

Les mathématiques des cellules

Ovidiu Radulescu

Université de Rennes1, IRMAR et projet
Symbiose IRISA

On fait la science avec des faits, comme on fait une maison avec des pierres; mais une accumulation de faits n'est pas plus une science qu'un tas de pierres n'est pas une maison.

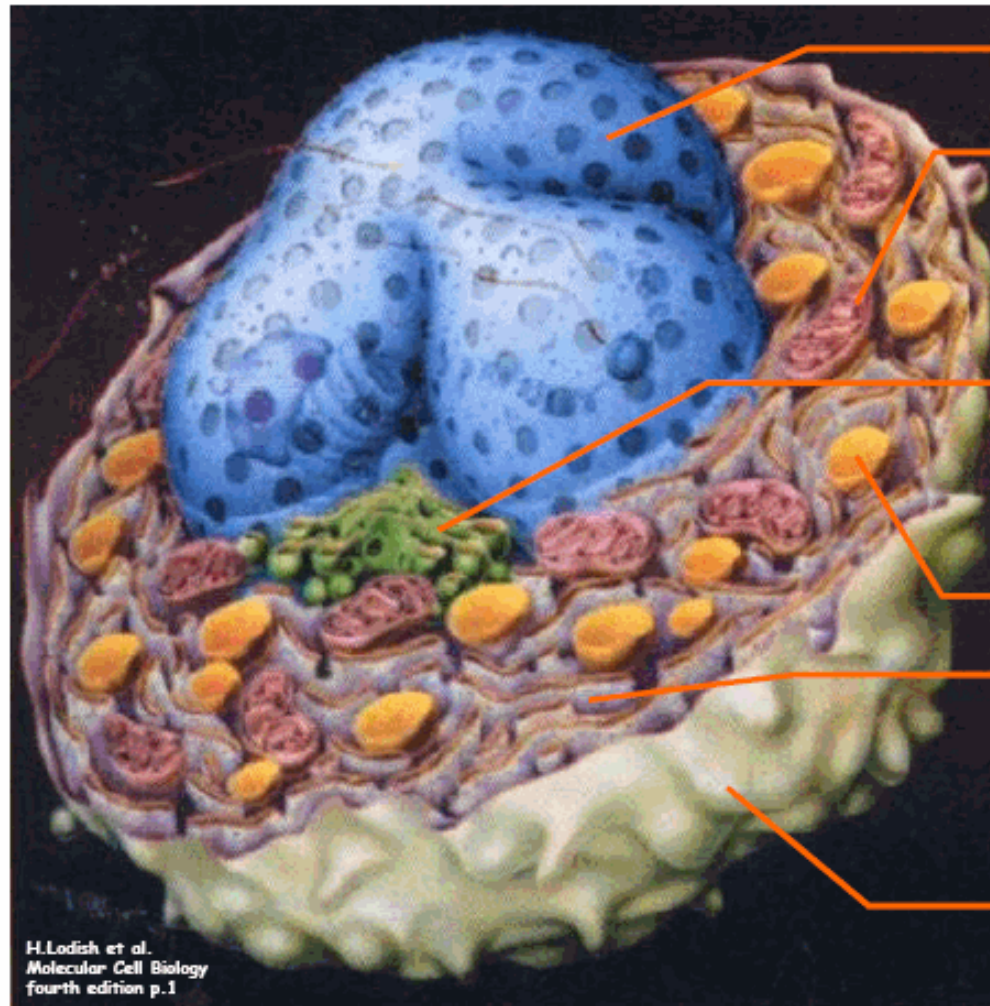
Henri Poincaré

Les Cellules biologiques : briques élémentaires des organismes vivants

Eukaryotic Cell

(10~100 trillion in human body)

Membranes everywhere

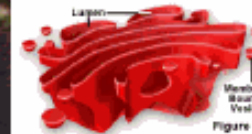


Nuclear membrane

Mitochondria



Golgi



Vesicles

E.R.



Plasma membrane (<10% of all membranes)

H.Lodish et al.
Molecular Cell Biology
fourth edition p.1

Qu'est-ce la vie?

La vie est de la chimie

H,C,O 98% des atomes du vivant

La vie est de la physique

Les cellules produisent de l'entropie (du désordre) pour garder leur intégrité (ordre)

La vie est de l'informatique

Les cellules portent des programmes (listes d'instructions) capables de s'auto-répliquer et d'évoluer

L'information dans une cellule, ou une brève histoire de la génétique



Gregor Mendel est le père fondateur de la génétique, auteur de la théorie de l'hérédité par mélange de caractères discrets.

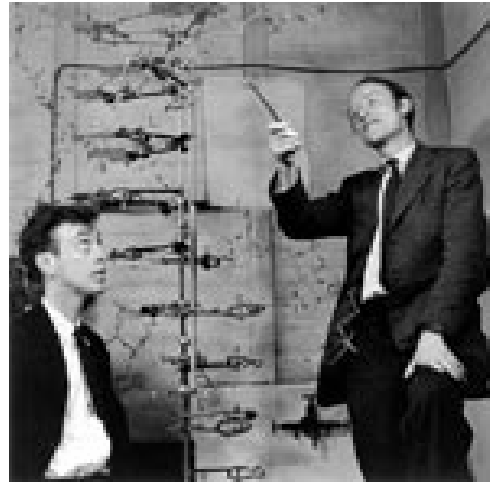
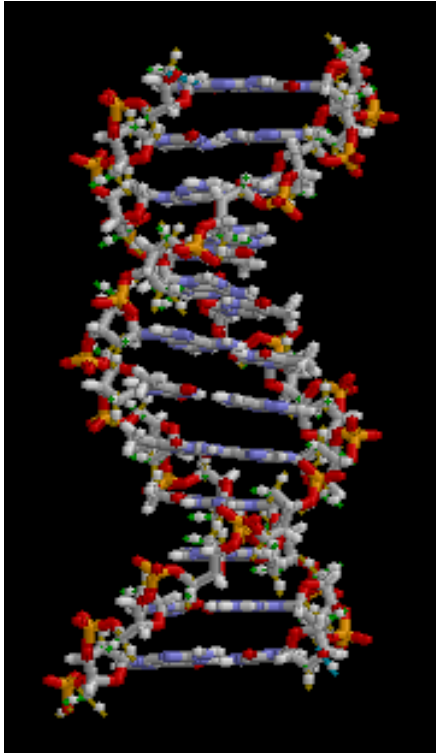
Les chromosomes et l'ADN



Courtesy of the Rockefeller Archive Center.
Noncommercial, educational use only.

1909: Les expériences de T.H.Morgan sur les mutations chez la Drosophile prouvent la validité de la théorie de Mendel. En 1944 O.T.Avery découvre l'ADN

La double hélice



Watson, Crick



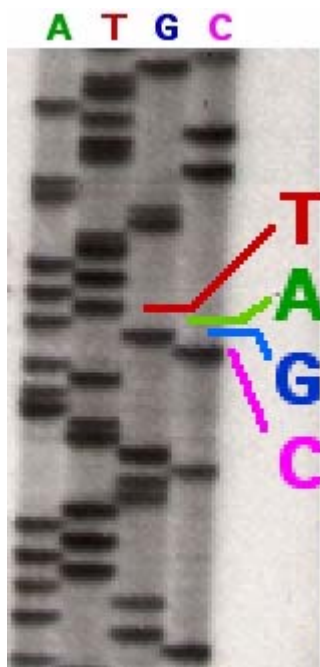
Wilkins



Rosalind Franklin

1953: la structure de l'ADN est décrite pour la première fois. A partir de années 70' le génie génétique se développe. Depuis, nous avons une énorme accumulation de faits.

