



**Couplage des réseaux de réactions biochimiques avec la dynamique
des populations cellulaires : application à la biologie de la
reproduction**

Préparé par

BOU ROUPHAEL Clara

Responsable

Prof. YVINEC Romain

**Pour l'obtention du Master II Mathématiques appliquées CEPS
Université d'Aix-Marseille**

Mars - Août 2019

Table des matières

Remerciements	4
Glossaire	6
Introduction	7
1 Présentation du problème étudié	9
1.1 Le problème biologique	9
1.2 Le réseau étudié	10
2 Théorie et implémentation du réseau	11
2.1 Réactions chimiques	11
2.2 Définitions du réseau	12
2.3 Equations différentielles	13
2.4 Matrices associées	17
2.5 Résultat numérique	20
3 Détection des états stables par une méthode non linéaire	21
3.1 Etude théorique : "Méthode d'adimensionnement"	21
3.2 Système adimensionné paramétré	23
3.3 Recherche théorique des états d'équilibre	26
3.4 Résultats numériques	28
4 Détection des états stables par une méthode linéaire	30
4.1 Etude théorique	30
4.2 Application à différents réseaux	32
4.2.1 Réseau "G"	32
4.2.2 Réseau "ERK"	37
5 Conclusion	44
Bibliographie	44

Remerciements

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude et mon remerciement à mon maître de stage, Monsieur Romain YVINEC, chargé de recherche (CRCN) INRA, pour sa confiance, ses conseils, l'autonomie qu'il m'a offerte pendant ce stage et pour m'avoir fait partager son expérience et ses compétences. Sans oublier sa participation à la réalisation de ce mémoire. C'était un plaisir de faire mon stage de fin d'études au sein de votre équipe où j'ai été surtout confortée dans mon projet professionnel. Je tiens à remercier en plus Madame Frédérique CLÉMENT, directeur de recherche INRIA, qui m'a fait la présentation biologique du problème étudié en début du stage et qui était toujours présente pour répondre à toutes mes questions.

Comme j'adresse mes remerciements à ma responsable du master Prof. Julia CHARRIER, maître de conférences au LATP, à l'université d'Aix-Marseille, qui m'a tellement aidé cette année et surtout dans ma recherche de stage. Son écoute et ses conseils m'ont permis de cibler mes candidatures, et de trouver ce stage qui était en totale adéquation avec mes attentes.

Je désire aussi remercier les professeurs de l'université d'Aix Marseille, qui m'ont fourni les outils nécessaires au bon déroulement de mon stage, pour la qualité de l'enseignement offerte et pour leur soutien permanent.

Un grand merci à ma famille, pour leurs conseils, ainsi que pour leur support inconditionnel, à la fois moral et économique.

Je voudrais enfin exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues Shifa Tahir et Francesco De-Pascali qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de mon stage.

Liste des tableaux

1	Les espèces avec leurs variables associées	15
2	Les vitesses des réactions et leurs unités	21
3	La relation entre les variables dimensionnelles et celles adimensionnelles	22
4	Relations entre les paramètres sans dimension et ceux avec dimension	24
5	Les différentes valeurs de β_i	28

Liste des figures

1	La folliculogenèse	7
2	Rôle clé de la FSH dans la reproduction	9
3	Le réseau "FSH"	10
4	L'évolution des concentrations des espèces en fonction du temps	20
5	Sous-réseau "G"	27
6	L'évolution des concentrations des espèces en fonction du temps	28
7	Solution u_2 pour le 1 ^{er} Cas	29
8	Solution u_2 pour le 2 ^{ème} Cas	29
9	Sous réseau "G"	32

Glossaire

Abréviations	Signification
AC	Adénylate cyclase
ACa	Adénylate cyclase activée
ATP	Adénosine-triphosphate
5'AMP	Acide 5'-adénylique ou adénosine monophosphate
cAMP	Adénosine monophosphate cyclique
ERK	Extracellular signal-regulated kinases
FSH	Hormone folliculostimulante
$G_{\alpha\beta\gamma}$	Protéine G hétérotrimérique
G_{α}	Protéine G sous-unités α
$G_{\beta\gamma}$	Protéine G sous-unités $\beta\gamma$
GnRH	Gonadotrophines hypophysaires
LH	Hormone lutéinisante
PDE	Phosphodiesterase
PDEa	Phosphodiesterase activée
pERK	Phosphorylated extracellular signal-regulated kinases
PKA	Protéine kinase A
PKAa	Protéine kinase A activée
PTP-SL	Protéine tyrosine phosphatase SL
PTP-SLa	Protéine tyrosine phosphatase SL activée
RFSH	Récepteur de l'hormone folliculo-stimulante
RL	Récepteur-ligand
RLG	Récepteur-ligand-protéine G

Introduction

L'hormone folliculostimulante (FSH) est une hormone glycoprotéique sécrétée par des cellules appelées gonadotropes situées dans l'hypophyse antérieure. De plus, un follicule ovarien est une structure multi-cellulaire qui contient une cellule germinale (ovule), entourée de nombreuses cellules somatiques. La FSH participe au bon fonctionnement du système reproducteur humain, en étant en particulier responsable de la croissance et de la maturation des follicules ovariens au cours de leur développement (1). La figure [1] représente les différentes étapes de croissance d'un follicule ovarien, depuis le stade primordial jusqu'à la sélection folliculaire, qui mène à l'ovulation du ou des follicules dominants (la majeure partie des follicules ovariens est éliminée par l'atrésie folliculaire).

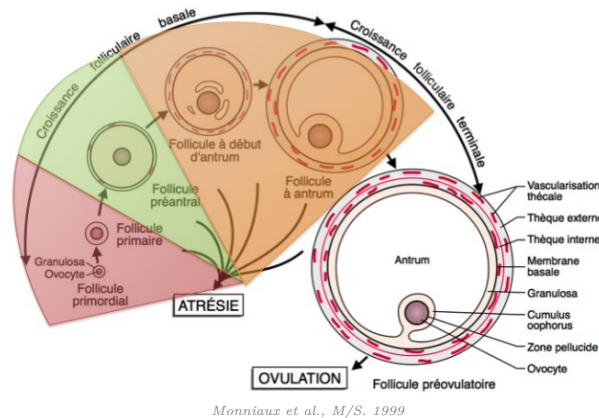


FIGURE 1 – La folliculogenèse

La régulation du développement folliculaire terminal se base sur l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), qui contrôlent l'augmentation du nombre de cellules somatiques c'est-à-dire la prolifération, ainsi que la maturation de ces cellules, notamment via leur différenciation en différents types cellulaires. Dans ce stade terminal, les follicules ovariens deviennent totalement dépendants de l'approvisionnement en gonadotrophines pour poursuivre leur croissance et leur maturation. Ces gonadotrophines agissent principalement sur les cellules somatiques par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (appelés récepteurs couplés à la protéine G, ou RCPG), situés à la membrane des cellules. La stimulation du récepteur par son hormone transmet un signal à l'intérieur de la cellule, qui se traduit par l'activation de l'enzyme adénylate cyclase (AC) et la production d'adénosine monophosphate cyclique (cAMP). Ces molécules activent à leur tour d'autres molécules, et mènent à l'expression de gènes clés pour le devenir cellulaire (prolifération ou différenciation). Ainsi le réseau intracellulaire de signalisation de la FSH (ainsi que celui de la LH) régule de manière clé la croissance et la maturation des follicules ovariens en développement terminal, en agissant sur la dynamique des cellules somatiques qui les composent.

De façon expérimentale, la maturité d'un follicule est bien représentée par la réactivité des cellules somatiques qui le composent, elle-même mesurée par la production de cAMP sous stimulation de la FSH. Ainsi, l'état du réseau de signalisation de la FSH et son évolution sont des bons marqueurs de la maturité du follicule.

Pour décrire les stades terminaux du développement folliculaire, nous avons utilisé un modèle de la sélection folliculaire, sous forme d'un système de follicules représentés via le nombre et la maturité des cellules somatiques qui les composent.

Notre objectif principal est de décrire de manière plus mécaniste les bases biochimiques du développement terminal folliculaire, à l'aide d'un modèle de signalisation cellulaire de la FSH au niveau d'une cellule somatique. Ce modèle a vocation à être ensuite couplé au modèle de sélection folliculaire décrit ci-dessus, qui intègre la dynamique des cellules somatiques au sein d'un follicule ovarien. Un facteur clé du bon déroulement de la sélection folliculaire réside dans une propriété "d'auto-amplification" de la maturation folliculaire : plus un follicule est mature, plus sa maturation progressera rapidement. Cet effet d'emballement, mène à la sélection du follicule dominant, au dépend des autres follicules.

Pour atteindre cet objectif, nous avons étudié le comportement qualitatif du réseau de signalisation du FSH, où nous nous sommes concentrés sur les propriétés mathématiques des relations entrées-sorties spécifiques qui sont essentielles à l'établissement du processus de sélection des follicules et sur les différentes topologies du réseau qui peuvent modifier ces relations et avoir un impact sur la sélection.

Alors nous avons étudié ce modèle, qui se présente sous la forme d'un ensemble d'équations différentielles ordinaires non-linéaires, décrivant les modifications des différents états des récepteurs de la FSH (libres, liés, phosphorylés et internalisés), l'efficacité de couplage (adényle cyclase activée) et la réponse de la cAMP.

Sur la base de l'expertise en biologie du groupe BIOS et notre expertise en modélisation de la signalisation cellulaire, nous avons conçu des modèles dynamiques du réseau de signalisation de la FSH dans le cadre de la théorie du réseau de réactions biochimiques.

Ce grand impact du FSH dans la reproduction humaine m'a fortement intéressé, surtout qu'on trouve que la fertilité diminue progressivement dans le monde et les couples aillent recours aux traitements, où les traitements FSH donnent des résultats variables couplés d'effets secondaires.

Dans ce contexte-là, j'ai voulu établir la modélisation mathématique du réseau de signalisation FSH. Donc mon rôle était d'étudier les propriétés mathématiques de ce réseau de signalisation FSH, afin d'en dégager des pistes pour un couplage des échelles intra-cellulaires, cellulaires et tissulaires, qui expliquerait de façon mécaniste la rétro-action positive entre la maturité folliculaire et l'efficacité de la signalisation FSH au niveau cellulaire. Cet objectif (au long terme) passe d'abord par l'étude d'un modèle de l'échelle intra-cellulaire, le réseau de signalisation FSH, et en particulier sur la caractérisation de son "efficacité".

Pour cela, deux grandes questions se dégagent :

1. Que pouvons-nous dire sur les propriétés d'équilibre des réseaux de la FSH à court terme (c'est-à-dire à l'échelle de temps de vie des molécules, soit de l'heure) ? Le réseau, est-il multi-stable ?
2. Quels sont les paramètres importants qui contrôlent le ou les états stables ?

Au cours de ce stage, nous nous sommes concentrés sur la première question seulement où on a utilisé deux méthodes pour répondre à ça. La deuxième question sera une piste à étudier après.

1 Présentation du problème étudié

1.1 Le problème biologique

La **FSH** se lie et agit sur les cellules somatiques des follicules ovariens, par le biais du récepteur membranaire de la FSH (RFSH), qui est un récepteur du type récepteur couplé aux protéines G. La sélection du ou des follicules ovulatoires est contrôlée par deux gonadotrophines hypophysaires, l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). La sécrétion de ces deux dernières se fait en réponse à une stimulation de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH), qui est libérée par les neurones hypothalamiques (figure[2]). Au cours de la phase folliculaire du cycle ovarien, les gonadotrophines orchestrent le développement des follicules jusqu'à l'ovulation ou la dégénérescence par un processus appelé atresie.

Chez la femelle, le gamète est l'ovule produit par l'ovaire. Le devenir des follicules à partir de la puberté est soit la dégénérescence soit la production d'une ovulation en expulsant un ovule fertile capable d'être fécondé. Le cycle ovarien est toujours caractérisé par deux phases, la phase de développement et de sélection folliculaire et d'autre part la phase de lutéinisation du follicule sélectionné. Durant ce cycle, la FSH favorise la maturation des follicules ovariens en induisant leur croissance. Dans ce but, après avoir ciblé ces récepteurs la FSH régule la prolifération et la différenciation des cellules somatiques du follicule ovarien. Au début de la phase folliculaire, on a un taux élevé de FSH et un faible taux d'œstradiol. Mais la quantité de ce dernier s'élève progressivement entraînant une diminution de la FSH par rétroaction négative. Cette diminution de FSH joue un rôle majeur dans le processus de sélection du follicule ovulatoire, car seuls les follicules dominants sont capables de continuer leurs processus de maturation et de croissance dans un environnement pauvre en FSH, et cela grâce notamment à leur capacité à "bien répondre" (réactivité) à la FSH.

