



Festival d'**astronomie** de Fleurance



Ferme des étoiles

Le Hasard en Biologie

B. Laforge

LPNHE – ILP

Université Pierre et Marie Curie-Paris 6



Pourquoi parler de hasard en biologie ?

• **UNE PROBLÉMATIQUE THÉORIQUE :**

- La biologie est basée sur une théorie de l'information (déterministe) et sur la contingence (l'accident externe qui provoque la variation)
- Les lois de la physique au niveau microscopique sont intrinsèquement aléatoires

La biologie est-elle compatible avec les lois de la physique ?

Existent-ils des lois spécifiques au vivant ?

• **DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES QUI QUESTIONNENT LE MODÈLE DU PROGRAMME GÉNÉTIQUE :**

- L'expression aléatoire (stochastique) des gènes est une réalité expérimentale.

Comment l'intégrer à notre manière de comprendre la biologie ?

Comment les phénomènes aléatoires peuvent-ils conduire à des systèmes reproductibles ?

Peut-on réconcilier notre manière de concevoir physique et biologie ?

Ingrédients fondamentaux

déterminisme :

cause  *effet certain*

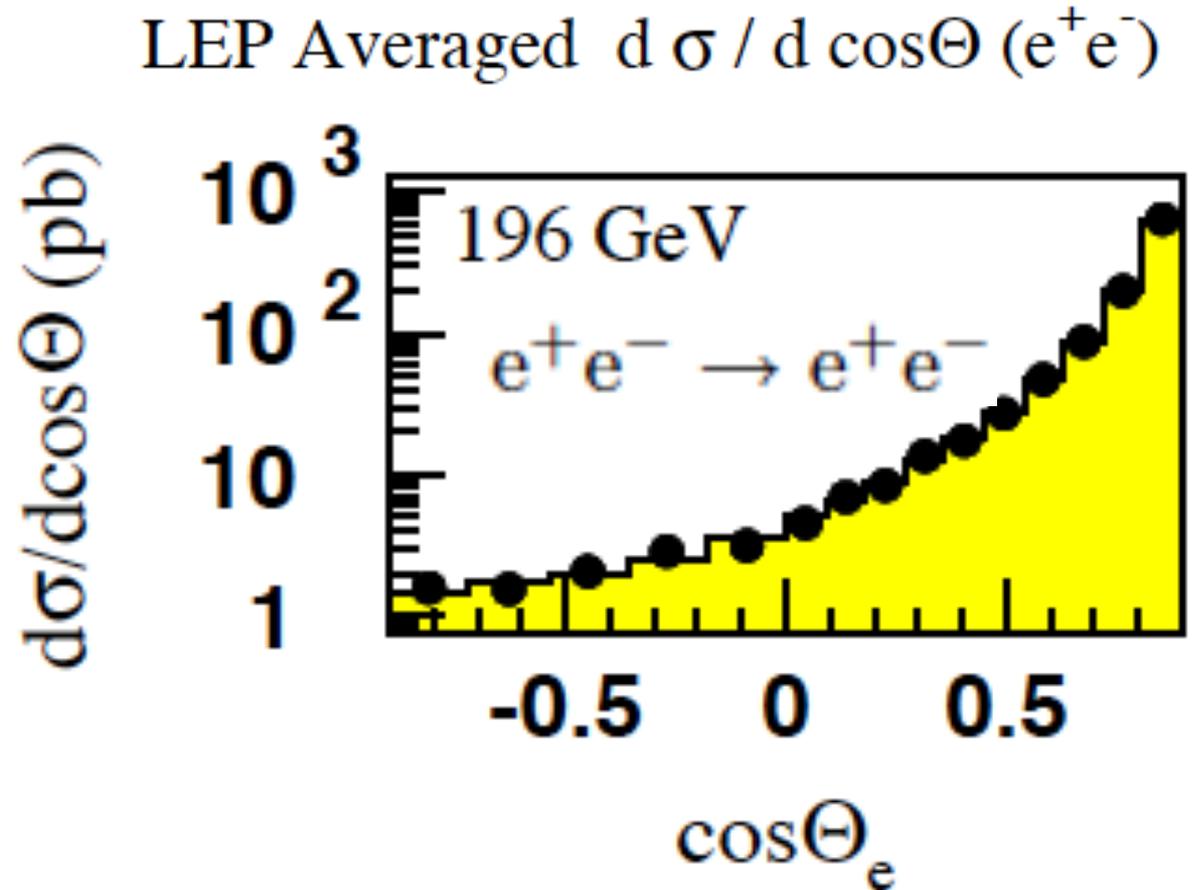
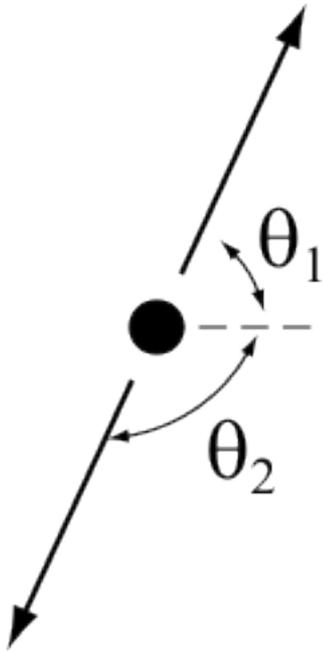
probabilisme :

cause  *effet probable*
($0 < \text{probabilité} < 1$)

reproductibilité statistique

La réalité microscopique

1 exemple : collision électron-positon au LEP (voir la conférence de Michel Spiro)

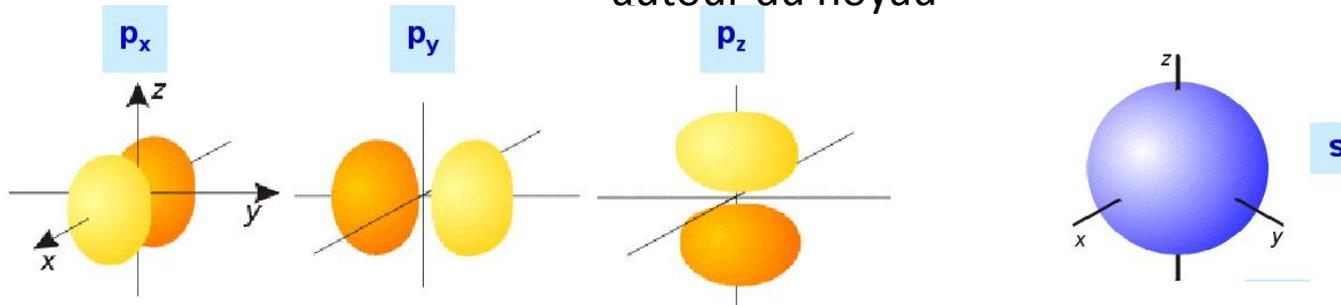


Personne ne sait prédire le résultat d'une collision mais la théorie quantique prédit la densité de probabilité

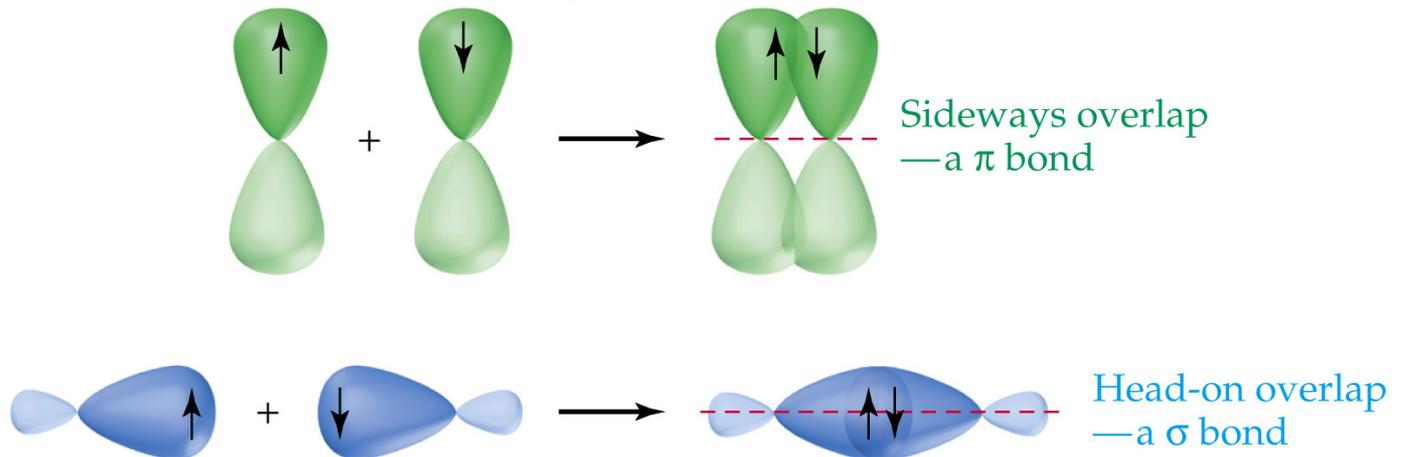
La réalité microscopique

Cette réalité stochastique existe également au niveau des atomes et des molécules

Densité de probabilité de présence des électrons
autour du noyau

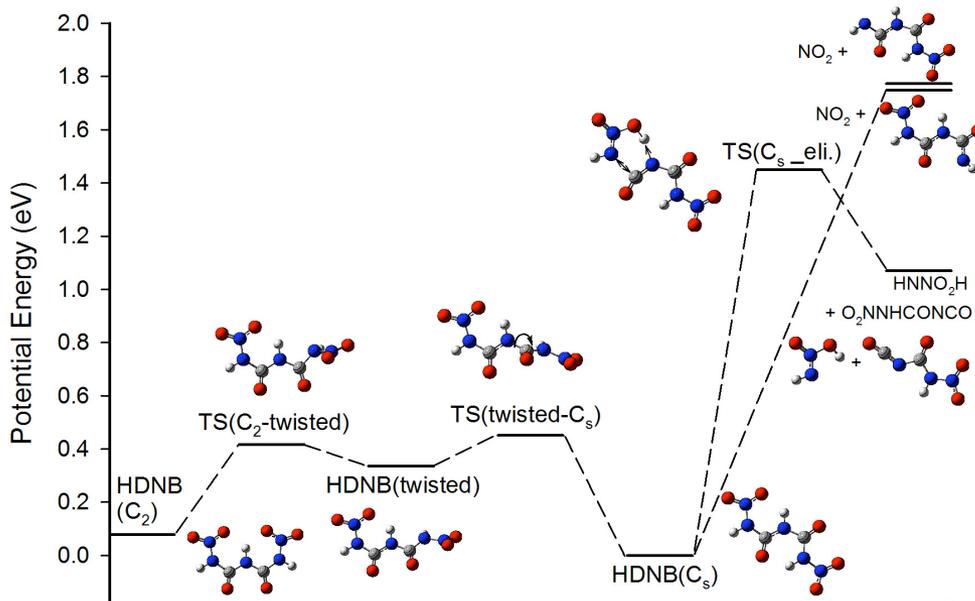


Formation des liaisons chimiques



La réalité microscopique

Cette réalité stochastique existe également au niveau des atomes et des molécules donnant lieu à des probabilités plus ou moins grande de conformation et de dissociation



