

Mitose dans la levure: Etude des effets géométriques sur la formation du gradient de Pom1

Par David Zeugin, Anouk Athanasiades, Maia Kaplan, BSC en Biologie
Supervisé par Sasha Dalessi

But :

Modéliser mathématiquement le processus de la division cellulaire, soit la mitose. Pour cela nous prenons comme organisme modèle la levure. La mitose est un mécanisme précis lors duquel une cellule mère se divise en deux parties égales.

Introduction :

Le mécanisme de la mitose se déroule ainsi :

Les microtubules partant du centre de la cellule, amènent un complexe Dis2 & Tea4 dans les extrémités de la cellule. Ce complexe déphosphoryle la protéine kinase « Pom1 » qui se trouve dans le cytoplasme. Lorsque Pom1 est déphosphorylé, il va s'accrocher à la membrane plasmique, puis diffuser le long de celle-ci en direction du centre de la cellule. Pom1 a aussi une capacité à s'autophosphoryler plusieurs fois, ce qui amène après un certain temps, son détachement de la membrane. Un gradient est ainsi formé le long de la membrane. Lorsque la cellule grandit pendant l'interphase, le gradient étant stable aux deux extrémités de la cellule, n'est plus présent au centre de celle-ci. Ainsi, certaines protéines au centre de la cellule, notamment cdr2, vont détecter l'absence de gradient, et déclencher la division. La cellule pourra rentrer en division que lorsqu'elle sera assez longue. Le fait que la concentration de Pom1 est plus élevée au centre des cellules courtes que les cellules longues suggère un modèle où Pom1 inhibe Cdr2 jusqu'à ce que la cellule soit assez longue pour que le gradient de Pom1 n'interagisse plus avec Cdr2 et la mitose est déclenchée.

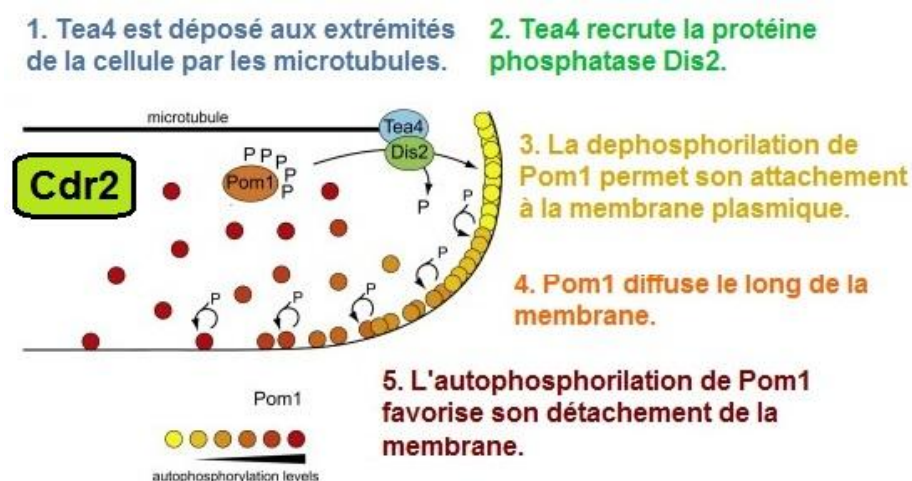


Figure 1 : Représentation d'un quart de cellule. Etablissement du gradient de Pom1.

Objectifs:

Analyser un modèle prenant en compte les paramètres qui affectent la diffusion de Pom1 dans la membrane et étudier les effets de la géométrie de la cellule sur le profile de Pom1. Parallèlement, vérifier le modèle avec les données déjà collectées.

Méthodes de collection de données:

Les données utilisées proviennent de la souche *Schizosaccharomyces pombe*, qui se divise par mitose.

