

Quasistationarité, Quasiéquilibre et contractions de graphe

O.Radulescu

December 1, 2004

Réduction de modèles

- **Buts :**

- moins de variables, moins de paramètres
- réduire le temps de calculs (limites de nos machines)
- plus de transparence (limites de nos cerveaux)
- hiérarchies de modèles de complexité décroissante

- **Méthodes basées sur des perturbations singulières :**

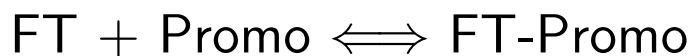
- quasistationarité, quasiéquilibre,
- CSP (computational singular perturbations) en théorie de la combustion,
- variété invariante.

Réseaux de réactions bio-chimiques

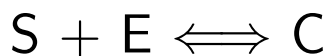
En principe tout processus dans le fonctionnement des réseaux génétiques ou métaboliques peut se décrire comme un ensemble de réactions bio-chimiques.

Exemples:

la transcription :

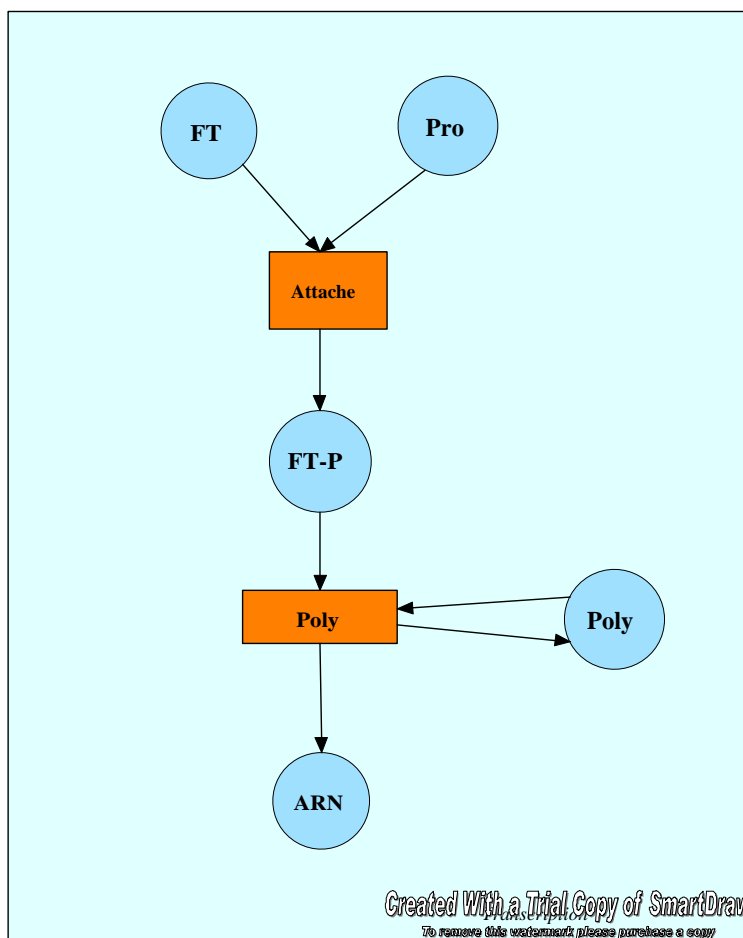


réaction enzymatique (mécanisme Michaelis-Menten)



Représentation de réactions par des graphes bipartites

2 types de noeuds = molécules, réactions



Dynamique

$X \in \mathbb{R}^n$ = vecteur des concentrations

$V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ vitesses des réactions

$S : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ matrice à coefficients entiers :
matrice stoechiométrique.

$$\frac{dX}{dt} = SV(X) = \sum_{i=1}^m S^i V_i(X)$$

Mécanisme réduit :

$$\frac{d\tilde{X}}{dt} = \tilde{S}\tilde{V}(\tilde{X}) = \sum_{i=1}^r \tilde{S}^i \tilde{V}_i(\tilde{X})$$

$$\tilde{X} \in \mathbb{R}^p$$

$$p < n, r < m$$

\tilde{X} sont obtenues à partir de X par élimination
et/ou regroupement.

\tilde{V} sont obtenues à partir de V

Perturbations singulières

$$\left. \begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= f(X, Y) \\ \epsilon \frac{dY}{dy} &= g(X, Y) \end{aligned} \right\} S_\epsilon$$

X variable lente, Y variable rapide

Système réduit :

$$\left. \begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= f(X, Y) \\ 0 &= g(X, Y) \end{aligned} \right\} S_0$$

Si sur $g(X, Y) = 0$, $\frac{\partial g}{\partial Y} < 0$, alors les trajectoires de S_0 sont une bonne approximation pour les trajectoires des S_ϵ sur un intervalle. Il est néanmoins possible que les trajectoires de S_ϵ s'éloignent de $g(X, Y) = 0$ aux points critiques $\frac{\partial g}{\partial Y} = 0$.

