

# Modélisation de petits systèmes biophysiques – Dynamique des algorithmes de recherche

## **Habilitation à Diriger des Recherches**

Simona Cocco

Laboratoire Physique Statistique ENS, Paris

(Laboratoire de Dynamique des Fluides Complexes, Strasbourg)

### Commission :

Armand Ajdari

Nicolas Brunel

Ulrich Bockelmann

Didier Chatenay (garant)

Jean-Pierre Munch (rapporteur)

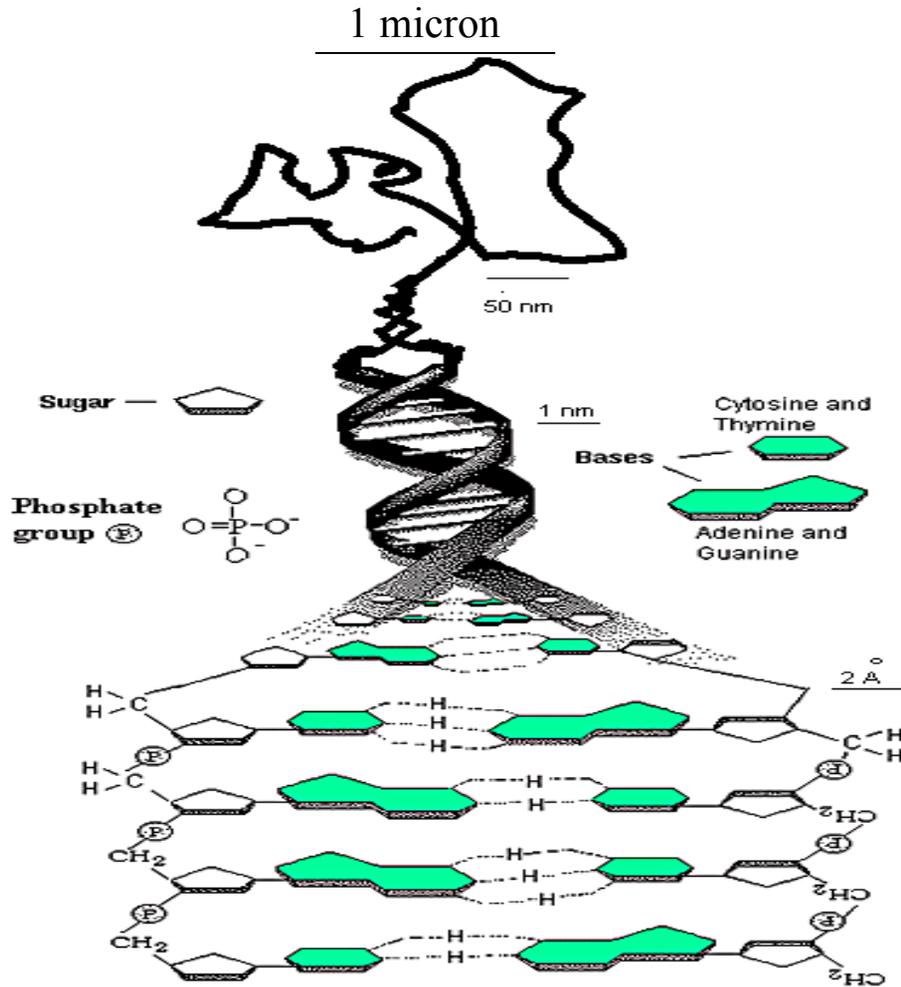
Henri Orland (rapporteur)

Felix Ritort (rapporteur)

# Plan de la présentation

- ADN : élasticité, ouverture
- Neurones isolés
- Dynamique des algorithmes

# L'ADN : une molécule élastique avec une structure interne



Lambda phage  
17 microns : 50000 paires de bases

Double hélice en forme B  
10 paires de bases par tour

Energies de liaison:  
GC  $\sim 4 k_B T$   
AT  $\sim 1 k_B T$

# Elasticité de l'ADN double (ds) et simple (ss) brins

## Modèle du ver élastique

+ élasticité torsionnelle  
(C. Bouchiat, M. Mézard)

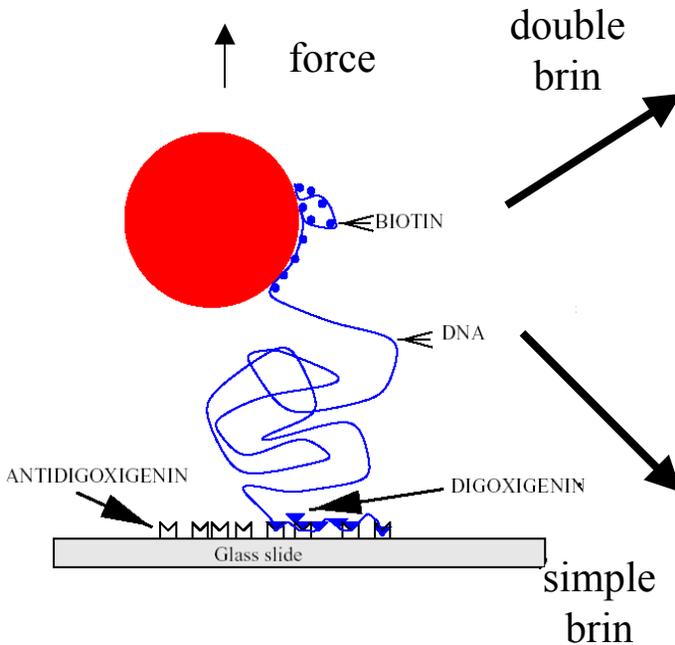
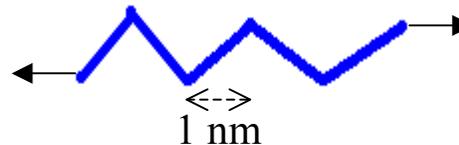


Longueur de persistance 50 nm,  
150 paires de bases

Marko, Siggia '97

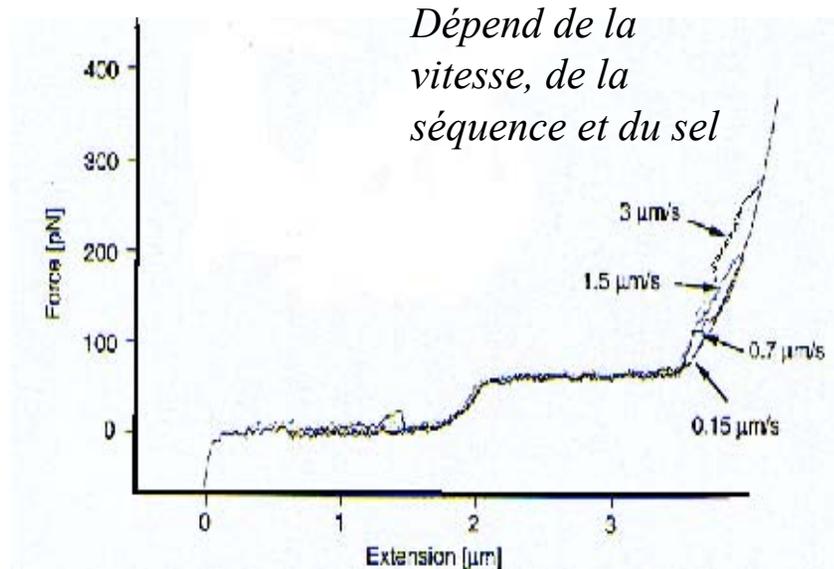
## Modèle de la chaîne à articulations libres

+ hairpins pour l'ADNss, protéines,  
condensation, chromosomes  
(A. Montanari, M. Mézard,  
SC avec J. Marko et al.)

