

Modèle probabiliste de nucléation-polymérisation

Romain Yvinec¹ Maria D'Orsogna² Tom Chou³ Laurent
Pujo-Menjouet¹ Samuel Bernard¹ Erwan Hingant¹
Jean-Pierre Liautard⁴

¹ICJ

²Dept. of Mathematics, CSUN, Los Angeles, USA

³Depts. of Biomathematics and Mathematics, UCLA, Los Angeles, USA

⁴Centre de Recherche sur les Pathogènes et Biologie pour la Santé (CPBS),
UMR5236, Université Montpellier2

Maladies à Prion

Généralités

Modèle de Prusiner-Lansbury

Expériences In vitro

Nucléation

Modèle linéaire

Modèle conservatif

Polymérisation/Fragmentation

Modèle Hybride/TCL

Deuxième Nucléation / Coexistence de structure

- ▶ Creutzfeldt-Jakob : Première maladie à prion humaine décrite (1929). Apparition surtout sporadique.
- ▶ Insomnie fatale familiale : Maladie génétique.
- ▶ Kuru (Nouvelle-Guinée) : Maladie infectieuse, variante de CJ .



Hans Gerhard Creutzfeldt (1885 - 1964)



Encéphalopathies spongiformes :

- ▶ La tremblante du mouton
- ▶ La vache folle
- ▶ La cachexie chronique (cervidé)



Epidémiologie

- ▶ Les maladies à prion sont transmissibles, donc infectueuses.
- ▶ Certaines sont sporadiques, elles apparaissent spontanément (sans cause apparente).
- ▶ Certaines sont génétiques.

Symptômes

- ▶ Affecte la structure du cerveau ;
- ▶ Convulsion, démence, perte d'équilibre...
- ▶ Toujours létale.

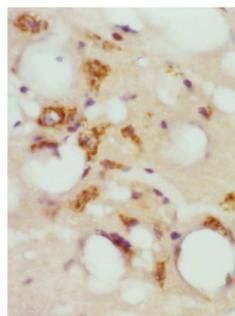
Qu'est-ce que le Prion ?

Une protéine

- ▶ Une protéine appelée PRION est responsable de cette maladie
- ▶ Ce n'est pas une bactérie, ni un virus, ni un parasite !
- ▶ Stanley Prusiner a reçu le prix Nobel de physiologie et médecine en 1997 pour sa découverte.

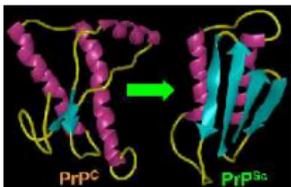
Histopathologie

- ▶ Accumulation de protéines dans une forme amyloïde.
- ▶ Tissue spongiforme.

