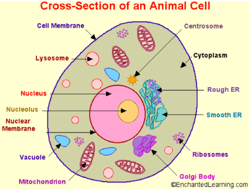
Modélisation des Trajectoires Virales dans le Cytoplasme
Un Problème d' "Échappée Belle"

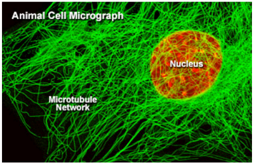
Thibault Lagache

École Normale Supérieure, Université Paris Diderot

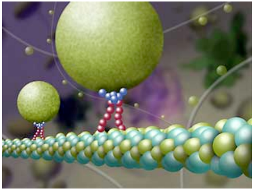
11 Février 2010



Une organisation complexe de la cellule



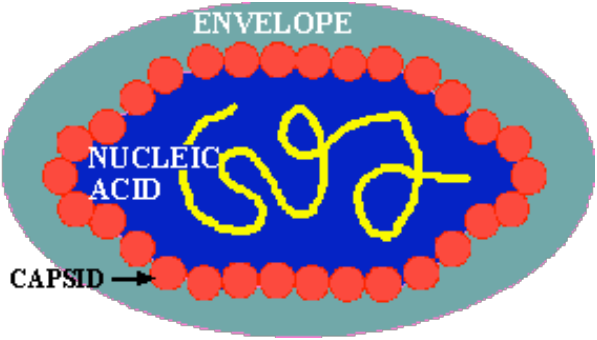
Réseau de microtubules



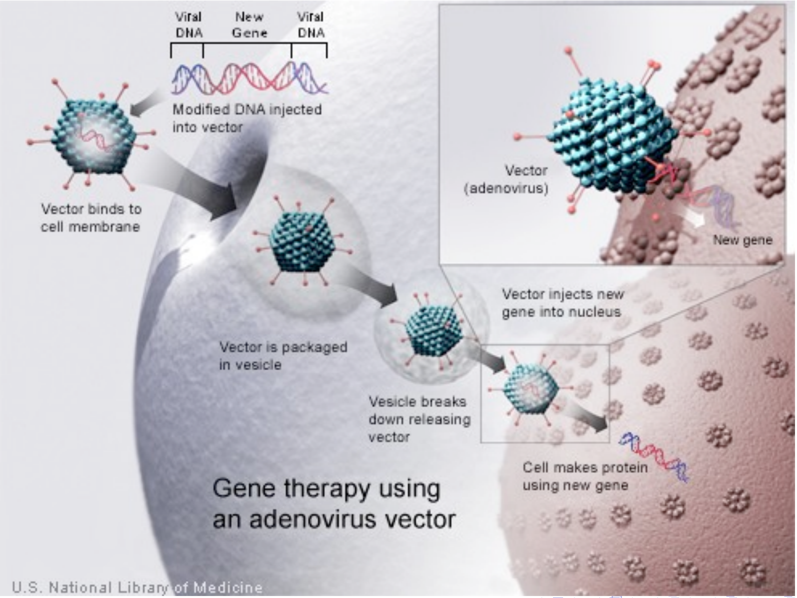
Transport actif sur les microtubules

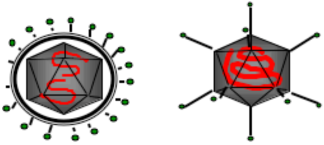
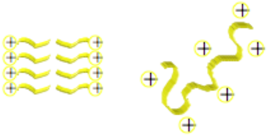
- Transport Intermittent (diffusion/transport actif)
- Cadre général pour étudier ces trajectoires intermittentes?
- Premier Temps de Passage Moyen (PTPM) et Probabilité qu'un virus atteigne un pore nucléaire?

Structure d'un virus



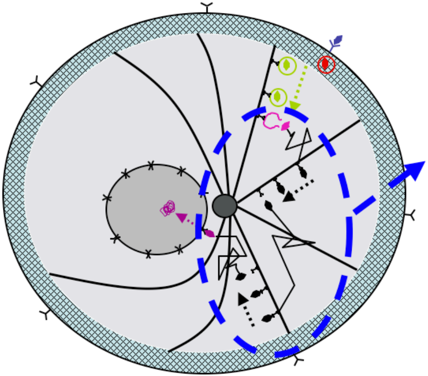
Vecteurs Viraux en Thérapie Génique



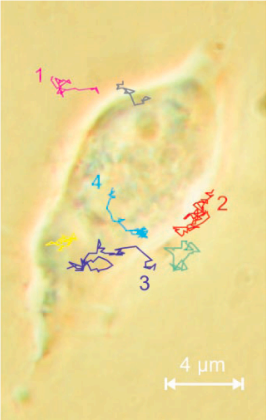
Vecteurs Viraux		Vecteurs Synthétiques
		
1-100	*efficacité in vitro* (gènes/cellule)	10^4-10^6
3 - 8	taille du génome (kbp)	> 150
30-100 nm	taille de la particule	variable

Peu efficaces!