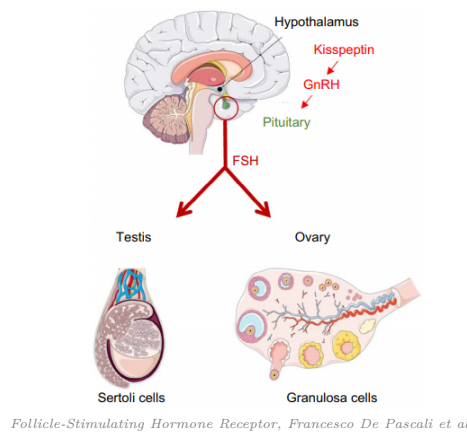


FIGURE 2 – Rôle clé de la FSH dans la reproduction

Le récepteur de la FSH (RFSH), appartient à la superfamille des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G. Il est présent dans la membrane plasmique des cellules de la granulosa ovarienne. En fait c'est la cible de l'hormone FSH, fortement impliquée dans la régulation de la gamétogénèse femelle chez les mammifères. Chez l'homme, la recherche de mode de contraception, l'augmentation des problèmes de fertilité à cause des anomalies dans la structure de la FSH ou du RFSH, ainsi que diverses mutations génétiques de ces deux, gardent des zones d'ombre où n'ont pas encore de traitements adaptés.

L'adénosine 3'5'monophosphate (AMP) cyclique est un second messager majeur pour l'action de nombreuses hormones dont les récepteurs sont couplés à une ou plusieurs protéines G et de même contrôle l'activité de certains gènes. La cAMP est produite à partir d'ATP par l'enzyme adénylate cyclase et à son tour, elle active des enzymes comme la PKA (Protéine Kinase A) qui phosphoryle des protéines spécifiques. En relayant le signal membranaire à l'ADN, via l'expression des gènes, la cAMP est donc un intermédiaire essentiel dans les cascades de voies de transduction intracellulaires.

1.2 Le réseau étudié

La transduction du signal au sein d'un réseau de signalisation est un processus dynamique. Ces mécanismes de signalisation peuvent être considérés comme une suite de réactions biochimiques. D'après les connaissances biologiques actuelles, le réseau "FSH" pourrait se présenter de la manière suivante :

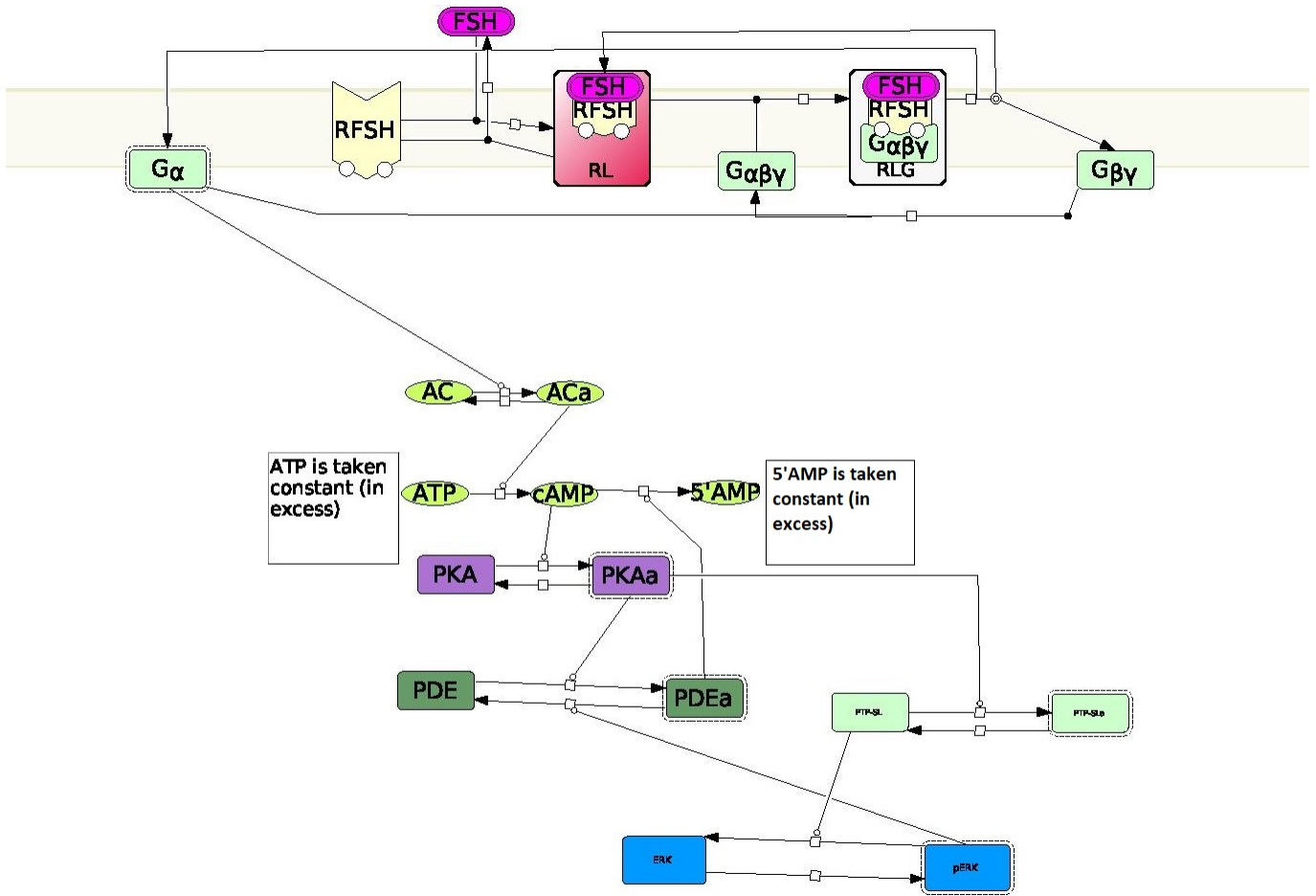








FIGURE 3 – Le réseau "FSH"

La topologie du réseau dans la notation graphique en biologie est représentée en utilisant le programme Cell Designer. Ce réseau représente différentes équations chimiques où on utilise les symboles suivantes :

- proteins ();
- active protein ();
- receptor ();
- catalysis ();
- association ();
- dissociation ();

Remarque 1.1 L'ATP et la 5'AMP ne sont pas considérées dans les réactions détaillées après, car elles sont prises constantes. Donc elles n'ont pas une influence sur le réseau.

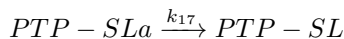
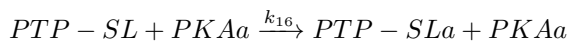
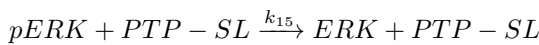
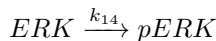
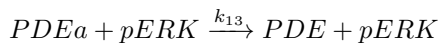
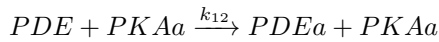
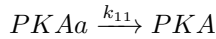
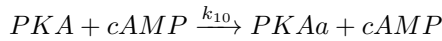
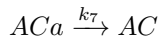
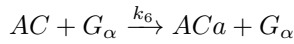
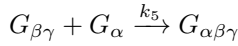
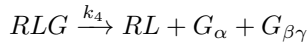
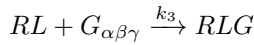
Le récepteur est la molécule protéique qui reçoit le 1^{er} signal et qui déclenche le 1^{er} message intracellulaire. La condition imposée sur un récepteur, c'est d'avoir une complémentarité structurale et fonctionnelle avec la molécule signale, il doit pouvoir reconnaître cette molécule qui va se fixer et répondre à elle après fixation.

Donc, pour ce réseau l'hormone FSH vient et se fixe sur son propre récepteur (RFSH) pour former le complexe protéique récepteur-ligand RL. Ce RL va à son tour s'associer à la $G_{\alpha\beta\gamma}$ pour donner le RLG. Après la dissociation du RLG, va nous donner les produits suivants : RL, G_{α} activée et $G_{\beta\gamma}$. Cette protéine G_{α} active principalement l'adénylate cyclase (AC) en jouant le rôle d'un catalyseur dans cette réaction. L'ACa induit ensuite la formation d'adénosine monophosphate cyclique (cAMP). Cette dernière active des kinases effectrices comme la PKA (Protéine Kinase A) où cette PKA par rétroaction négative va dégrader la cAMP et produire la 5'AMP. De même la PKAa joue le rôle d'un catalyseur dans la réaction d'activation du PTP-SL et du PDE. Ce dernier devient inactif après par l'intermédiaire du pERK. A son tour pERK, par rétroaction négative désactive la PDEa. Enfin le PTP-SL servira comme catalyseur dans la réaction de déphosphorylation de pERK en ERK. Il y a donc un enchaînement complexe d'association, de dissociation, et de catalyse, avec plusieurs rétroactions (PDE sur cAMP, et pERK sur PDE) qui ensemble régule la dynamique d'activation de toutes ces molécules, notamment la cAMP qui est le marqueur clé de maturité d'un follicule ovarien. En résumé, la fixation du FSH à son récepteur déclenche une cascade de réactions chimiques, qui modifient les concentrations de chaque espèce. On va chercher à modéliser ces quantités par la théorie de réactions chimiques détaillée dans la partie suivante.

2 Théorie et implémentation du réseau

2.1 Réactions chimiques

En utilisant la description de notre réseau, donnée dans la figure [3], on pourra alors écrire les réactions chimiques de celui-ci en précisant à chaque réaction sa vitesse k_i de la manière suivante :



Cet ensemble de réactions définit un système dynamique déterministe, qui sera détaillé dans la section suivante.

2.2 Définitions du réseau

Un réseau de réactions chimiques est un ensemble fini d'espèces, de complexes (combinaisons linéaires des espèces) et de réactions (graphe dirigé entre les complexes), ainsi que la donnée de constante cinétique associée à chaque réaction. On définit ci-après chacune de ces entités :

Définition 2.1 : *Les espèces*

Les espèces sont les molécules chimiques intervenants dans le réseau et sont définies par un ensemble fini, tel que :

$$E = \{E_1, E_2, \dots, E_N\}, \quad \text{où } N = \text{nombre d'espèces}$$

L'ensemble des réactions chimiques déjà donné dans la sous-section (2.1), constitue un réseau de 18 espèces chimiques présentées par l'ensemble suivant :

$$E := \{FSH, RFSH, RL, G_{\alpha\beta\gamma}, RLG, G_{\alpha}, G_{\beta\gamma}, AC, ACa, cAMP, PKA, PKAa, PDE, PDEa, ERK, pERK, PTP - SL, PTP - SLa\}$$

Définition 2.2 : *Les complexes*

Les complexes sont les groupements d'espèces chimiques qui apparaissent à gauche et à droite de chaque réaction chimique, ils forment des combinaisons linéaires des espèces. L'ensemble des complexes est donné par :

$$C = \{C_1, C_2, \dots, C_M\}, \quad \text{où } M = \text{nombre des complexes}$$

De même, l'ensemble des réactions déjà donné constitue un réseau de 30 complexes donnés par l'ensemble suivant :

$$C := \{FSH + RFSH, RL, RL + G_{\alpha\beta\gamma}, RLG, RL + G_{\alpha} + G_{\beta\gamma}, G_{\alpha} + G_{\beta\gamma}, G_{\alpha\beta\gamma}, AC + G_{\alpha}, ACa + G_{\alpha}, ACa, AC, cAMP + ACa, cAMP + PDEa, PDEa, PKA + cAMP, PKAa + cAMP, PKAa, PKA, PDE + PKAa, PDEa + PKAa, PDEa + pERK, PDE + pERK, ERK, pERK, pERK + PTP - SL, ERK + PTP - SL, PTP - SL + PKAa, PTP - SLa + PKAa, PTP - SLa, PTP - SL\}$$

On identifie chaque complexe C_i par un vecteur $Y_i \in \mathbb{R}^N$, avec :

$$Y_i = \begin{pmatrix} y_1^i \\ y_2^i \\ \vdots \\ y_N^i \end{pmatrix}, \quad y_k^i = \text{coefficient stoechiométrique de } E^k \text{ dans } C_i$$

Par exemple pour le premier complexe "FSH+RFSH", on aura un vecteur $Y_1 \in \mathbb{R}^{18}$ donné par :

$$Y_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ \vdots \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

Définition 2.3 : *Les réactions*

Les réactions sont représentées par un ensemble fini tel que :

$$R = \{C_i \rightarrow C_j\}, \quad \text{avec } r = |R|$$

Nos réactions chimiques sont données en sous-section (2.1), où $r=17$.