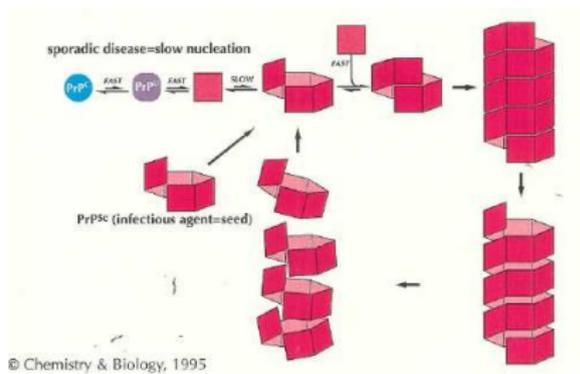


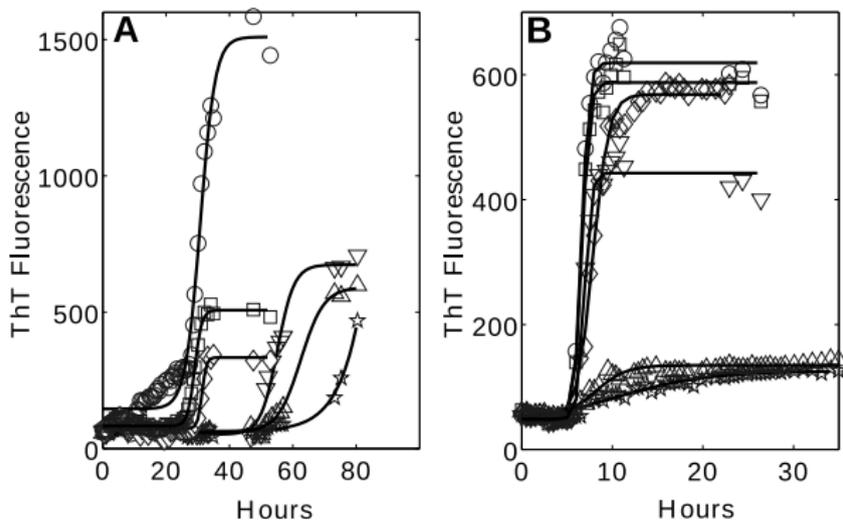
Nucléation-Polymérisation

Changement de conformation

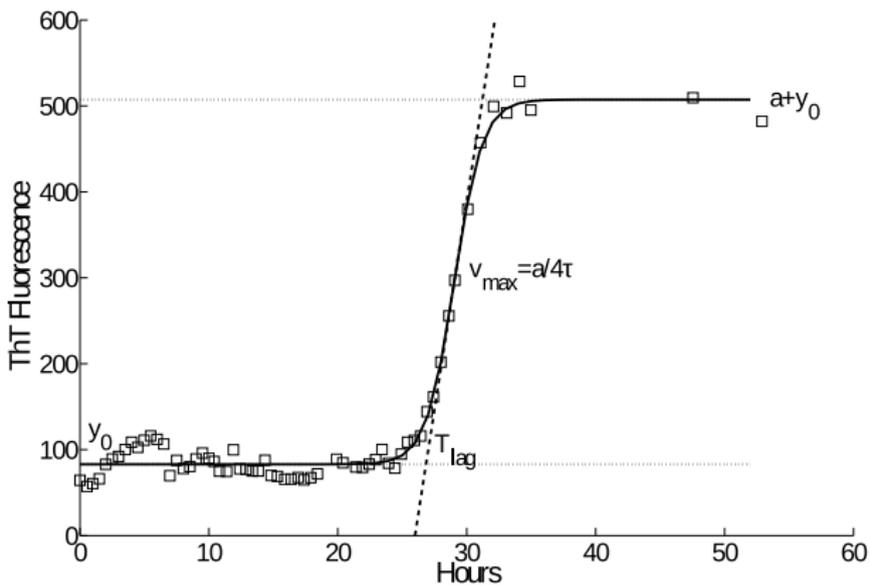


Modèle de Prusiner

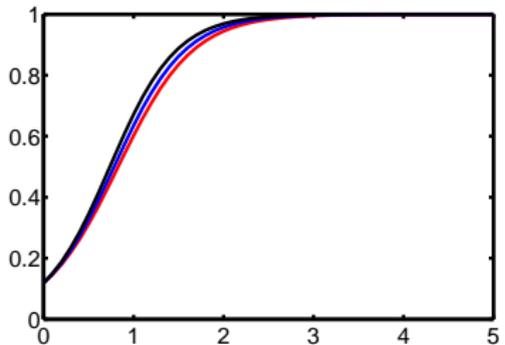
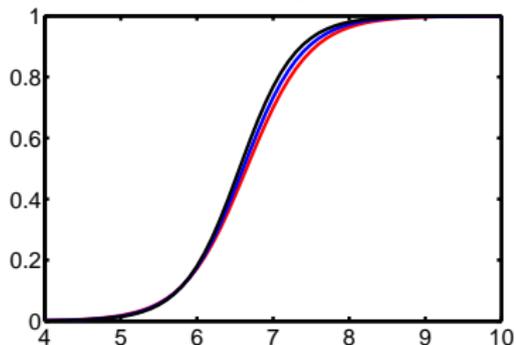
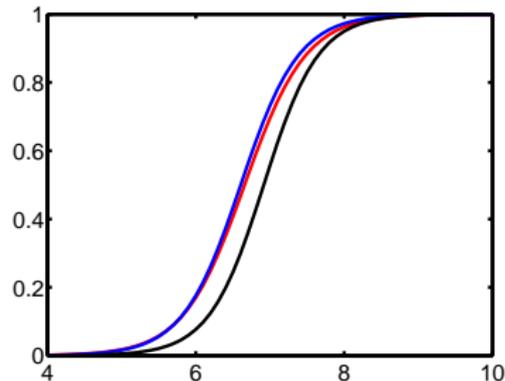
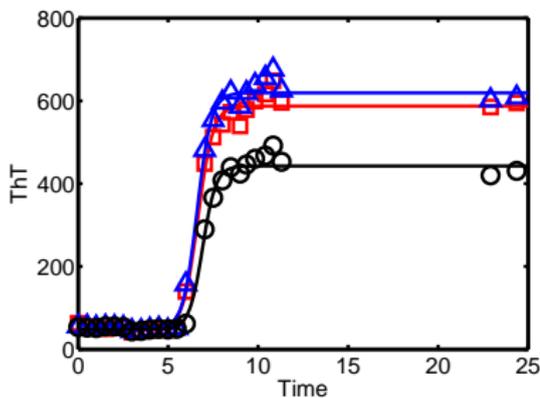


Séries temporelles de polymérisation spontanée *in vitro*

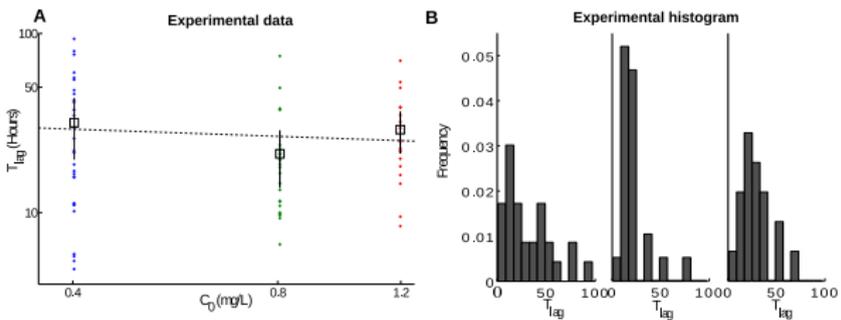
Quantification des expériences



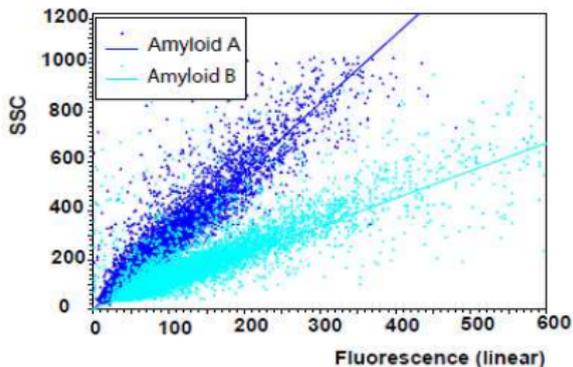
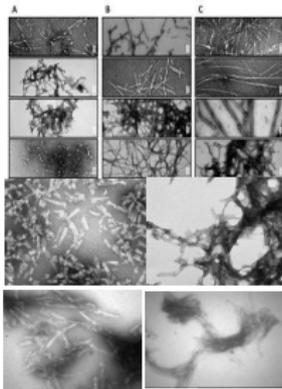
Quantification des expériences



Statistique du temps de nucléation



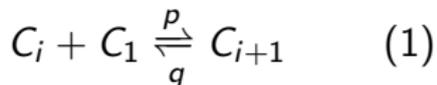
Hétérogénéité des structures de polymères



Questions

- ▶ Un modèle probabiliste peut-il "reproduire" la variabilité temporelle observée ?
- ▶ Identifiabilité des paramètres ?
- ▶ Coexistence de structure ?

