

# Modélisation de réactions biochimiques

Patrick AMAR

15/01/2021

TER Simulation stochastique



# **Modélisation discrète stochastique**

## **Algorithme de Gillespie**



## Caractéristiques

- ▶ Modélise le temps par des réels et les quantités de réactants par des entiers (modèle continu/discret)
- ▶ Suppose à tout moment un mélange homogène
- ▶ Localisation dans l'espace non prise en compte (*tube à essai*)
- ▶ Calcul *stochastique*



## Algorithme de Gillespie

- ▶ N espèces moléculaires :  
 $\{S_1, \dots, S_N\}$
- ▶ M réactions chimiques  $\{R_1, \dots, R_M\}$   
avec leur cinétiques  $\{c_1, \dots, c_M\}$
- ▶ Vecteur d'état dynamique  
 $X(t) = (X_1(t), \dots, X_N(t))$  avec  $X_i(t)$   
nombre de molécules de l'espèce  $S_i$   
à l'instant  $t$
- ▶ Simulation stochastique ***exacte***



## “Propensions”

### Réaction bimoléculaire



- ▶ probabilité qu'elle se produise pendant  $dt$  :

$$P(n, dt) = h_n c_n dt \text{ avec } h_n = \alpha[A][B]$$

- ▶  $a_n = h_n c_n$  est la *propension* de la réaction
- ▶  $h_n = \alpha[A]$  pour une réaction mono moléculaire.



## Quand ? (First Reaction Method)

- ▶ Variable aléatoire de distribution :

$$ae^{-at}$$

(loi de Poisson de paramètre  $a$ )

- ▶ Avec *rand* uniforme sur  $[0, 1]$

$$\tau = -\log(rand)/a$$

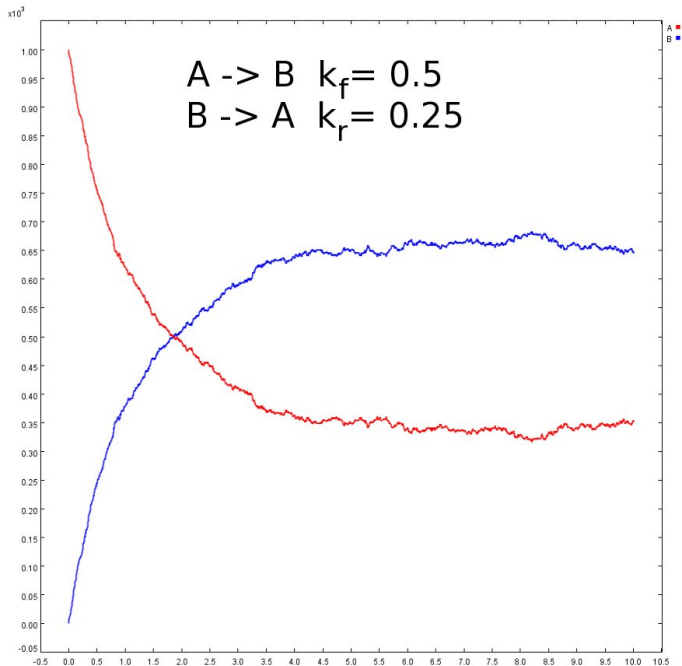


## Quelle réaction ?

- ▶ Calculer la date de toutes les réactions :  $\{\tau_1, \dots, \tau_M\}$
- ▶ Déclencher la première :  
 $R_i$  tq  $\tau_i = \inf (\tau_1, \dots, \tau_M)$   
décrémenter les réactants dans  $X(t)$   
incrémenter les produits dans  $X(t)$
- ▶ Avancer le temps :  $t = t + \tau_i$



