HAL
open science

Qu'est-ce qui définit les temps courts et longs en biologie : une histoire de forme, de mouvement et de petits trous

D. Holcman

To cite this version:

D. Holcman. Qu'est-ce qui définit les temps courts et longs en biologie : une histoire de forme, de mouvement et de petits trous. 2020. hal-02560436

HAL Id: hal-02560436

https://hal.science/hal-02560436v1

Preprint submitted on 1 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Qu'est-ce qui définit les temps courts et longs en biologie : une histoire de forme, de mouvement et de petits trous

D. Holcman[*+]
[*]Groupe de Biologie Computationnelle, modélisation et analyse des données
Ecole Normale Supérieure
Paris-Science-Lettre, France
30 Avril 2020

"des petits trous, des petits trous, toujours des petits trous"…. S. **Gainsbourg:**
https://www.youtube.com/watch?v=E8ZCvYg5-ZQ

Résumé :

Cet article décrit les échelles de temps en biologie des cellules : qu'est-ce qui définit le temps de la réponse d'une cellule à un stimulus extérieur ? Nous partirons de la fonction d'une partie de la cellule pour discuter le lien avec la forme géométrique. Par exemple, la lumière est transformée en un signal électrique en quelques millisecondes dans la rétine par les cônes et les bâtonnets, mais comment cela se passe-t-il exactement ? Un autre exemple est celui des neurones du cerveau qui communiquent entre eux à travers les synapses qui sont des contacts microscopiques : Pourquoi et comment la forme des synapses change-t-elle pendant l'apprentissage, ce qui modifie non seulement la physiologie des neurones mais aussi celle des réseaux dans lesquels ils sont impliqués, pouvant donner lieu parfois à des comportements pathologiques comme l'épilepsie. Pour résumer, nous aborderons dans cet article la relation entre la fonction biologique et la forme géométrique d'une cellule : comment ces deux notions sont-elles liées ? Pour comprendre cette relation, nous adopterons le point de vue de la biologie computationnelle, dont le but est de comprendre comment les cellules organisées calculent et réalisent rapidement des tâches algorithmiques complexes.

Introduction

Lorsque l'on s'intéresse à l'infiniment grand, comme l'univers, les durées se comptent généralement en milliards d'années et se mesurent avec la vitesse de la lumière dans la théorie de la relativité d'Einstein. En revanche le temps de l'infiniment petit, au-dessous de l'atome, s'étudie avec la mécanique quantique à l'échelle de la picoseconde (10^{-12} s). Le temps des processus cellulaires s'étend de la milliseconde à plusieurs jours. Le but de cet article est de décrire le cadre spatiotemporel des réponses cellulaires [1] : qu'est-ce qui définit le temps d'un signal au sein d'une cellule. Cette échelle de temps définit aussi celle de la vie cellulaire. Nous verrons que le temps de la réponse physiologique est intimement lié à l'organisation cellulaire, au mouvement brownien des messagers chimiques et à des petits trous, cibles qui doivent être trouvées rapidement.

L'évolution de la vie sur Terre a depuis plus de quatre milliards d'années créée des formes géométriques et une organisation cellulaire surprenantes (Fig. 1A-C). Ces formes ne résultent pas d'un bricolage temporaire, mais elles sont le résultat a notre échelle d'un long processus d'optimisation pour satisfaire l'adéquation de l'organisme avec son environnement, et ce, du nanomètre, en passant par des formes cellulaires complexes, jusqu'aux organismes pluricellulaires. D'où viennent la forme générale d'une cellule et celles de ses compartiments (Fig.

1D)et comment relier ces morphologies aux fonctions biologiques réalisées ? Ce thème a été bien étudié au niveau des canaux ioniques, dont la fonction est de réguler les échanges d'ions entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule (Fig. 2A). La structure du canal potassique (Fig. 2B) par exemple, est définie par un agencement précis de protéines portant des charges électriques. Cette distribution bien spécifique des charges permet de sélectionner les ions potassium qui passent un à un à travers un canal dont le diamètre est de l'ordre du nanomètre (Fig. 2C).

Dans cet exemple la fonction de la structure étudiée est clairement identifiée : il s'agit de faire passer un ion d'un côté à l'autre de la membrane plasmique. La géométrie et l'organisation moléculaire du canal ont été identifiées il y a plus de 15 ans et récompensées en 2003 par le prix Nobel de chimie (Agree-MacKinnon). Cependant, cet exemple où la fonction et la géométrie (l'organisation moléculaire) sont bien identifiées reste exceptionnel et les choses se compliquent énormément quand on passe de l'échelle de la molécule (nanomètre) à celle de la cellule (micromètre), où il est beaucoup plus délicat de relier la forme à la fonction. En l'absence de règles claires pour inférer la fonction à partir de la forme, on ne peut pas encore utiliser les images des cellules connues, couplées à des algorithmes de classification comme le Machine-Learning, qui est une branche de l'informatique, pour déduire les fonctions de cellules non étudiées jusqu'ici d'après leur forme. Enfin, comprendre la relation entre la forme et la fonction d'une cellule se complique d'avantage car les réponses cellulaires peuvent s'adapter et ceci est associée à un changement de la géométrie de la cellule : par exemple, pendant l'apprentissage et la mémorisation, les propriétés physiologiques des synapses sont changées : non seulement la force du courant ionique entrant est modifiée, mais également la morphologie de la synapse.

En conclusion, pour le moment, nous ne connaissons pas les règles de la fonction biologique et nous devons donc les découvrir, grâce à l'expérimentation, aux développements d'approches comme la modélisation, l'analyse de données et des simulations numériques. Ce mélange est centralisé autour de la biologie computationnelle, groupant modélisation mathématique, analyse de données, calcul asymptotique et simulations. Cette discipline est née il y a plus de 25 ans, avec le développement exponentiel des méthodes de calculs informatiques.

1-Qu'est-ce qui définit le temps de réponse d'une cellule ?

