

A. BOUDIAF

**Modélisation mathématique de la division méiotique
des ovocytes de Xénope induite par la progestérone**

*Revue française d'automatique, d'informatique et de recherche
opérationnelle. Recherche opérationnelle*, tome 24, n° 4 (1990),
p. 351-363.

http://www.numdam.org/item?id=RO_1990__24_4_351_0

© AFCET, 1990, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Revue française d'automatique, d'informatique et de recherche opérationnelle. Recherche opérationnelle » implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/legal.php>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques
<http://www.numdam.org/>

MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DE LA DIVISION MÉIOTIQUE DES OVOCYTES DE XÉNOPE INDUITE PAR LA PROGESTÉRONE (*)

par A. BOUDIAF ⁽¹⁾

Résumé. — *La division cellulaire (mitose ou méiose) est contrôlée par des facteurs intracellulaires dont des enzymes tels que les protéines kinases et les protéines phosphatases. Chez le Xénope, la méiose des ovocytes est dépendante d'une hormone stéroïde, la progestérone. Celle-ci provoque l'activation d'un facteur appelé MPF dont l'un des éléments constitutifs est homologue au produit (P 34) du gène du contrôle de la division cellulaire (Cdc 2).*

Nous avons étudié un modèle mathématique du mécanisme d'action de l'hormone aboutissant à l'activation du MPF.

Le modèle prend en compte :

- la chute du niveau du messager intracellulaire, l'AMP cyclique ;
- la diminution spécifique de l'activité d'une protéine kinase, la protéine kinase A ;
- la déphosphorylation de la protéine de maturation Mp.P ;
- l'activation du facteur de maturation MPF.

Mots clés : Modélisation mathématique ; ovocyte ; Xénope ; progestérone ; équations différentielles.

Abstract. — *Cellular division (mitose or meiose) is controlled by intracellular factors including enzymes, like kinase and phosphatase proteins. In the Xenopus, oocyte meiose is depending of a steroïde hormone: the progesterone. This one induces the activation of a factor called MPF, one of the constitutive elements of MPF is homologue to the produce (P 34) of the cellular division control gene (Cdc 2).*

We studied a mathematical model of the hormonal mechanism action, which gives rise to MPF activation.

The model takes account of:

- the decrease of the intracellular messenger level: the cyclic AMP ;
- the specific drop in the activity of a kinase protein: the kinase protein A ;
- the dephosphorylation of the maturation protein Mp.P ;
- the activation of the maturation promoting factor MPF.

Keywords : Mathematical modeling ; ovocyte ; Xenopus ; progesterone ; differential equations.

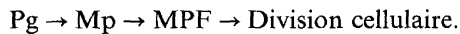
(*) Reçu mars 1990.

(1) MEDIMAT, Université Paris-VI, 15, rue de l'École de Médecine, 75270 Paris Cedex 06.

1. POSITION DU PROBLÈME [3, 4, 7, 8]

Le déclenchement de la maturation méiotique fait intervenir deux facteurs protéiques : la protéine de maturation Mp, responsable sous sa forme phosphorylée du blocage de l'ovocyte en prophase I, qui se déphosphoryle après la stimulation hormonale et le facteur de division MPF à partir duquel ont lieu les événements membranaires, cytoplasmiques et nucléaires de la maturation.

La première phase de la maturation est dépendante de l'AMPc et des protéines kinases dépendantes de l'AMPc, et la deuxième phase est indépendante de ces protéines kinases.



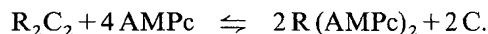
Comment la progestérone provoque-t-elle la déphosphorylation de la protéine de maturation ?

Les ovocytes des amphibiens sont arrêtés au cours de leurs développements en prophase de la première division méiotique. Sous l'action de la progestérone ils reprennent leurs méioses.

La progestérone est le stéroïde le plus efficace pour provoquer la maturation méiotique *in vitro*. Elle agit au niveau d'un site situé sur le cortex de l'ovocyte, tourné vers la face externe de la cellule, non accessible par l'hormone intracellulaire. La nature biochimique du site n'est pas connue.

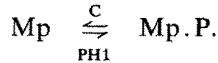
La fixation de la progestérone sur son récepteur (récepteur membranaire) entraîne une chute du niveau intracellulaire de l'AMP cyclique.