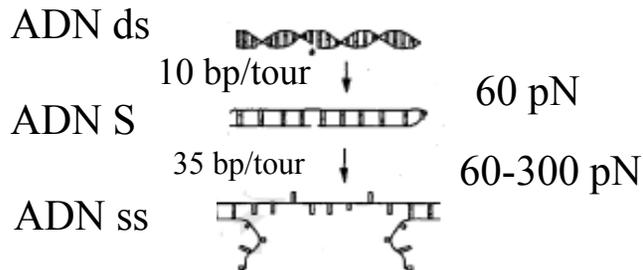


⇒ Très bonne modélisation des courbes force-extension et des énergies libres  
(en fonction de la force) pour l'ADN ds et ss

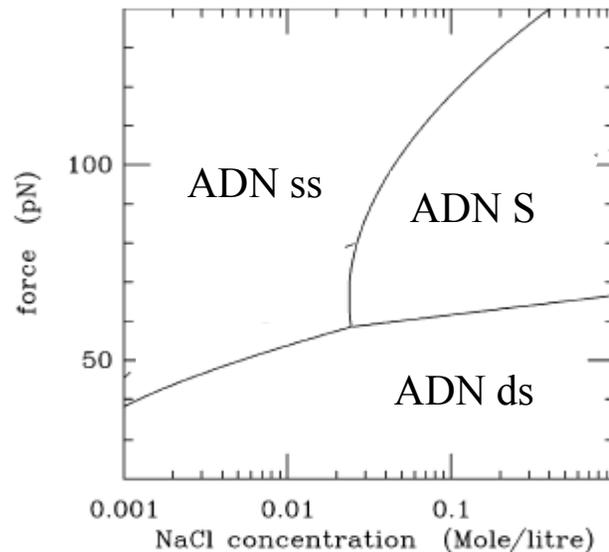
# Transition structurelle : ADN ds $\rightarrow$ S $\rightarrow$ ss



Gaub et al.



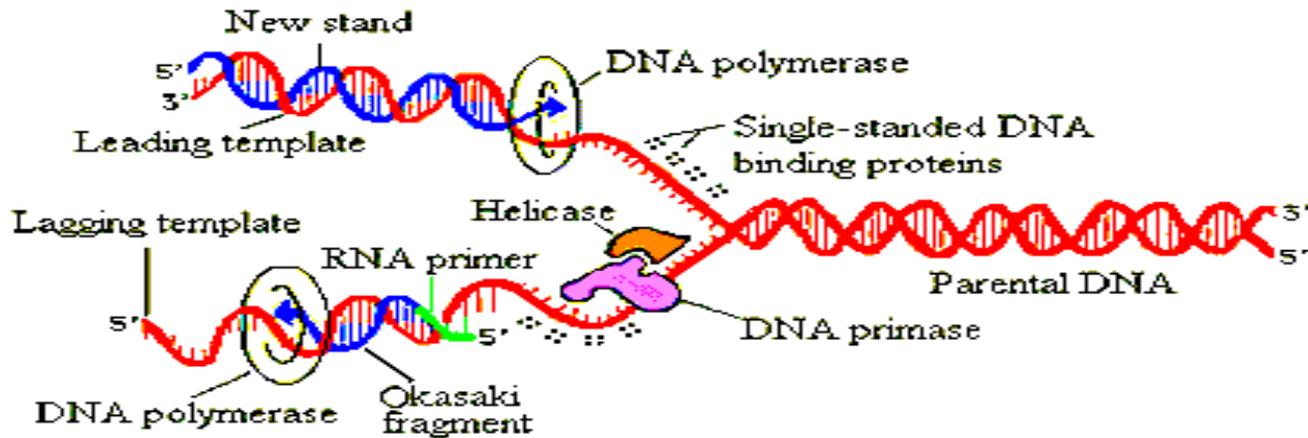
Dépendance de la vitesse:  
Modèle dynamique de l'ouverture !



Avec  
J. Marko et al.

# L'ADN: une molécule qui doit s'ouvrir

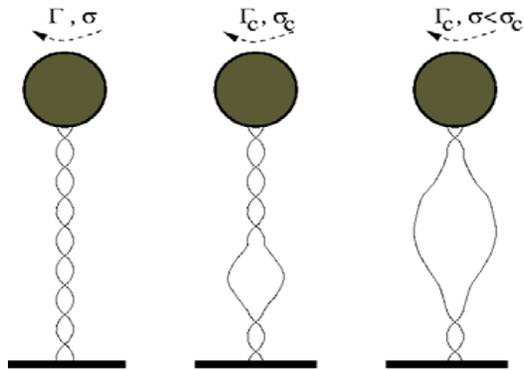
Ouverture in vivo : réplication, transcription, ...



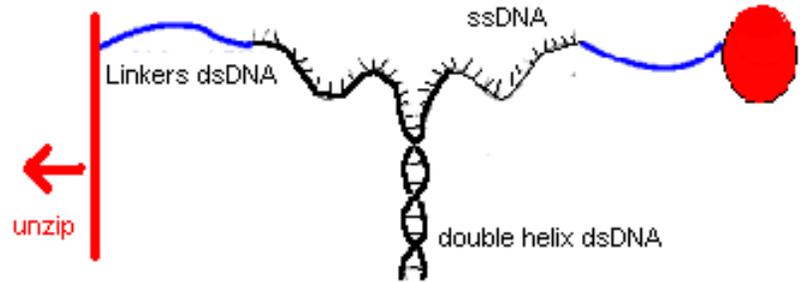
Ouverture in vitro:

- dans le bulk : dénaturation thermique
- molécule unique ...

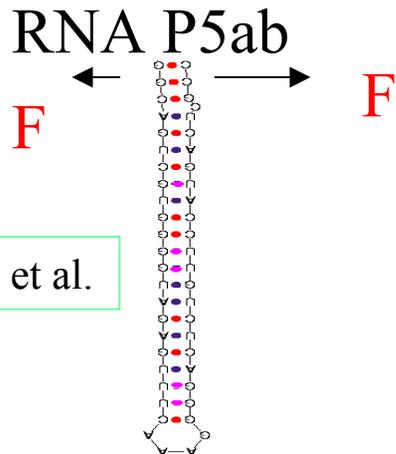
# Quelques ouvertures de molécules uniques



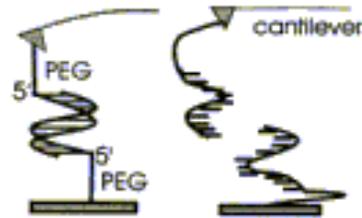
Strick, Allemand, Bensimon, Croquette



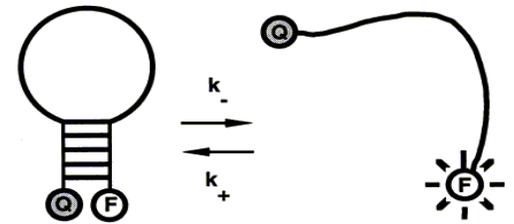
Bockelmann, Heslot



Liphardt et al.



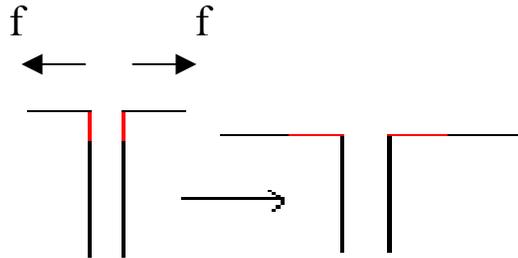
Strunz et al.



Bonnet, Krichevsky, Libchaber

# Thermodynamique de l'ouverture

Avec J. Marko, R. Monasson

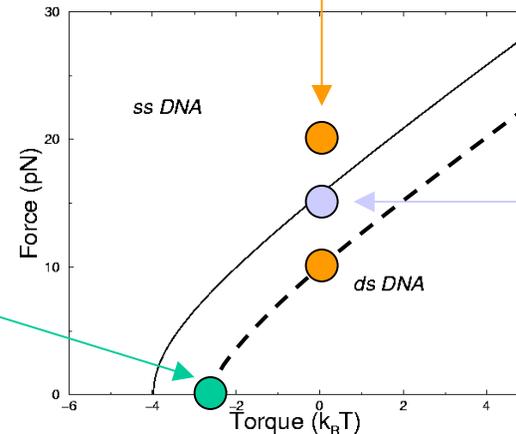
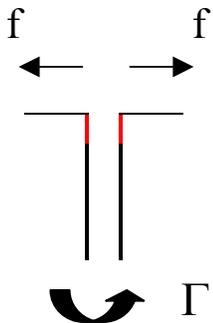


$$\Delta g(i, f) = g_0(i) - 2g_{ss}(f)$$

**Ouverture :** travail de la force = énergie de liaison d'une paire de bases

$f_u$ (pN)	$g_0$ ( $k_B T$ )	
$9 \pm 3$	1	poly(A-T)
$20 \pm 3$	4	poly(G-C)

