Modèle spatial stochastique multi-échelle de dynamique des réseaux de régulation de gènes

MAC JUGAL NGUEPEDJA NANKEP

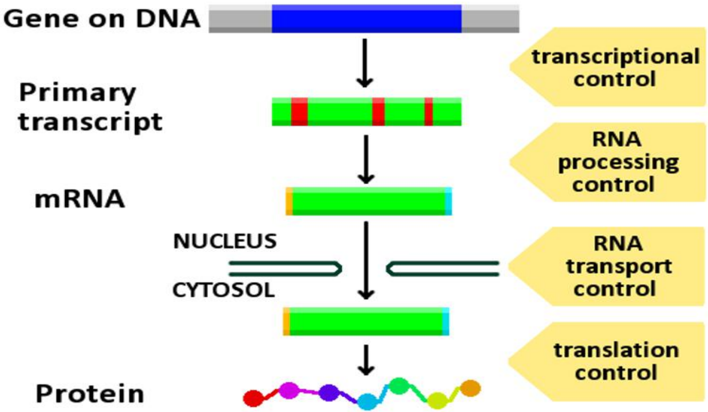
IRMAR-ENS Rennes

Directeur: ARNAUD DEBUSSCHE

École de physique des Houches, 19/04/2016

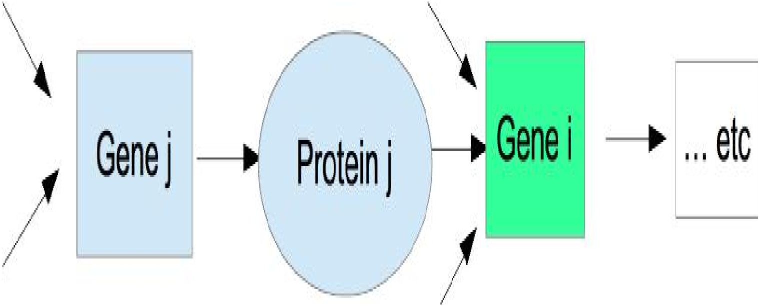
Motivations biologiques

- Gène et protéine



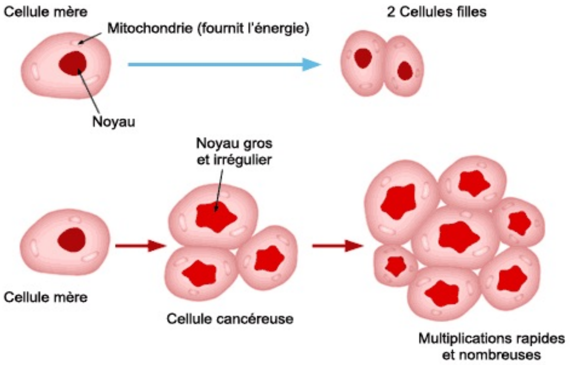
Motivations biologiques

- Gène et protéine
- Un réseau de régulation que l'on veut comprendre



Motivations biologiques

- Gène et protéine
- Un réseau de régulation que l'on veut comprendre
- Une motivation : le cancer



Formalisation mathématique

La cellule, un système de particules en intéraction

- Des espèces chimiques $i = 1, \cdots, M$.
- $X_i(t) =$ nombre de molécules de l'espèce i à l'instant t.
- $X(t) = (X_i(t))_i \in \mathbb{N}^M$ vecteur composition moléculaire.
- $r \in \Re$ se produit au taux $\lambda_r(X(t))$ et $X(t+) := X(t) + \gamma_r$, $\gamma_r \in \mathbb{Z}^M$.

Objectif (on prendra $M = 2$)

Décrire l'évolution de la composition moléculaire d'une cellule pour des tailles de population (nombre total de molécules) grandes.

Classification des modèles

Trois critères :

1. **L'homogénéité** :
    - Modèle global ou homogène
      [T. G. Kurtz[6, 5]]
    - Modèle local ou spatial
      [Arnold et Theodosopolu[1], P. Kotelenez[8, 7], D. Blount[2, 3]]

Classification des modèles

Trois critères :

1. **L'homogénéité** :
   - Modèle global ou homogène
     [T. G. Kurtz[6, 5]]
   - Modèle local ou spatial
     [Arnold et Theodosopolu[1], P. Kotelenez[8, 7], D. Blount[2, 3]]
2. **Le bruit** :
   - Modèle déterministe (concentrations)
   - Modèle stochastique (proportions)

Classification des modèles

Trois critères :

1. **L'homogénéité** :
   - Modèle global ou homogène
     [T. G. Kurtz[6, 5]]
   - Modèle local ou spatial
     [Arnold et Theodosopolu[1], P. Kotelenez[8, 7], D. Blount[2, 3]]

2. **Le bruit** :
   - Modèle déterministe (concentrations)
   - Modèle stochastique (proportions)

3. **Les échelles** (de tailles de populations) :
   - Modèle à une échelle (La plupart)
   - Modèle multi-échelle
     [A. Crudu, A. Debussche, A. Muller, O. Radulescu[4]]

Modèle homogène déterministe uni-échelle

- $\mu :=$ volume total du système.
- $x = \dfrac{X}{\mu} \in \mathbb{R}^2$.
- Remise à échelle : $\gamma'_r := \dfrac{\gamma_r}{\mu}$ et $\lambda_r(X) = \mu \lambda'_r(x)$.

