

# Liens entre modélisation continue et modélisation discrète des réseaux génétiques



Jean-Paul Comet

équipe Bioinfo, laboratoire I3S, Université de Nice Sophia-Antipolis

Ecole Jeunes Chercheurs «Modélisation formelle de réseaux de régulation biologique»  
Ile de Porquerolles, du 6 au 11 juin 2010

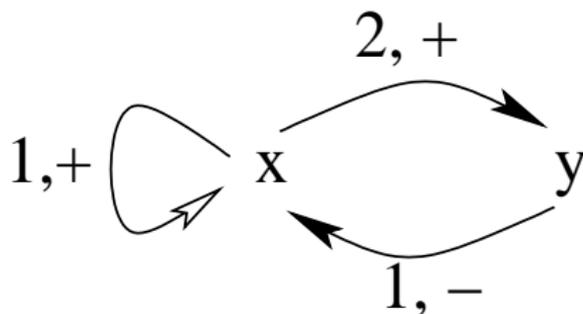
7 juin 2010

# Les réseaux de régulation génétique

- ▶ Progrès de la génomique :  
rôle primordial du génome dans le fonctionnement d'un organisme
- ▶ Protéines
  - ▶ Participent aux différentes fonctions de l'organisme
  - ▶ Transcription : ADN  $\longrightarrow$  ARN
  - ▶ Traduction : ARN  $\longrightarrow$  Protéines
- ▶ Régulations de la synthèse des macromolécules
- ▶ Réseau de régulation = système complexe  
On se donne des règles locales, on cherche le comportement global
  - ▶ Une interaction : régulation positive / négative  
Plus certaines connaissances : seuils d'activations  
Incompatibilités d'interactions simultanées ? (expertise)
  - ▶ A partir de 2 configurations différentes :
    - ▶ Différents comportements
    - ▶ Épigenèse (épi : sur, au dessus)

# Aspects statiques

- ▶ Aspects statiques bien pris en compte (Bio. Mol.)
  - ▶ Gènes / protéines régulatrices
  - ▶ Effets positifs / négatifs
  - ▶ La régulation post-traductionnelle est souvent omise
  - ▶ Une protéine peut avoir plusieurs cibles (auto-régulation possible)



- ▶ On associe à chaque nœud une valeur numérique (niveau de concentration)
- ▶ Les évolutions temporelles du système : dynamique
- ▶ Nouvelle voie d'étude de l'organisme

# Panorama des premières approches :

## des équations différentielles aux abstractions discrètes

- ▶ Modèle quantique (M. Delbrück, 1935) : barrière de haute énergie séparant 2 états d'un gène.
- ▶ Paysage épigénétique (C.H. Waddington, 1940)
- ▶ Systèmes d'équations différentielles : depuis 1960
  - ▶ système complexe et biologie (depuis 1950)
  - ▶ cinétique Biochimique (Michaelis-Menten)
  - ▶ oscillateurs & switches biologiques, équations à délais ...
- ▶ Groupe du phage (Delbrück) : raisonnement qualitatif
- ▶ Années 1970 : approche booléenne (R. Thomas)
  - ▶ chaque entité : ouverte / fermé
  - ▶ capture qualitativement la dynamique des Systèmes d'éq. Diff.
  - ▶ importance des circuits de rétro-actions (comportement du système)
    - ▶ multistationarité : circuit de rétroaction positif nécessaire
    - ▶ homéostasie : circuit de rétroaction négatif nécessaire (état d'équilibre vers lequel le système converge ou autour duquel il oscille)
- ▶ Années 1990 : approche discrète (avec tous les états stationnaires)
  - ▶ avantage : les données biologiques sont rarement quantitative

# Modélisation des Réseaux de Régulation Génétique :

## équations différentielles

- ▶ On associe à chaque variable  $v$  une valeur  $x_v \in \mathbb{R}$
- ▶ État du réseau :  $(x_v)_{v \in V}$
- ▶ Système d'équations différentielles :

$$\frac{dx_v}{dt} = F_v(x) - \lambda_v x_v \quad \forall v \in \{1, 2, \dots, n\}$$

Avec

$$\begin{cases} \lambda_v \geq 0 & : \text{coefficient de dégradation} \\ F_v(x) & : \text{taux de synthèse de la variable } v \end{cases}$$

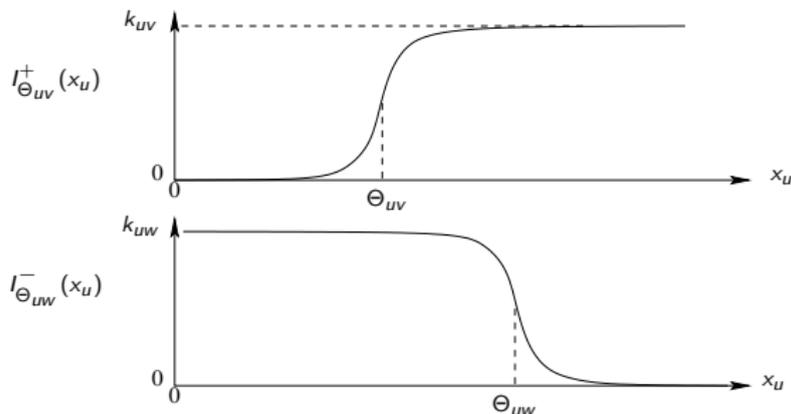
Le taux de synthèse est souvent **additif** :

$$F_v(x) = \sum_{u \in G^-(v)} I(u, v)$$

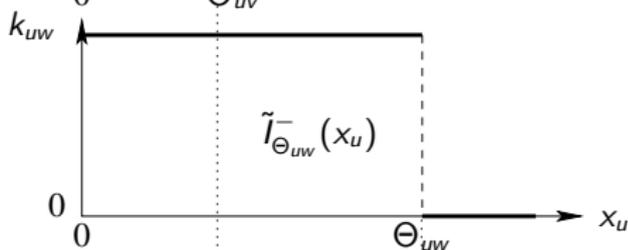
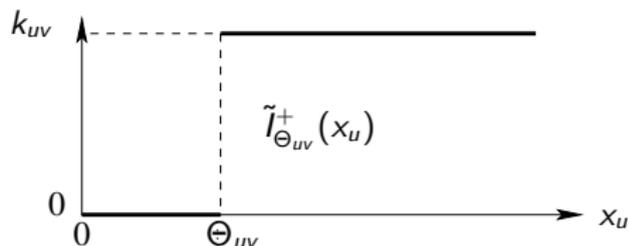
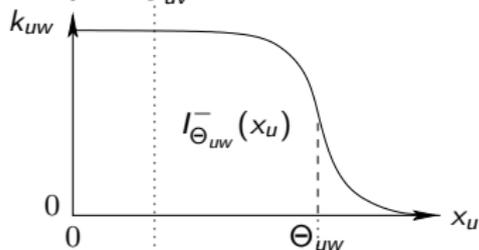
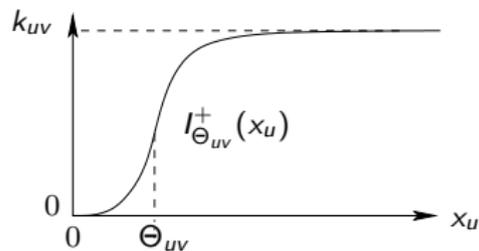
Contribution de  $u$  au taux de synthèse de  $v$

# Le taux de synthèse

- ▶ Souvent,  $u$  a un effet quasi nul en dessous de  $\Theta_{uv}$  et un effet saturé au dessus
- ▶ Fonction sigmoïdale (par exemple, fonction de Hill :  $f(x) = \frac{x^n}{K + x^n}$ )



# Discrétisation de l'espace des phases (1)



$\tilde{I}_{\Theta_{uv}}^+(\cdot)$  n'est pas définie en  $\Theta_{uv}$

$\tilde{I}_{\Theta_{uw}}^-(\cdot)$  n'est pas définie en  $\Theta_{uw}$

## Discrétisation de l'espace des phases (2)

- ▶  $x_u < \Theta_{uv}$  ,  $u$  est en trop faible quantité pour réguler  $v$
- ▶  $x_u > \Theta_{uv}$  ,  $u$  est en quantité suffisante pour réguler  $v$
- ▶  $x_u = \Theta_{uv}$  , la fonction  $f$  n'est pas définie, on ne sait pas si  $u$  régule ou ne régule pas  $v$

$u$  participe à la synthèse de  $v$  si

- ▶ si  $u$  est un activateur de  $v$  et si  $x_u > \Theta_{uv}$
- ▶ si  $u$  est un inhibiteur de  $v$  et si  $x_u < \Theta_{uv}$

**L'absence d'un inhibiteur = présence d'un activateur**

- ▶ Notion de **Ressource** d'un gène : ensemble des régulateurs qui participent à sa synthèse

