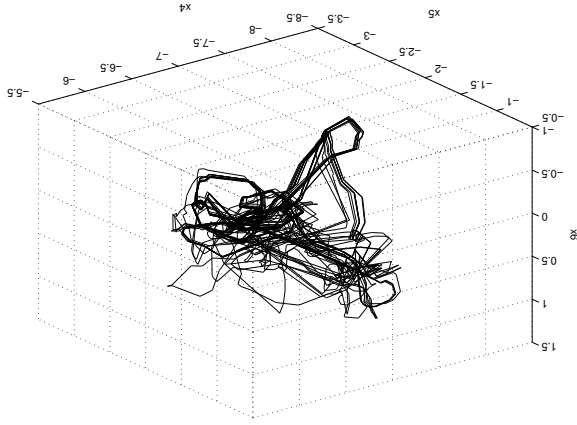


Etienne Farcot
Directeur de thèse : Jean Della Dora
Laboratoire LMC-IMAG



Réseaux de régulation génétique affines par morceaux

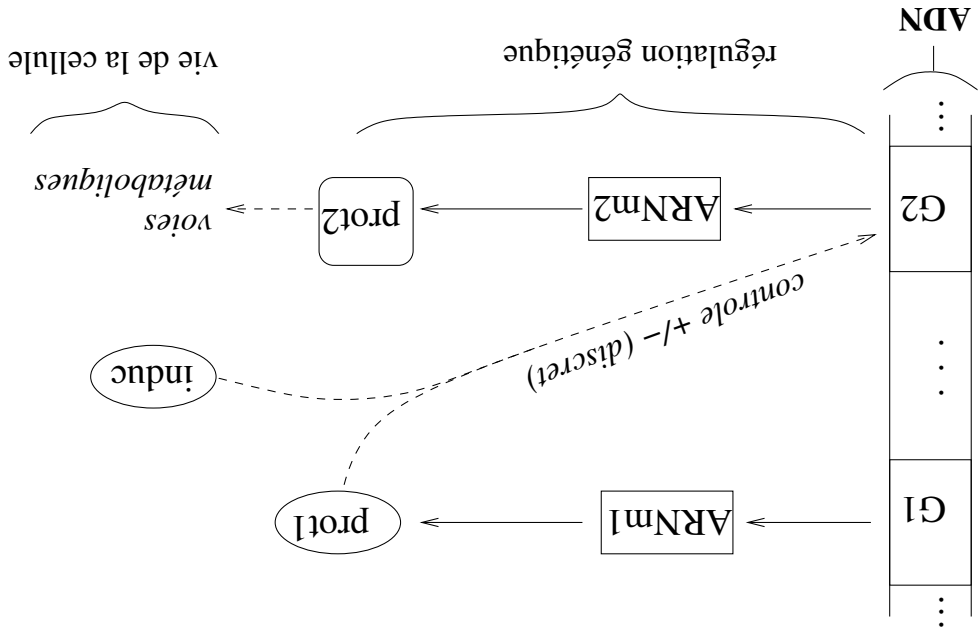
EJCACF 2004 - 2 avril 2004

Réseaux génétiques affines par morceaux

PLAN

1. phénomène biologique, principe de modélisation
2. le modèle affine par morceaux
3. dynamique, algorithme de simulation
4. cycles limites
5. conclusion, perspectives

1. phénomène biologique, principe de modélisation



2 échelles de temps nettement différentes : }
 régulation → rapide
 métabolisme → lent

Grand nombre de variables (de gènes)

vecteur des niveaux d'expression ≡ état du système

$$\mathcal{E} \in (x_1 \dots x_n) = x$$

2. le modèle affine par morceaux

$x \in [0, 1]^n$: vecteur de concentrations (en ARNm) pour les gènes 1 à n

Chaque concentration x_i a une valeur :

- déterminée par l'ensemble du réseau (régulation)
- diminuant linéairement (dégradation)

D'où la formulation :

$$\frac{dx}{dt} = \Gamma(x) - \Lambda x$$

Γ : vecteur des taux de production, constant par morceaux
 Λ : taux de dégradation, matrice diagonale constante

Γ par morceaux \iff pavage de $[0, 1]^n$:

