

Modélisation de la dynamique en taille d'une population d'adipocytes

Magali Ribot

**Institut Denis Poisson,
Université d'Orléans, Université de Tours, CNRS**

avec Chloé Audebert, Maxime Breden, Aloïs Dauger, Louis Fostier,
Anne-Sophie Giacobbi, Léo Meyer, Hédi Soula, Romain Yvinec

Projet ANR MATIDY (PI : Chloé Audebert, Sorbonne Université)

Congrès SMAI 2025

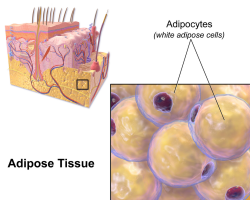
Plan

1. Introduction - Dynamique des adipocytes
2. Modèle à l'échelle de l'adipocyte & équation de transport
3. Modèle de transport-diffusion n° 1
4. Modèle de transport-diffusion n° 2
5. Modèle de transport avec création d'adipocytes
6. Modèle individu-centré
7. En résumé...

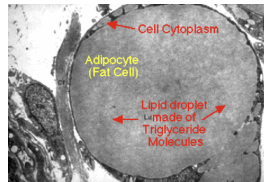
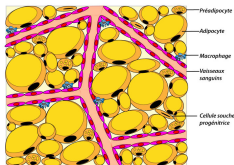
Plan

1. Introduction - Dynamique des adipocytes
2. Modèle à l'échelle de l'adipocyte & équation de transport
3. Modèle de transport-diffusion n° 1
4. Modèle de transport-diffusion n° 2
5. Modèle de transport avec création d'adipocytes
6. Modèle individu-centré
7. En résumé...

Adipocytes



Représentation schématique du tissu adipeux et de sa composition cellulaire



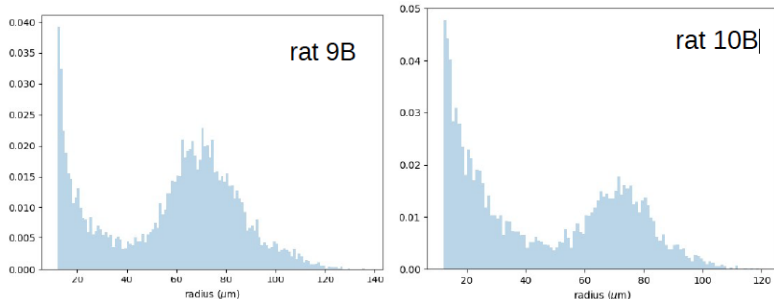
Tissu adipeux et adipocytes (Wikipedia Commons)

Les **adipocytes** forment le tissu adipeux et stockent les triglycérides (qui sont des lipides).



	White adipocyte	Beige/brite adipocyte	Brown adipocyte
UCPI expression	Negative	Positive	Positive
Mitochondria density	Low	Medium	High
LD morphology	One large lipid droplet	Small multiple droplet	Small multiple droplet
Function	Store excess energy as fat	Heat generation	Heat generation

Bimodalité & croissance



Données provenant d'une biopsie chez le rat (Crédits : H. Soula)

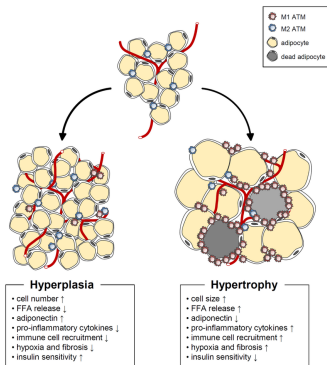
But : description de la distribution bimodale grâce à des modèles EDOs / EDPs structurées en taille

Flux de lipides

A l'échelle de la cellule :

- * **Lipogénèse** = flux entrant, stockage des triglycérides
- * **Lipolyse** = flux sortant, excrétion sous forme de glycérol

A l'échelle du tissu : **hypertrophie vs hyperplasie**



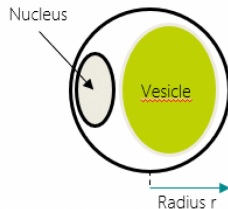
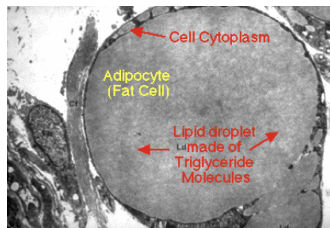
(Crédits : Choe, Huh, Wang, Kim, *Frontiers in Endocrinology*, 2016)

Modélisation : description d'un adipocyte

Un adipocyte est une sphère de rayon r

$$V_\ell \ell + V_0 = \frac{4}{3}\pi r^3$$

- * V_0 = volume d'un adipocyte sans lipides
- * V_ℓ = volume molaire des triglycérides
- * ℓ = quantité de lipides dans un adipocyte



Plan

1. Introduction - Dynamique des adipocytes
2. Modèle à l'échelle de l'adipocyte & équation de transport
3. Modèle de transport-diffusion n° 1
4. Modèle de transport-diffusion n° 2
5. Modèle de transport avec création d'adipocytes
6. Modèle individu-centré
7. En résumé...

Variations de taille d'un adipocyte

Les variations de la quantité de lipides dans un adipocyte sont dues à la **lipogénèse** et la **lipolyse** :

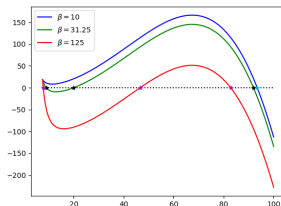
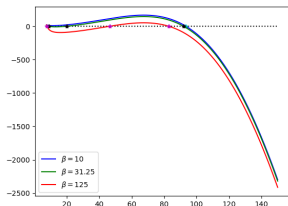
$$\frac{d\ell}{dt} = v(\ell, L) = \underbrace{\alpha r(\ell)^2 \frac{\rho^3}{r(\ell)^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa}}_{\text{lipogénèse}} - \underbrace{(\beta + \gamma r(\ell)^2) \frac{\ell}{\ell + \chi}}_{\text{lipolyse}},$$

avec **L = quantité externe de lipides** et

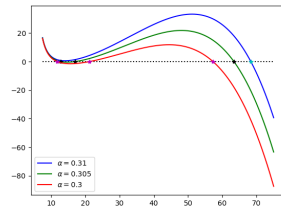
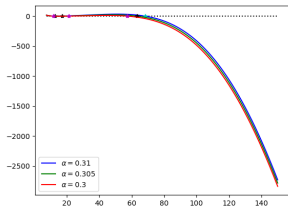
- * α : taux de lipogénèse (proportionnel à la surface)
- * ρ : seuil des tailles de cellule (le taux de lipogénèse ralentit),
- * κ : constante de saturation - lipides externes (lipogénèse),
- * β : taux basal de lipolyse,
- * γ : taux de lipolyse (proportionnel à la surface),
- * χ : constante de saturation - lipides internes (lipolyse).

