

# Systemes dynamiques en biologie

## Etude de cas : les maladies à prion

Christine Dillmann

11 octobre 2010

L'exemple traité est inspiré de l'article scientifique suivant :

Michel LAURENT, 1996, Prion diseases and the "protein only" hypothesis : a theoretical dynamic study. Biochem. J. 318 : 35-39.

## 1 Les maladies à prion

Les encéphalies spongiformes transmissibles (EST) sont des maladies neurodégénératives mortelles qui affectent différents mammifères (tremlante du mouton, ESB chez les bovins, maladie de Creutzfeld-Jacob chez l'homme). Durant longtemps, la nature de l'agent infectieux a été un mystère. L'on sait aujourd'hui qu'il s'agit d'une particule protéique infectieuse, appelée prion. La protéine est présente sous deux formes qui diffèrent par leur conformation. La forme native  $PrP^C$  est une protéine codée par un gène présent chez les mammifères. Elle est présente dans de nombreux tissus, mais très abondante dans le cerveau, en particulier dans les aires synaptiques. La forme infectieuse,  $PrP^{sc}$  diffère de la forme native par sa structure secondaire en feuillets *beta*. Elle a tendance à s'aggréger en polymères de plusieurs milliers d'unités qui forment des plaques amyloïdes, et présente une résistance aux protéases. C'est la résistance aux protéases de la forme infectieuse qui lui permet de se propager d'un individu à l'autre, à travers le partage de nourriture. Au sein d'un organisme, les interactions entre les deux formes conduisent à la conversion de la forme native  $PrP^C$  en forme infectieuse  $PrP^{sc}$ . Le tout confère le statut d'agent infectieux à la protéine  $PrP^{sc}$ . Les mécanismes exacts de l'interaction ne sont pas connus. L'hypothèse la plus vraisemblable semble être celle de la polymérisation (Masel et al, 1999) : la forme infectieuse ne serait présente uniquement sous forme de polymères et la forme non infectieuse sous forme de monomères. La multiplication des formes infectieuses serait alors assurée par des ruptures aléatoires des polymères suivis par des réactions de polymérisation utilisant les monomères  $PrP^C$ . Une hypothèse alternative, l'auto-catalyse coopérative (Eigen, 1996, Laurent, 1996), implique la conversion de  $PrP^C$  en  $PrP^{sc}$  au sein d'aggrégats de protéines par des réactions allostériques. Dans tous les cas, il s'agit de réactions auto-catalytiques au cours desquelles la protéine  $PrP^{sc}$  catalyserait sa propre conversion.

Les maladies à prion ont des caractéristiques épidémiologiques particulières. La maladie peut être causée par une infection, mais les formes spontanées de la maladie existent aussi, bien que rares. La maladie progresse fatalement après une infection, avec une période d'incubation particulièrement longue de plusieurs années. Les deux formes de la protéine peuvent être trouvées chez des individus sains. Enfin, il existe une forte variation inter-individuelle pour la sensibilité à la maladie. Chez les bovins, seuls quelques individus au sein d'un troupeau soumis au même régime alimentaire développent la maladie. Chez les ovins, on trouve en général 10% à 15% de moutons contaminés au sein du troupeau.

## 2 Modèle

On va présenter ici un modèle simplifié permettant de rendre compte des variations de concentration des deux formes de la protéine au cours du temps chez un individu. Les variables considérées sont la concentration  $x$  de la forme native  $PrP^C$ , et la concentration  $y$  de la forme infectieuse  $PrP^{Sc}$ . La forme native est synthétisée à un taux constant par l'organisme (la quantité d'ARNm reste inchangée lors d'une infection chez le mouton), et la synthèse peut être modélisée comme une réaction cinétique d'ordre zéro. La forme native de la protéine peut être dégradée, comme toute protéine. Elle peut aussi être convertie en forme infectieuse. Il s'agit d'une réaction autocatalytique et la vitesse de conversion est beaucoup plus rapide en présence de la forme infectieuse. Enfin, les monomères infectieux forment des agrégats.

