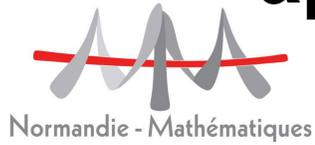


# Marches aléatoires branchantes appliquées à la maturation d'affinité des anticorps



Irene BALELLI

Université Paris 13

Laboratoire Analyse Géométrie et Applications

balelli@math.univ-paris13.fr

## Résumé

La maturation de l'affinité des anticorps est un processus clé de l'immunité adaptative. Il se déroule au sein des Centres Germinatifs (CGs), des micro-environnements spéciaux qui se forment suite à l'activation des cellules-B pendant une réponse immunitaire. Ici les cellules-B prolifèrent, mutent et se différencient. En même temps elles sont soumises à des mécanismes de sélection pour pouvoir produire des anticorps d'affinité croissante contre l'antigène présenté. L'objectif de l'étude est de concevoir et analyser un modèle mathématique du processus de mutation-division-sélection des cellules-B, afin de mieux comprendre comment les différents paramètres biologiques influencent la fonctionnalité du système. En particulier nous avons estimé par des méthodes probabilistes les temps caractéristiques pour atteindre une certaine configuration (voir un ensemble) de traits des cellules-B en fonction des types de mutation autorisés.

## 1. Hypothèses de modélisation et objectifs

### Hypothèses :

- Deux classes d'acides aminés : 0 ou 1.
- Traits des cellules-B et de l'antigène : chaînes binaires de longueur  $N$  fixé.
- Mutation : marche aléatoire sur  $\mathcal{H}_N := \{0, 1\}^N$  suivant certaines règles de saut.
- Affinité :  $N -$  distance de Hamming entre cellule-B et antigène.

### Objectifs :

- Calculer les temps caractéristiques d'exploration de  $\mathcal{H}_N$ .

## 2. Modèles de mutation simple

**Mutation ponctuelle simple.** À chaque pas, un acide aminé choisi au hasard change sa classe d'appartenance. Le résultat est une marche aléatoire simple sur l'hypercube  $N$ -dimensionnel. Nous indiquons avec  $\mathcal{P}$  sa matrice de transition.

**Mutation d'une chaîne de  $k$  acides aminés.** À chaque pas, nous choisissons au hasard un bloc de  $k$  acides aminés,  $k \leq N$ , et nous leur changeons leur classe d'appartenance respective. Le graphe résultant est divisé en  $2^{k-1}$  composantes connexes, chacune ayant structure d'hypercube  $(N - (k - 1))$ -dimensionnel.

**Mutation de 1 ou 2 acides aminés, dépendante de l'affinité.** À chaque pas  $n$ , la taille de la mutation  $k_n$  dépend de la distance de Hamming  $D_n$  entre la chaîne représentante la cellule-B et celle correspondante à l'antigène :

$$k_n = \begin{cases} 1 & \text{si } D_n \leq 1 \\ 2 & \text{si } D_n > 1 \end{cases}$$

**Mutations ponctuelles multiples.** À chaque pas, avec une probabilité  $1/k$ , nous effectuons  $i$  mutations ponctuelles simples indépendantes,  $1 \leq i \leq k \leq N$ . Nous indiquons avec  $\mathcal{P}^{(k)}$  la matrice de transition correspondante,  $\mathcal{P}^{(k)} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \mathcal{P}^i$

## 3. Temps de premier passage

Soit  $\bar{d}$  la distance de Hamming initiale entre cellule-B et antigène. Nous avons déterminé des formules explicites pour estimer le temps nécessaire pour parcourir cette distance.

TABLE 1: Estimations des temps de premier passage.

Modèle	Esperance Temps de Premier Passage
Mutations ponctuelle simple	$H(\bar{d}) = \sum_{d=0}^{\bar{d}-1} \frac{\sum_{j=1}^{N-1-d} C_{N-d}^{d+j} + 1}{C_{N-1}^d} \sim 2^N$ pour $N$ assez grand
Mutation chaîne de longueur $k$	$H(\bar{d}) = \sum_{d=0}^{\bar{d}-1} \frac{\sum_{j=1}^{N-k-d} C_{N-(k-1)}^{d+j} + 1}{C_{N-k}^d} \sim 2^{N-(k-1)}$ pour $N$ assez grand si $\bar{x}_1, \bar{x} \in$ même composante connexe ; $+\infty$ sinon
Mutation de 1 ou 2 acides aminés	$\sim 2^{N-1}$ , pour $N$ assez grand
Mutations ponctuelles multiples	$\bar{T}_N^{(k)}(\bar{d}) = \sum_{l=2}^{2^N} \mu_l^{(k)} - \frac{1}{2^N C_N^{\bar{d}}} \sum_{l=2}^{2^N} \mu_l^{(k)} R_N(l, \bar{d})$

## 4. Simulations numériques

Le temps de premier passage est influencé par la distance de Hamming initiale et par le nombre de mutations ponctuelles indépendantes autorisées à chaque pas. Le meilleur résultat est obtenu pour  $k = N$ , sauf dans le cas  $d = 1$ . Les courbes correspondantes à  $d = 5$  et  $d = 10$  (Figure à droite) sont très proches : ce phénomène est vrai pour tout  $d > 1$ .