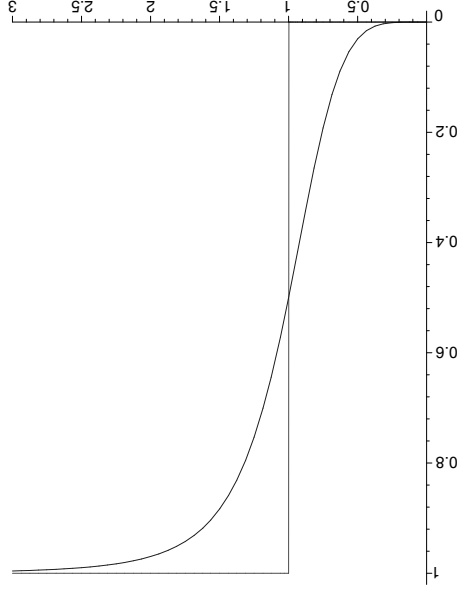
$\Theta_i = \{\theta_{ij} \mid j = 0 \dots p_i\}$ seuils selon la direction i

Hill : approché par Heaviside

$$H_- - 1 = H_+$$

$$\frac{x^n + \theta}{x^n} = H_+(x, \theta)$$

Où $H_+(x, \theta)$ fonction de Hill :



$$z(x) = (z_{11}, \dots, z_{1p_1}, \dots, z_{n1}, \dots, z_{np_n}), \quad z_{ij} = H_{\pm}(x_i, \theta_{ij})$$

avec pour chaque composante de P : un polynôme à $\sum_i p_i$ indéterminées,

$$\Gamma(x) = P(z(x))$$

Explication : la description est plus réaliste pour

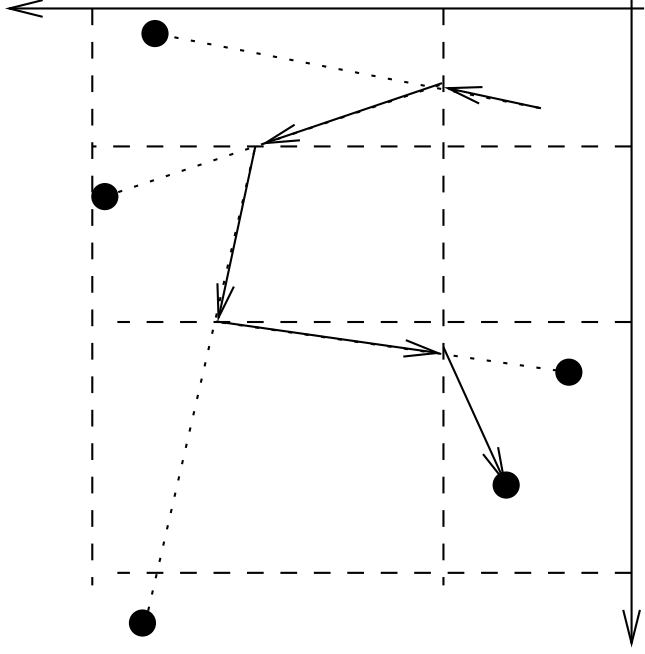
2. le modèle affine par morceaux (bis)

3. Dynamique, algorithme de simulation

Dans une boîte B_j , évolution simple :

$$x(t) = f + e^{-\lambda t}(x - f)$$

Principe de simulation (dans \mathbb{R}^2) :



ou

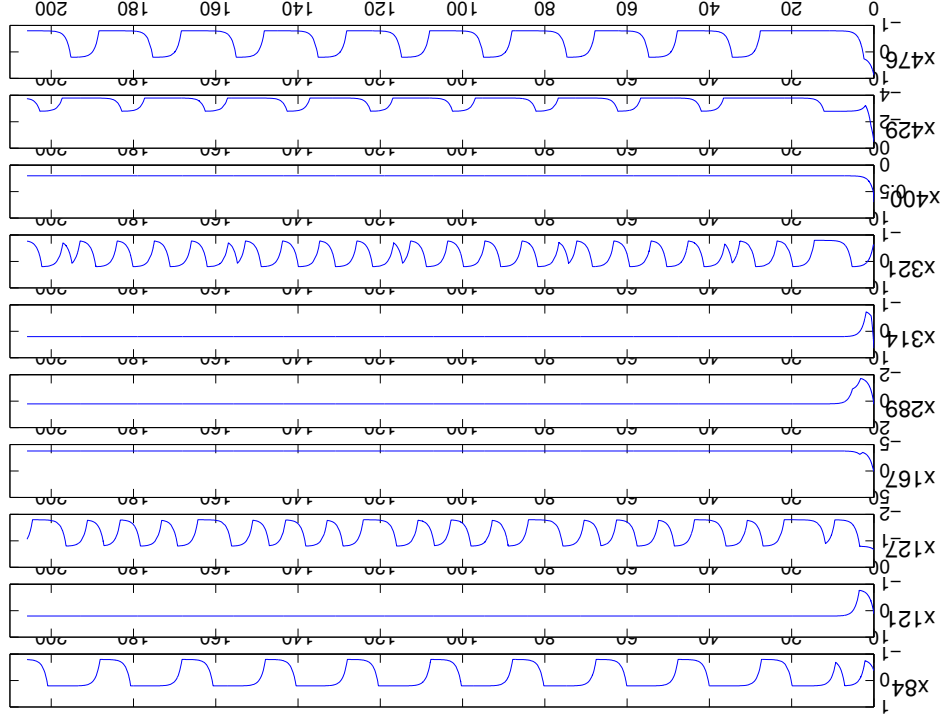
$$f = \left(\frac{\gamma_i}{\lambda_i} \right)_{i=1..n} \quad : \quad \text{''point focal''}$$

