

Les maths de la biologie des systèmes

Romain Yvinec

Outline

La biologie des systèmes

Le formalisme des réseaux de réactions chimiques

Les objectifs de la théorie des réseaux de réactions chimiques

Théorème de la déficience 0

Identifiabilité

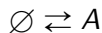
Exemple "d'application"

Quelques éléments de preuves

Résumé

Dynamique des populations

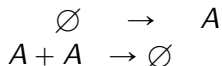
(Processus de naissance et mort)



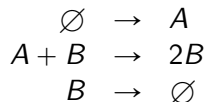
Petits réseaux

(Populations en interaction, modèle moléculaire 'jouet')

Modèle logistique



Modèle de Lotka-Volterra



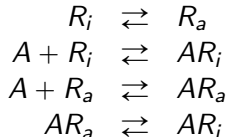
Petits réseaux

(Populations en interaction, modèle moléculaire 'jouet')

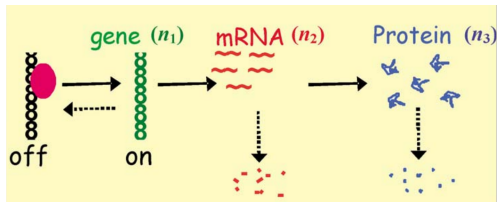
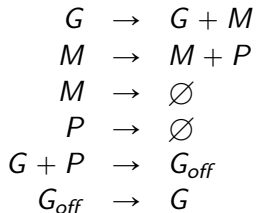
Michaelis-Menten



Pharmacologie



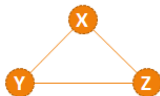
Expression d'un gène



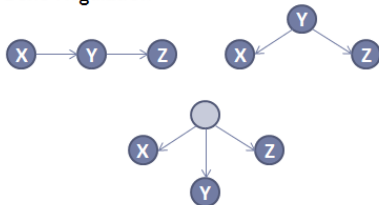
Réseau de co-expression de gènes

Petit motif

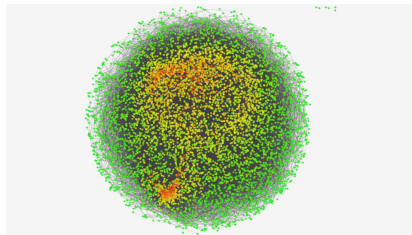
Gene Co-expression



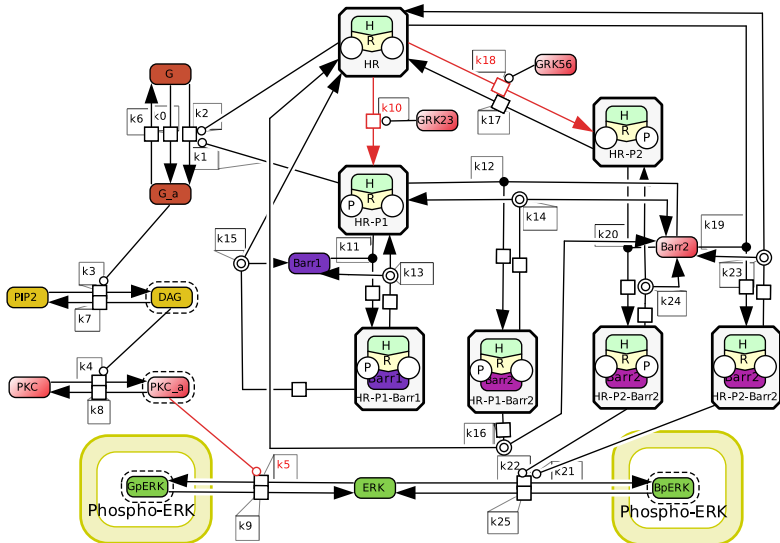
Gene Regulation



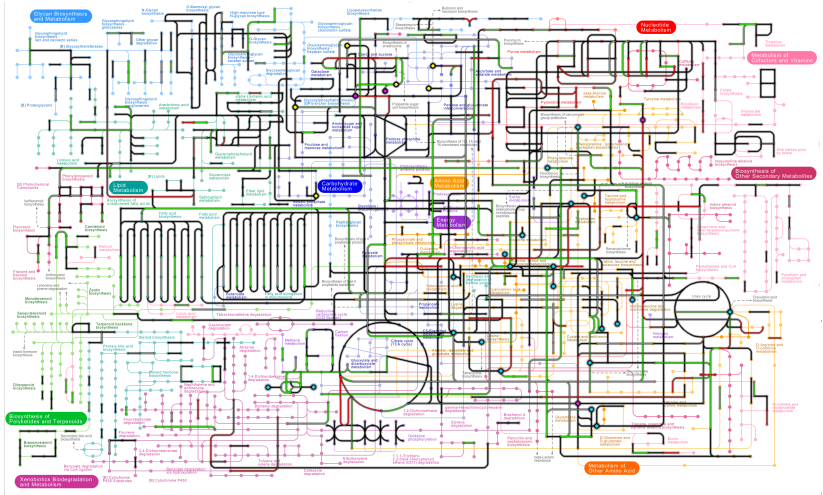
Grand réseau



Réseau de signalisation



Réseau métabolomique



Outline

La biologie des systèmes

Le formalisme des réseaux de réactions chimiques

Les objectifs de la théorie des réseaux de réactions chimiques

Théorème de la déficience 0

Identifiabilité

Exemple "d'application"

Quelques éléments de preuves

Résumé

Definition

Un **réseaux de réactions chimiques** est donné par un triplet d'ensembles finit $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$:

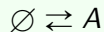
- **Espèces**, $\mathcal{E} := \{E_1, \dots, E_d\}$: molécules qui subissent une série de réactions chimiques.
- **Complexe**, $\mathcal{C} := \{y^1, \dots, y^n\}$: combinaison linéaire d'espèces ($y \in \mathbb{N}^d$) qui représente ce qui est consommé, ou produit, dans chaque réaction.
- **Réaction**, $\mathcal{R} := \{y^k \rightarrow y^{k'}, y^k, y^{k'} \in \mathcal{C}\}$: ensemble de réactions entre les espèces (graphe dirigé entre les complexes).

Definition

Un **réseaux de réactions chimiques** est donné par un triplet d'ensembles finit $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$:

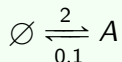
- **Espèces**, $\mathcal{E} := \{E_1, \dots, E_d\}$: molécules qui subissent une série de réactions chimiques.
- **Complexe**, $\mathcal{C} := \{y^1, \dots, y^n\}$: combinaison linéaire d'espèces ($y \in \mathbb{N}^d$) qui représente ce qui est consommé, ou produit, dans chaque réaction.
- **Réaction**, $\mathcal{R} := \{y^k \rightarrow y^{k'}, y^k, y^{k'} \in \mathcal{C}\}$: ensemble de réactions entre les espèces (graphe dirigé entre les complexes).
- **Loi d'action-masse**, une fonction $\kappa : \mathcal{R} \rightarrow \mathbb{R}_+^*$ qui associe à chaque réaction une constante positive (constante de réaction)

Exemple



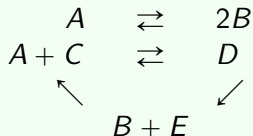
- $\mathcal{E} := \{A\}$
- $\mathcal{C} := \{\emptyset, A\}$
- $\mathcal{R} := \{\emptyset \rightarrow A, A \rightarrow \emptyset\}$

Exemple



- $\mathcal{E} := \{A\}$
- $\mathcal{C} := \{\emptyset, A\}$
- $\mathcal{R} := \{\emptyset \rightarrow A, A \rightarrow \emptyset\}$
- $\kappa = \{2, 0.1\}$

Exemple



- $\mathcal{E} := \{A, B, C, D, E\}$
- $\mathcal{C} := \{A, 2B, A + C, D, B + E\}$
- $\mathcal{R} := \{A \rightarrow 2B, 2B \rightarrow A, A + C \rightarrow D, D \rightarrow A + C, D \rightarrow B + E, B + E \rightarrow A + C\}$

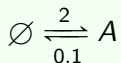
Réseaux de réactions chimiques et modèle dynamique déterministe

Un modèle dynamique déterministe de réseaux de réactions chimiques modélise la

- **concentration** des espèces : $x_i \in \mathbb{R}_+$, $i = 1..d$.
- Les réactions se produisent **continûment** et **simultanément**
- Système d'Équations Différentielles Ordinaires.

Réseaux de réactions chimiques et modèle dynamique déterministe

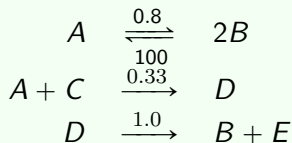
Exemple



$$\frac{dx_A}{dt} = 2 - 0.1x_A.$$

Réseaux de réactions chimiques et modèle dynamique déterministe

Exemple



$$\begin{aligned} \frac{dx_A}{dt} &= -0.8x_A + 100x_B^2 - 0.33x_Ax_C, \\ \frac{dx_B}{dt} &= +0.8x_A - 2 \times 100x_B^2 + x_D, \\ \frac{dx_C}{dt} &= -0.33x_Ax_C, \\ \frac{dx_D}{dt} &= 0.33x_Ax_C - x_D, \\ \frac{dx_E}{dt} &= x_D. \end{aligned}$$

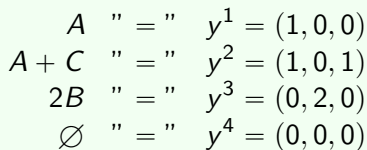
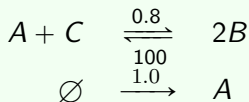
Réseaux de réactions chimiques, notations et EDO

Il est commode d'utiliser une notation vectorielle.

