

Aspects stochastiques de la dynamique des réseaux en biologie moléculaire

Ovidiu Radulescu

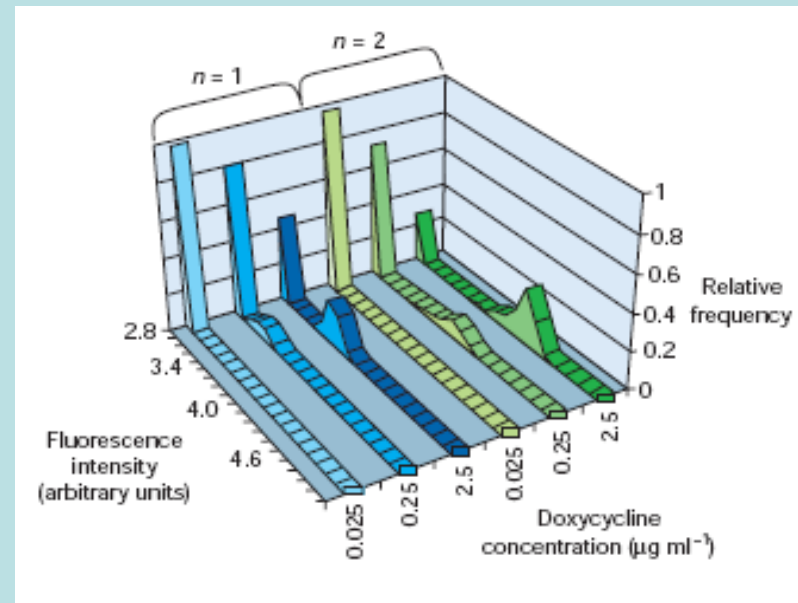
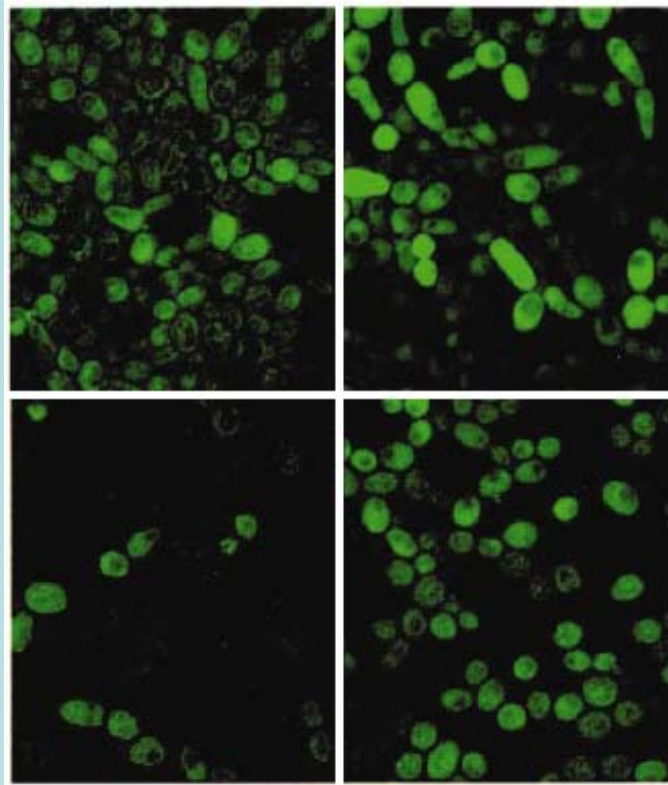
IRMAR UMR 6625 et IRISA projet Symbiose

Erwin Schrödinger "Qu'est-ce que la vie" (1944)

- Les objets que nous observons au niveau macroscopique semblent tout à fait stables et ordonnés. Pourtant ils proviennent d'un grand désordre au niveau des molécules et des atomes.
- L'ordre macroscopique est dû à la loi des grands nombres. La variabilité devient petite lorsque le nombre de particules est important.
- Que devient la loi des grands nombres dans le fonctionnement du vivant?

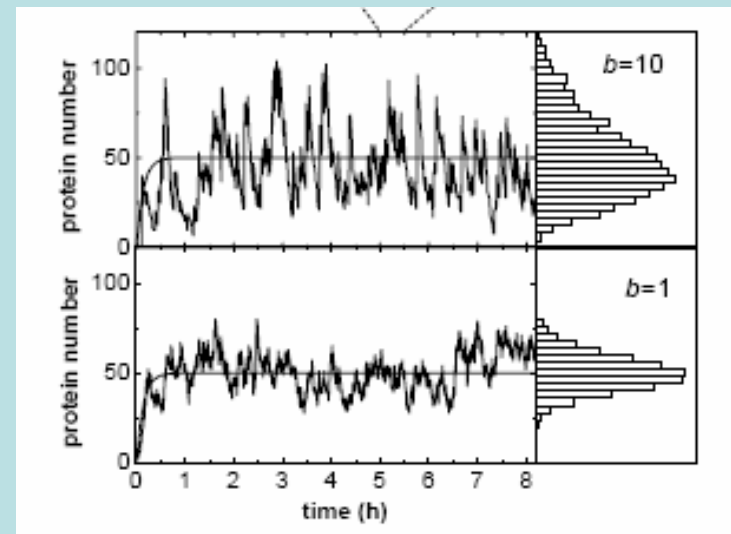
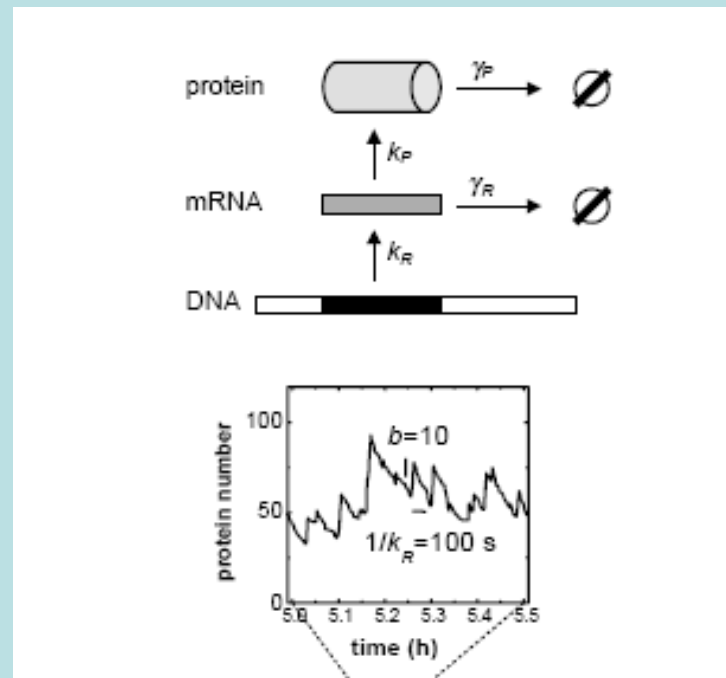
Variabilité épigénétique

dans les mesures par des méthodes de fluorescence des niveaux d'expression du même gène dans des cellules du même type, on constate des distributions statistiques des niveaux d'expression, dépendantes des conditions externes