La séquence: est-ce la fin de l'histoire?



2003: on arrive au bout **du projet Génome Humain**:
séquencage des 23 paires de chromosomes chez l'homme

Le génome humain est un livre à 23 chapitres

Chaque chapitre contient quelques milliers
d'histoires: les gènes

Chaque histoire contient de l'action (les exons)

Et beaucoup de publicité (les introns)

Chaque paragraphe est écrit avec des mots de 3 lettres
(codons)

Chaque mot est composé avec 4 lettres: A,C,T,G

Il y a 1 milliard de mots, 3 milliards de lettres

Le séquençage du génome nous a fourni un texte et un dictionnaire, est-ce assez pour comprendre son sens?

Prix Nobel en Physiologie et Médecine 1965



François Jacob

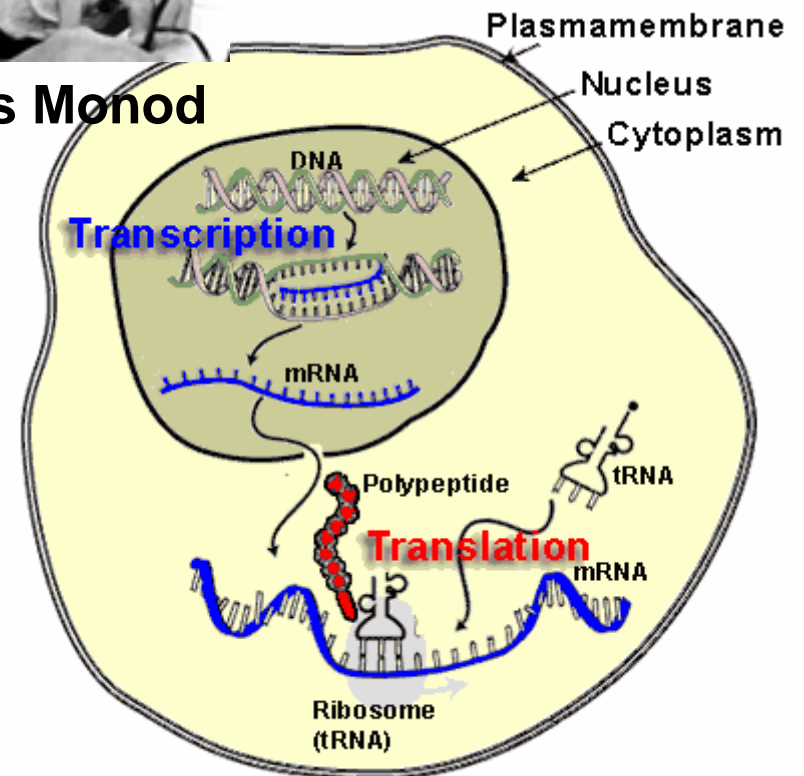


André Lwoff

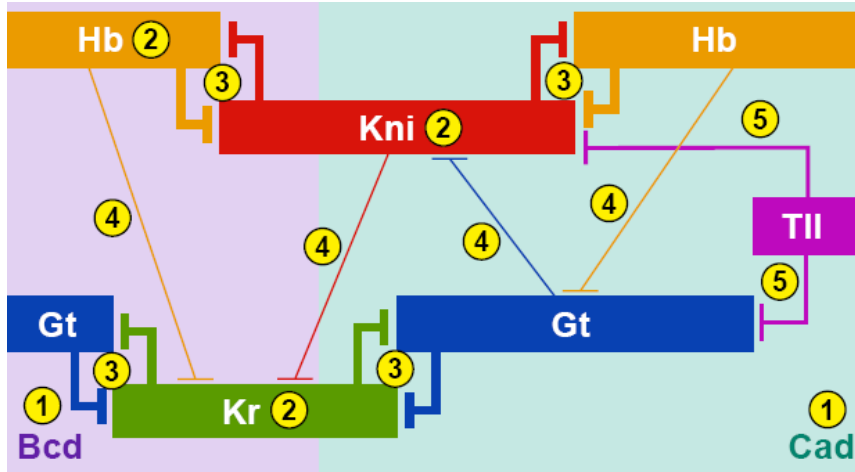


Jacques Monod

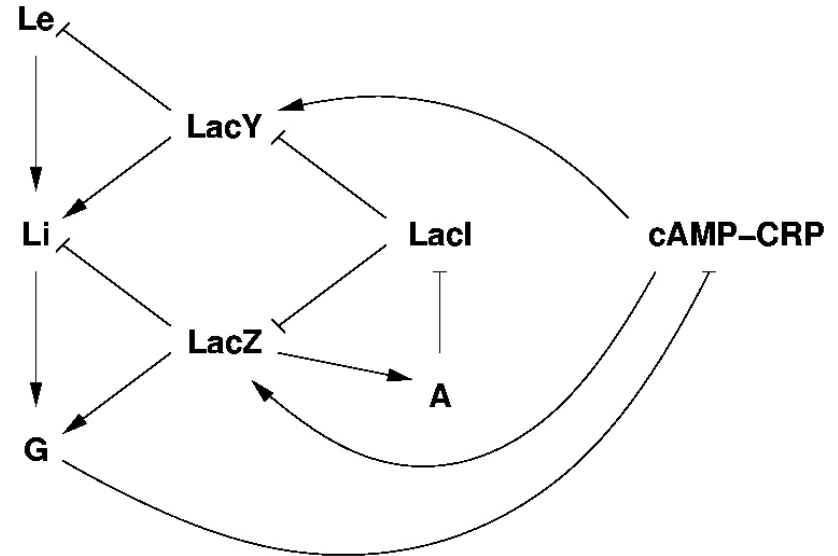
génétique fonctionnelle:
les gènes sont des programmes
les protéines (séquences
d'acides aminés) sont produites par
transcription, traduction; ces
processus sont sous le contrôle
des protéines



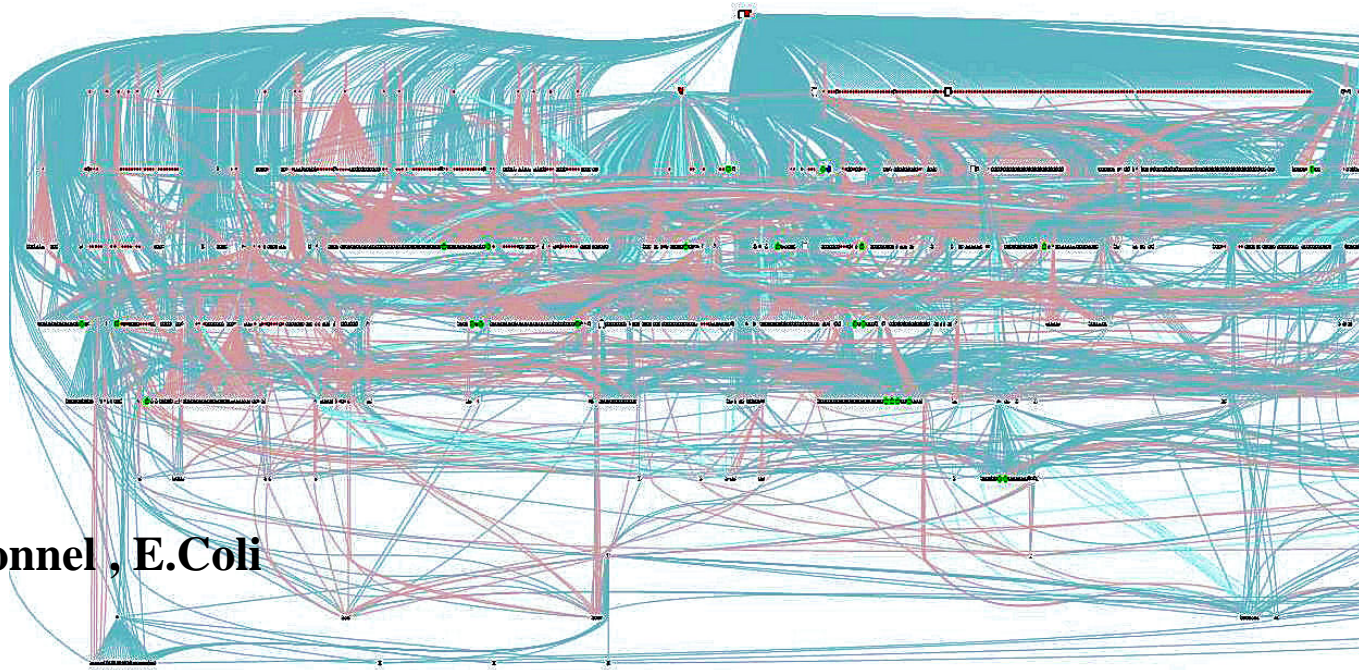
Le fonctionnement d'une cellule est basé sur des interactions moléculaires entre les protéines et l'ADN