Modèle d'agrégation réversible



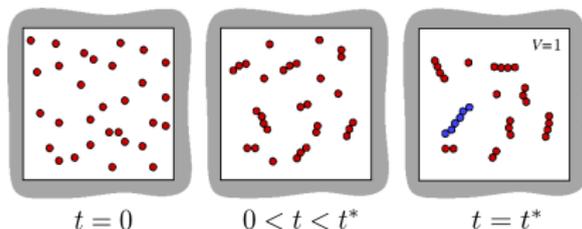
où $C_i = \#\{\text{molécules de taille } i\}$.

Le temps de nucléation est donné par un problème de temps d'atteinte,

$$T_{lag} = \inf\{t \geq 0 : C_N(t) = 1\}, \quad (2)$$

avec la condition initial $C_i(t = 0) = M\delta_{i=1}$.

N est la taille du noyau.



On suppose

$$C_1(t) \equiv M \quad (3)$$

On connaît alors les solutions exactes pour les densités de probabilités (Poisson) et on en déduit

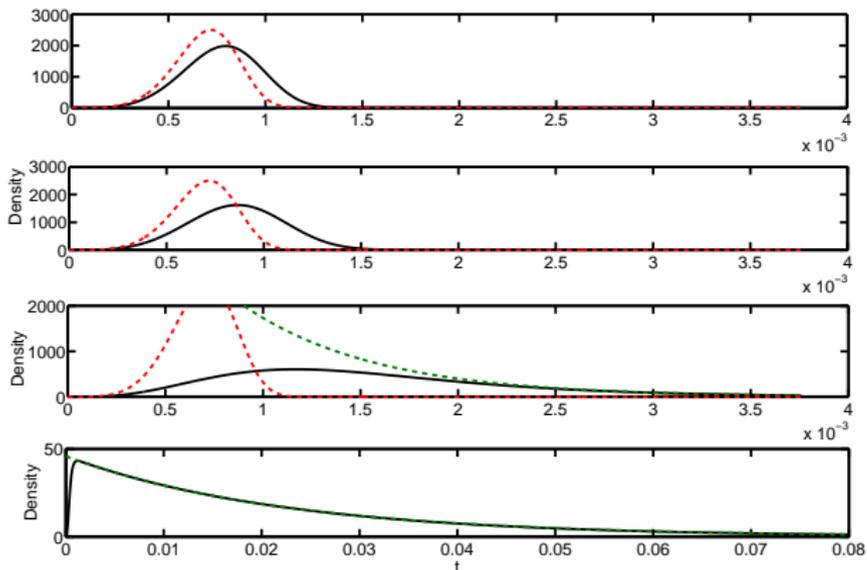
$$S(t) := \mathbb{P}\{C_N(s) = 0, s \geq t\} = \mathbb{P}\{C_N(t) = 0\} = e^{-c_N(t)}, \quad (4)$$

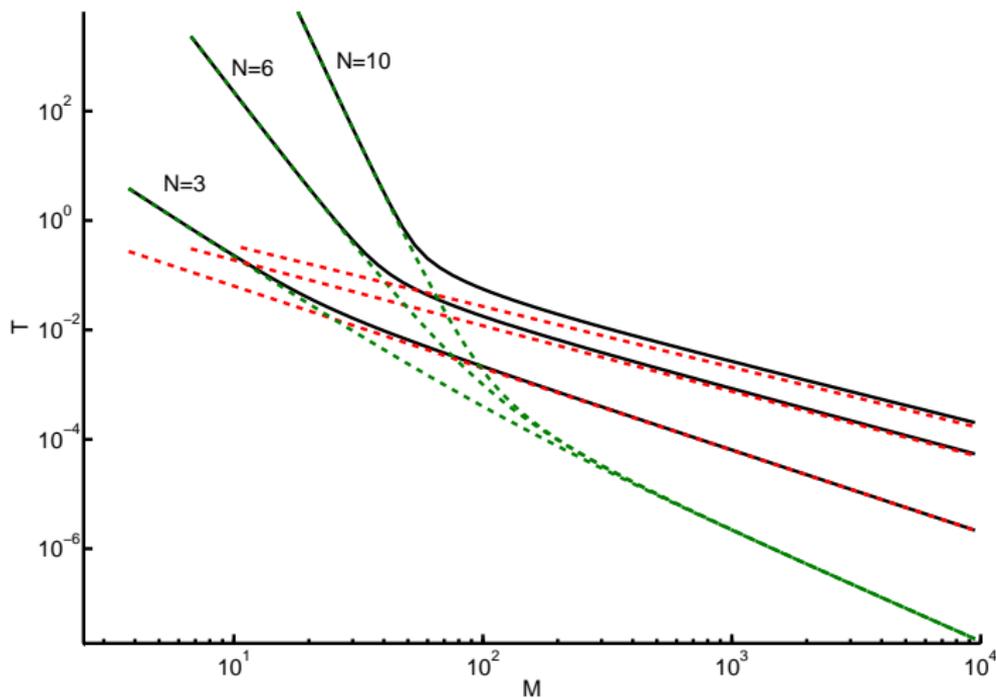
où $(c_i)_{i=2..n}$ est solution du système déterministe linéaire :

$$\begin{cases} \dot{c}_2 &= pM(\frac{1}{2}M - c_2) - q(c_2 - c_3), \\ \dot{c}_i &= pM(c_{i-1} - c_i) - q(c_i - c_{i+1}), \quad 3 \leq i \leq N-2, \\ \dot{c}_{N-1} &= pM(c_{N-2} - c_{N-1}) - qc_{N-1}, \\ \dot{c}_N &= pMc_{N-1}. \end{cases} \quad (5)$$

$$M \rightarrow \infty : \text{Weibull } \frac{M^N}{2(N-2)!} t^{N-2} \exp\left(-\frac{M^N}{2(N-1)!} t^{N-1}\right)$$

