

# Cours d'ouverture « Algèbre différentielle et modélisation en biologie »

François Boulier  
LIFL

10 juin 2010

# L'algèbre différentielle

Une théorie algébrique des équations différentielles



Joseph Fels Ritt

*Differential Equations from the Algebraic Standpoint*, 1932  
*Differential Algebra*, 1950

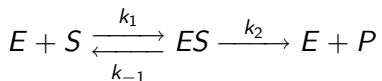
Application à la *réduction de modèles déterministes* pour systèmes de réactions chimiques

*Mass-action kinetics [. . .] embraces situations more general than chemically reacting mixtures* [Horn, Jackson, 1972]

# Le problème

L'application de la loi d'action de masse à un système composé de  $n$  espèces chimiques et  $m$  réactions, produit un *modèle déterministe naturel* de  $n$  équations différentielles polynomiales, dépendant de  $m$  paramètres

Les fonctions inconnues représentent les concentrations des espèces chimiques



$$\frac{d}{dt} E(t) = k_2 ES(t) - k_1 E(t) S(t) + k_{-1} ES(t), \quad \frac{d}{dt} ES(t) = -k_2 ES(t) + k_1 E(t) S(t) - k_{-1} ES(t),$$

$$\frac{d}{dt} S(t) = -k_1 E(t) S(t) + k_{-1} ES(t), \quad \frac{d}{dt} P(t) = k_2 ES(t).$$

# Réduire le modèle naturel

C'est chercher un système plus simple, produisant presque les mêmes courbes, sous certaines hypothèses

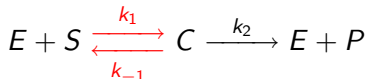
Dans ce cours, on s'intéresse à la réduction par approximation d'état quasi-stationnaire, qui suppose les réactions réparties en deux groupes : les lentes et les rapides

*Idee centrale du cours : le modèle réduit est la solution optimale d'un problème d'optimisation, qui se formule comme un problème d'élimination différentielle, qui peut se résoudre par logiciel*

# Réduire le modèle naturel

C'est chercher un système plus simple, produisant presque les mêmes courbes, sous certaines hypothèses

En particulier, *la formule de Henri, Michaelis et Menten est la solution d'un problème d'élimination différentielle* [Boulier, Lemaire, Lefranc, Morant 2007]



Les réactions **rouges** sont supposées **rapides**

$$\frac{d}{dt} S(t) = -\frac{V_{\max} S(t)}{K + S(t)}$$

*Victor Henri, 1903*

*Leonor Michaelis and Maud Menten, 1913*

# Calculer en algèbre différentielle

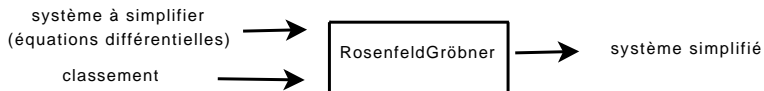
Le paquetage *DifferentialAlgebra* est disponible avec MAPLE 14 [Boulier, Cheb-Terrab, 2010]

Il s'agit d'un paquetage d'interface pour les bibliothèques BLAD, *open source*, langage C, développées au LIFL [Boulier, 2000-2010]

La fonction principale est un algorithme de simplification de systèmes d'équations différentielles polynomiales, dépendant éventuellement de paramètres (algorithme d'élimination différentielle) : *RosenfeldGröbner* [Boulier, Lazard, Ollivier, Petitot, 1995, 2009]

# Les classements

Ils donnent au simplificateur, *RosenfeldGröbner*, des critères pour déterminer si une équation est plus simple qu'une autre



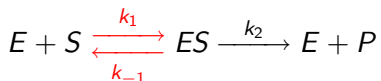
Formellement, un classement est une relation d'ordre sur l'ensemble infini des *dérivées* des variables dépendantes (concentrations, paramètres)

$$\dots \frac{d^2}{dt^2} E(t), \frac{d}{dt} P(t), E(t), k_1, k_{-1}, \dots$$

La *dérivée dominante* d'une équation est la plus grande des dérivées dont dépend l'équation

Plus la dérivée dominante est petite, plus l'équation est simple

# The Henri, Michaelis, Menten reduction, revisited



Red terms are the contributions of the fast reaction.

