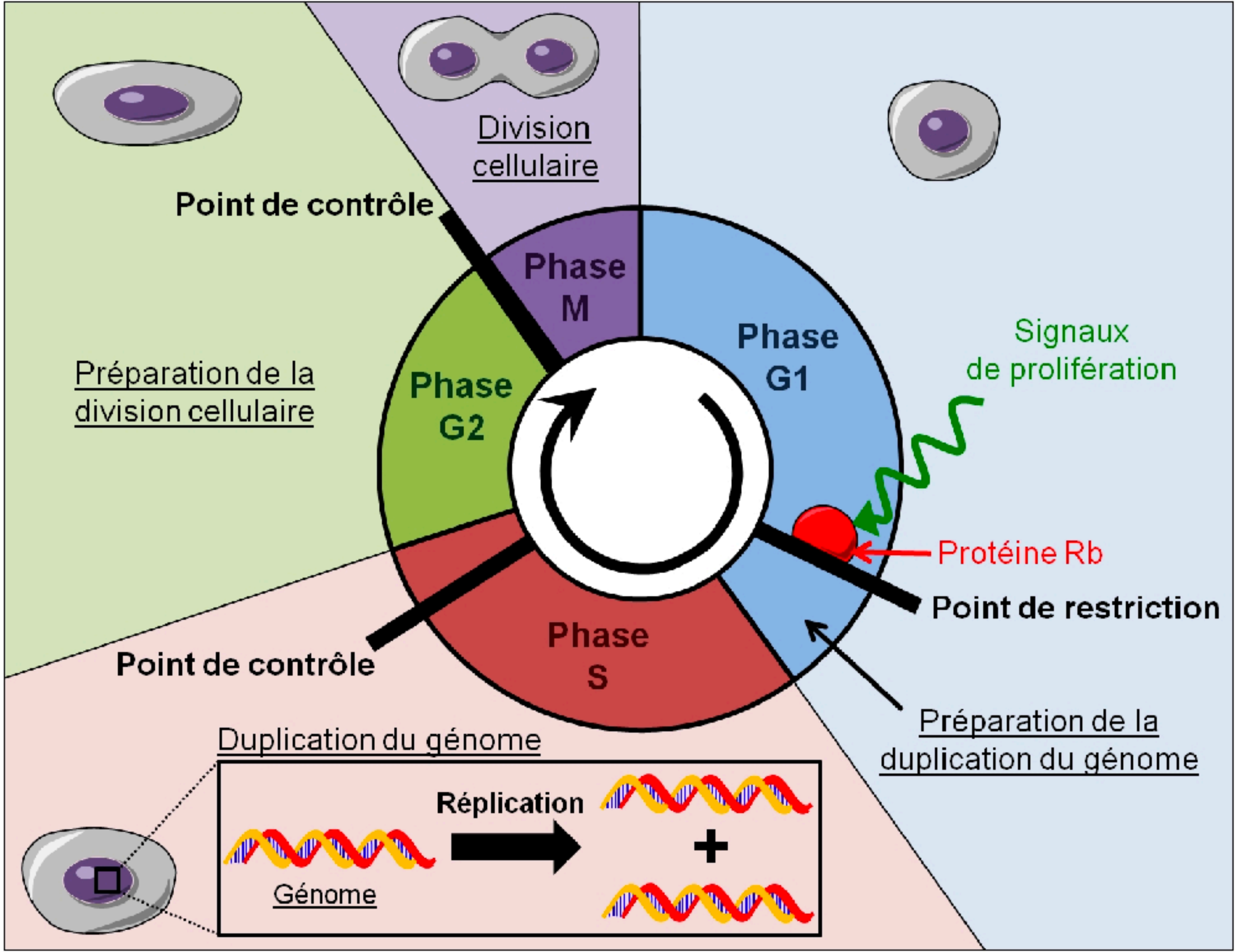


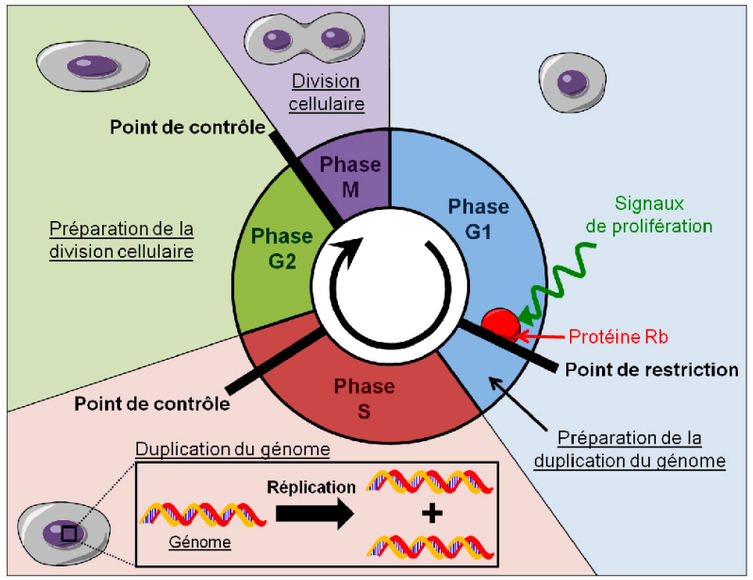
# Leucopoïèse



# Modéliser le cycle cellulaire




Division cellulaire
Point de contrôle
Phase M
Phase G1
Phase G2
Phase S
Préparation de la division cellulaire
Signaux de prolifération
Protéine Rb
Point de restriction
Point de contrôle
Préparation de la duplication du génome
Duplication du génome
Réplication
Génome




## Interphase

**Phase G1 (Gap) :** la première phase de l'interphase va de la fin de la phase M précédente jusqu'au début de la synthèse de l'ADN, elle est appelée G1 (G désignant le terme anglais Gap ou Growth).
Pendant cette phase, l'activité biosynthétique de la cellule, qui a été considérablement ralentie dans la phase M se poursuit à son maximum. Cette phase est marquée par une synthèse de plusieurs enzymes nécessaires pour la phase S, et principalement celles utilisées pour la réplication de l'ADN. La durée de la phase G1 varie considérablement, même parmi les cellules différentes d'une même espèce.

**Phase S (Synthèse) :** la phase S suivante commence avec la synthèse de l'ADN; quand celle-ci s'achève, tous les chromosomes se sont répliqués, autrement dit, chacun des chromosome possède deux filles appelées chromatides. Et donc, durant cette phase, la quantité d'ADN a doublé, bien que la ploïdie de la cellule reste la même (NB:La ploïdie d'une cellule caractérise le nombre d'exemplaires de ses chromosomes). Les taux de transcription d'ARN et de synthèse de protéine sont très bas pendant cette phase. Une exception toutefois reste la production d'histone qui n'est effectuée que dans cette phase pratiquement (NB: les histones sont des protéines basiques s'associant à l'ADN pour former la structure de base de la chromatine. Les histones jouent un rôle important dans l'empaquetage et le repliement de l'ADN). La durée de la phase S est relativement constante dans toutes les cellules d'une même espèce.

**Phase G2:** les cellules entrent dans la phase G2 qui dure jusqu'à ce que la cellule entre en mitose. Une fois encore, s'opère une synthèse non négligeable de protéines pendant cette phase, impliquant principalement la production de microtubules qui sont nécessaires durant le processus de mitose. L'inhibition de la synthèse de cette protéine pendant cette phase empêche la cellule d'entrer en mitose.

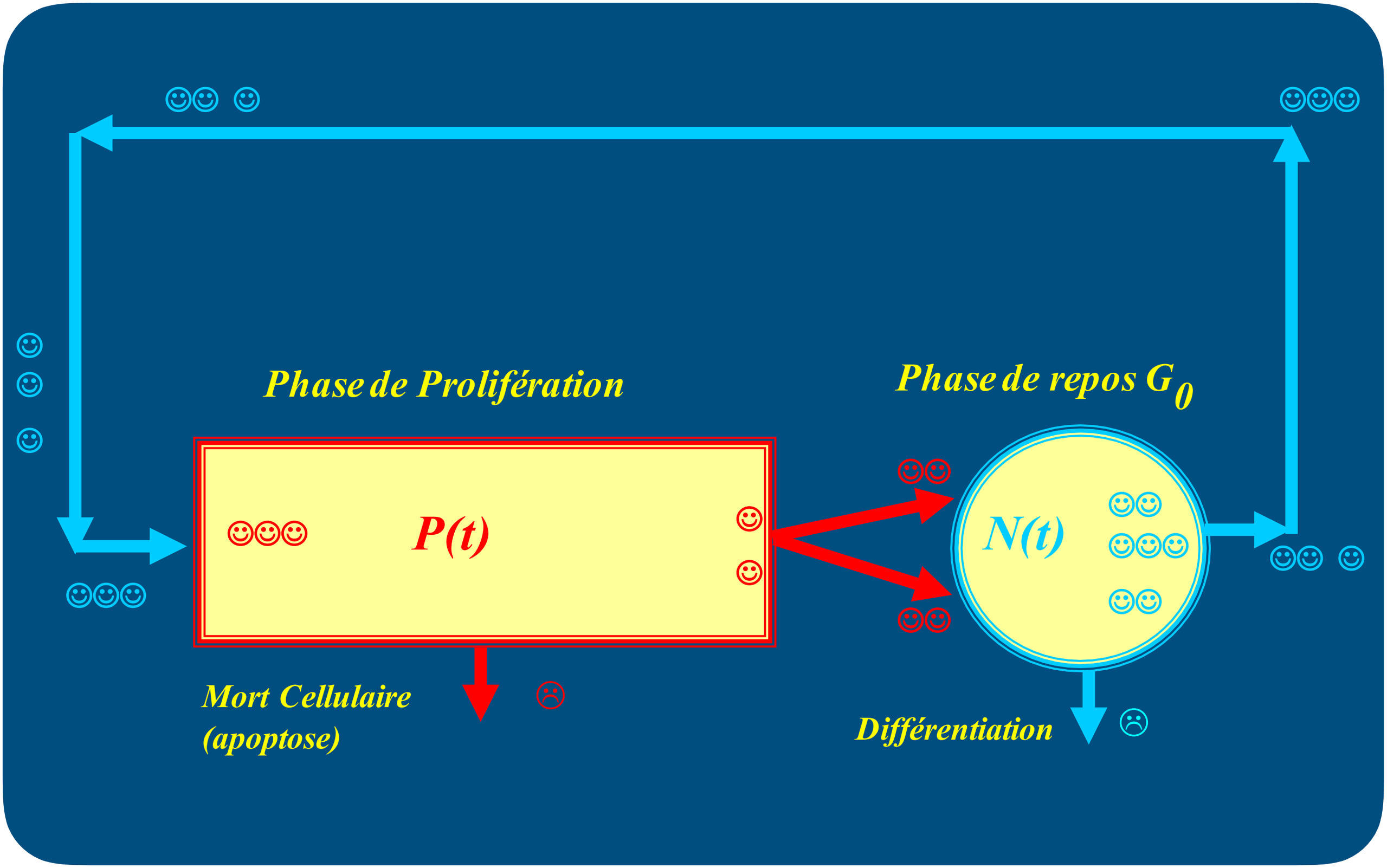
**Phase M (Mitose) :** la phase M est relativement courte, elle consiste en une division nucléaire (karyokinèse) et une division cytoplasmique (cytokinèse). Dans les plantes et les algues la cytokinèse est accompagnée par la formation d'une nouvelle paroi. La phase M a été structurée en 5 phases disctinctes connues sous le nom de prophase, prométaphase, métaphase, anaphase et télophase, conduisant à la cytokinèse.

## Phase de repos:

le terme post-mitotique est quelques fois utilisé pour se référer aux cellules au repos ou en sénescence. Les cellules non proliférantes entrent en général dans la phase de repos G0 à la phase G1 et peuvent rester quiescentes pendant une longue période, voire indéfiniment. (un exemple le plus courant est le neurone). C'est également le cas pour les cellules pleinement différenciées.

La sénescence cellulaire quant à elle est un état qui apparait en réponse à un défaut dans l'ADN ou une dégradation qui rendrait les cellules filles non viables; c'est en général une alternative biologique qui amène à l'auto-destruction d'une telle cellule par APOPTOSE.

