

# Passage du discret au continu pour un modèle d'agrégation fragmentation

**Romain Yvinec**<sup>1</sup>, **Julien Deschamps**<sup>2</sup> and **Erwan Hingant**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>BIOS group INRA Tours, France.

<sup>2</sup>DIMA, Università degli Studi di Genova, Italy.

<sup>3</sup>Departamento de Matemática, Universidad Federal de Campina Grande, PB, Brasil

# Maladies neurodégénératives 'encéphalopathies spongiformes' (maladies à prion)

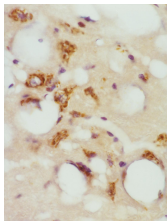
Famille de maladies qui se présentes sous diverse formes et espèces :

- ▶ 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 .
- ▶ La tremblante du mouton
- ▶ La vache folle (transmission inter-espèce)
- ▶ La cachexie chronique (cervidé)

# Une cause principale : une protéine, PRION

## Epidémiologie / Symptômes

- ▶ Les maladies à prion sont transmissibles, donc infectueuses. Mais aussi 'sporadiques' et certaines génériques
- ▶ Affecte la structure du cerveau ; Démence ; Létale.



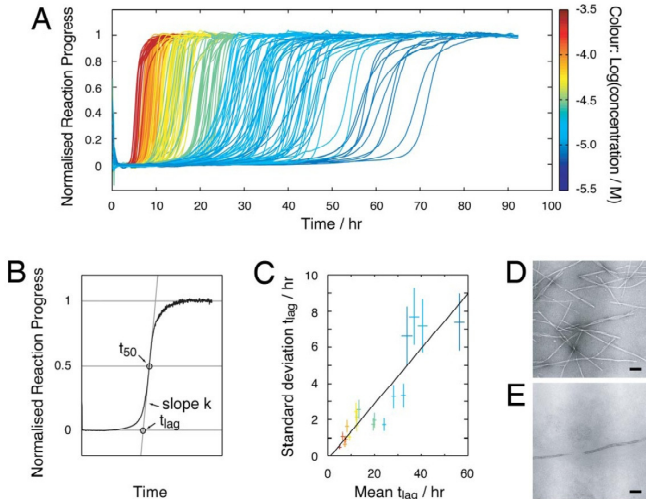
## Histopathologie

- ▶ Accumulation de protéines dans une forme amyloïde, Tissue spongiforme.
- ▶ Une protéine appelée PRION est responsable de cette maladie (Ce n'est pas une bactérie, ni un virus, ni un parasite !)





# Données temporelles de polymérisation spontanée *in vitro*

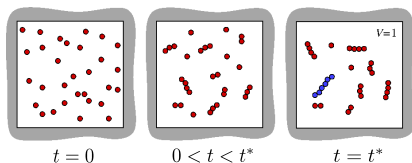
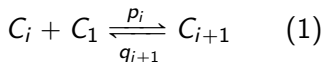


Xue et al. PNAS (2008)

Eugene et al. hal-01205549 (2015)

# Nucleation time in the Becker-Döring model

## Reversible one-step aggregation



The **nucleation time** is given by the following First Passage Time,

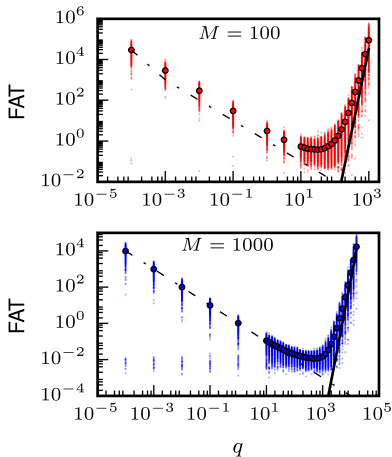
$$T^{N,M} := \inf\{t \geq 0 : C_N(t) = 1 \mid C_i(t=0) = M\delta_{i=1}\}. \quad (2)$$

- ▶ What are the dependencies of the nucleation time with respect to the model parameters?
- ▶ What is the nucleation time for very large initial quantity  $M$  and nucleus size  $N$ ?

