

Morphogenèse: modélisation de la formation de gradients de diffusion

Amandine Bovay, Basilio Giangreco, Kevin Richards,
Unil, le 27.5.11

Supervisé par Sascha Dalessi et Aitana Morton De
Lachapelle

Cours du Prof. Sven Bergmann

Plan

- Buts
- Background
- Résolution à la main
- Résolution analytique avec Mathematica
- Etude de clones avec Matlab
- Perspectives
- Conclusion

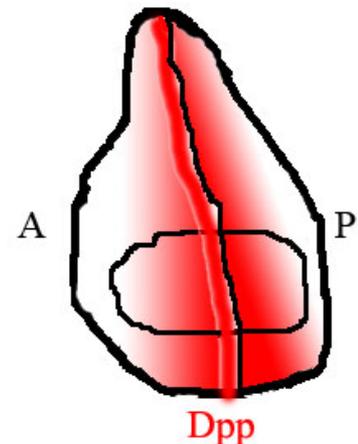
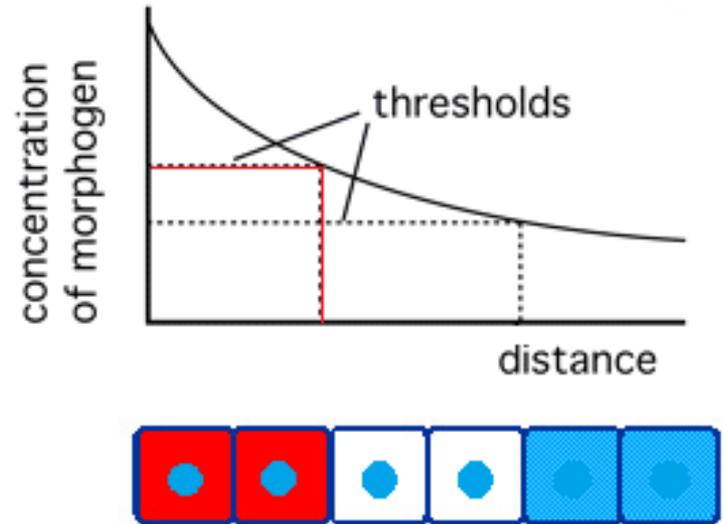


Buts

- Etudier le gradient de diffusion d'un morphogène (Dpp) chez la drosophile et les effets des mutations génétiques (clones)
- Apprendre à utiliser Mathematica et Matlab
- Modéliser un problème biologique

Background

- Morphogène : molécule secrétée ayant la propriété d'induire des différenciations cellulaires en fonction de sa concentration
- Decapentaplegic (Dpp): participe à la formation des veines dans les ailes de la drosophile



Equations de réaction-diffusion

- Equation avec variation temporelle

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2} - \alpha C(x,t)$$

- Equation à l'état d'équilibre

$$\frac{dC(x)}{dt} = 0 = D \frac{d^2 C(x)}{dx^2} - \alpha C(x)$$

Résolution à la main

Solution de l'équation en steady state

$$C(x) = C_0 e^{-\frac{x}{\lambda}} + C_1 e^{\frac{x}{\lambda}}$$

Conditions:

1. La solution vérifie l'équation de départ
2. Conditions aux bords $x=0$ / $x=L$
3. Approximation: $\lambda \ll L$

Estimation des paramètres :