Étapes précoces de l'infection virale



Déplacement libre du virus dans le cytoplasme



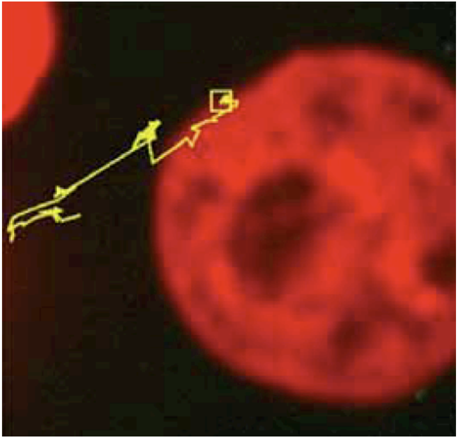
Peu de vecteurs synthétiques atteignent un pore nucléaire!

Organisation de la Présentation

- Modélisation des trajectoires virales
- Atteindre un pore nucléaire= Problème d' "échappée belle"
- Prise en compte de plusieurs pores

- **Modélisation des trajectoires virales**
- Atteindre un pore nucléaire= Problème d' "échappée belle"
- Prise en compte de plusieurs pores

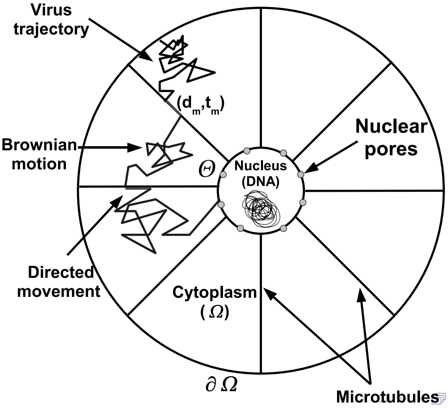
Trajectoires Virales: Biologie



- Mouvement intermittent (Diffusion $\Leftrightarrow$Transport actif)
- Transport actif grâce à des moteurs moléculaires le long des microtubules
- Les virus doivent atteindre un pore nucléaire

Dynamique Intermittente

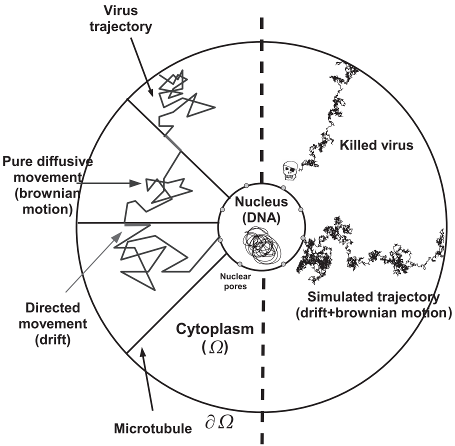
$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{x}} &= \sqrt{2D}\dot{\mathbf{w}} \text{ Virus Libre,}\\ \dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{V} \;\text{ Virus Transporté .}\end{aligned}$$



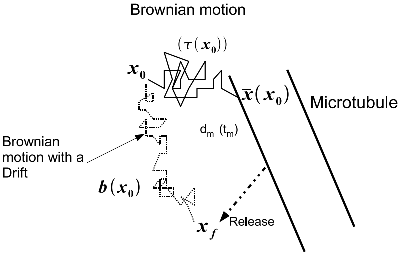
Dynamique de Langevin

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{b}(\mathbf{x}) + \sqrt{2D}\dot{\mathbf{w}}$$

+taux de dégradation $k(\mathbf{x})$



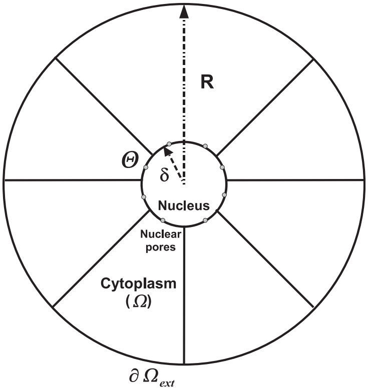
Premier temps de passage moyen (PTPM) de x_0 à x_f égal pour les trajectoires intermittente et homogénéisée



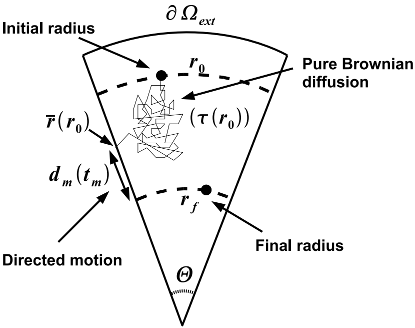
Pour une diffusion $D \ll 1$

$$\frac{||\mathbf{x_f} - \mathbf{x_0}||}{\mathbf{b}(\mathbf{x_0})} = \tau(\mathbf{x_0}) + t_m$$