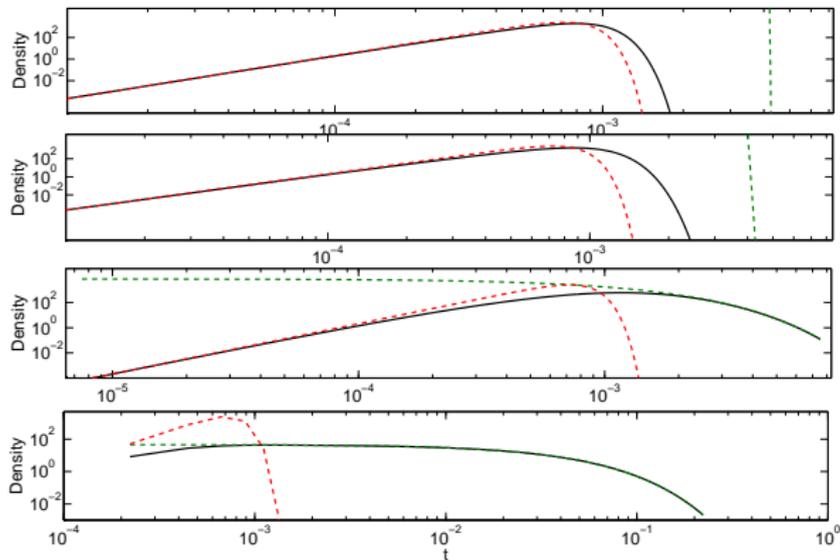
$$q \rightarrow \infty : \text{exponentielle } \frac{M^N}{2q^{N-2}} \exp\left(-\frac{M^N}{2q^{N-2}} t\right)$$



$\langle T_{lag} \rangle$ versus M 

Asymptotique quand $M \rightarrow \infty$: Weibull

Asymptotique quand $q \rightarrow \infty$: exponentielle



On suppose maintenant

$$\sum_{i=1}^N iC_i(t) \equiv M. \quad (6)$$

En général,

$$S(t) = \mathbb{P}\{C_N(t) = 0\} \neq e^{-c_N(t)} \quad (7)$$

où $c_n(t)$ est solution du système déterministe non-linéaire :

$$\begin{cases} \dot{c}_1 &= -pc_1 \sum_{i=1}^{n-1} c_i + q(c_2 + \sum_{i=2}^{n-1} c_i) \\ \dot{c}_2 &= pc_1(\frac{1}{2}c_1 - c_2) - q(c_2 - c_3), \\ \dot{c}_i &= pc_1(c_{i-1} - c_i) - q(c_i - c_{i+1}), \quad 3 \leq i \leq N-2, \\ \dot{c}_{N-1} &= pc_1(c_{N-2} - c_{N-1}) - qc_{N-1}, \\ \dot{c}_N &= pc_1c_{N-1}. \end{cases} \quad (8)$$

Equation Maîtresse \Rightarrow Système linéaire sur

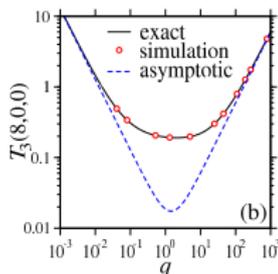
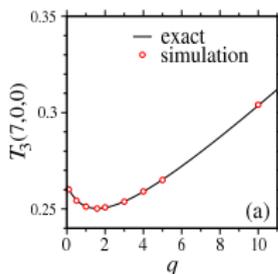
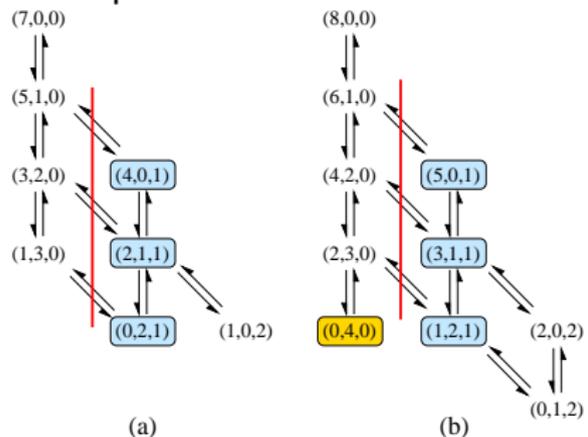
$$S(t, \{C^0\}) = \mathbb{P}\{C_N(t) = 0 \mid C_i(0) = C_i^0\} \quad (9)$$

Problème : Dimension du système

$$= \#\{\text{configuration } \{C^0\}, \sum_{i=1}^N iC_i^0 = M, C_N^0 = 0\} \approx \frac{M^N}{N!}.$$

“petits M, N ”

on peut décrire l'ensemble du système, écrire la matrice de passage et résoudre l'équation correspondante.

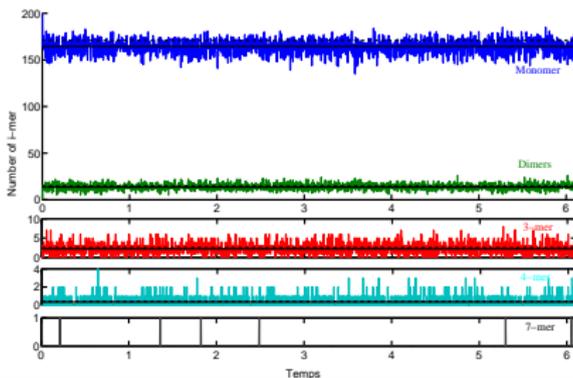
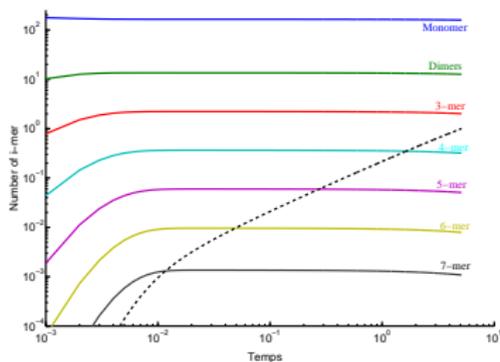


En général, on va chercher des approximations pour des valeurs de paramètres extrêmes : $q \gg M$ et $M \ll q$. On s'aidera également

- ▶ des solutions déterministes connues (analytiques ou approchées) ;
- ▶ de séparation d'échelles de temps ;
- ▶ de réduction de la dimension de l'espace des phases ;
- ▶ du modèle linéaire ;
- ▶ de simulations numériques.