Suite à une stimulation extérieure (chimique, mécanique, lumineuse…), une cellule émet une réponse qui peut durer quelques millisecondes, comme pour la réponse des photorécepteurs à un photon, d'un neurone a un courant synaptique. Les réponses les plus rapides sont sans doute celles des cellules sensorielles, qui permettent la détection et la transmission de signaux vers le système nerveux central. Cette rapidité du traitement de l'information est indispensable à la survie des individus, qu'il s'agisse de détecter des proies ou d'éviter des prédateurs par exemple. Les cellules sensorielles, comme les cellules ciliées de l'oreille interne ou les cônes et bâtonnets de la rétine, ont des formes très particulières (Fig. 1A), qui ne sont pas très bien comprises. Cependant les techniques de microscopie ont permis d'appréhender la façon dont leurs molécules s'organisent. Combinées à des méthodes de physiologie, elles ont permis d'analyser la réponse cellulaire à une stimulation.

Le premier résultat important est que les molécules impliquées dans la réponse cellulaire ne sont pas figées, elles bougent constamment du fait de l'agitation thermique. De façon intéressante, il y a souvent une séparation entre le lieu d'activation des récepteurs, comme la détection d'un seul photon, et l'endroit où le signal doit finalement être transmis, comme la synapse : quelques microns les séparent. Les temps de réponse sont donc la somme des temps

d'interaction entre les différentes molécules impliquées dans la transduction du signal et les temps de déplacement de ces acteurs d'un point vers un autre dans un espace pavé d'obstacles comme le montre la fig. 1D ou une molécule (ici cGMP) doit se faufiler par diffusion entre les disques empilés dans le segment extérieur d'un bâtonnet [7].

Un autre exemple montrant l'influence de la forme de la cellule sur le temps de réponse est celui des épines dendritiques (Fig. 3A) : la réponse électrique ou calcique est initiée par l'activité d'un neurone connectée : les ions calcium qui rentrent par la tête de l'épine dendritique (Fig. 3A) peuvent se propager jusqu'au dendrite. A travers des années de recherche, il a été démontré que ces temps d'arriver sont modulés par la forme des épines (Fig. 3B-C), ils sont de l'ordre de quelques dizaines allant jusqu'à la centaine de millisecondes. Autrement dit, la forme géométrique module la transmission de messagers. En effet, la forme de ces structures conditionne la diffusion des ions calcium dans l'espace cellulaire. En fonction de la morphologie de ses épines dendritiques, une synapse peut moduler ces temps de réponse allant de quelques dizaines à une centaine de millisecondes. Ce qui est encore plus remarquable est que l'épine dendritique peut changer de forme pendant l'apprentissage et la mémoire ou disparaitre partiellement pendant la grossesse, ce qui permet de penser qu'elles sont des lieux ou une partie de la mémoire est codée.

Au niveau moléculaire, le processus de mémoire, qui peut durer pendant des années, passe par la conservation d'une réponse physiologique (courant électrique rapide). Cette réponse dépend aussi de l'agencement moléculaire à intérieure et/ou à la surface des synapses. De plus, ce qui encore plus surprenant est que ce mécanisme est soutenu par des protéines qui sont constamment remplacées, car elles n'ont des temps de vie que de quelques heures voire quelques jours tout au plus. Comment sont-elles remplacées avec précision en espace et en en nombre pour garantir une stabilité sur une dizaine d'années ? Cette question reste encore ouverte.

Pour résumer cette partie, le temps de réponse d'une cellule comme un neurone est intimement lié à sa forme locale et son organisation interne. De plus, les changements de formes comme celles observées sur les épines dendritiques et aussi de courant synaptiques, bien que médié par des structures moléculaires qui n'ont des temps de vie que de quelques jours, participent à des processus complexes tels que la mémoire et l'apprentissage qui durent des années.

2-Qu'est-ce que la théorie du petit trou ou l'histoire de l'échappée belle aléatoire ?

Reprenons donc, il faut quelques secondes d'attention pour mémoriser une scène qui pourra être retenue pendant des dizaines d'années. Des changements ont eu lieu dans notre cerveau, induit par des processus chimiques comme l'augmentation du calcium qui a une échelle de temps allant de la dizaine à la centaine de millisecondes. Cette augmentation va mettre en route des cascades de réactions chimiques qui vont modifiées pour le long-terme la réponse des neurones. Ces mécanismes ont été découverts dans les années 70. Puis à la fin des années 90, une étape importante a été découverte : le changement des synapses pendant l'apprentissage est dû à un changement de courant ionique dans les synapses, jonction qui connecte deux neurones. Mais comment un courant peut-il passer de façon stable d'une valeur à une autre. La réponse est qu'il faut plus de récepteurs membranaires (Fig. 3). Mais ces récepteurs bougent de façon permanente liés à l'agitation thermique et donc au mouvement Brownien. Leur position peut cependant être restreinte à des nanodomaines, comme la densité post-synaptique localisée à l'extrémité de la synapse ou ces récepteurs interagissent directement avec des molécules d'échafaudages. Mais combien de temps dure ces interactions et comment des récepteurs qui ont une durée de vie de quelques jours peuvent-il garantir un courant constant pour des années [1-3] ?

Pour répondre à cette question, il faut estimer le temps que mettent des récepteurs à sortir de ces petits domaines. Nous avions postulé deux scenario : ou bien les récepteurs sont piégés par des barrières réfléchissante au bord de la densité post-synaptique et ne peuvent sortir que par des petits trous (Fig.4) ou bien, comme en chimie, ils doivent franchir une barrière de potentiel (cuvette) qui les empêche les récepteurs de sortir, en l'absence d'agitation thermique [3]. Les calculs montraient que dans les deux cas, les temps de résidence sont très courts allant de la dizaine de millisecondes à quelques minutes au plus, suggérant que ce qui sous-tend une mémoire longue ne sont pas les récepteurs eux-mêmes mais les molécules d'échafaudage et des processus associés qui les régulent.