Gènes gap, mouche *Drosophila*



Opéron lactose, *E. coli*

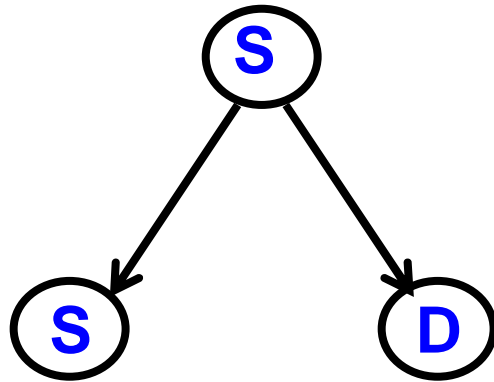


Stress Nutritionnel, *E. coli*

Peut-on comprendre ça?

Les mathématiques entrent en jeu

Les cellules souches sont des cellules **non-spécialisées**



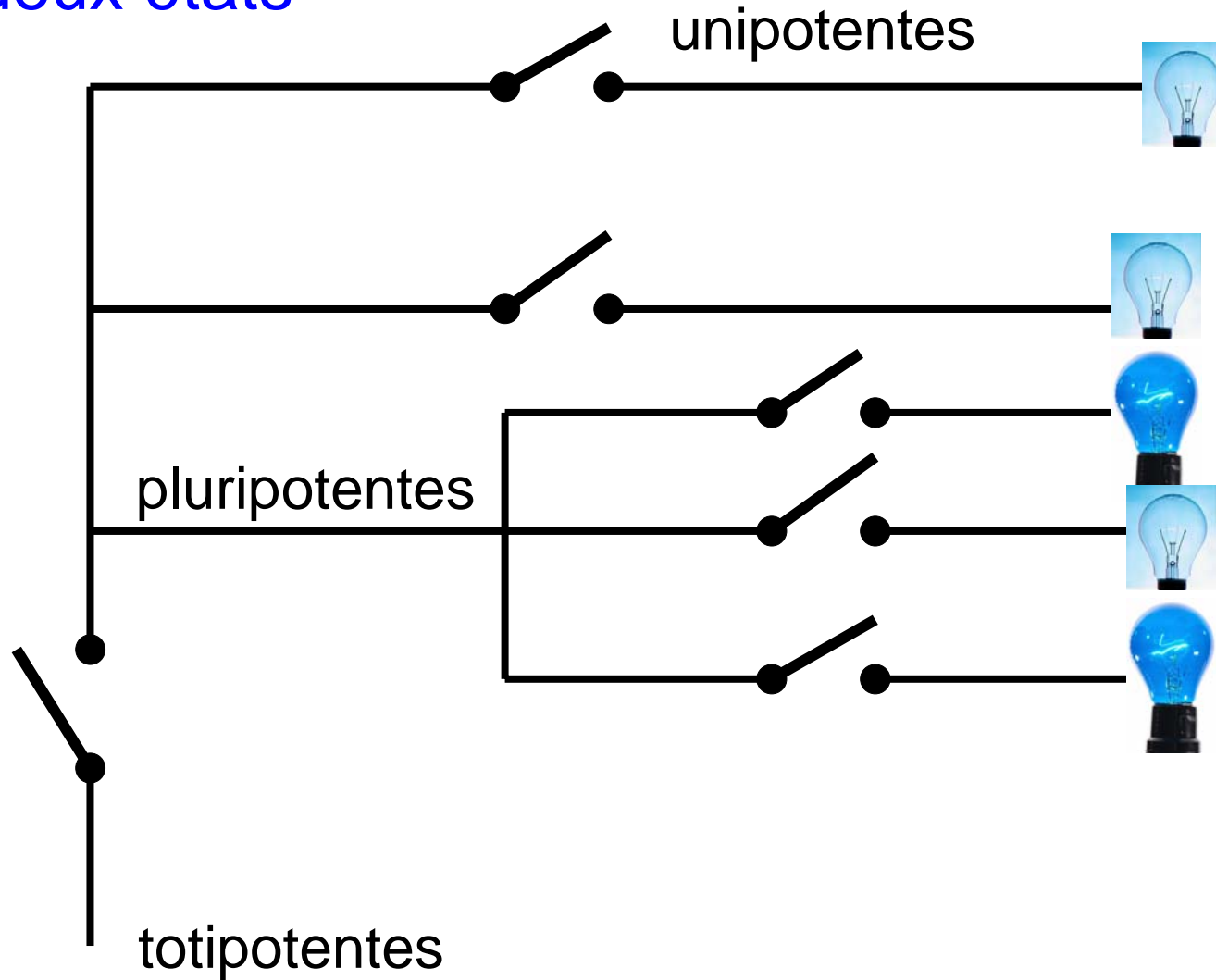
Les cellules souches peuvent être:

totipotentes: capables de générer un **organisme complet**

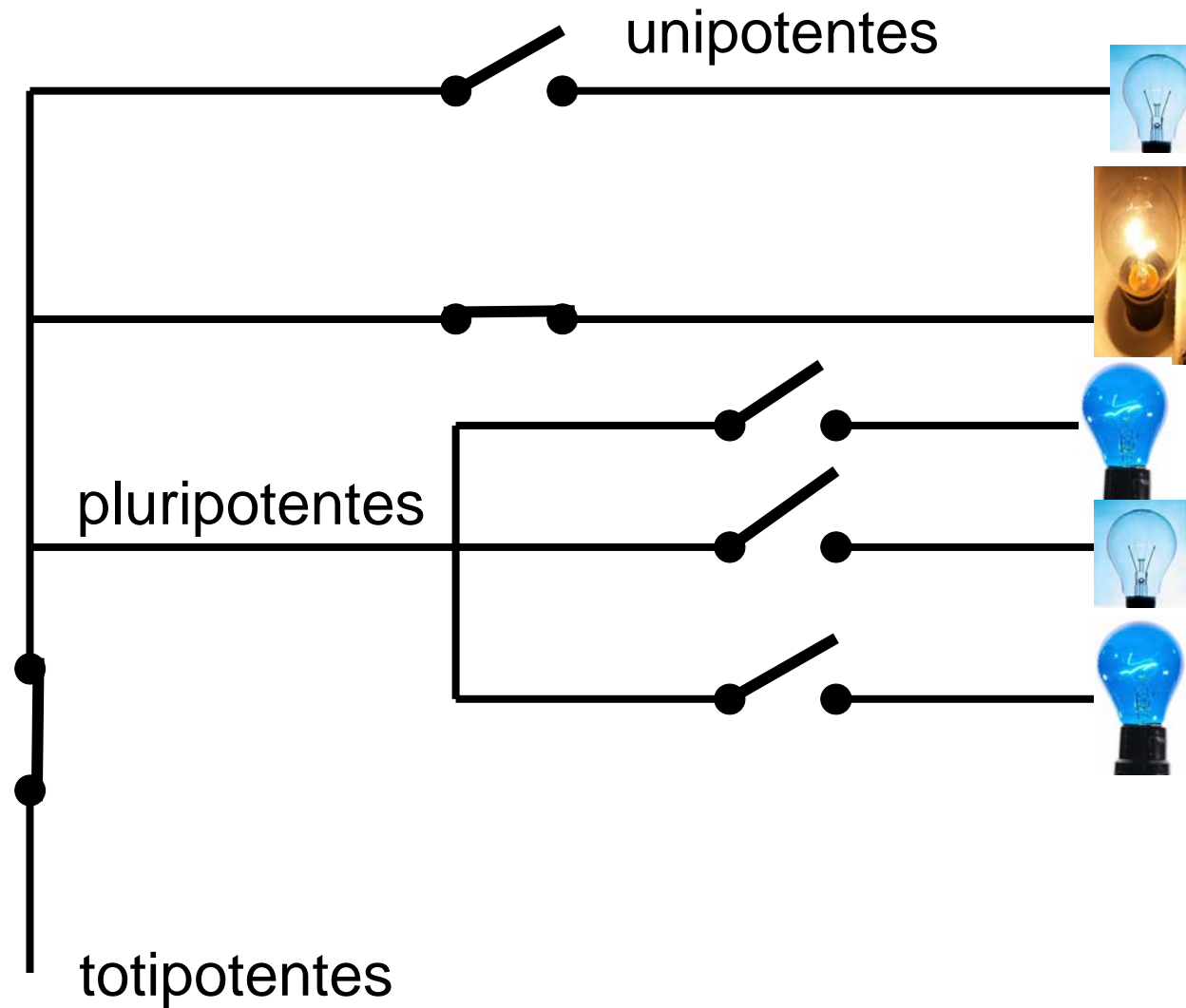
pluri- et multi-potentes: capables de générer plusieurs tissus

uni-potentes: engendrent un seul type de cellule

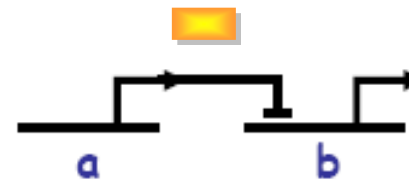
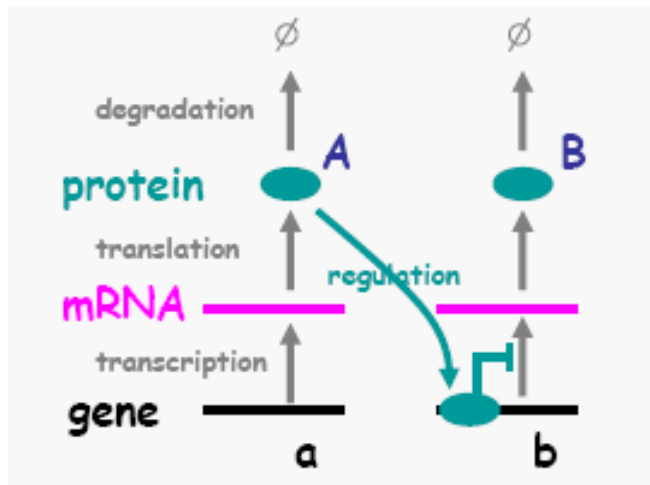
La spécialisation: système d'interrupteurs (de gènes) à deux états



Choisir une voie : allumer certains gènes



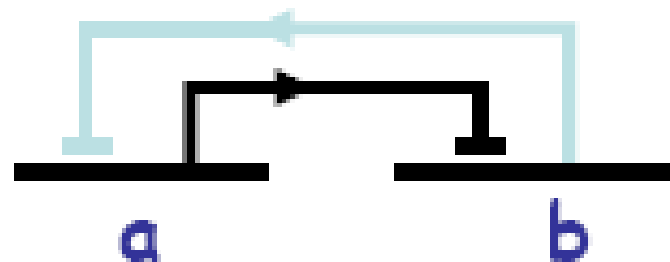
Les équations différentielles et les interrupteurs génétiques



Une interaction: A réprime B

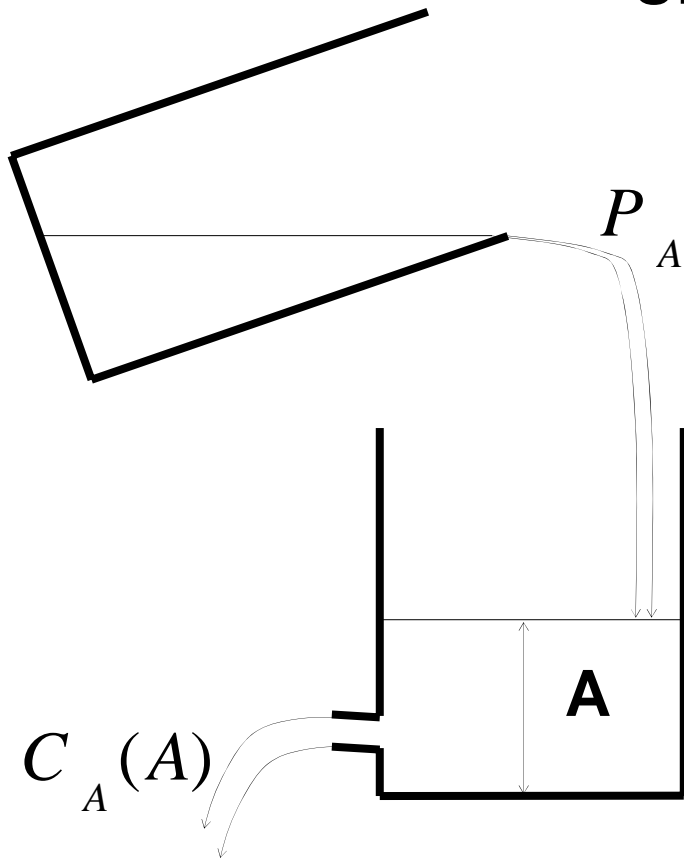
Le plus simple interrupteur:
un système à 2 protéines, 2 interactions

