

[Brouillon]

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*

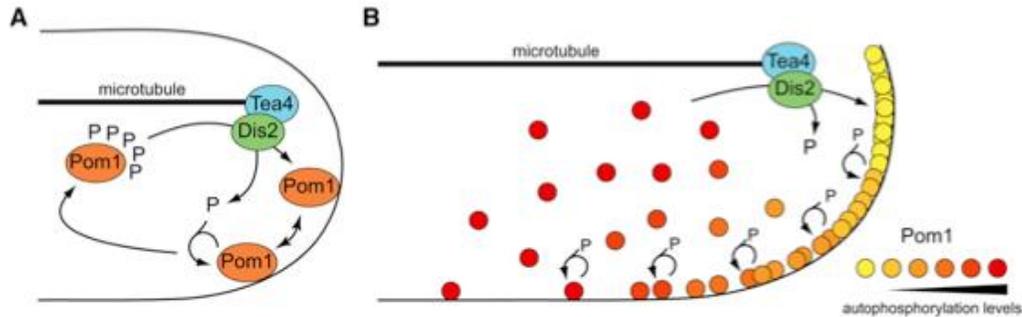
Introduction :

Dans le domaine de la biologie moléculaire, on utilise souvent des modèles mathématiques complexes pour représenter un système d'interaction ou pour généraliser un concept afin de l'appliquer à d'autres cas par la suite.

Nous allons modéliser mathématiquement le processus de la division cellulaire. Pour cela, nous prenons comme organisme modèle, la levure. La levure est un organisme unicellulaire qui se multiplie asexuellement par bourgeonnement ou scission. Nous allons étudier que le cas de la scission. La scission est un mécanisme précis lors duquel une cellule mère se divise en deux parties égales.

Mécanisme :

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, pour rentrer en 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.



Le groupe de Sophie Martin propose un modèle pour décrire la division de la levure grâce à différentes concentrations de Pom1. Pom1 est un DYRK (dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated protéine kinases) qui s'autophosphoryle pendant la traduction dans son 'activation loop' pour devenir mature. Dès qu'il est actif, la molécule de Pom1 peut s'autophosphoryler quand il est attaché à la membrane dans un de ses nombreux sites. Cette augmentation de phosphorylation diminue son affinité à la membrane ce qui favorise son détachement.

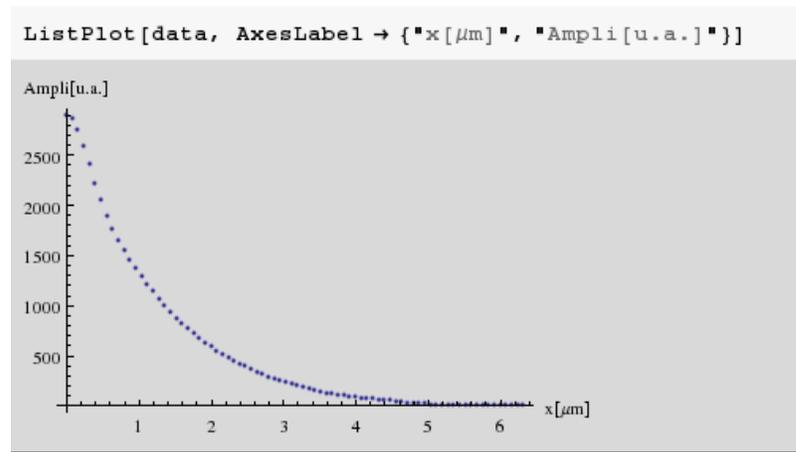
Le But:

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 profil 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 scission.

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.



Plus légende

Déroulement du projet:

Pour commencer, la volonté de simplifier le modèle et de l'appliquer aux données, afin de pouvoir le complexifier peu à peu selon les nouvelles connaissances biologiques.

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

Modèle 1 : 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 a été calculée avec le programme mathématique.

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

Solution:

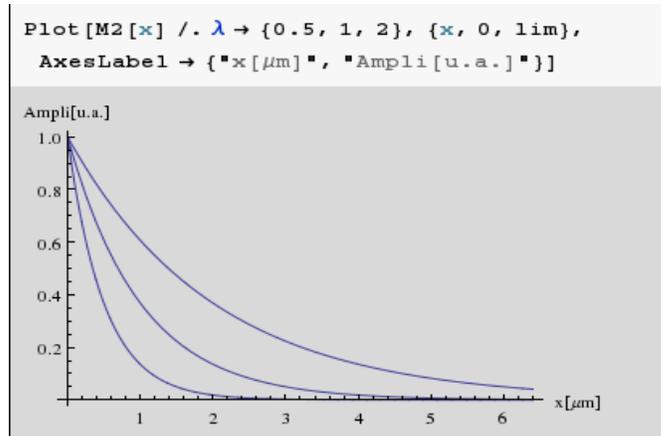
$$M(x) = \frac{S_0}{2\sqrt{D\alpha}} e^{-\frac{x}{\sqrt{\frac{D}{\alpha}}}}$$

Cette équation est une ... 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.

Le modèle 1 se représente ainsi :



légende

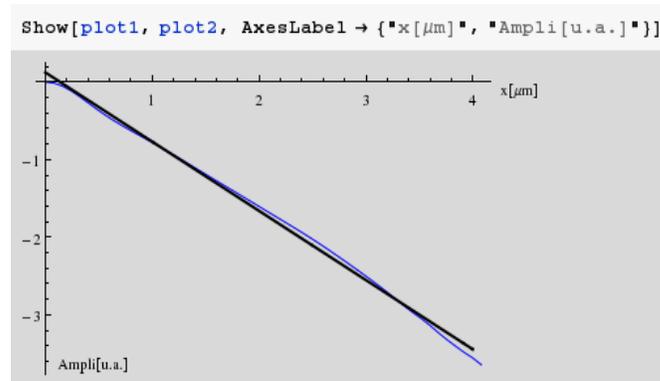
Varié les paramètres:

La forme du gradient est formée par la diffusion de Pom1 sur la membrane et le détachement de Pom1. Le mouvement latéral sur la membrane crée un gradient peu profond, quoique le détachement de la membrane crée un gradient raide. Une fois que le gradient est établi, la migration de Pom1 est constante, ce qui maintient un gradient stable. Les deux taux dépendent que des constantes et de la concentration de Pom1. La source est l'attachement de Pom1 sur la membrane par le complexe Tea4 et Dis2, indépendamment de la concentration de Pom1.

(peut on va mettre ça comparer à nos données/superposition des 2 courbes)

Ensuite les données ont été transformée pour pouvoir mieux comparer les données avec le modèle 1:

Avec les donnée sous forme logarithmique, une régression linéaire à été mise en place.



légende

Afin de pouvoir calculer les paramètres de notre modèle, le programme matlab est utilisé. Ce programme est numérique. Pour l'employer convenablement, il a fallu utiliser une autre méthode d'équation : PDEPE.

equation

PDEPE: AUSSI IL FAUT METTRE LES IMAGE DE MATLAB

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

Nous avons utilisé un 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

Modèle 3: on va considérer la géométrie de la cellule.

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 paramètre biologique à déterminer afin de pouvoir les modéliser.

Nous pourrions continuer notre projet selon un nouveau modèle :

Le modèle 4, qui prendrais en compte la distribution de Tea4, ce qui correspondrait au niveau biologique à une zone d'attachement de Pom1.

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