

Temps de premier passage pour le modèle de nucléation aléatoire de Becker-Döring

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

¹Institut Camille Jordan, Université Lyon 1

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

Définition du problème

Modèle linéaire

Modèle conservatif

Polymérisation/Fragmentation

Modèle Hybride/TCL

Deuxième Nucléation / Coexistence de structure

Outline

Maladies à Prion

Généralités

Modèle de Prusiner-Lansbury

Expériences In vitro

Nucléation

Définition du problème

Modèle linéaire

Modèle conservatif

Polymérisation/Fragmentation

Modèle Hybride/TCL

Deuxième Nucléation / Coexistence de structure

Différentes maladies humaines

- ▶ 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)



...et animales

Encéphalopathies spongiformes :

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



le prion ça fait quoi ?

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.

Outline

Maladies à Prion

Généralités

Modèle de Prusiner-Lansbury

Expériences In vitro

Nucléation

Définition du problème

Modèle linéaire

Modèle conservatif

Polymérisation/Fragmentation

Modèle Hybride/TCL

Deuxième Nucléation / Coexistence de structure

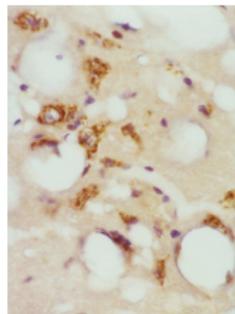
le prion c'est quoi ?

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.

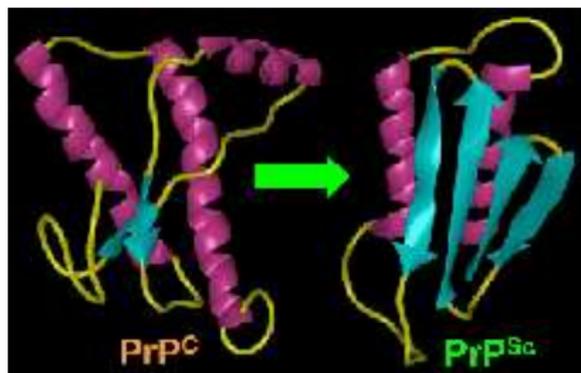
Histopathologie

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

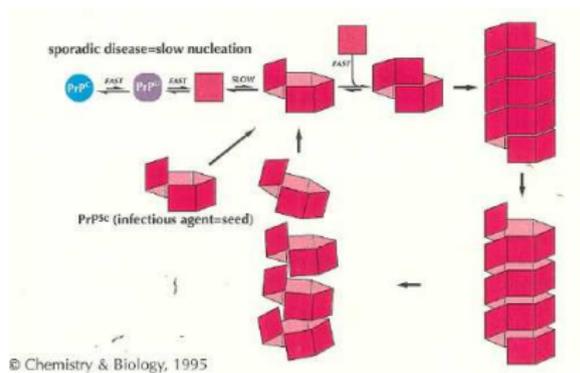


Nucléation-Polymérisation

Changement de conformation



Modèle de Prusiner



Outline

Maladies à Prion

Généralités

Modèle de Prusiner-Lansbury

Expériences In vitro

Nucléation

Définition du problème

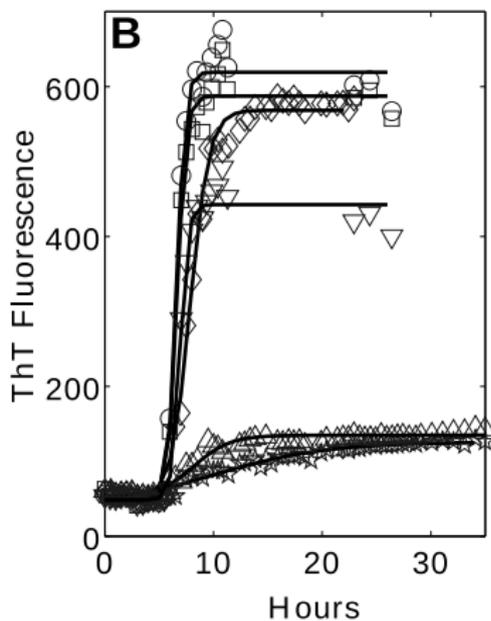
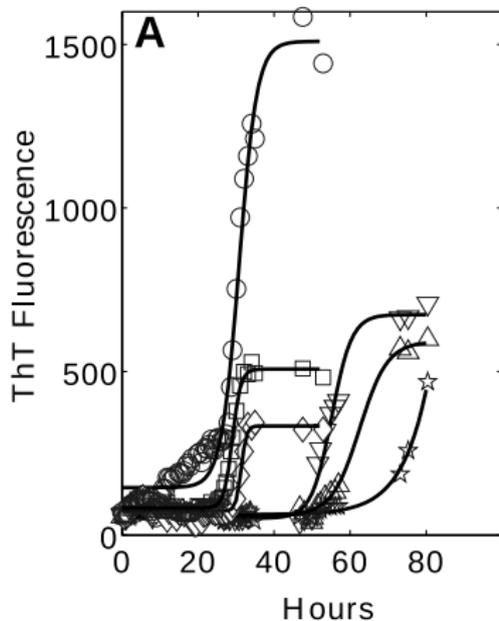
Modèle linéaire