## Discretisation de l'espace des phases (3)

- ▶ On ordonne les seuils sortants
- ▶ Les seuils abstraits sont les rangs des seuils
- ▶ Fonction de discretisation :

$$d_u(x_u) = \begin{cases} q & \text{si } \Theta_u^q < x_u < \Theta_u^{q+1} \\ s_u^q & \text{si } x_u = \Theta_u^q \end{cases}$$

- ▶ La fonction de discretisation est croissante
- ▶ La synthèse est alors égale à :

$$f_u(x) = k_v + \sum_{u \in \text{ressources}(x)} k_{uv}$$

# Réseau de régulation qualitatif

- ▶ **Définition** : Un réseau de régulation qualitatif est un graphe orienté  $G = (V, E)$ 
  - ▶  $V$  : ensemble des entités biologiques d'intérêt
  - ▶  $E \in V \times V$  : ensemble des interactions
  - ▶ Chaque arc  $(u, v)$  est étiqueté par le couple  $(\alpha_{uv}, q_{uv}) \in \{+, -\} \times \{0, 1, \dots, b_u\}$
  - ▶  $b_u$  est le nombre de seuils sortants,  $(|\{\Theta_{uw}, w \in G + (u)\}|)$
  - ▶  $\forall m \in \{1, \dots, b_u\} \exists v \in G + (u)$  tel que  $q_{uv} = m$
- ▶ Pour  $G = (V, E)$  un RRB, il existe un nombre fini de RRG qualitatif
- ▶ Dénombrement dans le cas où  $i \rightarrow j_1, i \rightarrow j_2, \dots, i \rightarrow j_n$ ,
  - ▶ choisir  $b_i \leq n$
  - ▶ associer à chaque interaction, un seuil sortant

# Les différents types d'états

- ▶ État quantitatif :  $(x_v)_{v \in V}$  avec  $x_v \in \mathbb{R}^+$
- ▶ État qualitatif :  $(x_v)_{v \in V}$  avec  $x_v \in \{0, 1, 2, \dots, b_v\}$
- ▶ Une variable qualitative est dite **singulière** lorsqu'elle correspond à la discrétisation d'un seuil
- ▶ Elle est dite **régulière** dans le cas contraire
- ▶ Un état est dit **singulier** lorsqu'il a une coordonnée singulière



# Rappel sur les équations différentielles

## Équation différentielle linéaire du 1er ordre

- ▶  $x \rightarrow a(x)$ ,  $x \rightarrow b(x)$ ,  $x \rightarrow c(x)$  : 3 fcts continues sur  $I \in \mathbb{R}$ .

Equation différentielle linéaire du 1er ordre :

$$a(x).y' + b(x).y = c(x), \quad x \in I$$

- ▶ Si on connaît une solution particulière  $y_0$  :

- ▶ On pose  $Y = y - y_0$

- ▶ On obtient :  $a(x).Y' + b(x).Y = 0$       équation *sans 2<sup>d</sup> membre*

- ▶ on *sépare* alors les variables :

$$\frac{Y'}{Y} = -\frac{b(x)}{a(x)} \quad Y(x) \text{ et } a(x) \text{ non nuls}$$

- ▶ La solution générale est alors  $Y = k.e^{-A(x)}$   
où  $A(x)$  : primitive de  $b(x)/a(x)$  et  $k$  : constante
- ▶ La solution avec second membre s'obtient en ajoutant  $y_0$  :

$$y = y_0 + k.e^{-A(x)}$$

La valeur de  $k$  dépend de la condition initiale

## Dans le cas d'un domaine régulier

- ▶ Système d'équations indépendantes – Pour la variable  $x_v$  :

$$x'_v + \lambda_v x_v = \mu$$

- ▶ solution particulière :

$$x_v(t) = \frac{\mu}{\lambda_v}$$

- ▶ Solution de l'équation sans second membre  $x' + \lambda_v x = 0$  :

$$X(t) = k.e^{-\lambda_v.t}$$

- ▶ Solution de l'équation avec second membre :  $x(t) = \frac{\mu}{\lambda_v} + k.e^{-\lambda_v.t}$

- ▶ Calcul de  $k$  – Supposons  $x(0) = x_0$

$$\begin{aligned}x_0 &= \frac{\mu}{\lambda_v} + k \\k &= -\left(\frac{\mu}{\lambda_v} - x_0\right)\end{aligned}$$

- ▶ Solution :

$$x_v(t) = \frac{\mu}{\lambda_v} - \left(\frac{\mu}{\lambda_v} - x_0\right).e^{-\lambda_v t}$$

# Conséquences

- ▶ Solution :  $x_v(t) = \frac{\mu_v}{\lambda} - \left(\frac{\mu_v}{\lambda} - x_0^v\right).e^{-\lambda t}$
- ▶ Dérivée :  $x'_v(t) = \left(\frac{\mu_v}{\lambda} - x_0^v\right).e^{-\lambda t}$
- ▶ Le signe des dérivées ne change pas au court du temps  
 $\implies$  trajectoires **monotones** sur chacun des axes.
- ▶ Cas particulier :  $\lambda_v = \lambda, \forall v \in V$

$$\begin{aligned}\overrightarrow{v(t_1)} &= \left(\left(\frac{\mu_1}{\lambda} - x_0^1\right), \left(\frac{\mu_2}{\lambda} - x_0^2\right), \dots, \left(\frac{\mu_n}{\lambda} - x_0^n\right)\right)^t \times e^{-\lambda t_1} \\ \overrightarrow{v(t_2)} &= \left(\left(\frac{\mu_1}{\lambda} - x_0^1\right), \left(\frac{\mu_2}{\lambda} - x_0^2\right), \dots, \left(\frac{\mu_n}{\lambda} - x_0^n\right)\right)^t \times e^{-\lambda t_2} \\ &= \overrightarrow{v(t_1)}.e^{-\lambda(t_2-t_1)}\end{aligned}$$

$\implies$  Les trajectoires sont **rectilignes**

## Définition du graphe d'interaction local

- ▶  $i \xrightarrow{+} j$  si l'augmentation de  $i$  a une influence  $+$  sur l'évolution de  $j$ , autrement dit, l'augmentation de  $i$  entraîne l'augmentation de  $\frac{dx_j(t)}{dt}$ .

$$i \xrightarrow{+} j \quad \text{si} \quad \frac{\partial^2 x_j(t)}{\partial t \partial x_i} > 0$$

- ▶  $i \xrightarrow{-} j$  si l'augmentation de  $i$  a une influence  $-$  sur l'évolution de  $j$ , autrement dit, l'augmentation de  $i$  entraîne la diminution de  $\frac{dx_j(t)}{dt}$ .

$$i \xrightarrow{-} j \quad \text{si} \quad \frac{\partial^2 x_j(t)}{\partial t \partial x_i} < 0$$

- ▶ Pas d'interaction locale si  $\frac{\partial^2 x_j(t)}{\partial t \partial x_i} = 0$
- ▶ Le graphe d'interaction local du système à l'état  $x$  :

$$J(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 x_1}{\partial t \partial x_1} & \cdots & \frac{\partial^2 x_1}{\partial t \partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 x_n}{\partial t \partial x_1} & \cdots & \frac{\partial^2 x_n}{\partial t \partial x_n} \end{pmatrix}$$

# Graphe d'interaction local – cas PLDE

- ▶ Dans les états réguliers :

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2 x_i(t)}{\partial t \partial x_i} &= -\lambda_i \\ \frac{\partial^2 x_i(t)}{\partial t \partial x_j} &= 0\end{aligned}$$

- ▶ A la limite des états réguliers :

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2 x_i(t)}{\partial t \partial x_j} &= +\infty \text{ si } \mu' > \mu \\ \frac{\partial^2 x_i(t)}{\partial t \partial x_j} &= -\infty \text{ si } \mu' < \mu\end{aligned}$$

- ▶ La dégradation  $\neq$  une interaction (on ne la considère pas)
- ▶ Les interactions ne se voient qu'aux points de discontinuités.
- ▶ Graphe d'interaction global  $\equiv \cup_{x \in \Omega} G(x)$

# Solutions pour les états réguliers (1)

- ▶ Considérons un état régulier et une de ses variables  $x_u$ .
- ▶ Pour toute valeur continue du même domaine, le taux de synthèse est identique
- ▶ Le système d'éq. diff. possède une solution :
  - ▶ Si l'état initial est  $x^0$ , la solution du système est :

$$x_v(t) = \varphi_v(x^0) - (\varphi_v(x^0) - x_v^0)e^{-\lambda_v t}$$

- ▶ Avec :

$$\varphi_v(x) = \frac{F_v(x)}{\lambda_v} = \frac{\sum_{u \in G^-(v)} \tilde{I}_{\Theta_{uv}}^{\alpha_{uv}}(x_u)}{\lambda_v}$$

- ▶  $\varphi_v(x^0)$  joue le rôle d'attracteur
- ▶ Rq 1 :  $F_v(x)$  est constant (  $F_v(x) = F_v(x^0)$  )
- ▶ Rq 2 :  $\varphi_v(x)$  est constant au sein d'un même domaine.