Cellule radiale 2-dimensionnelle avec N microtubules uniformément distribuées ($\Theta = 2\pi/N$):



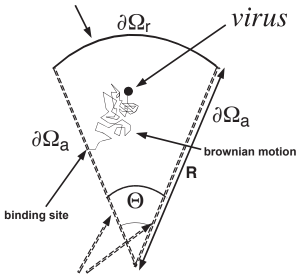
Étape fondamentale



Pour une diffusion $D \ll 1$

$$\frac{r_0 - r_f}{b(r_0)} = \frac{r_0 - (\bar{r}(r_0) - d_m)}{b(r_0)} = \tau(r_0) + t_m$$

$u(r,\theta)$=PTPM à un microtubule



Équation de Dynkin

$$\begin{aligned} D\Delta u(r,\theta) &= -1 \text{ in } \tilde{\Omega} \\ u(r,0)=u(r,\Theta) &= 0, \\ \frac{\partial u}{\partial r}(R,\theta) &= 0. \end{aligned}$$

Pour $\Theta << 1$

$$\tau(r_0) = \frac{1}{\Theta}\int_0^{\Theta} u(r_0,\theta)d\theta \approx r_0^2 \frac{\Theta^2}{12D}$$

Rayon Moyen d'Attache

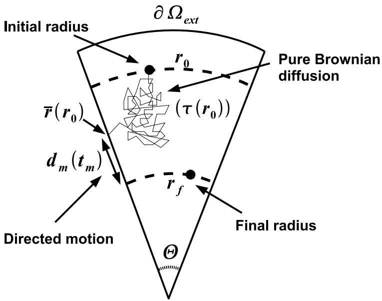
Équation de la chaleur

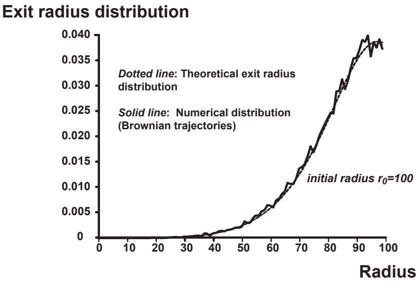
$$\begin{aligned} D\Delta p(r,\theta,t) &= \frac{\partial p}{\partial t}(r,\theta,t) \text{ in } \tilde{\Omega} \\ p(r,0,t) = p(r,\Theta),t &= 0, \\ \frac{\partial p}{\partial r}(R,\theta,t) &= 0. \end{aligned}$$

Distribution du rayon d'attache:
$\epsilon(r|r_0,\theta_0) = \int_0^\infty j(r,t|r_0,\theta_0)dt = -D\int_0^\infty \frac{\partial p}{\partial n}(r,t|r_0,\theta_0)dt.$

Rayon d'attache moyen:
$\bar{r}(r_0) = \frac{1}{\Theta}\int_0^\Theta \int_0^R r\epsilon(r|r_0,\theta_0)d\theta_0$

Test Contre des Simulations Browniennes et Asymptotique pour $\Theta \ll 1$





Pour $\Theta << 1$

$$\bar{r}(r_0) \approx r_0(1 + \frac{\Theta^2}{12})$$

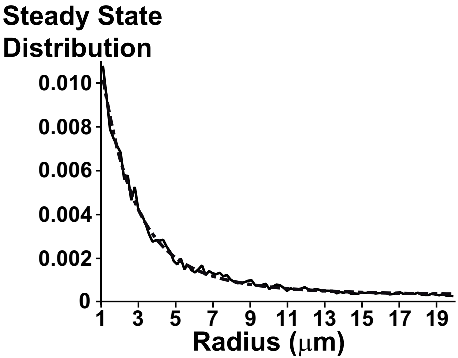
Dérive Effective: Test Contre des Simulations Browniennes

$$b(r_0) = \frac{r_0 - (\bar{r}(r_0) - d_m)}{\tau(r_0) + t_m} = \frac{d_m - r_0 \frac{\Theta^2}{12}}{t_m + r_0^2 \frac{\Theta^2}{12D}}.$$

$$\Phi(r) = \frac{d_m \sqrt{12Dt_m}}{t_m \Theta} \arctan\left(\frac{\Theta r}{\sqrt{12Dt_m}}\right) - \frac{D}{2} \ln\left(12Dt_m + r^2\Theta^2\right)$$

$$b(r_0) = \frac{r_0 - (\bar{r}(r_0) - d_m)}{\tau(r_0) + t_m} = \frac{d_m - r_0 \frac{\Theta^2}{12}}{t_m + r_0^2 \frac{\Theta^2}{12D}}.$$

$$\Phi(r) = \frac{d_m\sqrt{12Dt_m}}{t_m\Theta} \arctan\left(\frac{\Theta r}{\sqrt{12Dt_m}}\right) - \frac{D}{2}\ln\left(12Dt_m + r^2\Theta^2\right)$$