Modèle conservatif

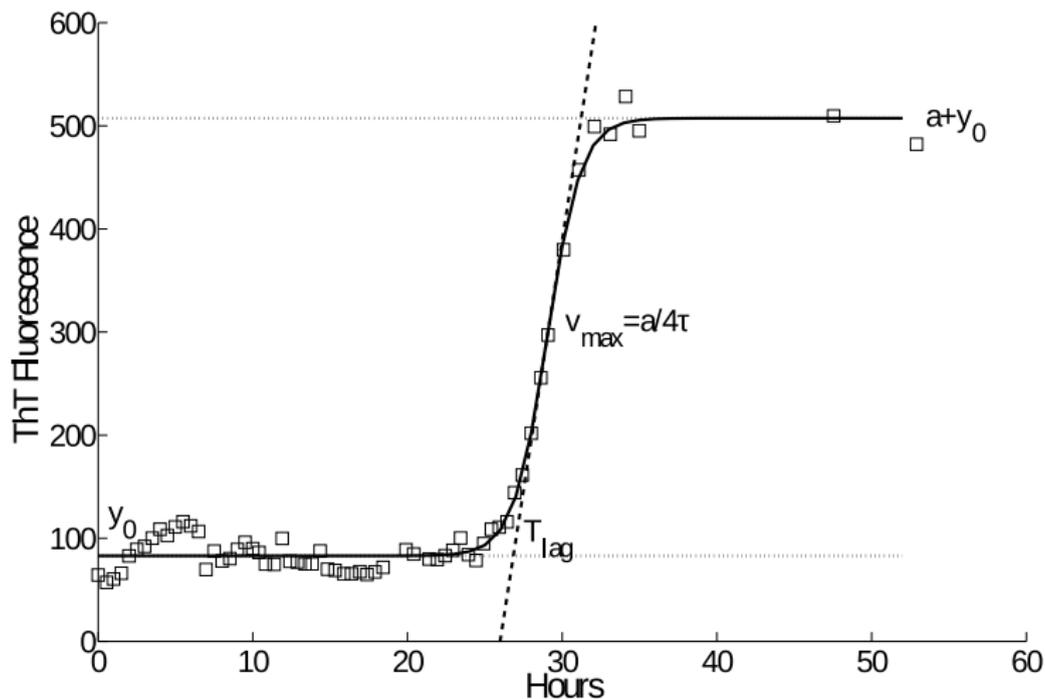
Polymérisation/Fragmentation

Modèle Hybride/TCL

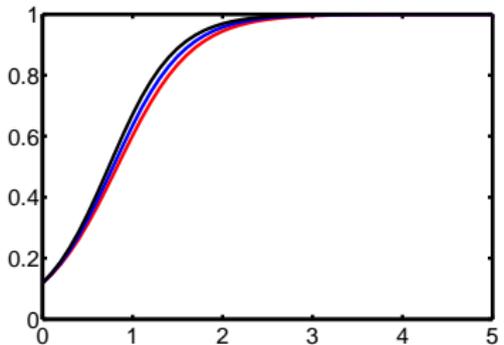
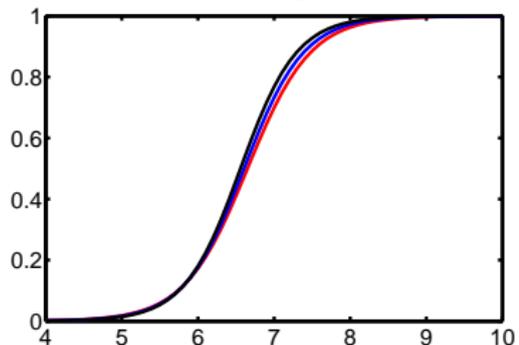
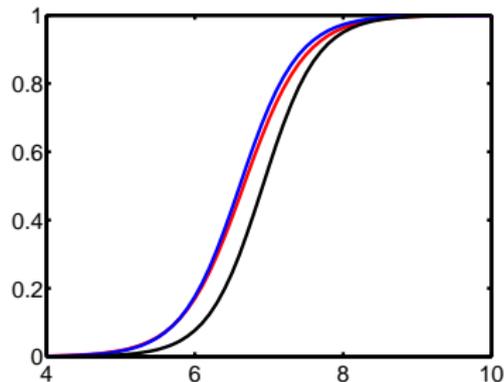
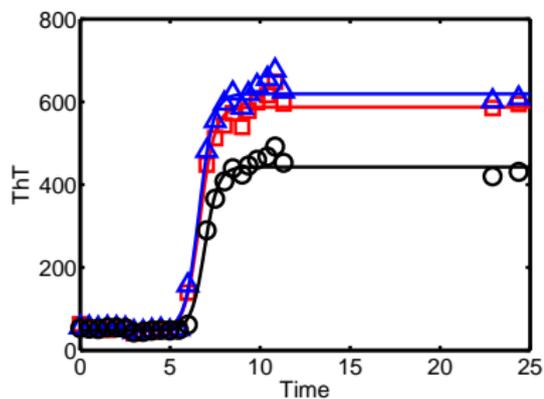
Deuxième Nucléation / Coexistence de structure

Séries temporelles de polymérisation spontanée *in vitro*

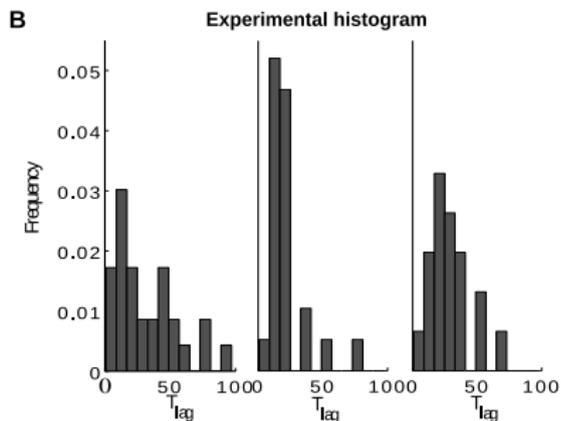
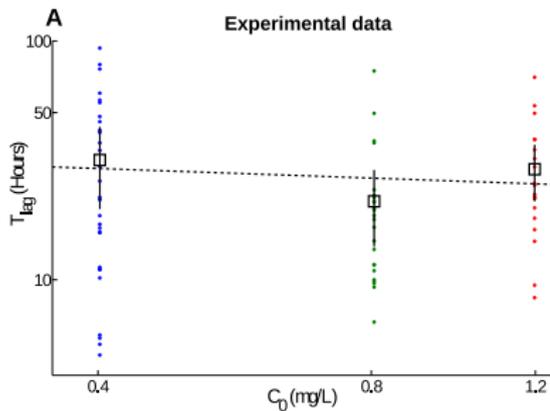
Quantification des expériences