$\mathcal{M} = \{g(X, Y) = 0\}$: variété lente

\mathcal{M}_ϵ : variété invariante. son existence est prouvée en théorie géométrique des perturbations singulières (Fenichel). Des bouts de la variété lente sont à distance ϵ de la variété invariante.

Détection des variables rapides

$$\frac{dX}{dt} = SV(X)$$

$J = S\nabla V = \sum_i \lambda_i \Pi_i$ décomposition spectrale du jacobien, Π_i projecteurs.

$$\lambda_1 < \lambda_2 < \dots < \lambda_n < 0$$

échelles de temps bien séparées:

$$\tau_1 < \tau_2 < \dots < \tau_n; \tau_k \ll \tau_{k+1}$$

Alors $\Pi = \sum_{i=1}^k \Pi_i$ approche le projecteur sur le plan rapide (transverse à la variété lente).

Quasistationarité

Certaines molécules sont produites rapidement et immédiatement consommées

- en combustion, radicaux
- en métabolisme, complexes enzyme/substrat
- en réseaux génétiques?

Pour les détecter on peut définir un indice qui représente l'angle entre le plan rapide et la direction de la molécule i :

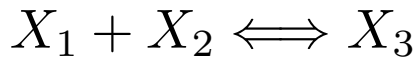
$$\cos^2\theta_i = \Pi_{ii}$$

Les molécules rapides sont quasistationnaires :

$$(SV(X))_i = 0$$

Quasiéquilibre

Certaines réactions sont beaucoup plus rapides que les autres.



$$V(X) = k_f X_1 X_2 - k_b X_3$$

k_f, k_b importants

les détecter on peut définir un indice qui représente l'angle entre le plan rapide et le vecteur stoechiométrique S^j :

$$\cos^2 \theta_j = \langle S^j, \Pi S^j \rangle / \langle S^j, S^j \rangle$$

Les réactions rapides sont au quasiéquilibre :

$$V_j(X) = 0$$

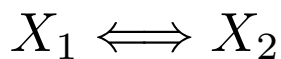
Quasiéquilibre et contractions de graphe

La présence de toute réaction rapide diminue de 1 le nombre des réactions (on élimine cette réaction) et de 1 le nombre des molécules.

On remplace les n_j concentrations de réactants ou produits de la réaction j par $n_j - 1$ des combinaisons linéaires de concentrations qui forment une base dans le sous-espace des combinaisons conservées par la réaction j .

X est conservé par S^j ssi $\langle X, S^j \rangle = 0$.

Exemple :



Réduction $(X_1, X_2) \rightarrow X_1 + X_2$

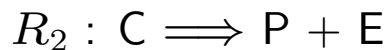
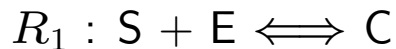
Quasistationarité et contractions de graphe

La présence de toute molécule rapide diminue de 1 le nombre des molécules (on élimine cette molécule) et de 1 le nombre de réactions.

On remplace les m_i réactions qui consomment ou produisent la molécule i par des combinaisons linéaires des vecteurs stoechio qui forment une base dans l'espace des réactions qui conservent i .

i est conservé par un vecteur stoechio S ssi $S_i = 0$.

Exemple :



C est rapide.

Réduction $(R_1, R_2, R_3) \rightarrow (R_1 + R_2, R_3)$, i.e. $S \implies P$,
 $P \implies$

Lois de conservation

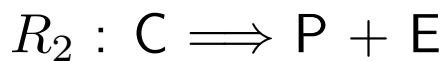
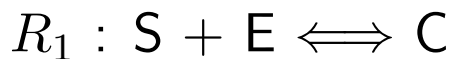
Une forme linéaire $B \in \mathbb{R}^{n*}$ est une loi de conservation ssi $BS = 0$.

En effet $\frac{d\langle B, X \rangle}{dt} = BSV(X) = 0$ est conservée.

Une loi de conservation permet d'éliminer une concentration par :

$$\langle B, X \rangle = \text{const.}$$

Exemple :



Il y a une loi de conservation $E + C = \text{const.}$, ce qui avec $V_2 = 0$ permet dans le mécanisme réduit d'écrire la vitesse de R_1 en fonction de S .

A faire

- Analyse des cas de recouvrement des contractions
- Application de la méthode au module de signalisation de NFkB