Probability et PTPM à un Pore Nucléaire dans une Cellule Radiale

$$
\begin{aligned}
P_n &\approx \frac{d_m}{d_m + K}\left(1 - \frac{K\delta\left(d_m\delta + Dt_m\right)}{12Dt_m d_m\left(d_m + K\right)}\Theta^2\right)\\
\tau_n &\approx \frac{K}{k\left(d_m + K\right)}\left(1 + \frac{\delta\left(d_m\delta + Dt_m\right)}{12Dt_m\left(d_m + K\right)}\Theta^2\right).
\end{aligned}
$$

avec $K = 2k_0\delta t_m \ln\left(\frac{1}{\epsilon}\right)$ et $\alpha = \left(1 + \frac{R+\delta}{d_m}\right)\frac{1}{24}$.

Probability et PTPM à un Pore Nucléaire dans une Cellule Radiale

$$P_n \approx \frac{d_m}{d_m + K}\left(1 - \frac{K\delta\left(d_m\delta + Dt_m\right)}{12Dt_m d_m\left(d_m + K\right)}\Theta^2\right)$$
$$\tau_n \approx \frac{K}{k\left(d_m + K\right)}\left(1 + \frac{\delta\left(d_m\delta + Dt_m\right)}{12Dt_m\left(d_m + K\right)}\Theta^2\right).$$

avec $K = 2k_0\delta t_m \ln\left(\frac{1}{\epsilon}\right)$ et $\alpha = \left(1 + \frac{R+\delta}{d_m}\right)\frac{1}{24}$.

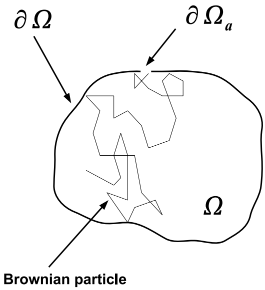
Avec les Paramètres Biologiques

$$P_n \approx 95\%$$
$$\tau_n \approx 3min.$$

sans dérive: $\tau_n \approx 15min.$

- Modélisation des trajectoires virales
- **Atteindre un pore nucléaire= Problème d' "échappée belle"**
- Prise en compte de plusieurs pores

Problème d'Échappée Belle



d=2 $\Rightarrow \epsilon = \frac{|\partial\Omega_a|}{|\partial\Omega|}$
d=3 $\Rightarrow \epsilon =$ rayon du trou

$$\epsilon \ll 1$$

Temps Moyen d'Échappée

$$\begin{cases} \tau^{2d} = |\Omega| \frac{ln\left(\frac{1}{\epsilon}\right)}{D\pi}, \\ \\ \tau^{3d} = \frac{|\Omega|}{4D\epsilon}. \end{cases}$$

M. J. Ward, J. B. Keller, *SIAM J. Appl. Math.* **53** (1993)
D. Holcman, Z. Schuss, *J. of Stat. Phys.* **117** (2004).

Probabilité P_n et PTPM τ_n à un Pore Nucléaire

Probabilité Conditionnelle:
$p(\mathbf{x}, t) = \int_\Omega Pr\{X(t) \in \mathbf{x} + d\mathbf{x} | X(0) = \mathbf{y}\} p_i(\mathbf{y}) d\mathbf{y}$

Équation de Fokker-Planck

$$\partial_t p = D\Delta p - \nabla \left(p \nabla b \left(\mathbf{x} \right) \right) - k \left(\mathbf{x} \right) p$$

conditions au bord: $p = 0$ sur $\partial\Omega_a$ (pores nucléaires) et
$J(\mathbf{x}, t).n_\mathbf{x} = \left(-D\nabla p(\mathbf{x}, t) + \mathbf{b}(\mathbf{x}) p(\mathbf{x}, t) \right).n_\mathbf{x} = 0$ sur $\partial\Omega - \partial\Omega_a$.