L'approche expérimentale consistait à visualiser et collecter des trajectoires et estimer le temps passé dans ces régions synaptiques, avec la difficulté de recueillir suffisamment de longues trajectoires pour les voir sortir. Le premier model qui a été étudié il y a 16 ans était donc celui ou une particule aléatoire évolue dans un domaine contenant des petits trous [4] et les questions se réduisaient à : combien de temps [1-2] faut-il donc pour qu'une particule infiniment petite et qui bouge de façon aléatoire sorte par un petit trou de rayon petit (que nous appelons epsilon) ? Cette question élémentaire va s'avérée universelle pour déterminer les temps des processus moléculaires dans la cellule et donc de définir les premières échelles primordiales de temps pour les changements physiologiques : c'est aussi le cadre qui nous avions utilisé pour estimer le temps qu'il faut pour qu'une particule virale entre dans le noyau d'une cellule, une fois qu'elle a passé la membrane [2]. Cette théorie s'applique à chaque fois qu'une réponse cellulaire est définie au niveau moléculaire par la nécessité de trouver une petite cible cachée, qui déclenche ensuite l'activation d'un processus secondaire.

Intuitivement, dans la limite où la taille du petit trou devient tout petit, le temps moyen pour le trouver et s'échapper va devenir très grand, mais qu'est-ce que cela veut dire très grand ? Trouver les caractéristiques précises de ce temps en fonction de la taille du petit trou et du mouvement du mouvement est une question, *qui est* d'ordre mathématique voir probabiliste : cette question a été résolue en utilisant des méthodes asymptotiques qui sont des outils mathématiques pour trouver des solutions d'équations, comme la diffusion. Cette équation sert à étudier comment la chaleur se propage dans un appartement ou dans une centrale nucléaire. Il est important de trouver des solutions car cette formule relie précisément la forme géométrique au temps d'activation moléculaire d'une cellule. Ces solutions sont l'expression mathématiques des lois de la biologie du niveau moléculaire et cellulaire.

3- Des petit trous, toujours des petits trous et la notion d'événements rares.

S'échapper d'un petit trou, pour une particule ayant un mouvement aléatoire (le mouvement Brownien) [4-5-10], comme une molécule, un petit morceau d'ADN, ARN, un virus, etc., qui n'ont pas la faculté de voir où se trouve ce trou, prend du temps et donc cette recherche est intimement liée à la notion d'événements rares [8]. Mais c'est aussi l'évènement majeur de cette recherche. Qu'est-ce qu'un événement rare ? C'est un événement qui n'arrive qu'une fois parmi beaucoup d'évènements élémentaires dominants : la particule touche le bord (Fig. 4A) et parmi toutes les collisions possibles, une collision sur 1000 ou 10000, permettra la sortie par le petit trou. C'est aussi le cas pour une réaction chimique : parmi l'ensemble des collisions d'une molécule avec les atomes autour d'elle, seulement une sur $\sim 10^6$ ou 10^9 (cela dépend de la concentration), va donner une liaison chimique.

Pour comprendre l'importance des événements rares, prenons l'exemple suivant : quand un avion est soumis à beaucoup de vibrations, combien de temps faut-il attendre avant qu'une pièce ne se fracture ? C'est un temps long aléatoire mais la moyenne ou la loi de distribution doit

être connu afin d'évaluer le temps de vie des différentes pièces. Un autre exemple concerne les relations humaines : parmi toutes les rencontres possibles, seulement une petite fraction pourra donner naissance à une relation de longue durée. Dans tous ces exemples, ce qui est intéressant est de savoir combien de temps il faudra attendre pour voir apparaitre ces événements rares, mais qui sont en fait crucial.

Pour calculer ces temps, il faut alors soit disposer d'un modèle pour les prédire [Boite 1], *ou* soit de pouvoir avoir accès à la distribution empirique de ces temps, *quand* on peut les mesurer directement. Ces questions ont motivé une partie de la physique statistique du siècle dernier [4] : avec Smoluchowski 1916 pour le développement de la théorie de la réaction chimique (sortie d'un puits de potentiel, Kramer 1940), la notion de temps d'atteinte (Chandrasekhar 1943), des processus stochastiques en probabilité (Dynkins'1960), et la théorie du petit trou [1-3,10] et également l'ingénierie, la théorie du signal (temps pour perdre la trace d'un signal de téléphone cellulaire) et bien d'autres.

4-Comment transformer un événement rare qui prendra du temps en un événement certain rapide : rôle de la redondance.

Pour cela nous avons besoin de la notion de redondance : qu'est-ce que c'est? C'est la possibilité de disposer de beaucoup de copies identiques du même objet en même temps, pour accomplir une tache qui pourra être réalisée par n'importe lequel.

Les exemples entrant dans cette catégorie sont extrêmement nombreux et souvent la question se pose en les termes suivants : pourquoi faut-il tant de spermatozoïdes pour fertiliser un œuf [6,8] ? Pourquoi une tortue a-t-elle tant de progénitures ? Pourquoi faut-il libérer des milliers de neurotransmetteurs pour réussir la communication synaptique entre deux neurones ?, etc.

Une réponse à ces questions est la suivante : ces grands nombres sont nécessaires et ne doivent pas être vus comme du gâchis de la nature, car en fait dans la majorité des cas, la fonction qui doit être réalisée est de trouver une petite cible ou un petit trou--voir section 3-- dont la position n'est pas connue à l'avance. Le hasard de la nature est donc compensé par le grand nombre de copie. Il faut rajouter des contraintes temporelles et parfois un milieu hostile. Sans cette redondance, la fonction biologique ne pourrait pas être réalisée dans le temps nécessaire, car elle dépend d'un événement rare. Autrement dit, les grandes fonctions biologiques qui ont survécus durant l'évolution sur des milliards d'année, ont dû mettre en place des stratégies pour contourner le hasard et rendre possible ce qui ne l'était pas. Une solution est la *redondance* ou la surabondance, mais cela a un cout énergétique et de construction méticuleuse : celui de faire rapidement un nombre suffisant de copies d'objets complexes avec une grande précision.