- ▶ un **complexe** est vu comme un vecteur,
 $y \in \mathbb{N}^{\mathcal{E}} \rightsquigarrow \mathbb{N}^d$
- ▶ le **changement d'état** d'une réaction $y \rightarrow y'$ comme le vecteur $y' - y$.
- ▶ **Loi d'action masse** : la vitesse de réaction d'une réaction $y \rightarrow y'$ est $\kappa_{y \rightarrow y'} x^y$, où

$$x^y := \prod_{i=1}^d x_i^{y_i}.$$

Exemple



Réseaux de réactions chimiques, notations et EDO

Il est commode d'utiliser une notation vectorielle.

- ▶ un **complexe** est vu comme un vecteur,
 $y \in \mathbb{N}^{\mathcal{E}} \rightsquigarrow \mathbb{N}^d$
- ▶ le **changement d'état** d'une réaction $y \rightarrow y'$ comme le vecteur $y' - y$.
- ▶ **Loi d'action masse** : la vitesse de réaction d'une réaction $y \rightarrow y'$ est $\kappa_{y \rightarrow y'} x^y$, où

$$x^y := \prod_{i=1}^d x_i^{y_i}.$$

Definition

Étant donné un réseau de réaction chimiques $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R}, \kappa)$, son système dynamique déterministe associé est $(x(0) \in \mathbb{R}_+^d)$

$$\frac{dx}{dt} = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x^y (y' - y).$$

Contre-exemple (Modèle de Lorentz)

? $\Rightarrow$?

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ay - ax, \\ \frac{dy}{dt} &= cx - y - xz, \\ \frac{dz}{dt} &= xy - bz.\end{aligned}$$

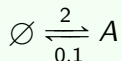
Réseaux de réactions chimiques et modèles dynamique stochastiques

Un modèle dynamique stochastique de réseaux de réactions chimiques modélise

- le **nombre** de molécules : $X_i \in \mathbb{N}_+, i = 1..d$.
- Les réactions se produisent **à des temps discret** et **indépendamment** les unes des autres
- Chaîne de Markov à temps continu.

Réseaux de réactions chimiques et modèles dynamique stochastiques

Exemple



$$X_A(t) = X_A(0) + R_1(t) - R_2(t).$$

- $R_1(\cdot)$ est un processus de comptage d'intensité 2

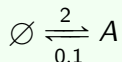
$$\begin{aligned}\mathbb{P}\{R_1(t + \Delta t) - R_1(t) = 1\} &= 2\Delta t + o(\Delta t), \\ \mathbb{P}\{R_1(t + \Delta t) - R_1(t) \geq 2\} &= o(\Delta t)\end{aligned}$$

- $R_2(\cdot)$ est un processus de comptage d'intensité $0.1X_A(t)$

$$\begin{aligned}\mathbb{P}\{R_2(t + \Delta t) - R_2(t) = 1\} &= 0.1X_A(t)\Delta t + o(\Delta t), \\ \mathbb{P}\{R_2(t + \Delta t) - R_2(t) \geq 2\} &= o(\Delta t)\end{aligned}$$

Réseaux de réactions chimiques et modèles dynamique stochastiques

Exemple



$$X_A(t) = X_A(0) + R_1(t) - R_2(t).$$

- R_1, R_2 peuvent être représentés par deux processus de Poisson standards indépendants P_1, P_2

$$R_1(t) = P_1 \left(\int_0^t 2 ds \right), \quad R_2(t) = P_2 \left(\int_0^t 0.1 X_A(s) ds \right),$$

- ▶ Un P.P P_λ d'intensité λ (homogène) est un processus aléatoire à valeur dans $\mathbb{N}$, qui fait des sauts de $+1$ à des temps aléatoires (T_i) , où

$$T_i - T_{i-1} = \Delta T_i \stackrel{(i.i.d)}{=} \text{Expo. de paramètre } \lambda$$

Processus de Poisson

- ▶ Un P.P P_λ d'intensité λ (homogène) est un processus aléatoire à valeur dans $\mathbb{N}$, qui fait des sauts de +1 à des temps aléatoires (T_i) , où

$$T_i - T_{i-1} = \Delta T_i \stackrel{(i.i.d)}{=} \text{Expo. de paramètre } \lambda$$

- ▶ Un P.P P_λ d'intensité $\lambda(t)$ (inhomogène) est un processus aléatoire à valeur dans $\mathbb{N}$, qui fait des sauts de +1 à des temps aléatoires (T_i) , où

$$\mathbb{P}\{T_i - T_{i-1} \geq \Delta t \mid T_{i-1} = t\} = 1 - \exp\left(-\int_t^{t+\Delta t} \lambda(s) ds\right) \approx \lambda(t) \Delta t$$

On vérifie que (par homogénéité de la loi expo.)

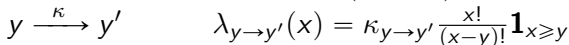
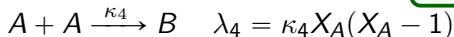
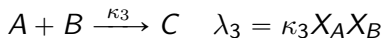
$$P_\lambda(t) \stackrel{(loi)}{=} P\left(\int_0^t \lambda(s) ds\right)$$

Definition

Étant donné un réseau de réaction chimiques $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R}, \kappa)$, son système dynamique stochastique associé est $(X(0) \in \mathbb{N}^d)$

$$X(t) = X(0) + \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} P_{y \rightarrow y'} \left(\int_0^t \lambda_{y \rightarrow y'}(X(s)) ds \right) (y' - y).$$

Loi d'action masse :



Algorithme "Exact"

Gillespie / Next-reaction method

Definition

Étant donné un réseau de réaction chimiques $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R}, \kappa)$, son système dynamique stochastique associé est $(X(0) \in \mathbb{N}^d)$

$$X(t) = X(0) + \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} P_{y \rightarrow y'} \left(\int_0^t \lambda_{y \rightarrow y'}(X(s)) ds \right) (y' - y).$$

Lien ODE

$$x(t) = x(0) + \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \int_0^t \tilde{\lambda}_{y \rightarrow y'}(x(s)) (y' - y) ds, \quad \tilde{\lambda}_{y \rightarrow y'}(x) = \kappa_{y \rightarrow y'} x^y.$$

Autres façons de voir le modèle stochastique de réseau de réactions chimiques

- ▶ Chaîne de Markov à Temps Continu sur $\mathbb{N}^d$, de **transition**

$$n \mapsto n + y' - y, \quad \text{à taux } \lambda_{y \rightarrow y'}(n), \quad \forall y \rightarrow y' \in \mathcal{R}.$$

- ▶ Chaîne de Markov à Temps Continu sur $\mathbb{N}^d$, de **générateur**

$$\mathcal{A}f(n) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \lambda_{y \rightarrow y'}(n) (f(n + y' - y) - f(n)).$$

- ▶ Sur l'espace des densités sur $\mathbb{N}^d$, **équation maîtresse chimique**

$$\begin{aligned} \frac{dp_t(n)}{dt} = & \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \lambda_{y \rightarrow y'}(n - y' + y) p_t(n - y' + y) \\ & - p_t(n) \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \lambda_{y \rightarrow y'}(n). \end{aligned}$$

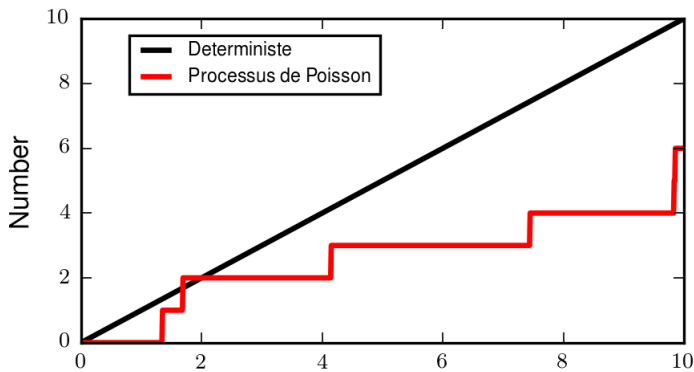
Simulation !

Exemple

$$\emptyset \xrightarrow{1.0} A$$

$$X_A(t) = X_A(0) + P_1(t).$$

Une trajectoire sur $[0, 10]$



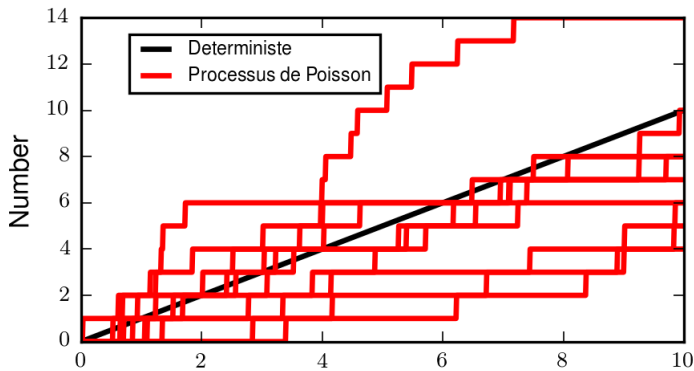
Simulation !