A réprime B, B réprime A



Les équations différentielles et les interrupteurs génétiques: une analogie

Une équation différentielle décrit un bilan

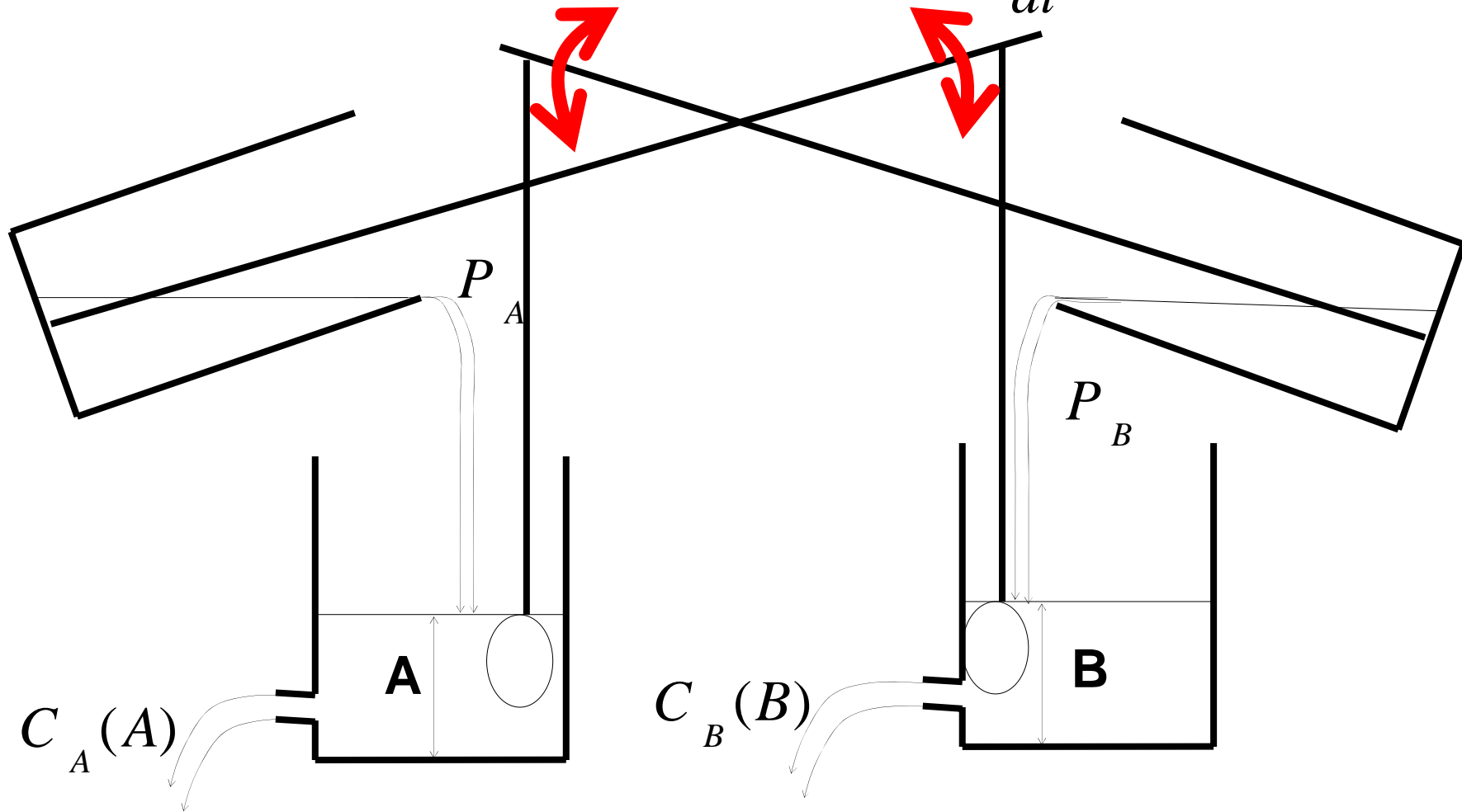


**VITESSE DE CROISSANCE =
PRODUCTION – CONSOMMATION**

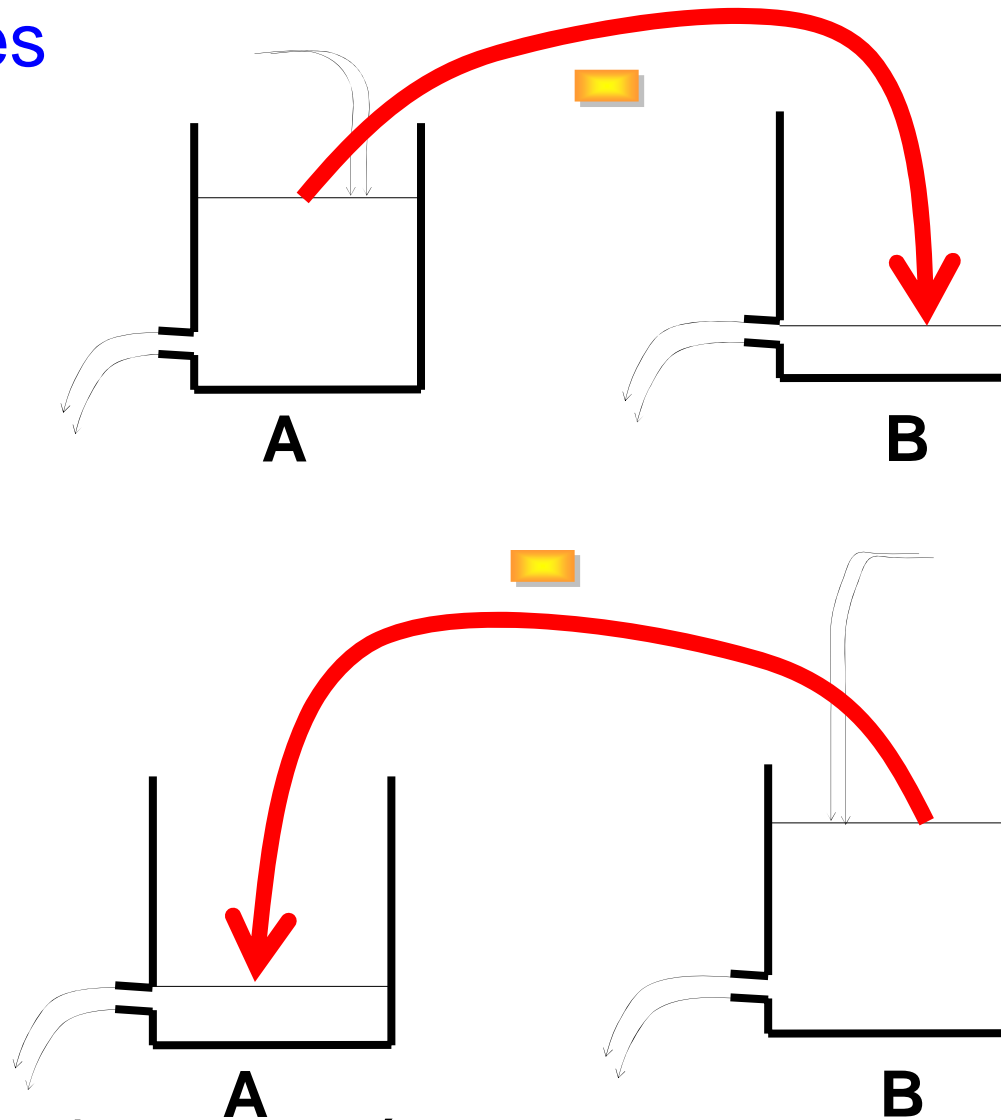
$$\frac{dA}{dt} = P_A - C_A(A)$$

INTERACTIONS: la production de A dépend de la production de B, et vice versa.

