

Modélisation mathématique des polymères : Un éclairage sur Alzheimer et Parkinson

Marie Doumic

Maths en herbes, IHES, 15 janvier 2025



Des modèles et des protéines...

- ▶ Les questions biologiques

Des modèles et des protéines...

- ▶ Les questions biologiques
- ▶ Les modèles: "déterministes" ou "probabilistes"?
 - ▶ des équations différentielles aux équations aux dérivées partielles
 - ▶ Quelques problèmes de math...
 - ▶ Et si les modèles deviennent probabilistes?

Des modèles et des protéines...

- ▶ Les questions biologiques
- ▶ Les modèles: "déterministes" ou "probabilistes"?
 - ▶ des équations différentielles aux équations aux dérivées partielles
 - ▶ Quelques problèmes de math...
 - ▶ Et si les modèles deviennent probabilistes?
- ▶ Calibrer les modèles: du qualitatif au quantitatif
 - ▶ L'assimilation de données
 - ▶ Estimer la fragmentation

La polymérisation de protéines

Quel point commun entre:

- ▶ Alzheimer

La polymérisation de protéines

Quel point commun entre:

- ▶ Alzheimer
- ▶ Prion (vache folle)

La polymérisation de protéines

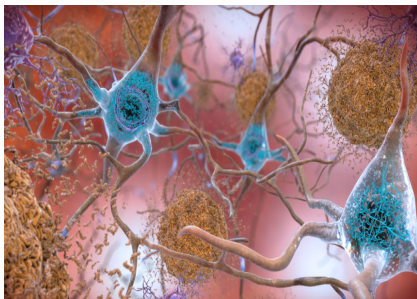
Quel point commun entre:

- ▶ Alzheimer
- ▶ Prion (vache folle)
- ▶ Huntington

La polymérisation de protéines

Quel point commun entre:

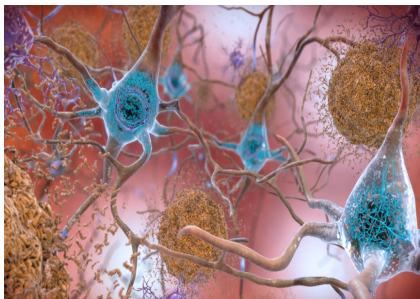
- ▶ Alzheimer
- ▶ Prion (vache folle)
- ▶ Huntington
- ▶ et d'autres encore (Parkinson's, etc)?



La polymérisation de protéines

Quel point commun entre:

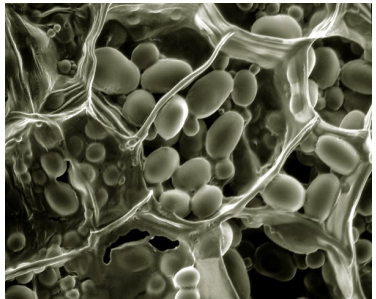
- ▶ Alzheimer
- ▶ Prion (vache folle)
- ▶ Huntington
- ▶ et d'autres encore (Parkinson's, etc)?



Maladies neurodégénératives caractérisées par l'accumulation pathologique d'agrégats de protéines appelés AMYLOÏDES.

Amyloïde: qui ressemble à l'amidon

Alois Alzheimer (1864-1915)

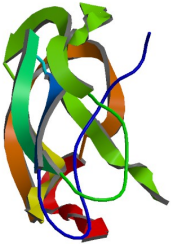


Prions: PRoteinaceous Infectious ONly particle

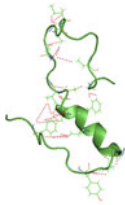
Etat sain: protéine **monomérique** (PrP: Prion, A β : Alzheimer, PolyQ: Huntington, etc.)

Dans la maladie: **polymères**. PRION: **PR**oteinasceous **I**nfectious **ON**

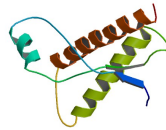
(Griffith 1967 - Prusiner 1982 prix Nobel) *Prion*: agents **infectieux** composés de protéines **mal** conformées.



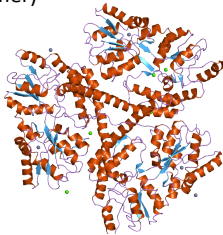
protéine APP
(Alzheimer)



peptide A β
(Alzheimer)



PrPc (Prion)



Huntingtine (Huntington)

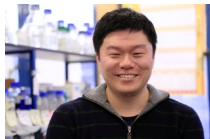
La polymérisation des protéines: quelles questions?

- ▶ Comprendre les mécanismes clés dans la polymérisation
- ▶ Identifier les espèces transitoires, et les tailles de polymères "les plus infectieuses"
- ▶ Etudier les modèles...
- ▶ Comment choisir et sélectionner "le bon" modèle?

Une grande difficulté expérimentale: avoir des répartitions de tailles de protéines

En collaboration avec...

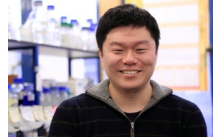
Biophysiciens:



H. Rezaei (INRA), S. Prigent (Sanofi), W-F. Xue (Canterbury)

En collaboration avec...

Biophysiciens:



H. Rezaei (INRA), S. Prigent (Sanofi), W-F. Xue (Canterbury)

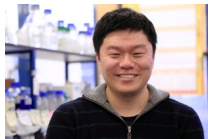
statistiques, probabilités & analystes:



J. Calvo (Barcelona), A. Armiento & P. Moireau (Inria), B. Perthame (Paris)

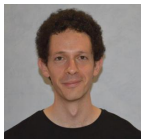
En collaboration avec...

Biophysiciens:



H. Rezaei (INRA), S. Prigent (Sanofi), W-F. Xue (Canterbury)

statistiques, probabilités & analystes:



J. Calvo (Barcelona), A. Armiento & P. Moireau (Inria), B. Perthame (Paris)



M. Tournus (Marseille), M. Escobedo (Bilbao), S. Eugène & P. Robert (Inria)

Des modèles...

- ▶ des modèles "discrets": des équations différentielles

Des modèles...

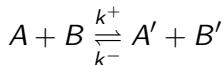
- ▶ des modèles "discrets": des équations différentielles
- ▶ au modèle "continu": des équations aux dérivées partielles

Des modèles...

- ▶ des modèles "discrets": des équations différentielles
- ▶ au modèle "continu": des équations aux dérivées partielles
- ▶ ... et aux modèles probabilistes

Modèles pour la polymérisation des protéines

Point de vue déterministe /
heuristique:
la loi d'action de masse

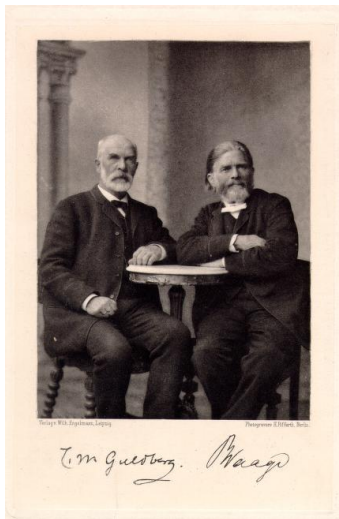


traduite mathématiquement
par

$$\frac{d[A]}{dt} = -k^+[A][B] + k^-[A'][B'],$$

et de même pour les concentrations $[B]$, $[A']$, $[B']$.

Hypothèse: **BEAUCOUP** de
réactants



(Guldberg & Waage, 1867)

Recensons les réactions...

Transconformation

monomère

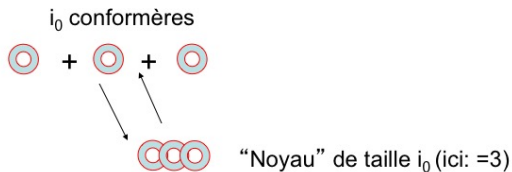


conformère



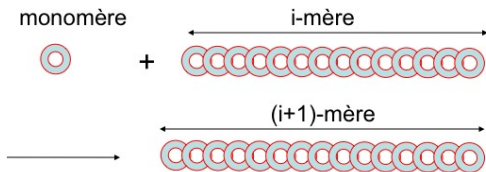
Recensons les réactions...

Nucléation



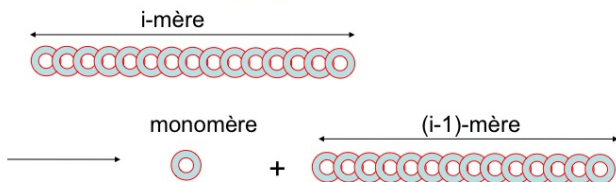
Recensons les réactions...

Polymérisation

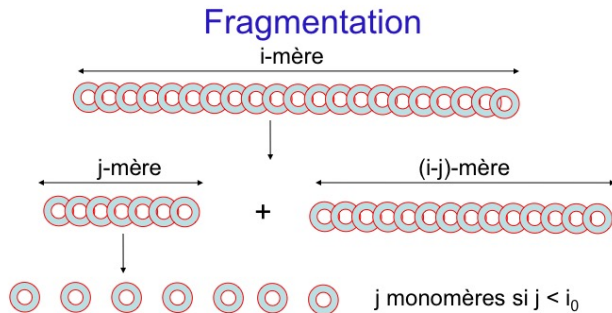


Recensons les réactions...