La levure *S.Pombe* a été utilisée pour visualiser la formation du gradient. Pom1 a été taguée par un marqueur 'Green Fluorescent Protein' (GFP). L'intensité du gradient a été mesurée d'après plusieurs cellules, puis une courbe moyenne de tous ces gradients a été calculée, afin d'obtenir le profil moyen. Ces valeurs seront utilisées pour la vérification de la modélisation mathématique.

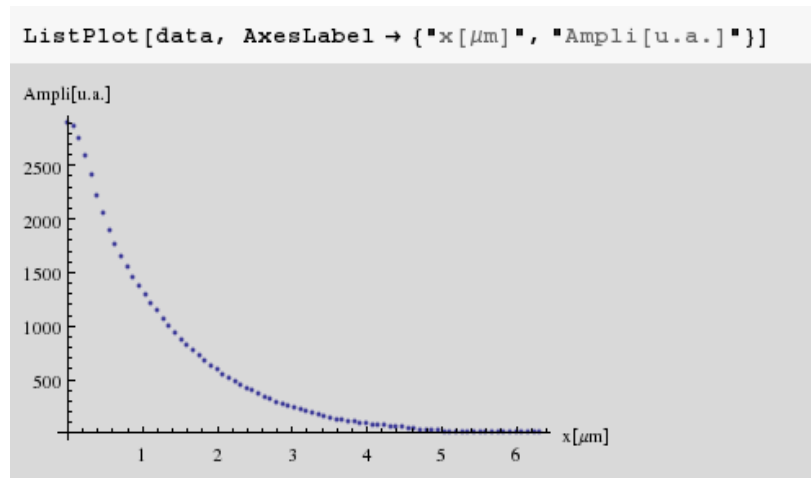


Figure 2 : Courbe de gradient de Pom1, dans un quart de cellule.

Déroulement du projet:

Le projet se base sur un modèle simplifié de la diffusion de Pom1. Puis l'application du modèle aux données, afin de pouvoir le complexifier peu à peu selon les nouvelles connaissances et interprétations biologiques.

Pour cela, uniquement un quart de la cellule sera modélisé, étant donné la symétrie qu'elle offre.

Le premier modèle utilisé se nommera « modèle 1 » et ainsi de suite selon la complexité de celui-ci.

Modèle 1a : on considérera pour ce premier modèle que la source s'attache en un seul point à l'extrémité de la cellule.

Une première équation simplifiée comprenant les trois termes majeurs : La source, la diffusion, et le détachement de Pom1. La solution à été calculée avec le programme mathematica (programme de calculs algébriques).

$$+ \underbrace{DM''(x)}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{\alpha M(x)}_{\text{Détachement}} + \underbrace{S_0(x)}_{\text{source}} = 0$$

Solution:

$$M(x) = \frac{S_0}{2\sqrt{D\alpha}} e^{-x\sqrt{\frac{D}{\alpha}}}$$

Cette équation est une différentielle qui nécessite 2 conditions de départ :

- la source est divisée par deux, puisque seulement un quart de la cellule est modélisée.
- à l'infini, le gradient tend vers zéro, puisque toutes les molécules se seront détachées de la membrane.

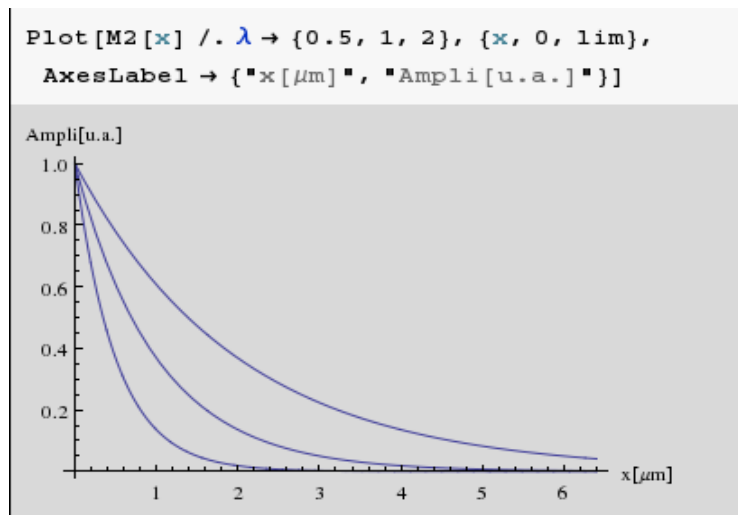


Figure 3 : Variation du paramètre lambda du modèle 1, ce qui nous donne plusieurs courbes.