Dans ce contexte quand un processus de recherche aléatoire d'une cible est contraint dans le temps, la théorie du petit trou nous enseigne les règles qui permettent de relier le nombre de particules nécessaires à la géométrie : par exemple, pour qu'un neurone en active un autre à une jonction synaptique avec une probabilité aussi proche de 1, le nombre de neurotransmetteurs qui vont été libéré dans la fente synaptique doivent être de l'ordre de ~3000. De façon surprenante, ce nombre est régulé par ce que l'on mange : dans le cas de régime avec des corps cétogène (corps gras), ce nombre peut diminuer à ~2000, ce qui permet de diminuer la probabilité d'activation et dans certain cas, de diminuer le risque de faire des crises d'épilepsies.

De façon générale, la théorie du petit trou [1-4] permet de calculer le temps que met une molécule ou un objet bougeant de façon aléatoire dans un domaine clôturé, à trouver une petite cible (Fig. 4). Obtenir une formule mathématique qui relie les paramètres géométriques du domaine (comme le volume, son diamètre, les régions de rétrécissement à petit diamètre, les

couloirs, etc.…) dans lequel évolue la particule mais aussi les caractéristiques de la cible sortie, aux caractéristiques biophysiques comme le coefficient de diffusion, permet d'établir les lois cellulaires, comme la régulation des flux moléculaires, l'activation de réactions chimiques et ou les réponses cellulaires.

Un autre exemple intéressant est de comprendre comment l'échelle moléculaire définit le temps de vie de lignée cellulaire. Ce temps semble aussi dépendre de phénomène aléatoire comme la longueur du plus court télomère (le bout de chromosome). Autrement dit, à chaque division cellulaire, le chromosome peuvent soit être raccourci de façon systématique mais parfois, ils peuvent être aussi rallongé. Quand le plus court chromosome devient trop court alors, les cellules arrêtent de se diviser, si non, les cellules peuvent devenir cancéreuses. Le temps pour qu'un tel événement survient est donc aléatoire, c'est un événement rare mais certain qui détermine la mort d'une lignée cellulaire [8-9]. Encore une fois, des événements moléculaires aléatoires déterminent le temps de vie de lignée cellulaire.

En conclusion, la redondance transforme des événements rares en événements certains qui se produisent rapidement. Il reste un mystère de comprendre comment les cellules ont trouvées le nombre de copie minimum pour garantir leur fonction, possiblement grâce au processus de sélection naturelle. Dans le cas des spermatozoïdes, diviser leur nombre par 4 est associé à l'infertilité, bien qu'il en reste encore des millions par millilitre [6].

6- Conclusion

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, la biologie à petite échelle n'est pas décrite par les lois de la physique classique ou quantique *uniquement*, mais par des lois qui sont plutôt celles de la statistique extrême : en effet, beaucoup de processus biologiques ne sont pas accomplis par le comportement moyen des trajectoires (décrites par la mécanique classique de Newton ou celle de Langevin) mais par le comportement extrême du premier qui va arriver à une destination inconnue pour lui à l'avance, comme le premier spermatozoïde qui arrive à un ovule : sa trajectoire, presque déterministe est très différente de celles qui arriveront bien plus tard. Ceci est aussi vrai pour les trajectoires des premiers ions ou molécules qui trouvent leurs cibles cachées dans les phénomènes de transduction du signal, comme l'arrivée de premiers messagers chimiques qui ouvriront les canaux ioniques ou les premiers ions calcium qui arriveront à un récepteur localisé sur des organelles, qui permettront de générer une avalanche et donc d'amplifier un signal. Ces exemples montrent bien que les lois d'activation de la biologie ne sont pas décrites par les comportements moyens, de lois de la physique classique, quantique ou n'importe quelle théorie qui décrit un seul objet à la fois, mais par les lois des statistiques du plus rapide parmi des copies identiques du même objet.

A noter, qu'il n'existe pas encore de principe général [7] pour trouver explicitement les trajectoires des plus rapides, qui dépendent de la physique du mouvement de chaque particule individuelle, mouvement dans lequel il y a forcément une composante aléatoire. Sans cette composante aléatoire, il n'y aurait pas de place pour le choix qui fait qu'un premier puis un second va émerger. Ce changement de point de vue [8] n'est pas simplement valable à petite échelle. Les lois des comportements extrêmes sont aussi celles qui définissent les vies des individus particuliers. Mais peut-être qu'une composante génétique est aussi à considérer. Une dernière chose que cette théorie nous a apprise, *est* que le nombre d'individus est un élément clé pour définir le temps du premier. Par analogie avec les spermatozoïdes, pour chercher *un but ou* une cible

cachée, qui sera trouvée par le premier, une trajectoire particulière est sélectionnée et dans ce cas, le nombre de participants est déterminant pour définir le temps de l'action de la première.

La théorie du petit trou nous a montré qu'il y a des structures géométriques qui contrôlent le temps de résidences, comme les petits trous eux-mêmes ou aussi *des longs cous*… que joue un rôle de contrôleur du temps. Ces structures géométriques définissent les temps de transmission de l'information portée par les flux ioniques des premiers ions qui arrivent à leur cible. Cette théorie géométrique de l'aléatoire est un outil de compréhension du monde sous-cellulaire à partir du niveau moléculaire.

A l'heure où les réformes scolaires privent les élèves de pouvoir suivre en même temps des cours de maths, de bio, informatique, de physique et de chimie, ces mêmes combinaisons de disciplines sont en train de permettre l'émergence d'une science computationnelle, qui a déjà permis un changement de point de vue [9] : trouver des structures géométriques dans les grands jeux de données. Ces nouvelles approches permettent aussi d'élaborer des simulations numériques relativement simples de systèmes très complexes comme le mouvement des ions dans les neurones. Ces méthodes ne sont pas simplement des jouets théoriques, mais elles prédisent l'organisation du vivant au niveau moléculaire-cellulaire, comme ce fut le cas récemment pour la *distribution* des récepteurs sur les organelles de la cellule [10]. La modélisation mathématique couplée à l'analyse de données en biologie est mûre pour devenir une discipline incontournable dans l'investigation du vivant. Il est peut-être encore temps de donner le bagage nécessaire pour former une nouvelle génération dès le plus jeune âge, surtout avant et pendant la puberté, pour que cette génération puisse ramener un jour la France sur le podium des premiers producteurs de savoir et surtout dans celui émergeant entre les mathématiques et la biologie.