Pour les ensembles de molécules, s'ajoutent les fluctuations thermiques (collisions avec les autres molécules et atomes du milieu et échanges d'énergie)



Structures dynamiques
Variations
Hétérogénéité

Schrodinger (What is life, 1944)

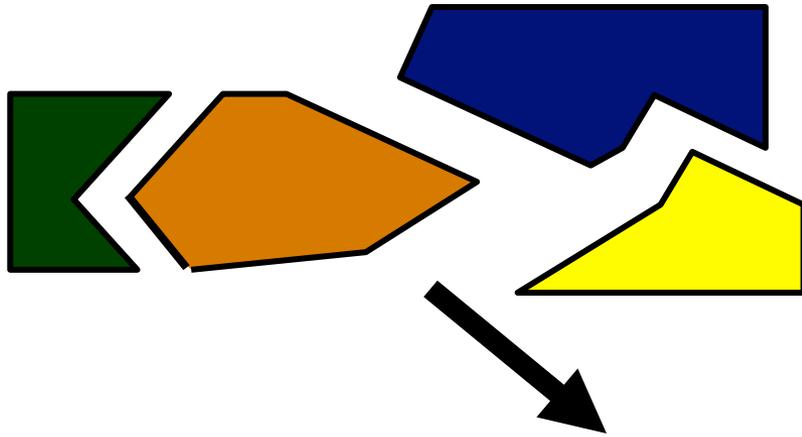
- En Physique : principe «d'ordre à partir du désordre»

- En Biologie : principe «d'ordre à partir de l'ordre»

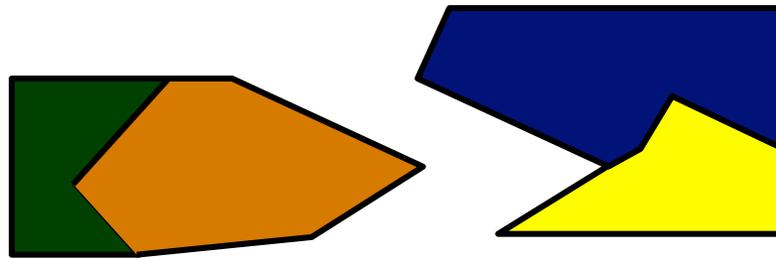
→ Cristal apériodique === ADN

**Comment l'information génétique
codée dans les gènes est-elle
transformée en un phénotype
pendant l'ontogenèse ?**

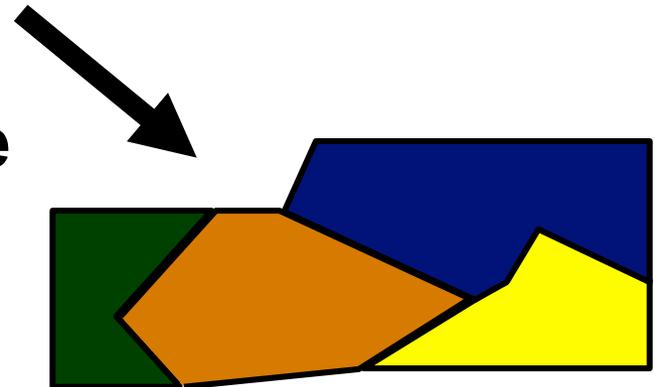
Stéréospécificité



(D'après JJ. Kupiec)



**Une seule structure possible
à partir d'un ensemble de
molécules**



Phénotype



Organes

Tissus

Cellules

Composants

Molécules

Génotype

*Chaque niveau est
produit par l'intégration
des interactions
spécifiques du niveau
inférieur*

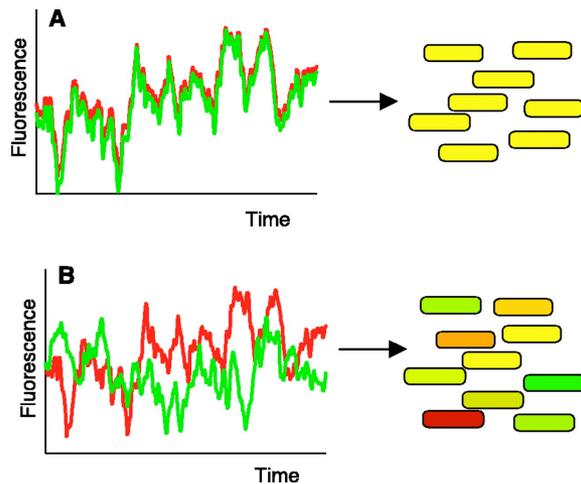
**Réductionnisme génétique
(Monod, 1970)**

La réalité biologique

Expression stochastique des gènes dans une cellule unique

M. B. Elowitz, A. J. Levine, E. D. Siggia, P. S. Swain
Science, 297,1183 (2002)

Population clonale de bactéries *E. Colie* dans un milieu homogène

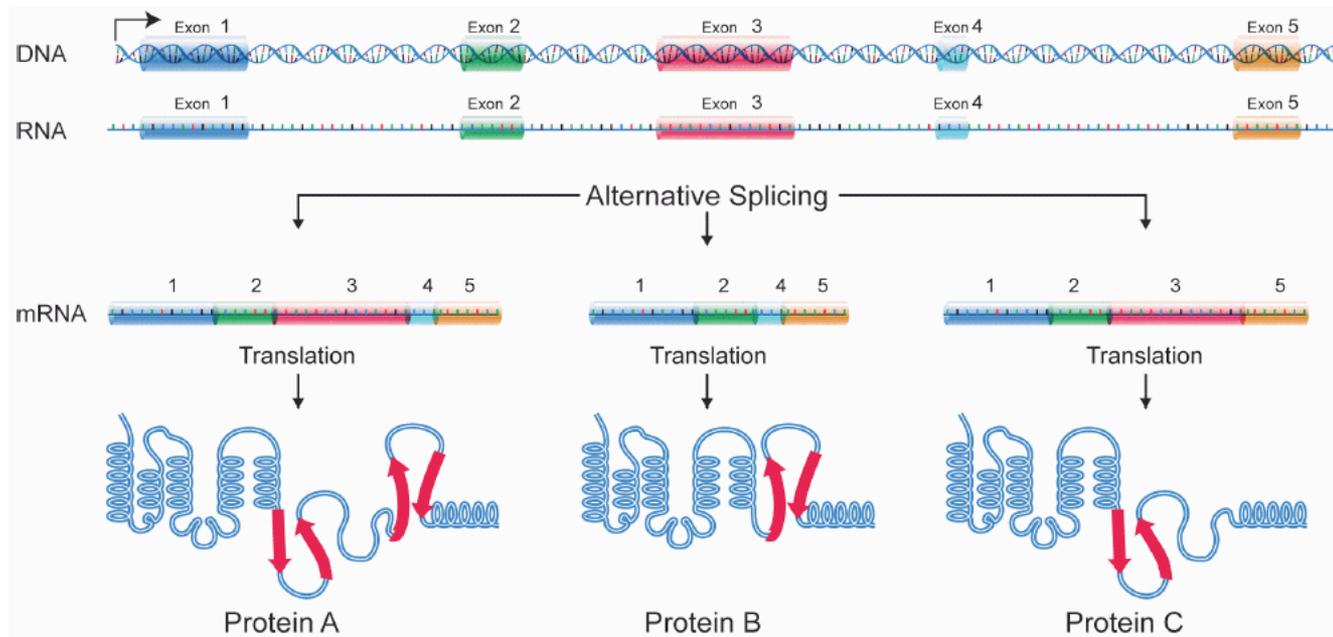


Donc le génotype ne contrôle pas tout ! La stéréospécificité ne suffit pas !