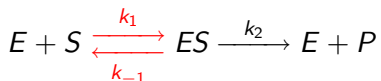
$$\begin{aligned} d/dt E(t) &= k_2 ES(t) - (k_1 E(t) S(t) - k_{-1} ES(t)), \\ d/dt S(t) &= -(k_1 E(t) S(t) - k_{-1} ES(t)), \\ d/dt ES(t) &= -k_2 ES(t) + k_1 E(t) S(t) - k_{-1} ES(t), \\ d/dt P(t) &= k_2 ES(t). \end{aligned}$$

- The approximation, mainly assuming  $k_1, k_{-1} \gg k_2$

$$\frac{d}{dt} S(t) = -\frac{V_{\max} S(t)}{K + S(t)}.$$



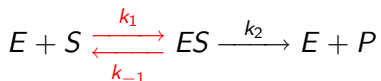
# The Henri, Michaelis, Menten reduction, revisited



- Encode the **conservation of the flow** by replacing the contribution of the fast reaction by a new symbol  $F_1(t)$ .

$$\begin{aligned}d/dt E(t) &= k_2 ES(t) - F_1(t), \\d/dt S(t) &= -F_1(t), \\d/dt ES(t) &= -k_2 ES(t) + F_1(t), \\d/dt P(t) &= k_2 ES(t).\end{aligned}$$

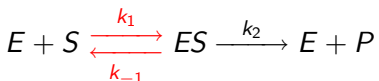
# The Henri, Michaelis, Menten reduction, revisited



- Encode the **conservation of the flow** by replacing the contribution of the fast reaction by a new symbol  $F_1(t)$ .
- Encode the **speed** by adding the equilibrium equation.

$$\begin{aligned} d/dt E(t) &= k_2 ES(t) - F_1(t), \\ d/dt S(t) &= -F_1(t), \\ d/dt ES(t) &= -k_2 ES(t) + F_1(t), \\ d/dt P(t) &= k_2 ES(t), \\ 0 &= k_1 E(t) S(t) - k_{-1} ES(t). \end{aligned}$$

# The Henri, Michaelis, Menten reduction, revisited



- Encode the **conservation of the flow** by replacing the contribution of the fast reaction by a new symbol  $F_1(t)$ .
- Encode the **speed** by adding the equilibrium equation.

$$\begin{aligned} d/dt E(t) &= k_2 ES(t) - F_1(t), \\ d/dt S(t) &= -F_1(t), \\ d/dt ES(t) &= -k_2 ES(t) + F_1(t), \\ d/dt P(t) &= k_2 ES(t), \\ 0 &= k_1 E(t) S(t) - k_{-1} ES(t). \end{aligned}$$

- Raw formula by eliminating  $F_1(t)$  from Lemaire's DAE.

$$\frac{d}{dt} S(t) = -\frac{ES(t) S(t)^2 k_1 k_2 + ES(t) S(t) k_{-1} k_2}{k_{-1} ES(t) + S(t)^2 k_1 + S(t) k_{-1}}.$$

# Conclusion

La méthode de réduction s'applique à un système de réactions chimiques quelconque, sous l'hypothèse que les réactions sont réparties en deux groupes : les lentes et les rapides

Il est souvent utile de reparamétriser le système après simplification

Un prototype de logiciel complet (paquetage *MABSys*) a été réalisé [Ürgüplü, 2010]. Il s'appuie sur les paquetages *RegularChains* pour l'approximation d'état quasi-stationnaire et *ExpandedLiePointSymmetry* pour la reparamétrisation.

Des bibliothèques *open source* sont disponibles. Nous cherchons des partenaires pour les incorporer à des logiciels de modélisation en biologie.