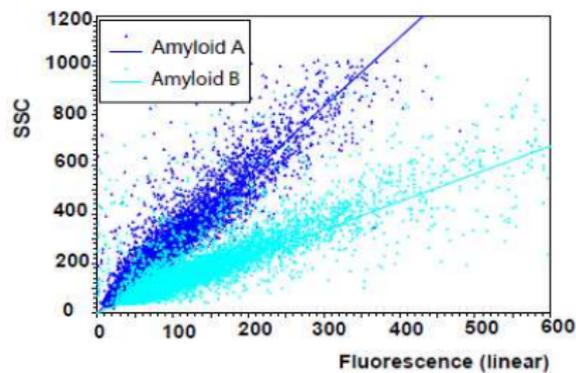
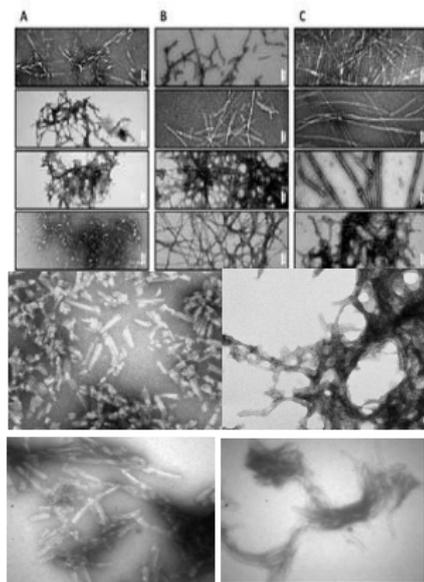
Quantification des expériences



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 ?

Outline

Maladies à Prion

Généralités

Modèle de Prusiner-Lansbury

Expériences In vitro

Nucléation

Définition du problème

Modèle linéaire

Modèle conservatif

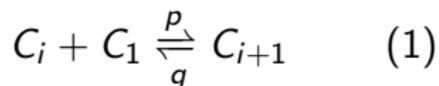
Polymérisation/Fragmentation

Modèle Hybride/TCL

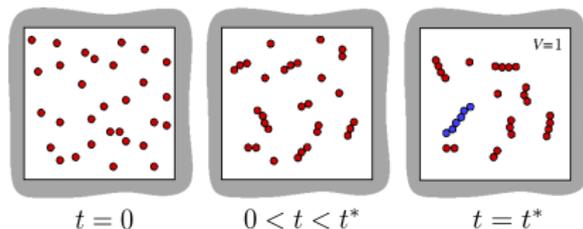
Deuxième Nucléation / Coexistence de structure

Modèle de Becker-Döring

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 : c'est un paramètre du modèle (avec M, q , on prend $p = 1$).

Première approche "standard"

Équation Maître (Chapman-Kolmogorov, Fokker-Planck) \Rightarrow
Système linéaire sur

$$S(t, \{C^0\}) = \mathbb{P}\{C_N(t) = 0 \mid C_i(0) = C_i^0\} \quad (3)$$

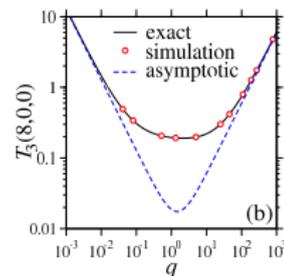
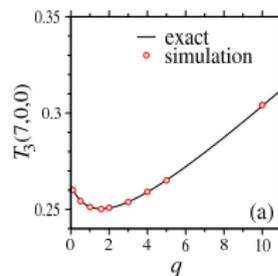
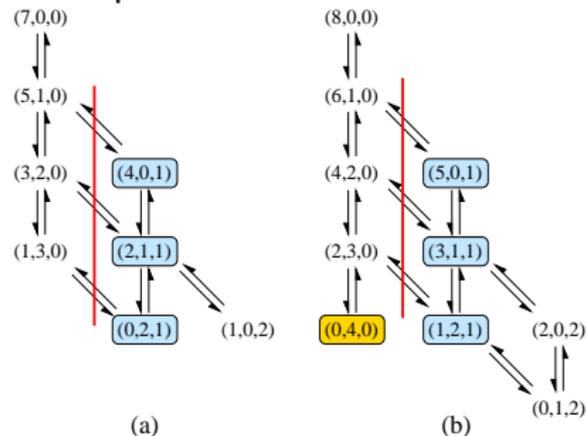
Problème : Dimension du système

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

Première approche "standard"

"petits M, N "

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



Autres stratégies efficaces

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

- ▶ de simulations numériques.
- ▶ 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 ;

Outline

Maladies à Prion

Généralités

Modèle de Prusiner-Lansbury

Expériences In vitro

Nucléation

Définition du problème

Modèle linéaire

Modèle conservatif

Polymérisation/Fragmentation

Modèle Hybride/TCL

Deuxième Nucléation / Coexistence de structure

Modèle à monomère constant

On suppose

$$C_1(t) \equiv M \quad (4)$$

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

$$S(t) := \mathbb{P}\{C_N(s) = 0, s \geq t\} = \mathbb{P}\{C_N(t) = 0\} = e^{-c_N(t)}, \quad (5)$$

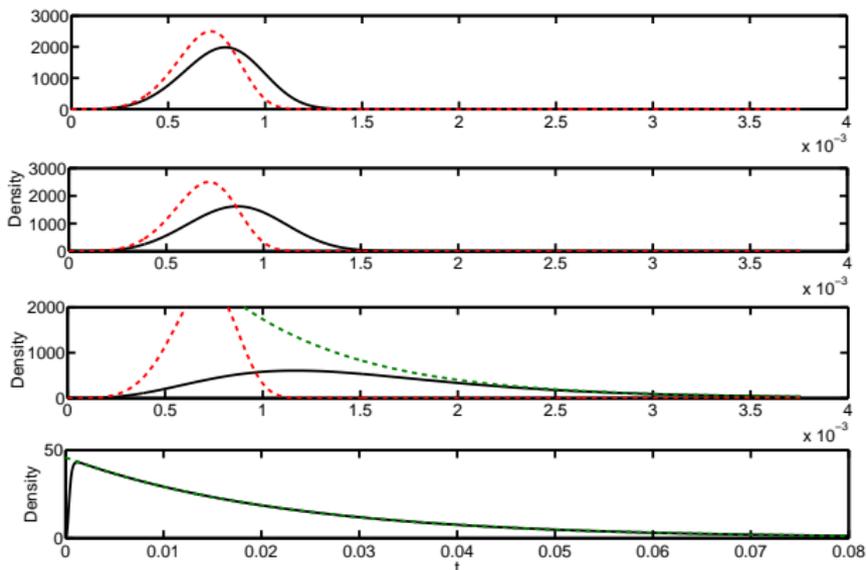
où $(c_i)_{i=2..n}$ est solution du système déterministe linéaire :

$$\begin{cases} \dot{c}_2 &= pM(\frac{1}{2}M - c_2) - q(c_2 - c_3), \\ \dot{c}_i &= pM(c_{i-1} - c_i) - q(c_i - c_{i+1}), \quad 3 \leq i \leq N-2, \\ \dot{c}_{N-1} &= pM(c_{N-2} - c_{N-1}) - qc_{N-1}, \\ \dot{c}_N &= pMc_{N-1}. \end{cases} \quad (6)$$