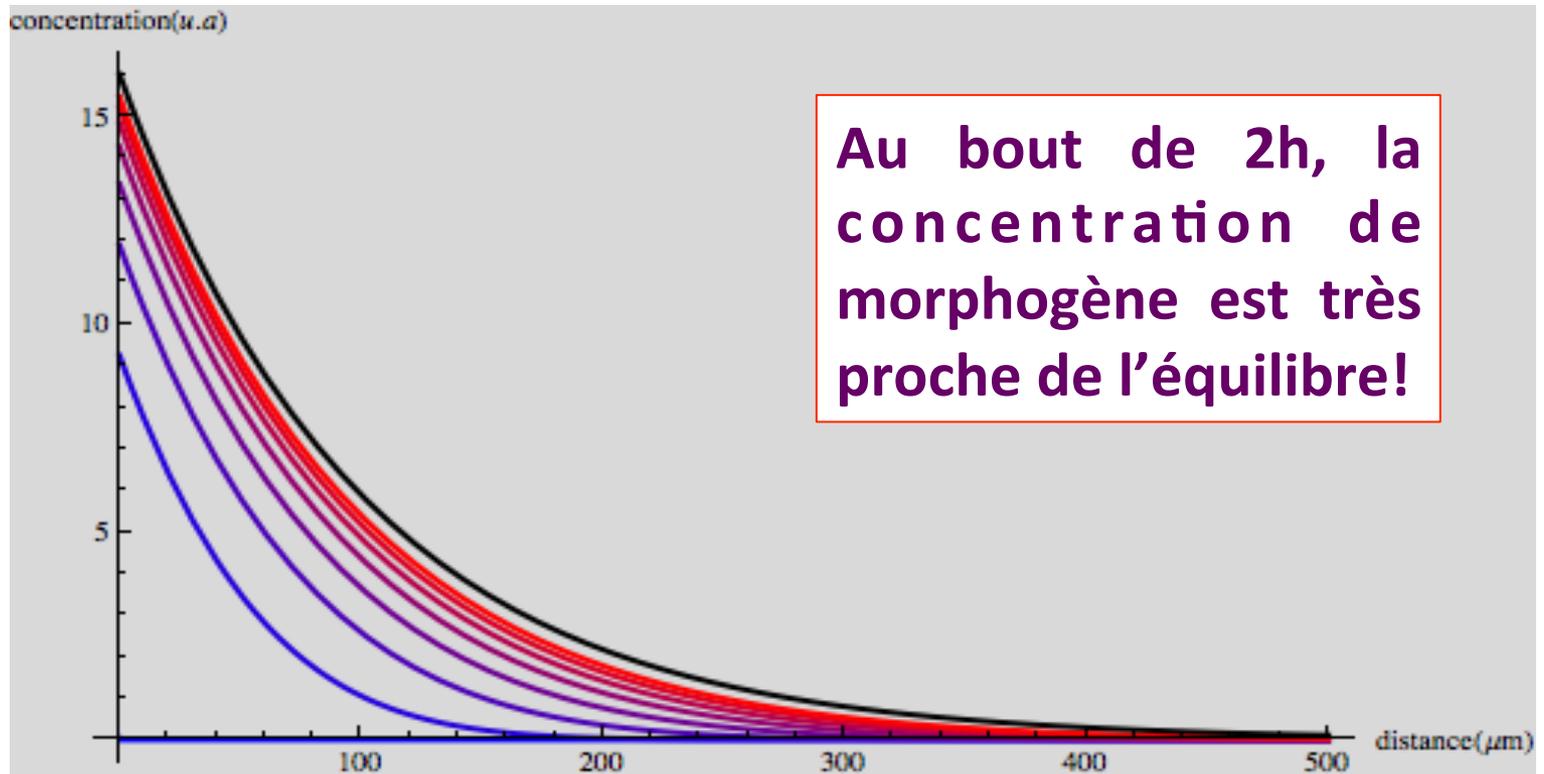
$$\lambda = \sqrt{\frac{D}{\alpha}}$$

$$C_0 = \frac{J_0 \cdot \lambda}{D}$$

$$C_1 = 0$$

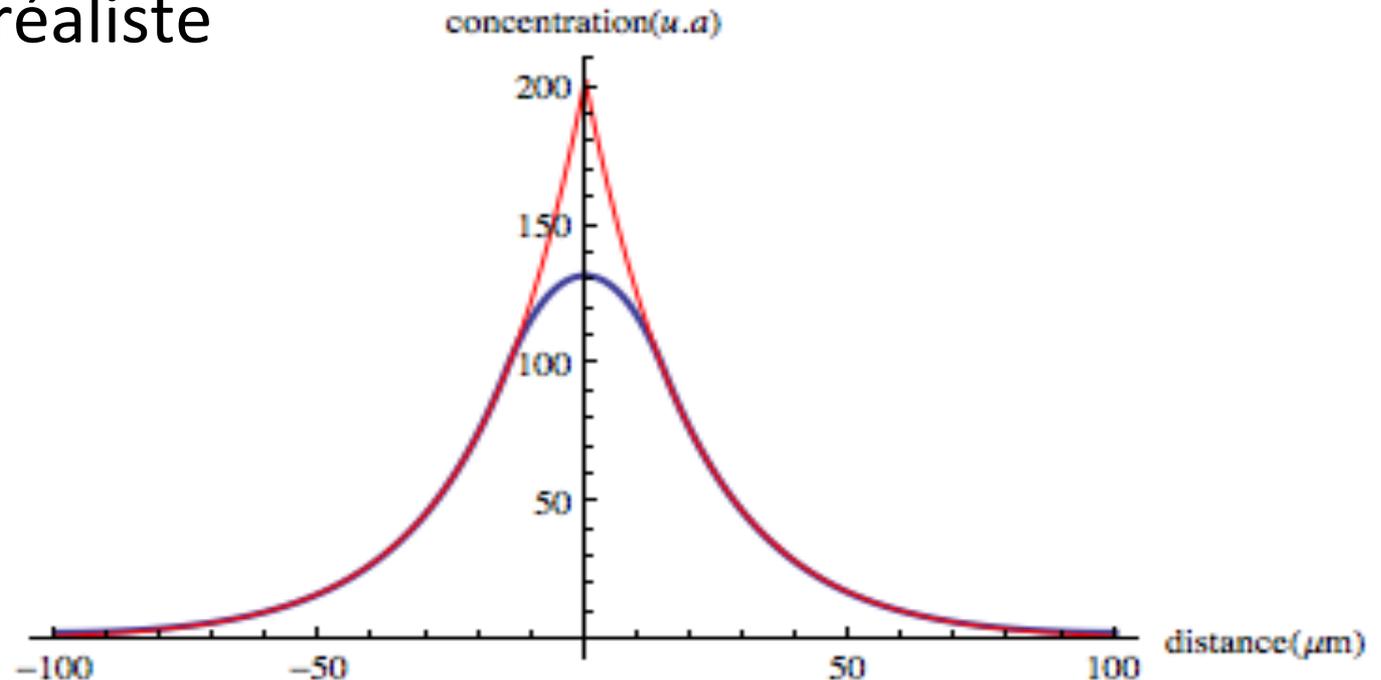
Résolution analytique avec Mathematica

- Evolution de la courbe en fonction du temps (0h à 2h)
 - Conditions expérimentales:
 - $\lambda = 0.2 \times L$ [μm], $\alpha = 3.125 \times 10^{-4}$ [s^{-1}], $D = 3.125$ [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]
 - Equilibre approché après 2h



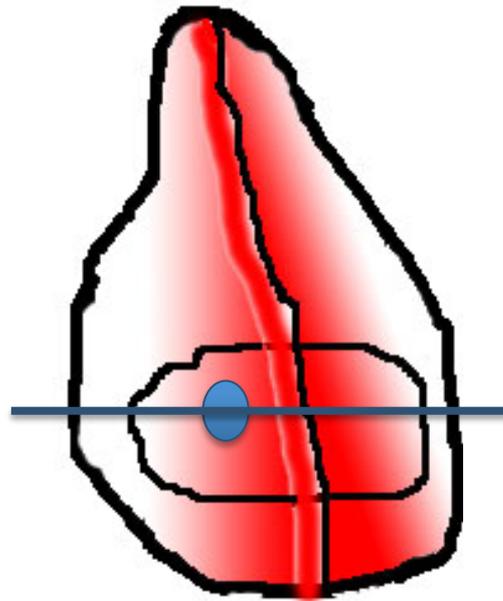
Source non ponctuelle

- Passage d'une source ponctuelle à une source palier constante ($10\% * L$)
- Ajout de la symétrie du problème
 - ➔ Plus réaliste