**Avec un couple :** travail du couple =  $-\Gamma \frac{2\pi}{10}$

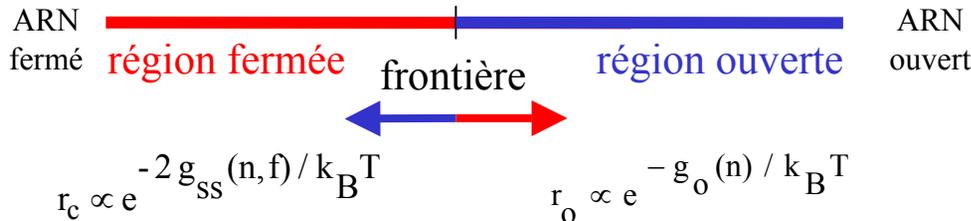
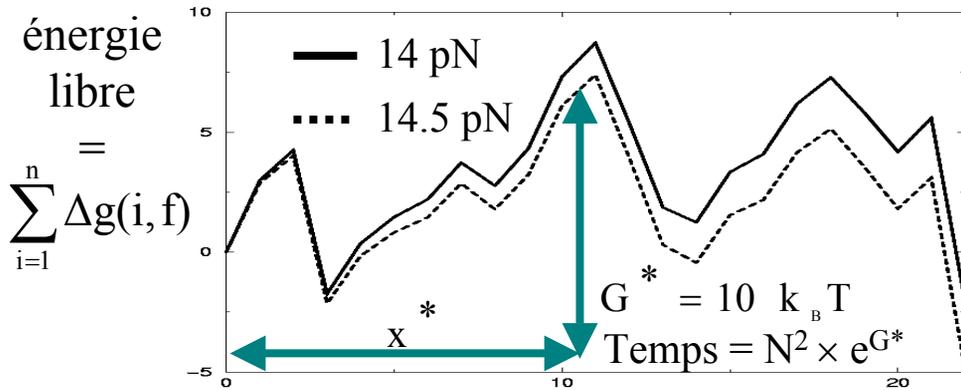
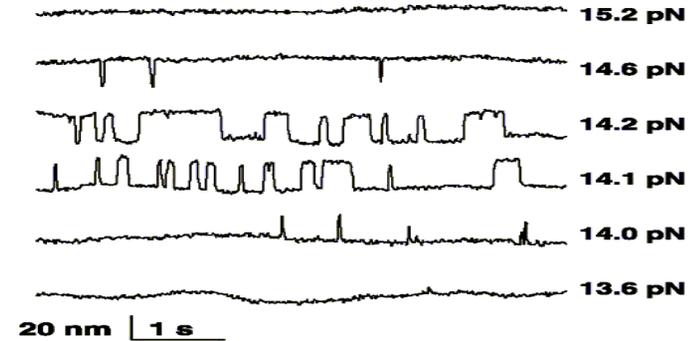
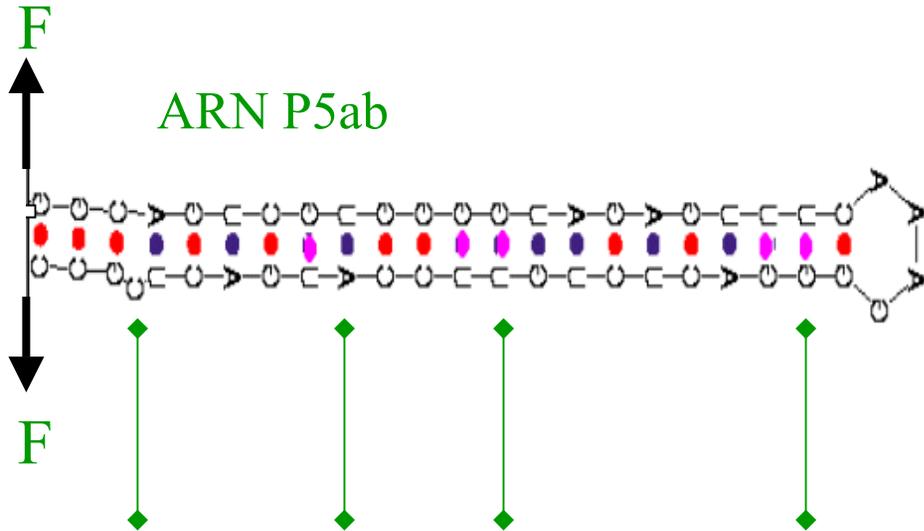


Strick et al.

Rief et. al

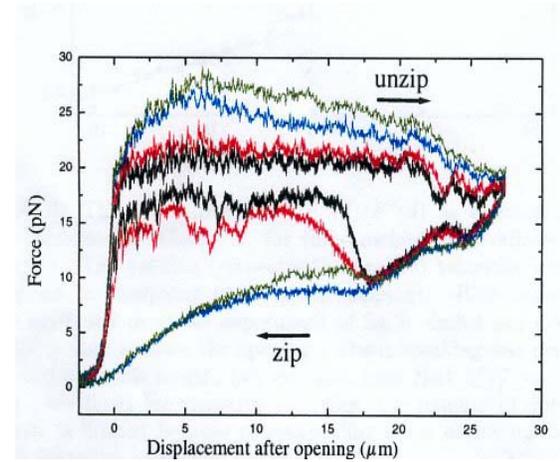
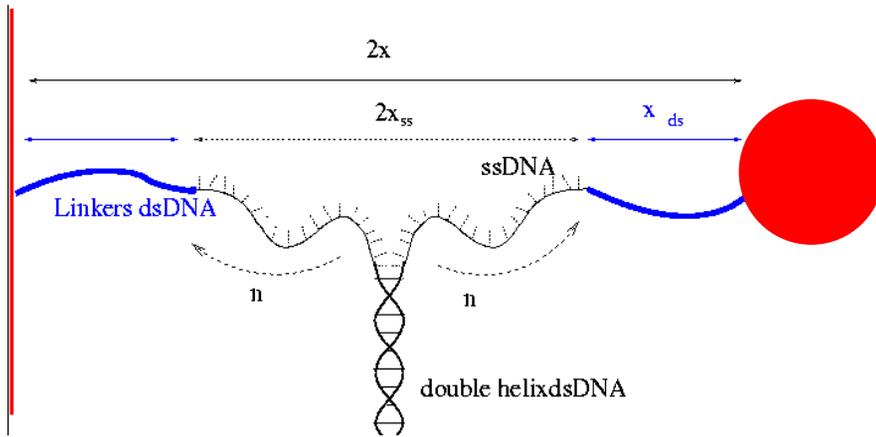
Bockelmann,  
Heslot

# Ouverture et barrières dues à la séquence



NB : même mécanisme dans l'«unpeeling» de l'ADN-S vers ADN ss

# Dégraissage à vitesse constante



vitesse = 4, 8, 16, 20  $\mu\text{m/s}$

Energie libre à déplacement  $2x$  fixé :

$$G_x(n, x_{ds}) = 2 g_{ds}(x_{ds}) + 2 g_{ss}(x - x_{ds}, n) + \sum_{i=1}^n g_0(i) - n \frac{2\pi}{10} \Gamma$$

$\leftarrow$  visqueux  $\propto (N-n) \omega$

**Equilibre :**

Minimisation par rapport à  $x_{ds} \Rightarrow f_{ds} = f_{ss}$  (équilibre mécanique)

Minimisation par rapport à  $n \Rightarrow$  coexistence des phases à la fourche (équilibre thermodynamique)

**Dynamique :**

Relaxation :  $\tau_n \frac{dn}{dt} = - \frac{\partial F}{\partial n}$

ADN ds :  $3 \cdot 10^{-4} \text{s}$

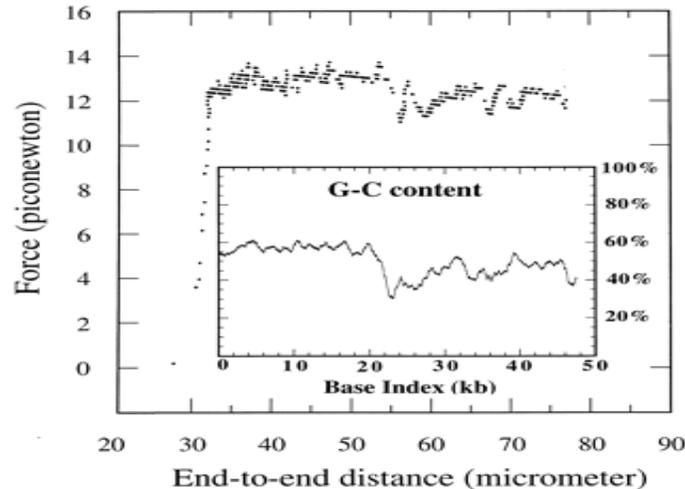
ADN ss :  $4 n^2 \cdot 10^{-11} \text{s}$

Torsion :  $2 (N - n)^2 \cdot 10^{-12} \text{s}$

< Dégraissage :  $5 n \cdot 10^{-5} \text{s}$  ?  $\Rightarrow$  Propagation de la torsion ...

