

Modélisation stochastique de la dynamique de l'actine

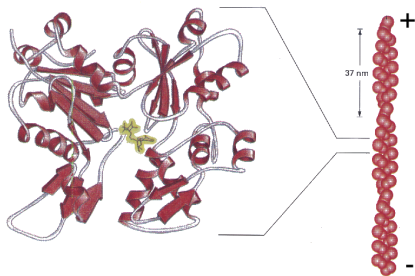
Anne VAN GORP

avec Amandine VEBER et François ROBIN

Aussois, 12 - 16 Mai 2018

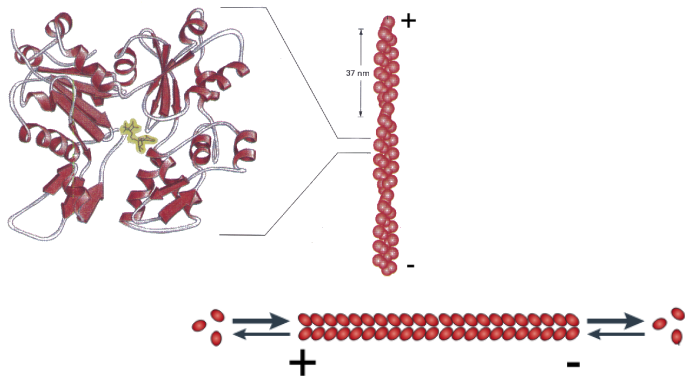
Description de l'actine

- ▶ Protéine du cytosquelette



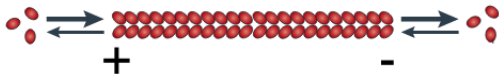
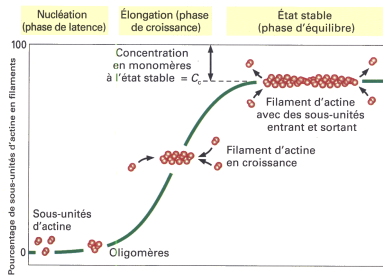
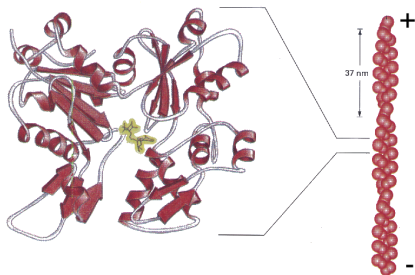
Description de l'actine

- ▶ Protéine du cytosquelette
- ▶ Filaments polarisés



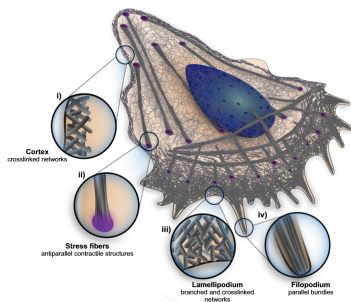
Description de l'actine

- ▶ Protéine du cytosquelette
- ▶ Filaments polarisés
- ▶ Polymérisation en 3 phases



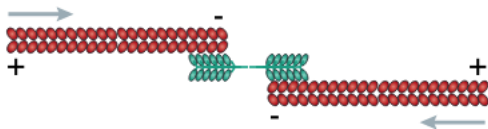
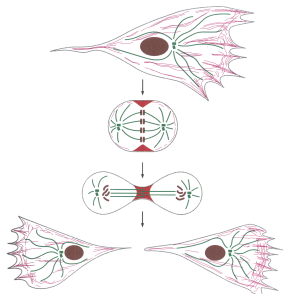
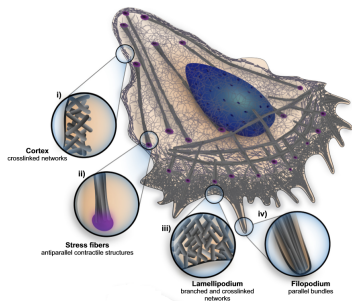
Rôles de l'actine

- ▶ Propriétés mécaniques et structurelles
- ▶ Mobilité de la cellule



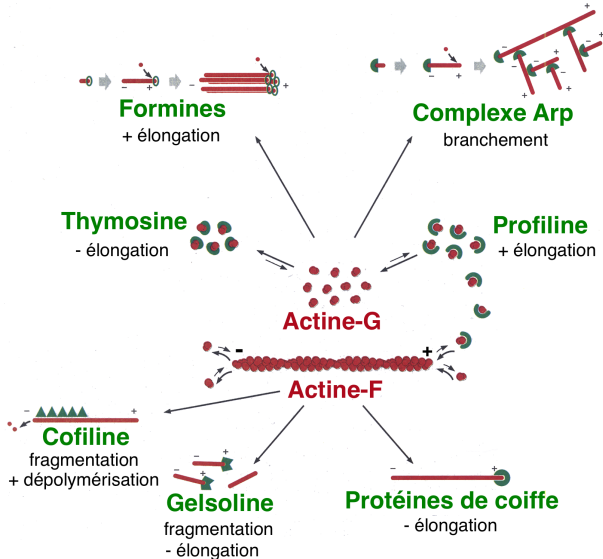
Rôles de l'actine

- ▶ Propriétés mécaniques et structurales
- ▶ Mobilité de la cellule
- ▶ Contraction et division cellulaire

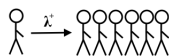


Protéines accessoires

- ▶ Formines
- ▶ Profiline
- ▶ Cofiline
- ▶ Protéines de coiffe
- ▶ Complexe Arp2/3