(Soula, Julienne, Soulage, Géoën, Journal Theoretical Biology, 2013)

Forme de la vitesse pour différents paramètres



$\gamma = 0.27, \rho = 150, \kappa = 0.01, \chi = 0.001, \alpha = 0.35, L = 0.25$ (zoom à droite)



$\gamma = 0.27, \rho = 150, \kappa = 0.01, \chi = 0.001, \beta = 12, L = 0.25$ (zoom à droite)

$$\text{vitesse : } v(\ell, L) = \alpha r(\ell)^2 \frac{\rho^3}{r(\ell)^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} - (\beta + \gamma r(\ell)^2) \frac{\ell}{\ell + \chi}$$

Equation de transport pour la distribution

$g(t, \ell)$ = distribution de cellules de taille ℓ au temps t

* Equation de transport :

$$\partial_t g(t, \ell) + \partial_\ell \left(v(\ell, L(t)) g(t, \ell) \right) = 0,$$



Bilan de masse :

$$\delta\ell (g(t + \delta t, \ell) - g(t, \ell)) = \delta t (v(\ell)g(\ell) - v(\ell + \delta\ell)g(\ell + \delta\ell))$$

Equation de transport pour la distribution

$g(t, \ell)$ = distribution de cellules de taille ℓ au temps t

* Equation de transport :

$$\partial_t g(t, \ell) + \partial_\ell \left(v(\ell, L(t)) g(t, \ell) \right) = 0,$$

* Hypothèse n° 1 : Conservation de la **quantité totale de cellules** :

$$\left(v(\ell, L(t)) g(t, \ell) \right) |_{\ell=0, L_{\max}} = 0 \Rightarrow \int_0^{+\infty} g(t, \ell) d\ell = m.$$

vitesse : $v(\ell, L) = \alpha r(\ell)^2 \frac{\rho^3}{r(\ell)^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} - (\beta + \gamma r(\ell)^2) \frac{\ell}{\ell + \chi}$

Equation de transport pour la distribution

$g(t, \ell)$ = distribution de cellules de taille ℓ au temps t

- * Equation de transport :

$$\partial_t g(t, \ell) + \partial_\ell \left(v(\ell, L(t)) g(t, \ell) \right) = 0,$$

- * Hypothèse n° 1 : Conservation de la **quantité totale de cellules** :

$$\left(v(\ell, L(t)) g(t, \ell) \right) |_{\ell=0, L_{\max}} = 0 \Rightarrow \int_0^{+\infty} g(t, \ell) d\ell = m.$$

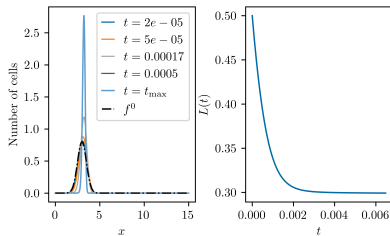
- * Hypothèse n° 2 : Conservation de la **quantité totale de lipides** :

$$L(t) + \int_0^{+\infty} \ell g(t, \ell) d\ell = L_{\text{tot}}.$$

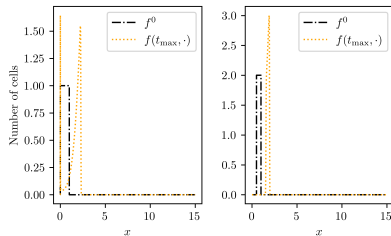
vitesse : $v(\ell, L) = \alpha r(\ell)^2 \frac{\rho^3}{r(\ell)^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} - (\beta + \gamma r(\ell)^2) \frac{\ell}{\ell + \chi}$

Simulations numériques

Equation de transport :



$$m = 1, L_{tot} = 3.5, \beta = 1 \text{ nmol h}^{-1}$$



$$m = 1, L_{tot} = 2, \beta = 100 \text{ nmol h}^{-1}$$

(Meyer, Ribot, Yvinec, Journal of Mathematical Biology, 2024)

Plan

1. Introduction - Dynamique des adipocytes
2. Modèle à l'échelle de l'adipocyte & équation de transport
- 3. Modèle de transport-diffusion n° 1**
4. Modèle de transport-diffusion n° 2
5. Modèle de transport avec création d'adipocytes
6. Modèle individu-centré
7. En résumé...

Modèle diffusif n° 1

1ère idée : **Ajouter une diffusion constante, mais pas de signification biologique !**

$f(t, r)$ = distribution de cellules de rayon r au temps t

* Equation d'advection-diffusion :

$$\partial_t f(t, r) + \partial_r \left(\tilde{v}(r, L(t)) f(t, r) \right) - D \partial_r^2 f(t, r) = 0,$$

$$\text{vitesse : } \tilde{v}(r, L) = \frac{V_\ell}{4\pi r^2} \left(\alpha r^2 \frac{\rho^3}{r^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} - (\beta + \gamma r^2) \frac{4\pi r^3/3 - V_0}{4\pi r^3/3 - V_0 + V_\ell \chi} \right)$$

(Giacobbi, Meyer, Ribot, Yvinec, Soula, Audebert, *Journal of Theoretical Biology*, 2024)

Modèle diffusif n° 1

1ère idée : **Ajouter une diffusion constante, mais pas de signification biologique !**

$f(t, r)$ = distribution de cellules de rayon r au temps t

* Equation d'advection-diffusion :

$$\partial_t f(t, r) + \partial_r \left(\tilde{v}(r, L(t)) f(t, r) \right) - D \partial_r^2 f(t, r) = 0,$$

* Conservation des **cellules** :

$$\left(\tilde{v}(r, L(t)) f(t, r) - D \partial_r f(t, r) \right) \Big|_{r=r_0, r_{\max}} = 0.$$

* Conservation des **lipides** : $L(t) + \int_{r_0}^{+\infty} \ell(r) f(t, r) dr = L_{\text{tot}}.$

$$\text{vitesse : } \tilde{v}(r, L) = \frac{V_\ell}{4\pi r^2} \left(\alpha r^2 \frac{\rho^3}{r^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} - (\beta + \gamma r^2) \frac{4\pi r^3/3 - V_0}{4\pi r^3/3 - V_0 + V_\ell \chi} \right)$$

(Giacobbi, Meyer, Ribot, Yvinec, Soula, Audebert, *Journal of Theoretical Biology*, 2024)

Solutions stationnaires

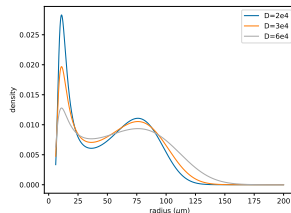
Equation d'advection-diffusion :

$$\partial_t f(t, r) + \partial_r \left(\tilde{v}(r, L(t)) f(t, r) \right) - D \partial_r^2 f(t, r) = 0,$$