Exemple

$$\emptyset \xrightarrow{1.0} A$$

$$X_A(t) = X_A(0) + P_1(t).$$

Dix trajectoires sur $[0, 10]$



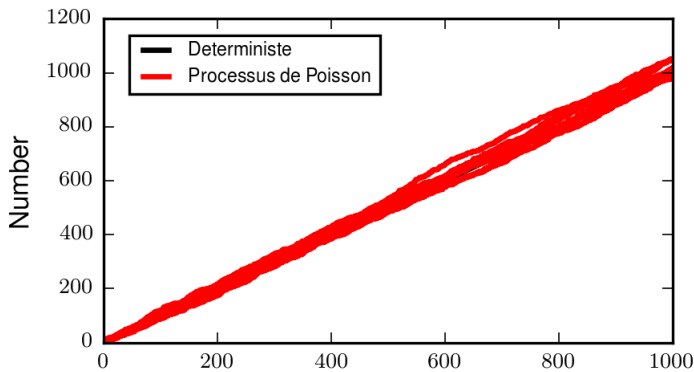
Simulation !

Exemple

$$\emptyset \xrightarrow{1.0} A$$

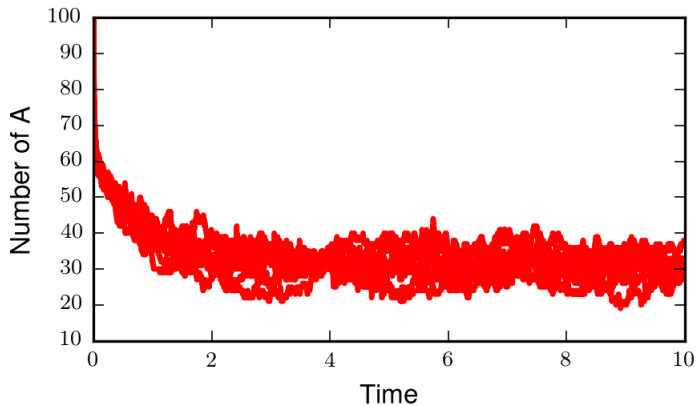
$$X_A(t) = X_A(0) + P_1(t).$$

Dix trajectoires sur $[0, 1000]$



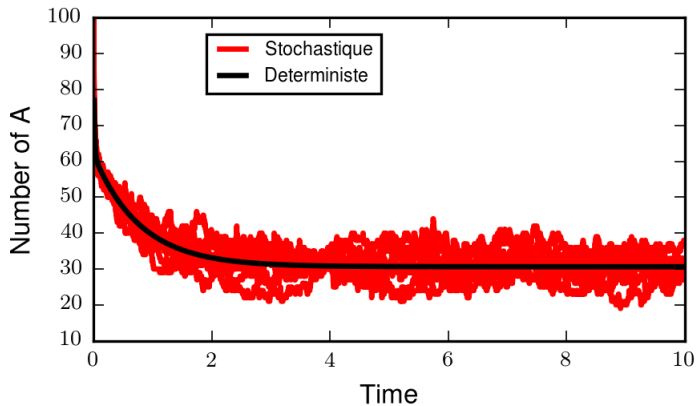
Simulation !

Exemple



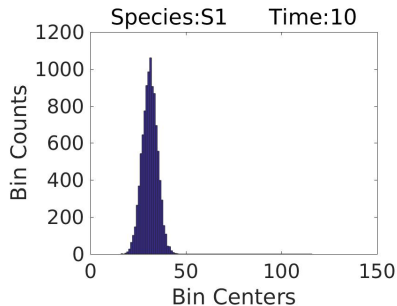
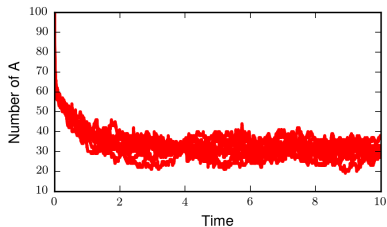
Simulation !

Exemple



Simulation !

Exemple



Outline

La biologie des systèmes

Le formalisme des réseaux de réactions chimiques

Les objectifs de la théorie des réseaux de réactions chimiques

Théorème de la déficience 0

Identifiabilité

Exemple "d'application"

Quelques éléments de preuves

Résumé

- Un modèle de réseaux de réactions chimiques est *déterminé* par la donnée du triplet (Espèces, Complexes, Réactions) $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ et des constantes de réactions κ .
- Le modèle prend la forme d'un système d'EDO sur $\mathbb{R}_+^d$ avec second membre polynomial, ou d'une Chaîne de Markov sur $\mathbb{N}^d$ avec transition polynomiale.

- Un modèle de réseaux de réactions chimiques est *déterminé* par la donnée du triplet (Espèces, Complexes, Réactions) $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ et des constantes de réactions κ .
- Le modèle prend la forme d'un système d'EDO sur $\mathbb{R}_+^d$ avec second membre polynomial, ou d'une Chaîne de Markov sur $\mathbb{N}^d$ avec transition polynomiale.
- Selon certaines propriétés du réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$, *pour toute valeur de constantes κ , quelque soit la taille du réseau*, décrire le comportement du système dynamique sous-jacent :
 - ◇ Existence d'un état d'équilibre ?
 - ◇ Convergence vers un état d'équilibre ?
 - ◇ Multi-stationarité, oscillations ?
 - ◇ Identifiabilité ?

Outline

La biologie des systèmes

Le formalisme des réseaux de réactions chimiques

Les objectifs de la théorie des réseaux de réactions chimiques

Théorème de la déficience 0

Identifiabilité

Exemple "d'application"

Quelques éléments de preuves

Résumé

Théorème de la déficience 0 – Déterministe

Theorem (Horn, Jackson, Feinberg, 70')

Soit $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ un réseau qui vérifie les deux conditions suivantes :

- ▶ *La déficience $\delta = 0$*
- ▶ *Faiblement réversible.*

Alors, le modèle déterministe associé vérifie :

- ▶ *Quelque soit les choix des constantes κ , à l'intérieur de chaque classe de compatibilité stoechiométrique, il y a exactement un point fixe strictement positif.*
- ▶ *Ce point fixe est localement asymptotiquement stable.*
- ▶ *Ce point est un point d'équilibre des complexes.*

Théorème de la déficience 0 – Stochastique

Theorem (Anderson, Craciun, Kurtz, 2010)

Soit $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ un réseau qui vérifie les deux conditions suivantes :

- ▶ *La déficience $\delta = 0$*
- ▶ *Faiblement réversible.*

Alors, le modèle stochastique associé vérifie :

- ▶ *Il existe une distribution stationnaire (M dépend de chaque classe de compatibilité stoechiométrique), qui est un produit de loi de Poisson (c est un point d'équilibre des complexes)*

$$\pi(x) = M \prod_{i=1}^d \frac{c_i^{x_i}}{x_i!},$$

Théorème de la déficience 0 – Stochastique

Theorem (Anderson, Craciun, Kurtz, 2010)

Soit $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ un réseau qui vérifie les deux conditions suivantes :

- La déficience $\delta = 0$
- Faiblement réversible.

Alors, le modèle stochastique associé vérifie :

- Il existe une distribution stationnaire (M dépend de chaque classe de compatibilité stoechiométrique), qui est un produit de loi de Poisson (c est un point d'équilibre des complexes)

$$\pi(x) = M \prod_{i=1}^d \frac{c_i^{x_i}}{x_i!},$$

Si $\mathbb{N}^d$ est irréductible, l'unique distrib est un produit de distribution de Poisson indépendante. Sinon : distribution multinomiale (produit de Poisson indépendante dont la somme est contrainte) sur chaque composante irréductible.

Definition (Espace des complexes)

Pour un réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ on identifie

$$\mathbb{R}^{\mathcal{E}} \rightsquigarrow \mathbb{R}^d, \quad \mathbb{R}^{\mathcal{C}} \rightsquigarrow (\mathbb{R}^n, \mathbf{e}_y, y \in \mathcal{C}), \quad Y : \mathbb{R}^{\mathcal{C}} \rightarrow \mathbb{R}^{\mathcal{E}}, Y\mathbf{e}_y = y.$$

A l'aide des fonctions $A_\kappa : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$,

$$A_\kappa z = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} z_y (\mathbf{e}_{y'} - \mathbf{e}_y), \quad (z_y = \langle z, \mathbf{e}_y \rangle)$$

et $\Psi : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^n$,

$$\Psi(x) = \sum_{y \in \mathcal{C}} x^y \mathbf{e}_y,$$

on peut écrire

$$\frac{dx}{dt} = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x^y (y' - y) = Y \circ A_\kappa \circ \Psi(x).$$

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x^y (y' - y) \\ &= Y \circ A_\kappa \circ \Psi(x).\end{aligned}$$

▶ $\Psi : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^n,$

$$\Psi(x)_y = x^y$$

▶ $A_\kappa : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n,$

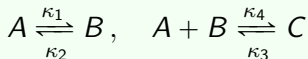
$$A_\kappa^{ij} = \begin{cases} \kappa_{j \rightarrow i} & \text{for } i \neq j \\ -\sum_{l \neq i} \kappa_{i \rightarrow l} & \text{for } i = j \end{cases}$$

▶ $Y : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^d,$

$$Y e_y = y$$

▶ $\ln(\Psi(x)) = Y^T \ln(x)$

Exemple



▶ $\Psi(x) = \begin{pmatrix} x_A \\ x_B \\ x_C \\ x_A x_B \end{pmatrix}$

▶ $A_\kappa = \begin{pmatrix} -\kappa_1 & \kappa_2 & 0 & 0 \\ \kappa_1 & -\kappa_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\kappa_3 & \kappa_4 \\ 0 & 0 & \kappa_4 & -\kappa_4 \end{pmatrix}$