S'il n'y avait qu'une chose à retenir, nous dirions que quantifier le lien intime entre la géométrie et la fonction biologique, nous permettrait de comprendre le fonctionnement normal d'une cellule et son altération qui fait que la cellule évolue dans une direction pathologique ou dans le vieillissement. Aujourd'hui, comprendre le lien entre la fonction et la forme de la cellule dépend du développement de théories, de calculs et d'algorithmes, de simulations et d'analyses des données et de Machine-Learning. Il n'y pas de beauté des cellules vivantes, il n'y a que des formes optimales, qui remplissent efficacement leur fonction.

Remerciements : Merci a Juergen pour la figure 1.

FIGURES:

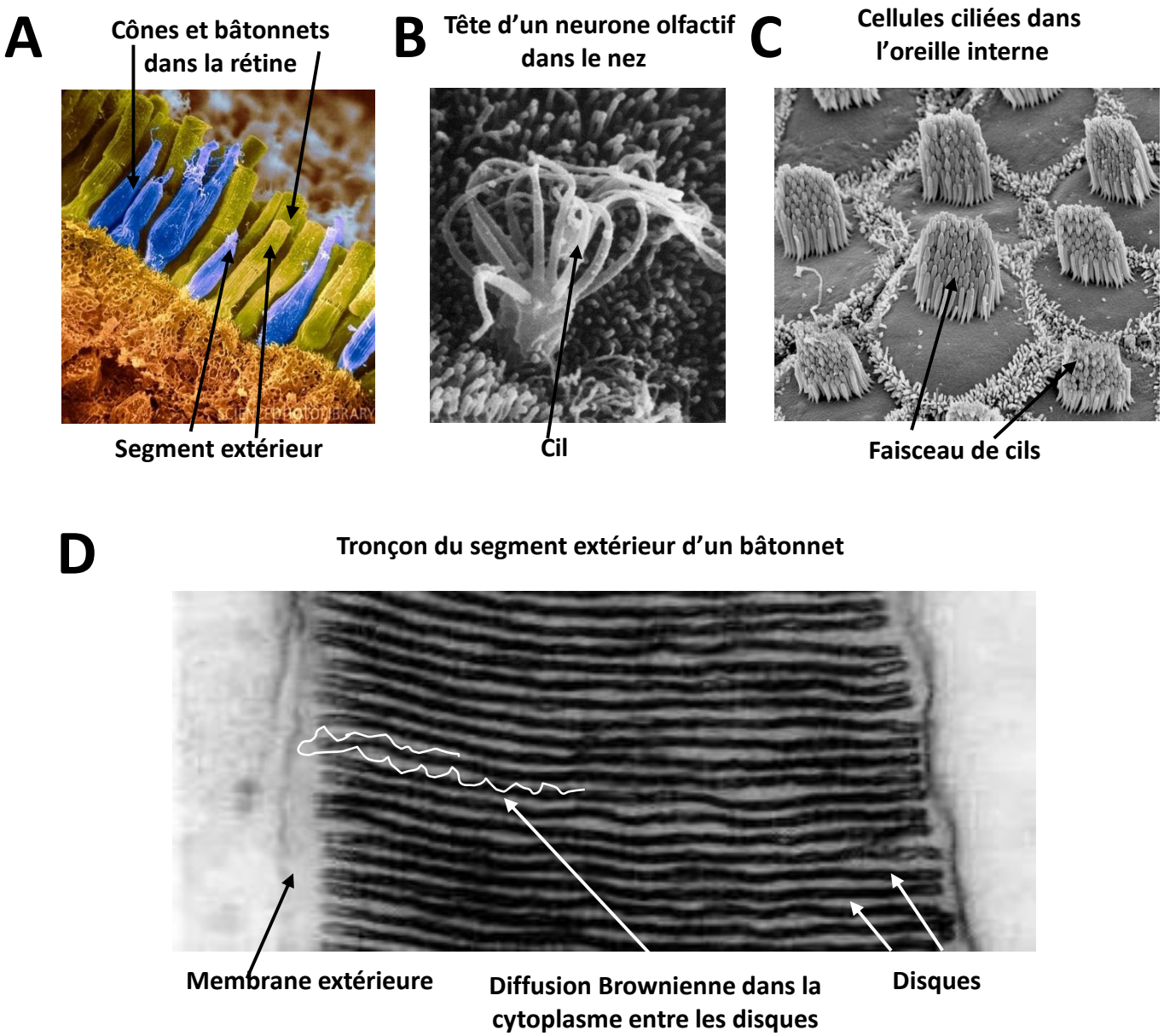

Figure 1: (A) EM coloré de photorécepteurs à tige (jaune) et à cone (bleu) dans la rétine (Source: Science Photo Library); Le segment exterieur et le lieu ou les photons sont absorbés. **(B)** EM du bouton dendritique avec des cils provenant d'un neurone récepteur olfactif humain dans le nez (de Morrison & Costanzo (1990)); **(C)** EM des cellules ciliées avec leur faisceaux de cils dans l'oreille interne (image de asbmb.org). **(D)** Exemple d'une trajectoire Brownienne pour un ion calcium ou une molécule cGMP évoluant entre deux disques du segment externe d'un bâtonnet **.**