Asymptotique du modèle à monomère constant

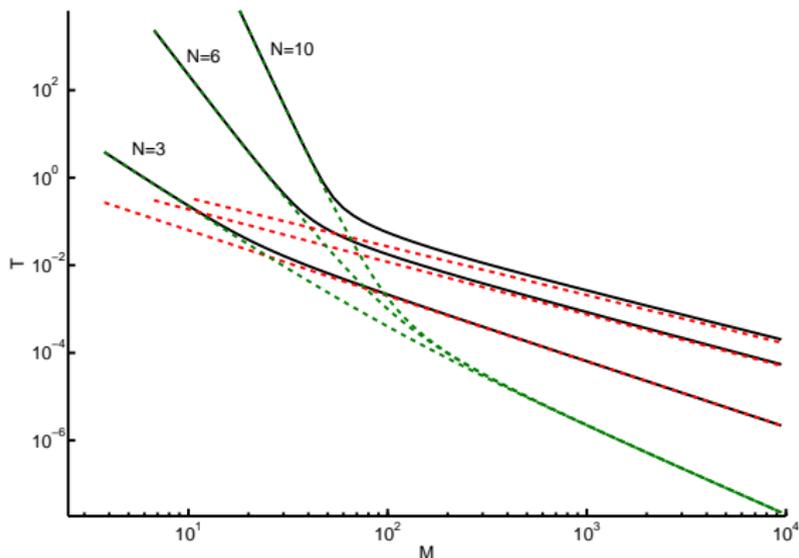
$$M \rightarrow \infty : \text{Weibull } \frac{M^N}{2(N-2)!} t^{N-2} \exp\left(-\frac{M^N}{2(N-1)!} t^{N-1}\right)$$

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



Résumé du modèle à monomère constant

On a essentiellement 2 phases : $q \gg M$ et $M \gg q$.



($q = 100$)

Outline

Maladies à Prion

Généralités

Modèle de Prusiner-Lansbury

Expériences In vitro

Nucléation

Définition du problème

Modèle linéaire

Modèle conservatif

Polymérisation/Fragmentation

Modèle Hybride/TCL

Deuxième Nucléation / Coexistence de structure

Modèle à masse totale constante

On suppose maintenant

$$\sum_{i=1}^N iC_i(t) \equiv M. \quad (7)$$

En général,

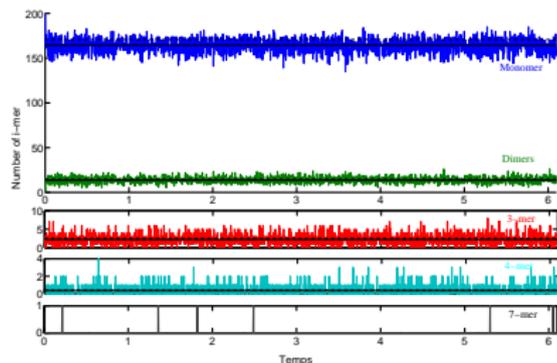
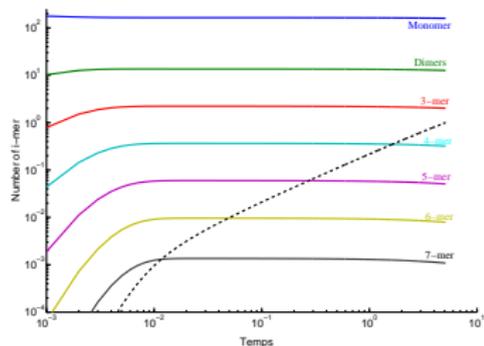
$$S(t) = \mathbb{P}\{C_N(t) = 0\} \neq e^{-c_N(t)} \quad (8)$$

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

$$\begin{cases} \dot{c}_1 &= -pc_1 \sum_{i=1}^{n-1} c_i + q(c_2 + \sum_{i=2}^{n-1} c_i) \\ \dot{c}_2 &= pc_1(\frac{1}{2}c_1 - c_2) - q(c_2 - c_3), \\ \dot{c}_i &= pc_1(c_{i-1} - c_i) - q(c_i - c_{i+1}), \quad 3 \leq i \leq N-2, \\ \dot{c}_{N-1} &= pc_1(c_{N-2} - c_{N-1}) - qc_{N-1}, \\ \dot{c}_N &= pc_1c_{N-1}. \end{cases} \quad (9)$$

Agréation défavorable $q \gg M$

Séparation d'échelles de temps : hypothèse de pré-équilibre de (C_1, \dots, C_{N-1}) (variable rapide) par rapport à C_N (variable lente).