Le rôle de l'AMPc dans les cellules est d'activer une enzyme ; la protéine kinase. Celle-ci est composée de deux sous-unités : une sous-unité régulatrice (R) et une sous-unité catalytique (C), son activité dépend de la concentration de l'AMPc selon l'équilibre chimique suivant :



L'AMPc diminue les 50 minutes qui suivent l'action de la progestérone. Cette chute entraîne celle de la sous-unité catalytique (C) de la protéine kinase dépendante de l'AMPc. La chute de la concentration de la sous-unité catalytique (C) des protéines kinases dépendantes de l'AMPc est nécessaire et suffisante pour induire la maturation des ovocytes. La chute de la concentration de l'AMPc sous l'action de la progestérone, contrôlant la réassociation des sous-unités (R) et (C) est le mécanisme le plus plausible pour conduire à la baisse de la concentration de (C) et ainsi du niveau de la phosphorylation d'une ou plusieurs protéines.

La protéine de maturation existe sous deux formes dans l'ovocyte de Xénope. La forme phosphorylée Mp-P et la forme déphosphorylée Mp, le passage d'une forme à l'autre est due à la protéine phosphatase (PH1) et à la sous-unité catalytique (C) comme indique le schéma suivant :



Après la déphosphorylation de la protéine de maturation Mp-P, c'est-à-dire la baisse de Mp/Mp-P, le facteur de division MPF apparaît dans le cytoplasme ovocytaire. Le MPF est responsable des multiples effets permettant la transformation de l'ovocyte en une gamète fécondable.

En résumé, il est possible de proposer l'hypothèse suivante : la progestérone induit une chute précoce du niveau intraovocytaire de l'AMPc ; la réassociation des sous-unités R et C qui en résulte provoque la diminution de la phosphorylation de la protéine de maturation Mp-P conduisant à l'apparition du MPF ce qui déclenche la reprise de la méiose.

2. DÉRIVATION DU MODÈLE

Le schéma va nous permettre d'écrire un ensemble d'équations pour la partie donnée dans la figure 1 entre l'inhibition de l'adénylate cyclase (AC) par la progestérone et l'apparition du facteur de division MPF.

Examinons d'abord la cinétique de l'AMPc.

Soit $x(t)$ la fonction exprimant l'accumulation de la concentration de l'AMPc à l'instant t , alors

$$\frac{dx(t)}{dt} = V_{AC}(t) - V_{PDE}(t) \quad (2.1)$$

où

V_{AC} : est la vitesse de formation de l'AMPc par l'AC.

V_{PDE} : est la vitesse de dégradation de l'AMPc par la PDE.

D'après [1] et [6].

$$v = \frac{V_{\max} S_T}{K_m + S_T + E_T} = \frac{(TN)(E_T)(S_T)}{K_m + S_T + E_T} \quad (2.2)$$

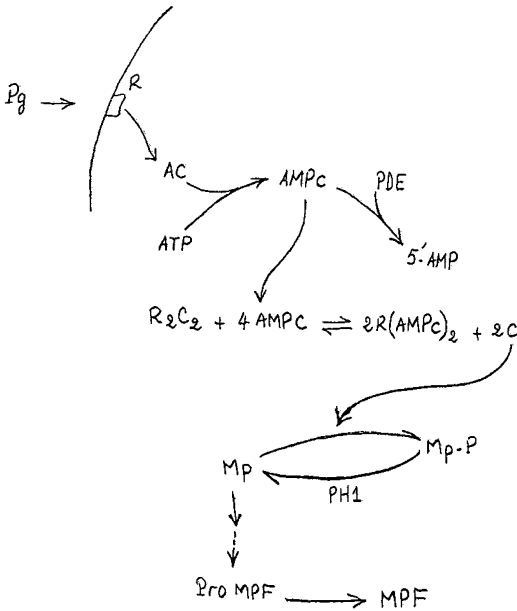


FIGURE 1

Pg	: progestérone	Mp	: protéine de maturation déphosphorylée
R	: récepteur membranaire	Mp-P	: protéine de maturation phosphorylée
AC	: adénylate cyclase	PH1	: protéine phosphatase - 1
AMPC	: AMP cyclique	MPF	: facteur de maturation
PDE	: phosphodiesterase		
C	: sous-unité catalytique		
R	: sous-unité régulatrice		
R ₂ C ₂	: protéine kinase dépendante de l'AMPC		