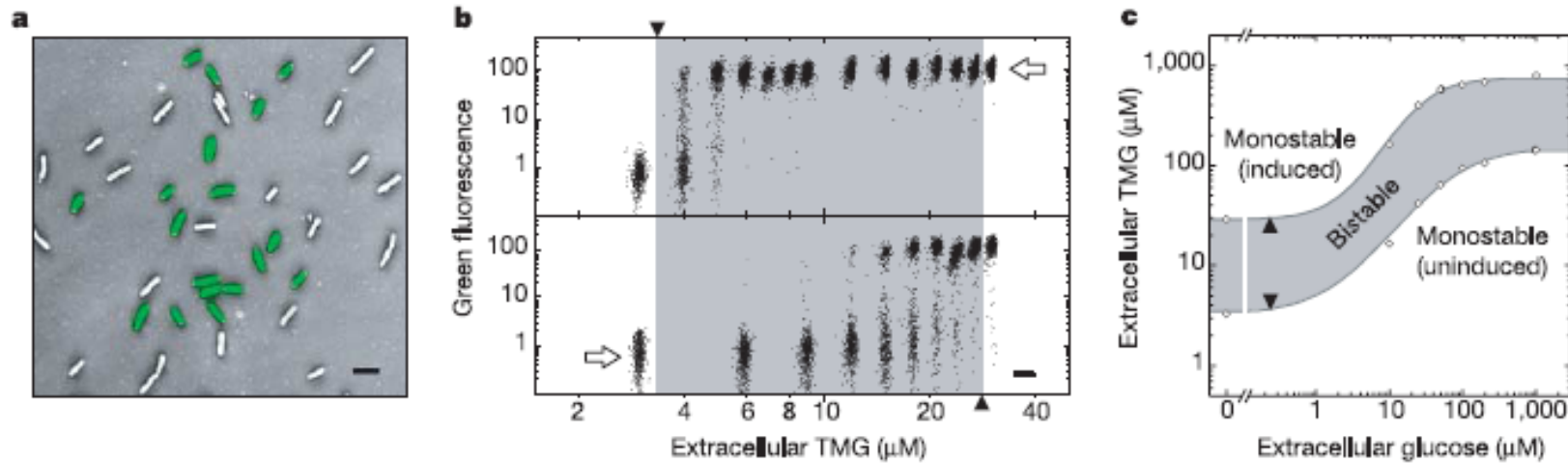
colleagues⁶⁶. a, Constitutive expression of the tetracycline-responsive transactivator (rtTA). The degree of activation, measured by expression of the green fluorescent protein (GFP), is proportional to the amount of inducer, doxycycline, added. Cells were induced with 0.25 $\mu\text{g ml}^{-1}$ (left) and 2.5 $\mu\text{g ml}^{-1}$ (right) doxycycline. b, rtTA under the

production intermittente, par paquets, des protéines

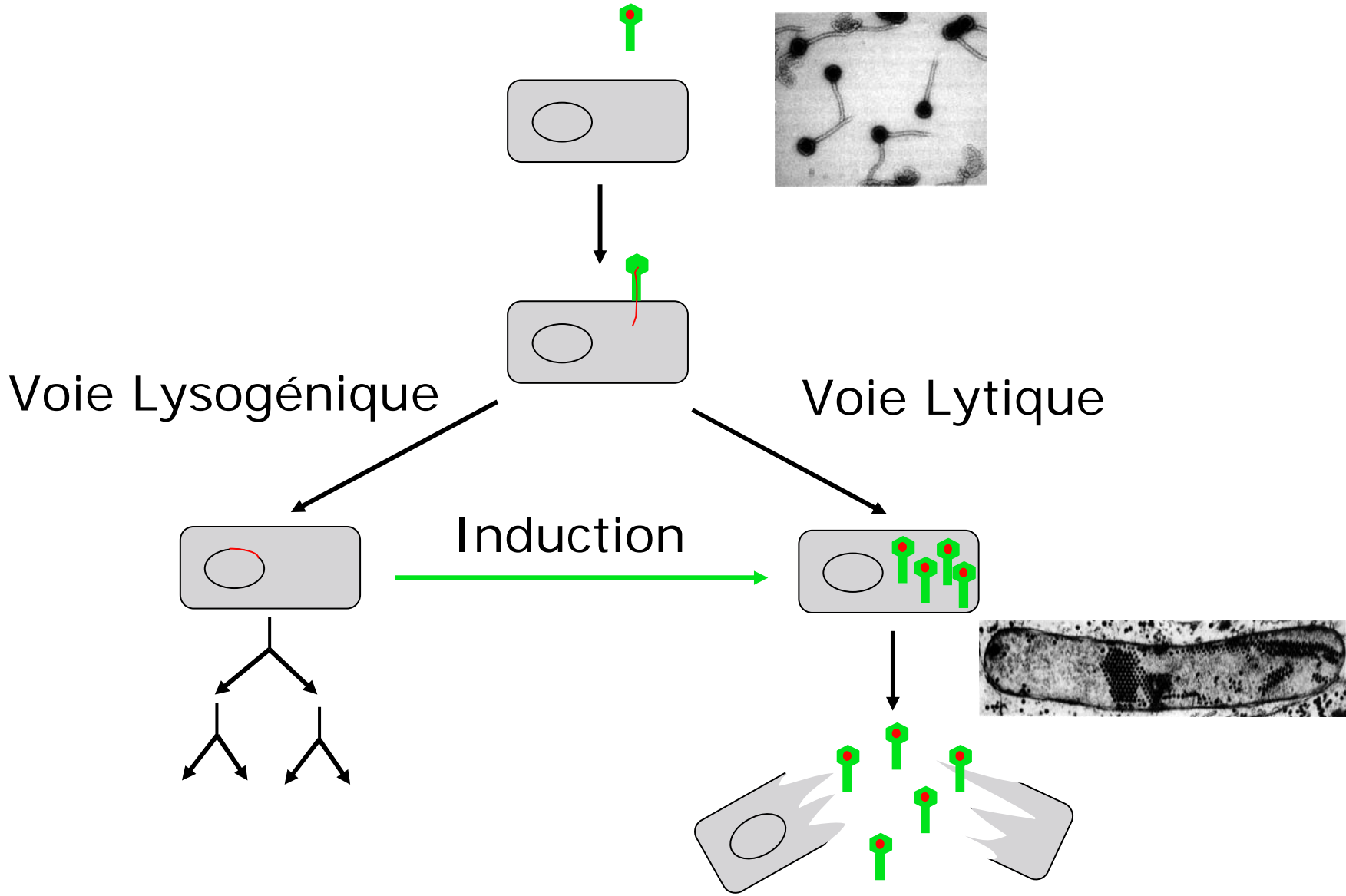


Phénomènes de bistabilité

Operon lactose: Distribution bimodale de lac, hysteresis



ETUDE DU BACTERIOPHAGE λ

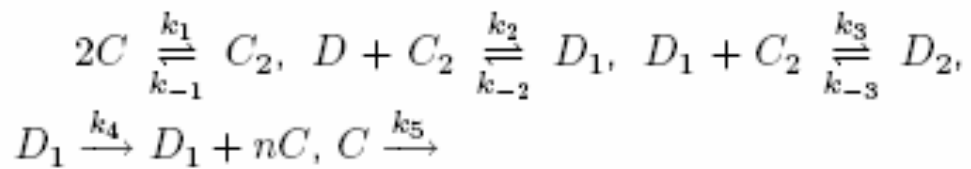


Exemple 1: Phage λ

deux gènes: CI et CRO. CI est un inhibiteur de CRO; induit l'état lytique.

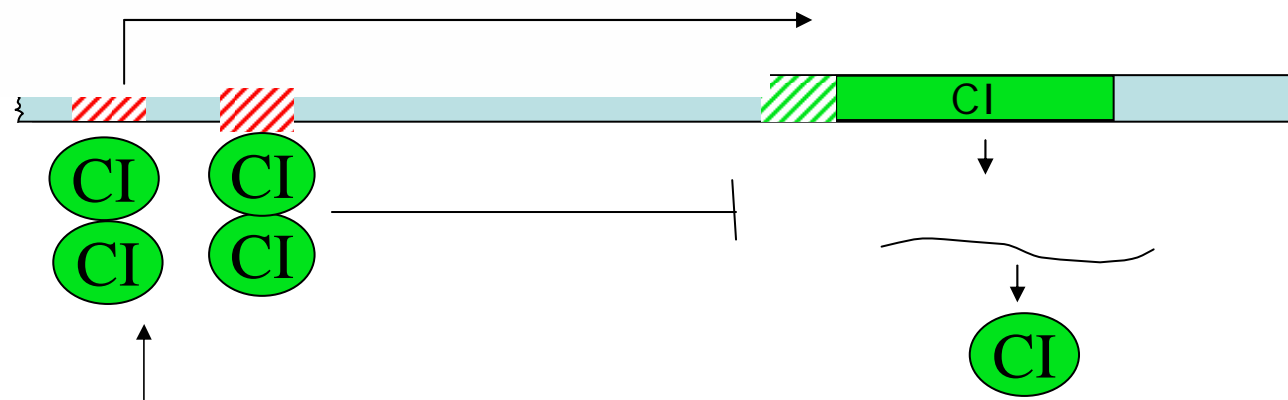
CI s'autorégule: peu de molécules accolées stimulent CI, beaucoup de molécules accolées répriment CI.