Modèle 0



λ^+ Taux d'élongation

λ^- Taux de dépolymérisation

$L(t)$ Longueur du filament d'actine

$\tau(t)$ Temps de turnover

Taux d'arrivée

Taux de service

Longueur de la file d'attente

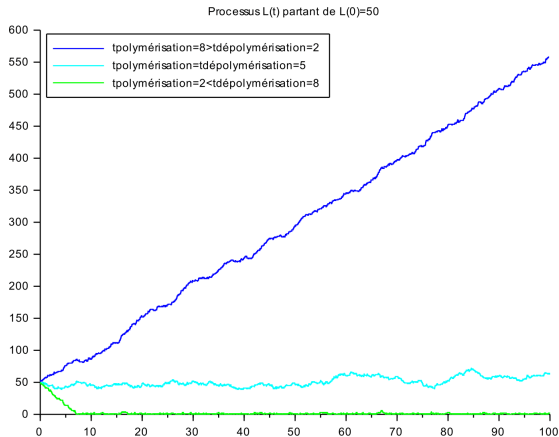
Temps d'attente

$$L(t) = L(0) + N^+(t) - \int_{]0,t]} \mathbb{I}_{\{L(t^-) > 0\}} N^-(ds)$$

$N^+(t)$ Processus ponctuel de Poisson d'intensité λ^+

$N^-(t)$ Processus ponctuel de Poisson d'intensité λ^-

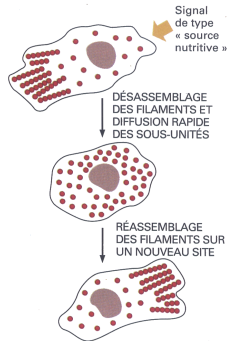
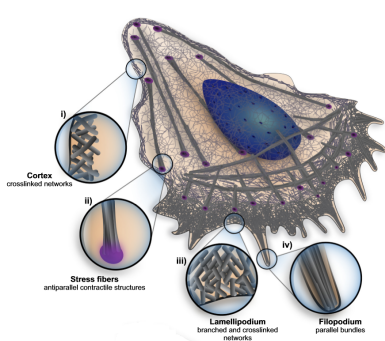
Comportement du processus



$$\mathbb{E}[\tau(t)] = \mathbb{E}\left[\sum_{k=1}^{L(t)+1} \mathcal{E}_k(\lambda^-)\right] = \mathbb{E}[\Gamma(L(t) + 1, \lambda^-)] = \frac{\mathbb{E}[L(t)] + 1}{\lambda^-}$$

Limites du modèle

- ▶ Première approche
- ▶ Cas $\lambda^+ > \lambda^-$ acceptable pour modélisation d'une protusion

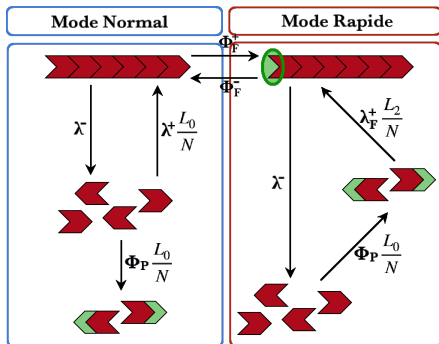


Limites du modèle

- ▶ Première approche
- ▶ Cas $\lambda^+ > \lambda^-$ acceptable pour modélisation d'une protusion

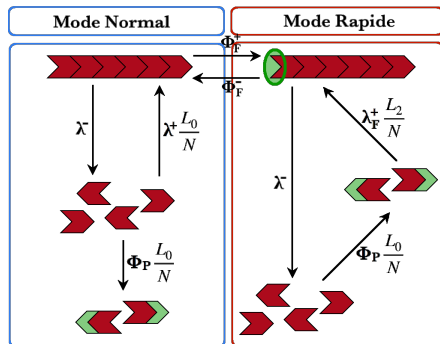
- ▶ Les monomères sont limitants
- ▶ L'état 0 est absorbant
- ▶ Le taux d'élongation est non constant
- ▶ Pas de protéine

Modèle à deux vitesses



- N Nombre total de monomères
- $L_0(t)$ Nombre de monomères libres
- $L_1(t)$ Longueur du filament
- $L_2(t)$ Nombre de complexes monomère/profiline
- $M(t)$ Mode, 0 = normal, 1 = rapide

Modèle à deux vitesses



$$\mathcal{L}(t) = (L_0(t), L_1(t), L_2(t), M(t))$$

processus markovien de sauts à valeurs dans

$$\{(l_0, l_1, l_2) \in \llbracket 0, N \rrbracket^3 \mid l_0 + l_1 + l_2 = N\} \times \{0, 1\}$$

Transitions

- ▶ Élongation spontanée

$$(l_0, l_1, l_2, 0) \rightarrow (l_0-1, l_1+1, l_2, 0)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda + \frac{l_0}{N}$

Transitions

- ▶ Élongation spontanée

$$(l_0, l_1, l_2, 0) \rightarrow (l_0-1, l_1+1, l_2, 0)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda^+ \frac{l_0}{N}$

- ▶ Élongation avec une formine

$$(l_0, l_1, l_2, 1) \rightarrow (l_0, l_1+1, l_2-1, 1)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda_F^+ \frac{l_2}{N}$

Transitions

- ▶ Élongation spontanée

$$(l_0, l_1, l_2, 0) \rightarrow (l_0-1, l_1+1, l_2, 0)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda^+ \frac{l_0}{N}$

- ▶ Élongation avec une formine

$$(l_0, l_1, l_2, 1) \rightarrow (l_0, l_1+1, l_2-1, 1)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda_F^+ \frac{l_2}{N}$

- ▶ Dépolymérisation

$$(l_0, l_1, l_2, m) \rightarrow (l_0+1, l_1-1, l_2, m)$$

si $l_1 > 0$ à taux λ^-

Transitions

▶ Élongation spontanée

$$(l_0, l_1, l_2, 0) \rightarrow (l_0-1, l_1+1, l_2, 0)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda^+ \frac{l_0}{N}$

▶ Création d'un complexe

$$(l_0, l_1, l_2, m) \rightarrow (l_0-1, l_1, l_2+1, m)$$

à taux $\Phi_P \frac{l_0}{N}$

▶ Élongation avec une formine

$$(l_0, l_1, l_2, 1) \rightarrow (l_0, l_1+1, l_2-1, 1)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda_F^+ \frac{l_2}{N}$

▶ Dépolymérisation

$$(l_0, l_1, l_2, m) \rightarrow (l_0+1, l_1-1, l_2, m)$$

si $l_1 > 0$ à taux λ^-

Transitions

- ▶ Élongation spontanée

$$(l_0, l_1, l_2, 0) \rightarrow (l_0-1, l_1+1, l_2, 0)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda^+ \frac{l_0}{N}$

- ▶ Création d'un complexe

$$(l_0, l_1, l_2, m) \rightarrow (l_0-1, l_1, l_2+1, m)$$

à taux $\Phi_P \frac{l_0}{N}$

- ▶ Élongation avec une formine

$$(l_0, l_1, l_2, 1) \rightarrow (l_0, l_1+1, l_2-1, 1)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda_F^+ \frac{l_2}{N}$