Application de transition entre hyperplans
seuils :

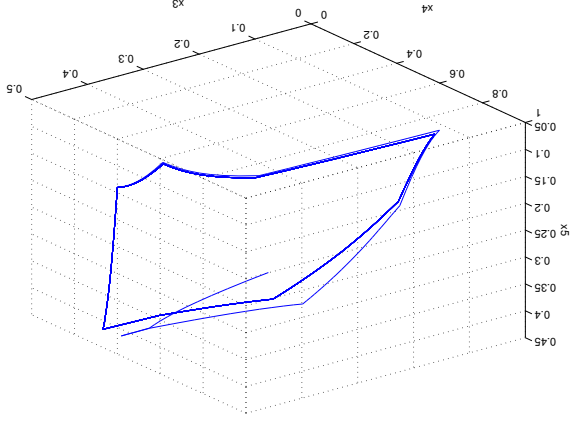
$$Mx = f + \alpha(x)(f - x)$$

3. Dynamique, algorithme de simulation

Avec l'algorithme simple précédent : "grands" réseaux facilement simulés :
Profil temporel de chaque variable

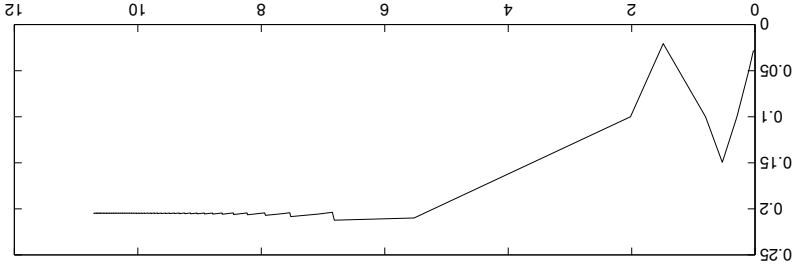


Projections en dimension 2 ou 3

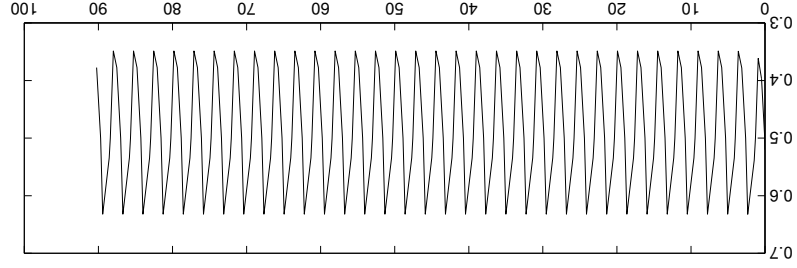


3. Dynamique, algorithme de simulation

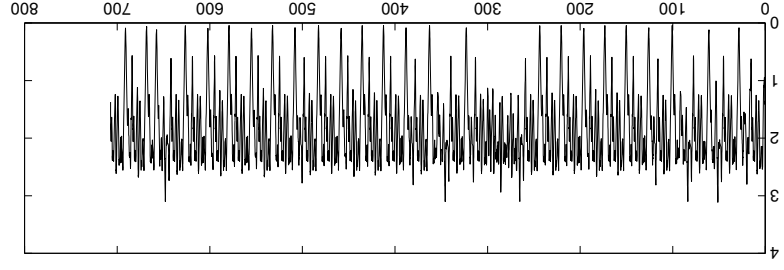
Trois types d'attracteurs :



cycles limites → nécessite simulations



chaos → plus difficile à caractériser



4. Cycles limites

On se place dans le cadre restreint : $\forall i, p_i = 1$
 → un seul seuil par variable, qu'on ramène à 0 par translation