L'ensemble du processus peut se résumer de la façon suivante (figure 1) :

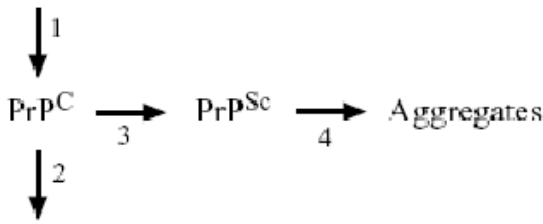


FIG. 1 – **Modèle cinétique.** La forme native des la protéine prion est synthétisés par l'organisme. Elle peut soit être dégradée, soit être convertie en forme infectieuse. La forme infectieuse forme des agrégats.

**Hypothèses** En se basant sur les observations cliniques, on peut faire les hypothèses suivantes pour décrire les cinétiques de chaque étape :

1. L'étape **1** est une réaction d'ordre 0. La forme native de la protéine est synthétisée à un taux constant, qui ne dépend ni de  $x$  (la concentration en protéine  $PrP^C$ ), ni de  $y$  (la concentration en protéine  $PrP^{Sc}$ ).

$$v_1 = k_1$$

$k_1$  ( $\mu M/s$ ) est la vitesse de synthèse de la forme native de la protéine

2. Les étapes **2** et **4** sont des réactions cinétiques d'ordre 1. La vitesse de dégradation de la protéine  $PrP^C$  et la vitesse d'agrégation de la protéine  $PrP^{Sc}$  sont proportionnelles à leur concentration.

$$v_2 = -k_2x$$

$$v_4 = -k_4y$$

$k_2$  et  $k_4$  (/s) sont des constantes de vitesse. Plus  $k_2$  est élevé, plus la vitesse de la réaction est rapide.

3. L'étape **3** est une réaction cinétique non linéaire catalysée par la protéine  $PrP^{Sc}$ . En d'autre termes, la vitesse de la réaction de conversion est d'autant plus élevée que  $y$  est grand. Une façon de modéliser ce type de réaction est de considérer que la vitesse de la réaction est proportionnelle à la concentration  $x$  de la forme native de la protéine, avec une constante de vitesse  $k_y$  qui est une fonction non linéaire de la concentration de la forme infectieuse :

$$k_y = a \frac{1 + by^n}{1 + cy^n}$$

Ici,  $a$  (/s) est la constante de vitesse de conversion de la protéine native  $PrPC$  en l'absence de forme infectieuse. Le processus de conversion spontanée doit être très lent. On suppose donc que  $a$  est beaucoup plus petit que  $k_1$  et  $k_2$ . Lorsque la concentration  $y$  est très élevée, la vitesse de la réaction est augmentée d'un facteur  $b/c$ , avec  $b$  plus grand que  $c$ . Les paramètres  $b$  et  $n$  déterminent les valeurs de  $y$  à partir desquelles le processus d'autocatalyse devient efficace. Le processus est illustré sur la figure 2.

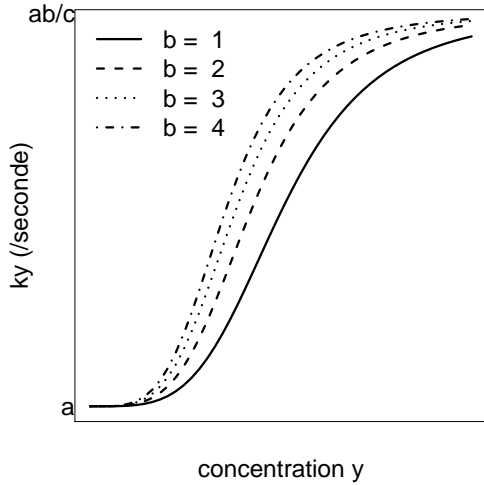


FIG. 2 – **Réaction d'autocatalyse.** Relation entre la constante de vitesse  $k_y$  de la réaction de conversion de  $PrPC$  en  $PrPC^{sc}$  et la concentration  $y$  de la forme infectieuse de la protéine.

