

Temps de premier passage pour la nucléation

(avec les mains)

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

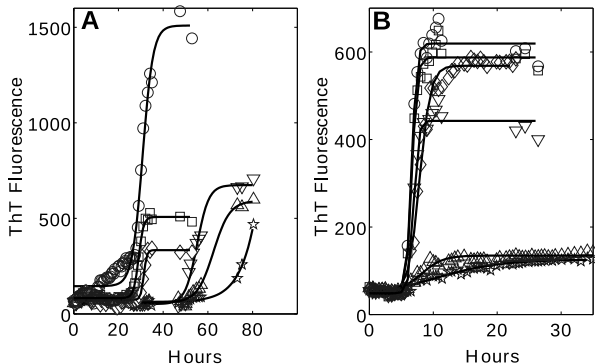
Expériences In vitro

Nucléation

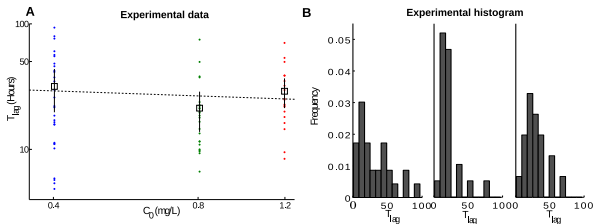
Modèle linéaire

Pré-équilibre ($q \gg M$)

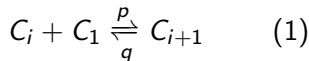
Déterministe/linéaire

Séries temporelles de polymérisation spontanée *in vitro*

Statistique du temps de nucléation



Modèle d'agrégation réversible



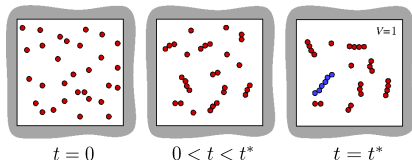
où $C_i = \#\{\text{molécules de taille } i\}$.

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

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

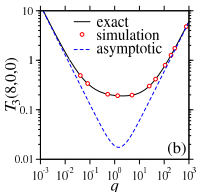
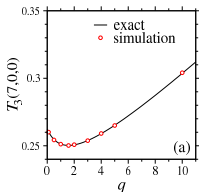
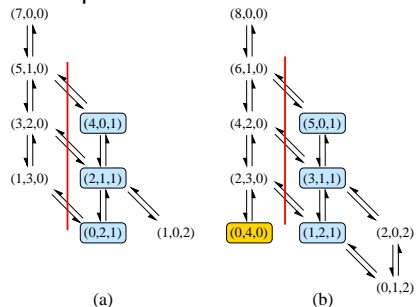
avec la condition initial $C_i(t=0) = M\delta_{i=1}$.

N est la taille du noyau.



“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 $M \gg q$. On s'aidera également

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

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

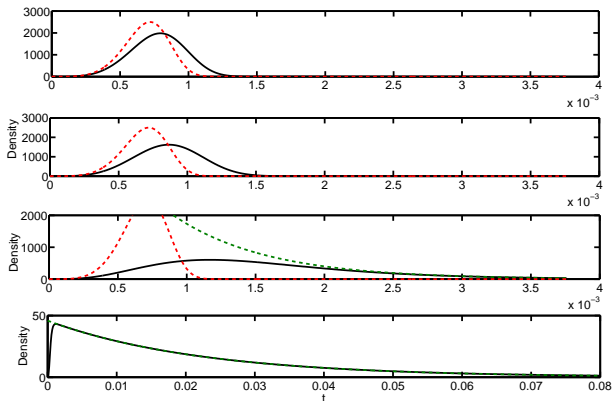
$$S(t) := \mathbb{P}\{C_N(s) = 0, s \geq t\} = \mathbb{P}\{C_N(t) = 0\} = e^{-c_N(t)}, \quad (4)$$

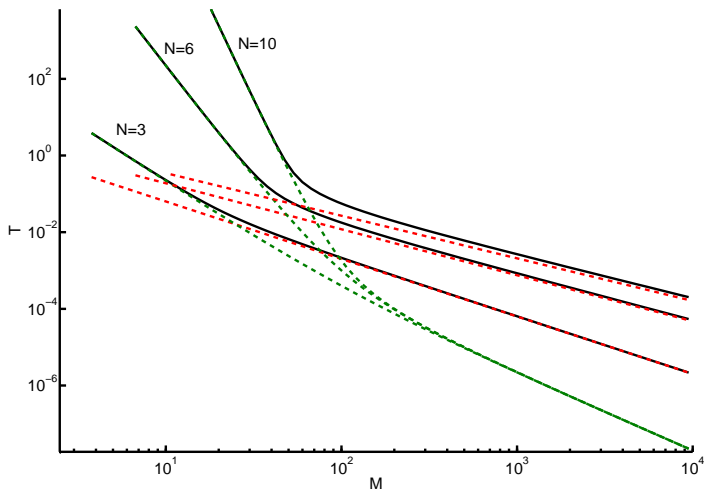
où $(c_i)_{i=2..n}$ est solution du système déterministe linéaire :