Figure 1

Ce qui donne

$$V_{AC}(t) = \frac{TN_{AC}[AC][ATP]}{K_m + [AC] + [ATP]} \quad (2.3)$$

où

$$TN_{AC} = V_{max}/[AC]$$

K_m constante de Michaelis de l'adénylate cyclase (AC) et

$$V_{PDE}(t) = \frac{TN_{PDE}[PDE]x(t)}{K'_m + [PDE] + x(t)} \tag{2.4}$$

avec

$TN_{PDE} = V'_{max}/[PDE]$, V'_{max} : vitesse maximale de la PDE ;
 K'_m constante de Michaelis de la phosphodiesterase (PDE).

Alors l'équation (2.1) est remplacée par

$$\frac{dx(t)}{dt} = \frac{TN_{AC}[AC][ATP]}{K_m + [AC] + [ATP]} - \frac{TN_{PDE}[PDE]x(t)}{K'_m + [PDE] + x(t)}. \tag{2.5}$$

Dans cette équation on n'a aucune mesure des concentrations [ATP], [AC], [PDE], ni les valeurs de TN_{AC} et TN_{PDE} . On est donc obligé de simplifier.

En présence de la progestérone, l'activité de l'AC est exprimée comme le taux de formation de l'AMPC, qui peut être défini par un taux d'ordre zéro donné par K_{AC} ; or la concentration de l'AMPC provient d'une part de sa formation à partir de l'AC et d'autre part de sa dégradation par la PDE.

La vitesse de dégradation de l'AMPC par la PDE est donnée par

$$V_{PDE}(t) = \frac{V'_{max}x(t)}{K'_m + x(t)} \text{ d'après [2] et [5].}$$

On peut admettre que $[AMPC] \ll K'_m$ ($[AMPC] \equiv x(t)$)

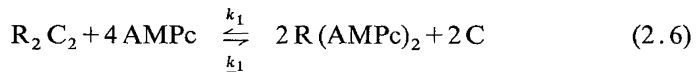
Ce qui nous donne

$$V_{PDE}(t) = \frac{V'_{max}}{K'_m}x(t) = K_{PDE}x(t)$$

où V'_{max} et K'_m sont des paramètres enzymatiques de la PDE.

Ceci amène donc à considérer les coefficients K_{AC} et K_{PDE} comme constants.

En plus la relation entre l'AMPC et la protéine kinase résulte de la réaction :



Alors la vitesse nette de l'AMPC est

$$\frac{dx(t)}{dt} = K_{AC} - K_{PDE}x(t) - k_1 [R_2 C_2]x^4(t) + k_1 [R (\text{AMPC})_2]^2 [C]^2 \tag{2.7}$$

mais la réaction (2.6) à un temps d'équilibre $\simeq 0$, alors

$$k_1 [R_2 C_2] x^4(t) - k_{-1} [R(AMPC)_2]^2 [C]^2 = 0 \quad (2.8)$$

Donc l'équation (2.7) est remplacée par

$$\frac{dx(t)}{dt} = K_{AC} - K_{PDE} x(t) \quad (2.9)$$

Soient A la concentration totale de la protéine kinase (active + inactive), $\alpha(t)$ la concentration de la protéine kinase active à l'instant t et $\{A - \alpha(t)\}$ la concentration de la protéine kinase à l'instant t . Donc la concentration de la sous-unité catalytique est $[C] \equiv [R(AMPC)_2] = \alpha(t)$, et la constante d'équilibre $k_{eq} = k_{+1}/k_{-1}$ est donnée par

$$k_{eq} = \frac{\alpha^4(t)}{\{A - \alpha(t)\} x^4(t)} \quad (2.10) \text{ grâce à l'équation (2.8).}$$