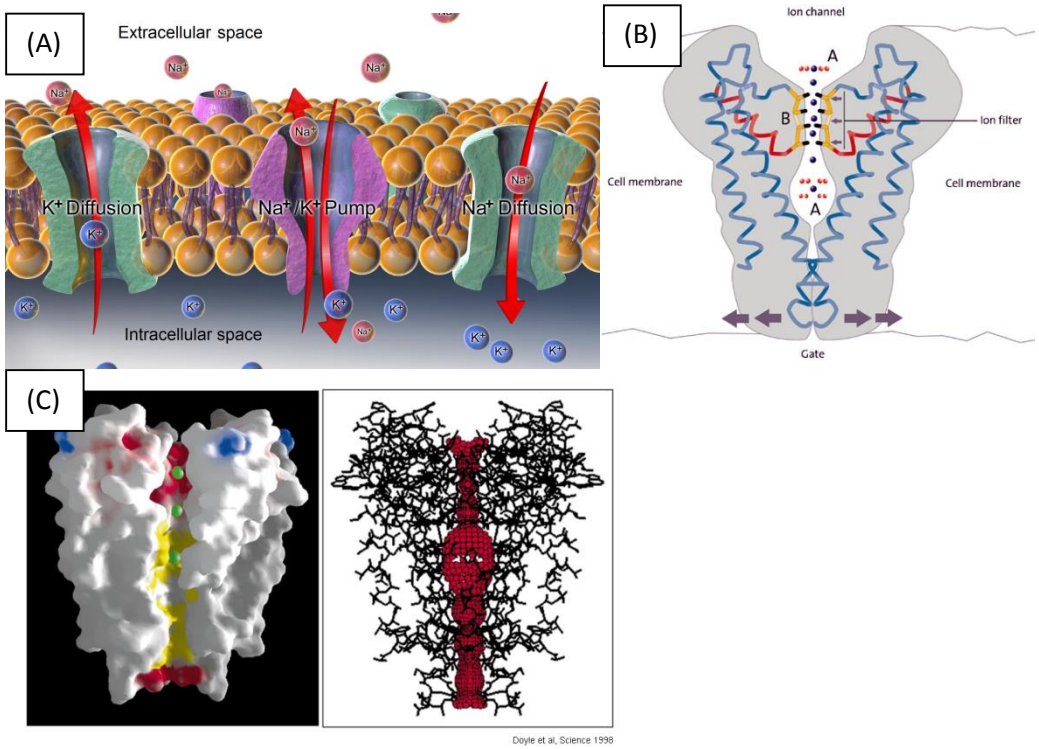

Figure 2: Canaux ioniques : (A) porte électrique laissant passer les ions d'un cote vers l'autre de la membrane plasmique d'une cellule. (B) Agencement moléculaire permettant de sélectionner des ions spécifiques et rejeter d'autre. (C) Exemple de simulation d'ions traversant un canal. (http://www.science.smith.edu/departments/neurosci/courses/bio330/kchans/index.html)

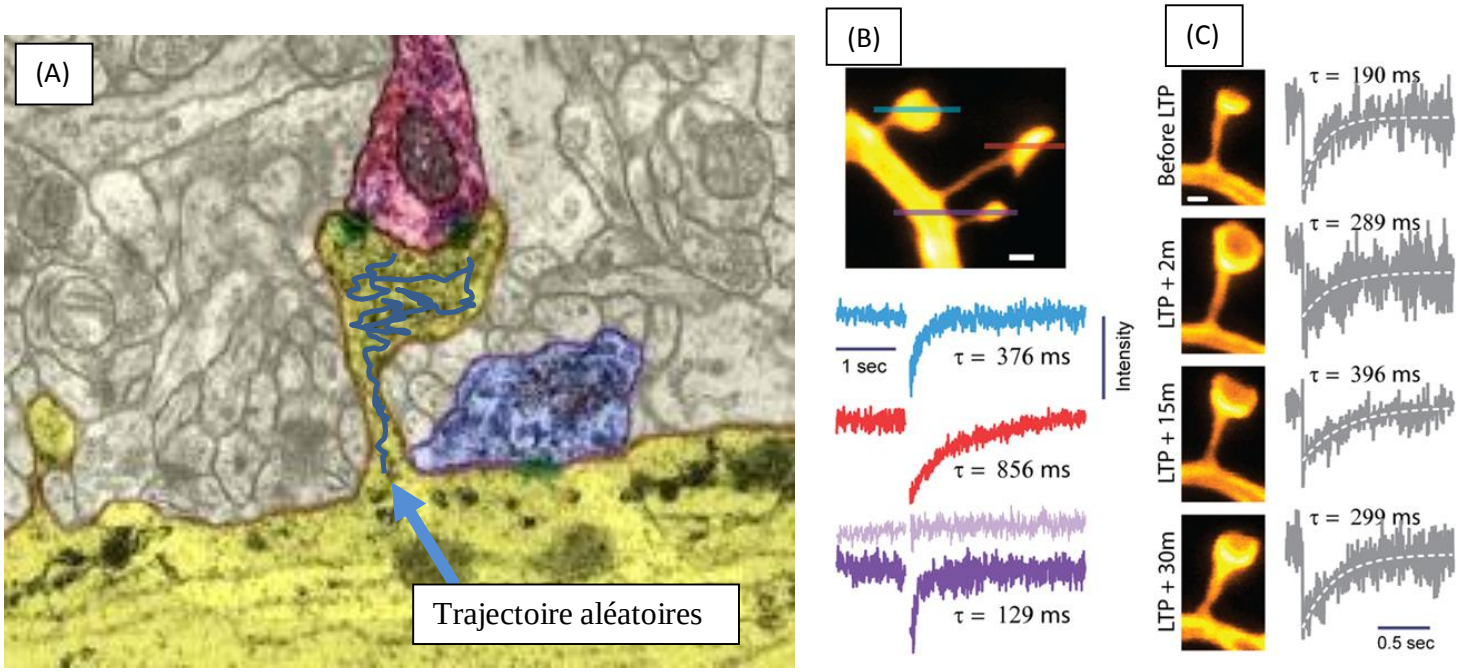

Fig.3 : (A) Exemple de sortie d'une particule aléatoires par une épine dendritique (remerciement : J. Spacek pour l'image d'electro-microscopie). B montre 4 exemples après un protocole qui simule l'apprentissage au niveau d'une synapse neuronale. Le temps τ, de l'ordre de la centaine de milliseconde est extrait à partir d'un fit d'une fonction exponentielle exp (-t/τ), comme prédit par la théorie du petit trou. Ce taux est exactement l'inverse du premier temps de sortie (Figure V. Nägerl- Bordeaux, Tønnesen J, Nägerl UV.Dendritic Spines as Tunable Regulators of Synaptic Signals. Front Psychiatry. 2016 Jun 9;7:101. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00101.).