Probabilité P_n et PTPM τ_n à un Pore Nucléaire

<u>**Probabilité Conditionnelle**</u>:
$p(\mathbf{x}, t) = \int_\Omega Pr\{X(t) \in \mathbf{x} + d\mathbf{x} | X(0) = \mathbf{y}\} p_i(\mathbf{y}) d\mathbf{y}$

Équation de Fokker-Planck

$$\partial_t p = D\Delta p - \nabla \left(p \nabla b\left(\mathbf{x}\right)\right) - k\left(\mathbf{x}\right) p$$

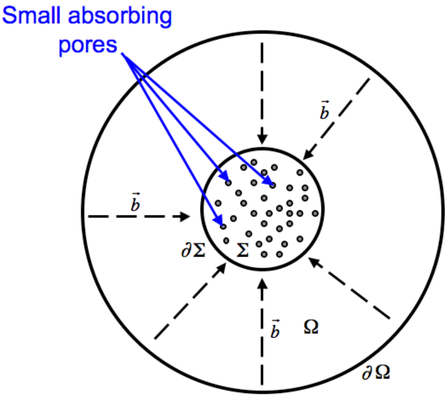
<u>**conditions au bord**</u>: $p = 0$ sur $\partial\Omega_a$ (pores nucléaires) et
$J(\mathbf{x}, t).n_\mathbf{x} = \left(-D\nabla p(\mathbf{x}, t) + \mathbf{b}(\mathbf{x}) p(\mathbf{x}, t)\right).n_\mathbf{x} = 0$ sur $\partial\Omega - \partial\Omega_a$.

P_n et τ_n

$$\begin{aligned} P_n &= 1 - \int_\Omega k(\mathbf{x}) \tilde{p}(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \\ \tau_n &= \frac{\int_\Omega \tilde{p}(\mathbf{x}) d\mathbf{x} - \int_0^\infty \int_\Omega k(\mathbf{x}) t p(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x} dt}{P_n} \end{aligned}$$

avec $\tilde{p}(\mathbf{x}) = \int_0^\infty p(\mathbf{x}, t) dt$

Asymptotiques de l'Échappée Belle: Hypothèses



- n petits pores $=\partial\Omega_a$
- $\frac{|\partial\Omega_a|}{|\partial\Omega|} = n\epsilon$, pour d=2, ou $n\pi\epsilon^2/|\partial\Omega|$, pour d=3, avec $\epsilon \ll 1$
- petit taux de dégradation $k \ll 1$
- $\mathbf{b} = -\nabla\Phi$, $\Phi(\mathbf{x}) = \Phi_0$ for $\mathbf{x} \in \partial\Omega_a$ (ex. dérive radiale avec un noyau au centre de la cellule)

Asymptotiques de l'Échappée Belle: Résultats

Résultats Asymptotiques en ϵ

$$\begin{cases} P_n = \dfrac{e^{-\frac{\Phi_0}{D}}}{f_d(\epsilon)\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}}k(\mathbf{x})d\mathbf{x}+e^{-\frac{\Phi_0}{D}}}, \\ \\ \tau_n = \dfrac{f_d(\epsilon)\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}}d\mathbf{x}}{f_d(\epsilon)\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}}k(\mathbf{x})d\mathbf{x}+e^{-\frac{\Phi_0}{D}}}, \end{cases}$$

$$f_2(\epsilon) = \frac{ln\left(\frac{1}{n\epsilon}\right)}{D\pi} \text{ et } f_3(\epsilon) = \frac{1}{4Dn\epsilon}$$

D. Holcman, *J. Stat. Phys.* **127** (2007)

Résultats Asymptotiques en ϵ

$$\begin{cases} P_n = \dfrac{e^{-\frac{\Phi_0}{D}}}{f_d(\epsilon)\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} k(\mathbf{x}) d\mathbf{x} + e^{-\frac{\Phi_0}{D}}}, \\[2em] \tau_n = \dfrac{f_d(\epsilon)\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}}{f_d(\epsilon)\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} k(\mathbf{x}) d\mathbf{x} + e^{-\frac{\Phi_0}{D}}}, \end{cases}$$

$$f_2(\epsilon) = \frac{ln\left(\frac{1}{n\epsilon}\right)}{D\pi} \text{ et } f_3(\epsilon) = \frac{1}{4Dn\epsilon}$$

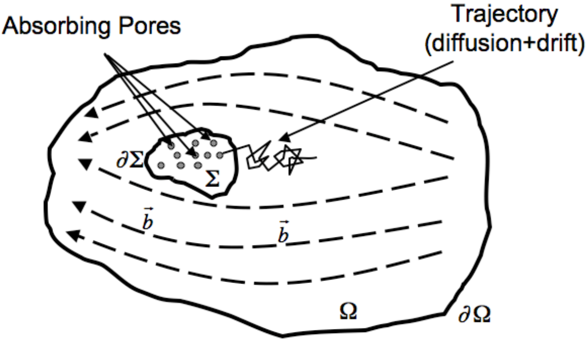
D. Holcman, *J. Stat. Phys.* **127** (2007)

Problème: formules plus valables pour beaucoup de trous!