Définition 2.4 : *Les constantes cinétiques*

Les constantes cinétiques qui représentent les vitesses de chaque réaction, sont données par un ensemble fini tel que :

$$K = \{k_{C_i \rightarrow C_j}, C_i \rightarrow C_j \in R\} \text{ tel que } k_{C_i \rightarrow C_j} > 0$$

2.3 Equations différentielles

La dynamique des réseaux de réactions, est modélisée par des systèmes d'équations différentielles ordinaires (EDO) permettant de suivre la concentration de chaque espèce en fonction du temps. Ce formalisme EDO, de type "biochimique", fait correspondre chaque espèce à une variable, chaque réaction à une loi et chaque constante cinétique à un paramètre.

Cela permet d'étudier les propriétés de la dynamique (stabilité des états stables, existence de plusieurs états stables, etc.) à l'aide de résultats théoriques de systèmes dynamiques ou de simulations numériques. La méthode la plus courante pour construire des EDO à partir de réseaux de réactions, consiste à appliquer la loi de la cinétique d'action de masse, selon laquelle la vitesse d'une réaction est proportionnelle à la concentration de chaque réactif.

Le système déterministe associé au réseau de réactions chimiques (E, C, R, K), est donné par :

$$\frac{dx(t)}{dt} = \sum_{C_i \rightarrow C_j \in R} K_{C_i \rightarrow C_j} x^y (Y_j - Y_i) \quad (1)$$

où x représente le vecteur des concentrations des espèces, c'est à dire $x = (FSH, RFSH, etc.)$ et Y_i pour $i \in \{1, \dots, M\}$ est le vecteur stœchiométrique associé au complexe C_i (voir définition [2.2]). Ainsi, y_k^i est le coefficient stœchiométrique de l'espèce k dans C_i .

La notation x^y doit se comprendre comme le produit $\prod_{k=1}^M x_k^{y_k^i}$. Notons aussi qu'en pratique les constantes de réactions $K_{C_i \rightarrow C_j}$ sont également numérotées, de 1 à r , pour alléger les notations (voir les réactions chimiques dans la sous-section [2.1]). Sous cette forme, l'équation (1), fait apparaître que chaque réaction dans le réseau "ajoute" un terme au membre de droite du système d'équation différentielle.

D'où en appliquant la formule donnée en (1), le réseau étudié nous donne les équations suivantes :

$$\begin{aligned}
\frac{dFSH}{dt} &= -k_1 FSH.RFSH + k_2 RL \\
\frac{dRFSH}{dt} &= -k_1 FSH.RFSH + k_2 RL \\
\frac{dRL}{dt} &= k_1 FSH.RFSH - k_2 RL - k_3 RL.G_{\alpha\beta\gamma} + k_4 RLG \\
\frac{dG_{\alpha\beta\gamma}}{dt} &= -k_3 RL.G_{\alpha\beta\gamma} + k_5 G_{\beta\gamma}.G_{\alpha} \\
\frac{dRLG}{dt} &= +k_3 RL.G_{\alpha\beta\gamma} - k_4 RLG \\
\frac{dG_{\alpha}}{dt} &= +k_4 RLG - k_5 G_{\beta\gamma}.G_{\alpha} \\
\frac{dG_{\beta\gamma}}{dt} &= +k_4 RLG - k_5 G_{\beta\gamma}.G_{\alpha} \\
\frac{dAC}{dt} &= -k_6 AC.G_{\alpha} + k_7 ACa \\
\frac{dACa}{dt} &= +k_6 AC.G_{\alpha} - k_7 ACa \\
\frac{dcAMP}{dt} &= k_8 ACa - k_9 cAMP.PDEa \\
\frac{dPKA}{dt} &= -k_{10} PKA.cAMP + k_{11} PKAa \\
\frac{dPKAa}{dt} &= k_{10} PKA.cAMP - k_{11} PKAa \\
\frac{dPDE}{dt} &= -k_{12} PDE.PKAa + k_{13} PDEa.pERK \\
\frac{dPDEa}{dt} &= +k_{12} PDE.PKAa - k_{13} PDEa.pERK \\
\frac{dERK}{dt} &= -k_{14} ERK + k_{15} pERK.PTP - SL \\
\frac{dpERK}{dt} &= k_{14} ERK - k_{15} pERK.PTP - SL \\
\frac{dPTP - SL}{dt} &= -k_{16} PTP - SL.PKAa + k_{17} PTP - SLa \\
\frac{dPTP - SLa}{dt} &= k_{16} PTP - SL.PKAa - k_{17} PTP - SLa
\end{aligned} \tag{2}$$

Pour simplifier la notation de notre système (2), on fait correspondre dans le tableau suivant, chaque espèce à une variable qui représente sa concentration :

Espèces	Concentrations
FSH	x_1
RFSH	x_2
RL	x_3
$G_{\alpha\beta\gamma}$	x_4
RLG	x_5
G_α	x_6
$G_{\beta\gamma}$	x_7
AC	x_8
ACa	x_9
cAMP	x_{10}
PKA	x_{11}
PKAa	x_{12}
PDE	x_{13}
PDEa	x_{14}
ERK	x_{15}
pERK	x_{16}
PTP-SL	x_{17}
PTP-SLa	x_{18}

Tableau 1 – Les espèces avec leurs variables associées

En utilisant les variables associées aux espèces données dans le tableau précédent, on aura le système suivant :

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= -k_1 x_1 \cdot x_2 + k_2 x_3 \\
\frac{dx_2}{dt} &= -k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 + k_2 x_3 \\
\frac{dx_3}{dt} &= k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 - k_2 \cdot x_3 - k_3 \cdot x_3 \cdot x_4 + k_4 \cdot x_5 \\
\frac{dx_4}{dt} &= -k_3 x_3 \cdot x_4 + k_5 x_6 x_7 \\
\frac{dx_5}{dt} &= +k_3 x_3 \cdot x_4 - k_4 x_5 \\
\frac{dx_6}{dt} &= +k_4 x_5 - k_5 x_6 \cdot x_7 \\
\frac{dx_7}{dt} &= +k_4 x_5 - k_5 x_6 \cdot x_7 \\
\frac{dx_8}{dt} &= -k_6 x_6 \cdot x_8 + k_7 x_9 \\
\frac{dx_9}{dt} &= +k_6 x_6 \cdot x_8 - k_7 x_9 \\
\frac{dx_{10}}{dt} &= k_8 x_9 - k_9 x_{10} \cdot x_{14} \\
\frac{dx_{11}}{dt} &= -k_{10} x_{10} \cdot x_{11} + k_{11} \cdot x_{12} \\
\frac{dx_{12}}{dt} &= k_{10} x_{10} \cdot x_{11} - k_{11} x_{12} \\
\frac{dx_{13}}{dt} &= -k_{12} x_{12} \cdot x_{13} + k_{13} x_{14} \cdot x_{16} \\
\frac{dx_{14}}{dt} &= +k_{12} x_{12} \cdot x_{13} - k_{13} x_{14} \cdot x_{16} \\
\frac{dx_{15}}{dt} &= -k_{14} x_{15} + k_{15} x_{16} \cdot x_{17} \\
\frac{dx_{16}}{dt} &= k_{14} x_{15} - k_{15} x_{16} \cdot x_{17} \\
\frac{dx_{17}}{dt} &= -k_{16} x_{12} \cdot x_{17} + k_{17} x_{18} \\
\frac{dx_{18}}{dt} &= k_{16} x_{12} \cdot x_{17} - k_{17} x_{18}
\end{aligned} \tag{3}$$

ψ est le vecteur constitué par les monômes associés à la loi d'action de masse (produit des concentrations) pour chaque complexe. Pour notre réseau ψ est un vecteur dans \mathbb{R}^{30} donné par :

$$\psi(x) = \begin{pmatrix} x_1 \cdot x_2 \\ x_3 \\ x_3 \cdot x_4 \\ x_5 \\ x_3 \cdot x_6 \cdot x_7 \\ x_6 \cdot x_7 \\ x_4 \\ x_6 \cdot x_8 \\ x_6 \cdot x_9 \\ x_9 \\ x_8 \\ x_9 \cdot x_{10} \\ x_{10} \cdot x_{14} \\ x_{14} \\ x_{10} \cdot x_{11} \\ x_{10} \cdot x_{12} \\ x_{12} \\ x_{11} \\ x_{12} \cdot x_{13} \\ x_{12} \cdot x_{14} \\ x_{14} \cdot x_{16} \\ x_{13} \cdot x_{16} \\ x_{15} \\ x_{16} \\ x_{16} \cdot x_{17} \\ x_{15} \cdot x_{17} \\ x_{12} \cdot x_{17} \\ x_{12} \cdot x_{18} \\ x_{18} \\ x_{17} \end{pmatrix}, \text{ où } x_i \text{ représente la concentration de la } i^{\text{ème}} \text{ espèce}$$

La théorie des réseaux de réactions, détaillée dans la section précédente, a comme point de départ l'observation clé que ce système d'EDO (3), peut se réécrire d'une autre façon, faisant apparaître toute la structure du réseau de manière plus explicite. Nous aurons pour cela plus de notation, mais nous pouvons d'ores et déjà remarquer que le système peut se réécrire avec une notation beaucoup plus compacte, comme suit :

$$\frac{dx(t)}{dt} = \sum_{C_i \rightarrow C_j \in R} K_{C_i \rightarrow C_j} x^y (Y_j - Y_i) = Y \cdot A_k [\psi(x(t))] \quad (4)$$

2.5 Résultat numérique

Le réseau de signalisation traité dans les sous-sections précédentes de la section (2), représente les processus dynamiques, où les EDO données dans (3), sont utilisées pour modéliser notre système en se référant le plus aux matrices associées données précédemment. En fait, la nouvelle écriture des EDO donnée en (4) facilite l'implémentation numérique, où on fait entrer tous les matrices et paramètres. Et en utilisant `odeint` de `scipy.integrate` sur la nouvelle forme d'équation donnée en (4), on aura l'évolution quantitative des concentrations des différentes espèces du réseau de signalisation au cours du temps.

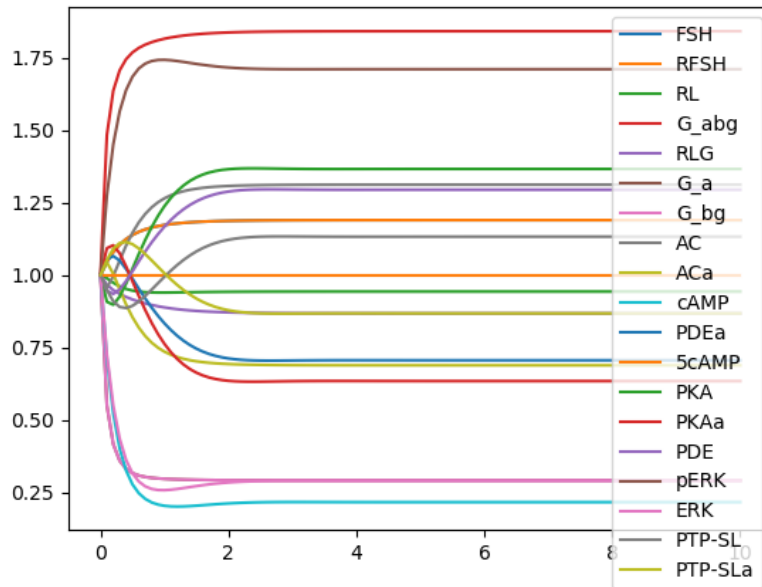


FIGURE 4 – L'évolution des concentrations des espèces en fonction du temps

On remarque par exemple que la concentration du **FSH** pour une valeur initiale donnée égale à 1, a augmenté et après a diminué pour atteindre enfin un plateau qui représente un état d'équilibre. Chacune des espèces évolue d'une certaine manière, mais assez rapidement toutes les espèces n'évoluent plus et atteignent un état d'équilibre.