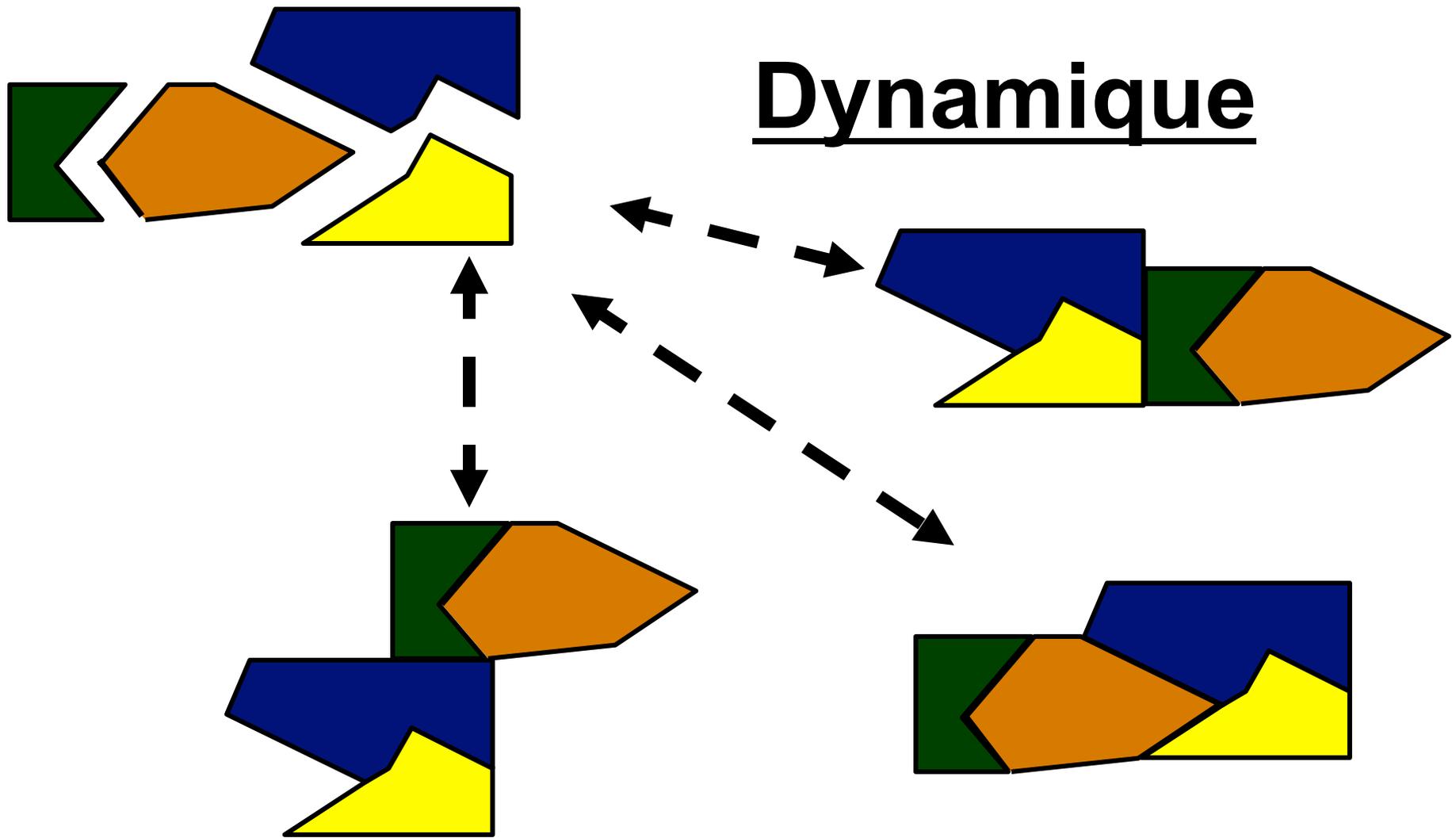
La réalité biologique

Un mythe battu en brèche : 1 gène → 1 protéine

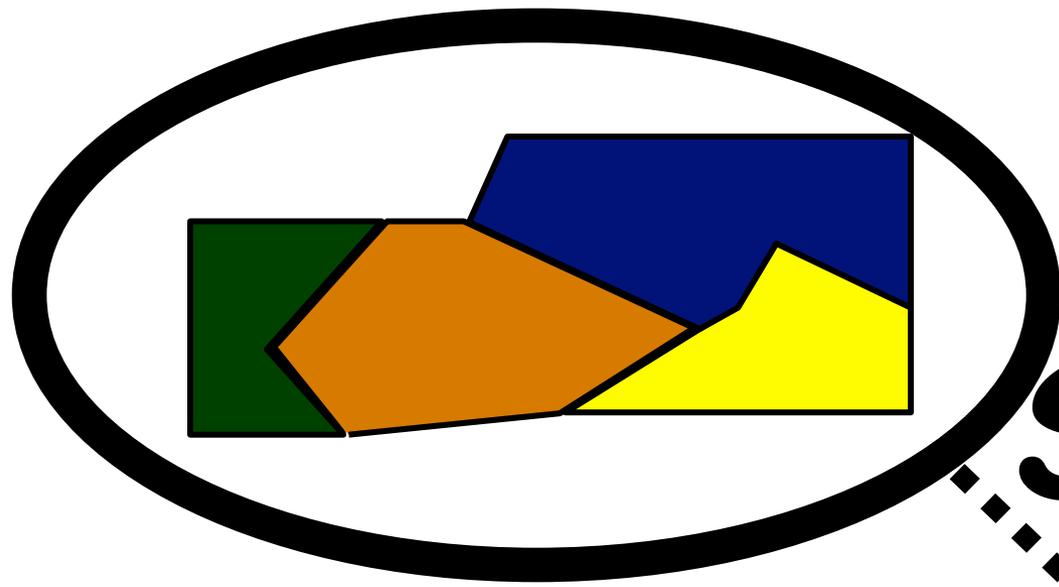
Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing, Qun Pan et al. Nature Genetics 40, 1413 - 1415 (2008)



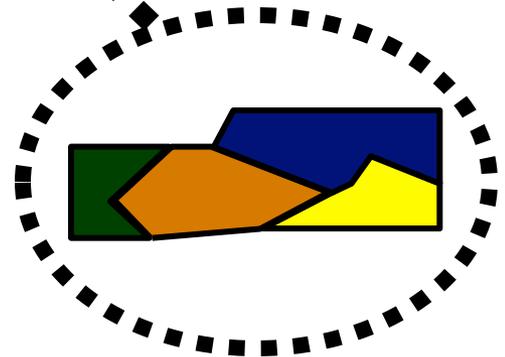
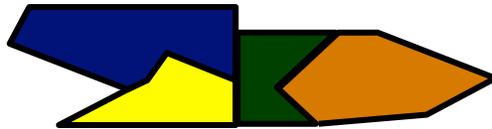
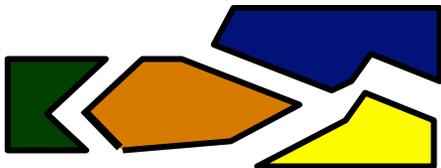
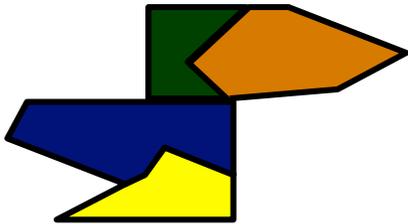
By combining mRNA-Seq and EST-cDNA sequence data, we estimate that transcripts from ~95% of multiexon genes undergo alternative splicing and that there are ~100,000 intermediate- to high-abundance alternative splicing events in major human tissues.



**Plusieurs structures possibles à partir
d'un ensemble de molécules**



Sélection



Phénotype



*La contrainte sélective issue
du phénotype « trie » les
événements moléculaires
soumis à la variabilité*

Kupiec, 1981

Génotype

La « biologie darwinienne »

Une idée pas intuitive ?

Déterminisme

“Signal”



Hasard



Pas très efficace !

Et si on rajoute des contraintes...

- Dualité entre la dynamique et les contraintes

Déterminisme



Hasard



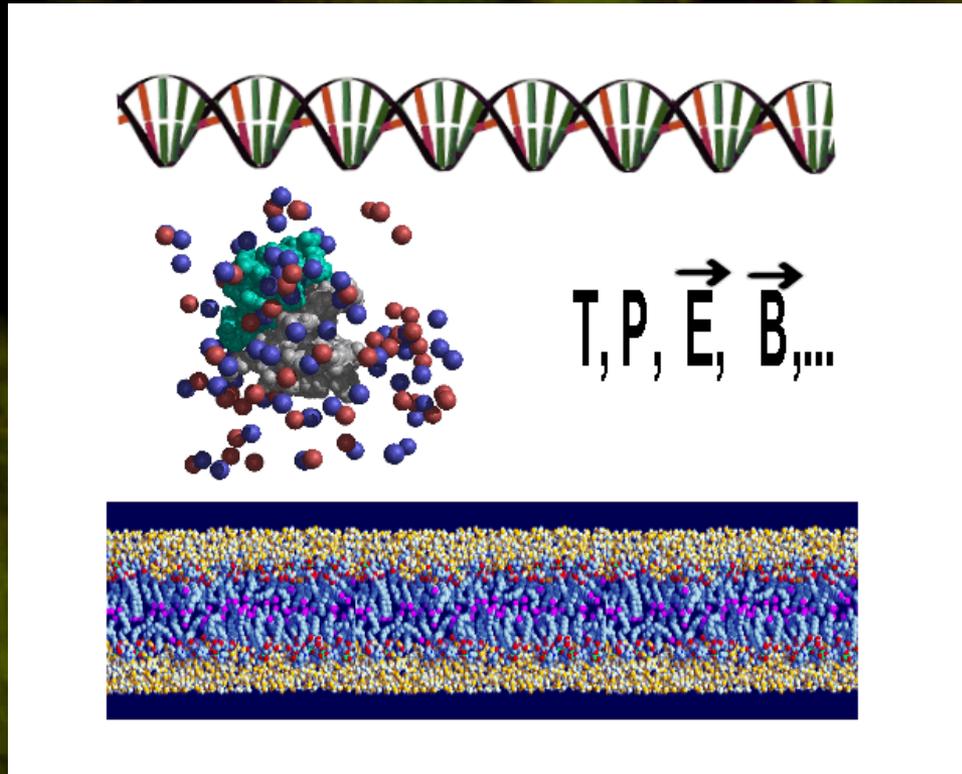
Quasi- 'Signal'

Propriétés

- Un système déterministe non contraint est sûrement plus efficace dans une situation figée
- Mais un système déterministe est peu adaptatif :
 - Que se passe-t-il si le mur change ?

Seul le système stochastique survit !

Une nouvelle vision du vivant : un monde sous contraintes



- Une dynamique aléatoire locale
- L' ADN et la composition cellulaire sont les contraintes :
 - Dans ce cadre, le “gène” est une contrainte forte locale non indépendante des autres “gènes” : **une gène**

Dans cette nouvelle vision darwinienne :

- **La structure finale de l'organisme est le résultat d'une dynamique de sélection**
- **La stochastivité est une source de diversité intrinsèque (divergence du vivant) : **moteur pour l'évolution et la variabilité interindividuelle****
- **Pas de niveau privilégié (ni holisme, ni réductionnisme)**

L'enjeu : expliquer la robustesse des processus biologiques ?

Simulation numérique du modèle darwinien de différenciation cellulaire

Collaboration :

Jean-Jacques Kupiec

Bertrand Laforge

David Guez

Michael Martinez

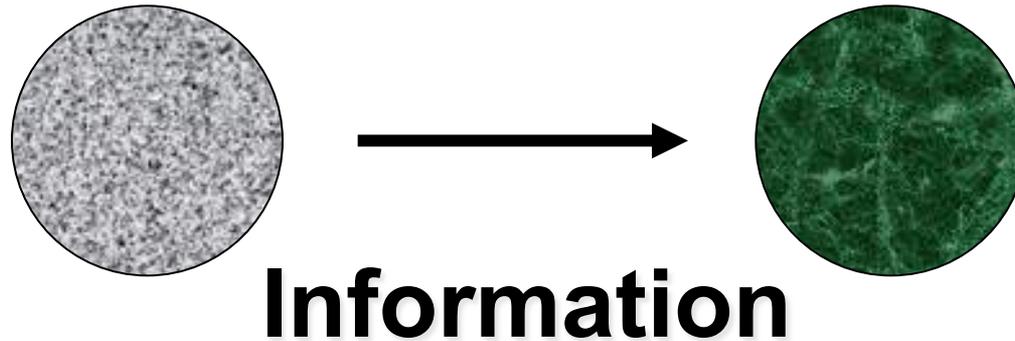
Jérôme Glisse

"Modeling embryogenesis and cancer: an approach based on an equilibrium between the autostabilization of stochastic gene expression and the interdependence of cells for proliferation"

[Progress in Biophysics & Molecular Biology, 2005 Sep;89\(1\):93-120.](#)

[Thèse J. Glisse \(01/2009\)](#)