+ conservation des lipides et des cellules

Solution stationnaire :

$$\left\{ \begin{array}{l} f^\infty(r) = m \frac{\exp \left(\int_{r_0}^r \tilde{v}(s, L^\infty) / D ds \right)}{\int_{r_0}^{+\infty} \exp \left(\int_{r_0}^r \tilde{v}(s, L^\infty) / D ds \right) dr} \\ L^\infty + \int_{r_0}^{+\infty} \ell(r) f^\infty(r) dr = L_{tot}. \end{array} \right.$$



Différentes valeurs de D

Estimation de paramètres - modèle diffusif

$$\text{Vitesse : } \tilde{v}(r, L) = \alpha r^2 \frac{\rho^3}{r^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} - (\beta + \gamma r^2) \frac{4\pi r^3/3 - V_0}{4\pi r^3/3 - V_0 + V_\ell \chi},$$

$$\text{et } V_\ell \ell + V_0 = \frac{4}{3}\pi r^3$$

V_0, V_ℓ connus + β, γ par expériences $\Rightarrow$ 6 paramètres (+D)

(Soula, Soulage, Géoën, Journal of Theoretical Biology, 2015)

4 paramètres **identifiables** - algorithme SIAN (Structural

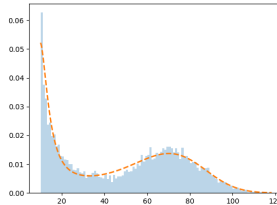
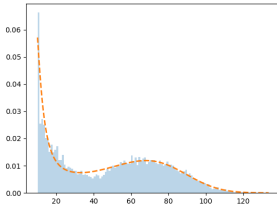
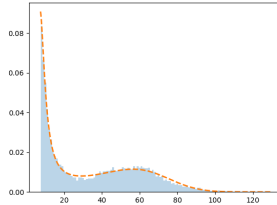
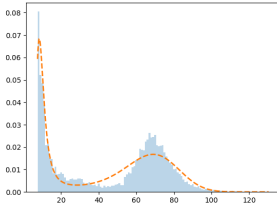
Identifiability ANalyser)-Matlab : $\theta = \left\{ \frac{\alpha L}{L + \kappa}, \rho, \chi, D \right\}$.

Solution stationnaire : $\partial_r f^\infty(r) = \frac{1}{D} \tilde{v}(r, L) f^\infty(r)$

Estimation de paramètres - données chez le rat

Méthode **CMA-ES** (Covariance Matrix Adaptation Estimation Strategy) - Fonction

coût : $\mathcal{L}(\theta) = - \sum_{i=1}^N \log(f^\infty(r_i, \theta))$ - Animaux A1,B1,C1,C5 -



En résumé...

Modèle : équation de transport-diffusion n° 1

- * Equation d'advection-diffusion :

$$\partial_t f(t, r) + \partial_r \left(\tilde{v}(r, L(t)) f(t, r) \right) - D \partial_r^2 f(t, r) = 0,$$

vitesse :

$$\tilde{v}(r, L) = \frac{V_\ell}{4\pi r^2} \left(\alpha r^2 \frac{\rho^3}{r^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} - (\beta + \gamma r^2) \frac{4\pi r^3/3 - V_0}{4\pi r^3/3 - V_0 + V_\ell \chi} \right)$$

- * Conservation des cellules
- * Conservation des lipides : $L(t) + \int_{r_0}^{+\infty} \ell(r) f(t, r) dr = L_{tot}.$

Résultats :

- * identifiabilité de paramètres,
- * estimation de paramètres,
- * comparaison modèle - données

(Giacobbi, Meyer, Ribot, Yvinec, Soula, Audebert, Journal of Theoretical Biology, 2024)

Plan

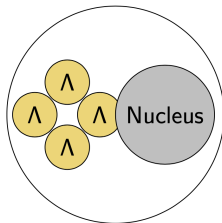
1. Introduction - Dynamique des adipocytes
2. Modèle à l'échelle de l'adipocyte & équation de transport
3. Modèle de transport-diffusion n° 1
4. Modèle de transport-diffusion n° 2
5. Modèle de transport avec création d'adipocytes
6. Modèle individu-centré
7. En résumé...

Modèle diffusif n° 2 : modèle de Becker-Döring

2nde idée : **Des modèles de Becker-Döring ...**

- * importante littérature → review (Hingant, Yvinec, 2017)
- * application aux prions (Calvez, Calvo, Doumic, Goudon, Lepoutre, Perthame, Pujo-Menjouet, Webb ...)

Une cellule = une collection de i vésicules de lipides (chacune contenant Λ lipides)



Absorption & relargage de lipides : $i\Lambda + \Lambda \xrightleftharpoons[b_{i+1}]{a_i \frac{L\Lambda}{L\Lambda + \kappa}} (i+1)\Lambda$.

c_i = nombre de cellules avec i vésicules de lipides

Modèle diffusif n° 2 : modèle de Becker-Döring

c_i = nombre de cellules avec i vésicules de lipides

$$\text{Entre } i \text{ et } i+1 : i\Lambda + \Lambda \xrightleftharpoons[b_{i+1}]{a_i \frac{L\Lambda}{L\Lambda + \kappa}} (i+1)\Lambda.$$

$$\text{Flux : } J_{i,i+1}(c, L) = \underbrace{a_i \frac{L(t)\Lambda}{L(t)\Lambda + \kappa}}_{\text{lipogénèse}} c_i - \underbrace{b_{i+1}}_{\text{lipolyse}} c_{i+1},$$

$$\text{vitesse : } v(\ell, L) = \underbrace{\alpha r(\ell)^2 \frac{\rho^3}{r(\ell)^3 + \rho^3}}_{=a(\ell)} \frac{L}{L + \kappa} - \underbrace{(\beta + \gamma r(\ell)^2) \frac{\ell}{\ell + \chi}}_{=b(\ell)}$$

Modèle de Becker-Döring :

$$\begin{cases} \frac{dc_i}{dt}(t) = J_{i-1,i}(c(t), L(t)) - J_{i,i+1}(c(t), L(t)), i \geq 1 \\ \frac{dc_0}{dt}(t) = -J_{0,1}(c(t), L(t)). \end{cases}$$

+ Conservation des **lipides** : $L(t)\Lambda + \sum_{i=0}^{\infty} i\Lambda c_i(t) = L_{tot}.$

Modèle diffusif n° 2 : eq. de Lifschitz-Slyozov du 2nd ordre

2nde idée : ... à une équation Lifschitz-Slyozov du 2nd ordre

Après mise à l'échelle :