3 Détection des états stables par une méthode non linéaire

Comme on a déjà précisé dans l'introduction, on doit étudier les propriétés d'équilibre des réseaux du FSH. Donc pour atteindre ce but, et en se basant sur la théorie de réseau de réactions chimiques développée dans la section (2) précédente, on doit résoudre le système d'EDO tel que :

$$\frac{dx(t)}{dt} = 0 \quad (5)$$

Mais pour ce réseau vu le grand nombre de paramètres, une méthode de simplification du modèle a été utilisée. Cette simplification est basée sur **la méthode d'adimensionnement** qui consiste à minimiser le nombre des paramètres du système. Cette méthode a été alors utilisée afin d'obtenir une forme équivalente à la forme initiale, mais avec moins de paramètres et des variables adimensionnées, ayant donc des ordres de grandeurs similaires.

3.1 Etude théorique : "Méthode d'adimensionnement"

Pour commencer à réduire notre modèle par la méthode d'adimensionnement (3), on explicite d'abord les unités physiques des constantes et des variables du modèle. Les concentrations dans notre réseau sont toujours données en micromole (μM) et le temps en seconde (s). Il reste alors à préciser les unités des constantes cinétiques k_i : si on a deux molécules, la k_i va être en ($s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$) et si on a une molécule, elle va être en (s^{-1}). En particulier les constantes cinétiques sont alors données par le tableau suivant :

Réactions	Vitesses	Unité
$FSH + RFSH \rightarrow RL$	k1	$s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
$RL \rightarrow FSH + RFSH$	k2	s^{-1}
$RL + G_{\alpha\beta\gamma} \rightarrow RLG$	k3	$s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
$RLG \rightarrow RL + G_{\alpha} + G_{\beta\gamma}$	k4	s^{-1}
$G_{\beta\gamma} + G_{\alpha} \rightarrow G_{\alpha\beta\gamma}$	k5	$s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
$AC + G_{\alpha} \rightarrow ACa + G_{\alpha}$	k6	$s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
$ACa \rightarrow AC$	k7	s^{-1}
$ACa \xrightarrow{c} AMP + ACa$	k8	s^{-1}
$cAMP + PDEa \rightarrow PDEa$	k9	$s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
$PKA + cAMP \rightarrow PKAa + cAMP$	k10	$s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
$PKAa \rightarrow PKA$	k11	s^{-1}
$PDE + PKAa \rightarrow PDEa + PKAa$	k12	$s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
$PDEa + pERK \rightarrow PDE + pERK$	k13	$s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
$ERK \rightarrow pERK$	k14	s^{-1}
$pERK + PTP - SL \rightarrow ERK + PTP - SL$	k15	$s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
$PTP - SL + PKAa \rightarrow PTP - SLa + PKAa$	k16	$s^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
$PTP - SLa \rightarrow PTP - SL$	k17	s^{-1}

Tableau 2 – Les vitesses des réactions et leurs unités

De même, on a recours aux lois de conservation sur chaque espèce, c'est-à-dire les quantités conservées au cours du temps par le système d'équations (3). Ces quantités conservées se déduisent assez naturellement du réseau de réactions chimiques (2.1), en "regardant" dans quel complexe se retrouve chaque espèce du modèle, et en utilisant que chaque réaction transforme un complexe en un autre. On prend alors constante chaque espèce du modèle, c'est-à-dire on prend la somme de toutes les formes de l'espèce constante. La simplification du modèle se traduit par l'enlèvement d'une équation du système d'ODE, contre l'ajout d'un paramètre représentant la quantité totale de cette espèce. Les relations de conservation pour notre réseau seront :

$$\begin{aligned}
 FSH + RFSH + RLG &= [FSH]_T \\
 RFSH + RL + RLG &= [R]_T \\
 G_{\alpha\beta\gamma} + G_{\alpha} + RLG &= [G_{\alpha}]_T \\
 G_{\alpha\beta\gamma} + G_{\beta\gamma} + RLG &= [G_{\beta\gamma}]_T \\
 AC + ACa &= [AC]_T \\
 PKA + PKAa &= [PKA]_T \\
 PDE + PDEa &= [PDE]_T \\
 ERK + pERK &= [ERK]_T \\
 PTP - SL + PTP - SLa &= [PTP - SL]_T
 \end{aligned}$$

où $[X]_T$ représente la quantité totale de la molécule X, qui dépend de la condition initiale donnée à la quantité de cette molécule.

c'est-à-dire en se référant au tableau (1) on aura :

$$\begin{aligned}
x_1 + x_3 + x_5 &= [FSH]_T \\
x_2 + x_3 + x_5 &= [R]_T \\
x_4 + x_6 + x_5 &= [G_\alpha]_T \\
x_4 + x_5 + x_7 &= [G_{\beta\gamma}]_T \\
x_8 + x_9 &= [AC]_T \\
x_{11} + x_{12} &= [PKA]_T \\
x_{13} + x_{14} &= [PDE]_T \\
x_{15} + x_{16} &= [ERK]_T \\
x_{17} + x_{18} &= [PTP - SL]_T
\end{aligned} \tag{6}$$

Les variables adimensionnées sont obtenues en divisant chaque variable dimensionnée par sa quantité de concentration totale. C'est seulement pour les variables qui font partie d'une loi de conservation. Mais par exemple là pour cAMP, comme elle ne fait pas partie d'une loi de conservation, donc on divise par sa quantité initiale à t=0. Les symboles mathématiques pour les variables adimensionnées sont u_i , pour $i \in \{1,2,\dots,18\}$. Les variables adimensionnées et leur relation avec les variables dimensionnelles correspondantes sont répertoriées dans le tableau suivant :

Espèces	Forme dimensionnelle	Forme adimensionnelle
FSH	x_1	$u_1 = \frac{x_1}{[FSH]_T}$
RFSH	x_2	$u_2 = \frac{x_2}{[R]_T}$
RL	x_3	$u_3 = \frac{x_3}{[R]_T}$
$G_{\alpha\beta\gamma}$	x_4	$u_4 = \frac{x_4}{[G_\alpha]_T}$
RLG	x_5	$u_5 = \frac{k_4 x_5}{k_3 [R]_T [G_\alpha]_T}$
G_α	x_6	$u_6 = \frac{x_6}{[G_\alpha]_T}$
$G_{\beta\gamma}$	x_7	$u_7 = \frac{x_7}{[G_{\beta\gamma}]_T}$
AC	x_8	$u_8 = \frac{x_8}{[AC]_T}$
ACa	x_9	$u_9 = \frac{x_9}{[AC]_T}$
cAMP	x_{10}	$u_{10} = \frac{x_{10}}{[cAMP]_{t=0}}$
PKA	x_{11}	$u_{11} = \frac{x_{11}}{[PKA]_T}$
PKAa	x_{12}	$u_{12} = \frac{x_{12}}{[PKA]_T}$
PDE	x_{13}	$u_{13} = \frac{x_{13}}{[PDE]_T}$
PDEa	x_{14}	$u_{14} = \frac{x_{14}}{[PDE]_T}$
ERK	x_{15}	$u_{15} = \frac{x_{15}}{[ERK]_T}$
pERK	x_{16}	$u_{16} = \frac{x_{16}}{[ERK]_T}$
PTP-SL	x_{17}	$u_{17} = \frac{x_{17}}{[PTP-SL]_T}$
PTP-SLa	x_{18}	$u_{18} = \frac{x_{18}}{[PTP-SL]_T}$
Time scale	t	$\tau = k_2 t$

Tableau 3 – La relation entre les variables dimensionnelles et celles adimensionnelles

3.2 Système adimensionné paramétré

Donc après adimensionnement, le premier système défini par (3), se transforme en un nouveau système adimensionné paramétré tout en remplaçant chaque terme par sa valeur. Le nouveau système sera représenté par ces nouvelles EDO :

$$\begin{aligned}
\frac{du_1}{d\tau} &= -\frac{k_1 \cdot [R]_T}{k_2} u_1 u_2 + \frac{[R]_T}{[FSH]_T} u_3 \\
\frac{du_2}{d\tau} &= -\frac{k_1 \cdot [FSH]_T}{k_2} u_1 u_2 + u_3 \\
\frac{du_3}{d\tau} &= \frac{k_1 \cdot [FSH]_T}{k_2} u_1 u_2 - u_3 - \frac{k_3 \cdot [G_\alpha]_T}{k_2} (u_3 u_4 - u_5) \\
\frac{du_4}{d\tau} &= -\frac{k_3 \cdot [R]_T}{k_2} u_3 u_4 + \frac{k_5 \cdot [G_{\beta\gamma}]_T}{k_2} u_6 u_7 \\
\frac{du_5}{d\tau} &= \frac{k_4}{k_2} (u_3 u_4 - u_5) \\
\frac{du_6}{d\tau} &= \frac{k_3 \cdot [R]_T}{k_2} u_5 - \frac{k_5 \cdot [G_{\beta\gamma}]_T}{k_2} u_6 u_7 \\
\frac{du_7}{d\tau} &= \frac{k_3 [R]_T [G_\alpha]_T}{k_2 [G_{\beta\gamma}]_T} u_5 - \frac{k_5 \cdot [G_\alpha]_T}{k_2} u_6 u_7 \\
\frac{du_8}{d\tau} &= -\frac{k_6 \cdot [G_\alpha]_T}{k_2} u_6 u_8 + \frac{k_7}{k_2} u_9 \\
\frac{du_9}{d\tau} &= \frac{k_6 \cdot [G_\alpha]_T}{k_2} u_6 u_8 - \frac{k_7}{k_2} u_9 \\
\frac{du_{10}}{d\tau} &= \frac{k_8}{k_2} \frac{[AC]_T}{[cAMP]_{t=0}} u_9 - \frac{k_9 \cdot [PDE]_T}{k_2} u_{10} u_{14} \\
\frac{du_{11}}{d\tau} &= -\frac{k_{10} \cdot [cAMP]_{t=0}}{k_2} u_{10} u_{11} + \frac{k_{11}}{k_2} u_{12} \\
\frac{du_{12}}{d\tau} &= \frac{k_{10} \cdot [cAMP]_{t=0}}{k_2} u_{10} u_{11} - \frac{k_{11}}{k_2} u_{12} \\
\frac{du_{13}}{d\tau} &= -\frac{k_{12} \cdot [PKA]_T}{k_2} u_{12} u_{13} + \frac{k_{13} \cdot [ERK]_T}{k_2} u_{14} u_{16} \\
\frac{du_{14}}{d\tau} &= \frac{k_{12} \cdot [PKA]_T}{k_2} u_{12} u_{13} - \frac{k_{13} \cdot [ERK]_T}{k_2} u_{14} u_{16} \\
\frac{du_{15}}{d\tau} &= -\frac{k_{14}}{k_2} u_{15} + \frac{k_{15} \cdot [PTP - SL]_T}{k_2} u_{16} u_{17} \\
\frac{du_{16}}{d\tau} &= \frac{k_{14}}{k_2} u_{15} - \frac{k_{15} \cdot [PTP - SL]_T}{k_2} u_{16} u_{17} \\
\frac{du_{17}}{d\tau} &= -\frac{k_{16} \cdot [PKA]_T}{k_2} u_{12} u_{17} + \frac{k_{17}}{k_2} u_{18} \\
\frac{du_{18}}{d\tau} &= \frac{k_{16} \cdot [PKA]_T}{k_2} u_{12} u_{17} - \frac{k_{17}}{k_2} u_{18}
\end{aligned} \tag{7}$$

De la même manière pour les lois de conservation déjà définies dans les équations (6), on doit diviser par les quantités totales de concentrations pour chaque espèce pour avoir en fin :

$$\begin{aligned}
u_1 + \frac{y_3}{[FSH]_T} + \frac{y_5}{[FSH]_T} &= 1 \\
u_2 + u_3 + \frac{y_5}{[R]_T} &= 1 \\
u_4 + u_6 + \frac{y_5}{[G_\alpha]_T} &= 1 \\
\frac{y_4}{[G_{\beta\gamma}]_T} + u_7 + \frac{y_5}{[G_{\beta\gamma}]_T} &= 1 \\
u_8 + u_9 &= 1 \\
u_{11} + u_{12} &= 1 \\
u_{13} + u_{14} &= 1 \\
u_{15} + u_{16} &= 1 \\
u_{17} + u_{18} &= 1
\end{aligned} \tag{8}$$

Donc pour réduire l'écriture de tous ces équations dans (7) et (8), on pose les paramètres suivants :