Dépolymérisation

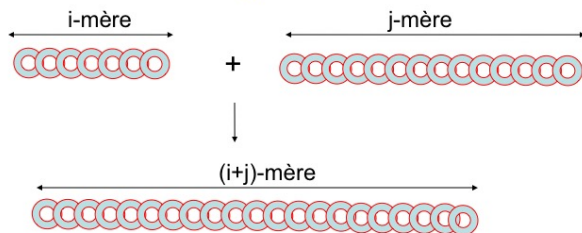


Recensons les réactions...



Recensons les réactions...

Coagulation



Modèles pour la polymérisation des protéines

Réactions

$V^*(t)$ concentration de monomères

$n_i(t)$ concentration de polymères contenant i monomères.

Modèles pour la polymérisation des protéines

Réactions

$V^*(t)$ concentration de monomères

$n_i(t)$ concentration de polymères contenant i monomères.

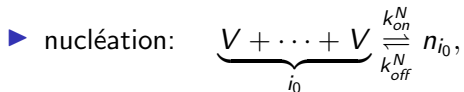


Modèles pour la polymérisation des protéines

Réactions

$V^*(t)$ concentration de monomères

$n_i(t)$ concentration de polymères contenant i monomères.

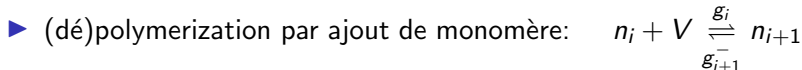
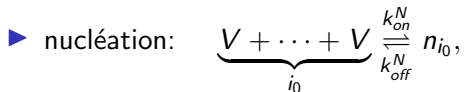


Modèles pour la polymérisation des protéines

Réactions

$V^*(t)$ concentration de monomères

$n_i(t)$ concentration de polymères contenant i monomères.

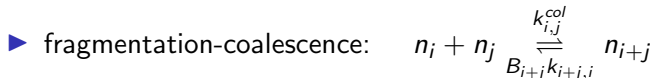
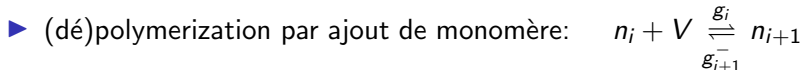
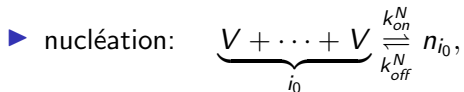


Modèles pour la polymérisation des protéines

Réactions

$V^*(t)$ concentration de monomères

$n_i(t)$ concentration de polymères contenant i monomères.

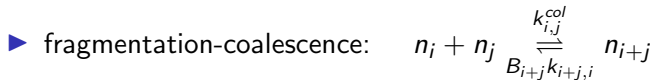
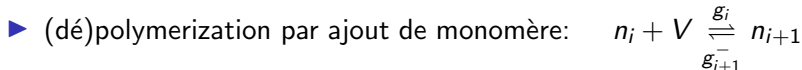
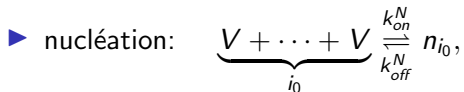


Modèles pour la polymérisation des protéines

Réactions

$V^*(t)$ concentration de monomères

$n_i(t)$ concentration de polymères contenant i monomères.



► etc. : **Enormément de modèles possibles, à adapter**

Modèles pour la polymérisation de protéines

Le "modèle Prion"

On ne garde "que" polymérisation et fragmentation

$$\frac{dn_i}{dt} = -V(t)(g_i n_i - g_{i-1} n_{i-1}) - B_i n_i + 2 \sum_{j=i+1}^{\infty} B_j k_{i,j} n_j, \quad i \geq i_0,$$

$$\frac{dV}{dt} = \lambda - \gamma V - V \sum_{i=i_0}^{\infty} g_i n_i + 2 \sum_{j \geq i_0} \sum_{i < i_0} i k_{i,j} B_j n_j.$$

Une quantité fondamentale: le bilan de masse

$$\frac{d}{dt} \left(V(t) + \sum_{i=i_0}^{\infty} i n_i(t) \right) = \lambda - \gamma V.$$

Caractéristique des maladies amyloïdes: la taille moyenne est très grande $i_M \gg 1$

Des équations différentielles aux équations aux dérivées partielles

On définit

$$\varepsilon = \frac{1}{i_M}, \quad x_i = i\varepsilon$$

avec i_M la taille moyenne d'un polymère:

$$i_M = \frac{\sum_{i \geq i_0} i n_i}{\sum n_i}$$

On remplace $i = 1, 2, \dots$ par une taille continue x et on note

$$n^\varepsilon(t, x) = \sum n_i \mathbb{1}_{[x_i, x_{i+1}]}$$

Au lieu d'un système infini d'équations différentielles: 1 équation pour $n(t, x)$.

système d'équations aux dérivées partielles pour le "modèle Prion"

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -V(t) \frac{\partial n}{\partial x} (g(x)n) - B(x)n(t, x) + 2 \int_x^\infty B(y)k(y, x)n(t, y)dy,$$

$$\frac{dV}{dt} = \lambda - \gamma V - V \int_0^\infty g(x)n(t, x).$$

Et toujours le bilan de masse

$$\frac{d}{dt} \left(V(t) + \int_0^\infty xn(t, x) \right) = \lambda - \gamma V.$$

Comportement en temps long?... un problème toujours ouvert

Un exemple d'étude asymptotique...

On garde: la nucléation, la polymérisation, la dépolymérisation, la fragmentation

système fermé: masse totale constante

$$\frac{dV}{dt} = -V \int_{x_0}^{\infty} g(x) n(t, x) dx + \int_{x_0}^{\infty} g^{-}(x) n(t, x) dx,$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -V(t) \frac{\partial}{\partial x} (gn) + \frac{\partial}{\partial x} (g^{-}n) + 2 \int_x^{\infty} B(y) k(x, y) n(t, y) dy - Bn$$

$$n(t, 0) = \alpha V(t)^{i_0}, \quad V(0) = C_0, \quad n(0, x) = 0.$$

Un exemple d'étude asymptotique...

On garde: la nucléation, la polymérisation, la dépolymérisation, la fragmentation

système fermé: masse totale constante

$$\frac{dV}{dt} = -V \int_{x_0}^{\infty} g(x) n(t, x) dx + \int_{x_0}^{\infty} g^{-}(x) n(t, x) dx,$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -V(t) \frac{\partial}{\partial x} (gn) + \frac{\partial}{\partial x} (g^{-}n) + 2 \int_x^{\infty} B(y) k(x, y) n(t, y) dy - Bn$$

$$n(t, 0) = \alpha V(t)^{i_0}, \quad V(0) = C_0, \quad n(0, x) = 0.$$

En temps grand: si pas de dépolymérisation ($g^{-} = 0$) tous les polymères redeviennent tout petits ("Dirac" en 0: toute la masse en 1 seul point).

Un exemple d'étude asymptotique...

On garde: la nucléation, la polymérisation, la dépolymérisation, la fragmentation

système fermé: masse totale constante

$$\frac{dV}{dt} = -V \int_{x_0}^{\infty} g(x) n(t, x) dx + \int_{x_0}^{\infty} g^-(x) n(t, x) dx,$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -V(t) \frac{\partial}{\partial x} (gn) + \frac{\partial}{\partial x} (g^- n) + 2 \int_x^{\infty} B(y) k(x, y) n(t, y) dy - Bn$$

$$n(t, 0) = \alpha V(t)^{i_0}, \quad V(0) = C_0, \quad n(0, x) = 0.$$

En temps grand: si pas de dépolymérisation ($g^- = 0$) tous les polymères redeviennent tout petits ("Dirac" en 0: toute la masse en 1 seul point).

La dépolymérisation peut stabiliser le système

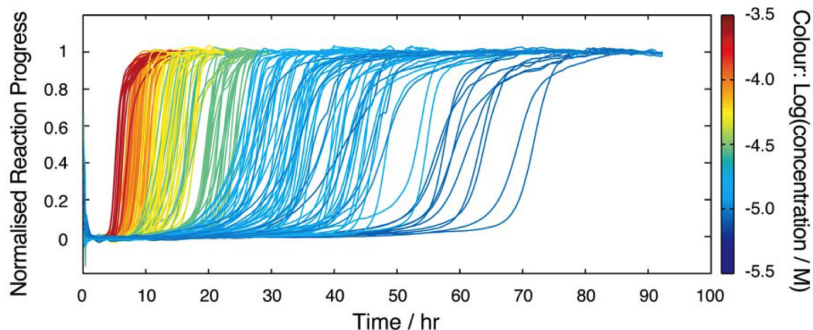
Choisir et calibrer les modèles

Première question: que mesure-t-on expérimentalement?