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

$$\mathbb{R}^{\mathcal{E}} = \mathbb{R}^d \xrightarrow{f} \mathbb{R}^{\mathcal{E}} = \mathbb{R}^d$$

$$\Psi \downarrow$$

$$\uparrow Y$$

$$\mathbb{R}^{\mathcal{C}} = \mathbb{R}^n \xrightarrow{A_{\kappa}} \mathbb{R}^{\mathcal{C}} = \mathbb{R}^n$$

$$\mathbb{R}_{>0}^d \xrightarrow{\psi} \mathbb{R}_{>0}^n$$

$$\ln \downarrow$$

$$\uparrow \exp$$

$$\mathbb{R}^d \xrightarrow{Y^T} \mathbb{R}^n$$

Exemple

$$A \xrightleftharpoons[\kappa_2]{\kappa_1} B, \quad A \xrightarrow{\kappa_3} B + C$$

$$\triangleright \Psi(x) = \begin{pmatrix} x_A \\ x_B \\ x_B x_C \end{pmatrix}$$

$$\triangleright A_{\kappa} = \begin{pmatrix} -(\kappa_1 + \kappa_3) & \kappa_2 & 0 \\ \kappa_1 & -\kappa_2 & 0 \\ \kappa_3 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

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

Dimension et Linéarité

$$\begin{array}{ccc} \mathbb{R}^{\mathcal{E}} = \mathbb{R}^d & \xrightarrow{f} & \mathbb{R}^{\mathcal{E}} = \mathbb{R}^d \\ \Psi \downarrow & & \uparrow Y \\ \mathbb{R}^{\mathcal{C}} = \mathbb{R}^n & \xrightarrow{A_\kappa} & \mathbb{R}^{\mathcal{C}} = \mathbb{R}^n \end{array}, \quad \begin{array}{ccc} \mathbb{R}_{>0}^d & \xrightarrow{\psi} & \mathbb{R}_{>0}^n \\ \ln \downarrow & & \uparrow \exp \\ \mathbb{R}^d & \xrightarrow{Y^T} & \mathbb{R}^n \end{array}$$

$$\frac{dx}{dt} = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x^y (y' - y) = Y \circ A_\kappa \circ \Psi(x).$$

Conséquences : Tout point fixe x_* dans $\mathbb{R}_{>0}^d$, vérifie

- ▶ Soit $\Psi(x_*) \in \ker A_\kappa$
- ▶ Soit $A_\kappa \Psi(x_*) \in \ker Y$

$$\frac{dx}{dt} = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x^y (y' - y) = Y \circ A_\kappa \circ \Psi(x).$$

Conséquences : Tout point fixe x_* dans $\mathbb{R}_{>0}^d$, vérifie

- ▶ Soit $\Psi(x_*) \in \ker A_\kappa$
- ▶ Soit $A_\kappa \Psi(x_*) \in \ker Y$

Si la première condition est vraie, x_* est appelée un point d'équilibre des complexes ([Complex Balanced Equilibrium](#)).

Pour tout $z \in \mathcal{C}$ (fixé), on a alors

$$\underbrace{\sum_{y \rightarrow z \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow z} x_*^y}_{\text{inflow}} = \underbrace{\sum_{z \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{z \rightarrow y'} x_*^z}_{\text{outflow}}$$

Definition (Sous-espace Stoechiométrique)

Pour un réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ sur $\mathbb{R}^d$, on définit

$$S = \text{span}\{y' - y \mid y \rightarrow y' \in \mathcal{R}\}, \quad s := \dim S \leq d.$$

Definition (Classe de compatibilité Stoechiométrique)

Pour un réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ sur $\mathbb{R}^d$, et pour tout $x \in \mathbb{R}^d$, on définit la classe de compatibilité stoechiométrique

$$S_x = (x + S) \cap \mathbb{R}_+^d$$

Conséquences : S_x est une sous-variété invariante par le flot

Definition (Sous-espace Stoechiométrique des complexes)

$$T = \text{span}\{e_{y'} - e_y \mid y \rightarrow y' \in \mathcal{R}\}.$$

Conséquences : $\text{Im}A_{\kappa} \subseteq T$

Définition (Sous-espace Stoechiométrique)

Pour un réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ sur $\mathbb{R}^d$, on définit

$$S = \text{span}\{y' - y \mid y \rightarrow y' \in \mathcal{R}\}, \quad s := \dim S \leq d.$$

Définition (Classes de Liaison)

La classe de liaison $L(y)$ de $y \in \mathcal{C}$ est la **classe d'équivalence** donnée par la fermeture transitive réflexive de la relation $y \rightarrow y' \in \mathcal{R}$. Soit l le **nombre de classes de liaison** (=composante connexe de $\mathcal{R}$).

Definition (Sous-espace Stoechiométrique)

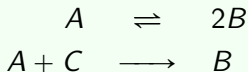
Pour un réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ sur $\mathbb{R}^d$, on définit

$$S = \text{span}\{y' - y \mid y \rightarrow y' \in \mathcal{R}\}, \quad s := \dim S \leq d.$$

Definition (Classes de Liaison)

La classe de liaison $L(y)$ de $y \in \mathcal{C}$ est la **classe d'équivalence** donnée par la fermeture transitive réflexive de la relation $y \rightarrow y' \in \mathcal{R}$. Soit l le **nombre de classes de liaison** (=composante connexe de $\mathcal{R}$).

Exemple



$$l = 2 \left(\{A, 2B\}, \{A + C, B\} \right).$$

$$s = 2.$$

$$n = 4.$$

Definition (Sous-espace Stoechiométrique)

Pour un réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ sur $\mathbb{R}^d$, on définit

$$S = \text{span}\{y' - y \mid y \rightarrow y' \in \mathcal{R}\}, \quad s := \dim S \leq d.$$

Definition (Classes de Liaison)

La classe de liaison $L(y)$ de $y \in \mathcal{C}$ est la **classe d'équivalence** donnée par la fermeture transitive réflexive de la relation $y \rightarrow y' \in \mathcal{R}$. Soit l le **nombre de classes de liaison** (=composante connexe de $\mathcal{R}$).

Definition (Déficiency)

La déficiency de $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ est $\delta = n - l - s$

Proposition

$$\dim T = n - l, \quad 0 \leq \dim (\ker Y \cap \text{Im } A_\kappa) \leq \delta = \dim \ker Y|_T$$

Réseau (faiblement) réversible

Definition (Réversibilité)

Le réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ est **réversible** si pour toute réaction $y \rightarrow y' \in \mathcal{R}$, on a la réaction inverse $y' \rightarrow y \in \mathcal{R}$.

Definition (Réversibilité faible)

Le réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ est **faiblement réversible** si, pour tout complexe $y, y' \in \mathcal{R}$, tel qu'il existe une chaîne réaction $y \rightarrow y_1 \rightarrow \cdots \rightarrow y_r \rightarrow y'$, alors il existe une chaîne de réaction inverse $y' \rightarrow y'_1 \rightarrow \cdots \rightarrow y'_{r'} \rightarrow y$

Réseau (faiblement) réversible

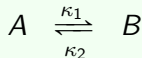
Definition (Réversibilité)

Le réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ est **réversible** si pour toute réaction $y \rightarrow y' \in \mathcal{R}$, on a la réaction inverse $y' \rightarrow y \in \mathcal{R}$.

Definition (Réversibilité faible)

Le réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ est **faiblement réversible** si, pour tout complexe $y, y' \in \mathcal{R}$, tel qu'il existe une chaîne réaction $y \rightarrow y_1 \rightarrow \cdots \rightarrow y_r \rightarrow y'$, alors il existe une chaîne de réaction inverse $y' \rightarrow y'_1 \rightarrow \cdots \rightarrow y'_{r'} \rightarrow y$

Exemple



est réversible.

Réseau (faiblement) réversible

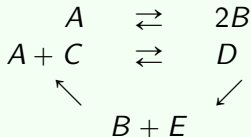
Definition (Réversibilité)

Le réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ est **réversible** si pour toute réaction $y \rightarrow y' \in \mathcal{R}$, on a la réaction inverse $y' \rightarrow y \in \mathcal{R}$.

Definition (Réversibilité faible)

Le réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ est **faiblement réversible** si, pour tout complexe $y, y' \in \mathcal{R}$, tel qu'il existe une chaîne réaction $y \rightarrow y_1 \rightarrow \dots \rightarrow y_r \rightarrow y'$, alors il existe une chaîne de réaction inverse $y' \rightarrow y'_1 \rightarrow \dots \rightarrow y'_{r'} \rightarrow y$

Exemple



est faiblement réversible
(mais pas réversible).

Réseau (faiblement) réversible

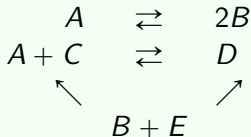
Definition (Réversibilité)

Le réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ est **réversible** si pour toute réaction $y \rightarrow y' \in \mathcal{R}$, on a la réaction inverse $y' \rightarrow y \in \mathcal{R}$.