Paramètres sans dimension	Relation avec les paramètres avec dimension
β_1	$\frac{k_1}{k_2} [R]_T$
β_2	$\frac{[R]_T}{[FSH]_T}$
β_3	$\frac{k_3}{k_2} [G_\alpha]_T$
β_4	$\frac{k_3}{k_2} [R]_T$
β_5	$\frac{k_5}{k_2} [G_{\beta\gamma}]_T$
β_6	$\frac{k_4}{k_2}$
β_7	$\frac{[G_\alpha]_T}{[G_{\beta\gamma}]_T}$
β_8	$\frac{k_6}{k_2} [G_\alpha]_T$
β_9	$\frac{k_7}{k_2}$
β_{10}	$\frac{k_8}{k_2} \frac{[AC]_T}{[cAMP]_{t=0}}$
β_{11}	$\frac{k_9}{k_2} [PDE]_T$
β_{12}	$\frac{k_{10}}{k_2} [cAMP]_{t=0}$
β_{13}	$\frac{k_{11}}{k_2}$
β_{14}	$\frac{k_{12}}{k_2} [PKA]_T$
β_{15}	$\frac{k_{13}}{k_2} [ERK]_T$
β_{16}	$\frac{k_{14}}{k_2}$
β_{17}	$\frac{k_{15}}{k_2} [PTP - SL]_T$
β_{18}	$\frac{k_{16}}{k_2} [PKA]_T$
β_{19}	$\frac{k_{17}}{k_2}$

Tableau 4 – Relations entre les paramètres sans dimension et ceux avec dimension

Le système adimensionné paramétré (7) avec les lois de conservation (8) seront enfin regroupés de la manière suivante :

$$\begin{aligned}
\frac{du_1}{d\tau} &= -\beta_1 u_1 u_2 + \beta_2 u_3 \\
\frac{du_2}{d\tau} &= -\frac{\beta_1}{\beta_2} u_1 u_2 + u_3 \\
\frac{du_3}{d\tau} &= \frac{\beta_1}{\beta_2} u_1 u_2 - u_3 - \beta_3 (u_3 u_4 - u_5) \\
\frac{du_4}{d\tau} &= -\beta_4 u_3 u_4 + \beta_5 u_6 u_7 \\
\frac{du_5}{d\tau} &= \beta_6 (u_3 u_4 - u_5) \\
\frac{du_6}{d\tau} &= \beta_4 u_5 - \beta_5 u_6 u_7 \\
\frac{du_7}{d\tau} &= \beta_4 \beta_7 u_5 - \beta_5 \beta_7 u_6 u_7 \\
\frac{du_8}{d\tau} &= -\beta_8 u_6 u_8 + \beta_9 u_9 \\
\frac{du_9}{d\tau} &= \beta_8 u_6 u_8 - \beta_9 u_9 \\
\frac{du_{10}}{d\tau} &= \beta_{10} u_9 - \beta_{11} u_{10} u_{14} \\
\frac{du_{11}}{d\tau} &= -\beta_{12} u_{10} u_{11} + \beta_{13} u_{12} \\
\frac{du_{12}}{d\tau} &= \beta_{12} u_{10} u_{11} - \beta_{13} u_{12} \\
\frac{du_{13}}{d\tau} &= -\beta_{14} u_{12} u_{13} + \beta_{15} u_{14} u_{16} \\
\frac{du_{14}}{d\tau} &= \beta_{14} u_{12} u_{13} - \beta_{15} u_{14} u_{16} \\
\frac{du_{15}}{d\tau} &= -\beta_{16} u_{15} + \beta_{17} u_{16} u_{17} \\
\frac{du_{16}}{d\tau} &= \beta_{16} u_{15} - \beta_{17} u_{16} u_{17} \\
\frac{du_{17}}{d\tau} &= -\beta_{18} u_{12} u_{17} + \beta_{19} u_{18} \\
\frac{du_{18}}{d\tau} &= \beta_{18} u_{12} u_{17} - \beta_{19} u_{18} \\
1 &= u_1 + \beta_2 u_3 + \frac{\beta_2 \beta_3}{\beta_6} u_5 \\
1 &= u_2 + u_3 + \frac{\beta_3}{\beta_6} u_5 \\
1 &= u_4 + u_6 + \frac{\beta_4}{\beta_6} u_5 \\
1 &= \beta_7 u_4 + u_7 + \frac{\beta_4 \beta_7}{\beta_6} u_5 \\
1 &= u_8 + u_9 \\
1 &= u_{11} + u_{12} \\
1 &= u_{13} + u_{14} \\
1 &= u_{15} + u_{16} \\
1 &= u_{17} + u_{18} 1
\end{aligned} \tag{9}$$

3.3 Recherche théorique des états d'équilibre

On aura enfin un nouveau système de 20 équations à résoudre pour trouver **les états d'équilibre** du réseau en se basant sur $\frac{du_i}{d\tau} = 0$, on aura :

$$-\beta_1 u_1 u_2 + \beta_2 u_3 = 0 \quad (10)$$

$$-\frac{\beta_1}{\beta_2} u_1 u_2 + u_3 = 0 \quad (11)$$

$$\frac{\beta_1}{\beta_2} u_1 u_2 - u_3 - \beta_3 (u_3 u_4 - u_5) = 0 \quad (12)$$

$$-\beta_4 u_3 u_4 + \beta_5 u_6 u_7 = 0 \quad (13)$$

$$\beta_6 (u_3 u_4 - u_5) = 0 \quad (14)$$

$$\beta_4 u_5 - \beta_5 u_6 u_7 = 0 \quad (15)$$

$$\beta_4 \beta_7 u_5 - \beta_5 \beta_7 u_6 u_7 = 0 \quad (16)$$

$$-\beta_8 u_6 u_8 + \beta_9 u_9 = 0 \quad (17)$$

$$\beta_8 u_6 u_8 - \beta_9 u_9 = 0 \quad (18)$$

$$\beta_{10} u_9 - \beta_{11} u_{10} u_{14} = 0 \quad (19)$$

$$-\beta_{12} u_{10} u_{11} + \beta_{13} u_{12} = 0 \quad (20)$$

$$\beta_{12} u_{10} u_{11} - \beta_{13} u_{12} = 0 \quad (21)$$

$$-\beta_{14} u_{12} u_{13} + \beta_{15} u_{14} u_{16} = 0 \quad (22)$$

$$\beta_{14} u_{12} u_{13} - \beta_{15} u_{14} u_{16} = 0 \quad (23)$$

$$-\beta_{16} u_{15} + \beta_{17} u_{16} u_{17} = 0 \quad (24)$$

$$\beta_{16} u_{15} - \beta_{17} u_{16} u_{17} = 0 \quad (25)$$

$$-\beta_{18} u_{12} u_{17} + \beta_{19} u_{18} = 0 \quad (26)$$

$$\beta_{18} u_{12} u_{17} - \beta_{19} u_{18} = 0 \quad (27)$$

$$u_1 + \beta_2 u_3 + \frac{\beta_2 \beta_3}{\beta_6} u_5 = 1 \quad (28)$$

$$u_2 + u_3 + \frac{\beta_3}{\beta_6} u_5 = 1 \quad (29)$$

$$u_4 + u_6 + \frac{\beta_4}{\beta_6} u_5 = 1 \quad (30)$$

$$\alpha_7 u_4 + u_7 + \frac{\beta_4 \beta_7}{\beta_6} u_5 = 1 \quad (31)$$

$$u_8 + u_9 = 1 \quad (32)$$

$$u_{11} + u_{12} = 1 \quad (33)$$

$$u_{13} + u_{14} = 1 \quad (34)$$

$$u_{15} + u_{16} = 1 \quad (35)$$

$$u_{17} + u_{18} = 1 \quad (36)$$

Au vu de la grande taille et du grand nombre de paramètres du réseau initial, par manque de temps, nous avons choisi de nous focaliser sur des sous-réseaux du réseau principal, de plus petite taille. Cette étude fait donc la preuve de concept et pourra être utilisée sur de plus grands réseaux. Notre nouveau réseau sera le suivant :

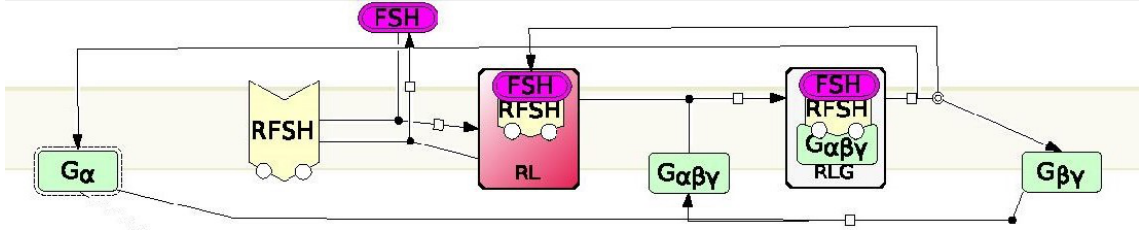


FIGURE 5 – Sous-réseau "G"

En utilisant les premières équations du 3.3 (10 , 12) et les équations des lois de conservation (28, 29, 30, 31) qui concernent seulement les variables de ce sous-réseau, on aura :

$$\left\{ \begin{array}{l} u_1 = 1 - \beta_2 + \beta_2.u_2 \\ u_3 = \frac{\beta_1}{\beta_2}(1 - \beta_2 + \beta_2.u_2)u_2 \\ u_4 = \frac{\beta_2\beta_6[1 - u_2 - \frac{\beta_1}{\beta_2}(1 - \beta_2 + \beta_2.u_2)u_2]}{\beta_1\beta_3(1 - \beta_2 + \beta_2.u_2)u_2} \\ u_5 = \frac{\beta_6}{\beta_3}[1 - u_2 - \frac{\beta_1}{\beta_2}(1 - \beta_2 + \beta_2.u_2).u_2] \\ u_6 = 1 - u_4 - \frac{\beta_4}{\beta_6}.u_5 \\ u_7 = 1 - \beta_7 + \beta_7.u_6 \end{array} \right. \quad (37)$$

On devra alors premièrement trouver la valeur de u_2 pour pouvoir calculer après celles des autres u_i pour $i \in \{1,..7\} \setminus \{2\}$. Dans ce but, on remplace toutes les valeurs de u_i déjà trouvée qui sont toutes en fonction de u_2 , dans la quatrième équation du (3.3) numérotée (13), on arrive alors à un polynôme en u_2 de degré 8 qui est le suivant :

$$u_2^2[A_3z^2 + A_5 + A_6z] + u_2[A_2z^2 - 2A_3z^2 + 2A_3z^3 + A_4z - 2A_5 + A_6z^2] + A_1z^2 - A_2z^2 + A_2z^3 + A_3z^2 + A_3z^4 - 2A_3z^3 - A_4z + A_5 - A_6z^2 = 0 \quad (38)$$

avec :

$$\left\{ \begin{array}{l} z = \frac{\beta_1}{\beta_2}u_2(1 - \beta_2 + \beta_2u_2) \\ A_1 = \beta_5(1 + \frac{\beta_6}{\beta_3})(1 + \frac{\beta_6\beta_7}{\beta_3}) \\ A_2 = \frac{\beta_4\beta_5\beta_7}{\beta_3}(1 + \frac{\beta_6}{\beta_3}) + \frac{\beta_4\beta_5}{\beta_3}(1 + \frac{\beta_6\beta_7}{\beta_3}) + \frac{\beta_4\beta_6}{\beta_3} \\ A_3 = \beta_5\beta_7(\frac{\beta_4}{\beta_3})^2 \\ A_4 = \frac{\beta_6\beta_7}{\beta_3}(1 + \frac{\beta_6}{\beta_3}) + \frac{\beta_6}{\beta_3}(1 + \frac{\beta_6\beta_7}{\beta_3}) \\ A_5 = \beta_5\beta_7(\frac{\beta_6}{\beta_3})^2 \\ A_6 = \frac{2\beta_4\beta_5\beta_6\beta_7}{\beta_3^2} \end{array} \right.$$

Les racines de ce polynôme ne sont pas calculables explicitement, nous avons donc recours à la simulation numérique dans la sous-section suivante.