## Solutions pour les états réguliers (2)

- ▶ On a  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \varphi_v(x^0), \forall v \in V$
- ▶ Tous les états du domaine évoluent vers le même état constant :

$$\Phi(x^0) = (\varphi_v(x^0))_{v \in V}$$

appelé **point focal, attracteur, image, cible...**

- ▶ 2 cas possibles :
  - ▶  $\Phi(x^0)$  appartient au même domaine,  $\Phi(x^0)$  correspond à un état continu stationnaire,
    - ▶ Toutes les trajectoires tendent vers  $\Phi(x^0)$
  - ▶  $\Phi(x^0)$  n'appartient pas au même domaine
    - ▶ Les trajectoires se dirigent dans la direction de  $\Phi(x^0)$
    - ▶ Une fois hors du domaine, le point focal change.
    - ▶  $\Phi(x^0)$  ne sera peut-être jamais atteint
    - ▶ Calcul de temps d'attente dans l'état régulier

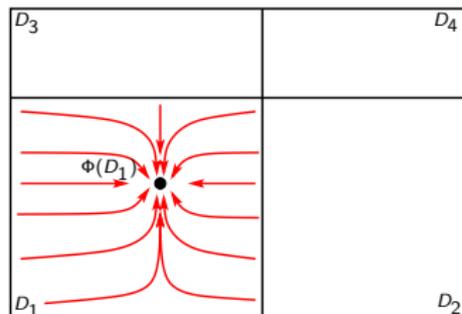
## Solutions pour les états réguliers (2)

- ▶ On a  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \varphi_v(x^0), \forall v \in V$
- ▶ Tous les états du domaine évoluent vers le même état constant :

$$\Phi(x^0) = (\varphi_v(x^0))_{v \in V}$$

appelé **point focal, attracteur, image, cible...**

- ▶ 2 cas possibles :



Le point focal est dans le domaine **courant**  
Les trajectoires ne sortent pas du domaine :  
 $\Rightarrow$  pas de sortie

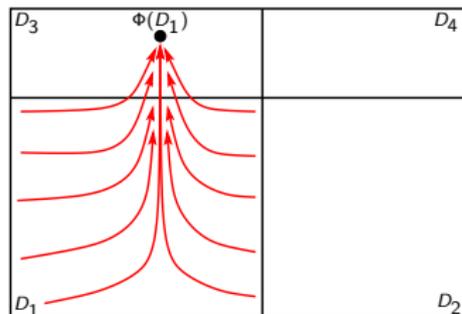
## Solutions pour les états réguliers (2)

- ▶ On a  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \varphi_v(x^0), \forall v \in V$
- ▶ Tous les états du domaine évoluent vers le même état constant :

$$\Phi(x^0) = (\varphi_v(x^0))_{v \in V}$$

appelé **point focal, attracteur, image, cible...**

- ▶ 2 cas possibles :



Le point focal est dans le domaine  $D_3$  .  
Les trajectoires sortent du domaine :  
 $\Rightarrow$  vers le nord

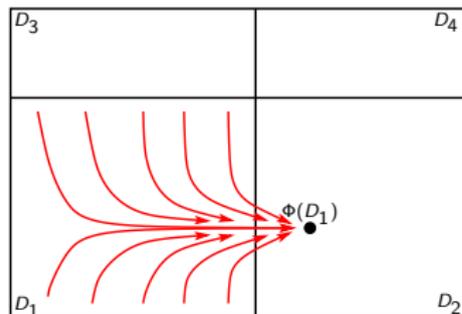
## Solutions pour les états réguliers (2)

- ▶ On a  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \varphi_v(x^0), \forall v \in V$
- ▶ Tous les états du domaine évoluent vers le même état constant :

$$\Phi(x^0) = (\varphi_v(x^0))_{v \in V}$$

appelé **point focal, attracteur, image, cible...**

- ▶ 2 cas possibles :



Le point focal est dans le domaine  $D_2$  .  
Les trajectoires sortent du domaine :  
 $\Rightarrow$  vers l'est

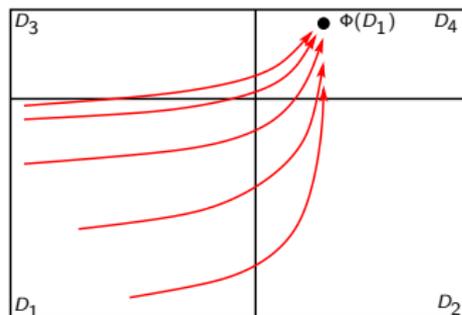
## Solutions pour les états réguliers (2)

- ▶ On a  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \varphi_v(x^0), \forall v \in V$
- ▶ Tous les états du domaine évoluent vers le même état constant :

$$\Phi(x^0) = (\varphi_v(x^0))_{v \in V}$$

appelé **point focal, attracteur, image, cible...**

- ▶ 2 cas possibles :



Le point focal est dans le domaine  $D_4$  .

Les trajectoires sortent du domaine :

⇒ vers l'est

⇒ vers le nord

# Construction du graphe d'états

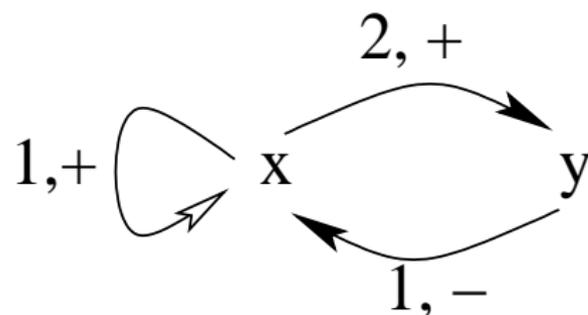
## ► Graphe d'états synchrone :

- À partir d'un état, on passe directement à son point focal
- Chaque point focal  $\varphi_v(x^0)$  ne dépend que des prédécesseurs de  $v =$  l'ens des prédécesseurs qui l'aide à s'exprimer
- $R(v, x^0) =$  l'ens des prédécesseurs qui l'aide à s'exprimer
- Paramétrisation :  $\varphi_v(x^0) = K_{v, R(v, x^0)}$
- Table de transition :

x				X			
$x_1$	$x_2$	...	$x_n$	$X_1$	$X_2$	...	$X_n$
0	0	...	0	$X_1(x)$	$X_2(x)$	...	$X_n(x)$
0	0	...	1	$X_1(x)$	$X_2(x)$	...	$X_n(x)$
0	1	...	0	$X_1(x)$	$X_2(x)$	...	$X_n(x)$

où  $X_1((0, 1, 0, \dots, 0)) = \varphi_{x_1}((0, 1, 0, \dots, 0)) = K_{x_1, R(x_1, (0, 1, \dots, 0))}$

# Un exemple



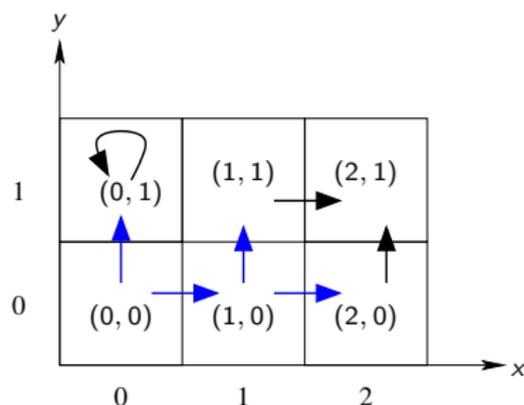
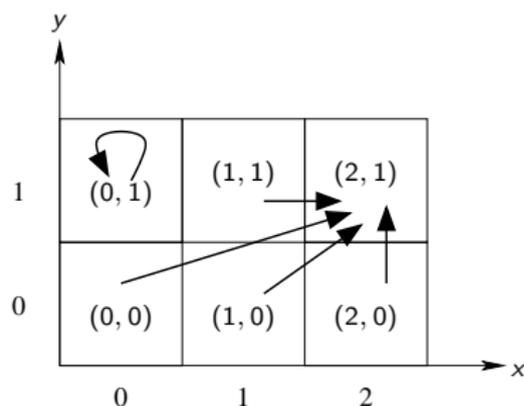
Niveau basal :  $K_x$        $K_y$   
 $x$  aide :  $K_{x,x}$        $K_{y,x}$   
 $y$  absent aide :  $K_{x,y}$   
 les deux :  $K_{x,xy}$

$(x, y)$	points focaux
$(0, 0)$	$( K_{x,y} , K_y )$
$(0, 1)$	$( K_x , K_y )$
$(1, 0)$	$( K_{x,xy} , K_y )$
$(1, 1)$	$( K_{x,x} , K_y )$
$(2, 0)$	$( K_{x,xy} , K_{y,x} )$
$(2, 1)$	$( K_{x,x} , K_{y,x} )$

# Réseau de régulation $\longrightarrow$ graphe d'états

$(x, y)$	points focaux
$(0, 0)$	$(K_{x,y}, K_y) = (2, 1)$
$(0, 1)$	$(K_x, K_y) = (0, 1)$
$(1, 0)$	$(K_{x,xy}, K_y) = (2, 1)$
$(1, 1)$	$(K_{x,x}, K_y) = (2, 1)$
$(2, 0)$	$(K_{x,xy}, K_{y,x}) = (2, 1)$
$(2, 1)$	$(K_{x,x}, K_{y,x}) = (2, 1)$

“Désynchronisation” par unité  
de distance Manhattan  $\longrightarrow$



# Modèles continu et discret : cohérents (1)

- ▶ Soit un modèle discret  $M$ . Il existe des modèles continus **cohérents** avec  $M$  ssi les contraintes de Snoussi sont respectées

$$K_{u,\omega} \leq K_{u,\omega'}, \text{ pour tout } u \text{ et tous } \omega, \omega' \text{ tels que } \omega \subseteq \omega'$$

- ▶ Preuve :

$$d \left( \left( k_v + \sum_{u \in \text{ressources}(x)} k_{uv} \right) / \lambda \right) = K_{u, \text{ressources}(x)}$$

Les  $k_i$  sont tous positifs.