- * eqs. B-D $\rightarrow$ eq. de Lifschitz-Slyozov du 1er ordre (eq. de transport)
- * eqs. B-D $\rightarrow$ eq. de Lifschitz-Slyozov du 2nd ordre (eq. d'advection-diffusion) - convergence formelle

$$\partial_t g(t, \ell) + \partial_\ell (v(\ell, L(t))g(t, \ell)) - \frac{\varepsilon}{2} \partial_\ell^2 (D(\ell, L(t))g(t, \ell)) = 0,$$

avec $D(\ell, L(t)) = a(\ell) \frac{L(t)}{L(t) + \kappa} + b(\ell).$

vitesse : $v(\ell, L) = a(\ell) \frac{L}{L + \kappa} - b(\ell)$

Modèle diffusif n° 2 : eq. de Lifschitz-Slyozov du 2nd ordre

2nde idée : ... à une équation Lifschitz-Slyozov du 2nd ordre

Après mise à l'échelle :

- * eqs. B-D $\rightarrow$ eq. de Lifschitz-Slyozov du 1er ordre (eq. de transport)
- * eqs. B-D $\rightarrow$ eq. de Lifschitz-Slyozov du 2nd ordre (eq. d'advection-diffusion) - convergence formelle

$$\partial_t g(t, \ell) + \partial_\ell (v(\ell, L(t))g(t, \ell)) - \frac{\varepsilon}{2} \partial_\ell^2 (D(\ell, L(t))g(t, \ell)) = 0,$$

avec $D(\ell, L(t)) = a(\ell) \frac{L(t)}{L(t) + \kappa} + b(\ell).$

- * Conservation des **cellules** :

$$\left(v(\ell, L(t))g(t, \ell) - \frac{\varepsilon}{2} \partial_\ell (D(\ell, L(t))g(t, \ell)) \right) \Big|_{\ell=0, L_{\max}} = 0.$$

- * Conservation des **lipides** : $L(t) + \int_0^{+\infty} \ell g(t, \ell) d\ell = L_{\text{tot}}.$

vitesse : $v(\ell, L) = a(\ell) \frac{L}{L + \kappa} - b(\ell)$

Solutions stationnaires (1)

$$\partial_t g(t, \ell) + \partial_\ell (v(\ell, L(t))g(t, \ell)) - \frac{\varepsilon}{2} \partial_\ell^2 (D(\ell, L(t))g(t, \ell)) = 0,$$

Solutions stationnaires + conditions aux bords :

$$v(\ell, L^\infty)g^\infty(\ell, L^\infty) - \frac{\varepsilon}{2} \partial_\ell (D(\ell, L^\infty)g^\infty(\ell, L^\infty)) = 0,$$

$$\Rightarrow g^\infty(\ell, L^\infty) = \frac{C(L^\infty)}{D(\ell, L^\infty)} \exp \left(\frac{2}{\varepsilon} \int_0^\ell \frac{v(\ell, L^\infty)}{D(\ell, L^\infty)} dy \right),$$

* conservation du nombre d'adipocytes $\Rightarrow C(L^\infty)$,

* conservation du nombre de lipides :

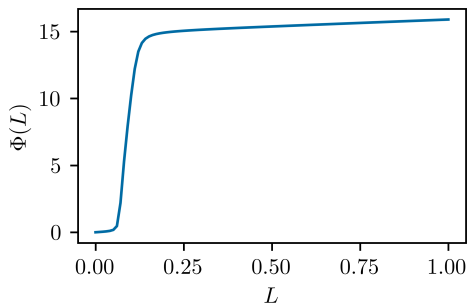
$$L^\infty + \int_0^\infty \ell g^\infty(\ell, L^\infty) d\ell = L_{tot}.$$

vitesse/diffusion : $v(\ell, L)/D(\ell, L) = \alpha r(\ell)^2 \frac{\rho^3}{r(\ell)^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} \mp (\beta + \gamma r(\ell)^2) \frac{\ell}{\ell + \chi}$

Solutions stationnaires (2)

$$g^\infty(\ell, L^\infty) = \frac{C(L^\infty)}{D(\ell, L^\infty)} \exp\left(\frac{2}{\varepsilon} \int_0^\ell \frac{v(\ell, L^\infty)}{D(\ell, L^\infty)} dy\right) \text{ avec } L^\infty + \int_0^\infty \ell g^\infty(\ell, L^\infty) d\ell = L_{tot}$$

$$\text{vitesse/diffusion : } v(\ell, L)/D(\ell, L) = \alpha r(\ell)^2 \frac{\rho^3}{r(\ell)^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} \mp (\beta + \gamma r(\ell)^2) \frac{\ell}{\ell + \chi}$$



Fonction Φ

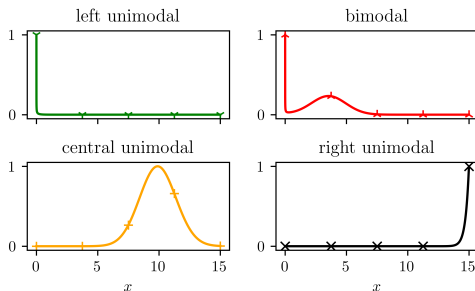
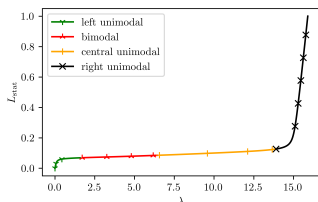
$$\Phi : L \rightarrow L + \int_0^\infty \ell g^\infty(\ell, L) d\ell$$

Preuve de la stricte monotonie : calculs par arithmétique d'intervalle
(Breden, Meyer, Ribot, en préparation)

Solutions stationnaires (3)

$$g^\infty(\ell, L^\infty) = \frac{C(L^\infty)}{D(\ell, L^\infty)} \exp\left(\frac{2}{\varepsilon} \int_0^\ell \frac{v(\ell, L^\infty)}{D(\ell, L^\infty)} dy\right) \text{ avec } L^\infty + \int_0^\infty \ell g^\infty(\ell, L^\infty) d\ell = L_{tot}$$

$$\text{vitesse/diffusion : } v(\ell, L)/D(\ell, L) = \alpha r(\ell)^2 \frac{\rho^3}{r(\ell)^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} \mp (\beta + \gamma r(\ell)^2) \frac{\ell}{\ell + \chi}$$



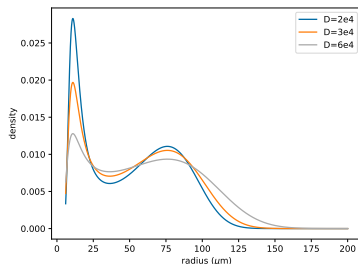
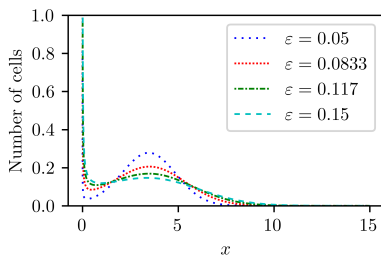
Fonction $\Phi^{-1} : L_{tot} \rightarrow L^\infty$