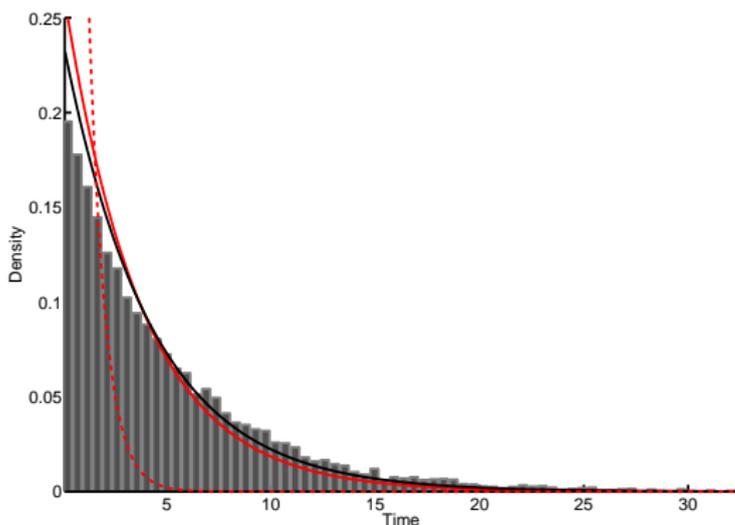


(ex : $M=200, N=8, q=1000$)

Agréation défavorable $q \gg M$

$T_{lag} \sim$ Loi exponentielle, de paramètre

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

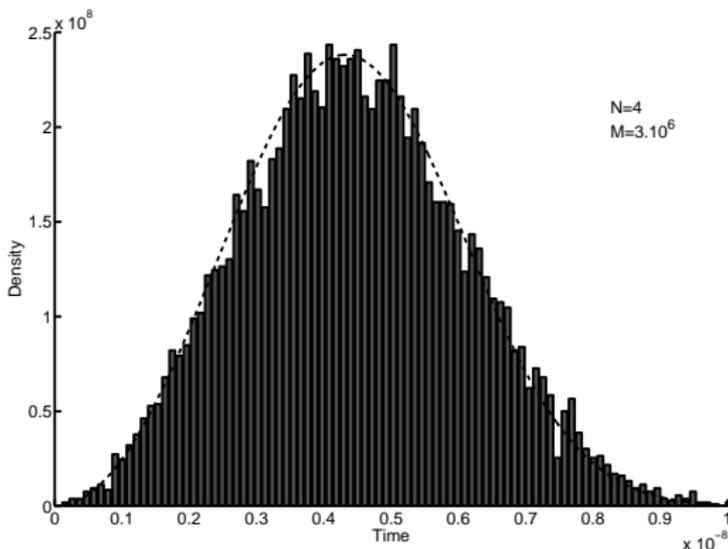


Cas favorable $M \gg q$ pour de petits noyaux N

On peut supposer C_1 constant : modèle linéaire avec $C_1 \equiv M$.

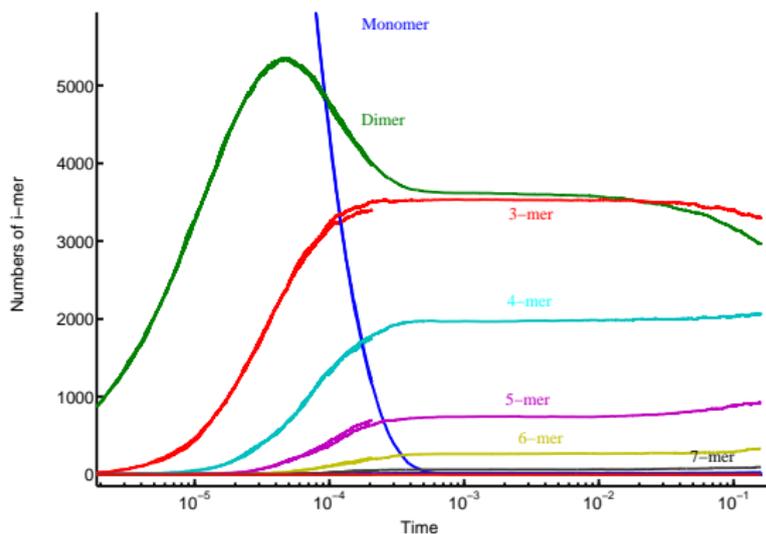
$$\text{Loi de Weibull : } \frac{M^N}{2(N-2)!} t^{N-2} \exp\left(-\frac{M^N}{2(N-1)!} t^{N-1}\right)$$

$$\log(\langle T \rangle) \sim -\frac{N}{N-1} \log(M)$$



Cas favorable $M \gg q$ pour de grands noyaux N

On suit le système déterministe, qui présente des trajectoires “métastable”



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

Cas favorable $M \gg q$ pour de grands noyaux N

Trajectoire métastable. Phénomène connu pour le système déterministe (Wattis, Penrose). 3 échelles de temps :

- ▶ aggrégation irréversible jusqu'à ce que $c_1(t) \approx q$, et $c_i(t)$ atteint un plateau c_i^*
- ▶ (longue) phase où les concentrations restent constante (diffusion lente)
- ▶ Création d'agrégats de taille plus grande, convergence vers l'équilibre.

Valeur des plateaux et critères "petits" ou "grands" noyau

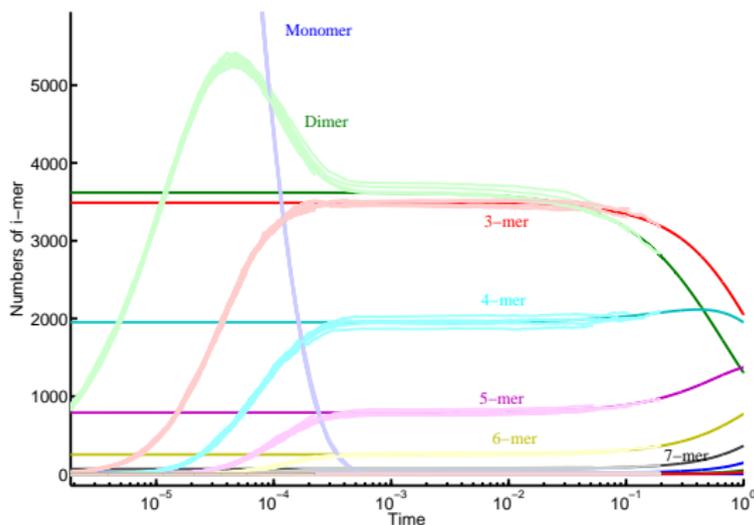
Table: Normalized metastable values $p_i^* = c_i^*/M$

size	value	size	value
p_2^*	0.1145	p_9^*	9.403910^{-5}
p_3^*	0.1104	p_{10}^*	1.646310^{-5}
p_4^*	0.0618	p_{11}^*	2.591910^{-6}
p_5^*	0.0250	p_{12}^*	3.707610^{-7}
p_6^*	0.0080	p_{13}^*	4.859610^{-8}
p_7^*	0.0021	p_{14}^*	5.878110^{-9}
p_8^*	4.768810^{-4}	p_{15}^*	6.600910^{-10}

et $c_1^* = q \frac{p_2^* + \sum_{i=2}^{N-1} p_i^*}{\sum_{i=2}^{N-1} p_i^*}$ est indépendant de M .