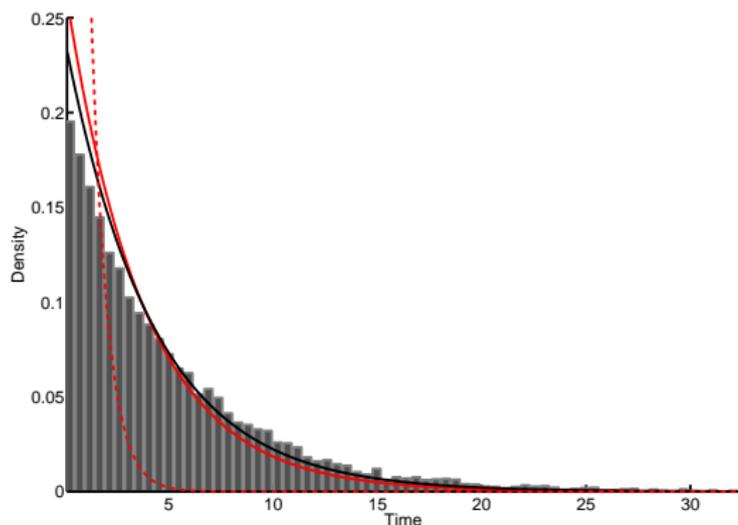
$$q \gg M$$

Hypothèse de pré-equilibre (ex : $M=200, N=8, q=1000$).



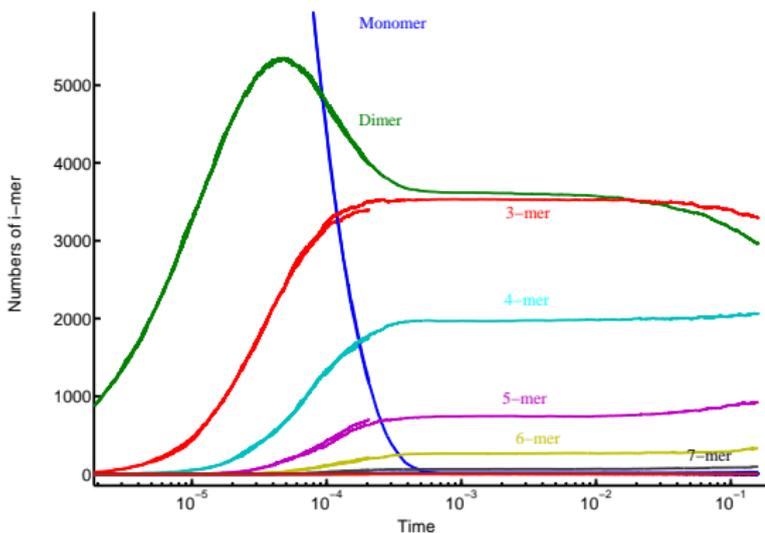
$q \gg M$: Loi exponentielle $T_{lag} \sim$ Loi exponentielle, de paramètre

$$\begin{aligned} \langle C_1 C_{N-1} \rangle_{t \rightarrow \infty} (M) &\approx c_1(t \rightarrow \infty) c_{N-1}(t \rightarrow \infty) \\ &\approx \frac{M^N}{2q^{N-2}} \end{aligned} \quad (10)$$



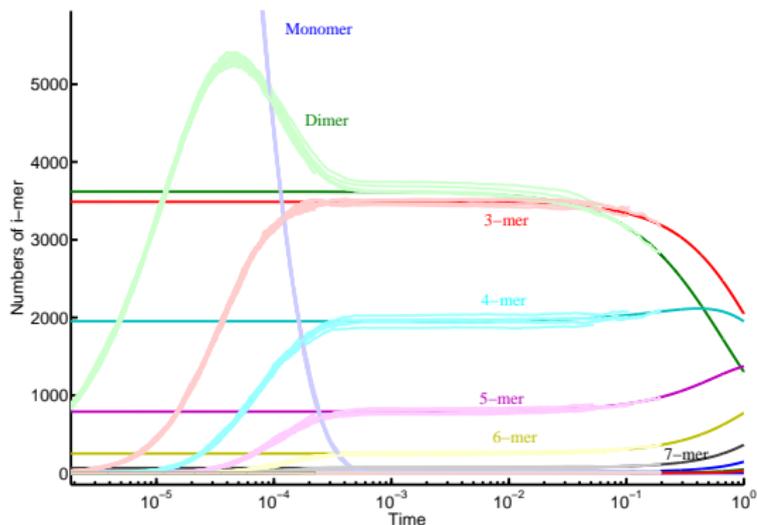
$$M \gg q \text{ et } c_N^* < 1$$

Trajectoire "métastable" (ex : $M=30000, N=10, q=1$).



$$M \gg q \text{ et } c_N^* < 1$$

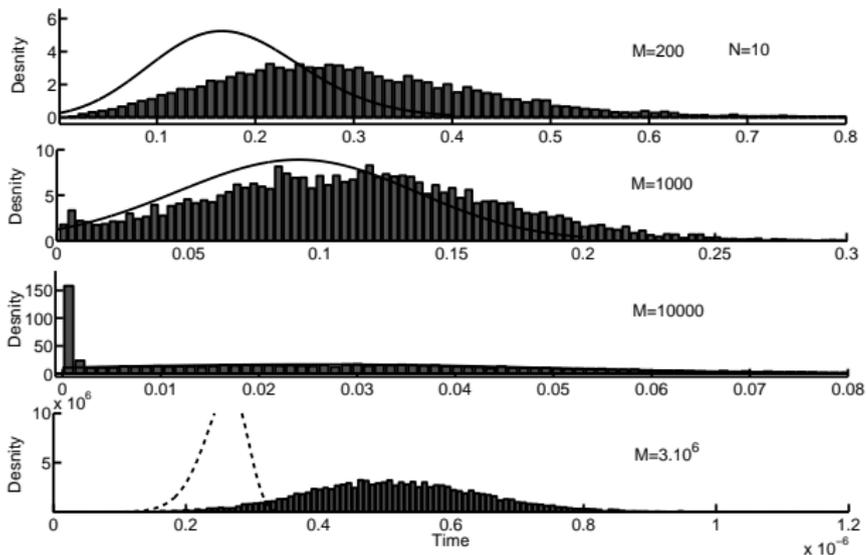
Trajectoire métastable. Phénomène connu pour le système déterministe (Wattis, Penrose). 3 échelles de temps : aggrégation irréversible (c_i^*), diffusion lente, retour à l'équilibre.