# Inférence de séquence à partir du signal de force

corrélation entre  
signal de force et  
séquence



Avec  
V. Baldazzi,  
E. Marinari,  
R. Monasson

**Dégraissage**

{ Problème direct : séquence  $\rightarrow$  signal de force  
Problème inverse : signal de force  $\rightarrow$  séquence

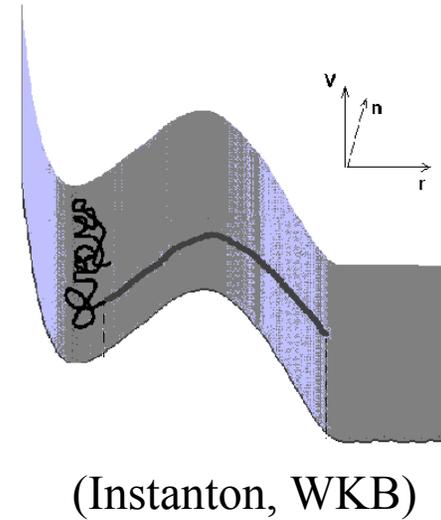
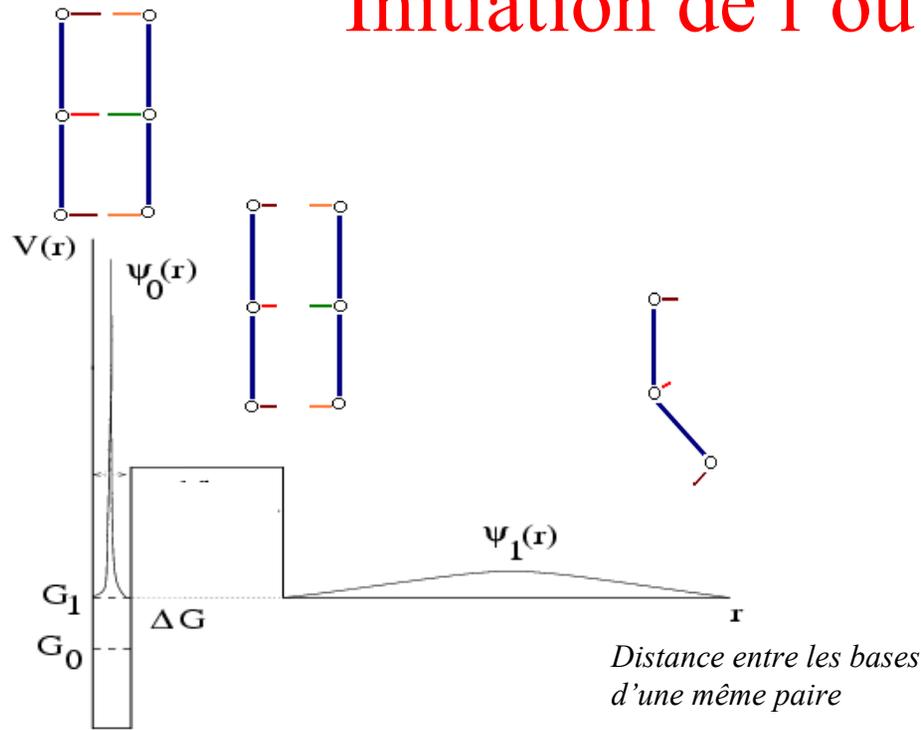
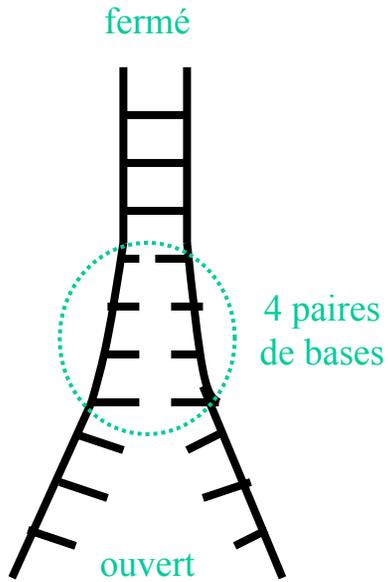
**Inférence  
statistique  
de Bayes**

$$P(\text{séquence} \mid \text{signal de force}) = \frac{P(\text{signal de force} \mid \text{séquence}) \times P(\text{séquence})}{P(\text{signal de force})}$$

↓ Maximisation (= recherche de l'état fondamental d'un Hamiltonien avec interactions à plus proches voisins par matrice de transfert)  
Séquence la plus probable

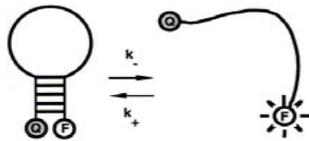
Essais numériques, calculs analytiques  $\rightarrow$  paramètre important : nombre de répétitions de l'expérience

# Initiation de l'ouverture



## Résultats :

1.



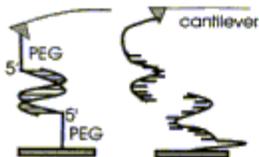
$$t_{\text{ouverture}}(N) = 10^{-12} e^{13 + 1.4 N}$$

$$t(5) = 0.3 \text{ ms}, t(30) = 40.000 \text{ ans !}$$

2.

Cas d'une force non nulle :  $t_{\text{ouverture}}(N, f)$

3.

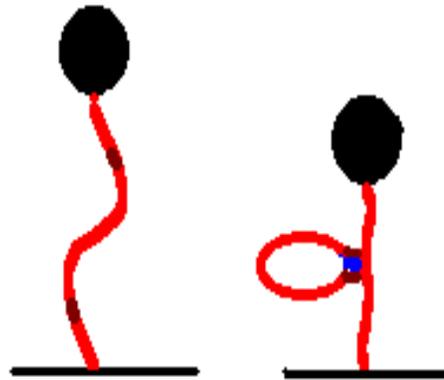


Cas où la force croît avec le temps :  
force de rupture la plus probable (taux de charge, N)

# Formation d'une boucle sur l'ADN

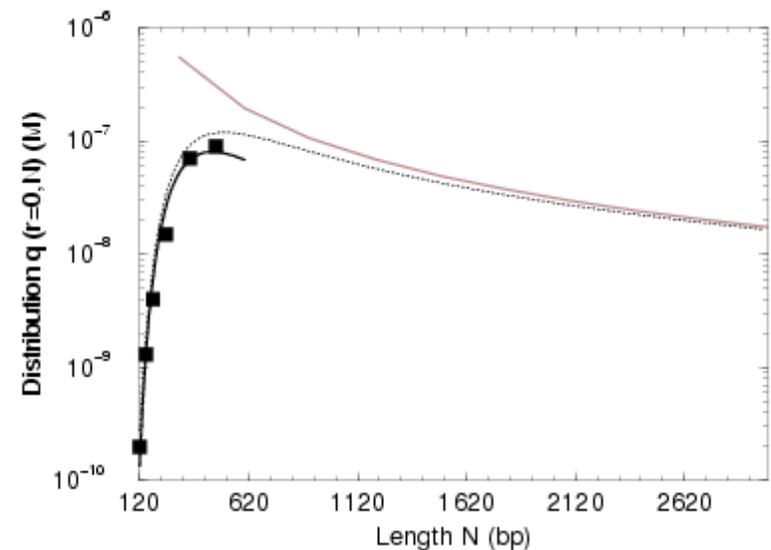
L'ADN doit former des boucles pour rapprocher deux parties éloignées de la séquence pour :