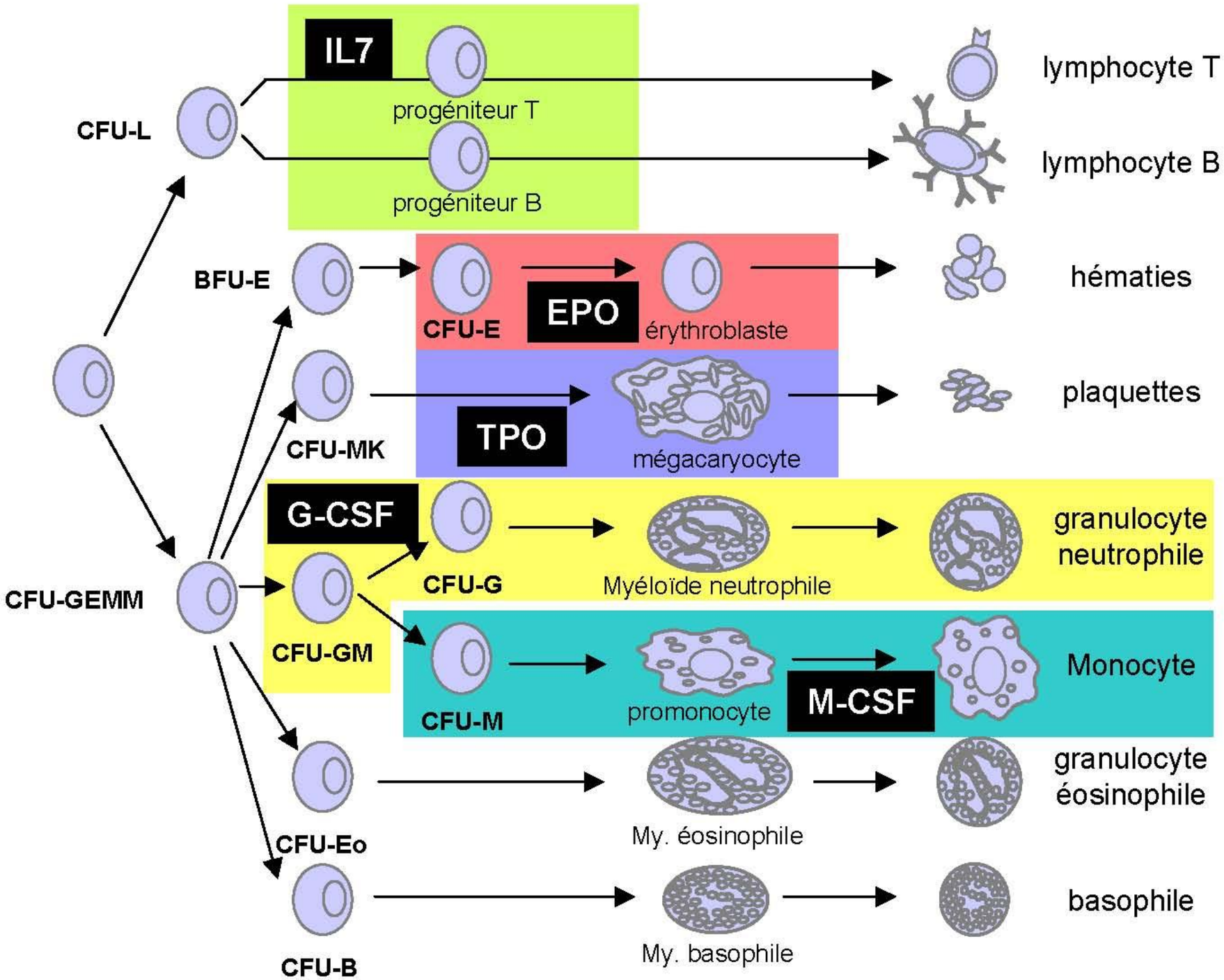
# Le cycle cellulaire

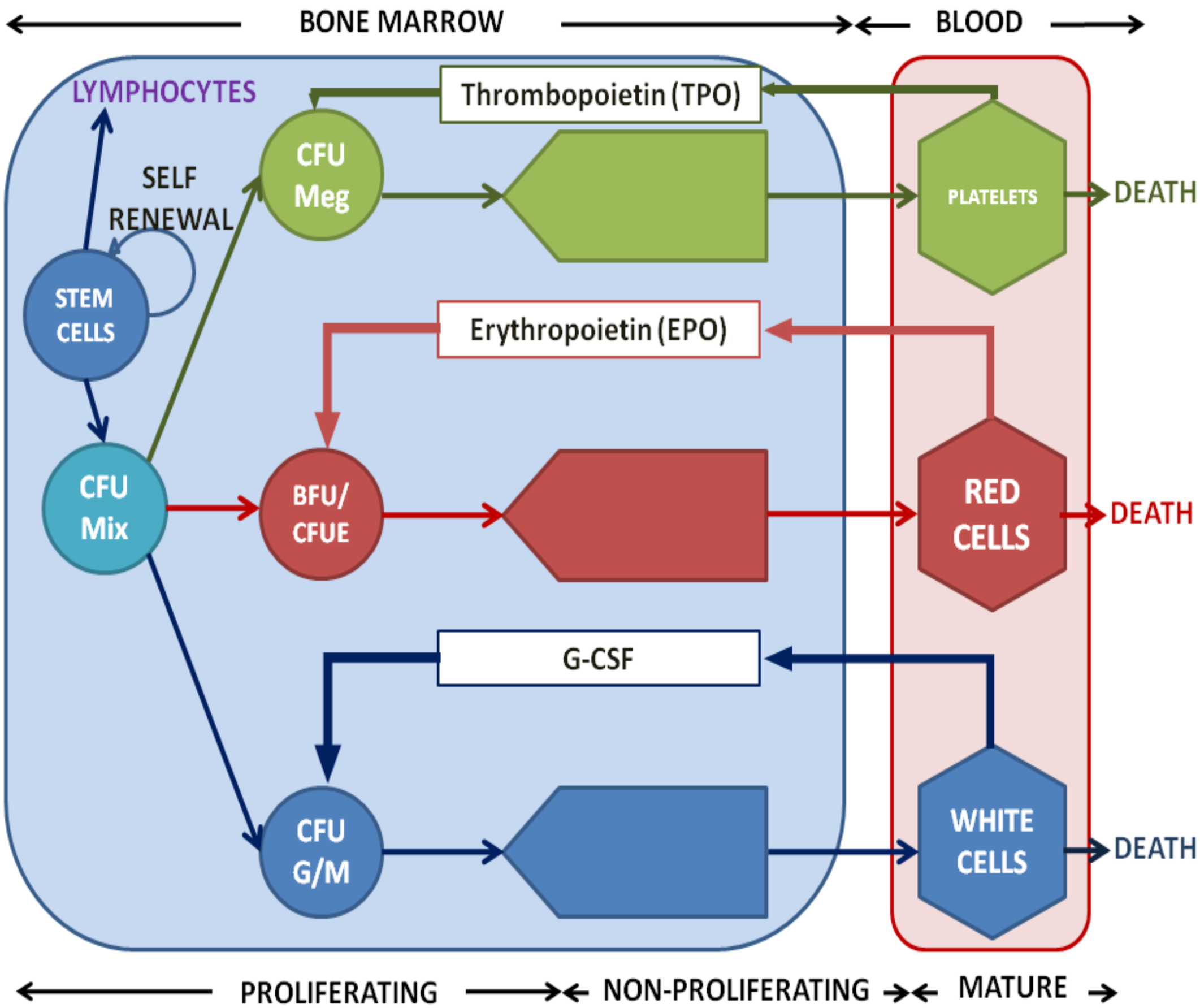


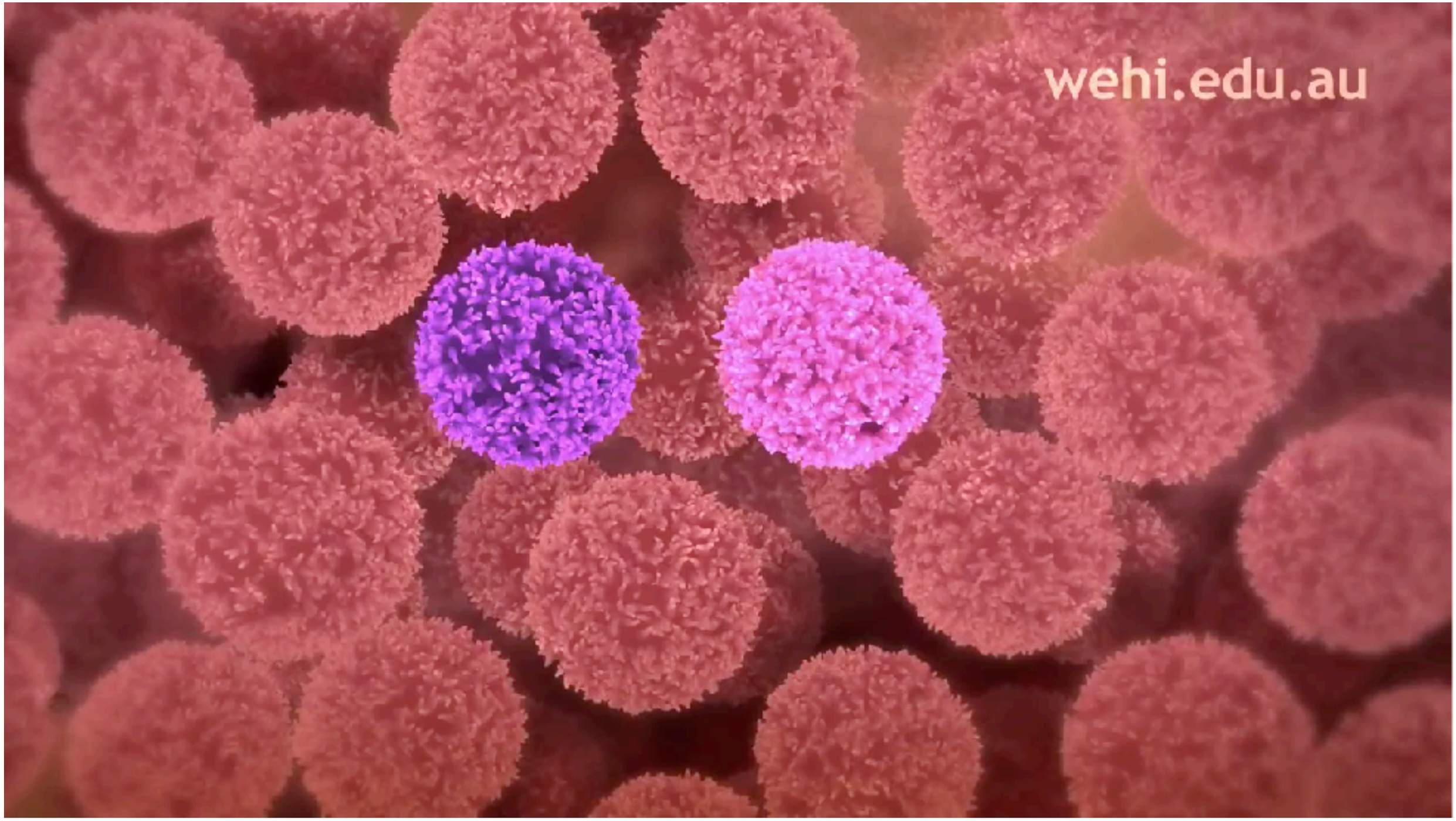
# Comment contrôler et où?

# Les facteurs de croissance

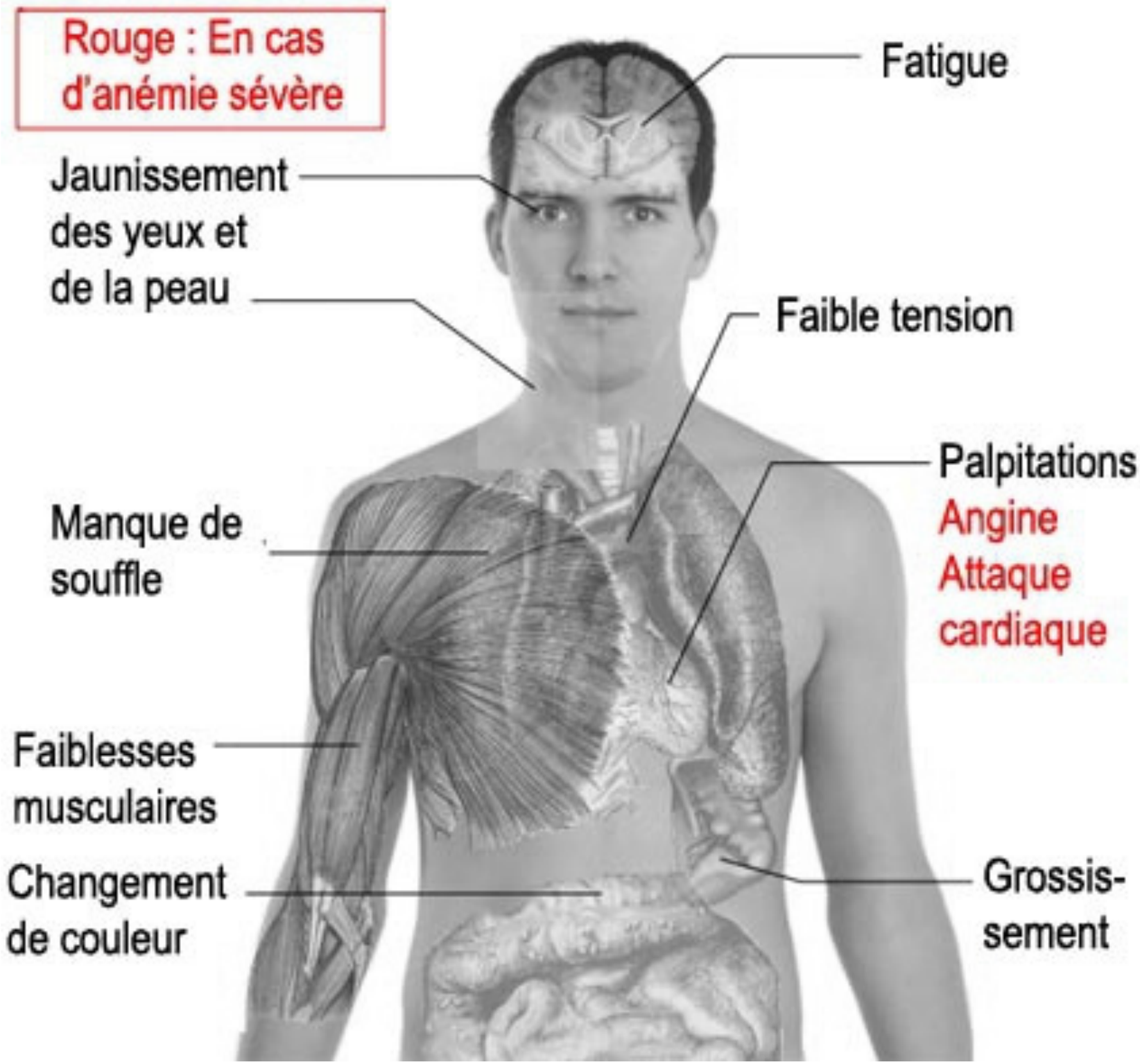
Exples: **IL-7** « interleukine 7 », **EPO** « erythropoïétine », **TPO** « thrombopoïétine », **G-CSF** « granulocyte colony stimulating factor », **M-CSF** « monocyte colony stimulating factor »