Le modèle

$x = x(t)$ est solution d'une EDO [a]

$$\frac{dx}{dt} = F(x), \quad \text{où} \quad F(x) = \sum_{r \in \Re} \gamma'_r \lambda'_r(x) \ \ \text{(débit)}.$$

Générateur infinitésimal : $A\varphi(x) = D\varphi(x) \cdot F(x)$.

a. Équation Différentielle Ordinaire

Modèle homogène stochastique uni-échelle

- $\mu :=$ ordre de grandeur du nombre total de molécules.
- $x^{\mu} := \dfrac{X}{\mu} \in \mathbb{R}^2$ (proportion).
- Remise à échelle (γ_r, λ_r).

Modèle homogène stochastique uni-échelle

Générateur infinitésimal

$x^{\mu} = (x^{\mu}(t))_t$ est un PMS à valeur dans $\mathbb{R}^2$, de générateur

$$A^{\mu}\varphi(x) = \sum_{r \in \Re} \left[\varphi\left(x + \frac{\gamma_r}{\mu} \right) - \varphi(x) \right] \mu \lambda_r(x),$$

Un DL de φ : $\varphi\left(x + \frac{\gamma_r}{\mu} \right) - \varphi(x) = D\varphi(x) \cdot \mu\lambda_r(x) + o\left(\frac{1}{\mu} \right)$.

Limite fluide (LGN), $\mu \to \infty$

$A^{\infty}\varphi(x) = D\varphi(x) \cdot F(x) = A\varphi(x)$.

Modèle homogène stochastique multi-échelle

- $X = (X_C, X_D) \in \mathbb{N}^2$, avec $X_C \approx \mu$ tandis que $X_D \approx 1$.
- $x_C^\mu := \dfrac{X_C}{\mu}$, $X_D^\mu := X_D$ et $x^\mu := (x_C^\mu, X_D^\mu) \in \mathbb{R} \times \mathbb{N}$.
- $\gamma_r := \left(\dfrac{\gamma_r^C}{\mu}, \gamma_r^D\right)$ et $\mu\lambda_r(x_C)$, $\mu\lambda_r(x_C, X_D)$, $\lambda_r(x_C, X_D)$, $\lambda_r(X_D)$.

Modèle homogène stochastique multi-échelle

1. **Générateur infinitésimal**

$$A_\mu\varphi(x_C,X_D)=\sum_{r\in\Re_C}\left[\varphi\left(x_C+\frac{\gamma_r^C}{\mu},X_D\right)-\varphi(x_C,X_D)\right]\mu\lambda_r(x_C)$$
$$+\sum_{r\in\Re_{DC}}\left[\varphi\left(x_C+\frac{\gamma_r^C}{\mu},X_D+\gamma_r^D\right)-\varphi(x_C,X_D)\right]\mu\lambda_r(x_C,X_D)$$
$$+\sum_{r\in\Re_D}\left[\varphi\left(x_C,X_D+\gamma_r^D\right)-\varphi(x_C,X_D)\right]\lambda_r(X_D).$$

Modèle homogène stochastique multi-échelle

1. **Générateur infinitésimal**

$$A_\mu \varphi(x_C, X_D) = \sum_{r\in\Re_C} \left[\varphi\left(x_C + \frac{\gamma_r^C}{\mu}, X_D\right) - \varphi(x_C, X_D)\right] \mu\lambda_r(x_C)$$
$$+ \sum_{r\in\Re_{DC}} \left[\varphi\left(x_C + \frac{\gamma_r^C}{\mu}, X_D + \gamma_r^D\right) - \varphi(x_C, X_D)\right] \mu\lambda_r(x_C, X_D)$$
$$+ \sum_{r\in\Re_D} \left[\varphi\left(x_C, X_D + \gamma_r^D\right) - \varphi(x_C, X_D)\right] \lambda_r(X_D).$$

2. **Limite hybride (PDMP)**

$$A_\infty \varphi(x_C, X_D) = \nabla_{x_C}\varphi(x_C, X_D) \cdot \left(\sum_{r\in\Re_C} \gamma_r^C \lambda_r(x_C) + \sum_{r\in\Re_{DC}} \gamma_r^C \lambda_r(x_C, X_D)\right)$$
$$+ \sum_{r\in\Re_D} \left[\varphi\left(x_C, X_D + \gamma_r^D\right) - \varphi(x_C, X_D)\right] \lambda_r(X_D).$$

Modèle spatial déterministe uni-échelle (M=1)

- $I := [0,1]$ = domaine spatial (dimension 1).
- $u(t,x) \in \mathbb{R}^2$ (concentration locale).