Definition (Réversibilité faible)

Le réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ est **faiblement réversible** si, pour tout complexe $y, y' \in \mathcal{R}$, tel qu'il existe une chaîne réaction $y \rightarrow y_1 \rightarrow \dots \rightarrow y_r \rightarrow y'$, alors il existe une chaîne de réaction inverse $y' \rightarrow y'_1 \rightarrow \dots \rightarrow y'_{r'} \rightarrow y$

Exemple



n'est pas faiblement réversible.

Théorème de la déficience 0

Theorem

Soit $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ un réseau qui vérifie les deux conditions suivantes :

- La déficience $\delta = 0$*
- Faiblement réversible.*

Alors, le modèle déterministe associé vérifie :

- Il existe un unique point d'équilibre (des complexes) positif, dans chaque classe de compatibilité stoechiométrique, localement (globalement ?) stable.*

Le modèle stochastique associé vérifie :

- Il existe une distribution stationnaire (M dépend de chaque classe de compatibilité stoechiométrique), qui est un produit de loi de Poisson*

$$\pi(x) = M \prod_{i=1}^d \frac{c_i^{x_i}}{x_i!},$$

Global attractor conjecture

Theorem (Craciun 2016 ?)

L'unique point fixe positif du théorème de la déficience 0 est globalement stable.

Global attractor conjecture

Ce qui est connu depuis quelques années : Les solutions sont bornées, et ne peuvent avoir comme point attracteur que le point d'équilibre des complexes, ou un point du bord :

Theorem (Siegel, Mac Lean 2000)

Consider a complex balanced chemical reaction network. Then, for a solution starting at x_0 , the ω -limit set, $\omega(x_0)$, of the solution consists either of boundary points of complex balanced equilibria or of a single positive point of complex balanced equilibrium.

Global attractor conjecture

Ainsi que des résultats de persistance ($\liminf x_i(t) > 0$) dans certains cas particuliers

- ▶ Dimension 2 et 3 (Craciun, Nazarov, Pantea)
- ▶ Réseau à une seule classe de liaison (Anderson)

Outline

La biologie des systèmes

Le formalisme des réseaux de réactions chimiques

Les objectifs de la théorie des réseaux de réactions chimiques

Théorème de la déficience 0

Identifiabilité

Exemple "d'application"

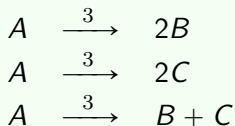
Quelques éléments de preuves

Résumé

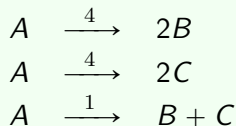
Theorem (Craciun, Pantea 08)

A reaction network $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ has uniquely identifiable rate constants if and only if for each source complex $y_0 \in \mathcal{C}$, the reaction vectors $\{y - y_0 : y_0 \rightarrow y \in \mathcal{R}\}$ are linearly independent.

Exemple



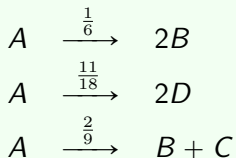
Exemple



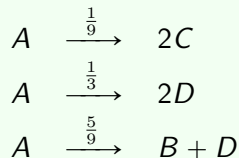
Theorem (Craciun, Pantea 08)

Two chemical reaction networks $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ and $(\mathcal{E}', \mathcal{C}', \mathcal{R}')$ are confoundable if they have the same source complexes and the $\text{Cone}_{\mathcal{R}}(y) \cap \text{Cone}_{\mathcal{R}'}(y)$ is nonempty for every source complex y .

Exemple



Exemple



$$\text{Cone}_{\mathcal{R}}(y) = \left\{ \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \lambda_{y \rightarrow y'} (y' - y) : \lambda_{y \rightarrow y'} > 0. \right\}$$

Est-il possible d'estimer (en pratique) les paramètres des modèles de biologie des systèmes ?

OPEN  ACCESS Freely available online

PLoS COMPUTATIONAL BIOLOGY

Universally Sloppy Parameter Sensitivities in Systems Biology Models

Ryan N. Gutenkunst^{1*}, Joshua J. Waterfall², Fergal P. Casey³, Kevin S. Brown⁴, Christopher R. Myers⁵, James P. Sethna¹

Beaucoup de paramètres dans beaucoup de modèles sont "sloppy" : les valeurs propres de la matrice de Fisher sont très petites.

Est-il possible d'estimer (en pratique) les paramètres des modèles de biologie des systèmes ?

Mol Biosyst. 2010 October ; 6(10): 1890–1900. doi:10.1039/b918098b.

Sloppy Models, Parameter Uncertainty, and the Role of Experimental Design

Joshua F. Apgar^{1,2,†}, **David K. Witmer**^{2,3,†}, **Forest M. White**^{1,4}, and **Bruce Tidor**^{1,2,3,*}

D'où l'importance de bien préparer ses manips !

Est-il possible d'estimer (en pratique) les paramètres des modèles de biologie des systèmes ?

Sloppy models can be identifiable

Oana-Teodora Chis, Julio R. Banga, Eva Balsa-Canto*

Ou de bien préparer ses modèles !

Outline

La biologie des systèmes

Le formalisme des réseaux de réactions chimiques

Les objectifs de la théorie des réseaux de réactions chimiques

Théorème de la déficience 0

Identifiabilité

Exemple "d'application"