Cas favorable $M \gg q$ et $c_N^* < 1$

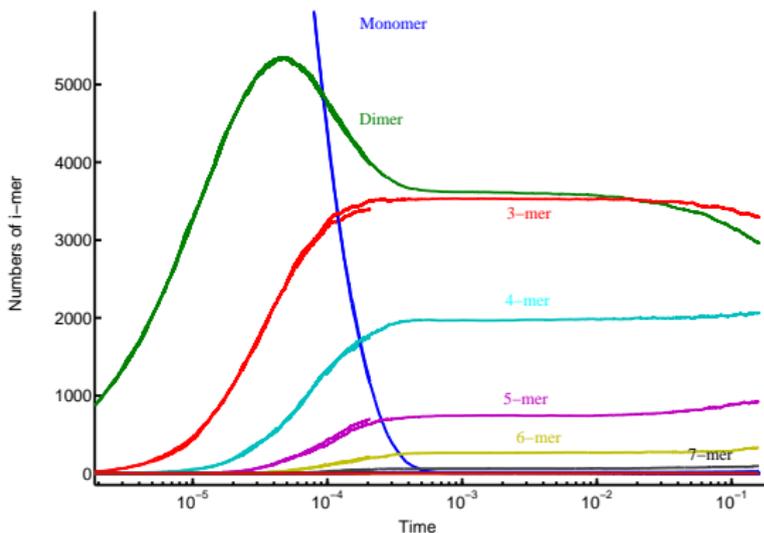
Si le système suit la trajectoire déterministe, le premier noyau est créé après la longue phase où $c_1(t) \equiv c_1^*$. Le problème se réduit à nouveau à un problème linéaire (avec conditions initiales c_i^*).



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

Sauf que des fois ça marche pas !

Certaines trajectoires s'écartent beaucoup du système déterministe !



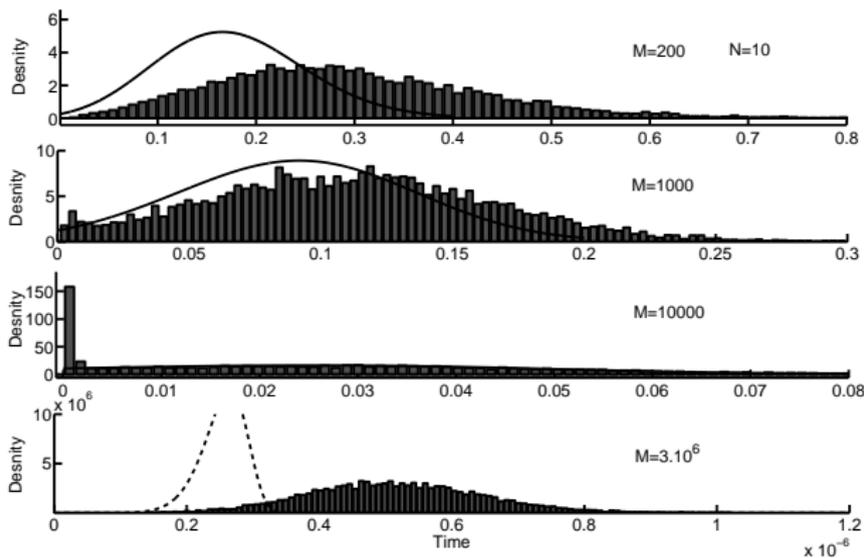
(ex : $M=30000, N=10, q=1$).

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

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

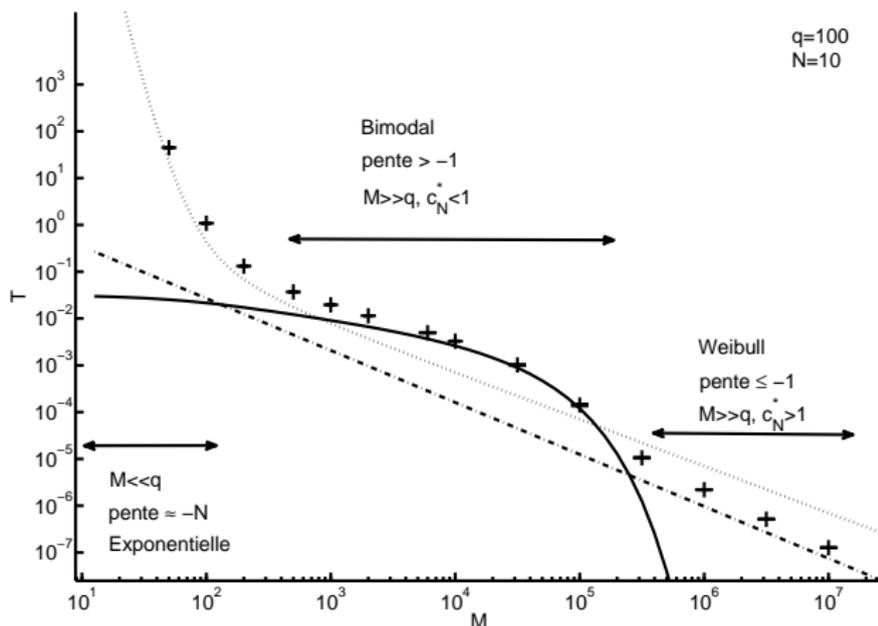
$c_N^* < 1$: bimodal.