La fonction de discrétisation est croissante.

Donc les  $K$  doivent satisfaire les contraintes Snoussi.

## Modèles continu et discret : cohérents (2)

### ► Proposition 1 : les états stables réguliers sont les mêmes

- S'il existe un modèle continu tq  $x \in D(q)$  est un état stationnaire stable, alors l'état régulier associé est stationnaire stable dans le modèle discret.
- Si  $q$  est un état régulier stable, alors pour tout modèle continu, il existe un état stationnaire stable dans le domaine régulier associé à l'état qualitatif  $q$ .

### ► Preuve :

- un état  $x \in D(q)$  est stable ssi  $x_v = \varphi_v(q)$  pour tout  $v \in V$ . Cela implique  $d_v(x_v) = d_v(\varphi_v(q)) \Rightarrow q_v = K_{v, \omega_v(q)}$ . Ainsi  $q$  est stable.
- Si  $q \in Q$  est stable, alors  $q_v = K_{v, \omega_v(q)} = d_v(\varphi_v(q))$  pour tout  $v \in V$ . Ainsi,  $\varphi_v(q) \in D_v(q_v)$  pour tout  $v \in V$  et par conséquent,  $\varphi(q) \in D(q)$  est un état stationnaire stable.

## Modèles continu et discret : cohérents (3)

### ► Proposition 2 : cohérences des transitions

- Soit un modèle continu tq une trajectoire partant de  $D(q)$  atteint l'hyperplan séparant  $D(q)$  d'un domaine adjacent  $D(q')$ , alors  $q \rightarrow q'$  est une transition du modèle discret asynchrone.
- Soit un modèle discret. Il existe des modèles continus tq pour tout successeur  $q'$  de  $q$  du modèle discret, il y a une trajectoire qui atteint à partir de  $D(q)$  l'hyperplan séparant  $D(q)$  d'un autre domaine  $D(q')$ .

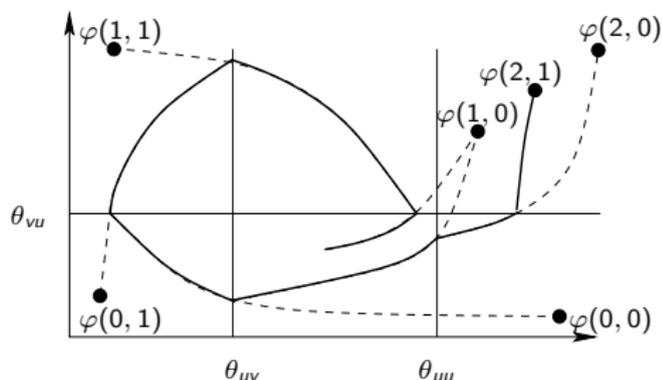
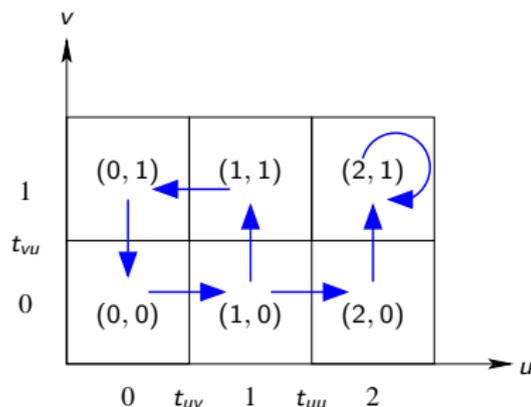
### ► Preuve :

- *1ère partie* : il n'y a qu'une seule variable qui change entre  $q$  et  $q'$ . La construction du graphe asynchrone prend en compte le fait que le point focal est de l'autre côté de l'hyperplan.
- *2ème partie* : considérons le modèle continu tq  $\forall u \in V, \lambda_u = \lambda$  et un état initial  $x^0 \in D(q)$ . La trajectoire partant de  $x^0$  est linéaire. Soit  $q'$  un successeur de  $q$ . On a  $\varphi(q) \notin D(q)$ . Choisissons un point  $x^1$  de la bordure de  $D(q)$  appartenant à l'hyperplan entre  $D(q)$  et  $D(q')$  et dont une seule variable est sur un seuil. Traçons la droite passant par  $x^1$  et  $\varphi(q)$ . La trajectoire partant d'un point de cette droite qui appartient à  $D(q)$ , atteint  $x^1$ .

# Modèles continu et discret : cohérents (4)

## ► Ainsi :

- Tous les états stationnaires réguliers sont représentés
- Toutes les traces de systèmes continus sont présentes
- Réciproque fautive (une trajectoire discrète ne correspond pas forcément à une trajectoire continue)
- Infinité de modèles continus  $\Rightarrow$  nombre fini de modèles discrets

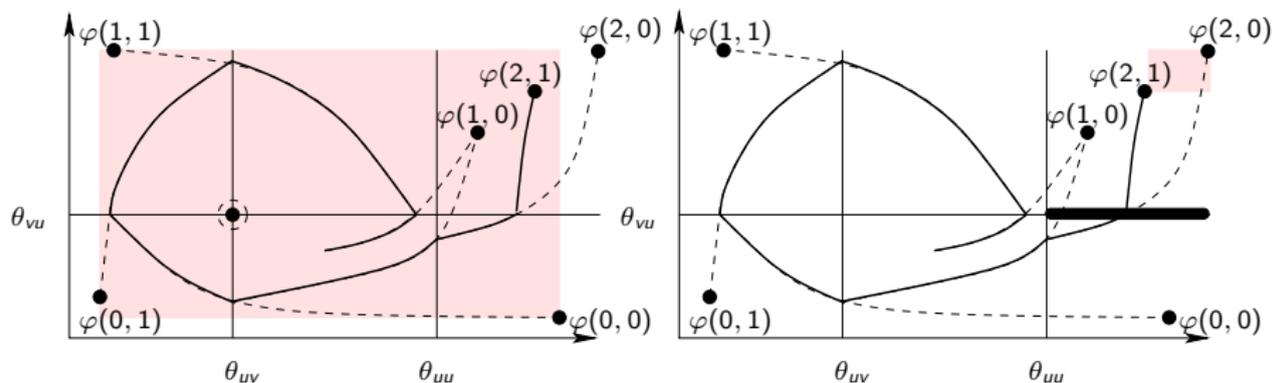


# Stabilité d'un état singulier (1)

- ▶ À un état singulier, le syst. d'éq. diff. n'est pas défini.
- ▶ Son point focal est compris dans la zone définie par les points focaux des états réguliers adjacents
- ▶ Il sera stationnaire s'il est compris dans cette zone.  
⇒ Les variables régulières doivent être stables
- ▶ Calcul en  $O(2^{\# \text{variables singulières}}) = O(2^{\# \text{variables}})$
- ▶ Si tous les seuils sortants sont différents, et si Snoussi,
  - ▶ chaque variable singulière est ressource singulière d'au plus une autre variable.
  - ▶ On regarde donc les « image max » et « image min » correspondant aux états réguliers avec (et sans) ces ressources incertaines
  - ▶ Calcul en  $O(\# \text{variables singulières}) = O(\# \text{variables})$

# Stabilité d'un état singulier (2)

## ► Exemple



## Stabilité d'un état singulier (3)

### ► **Proposition 3 :**

Soit  $x$  un état singulier et  $v$  une variable. Si pour tout  $u \in G^-(v)$ ,  $x_u \neq \Theta_{uv}$ , alors  $\varphi_v(q)$  est constant pour tout état régulier voisin  $q$ .