3.4 Résultats numériques

Une première possibilité pour connaître le nombre des racines de ce polynôme, c'est d'essayer les simulations numériques en prenant plusieurs cas pour les paramètres β_i . Avant d'entrer dans les cas numériques de β_i , on présente les trajectoires pour ce nouveau sous réseau, qui sont les suivantes :

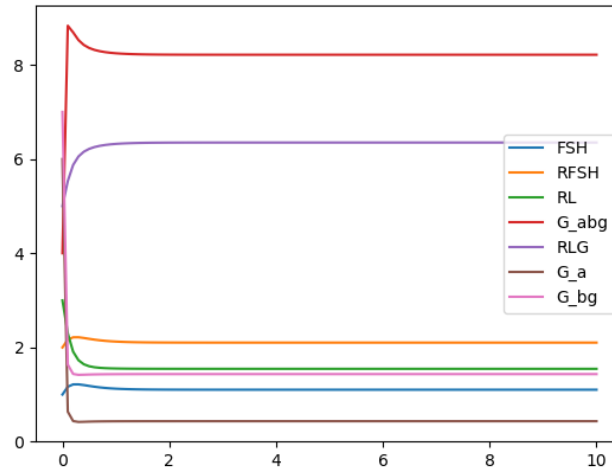


FIGURE 6 – L'évolution des concentrations des espèces en fonction du temps

L'étude des états d'équilibre de ce sous-réseau est réalisée par **fsolve** de `scipy.optimize` où on a utilisé 10 000 itérations pour des valeurs initiales différentes, selon différentes valeurs de β_i , qui sont représentées par le tableau suivant :

β_i	1 ^{er} Cas	2 ^e Cas	3 ^e Cas
β_1	0.5	200	7000
β_2	0.4	70	3000
β_3	0.2	300	1500
β_4	0.6	7	2401
β_5	0.7	1	6546
β_6	0.5	5	1544
β_7	1	4	4895

Tableau 5 – Les différentes valeurs de β_i

En fait, **fsolve** cherche les racines d'une fonction, en prenant comme paramètres :

- Le polynôme (38) en tant que la fonction dont on doit chercher ses racines u_i
- Les valeurs de β_i données dans le tableau (5)

Pour nous donner les u_i qui vérifie $\frac{du_i}{d\tau} = 0$

Alors en compilant notre code avec fsolve sur python, on aura les résultats suivants :

— **1^{er} Cas :**

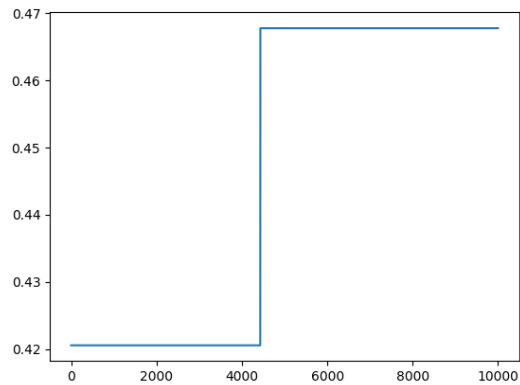


FIGURE 7 – Solution u_2 pour le 1^{er} Cas

On aura deux solutions de u_2 positives égales à 0.42 et 0.467, donc deux états stationnaires pas nécessairement stables.

— **2^{ème} Cas :**

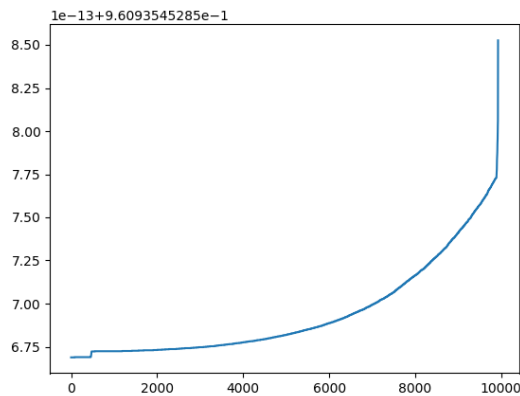


FIGURE 8 – Solution u_2 pour le 2^{ème} Cas

Vu l'échelle donnée sur la figure, on trouve dans ce cas qu'on a une seule solution positive égale à 0.96

— **3^e Cas :**

Pour ces valeurs de α_i , on n'aura pas de solution. C'est parce que la condition mise sur le seuil de u_2 n'est pas vérifiée dans le code.

On remarque que cette étude s'avère possible mais trop fastidieuse pour être réellement pertinente. Nous abordons donc une autre méthode, mieux adaptée au modèle étudié et à sa structure.

4 Détection des états stables par une méthode linéaire

4.1 Etude théorique

Nous allons détailler la théorie de cette méthode, en basant sur les papiers (4) et (5). Tout d'abord, nous introduisons les concepts nécessaires de la théorie du réseau de réaction chimique. Nous commençons par préciser toutes les définitions données dans la sous-section (2.2) et par calculer les matrices associées au réseau étudié en utilisant les définitions données dans la sous-section (2.4). Après, on aborde quelques nouvelles notions nécessaires pour cette méthode, définies par la suite.

Définition 4.1 : *Complexes directement liés*

On dit que deux complexes C_i, C_j sont directement liés, et on note $C_i \leftrightarrow C_j$ si $C_i \rightarrow C_j \in R$ ou si $C_j \rightarrow C_i \in R$.

On associe un ensemble I_i d'éléments entiers qui collecte les indices des complexes qui sont directement liés à C_i . L'ensemble I_i peut être formellement défini de la manière suivante :

$$I_i = \{j \in \{1, \dots, M\} \mid C_j \text{ est directement lié à } C_i\}$$

Définition 4.2 : *Classes de liaisons*

La relation de liaison est la relation d'équivalence sur l'ensemble des complexes C , donnée par $y \sim y'$, s'il existe y^1, \dots, y^m tel que $y = y^1 \leftrightarrow y^2 \leftrightarrow \dots \leftrightarrow y^m = y'$. Les classes de liaisons sont les classes d'équivalences pour la relation \sim et sont désignées par L_1, \dots, L_l . Donc l est le nombre de classes de liaisons. D'une manière plus simple, les classes de liaisons sont les composantes connexes du graphe dirigé du réseau.

On définit une matrice $\Lambda \in M_{M,l}(\mathbb{R})$, dans laquelle la (i, j) composante correspond au complexe C_i dans la classe de liaison L_j , tel que :

$$\Lambda_{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{si } C_i \in L_j \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Définition 4.3 : *Matrice stoechiométrique*

La matrice stoechiométrique est donnée par $S \in M_{N,r}(\mathbb{R})$, où $S_{ij} = \beta_{ij} - \alpha_{ij}$ avec :

β_{ij} = Molécularité de l'espèce i dans l'ensemble des produits de la réaction j .

α_{ij} = Molécularité de l'espèce i dans l'ensemble des réactifs de la réaction j .

On note $s = \text{rang}(S)$

Définition 4.4 : *Matrice B*

B est la matrice orthogonale de la matrice S tel que $B \in M_{N,\lambda}(\mathbb{R})$, ses colonnes représentent les espèces et ses lignes représentent les lois de conservation. Le nombre de relations de conservation de masse est donné par λ , avec $\lambda = N - s$

Définition 4.5 : *Déficiance*

La déficiance d'un réseau est un nombre entier non-négatif défini comme suit :

$$\delta = M - l - s$$

Définition 4.6 : *Vecteur W*

Le sous-espace de déficiance D , est donné par $D := \text{Ker}(Y) \cap \text{Im}(A_k)$. Une base $w_1, w_2, \dots, w_\delta$ est définie pour le sous-espace D avec

$$W = (w_1 \quad w_2 \quad \dots \quad w_\delta) , \text{ où } w_i = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ \vdots \\ v_M \end{pmatrix}$$

et elle est calculée par :

$$W^T = \text{Ker} \left(\Lambda \quad Y^T \right)$$

Soit x_0 un vecteur de concentration référence, σ le vecteur de conservation de masse tel que $\sigma = B^T x_0$, on définit :

$$W(x, \sigma) = B^T x - \sigma \quad (39)$$

Définition 4.7 : $H(x, \alpha, k)$

Or d'après (4), on a $A\psi$ une combinaison linéaire des vecteurs de la base de D , on a alors :

$$A\psi = \sum_{i=1}^{\delta} \alpha_i w_i \quad (40)$$

où les α_i sont les paramètres de déficience. En substituant le vecteur ψ par ses valeurs, nous obtenons un ensemble de $M - l$ équations algébriques linéairement indépendantes en fonction du vecteur de concentration x , du vecteur de paramètre de déficience α et du vecteur de paramètre cinétique k , alors on aura :

$$H(x, \alpha, k) = 0 \quad (41)$$

qui représentent ces $M - l$ équations et décrivent l'état d'équilibre de (4).

Définition 4.8 : Matrices $D_x F$

$D_x F$ représente la matrice jacobienne de F par rapport à x . Dans cette méthode, nous avons besoin de calculer : $D_x H$, $D_\alpha H$, $D_x W$, $D_\alpha W$. On a toujours $D_x W = B^T$ et $D_\alpha W = 0$ d'après l'équation (39).

Une fois, nous obtenons les équations d'équilibre et tous les calculs nécessaires de toutes les matrices. Nous définissons alors la matrice suivante.

Définition 4.9 : Matrice $G(x, \alpha, k)$

La matrice G est toujours une matrice carrée de dimension $N + \delta$ donnée par :

$$G = \begin{pmatrix} D_x H & D_\alpha H \\ D_x w & D_\alpha w \end{pmatrix}$$

Notre objectif dans cette méthode, est d'exploiter la structure des réseaux de réactions chimiques pour permettre une détection facile et efficace du multistabilité dans les voies de signalisation. Dans ce contexte, les méthodes de détection systématique des régimes multistationnaires dans les systèmes biochimiques aideront à modéliser des systèmes multistables, en contraignant les régions de paramètres réalisables, pour une structure donnée, basée sur la capacité à produire multistationnarité.

Proposition 4.1 Pour chercher d'une manière efficace la multistationnarité sur la base du critère de déficience, on utilise un algorithme basé sur deux étapes. La première étape, c'est de chercher les constantes de vitesse cinétique k et les concentrations x , tel que trois contraintes doivent être vérifiées. C'est un problème d'optimisation où la fonction objective à minimiser sera :

$$F_{def}(x) = \det(G(x, \alpha, k))^2 \\ \text{tel que } F_{def}(x^{opt}) = 0.$$

Le problème d'optimisation est formulé comme suit :

$$\begin{array}{ll} \text{A minimiser} & F_{def}(x) \\ \text{Sous les contraintes :} & H(x, \alpha, k) = 0 \\ & \text{rang}(G(x, \alpha, k)) = N + \delta - 1 \\ & \text{rang}(D_x H(x, \alpha, k)) = \min(N, M - l) \\ & x > 0, \quad x \in \mathbb{R}^N \end{array} \quad (42)$$

Un algorithme d'optimisation globale est alors utilisé pour chercher la solution optimale. Si le réseau est multistationnaire, le problème (42) a une infinité de solutions pour lesquelles $F_{def}(x) = 0$.

La deuxième étape, c'est pour vérifier si on a une bifurcation, nous commençons une poursuite de l'équilibre dans les directions avant et arrière par suite numérique.

4.2 Application à différents réseaux

Dans cette partie, on applique la théorie déjà détaillée en sous-section (4.1), au réseau "G" et celui "ERK".