- ▶ Fixation d'une formine

$$(l_0, l_1, l_2, 0) \rightarrow (l_0, l_1, l_2, 1)$$

à taux Φ_F^+

- ▶ Dépolymérisation

$$(l_0, l_1, l_2, m) \rightarrow (l_0+1, l_1-1, l_2, m)$$

si $l_1 > 0$ à taux λ^-

Transitions

- ▶ Élongation spontanée

$$(l_0, l_1, l_2, 0) \rightarrow (l_0-1, l_1+1, l_2, 0)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda^+ \frac{l_0}{N}$

- ▶ Création d'un complexe

$$(l_0, l_1, l_2, m) \rightarrow (l_0-1, l_1, l_2+1, m)$$

à taux $\Phi_P \frac{l_0}{N}$

- ▶ Élongation avec une formine

$$(l_0, l_1, l_2, 1) \rightarrow (l_0, l_1+1, l_2-1, 1)$$

si $l_1 > 0$ à taux $\lambda_F^+ \frac{l_2}{N}$

- ▶ Fixation d'une formine

$$(l_0, l_1, l_2, 0) \rightarrow (l_0, l_1, l_2, 1)$$

à taux Φ_F^+

- ▶ Dépolymérisation

$$(l_0, l_1, l_2, m) \rightarrow (l_0+1, l_1-1, l_2, m)$$

si $l_1 > 0$ à taux λ^-

- ▶ Libération d'une formine

$$(l_0, l_1, l_2, 1) \rightarrow (l_0, l_1, l_2, 0)$$

à taux Φ_F^-

Équations stochastiques

$(M(t))_{t \in \mathbb{R}_+}$ admet une unique mesure invariante

$$(\pi_M(0), \pi_M(1)) = \left(\frac{\Phi_F^-}{\Phi_F^+ + \Phi_F^-}, \frac{\Phi_F^+}{\Phi_F^+ + \Phi_F^-} \right)$$

Équations stochastiques

$(M(t))_{t \in \mathbb{R}_+}$ admet une unique mesure invariante

$$(\pi_M(0), \pi_M(1)) = \left(\frac{\Phi_F^-}{\Phi_F^+ + \Phi_F^-}, \frac{\Phi_F^+}{\Phi_F^+ + \Phi_F^-} \right)$$

$(L(t))_{t \in \mathbb{R}_+} \stackrel{\text{def}}{=} (L_0(t), L_1(t), L_2(t))_{t \in \mathbb{R}_+}$ satisfait

$$L_0(t) = L_0(0) + \int_0^t \mathbb{I}_{\{L_1(s) > 0\}} \lambda^- ds - \int_0^t \mathbb{I}_{\{M(s)=0, L_1(s) > 0\}} \lambda^+ \frac{L_0(s)}{N} ds - \int_0^t \Phi_P \frac{L_0(s)}{N} ds + X_0(t)$$

$$L_1(t) = L_1(0) + \int_0^t \mathbb{I}_{\{M(s)=0, L_1(s) > 0\}} \lambda^+ \frac{L_0(s)}{N} ds + \int_0^t \mathbb{I}_{\{M(s)=1, L_1(s) > 0\}} \lambda_F^+ \frac{L_2(s)}{N} ds - \int_0^t \mathbb{I}_{\{L_1(s) > 0\}} \lambda^- ds + X_1(t)$$

$$L_2(t) = L_2(0) + \int_0^t \Phi_P \frac{L_0(s)}{N} ds - \int_0^t \mathbb{I}_{\{M(s)=1, L_1(s) > 0\}} \lambda_F^+ \frac{L_2(s)}{N} ds + X_2(t)$$

Limite dans le mode normal/rapide

En notant $\overline{L^N}(t) = \frac{L(Nt)}{N}$, le processus renormalisé converge vers $(l_0(t), l_1(t), l_2(t))$ caractérisé par :

$$\forall t \leq t_0 \quad \begin{cases} \frac{dl_0}{dt}(t) &= \lambda^- - \lambda^+ l_0(t) - \Phi_P l_0(t) \\ \frac{dl_1}{dt}(t) &= \lambda^+ l_0(t) - \lambda^- \\ \frac{dl_2}{dt}(t) &= \Phi_P l_0(t) \end{cases}$$
$$\forall t > t_0 \quad \begin{cases} \frac{dl_0}{dt}(t) &= -\Phi_P l_0(t) \\ \frac{dl_1}{dt}(t) &= 0 \\ \frac{dl_2}{dt}(t) &= \Phi_P l_0(t) \end{cases}$$

où $t_0 = \min\{t \in \mathbb{R}_+ \mid l_1(t) = 0\}$

Limite dans le mode normal/rapide

En notant $\overline{L^N}(t) = \frac{L(Nt)}{N}$, le processus renormalisé converge vers $(l_0(t), l_1(t), l_2(t))$ caractérisé par :

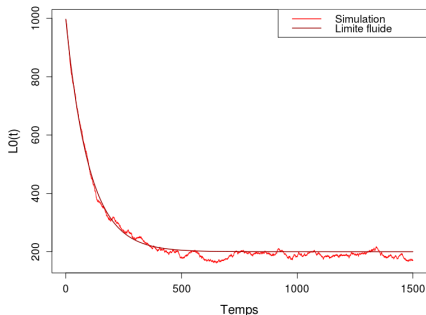
$$\forall t \leq t_0 \quad \begin{cases} \frac{dl_0}{dt}(t) &= \lambda^- - \Phi_P l_0(t) \\ \frac{dl_1}{dt}(t) &= \lambda_F^+ l_2(t) - \lambda^- \\ \frac{dl_2}{dt}(t) &= \Phi_P l_0(t) - \lambda_F^+ l_2(t) \end{cases}$$
$$\forall t > t_0 \quad \begin{cases} \frac{dl_0}{dt}(t) &= -\Phi_P l_0(t) \\ \frac{dl_1}{dt}(t) &= 0 \\ \frac{dl_2}{dt}(t) &= \Phi_P l_0(t) \end{cases}$$

où $t_0 = \min\{t \in \mathbb{R}_+ \mid l_1(t) = 0\}$

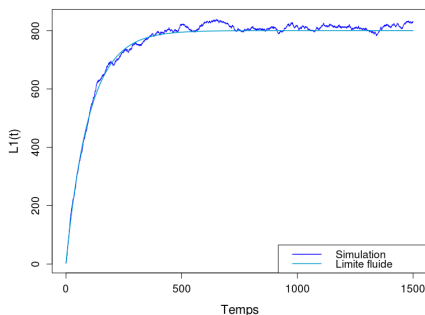
Évolution du système sans protéine

Evolution du système SANS PROTEINE avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 0$, $\phi_p = 0$, $\phi_F^+ = 0$, $\phi_F^- = 0$