L'application de transition s'écrit dans le cas général :

$$Mx = f + \frac{f_i - \theta_i}{f_i - x_i} (x - f) \quad i \text{ direction de sortie, } \theta_i \text{ seuil franchi}$$

On a donc ici :

$$Mx_j = \frac{f_i x_j - f_j x_i}{f_i - x_i}$$

$$Mx = \frac{Ax}{1 + \psi^t x}$$

Où

$$\psi = [0 \dots \dots \frac{f_i}{-1} \dots \dots 0] = \frac{f_i}{-1} \mathbf{e}_i$$

4. Cycles limite

cycle limite $\Leftrightarrow [Mx = x \text{ et } x \in C]$

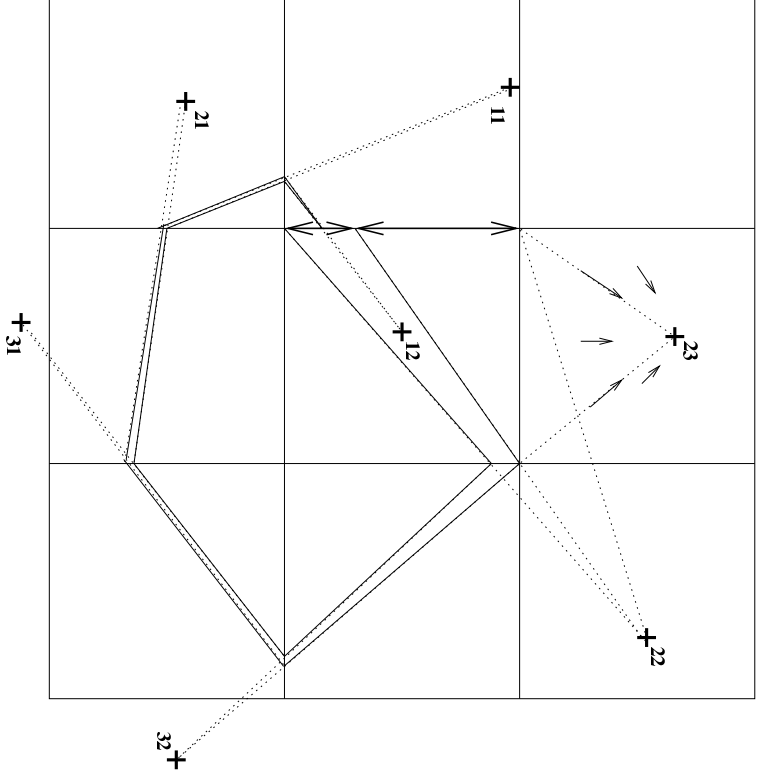
Alors :

Où $B \in \mathbb{R}^{n-1 \times n-1}$; $\Psi \in \mathbb{R}^{n-1}$

$$Mx = \mathcal{M}_T \dots \mathcal{M}_1 x = \frac{1 + \Psi^t x}{Bx}$$

Même forme pour un cycle de longueur L :

Avec C cône dans l'espace des phases :



4. Cycles limites

Les points fixes de \mathbb{M} et les \vec{v}_p de B sont reliés :

$$\exists x \in C, \mathbb{M}x = x \iff \vec{v}_p \text{ de } B \text{ de vp } \lambda > 1$$

Résultat de stabilité :

y_i^* point fixe de \mathbb{M} , de vp associée λ_i est :

- asympt^t stable si $\forall j \neq i, \lambda_i < |\lambda_j|$
" λ_i unique vp dominante "

- stable si λ_i dominante et $\exists j \neq i, \lambda_i = |\lambda_j|$

- instable sinon

Ces résultats (et d'autres) dans un article assez complet¹
1. R. Edwards, Physica D 146:165-199 (2000)

5. Conclusion

Malgré une formulation simple, modèle complexe à étudier

Quelques aspects :

- modèle purement discret sous-jacent
- solutions au sens de Filippov
- rôle de la structure (graphe) des interactions
- lien avec réseaux de neurones formels