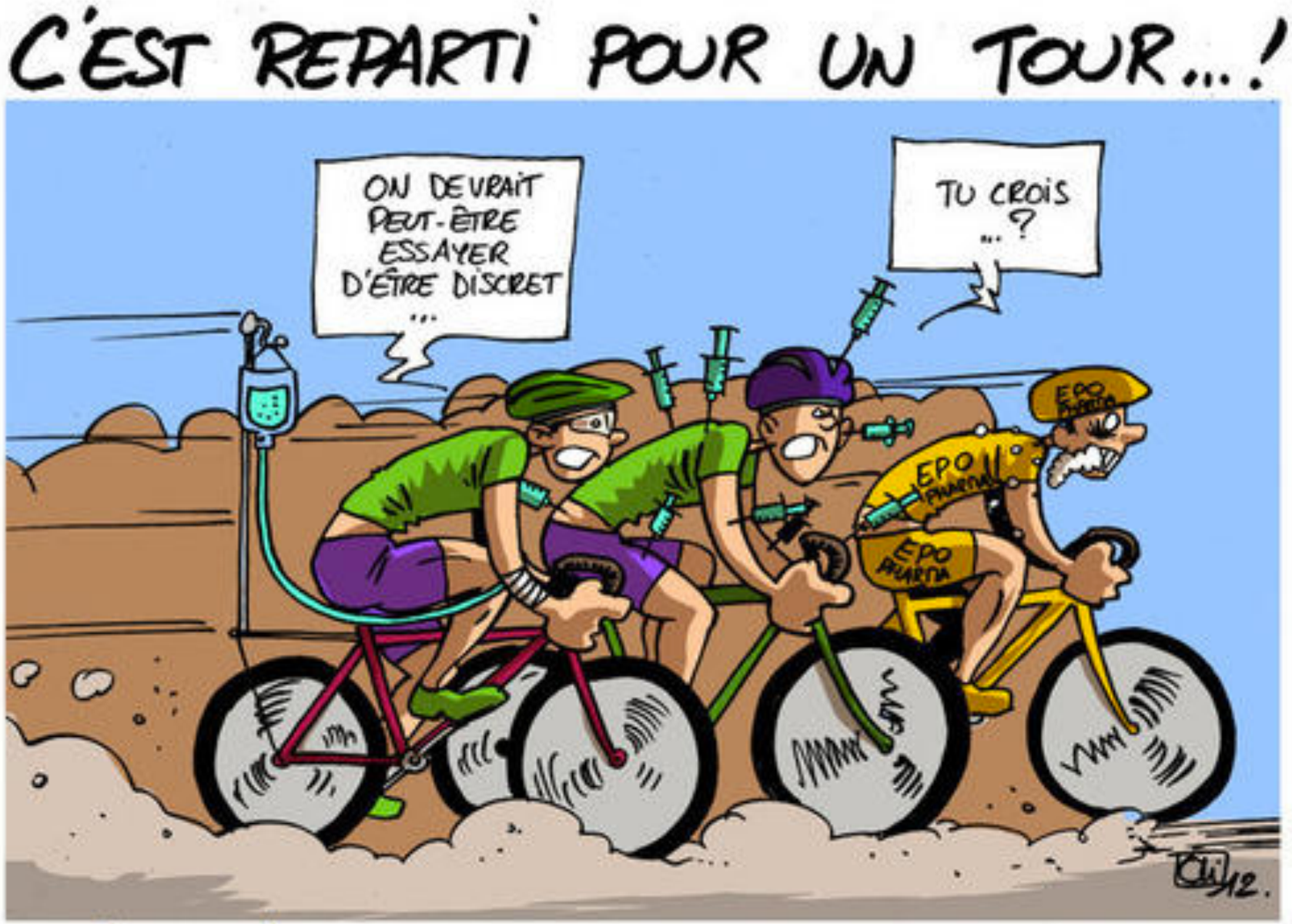

BONE MARROW
BLOOD
LYMPHOCYTES
Thrombopoietin (TPO)
SELF
RENEWAL
CFU
Meg
PLATELETS
DEATH
STEM
CELLS
Erythropoietin (EPO)
CFU
Mix
BFU/
CFUE
RED
CELLS
DEATH
G-CSF
CFU
G/M
WHITE
CELLS
DEATH
PROLIFERATING
NON-PROLIFERATING
MATURE


wehi.edu.au

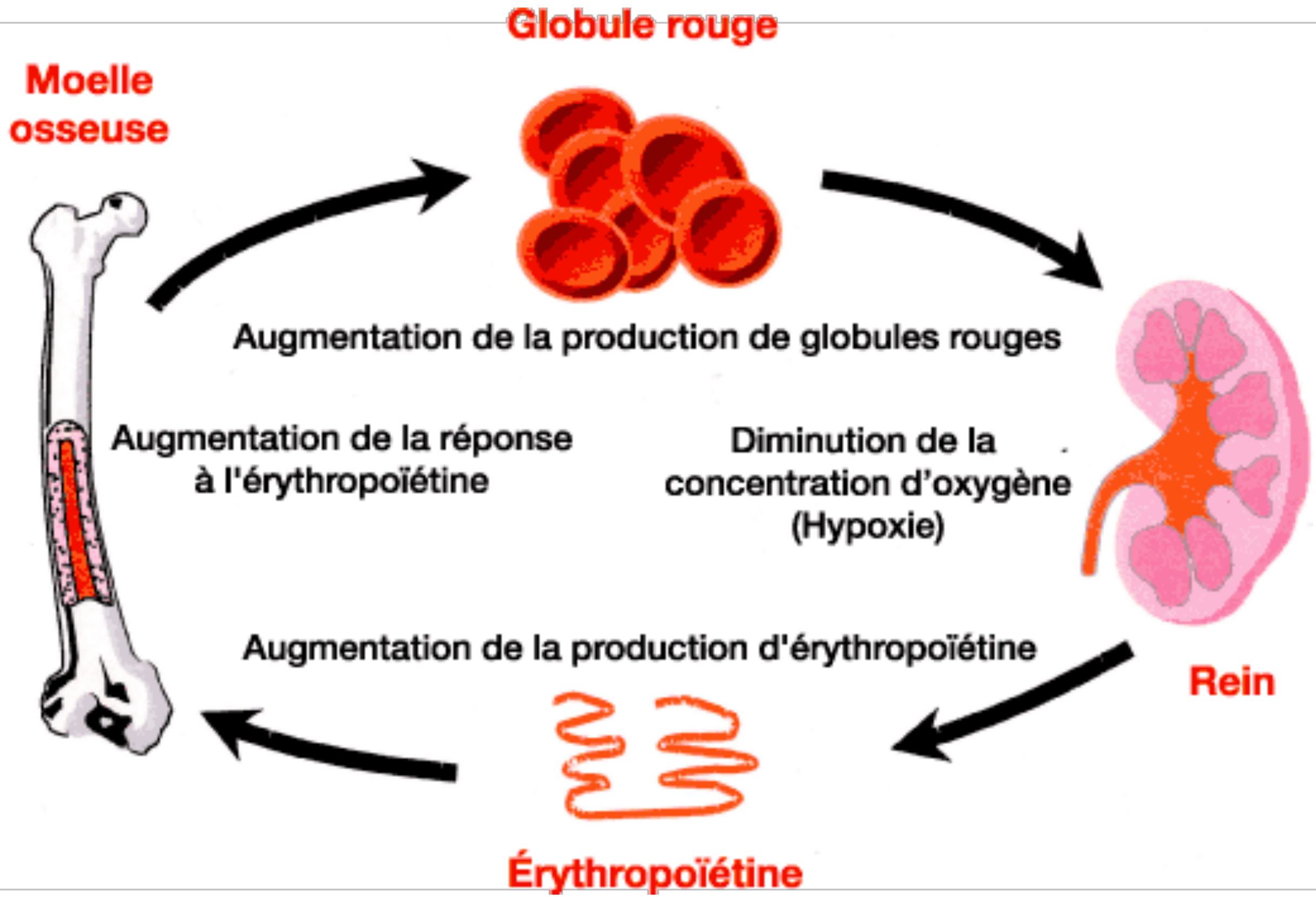
# L'anémie: Les symptomes



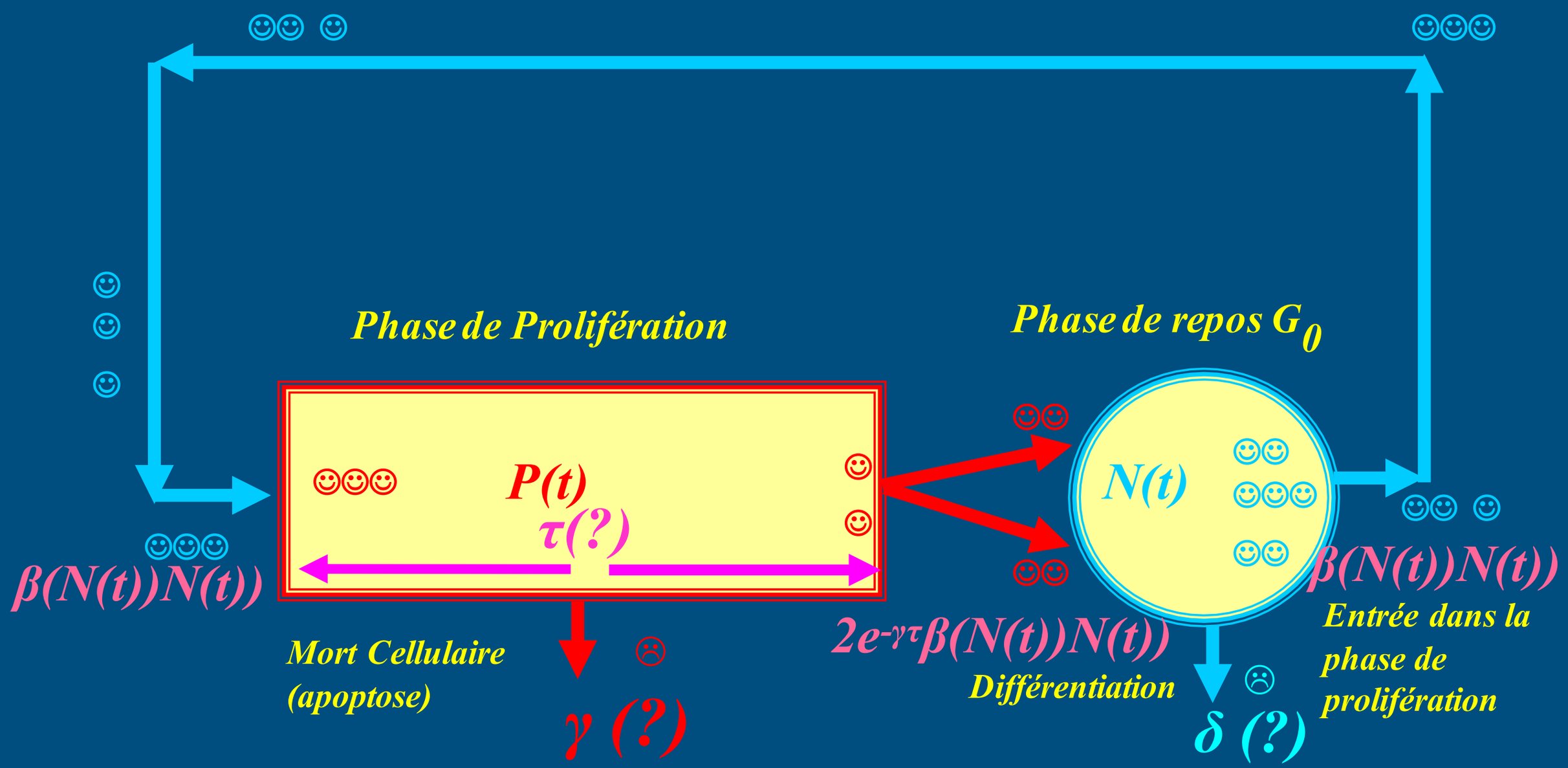
# EPO
# comment ça marche ?