(Meyer, Ribot, Yvinec, Journal of Mathematical Biology, 2024)

Résultats numériques - Solutions stationnaires

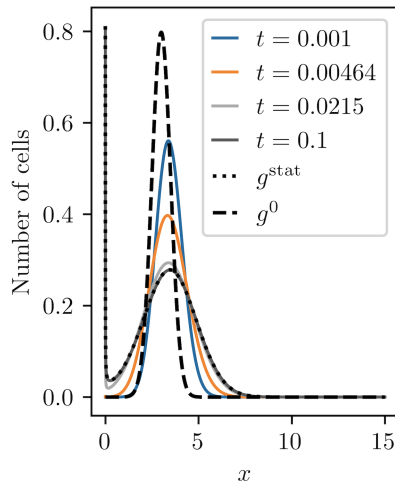
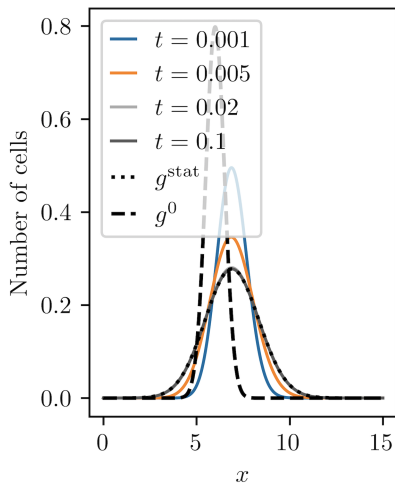
Simulations numériques :

Différentes valeurs de ε vs. différentes valeurs de D



(Meyer, Ribot, Yvinec, Journal of Mathematical Biology, 2024)

Résultats numériques - comportement asymptotique



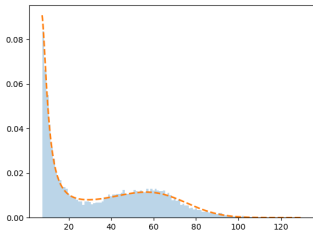
cas unimodal - $m=1, L_{tot}=7$

cas bimodal - $m=1, L_{tot}=3.5$

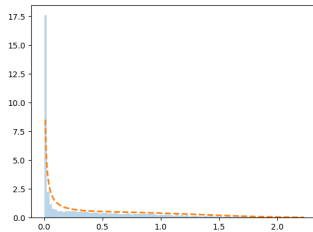
(Meyer, Ribot, Yvinec, Journal of Mathematical Biology, 2024)

Estimation de paramètres- données chez le rat - diffusion constante vs non constante

(a) Animal B1 - modèle avec diffusion constante



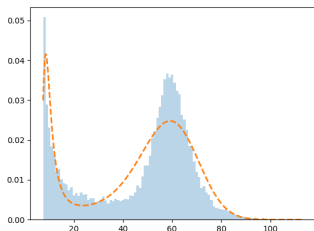
(b) Animal B1 - modèle avec diffusion non constante



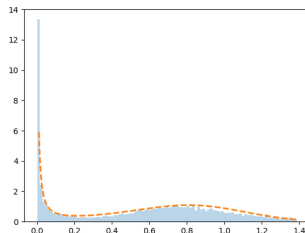
(Thèse de Léo Meyer, 2023)

Estimation de paramètres- données chez le rat - diffusion constante vs non constante

(a) Animal A3 - modèle avec diffusion constante



(b) Animal A3 - modèle avec diffusion non constante



(Thèse de Léo Meyer, 2023)

En résumé...

Modèle : équation de transport-diffusion n° 2

- * Equation d'advection-diffusion :

$$\partial_t g(t, \ell) + \partial_\ell (v(\ell, L(t))g(t, \ell)) - \frac{\varepsilon}{2} \partial_\ell^2 (D(\ell, L(t))g(t, \ell)) = 0,$$

$$\text{avec } D(\ell, L(t)) = a(\ell) \frac{L(t)}{L(t) + \kappa} + b(\ell)$$

$$\text{vitesse : } v(\ell, L) = \alpha r(\ell)^2 \frac{\rho^3}{r(\ell)^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} - (\beta + \gamma r(\ell)^2) \frac{\ell}{\ell + \chi}$$

Résultats :

- * calcul d'une diffusion pertinente,
- * théorème de passage à la limite BD $\rightarrow$ LS,
- * étude numérique pour l'unicité de la solution stationnaire,
- * estimation de paramètres,
- * simulations numériques en temps

Modèles probabilistes associés :

- * théorème de passage à la limite,
- * simulations numériques

(Meyer, Ribot, Yvinec, *Journal of Mathematical Biology*, 2024)

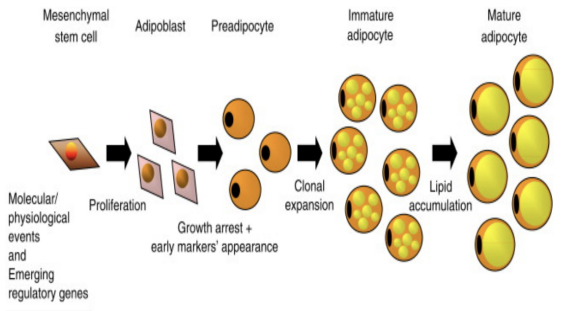
(Breden, Meyer, Ribot, en préparation) (Meyer, Yvinec, soumis)

Plan

1. Introduction - Dynamique des adipocytes
2. Modèle à l'échelle de l'adipocyte & équation de transport
3. Modèle de transport-diffusion n° 1
4. Modèle de transport-diffusion n° 2
5. Modèle de transport avec création d'adipocytes
6. Modèle individu-centré
7. En résumé...

Processus de différenciation

Hypothèse d'hyperplasie



Processus de différenciation

(de Adipose Tissue : Structure, Function and Metabolism G. Frühbeck, J. Gómez-Ambrosi, in Encyclopedia of Human Nutrition, 2013)

Modèle avec création d'adipocytes

$f(t, r)$ = distribution de cellules de rayon r au temps t

* Equation de transport & terme de mort :

$$\partial_t f(t, r) + \partial_r \left(\bar{v}(r, L(t)) f(t, r) \right) = -\delta f(t, r), \text{ avec } \bar{v}(r, L) = \frac{L}{L + \kappa} \frac{ar^2}{1 + \left(\frac{r}{\theta}\right)^n}, \quad n > 2$$