Premier type de mesure: ThT "Thioflavine T"

mesure la masse totale

$$\sum_{i \geq i_0} in_i \quad \equiv \quad \int xn(t, x) dx$$



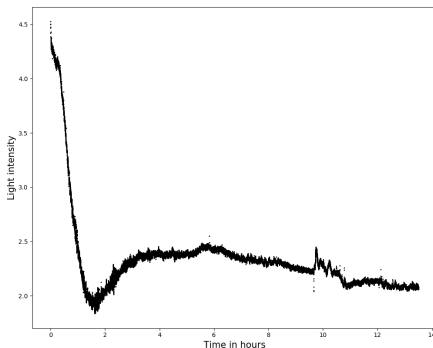
polymérisation in vitro de la $\beta 2m$. (Xue, Radford et al., PNAS, 2008)

Second type de mesure: diffusion statique de la lumière (DSL)

mesure le "moment d'ordre 2":

$$\sum_{i \geq i_0} i^2 n_i \quad \equiv \quad \int x^2 n(t, x) dx$$

expérience de dépolymérisation de la PrP (H. Rezaei, INRA)



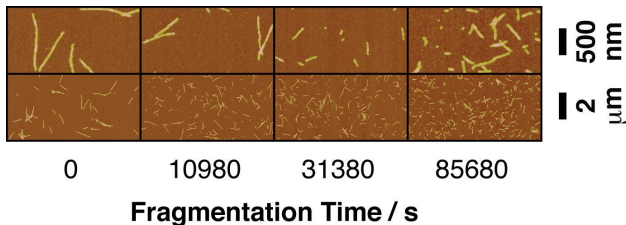
Troisième type de mesure: répartition de tailles

Seulement les tailles plus grandes que 120-mères + analyse d'image



échantillon de polymères de PrP
Microscopie électronique en transmission

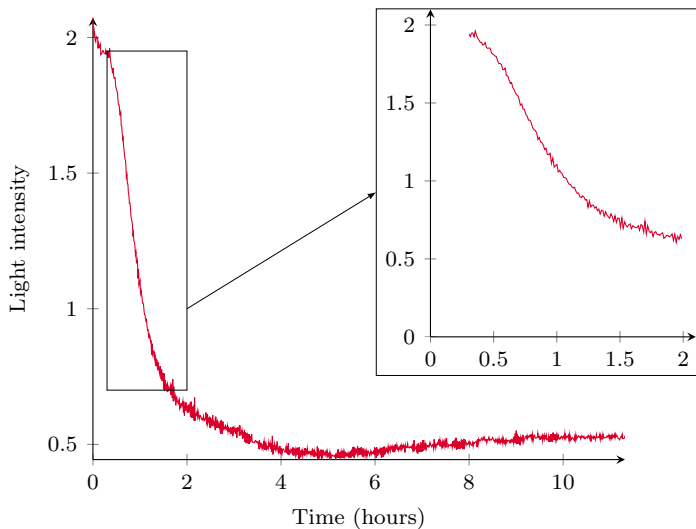
Troisième type de mesure: répartition de tailles



échantillon de polymères de β 2m (W.F. Xue, S. Radford, Biophys. J., 2013)

microscope à force atomique - expérience de fragmentation

Real Experience : Light intensity in SLS test



Le modèle le plus simple: rien que de la dépolymérisation
constante $g^-(x) = g$

$$(LSs) \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} n(t, x) - \frac{\partial}{\partial x} g n(t, x) = 0, & (t, x) \in [0, T] \times [0, L], \\ n(t = 0, x) = n^{in}, \end{cases}$$

"Méthode des caractéristiques" : $n(t, x) = n^{in}(x + gt)$.

Observation = μ_k

$$\mu_k[n^{in}](t) = \int_0^L x^k n(x, t) dx = \int_{gt}^L n^{in}(y)(y - gt)^k dy \quad \text{for } k \in \mathbb{N}$$

Observation réelle = μ^{mes}

$$\mu^{mes} = \mu_k + \chi.$$

Qu'est-ce qu'un "problème inverse" ?

Définition d'un problème bien posé selon Hadamard:

Qu'est-ce qu'un "problème inverse" ?

Définition d'un problème bien posé selon Hadamard:

- ▶ a une solution

Qu'est-ce qu'un "problème inverse" ?

Définition d'un problème bien posé selon Hadamard:

- ▶ a une solution
- ▶ unique

Qu'est-ce qu'un "problème inverse" ?

Définition d'un problème bien posé selon Hadamard:

- ▶ a une solution
- ▶ unique
- ▶ est "continu par rapport aux paramètres"

Qu'est-ce qu'un "problème inverse" ?

Définition d'un problème bien posé selon Hadamard:

- ▶ a une solution
- ▶ unique
- ▶ est "continu par rapport aux paramètres"

Un problème inverse est presque sûrement mal posé...

"Estimation d'état" pour le système dépolymérisant

Par la méthode des caractéristiques on a une formule:

$$n^{in}(x) = \frac{1}{k!(-g)^{k+1}} \frac{d^{k+1}}{dt^{k+1}} \mu_k\left(\frac{x}{g}\right),$$

$$\mu^{mes} \quad \text{tel que} \quad \|\mu^{mes} - \mu_k\|_{L^2([0,T])} \leq \varepsilon.$$

"Estimation d'état" pour le système dépolymérisant

Par la méthode des caractéristiques on a une formule:

$$n^{in}(x) = \frac{1}{k!(-g)^{k+1}} \frac{d^{k+1}}{dt^{k+1}} \mu_k\left(\frac{x}{g}\right),$$

$$\mu^{mes} \quad \text{tel que} \quad \|\mu^{mes} - \mu_k\|_{L^2([0,T])} \leq \varepsilon.$$

On régularise (plein de méthodes possibles)

$$n_\varepsilon^{in} = \frac{1}{k!(-g)^{k+1}} \frac{d^{k+1}}{dt^{k+1}} \mu_k^\varepsilon\left(\frac{x}{g}\right).$$

"Estimation d'état" pour le système dépolymérisant

Par la méthode des caractéristiques on a une formule:

$$n^{in}(x) = \frac{1}{k!(-g)^{k+1}} \frac{d^{k+1}}{dt^{k+1}} \mu_k\left(\frac{x}{g}\right),$$

$$\mu^{mes} \quad \text{tel que} \quad \|\mu^{mes} - \mu_k\|_{L^2([0,T])} \leq \varepsilon.$$

On **régularise** (plein de méthodes possibles)

$$n_{\varepsilon}^{in} = \frac{1}{k!(-g)^{k+1}} \frac{d^{k+1}}{dt^{k+1}} \mu_k^{\varepsilon}\left(\frac{x}{g}\right).$$

$$n_{\varepsilon,\alpha}^{in} = \rho_{\alpha} * n_{\varepsilon}^{in} = \rho_{\alpha}^{(k+1)} * \left(\frac{1}{k!(-g)^{k+1}} \mu_k^{\varepsilon}\left(\frac{x}{g}\right) \right).$$

Où $\rho_{\alpha} = \frac{1}{\alpha} \rho\left(\frac{x}{\alpha}\right)$, $\rho \in \mathcal{C}_0^{\infty}(\mathbb{R}_+)$ et $\mu_0[\rho] = 1$, $\mu_1 \leq j \leq m[\rho] = 0$.

Mais ce n'est pas gratuit...

Proposition (Erreur d'estimation)

Vu tout ce qui précède, on a

$$\|n_{\varepsilon, \alpha}^{in} - n^{in}\|_{\mathbb{L}^p} \leq C \left(\frac{\varepsilon}{\alpha^{k+1}} + \alpha \right) = F_{\varepsilon}(\alpha),$$

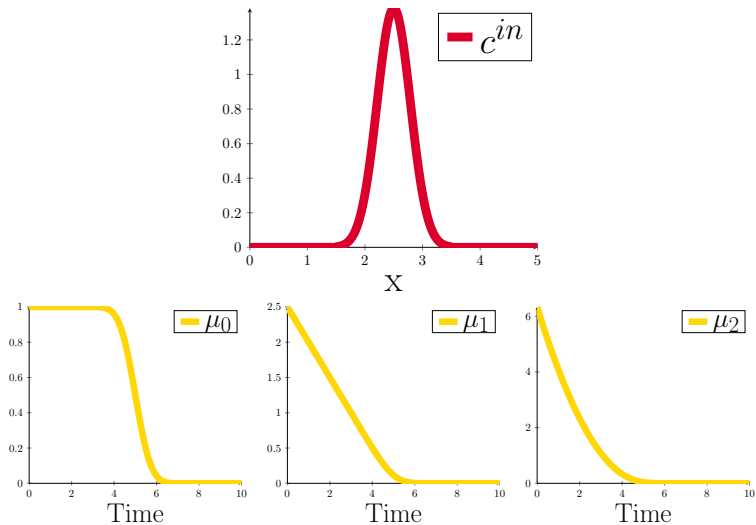
donc le choix optimal pour le paramètre de régularisation α est

$$\alpha_{opt} = \varepsilon^{\frac{1}{k+2}},$$

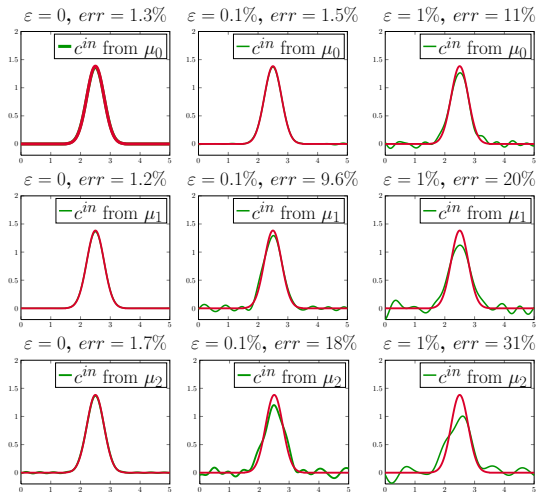
et on a

$$\text{erreur optimale} = \|c_{\varepsilon, \alpha_{opt}}^{in} - n^{in}\|_{\mathbb{L}^p} = O\left(\varepsilon^{\frac{1}{k+2}}\right).$$

Exemple: une gaussienne comme condition initiale

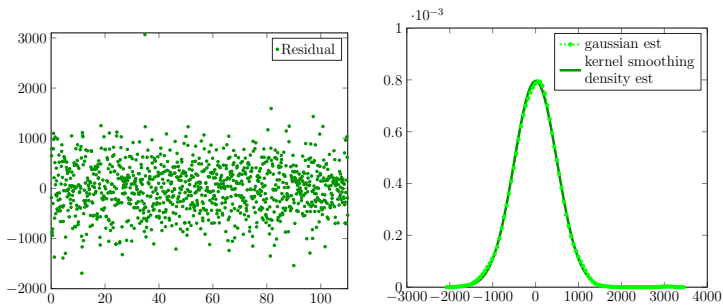


Simulations (A. Armiento)



Et sur des vraies données...?