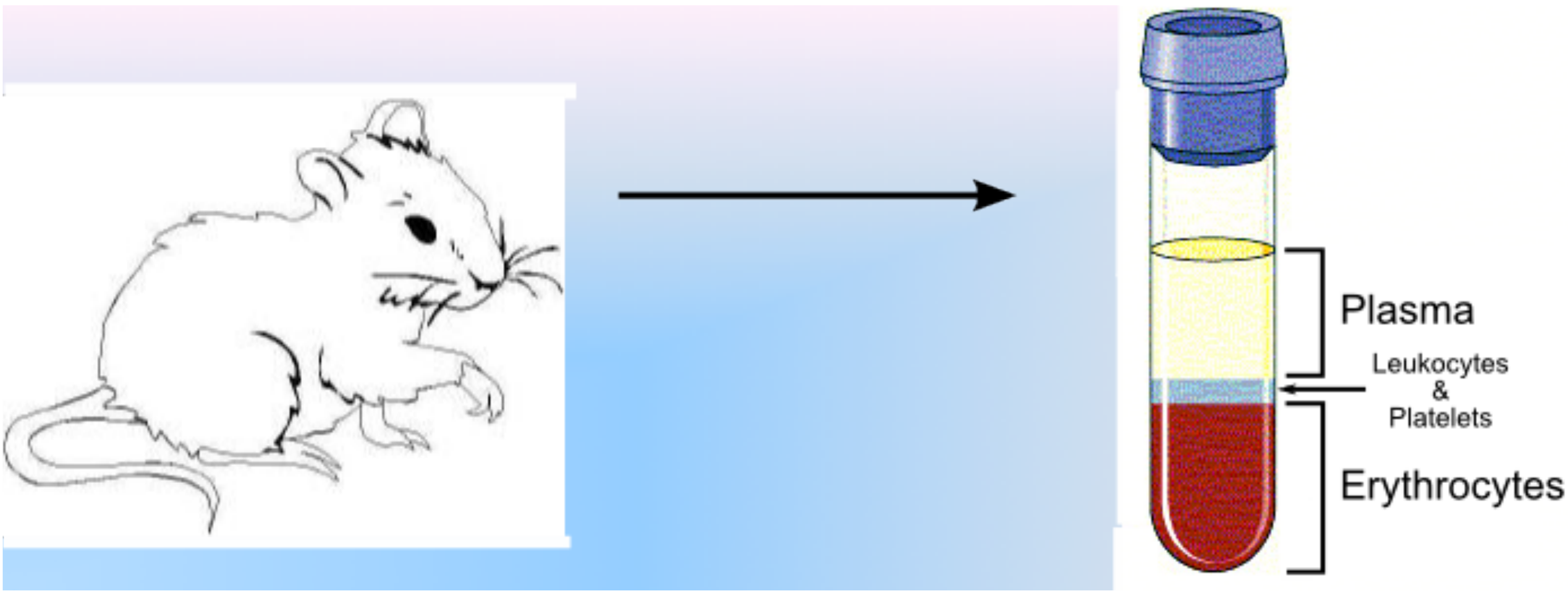

www.humeurs.be


Globule rouge
Moelle osseuse
Augmentation de la production de globules rouges
Augmentation de la réponse à l'érythropoïétine
Diminution de la concentration d'oxygène (Hypoxie)
Augmentation de la production d'érythropoïétine
Rein
Érythropoïétine

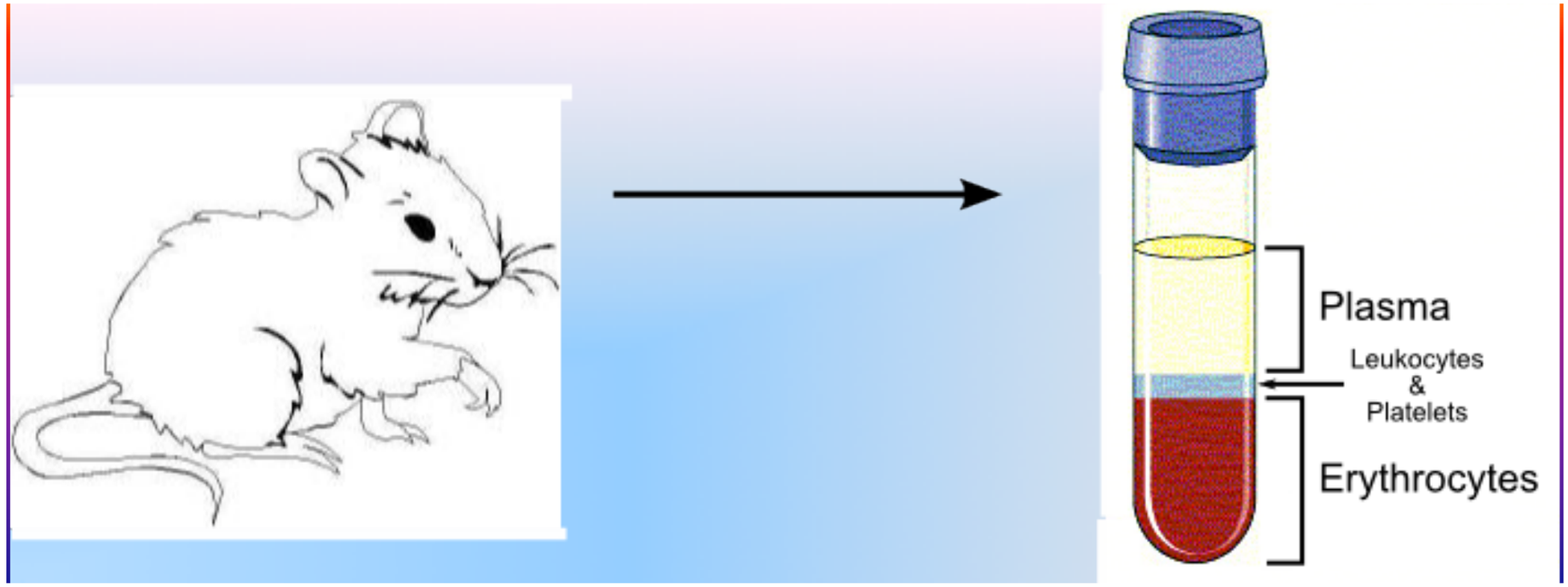
# Présentation des paramètres du cycle cellulaire

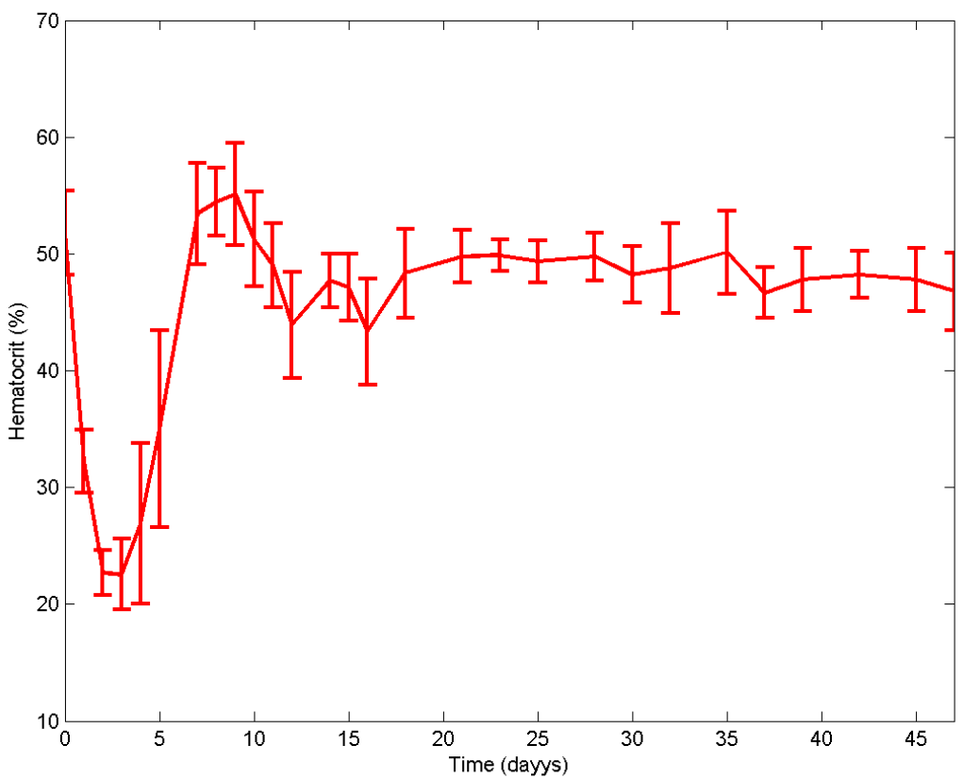


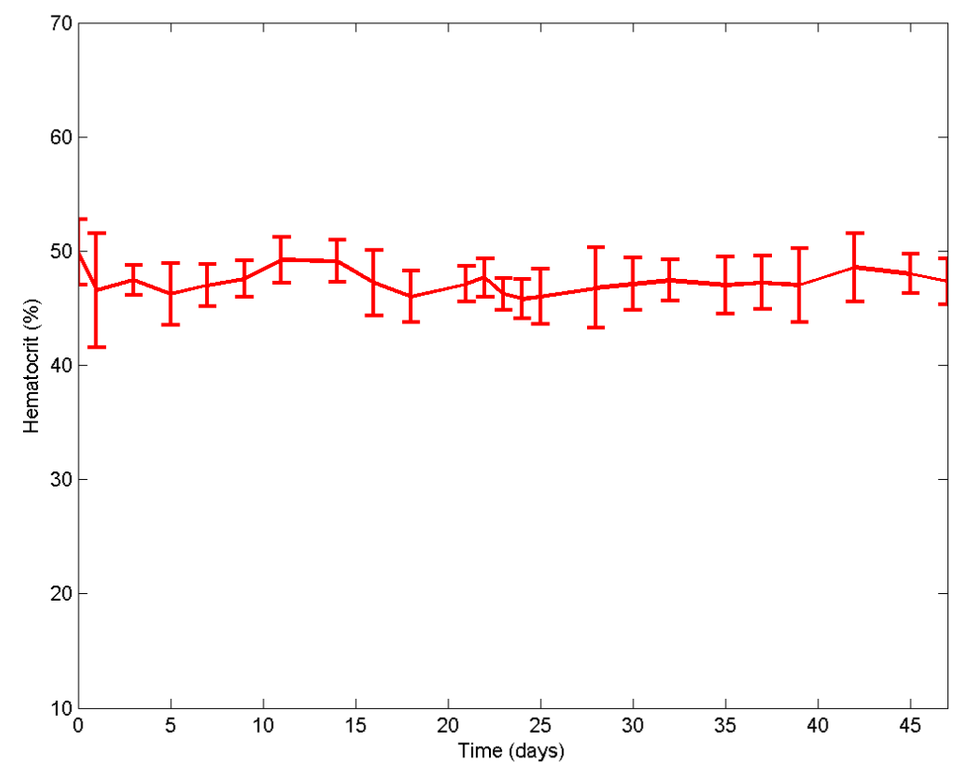
# EPO
# comment réagir à une perte de sang ?