Evolution du nombre de monomères libres



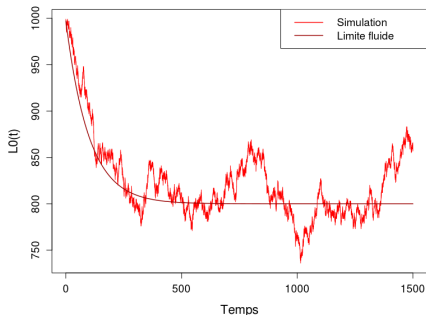
Evolution de la taille du filament



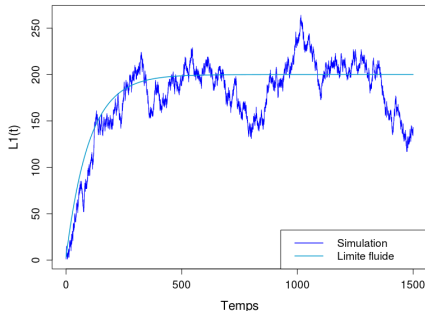
Évolution du système sans protéine

Evolution du système SANS PROTEINE avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 8$, $\lambda_F^+ = 0$, $\phi_p = 0$, $\phi_F^+ = 0$, $\phi_F^- = 0$

Evolution du nombre de monomères libres

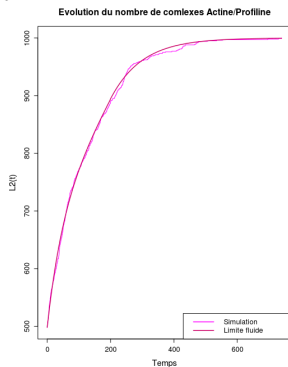
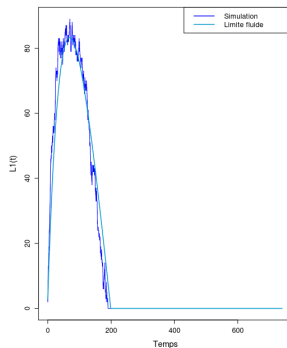
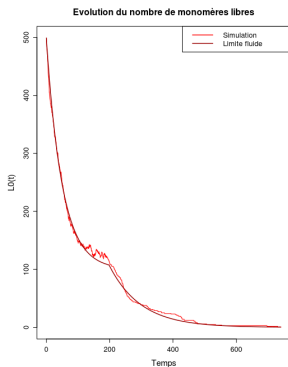


Evolution de la taille du filament



Évolution du système dans le mode normal

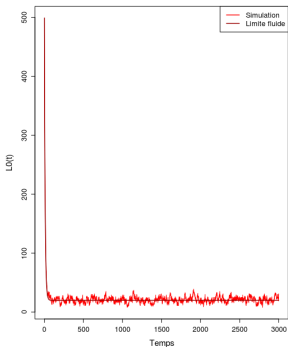
Evolution du système dans le MODE NORMAL avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 0$, $\phi_P = 10$, $\phi_F^+ = 0$, $\phi_F^- = 0$



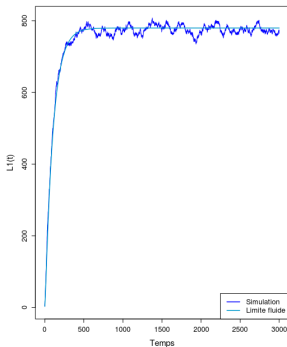
Évolution du système dans le mode rapide

Evolution du système dans le MODE RAPIDE avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 0$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 10$, $\phi_P = 100$, $\phi_F^+ = 0$, $\phi_F^- = 0$

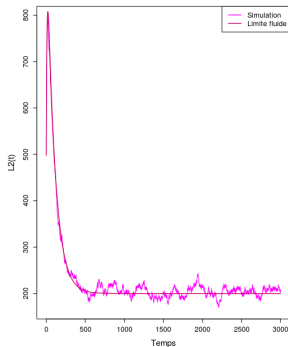
Evolution du nombre de monomères libres



Evolution de la taille du filament



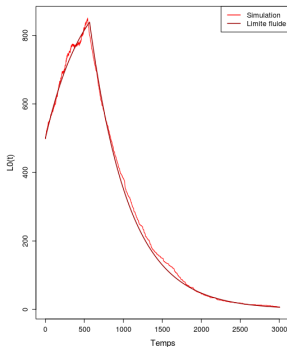
Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



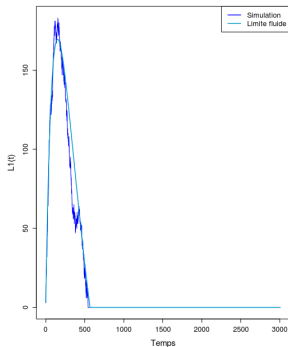
Évolution du système dans le mode rapide

Evolution du système dans le MODE RAPIDE avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 0$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 10$, $\phi_P = 2$, $\phi_F^+ = 0$, $\phi_F^- = 0$

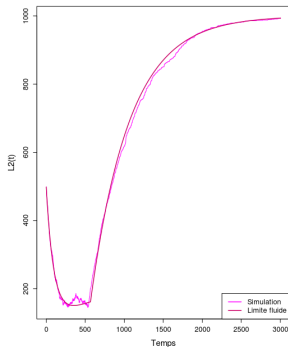
Evolution du nombre de monomères libres



Evolution de la taille du filament



Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



Limite avec changements de modes

Le processus renormalisé $(\overline{L^N}(t))_{t \in \mathbb{R}_+}$ converge vers $(l_0(t), l_1(t), l_2(t))$ caractérisé par