Quelques éléments de preuves

Résumé

Reaction network model for bias signalling

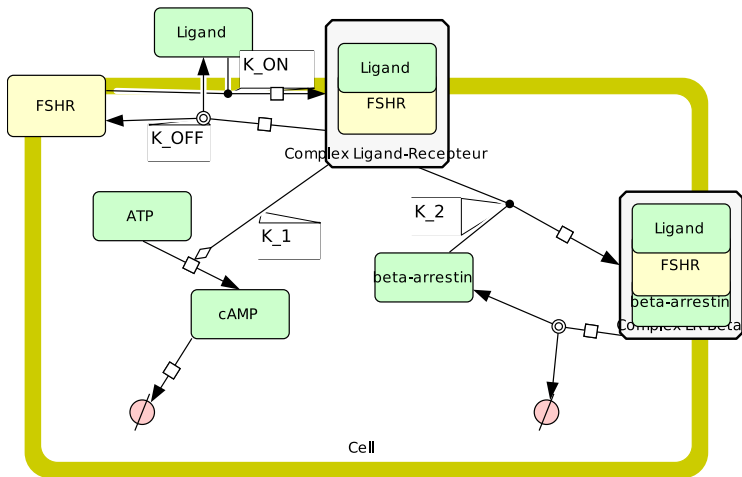


Figure – One possible model

BRET measurement and model fitting of kinetic data

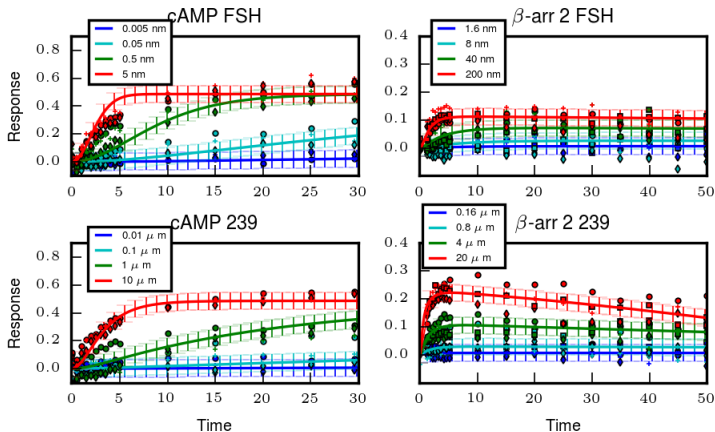


Figure – All doses in one fitted model

Parameter identifiability

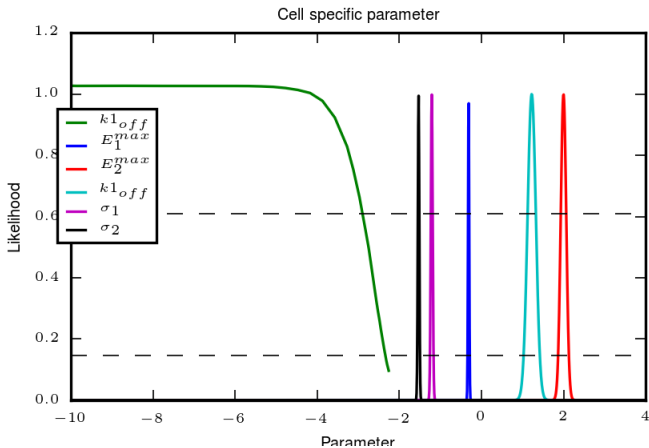


Figure – Cell parameters

Parameter identifiability

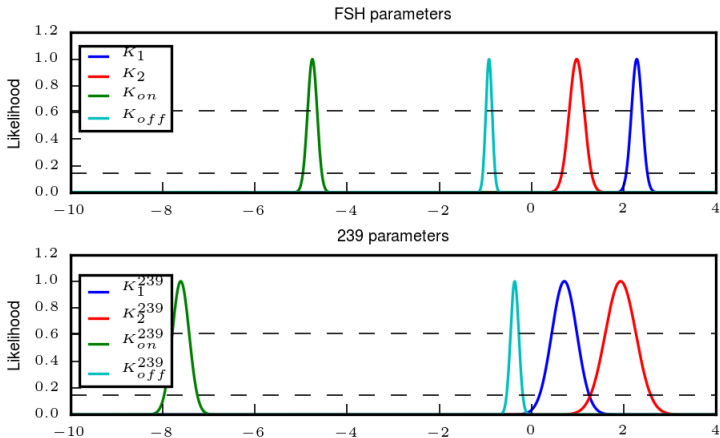


Figure – Ligand specific parameters

Reaction network model : bias between FSH and 239

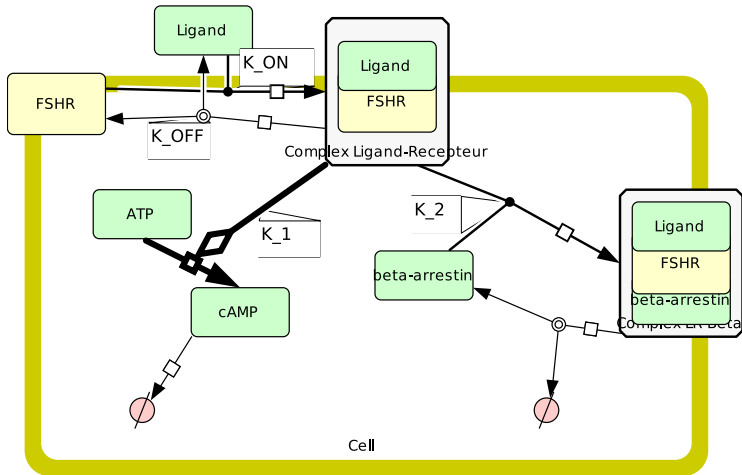


Figure – FSH is biased towards cAMP

Reaction network model : bias between FSH and 239

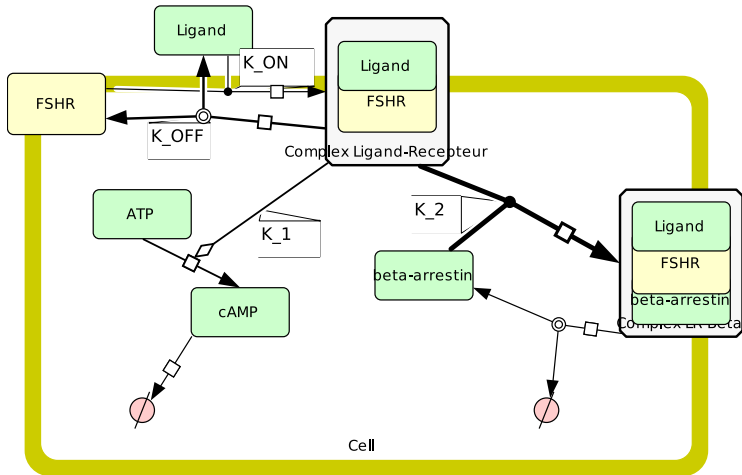


Figure – "239" is biased towards Beta-Arrestin

Autres résultats de la théorie des réseaux de réactions biochimiques

- ▶ Global attractor conjecture, persistence conjecture (Toric dynamical systems and computational algebraic geometry)
- ▶ Convergence exponentielle (entropy-entropy dissipation estimate), explicite dans certains cas.
- ▶ Théorème de la Déficience 1
- ▶ Conditions nécessaire pour la multi-stationarité, des cycles limites
- ▶ Absolute robustesse (steady-state of some species are independent of the total mass, extinction in stochastic)
- ▶ Computational approaches (Multiscale networks, slow-fast reduction, hybrid limit), Model reduction.
- ▶ Spatial models : reaction-diffusion models.

- ▶ **Travaux pionniers** : Fritz Horn et Roy Jackson (72), Martin Feinberg (72,87,88, ... 2010)
- ▶ Travaux récents pour les **modèles déterministes** : Carsten Conradi (2008), Gheorge Craciun (2005, 2010, 2015, *proof of the Global Attractor Conjecture?*), Laurent Desvillettes et al. (2016)
- ▶ **Modèles stochastiques** : Tom Kurtz (72), Daniel Gillespie (76,77,...), Karen Ball et al. (2006), David Anderson et al. (2011), Danielle Cappelletti et Carsten Wiuf (2016)...
- ▶ **Revues / livres** : Martin Feinberg (79), Peter Erdi and Janos Toth (89), Jeremy Gunawardena (2003), Darren J. Wilkinson (2006)
- ▶ Application à la biochimie 'moderne' : Eduardo Sontag (2001)

- ▶ **Travaux pionniers** : Fritz Horn et Roy Jackson (72), Martin Feinberg (72,87,88, ... 2010)
- ▶ Travaux récents pour les **modèles déterministes** : Carsten Conradi (2008), Gheorge Craciun (2005, 2010, 2015, *proof of the Global Attractor Conjecture ?*), Laurent Desvillettes et al. (2016)
- ▶ **Modèles stochastiques** : Tom Kurtz (72), Daniel Gillespie (76,77,...), Karen Ball et al. (2006), David Anderson et al. (2011), Danielle Cappelletti et Carsten Wiuf (2016)...
- ▶ **Revues / livres** : Martin Feinberg (79), Peter Erdi and Janos Toth (89), Jeremy Gunawardena (2003), Darren J. Wilkinson (2006)
- ▶ Application à la biochimie 'moderne' : Eduardo Sontag (2001)
- ▶ **The ref** : <http://reaction-networks.net/>



Présentation rapide de CoNTRoL, CRNReals, StochSS...

Pause Publicitaire !



**Modélisation Stochastique
et Analyse Statistique de
l'Expression Génétique**

Jeudi 5 janvier 2017

Poitiers, LMA, Futuroscope

Alice Cleynen
(IMAG, Montpellier)

Eugenio Cinquemani
(INRIA, Grenoble)

Melina Gallopin
(I2BC, Orsay)

Renaud Dessalles
(INRIA, Paris/INRA Jouy-en-Josas)

Ahmed Moussa
(ENSA, Tanger)

Ulysse Herbach
(LBMC, ENS Lyon)

Aurélie Tréfier
(INRA, Nouzilly)

Inscription gratuite sur wiki-math.univ-mlv.fr/pdmp

ANR

Université de Poitiers

Université de Poitiers
Mathématiques

Université de Poitiers
Mathématiques

MAS

INRA
SCIENCE & IMPACT

Théorème de la déficience 0

Theorem

Soit $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ un réseau qui vérifie les deux conditions suivantes :

- La déficience $\delta = 0$*
- Faiblement réversible.*

Alors, le modèle déterministe associé vérifie :

- Il existe un unique point d'équilibre (des complexes) positif, dans chaque classe de compatibilité stoechiométrique, localement (globalement) stable.*

Le modèle stochastique associé vérifie :

- Il existe une distribution stationnaire (M dépend de chaque classe de compatibilité stoechiométrique), qui est un produit de loi de Poisson*

$$\pi(x) = M \prod_{i=1}^d \frac{c_i^{x_i}}{x_i!},$$

Outline

La biologie des systèmes

Le formalisme des réseaux de réactions chimiques

Les objectifs de la théorie des réseaux de réactions chimiques

Théorème de la déficience 0

Identifiabilité

Exemple "d'application"

Quelques éléments de preuves

Résumé

Theorem (Anderson, Craciun, Kurtz, 2010)

Soit $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ un réseau qui vérifie les deux conditions suivantes :

- ▶ *La déficience $\delta = 0$*
- ▶ *Faiblement réversible.*

Alors, le modèle stochastique associé vérifie :

- ▶ *Il existe une unique distribution stationnaire (sur chaque classe de compatibilité stoechiométrique), qui est un produit de loi de Poisson*

$$\pi(x) = M \prod_{i=1}^d \frac{c_i^{x_i}}{x_i!}, \quad x \in (x_0 + S) \cap \mathbb{N}^d$$

Deficiency 0 for the stochastic model

D'après le théorème de la déficience 0 déterministe, il existe un point d'équilibre des complexes : $c \in \mathbb{R}_{>0}^d$, tel que, pour tout $z \in \mathcal{C}$,

$$\underbrace{\sum_{y \rightarrow z \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow z} c^y}_{\text{inflow}} = \underbrace{\sum_{z \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{z \rightarrow y'} c^z}_{\text{outflow}}$$

Deficiency 0 for the stochastic model

D'après le théorème de la déficience 0 déterministe, il existe un point d'équilibre des complexes : $c \in \mathbb{R}_{>0}^d$, tel que, pour tout $z \in \mathcal{C}$,

$$\underbrace{\sum_{y \rightarrow z \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow z} c^y}_{\text{inflow}} = \underbrace{\sum_{z \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{z \rightarrow y'} c^z}_{\text{outflow}}$$

π est stationnaire ssi

$$\sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \lambda_{y \rightarrow y'}(x - y' + y) \pi(x - y' + y) = \pi(x) \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \lambda_{y \rightarrow y'}(x).$$

Avec $\pi(x) = c^x / x!$, et $\lambda_{y \rightarrow y'}(x) = \kappa_{y \rightarrow y'} \frac{x!}{(x-y)!} \mathbf{1}_{x \geq y}$

Deficiency 0 for the stochastic model

D'après le théorème de la déficience 0 déterministe, il existe un point d'équilibre des complexes : $c \in \mathbb{R}_{>0}^d$, tel que, pour tout $z \in \mathcal{C}$,

$$\underbrace{\sum_{y \rightarrow z \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow z} c^y}_{\text{inflow}} = \underbrace{\sum_{z \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{z \rightarrow y'} c^z}_{\text{outflow}}$$