Analyse du bruit

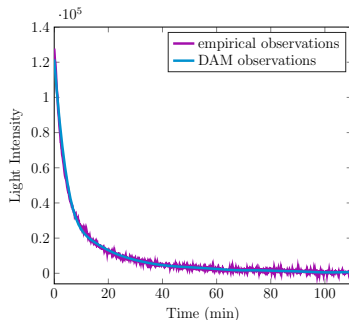
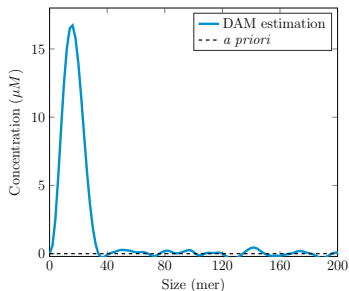


A gauche: résidus (différence entre les données et un lissage des données).

A droite: estimations de la fonction de densité des résidus.

Et sur des vraies données...?

1. A partir des données temporelles ("DSL")

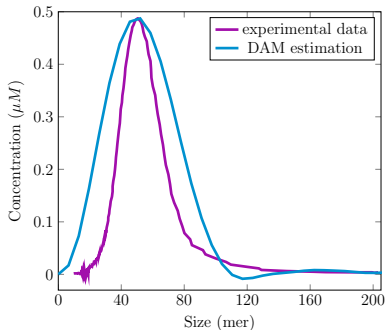


A gauche: meilleure condition initiale estimée.

A droite: mesures expérimentales comparées à la meilleure simulation.

Et sur des vraies données...?

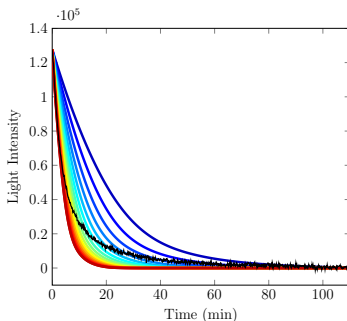
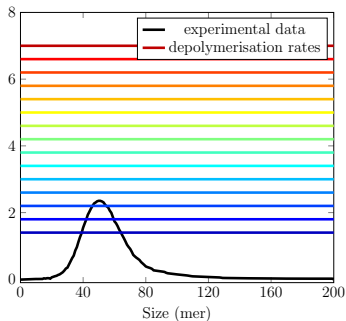
2. En tenant compte de la mesure des tailles initiales ("SEC")



Comparaison : en bleu l'estimation, en violet la mesure expérimentale

Et sur des vraies données...?

3. Simulations directes en comparant aux données

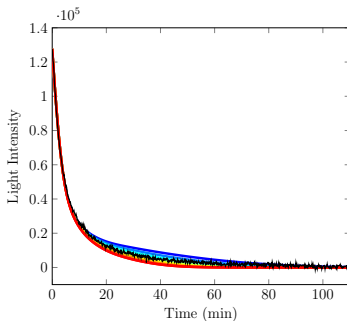
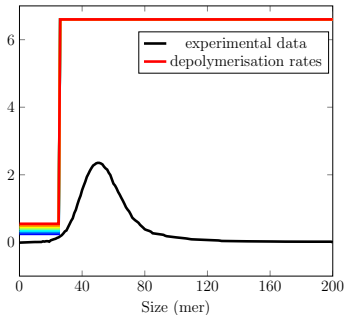


A gauche: la condition initiale mesurée par SEC (en noir), et plusieurs taux de dépolymérisation g .

A droite: donnée temporelle mesurée par DSL (en noir) et simulations correspondant au $g(x)$ de même couleur (figure de gauche).

Et sur des vraies données...?

4. Modèle enrichi: dépolymérisation variable?



A gauche: la condition initiale mesurée par SEC (en noir), et plusieurs taux de dépolymérisation g .

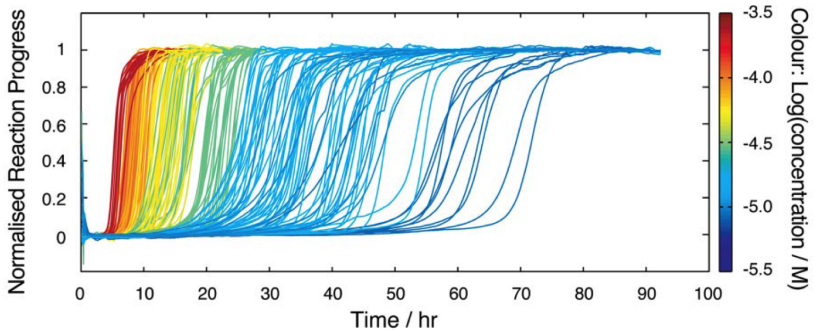
A droite: donnée temporelle mesurée par DSL (en noir) et simulations correspondant au $g(x)$ de même couleur (figure de gauche).

Alors, quelle conclusion...?

- ▶ La dépolymérisation n'est pas constante
- ▶ Les espèces petites (**plus infectieuses**) sont plus stables
- ▶ Grande souplesse de l'assimilation de données, adaptable
- ▶ D'autres méthodes sont possibles et plus efficaces ("filtre de Kalman")

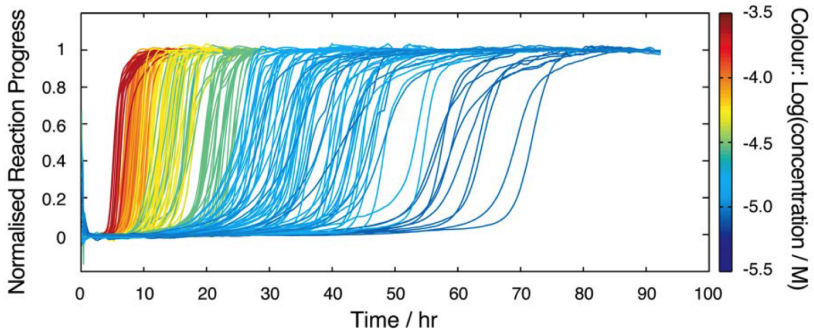
Modéliser la variabilité expérimentale

Les modèles déterministes sont-ils toujours corrects?



Polymérisation in vitro de β_2m . Xue, Radford et al., PNAS, 2008
(amylose liée à la dialyse lors du traitement du diabète)

Les modèles déterministes sont-ils toujours corrects?



Polymérisation in vitro de β_2m . Xue, Radford et al., PNAS, 2008
(amylose liée à la dialyse lors du traitement du diabète)

Pour prendre en compte la variabilité:

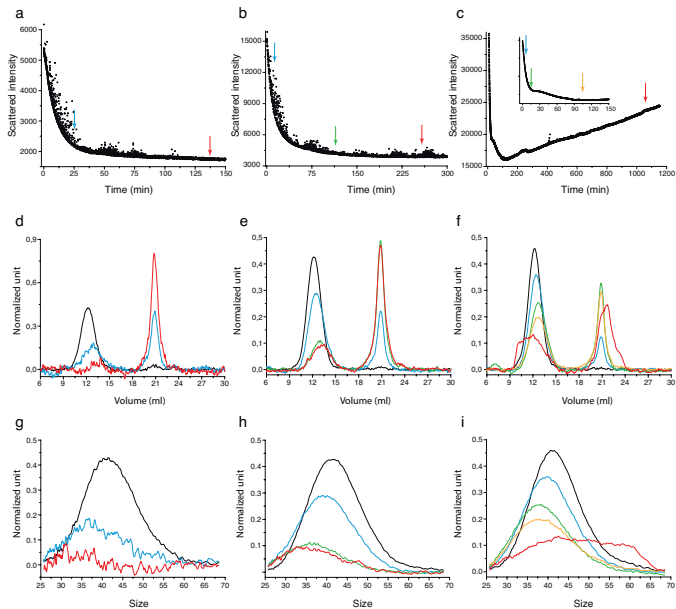
- ▶ modèle stochastique pour la nucléation
- ▶ loi des grands nombres / théorème de la limite centrale: quelle variance prédite?