« Etant donné un état qual. singulier  $q$ , si tous les prédécesseurs de la variable  $v$  ne sont pas sur leurs seuils d'activation sur  $v$ , la composante  $v$  du point focal est constante pour tous les états qualitatifs voisins de  $q$  »

### ► **Preuve :**

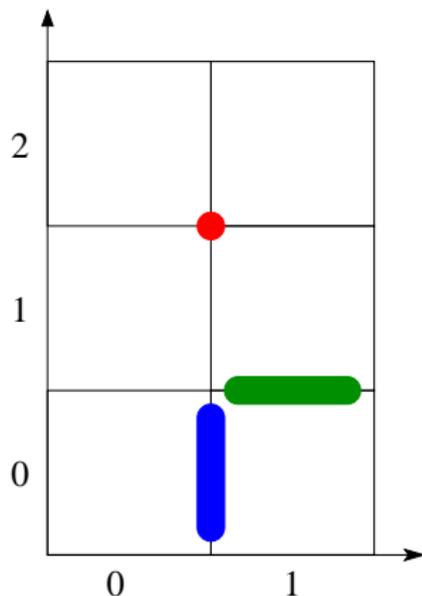
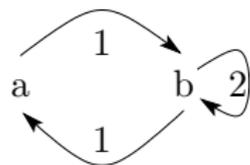
Pour tout  $u \in G^-(v)$ , on a  $x_u$  régulier ou alors  $x_u = \Theta_{uv'} \neq \Theta_{uv}$  avec  $v' \in G^+(u)$ .

- 1er cas :  $\forall q$  état régulier voisin de  $x$ , on a  $q_u = x_u$  (Cf page précédente à droite). Les régulations de  $v$  ne changent pas.
- 2ème cas : pour tout  $q, q'$  états réguliers voisins de  $x$ ,  $q_u$  et  $q'_u$  appartiennent à  $\{t_{uv'} - 1, t_{uv'}\}$  et  $t_{uv'} \neq t_{uv}$ .  $q_u$  et  $q'_u$  sont du même coté de  $t_{uv}$ .

En conséquence, pour tout  $(q, q')$  de  $N(x)$ , on a  $\omega_v(q) = \omega_v(q')$  ce qui implique  $\varphi_v(q) = \varphi_v(q')$ .

# Stabilité d'un état singulier (4)

## ► Exemple d'utilisation de la propriété 3



$u = a$

$$x_b = s_{bb} \neq s_{ba}$$

$\varphi_a(q) = \text{cte}$  sur les 4 états réguliers voisins

$u = b$

$x_a = 1$  régulier

$$\varphi_b(1, 0) = \varphi_b(1, 1)$$

$u = a$

$x_b = 0$  régulier

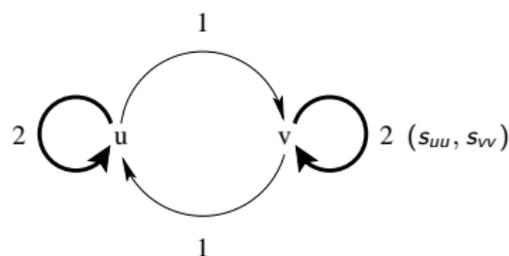
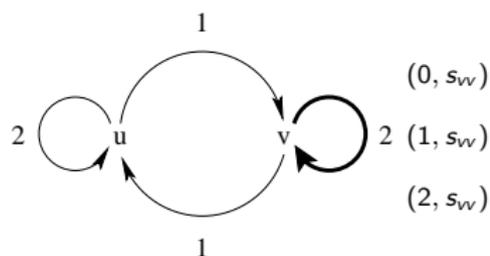
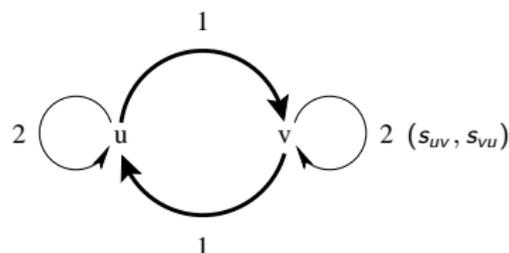
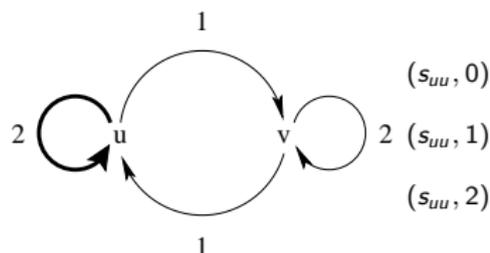
$$\varphi_a(0, 0) = \varphi_a(1, 0)$$

# Circuits positifs / négatifs – Fonctionnalité des circuits

- ▶ Circuits positifs / négatifs :
  - ▶ Un circuit est **positif** si chaque élément du circuit a une influence, directe ou indirecte, positive sur lui-même.
  - ▶ Un circuit est **négatif** si chaque élément du circuit a une influence, directe ou indirecte, négative sur lui-même.
  - ▶ **Lemme :**
    - ▶ un circuit est positif s'il contient un *nombre pair* d'interactions négatives,
    - ▶ il est négatif sinon
- ▶ Un circuit est **fonctionnel** s'il engendre la multistationnarité (circuits positifs) ou l'homéostasie (circuits négatifs).
  - ▶ Influence des circuits négatifs :
    - ▶ Oscillation (amortie ou non) de chacune des variables
    - ⇒ **Homéostasie**
  - ▶ Influence des circuits positifs :
    - ▶ Si au dessus du seuil, on y reste
    - ▶ Si en dessous, on y reste
    - ⇒ **Multistationnarité**

# Etats caractéristiques (1)

- ▶ Un état singulier est **caractéristique** d'un circuit si
  - ▶ Les composantes régulières sont les variables hors du circuit
  - ▶ Les composantes singulières
    - ▶ sont les variables du circuits
    - ▶ chaque variable singulière est sur le seuil de l'interaction sur son successeur dans le circuit



## Etats caractéristiques (2)

► **Proposition 4 :**

Un état singulier stationnaire est caractéristique d'un circuit.

► **Preuve.**

Soit  $x$  un état singulier et soit  $S = \{v \text{ singulière}\}$ . Si  $x$  est stationnaire, on a pour tout  $v \in S$  :

$$\min_{q \in N(x)} \varphi_v(q) < x_v < \max_{q \in N(x)} \varphi_v(q)$$

D'après la proposition 3, si pour tout  $u \in G^-(v)$  on a  $x_u \neq \theta_{uv}$  alors

$$\min_{q \in N(x)} \varphi_v(q) = \max_{q \in N(x)} \varphi_v(q)$$

et  $x$  n'est pas stationnaire.

Ainsi  $v$  a au moins un prédécesseur  $u$  tq  $x_u = \theta_{uv}$ , et ainsi  $u \in S$ . De plus, comme  $\theta_{uv'} \neq \theta_{uv}$  pour tout  $v' \in G^+(u)$ , le successeur  $v$  de  $u$  est le seul tq  $x_u = \theta_{uv}$ . Chaque variable  $v$  de  $S$  a ainsi un unique prédécesseur  $u$  dans  $S$  tq  $x_u = \theta_{uv}$ .

## Etats caractéristiques (3)

### ► Proposition 5 :

Soit  $G$  un graphe de régulation contenant un circuit  $C = v_1, \dots, v_n$ .  
Considérons un modèle et un état caractéristique  $x$  de  $C$ .

Soit  $q \in N(x)$ . Si  $x$  est stationnaire, alors on a :

$$\begin{cases} K_{v, \omega_v(q)} = q_v & \text{pour tout } v \notin C \\ K_{v_i, \omega_{v_i}(q) \setminus \{v_{i-1}\}} < \theta_{v_i v_{i+1}} \leq K_{v_i, \omega_{v_i}(q) \cup \{v_{i-1}\}} & \text{pour tout } i \in \{1, \dots, n\} \end{cases}$$

### ► Proposition 6 :

Soient  $G$  un graphe de régulation, un circuit  $C = v_1, \dots, v_n$  et un état caractéristique  $q$  de  $C$ . Si un modèle discret  $M(G)$  satisfait les contraintes de Snoussi et si

$$\begin{cases} K_{v, \omega_v(q)} = q_v & \text{pour tout } v \notin C \\ K_{v_i, \omega_{v_i}(q) \setminus \{v_{i-1}\}} < \theta_{v_i v_{i+1}} \leq K_{v_i, \omega_{v_i}(q) \cup \{v_{i-1}\}} & \text{pour tout } i \in \{1, \dots, n\} \end{cases}$$

alors, pour tout modèle continu de  $M(G)$ , il existe un état caractéristique stationnaire  $x$  de  $C$  tq

$$d_u(x_u) = q_u \text{ pour tout } u \notin C.$$

# Etats caractéristiques :

## utilisation des propriétés précédentes

- ▶ On sait que le système est multi-stationnaire / homéostatique
  - ▶ Utilisation du **Théorème** : Un circuit est fonctionnel si un de ces états caractéristiques est stationnaire
  - ▶ Utilisation du **Propriété 4** : parmi les états singuliers, seuls les états caractéristiques peuvent être stationnaires.
  - ▶ Ne considerer que les paramétrages qui mènent à une dynamique ayant un état caractéristique (d'un circuit du bon signe) stationnaire
- ▶ Si on connaît un état caractéristique stationnaire :  
Utilisation du **Propriété 5** : contraintes sur les paramètres
- ▶ Accélération de la recherche des pts focaux : **Propriété 3**.
- ▶ **Propriétés** :
  - ▶ Condition nécessaire pour avoir multistationnarité : un circuit positif est fonctionnel
  - ▶  $m$  circuits positifs fonctionnels génèrent  $3m$  états stationnaires dont  $2m$  ne sont pas des états caractéristiques