Modèle déterministe

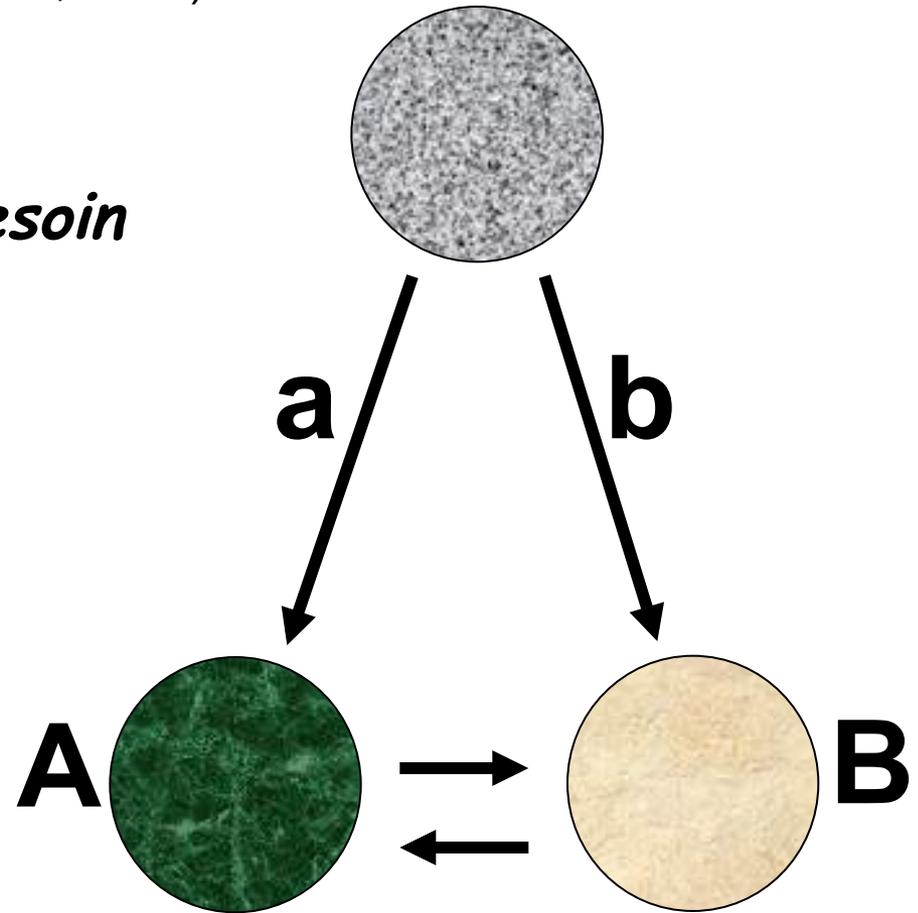


- *Molécules spécifiques*
- *Ne prédit pas les variabilités cellulaire et moléculaire*
- *Hétérogénéité présumée*
- *Postulat de stabilité*

Modèle darwinien

(d'après Kupiec, 1981)

- *L'hétérogénéité n'a pas besoin d'être présupposée*
- *Postulat d'instabilité*
- *Molécules non-spécifiques*
- *Prédit les variabilités cellulaire et moléculaire*



Stabilisation concomitante

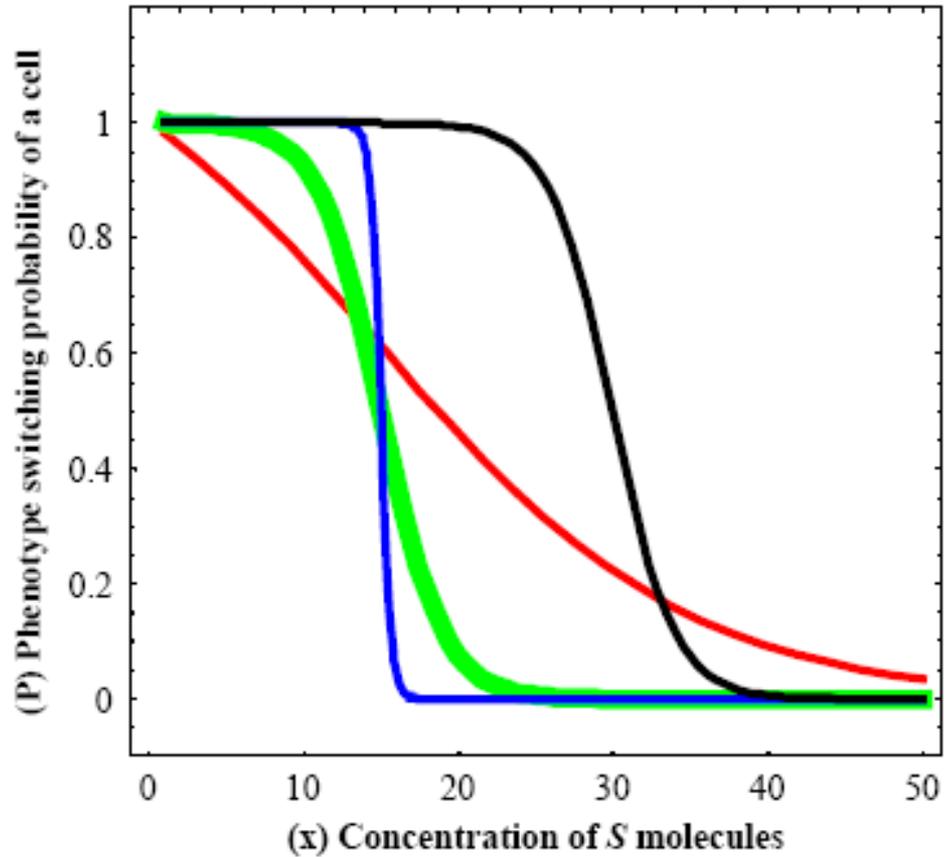
Caractéristiques générales de la modélisation (1)

- Deux types cellulaires A et B croissent dans une matrice à deux dimensions**
- A et B changent de phénotype de manière aléatoire**
- Les cellules A synthétisent des molécules a, les cellules B synthétisent des molécules b. Ces molécules a et b diffusent selon les lois de Fick**

Caractéristiques générales de la modélisation (3)

- **Stabilisation** : La probabilité de changer de phénotype dépend de la concentration en molécules a et b
- **Interdépendance pour la prolifération** : Les cellules A doivent métaboliser une certaine quantité de molécules b pour survivre et se diviser ; et, réciproquement les cellules B métabolisent les molécules a pour survivre et se diviser. Les molécules a et b sont l'équivalent de facteurs de croissance pléiotropiques

Probabilité de changer de phénotype en fonction de la concentration des facteurs de croissance



$$F(x) = \frac{1 + e^{-\beta C_0}}{1 + e^{\beta(x - C_0)}}$$

$$P(T \rightarrow T^-) = q_{\text{auto}} F(NT) + q_{\text{inter}} F(NT^-),$$

Les cellules non différenciées correspondent à celles dont le phénotype n' est pas stabilisé

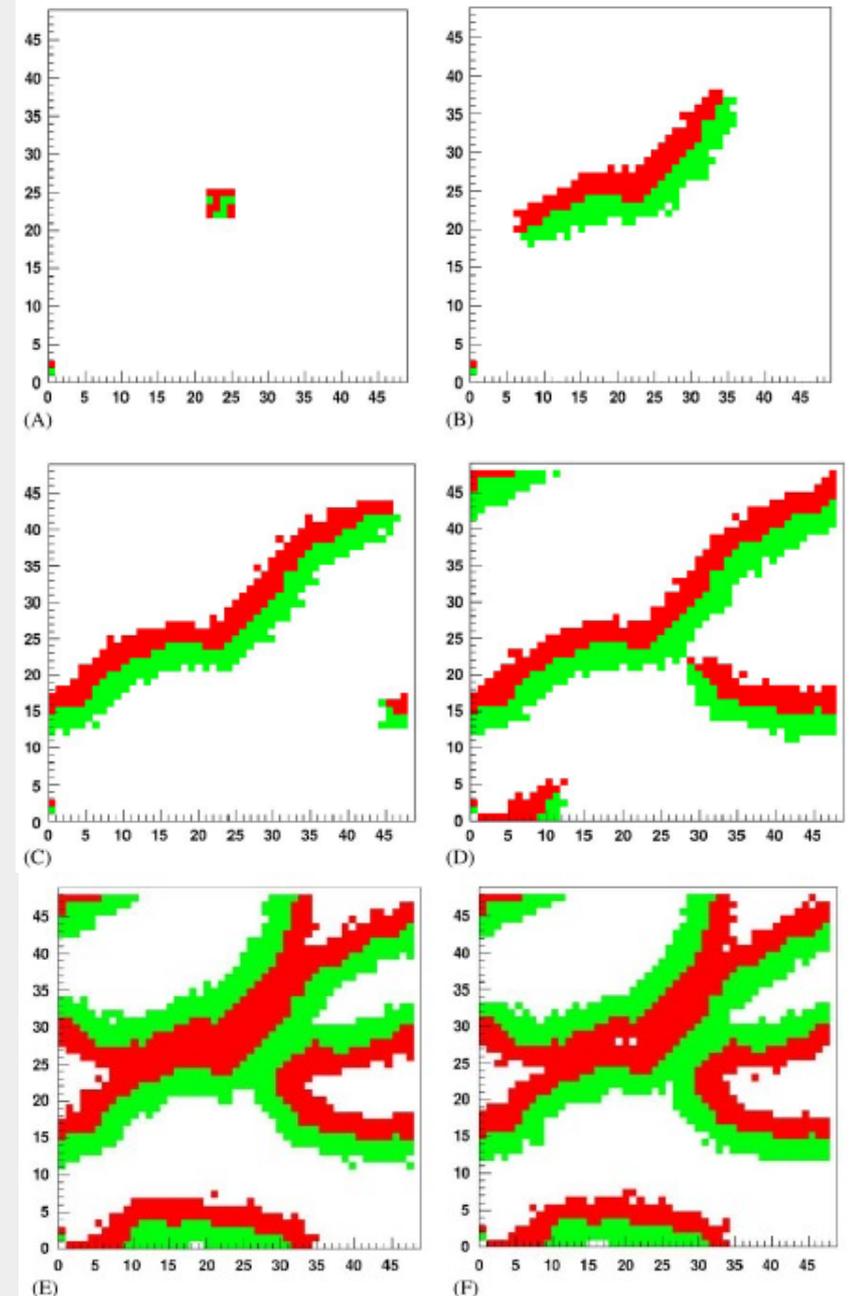
Dans chaque cellule, à chaque pas de simulation

- 1) Des molécules a ou b sont synthétisées**
- 2) Des molécules a ou b sont dégradées**
- 3) Les molécules a et b diffusent**
- 4) L'identité de la cellule est déterminée de manière aléatoire. La probabilité de changer de type dépend des concentrations en molécules a ou b**
- 5) Les molécules a et b sont métabolisées par les cellules B et A, respectivement. Chaque cellule soit meurt, soit se divise, soit reste dans le même état jusqu'au pas de simulation suivant**

Formation d'une bicouche cellulaire

A-E : croissance

E-F : arrêt de la croissance



- **Robustesse** : la bicouche est de forme variable, elle peut être formée à partir de différents jeux de paramètres