Première approche: par "assimilation de données"

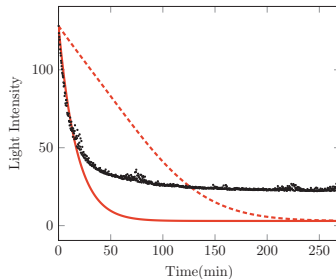
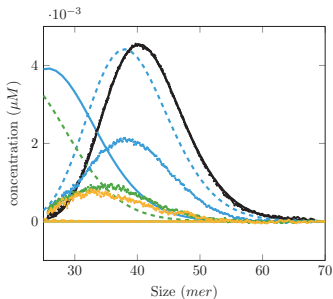
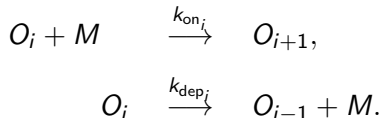
2 mesures expérimentales simultanées:

- ▶ SLS (on mesure $t \rightarrow \int x^2 u(t, x) dx$)
- ▶ Chromatographie par exclusion de taille (Size Exclusion Chromatography - SEC) $\implies$ répartition grossière des tailles

(A. Armiento, MD, P. Moireau, H. Rezaei, PLoS One, 2017)

$1\mu M$ $3\mu M$ $7\mu M$ 

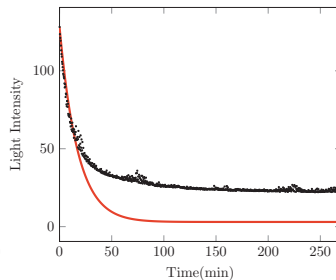
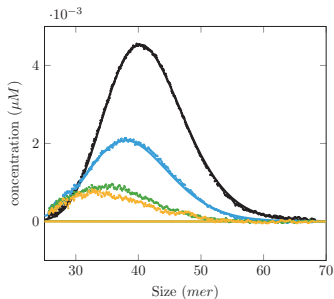
Premier modèle: "Becker-Döring"



Experience à $3\mu M$

$\Rightarrow$ ça ne suffit pas

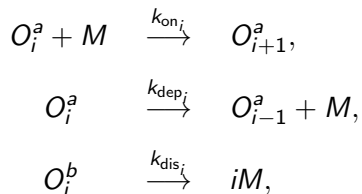
Second modèle: on ajoute la désintégration



Experientet à $3\mu M$

$\Rightarrow$ toujours pas suffisant

Troisième modèle 2 espèces interagissent

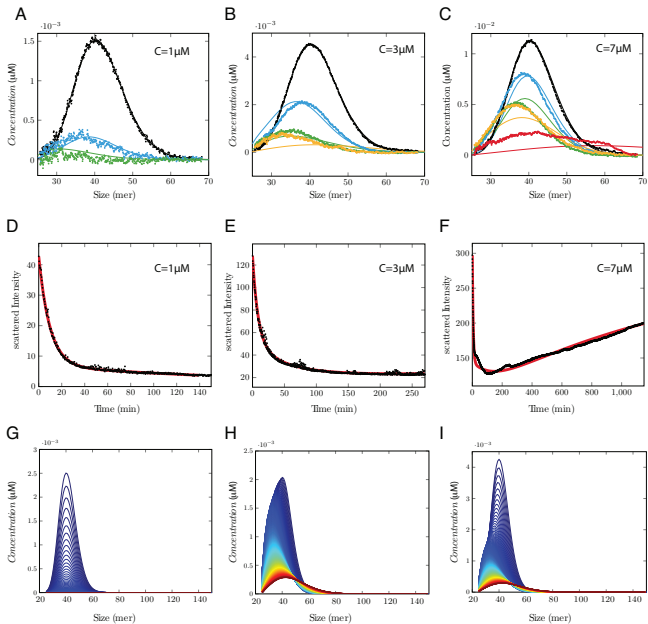


O_i^a : stables, Becker-Döring

O_i^b : instables, désintégration $\implies$ nourrit O_i^a

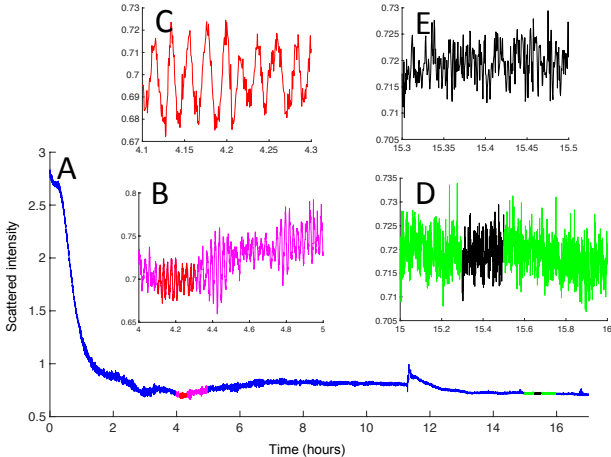
Modèle le plus simple: taux constants, seulement 4 paramètres

Comparaison modèle-données



Une autre expérience: comportement oscillant

Avec K. Fellner, M. Mezache and H. Rezaei, soumis



Fibres amyloïdes PrP humain(Hu fibrils) mesurées par SLS,
 $0.35 \mu M$

Construire un test statistique mettant en évidence la présence
 d'oscillations: avec M. Hoffmann et M. Mézache, en cours

Recherche d'un modèle polymérisation/dépolymérisation oscillant

Le plus "naturel" / le plus simple: Becker-Döring (1937):

$$\left\{ \begin{array}{ll} C_1 + C_i \xrightarrow{a_i} C_{i+1}, & i \geq 1, \\ C_i \xrightarrow{b_i} C_{i-1} + C_1, & i \geq 2. \end{array} \right.$$

Recherche d'un modèle polymérisation/dépolymérisation oscillant

Le plus "naturel" / le plus simple: Becker-Döring (1937):

$$\begin{cases} C_1 + C_i & \xrightarrow{a_i} C_{i+1}, & i \geq 1, \\ C_i & \xrightarrow{b_i} C_{i-1} + C_1, & i \geq 2. \end{cases}$$

$\implies$ pas d'oscillation

Recherche d'un modèle polymérisation/dépolymérisation oscillant

Le plus "naturel" / le plus simple: Becker-Döring (1937):

$$\begin{cases} C_1 + C_i & \xrightarrow{a_i} C_{i+1}, & i \geq 1, \\ C_i & \xrightarrow{b_i} C_{i-1} + C_1, & i \geq 2. \end{cases}$$

$\implies$ pas d'oscillation

Quelles réactions les plus simples donnent un système oscillant?

Recherche d'un modèle polymérisation/dépolymérisation oscillant

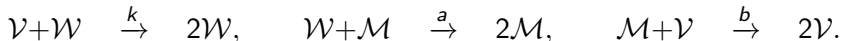
Le plus "naturel" / le plus simple: Becker-Döring (1937):

$$\begin{cases} C_1 + C_i \xrightarrow{a_i} C_{i+1}, & i \geq 1, \\ C_i \xrightarrow{b_i} C_{i-1} + C_1, & i \geq 2. \end{cases}$$

$\implies$ pas d'oscillation

Quelles réactions les plus simples donnent un système oscillant?

Modèle d'Ivanova/ Belousov-Zhabotinsky simplifié:



Recherche d'un modèle polymérisation/dép polymérisation oscillant

Combinaison des deux modèles:

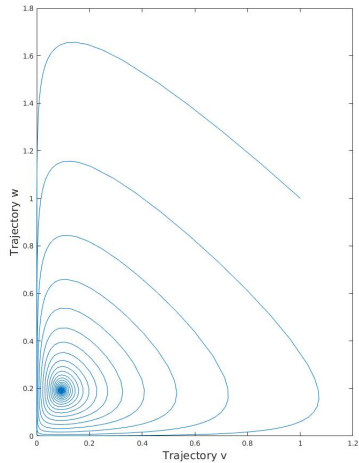
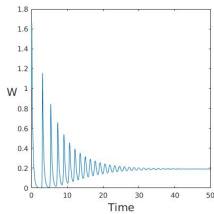
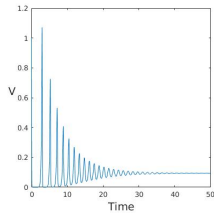
$$\begin{cases} \mathcal{V} + \mathcal{W} & \xrightarrow{k} 2\mathcal{W}, \\ \mathcal{W} + \mathcal{C}_i & \xrightarrow{a_i} \mathcal{C}_{i+1}, & 1 \leq i \leq n, \\ \mathcal{C}_i + \mathcal{V} & \xrightarrow{b_i} \mathcal{C}_{i-1} + 2\mathcal{V}, & i \geq 1. \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = -kvw + v \sum_{i=2}^n b_i c_i, \\ \frac{dw}{dt} = -w \sum_{i=1}^{n-1} a_i c_i + kvw, \\ \frac{dc_i}{dt} = w(-a_i c_i + a_{i-1} c_{i-1}) + v(b_{i+1} c_{i+1} - b_i c_i), & 2 \leq i \leq n-1. \end{cases}$$

2 quantités conservées:

$$P := \sum_{i=1}^n c_i^0, \quad M := v^0 + w^0 + \sum_{i=1}^n i c_i^0.$$

Oscillations amorties



Pour conclure...