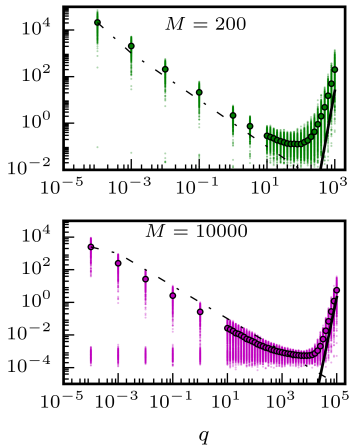
$$\lim_{M,N \rightarrow \infty} T^{N,M} \quad (3)$$

# Résultats numériques

- ▶ Non-monotonie en les taux de réactions



- ▶ Bimodal pour des 'petits' taux de fragmentation

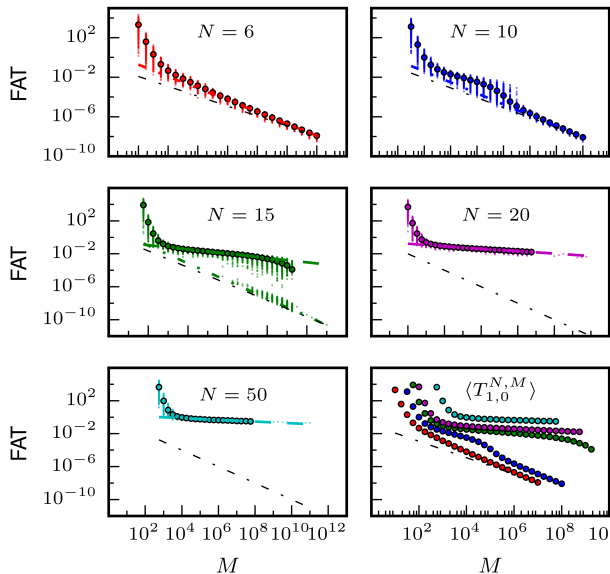


$N=10$ ,  $p_1 = 0.5$ ,  $p_k = 1$  and  $q_k \equiv q$  for  $k \geq 2$ .

# Résultats numériques

- ▶ 'faible' dépendance en le nombre total de monomères  $M$
- ▶ Variance normalisé non nul pour  $M \rightarrow \infty$ .

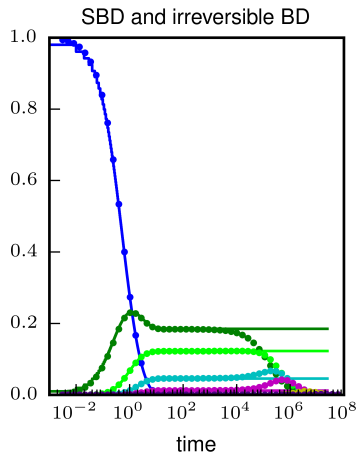
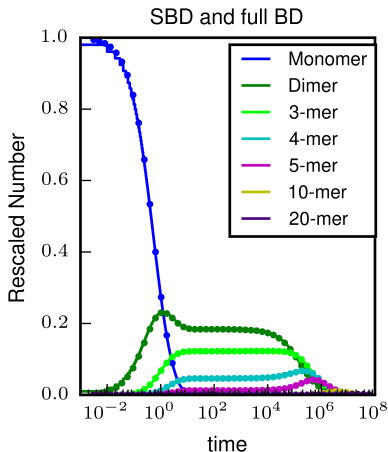
$p_1 = 0.5$ ,  $p_k = 1$   
and  $q_k \equiv 100$  for  
 $k \geq 2$ .