- s'empaqueter autour des histones ;
- réguler certains gènes (LAC)



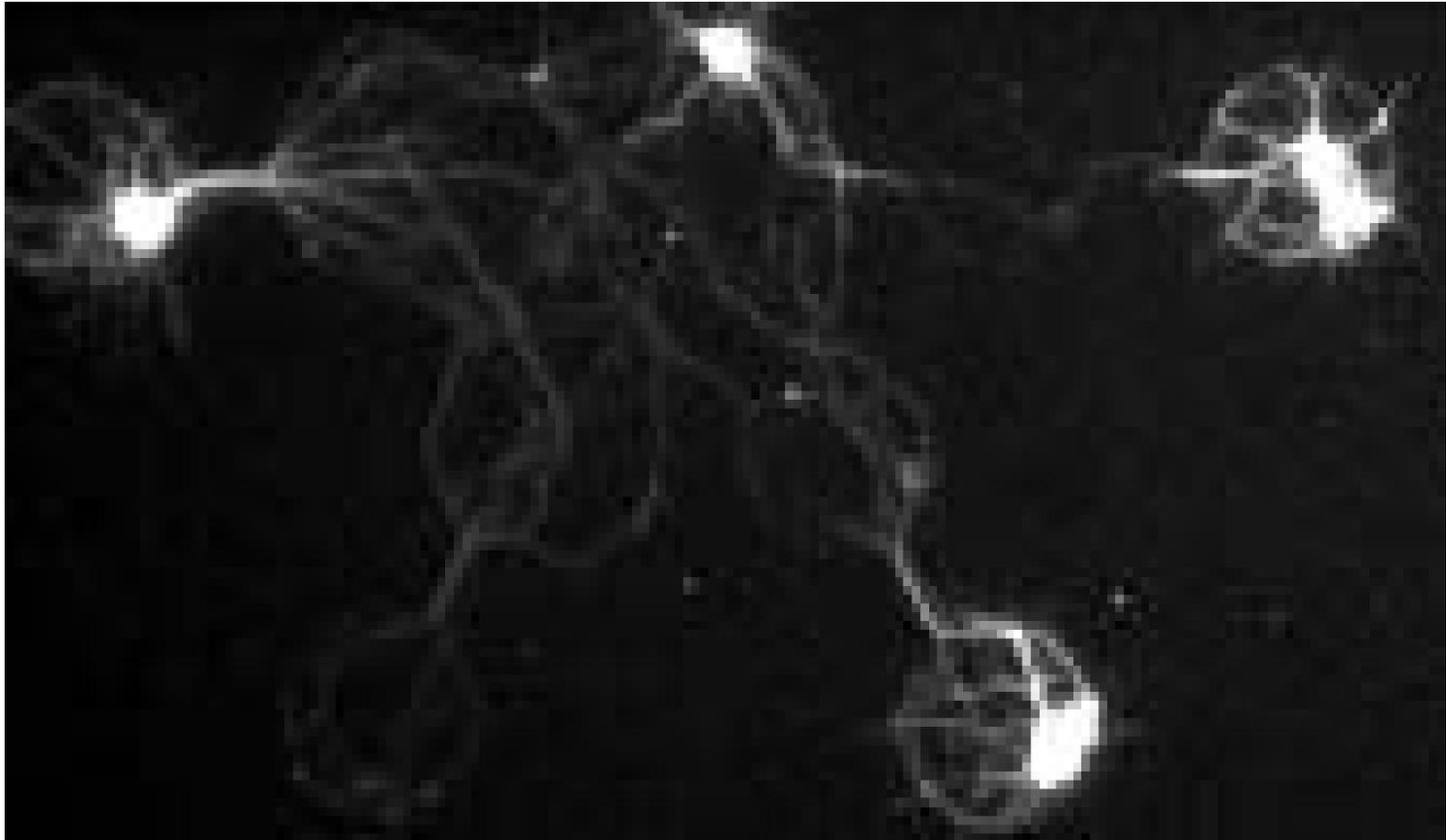
Finzi  
Gelles  
Lia  
Allemand  
Bensimon  
Croquette

*Avec  
N. Douarche*



# Réseaux de neurones à architecture contrôlée

C. Wyart, L. Bourdieu, D. Chatenay



# L'autapse, un neurone isolé qui s'auto-stimule

Activité persistante et spontanée en bouffées de durée finie

Mécanisme ?

Patch clamp  
Cell attached



Intervalle entre spikes:

2

3

4

semaines



Rétroaction ?



20 Hz



5 Hz

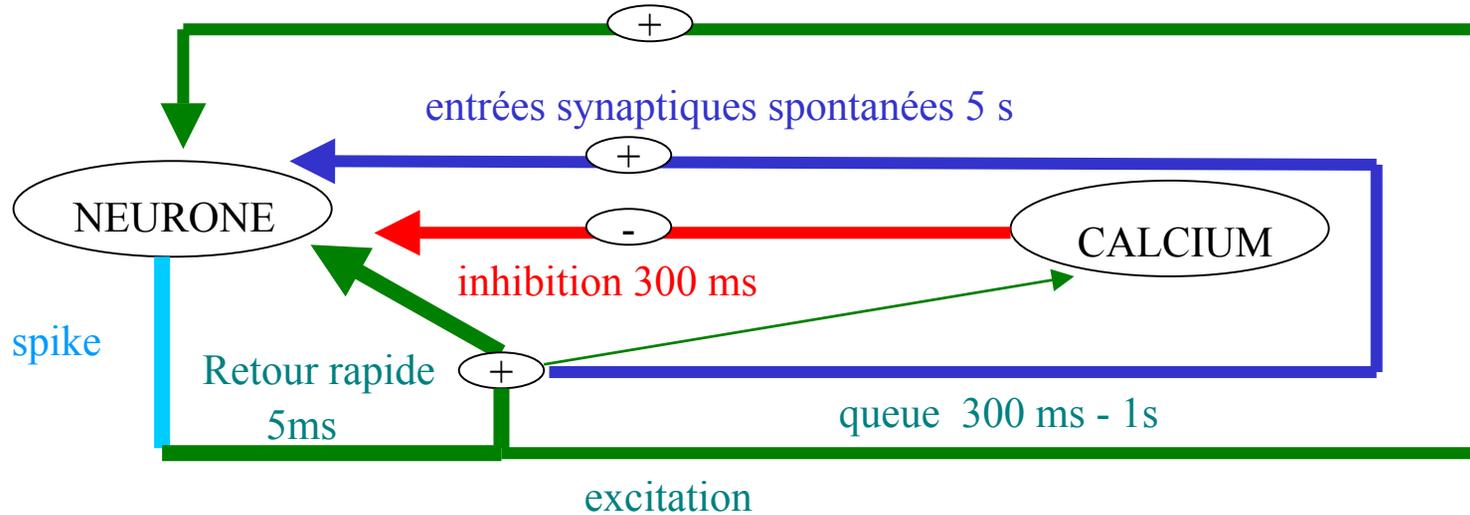


1 Hz

Questions importantes en neuroscience : mémoire de travail, rythmes ...