* Hypothèse : Création de **nouveaux adipocytes** :

$$\left(\bar{v}(r, L(t)) f(t, r) \right) \Big|_{r=r_0} = p(\text{constant}).$$

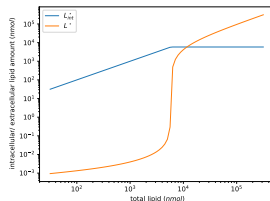
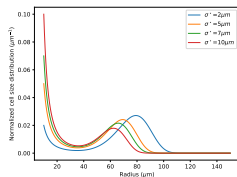
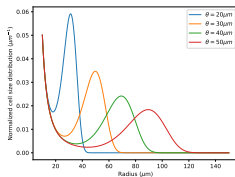
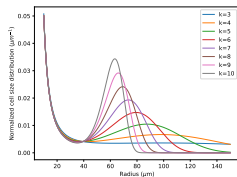
$\Rightarrow$ Solution stationnaire : $N^\infty = p/\delta$ et

$$f^\infty(r) = \frac{p}{\bar{v}(r, L^\infty)} \times \exp \left(-\delta \int_{r_0}^r \frac{dy}{\bar{v}(y, L^\infty)} \right) \text{ avec } L^\infty + \int_{r_0}^\infty \ell(r) f^\infty(r) dr = L_{tot}$$

* étude de la solution stationnaire : existence, unicité et stabilité

(Audebert, Dauger, Fostier, Ribot, Soula, Yvinec, en préparation).

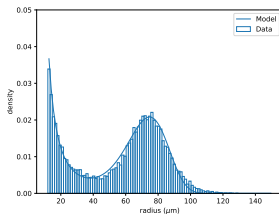
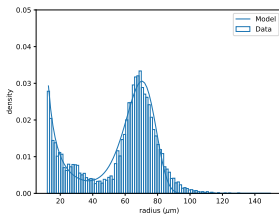
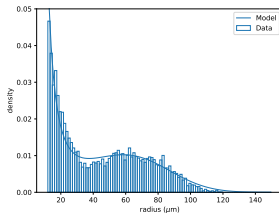
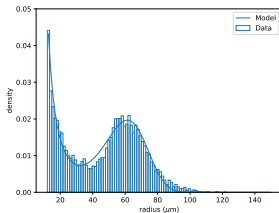
Modèle avec création d'adipocytes - résultats numériques



$$k = 6, \theta = 45\mu\text{m}, \kappa = 10^5, \sigma = 5.10^{-4}\text{day}^{-1}, \alpha = 10^{-4}\mu\text{m}.\text{day}^{-1}, L_0 = 10^{10}, \\ r_0 = 10\mu\text{m}$$

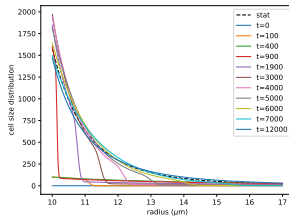
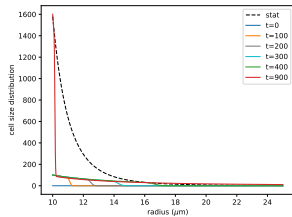
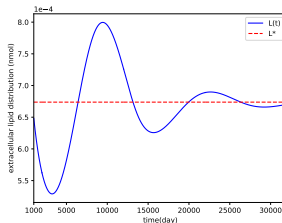
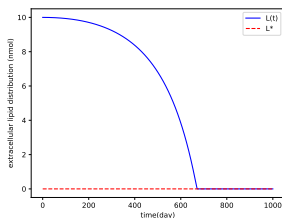
(Audebert, Dauger, Fostier, Ribot, Soula, Yvinec, en préparation).

Modèle avec création d'adipocytes - estimation de paramètres



Paramètres estimés : $\frac{\sigma}{\alpha} \frac{L^* + \kappa}{L^*}$, θ et k

Modèle avec création d'adipocytes - évolution en temps



$$k = 6, \theta = 50\mu\text{m}, \alpha = 10^{-4}\mu\text{m}^{-1}.\text{time}^{-1}, \sigma = 5.10^{-4}\text{ time}^{-1}, r_0 = 10\mu\text{m}.$$

En résumé...

Modèle : équation de transport avec création d'adipocytes

- * Equation de transport & terme de mort :

$$\partial_t f(t, r) + \partial_r \left(\bar{v}(r, L(t)) f(t, r) \right) = -\delta f(t, r),$$

$$\text{avec } \bar{v}(r, L) = \frac{L}{L + \kappa} \frac{ar^2}{1 + \left(\frac{r}{\theta}\right)^n}, \quad n > 2$$

- * Création de nouveaux adipocytes :

$$\left(\bar{v}(r, L(t)) f(t, r) \right) \Big|_{r=r_0} = p.$$

Résultats :

- * étude de la solution stationnaire : existence, unicité et stabilité,
- * estimation de paramètres,
- * comparaison modèle - données

(Audebert, Dauger, Fostier, Ribot, Soula, Yvinec, en préparation).

Plan

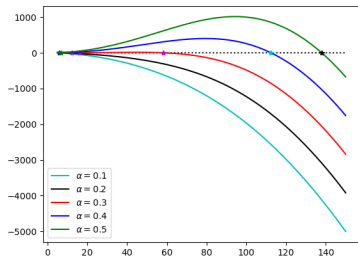
1. Introduction - Dynamique des adipocytes
2. Modèle à l'échelle de l'adipocyte & équation de transport
3. Modèle de transport-diffusion n° 1
4. Modèle de transport-diffusion n° 2
5. Modèle de transport avec création d'adipocytes
- 6. Modèle individu-centré**
7. En résumé...

Modèle individu centré

Système d'équations différentielles pour N individus :

$$\frac{d\ell_i}{dt} = \alpha_i r(\ell_i)^2 \frac{\rho_i^3}{r(\ell_i)^3 + \rho_i^3} \frac{L}{L + \kappa_i} - (\beta_i + \gamma_i r(\ell_i)^2) \frac{\ell_i}{\ell_i + \chi_i}, \quad 1 \leq i \leq N,$$

$$\text{couplées entre elles : } L(t) + \sum_{i=1}^N \ell_i = L_{tot}.$$

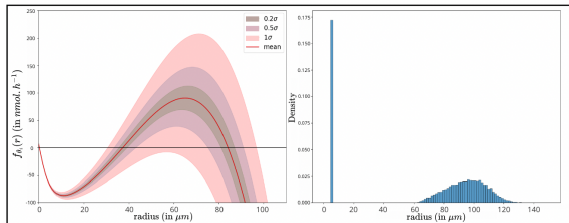


$$\gamma = 0.27, \rho = 150, \kappa = 0.01, \\ \chi = 0.001, \beta = 0, L = 0.25$$

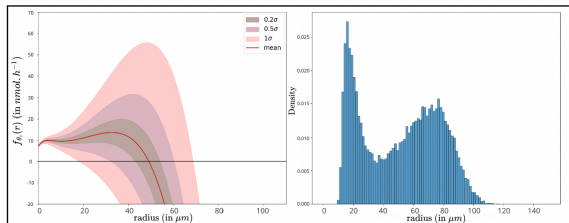
(Dauger, Soula, Audebert, *Adipocyte size distribution : mathematical model of a tissue property*, soumis.)