Équation de réaction-diffusion

$u := u(t)$ est solution de l'EDP [a]

$$\partial_t u = \Delta u + F(u),$$

avec des conditions (périodiques) au bord de I ; F est un polynôme.

Générateur infinitésimal :

$$A\varphi(u) = D\varphi(u) \cdot (\Delta u + F(x)).$$

a. Équation aux Dérivés Partielles

Modèle spatial stochastique uni-échelle ($M = 1$)

- Sites $I_j := \left] \frac{j-1}{N}, \frac{j}{N} \right]$, $1 \le j \le N$.
- $X_j^N \in \mathbb{N}$ composition moléculaire sur le site j.
- $\mu = \mu(N) =$ ordre moyen initial de la population locale.
- $U_j^N := U_j^{N,\mu} = \dfrac{X_j^N}{\mu}$ (concentration locale).

Modélisation de l'espace

Pour $t \ge 0$ et $x \in I$, on définit

$$u^N(t,x) := \sum_{j=1}^{N} U_j^N(t) \mathbb{1}_j(x), \quad \text{où} \quad \mathbb{1}_j = \mathbb{1}_{I_j}.$$

Modèle spatial stochastique uni-échelle ($M = 1$)

1. **Générateur infinitésimal :** $u^N := (u^N(t))_t$ est un PMS à valeurs dans $\mathbb{H}^N \subset L^2$, de générateur

$$A^N\varphi(u) = \sum_{j=1}^{N} \sum_{r\in\Re} \left[\varphi\left(u + \frac{\gamma_r}{\mu}\mathbb{1}_j\right) - \varphi(u)\right] \mu\lambda_r(u_j)$$
$$+ \sum_{j=1}^{N} \left[\varphi\left(u + \frac{\mathbb{1}_{j-1} - \mathbb{1}_j}{\mu}\right) + \varphi\left(u + \frac{\mathbb{1}_{j+1} - \mathbb{1}_j}{\mu}\right) - 2\varphi(u)\right] \mu N^2 u_j$$

où $u_j = [P_N u]_j := N \int_{I_j} u(x)dx$.

1. **Générateur infinitésimal :** $u^N := (u^N(t))_t$ est un PMS à valeurs dans $\mathbb{H}^N \subset L^2$, de générateur

$$A^N\varphi(u) = \sum_{j=1}^{N}\sum_{r\in\Re}\left[\varphi\left(u + \frac{\gamma_r}{\mu}\mathbb{1}_j\right) - \varphi(u)\right]\mu\lambda_r(u_j)$$
$$+\sum_{j=1}^{N}\left[\varphi\left(u + \frac{\mathbb{1}_{j-1} - \mathbb{1}_j}{\mu}\right) + \varphi\left(u + \frac{\mathbb{1}_{j+1} - \mathbb{1}_j}{\mu}\right) - 2\varphi(u)\right]\mu N^2 u_j$$

où $u_j = [P_N u]_j := N\int_{I_j} u(x)dx.$

2. **Générateur limite** $\left(u\ \ 1-\textbf{périodique},\ \ \frac{N}{\mu} \to \infty\right)$ **:**

$$A^\infty\varphi(u) = D\varphi(u)\cdot(\Delta u + F(u)), \quad \text{avec} \quad F(u) := \sum_{r\in\Re}\gamma_r\lambda_r(u).$$

Générateur infinitésimal :