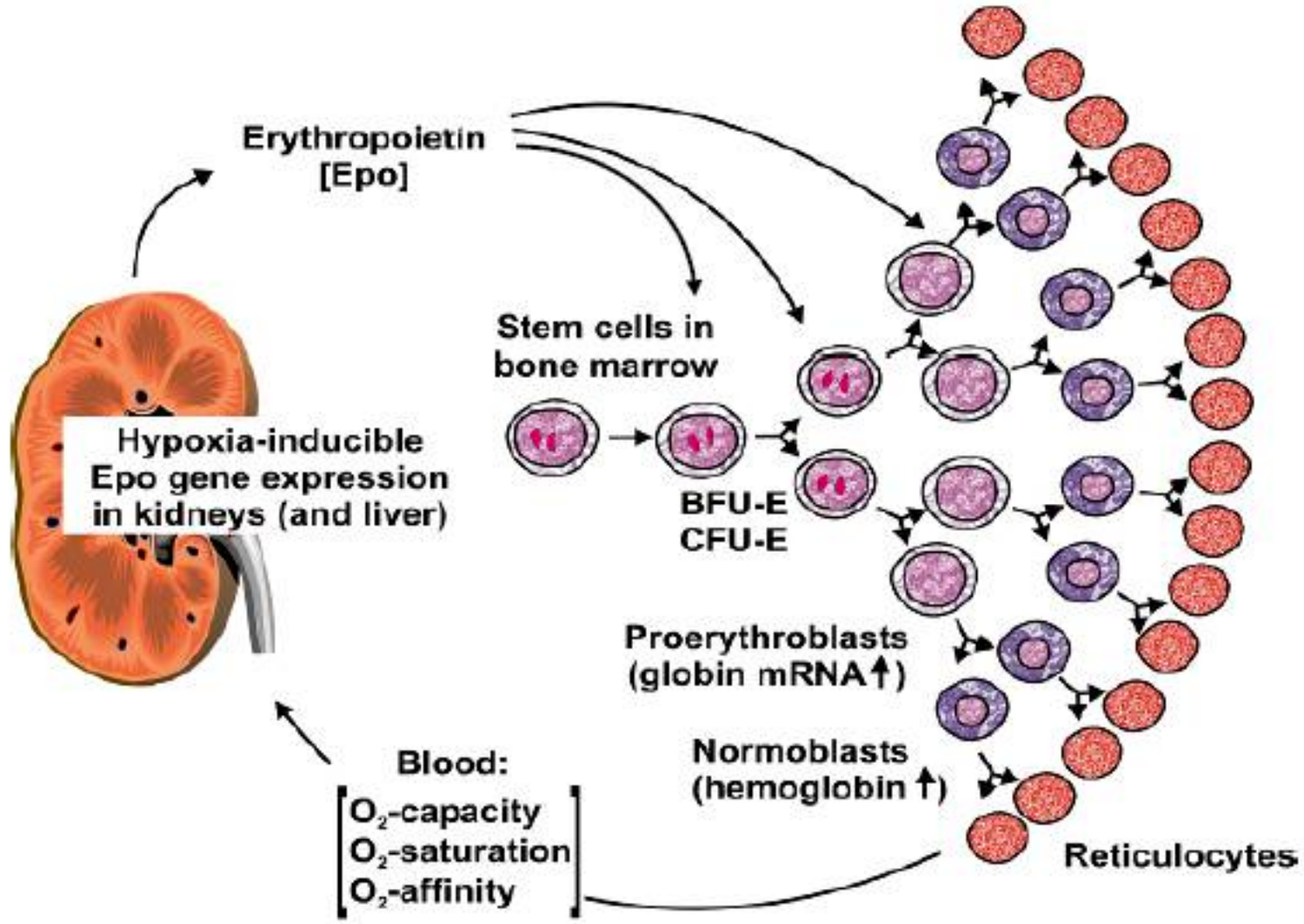


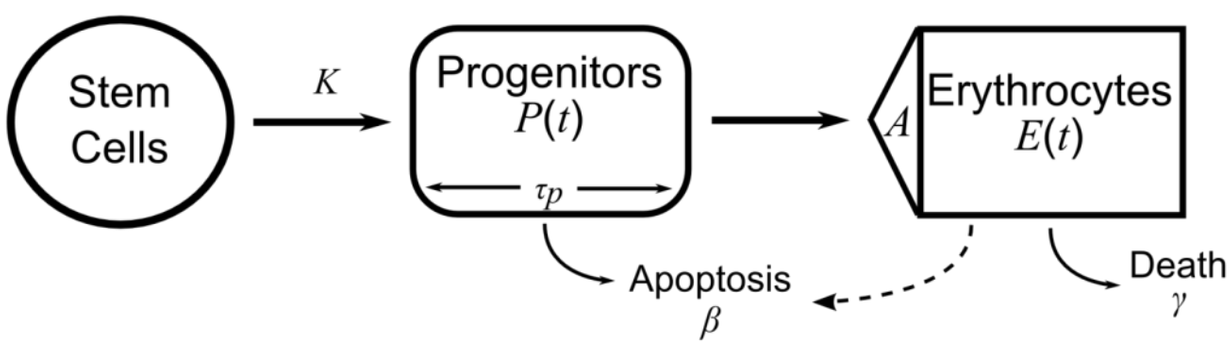

# Phénylhydrazine


Plasma
Leukocytes
&
Platelets
Erythrocytes


Hematocrit (%)
Time (dayys)
70
60
50
40
30
20
10
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45


Hematocrit (%)
Time (days)
70
60
50
40
30
20
10
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45



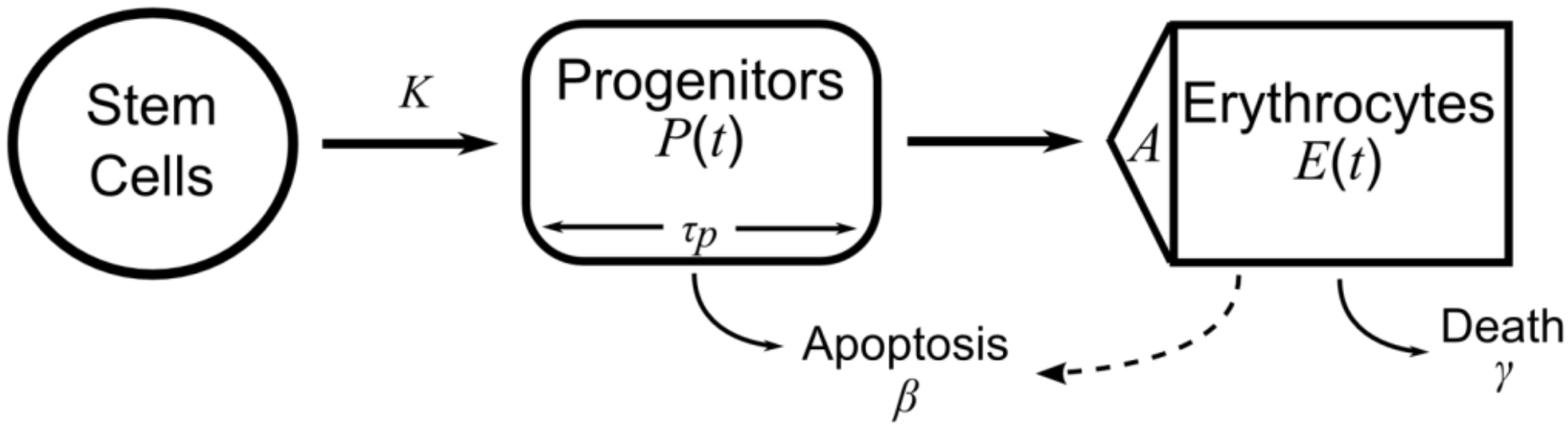




$$\frac{dP}{dt}(t) = -\beta(E(t))P(t) + K\left[1 - \exp\left(-\int_{t-\tau_P}^{t} \beta(E(s))ds\right)\right]$$

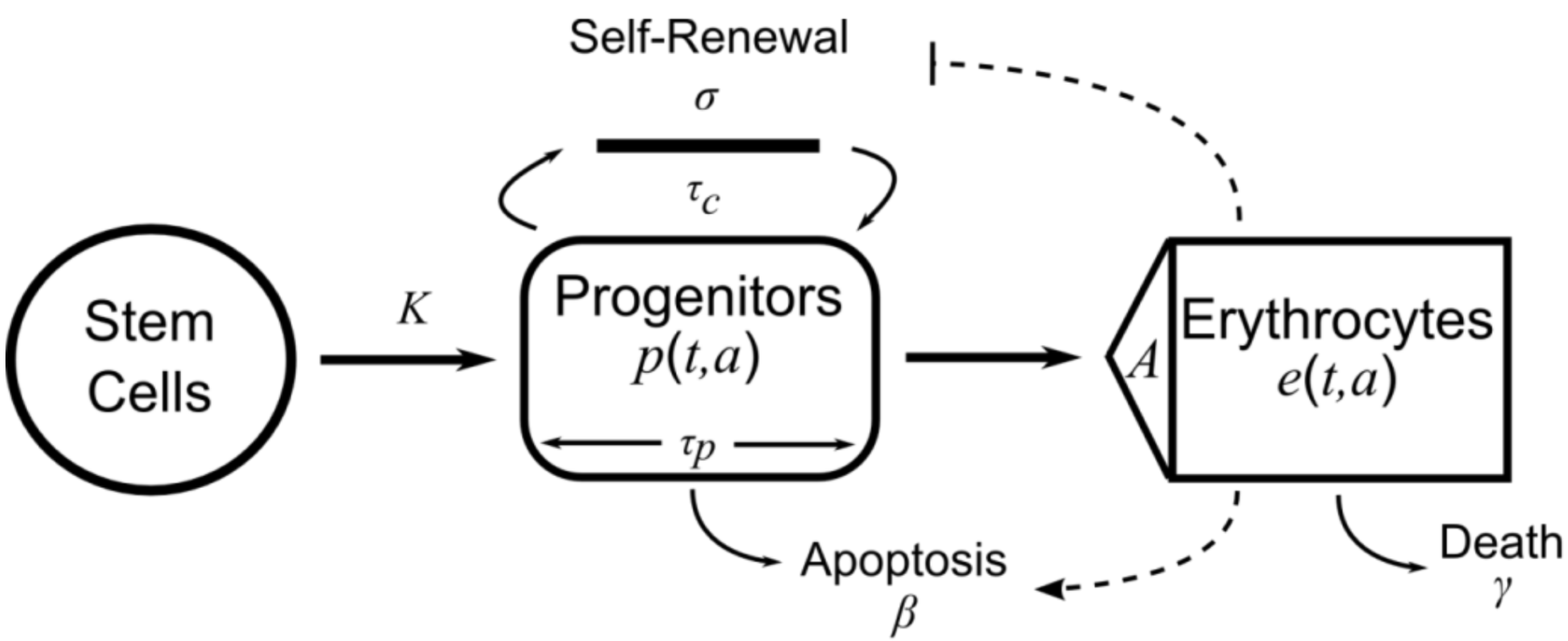
$$\frac{dE}{dt}(t) = -\gamma(E(t)) + AK\exp\left(-\int_{t-\tau_P}^{t} \beta(E(s))ds\right)$$

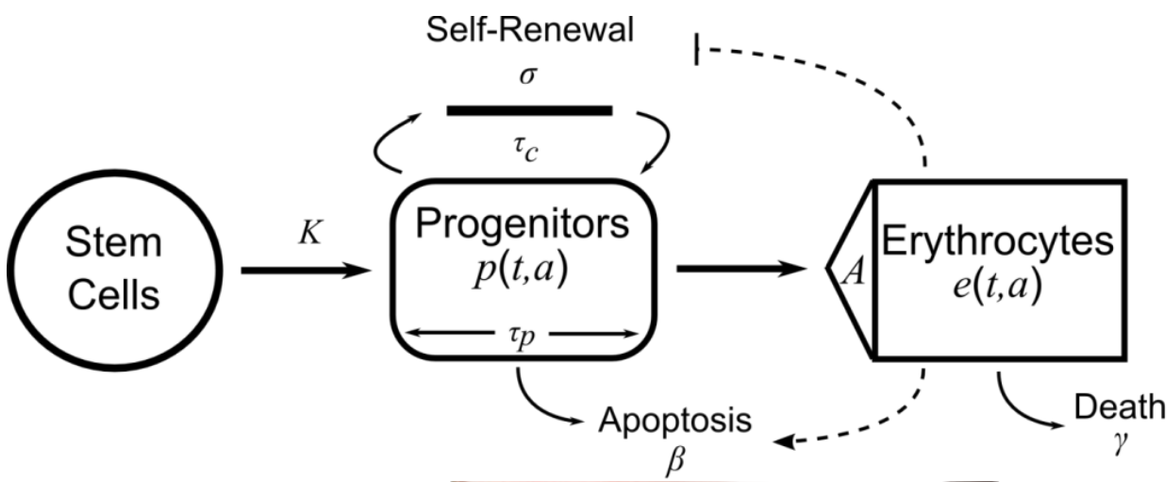
# Premier modèle, trop simple

# Modèle 1




# Modèle 2





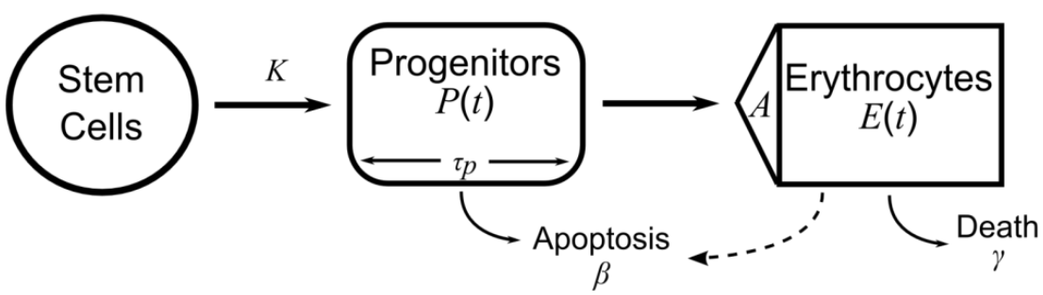

$$
\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}P}{\mathrm{d}t}(t) = & -[\beta(E(t)) + \sigma(E(t))]P(t) \\
& + K + 2\sigma(E(t-\tau_c))P(t-\tau_c) \\
& \times \exp\left(-\int_{t-\tau_c}^{t} \beta(E(s))\,\mathrm{d}s\right) \\
& - \left[K + 2\sigma(E(t-\tau_p-\tau_c))P(t-\tau_p-\tau_c)\right. \\
& \times \left.\exp\left(-\int_{t-\tau_p-\tau_c}^{t-\tau_p} \beta(E(s))\,\mathrm{d}s\right)\right] \\
& \times \exp\left(-\int_{t-\tau_p}^{t} (\beta(E(s)) + \sigma(E(s)))\,\mathrm{d}s\right)
\end{aligned}
$$