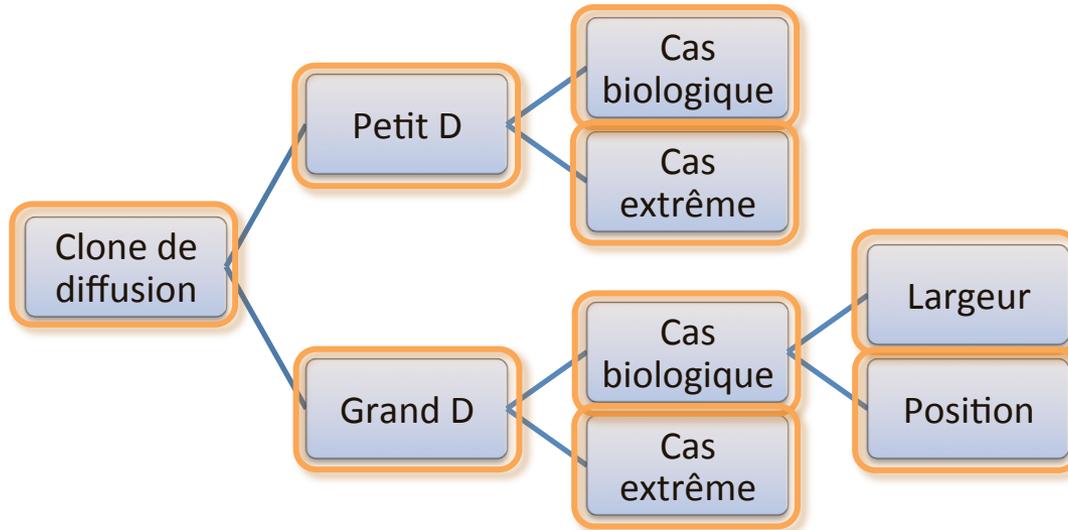


Etude de clones avec Matlab

- Clone : Cellules portant une mutation génétique qui affecte les constantes de diffusion (D) ou de dégradation (α)



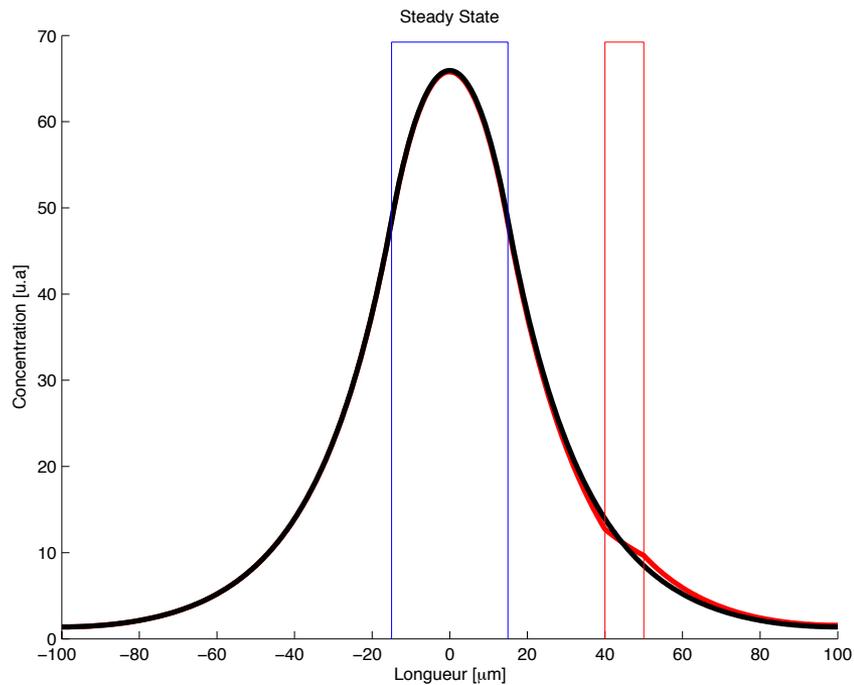
Etude de clones avec Matlab



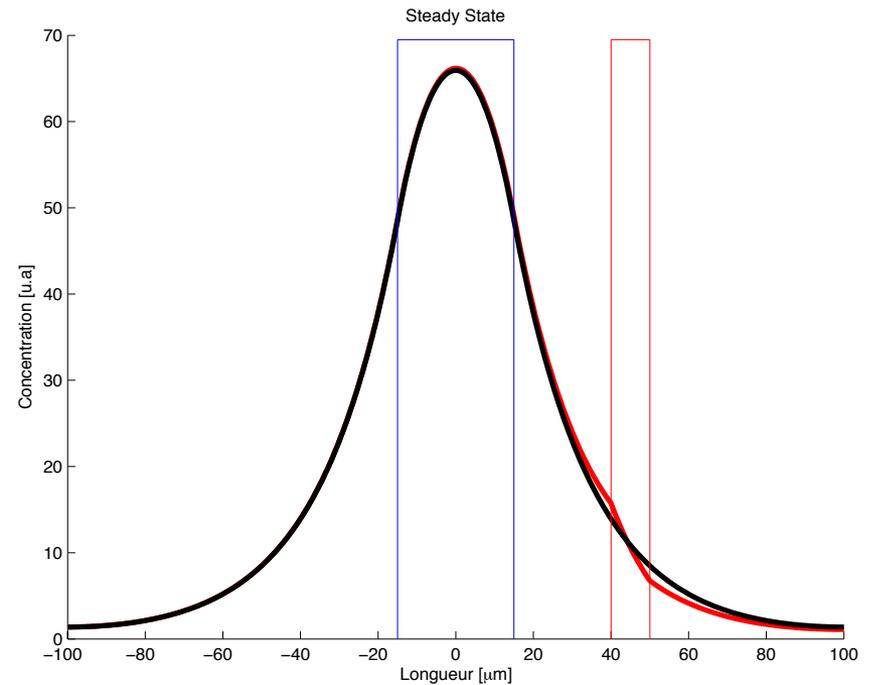
- 1: Etude de cas biologiques ($D*2$ vs $D/2$)
- 2: Etude de cas extrêmes ($D*1000$ vs $D/1000$)
- 3: Effet de la largeur du clone
- 4: Effet de la position du clone
- 5: Effet des clones sur la quantité totale de morphogène