$M \gg q$ et $c_N^* < 1$: Distribution bimodal

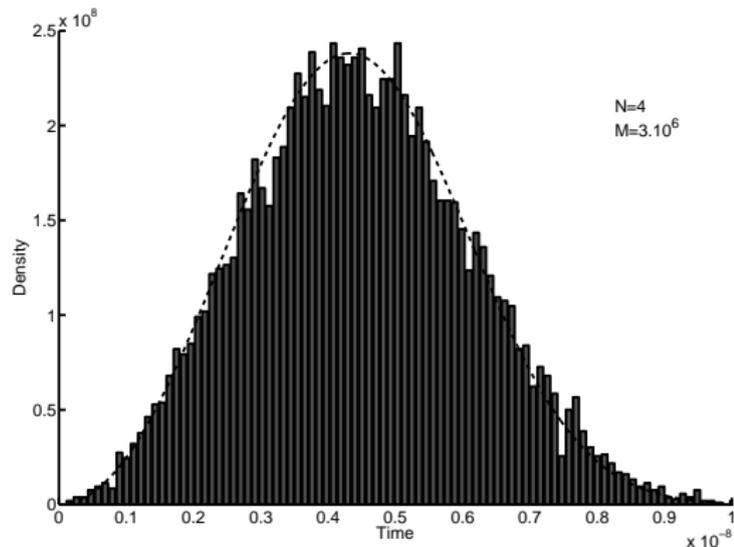
$c_N^* < 1$: modèle linéaire avec $C_i(0) = c_i^*$ (trait plein).

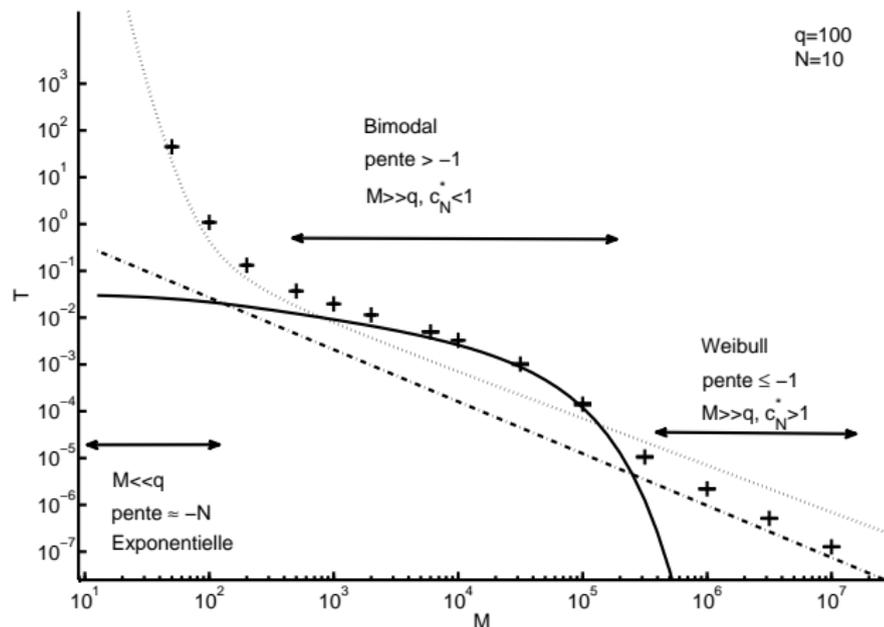
$c_N^* > 1$: modèle linéaire avec $C_1 \equiv M$, Loi Weibull (pointillé).

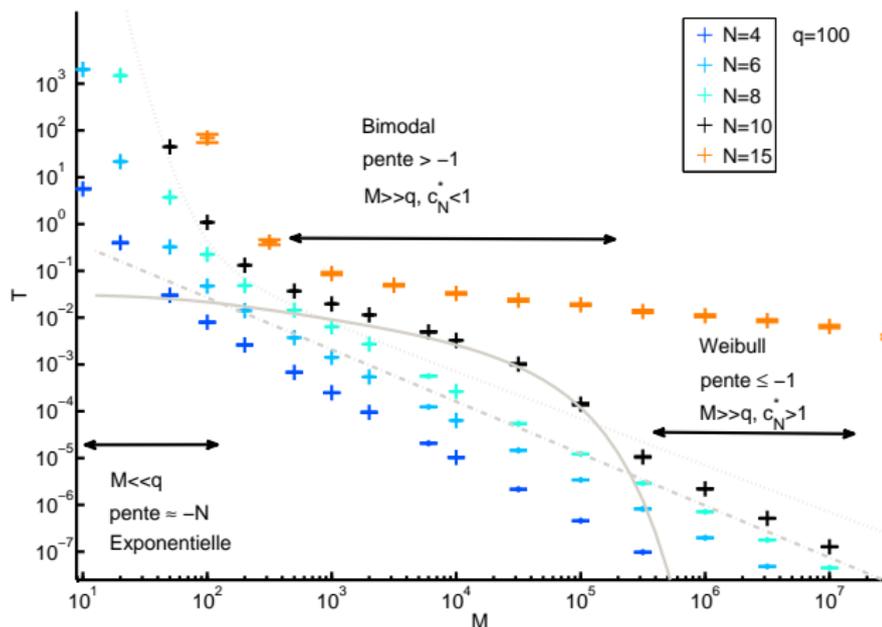


$M \gg q$ et $c_N^* > 1$: Loi de Weibull

$c_N^* > 1$: : Modèle linéaire avec $C_1 \equiv M$, Loi Weibull (pointillé).