# Example SSA



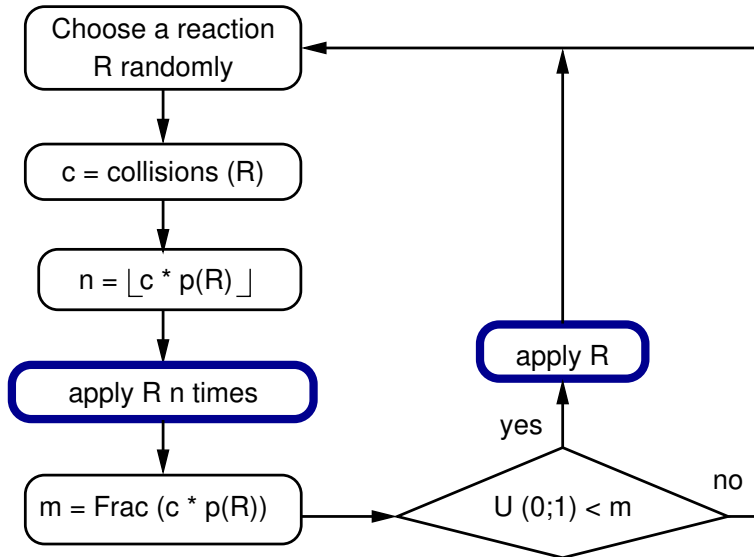


## Optimisation : *tau leaping*

- ▶ Méthode exacte  $\implies$  trop de calculs !
- ▶ Méthode approchée : avancer par pas de durée  $\tau$  où plusieurs réactions peuvent se produire
- ▶ *Bonne approximation* : choisir  $\tau$  assez petit pour que les propensions changent *peu*
- ▶ Difficile à mettre en oeuvre avec des réactions de vitesses très différentes.
- ▶ Problèmes potentiels de concentrations *négatives* durant un saut...



# HSIM SSA



# HSIM SSA

$$\text{collisions}(A \rightarrow P) \triangleq \#A$$

$$\text{collisions}(A + B \rightarrow P) \triangleq \frac{\alpha}{V} \begin{cases} \#A \cdot \#B & \text{if } A \neq B \\ \#A \cdot (\#A - 1)/2 & \text{otherwise.} \end{cases}$$

Where

- ▶  $V$  is the cell volume in  $\mu^3$
- ▶  $\alpha = 7.4 \cdot 10^{-7}$



# **Modélisation discrète stochastique**

**“Entité-centrée”**



# Caractéristiques

- ▶ Modélise le temps par **pas** et les quantités de réactants par des entiers (modèle discret/discret)
- ▶ Localisation dans l'espace prise en compte (discrete ou continue)
- ▶ Calcul *stochastique*



# Caractéristiques

- ▶ Pas de lois globales imposées
- ▶ Modélise un *mécanisme* moléculaire
- ▶ Modélisation *bottom up* :  
le comportement macroscopique  
*émerge* du calcul microscopique  
(interactions à l'échelle moléculaire)



# HSIM : Système hybride

- ▶ *entités* représentant les molécules
  - ▶ position dans l'espace
  - ▶ taille et type (espèce biochimique)
- ▶ Diffusion des molécules selon un mouvement *brownien*
- ▶ Reaction entre molécules :  
changement d'espèce biochimique.



## Diffusion et mouvement brownien

Déplacement d'une particule durant un intervalle de temps  $t$  selon un vecteur  $r$

- moyenne du déplacement :  $\langle r \rangle = 0$
- moyenne du déplacement au carré :

$$\langle |r|^2 \rangle = 6Dt$$

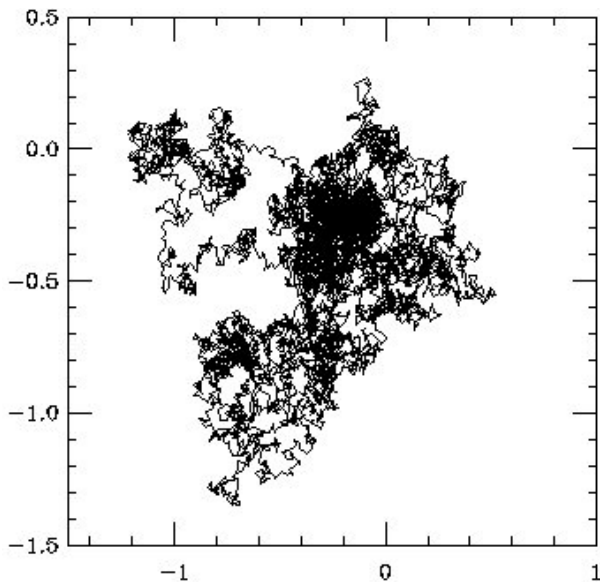
$D$  : constante de diffusion

facteur 6 : dimensionnalité (2×3D)