Effet d'un clone de diffusion

Diffusion doublée

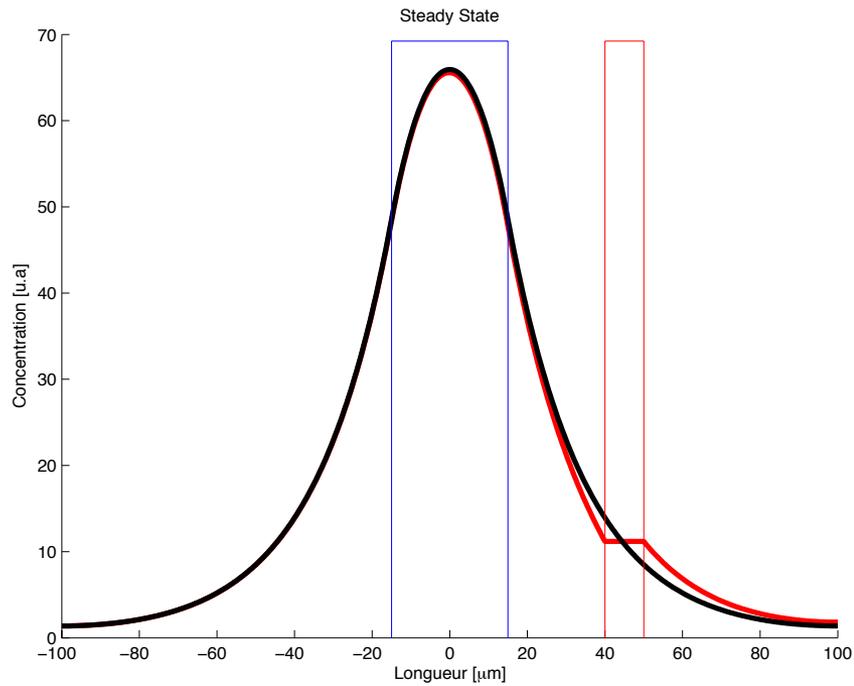


Diffusion divisée par deux

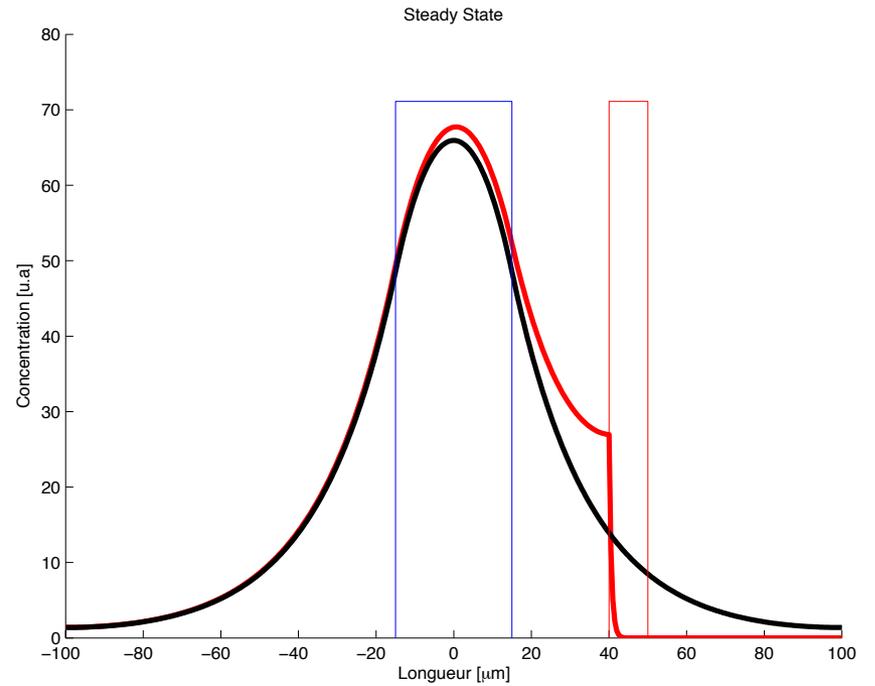


Cas extrêmes

Diffusion très grande

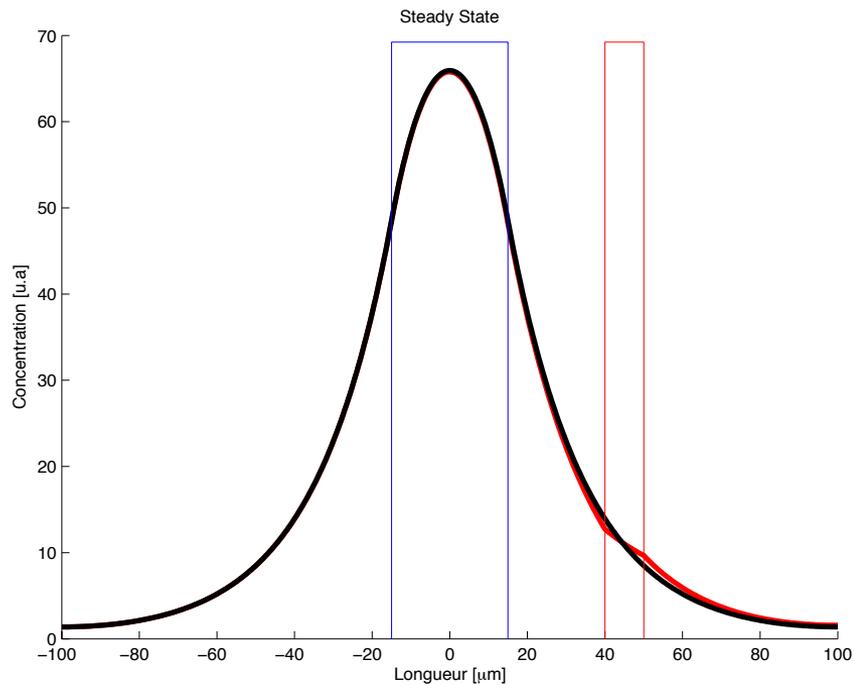


Diffusion très petite

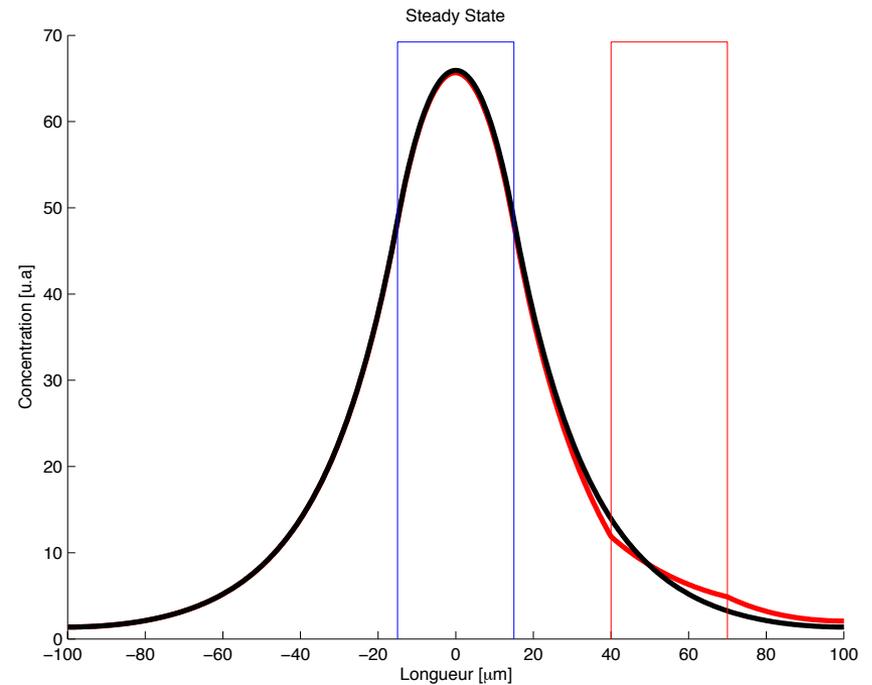


Effet de la largeur du clone de diffusion

Clone étroit

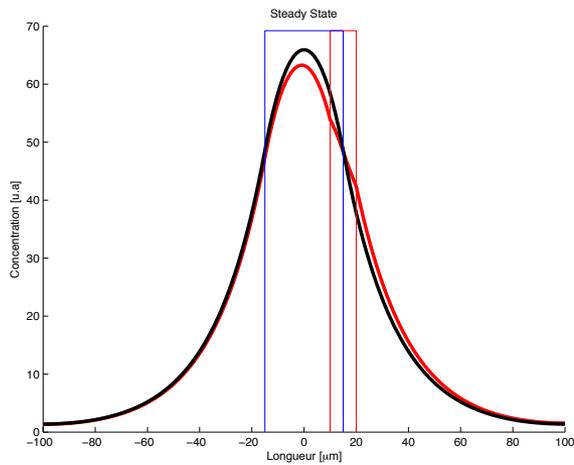


Clone large

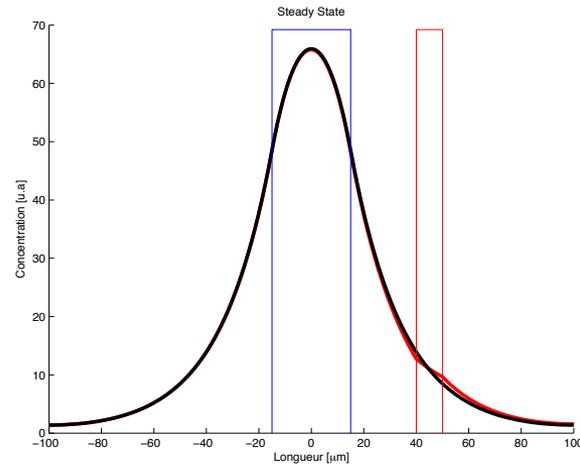