**Système d'équations différentielles** L'ensemble du processus peut donc être décrit par un système de deux équations différentielles

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k_1 - k_2x - ax\frac{1+by^n}{1+cy^n} = v_x(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = ax\frac{1+by^n}{1+cy^n} - k_4y = v_y(x, y) \end{cases}$$

### 3 Portrait de phase du système

On peut représenter les valeurs prises par  $x$  et  $y$  dans l'espace des phases.

#### 3.1 Isoclines nuls

La courbe  $dx/dt = 0$  représente les valeurs de  $x$  et  $y$  pour lesquelles la concentration de la forme native de la protéine reste constante au cours du temps.

$$\frac{dx}{dt} = 0 \Leftrightarrow x = \frac{k_1}{k_2 + a\frac{1+by^n}{1+cy^n}} = v_x^0(y)$$

$v_x^0(y)$  est une fonction décroissante de  $y$  comprise entre

$$v_x^0(0) = \frac{k_1}{k_2 + a}$$

pour la borne supérieure, et

$$\lim_{y \rightarrow +\infty} (v_x^0(y)) = \frac{k_1}{k_2 + ab/c}$$

pour la borne inférieure.

La courbe  $dy/dt = 0$  représente les valeurs de  $x$  et  $y$  pour lesquelles la concentration de la forme infectieuse de la protéine reste constante au cours du temps.

$$\frac{dy}{dt} = 0 \Leftrightarrow x = \frac{k_4 y(1 + cy^n)}{a(1 + by^n)} = v_y^0(y)$$

$v_y^0(y)$  admet deux points d'inflexion, qui correspondent aux valeurs de  $y$  pour lesquelles  $dv_y^0(y)/dy = 0$ . En effet,

$$\frac{dv_y^0(y)}{dy} = \frac{k_4}{a} \left[ \frac{(1 + by^n)(1 + cy^n + ncy^n) - nby^n(1 + cy^n)}{(1 + by^n)^2} \right]$$

se comporte comme un polynôme de degré deux et possède deux racines, c'est à dire deux valeurs de  $y$  pour lesquelles  $dv_y^0(y)/dy = 0$  (pour le voir, faire une transformation de variable avec  $z = y^n$ ). d'autre part,  $v_y^0(y)$  est comprise entre 0 et  $+\infty$  :

$$\forall y, \quad v_y^0(0) \geq 0 \quad ; \quad v_y^0(0) = 0 \quad ; \quad \lim_{y \rightarrow +\infty} (v_x^0(y)) = +\infty$$

Les deux isoclines nuls sont représentés dans l'espace des phases sur la figure 3.

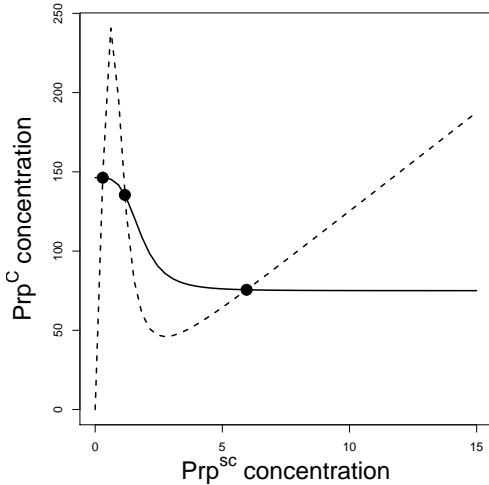


FIG. 3 – **Isoclines nuls dans l'espace des phases.** les isoclines nuls  $dx/dt = 0$  (courbe en traits pleins) et  $dy/dt = 0$  (courbe en traits pointillés) sont représentés dans l'espace des phases du système d'équations différentielles, ainsi que les trois points d'équilibre (ronds noirs)

