

# **Phénomènes stochastiques : quelques idées physiques**

O.Radulescu

# **Le stochastique en biologie moléculaire**

L'origine supposée du bruit en biologie moléculaire est la nature particulière des interactions.

Les processus moléculaires ont lieu dans un volume petit (le noyau, les ribozomes pour les eucaryotes, la proximité de l'ADN pour le procaryotes).

Ces processus impliquent des interactions protéine/protéine (complexes et soumises à des perturbations aléatoires)

# Exemples

- transcriptionels
  - di ou multimérisation,
  - attachement,
  - répression,
  - activation,
  - remodelage de la chromatine,
  - polymérisation,
  - moteurs moléculaires
- traductionels
  - attachement,
  - synthèse protéique,
  - repliement
- réactions biochimiques du métabolisme

Les nombres de molécules des différentes espèces sont des variables aléatoires.

En aval des régulations elles sont supposées du type Poisson (analogie avec les files d'attente?)

D'autres lois : binomiale négative.

## Observations expérimentales

- Nombres de copies petits et fluctuants dans eucaryotes: 50% des gènes de *S.Cerevisae* (levure) sont exprimés à moins de un exemplaire en moyenne par cellule. La transcription est intermittente.
- Bistabilité des procaryotes: Le bacteriophage  $\lambda$  de *E.Coli* peut exister en deux états différents: lytique (multiplication du virus) et lysogénique (virus dormant). Les deux états se distinguent par l'expression de gènes différents (*cro* et *ci*) dont les statistiques cellule par cellule sont disponibles.
- Évolution des distributions empiriques de *relA* dans des fibroblastes suite à l'induction par interleukine-1.

## Trois questions physiques

Le bruit, est-il source d'information?

Le bruit, est-il indispensable au fonctionnement?

Comment se propage le bruit dans les cascades des régulations?

# Bruit source d'information

Description : processus de Markov à sauts  $X(t) \in \mathbb{Z}_+^n$

- Ensemble de sauts  $S = \{\theta_i, i = 1, k\} \subset \mathbb{Z}^n$   
(colonnes de la matrice stoechiométrique)
- Paramètres infinitésimaux

$$q_{X, X+\theta_i} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} \mathbb{P}[X(t+\tau) = X+\theta_i | X(t) = X]$$

De façon équivalente: temps d'attente  $\exp(\lambda(X))$ ,  
loi de sortie loi discrète  $P_i(X)$  sur  $S$ .

$$[\lambda(X)]^{-1} = \sum_i q_{X, X+\theta_i}, \quad P_i(X) = \lambda(X) q_{X, X+\theta_i}$$

# Approximation de diffusion

Vecteur de concentrations  $x = X/V$

$q_{X, X+\theta_i} = V f_i(x)$ ,  $f_i(x)$  vitesse de réaction

entre  $t$  et  $t + dt$  le nombre de réactions  $i$  est une variable de Poisson de paramètre  $\Lambda = V f_i(x) dt$ . l'approximation de diffusion consiste de l'approcher par une variable normale  $\mathcal{N}(\Lambda, \Lambda)$ . les réactions sont considérées indépendantes.

$$x(t + dt) = x(t) + F(x)dt + \frac{1}{\sqrt{V}} \sum_i \sqrt{f_i(x)} dB_i$$

où  $F(x) = \sum_i \theta_i f_i(x)$

dynamique déterministe

$$\frac{dx}{dt} = F(x) = \sum_i \theta_i f_i(x)$$

## Idées physiques

En linéarisant autour de l'équilibre, on peut espérer que les fluctuations renseignent sur le jacobien de  $F$  : près de stationnarité les fluctuations sont plus importantes dans les directions lentes (Ornstein-Uhlenbeck).

Question : que peut-on dire dans le cas du quasi-équilibre (perturbations singulières)?

Peut-on proposer des cibles intéressants en fluorescence?



# Bruit indispensable

Systèmes multistables, exemple  $\lambda$ -phage. On peut calculer le temps de passage spontané d'un état à un autre. En fait, situation sans beaucoup d'intérêt car le phage commute sous stress uniquement.

Peut-on trouver des situations où la multistabilité est présente et le bruit facilite le fonctionnement? Simulation stochastique de grands réseaux, recherche d'états métastables.

# Bruit dans les cascades de régulation

Modèles d'expression de gènes "dispensables" dans la levure.

Ces gènes sont exprimés en nombre très faible de copies (la transcription est un processus de Poisson de faible intensité).

Quel est l'effet des non-linéarités dans les cascades de régulation?

