

Ondes aérotactiques chez *Dictyostelium discoideum*: Quand les gradients d'oxygène auto-générés rencontrent la propagation par division cellulaire

Mete Demircigil
Institut Camille Jordan, Lyon

SMAI 2021

22/06/2021



Contexte et motivations

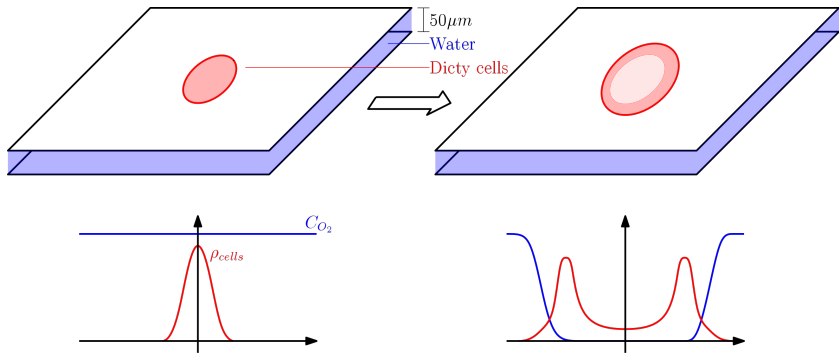
- Variations d'oxygène $\implies$ mécanismes d'adaptation ?
- Deygas *et al*, 2018¹ : les cellules épithéliales échappent l'hypoxie à l'aide de gradients d'oxygène auto-générés
- Christophe Anjard², Olivier Cochet-Escartin², Jean-Paul Rieu² : adapte l'expérience pour l'amibe *Dictyostelium discoideum*, ou Dicty (taille $\sim 50\mu\text{m}$)
- Vincent Calvez³ et M.D.³ : modélisation mathématique de l'expérience

1. Mathieu Deygas *et al*. "Redox regulation of EGFR steers migration of hypoxic mammary cells towards oxygen". In : *Nature Communications* 9.1 (2018), p. 4545–. issn : 2041-1723. url : <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06988-3>.

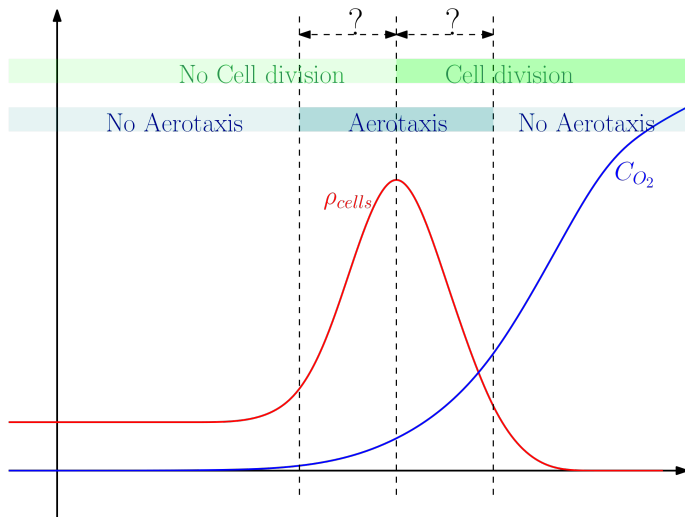
2. Institut Lumière Matière, Lyon

3. Institut Camille Jordan, Lyon

Expérience : Gradients d'oxygène auto-générés



Observations



Observations

- Onde progressive : profile stationnaire à vitesse constante
- Comment expliquer le mouvement collectif sous forme d'onde ?
- Deux phénomènes de propagation collective :
 - Aérotactisme (par gradients d'oxygène auto-générés)
 - Propagation par division cellulaire (et diffusion) (comme dans l'équation F/KPP⁴)
- Comment ces deux phénomènes se combinent-ils ?

Modèle *Go or grow*. Se déplacer ou se diviser.⁵

- Hypothèse : les cellules ρ ont deux comportements distincts :
 - *Se déplacer* : si $C < C_{\text{thresh}}$, les cellules montent le gradient d'oxygène
 - *Se diviser* : si $C > C_{\text{thresh}}$, les cellules se divisent

5. par analogie avec un modèle proposé par Hatzikourou *et al.*, Math. Med. Biol. (2012)

6. hypothèse semblable déjà faite sur le chimiotactisme chez *E. coli*, Saragosti *et al.*, PNAS (2011)

Modèle *Go or grow*. Se déplacer ou se diviser.⁵

- Hypothèse : les cellules ρ ont deux comportements distincts :
 - *Se déplacer* : si $C < C_{\text{thresh}}$, les cellules montent le gradient d'oxygène
 - *Se diviser* : si $C > C_{\text{thresh}}$, les cellules se divisent

$$\begin{cases} \partial_t \rho - D_\rho \partial_{xx} \rho + \partial_x (a_0 \mathbb{1}_{C < C_{\text{thresh}}} \text{sign}(\partial_x C) \rho) = r_0 \mathbb{1}_{C > C_{\text{thresh}}} \rho \\ \partial_t C - D_C \partial_{xx} C = -\beta(C) \rho \end{cases}$$

- L'équation devient à coefficients constants par morceaux⁶
- Couplage à travers la position du seuil $\bar{x}(t)$, tel que $C(t, \bar{x}(t)) = C_{\text{thresh}}$.