$$
\begin{aligned}
&A^N\varphi(u_C, u_D) \\
&\quad = \sum_{j=1}^{N} \sum_{r\in\mathfrak{R}_C} \left[\varphi\left(u_C + \frac{\gamma_r^C}{\mu}\mathbb{1}_j, u_D\right) - \varphi(u_C, u_D)\right] \mu\lambda_r\left(u_j^C\right) \\
&\qquad + \sum_{j=1}^{N} \sum_{r\in\mathfrak{R}_{DC}} \left[\varphi\left(u_C + \frac{\gamma_r^C}{\mu}\mathbb{1}_j, u_D\right) - \varphi(u_C, u_D)\right] \mu\lambda_r\left(u_j^C, u_j^D\right) \\
&\qquad + \sum_{j=1}^{N} \sum_{r\in\mathfrak{R}_D} \left[\varphi\left(u_C, u_D + \gamma_j^{r,D}\right) - \varphi(u_C, u_D)\right] \lambda_r\left(u_j^D\right) \\
&\qquad + \sum_{j=1}^{N} \left\{\left[\varphi\left(u_C + \frac{\mathbb{1}_{j-1} - \mathbb{1}_j}{\mu}, u_D\right) - \varphi(u_C, u_D)\right] \mu N^2 u_j^C \right. \\
&\qquad\qquad \left. + \left[\varphi\left(u_C + \frac{\mathbb{1}_{j+1} - \mathbb{1}_j}{\mu}, u_D\right) - \varphi(u_C, u_D)\right] \mu N^2 u_j^C \right\}.
\end{aligned}
$$

Modèle spatial stochastique multi-échelle ($M = 2$)

$\gamma_j^{r,D} := \gamma_r^D \sum_{i=1}^{N} a_{ij}(N) \mathbb{1}_j$, avec $a_{ij}(N) = \int_{I_i} a\left(z - \frac{j}{N}\right) dz$, a régulière.

Modèle spatial stochastique multi-échelle ($M = 2$)

$\gamma_j^{r,D} := \gamma_r^D \sum_{i=1}^{N} a_{ij}(N)\mathbb{1}_j$, avec $a_{ij}(N) = \int_{I_i} a\left(z - \frac{j}{N}\right) dz$, a régulière.

- **Générateur limite** $\left(u \;\; 1-\textbf{périodique}, \;\; \frac{N}{\mu} \to 0\right)$ **:**

$$A^{\infty}\varphi(u_C, u_D) = \nabla_{u_C}\varphi(u_C, u_D) \cdot (\Delta u_C + F(u_C, u_D)) + \nabla_{u_D}\varphi(u_C, u_D) \cdot G(u_C, u_D),$$

Modèle spatial stochastique multi-échelle ($M = 2$)

- **Générateur limite** $\left(u \;\; 1-\textbf{périodique}, \;\; \frac{N}{\mu} \to 0\right)$ **:**

$$A^{\infty}\varphi(u_C, u_D) = \nabla_{u_C}\varphi(u_C, u_D)\cdot(\Delta u_C + F(u_C, u_D)) + \nabla_{u_D}\varphi(u_C, u_D)\cdot G(u_C, u_D),$$

où

$$F(u_C, u_D) = \sum_{r\in\Re_C} \gamma_r^C \lambda_r(u_C) + \sum_{r\in\Re_{DC}} \gamma_r^C \lambda_r(u_C, u_D),$$

$$G(u_C, u_D)(x) = \int_0^1 a(x-y) \sum_{r\in\Re_D} \gamma_r^D \lambda_r(u_D(y))dy.$$

- **Système limite (déterministe) :**

$$\begin{cases} \partial_t u_C = \Delta u_C + F(u_C, u_D) & \text{(EDP)} \\ \partial_t u_D = G(u_C, u_D) & (EDO). \end{cases}$$

Merci de votre attention !

Références

L. ARNOLD and M. THEODOSOPULU.
Deterministic limit of the stochastic model of chemical reactions with diffusion.
Adv. Appl. Prob., 12 :367–379, 1980.

D. J. BLOUNT.
Comparison of a stochastic model of a chemical reaction with diffusion and the deterministic model.
Ph.d., The University of Wisconsin-Madison, 1987.

D. J. BLOUNT.
Law of large numbers in the supremum norm for a chemical reaction with diffusion.
In *The Annals of Applied Probability*, volume 2, pages 131–141. Arizona State University, 1992.

A. CRUDU, A. DEBUSSCHE, A. MULLER, and O. RADULESCU.
Convergence of stochastic gene networks to hybrid piecewise deterministic processes.
The Anals of Applied Probability, 22(5) :1822–1859, 2012.

STEWART N. ETHIER and THOMAS G. KURTZ.
Markov Processes, Characterization and Convergence.
John Wiley and Sons, Inc, 1986.

T. G. KURTZ.
Limit theorems for sequences of jump markov processes approximating ordinary differential processes.
J. Appl. Prob., 8 :344–356, 1971.

KOTENELEZ P.
Gaussian approximation to the nonlinear reaction-diffusion equation.
Report 146, Universität Bremen Forschungsschwerpunkt Dynamische Systems., 1986.

KOTENELEZ P.
Law of large numbers and central limit theorem for linear chemical reactions with diffusion.
In *The Annals of Probability*, volume 14, pages 173–193. Universität Bremen, 1986.