π est stationnaire ssi

$$\sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \lambda_{y \rightarrow y'}(x - y' + y) \pi(x - y' + y) = \pi(x) \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \lambda_{y \rightarrow y'}(x).$$

Avec $\pi(x) = c^x / x!$, et $\lambda_{y \rightarrow y'}(x) = \kappa_{y \rightarrow y'} \frac{x!}{(x-y)!} \mathbf{1}_{x \geq y}$, on obtient :

$$\sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} \frac{c^{y-y'}}{(x-y')!} \mathbf{1}_{x \geq y'} = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} \frac{\mathbf{1}_{x \geq y}}{(x-y)!}.$$

Deficiency 0 for the stochastic model

D'après le théorème de la déficience 0 déterministe, il existe un point d'équilibre des complexes : $c \in \mathbb{R}_{>0}^d$, tel que, pour tout $z \in \mathcal{C}$,

$$\underbrace{\sum_{y \rightarrow z \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow z} c^y}_{\text{inflow}} = \underbrace{\sum_{z \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{z \rightarrow y'} c^z}_{\text{outflow}}$$

π est stationnaire ssi

$$\sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \lambda_{y \rightarrow y'} (x - y' + y) \pi(x - y' + y) = \pi(x) \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \lambda_{y \rightarrow y'}(x).$$

$$\sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} \frac{c^{y-y'}}{(x - y')!} \mathbf{1}_{x \geq y'} = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} \frac{\mathbf{1}_{x \geq y}}{(x - y)!}.$$

$$\sum_{z \in \mathcal{C}} \sum_{y \rightarrow z \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow z} \frac{c^{y-z}}{(x - z)!} \mathbf{1}_{x \geq z} = \sum_{z \in \mathcal{C}} \sum_{z \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{z \rightarrow y'} \frac{\mathbf{1}_{x \geq z}}{(x - z)!}.$$

Théorème de la déficience 0 – Déterministe

Theorem (Horn, Jackson, Feinberg, 70')

Soit $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ un réseau qui vérifie les deux conditions suivantes :

- ▶ *La déficience $\delta = 0$*
- ▶ *Faiblement réversible.*

Alors, le modèle déterministe associé vérifie :

- ▶ *Quelque soit les choix des constantes κ , à l'intérieur de chaque classe de compatibilité stoechiométrique, il y a exactement un point fixe strictement positif.*
- ▶ *Ce point fixe est localement asymptotiquement stable.*
- ▶ *Ce point est un point d'équilibre des complexes.*

$$\begin{aligned}
\dot{x} &= \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x^y (y' - y) & \mathbb{R}^{\mathcal{E}} &\rightsquigarrow \mathbb{R}^d, \\
&= Y \circ A_{\kappa} \circ \Psi(x) & \mathbb{R}^{\mathcal{C}} &\rightsquigarrow (\mathbb{R}^n, e_y, y \in \mathcal{C}), \\
A_{\kappa} &= \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x_y (e_{y'} - e_y), & S &= \text{span}\{y' - y \mid y \rightarrow y'\}, \\
Y &: \mathbb{R}^{\mathcal{C}} \rightarrow \mathbb{R}^{\mathcal{E}}, Y(e_y) = y. & T &:= \text{span}\{e_{y'} - e_y \mid y \rightarrow y'\}, \\
& & L_i &= \text{Classe de liaison}.
\end{aligned}$$

$$\mathcal{C} = \bigsqcup_{i=1}^l L_i, \quad \dim S = s, \quad \dim T = n - l, \quad \delta = n - l - s.$$

$$\dim \text{Im } Y|_T = \dim S = s.$$

$$T^{\perp} = \text{span}\{e_{L_1}, \dots, e_{L_l}\}$$

Proposition

$$0 \leq \dim(\ker Y \cap \text{Im } A_{\kappa}) \leq \delta = \dim \ker Y|_T$$

Definition (Classes de Liaison forte)

La classe de liaison forte $\bar{L}(y)$ de $y \in \mathcal{C}$ est la **classe d'équivalence** donnée par la relation $y \approx y' \in \mathcal{R}$, si $y = y'$ ou si $y \Rightarrow y'$ et $y' \Rightarrow y$.

Definition (Classes de Liaison forte Terminal)

T_i est une classe de liaison forte terminal si aucun complexe $y \in T_i$ ne réagit vers un complexe en dehors de T_i . Soit t le nombre de Classes de Liaison forte Terminal.

Definition (relation d'ordre partiel)

$\bar{L}(y) \leq \bar{L}(y')$ si $y \Rightarrow y'$.

Definition (Classes de Liaison forte)

La classe de liaison forte $\bar{L}(y)$ de $y \in \mathcal{C}$ est la **classe d'équivalence** donnée par la relation $y \approx y' \in \mathcal{R}$, si $y = y'$ ou si $y \Rightarrow y'$ et $y' \Rightarrow y$.

Definition (Classes de Liaison forte Terminal)

T_i est une classe de liaison forte terminal si aucun complexe $y \in T_i$ ne réagit vers un complexe en dehors de T_i . Soit t le nombre de Classes de Liaison forte Terminal.

Definition (relation d'ordre partiel)

$\bar{L}(y) \leq \bar{L}(y')$ si $y \Rightarrow y'$.

Proposition

$\ker A_\kappa = \text{span}\{\chi_1, \dots, \chi_t\}$, où $\chi_i \geq 0$, et $\text{supp}(\chi_i) = T_i$

Proposition

$\ker A_\kappa = \text{span}\{\chi_1, \dots, \chi_t\}$, où $\chi_i \geq 0$, et $\text{supp}(\chi_i) = T_i$

Démonstration (dans le cas faiblement réversible.)

A_κ est diagonale par bloc, et chaque bloc A_i s'écrit

$$A_i = \Delta_i - \text{diag}(\mathbf{1}^T \Delta_i),$$

où $\Delta_i \geq 0$ s'annule sur la diagonale. Tout élément z de $\ker A_\kappa$ doit alors vérifier, sur chaque classe de liaison forte (terminale)

$$\text{diag}(\mathbf{1}^T \Delta_i)^{-1} \Delta_i z(i) = z(i).$$

On conclue par Perron-Frobenius que

$$\exists! \chi_i \geq 0, \text{supp}(\chi_i) = T_i \text{ tel que } z(i) = \lambda_i \chi_i, \lambda_i \in \mathbb{R}.$$



Point fixe $A_\kappa \Psi(x) = 0$

Proposition

$\ker A_\kappa = \text{span}\{\chi_1, \dots, \chi_t\}$, où $\chi_i \geq 0$, et $\text{supp}(\chi_i) = T_i$

Corollary

*Si $\exists x \in R_{>0}^d$ tel que $A_\kappa \Psi(x) = 0$ alors $\mathcal{R}$ est faiblement réversible.
De plus, $\mathcal{R}$ est faiblement réversible ssi il existe un vecteur strictement positif dans $\ker A_\kappa$.*

Point fixe $A_{\kappa}\Psi(x) = 0$

Proposition

Soit $Z = \{x \in R_{>0}^d, A_{\kappa}\Psi(x) = 0\}$. Soit $Z = \emptyset$, soit $\ln Z = \ln(x) + S^{\perp}$. Dans ce dernier cas, Z rencontre chaque classe de compatibilité $S_x = (x + S) \cap \mathbb{R}_+^d$ une et une seule fois.

Point fixe $A_{\kappa}\Psi(x) = 0$

Proposition

Soit $Z = \{x \in R_{>0}^d, A_{\kappa}\Psi(x) = 0\}$. Soit $Z = \emptyset$, soit $\ln Z = \ln(x) + S^{\perp}$. Dans ce dernier cas, Z rencontre chaque classe de compatibilité $S_x = (x + S) \cap \mathbb{R}_+^d$ une et une seule fois.

Démonstration.

Let $x^* \in Z$. Then $\Psi(x^*) = \sum_{i=1}^l \lambda_i(x^*) \chi_i = \sum_{i=1}^l \sum_{y \in L_i} (x^*)^y e_y$. which implies that, for all $i = 1, \dots, l$,

$$\sum_{y \in L_i} (x^*)^y e_y = \lambda_i(x^*) \chi_i, \implies \frac{(x^*)^y}{\lambda_i(x^*)} = \frac{x^y}{\lambda_i(x)}, \quad \forall x \in Z, \forall y \in L_i.$$

Thus, $\frac{x^y}{(x^*)^y}$ is constant on each linkage class. Note that,

$\ln\left(\frac{x^y}{(x^*)^y}\right) = \langle y, \ln(x) - \ln(x^*) \rangle$, so that, $\forall y \rightarrow y'$, we have

$$\langle y' - y, \ln(x) - \ln(x^*) \rangle = 0.$$

Then, $Z = \{x^* e^u, u \in S^{\perp}\}$ and we conclude using Hahn-Banach...



Point fixe $A_\kappa \Psi(x) = 0$

Proposition

Si $Z \neq \emptyset$, $x^ \in Z$, alors tout point fixe positif vérifie $A_\kappa \Psi(x) = 0$,
et $f(x) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x^y (y' - y)$ vérifie*

$$\langle f(x), \ln(x) - \ln(x^*) \rangle \leq 0,$$

avec égalité si, et seulement si, $x \in Z$.

Point fixe $A_\kappa \Psi(x) = 0$

Proposition

Si $Z \neq \emptyset$, $x^* \in Z$, alors tout point fixe positif vérifie $A_\kappa \Psi(x) = 0$, et $f(x) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x^y (y' - y)$ vérifie

$$\langle f(x), \ln(x) - \ln(x^*) \rangle \leq 0,$$

avec égalité si, et seulement si, $x \in Z$.