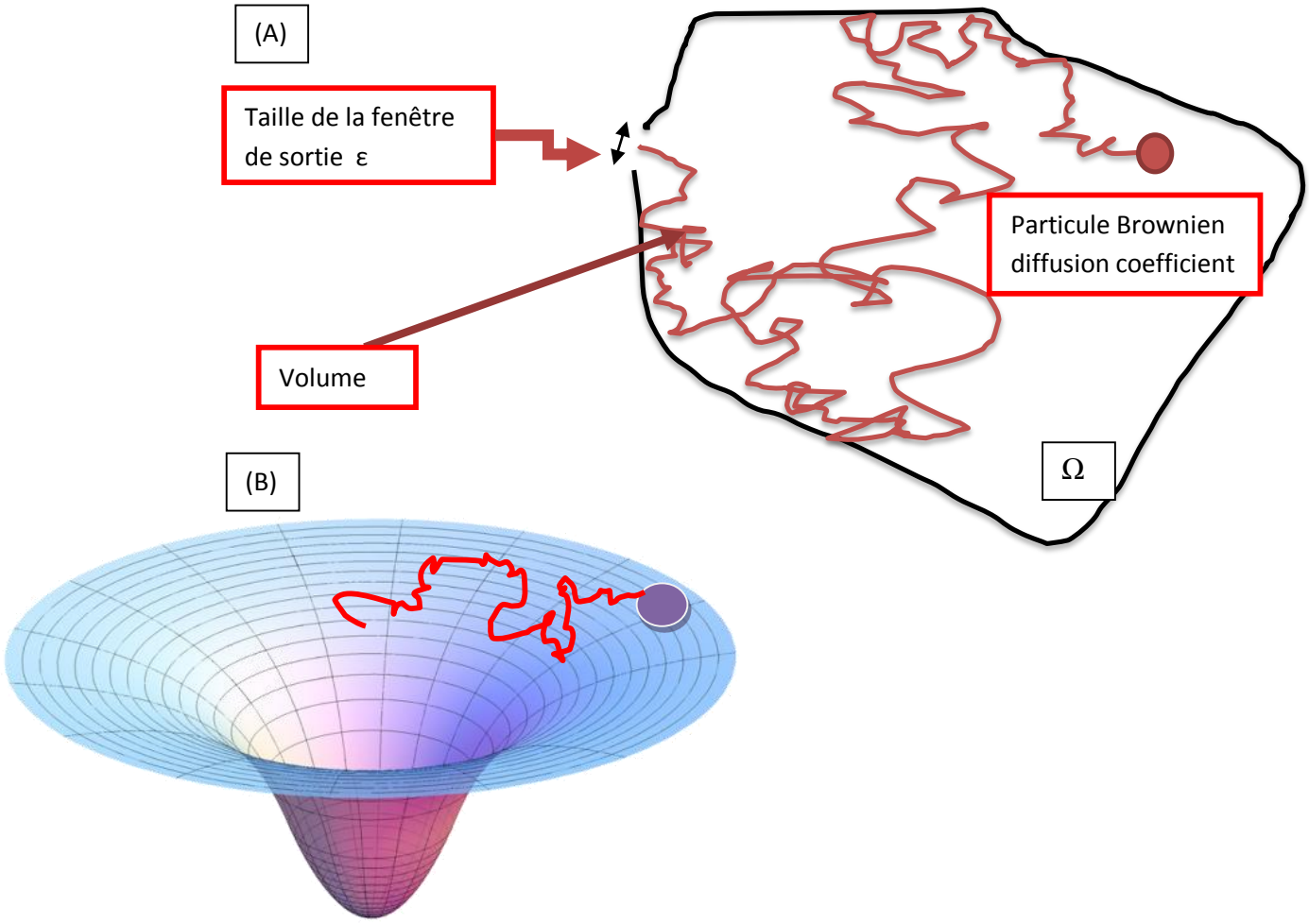

Figure 4: Deux exemples générique de sortie : (A) : une trajectoire sort par une petite porte de sortie dans le domaine qui s'appelle Ω. (B) Sortie d'une particule aléatoire d'un puit de potentiel du a l'agitation thermique.

References

1-D Holcman, Z Schuss Stochastic narrow escape in molecular and cellular biology
Analysis and Applications. Springer, New York 2015

2-D Holcman, Z Schuss Asymptotics of Elliptic and Parabolic PDEs Springer International Publishing 2018

3- Holcman, D., and Z. Schuss. "Escape through a small opening: receptor trafficking in a synaptic membrane." *Journal of Statistical Physics* 117.5-6 (2004): 975-1014.

Singer, A., Schuss, Z., & Holcman, D. (2006). Narrow escape, Part II: The circular disk. *Journal of statistical physics*, *122*(3), 465-489.

Singer, A., Schuss, Z., & Holcman, D. (2006). Narrow escape, Part III: Non-smooth domains and Riemann surfaces. *Journal of statistical physics*, *122*(3), 491-509.

Singer, A., Schuss, Z., Holcman, D., & Eisenberg, R. S. (2006). Narrow escape, part I. *Journal of Statistical Physics*, *122*(3), 437-463.

Holcman, D., & Schuss, Z. (2012). Brownian motion in dire straits. *Multiscale Modeling & Simulation*, *10*(4), 1204-1231.