Effet de la position du clone de diffusion

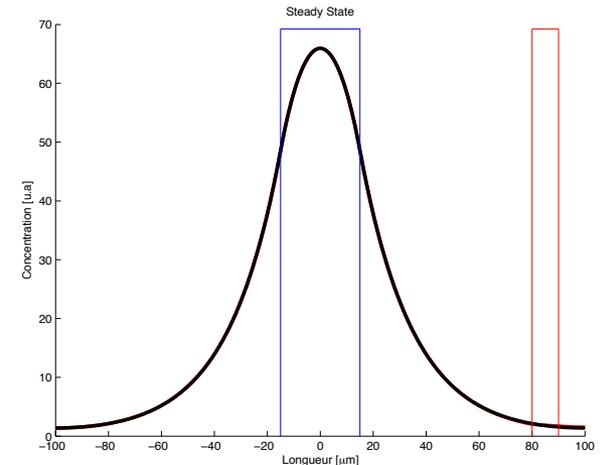
Proche de la source



Milieu

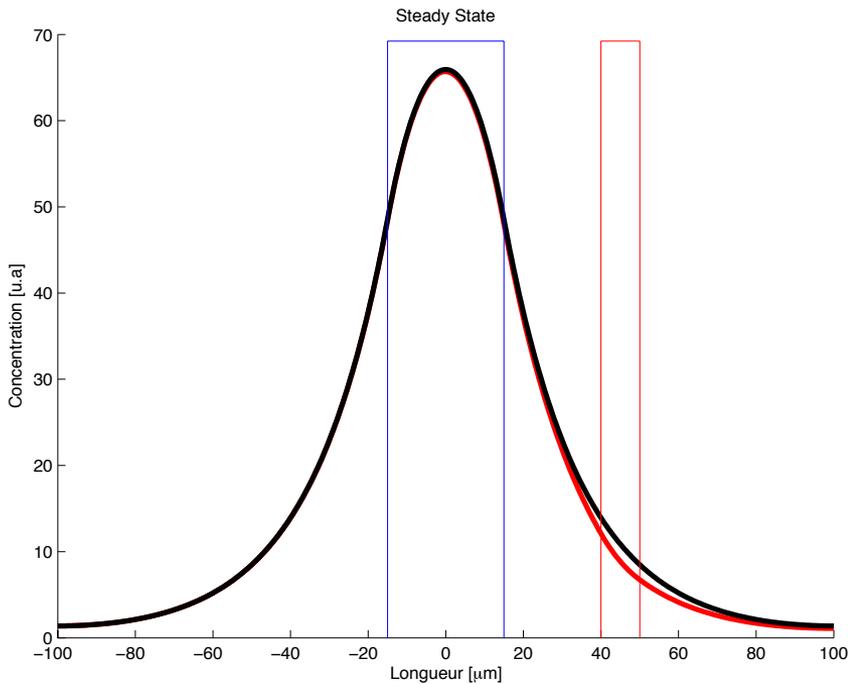


Loin de la source

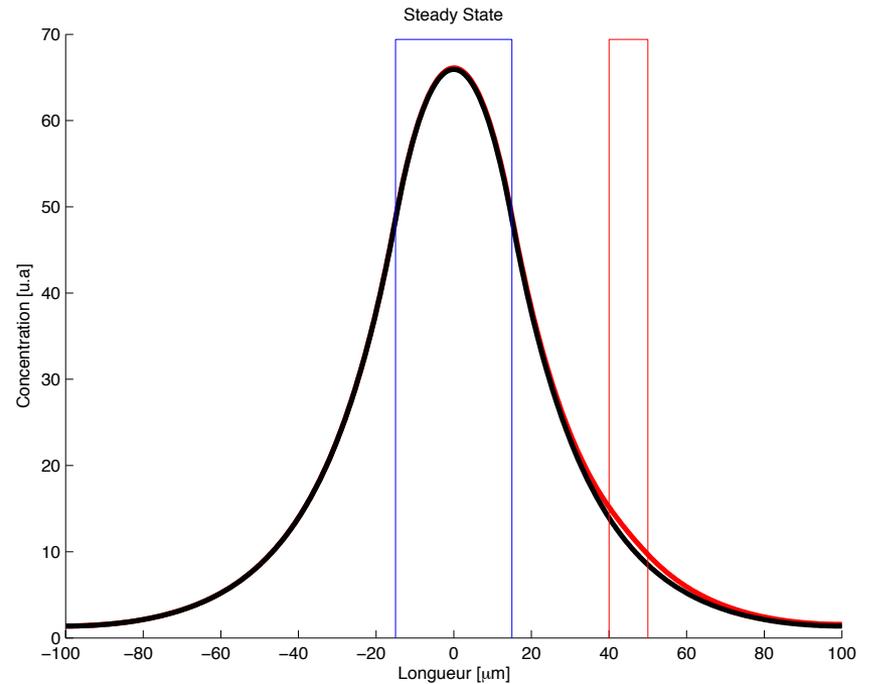


Effet d'un clone de dégradation

Dégradation doublée

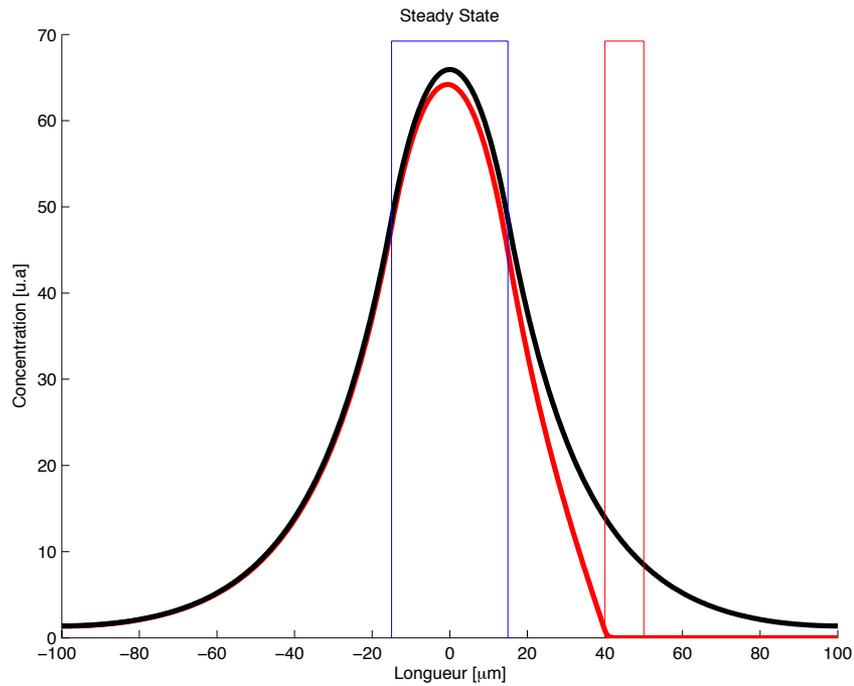


Dégradation divisée par deux

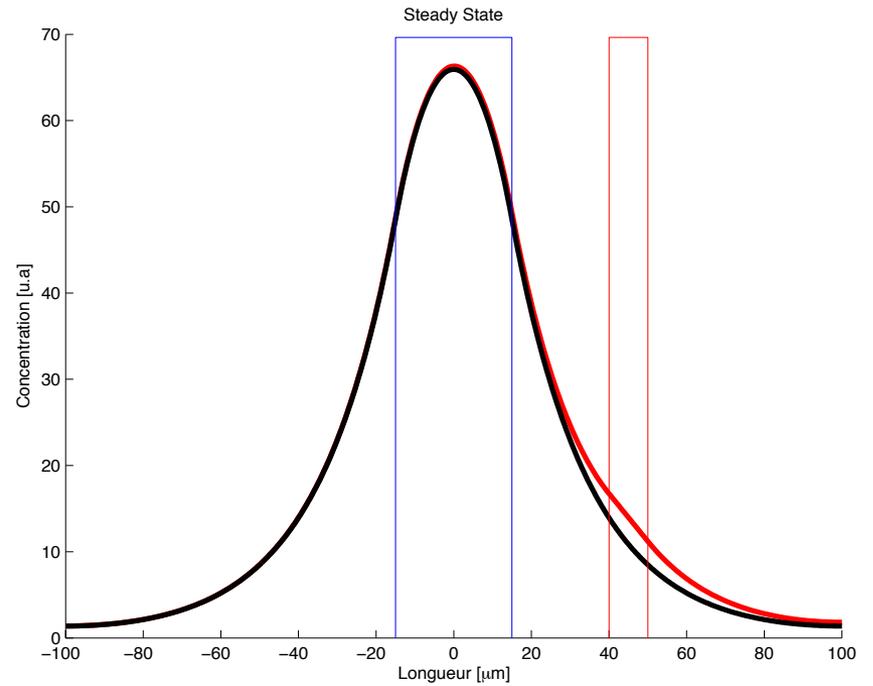


Cas extrêmes

Dégradation très grande