- Modélisation des trajectoires virales
- Atteindre un pore nucléaire= Problème d' "échappée belle"
- **Prise en compte de plusieurs pores**

Schéma

fenêtres absorbantes distribuées sur une structure (noyau) Σ



Résultats Électrostatiques ($\mathbf{b} = \mathbf{0}$, $k = 0$)

$$\tau_n = \frac{\frac{1}{4Dn\epsilon}\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}}{\frac{1}{4Dn\epsilon}\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} k(\mathbf{x}) d\mathbf{x} + e^{-\frac{\Phi_0}{D}}} \Rightarrow \lim_{n\epsilon\to\infty, n\epsilon^2 \ll 1} \tau_n = 0$$

Résultats Électrostatiques ($\mathbf{b} = \mathbf{0}$, $k = 0$)

$$\tau_n = \frac{\frac{1}{4Dn\epsilon}\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}}d\mathbf{x}}{\frac{1}{4Dn\epsilon}\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}}k(\mathbf{x})d\mathbf{x} + e^{-\frac{\Phi_0}{D}}} \Rightarrow \lim_{n\epsilon\to\infty, n\epsilon^2\ll 1} \tau_n = 0$$

Résultats Électrostatiques pour $k = 0$ et $\mathbf{b} = \mathbf{0}$ (H.C. Berg and M. Purcell, **Biophys. J.** 20 (1977)) :

$$\tau_n = \frac{|\Omega|}{D}\left(\frac{1}{C_\Sigma} + \frac{1}{4N\epsilon}\right).$$

où C_Σ=capacitance du noyau
(pour une sphère de rayon $\delta \Rightarrow C_\Sigma = 4\pi\delta$).

Calcul de P_n et τ_n: étapes

$$
\begin{aligned}
P_n &= 1 - \int_\Omega k(\mathbf{x})\tilde{p}(\mathbf{x})d\mathbf{x} \\
\tau_n &= \frac{\int_\Omega \tilde{p}(\mathbf{x})d\mathbf{x} - \int_0^\infty \int_\Omega k(\mathbf{x})tp(\mathbf{x},t)d\mathbf{x}dt}{P_n}
\end{aligned}
$$

avec $\tilde{p}(\mathbf{x}) = \int_0^\infty p(\mathbf{x},t)dt$

- **étape 1** Équation de Fokker-Planck et fonction de Green
- **étape 2** Identité de Green
- **étape 3** Asymptotique en $\epsilon, k \ll 1$
- **étape 4** Système Linéaire
- **étape 5** Asymptotique pour $n \gg 1$

Étape 1: Équation de Fokker-Planck et fonction de Green

Équation de Fokker-Planck pour $\tilde{p}(\mathbf{x})$

$$D\Delta\tilde{p} - \nabla\left(\tilde{p}\nabla b\left(\mathbf{x}\right)\right) - k\left(\mathbf{x}\right)\tilde{p} = -p_i(\mathbf{x}).$$

conditions au bord: $\tilde{p} = 0$ sur $\partial\Omega_a = \bigcup_{i=1}^{n} \partial\Omega_i$ (pores nucléaires) et $\tilde{J}(\mathbf{x}).n_{\mathbf{x}} = 0$ sur $\partial\Omega - \partial\Omega_a$.
$\partial\Omega_a = n$ trous absorbants $\partial\Omega_i$ (rayon ϵ, centrés en $(\mathbf{x}_i)_{i=1}^{n}$ sur Σ)

Fonction de Green $\mathcal{N}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_0)$

$$D\Delta\mathcal{N}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_0) = -\delta_{\mathbf{x}_0}(\mathbf{x}),\ \ \mathbf{x} \in \Omega, \text{ et } D\frac{\partial\mathcal{N}}{\partial n}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_0) = -\frac{1}{|\partial\Omega|}\ \mathbf{x} \in \partial\Omega.$$

Étape 2: Identité de Green

$$\int_\Omega (D\Delta\tilde{p}(\mathbf{x}) - \nabla\cdot\mathbf{b}\tilde{p}(\mathbf{x}) - k\tilde{p}(\mathbf{x}))\,\mathcal{N}(\mathbf{x},\mathbf{x}_0) - D\Delta\mathcal{N}(\mathbf{x},\mathbf{x}_0)\tilde{p}(\mathbf{x})d\mathbf{x},$$

Identité de Green + Équations de l'étape 1 $\Rightarrow$

$$\begin{aligned}\int_\Omega (k(\mathbf{x})\tilde{p} - p_i(\mathbf{x}))\,\mathcal{N}(\mathbf{x},\mathbf{x}_0)d\mathbf{x} &= -\int_{\partial N_a} \tilde{\mathbf{J}}(\mathbf{x}).\mathbf{n}_\mathbf{x}\mathcal{N}(\mathbf{x},\mathbf{x}_0)d\mathbf{x} \\ &+ \int_\Omega \mathbf{b}(\mathbf{x}).\nabla\mathcal{N}(\mathbf{x},\mathbf{x}_0)\tilde{p}(\mathbf{x})d\mathbf{x} \\ &+ \frac{1}{|\partial\Omega|}\int_{\partial\Omega}\tilde{p}(\mathbf{x})d\mathbf{x} - \tilde{p}(\mathbf{x}_0)\end{aligned}$$