# Etats caractéristiques stationnaires

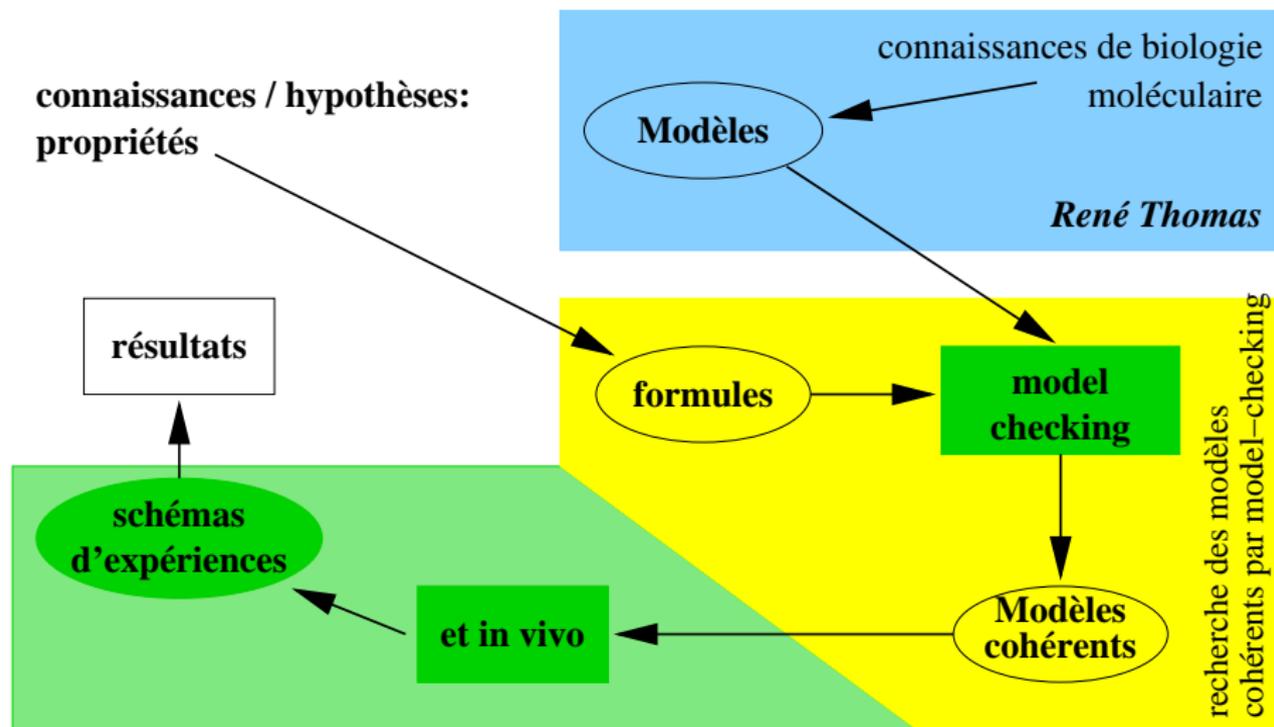
- ▶ Etats adjacents d'un état caractéristique :
  - ▶ État adjacent minimal : chaque variable du circuit n'est pas ressource de son successeur dans le circuit
  - ▶ État adjacent maximal : chaque variable du circuit est ressource de son successeur dans le circuit
- ▶ Le circuit  $C$  est fonctionnel s'il existe un état caractéristique inclus dans le domaine défini par les points focaux des états adjacents min et max

Tous ces théorèmes ne sont valables que sous contraintes de seuils sortants distincts 2 à 2

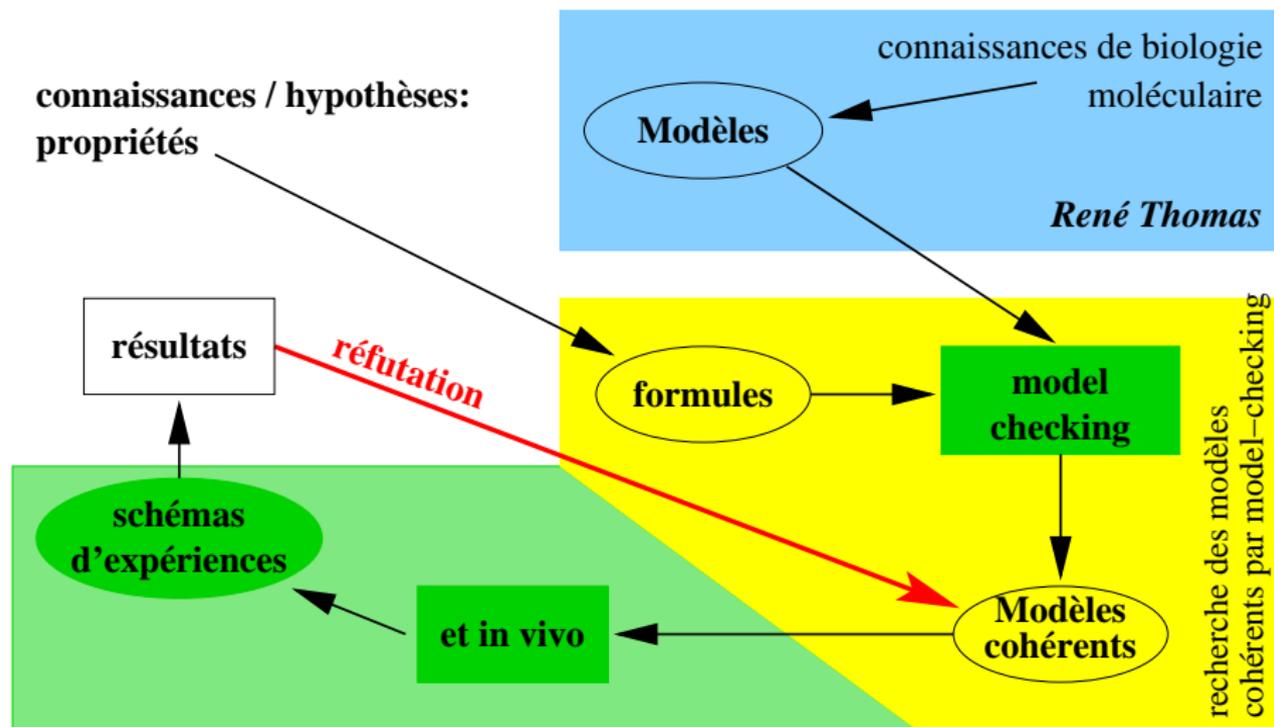
Que faire si on veut relâcher cette contrainte ?

Utiliser d'autres informations pour contraindre les dynamiques possibles.