# Résultats numériques

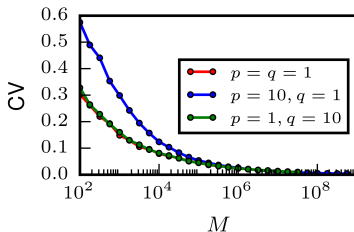
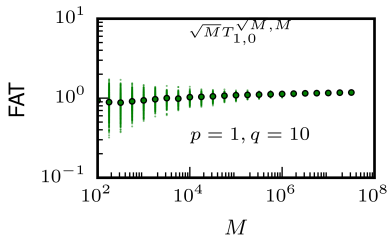
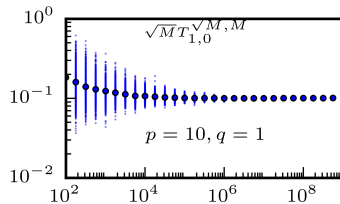
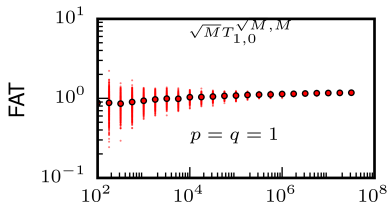
- ▶ Quand  $M \rightarrow \infty$ , comportement initial 'aggregation irréversible'



$$p_k = 1 \text{ and } q_k \equiv 1 \text{ for } k \geq 2, M = 10^5 \text{ (on trace } M^{-1} C_k(tM^{-1}) \text{)}.$$

# Résultats numériques

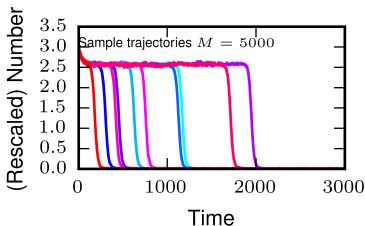
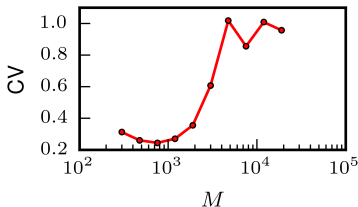
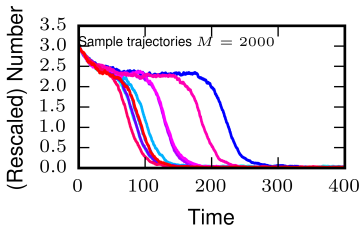
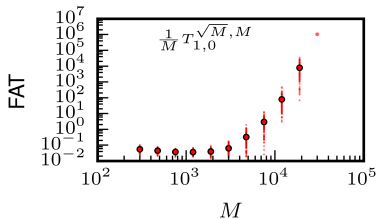
- ▶ Convergence vers une valeur déterministe pour  $N = \sqrt{M} \rightarrow \infty$



$p_k \equiv p$  and  $q_k \equiv q$  for  $k \geq 2$ ,  $N = \sqrt{M}$ .

# Résultats numériques

- Comportement Exponentiel pour  $N = \sqrt{M} \rightarrow \infty$  et  $p(x)M < q(x)$ . Trajectoires 'translatées'.



$$p_k = k/M^{3/2}, \quad q_k \equiv 1 \text{ for } k \geq 2, \quad N = \sqrt{M}.$$

Let  $\mathcal{X} = \{\nu \in \mathcal{M}(\mathbb{R}^+) : \langle \nu, \text{Id} \rangle < \infty\}$ . For any  $\varepsilon > 0$ , on  $\mathcal{X}^\varepsilon = \{\nu \in \mathcal{X}, \exists n, \nu = \sum_{i=1}^n \varepsilon \delta_{\varepsilon x_i}, x_i \in \mathbb{N}, x_i \geq 2\}$ , we define the infinitesimal generator, for all  $\psi$  locally bounded

$$\begin{aligned} \mathcal{L}^\varepsilon \psi(\nu) &= \frac{\psi(\nu + \varepsilon \delta_{2\varepsilon}) - \psi(\nu)}{\varepsilon} \alpha^\varepsilon u(u - \varepsilon^2) + \frac{\psi(\nu - \varepsilon \delta_{2\varepsilon}) - \psi(\nu)}{\varepsilon} \beta^\varepsilon \nu(\{2\varepsilon\}) \\ &\quad + \int_{2\varepsilon}^{+\infty} \frac{\psi(\nu + \varepsilon \delta_{x+\varepsilon} - \varepsilon \delta_x) - \psi(\nu)}{\varepsilon^2} p^\varepsilon(x) u \nu(dx) \\ &\quad + \int_{3\varepsilon}^{+\infty} \frac{\psi(\nu - \varepsilon \delta_x + \varepsilon \delta_{x-\varepsilon}) - \psi(\nu)}{\varepsilon^2} q^\varepsilon(x) \nu(dx), \quad (4) \end{aligned}$$

where  $u = m^\varepsilon - \langle \nu, \text{Id} \rangle$ . Let  $\mu_{in}^\varepsilon \in \mathcal{X}^\varepsilon$ , and  $(\mu_t^\varepsilon)_{t \geq 0}$  the stoch. process generated by  $(\mathcal{L}^\varepsilon, \mu_{in}^\varepsilon)$  on  $\mathcal{D}(\mathbb{R}^+, \mathcal{X})$ .