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



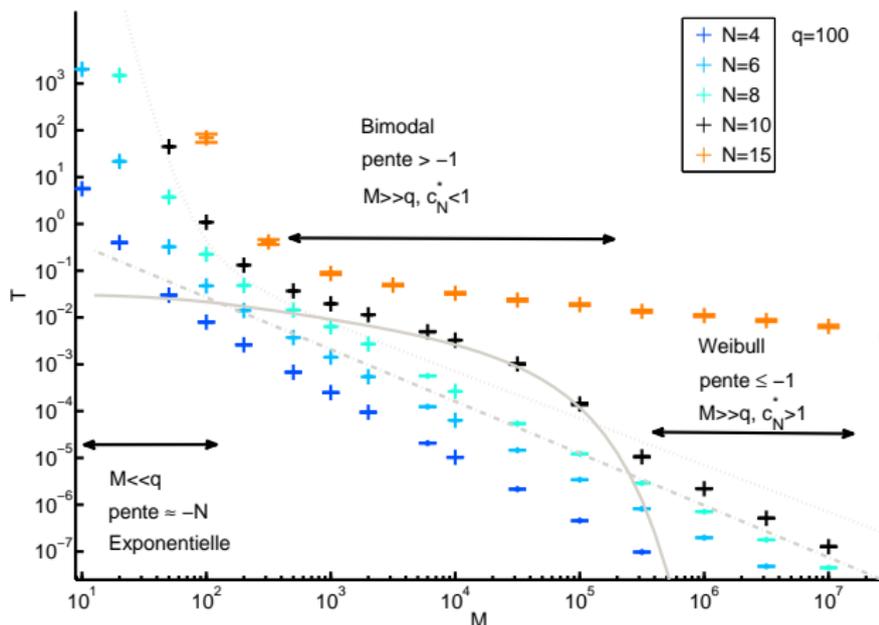
Résumé! Temps moyen versus quantité initiale M

2 ou 3 phases selon la valeur du noyau N



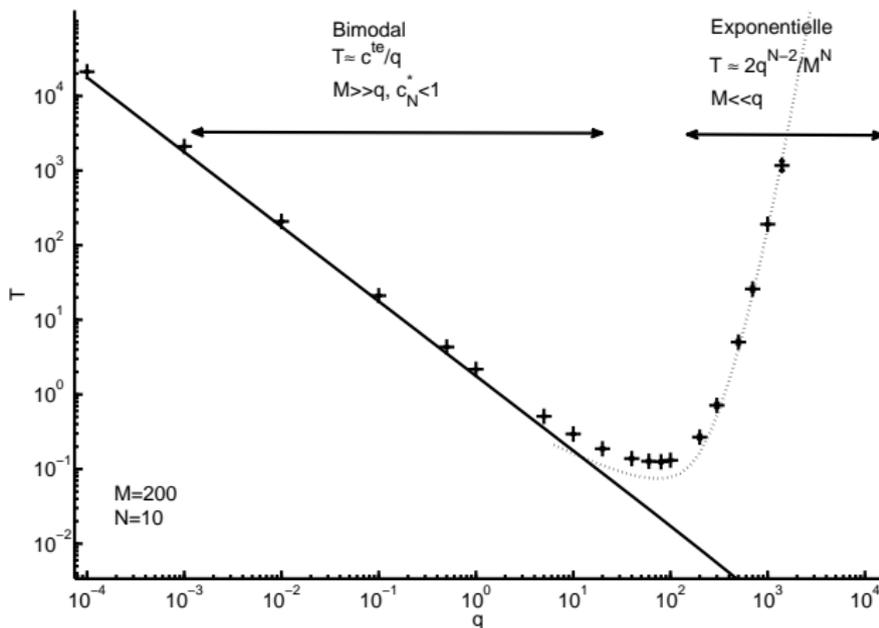
Résumé! Temps moyen versus quantité initiale M

2 ou 3 phases selon la valeur du noyau N



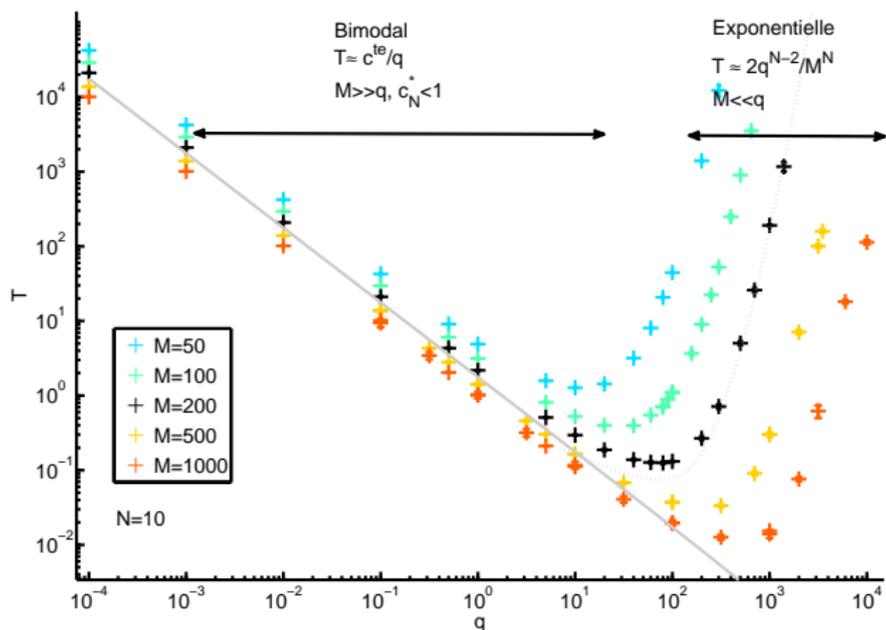
Résumé! Temps moyen versus q

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



Résumé! Temps moyen versus q

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



Merci !

- ▶ *First passage times in homogeneous nucleation and self-assembly*, R.Y., Maria D'Orsogna and Tom Chou (Journal of Chemical Physics (2012) 137 :244107)
- ▶ *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).