- **Arrêt de croissance sans gène stop!**

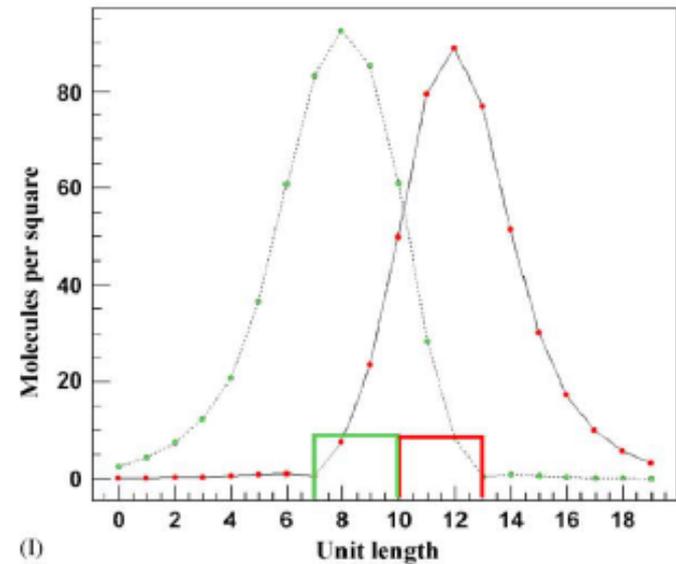
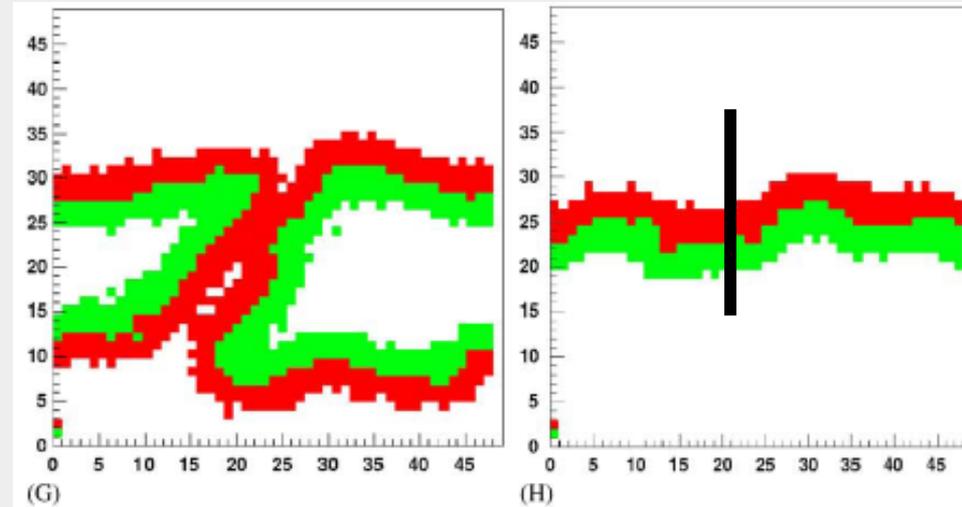
- **Viabilité = 80%**

(avec les « paramètres standards »)

➤ L'existence d'une « mortalité embryonnaire » est liée à la nature intrinsèquement stochastique du modèle

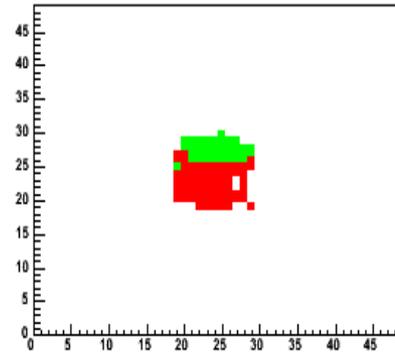
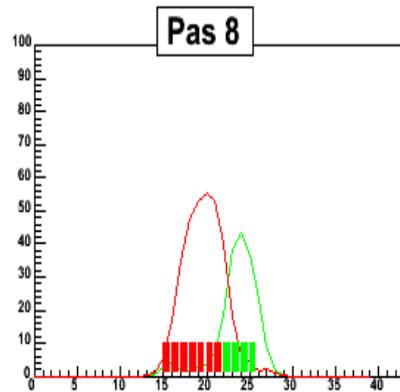
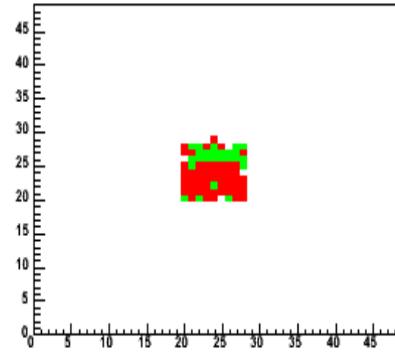
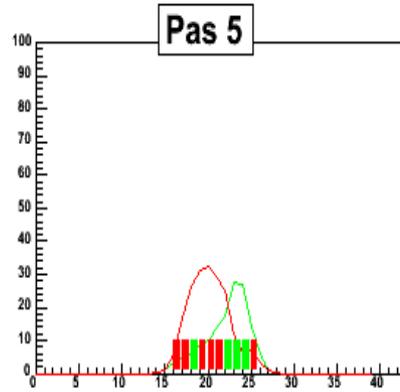
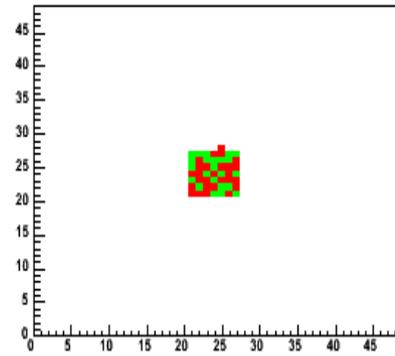
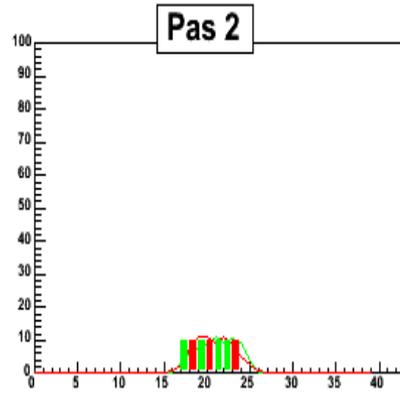
➤ **La mort cellulaire augmente le taux et la vitesse de formation de la structure**

- **Deux gradients symétriques de molécules a et b traversent la bicouche latéralement**

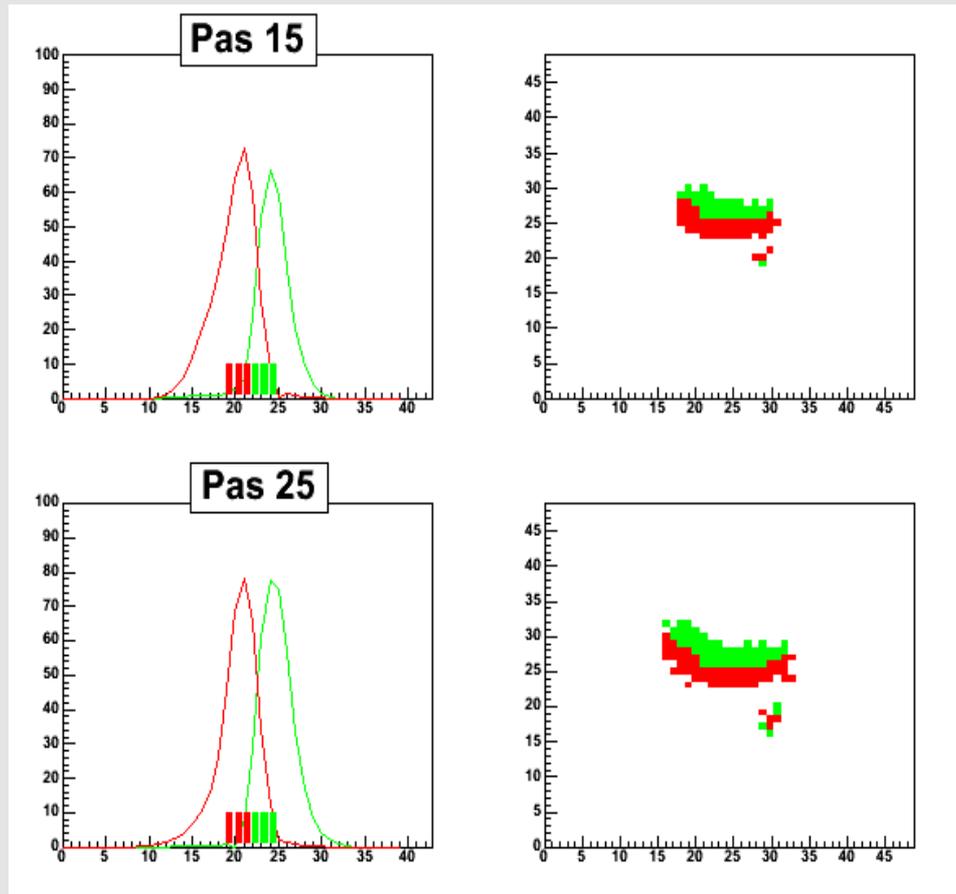


- **Formation des gradients**
- **Arrêt de la croissance
(contrôle de la prolifération)**
- **Rôle de la mortalité cellulaire**
- **Influence des paramètres**

Formation parallèle des gradients et de la bicouche

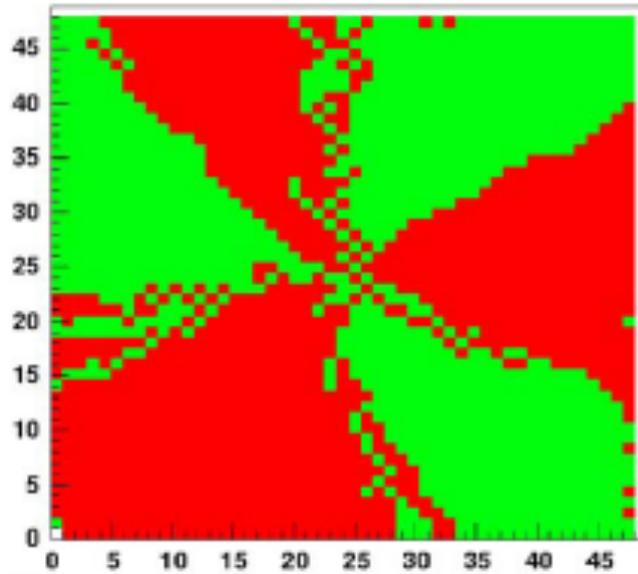


Formation parallèle des gradients et de la bicouche

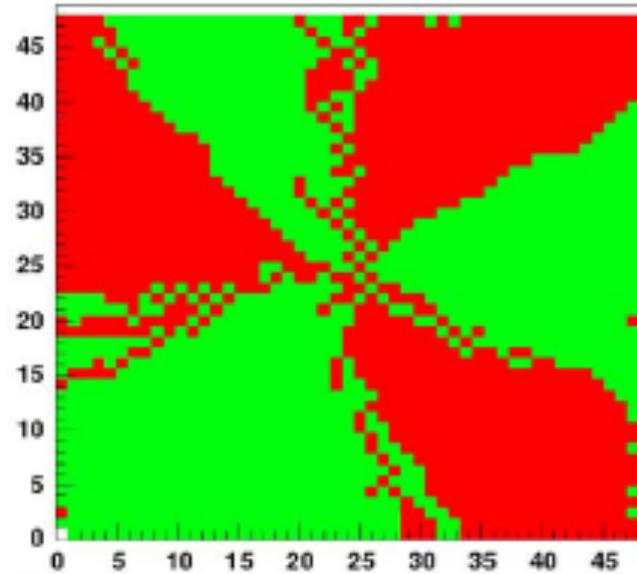


Les gradients ne précèdent pas la structure comme prédit par la théorie de l'information de position