### 3.2 Points d'équilibres

Les points d'équilibres sont les couples de valeurs  $(x, y)$  qui satisfont :

$$\begin{cases} v_x^0(y) = 0 \\ v_y^0(y) = 0 \end{cases}$$

Graphiquement, les points d'équilibres sont les intersections entre les courbes isoclines nuls (Figure 3). Avec le jeu de paramètres utilisé dans la Figure 3, on trouve graphiquement trois

points d'équilibres. Analytiquement, on peut rechercher les points d'équilibres en remplaçant  $v_x^0(y)$  et  $v_y^0(y)$  par leur valeur :

$$\begin{cases} x = \frac{k_4 y(1+cy^n)}{a(1+by^n)} \\ \frac{k_4 y(1+cy^n)}{a(1+by^n)} = \frac{k_1}{k_2+a} \Leftrightarrow k_4\left(\frac{k_2c}{a} + b\right)y^{n+1} - k_1by^n + k_4\left(\frac{k_2}{a} + 1\right)y - k_1 = 0 \end{cases}$$

Malheureusement, il n'existe pas de solution analytique à ce système d'équations. On peut cependant proposer une solution approchée pour les deux points d'équilibres correspondant aux très petites valeurs de  $y$  et aux très grandes valeurs de  $y$ . En effet,  $y^n$  tend plus vite vers 0 que  $y$ . De même, quand  $y$  devient grand,  $1 + by^n$  tend vers  $b$ . On a donc,

$$\lim_{y^n \rightarrow 0} v_x^0(y) = \frac{k_1}{k_2 + a} \quad ; \quad \lim_{y^n \rightarrow 0} v_y^0(y) = \frac{k_4}{a}y$$

et

$$\lim_{y^n \rightarrow +\infty} v_x^0(y) = k_1 \frac{ab/c}{k_2 + ab/c} \quad ; \quad \lim_{y^n \rightarrow +\infty} v_y^0(y) = \frac{k_4c}{ab}y$$

Les points  $(v_x^0(y_L), y_L)$  et  $(v_x^0(y_H), y_H)$  sont donc des points d'équilibre, avec

$$y_L \approx \frac{k_1}{k_4} \left( \frac{a}{k_2 + a} \right) \quad ; \quad y_H \approx \frac{k_1}{k_4} \left( \frac{ab/c}{k_2 + ab/c} \right)$$

On peut remarquer ici que  $y_L$  correspond à la valeur attendue la la concentration en protéine infectieuse lorsque la constante de vitesse de conversion de  $Prp^C$  en  $Prp^{sc}$  est celle attendue en l'absence de formes infectieuses. Le point d'équilibre  $(v_x^0(y_L), y_L)$  correspond donc à l'état "sain". De même,  $y_H$  correspond à la valeur attendue la la concentration en protéine infectieuse lorsque la constante de vitesse de conversion de  $Prp^C$  en  $Prp^{sc}$  est maximale. Le point d'équilibre  $(v_x^0(y_H), y_H)$  correspond donc à l'état "pathogène".

Il existe un troisième point d'équilibre pour lequel on ne connaît pas de solution approchée, qui correspond à une concentration intermédiaire de  $y$ .

## 4 Stabilité des états d'équilibre

### 4.1 Etude graphique

On peut ici rechercher graphiquement la stabilité des états d'équilibre en étudiant le signe de  $dx/dt$  et  $dy/dt$ . En revenant au système d'équations différentielles, on peut remarquer que pour tout  $x$  plus grand que  $v_x^0(y)$ ,  $dx/dt$  est négatif. De même, pour tout  $x$  plus petit que  $v_x^0(y)$ ,  $dy/dt$  est négatif.

On voit sur la figure 4 que les points d'équilibres  $(v_x^0(y_L), y_L)$  et  $(v_x^0(y_H), y_H)$  sont des équilibres stables, alors que le point d'équilibre intermédiaire est instable.