5. par analogie avec un modèle proposé par Hatzikourou *et al.*, Math. Med. Biol. (2012)

6. hypothèse semblable déjà faite sur le chimiotactisme chez *E. coli*, Saragosti *et al.*, PNAS (2011)

Existence d'ondes progressives

Existe-t-il des ondes stationnaires pour $\dot{\tilde{x}}(t) \equiv \sigma$?

Proposition

Il existe des ondes stationnaires pour $\sigma \geq \sigma^$*

- *Fort biais (aérotactique) : Si $a_0 > \sqrt{r_0 D_\rho}$, alors $\sigma^* = a_0 + \frac{r_0 D_\rho}{a_0}$*
- *Faible biais (aérotactique) : Si $a_0 \leq \sqrt{r_0 D_\rho}$, alors $\sigma^* = 2\sqrt{r_0 D_\rho}$*

A noter : résultat indépendant de C !

Propriétés de mélange⁷

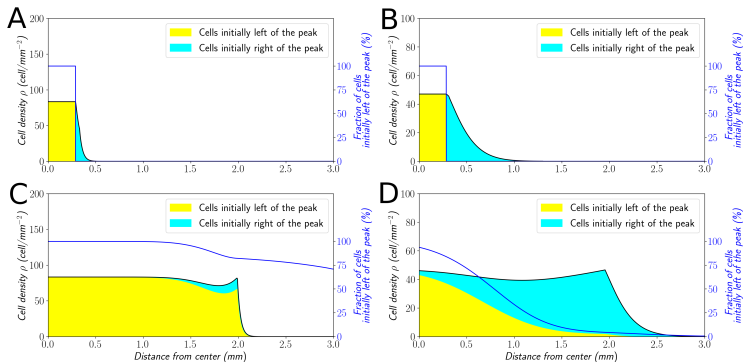


Figure – Gauche : $a_0 = 1\mu\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$ (fort biais). Droite : $a_0 = 0.1\mu\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$ (faible biais). Avec $\sqrt{r_0 D_\rho} = 0.2\mu\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$.

Onde tirée ou onde poussée ?

- Faible biais $a_0 \leq \sqrt{r_0 D_\rho}$: l'onde est *tirée* par les cellules à l'avant.

Propagation pure par division cellulaire, $\sigma^* = 2\sqrt{r_0 D_\rho}$.

- Fort biais $a_0 > \sqrt{r_0 D_\rho}$: l'onde est *poussée* par l'ensemble des cellules du profile.

Combinaison d'aérotactisme et de division cellulaire,
 $\sigma^* = a_0 + \frac{r_0 D_\rho}{a_0}$.

Existence et unicité du système d'EDP

Théorème

Sous l'hypothèse que $\partial_x C > 0$, il existe localement en temps une unique solution (ρ, C)

Point fixe sur la position du seuil $t \mapsto \bar{x}(t)$:

- $\bar{x}(\cdot) \mapsto (\rho, C)$
- on considère la courbe $C(t, \tilde{x}(t)) = C_{\text{thresh}}$ ou de manière équivalente :

$$\dot{\tilde{x}}(t) = -\frac{\partial_t C(t, \tilde{x}(t))}{\partial_x C(t, \tilde{x}(t))}$$

- Régularité sur C ?
- Point fixe sur $\bar{x} \mapsto \tilde{x}$ dans $W^{1,p}$ avec $p \in]4, +\infty[$.

Conclusions

- Modèle minimal '*Go or grow*' montre que l'aérotactisme, les gradients d'oxygène auto-générés et la division cellulaire conduit à une onde progressive auto-entretenu.
- Formule explicite : $\sigma^* = \begin{cases} a_0 + \frac{r_0 D_\rho}{a_0} & \text{si } a_0 > \sqrt{r_0 D_r} \\ 2\sqrt{r_0 D_\rho} & \text{si } a_0 \leq \sqrt{r_0 D_\rho} \end{cases}$
- Dichotomie sur les propriétés de mélange (onde tirée ou onde poussée)
- Résultats partiellement généralisables à des modèles plus élaborés

Merci de votre attention !

O. Cochet-Escartin, M. Demircigil, S. Hirose, B. Allais, P. Gonzalo,
I. Mikaelian, K. Funamoto, C. Anjard, V. Calvez, J.-P. Rieu,
Hypoxia triggers collective aerotactic migration in
Dictyostelium discoideum, bioRxiv 2020



European Research Council

Established by the European Commission

This project has received funding from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement No 865711)