Modèle individu centré - distributions

Distributions pour différents paramètres : $\alpha \sim \mathcal{N}(\mu = 0.31, \sigma = 0.031)$, $N = 10^4$



$$\beta = 125 \text{ nmol.h}^{-1}$$



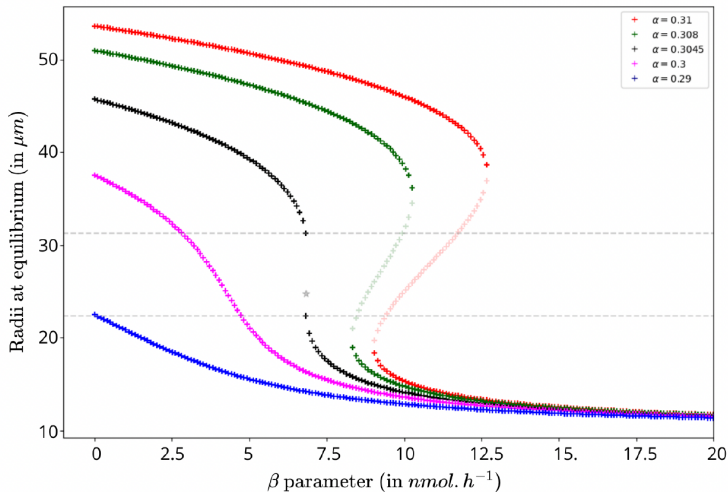
$$\beta = 10 \text{ nmol.h}^{-1}$$

$$\frac{d\ell_i}{dt} = \alpha_i r(\ell_i)^2 \frac{\rho_i^3}{r(\ell_i)^3 + \rho_i^3} \frac{L}{L + \kappa_i} - (\beta_i + \gamma_i r(\ell_i)^2) \frac{\ell_i}{\ell_i + \chi_i}, \quad 1 \leq i \leq N,$$

(Dauger, Soula, Audebert, soumis.)

Modèle individu centré - zéros de la vitesse

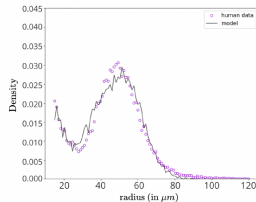
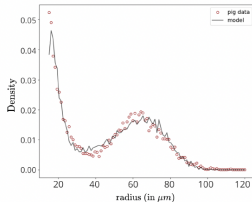
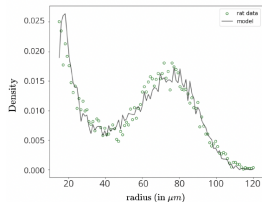
Zéros de la vitesse :



(Dauger, Soula, Audebert, *Adipocyte size distribution : mathematical model of a tissue property*, soumis.)

Modèle individu centré - données

Données chez le rat, le cochon nain et l'humain



Les paramètres suivent des distributions normales.

(Dauger, Soula, Audebert, *Adipocyte size distribution : mathematical model of a tissue property*, soumis.)

En résumé...

Modèle : Modèle individu centré

- * système d'équations différentielles :

$$\frac{d\ell_i}{dt} = \alpha_i r(\ell_i)^2 \frac{\rho_i^3}{r(\ell_i)^3 + \rho_i^3} \frac{L}{L + \kappa_i} - (\beta_i + \gamma_i r(\ell_i)^2) \frac{\ell_i}{\ell_i + \chi_i}, \quad 1 \leq i \leq N,$$

- * Conservation des lipides : $L(t) + \sum_{i=1}^N \ell_i = L_{\text{tot}}$.

Résultats :

- * estimation de paramètres,
- * comparaison modèle - données

(Dauger, Soula, Audebert, *Adipocyte size distribution : mathematical model of a tissue property*, soumis.)

Plan

1. Introduction - Dynamique des adipocytes
2. Modèle à l'échelle de l'adipocyte & équation de transport
3. Modèle de transport-diffusion n° 1
4. Modèle de transport-diffusion n° 2
5. Modèle de transport avec création d'adipocytes
6. Modèle individu-centré
7. En résumé...

Résumé des différents modèles

Qu'avons nous fait de chacun de ces modèles ?

- * **Modèle de transport-diffusion n° 1 :**
identifiabilité et estimation de paramètres
- * **Modèle de transport-diffusion n° 2 :**
calcul d'une diffusion pertinente + théorème de passage à la limite +
étude numérique de la solution stationnaire + estimation de paramètres +
simulations numériques en temps
- * **Modèles probabilistes associés :**
théorème de passage à la limite
- * **Modèle individu centré :**
estimation de paramètres
- * **Modèle avec création de cellules & mort :**
étude de la solution stationnaire et de sa stabilité + estimation de
paramètres + simulations numériques en temps

Merci pour votre attention !



Procédure d'estimation - données synthétiques - diffusion constante

Méthode **CMA-ES** (Covariance Matrix Adaptation Estimation

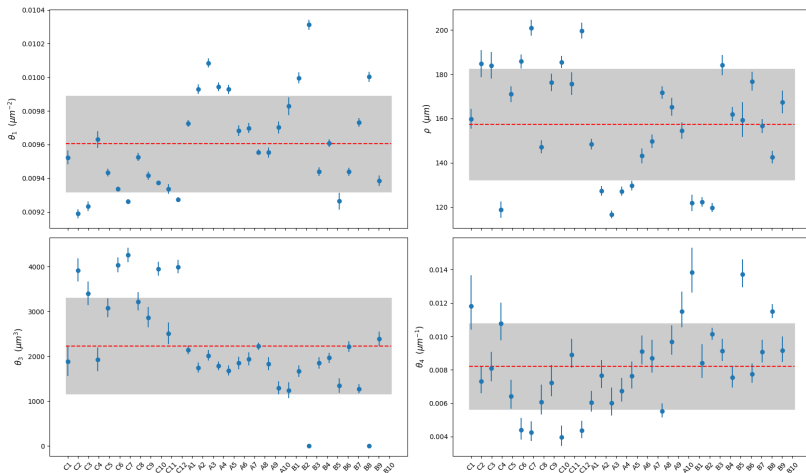
Strategy)- Fonction coût : $\mathcal{L}(\theta) = - \sum_{i=1}^N \log(f^\infty(r_i, \theta))$