We assume  $(\alpha^\varepsilon, \beta^\varepsilon, p^\varepsilon, q^\varepsilon)$  converges towards  $(\alpha, \beta, p, q)$ , with  $p$  and  $q$  in  $\mathcal{C}^1$  and  $p(x) \leq K_p(1+x)$ ,  $q(x) \leq K_q(1+x)$ .

## Theorem (Deschamps, Hingant, Y.)

Assume  $(\mu_{\text{in}}^\varepsilon, u_{\text{in}}^\varepsilon)$  converges in law towards deterministic  $(\mu_{\text{in}}, u_{\text{in}})$ .  
Let

$$\rho := \lim_{x \rightarrow 0} \frac{q(x)}{p(x)} \in [0, +\infty]. \quad (5)$$

Then,  $((\mu_t^\varepsilon)_{t \geq 0})$  is tight in  $\mathcal{P}(\mathcal{D}(\mathbb{R}_+, w - \mathcal{X}))$ , and any convergent subsequence has for limit  $\mu$  in  $\mathcal{C}(\mathbb{R}_+, w - \mathcal{X})$ , given as a solution of, for all  $\varphi \in \mathcal{C}_c^1(\mathbb{R}_+^*)$  and  $t \geq 0$ ,

$$\langle \mu_t, \varphi \rangle = \langle \mu_{\text{in}}, \varphi \rangle + \int_0^t \int_0^\infty \varphi'(x)(p(x)u(s) - q(x))\mu_s(dx)ds, \quad (6)$$

where  $u(t) + \langle \mu_t, \text{Id} \rangle = m$ . Moreover, on any time interval  $[t_0, t_1]$  such that the limit  $u(t) > \rho$ , we have, for all  $\varphi \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+)$ , and  $t \in [t_0, t_1]$ ,

$$\begin{aligned} \langle \mu_t, \varphi \rangle = \langle \mu_{t_0}, \varphi \rangle + \int_{t_0}^t \int_0^\infty \varphi'(x)(p(x)u(s) - q(x))\mu_s(dx)ds \\ + \varphi(0) \int_{t_0}^t \alpha u(s)^2 ds, \quad (7) \end{aligned}$$

## Idée du scaling (1)

Pour  $(C_i(t))_{i \geq 1}$  solution du SBD model avec paramètres  $(M, p_i, q_i)$ , on définit

$$\mu^\varepsilon(t, \cdot) = \sum_{i \geq 2} \varepsilon C_i(t/\varepsilon) \delta_{\varepsilon i}, \quad u^\varepsilon(t) = \varepsilon^2 C_1(t/\varepsilon), \quad (8)$$

et

$$p^\varepsilon(x) = \sum_{i \geq 2} (p_i/\varepsilon^2) \mathbf{1}_{[\varepsilon i, \varepsilon(i+1)[} \quad q^\varepsilon(x) = \sum_{i \geq 3} q_i \mathbf{1}_{[\varepsilon i, \varepsilon(i+1)[} \quad (9)$$

On fait alors l'**hypothèse** que  $p^\varepsilon, q^\varepsilon$  et

$$\alpha^\varepsilon = \frac{p_1}{\varepsilon^4}, \quad \beta^\varepsilon = \frac{q_2}{\varepsilon}, \quad (10)$$

sont tels que  $(\alpha^\varepsilon, \beta^\varepsilon, p^\varepsilon, q^\varepsilon)$  et  $(\mu_{\text{in}}^\varepsilon, u_{\text{in}}^\varepsilon)$  vérifient les hypothèses du théorème. On vérifie que  $\mu^\varepsilon$  a bien comme générateur  $\mathcal{L}^\varepsilon$ .