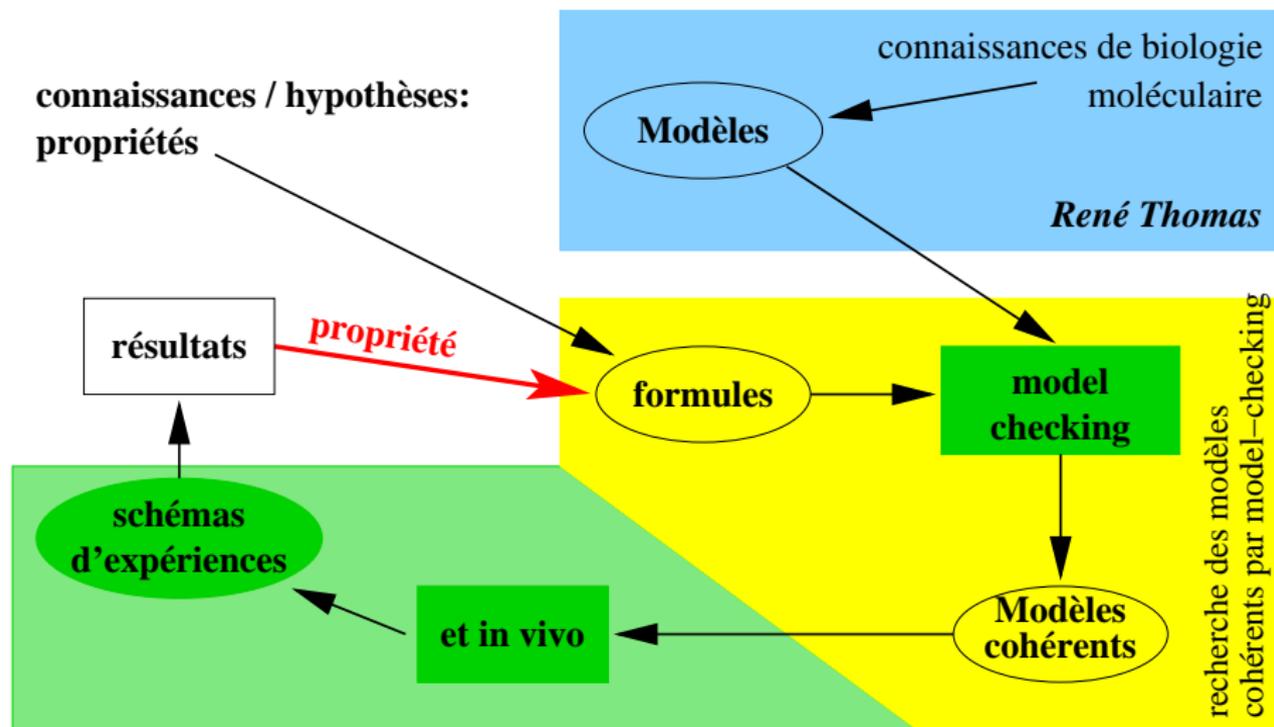
# Shéma général de la modélisation des RRB



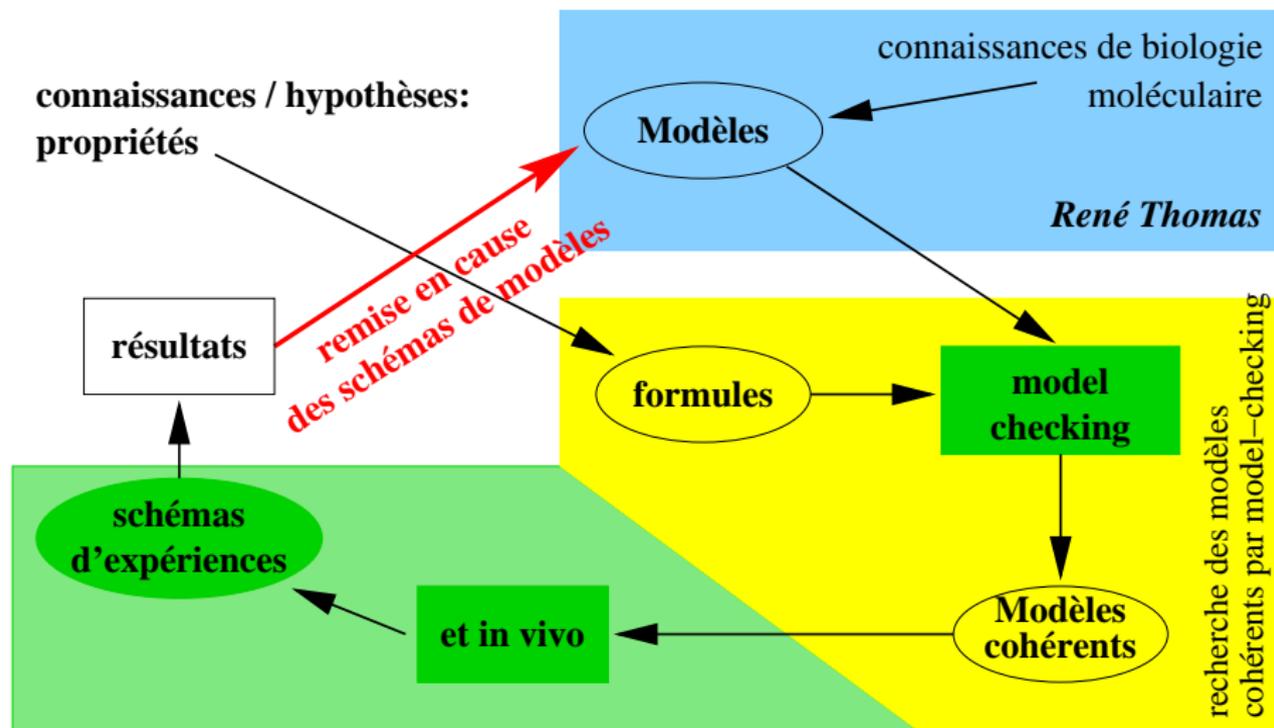
# Shéma général de la modélisation des RRB



# Shéma général de la modélisation des RRB



# Shéma général de la modélisation des RRB



# Extraction automatique de schémas d'expériences

- ▶ On se donne un ensemble de modèles
- ▶ On se donne un ensemble d'expériences possibles (sous forme de formules)
- ▶ Questions :
  - ▶ Quelle est l'expérience à faire pour réduire l'ensemble des modèles cohérents? (modèles équiprobables / non équiprobables)
  - ▶ Idem pour  $n$  expériences (ordre, arbre de décision)?
  - ▶ Idem avec coût?

# Choisir une expérience

- $M = \{M_1, M_2, \dots, M_m\}$  et  $F = \{F_1, F_2, \dots, F_f\}$

par model checking :

	$F_1$	$F_2$	...	$F_f$
$M_1$	1	1	...	0
$M_2$	1	0	...	0
...	...	...	...	...
$M_m$	0	1	...	0

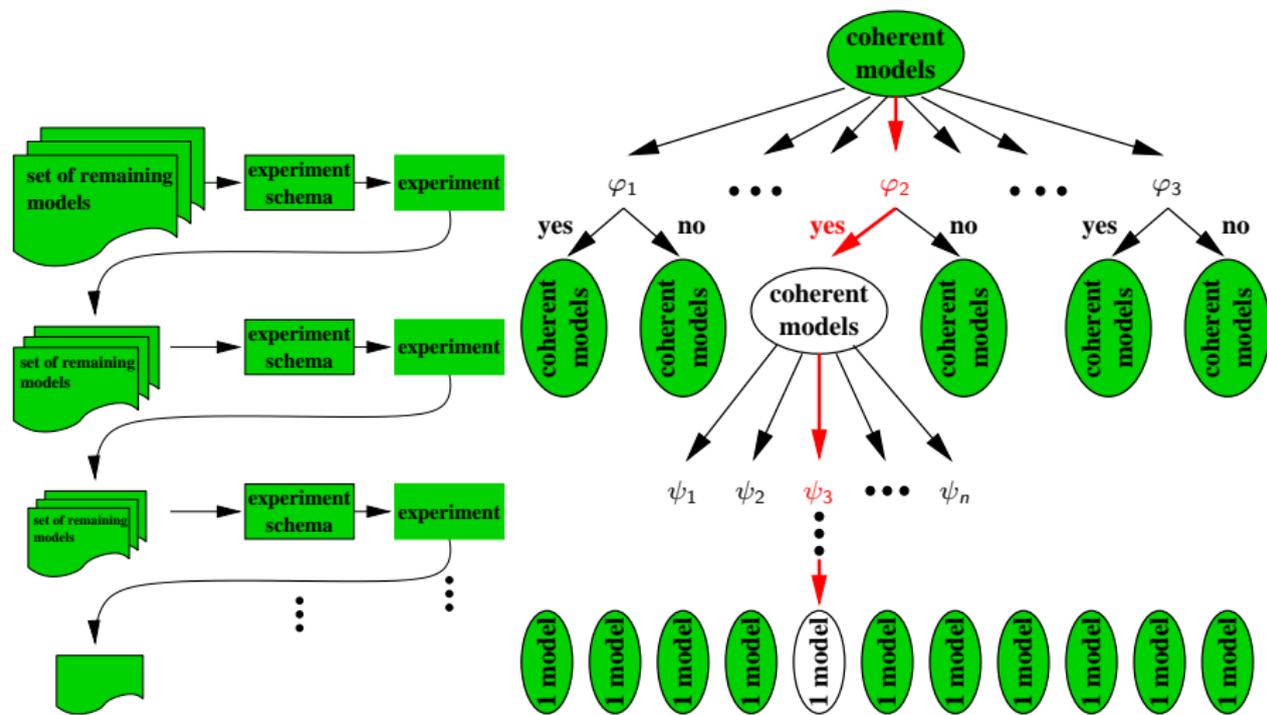
- Si les modèles sont équi probables, on implémente  $F_i$  qui équilibre les 2 ensembles :

$$\{M_j | M_j \models F_i\} \quad \text{et} \quad \{M_j | M_j \not\models F_i\}$$

- Sinon,  $F_i$  qui équilibre les 2 probabilités :

$$p(\{M_j | M_j \models F_i\}) \quad \text{et} \quad p(\{M_j | M_j \not\models F_i\})$$