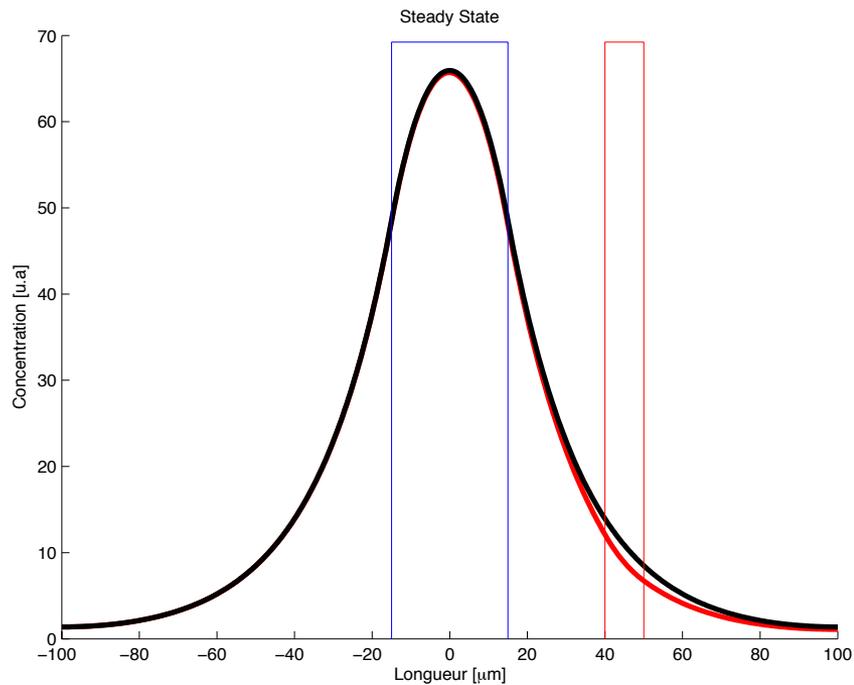


Dégradation très petite

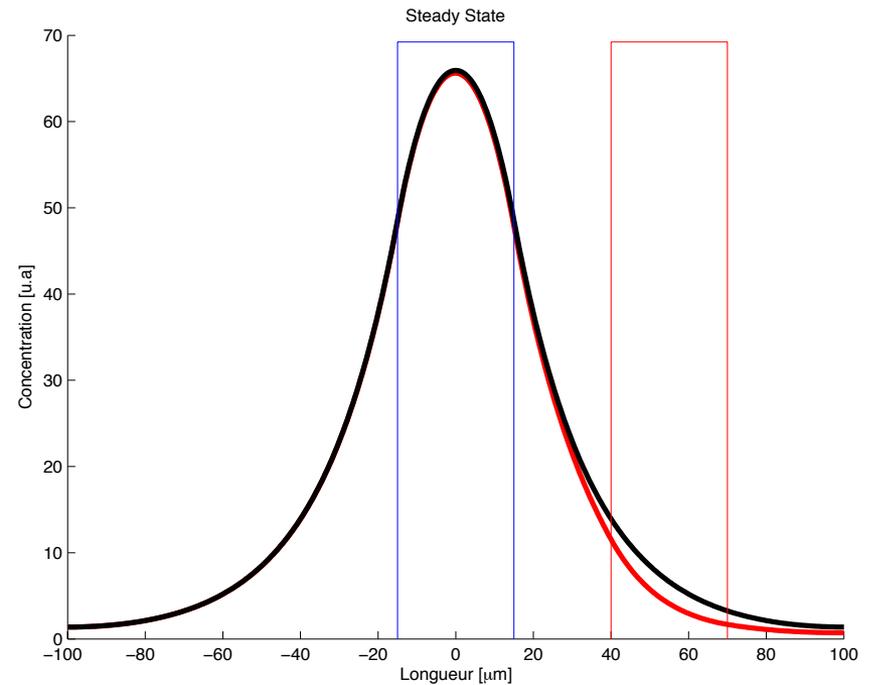


Effet de la largeur du clone de dégradation

Clone étroit

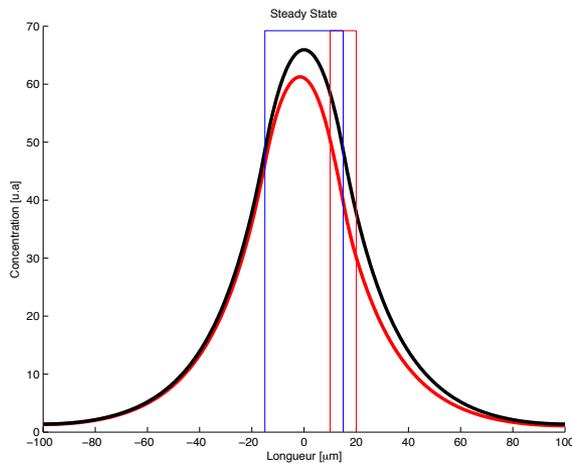


Clone large

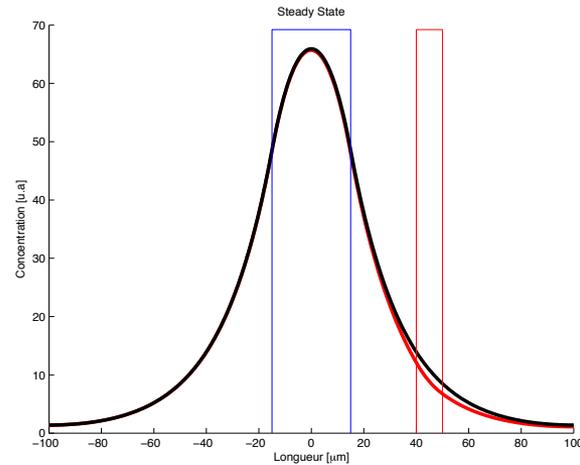


Effet de la position du clone de dégradation

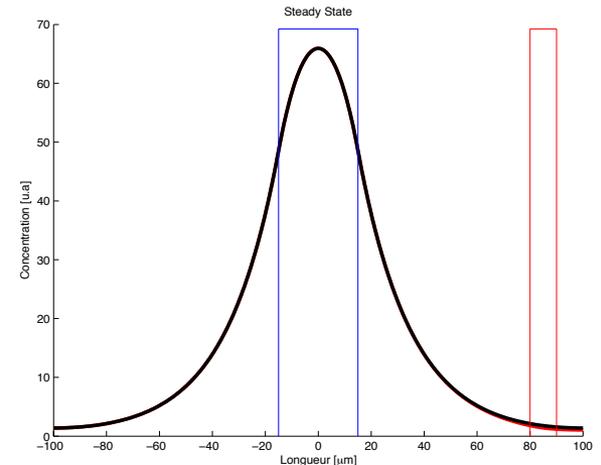
Proche de la source



Milieu

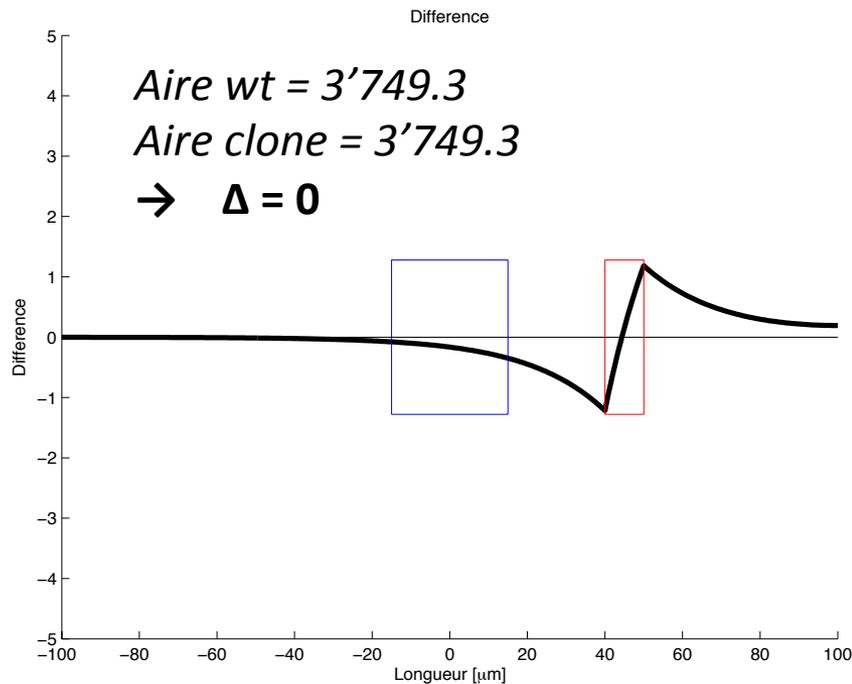


Loin de la source