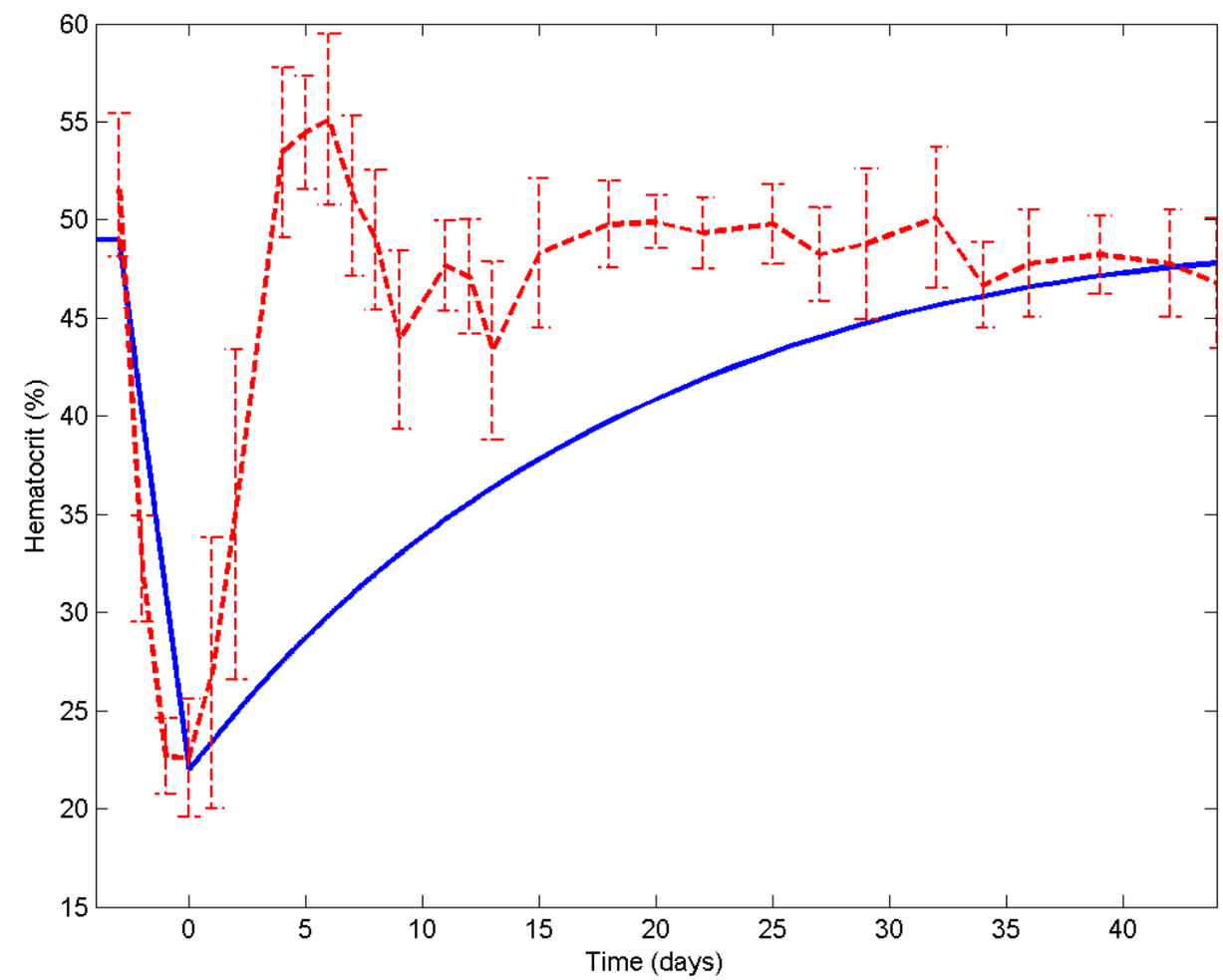
$$
\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}t}(t) = & -\gamma E(t) + A\,\exp\left(-\int_{t-\tau_p}^{t} (\beta(E(s)) + \sigma(E(s)))\,\mathrm{d}s\right) \\
& \times \left[K + 2\sigma(E(t-\tau_p-\tau_c))P(t-\tau_p-\tau_c)\right. \\
& \times \left.\exp\left(-\int_{t-\tau_p-\tau_c}^{t-\tau_p} \beta(E(s))\,\mathrm{d}s\right)\right]
\end{aligned}
$$