Etat $X = (C, C_2, D, D_1, D_2)$



loi de conservation

$$D(t) + D_1(t) + D_2(t) = D_0$$



Modélisation par des systèmes de réactions chimiques, processus de Markov à sauts

processus de Markov $X(t) \in E$

fonction probabilité de transition, $P(s, x, t, A) = \mathbb{P}[X(t) \in A | \mathcal{F}_s^X] = \mathbb{P}[X(t) \in A | X(s) = x], t \geq s$

P satisfait les propriétés suivantes:

1. $P(s, x, t, A)$ est mesurable en x et représente une mesure de probabilité en A .
2. $P(t, x, t, \cdot) = \delta_x$ (masse de Dirac en x).
3. $P(t_1, x, t_3, A) = \int P(t_1, x, t_2, dy) P(t_2, y, t_3, A)$
(équation de Chapman-Kolmogorov).

Processus de Markov à sauts

$$\lim_{t \searrow s} \frac{P(s, x, t, A) - \delta_x(A)}{t - s} = \lambda(s, x) \mu(s, x, A)$$

$\lambda : \mathbb{R} \times E \rightarrow \mathbb{R}_+$ est l'intensité (nombre moyen de sauts par unité de temps).

$\mu(s, x, A)$ loi des sauts: probabilité qu'on choisisse de sauter de x en A .

Semi-groupe d'évolution, $T(t) : B(E) \rightarrow B(E)$,
 $T(t)f(x) = \mathbb{E}[f(X(t)) | X(0) = x]$.

$$\text{Générateur } \mathcal{A}f = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{T(\tau)f - f}{\tau}$$

$$\frac{dT(t)f}{dt} = \mathcal{A}T(t)f = T(t)\mathcal{A}f$$

$$\mathcal{A}f(x) = \lambda(x) \int_E (f(z) - f(x)) \mu(x, dz)$$

Algorithme de Gillespie

il existe τ_i de lois exponentielles tels que $\lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n \tau_i = \infty$ et $X(t)$ est constant sur $[\sum_{i=1}^n \tau_i, \sum_{i=1}^{n+1} \tau_i[$

$X(t) = X_{\nu(t)}$, X_n chaîne de Markov, $\nu(t)$ processus de comptage.

1. $X = X_0, t = 0$.
2. Générer un intervalle de temps aléatoire τ_n de loi exponentielle de paramètre $\lambda(X, t)$
3. Incrémenter le temps $t = t + \tau_n$
4. Effectuer un saut $X \rightarrow Y$ où Y est généré avec la loi $\mu(X, t)$.
5. Si $t < t_{max}$, retour à l'étape 2.

Systemes de reactions chimiques

Processus de Markov à sauts homogènes, Delbrück 1940.

$$E = \mathbb{Z}^n$$



$$\text{saut } \theta_i = \beta_i - \alpha_i \in \mathbb{Z}^n$$

$$\lambda(X) = \sum_{i=1}^{n_r} [V_i^+(X) + V_i^-(X)]$$

$$\mu(X, \cdot) = \sum_{i=1}^{n_r} [q_i^+(X)\delta_{X+\theta_i}(\cdot) + q_i^-(X)\delta_{X-\theta_i}(\cdot)]$$

$$q_i^\pm = V_i^\pm(X) / \sum_{i=1}^{n_r} [V_i^+(X) + V_i^-(X)], \quad \sum_{i=1}^{n_r} [q_i^+(X) + q_i^-(X)] = 1.$$

loi de l'action des masses :

$$V_i^+(X) = \mathcal{V}v_i^+(x) = k_i^+ \prod_{s=1}^n x_s^{\alpha_{is}}, \quad V_i^-(X) = \mathcal{V}v_i^-(x) = k_i^- \prod_{s=1}^n x_s^{\beta_{is}}$$

Conditions

1. diffusion rapide, système bien mélangé.
2. chaos moléculaire (absence de corrélation entre les positions des molécules ou entre les réactions).

$$\mathcal{L}_D = \sqrt{D\tau} \ll \mathcal{L}_O$$

$D \sim 10^{-8} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$, $\tau = 1 \text{s}$, $\mathcal{L}_D = 10^{-4} \text{cm}$
comparable aux dimensions de la cellule.

une cellule est bien mélangée sur des échelles de temps supérieures à 1s

Extensions, diffusion

SmartCell, NSM (Next Subvolume Method):
décomposer l'espace dans des "sous-volumes" qui
satisfont la condition de bon mélange et d'introduire
la diffusion entre "sous-volumes".

ou, passer des représentation des états en termes
de nombre de molécules à des représentations
individuelles: processus de fragmentation/coagulation,
équation de Boltzmann, hiérarchies BBGKY tronquées
à bas ordre.

Nouvelles phénomènes

La perte de la propriété de bon mélange conduit à des nouveaux phénomènes.

A) Localisation : les produits peu mobiles et avec un temps de vie relativement court restent localisés dans le voisinage des molécules plus mobiles et avec un temps de vie plus long. La localisation peut modifier les vitesses de réactions et conduire à des déplacements de l'équilibre.

B) Contrôle des vitesses de réaction par la diffusion : lorsque la longueur de diffusion est plus petite que la distance moyenne entre molécules la cinétique est contrôlée par la diffusion. Des approches du type champ moyen permettent de retrouver la loi de l'action de masse avec des coefficients cinétiques variables dans le temps et dépendants du coefficient de diffusion.

Chaos moléculaire

s'applique en théorie cinétique des gaz mais pas forcément en milieux encombrés.

condition qui pourrait conduire au chaos moléculaire: le nombre de collisions non-réactives doit être beaucoup plus important que le nombre de collisions réactives.

Les corrélations entre molécules et entre réactions en cinétique chimique sont assez peu étudiées à l'exception de l'effet de volume exclu; ce dernier effet diminue la compétition entre molécules semblables, diminue les fluctuations et accélère la cinétique des réactions binaires.

algorithme qui peut rendre compte des corrélations entre réactions et des effets spatiaux StochSim. En utilisant une représentation individuelle de chaque molécule cet algorithme est mieux adapté pour des simulations des milieux encombrés.

Limite déterministe thermodynamique (limite fluide)

Inégalité de martingales (Kurtz 71)

Theorem 1. *Soit $(X_n)_{n \in \mathbb{N}}$ une suite de processus de Markov à sauts d'espaces d'états, intensités et lois de sauts $E_n \subset \mathbb{R}^k$, $\lambda_n(x)$, $\mu_n(x, dy)$.*

Soit $F_n(x) = \lambda_n(x) \int_{E_n} (z - x) \mu_n(x, dz)$ une fonction "débit",

*$Z_n(t) = X_n(t) - X_n(0) - \int_0^t F_n(X_n(u)) du$,
l'accroissement compensé du processus $X(t)$.*

Alors,

$$\mathbb{P}^x \left[\sup_{0 \leq s \leq t} |Z_n(s)| > \delta \right] \leq \frac{t}{\delta^2} \sup_{x \in E_n} \lambda_n(x) \int_{E_n} |z - x|^2 \mu_n(x, dz) \quad (1)$$

Loi des grands nombres

Theorem 2. Soit $(x_n)_{n \in \mathbb{N}}$ une suite de processus de Markov à sauts qui satisfait:

$$i) \lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{x \in E_n} |F_n(x) - F(x)| = 0.$$

$$ii) \lim_{n \rightarrow \infty} |x_n(0) - x_0| = 0 \text{ presque sûrement.}$$

$$iii) \lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{x \in E_n} D_n(x) = 0, \text{ où } D_n(x) = \lambda_n(x) \int_{E_n} |z - x|^2 \mu_n(x, dz).$$

où $F : \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^k$ est une fonction uniformément lipschitzienne.