C'est une équation du 4^e degré dont la solution est

$$\alpha_{1,2}(t) = \frac{1}{2} [-\sqrt{2\lambda} \pm \sqrt{-2\lambda - 4\sqrt{\lambda^2 - b}}] \quad (2.11)$$

$$\alpha_{3,4}(t) = \frac{1}{2} [-\sqrt{2\lambda} \pm \sqrt{-2\lambda + 4\sqrt{\lambda^2 - b}}] \quad (2.12)$$

où $\lambda = u + v$
avec

$$u = \left\{ \frac{a^2}{16} + \left[\left(\frac{a^2}{16} \right)^2 - \left(\frac{b}{3} \right)^3 \right]^{1/2} \right\}^{1/3}$$

$$v = \left\{ \frac{a^2}{16} - \left[\left(\frac{a^2}{16} \right)^2 + \left(\frac{b}{3} \right)^3 \right]^{1/2} \right\}^{1/3}$$

$$a = k_{eq} x^4(t)$$

$$b = -k_{eq} A x^4(t).$$

Pour la déphosphorylation de la protéine de maturation, soient $B = [Mp] + [Mp-P]$ la concentration totale de la protéine de maturation phosphorylée et déphosphorylée et $y(t)$ la concentration de la protéine de maturation phosphorylée à l'instant t , alors l'équation différentielle du taux de conversion de la protéine de maturation phosphorylée et déphosphorylée peut

être écrite comme suit

$$\begin{aligned} \frac{dy(t)}{dt} &= \text{vitesse (sous-unité catalytique)} \\ &\quad - \text{vitesse (phosphatase)} \\ &= V_1(t) - V_2(t) \end{aligned} \quad (2.13)$$

où

$V_1(t)$: vitesse de phosphorylation de la protéine de maturation par la sous-unité catalytique (C) à l'instant t .

$V_2(t)$: vitesse de déphosphorylation de la protéine de maturation par la phosphatase (PH1) à l'instant t .

$$\frac{dy(t)}{dt} = \frac{\text{TN}_C \alpha(t) \{B - y(t)\}}{K_M + \alpha(t) + \{B - y(t)\}} - \frac{\text{TN}_{\text{PH1}} [\text{PH1}] y(t)}{K'_M + [\text{PH1}] + y(t)} \quad (2.14)$$

Cette équation peut être approximée par

$$\frac{dy(t)}{dt} = a \alpha(t) \{B - y(t)\} - K y(t) \quad (2.15)$$

dans laquelle a est le taux constant au second ordre

$$a = \frac{\text{TN}_C}{K_M + \alpha(t) + \{B - y(t)\}},$$

K_M constante de Michaelis de la sous-unité catalytique et K le taux constant au premier ordre

$$K = \frac{\text{TN}_{\text{PH1}} [\text{PH1}]}{K'_M + [\text{PH1}] + y(t)},$$

K'_M constante de Michaelis de la phosphatase.

Quelques heures après la stimulation par la progestérone, juste avant la rupture de la membrane nucléaire, apparaît dans le cytoplasme de l'ovocyte un facteur de maturation : le MPF. Soient G la concentration totale du ProMPF et MPF, $Z(t)$ la concentration du MPF à l'instant t et $\{G - Z(t)\}$ la concentration du ProMPF à l'instant t .

$$\frac{dZ(t)}{dt} = V(t) \quad (2.16)$$

où $V(t)$ vitesse d'apparition du MPF.

$$\frac{dZ(t)}{dt} = ku(t-h) \{ G - Z(t) \} \quad (2.17)$$

avec

$$u(s) = \begin{cases} 1 & \text{si } s > 0 \\ 0 & \text{si } s \leq 0 \end{cases}, \quad k \text{ une constante}$$

$$Z(0) = 0.$$

Alors notre modèle est constitué par les équations (2.9), (2.11), (2.15) et (2.17).

3. ÉTUDE MATHÉMATIQUE DU MODÈLE ET RÉSULTATS NUMÉRIQUES

On suppose qu'à l'instant $t=0$ le système est en état d'équilibre « c'est-à-dire avant la stimulation hormonale ». On désigne par x_0 , α_0 , y_0 et Z_0 les concentrations initiales de l'AMPC, la protéine kinase, la protéine de maturation phosphorylée et du MPF. Les valeurs de ces concentrations satisfont les équations obtenues en posant $\dot{x}=0$ et $\dot{y}=0$ dans les équations (2.9) et (2.15).