# Données expérimentales ‘biologiquement réalistes’

## Nombre de globules rouge trop faible mais mortalité plus forte

## Modèle 1

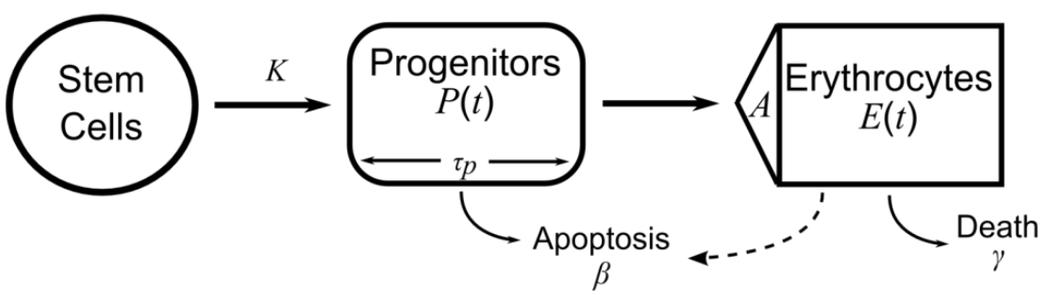


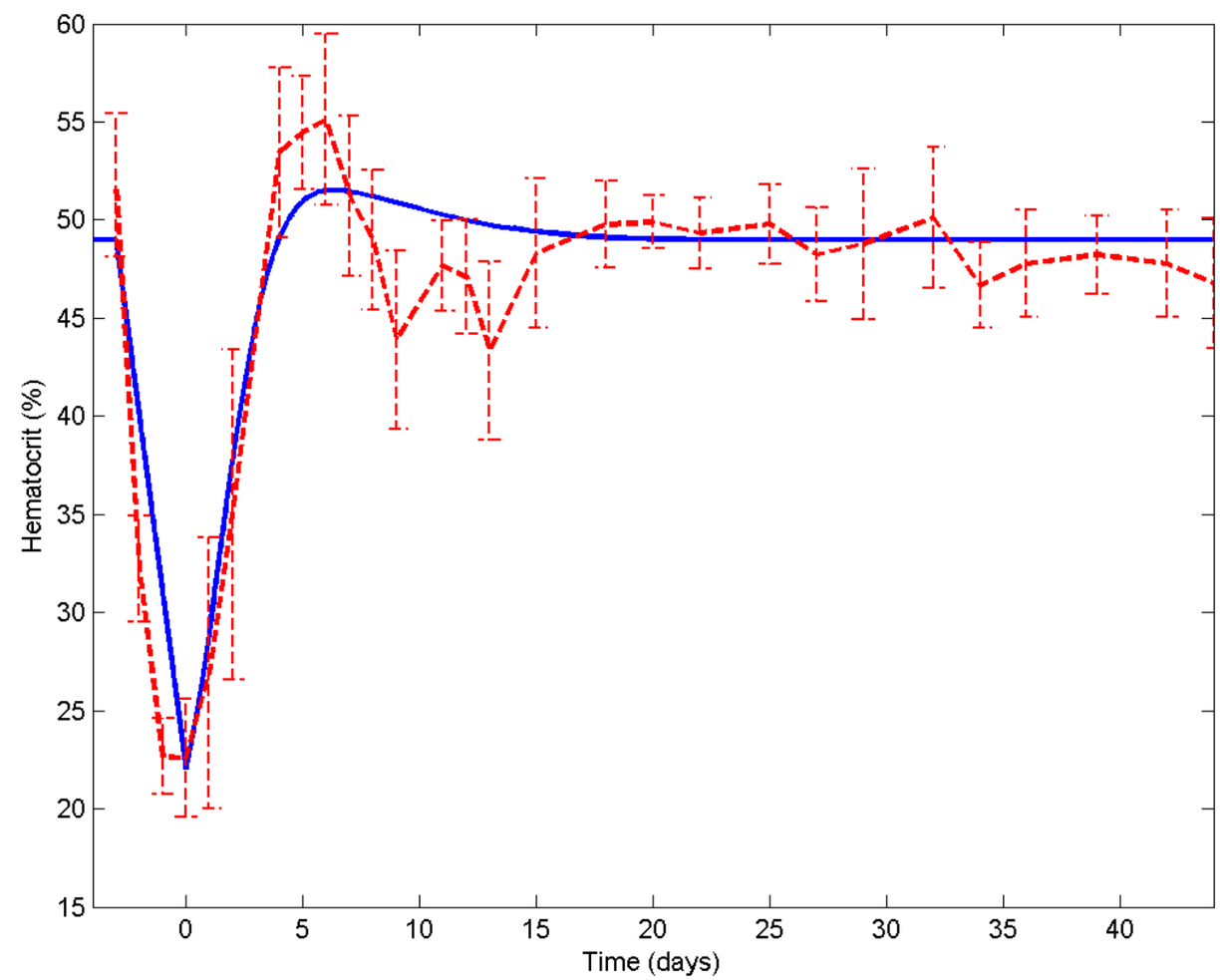



# Données expérimentales ‘biologiquement non réalistes’

## Nombre de globules rouge trop faible

## Modèle 1

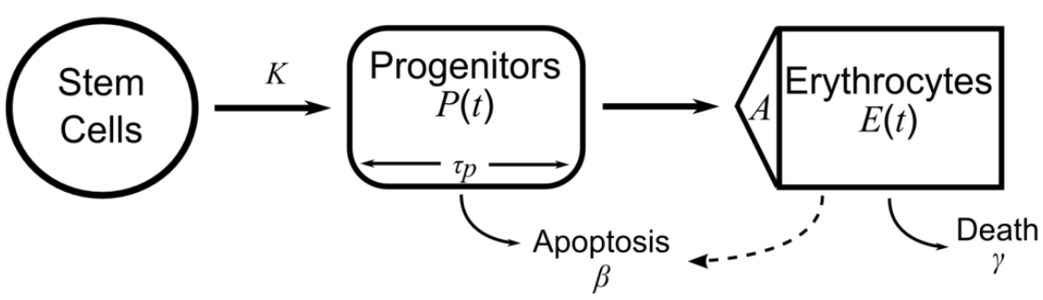


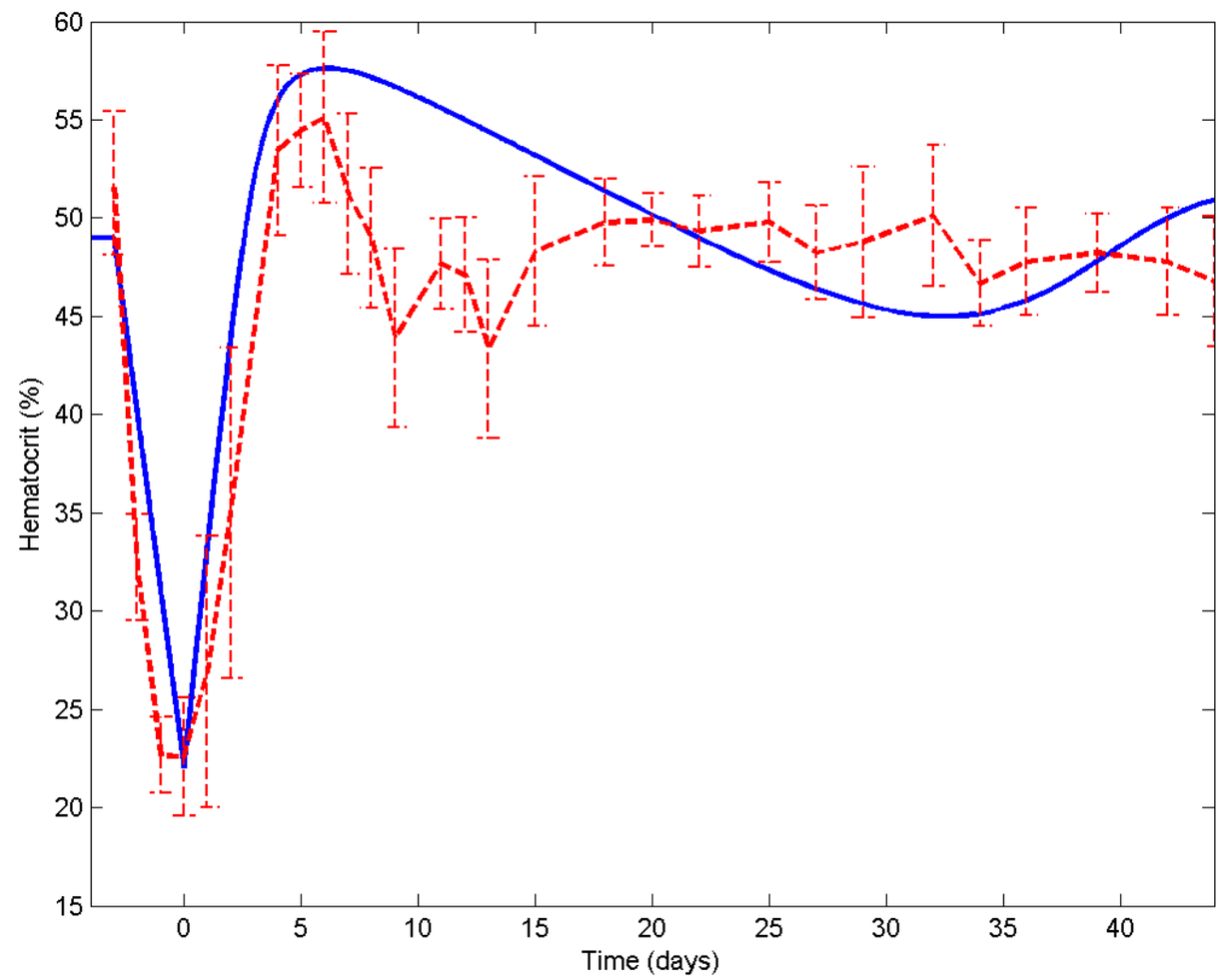



# Données expérimentales ‘biologiquement non réalistes’

## Nombre de globules rouge trop faible mais mortalité plus forte

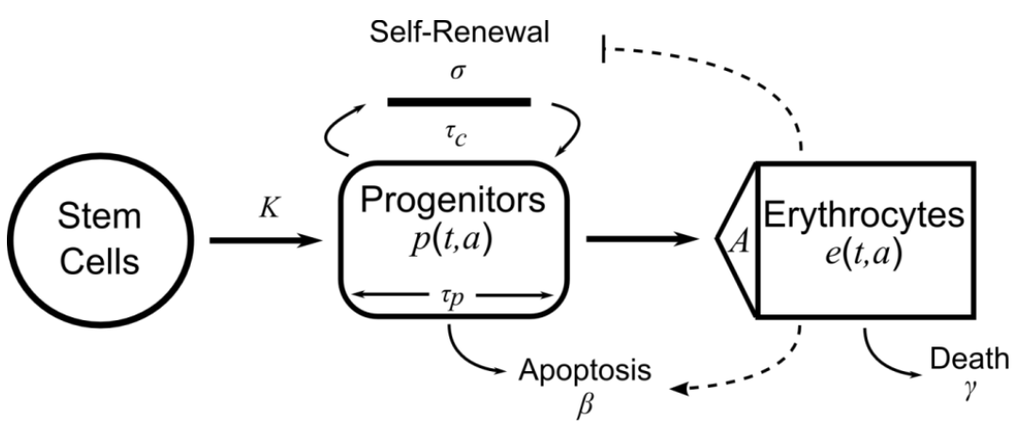
## Modèle 1

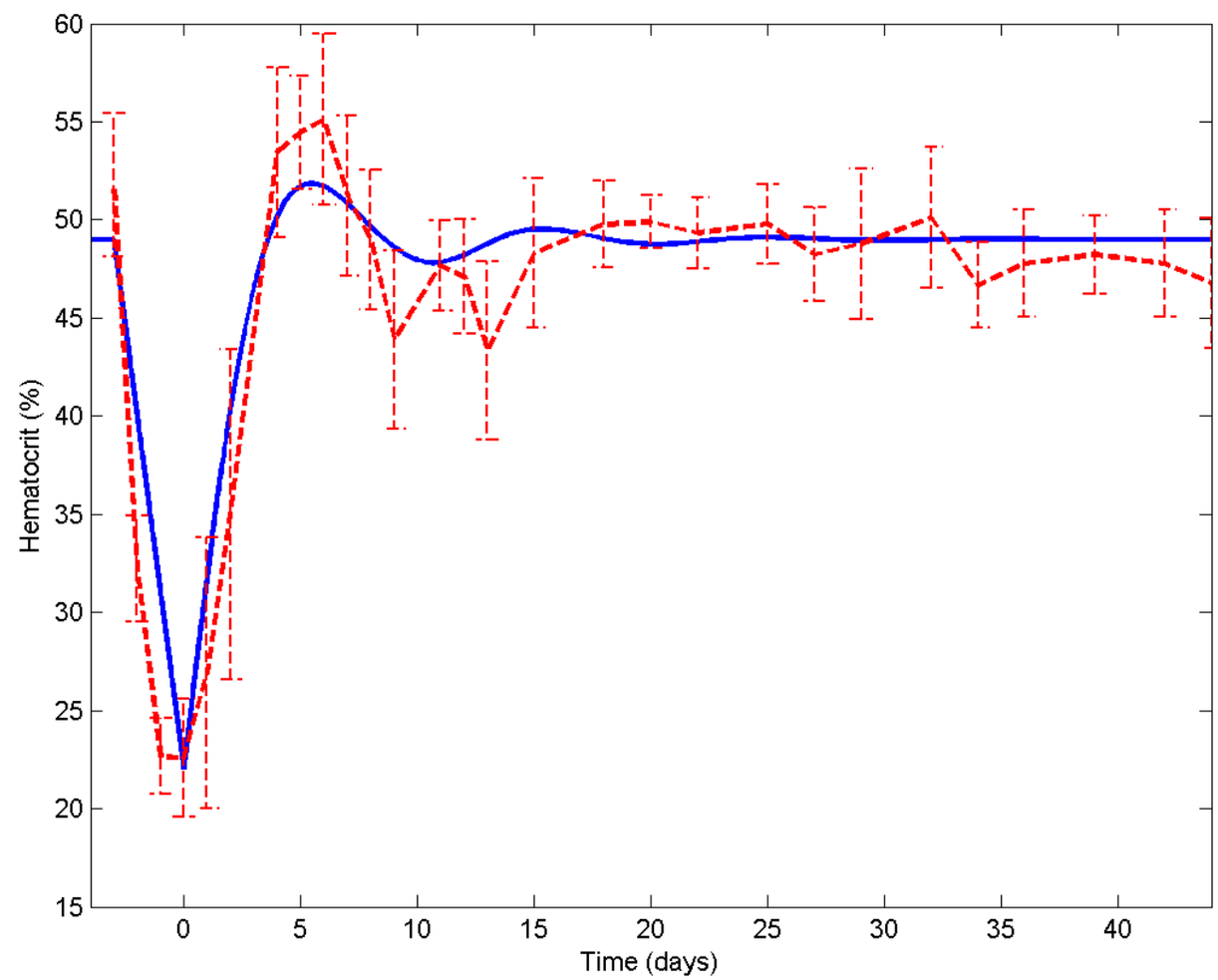


# Données expérimentales ‘biologiquement réalistes’

## Modèle 2

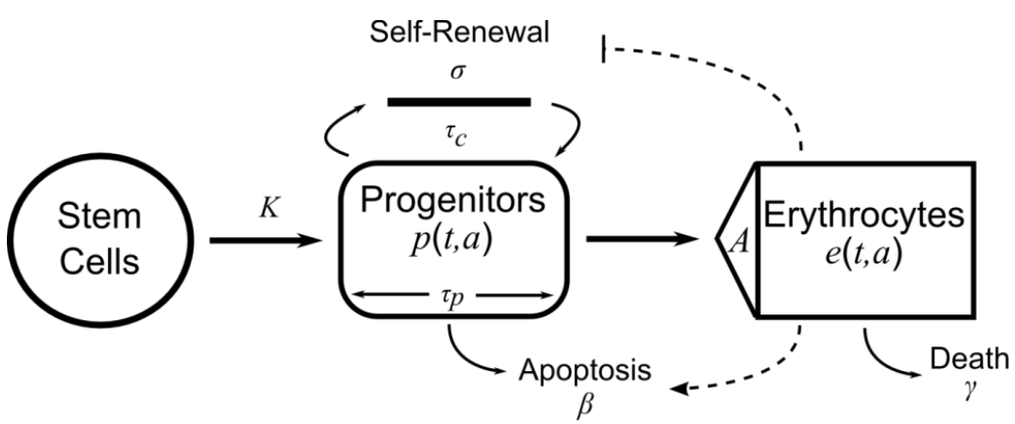


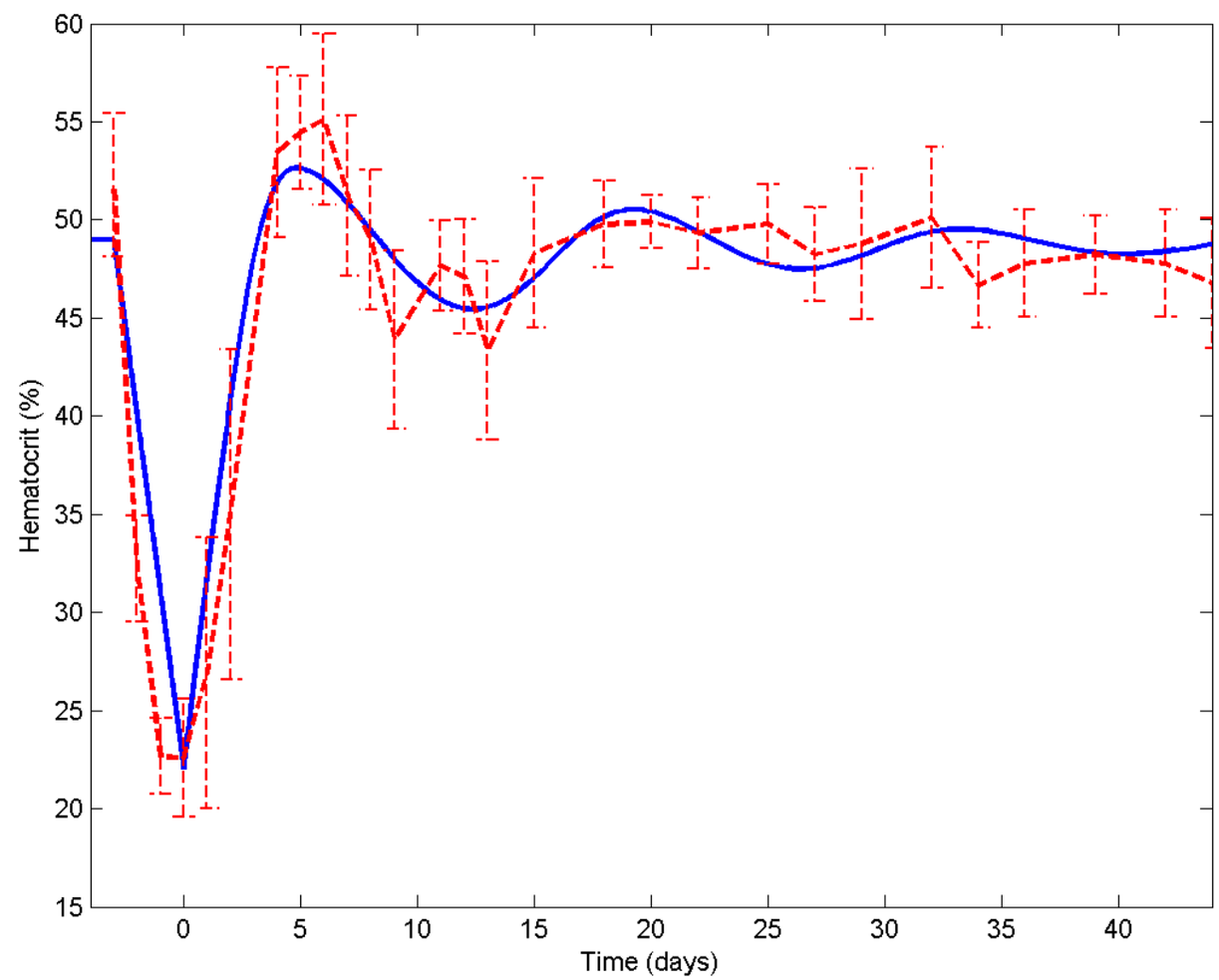



# Données expérimentales ‘biologiquement réalistes’

## et mortalité accrue

## Modèle 2



# Un succès de la modélisation qui amène à d’autres questions…

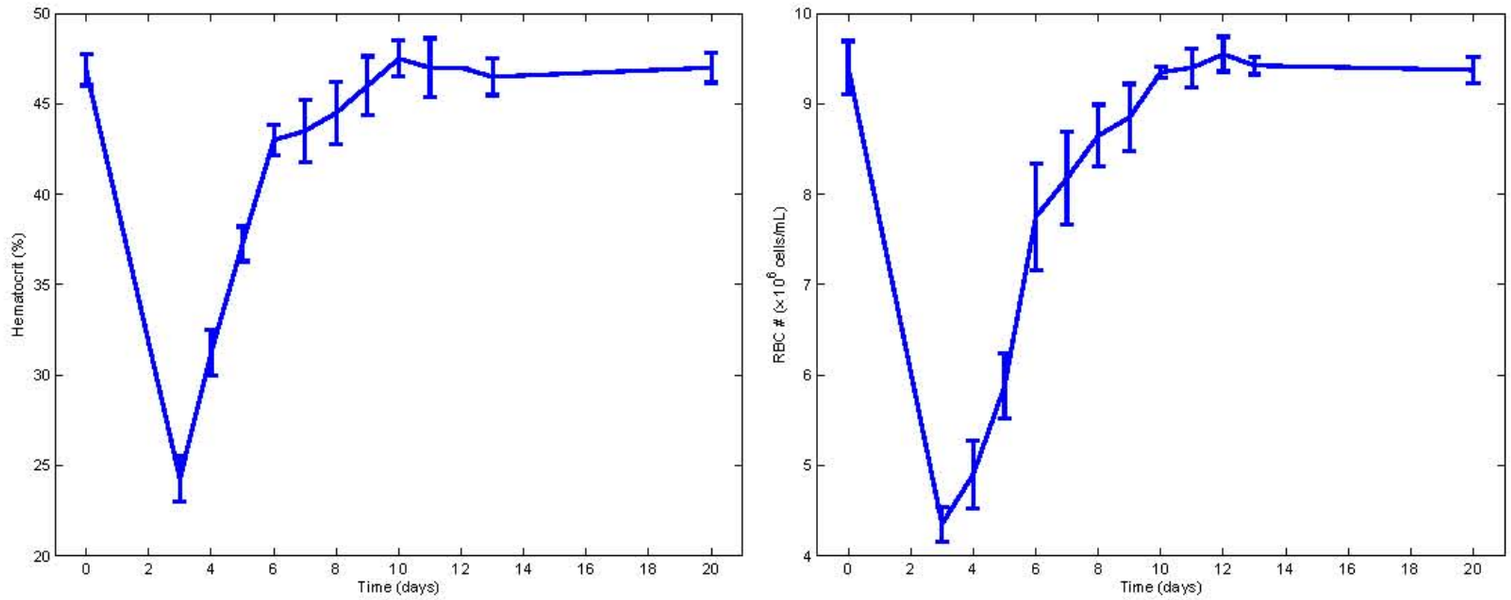