Singer, A., Schuss, Z., & Holcman, D. (2008). Narrow escape and leakage of Brownian particles. *Physical Review E*, *78*(5), 051111.

Pillay, S., Ward, M. J., Peirce, A., & Kolokolnikov, T. (2010). An asymptotic analysis of the mean first passage time for narrow escape problems: Part I: Two-dimensional domains. *Multiscale Modeling & Simulation*, *8*(3), 803-835.

Cheviakov, A. F., Ward, M. J., & Straube, R. (2010). An asymptotic analysis of the mean first passage time for narrow escape problems: Part II: The sphere. *Multiscale Modeling & Simulation*, *8*(3), 836-870.

4-D Holcman, Z Schuss 100 years after Smoluchowski: stochastic processes in cell biology
Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical 50 (9), 1-45

5- D Holcman, Stochastic Processes, Multiscale Modeling, and Numerical Methods for Computational Cellular Biology Springer 2017

6-K Reynaud, Z Schuss, N Rouach, D Holcman Why so many sperm cells?
Communicative & integrative biology 8 (3), e1017156 2015

7-J Reingruber, D Holcman, GL Fain How rods respond to single photons: Key adaptations of a G-protein cascade that enable vision Issue: BioEssays, 37 (11) 2015

8-Z Schuss, K Basnayake, D Holcman Redundancy principle and the role of extreme statistics in molecular and cellular biology Physics of life reviews 2019

K Basnayake, D Holcman, Fastest among equals: A novel paradigm in biology: Reply to comments: Redundancy principle and the role of extreme statistics in molecular and cellular biology, Physics of Life Reviews 2019

Basnayake K, Mazaud D, Bemelmans A, Rouach N, Korkotian E, Holcman D., Fast calcium transients in dendritic spines driven by extreme statistics. PLoS Biol. 2019;17(6):e2006202. doi: 10.1371/journal.pbio.2006202.

9-D Holcman, Z Schuss, Commentary New mathematical physics needed for life sciences
Physics Today 69 (1), 10-12 2016

10-Schuss, Z. (2009). *Theory and applications of stochastic processes: an analytical approach* (Vol. 170). Springer Science & Business Media.
Schuss, Z. ,Theory and Applications of Stochastic Differential Equations (Wiley Series in Probability and Statistics - Applied Probability and Statistics Section) 1980.

Boite 1: Formulation mathématique de la théorie du petit trou

La théorie du petit trou (Narrow Escape theory [1]) et ces applications en biologie. Cette théorie mathématique, introduite il y a 15 ans [2], a pour but de trouver un cadre de calcul pour dériver les formules mathématiques qui estiment le temps pour qu'une petite particule (molécule, ion, protéine) qui bouge de façon aléatoire, trouve une petite cible dans un domaine confiné. Ces formules sont obtenues grâce à la théorie asymptotique des équations aux dérivées partielles. Elles permettent de relier la dynamique aléatoire du mouvement à la géométrie du domaine. Ces formules sont cruciales et difficile à explorer par d'autres méthodes (numériques ou expérimentales) car le temps de sortie tend vers l'infini quand la taille de la fenêtre devient toute petite. Ces formules révèlent par exemple comment la géométrie régule les flux en biologie, comment les réactions chimiques stochastiques ont lieu en milieu confiné, comment la vitesse de transduction du signal dépend du nombre de molécules... Ces formules nous aident donc à mieux comprendre et quantifier des phénomènes du vivant ayant lieu dans des compartiments biologiques de la taille allant du nano au micromètre, qui restent encore difficilement accessibles à l'expérimentation. Au fond, cette approche mêlant modélisation, analyse mathématique, simulations de l'aléatoire, analyse de grands jeux de données permet de replacer les mathématiques appliquées sur la scène de la science prédictive et de la découverte en biologie et non simplement descriptive.

Trouver une petite sortie, une cible, peut aussi se formuler comme la première visite d'une petite fraction de l'espace (ou encore dit espace des phases). Le temps de la première visite est exponentiellement distribué, caractérisé*e* par sa moyenne. Le calcul de ce temps a été possible en utilisant la théorie mathématique asymptotique, résumée dans la boîte 1 (classification des formules).

Pour un mouvement aléatoire soumis à un champ de force F et un mouvement Brownien w, la vitesse suis la loi de Smoluchowski :

$$\dot{x} + \frac{1}{\gamma} F(x) = \sqrt{2D}\,\dot{w}, \quad (*)$$

ou F=$\nabla\phi(x)$, γ est le coefficient de friction. Alors il est possible de trouver l'équation pour le temps moyen ou la durée de séjour moyenne d'une particule aléatoire suivant la loi (*) dans un domaine délimité, avant que celle-ci ne s'échappe par une petite fenêtre absorbante située à sa frontière limite. La partie restante du bord est supposée réfléchir le mouvement de la particule(Fig. 3). La réflexion peut représenter une barrière à fort potentiel sur la limite ou un obstacle physique. L'ouverture peut représenter un couloir étroit dans la barrière ou un défaut de l'obstacle physique (voir la figure 1).Lorsque $\varepsilon = \frac{|\partial\Omega_a|}{|\partial\Omega|} << 1$, le temps de sorte pour un mouvement Brownien est donné par les formule suivante

$$u_\varepsilon(y) = \begin{cases} \dfrac{|\Omega|}{\pi D} \ln \dfrac{1}{\varepsilon} + O(1) & \text{for} \quad n = 2 \\ \\ \dfrac{|\Omega|}{4aD} \left[1 + o(1)\right] & \text{for} \quad n = 3, \end{cases}$$

où D est le coefficient de diffusion, $|\Omega|$ est le volume (dim3) ou la surface (dim2) du domaine, a représenté le petit rayon d'un disque situé à la surface du domaine. Le temps de sortie $u_\varepsilon(y)$ ne dépend pas de la position initiale y, à l'exception d'une petite couche limite proche, en raison de la forme asymptotique [1].