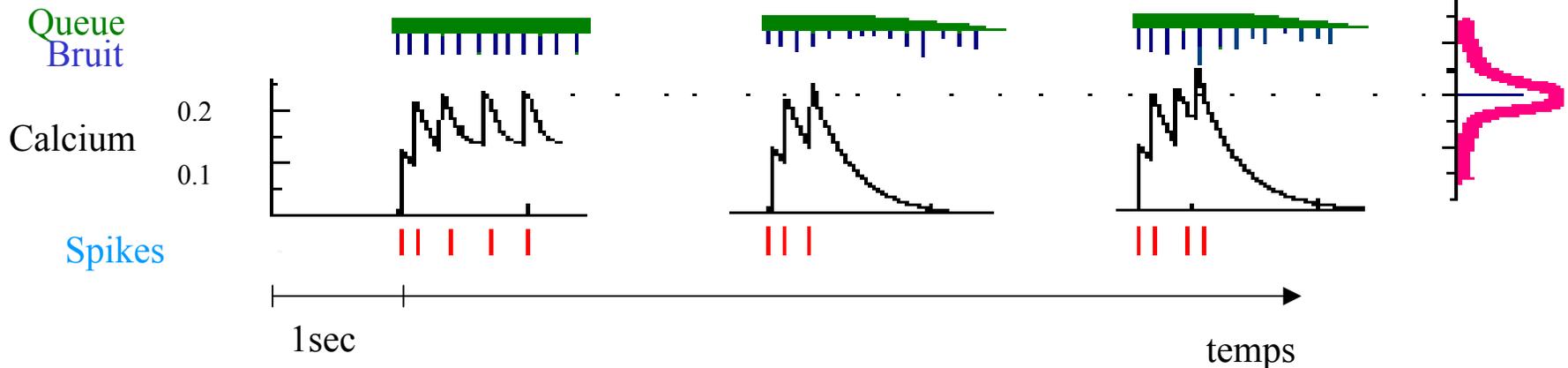
# Modélisation

## Modèle de Hodgkin Huxley (HH)



Wang

## Modèle Integrate and Fire (IF)



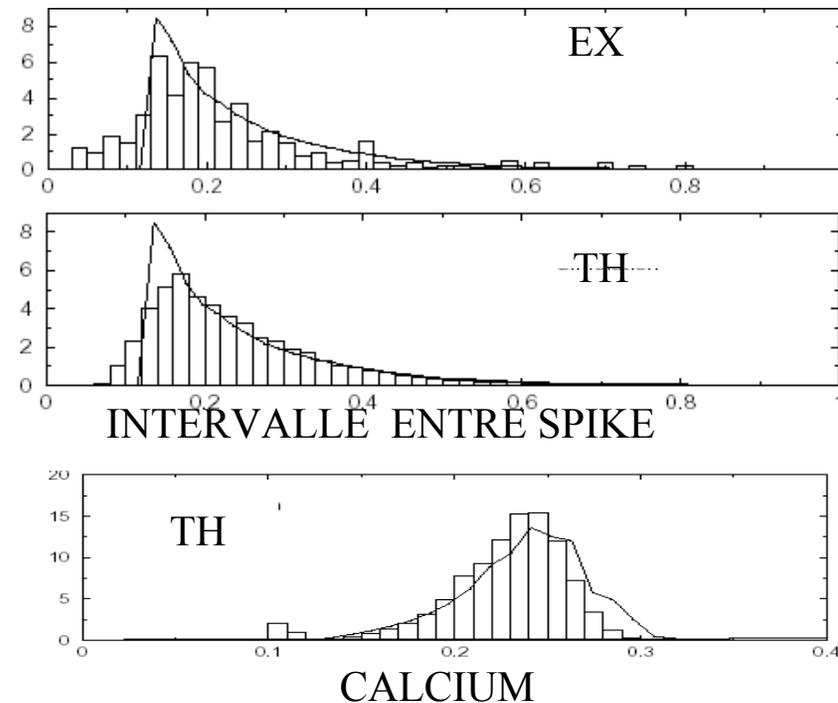
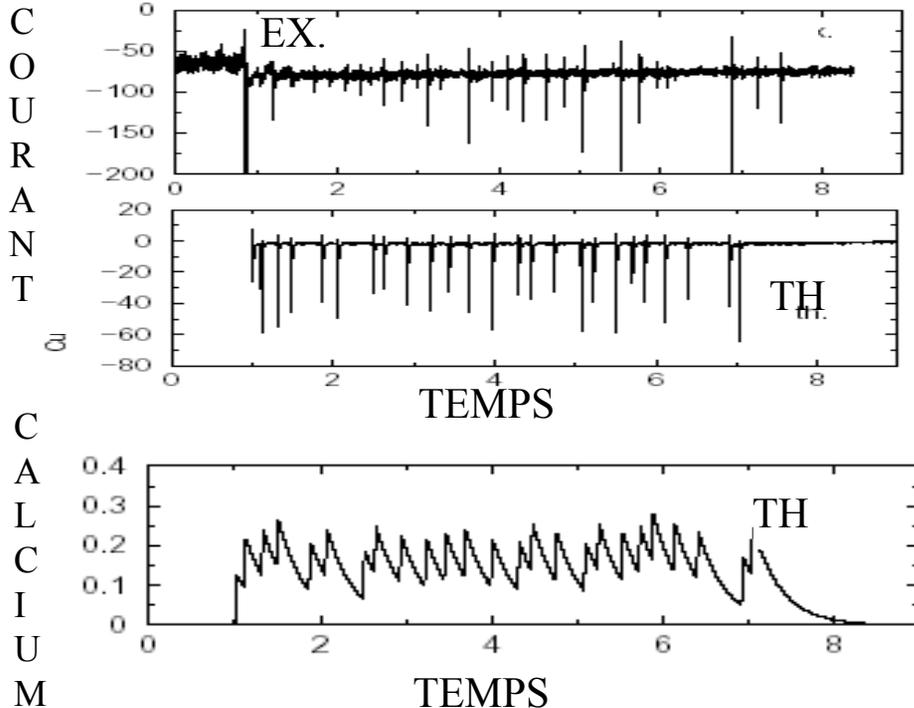
# Résultats

$P(ca) = \sum_{ca'} T(ca|ca') P(ca')$   $\longrightarrow$   $P(ISI)$   $\longrightarrow$  Fonction génératrice  $\longrightarrow$   $P(\text{durée d'une bouffée})$

## DYNAMIQUE

NEURONE DE 3 SEMAINES

## DISTRIBUTION



**Persistance** : pas la boucle rapide mais Queue + entrées synaptiques.

**Rétroaction** : inhibition dépendante du calcium

**Longueur finie d'une bouffée** : dynamique du calcium + bruit

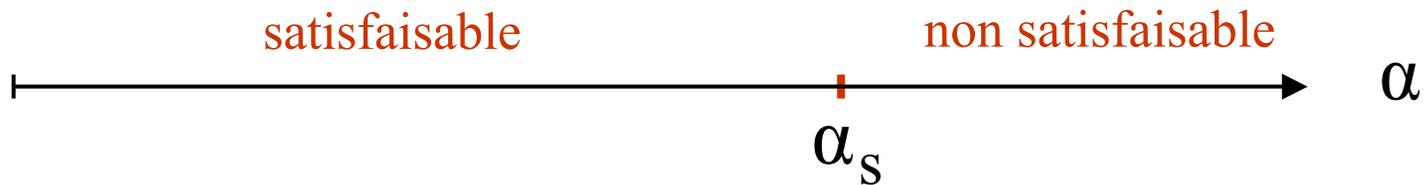
Distributions (intervalle entre spike, calcium, durée d'une bouffée)

# Optimisation et complexité calculatoire

Avec  
R. Monasson

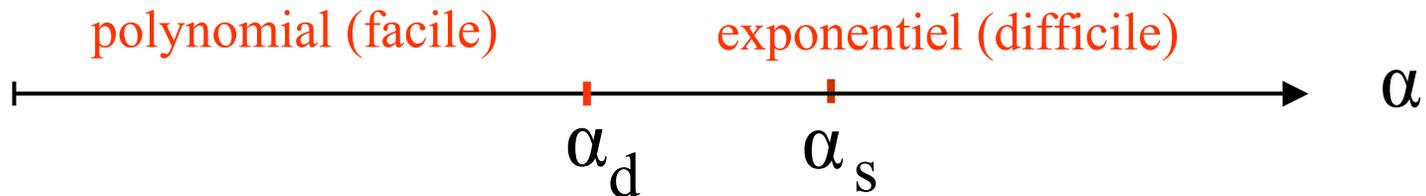
Satisfaction  
de contraintes : **variables** + **contraintes**

Est-ce-qu'il y a des solutions ?  $\alpha = \frac{\# \text{ contraintes}}{\# \text{ variables}}$



Combien de temps faut-il pour en trouver une (ou s'assurer qu'il n'y en a pas) ?

Temps de résolution ( **# variables** ) ?



# Algorithme : dynamique induite sur les contraintes

Contraintes

$X_1$  ou  $\bar{X}_5$  ou  $X_7$

$\bar{X}_1$  ou  $X_5$  ou  $X_8$     *3-SAT*

$X_2$  ou  $X_4$  ou  $X_8$

.....



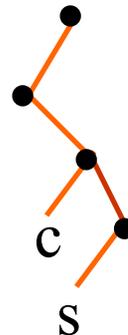
$X_5$  ou  $X_8$

$X_2$  ou  $X_4$  ou  $X_8$

.....