Suppression de l'autostabilisation



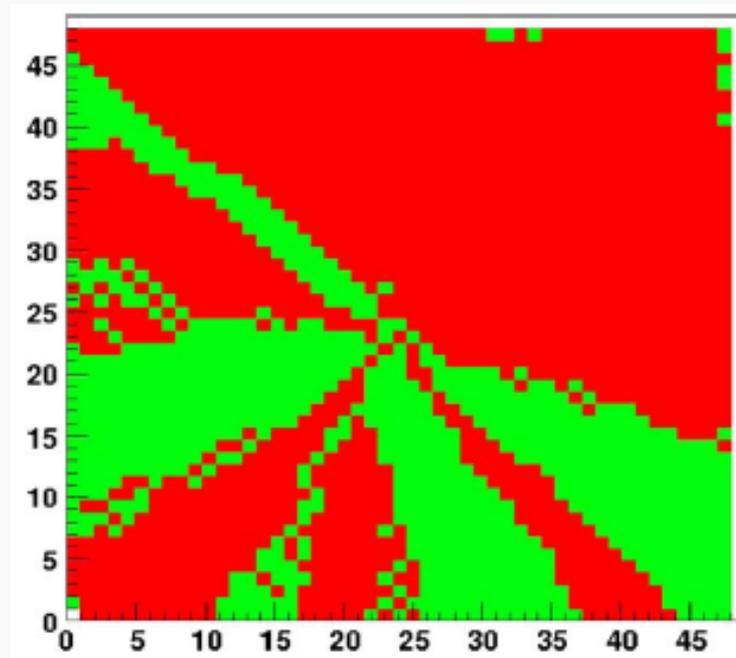
(A)



(B)

Perte des propriétés d'organisation et d'arrêt de croissance

Suppression de l'interdépendance pour la prolifération



Perte des propriétés d'organisation et d'arrêt de croissance

Les propriétés d'organisation et d'arrêt de croissance résultent de l'action conjointe de l'autostabilisation de l'expression stochastique des gènes et de l'interdépendance pour la prolifération

Influence de la vitesse de diffusion

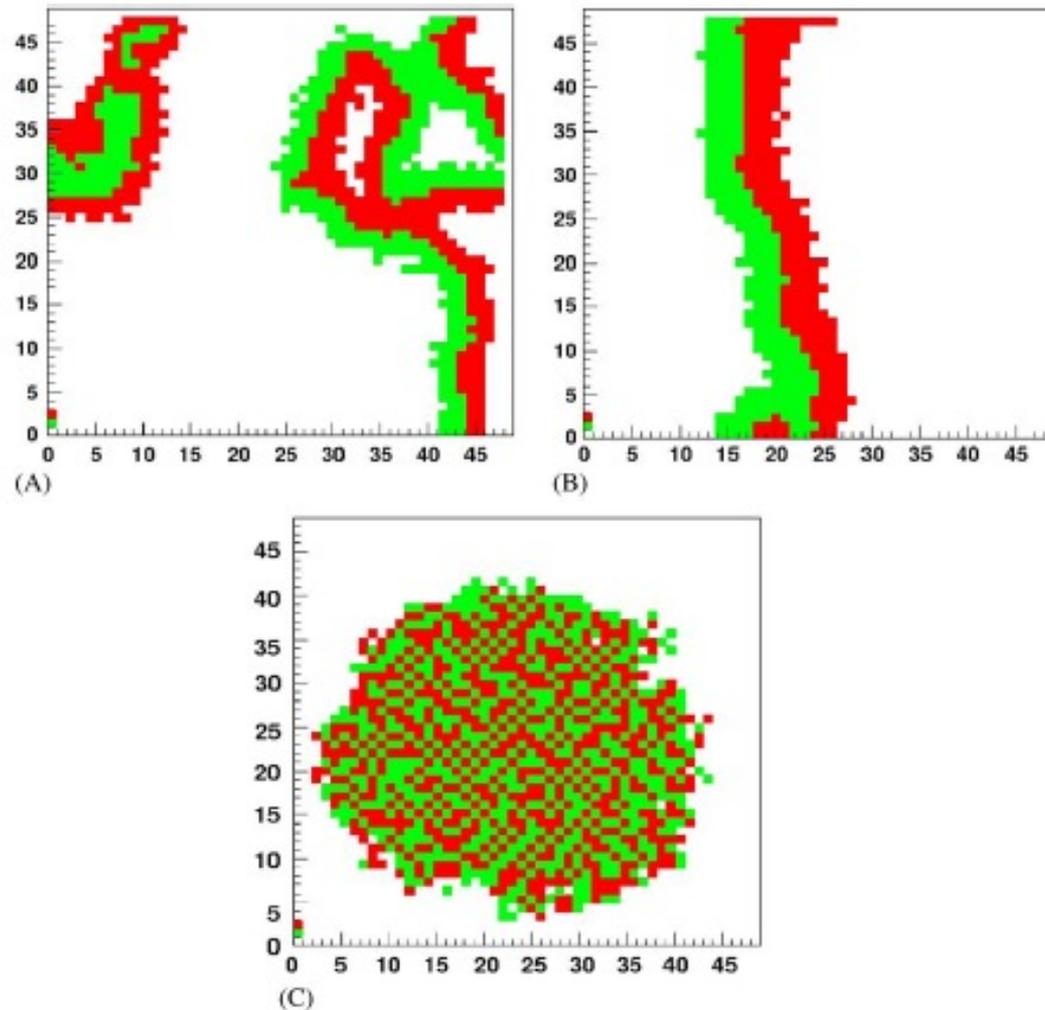


Fig. 8. Influence of diffusion. Standard parameters except (A) $L = 0.4$, (B) $L = 0.8$ and (C) $L = 0.1$.

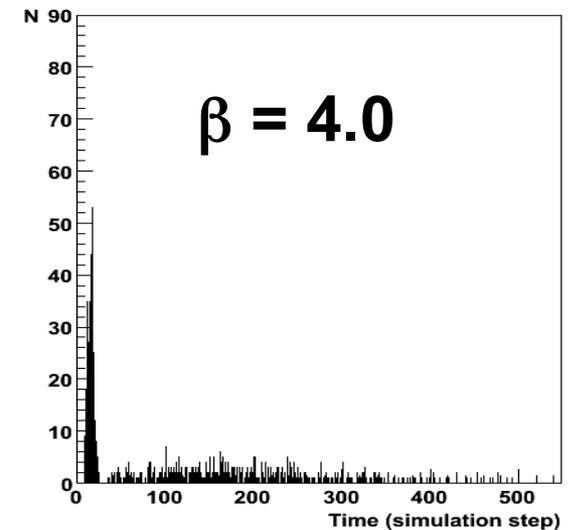
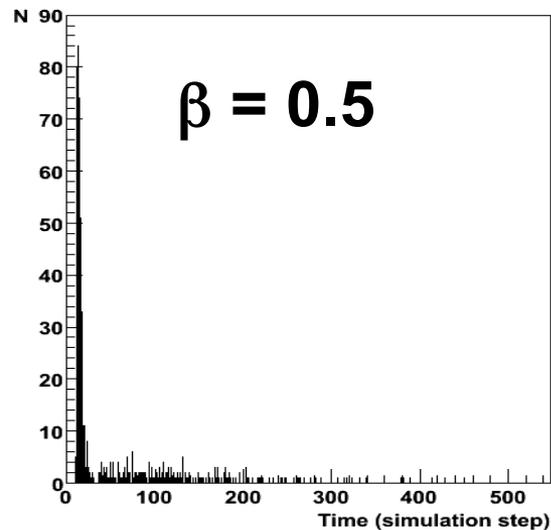
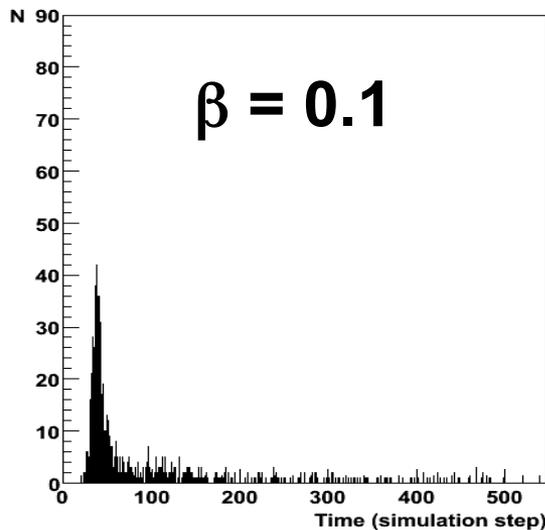
Les propriétés d'organisation et d'arrêt de croissance résultent d'un **équilibre entre les valeurs quantitatives des paramètres du modèle**

Stochasticité et dynamique de formation des structures

Very stochastic

Limited
stochasticity

Deterministic step



Une stochasticité limitée produit une formation précoce de la bicouche et limite la dispersion de son temps de formation.

☺ Avantage sélectif pour des organismes régies par une telle dynamique.