Soit $x(s)$ l'unique solution du système d'équations différentielles:

$$\frac{dx(s)}{ds} = F(x(s)), x(0) = x_0 \quad (2)$$

Alors,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{P} \left[\sup_{0 \leq s \leq t} |x_n(s) - x(s)| > \delta \right] = 0, \forall \delta > 0 \quad (3)$$

Application aux systèmes de réactions chimiques

X_n , même types de réactions chimiques, mais le volume de réaction est de plus en plus grand

$$\mathcal{V}_n \rightarrow \infty$$

processus des concentrations $x_n = X_n/\mathcal{V}_n$

loi de l'action des masses

$$V_i(X_n) = \mathcal{V}_n v_i(x_n)$$

$$\lambda_n(x) = \mathcal{V}_n \sum_{i=1}^{n_r} v_i(x)$$

$$\mu_n(x, dz) = \sum_{i=1}^{n_r} \delta_{x + \frac{\theta_i}{\mathcal{V}_n}}(dz) p_i(x), \text{ où } p_i(x) = v_i(x) / \left(\sum_{i=1}^{n_r} v_i(x) \right)$$

$$F_n(x) = F(x) = \sum_{i=1}^{n_r} v_i(x) \theta_i$$

$$D_n(x) = \frac{1}{\mathcal{V}_n} \sum_{i=1}^{n_r} v_i(x) |\theta_i|^2, \lim_{n \rightarrow \infty} D_n(x) = 0$$

$$\mathbb{P} \left[\sup_{0 \leq s \leq t} |x_n(s) - u(s)| > \delta \right] \leq \frac{Ct}{\mathcal{V}_n \delta^2} \sup_x \left[\sum_{i=1}^{n_r} |\theta_i|^2 v_i(x) \right]$$

Théorème limite central

Theorem 3. Soit une suite de réels $\alpha_n > 0, \alpha_n \rightarrow \infty$. Soit $X_n(t)$ une suite de processus de Markov à sauts partant de X_0 à $t = 0$. De plus, définissons la "matrice de diffusion" suivante $G_n^{ij}(x) = \lambda_n(x) \int_{E_n} (z_i - x_i)(z_j - x_j) \mu_n(x, dz)$. Supposons que:

i) $\lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{x \in E_n} |F_n(x) - F(x)| = 0$.

ii) $\lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{x \in E_n} \|\alpha_n^2 G_n(x) - G(x)\| = 0$.

iii) il existe une suite $\epsilon_n \rightarrow 0$ telle que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{x \in E_n} \alpha_n^2 \lambda_n(x) \int_{|z-x| > \epsilon_n / \alpha_n} |z-x|^2 \mu_n(x, dz) = 0$$

Alors $W_n(t) = \alpha_n(x_n(t) - x(t))$ converge en loi vers le processus de Itô $V(t) = \int_0^t [G(X(s))]^{1/2} dB_s$, où $X(t)$ est la solution du système $\frac{dX}{dt} = F(X(t)), X(0) = X_0$

Application aux systèmes de réactions chimiques.

$$\alpha_n = \sqrt{V_n}$$

$$G_n^{ij}(x) = \frac{1}{V_n} \sum_{k=1}^{n_r} v_k(x) \theta_k^i \theta_k^j$$

$$G^{ij}(x) = \sum_{k=1}^{n_r} v_k(x) \theta_k^i \theta_k^j$$

$$\epsilon_n = \frac{1}{V_n} \sup_k |\theta_k|$$

$$\alpha_n^2 \lambda_n(x) \int_{|z-x| > \epsilon_n / \alpha_n} |z-x|^2 \mu_n(x, dz) =$$

$$= \sum_{|\theta_k| > \epsilon_n \sqrt{V_n}} v_k(x) |\theta_k|^2 = 0$$

estimation de fluctuations, isométrie de Itô

$$V_n \mathbf{E}[(x_n(t) - u(t))(x_n(t) - x(t))^t] \rightarrow \int_0^t G(u(s)) ds$$

Limites singulières

certaines espèces moléculaires se trouvent en petits nombres à l'intérieur de la cellule.

Deux situations typiques en cinétique chimique conduisent à des faibles nombres de molécules:

1. Existence de composants transitoires (radicaux, complexes enzymatiques, etc.) qui n'ont des concentrations significatives que pendant des courtes durées lors des déplacements d'équilibre.
2. Existence des lois de conservation avec coefficients positifs imposant des bornes supérieures pour les nombres de certaines molécules. Lorsque ces bornes sont basses, les molécules restent en faibles nombres pendant toute la durée de la cinétique.

Partition des espèces

$$X = (X^f, X^r)$$

$$x_{\epsilon, \mathcal{V}}(t) = (x^f(t), x^r(t)) = \left(\frac{X^f(t)}{\mathcal{V}}, \frac{X^r(t)}{\epsilon \mathcal{V}} \right)$$

Le générateur de ce processus est :

$$A_{\epsilon, \mathcal{V}} f(x^f, x^r) = \sum_{i=1}^r [f(x^f + \frac{\theta_i^f}{\mathcal{V}}, x^r + \frac{\theta_i^r}{\epsilon \mathcal{V}}) - f(x^f, x^r)] V_i(x^f, x^r)$$

$\epsilon \mathcal{V}$ nombre de molécules rares.

Deux situations

Limite fluide à deux échelles de temps $\mathcal{V} \rightarrow \infty, \epsilon \rightarrow 0, \epsilon \mathcal{V} \rightarrow \infty$

Limite déterministe par morceaux $\mathcal{V} \rightarrow \infty, \epsilon \rightarrow 0, \epsilon \mathcal{V} \rightarrow 1$

Limite fluide à deux échelles de temps

$$\mathcal{A}_{\epsilon, \mathcal{V}}^D f(x^f, x^r) = f_{x^f} \cdot F^f(x^f, x^r) + \frac{1}{2\mathcal{V}} f_{x^f, x^f} : G^f(x^f, x^r) + \frac{1}{\epsilon} f_{x^r} \cdot F^r(x^f, x^r) + \frac{1}{2\epsilon^2 \mathcal{V}} f_{x^r, x^r} : G^r(x^f, x^r)$$

$$dx^f = F^f(x^f, x^r)dt + \frac{1}{\sqrt{\mathcal{V}}} \sigma^f(x^f, x^r)dB^f$$

$$dx^r = \frac{1}{\epsilon} F^r(x^f, x^r)dt + \frac{1}{\epsilon \sqrt{\mathcal{V}}} \sigma^r(x^f, x^r)dB^r$$

$$\sigma^{f,r}(\sigma^{f,r})^t = G^{f,r}$$

Homogénéisation

$$dy = F^r(x^f, y)dt + \sigma^r(x^f, y)dB$$

x^f converge vers un processus de Markov qui satisfait $dx^f = \bar{F}^f(x^f)dt + \frac{1}{\sqrt{\mathcal{V}}} \bar{\sigma}^f(x^f)dB^f$

Limite déterministe par morceaux

$$V_i = \tilde{V}_i\left(\frac{X^f}{\mathcal{V}}, \frac{X^r}{\epsilon\mathcal{V}}\right), \forall i \quad \text{t.q.} \quad \theta_i^r \neq 0$$

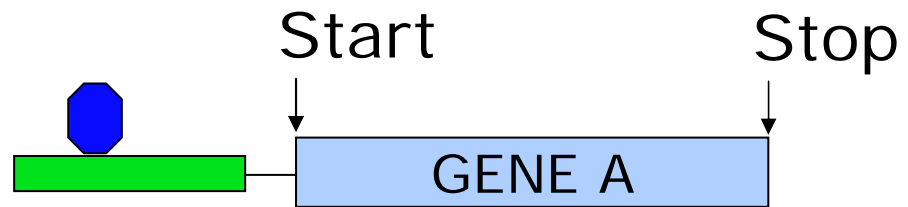
$$V_i = \mathcal{V}\tilde{v}_i\left(\frac{X^f}{\mathcal{V}}, \frac{X^r}{\epsilon\mathcal{V}}\right), \forall i \quad \text{t.q.} \quad \theta_i^r = 0$$

$$\mathcal{A}_{\epsilon, \mathcal{V}}^{DM} f(x^f, X^r) = f_{x^f} \cdot F^f(x^f, X^r) + \sum_{i=1}^{n_r} [f(x^f, X^r + \theta_i^r) - f(x^f, X^r)] \tilde{V}_i(x^f, X^r)$$