FIG. 1 – Données de Mark Koury. Gauche : Hématocrite. Droite : RBC count ($\times 10^6$ cells.mL$^{-1}$).

# Saignement

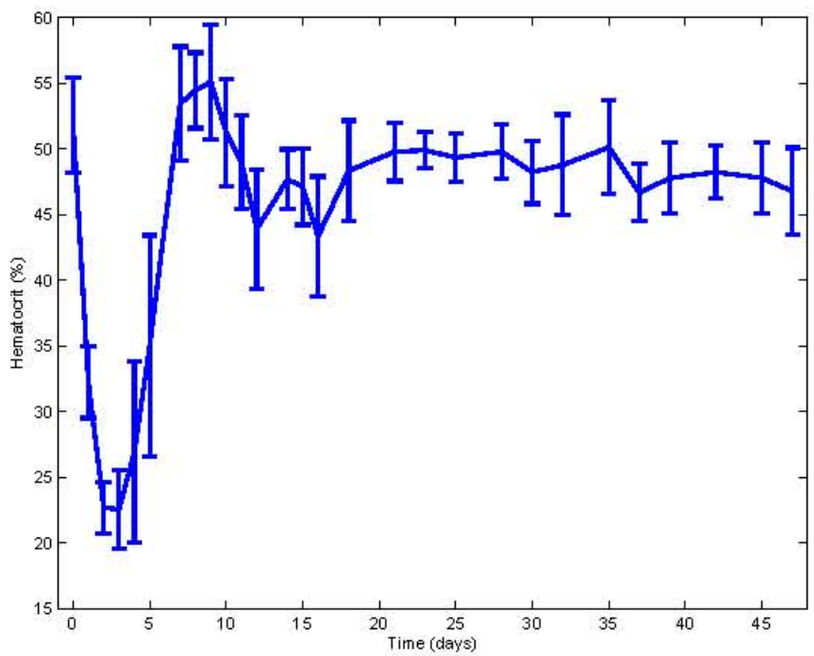
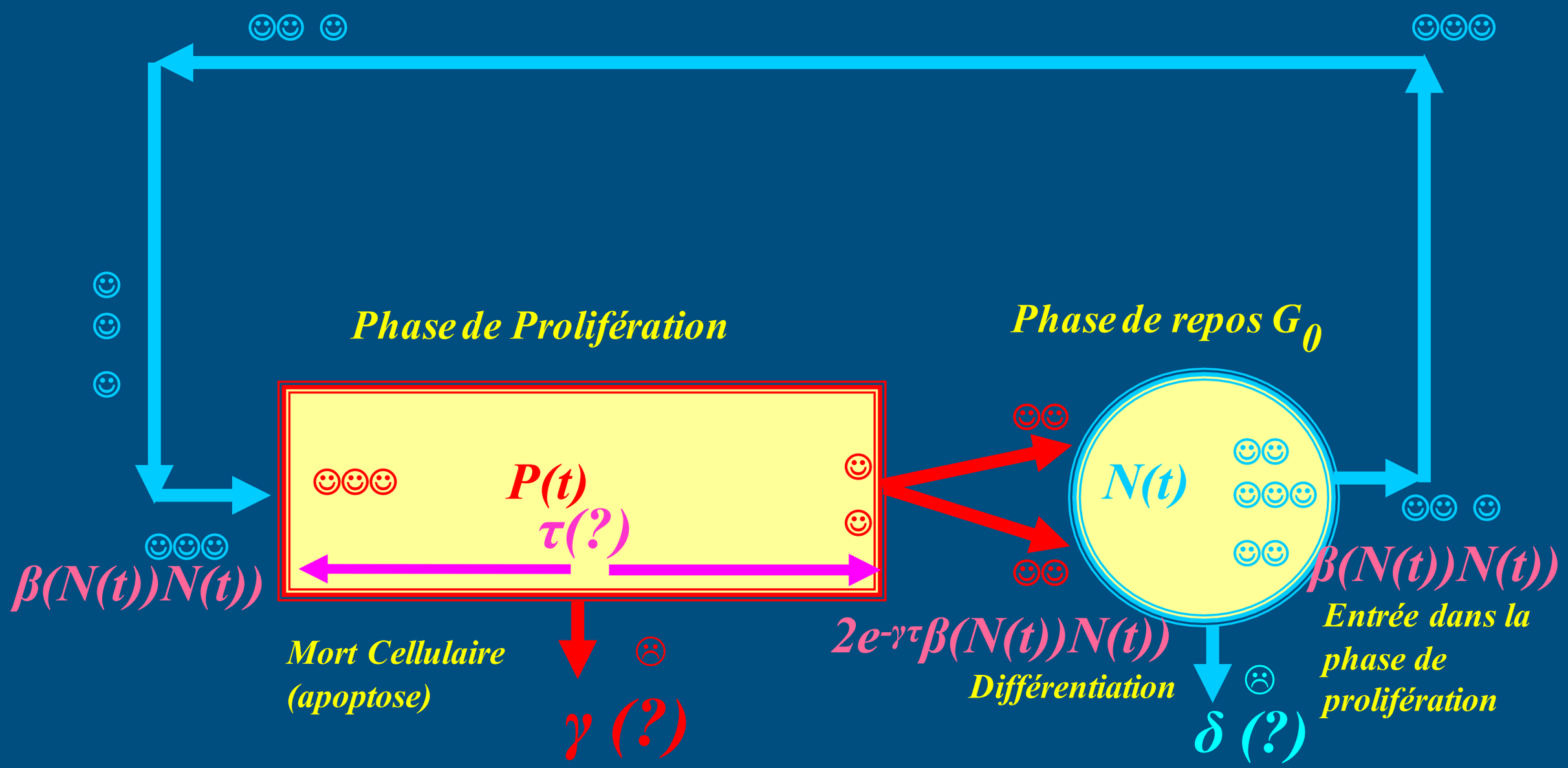



FIG. 2 – Données de notre groupe

# phénylhydrazine

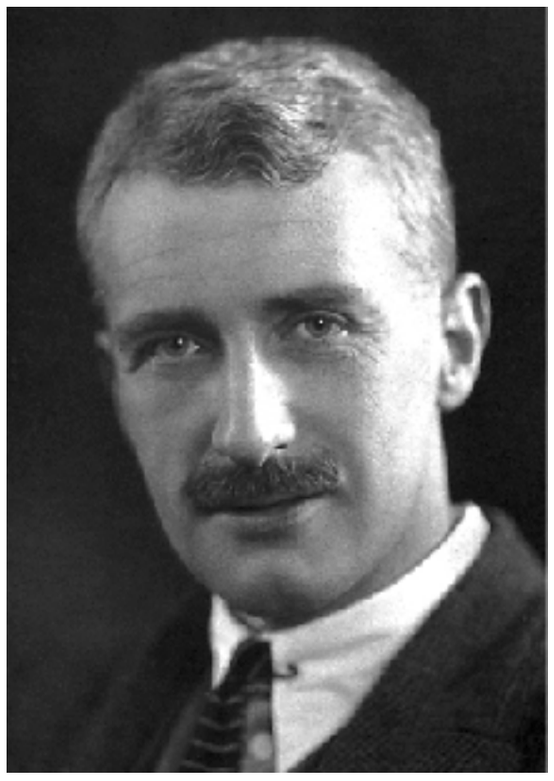
# Présentation des paramètres du cycle cellulaire



# Comment définit-on en général les fonctions de contrôle?
# Rétro-contrôle positif –rétro-contrôle négatif

Michaelis
(Leonor)

Menten
(Maud)



Hill
(Archibald Vivian)

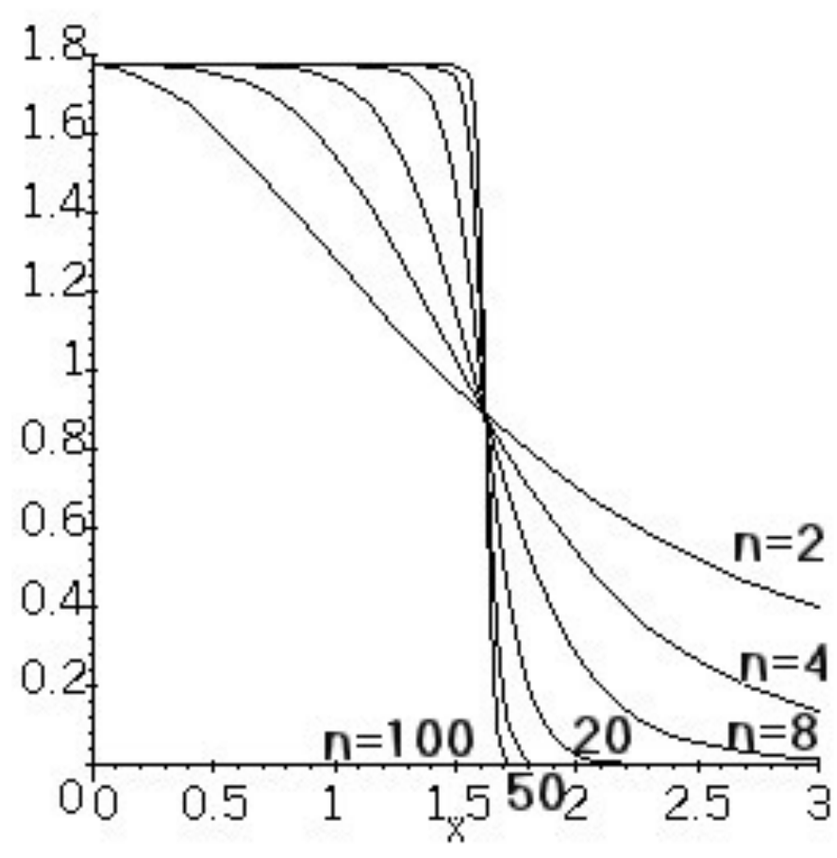
# Expression de β(N)

$$\beta(N) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + N^n}$$

Où - βo est le taux maximum de tous les mouvements allant de Go vers la prolifération

- Θ est la population de cellules en Go pour laquelle le taux de cellules en mouvement de Go vers la prolifération est de ½ sa valeur maximum βo

- n caractérise la sensibilité du taux d'entrée β par rapport aux changements de taille de Go



# 2-Équations de Michaelis-Menten

# Télécharger l’application gratuite

# KAHOOT