*2+p-SAT*

Arbre de recherche



backtracking

Paramètres

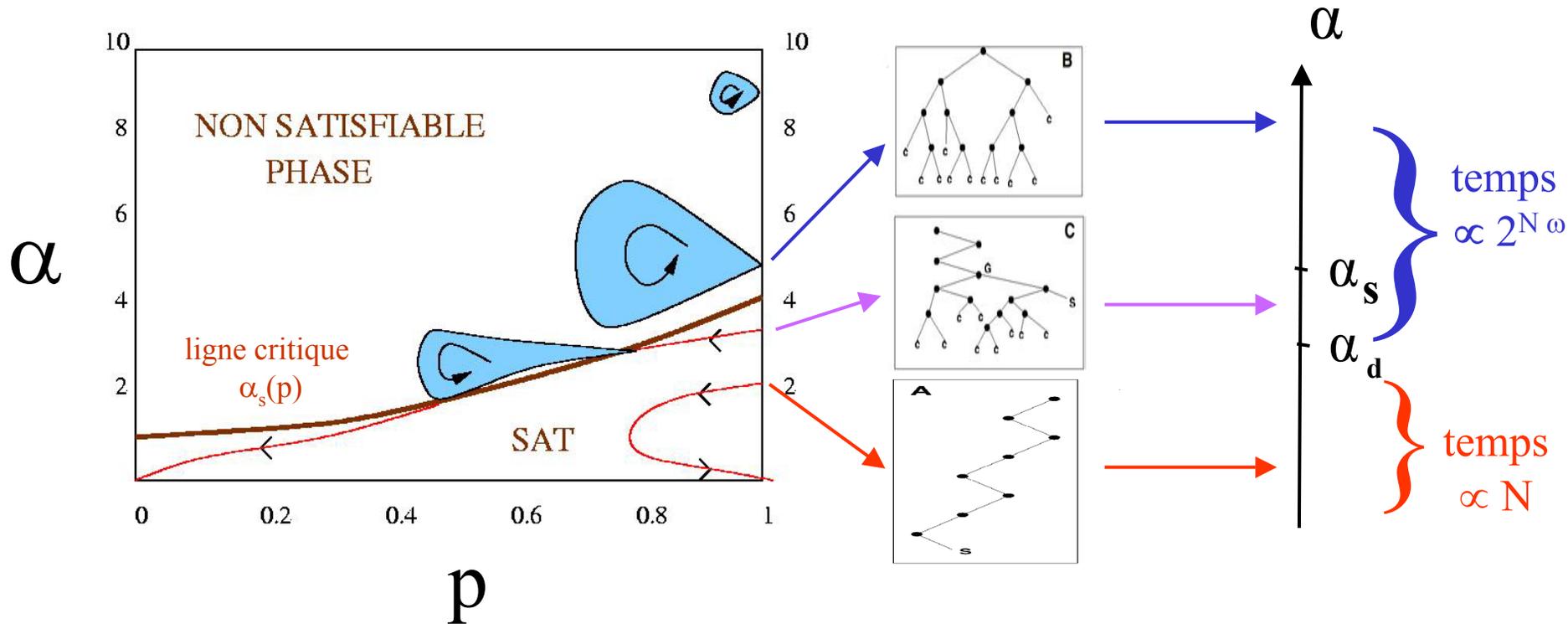
$\alpha =$  rapport  
contraintes/variables



$\alpha$

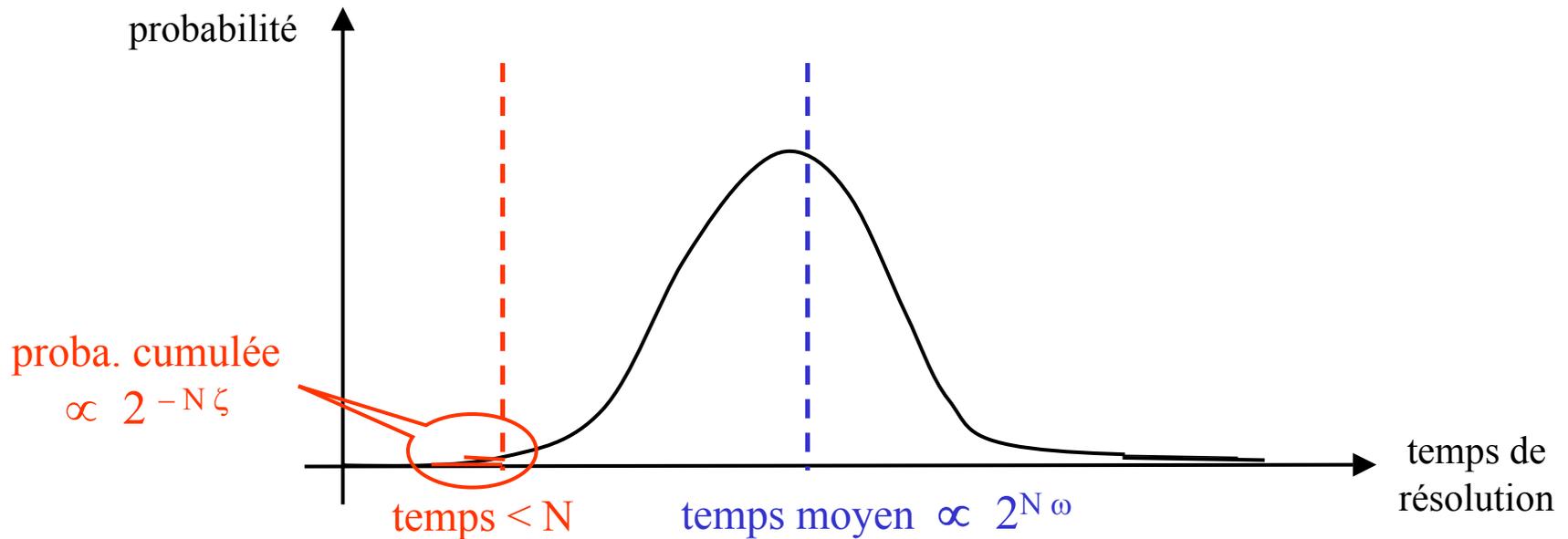
*p* = fraction de 3-contraintes

# La transition dynamique polynomial/exponentiel



- Equation de croissance des arbres de recherche  $\Rightarrow \omega(\alpha)$
- Complexité moyenne sur l'ensemble des contraintes (désordre gelé) et des choix de l'algorithme (désordre « thermique »)
- Fluctuations ? Intéressant dans le régime  $[\alpha_d; \alpha_s]$  !

# Grandes fluctuations et algorithme stop-&-restart



- Les calculs analytiques montrent que  $\zeta < \omega$
- Exploitation : algorithme dit de « stop and restart » :

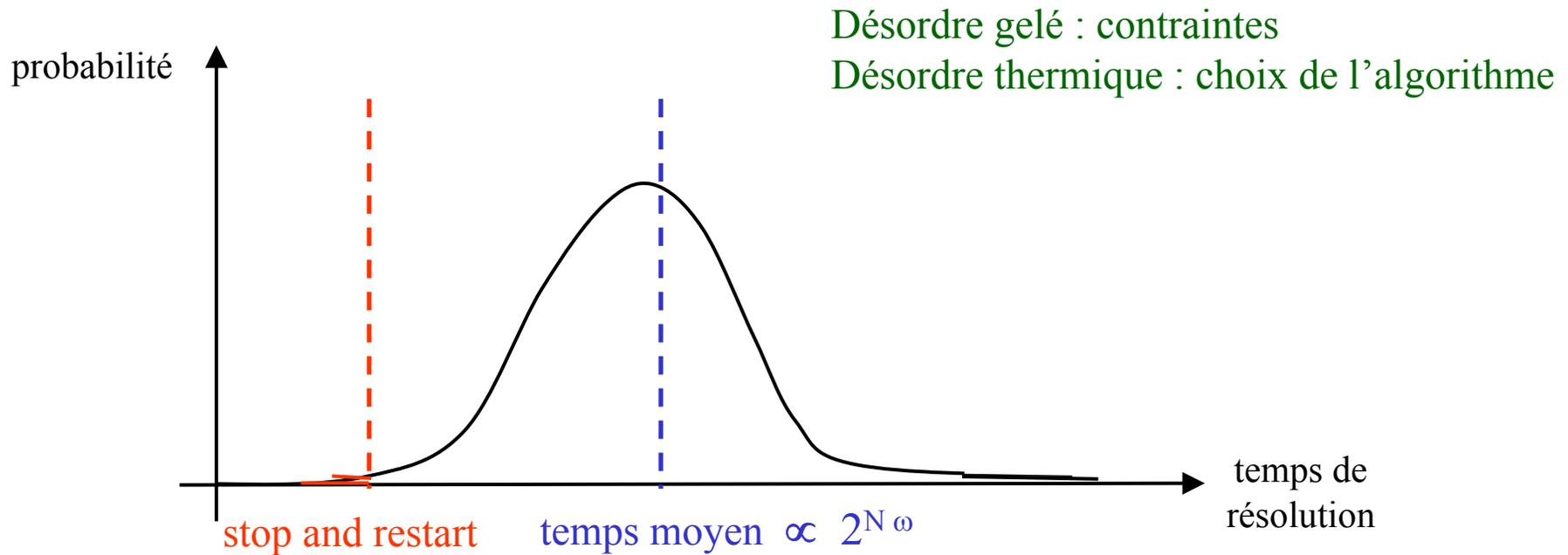
*Répéter tant qu'une solution n'est pas trouvée :*