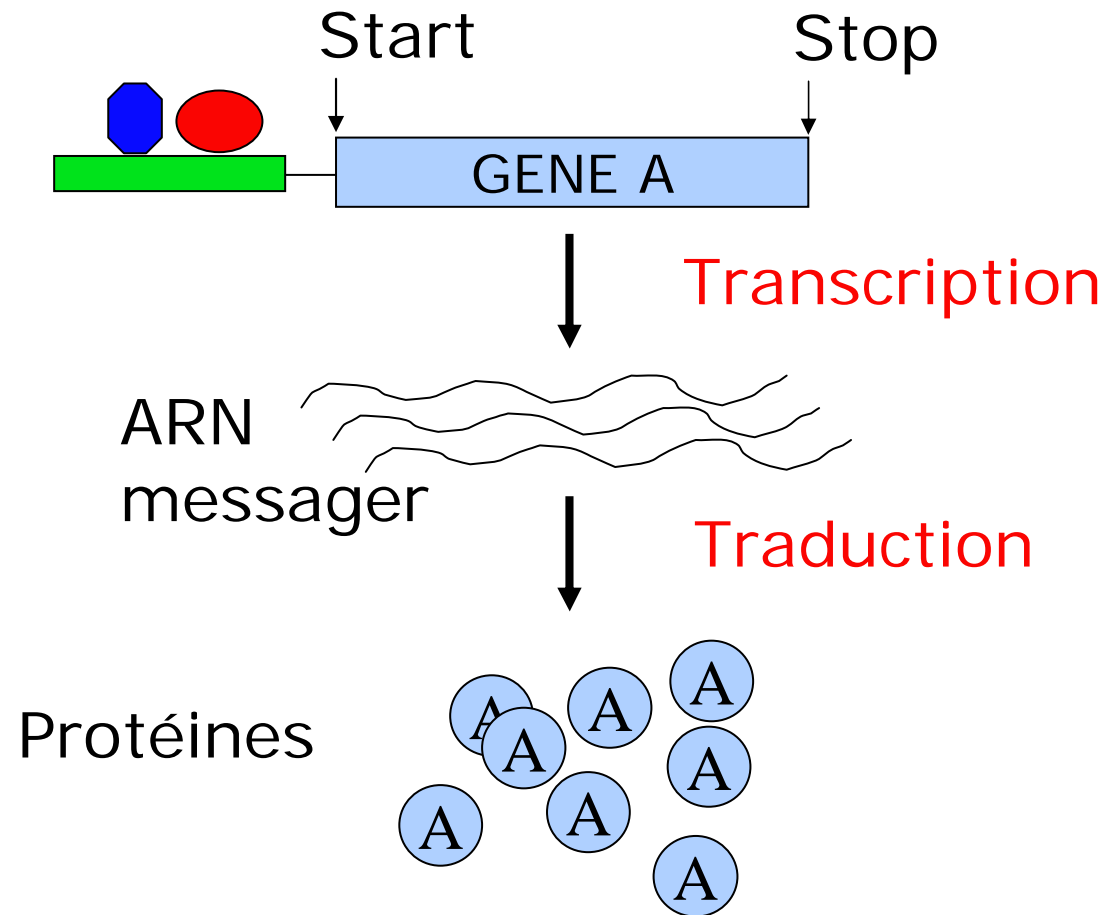
entre deux réactions impliquant une molécule rare (par exemple apparition ou disparition d'une molécule rare), la dynamique est déterministe.

Le changement produit par une telle réaction induit un changement de paramètres de la dynamique déterministe.

Variables cachées



VARIABLES CACHÉES



Processus déterministes par morceaux, variables cachées

$(X(t), \gamma(t))$ Markov à espace d'états $E = [0, \infty[\times \{0, 1\}$.

$X(t)$ évolue selon une dynamique différentielle paramétrée par la variable cachée $\gamma(t)$:

$$\frac{dX}{dt} = \begin{cases} -r_0(X) & \text{si } \gamma(t) = 0 \\ r_1(X) & \text{si } \gamma(t) = 1 \end{cases}$$

$r_0(X) \geq 0$ est un terme de consommation tandis que $r_1(X) \geq 0$ est un terme de production.

$$r_0(0) = 0, r_1(1) = 0, \lambda_1(0) > 0, \lambda_0(1) > 0$$

$$\mathcal{A}f(x, 0) = -r_0(x)f'(x, 0) + \lambda_0(x)(f(x, 1) - f(x, 0))$$

$$\mathcal{A}f(x, 1) = r_1(x)f'(x, 1) + \lambda_1(x)(f(x, 0) - f(x, 1))$$

Loi invariante

$$\mathbb{E}_\pi f(X(t), \gamma(t)) = pf(0,0) + qf(1,1) + c_0 \int_0^1 g_0(x) f(x,0) \\ + c_1 \int_0^1 g_1(x) f(x,1) dx$$

$$p_0, p_1, c_0, c_1 \in [0, 1], p_0 + p_1 + c_0 + c_1 = 1, \\ \int_0^1 g_i(x) dx = 1.$$

- $g_i(x)$ densité conditionnelle de X , $g_i(x) dx = \mathbb{P}[X(t) \in dx | \gamma(t) = i]$.
- c_i loi marginale de γ , $c_i = \mathbb{P}[\gamma = i]$.
- la loi marginale de X a la densité $p(x) = c_0 g_0(x) + c_1 g_1(x)$.