### 4.2 Etude numérique

La matrice jacobienne s'écrit :

$$\begin{bmatrix} -k_2 - a \frac{(1+by^n)}{(1+cy^n)} & -\frac{an(b-c)xy^{n-1}}{(1+cy^n)^2} \\ a \frac{(1+by^n)}{(1+cy^n)} & \frac{an(b-c)xy^{n-1}}{(1+cy^n)^2} - k_4 \end{bmatrix}$$

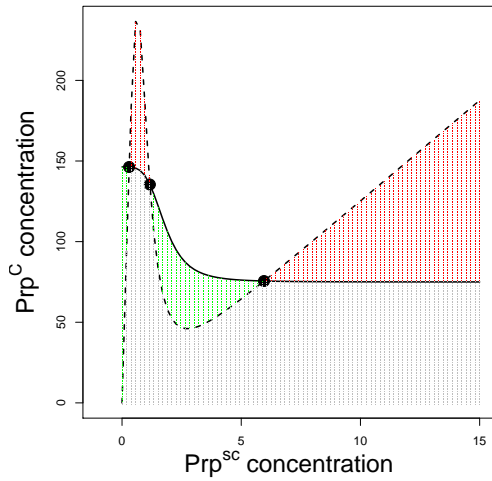


FIG. 4 – **Analyse graphique de la stabilité des états d'équilibre.** On peut "découper" l'espace de phase en quatre types de régions selon les signes de  $dx/dt$  et  $dy/dt$ . Chaque région correspond à un type de trajectoire. BLANC =  $x$  diminue et  $y$  augmente. NOIR =  $x$  diminue et  $y$  diminue. GRIS FONCE =  $x$  et  $y$  diminuent. GRIS CLAIR =  $x$  augmente et  $y$  diminue.

Encore une fois, une étude analytique complète est impossible. Par contre, on peut étudier numériquement la stabilité des états d'équilibre pour des valeurs particulières des paramètres.

point d'équilibre	$(x, y)$	$tr(J)$	$det(J)$	stabilité
état "sain"	(146, 0.3)	-52.60	199.25	noeud stable
état intermédiaire	(135, 1.2)	15.84	-29.28	point de selle
état "pathologique"	(76, 6.0)	-56.41	396.85	noeud stable

## 5 Interprétation

Les deux points d'équilibre stables correspondent aux deux états physiologiques connus : l'état "sain"  $(x_H, y_L)$  avec une concentration élevée de la forme normale de la protéine, et une concentration faible de la forme infectieuse, et l'état "pathologique"  $(x_L, y_H)$ , avec une concentration plus faible de la forme normale, et une concentration élevée de la forme infectieuse. Ce modèle simple permet d'expliquer les deux formes de la maladie :

- La forme infectieuse de la maladie est atteinte suite à une augmentation de la concentration de la forme infectieuse (par contagion) à partir de l'état sain. On passe de  $(x_H, y_L)$  à  $(x_H, y_L + \Delta)$ . L'état stable le plus proche devient alors l'état pathologique  $(x_L, y_H)$ .
- La forme spontanée de la maladie peut s'expliquer par une diminution de la constante de dégradation de la forme normale de la protéine  $k_2$ , qui correspondrait à un défaut métabolique. Si  $k_2$  diminue,  $v_x^0(0)$  augmente et il n'existe plus qu'un seul état d'équilibre stable  $(x_H, y_L)$  (voir figure 5).

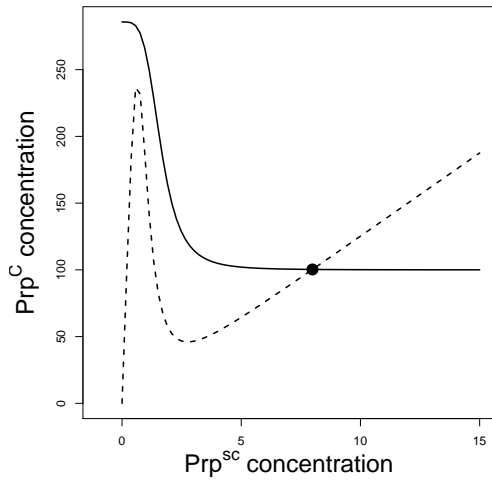


FIG. 5 - **Isoclines nulles lorsque la constante de dégradation  $k_2$  est faible.** Il n'existe alors qu'un seul état d'équilibre stable correspondant à l'état "pathogène", avec une concentration élevée de la forme infectieuse de la protéine.