La mortalité cellulaire accroît la viabilité de la bicouche cellulaire

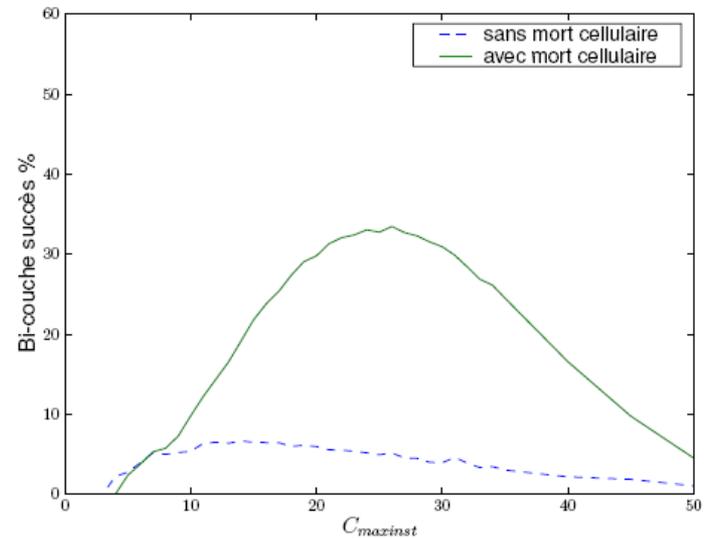
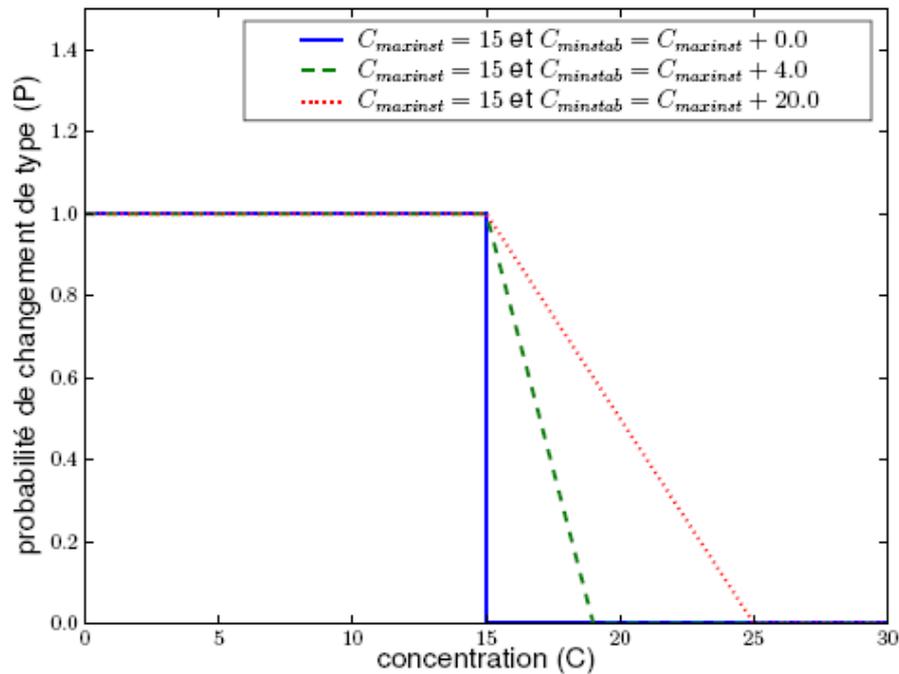
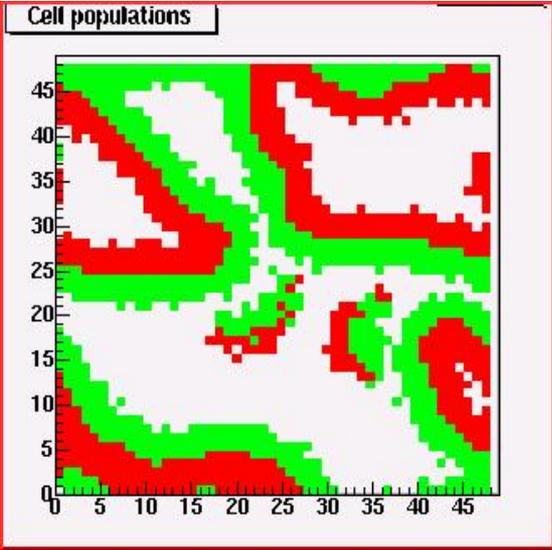
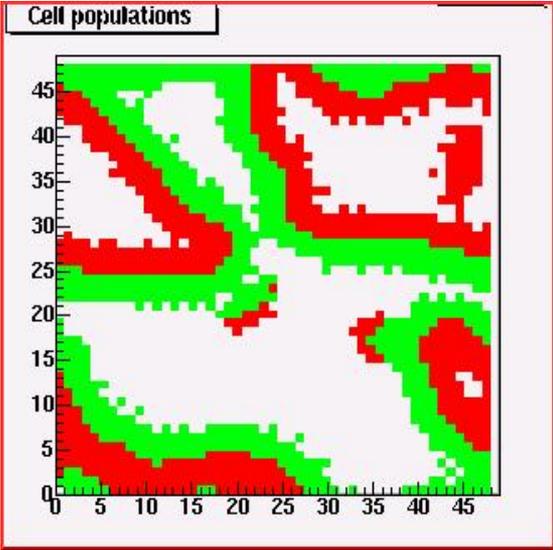
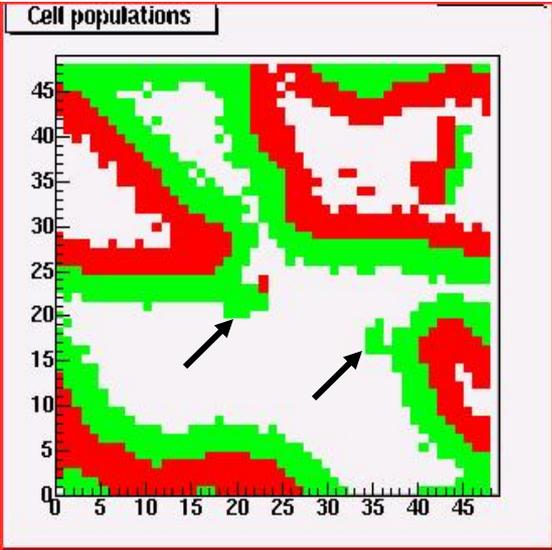
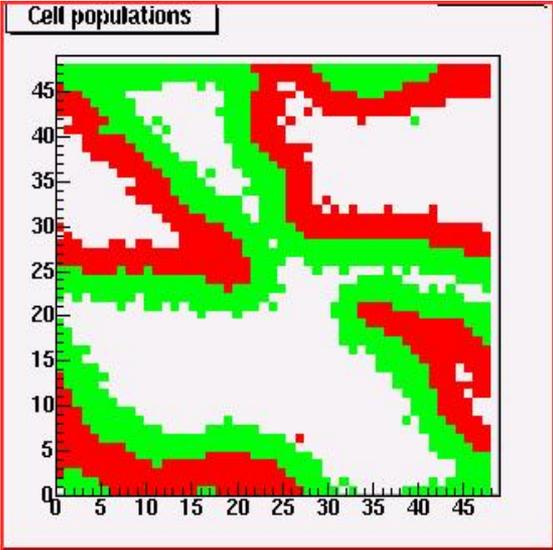


FIG. 7.3: Succès de la formation bi-couche avec ou sans mort et transition immédiate

Formation de « tumeurs » par rupture de l'équilibre (levée partielle de l'autostabilisation)



Formation de tumeurs par rupture de l'équilibre (diminution de la vitesse de diffusion)

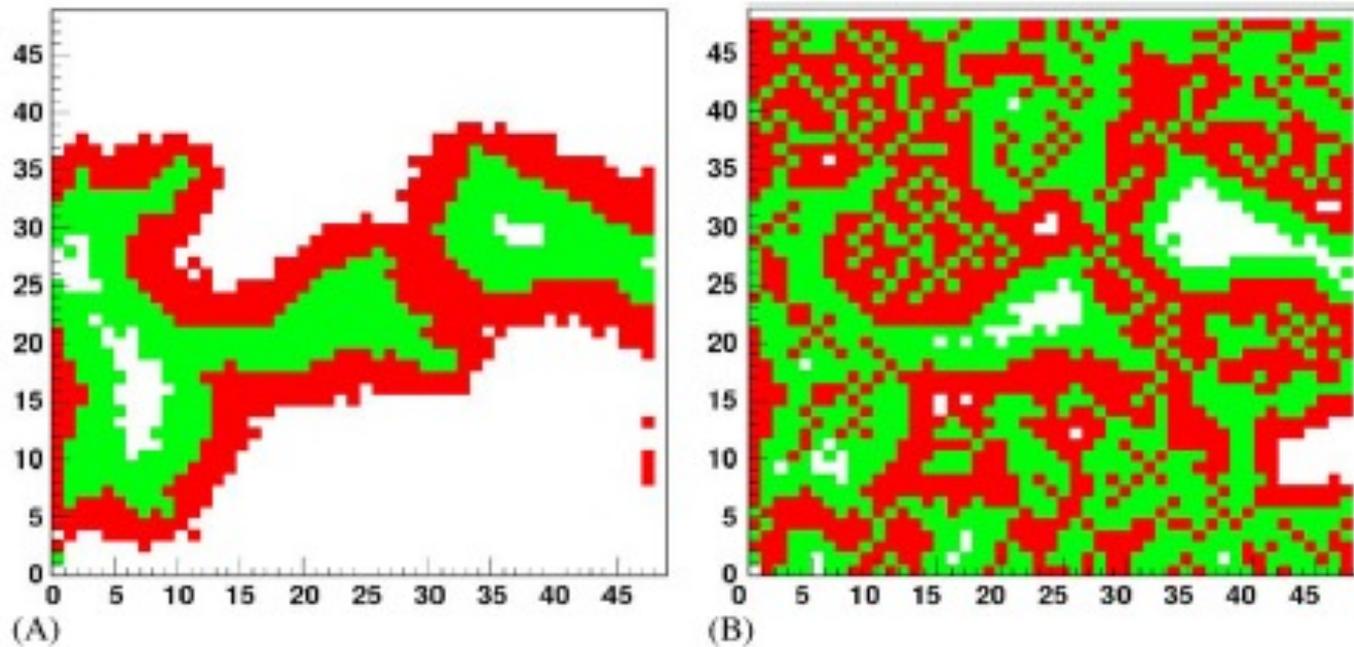


Fig. 12. A modification of L causes cancer-like growth. Standard parameters except (B): $L = 0.2$.