Pour conclure...

- ▶ Les modèles doivent être adaptés à chaque situation

Pour conclure...

- ▶ Les modèles doivent être adaptés à chaque situation
- ▶ Importance cruciale des répartitions de taille

Pour conclure...

- ▶ Les modèles doivent être adaptés à chaque situation
- ▶ Importance cruciale des répartitions de taille
- ▶ Domaine des "problèmes inverses": de premiers résultats prometteurs, un champ encore ouvert...

Pour conclure...

- ▶ Les modèles doivent être adaptés à chaque situation
- ▶ Importance cruciale des répartitions de taille
- ▶ Domaine des "problèmes inverses": de premiers résultats prometteurs, un champ encore ouvert...
- ▶ Modèle probabiliste:

Pour conclure...

- ▶ Les modèles doivent être adaptés à chaque situation
- ▶ Importance cruciale des répartitions de taille
- ▶ Domaine des "problèmes inverses": de premiers résultats prometteurs, un champ encore ouvert...
- ▶ Modèle probabiliste:
 - ▶ Utiliser la variabilité comme une information

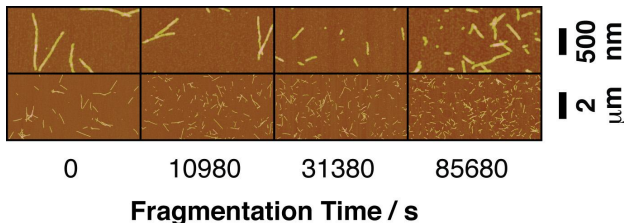
Pour conclure...

- ▶ Les modèles doivent être adaptés à chaque situation
- ▶ Importance cruciale des répartitions de taille
- ▶ Domaine des "problèmes inverses": de premiers résultats prometteurs, un champ encore ouvert...
- ▶ Modèle probabiliste:
 - ▶ Utiliser la variabilité comme une information
 - ▶ enrichir progressivement le modèle

Autre expérience: fragmentation des polymères

Expériences de l'équipe de W.F. Xue à l'université de Kent

Différentes protéines: β_2m , α synuclein, Lysizyme, β Lactoglobuline
Fragmentation par agitation



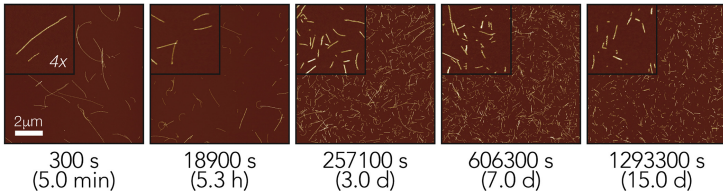
(From W.F. Xue, S. Radford, Biophys. J., 2013)

Peut-on estimer les caractéristiques de la division (où et à quel taux) à partir de ces images?

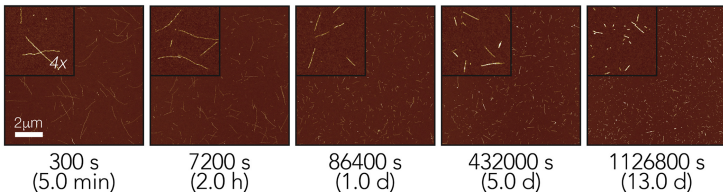
Autre expérience: fragmentation des polymères

Nouvelles données - D. Beal et al., iScience 2020

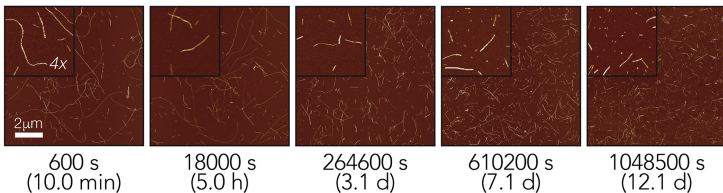
α -Synuclein



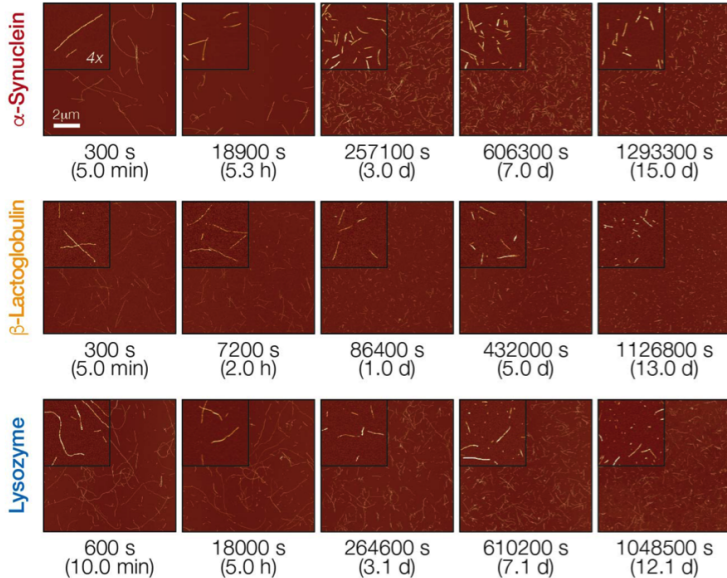
β -Lactoglobulin



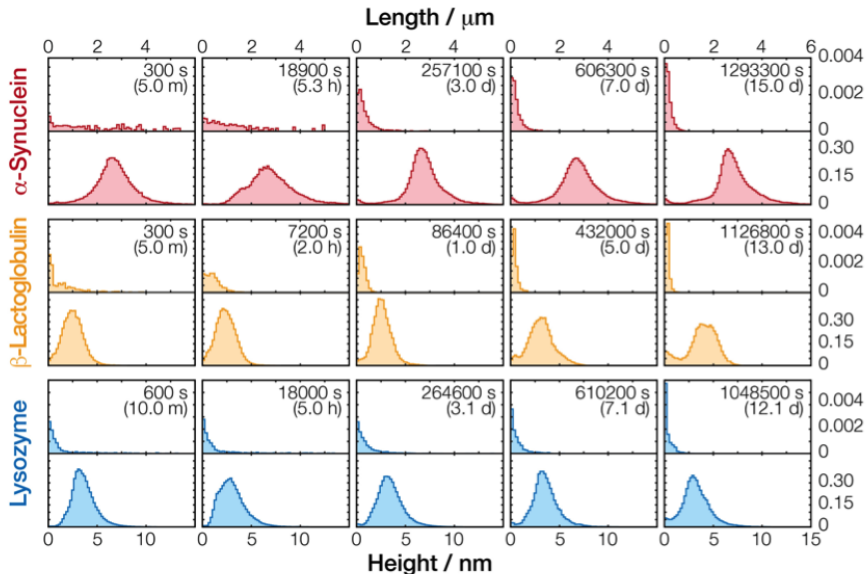
Lysozyme



Autre expérience: fragmentation des polymères

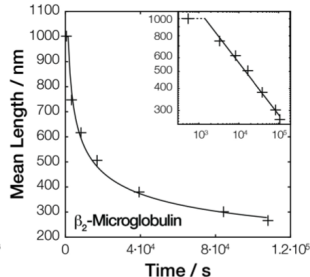
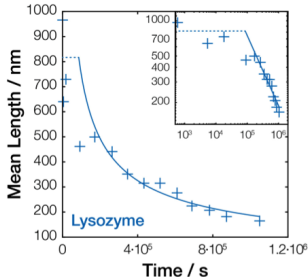
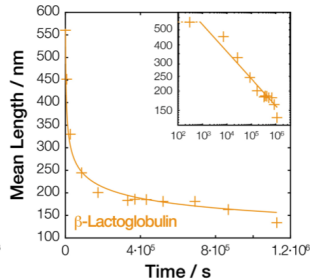
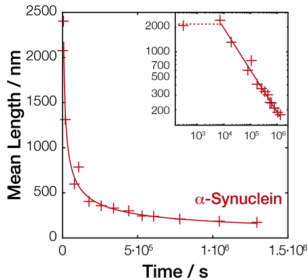


Autre expérience: fragmentation des polymères



Estimer γ avec $\mu(t) = \int xf(t, x)dx \sim_{t \rightarrow \infty} Ct^{-\frac{1}{\gamma}}$

D.M. Beal, M. Tournus,... M. Doumic, W-F. Xue, iScience, 2020



Estimer γ avec $\mu(t) = \int xf(t, x)dx \sim_{t \rightarrow \infty} Ct^{-\frac{1}{\gamma}}$