Valeur calculée de lambda : 1,111218

Le mouvement latéral de Pom1 sur la membrane crée un gradient à faible pente, tandis que le détachement de la membrane crée un gradient avec une forte pente. Les deux taux dépendent des constantes et de la concentration de Pom1. La source est

l'attachement de Pom1 sur la membrane indépendamment de la concentration de Pom1.

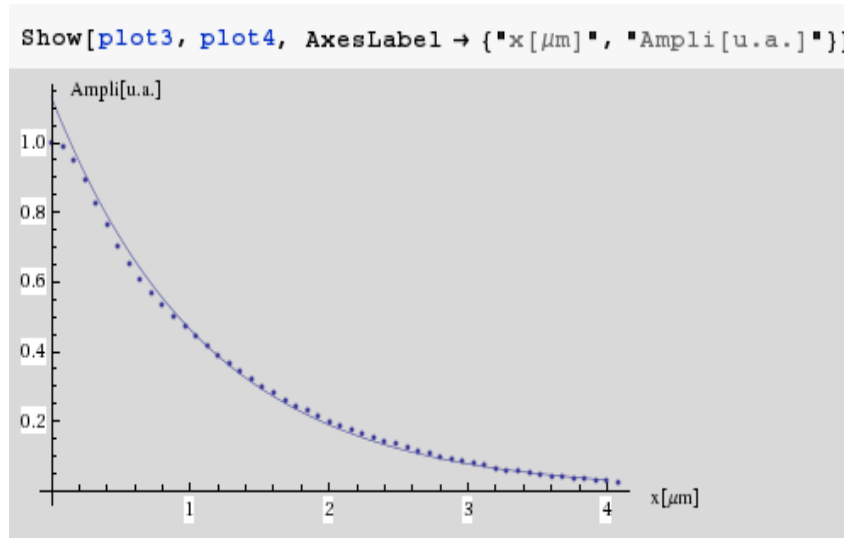


Figure 4 : Modèle 1 (ligne) superposé aux données (points).

Plus zoom intégré à l'image

Dans la figure 4, la source du modèle 1 ne correspond pas à la courbe des données. Ceci sera le prochain paramètre à améliorer.

Modèle 1 b : On considère à nouveau la source en 1 seul point.

Afin de pouvoir calculer les paramètres de notre modèle, matlab (programme de résolution numérique) est utilisé.

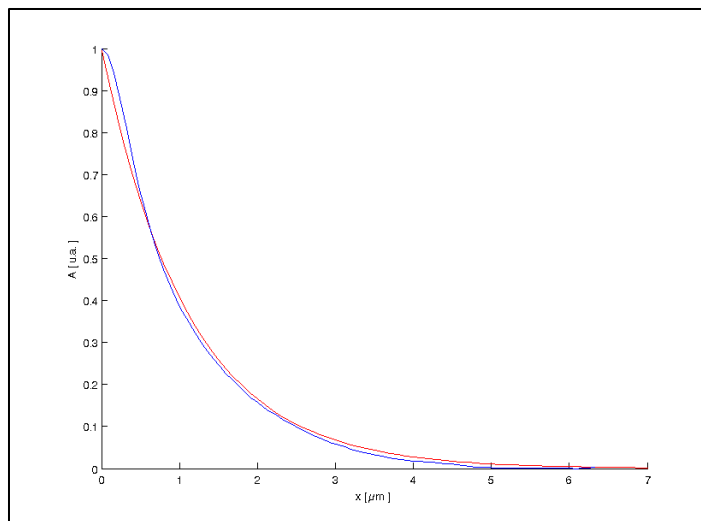


Figure 5 : En bleu, la courbe des données, et en rouge la courbe du modèle 1b.