Outline

Maladies à Prion

Généralités

Modèle de Prusiner-Lansbury

Expériences In vitro

Nucléation

Définition du problème

Modèle linéaire

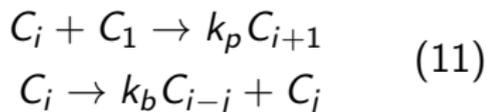
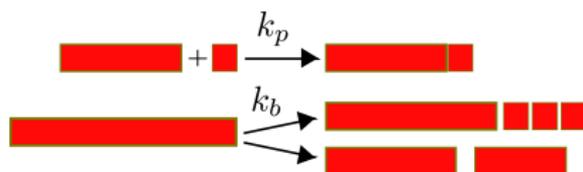
Modèle conservatif

Polymérisation/Fragmentation

Modèle Hybride/TCL

Deuxième Nucléation / Coexistence de structure

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 ($n \rightarrow \infty$)

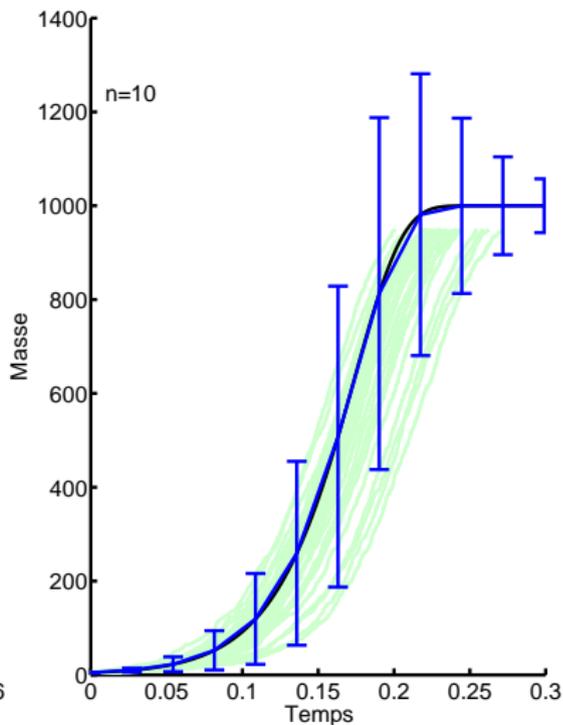
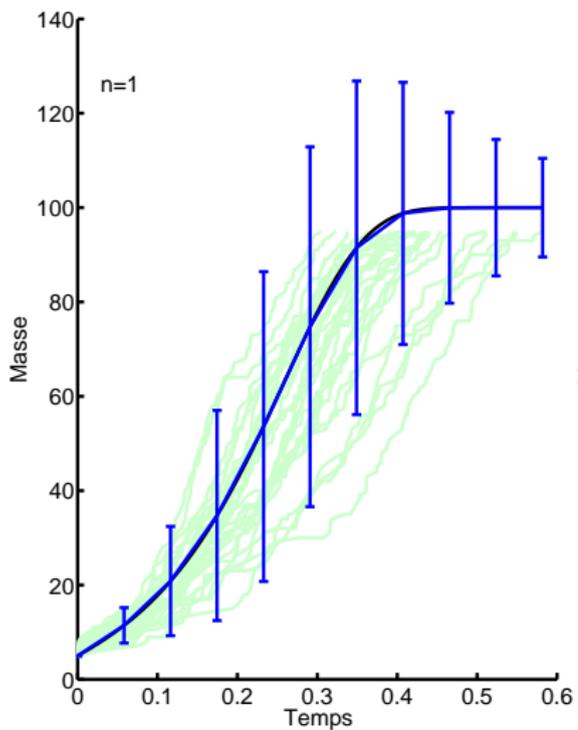
- ▶ $M_n = nm$
- ▶ $k_{p,n} = k_p/n$
- ▶ $k_b = nk_b$

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

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

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

où W est un processus de Wiener standard.



Outline

Maladies à Prion

Généralités

Modèle de Prusiner-Lansbury

Expériences In vitro

Nucléation

Définition du problème

Modèle linéaire

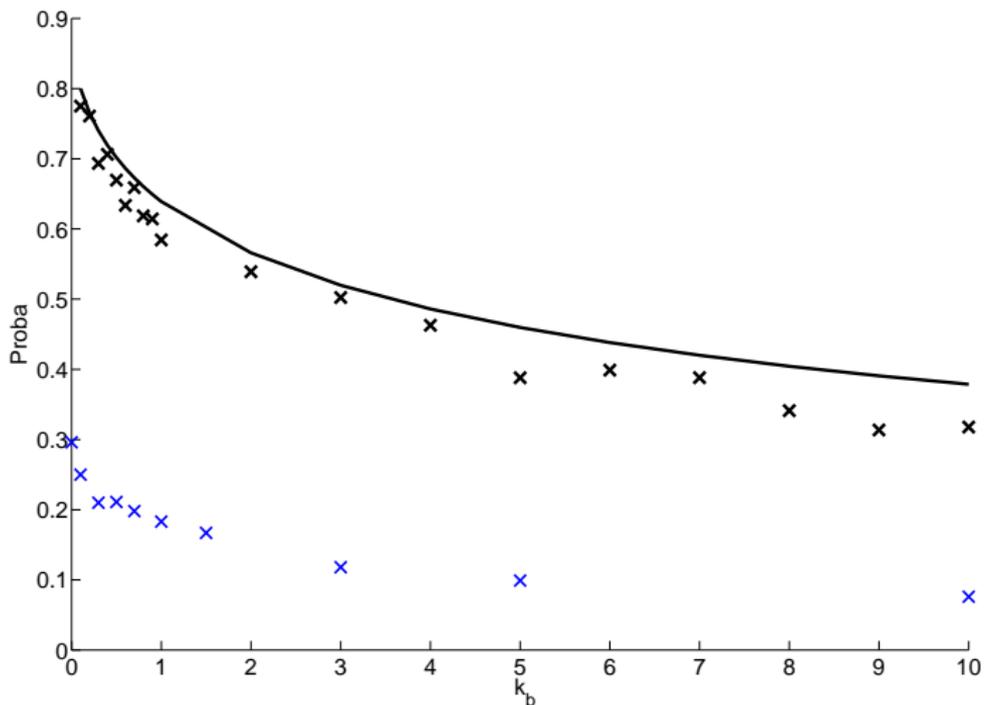
Modèle conservatif

Polymérisation/Fragmentation

Modèle Hybride/TCL

Deuxième Nucléation / Coexistence de structure

Probabilité d'avoir au moins une deuxième "nucléation" avant disparition des monomères.



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 (vraiment cette fois-ci) !

- ▶ *First passage times in homogeneous nucleation and self-assembly*, R.Y., Maria D'Orsogna and Tom Chou (Journal of Chemical Physics (2012) 137 :244107)
- ▶ *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).