$$\frac{dA}{dt} = P_A(B) - C_A(A)$$
$$\frac{dB}{dt} = P_B(A) - C_B(B)$$



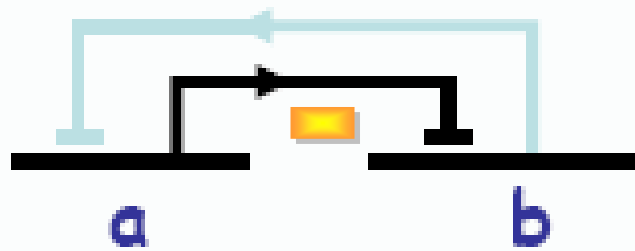
Un interrupteur est un système à deux états stables



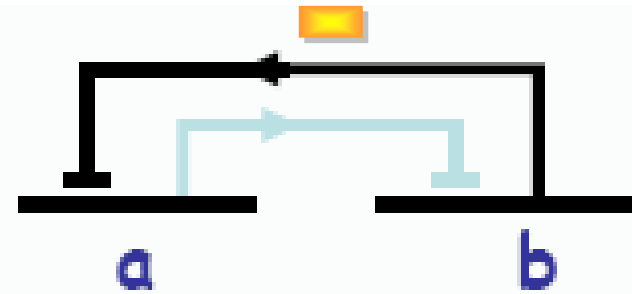
Un état stable est un état vers lequel le système évolue et dans lequel il reste jusqu'à la prochaine commande

De même, deux gènes qui se répriment mutuellement est un système à deux états stables

a actif, b inactif



a inactif, b actif



$$\frac{dA}{dt} = P_A(B) - C_A(A)$$

$$\frac{dB}{dt} = P_B(A) - C_B(B)$$

Le passage entre les deux états est décrit par des équations différentielles

Chaque état stable correspond à un état différencié de la cellule; au cours du développement les cellules choisissent une voie ou une autre



Le jardin de Borges ... aux sentiers qui bifurquent

Thérapie cellulaire régénérative

REGENERATIVE CELL THERAPY



COLLOQUE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

6 - 8 SEPTEMBRE 2006

Institut de France

Grande salle des séances
23, quai de Conti - 75006 Paris

Comité scientifique / Scientific Committee

Présidents

Jean-François Bach

*Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, membre de l'Académie nationale de médecine,
professeur à l'université René Descartes*

Nicole Le Douarin

Secrétaire perpétuelle honoraire de l'Académie des sciences, professeur honoraire au Collège de France

La vie est compliquée, mais parfois on arrive à s'en sortir

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS COMPUTATIONAL BIOLOGY

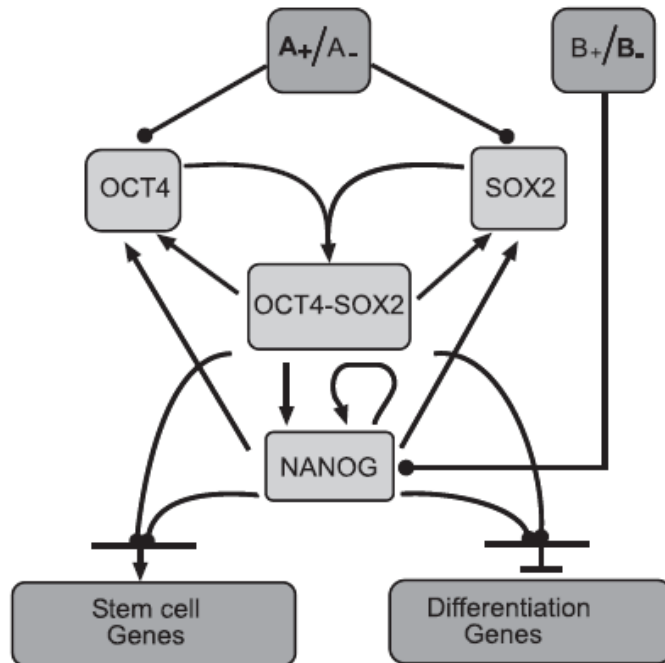
Transcriptional Dynamics of the Embryonic Stem Cell Switch

Vijay Chickamane¹, Carl Troein², Ulrike A. Nuber^{3,4}, Herbert M. Sauro¹, Carsten Peterson^{2,3*}

¹ Keck Graduate Institute, Claremont, California, United States of America, ² Computational Biology and Biological Physics, Department of Theoretical Physics, Lund University, Lund, Sweden, ³ Lund Strategic Research Center for Stem Cell Biology and Cell Therapy, Lund University, Lund, Sweden, ⁴ Department of Oncology, Lund University Hospital



Carsten, Univ. de Lund



$$\frac{d[O]}{dt} = \frac{\eta_1 + a_1[A_+] + a_2[OS] + a_3[OS][N]}{1 + \eta_2 + b_1[A_+] + b_2[OS] + b_3[OS][N]} - \gamma_1[O] - k_{1c}[O][S] + k_{2c}[OS]$$

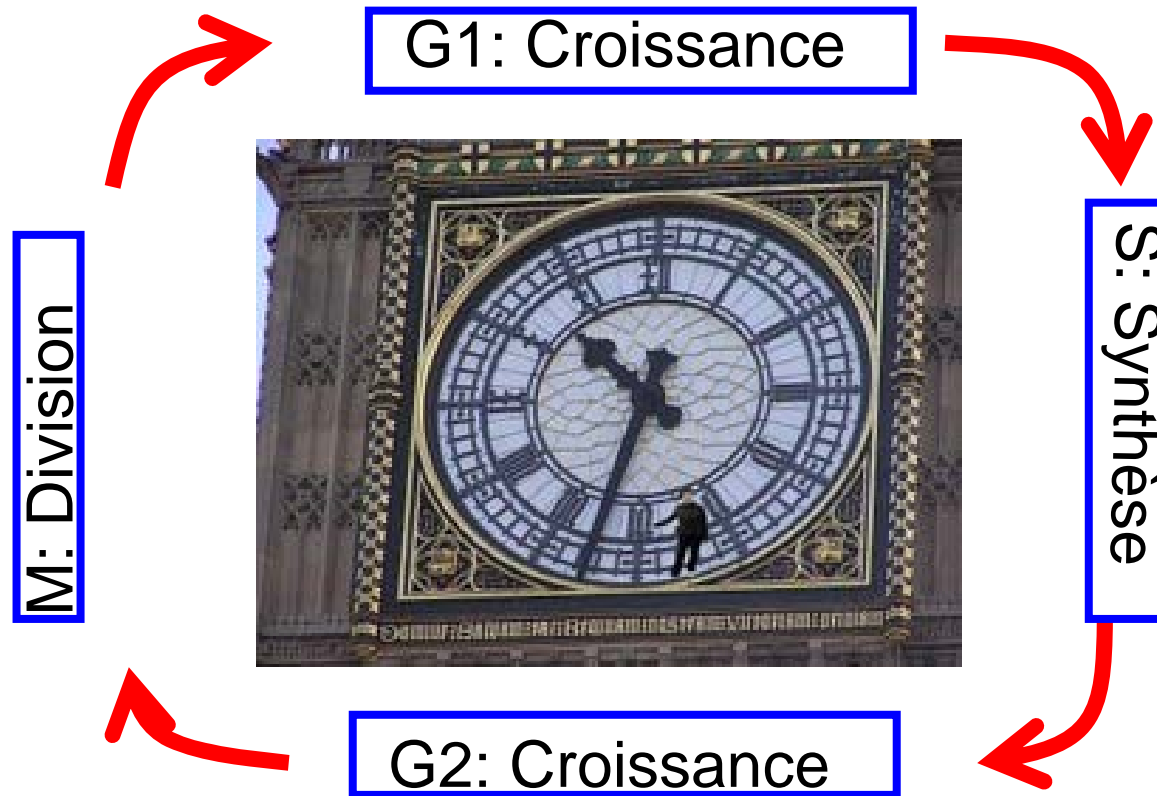
$$\frac{d[S]}{dt} = \frac{\eta_3 + c_1[A_+] + c_2[OS] + c_3[OS][N]}{1 + \eta_4 + d_1[A_+] + d_2[OS] + d_3[OS][N]} - \gamma_2[S] - k_{1c}[O][S] + k_{2c}[OS]$$

$$\frac{d[OS]}{dt} = k_{1c}[O][S] - k_{2c}[OS] - k_{3c}[OS]$$

$$\frac{d[N]}{dt} = \frac{\eta_5 + e_1[OS] + e_2[OS][N]}{1 + \eta_6 + f_1[OS] + f_2[OS][N] + f_3[B_-]} - \gamma_3[N]$$