Ici les valeurs de notre modèle sont très approximatives, car elles ont été arrondies avec matlab, qui résout tout numériquement.

Modèle 1c : Pour employer convenablement matlab, il a fallu utiliser une autre méthode d'équation : PDEPE.

$$c\left(x,t,u,\frac{\partial u}{\partial x}\right)\frac{\partial u}{\partial t} = x^{-m} \frac{\partial}{\partial x}\left(x^m f\left(x,t,u,\frac{\partial u}{\partial x}\right)\right) + s\left(x,t,u,\frac{\partial u}{\partial x}\right)$$

Figure 6 : Equation théorique de PDEPE

$s(x,t,u,\delta u/\delta x)$ représente la source et le détachement.

$f(x,t,u,\delta u/\delta x)$ représente la diffusion.

$c(x,t,u,\delta u/\delta x)\delta u/\delta t$ est égale à «0» car nous considérons qu'il n'y a pas de variation temporelle.

PDEPE: notre equation

graphe

Modèle 2: On va considérer à présent que la source est une zone plus large dans laquelle pom1 s'attache.

Nous avons utilisé une distribution de Gauss pour modéliser la source:

L'équation de 'sourceGauss' que micha nous a donné.

Ce qui nous donne comme équation globale:

Equation

La valeur de sigma a été calculée : ...

Graphique de matlab avec sigma varié

Pour avoir une valeur réelle de sigma, la distribution de Tea4 a été mesurée dans les cellules de levures, ce qui correspondrait à la zone d'attachement de Pom1.

graphe

Légende : modèle 2 selon la valeur de sigma réelle.

Modèle 3: Prendre la géométrie de la cellule en considération.

Jusqu'à présent, le modèle a été fait sur la considération que le gradient diffusait sur une surface plane. Dès lors, la géométrie va être prise en compte. En effet, la cellule est constituée d'un cylindre et de deux demi-sphères, comme sur la figure 7.

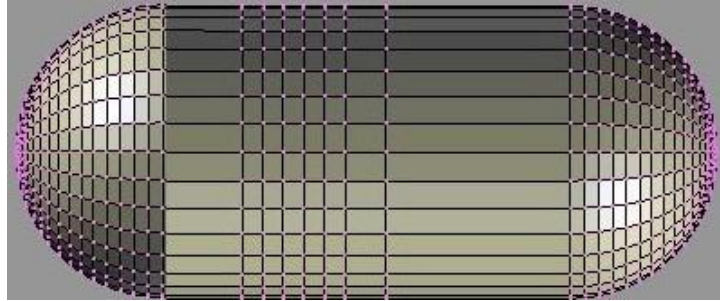


Figure 7 : Représentation en trois dimensions d'une cellule de levure.

Voici l'équation qui contient un nouveau terme :

Équation

Ce terme n'est valable que pour la partie sphérique de la levure, il n'est plus considéré dans la partie cylindrique.

Graphe

Ce graphique est le dernier de notre projet, nous allons le comparer aux précédents modèles :

Résultats :

Graphe de comparaison

La courbe du dernier modèle se rapproche des valeurs des données. Il y a une très nette amélioration de la modélisation depuis le commencement du projet.

Conclusion et perspectives :

Nous avons amélioré de proche en proche notre modèle en partant d'un modèle simple, et en y ajoutant des détails. Ainsi le modèle se rapproche des données. A ce stade, le modèle n'est encore pas parfait, car il reste beaucoup de paramètres biologiques à déterminer afin de pouvoir les modéliser.

Nous pourrions continuer notre projet selon un nouveau modèle :

Le modèle4 : qui comprendrait la multiple phosphorylation de Pom1 et ses agrégats.

Le projet de recherche est donc en pleine progression, et nous sommes ravis d'avoir pu y participer.

Photo des trois « nous »