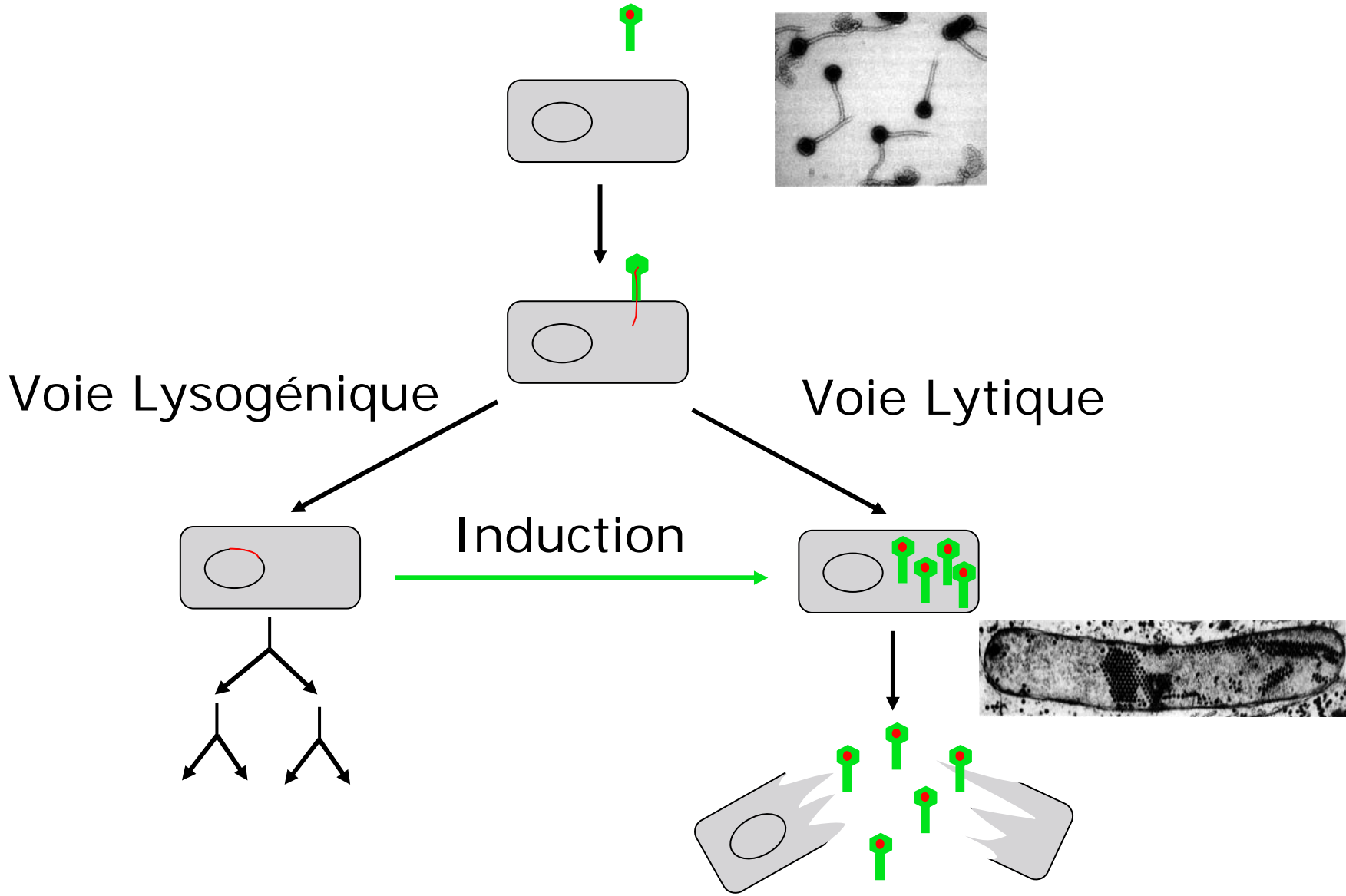
Résultat de base

Theorem 4. *Supposons que la loi invariante π existe et qu'elle a la forme indiquée. Si les intégrales $I_1^\epsilon = \lim_{x \rightarrow 0} \int_x^\epsilon \left[\frac{\lambda_1(u)}{r_1(u)} - \frac{\lambda_0(u)}{r_0(u)} \right] du = -\infty$ pour un $\epsilon > 0$ et $I_2^\epsilon = \lim_{x \rightarrow 1} \int_\epsilon^x \left[\frac{\lambda_1(u)}{r_1(u)} - \frac{\lambda_0(u)}{r_0(u)} \right] du = \infty$ pour un $\epsilon < 1$, alors $p_0 = p_1 = 0$ et $g_i(x) = \frac{1}{\alpha_i r_i(x)} \exp[-\Phi(x)]$, où le potentiel $\phi(x)$ obéit à l'équation différentielle*

$$\frac{d\phi}{dx} = \frac{\lambda_1(x)}{r_1(x)} - \frac{\lambda_0(x)}{r_0(x)}$$

$$\text{et } \alpha_i = \int_0^1 \frac{1}{r_i(x)} \exp[-\Phi(x)] dx, \quad c_i = \frac{\alpha_i}{\alpha_0 + \alpha_1}.$$

ETUDE DU BACTERIOPHAGE λ

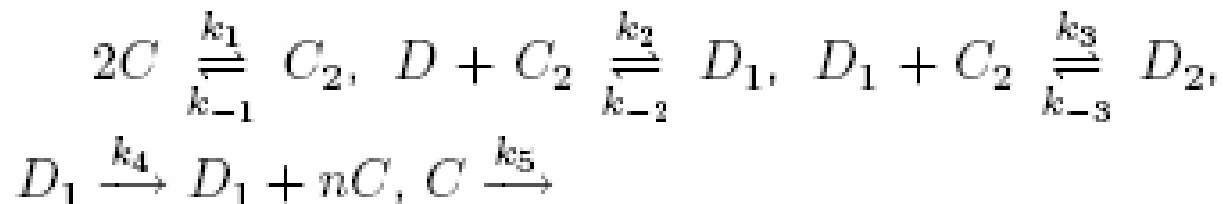


Exemple 1: Phage λ

deux gènes: CI et CRO. CI est un inhibiteur de CRO; induit l'état lytique.

CI s'autorégule: peu de molécules accolées stimulent CI, beaucoup de molécules accolées répriment CI.

Etat $X = (C, C_2, D, D_1, D_2)$



loi de conservation

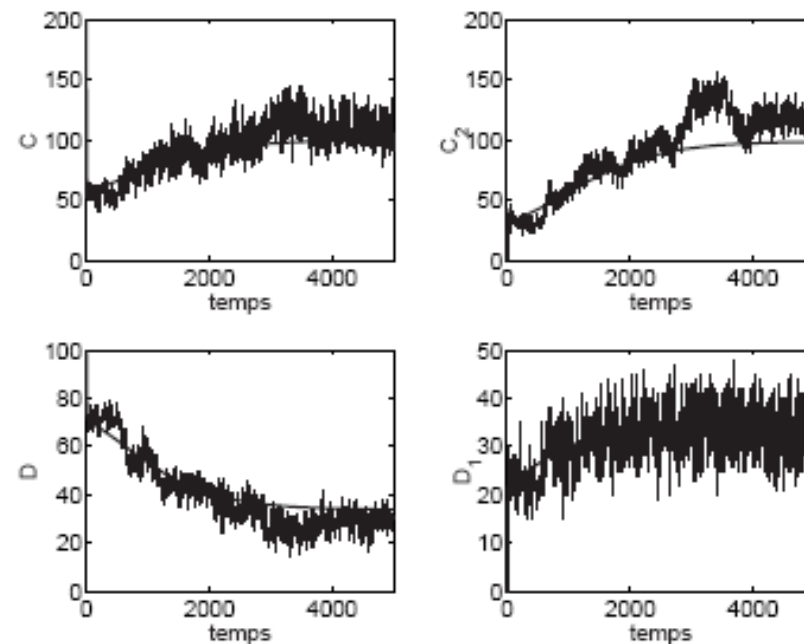
$$D(t) + D_1(t) + D_2(t) = D_0$$

Limite fluide

fonction débit $F(x) = (k_1c^2 - k_{-1}c_2, k_2dc_2 - k_{-2}, k_3d_1c_2 - k_{-3}d_2, k_4d_1, k_5c)$ états stat. $F(x) = 0$

$$\chi_i = k_i/k_{-i}, i = 1, 3, \alpha = nk_4d_0/k_5 = 3, \chi_2 = \chi_3$$

lytique $x_1 = (0, 0, d_0, 0, 0)$, lysogène $x_2 = A(1, \chi_1A, d_0/3, d_0/3, d_0/3)$, $A = 1/\sqrt{\chi_1\chi_2}$.



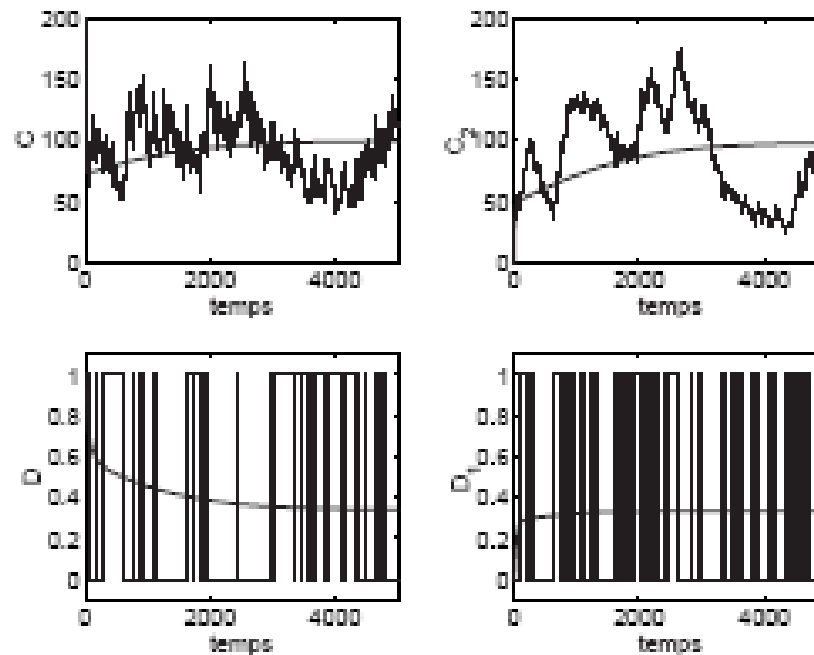
$$k_1^\pm = k_2^\pm = k_3^\pm = 0.1, k_4 = 0.006, k_5 = 0.01$$