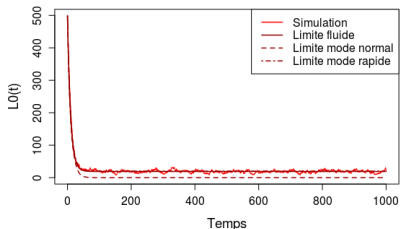
$$\forall t \leq t_0 \quad \begin{cases} \frac{dl_0}{dt}(t) &= \lambda^- - \pi_M(0)\lambda^+ l_0(t) - \Phi_P l_0(t) \\ \frac{dl_1}{dt}(t) &= \pi_M(0)\lambda^+ l_0(t) + \pi_M(1)\lambda_F^+ l_2(t) - \lambda^- \\ \frac{dl_2}{dt}(t) &= \Phi_P l_0(t) - \pi_M(1)\lambda_F^+ l_2(t) \end{cases}$$
$$\forall t > t_0 \quad \begin{cases} \frac{dl_0}{dt}(t) &= -\Phi_P l_0(t) \\ \frac{dl_1}{dt}(t) &= 0 \\ \frac{dl_2}{dt}(t) &= \Phi_P l_0(t) \end{cases}$$

où $t_0 = \min\{t \in \mathbb{R}_+ \mid l_1(t) = 0\}$

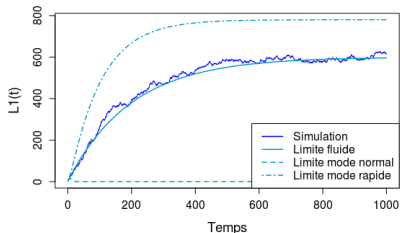
Évolution du système

Evolution du système avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 10$, $\phi_P = 100$, $\phi_F^+ = 1$, $\phi_F^- = 1$

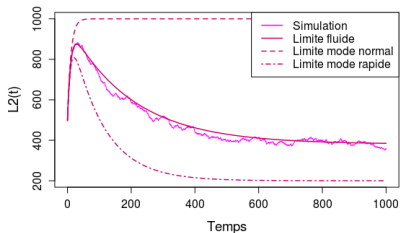
Evolution du nombre de monomères libres



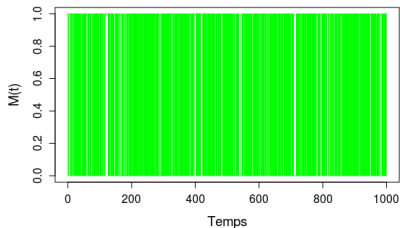
Evolution de la taille du filament



Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



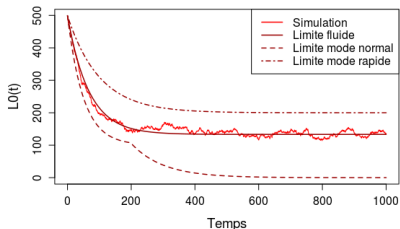
Fixation/Libération de formines



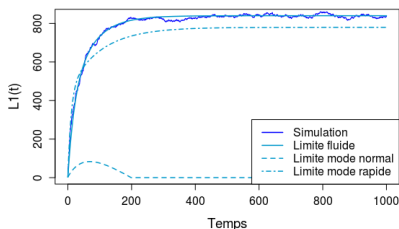
Évolution du système

Evolution du système avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 100$, $\phi_P = 10$, $\phi_F^+ = 1$, $\phi_F^- = 1$

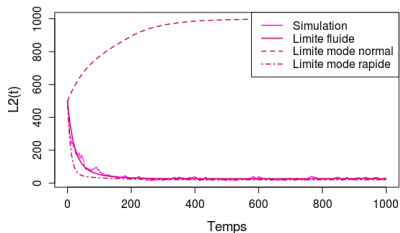
Evolution du nombre de monomères libres



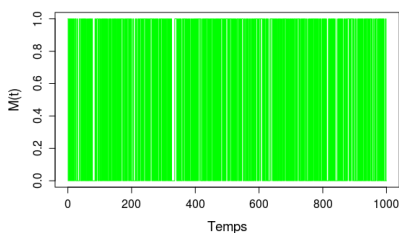
Evolution de la taille du filament



Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



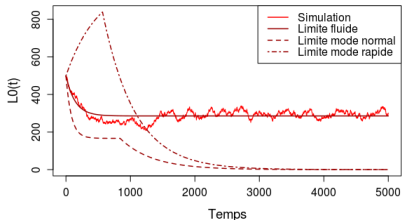
Fixation/Libération de formines



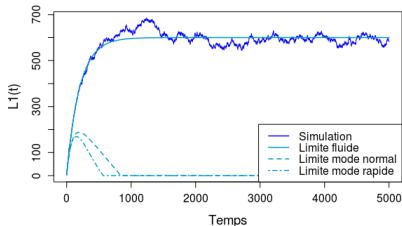
Évolution du système

Evolution du système avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 10$, $\phi_P = 2$, $\phi_F^+ = 1$, $\phi_F^- = 1$

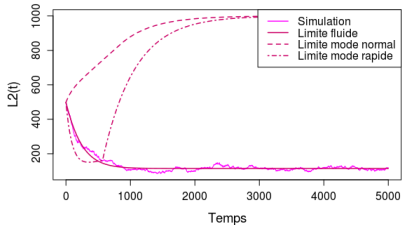
Evolution du nombre de monomères libres



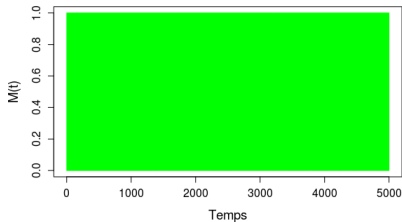
Evolution de la taille du filament



Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



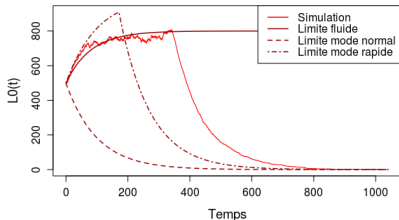
Fixation/Libération de formines



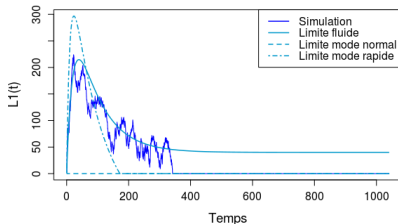
Évolution du système

Evolution du système avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 5$, $\lambda^- = 10$, $\lambda_F^+ = 100$, $\phi_P = 10$, $\phi_F^+ = 1$, $\phi_F^- = 1$