## Idée du scaling (2)

Avec

$$\mu^\varepsilon(t, \cdot) = \sum_{i \geq 2} \varepsilon C_i(t/\varepsilon) \delta_{\varepsilon i}, \quad u^\varepsilon(t) = \varepsilon^2 C_1(t/\varepsilon), \quad (11)$$

et les taux rescalés  $p^\varepsilon(i\varepsilon) = (p_i/\varepsilon^2)$ ,  $q^\varepsilon(i\varepsilon) = q_i$ ,  $\alpha^\varepsilon = p_1/\varepsilon^4$ ,  
 $\beta^\varepsilon = q_2/\varepsilon$ , les transitions

$$\begin{aligned} (C_1, C_i, C_{i+1}) &\mapsto (C_1 - 1, C_i - 1, C_{i+1} + 1), \quad \text{à taux } p_i C_1 (C_i - \delta_i^1), \\ (C_1, C_i, C_{i+1}) &\mapsto (C_1 + 1, C_i + 1, C_{i+1} - 1), \quad \text{à taux } q_{i+1} C_{i+1}, \end{aligned} \quad (12)$$

deviennent

$$\begin{aligned} (u^\varepsilon, \mu^\varepsilon) &\mapsto (u^\varepsilon - 2\varepsilon^2, \mu^\varepsilon + \varepsilon \delta_{2\varepsilon}), & \text{à taux } \frac{1}{\varepsilon} \alpha^\varepsilon u^\varepsilon (u^\varepsilon - \varepsilon^2), \\ (u^\varepsilon, \mu^\varepsilon) &\mapsto (u^\varepsilon + 2\varepsilon^2, \mu^\varepsilon - \varepsilon \delta_{2\varepsilon}), & \text{à taux } \frac{1}{\varepsilon} \beta^\varepsilon \langle \mu^\varepsilon, \mathbf{1}_{2\varepsilon} \rangle, \\ (u^\varepsilon, \mu^\varepsilon) &\mapsto (u^\varepsilon - \varepsilon^2, \mu^\varepsilon - \varepsilon \delta_{i\varepsilon} + \varepsilon \delta_{(i+1)\varepsilon}), & \text{à taux } \frac{1}{\varepsilon^2} p^\varepsilon(\varepsilon i) u^\varepsilon \langle \mu^\varepsilon, \mathbf{1}_{i\varepsilon} \rangle, \\ (u^\varepsilon, \mu^\varepsilon) &\mapsto (u^\varepsilon + \varepsilon^2, \mu^\varepsilon + \varepsilon \delta_{i\varepsilon} - \varepsilon \delta_{(i+1)\varepsilon}), & \text{à taux } \frac{1}{\varepsilon^2} q^\varepsilon(\varepsilon i) \langle \mu^\varepsilon, \mathbf{1}_{(i+1)\varepsilon} \rangle. \end{aligned} \quad (13)$$

## Idée de preuve

Avec  $\psi(\nu) = \langle \nu, \varphi \rangle$ , on a

$$\begin{aligned} \langle \mu_t^\varepsilon, \varphi \rangle &= \langle \mu_{\text{in}}^\varepsilon, \varphi \rangle + \mathcal{O}_t^{\varepsilon, \varphi} \\ &\quad \int_0^t \varphi(2\varepsilon) \left[ \alpha^\varepsilon(u^\varepsilon(s))^2 - \beta^\varepsilon \langle \mu^\varepsilon(s), \mathbf{1}_{2\varepsilon} \rangle \right] ds \\ &\quad + \int_0^t \int_0^{+\infty} \Delta_\varepsilon(\varphi)(p^\varepsilon(x)u^\varepsilon(s) - q^\varepsilon(x)) \mu_s^\varepsilon(dx) ds \end{aligned} \quad (14)$$

On montre facilement que pour tout  $T > 0$ ,

$$\sup_\varepsilon \mathbb{E} \left[ \sup_{t \leq T} \langle \mu_t^\varepsilon, 1 + x + \phi_1(x) \rangle \right] < \infty. \quad (15)$$