<i>synthetic data set 1</i>			10,000 samples - $\mathcal{L}_N(\theta) = 4.20$			samples > $10\mu m$ - $\mathcal{L}_N(\theta) = 4.26$		
parameter	order	true	esti. value	std	rel. err.	esti. value	std	rel. err.
θ_1	10^{-3}	9.60	9.61	$1 \cdot 10^{-8}$	0.2%	9.62	$2 \cdot 10^{-8}$	0.3%
ρ	10^2	1.50	1.50	$1 \cdot 10^{-8}$	0.2%	1.49	$2 \cdot 10^{-8}$	0.8%
θ_3	10^3	2.18	2.17	$5 \cdot 10^{-8}$	0.6%	2.09	$2 \cdot 10^{-7}$	4.2%
θ_4	10^{-3}	7.37	7.20	$2 \cdot 10^{-7}$	2.3%	7.35	$4 \cdot 10^{-7}$	0.3%
<i>synthetic data set 2</i>			10,000 samples - $\mathcal{L}_N(\theta) = 4.18$			samples > $10\mu m$ - $\mathcal{L}_N(\theta) = 4.54$		
parameter	order	true	esti. value	std	rel. err.	esti. value	std	rel. err.
θ_1	10^{-3}	9.92	9.92	$1 \cdot 10^{-8}$	0.04%	9.91	$1 \cdot 10^{-7}$	0.1%
ρ	10^2	2.00	2.00	$1 \cdot 10^{-8}$	0.2%	2.01	$5 \cdot 10^{-8}$	0.6%
θ_3	10^2	3.27	3.12	$2 \cdot 10^{-7}$	4.8%	5.39	$4 \cdot 10^{-6}$	65%
θ_4	10^{-2}	1.11	1.12	$2 \cdot 10^{-8}$	1.7%	1.12	$1 \cdot 10^{-7}$	1.2%

$$\theta = \{\theta_1 = \frac{\alpha L}{\beta(L + \kappa)}, \rho, \theta_3 = V_\ell \chi, \theta_4 = \frac{4\pi D}{V_\ell \beta}\}.$$

(Giacobbi, Meyer, Ribot, Yvinec, Soula, Audebert, Journal of Theoretical Biology,

Estimation de paramètres - données chez le rat - diffusion constante



Estimation de paramètres- données chez le rat - diffusion constante

Vitesse :

$$\tilde{v}(r, L) = \frac{V_\ell}{4\pi r^2} \left(\alpha r^2 \frac{\rho^3}{r^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} - (\beta + \gamma r^2) \frac{4\pi r^3/3 - V_0}{4\pi r^3/3 - V_0 + V_\ell \chi} \right)$$

$$\text{et } V_\ell \ell + V_0 = \frac{4}{3}\pi r^3$$

Diffusion constante D

paramètres	moyenne	std	RSD=std/mean
θ_1	$9.6 \cdot 10^{-3}$	$2.8 \cdot 10^{-4}$	0.03
ρ	$1.57 \cdot 10^2$	$0.25 \cdot 10^2$	0.16
θ_3	$2.24 \cdot 10^3$	$1.07 \cdot 10^3$	0.47
θ_4	$8.21 \cdot 10^{-3}$	$2.58 \cdot 10^{-3}$	0.31

$$\theta = \left\{ \theta_1 = \frac{\alpha L}{\beta(L + \kappa)}, \rho, \theta_3 = V_\ell \chi, \theta_4 = \frac{4\pi D}{V_\ell \beta} \right\}.$$

$$\rightarrow \left\{ \frac{\alpha L}{\beta(L + \kappa)}, \rho, \chi, D \right\}$$

Estimation de paramètres- données chez le rat - diffusion non constante

$$\text{Vitesse : } v(\ell, L) = \alpha r(\ell)^2 \frac{\rho^3}{r(\ell)^3 + \rho^3} \frac{L}{L + \kappa} - (\beta + \gamma r(\ell)^2) \frac{\ell}{\ell + \chi},$$

Diffusion constante :

$$\{\theta_1 = \frac{\alpha L}{\beta(L + \kappa)}, \rho, \theta_3 = V_\ell \chi, \theta_4 = \frac{4\pi D}{V_\ell \beta}\} \rightarrow \{\frac{\alpha L}{\beta(L + \kappa)}, \rho, \chi, D\}$$

paramètres	moyenne	std	RSD
θ_1	$9.6 \cdot 10^{-3}$	$2.8 \cdot 10^{-4}$	0.03
ρ	$1.57 \cdot 10^2$	$0.25 \cdot 10^2$	0.16
θ_3	$2.24 \cdot 10^3$	$1.07 \cdot 10^3$	0.47
θ_4	$8.21 \cdot 10^{-3}$	$2.58 \cdot 10^{-3}$	0.31

Diffusion non-constante : $\{\alpha \frac{L}{L + \kappa}, \rho, \chi, \varepsilon\}$.

paramètres	moyenne	std	RSD
θ_1	$2.83 \cdot 10^{-1}$	$3.95 \cdot 10^{-3}$	0.014
ρ	$2.51 \cdot 10^2$	$0.40 \cdot 10^2$	0.15
χ	$3.89 \cdot 10^{-3}$	$1.75 \cdot 10^{-3}$	0.45
ε	$8.68 \cdot 10^{-3}$	$2.71 \cdot 10^{-3}$	0.31

Modèles probabilistes associés

Taille d'une cellule = processus stochastique $(X_\varepsilon(t))_{t \geq 0}$ avec sauts :

$$\begin{cases} i\varepsilon \rightarrow (i+1)\varepsilon \text{ au taux } \varepsilon^{-1} a(X_\varepsilon(t)) \frac{L_\varepsilon^X(t)}{L_\varepsilon^X(t) + \kappa}, \\ i\varepsilon \rightarrow (i-1)\varepsilon \text{ au taux } \varepsilon^{-1} b(X_\varepsilon(t)), \end{cases}$$

* Y_+, Y_- = processus de Poisson indépendants de paramètre 1 :

$$X_\varepsilon(t) = X_\varepsilon(0) + \varepsilon Y_+ \left(\varepsilon^{-1} \int_0^t a(X_\varepsilon(s)) \frac{L_\varepsilon^X(s)}{L_\varepsilon^X(s) + \kappa} ds \right) - \varepsilon Y_- \left(\varepsilon^{-1} \int_0^t b(X_\varepsilon(s)) ds \right).$$

où $L_\varepsilon^X(t) = \lambda - \mathbb{E}[X_\varepsilon(t)]$.

* W_+, W_- = processus de Wiener indépendants :

$$\begin{aligned} dZ_\varepsilon(t) = & \left(a(Z_\varepsilon(t)) \frac{L_t^Z}{L_t^Z + \kappa} - b(Z_\varepsilon(t)) \right) dt \\ & + \sqrt{\varepsilon} \left(\sqrt{a(Z_\varepsilon(t)) \frac{L_t^Z}{L_t^Z + \kappa}} dW_+(t) + \sqrt{b(Z_\varepsilon(t))} dW_-(t) \right), \end{aligned}$$

où $L_t^Z = \lambda - \mathbb{E}[Z_\varepsilon(t)]$.

(Meyer, Yvinec, soumis)