Au temps $t=0$, on perturbe le système par l'inhibition de l'adénylate cyclase (AC) ($K_{AC} \searrow$) car la progestérone provoque une baisse au niveau de l'activité de l'AC. Le résultat de ce type de perturbations est la variation des concentrations x , α , y et Z vers un nouvel état d'équilibre x_s , α_s , y_s et Z_s .

Dans le nouvel état d'équilibre $\dot{x}(t)$, $\dot{y}(t)$ et $\dot{z}(t)$ sont égaux à zéro, alors les équations (2.9), (2.15) et (2.17) deviennent

$$x_s = \frac{K_{AC}}{K_{PDE}} \quad (3.1)$$

$$y_s = \frac{a \alpha_s B}{K + a \alpha_s} \quad (3.2)$$

$$z_s = G. \quad (3.3)$$

L'approche utilisée dans ce travail est la suivante :

Pour le modèle proposé avec les paramètres (k_{eq} , a , K) et Δx (ou $\Delta \alpha$) donné, quel est le choix optimal de ces paramètres qui donne une valeur maximale de Δy ? Pour cela on utilise le choix optimal à chaque niveau du mécanisme.

Comme on n'a pas une estimation expérimentale de la constante d'équilibre entre l'AMPC et la protéine kinase, la valeur de k_{eq} est calculée par l'équation (2.10), en supposant que pour une chute de 50 % au niveau de l'AMPC, on obtient une diminution de 30 % de la concentration de la protéine kinase ; ce qui donne

$$k_{eq} = \frac{(3 \cdot 10^{-7})^4}{(7 \cdot 10^{-7})(1 \cdot 10^{-6})^4} = 11\,571,43.$$

Et pour $\Delta\alpha$ donné et l'équation (2.15) du modèle pour la déphosphorylation de y , on a les valeurs de y en état d'équilibre qui sont données par

$$y_0 = \frac{a\alpha_0 B}{K + a\alpha_0}, \quad y_s = \frac{a\alpha_s B}{K + a\alpha_s}$$

$$\Delta\alpha = \alpha_s - \alpha_0, \quad \Delta y = y_s - y_0.$$

Considérons Δy comme une fonction des paramètres (a, K), alors on a

$$\Delta y_{\max} = \frac{\sqrt{\alpha_0 \alpha_s} B \Delta\alpha}{(\alpha_0 + \sqrt{\alpha_0 \alpha_s})(\alpha_s + \sqrt{\alpha_0 \alpha_s})}$$

et Δy_{\max} est atteint en $K = a\sqrt{\alpha_0 \alpha_s}$.

Pour identifier les paramètres a et K , introduisons la fonctionnelle suivante

$$\text{Min}_{a, K} J(a, K) = \text{Min}_{a, K} (\Delta y - \Delta y_{\max})^2$$

$$= \text{Min}_{a, K} \left[\frac{aKB\Delta\alpha}{(K + a\alpha_s)(K + a\alpha_0)} - \frac{\sqrt{\alpha_0 \alpha_s} B \Delta\alpha}{(\alpha_0 + \sqrt{\alpha_0 \alpha_s})(\alpha_s + \sqrt{\alpha_0 \alpha_s})} \right]^2.$$

En utilisant la méthode des variations locales, une variante de cette méthode est la méthode de Vignes [9, 10]. Nous avons

$$a = 10^8, \quad K = 56,77.$$

Pour obtenir les solutions des équations (2.9), (2.11), (2.15) et (2.17) on intègre l'équation (2.9) et (2.17); l'équation (2.11) est calculée algébriquement et par la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4, on résout l'équation (2.15).

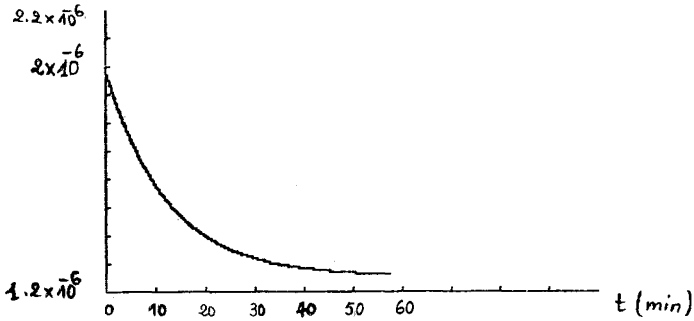


Figure 2. — La concentration de l'AMPc en fonction du temps donnée par le modèle.