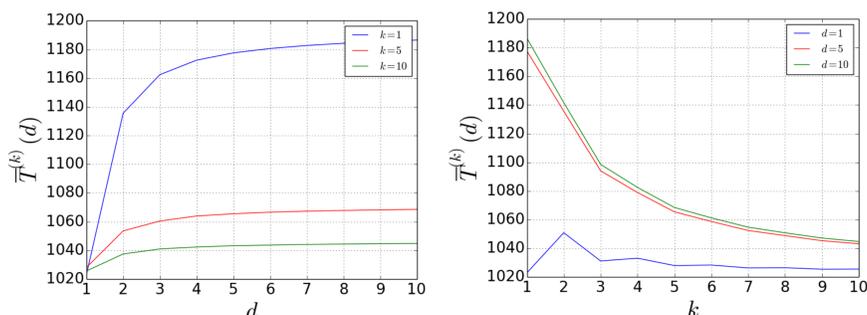


FIGURE 1: Dépendance de  $\bar{T}_N^{(k)}(d)$  par rapport à  $d$  et  $k$  respectivement.

## 5. Modèles de mutation et division, avec coalescence

À  $t = 0$  un nœud arbitraire est marqué comme étant actif. À chaque pas  $t$ , chaque nœud actif choisit deux voisins, indépendamment et avec remise, qui deviennent actifs à  $t + 1$ . Nous ne nous intéressons pas au nombre de fois qu'un nœud est choisi pour devenir actif. Nous aboutissons à une marche aléatoire branchante avec coalescence sur  $\mathcal{H}_N$ .

### Notation 1.

Soit  $S_t$  l'ensemble des nœuds actifs à l'instant  $t$ ,  $|S_t|$  sa taille.

### Notation 2.

Nous indiquons avec BRW- $\mathcal{M}$  la marche aléatoire branchante sur un graphe dont la matrice de transition est  $\mathcal{M}$ .

## 6. Temps de recouvrement partiel

### Théorème 1. Temps de recouvrement partiel pour BRW- $\mathcal{P}$

Il existe un temps  $T$  tel que  $T = \mathcal{O}(N)$  et  $|S_T| \geq 2^{N-r}$ , avec  $r > \frac{N^2 e^{-2} + N - 2}{N e^{-2} + N - 2}$ .

### Théorème 2. Temps de recouvrement partiel pour BRW- $\mathcal{P}^{(k)}$

Il existe un temps  $T$  tel que  $T = \mathcal{O}(N)$  et  $|S_T| \geq \delta 2^N$ , avec  $\delta \leq 1/2$ .

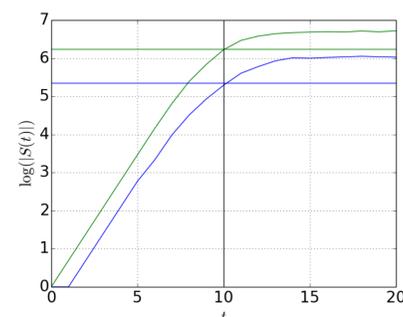


FIGURE 2: Simulation numérique de BRW- $\mathcal{P}$  (bleu) et BRW- $\mathcal{P}^{(7)}$  (vert) pour  $N = 10$ . La droite verticale correspond à  $t = N$ . Les droites horizontales représentent le pourcentage théorique de nœuds recouverts en un temps  $\mathcal{O}(N)$  pour BRW- $\mathcal{P}$  (bleu) et BRW- $\mathcal{P}^{(7)}$  (vert) respectivement. La vitesse du recouvrement est exponentielle jusqu'à atteindre la taille indiquée par les Théorèmes 1 et 2 pour BRW- $\mathcal{P}$  et BRW- $\mathcal{P}^{(k)}$  respectivement.

## 7. Modèle de mutation-division-sélection avec multiplicité

Le processus commence avec  $z_0$  cellules-B identiques ayant distance de Hamming  $h_0$  de l'antigène cible : la population initiale du CG. À chaque instant, chaque cellule-B dans le CG peut se diviser avec taux  $r_{div}$ , mourir avec taux  $r_d$  et être soumise à sélection avec taux  $r_s$ . Un seuil est fixé pour la sélection positive. Les cellules négativement sélectionnées meurent, celles qui sont positivement sélectionnées sortent du CG.

### Théorème 3. Probabilité d'extinction dans CG

Soit  $\eta_{z_0}$  la probabilité d'extinction de la population du CG, où  $z_0$  est le nombre initial de cellules-B dans le CG.

- si  $r_s \geq 1 - \frac{1}{(1-r_d)(1+r_{div})}$ , alors  $\eta_{z_0} = 1$
- sinon  $\eta_{z_0} = \eta^{z_0} < 1$  où  $\eta < 1$  est le plus petit point fixe de  $F(s) := p_0 + p_1 s + p_2 s^2$ , avec :
  - $p_0 := r_d + (1 - r_d)(r_s(1 - r_{div}) + r_{div} r_s^2)$
  - $p_1 := (1 - r_d)((1 - r_{div})(1 - r_s) + 2r_{div} r_s(1 - r_s))$
  - $p_2 := r_{div}(1 - r_d)(1 - r_s)^2$

## Références

- [1] C. Dutta, G. Pandurangan, R. Rajaraman and S. Roche, Coalescing-branching random walks on graphs. In : Proceedings of the twenty-fifth annual ACM symposium on Parallelism in algorithms and architectures. ACM, 2013. p. 176-185.
- [2] J. M. Gershoni, A. Roitburd-Berman, D. D. Siman-Tov et al., Epitope mapping. BioDrugs, 2007, vol. 21, no 3, p. 145-156.
- [3] T. E. Harris, The theory of branching processes, Springer-Verlag, 1963
- [4] L. Lovász, Random walks on graphs : A survey. Combinatorics, Paul erdos is eighty, 1993, vol. 2, no 1, p. 1-46.
- [5] M. Meyer-Hermann, E. Mohr, N. Pelletier et al., A theory of germinal center B cell selection, division, and exit. Cell reports, 2012, vol. 2, no 1, p. 162-174.