Conclusion :

Les simulations démontrent que le modèle sélectif possède les propriétés principales attendues d'une théorie de l'embryogenèse :

Il est capable de générer une structure invariante dont la croissance est finie

- 1) Le Hasard en biologie peut être vu comme un des moteurs de la divergence du vivant.**
- 2) Il permet d'envisager une unification du développement, de l'évolution dans un cadre théorique unique et d'échapper à l'opposition Réductionnisme/Holisme classique.**

Backup slides

Ingrédients fondamentaux

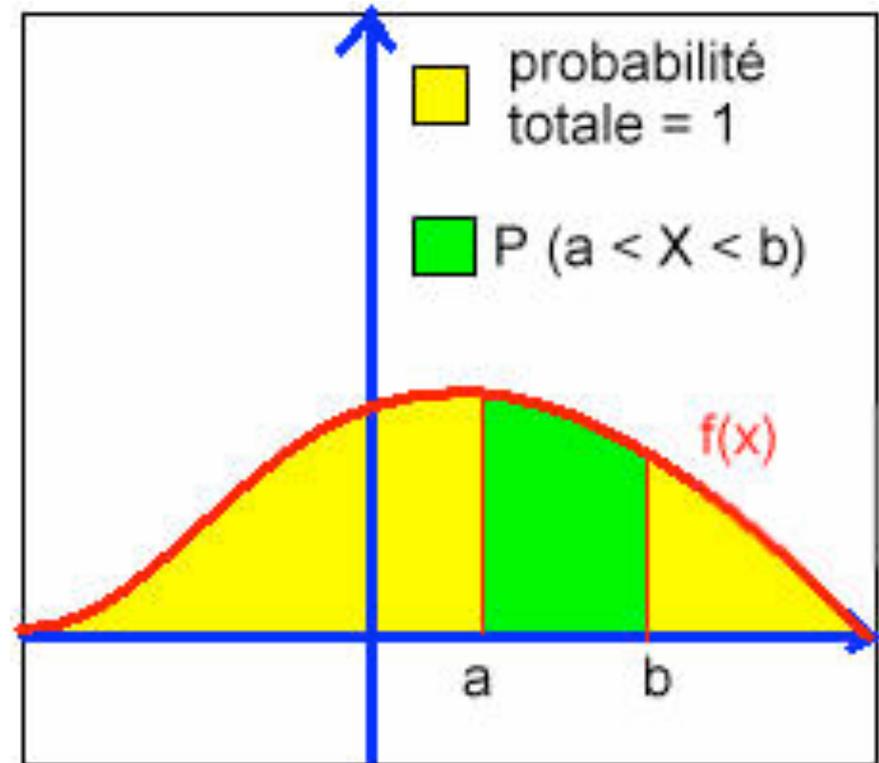
Densité de probabilité $f(x)$ telle que la probabilité de trouver X entre x et $x + dx$ est :

$$P(x < X < x + dx) = f(x) dx$$

Echantillon de mesures = ensemble de mesures X_1, \dots, X_n

Moyenne :

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$$



Ingrédients fondamentaux

Population
n = 1

Echantillons
n = 2

Théorème de la limite centrale :

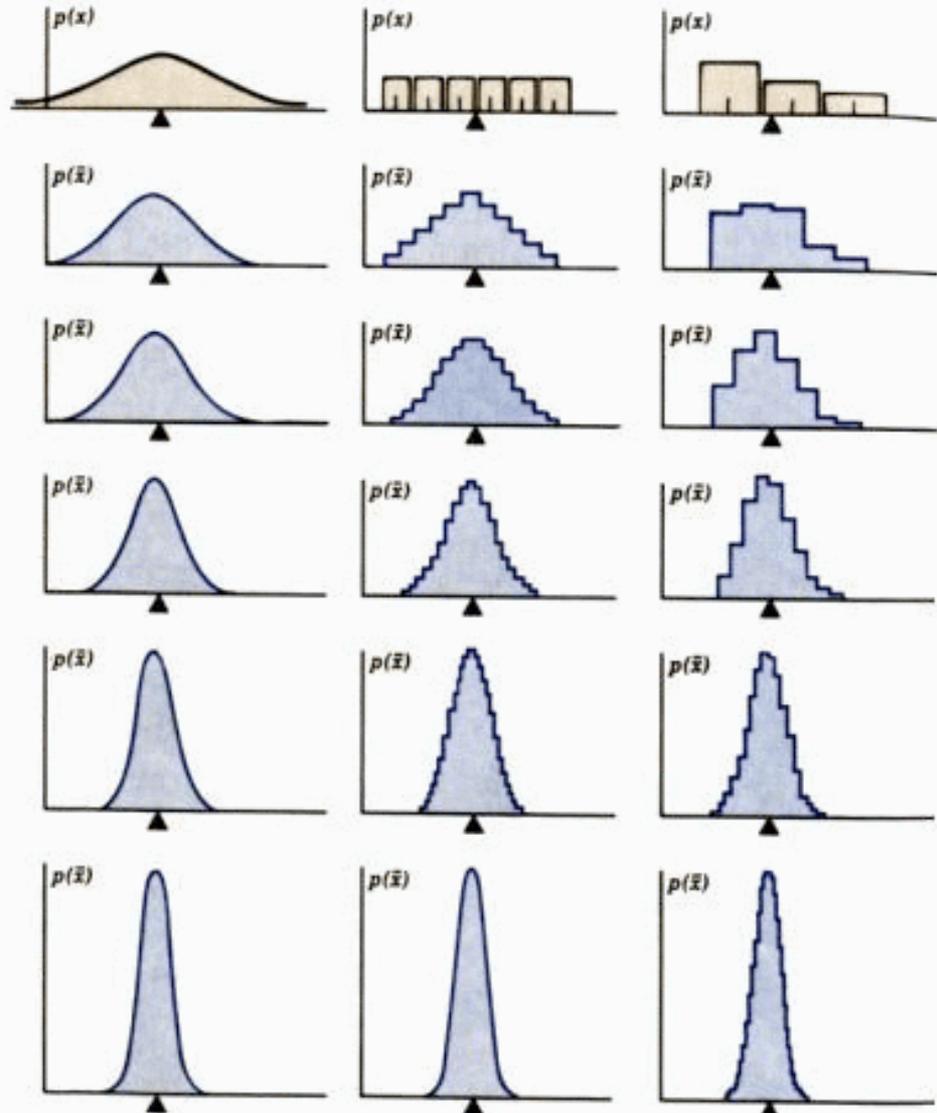
La moyenne d'un « grand nombre »
d'événements distribués est
distribuée gaussiennement quelque
soit la densité de probabilité sous-
jacente

n = 3

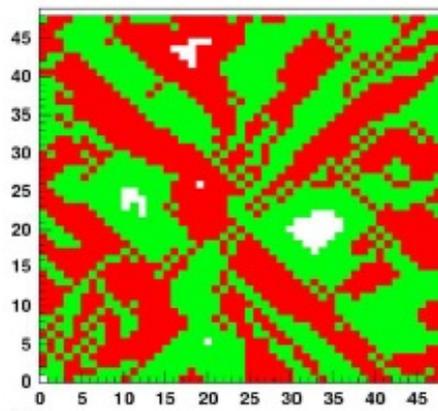
n = 5

n = 10

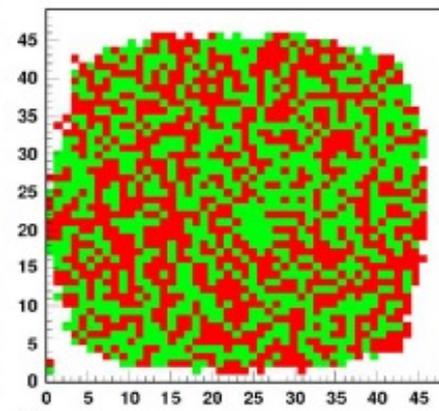
n = 20



C_0



(A)

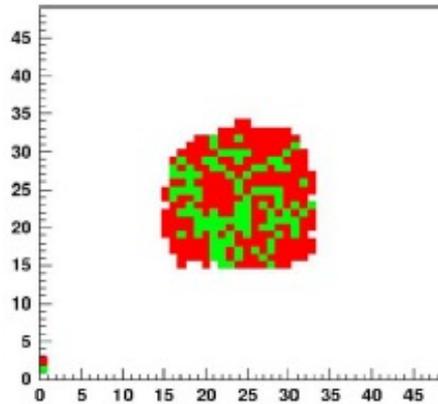


(B)

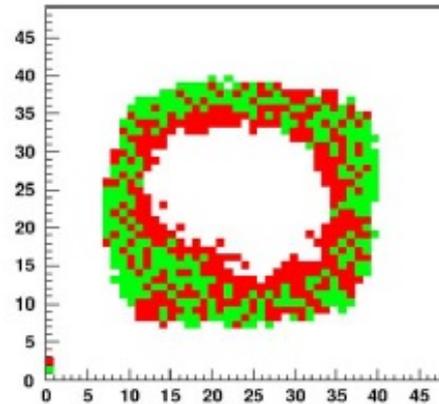
β

Fig. 9. Influence of autostabilization. Standard parameters except (A) $C_0 = 1$ and (B) $\beta = 0.01$.

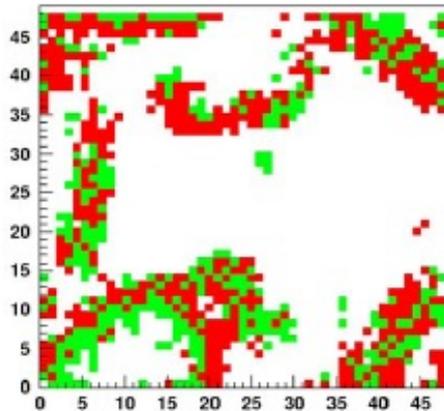
R_s



(A)

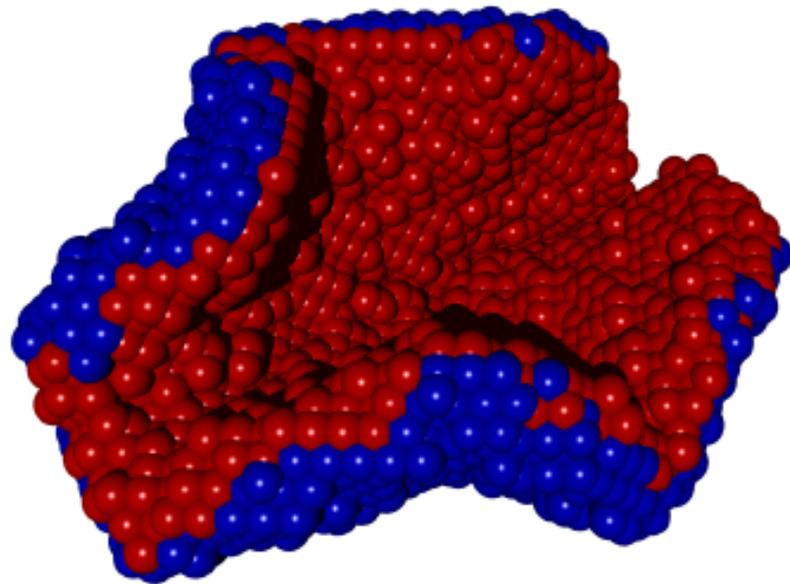


(B)



(C)

What happens in 3D ?



Di-layer formation is conserved

Paramètres de la simulation

Summary of simulation parameters

Parameters	Definition	Units
R_s	Rate of S molecules synthesis	Molecules/time simulation step
σR_s	Standard deviation of R_s Gaussian distribution	Molecules/time simulation step
R_d	Rate of S molecules degradation	% of molecules/time simulation step
L	Mean free path of S molecules	Distance per time simulation step
q_{auto}	Ratio of autostabilization	—
q_{inter}	Ratio of interstabilization	—
C_0	Inflexion of the Fermi–Dirac-like function (concentration of S molecules for which the phenotype switching probability is $\approx 1/2$)	Number of molecules/square
β	Slope of the Fermi–Dirac-like function	βC_0 is dimensionless
C_s	Average quantity of S molecules consumed by a cell during one simulation step	Number of molecules/square
σC_s	Standard deviation of C_s Gaussian distribution	Number of molecules/square
C_p	Average quantity of S molecules for a cell to enter mitosis	Number of molecules/square
σC_p	Standard deviation of C_p Gaussian distribution	Number of molecules/square