Démonstration.

For $x > 0$, we define $u := \ln(x) - \ln(x^*)$. Thus, $x^y = e^{\langle y, u + \ln(x^*) \rangle}$, and

$$f(x) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x^y (y' - y) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} (x^*)^y e^{\langle y, u \rangle} (y' - y),$$

Thus, by convexity, (with equality iff $\langle y' - y, u \rangle = 0$ for any $y \rightarrow y'$)

$$\langle f(x), u \rangle = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} (x^*)^y e^{\langle y, u \rangle} (\langle y', u \rangle - \langle y, u \rangle) \leq$$

$$\sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} (x^*)^y (e^{\langle y', u \rangle} - e^{\langle y, u \rangle}) \leq$$

$$\langle \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} (x^*)^y (e_{y'} - e_y), \sum_{y \in \mathcal{C}} e^{\langle y, u \rangle} e_y \rangle = 0.$$



Point fixe $A_\kappa \Psi(x) = 0$

Proposition

Si $Z \neq \emptyset$, $x^ \in Z$, alors tout point fixe positif vérifie $A_\kappa \Psi(x) = 0$, et $f(x) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{y \rightarrow y'} x^y (y' - y)$ vérifie*

$$\langle f(x), \ln(x) - \ln(x^*) \rangle \leq 0,$$

avec égalité si, et seulement si, $x \in Z$.

Corollary

$h(x) = \langle x \ln(x) - x - x \ln(x^) + x^*, \mathbf{1} \rangle$ est une fonction de Lyapounov stricte pour x^* (dans S_{x^*}).*

Proposition

Si $\mathcal{R}$ a une déficience nulle, alors $\exists x \in Z$ si, et seulement si, $\mathcal{R}$ est faiblement réversible.

Proposition

Si $\mathcal{R}$ a une déficience nulle, alors $\exists x \in Z$ si, et seulement si, $\mathcal{R}$ est faiblement réversible.

Si

$$\ln(\ker A_{\kappa})^+ \cap \operatorname{Im} Y^T \neq \emptyset, \quad (1)$$

alors $Z \neq \emptyset$ ($Y^T \ln(z) = \ln(\Psi(z))$).

Proposition

Si $\mathcal{R}$ a une déficience nulle, alors $\exists x \in Z$ si, et seulement si, $\mathcal{R}$ est faiblement réversible.

Si

$$\ln(\ker A_\kappa)^+ \cap \operatorname{Im} Y^T \neq \emptyset, \quad (1)$$

alors $Z \neq \emptyset$ ($Y^T \ln(z) = \ln(\Psi(z))$).

Or on montre que $\ln(\ker A_\kappa)^+$ est un espace affine parallèle à $\operatorname{span}\{e_{T_1}, \dots, e_{T_t}\}$. Soit

$$U = \operatorname{Im} Y^T + \operatorname{span}\{e_{T_1}, \dots, e_{T_t}\},$$

alors, soit $\ln(\ker A_\kappa)^+ \cap U = \emptyset$, soit $\ln(\ker A_\kappa)^+ \subseteq U$. Dans ce dernier cas, Eq (1) est vrai.

Existence de points fixes

Proposition

Si $\mathcal{R}$ a une déficience nulle, alors $\exists x \in Z$ si, et seulement si, $\mathcal{R}$ est faiblement réversible.

Si

$$\ln(\ker A_\kappa)^+ \cap \operatorname{Im} Y^T \neq \emptyset, \quad (1)$$

alors $Z \neq \emptyset$ ($Y^T \ln(z) = \ln(\Psi(z))$).

Or on montre que $\ln(\ker A_\kappa)^+$ est un espace affine parallèle à $\operatorname{span}\{e_{T_1}, \dots, e_{T_t}\}$. Soit

$$U = \operatorname{Im} Y^T + \operatorname{span}\{e_{T_1}, \dots, e_{T_t}\},$$

Pour $\mathcal{R}$ faiblement réversible,

$$T^\perp = \operatorname{span}\{e_{T_1}, \dots, e_{T_t}\}, \quad T = \operatorname{Im} A_\kappa.$$

et si $\delta = 0$, alors

$$U = \ker(Y)^\perp + (\operatorname{Im} A_\kappa)^\perp = (\ker(Y) \cap \operatorname{Im} A_\kappa)^\perp = \mathbb{R}^n$$

Outline

La biologie des systèmes

Le formalisme des réseaux de réactions chimiques

Les objectifs de la théorie des réseaux de réactions chimiques

Théorème de la déficience 0

Identifiabilité

Exemple "d'application"

Quelques éléments de preuves

Résumé

Théorème de la déficience 0

Theorem (Horn and Jackson)

Si il existe un point d'équilibre des complexes $x_ \in \mathbb{R}_{>0}^d$ (tel que $A_\kappa(\Psi(x_*)) = 0$), alors*

- ▶ *Il n'existe pas de point fixe $x_* \in \mathbb{R}_{>0}^d$ tel que $A_\kappa(\Psi(x_*)) \neq 0$.*
- ▶ *Le réseau est faiblement réversible.*
- ▶ *Chaque classe de compatibilité stoechiométrique a exactement un point fixe positif (tel que $A_\kappa(\Psi(x_*)) = 0$).*
- ▶ *Un tel point fixe est localement asymptotiquement stable.*

Theorem (Deficiency Zero Theorem - Feinberg)

Si le réseau a une déficience nulle, alors il a un point fixe $x_ \in \mathbb{R}_{>0}^d$ tel que $A_\kappa(\Psi(x_*)) = 0$ si, et seulement si, il est faiblement réversible.*

More on weak-reversibility and non-zero deficiency

We then have a complete characterization of zero-deficiency network

Theorem (Feinberg, 1987)

Let $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ be a zero-deficiency chemical reaction network. Then

- a If the network is not weakly-reversible, then there exists no positive equilibria*
- b If the network is weakly-reversible, then there exists a unique positive equilibrium within each stoichiometric compatibility class (which is asymptotically stable).*

More on weak-reversibility and non-zero deficiency

Weakly-reversible non-zero deficiency network are somehow more intricate

Theorem (Horn, 1972)

Let $x \in \mathbb{R}_{>0}^d$ be some positive concentration of the species space of a given weakly reversible chemical reaction network $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$.

Then the following hold :

- a There exists a set of reaction rates κ such that $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R}, \kappa)$ is complex balanced and for which x is an equilibrium concentration.*
- b In addition, if the network has non-zero deficiency, there is a set of reaction rates κ such that $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R}, \kappa)$ is not complex balanced and for which x is an equilibrium concentration.*

Théorème de la déficience 0 – stochastique

Réciproque ? Si l'on a une distribution stationnaire sur une composante irréductible Γ du type

$$\pi_{\Gamma}(x) = M_{\Gamma}^c \prod_{i=1}^d \frac{c_i^{x_i}}{x_i!}, \quad x \in \Gamma, \quad (2)$$

que peut-on dire sur $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$?

Theorem (Cappelletti and Wiuf, 2016)

Soit un réseau $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$ tel que $\mathbb{N}^d$ est l'union de composantes irréductibles, sauf pour un nombre fini d'états. Alors, les distributions π_{Γ} sont stationnaires sur toutes les composante irréductible Γ si, et seulement si, c est un point d'équilibre des complexes pour $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$.

Théorème de la déficience 0 – stochastique

Réciproque ? Si l'on a une distribution stationnaire sur une composante irréductible Γ du type

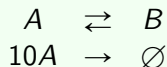
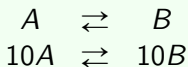
$$\pi_{\Gamma}(x) = M_{\Gamma}^c \prod_{i=1}^d \frac{c_i^{x_i}}{x_i!}, \quad x \in \Gamma, \quad (2)$$

que peut-on dire sur $(\mathcal{E}, \mathcal{C}, \mathcal{R})$?

On peut avoir des distributions stationnaires de type (2) sur certaines composantes irréductibles sans que le réseau soit faiblement réversible et/ou $\delta = 0$.

Exemple

Sur $\Gamma_{\theta} = \{x_1 + x_2 = \theta\}$, pour $\theta < 10$, ces deux réseaux ont une distribution de type (2)



The poster features a large, colorful DNA double helix on the left side, with segments in red, orange, yellow, green, blue, and purple. The background is a blue grid with a white diagonal band, resembling a heatmap or a genomic map. At the top, the title is in green, and the date is in blue. The speakers' names and affiliations are listed in white and blue text. Logos of the organizing institutions are at the bottom.

Modélisation Stochastique et Analyse Statistique de l'Expression Génétique

Jeudi 5 janvier 2017

Poitiers, LMA, Futuroscope

Alice Cleynen
(IMAG, Montpellier)

Melina Gallopin
(I2BC, Orsay)

Ahmed Moussa
(ENSA, Tanger)

Eugenio Cinquemani
(INRIA, Grenoble)

Renaud Dessalles
(INRIA, Paris/INRA Jouy-en-Josas)

Ulysse Herbach
(LBMC, ENS Lyon)

Aurélien Tréfiar
(INRA, Nouzilly)

Inscription gratuite sur wiki-math.univ-mly.fr/pdmp

ANR

Université de Poitiers

UNIVERSITÉ de Poitiers

Université de Poitiers

LMA

MIAS

INRA