## Exemple de mouvement brownien



# Marche aléatoire et mouvement brownien

- ▶ Après  $N$  étapes de déplacement (distance  $a$ , temps  $\tau$ , direction aléatoire,  $\|\vec{n}_i\| = 1$ )

$$\vec{r} = a\vec{n}_1 + a\vec{n}_2 + \dots + a\vec{n}_N$$

- ▶ Carré de la distance parcourue :

$$|\vec{r}|^2 = a^2 (\vec{n}_1 + \vec{n}_2 + \dots + \vec{n}_N)^2$$

$$|\vec{r}|^2 = Na^2 + a^2 \sum_{i \neq j} \vec{n}_i \cdot \vec{n}_j$$

- ▶ comme  $\langle \vec{n}_i \cdot \vec{n}_j \rangle = 0$

$$\langle |\vec{r}|^2 \rangle = Na^2$$



## Marche aléatoire et mouvement brownien

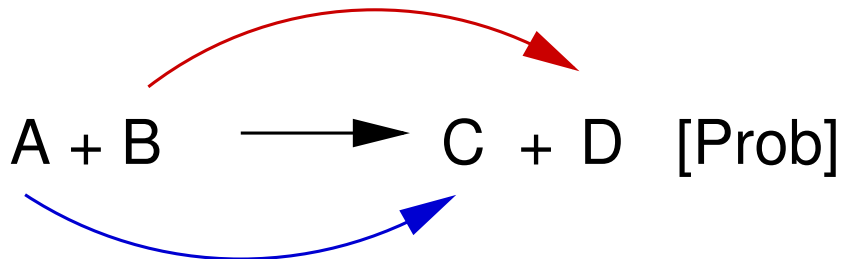
Temps écoulé après  $N$  étapes :  $t = N\tau$

$$\langle |r|^2 \rangle = \frac{a^2}{\tau} t$$

$\Rightarrow$  mouvement brownien, constante de diffusion  $D = a^2/6\tau$

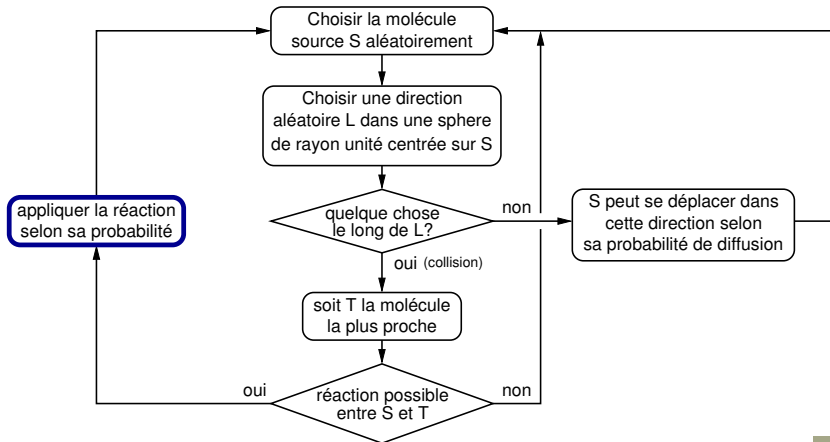


# HSIM : Règles d'évolution



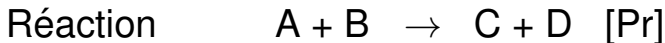
# HSIM : Algorithme

Une étape de simulation consiste à traiter une et une seule fois toutes les molécules présentes



# Règles d'évolution

## Règles de base :



## Cas particuliers :