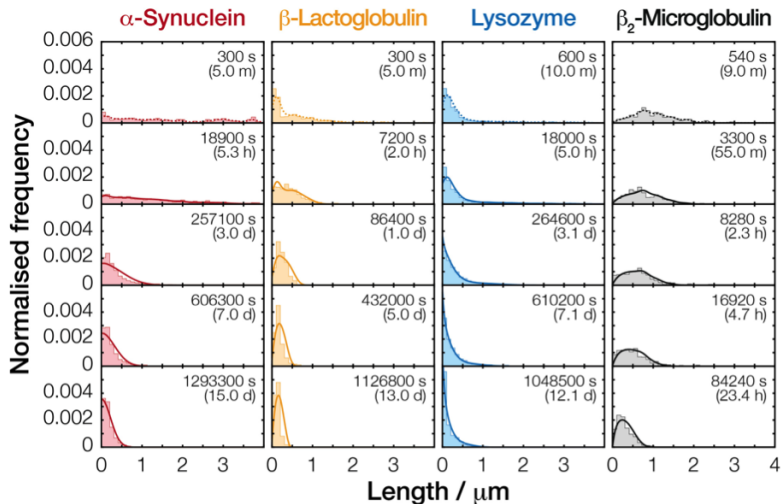
D.M. Beal, M. Tournus,... M. Doumic, W-F. Xue, iScience, 2020

Sample	$\gamma \pm SE$	$\alpha/nm^{-1}(\log(\alpha) \pm SE)$	$B(100\text{ nm})/s^{-1}(\log B \pm SE)$
α -Syn	2.0 ± 0.3	$2.6.10^{-6}(-5.6 \pm 0.2)$	$9.2.10^{-9}(-7.0 \pm 0.3)$
β -Lac	5.7 ± 0.8	$1.8.10^{-4}(-3.7 \pm 0.2)$	$1.2.10^{-10}(-9.9 \pm 0.8)$
Lyz	1.7 ± 1.0	$9.4.10^{-7}(-6.0 \pm 0.9)$	$2.0.10^{-7}(-6.7 \pm 1.0)$
β_2 -m	3.4 ± 0.4	$5.6.10^{-5}(-4.3 \pm 0.3)$	$2.5.10^{-8}(-7.6 \pm 0.4)$

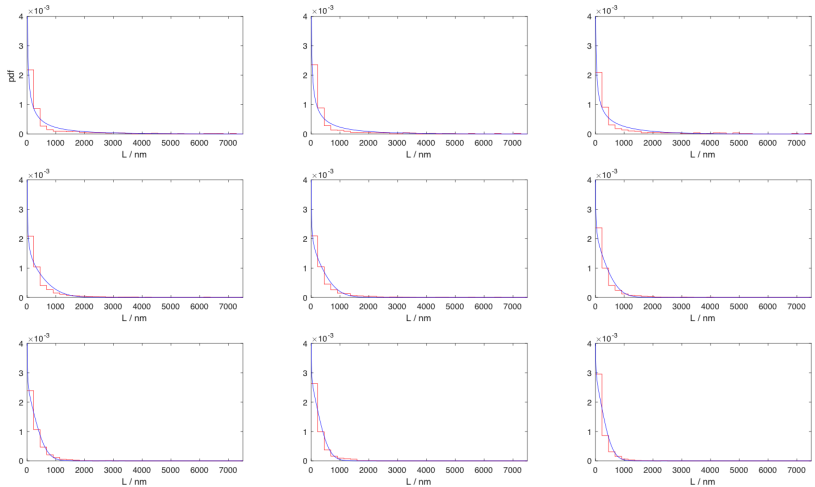
Table: Meilleurs paramètres pour chaque type de fibre

Simulations avec (α, γ) peu d'influence de k_0

D.M. Beal, M. Tournus,... M. Doumic, W-F. Xue, iScience, 2020

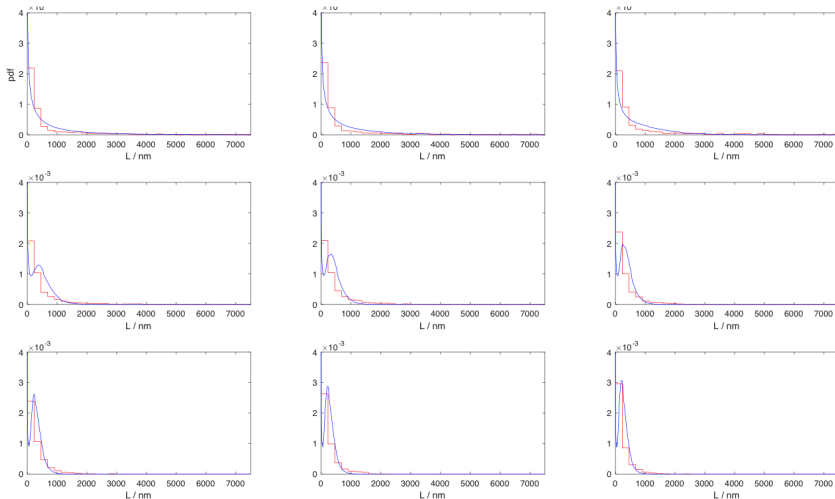


Résultats: influence de α et γ , peu d'influence de k_0 ...



k_0 uniform - Lysozyme c

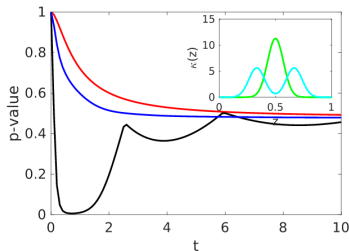
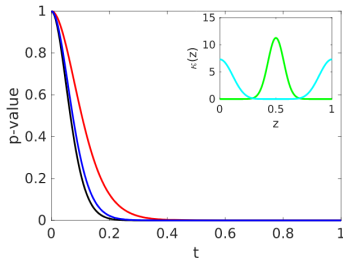
Résultats: influence de α et γ , peu d'influence de k_0 ...



k_0 Delta Dirac en 1/2 - Lysozyme c

Que faire ? Un peu d'exploration numérique d'abord

Tournus, Escobedo, Xue, MD, PLoS Comp Biol, accepted



Quand peut-on distinguer deux courbes de répartition des tailles?

Encarts: 2 noyaux différents

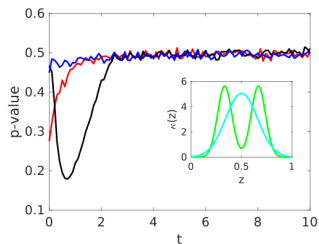
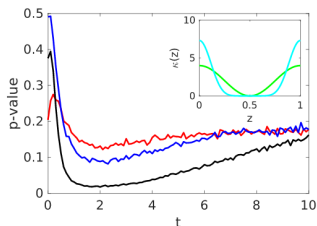
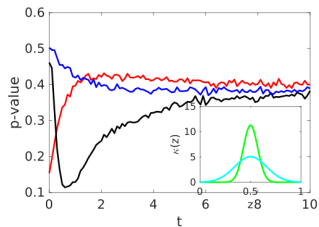
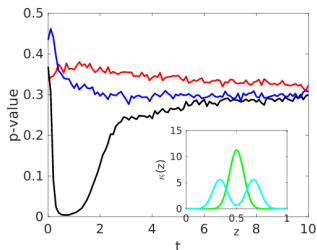
Condition initiale: noir: courbe piquée-

Bleu: courbe étalée - Rouge: exponentielle décroissante

Evolution en temps de la p-valeur du test de Kolmogorov-Smirnov

Que faire ? Un peu d'exploration numérique d'abord

Tournus, Escobedo, Xue, MD, PLoS Comp Biol, accepted



$N = 200$

Idée: utiliser le comportement en temps court

D'abord théoriquement...

Si $u(0, x) = \delta(x - 1)$, et $0 < t \ll 1$,

$$\frac{\partial u}{\partial t}(t, x) + \alpha x^\gamma u(t, x) = \alpha \int_0^1 \left(\frac{x}{z}\right)^\gamma u(t, \frac{x}{z}) \frac{k_0(dz)}{z}$$

$$\frac{u(t + \Delta t, x) - u(t, x)}{\Delta t} + \alpha x^\gamma u(t, x) \approx \alpha \int_0^1 \left(\frac{x}{z}\right)^\gamma u(t, \frac{x}{z}) \frac{k_0(dz)}{z}$$

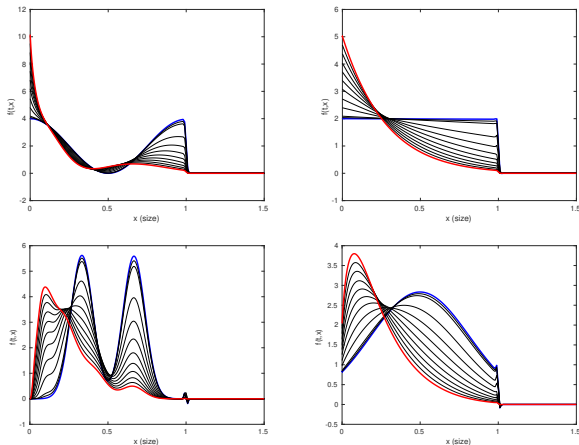
$$\frac{u(\Delta t, x) - \delta(x - 1)}{\Delta t} + \alpha x^\gamma \delta(x - 1) \approx \alpha \int_0^1 \left(\frac{x}{z}\right)^\gamma \delta\left(\frac{x}{z} - 1\right) \frac{k_0(dz)}{z}$$

$$\frac{u(\Delta t, x) - \delta(x - 1)}{\Delta t} + \alpha \delta(x - 1) \approx \alpha k_0(x)$$

$$k_0(x) \approx k^{est}(x) = \frac{1}{\alpha \Delta t} (u(\Delta t, x) - (1 - \alpha \Delta t) \delta(x - 1)).$$