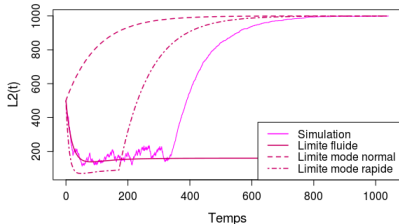
Evolution du nombre de monomères libres



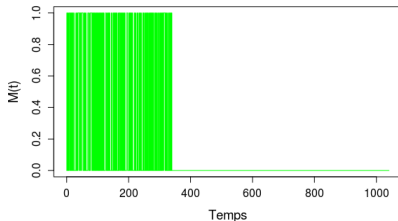
Evolution de la taille du filament



Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



Fixation/Libération de formines



Perspectives

- ▶ Preuve pour la limite avec changements de modes
- ▶ TCL fonctionnel
- ▶ Temps de turnover
- ▶ Temps de vie

Merci pour votre attention !

Références



B. Alberts.

Molecular biology of the cell.

2014.



L. Blanchoin *et al.*

Actin dynamics, architecture, and mechanics in cell motility.

Physiological reviews, 2014.



V. Bœuf and P. Robert.

A stochastic analysis of a network with two levels of service.

Preprint, 2017.



M. Murrell *et al.*

Forcing cells into shape : the mechanics of actomyosin contractility.

Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2015.



P. Robert.

Stochastic networks and queues.

2003.

Modélisation multi-échelle

Filament simple :

- ▶ Taille moyenne d'un filament
- ▶ Temps de turnover
- ▶ Temps de vie d'un filament



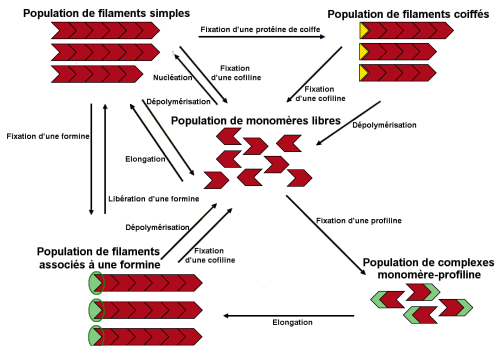
Modélisation multi-échelle

Filament simple :

- ▶ Taille moyenne d'un filament
- ▶ Temps de turnover
- ▶ Temps de vie d'un filament

Population de filaments :

- ▶ Distribution en taille
- ▶ Répartition des monomères



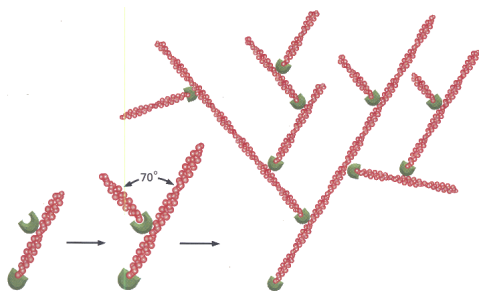
Modélisation multi-échelle

Filament simple :

- ▶ Taille moyenne d'un filament
- ▶ Temps de turnover
- ▶ Temps de vie d'un filament

Population de filaments :

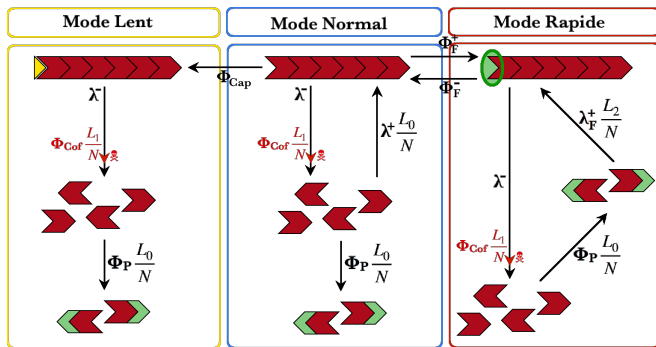
- ▶ Distribution en taille
- ▶ Répartition des monomères



Propriétés structurelles :

- ▶ Taux de branchement

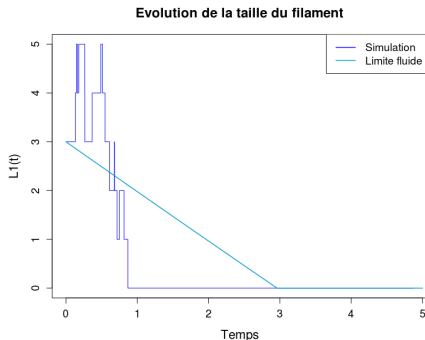
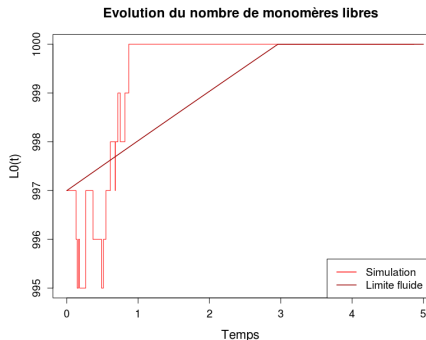
Modèle avec les protéines



- N Nombre total de monomères
- $L_0(t)$ Nombre de monomères libres
- $L_1(t)$ Longueur du filament
- $L_2(t)$ Nombre de complexes monomère/profiline
- $M(t)$ Mode, $-1 = \text{lent}$, $0 = \text{normal}$, $1 = \text{rapide}$

Évolution du système sans protéine

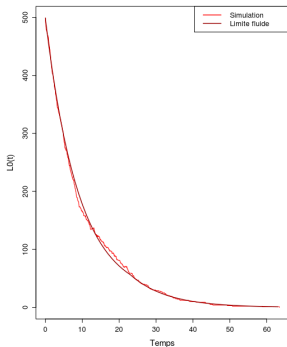
Evolution du système SANS PROTEINE avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 9$, $\lambda^- = 10$, $\lambda_F^+ = 0$, $\phi_p = 0$, $\phi_F^+ = 0$, $\phi_F^- = 0$