Étape 3: Asymptotiques en $\epsilon, k \ll 1$

- $\tilde{p}(\mathbf{x}) \approx C_\epsilon e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}}$ avec $\lim_{\epsilon \longrightarrow 0} C_\epsilon = +\infty$

  $\Rightarrow \frac{1}{|\partial\Omega|} \int_{\partial\Omega} \tilde{p}(\mathbf{x}) d\mathbf{x} + \int_\Omega \mathbf{b}(\mathbf{x}).\nabla\mathcal{N}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_0)\tilde{p}(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \approx C_\epsilon e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x_0})}{D}}$

- $\int_\Omega p_i(\mathbf{x})\mathcal{N}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) d\mathbf{x}$ indépendant de ϵ

Asymptotiques en $\epsilon, k \ll 1$

$$\int_{\partial N_a} \tilde{\mathbf{J}}(\mathbf{x}).\mathbf{n_x}\mathcal{N}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_0) d\mathbf{x} + \tilde{p}(\mathbf{x}_0) = C_\epsilon e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x}_0)}{D}}$$

$\mathbf{x}_0 = \mathbf{x}_i$, $1 \leq i \leq n$ + singularités:

- $\mathcal{N}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) = \frac{1}{2\pi D|\mathbf{x}-\mathbf{x}_i|} + \omega_{\mathbf{x}_i}(\mathbf{x})$ avec $\omega_{\mathbf{x}_i}$ une fonction régulière harmonique
- $\tilde{\mathbf{J}}(s = |\mathbf{x} - \mathbf{x}_i|).\mathbf{n}_s \approx \frac{g_0^i}{\sqrt{\epsilon^2 - s^2}}$

Syqtème Linéaire avec $n+1$ inconnues $\left(C_\epsilon, g_1^0, \ldots, g_n^0\right)$

$$\frac{\pi}{2D} g_0^i + 2\pi\epsilon \sum_{j=1, j\neq i}^{n} \mathcal{N}(\mathbf{x}_j, \mathbf{x}_i) g_0^j = C_\epsilon e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x}_i)}{D}}, \text{ for } 1 \leq i \leq n$$

$$2\pi\epsilon \sum_{i=1}^{n} g_0^i = 1 - C_\epsilon \int_\Omega k(\mathbf{x}) e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}.$$

$\mathbf{x}_0 = \mathbf{x}_i$, $1 \le i \le n$ + singularités:

- $\mathcal{N}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) = \frac{1}{2\pi D|\mathbf{x}-\mathbf{x}_i|} + \omega_{\mathbf{x}_i}(\mathbf{x})$ avec $\omega_{\mathbf{x}_i}$ une fonction régulière harmonique
- $\tilde{\mathbf{J}}(s = |\mathbf{x} - \mathbf{x}_i|).\mathbf{n}_s \approx \frac{g_0^i}{\sqrt{\epsilon^2 - s^2}}$

Syqtème Linéaire avec $n+1$ inconnues $\left(C_\epsilon, g_1^0, \ldots, g_n^0\right)$

$$\frac{\pi}{2D} g_0^i + 2\pi\epsilon \sum_{j=1, j\neq i}^{n} \mathcal{N}(\mathbf{x}_j, \mathbf{x}_i) g_0^j = C_\epsilon e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x}_i)}{D}}, \text{ for } 1 \le i \le n$$

$$2\pi\epsilon \sum_{i=1}^{n} g_0^i = 1 - C_\epsilon \int_\Omega k(\mathbf{x}) e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}.$$

$$P_n = 1 - C_\epsilon \int_\Omega k(\mathbf{x}) e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x} \text{ et } \tau_n = C_\epsilon \int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}$$

Étape 5: Asymptotique pour $n \gg 1$

somme des équations du système linéaire + équation de conservation:
$2\pi\epsilon \sum_{i=1}^{n} g_0^i = 1 - C_\epsilon \int_\Omega k(\mathbf{x}) e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}$

- $\frac{1}{n} \sum_{j=1, j\neq i}^{n} \mathcal{N}(\mathbf{x}_j, \mathbf{x}_i) \approx \frac{\int_{\partial\Sigma} \mathcal{N}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) d\mathbf{x}}{|\partial\Sigma|} \approx \frac{1}{DC_\Sigma}$
- $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x}_i)}{D}} \approx \frac{\int_{\partial\Sigma} e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}}{|\partial\Sigma|}$