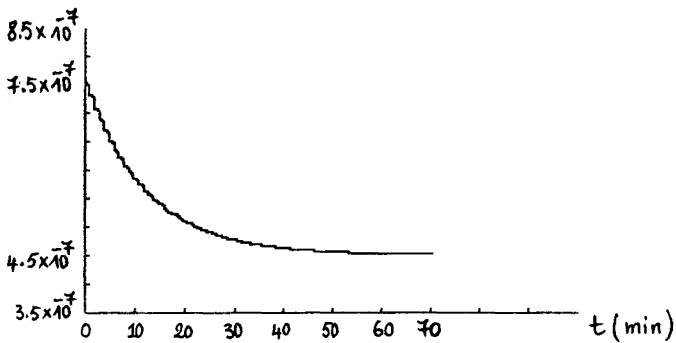


Figure 3. — La concentration de la protéine kinase (C) en fonction du temps donnée par le modèle.

Les figures (2), (3), (4) et (6) décrivent les solutions typiques obtenues. Ces solutions correspondent à une inhibition de l'adénylate cyclase (AC) avec $K_{AC} = 1,6 \cdot 10^{-7}$ pour $t < 0$ et $K_{AC} = 10^{-7}$ pour $t > 0$ pendant que K_{PDE} est constant à $K_{PDE} = 8 \cdot 10^{-2}$.

Les valeurs des paramètres utilisés dans cette simulation sont

$$k_{eq} = 11\,571,43$$

$$A = 10^{-6}$$

$$B = 10^{-6}$$

$$G = 10^{-6}.$$

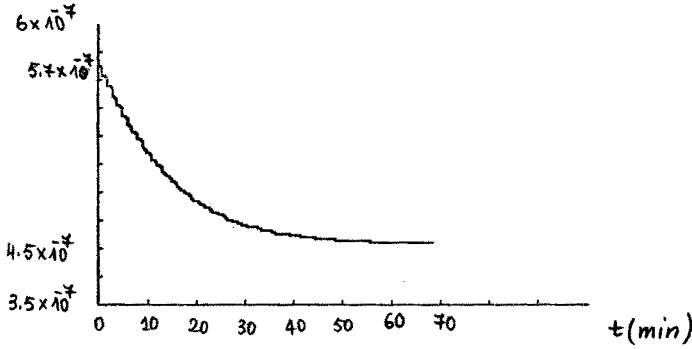


Figure 4. — La concentration de la protéine de maturation phosphorylée (Mp-P) en fonction du temps donnée par le modèle.

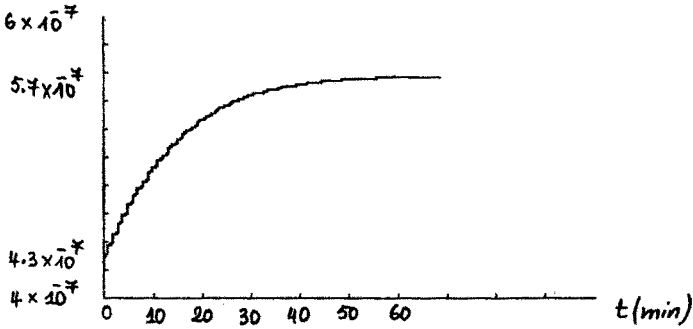


Figure 5. — La concentration de la protéine de maturation déphosphorylée (Mp) en fonction du temps donnée par le modèle.

Les concentrations obtenues à l'état d'équilibre valent

$$\begin{aligned}
 x_0 &= 2 \cdot 10^{-6}, & x_s &= 1,25 \cdot 10^{-6} \\
 \alpha_0 &= 7,5 \cdot 10^{-7}, & \alpha_s &= 4,5 \cdot 10^{-7} \\
 y_0 &= 5,7 \cdot 10^{-7}, & y_s &= 4,4 \cdot 10^{-7} \\
 z_0 &= 0, & z_s &= 10^{-6}
 \end{aligned}$$

Les temps approximatifs pour atteindre les valeurs du nouvel état d'équilibre sont

$$\begin{aligned}
 t_x &= 52 \text{ minutes}, & t_\alpha &= 54 \text{ minutes} \\
 t_y &= 54 \text{ minutes}, & t_z &= 250 \text{ minutes.}
 \end{aligned}$$