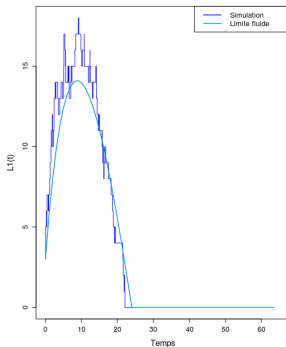
Évolution du système dans le mode normal

Evolution du système dans le MODE NORMAL avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 0$, $\phi_P = 100$, $\phi_F^+ = 0$, $\phi_F^- = 0$

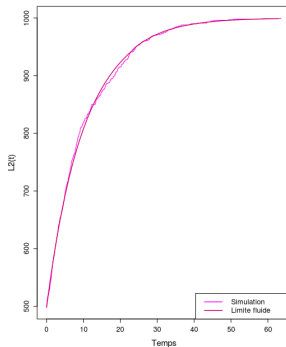
Evolution du nombre de monomères libres



Evolution de la taille du filament



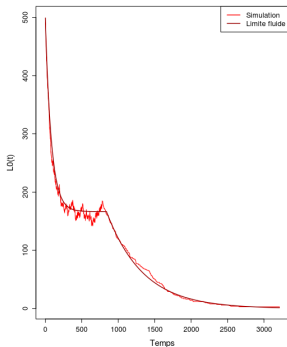
Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



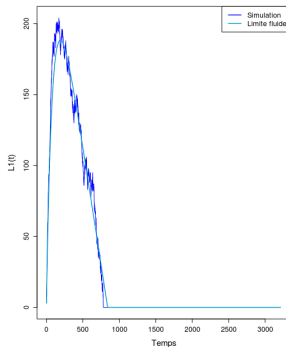
Évolution du système dans le mode normal

Evolution du système dans le MODE NORMAL avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 0$, $\phi_P = 2$, $\phi_F^+ = 0$, $\phi_F^- = 0$

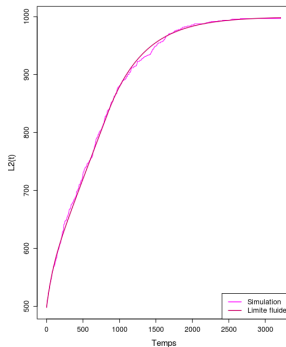
Evolution du nombre de monomères libres



Evolution de la taille du filament



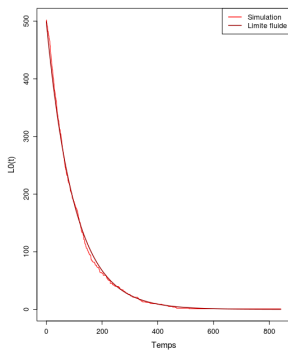
Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



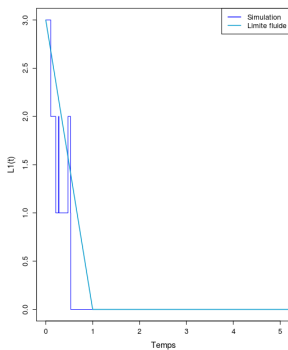
Évolution du système dans le mode normal

Evolution du système dans le MODE NORMAL avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 8$, $\lambda_a^+ = 0$, $\phi_P = 10$, $\phi_F^+ = 0$, $\phi_F^- = 0$

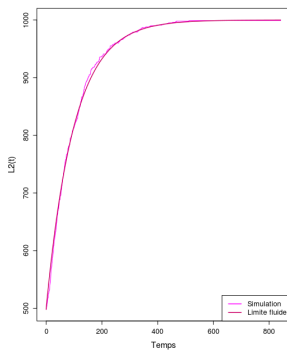
Evolution du nombre de monomères libres



Evolution de la taille du filament



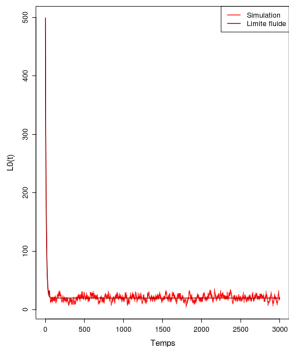
Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



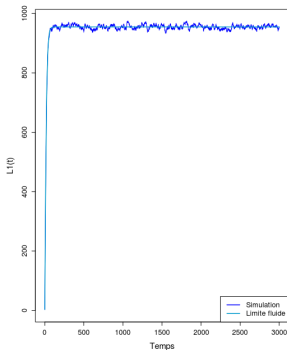
Évolution du système dans le mode rapide

Evolution du système dans le MODE RAPIDE avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 0$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 80$, $\phi_P = 100$, $\phi_F^+ = 0$, $\phi_F^- = 0$

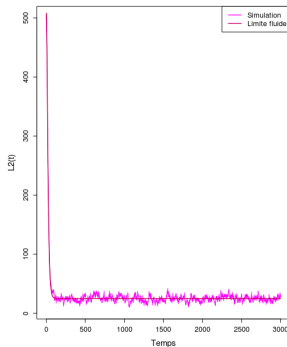
Evolution du nombre de monomères libres



Evolution de la taille du filament



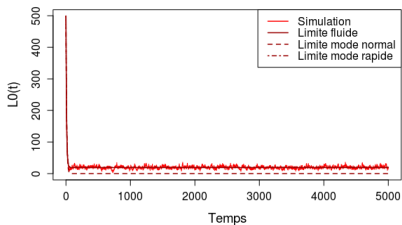
Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



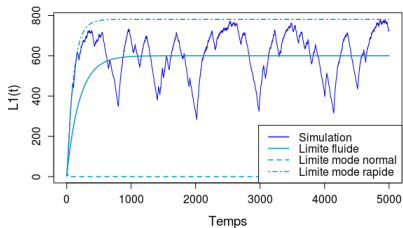
Évolution du système

Evolution du système avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 10$, $\phi_P = 100$, $\phi_F^+ = 0.02$, $\phi_F^- = 0.02$