Asymptotique de C_ϵ

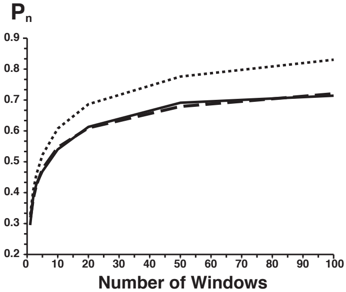
$$C_\epsilon = \frac{\frac{1}{4nD\epsilon} + \frac{1}{DC_\Sigma}}{\frac{\int_{\partial\Sigma} e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}}{|\partial\Sigma|} + \left(\frac{1}{4nD\epsilon} + \frac{1}{DC_\Sigma}\right) \int_\Omega k(\mathbf{x}) e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}}$$

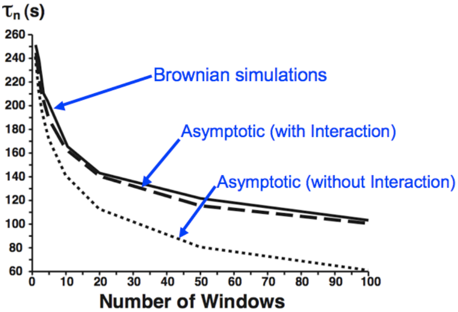
Probabilité P_n et PTPM τ_n

$$\begin{cases} P_n = \dfrac{\dfrac{\int_{\partial\Sigma} e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}}{|\partial\Sigma|}}{\left(\dfrac{1}{4nD\epsilon} + \dfrac{1}{DC_\Sigma}\right) \displaystyle\int_\Omega k(\mathbf{x}) e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x} + \dfrac{\int_{\partial\Sigma} e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}}{|\partial\Sigma|}}, \\ \\ \tau_n = \dfrac{\left(\dfrac{1}{4nD\epsilon} + \dfrac{1}{DC_\Sigma}\right) \displaystyle\int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}}{\left(\dfrac{1}{4nD\epsilon} + \dfrac{1}{DC_\Sigma}\right) \displaystyle\int_\Omega k(\mathbf{x}) e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x} + \dfrac{\int_{\partial\Sigma} e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} d\mathbf{x}}{|\partial\Sigma|}}. \end{cases}$$

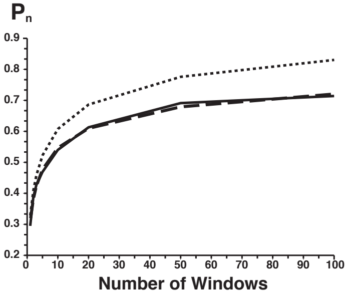
Sans Intéraction: $P_n = \dfrac{e^{-\frac{\Phi_0}{D}}}{\frac{1}{4nD\epsilon} \int_\Omega e^{-\frac{\Phi(\mathbf{x})}{D}} k(\mathbf{x}) d\mathbf{x} + e^{-\frac{\Phi_0}{D}}}$

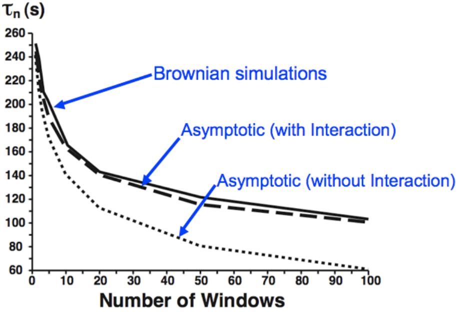
Surface du noyau recouverte par les pores= 2%





Surface du noyau recouverte par les pores= 2%





- PTPM avec 1 gros trou= $2 \times$ PTPM avec 100 trous
- Contributions biologiques relatives: $\frac{1}{DC_\Sigma} \approx 2 - 6 \times \frac{1}{4nD\epsilon}$ ($n = 1000 - 3000$, $1 - 3\%$ de la surface du noyau recouverte)

Conclusion

1. Efficacité virale: $P_n = 95\%$ et $\tau_n \approx 3min$
2. Sans dérive: $\tau_n = 15min \Rightarrow$ Transport actif efficace
3. PTPM avec 1 gros trou$=$ $2 \times$ PTPM avec 100 trous
4. Contributions biologiques relatives: $\frac{1}{DC_\Sigma} \approx 2 - 6 \times \frac{1}{4nD\epsilon}$

Conclusion Générale et Perspectives

- Premiers modèles stochastiques à l'échelle moléculaire des étapes précoces de l'infection virale
- Description de Langevin des trajectoires intermittentes virales avec calibration du terme de dérive
- Extension des résultats asymptotiques de l' "échappée belle" pour une dynamique (dérive+dégradation) et un domaine (plusieurs pores) généraux

Perspectives

- Calibration de la dérive dans une cellule 3-dimensionnelle?
- Impact de la position des pores sur le PTPM?
- Distribution du PTP (calcul des moments)?

FIN

lagache@biologie.ens.fr