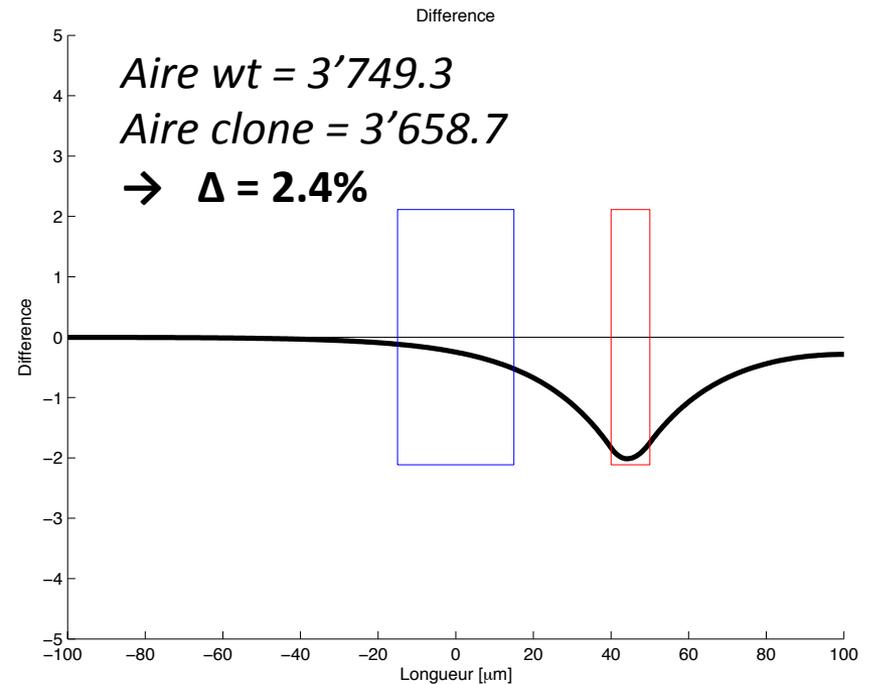


Effet des clones sur la quantité totale de morphogène

Clone de diffusion

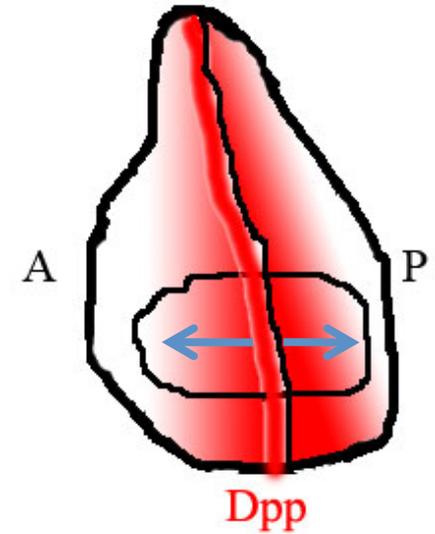


Clone de dégradation



Perspectives

- Modélisation en 2D



- Présence de récepteurs, cellules
- Effet d'interaction entre plusieurs clones

Challenge

- Il faut s'habituer au nouveau langage de maths et programmation
- Réussir à modéliser des processus biologiques
- Comprendre le sens des paramètres

Feedback

- Points négatifs
 - Problème pour mettre des fichiers sur le wiki
 - Pas assez de références biologiques
- Points positifs
 - Interface de Mathematica
 - Différentes approches
 - Révision des équations différentielles
 - Application des maths à un problème biologique

**Merci pour votre attention
Questions?**



**Nous remercions Sascha Dalessi et Aitana Morton de Lachapelle
pour leur temps et leur patience!**