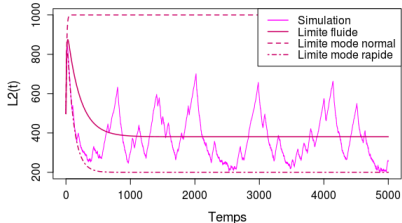
Evolution du nombre de monomères libres



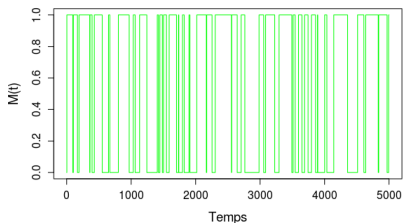
Evolution de la taille du filament



Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



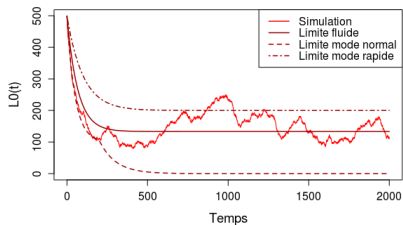
Fixation/Libération de formines



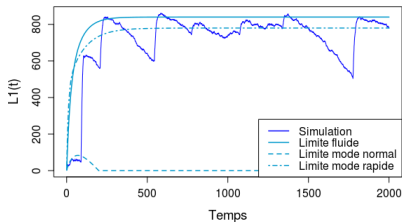
Évolution du système

Evolution du système avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 100$, $\phi_P = 10$, $\phi_F^+ = 0.01$, $\phi_F^- = 0.01$

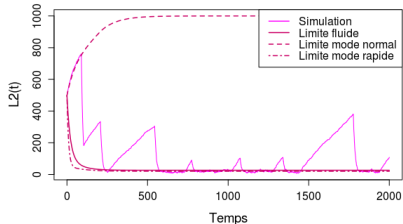
Evolution du nombre de monomères libres



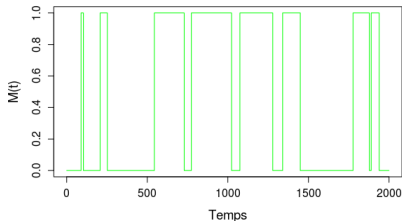
Evolution de la taille du filament



Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



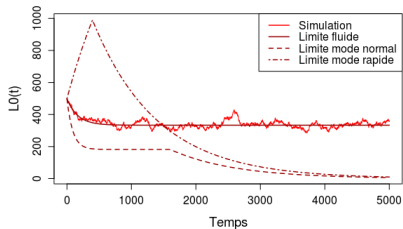
Fixation/Libération de formines



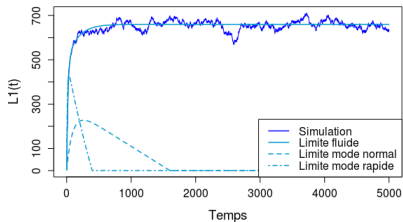
Évolution du système

Evolution du système avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 100$, $\phi_P = 1$, $\phi_F^+ = 1$, $\phi_F^- = 1$

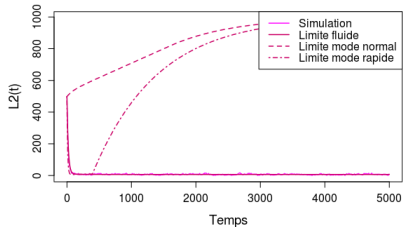
Evolution du nombre de monomères libres



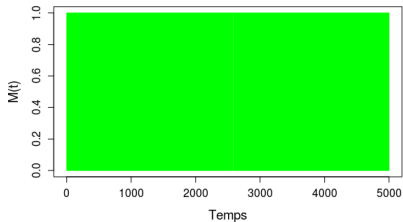
Evolution de la taille du filament



Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



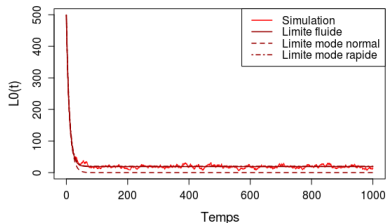
Fixation/Libération de formines



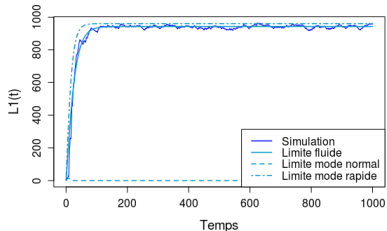
Évolution du système

Evolution du système avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 100$, $\phi_P = 100$, $\phi_F^+ = 1$, $\phi_F^- = 1$

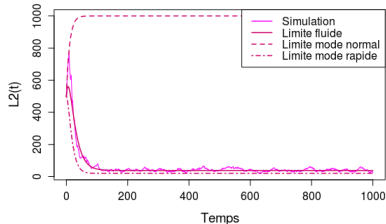
Evolution du nombre de monomères libres



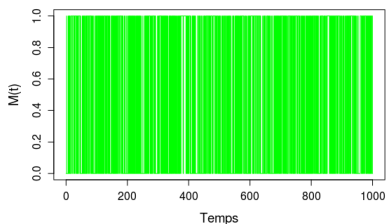
Evolution de la taille du filament



Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



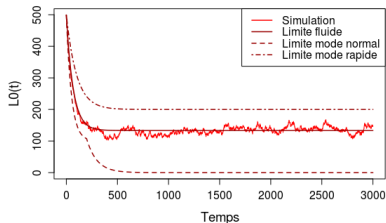
Fixation/Libération de formines



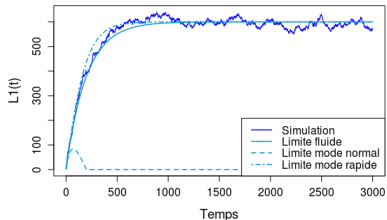
Évolution du système

Evolution du système avec :
 $N = 1000$, $\lambda^+ = 10$, $\lambda^- = 2$, $\lambda_F^+ = 10$, $\phi_P = 10$, $\phi_F^+ = 1$, $\phi_F^- = 1$

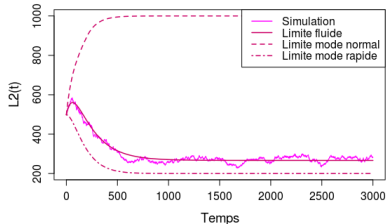
Evolution du nombre de monomères libres



Evolution de la taille du filament



Evolution du nombre de complexes Actine/Profiline



Fixation/Libération de formines