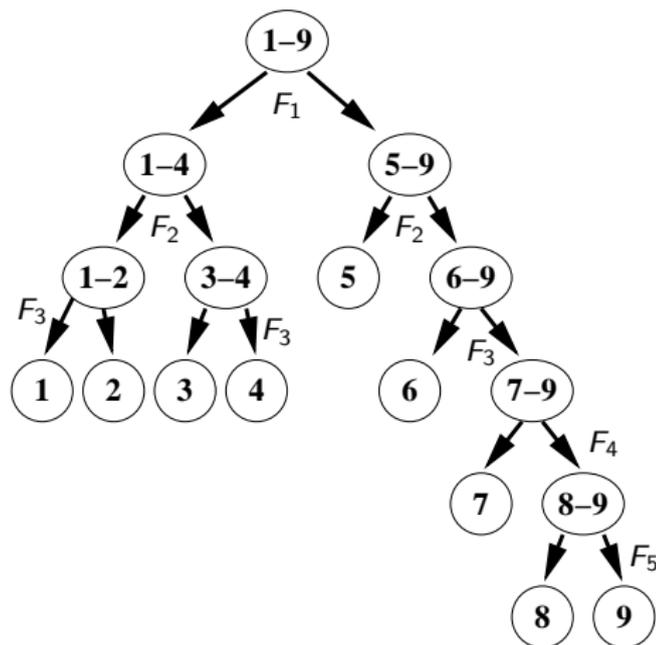
# Choisir une stratégie complète (1)



## Choisir une stratégie complète (2)

- ▶ La stratégie précédente ne donne pas l'arbre de profondeur minimale.
- ▶ Ex : 9 modèles ; 5 formules, hauteur min =  $\log_2(9) = 4$

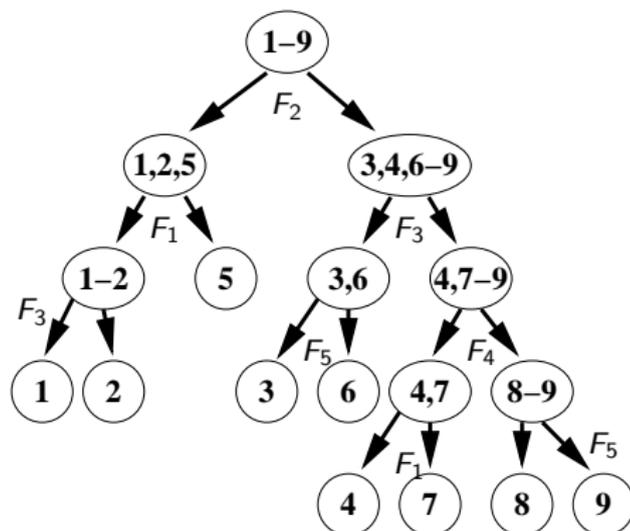
	$F_1$	$F_2$	$F_3$	$F_4$	$F_5$
$M_1$	1	1	1	0	0
$M_2$	1	1	0	1	1
$M_3$	1	0	1	0	1
$M_4$	1	0	0	1	0
$M_5$	0	1	0	0	0
$M_6$	0	0	1	0	0
$M_7$	0	0	0	1	0
$M_8$	0	0	0	0	1
$M_9$	0	0	0	0	0
	4/5	3/6	3/6	3/6	3/6



Merci à S. Vial pour cet exemple

## Choisir une stratégie complète (3)

	$F_1$	$F_2$	$F_3$	$F_4$	$F_5$
$M_1$	1	1	1	0	0
$M_2$	1	1	0	1	1
$M_3$	1	0	1	0	1
$M_4$	1	0	0	1	0
$M_5$	0	1	0	0	0
$M_6$	0	0	1	0	0
$M_7$	0	0	0	1	0
$M_8$	0	0	0	0	1
$M_9$	0	0	0	0	0
	4/5	3/6	3/6	3/6	3/6



Choix d'un arbre de décision optimal = problème NP-complet  
 (réduction au problème 3-DM, L. Hyafil et R.L. Rivest [1975])

## Choisir une stratégie complète (4)

	Temporal formulas	Coherent models
1	$x = 0 \Rightarrow AXAF(x = 0)$	1, 3, 6, 7, 8, 9, 10
2	$x = 2 \Rightarrow AXAF(x = 2)$	1, 2, 3, 4, 5, 7, 10
3	$x = 1 \Rightarrow AXAF(x = 0)$	1, 3
4	$x = 1 \Rightarrow AXAF(x = 2)$	7, 10
5	$y = 0 \Rightarrow AXAF(y = 0)$	1, 2, 3, 6

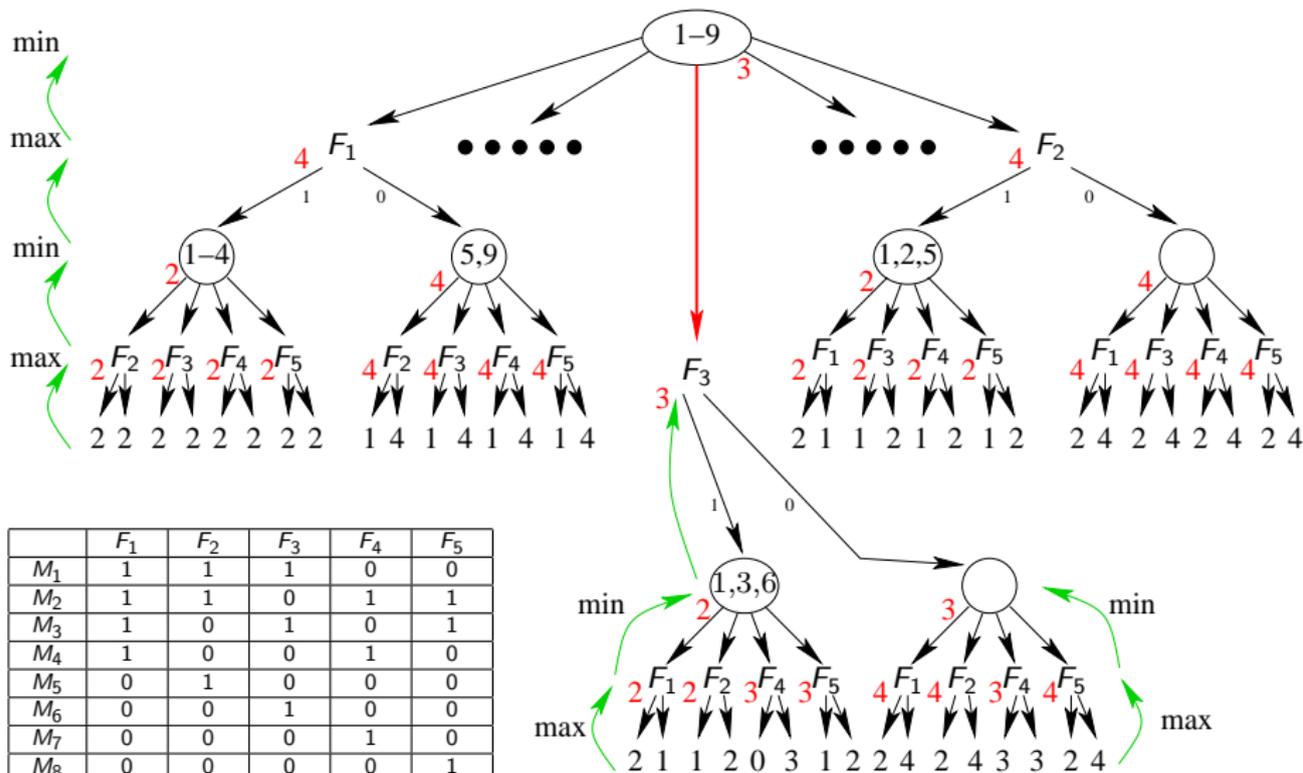
Si on ne veut aucune des 4 possibilités :

- ▶ choisir une formule discriminante au hasard
- ▶ choisir une formule facile à implémenter *in vivo* (coûts)
- ▶ ajuster ce choix suivant l'intuition
- ▶ choisir la formule qui coupe au mieux  $M$

**Utilisation de l'algorithme min-max** pour optimiser le choix :

1. déterminer les formules observables
2. limiter la profondeur des arbres (ici, prof = 3)
3. chercher l'arbre pour lequel le coût est minimal

# Choisir une stratégie complète (4-b)



	$F_1$	$F_2$	$F_3$	$F_4$	$F_5$
$M_1$	1	1	1	0	0
$M_2$	1	1	0	1	1
$M_3$	1	0	1	0	1
$M_4$	1	0	0	1	0
$M_5$	0	1	0	0	0
$M_6$	0	0	1	0	0
$M_7$	0	0	0	1	0
$M_8$	0	0	0	0	1
$M_9$	0	0	0	0	0
	4/5	3/6	3/6	3/6	3/6