- *Démarrer l'algorithme habituel*
- *Arrêter au temps  $N$ , puis aller en 1*

$\Rightarrow$  temps moyen de calcul  $\propto N / 2^{-N \zeta} \ll 2^N \omega$

# Conclusion I

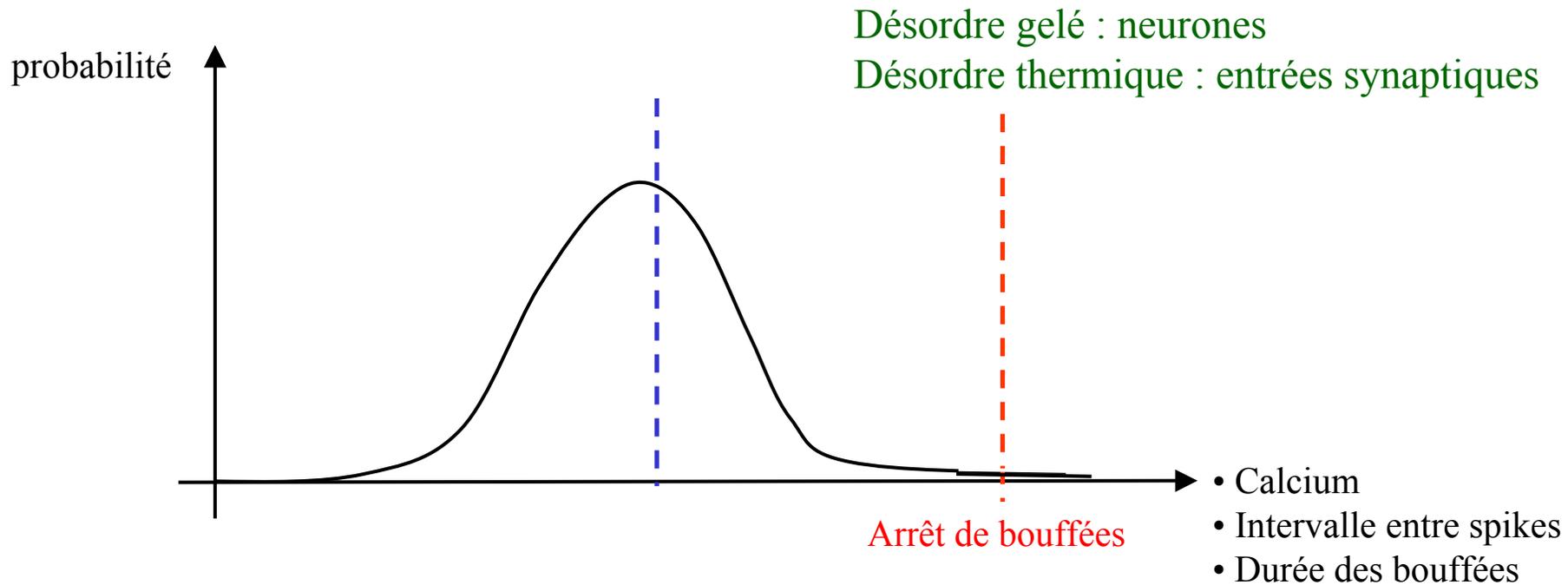
## Problème de satisfaction de contraintes



- Dynamique de croissance des arbre de recherche ;
- Séparation des échelles de temps : rapide = affectation de variable ; lente =  $\alpha, p$

# Conclusion II

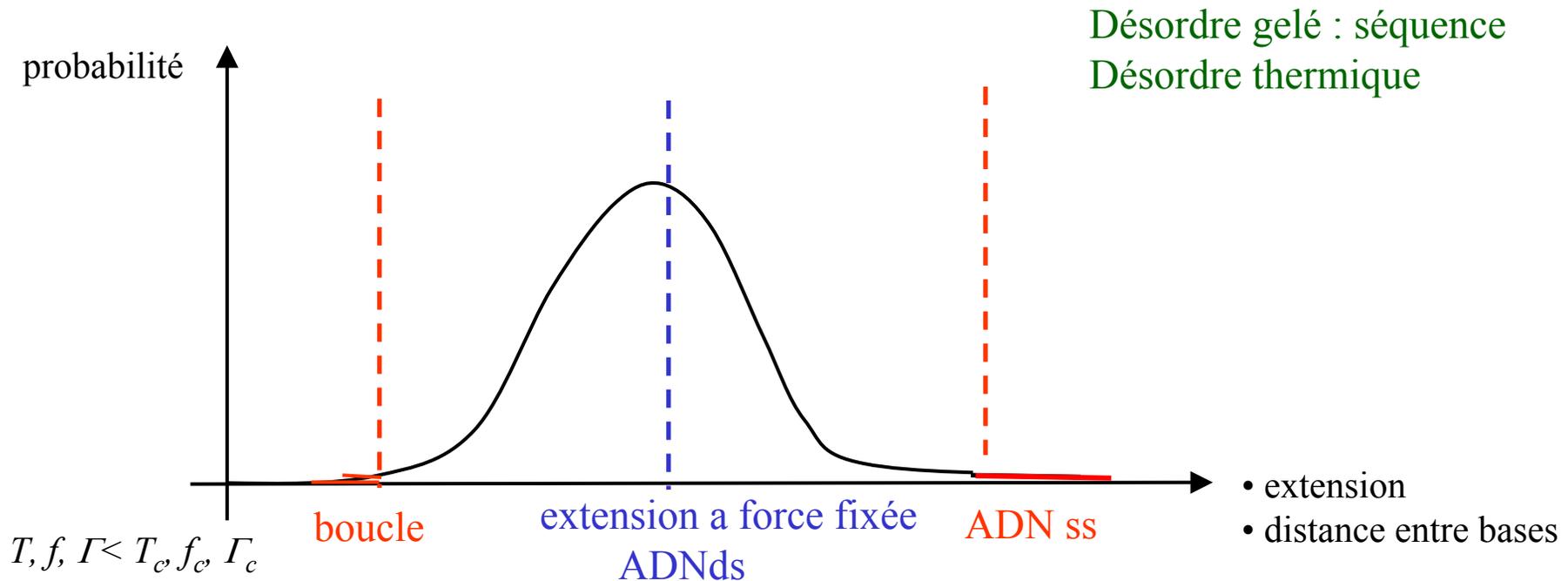
## Neurone isolé



- Dynamique de l'activité ;
- Séparation des échelles de temps : rapide = temps d'intégration du potentiel de membrane (5,10 ms)  
lente = calcium, composante lente, entrées synaptiques (20 ms, 1 s)

# Conclusion III

## ADN : élasticité et ouverture



- Boucle, énergie d'activation de l'ouverture (points de col, instantons) ;
- Dynamique d'ouverture, à vitesse fixée : séparation d'échelles des temps  $t_{ds}$ ,  $t_{ss}$ ,  $t_{torsion}$ ,  $t_n$