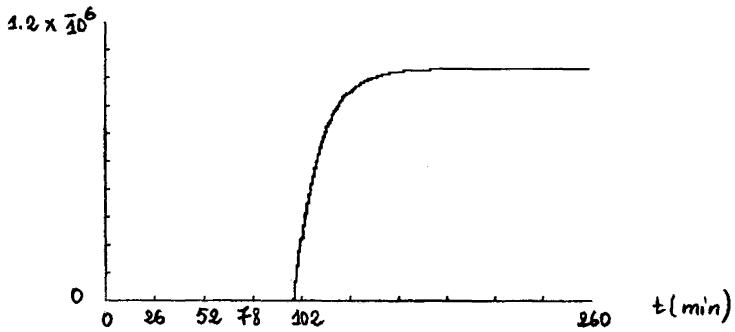


Figure 6. — La concentration du facteur de maturation (MPF) en fonction du temps donnée par le modèle.

4. CONCLUSION

Le mécanisme d'action de la progestérone sur la reprise de la méiose de l'ovocyte est complexe, cependant le modèle développé dans ce travail est une tentative pour l'élaboration d'une description qualitative de ce système.

Les résultats obtenus sont intéressants car ils permettent de décrire les cinétiques de l'AMPc, C, Mp-P, Mp et MPF et le temps des réactions. On peut aussi conclure que ce mécanisme ne dépend pas seulement des variations des concentrations dans le modèle mais aussi des variations en pourcentage à chaque étape. Par exemple pour une baisse de $\Delta x = 37,5\%$ au niveau de l'AMPc, les chutes des concentrations de la sous-unité catalytique, et de la protéine de maturation phosphorylée sont $\Delta \alpha = 30\%$ et $\Delta \gamma = 13\%$ respectivement.

Il est à noter que l'absence de données sur les concentrations de AC, PDE, ATP et PH1 ainsi que des valeurs exactes des constantes Michaelis de l'AC, C, et PH1 n'a pas facilité le travail. Leur connaissance nous aurait permis d'obtenir des résultats plus précis.

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur R. Belle qui, par ses conseils en biologie, m'a considérablement aidé dans la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. H. T. BANKS, Modeling and control in Biomedical sciences, *Lecture Notes in Biomathematics*, col. 6. Springer-Verlag, New York, 1975.
2. Y. CHERRUAULT, Mathematical Modelling in Biomedicine, *Optimal Control of Biomedical Systems*, D. Reidel, 1986.
3. C. FOUCHET, C. SERRES, R. BELLE et R. OZON, Mechanism of action of progesterone on amphibian oocytes. Uptake and metabolism of progesterone by isolated oocytes of pleurodeles *Waltl* and *Xenopus laevis*, *Comp. bioch. Physiol.*, 1975, 52, p. 205-210.
4. D. HUCHON, R. OZON, E. H. FISHER et J. G. DEMAILLE, The pure inhibition of CAMP dependant protein kinase initiates *Xenopus laevis* meiotic maturation. A four step scheme for meiotic maturation, *Mol. cell. Endocrinol.*, 1981, 22, p. 211-222.
5. J. P. KERNEVEZ, Enzyme mathematics, Amsterdam, New York, North-Holland, 1980.
6. J. F. LISMAN, A mechanism for memory storage insensitive to molecular turnover: a bistable autophosphorylating kinase, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, *Neurobiology*, 1985, 82, p. 3055-3057.
7. O. MULNER, Rôle de l'AMPc dans le contrôle de la maturation méiotique de l'ovocyte de Xénope, *Thèse de doctorat d'État*, Univ. Paris-VI.
8. R. OZON, Regulation of *Xenopus* oocyte meiotic maturation in: *Hormones and cell regulation*, 7, J. E. DUMONT, J. NUNEZ et R. M. DENTON, Elsevier, Biomedical Press, Amsterdam, 1983, p. 287-298.
9. J. VIGNES, Algorithmes Numériques, *Analyse et mise en œuvres*, Ed. Tech., 1980.
10. J. VIGNES, Étude et mise en œuvre d'algorithmes de recherche d'une fonction de plusieurs variables, *Thèse de Doctorat d'État*, Faculté des sciences de Paris, 1969.