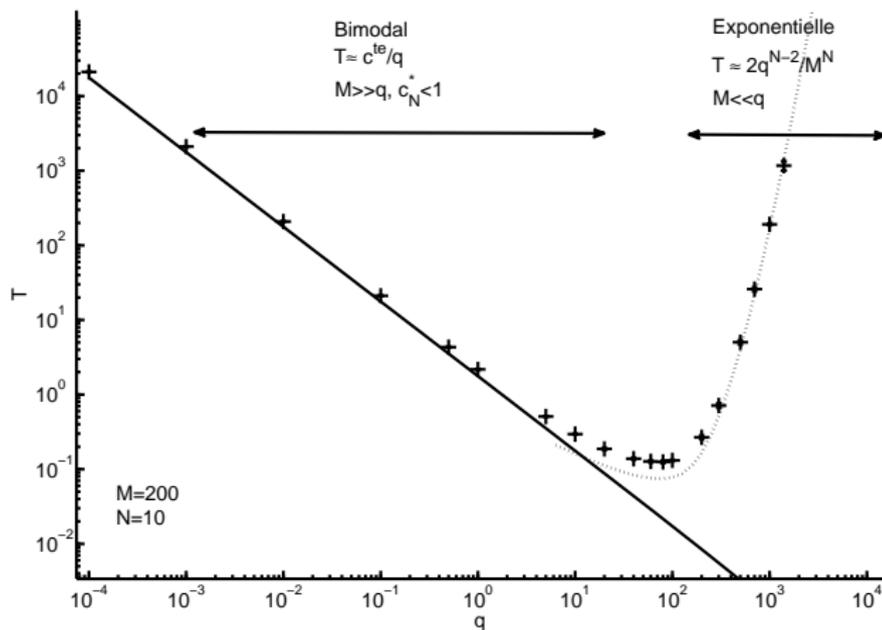


$\langle T_{lag} \rangle$ versus M 2 ou 3 phases selon la valeur de N 

$\langle T_{lag} \rangle$ versus M 2 ou 3 phases selon la valeur de N 

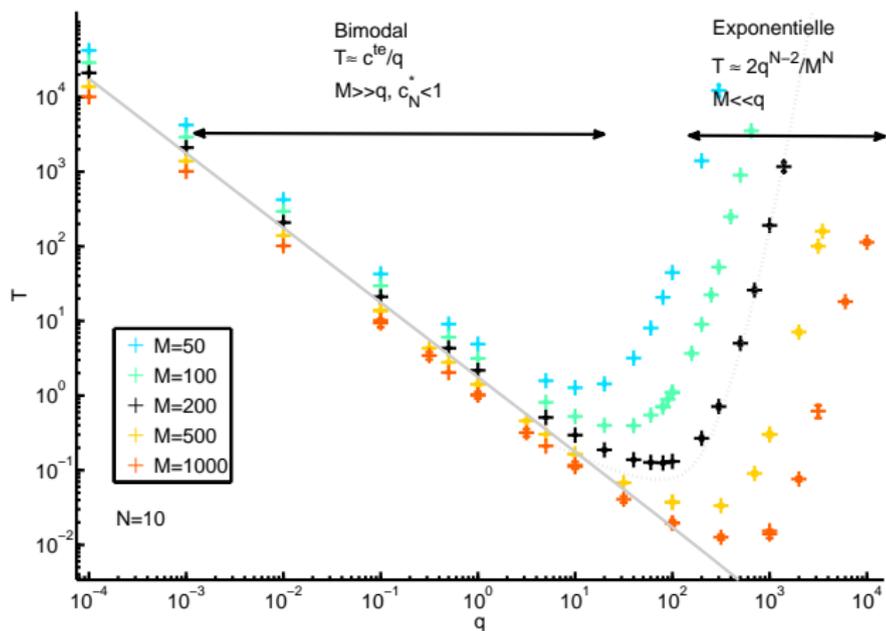
$\langle T_{lag} \rangle$ versus q

On a toujours une valeur de q pour laquelle T est minimum.

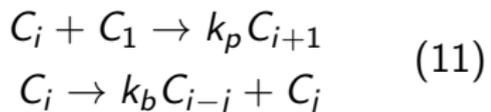
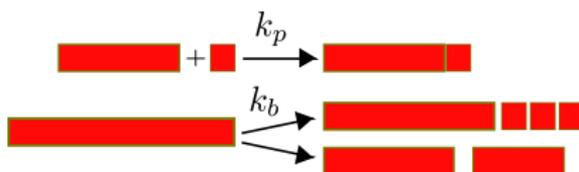


$\langle T_{lag} \rangle$ versus q

On a toujours une valeur de q pour laquelle T est minimum.



Modèle de polymérisation/fragmentation (sans nucléation)



Le temps de polymérisation est donné par un problème de temps d'atteinte,

$$T_p = \inf\{t \geq 0 : \sum_{i \geq N} i C_i(t) \geq a * M\}, \quad (12)$$

avec la condition initial $C_i(t=0) = \delta_{i=N}$ ($i \geq 2$) et $C_1 = M - N$.
 N est la taille du noyau.

Approximation de Langevin

En supposant ($n \rightarrow \infty$)