La multi-stabilité (plusieurs états stables) des cellules souches résulte du conflit entre 3 protéines: OCT4, SOX2, NANOG 24

Une cellule a une activité cyclique



Horloge avec postes de contrôle (check-points)

Le rôle du bonhomme est joué par des protéines spéciales:
les cyclines

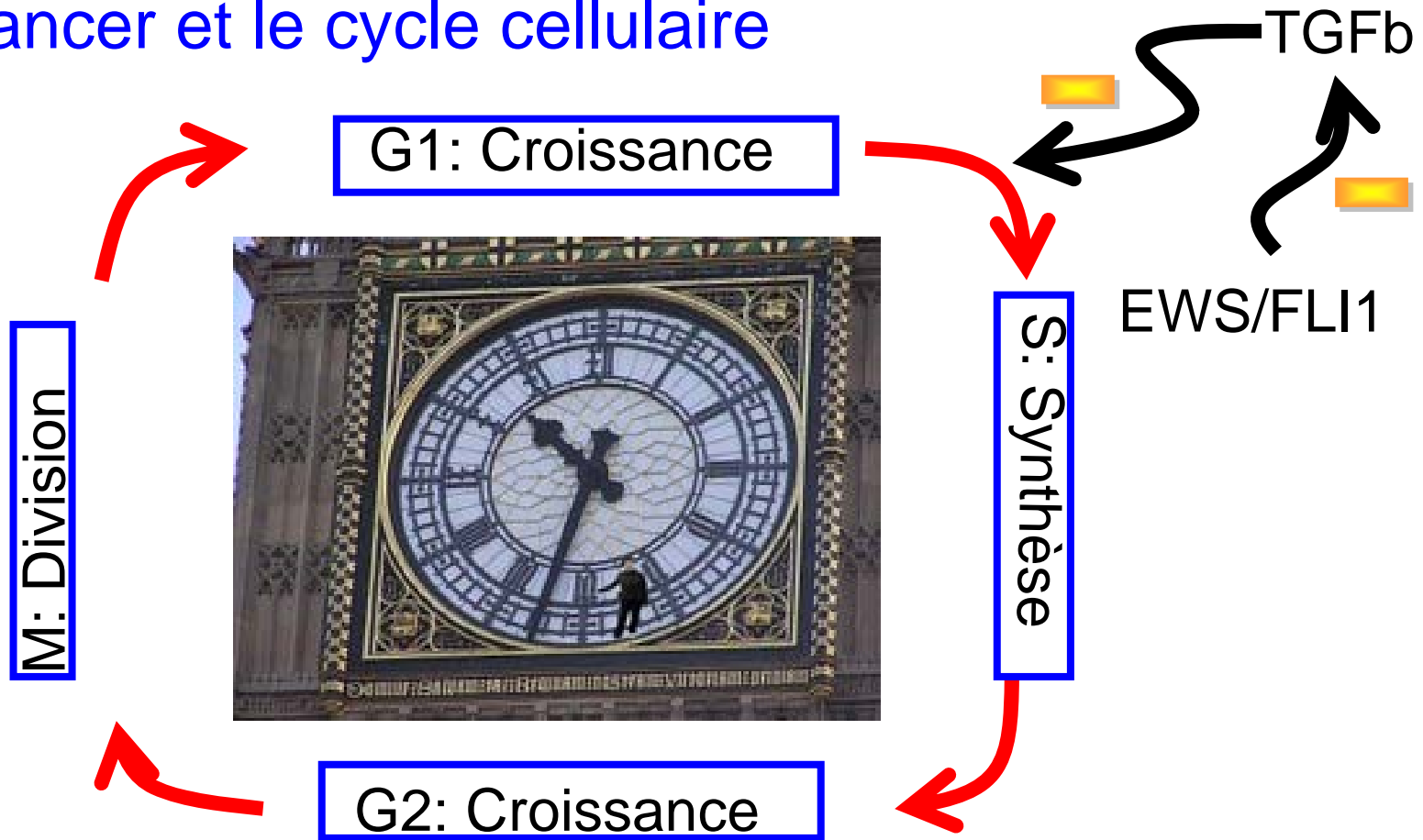
Les cellules tumorales ont un potentiel de prolifération infini (aucun contrôle), les cellules normales peuvent se diviser un nombre fini de fois.

Le cycle cellulaire est relié à la signalisation (système de commande) qui régit la vie, ou la mort cellulaire (l'apoptose).

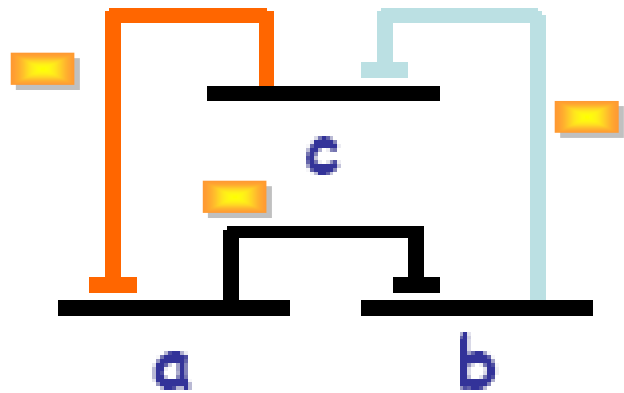


Oscillateurs et interrupteurs de gènes travaillent ensemble dans le jardin de Borges de nos cellules 26