Idée: utiliser le comportement en temps court

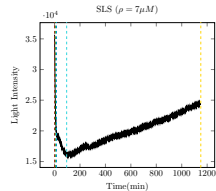
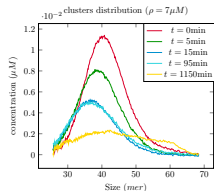
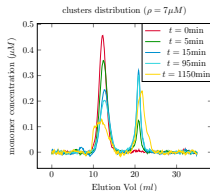
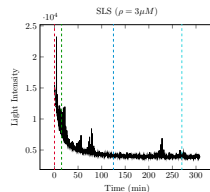
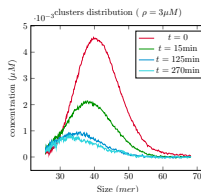
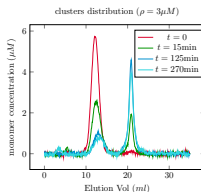
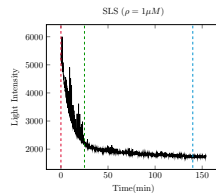
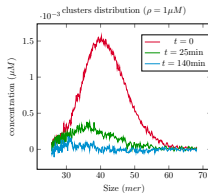
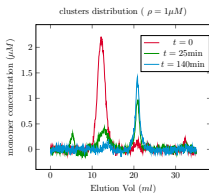
Illustration numérique



$u(t, x) - e^{-\alpha t} \delta(x - 1)$ pour $\alpha = \gamma = 1$ et 4 k_0 différents. Bleu: $t = 10^{-3}$; Rouge: $t = 3$.

On voit une bonne approximation de k_0 par les courbes en bleu.

données expérimentales - H. Rezaei -INRA



Estimation de paramètres et comparaison avec les observations

on part d'un *a priori*

$$\theta_{\diamond} = (0.1, 0.1, 0.1038, 0.3),$$

on obtient les estimations:

$$\rho = 1\mu M$$

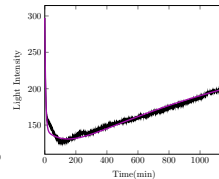
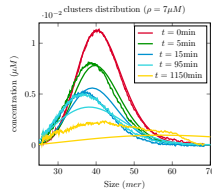
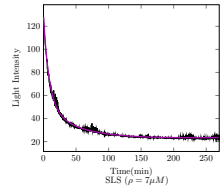
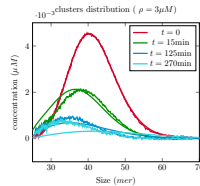
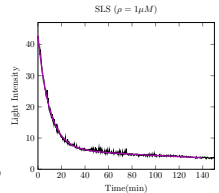
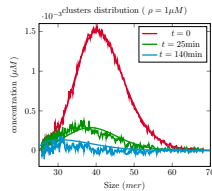
k_{on}	k_{dep}	k_{dis}	α
0.16	0.22	0.10	0.14

$$\rho = 3\mu M$$

k_{on}	k_{dep}	k_{dis}	α
0.22	0.57	0.11	0.45

$$\rho = 7\mu M$$

k_{on}	k_{dep}	k_{dis}	α
0.06	0.25	0.17	0.5



Analyse des modèles: de nombreuses vies !

- ▶ **Modèle Prion:** l'équation de "croissance-fragmentation"
analyse asymptotique et qualitative
Metz & Diekmann (1986), Gyllenberg & Thieme (1984);...;
MD & Gabriel, M3AS (2010); Mischler & Scher (2013); **tbc...**
Problème inverse: estimer le taux de division
Perthame & Zubelli, Inv. Prob. (2007);
MD, Hoffmann, Reynaud, V. Rivoirard, SIAM Num. Anal. (2012);
Bourgeron, MD, Escobedo, Inv. Prob. (2013); **tbc...**
- ▶ **poly/dépolymerization:** Lifshitz-Slyozov vs. Becker-Döring
Ball, Carr & Penrose (1986), Niethammer & Pego (2000),
Carrillo & Goudon, J. Sci. Comput. (2004); ... ;
Cañizo & Lods, JDE (2013); **tbc...**
Ecole probabiliste: Haccou, Jägers & Vatutin (2005)
Aldous & Pitman (1998), Bertoin (2006),
Bansaye, Delmas, Marsalle & Tran, Ann. App. Proba. (2011); ...

Analyse des modèles: de nombreuses vies !

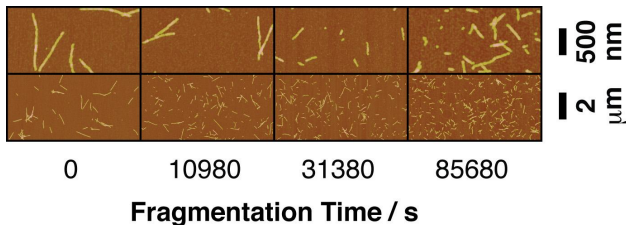
- ▶ **Modèle Prion:** l'équation de "croissance-fragmentation"
analyse asymptotique et qualitative
Metz & Diekmann (1986), Gyllenberg & Thieme (1984);...;
MD & Gabriel, M3AS (2010); Mischler & Scher (2013); **tbc...**
Problème inverse: estimer le taux de division
Perthame & Zubelli, Inv. Prob. (2007);
MD, Hoffmann, Reynaud, V. Rivoirard, SIAM Num. Anal. (2012);
Bourgeron, MD, Escobedo, Inv. Prob. (2013); **tbc...**
- ▶ **poly/dépolymerization:** Lifshitz-Slyozov vs. Becker-Döring
Ball, Carr & Penrose (1986), Niethammer & Pego (2000),
Carrillo & Goudon, J. Sci. Comput. (2004); ... ;
Cañizo & Lods, JDE (2013); **tbc...**
Ecole probabiliste: Haccou, Jägers & Vatutin (2005)
Aldous & Pitman (1998), Bertoin (2006),
Bansaye, Delmas, Marsalle & Tran, Ann. App. Proba. (2011); ...
- ▶ **Equations de coagulation:** encore beaucoup d'autres!

Protein fragmentation: experimental measurements

Microscope à force atomique - W.F. Xue, université du Kent

Plusieurs protéines: β_2 m, α synucléine, Lysizyme, β Lactoglobuline

Fragmentation par agitation



Mesure: répartition des tailles d'un échantillon de polymères

Modèle mathématique de l'expérience

Modèle pour le bruit:

A l'instant t , on mesure $x_1, \dots, x_n$ un échantillon i.i.d. de loi $u(t, x)$

Modèle pour $u(t, x)$: l'équation de fragmentation

$$\underbrace{\frac{\partial n}{\partial t}(t, x)}_{\text{Evol. du nombre de polymères}} = \underbrace{-B(x)n(t, x)}_{\text{"mort"}} + \underbrace{\int_{y=x}^{y=\infty} k(x, y)B(y)n(t, y)dy}_{\text{"création"}}$$

Mesure: à différents temps t_i , $n(t_i, x)$ (bruité) est fourni par les échantillons $x_1(t_i), \dots, x_{n(t_i)}(t_i)$

Inconnues: la fonction $B(x)$ (taux de fragmentation) et $k(y, x)$ (noyau de fragmentation)

Résoudre le problème inverse

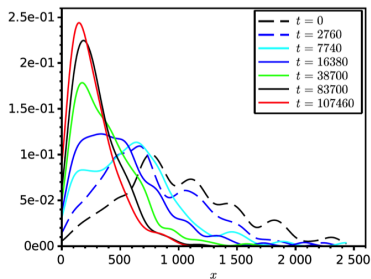
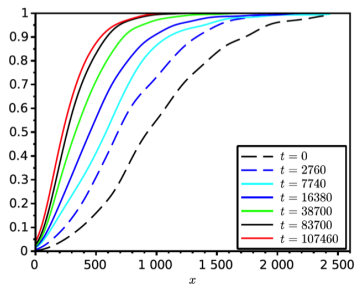
1er choix: comme au-dessus, assimilation de données.

Pros: adaptable à toute situation

Cons: beaucoup d'inconnues; pas d'estimation théorique disponible.

2ème choix: un peu d'analyse mathématique et d'hypothèses pour bâtir une méthode *ad hoc*.

Application aux données expérimentales

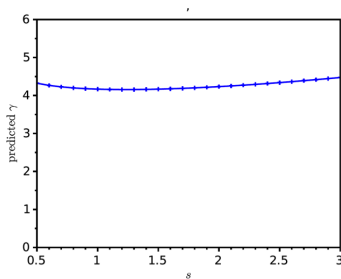
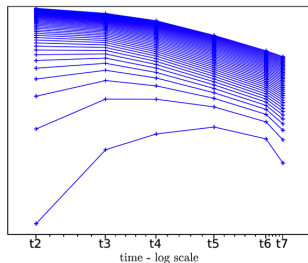


Gauche: densité cumulative, droite: fonctions de densité,
à différents temps.

Estimation de $B(x) = x^\gamma$ + premier test du modèle

En temps grand,

γ est la pente d'une certaine fonction de la densité $n(t, x)$ mesurée



On prédit $\gamma = 4.2$: les petites fibres sont plus stables.