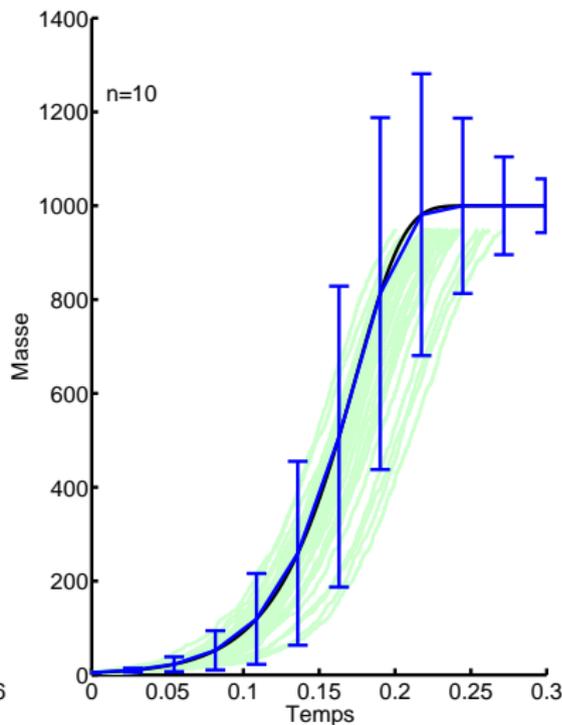
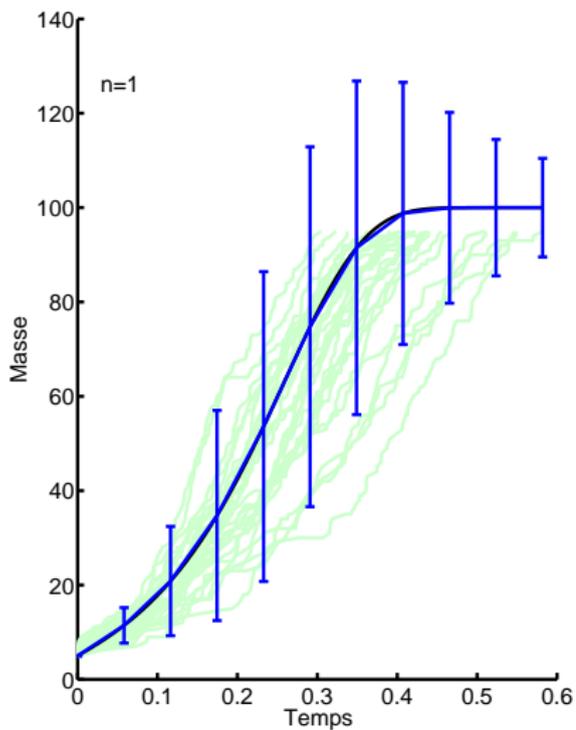
- ▶ $M_n = nm$
- ▶ $k_{p,n} = k_p/n$
- ▶ $k_b = nk_b$

on a $Z_n(t) = \frac{1}{n} \sum_{i \geq N} i C_i(t) \approx z(t) + \frac{1}{\sqrt{n}} \xi(t)$ où

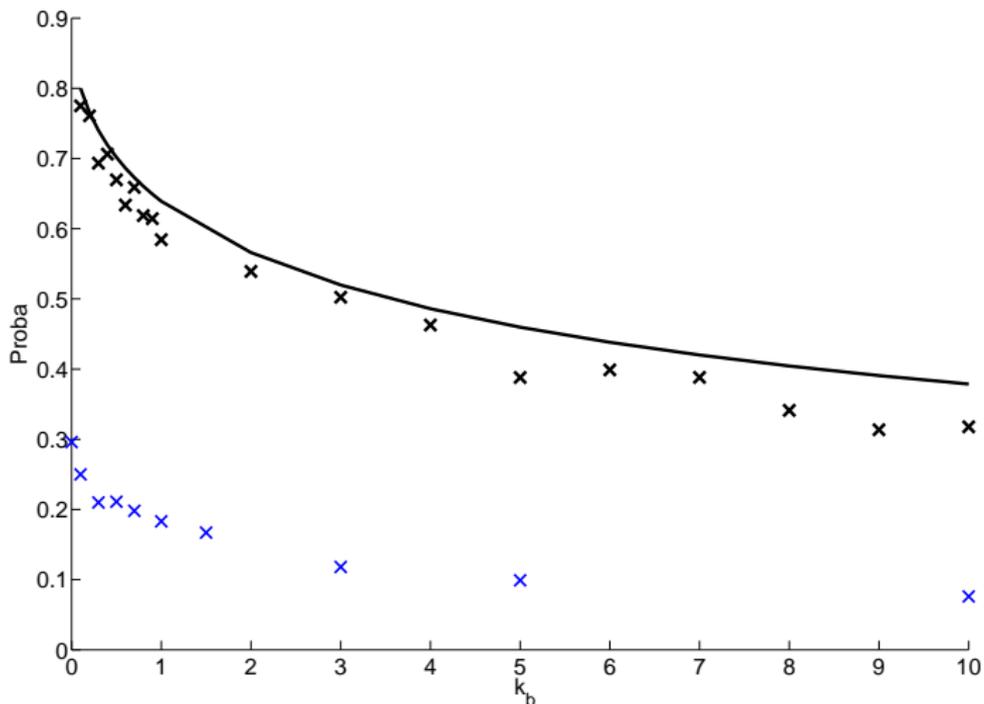
$$\begin{cases} \dot{c}(t) &= -k_p c(t) \rho(t), \\ \dot{z}(t) &= +k_p (z(0) + c(0) - z(t)) \rho(t), \\ \dot{\rho}(t) &= +k_b z(t). \end{cases} \quad (13)$$

$$\begin{cases} \xi(t) &= -k_p \int_0^t \rho(s) \xi(s) ds + k_p \int_0^t (z(0) + c(0) - z(s)) \rho(s) ds, \\ \rho(t) &= k_b \int_0^t \xi(s) ds + W(\int_0^t k_b z(s) ds) \end{cases} \quad (14)$$

where W is a standard Wiener process.



Probabilité d'avoir au moins une deuxième "nucléation"



Conclusion/Perspectives

- ▶ Différents comportement du T_{lag}
- ▶ Identifiabilité des paramètres selon la région de paramètres
- ▶ Différent régime de nucléation \Rightarrow Différent régime de polymérisation
- ▶ Prise en compte de différentes structure

Merci !

- ▶ *First passage times in homogeneous nucleation and self-assembly*, R.Y., Maria D'Orsogna and Tom Chou (preprint)
- ▶ *Stochastic prion nucleation-polymerization model*, R.Y., Laurent Pujo-Menjouet, Samuel Bernard, Jean-Pierre Liautard (en préparation)
- ▶ *Dynamics of polymerization shed light on the mechanisms that lead to multiple amyloid structures of the prion protein*, M.-T. Alvarez-Martinez, P. Fontes, V. Zomosa-Signoret, J.-D. Arnaud, E. Hingant, L. Pujo-Menjouet, J.-P. Liautard. BBA - Biochimica et Biophysica Acta, vol. 1814, n. 10, pp. 1305-17 (2011).