Limite déterministe par morceaux

$$D + D_1 + D_2 = D_0 = 1$$

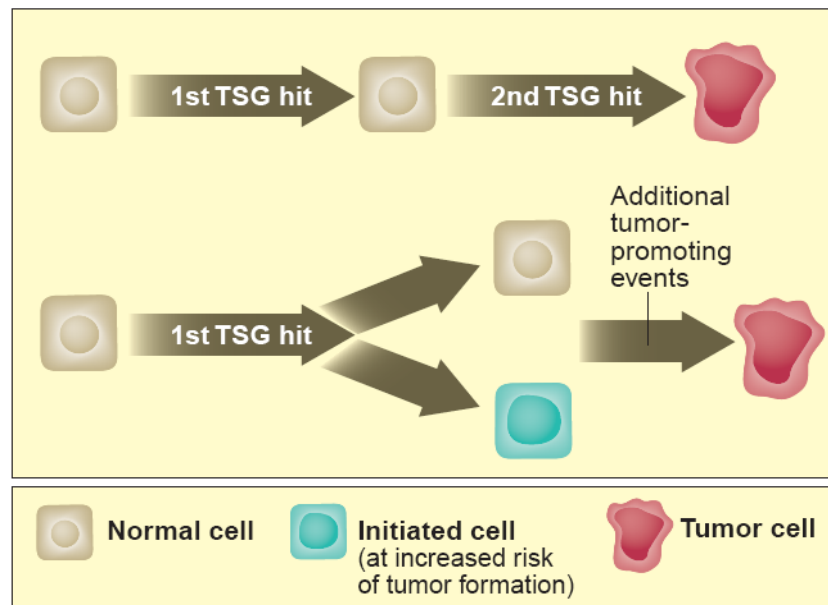
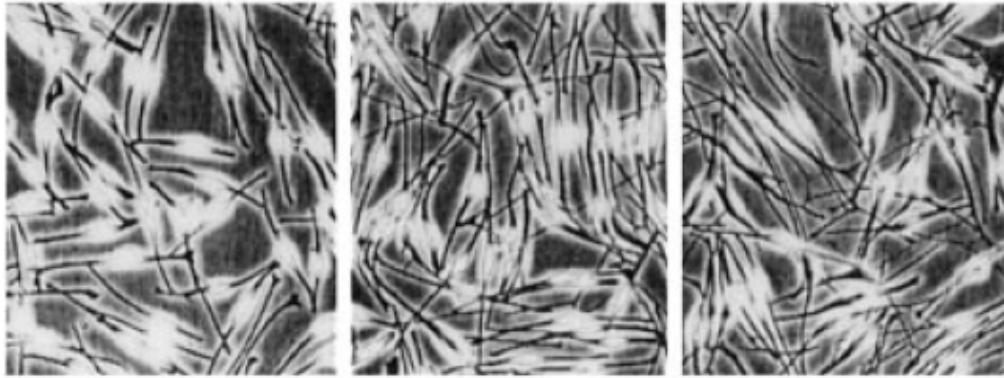
$$\epsilon = d_0 = 1/\mathcal{V}$$

$$k_4 = \mathcal{O}(1/\epsilon) = \mathcal{O}(\mathcal{V}) \text{ pour maintenir } \alpha = 3$$

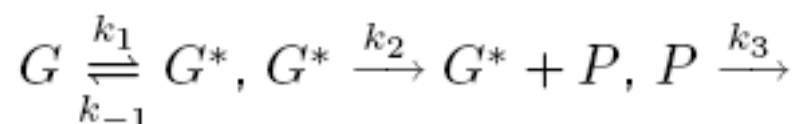


$$k_1^\pm = k_3^\pm = 0.01, k_4 = 0.3, k_5 = 0.005$$

A Matter of Dosage



Haploinsuffisance, modèle de Cook



loi de conservation $G + G^* = G_0$

haploinsuffisance $G_0 = 1$

$$(V_1, V_{-1}, V_2, V_3) = (k_1 G, k_{-1} G^*, k_2 G^*, k_3 P)$$

$$\epsilon = 1/\mathcal{V}, k_2 = \mathcal{O}(\mathcal{V})$$

grande efficacité de la translation : dès que le gène est actif, la protéine P tend vers une concentration d'équilibre importante $P_{eq} = k_2/k_3$.

$$\frac{dP}{dt} = -k_3 P + k_2 G^*(t)$$

$$\lambda(G^*) = \begin{cases} k_1 & \text{si } G^* = 0 \\ k_{-1} & \text{si } G^* = 1 \end{cases}$$

Loi de X et temps de retour

loi beta de paramètres $r = k_1/k_3$, $s = k_{-1}/k_3$ et de densité:

$$p(x) = \frac{1}{B(r,s)} x^{r-1} (1-x)^{s-1}$$

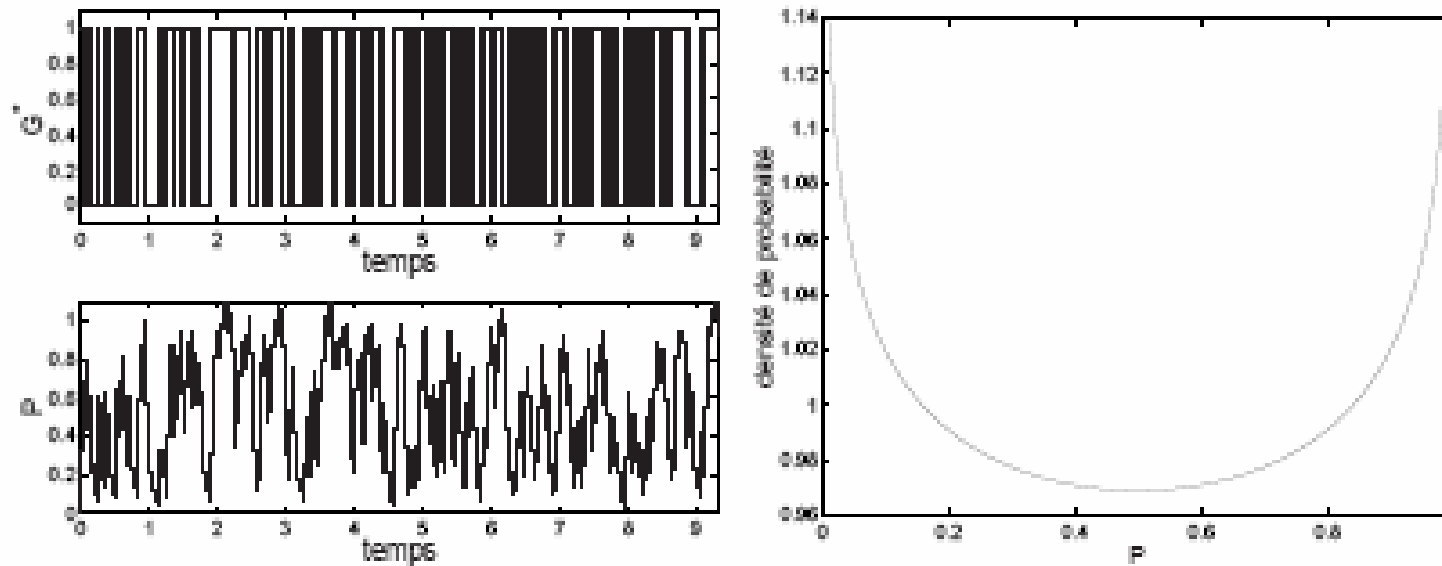
$$p(x) \sim 1 / \text{temps de séjour}$$

temps de retour $\mathbb{E}[\tau_r(x)] = \frac{B(k_1/k_3, k_{-1}/k_3)}{k_3} x^{-k_1/k_3} (1 + \mathcal{O}(x))$ lorsque x est petit