Le cancer et le cycle cellulaire



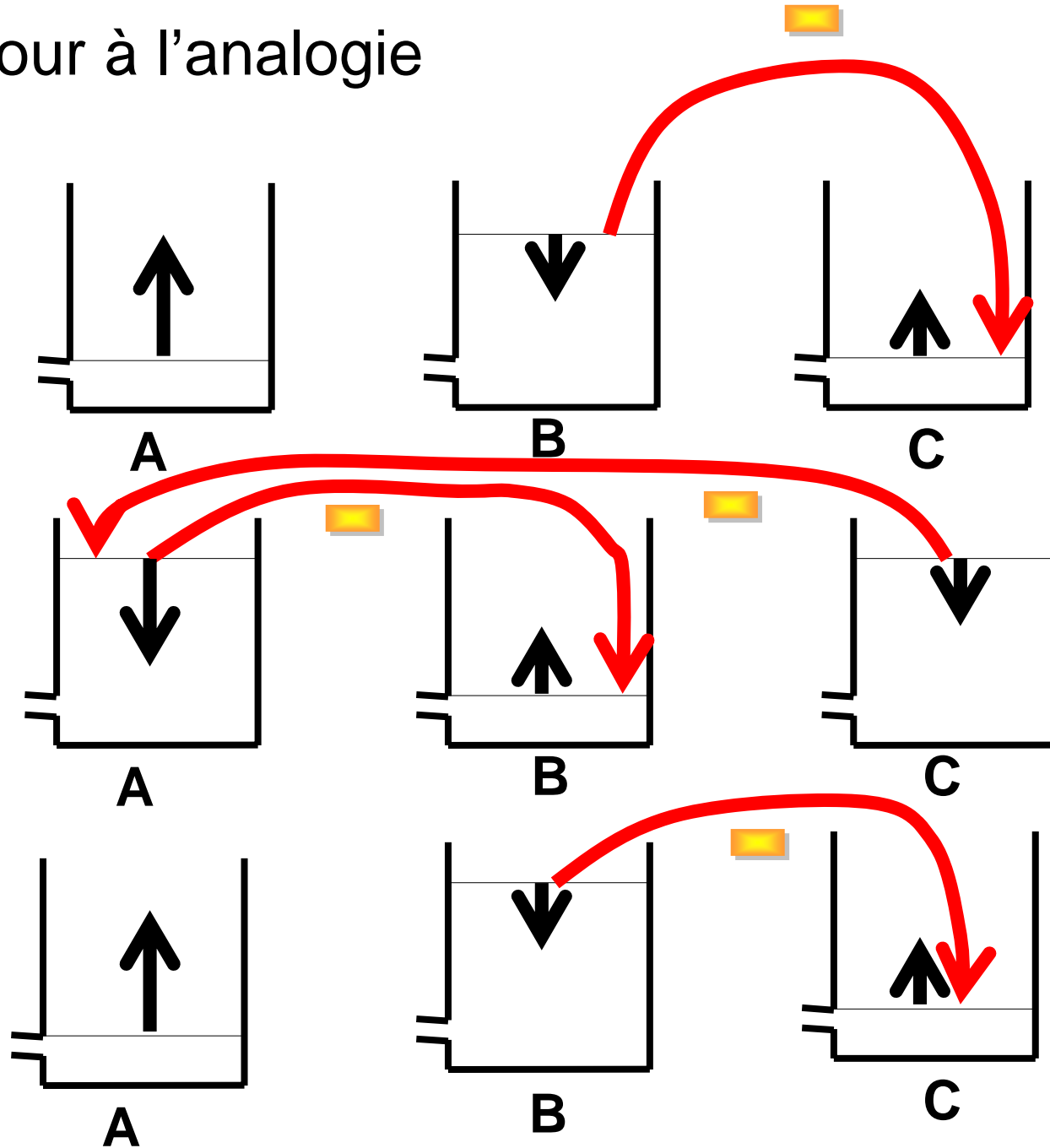
Le plus simple oscillateur: un système à 3 protéines,
3 interactions



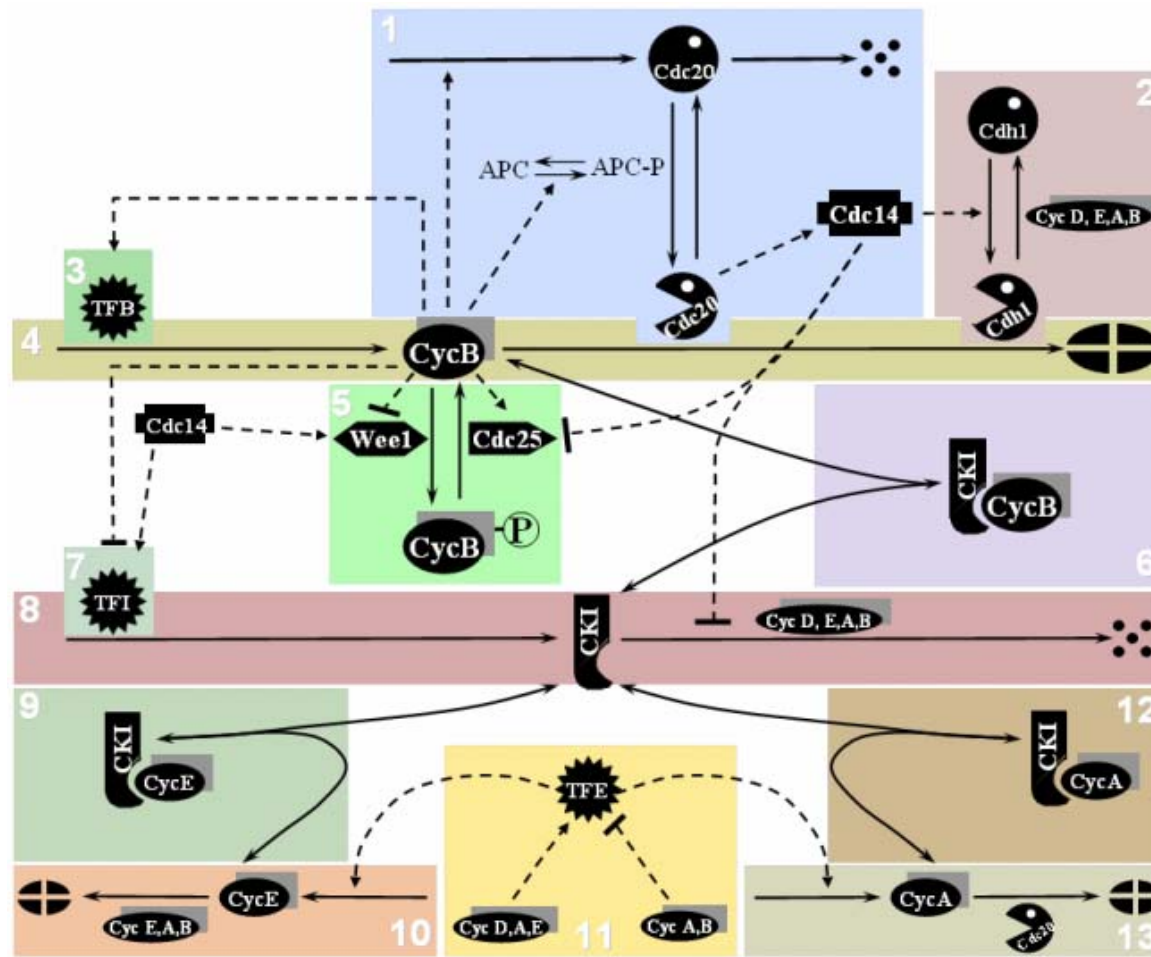
$$\frac{dA}{dt} = P_A(C) - C_A(A)$$
$$\frac{dB}{dt} = P_B(A) - C_B(B)$$
$$\frac{dC}{dt} = P_C(B) - C_C(C)$$

A réprime B, B réprime C, C réprime A

Retour à l'analogie



La vie est compliquée: un modèle réaliste



Quelques dizaines d'équations différentielles + des dizaines d'autres pour les relier à la signalisation

Conclusion

Des modèles mathématiques nous aident à comprendre le fonctionnement du vivant

Nos efforts en ce moment se concentrent vers:

- la construction de bons modèles

- les méthodes d'analyse de modèles

- l'obtention de prédictions

- le transfert des résultats vers des applications

A lire

- **Erwin Schrödinger : Qu'est que la vie? Points Sciences.**
- **Henri Poincaré : La science et l'hypothèse. Champs Flammarion.**
- **Matt Ridley : Génome. Autobiographie de l'espèce humaine en vingt-trois chapitres. Robert Laffont.**
- **Axel Kahn, Fabrice Papillon : Le secret de la salamandre. Editions du Nil.**