4.2.1 Réseau "G"

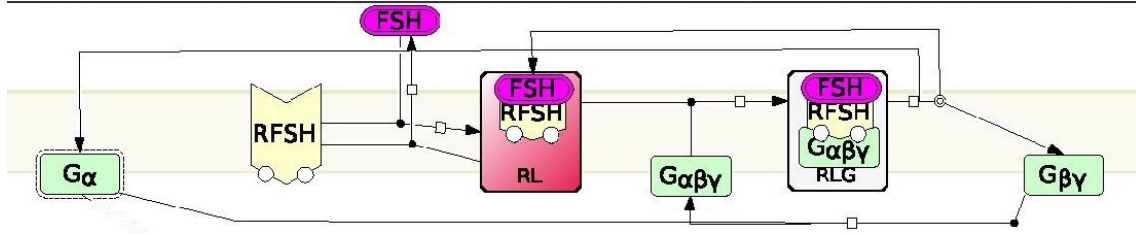
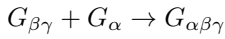
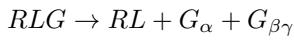
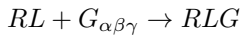
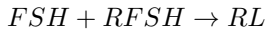


FIGURE 9 – Sous réseau "G"

Réactions chimiques :



Espèces :

$$E := \{FSH, RFSH, RL, G_{\alpha\beta\gamma}, RLG, G_{\alpha}, G_{\beta\gamma}\}$$

$N = \text{nombre des espèces} = 7$

Complexes :

$$C := \{FSH + RFSH, RL, RL + G_{\alpha\beta\gamma}, RLG, RL + G_{\alpha} + G_{\beta\gamma}, G_{\alpha} + G_{\beta\gamma}, G_{\alpha\beta\gamma}\}$$

$M = \text{nombre des complexes} = 7$

En appliquant la définition donnée en (4.1) on aura :

$$I_1 = \{2\}, I_2 = \{1\}, I_3 = \{4\}, I_4 = \{3, 5\}, I_5 = \{4\}, I_6 = \{7\}, I_7 = \{6\}$$

Classes de liaison :

En se référant aux réactions chimiques qui représentent notre graphe et à la définition (4.2) on aura :

$$L_1 = \{C_1, C_2\}, L_2 = \{C_3, C_4, C_5\}, L_3 = \{C_6, C_7\}, l = 3$$

Dans cet exemple (en considérant uniquement ce sous-graphe "G") comme on a déjà précisé, on a $M = 7$

et $l = 3$, alors $\Lambda \in M_{7,3}(\mathbb{R})$ tel que :

$$\Lambda^T = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{pmatrix}$$

Matrice Complexe :

En se référant à la définition donnée (2.5), on peut écrire $Y \in M_{7,7}(\mathbb{R})$ tel que

$$Y = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Matrice stoechiométrique :

D'après la définition (4.3), cette matrice $S \in M_{7,5}(\mathbb{R})$ et sera donnée par :

$$S = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

$$s = \text{rang}(S) = 3 \text{ et } \lambda = N - s = 4$$

Matrice du Graphe :

En se basant sur la définition (2.6) on aura $A_k \in M_{7,7}(\mathbb{R})$:

$$A_k = \begin{pmatrix} -k_1 & k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_1 & -k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -k_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_3 & -k_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_5 & 0 \end{pmatrix}$$

Vecteur ψ :

D'après la définition du vecteur ψ donnée en (2.7), c'est un vecteur dans \mathbb{R}^7 donné par :

$$\psi = \begin{pmatrix} x_1 \cdot x_2 \\ x_3 \\ x_3 \cdot x_4 \\ x_5 \\ x_3 \cdot x_6 \cdot x_7 \\ x_6 \cdot x_7 \\ x_4 \end{pmatrix}, \text{ avec } x_i = \text{concentration de la } i^{\text{ème}} \text{ espèce}$$

Matrice B :

En utilisant les lois de conservation suivantes qui concernent ce sous-réseau :

$$\begin{aligned} x_1 + x_3 + x_5 &= [FSH]_T \\ x_2 + x_3 + x_5 &= [R]_T \\ x_4 + x_5 + x_6 &= [G_\alpha]_T \\ x_4 + x_5 + x_7 &= [G_{\beta\gamma}]_T \end{aligned}$$

En appliquant le même principe donné en (4.4), on aura alors la matrice $B \in M_{7,4}(\mathbb{R})$:

$$B^T = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Déficiance :

En se basant sur la formule de δ donnée dans (4.5), on a :

$$\begin{aligned} \delta &= M - l - s \\ &= 7 - 3 - 3 \\ &= 1 \end{aligned}$$

Vecteur W :

Or $\delta = 1$ dans notre cas, alors on a un seul w et comme $M = 7$, donc $W^T = w_1^T = (v_1 \ v_2 \ \dots \ v_7)$.

D'où pour chercher la base de D , d'après (4.6) on calcule :

$$(v_1 \ v_2 \ v_3 \ v_4 \ v_5 \ v_6 \ v_7) \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} = (0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0)$$

En calculant ceci, on arrive à :

$$\begin{cases} v_1 = 0 \\ v_2 = 0 \\ v_4 = 0 \\ v_3 + v_5 = 0 \\ v_6 + v_7 = 0 \\ v_3 + v_7 = 0 \\ v_5 + v_6 = 0 \end{cases}$$

Donc, le plus simple sera de prendre :

$$W^T = (0 \ 0 \ 1 \ 0 \ -1 \ 1 \ -1)$$

$H(c, \alpha, k)$:

Comme $A\psi = \sum_{i=1}^{\delta} \alpha_i w_i$, alors pour notre cas où $\delta = 1$ on aura $A\psi = \alpha.w_1$. En remplaçant chaque terme par sa valeur déjà calculée, on arrive à :

$$\begin{pmatrix} -k_1 & k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_1 & -k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -k_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_3 & -k_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_5 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \\ \psi_3 \\ \psi_4 \\ \psi_5 \\ \psi_6 \\ \psi_7 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \alpha \\ 0 \\ -\alpha \\ \alpha \\ -\alpha \end{pmatrix}$$

On aura donc :

$$\begin{aligned}
-k_1\psi_1 + k_2\psi_2 &= 0 \\
k_1\psi_1 - k_2\psi_2 &= 0 \\
-k_3\psi_3 &= \alpha \\
k_3\psi_3 - k_4\psi_4 &= 0 \\
k_4\psi_4 &= -\alpha \\
-k_5\psi_6 &= \alpha \\
k_5\psi_6 &= -\alpha
\end{aligned}$$

On prend alors :

$$\begin{aligned}
k_1\psi_1 - k_2\psi_2 &= 0 \\
-k_3\psi_3 &= \alpha \\
k_4\psi_4 &= -\alpha \\
k_5\psi_6 &= -\alpha
\end{aligned}$$

D'où en remplaçant les ψ_i par leurs valeurs :

$$\begin{aligned}
x_1x_2 - \frac{k_2}{k_1}x_3 &= 0 \\
x_3x_4 + \frac{\alpha}{k_3} &= 0 \\
x_5 + \frac{\alpha}{k_4} &= 0 \\
x_6x_7 + \frac{\alpha}{k_5} &= 0
\end{aligned} \tag{43}$$

Par la suite :

$$\begin{aligned}
x_3 &= \frac{k_1}{k_2}x_1x_2 \\
x_4 &= \frac{-\alpha.k_2}{k_1.k_3.x_1.x_2} \\
x_5 &= \frac{-\alpha}{k_4} \\
x_6x_7 &= \frac{-\alpha}{k_5}
\end{aligned} \tag{44}$$

Matrice D_xH :

En dérivant (43) par rapport à x , on aura :

$$D_xH = \begin{pmatrix} x_2 & x_1 & -\frac{k_2}{k_1} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & x_4 & x_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_7 & x_6 \end{pmatrix}$$

Matrice $D_\alpha H$:

En dérivant (43) par rapport à α , on aura :

$$D_\alpha H = \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{1}{k_3} \\ \frac{1}{k_4} \\ \frac{1}{k_5} \end{pmatrix}$$

Matrice $D_x w$:

En dérivant (39) par rapport à x , on aura :

$$D_x w = B^T = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Matrice $D_\alpha w$:

En dérivant (39) par rapport à α , on aura :

$$D_\alpha w = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Matrice G :

Comme G est représentée de la manière suivante :

$$G = \begin{pmatrix} D_x H & D_\alpha H \\ D_x w & D_\alpha w \end{pmatrix}$$

Donc pour notre cas ça sera donnée par :

$$G = \begin{pmatrix} x_2 & x_1 & -\frac{k_2}{k_1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & x_4 & x_3 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & \frac{1}{k_4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_7 & x_6 & \frac{1}{k_5} \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Pour appliquer l'algorithme d'optimisation, on a utilisé "scipy.optimize.shgo", qui trouve le minimum global d'une fonction en utilisant l'algorithme de "Simplicial Homology Global Optimization, SHGO. Cet algorithme est approprié pour résoudre les problèmes d'optimisation de boîte noire d'usage général (ce sont des algorithmes d'optimisation qui n'utilisent que peu d'informations sur la fonction à optimiser qui sera vue par l'algorithme comme une boîte noire) en optimalité globale. Donc on reprend ensemble le problème d'optimisation donné en (42) qui prend :

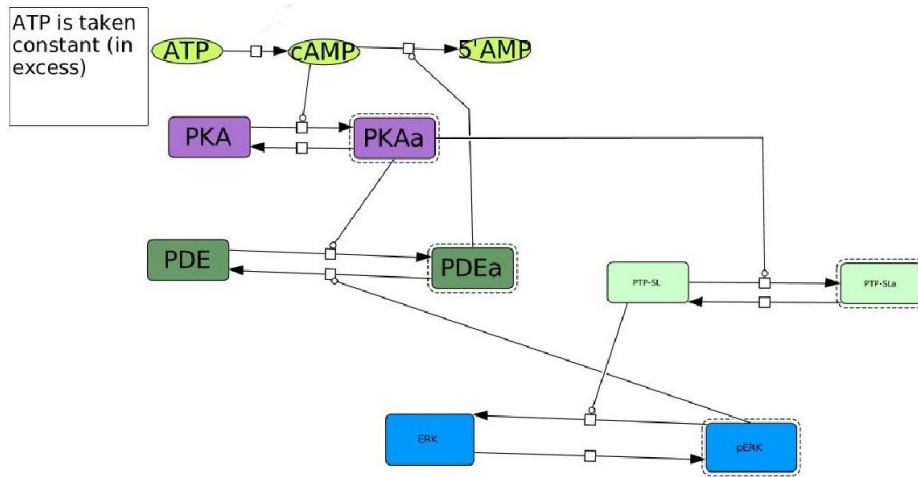
- x : vecteur de plusieurs variables
- $F_{\text{def}}(x)$: la fonction objective à minimiser
- Les contraintes posées

Le résultat de l'optimisation représenté sous la forme "OptimizeResult" de python. Les attributs importants sont :

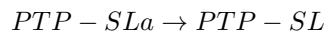
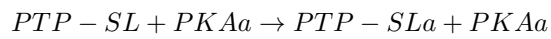
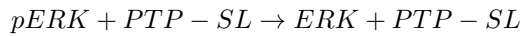
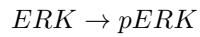
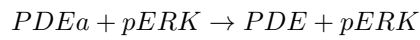
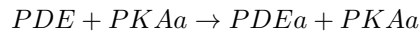
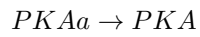
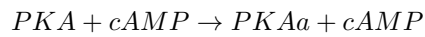
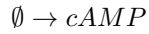
- x : le tableau de solutions correspondant au minimum global
- fun : la valeur de la fonction à la solution globale
- success : un indicateur booléen indiquant si l'optimiseur termine avec succès ou non
- message : décrivant la cause de la terminaison
- nfev : le nombre total d'évaluations de la fonction objective incluant les appels d'échantillonnage
- nlfev : le nombre total d'évaluations de fonction objective aboutissant à toutes les optimisations de recherche locales
- nit : nombre d'itérations effectuées par la routine globale.

En appliquant cet algorithme en python au réseau "G" après avoir fait l'étude théorique, on a eu un résultat négatif. Pas de point stationnaires critiques donc pas de multistationnarité.

4.2.2 Réseau "ERK"



Réactions chimiques :



Espèces :

$$E := \{cAMP, PDEa, PKA, PKAa, PDE, pERK, ERK, PTP - SL, PTP - SLa\}$$

$$N = \text{nombre des espèces} = 9$$

Complexes :

$$C := \{\emptyset, cAMP, cAMP + PDEa, PDEa, PKA + cAMP, PKAa + cAMP, PKAa, PKA, PDE + PKAa, PDEa + PKAa, PDEa + pERK, PDE + pERK, ERK, pERK, pERK + PTP - SL, ERK + PTP - SL, PTP - SL + PKAa, PTP - SLa + PKAa, PTP - SLa, PTP - SL\}$$

$$M = \text{nombre des complexes} = 20$$

En appliquant la définition donnée en (4.1), on aura :

$$I_1 = \{2\}, I_2 = \{1\}, I_3 = \{4\}, I_4 = \{3\}, I_5 = \{6\}, I_6 = \{5\}, I_7 = \{8\}, I_8 = \{7\}, I_9 = \{10\}, I_{10} = \{9\},$$

$$I_{11} = \{12\}, I_{12} = \{11\}, I_{13} = \{14\}, I_{14} = \{13\}, I_{15} = \{16\}, I_{16} = \{15\}, I_{17} = \{18\}, I_{18} = \{17\},$$

$$I_{19} = \{20\}, I_{20} = \{19\}$$

Classes de liaison :

En se référant aux réactions chimiques qui représentent notre graphe et à la définition (4.2) on aura :

$$L_1 = \{C_1, C_2\}, L_2 = \{C_3, C_4\}, L_3 = \{C_5, C_6\}, L_4 = \{C_7, C_8\}, L_5 = \{C_9, C_{10}\}, \\ L_6 = \{C_{11}, C_{12}\}, L_7 = \{C_{13}, C_{14}\}, L_8 = \{C_{15}, C_{16}\}, L_9 = \{C_{17}, C_{18}\}, L_{10} = \{C_{19}, C_{20}\} \\ l=10$$

comme $M=20$ et $l=10$ alors $\Lambda \in M_{20,10}(\mathbb{R})$ tel que :

$$\Lambda^T = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{pmatrix}$$

Matrice Complexe :