(où  $\phi_1$  est une fonction 'légèrement surlinéaire', type  $x^{1+\eta}$ ). On en déduit le 'compact containment' dans  $\mathcal{X}$ , et on montre aussi l'équicontinuité

$$\sup_\varepsilon \sup_t \sup_{s \leq h} \mathbb{E} \left[ d_{\mathcal{X}}(\mu_{t+s}^\varepsilon, \mu_t^\varepsilon) \right] < \eta. \quad (16)$$



Le terme de bord  $\langle \mu^\varepsilon(s), \mathbf{1}_{2\varepsilon} \rangle$  ne peut converger dans un espace fonctionnel standard, mais il est borné par  $\sup_t \langle \mu_t^\varepsilon, \mathbf{1} \rangle$ . Ainsi la mesure d'occupation (Voir *Kurtz, Averaging theorem*), définit par, pour tout ensemble mesurable  $U$  of  $l^1(\mathbb{N})$ ,

$$\Gamma^\varepsilon([0, T] \times U) := \int_0^t \mathbf{1}_{\{(\varepsilon C_i^\varepsilon(s))_{i \in U}\}} ds,$$

est tendu dans  $\mathcal{M}(\mathbb{R}^+, l_1(\mathbb{N}))$ .

On définit  $\lambda_p, \lambda_q$  tel que

$$p(x) \sim_{0+} \bar{p}x^{\lambda_p} \quad \text{and} \quad q(x) \sim_{0+} \bar{q}x^{\lambda_q}, \quad (\text{H5})$$

On définit  $r_i^\varepsilon(t) = \langle \mu^\varepsilon(s), \mathbf{1}_{(i+2)\varepsilon} \rangle$ . Pour tout  $g$  loc. borné, on a

$$g(r^\varepsilon(t)) - g(r^\varepsilon(0)) - \int_0^t \mathcal{H}^\varepsilon g(r^\varepsilon(s), \mu_s^\varepsilon) ds = \mathcal{M}^{\varepsilon,t} \quad (17)$$

est une  $L^1$ -Martingale, où

$$\begin{aligned} \mathcal{H}^\varepsilon g(r, \mu) &= \frac{g(r + \varepsilon \mathbf{1}_0) - g(r)}{\varepsilon} \alpha^\varepsilon u(u - \varepsilon^2) + \frac{g(r - \varepsilon \mathbf{1}_0) - g(r)}{\varepsilon} \beta^\varepsilon r_0 \\ &+ \varepsilon^{-(1-\lambda_p)} \sum_{n \geq 0} \frac{g(r + \varepsilon(\mathbf{1}_{n+1} - \mathbf{1}_n)) - g(r)}{\varepsilon} \frac{p^\varepsilon(\varepsilon(n+2))}{\varepsilon^{\lambda_p}} u r_n \\ &+ \varepsilon^{-(1-\lambda_q)} \sum_{n \geq 1} \frac{g(r - \varepsilon(\mathbf{1}_n - \mathbf{1}_{n-1})) - g(r)}{\varepsilon} \frac{q^\varepsilon(\varepsilon(n+2))}{\varepsilon^{\lambda_q}} r_n, \quad (18) \end{aligned}$$

En multipliant par  $\varepsilon^{(1-\lambda)}$ ,  $\lambda = \min(\lambda_p, \lambda_q)$ , on trouve que toute suite extraite converge vers  $r$  (dans  $L^\infty([0, T], l^1(\mathbb{N}))$ ), où  $r$  est une solution d'équilibre d'un système déterministe de 'type' Becker-Döring.

- ▶ Autres scalings
- ▶ Grande déviation

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
- ▶ *From a stochastic Becker-Döring model to the Lifschitz-Slyozov equation with boundary value,*  
Julien Deschamps, Erwan Hingant and R.Y.,  
arXiv :1412.5025 (2014)
- ▶ *First passage times in homogeneous nucleation : dependence on the total number of particles,*  
R. Y., Samuel Bernard, Erwan Hingant, Laurent Pujo-Menjouet,  
arXiv :1510.04730 (2015)