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

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

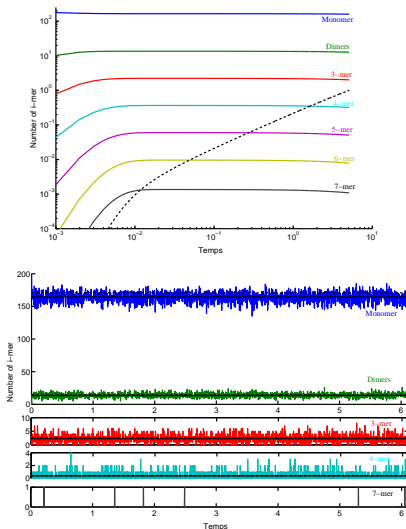
$q \rightarrow \infty$: exponentielle $\frac{M^N}{2q^{N-2}} \exp(-\frac{M^N}{2q^{N-2}} t)$



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

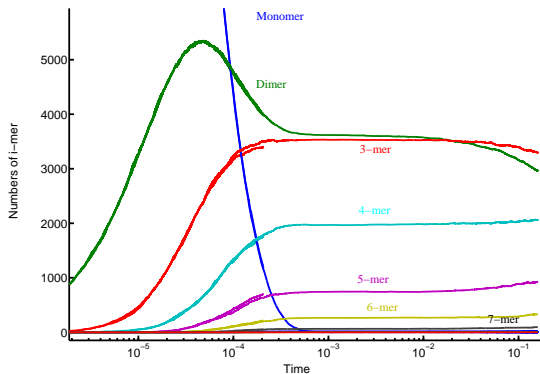
$$q \gg M$$

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



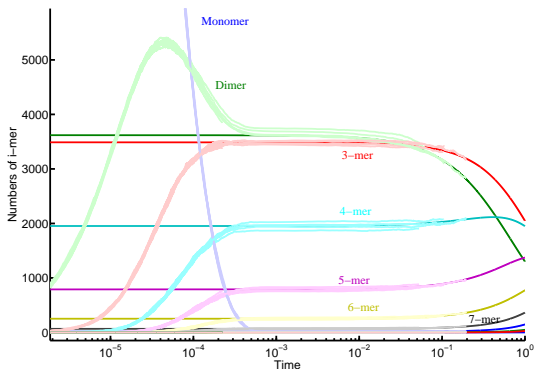
$$M \gg q \text{ et } c_N^* < 1$$

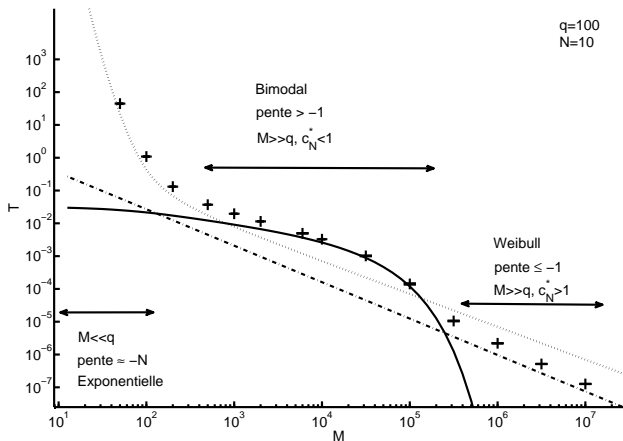
Trajectoire "métastable" (ex : $M=30000, N=10, q=1$).

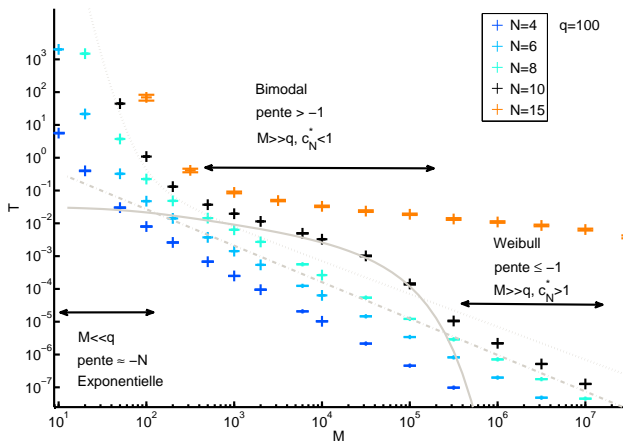


$$M \gg q \text{ et } c_N^* < 1$$

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

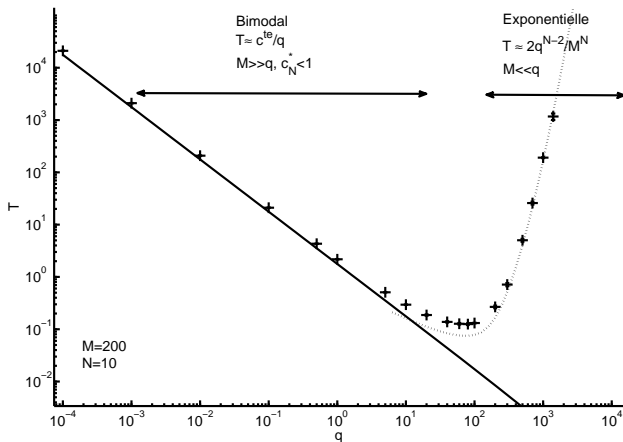


$\langle T_{lag} \rangle$ versus M 2 ou 3 phases selon la valeur de N 

$\langle T_{lag} \rangle$ 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.



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).