En se référant à la définition donnée (2.5), on peut écrire $Y \in M_{9,20}(\mathbb{R})$ tel que :

$$Y = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Matrice stoechiométrique :

D'après la définition (4.3), cette matrice $S \in M_{9,10}(\mathbb{R})$ et sera donnée par :

$$S = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

$s = \text{rang}(S) = 5$ et $\lambda = N - s = 4$

Matrice du Graphe :

En se basant sur la définition (2.6) on aura $A_k \in M_{20,20}(\mathbb{R})$:

$$A_k = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -k_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & k_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_7 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_7 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_8 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_8 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_9 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_9 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_{10} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{10} & 0 \end{pmatrix}$$

Vecteur ψ :

D'après la définition du vecteur ψ donnée en (2.7), c'est un vecteur dans \mathbb{R}^{20} donné par :

$$\psi(x) = \begin{pmatrix} 1 \\ x_1 \\ x_1 \cdot x_2 \\ x_2 \\ x_1 \cdot x_3 \\ x_1 \cdot x_4 \\ x_4 \\ x_3 \\ x_4 \cdot x_5 \\ x_2 \cdot x_4 \\ x_2 \cdot x_6 \\ x_5 \cdot x_6 \\ x_7 \\ x_6 \\ x_6 \cdot x_8 \\ x_7 \cdot x_8 \\ x_4 \cdot x_8 \\ x_4 \cdot x_9 \\ x_9 \\ x_8 \end{pmatrix}$$

Matrice B :

En utilisant les lois de conservation suivantes qui concernent ce sous-réseau :

$$\begin{aligned} x_3 + x_4 &= [PKA]_T \\ x_2 + x_5 &= [PDE]_T \\ x_6 + x_7 &= [ERK]_T \\ x_8 + x_9 &= [PTP - SL]_T \end{aligned}$$

En appliquant le même principe donné en (4.4), on aura alors la matrice $B \in M_{9,4}(\mathbb{R})$:

$$B^T = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix}$$

Déficiance :

En se basant sur la formule de δ donnée dans (4.5), on a :

$$\begin{aligned} \delta &= M - l - s \\ &= 20 - 10 - 5 \\ &= 5 \end{aligned}$$

Vecteur W :

Or $\delta = 5$, d'après (4.6) on a :

$$W^T \cdot (\Lambda \quad Y^T) = (0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0)$$

avec :

$$W = (w_1, w_2, w_3, w_5)$$

$$\text{où } w_i^T = (x_1 \quad x_2 \quad x_3 \quad x_4 \quad x_5 \quad x_6 \quad x_7 \quad x_8 \quad x_9 \quad x_{10} \quad x_{11} \quad x_{12} \quad x_{13} \quad x_{14} \quad x_{15} \quad x_{16} \quad x_{17} \quad x_{18} \quad x_{19} \quad x_{20})$$

En résolvant ceci, on arrive à :

$$\left. \begin{aligned} x_1 + x_2 &= 0 \\ x_3 + x_4 &= 0 \\ x_5 + x_6 &= 0 \\ x_7 + x_8 &= 0 \\ x_9 + x_{10} &= 0 \\ x_{11} + x_{12} &= 0 \\ x_{13} + x_{14} &= 0 \\ x_{15} + x_{16} &= 0 \\ x_{17} + x_{18} &= 0 \\ x_{19} + x_{20} &= 0 \\ x_2 + x_3 + x_5 + x_6 &= 0 \\ x_3 + x_4 + x_{10} + x_{11} &= 0 \\ x_5 + x_8 &= 0 \\ x_6 + x_7 + x_9 + x_{10} + x_{17} + x_{18} &= 0 \\ x_9 + x_{12} &= 0 \\ x_{11} + x_{12} + x_{14} + x_{15} &= 0 \\ x_{13} + x_{16} &= 0 \\ x_{15} + x_{16} + x_{17} + x_{20} &= 0 \\ x_{18} + x_{19} &= 0 \end{aligned} \right\}$$

Donc le plus simple c'est de prendre :

$$W^T = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

$H(c, \alpha, k)$:

Comme $A\psi = \sum_{i=1}^{\delta} \alpha_i w_i$, alors pour notre cas où $\delta = 5$, on aura $A\psi = \sum_{i=1}^5 \alpha_i w_i$, avec :

- A déjà donnée à la page 40

$$\bullet \psi = \begin{pmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \\ \psi_3 \\ \psi_4 \\ \psi_5 \\ \psi_6 \\ \psi_7 \\ \psi_8 \\ \psi_9 \\ \psi_{10} \\ \psi_{11} \\ \psi_{12} \\ \psi_{13} \\ \psi_{14} \\ \psi_{15} \\ \psi_{16} \\ \psi_{17} \\ \psi_{18} \\ \psi_{19} \\ \psi_{20} \end{pmatrix}$$

$$\bullet \sum_{i=1}^5 \alpha_i w_i = \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ -\alpha_1 \\ \alpha_1 \\ -\alpha_1 \\ \alpha_2 \\ -\alpha_2 \\ \alpha_2 \\ -\alpha_2 \\ \alpha_3 \\ -\alpha_3 \\ \alpha_3 \\ -\alpha_3 \\ \alpha_4 \\ -\alpha_4 \\ \alpha_4 \\ -\alpha_4 \\ \alpha_5 \\ -\alpha_5 \\ \alpha_5 \\ -\alpha_5 \end{pmatrix}, \text{ avec } \alpha = \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \alpha_3 \\ \alpha_4 \\ \alpha_5 \end{pmatrix}$$

On aura donc :

$$\begin{aligned}
k_1\psi_1 &= -\alpha_1 \\
k_2\psi_3 &= -\alpha_1 \\
k_3\psi_5 &= -\alpha_2 \\
k_4\psi_7 &= -\alpha_2 \\
k_5\psi_9 &= -\alpha_3 \\
k_6\psi_{11} &= -\alpha_3 \\
k_7\psi_{13} &= -\alpha_4 \\
k_8\psi_{15} &= -\alpha_4 \\
k_9\psi_{17} &= -\alpha_5 \\
k_{10}\psi_{19} &= -\alpha_5
\end{aligned}$$

Alors en remplaçant chaque terme par sa valeur :

$$\begin{aligned}
k_1 + \alpha_1 &= 0 \\
x_1 \cdot x_2 + \frac{\alpha_1}{k_2} &= 0 \\
x_1 \cdot x_3 + \frac{\alpha_2}{k_3} &= 0 \\
x_4 + \frac{\alpha_2}{k_4} &= 0 \\
x_4 \cdot x_5 + \frac{\alpha_3}{k_5} &= 0 \\
x_2 \cdot x_6 + \frac{\alpha_3}{k_6} &= 0 \\
x_7 + \frac{\alpha_4}{k_7} &= 0 \\
x_6 \cdot x_8 + \frac{\alpha_4}{k_8} &= 0 \\
x_4 \cdot x_8 + \frac{\alpha_5}{k_9} &= 0 \\
x_9 + \frac{\alpha_5}{k_{10}} &= 0
\end{aligned} \tag{45}$$

Donc :

$$\begin{aligned}
\alpha_1 &= -k_1 \\
x_1 &= \frac{\alpha_2 \cdot \alpha_4 \cdot k_1 \cdot k_6 \cdot k_9}{\alpha_3 \cdot \alpha_5 \cdot k_2 \cdot k_4 \cdot k_8} \\
x_2 &= \frac{k_1}{k_2 \cdot x_1} \\
x_3 &= \frac{-\alpha_2}{k_3 \cdot x_1} \\
x_4 &= -\frac{\alpha_2}{k_4} \\
x_5 &= \frac{\alpha_3 \cdot k_4}{\alpha_2 \cdot k_5} \\
x_6 &= -\frac{\alpha_3 \cdot x_1 \cdot k_2}{k_1 \cdot k_6} \\
x_7 &= -\frac{\alpha_4}{k_7} \\
x_8 &= \frac{\alpha_5 \cdot k_4}{\alpha_2 \cdot k_9} \\
x_9 &= -\frac{\alpha_5}{k_{10}}
\end{aligned} \tag{46}$$

Matrice $D_x H$:

En dérivant (45) par rapport à x , on aura :

$$D_x H = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ x_2 & x_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ x_3 & 0 & x_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_5 & x_4 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & x_6 & 0 & 0 & 0 & x_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_8 & 0 & x_6 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_8 & 0 & 0 & 0 & x_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Matrice $D_\alpha H$:

En dérivant (45) par rapport à α , on aura :

$$D_\alpha H = \begin{pmatrix} \frac{1}{k_1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{k_2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{k_3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{k_4} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{k_5} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{k_6} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_7} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_8} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_9} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_{10}} \end{pmatrix}$$

Matrice $D_c w$:

En dérivant (39) par rapport à c , on aura :

$$D_c w = B^T = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Matrice $D_\alpha w$:

En dérivant (39) par rapport à α , on aura :

$$D_\alpha w = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Matrice G :

G est représentée de la manière suivante :

$$G = \begin{pmatrix} D_x H & D_\alpha H \\ D_x w & D_\alpha w \end{pmatrix}$$

Donc pour notre cas G sera donnée par :

$$G = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_1} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ x_2 & x_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ x_3 & 0 & x_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_3} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_4} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_5 & x_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_5} & 0 & 0 \\ 0 & x_6 & 0 & 0 & 0 & x_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_6} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_7} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_8 & 0 & x_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_8} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_8 & 0 & 0 & 0 & x_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_9} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_{10}} \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

En appliquant la même méthode d'optimisation déjà développée pour le réseau "G" mais cette fois sur le réseau "ERK", après avoir détaillé sa théorie de réaction chimique. En tournant, le code de ce sous-réseau "ERK" sur python, on n'aboutit jamais à un résultat le code tourne toujours sans avoir de réponse. Pour cette raison, on a tourné le code sur matlab où on a encore eu un résultat négatif, pas de stabilité.

Mais toujours en optimisation, on doit lancer plusieurs fois le code pour avoir les bons résultats. D'où une nécessité de confirmation.

5 Conclusion

Pour résumer, on peut conclure alors que la première méthode est très générique, mais ses résultats ne sont pas relatifs à la théorie de réactions chimiques. Elle n'est pas précise et non plus efficace.

Tandis que la deuxième méthode utilise bien la théorie de réaction chimique elle est précise, mais demande plusieurs simulations pour donner des bons résultats. Pour cette méthode, si on a des résultats négatifs, une modification du même réseau basée sur d'autres données biologiques suffit pour obtenir un résultat positif. En fait, c'est seulement une condition suffisante, cela veut dire que les résultats négatifs, n'indiquent pas qu'on n'aura jamais un résultat positif, on peut toujours y avoir. Il faut seulement appliquer la théorie au réseau étudié et faire les calculs nécessaires pour enfin utiliser directement le code que j'ai développé avec des nouvelles entrées.

Alors, ils restent à trouver encore les différents paramètres importants qui contrôlent le ou les états stables. Par cette étude, des perspectives s'ouvrent dans le contexte des cellules somatiques du follicule ovarien, quels pourraient être les facteurs clés expliquant le changement d'état du réseau au cours de la sélection du follicule sur l'échelle de temps de sa croissance ?

Bibliographie

Références

- [1] A comprehensive curated resource for Follicle Stimulating Hormone signaling, <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/4/408>
- [2] Chemical Reaction Network Theory, Romain Yvinec.
- [3] A G Protein-Based Model of Adaptation in Dictyostelium discoideum YUANHUA TANG AND HANS G. OTHMER Department of Mathematics, University of Utah, Salt Lake City, Utah 84112 Received 30 October 1992 : revised 27 March 1993 .
- [4] Chemical Reaction Network Theory elucidates sources of multistability in interferon signaling. Irene Otero-Muras α , Pencho Yordanov, Joerg Stelling
- [5] Chemical Reaction Network Theory Elucidates Sources of Multistability in Interferon Signaling. S1 Appendix
- [6] Follicle-Stimulating Hormone Receptor : Advances and Remaining Challenges Francesco De Pascali, Aurélie Trefier, Flavie Landomiel, Veronique Bozon, Gilles Bruneau, Romain Yvinec, Anne Poupon, Pascale Crepieux, Eric Reiter¹