$$\mathbb{E}[\tau_r(x)] \sim 1/k_1 \text{ si } k_1 \text{ est faible}$$

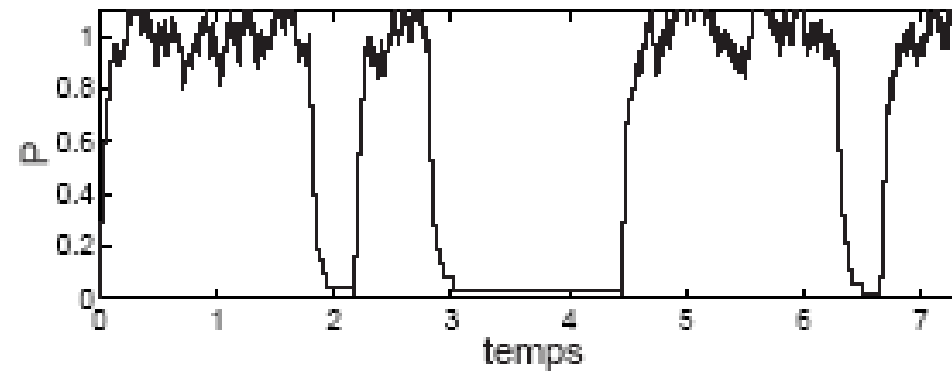
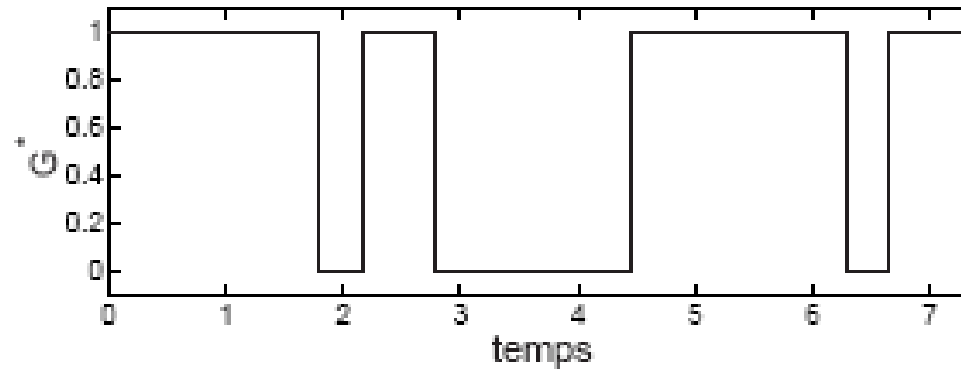
$$\mathbb{E}[\tau_r(x)] \sim \exp(Ak_1), A > 0 \text{ si } k_1 \text{ est grand}$$

Fluctuations rapides, loi invariante bimodale



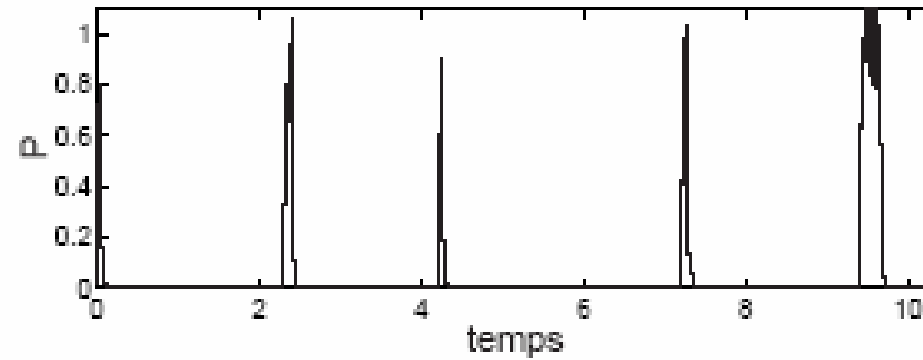
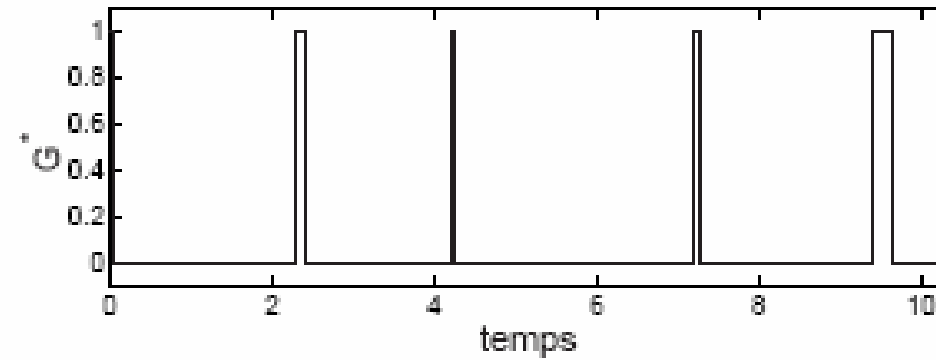
$$k_1 = 19, k_{-1} = 19, k_3 = 20, k_2 = 4000$$

Intermittence



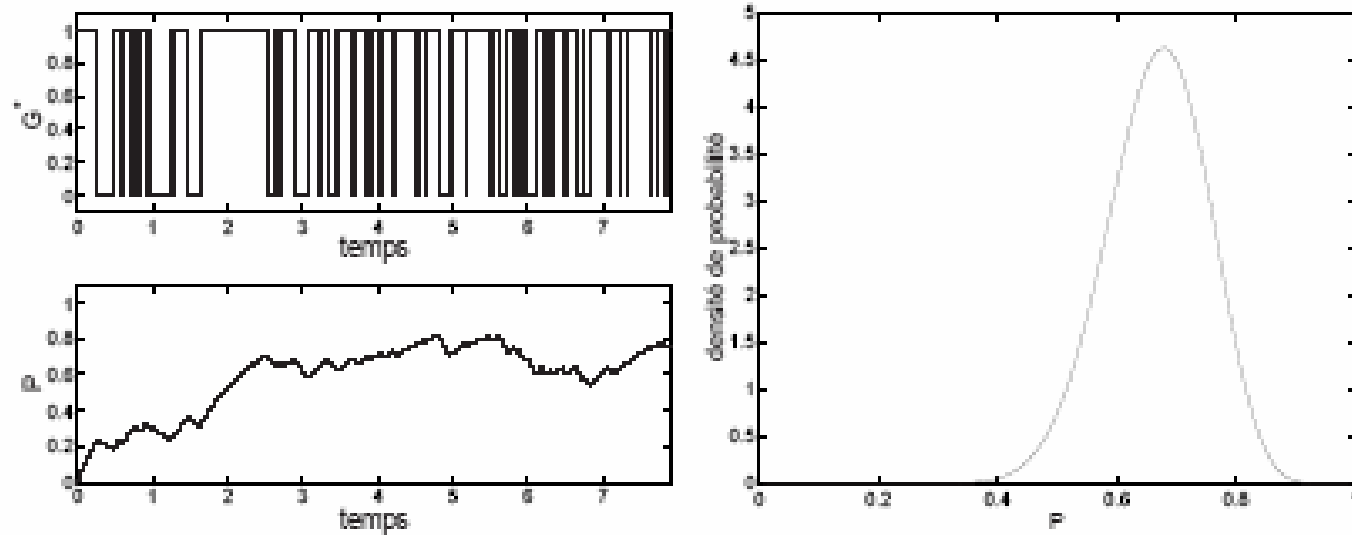
$$k_1 = 1, k_{-1} = 1, k_3 = 20, k_2 = 4000;$$

Pics stochastiques



$$k_1 = 0.5, k_{-1} = 10 \frac{P^2}{0.01 + P^2}, k_3 = 50, k_2 = 4000.$$

Fluctuations rapides, loi invariante unimodale



$$k_1 = 20, k_{-1} = 10, k_3 = 1, k_2 = 4000.$$

Conclusions

En pratique, lorsque le nombre de molécules est important, les systèmes de réactions chimiques peuvent être approchés par des processus déterministes.

Dans le cas où le nombre de certaines espèces moléculaires est faible, deux types de dynamiques sont les plus représentatifs. Le premier type est la dynamique à deux échelles de temps ; les échelles de temps rapides peuvent être homogénéisés. Le deuxième type est la dynamique déterministe par morceaux.

Des modèles déterministes par morceaux, même très simples, couvrent une large gamme des comportements. Nous avons classé ces comportements selon la loi invariante du processus et selon le temps de retour.

Dans le cas du modèle de Cook nous avons pu mettre en évidence un régime bimodal avec oscillations rapides, intermittence, ou pics stochastiques et aussi un régime unimodal dans lequel on retrouve la limite déterministe.