



HAL
open science

Comprendre la signalisation cellulaire à l'aide de modèles mathématiques

Romain Yvinec

► **To cite this version:**

Romain Yvinec. Comprendre la signalisation cellulaire à l'aide de modèles mathématiques. Master. France. 2020. hal-03727337

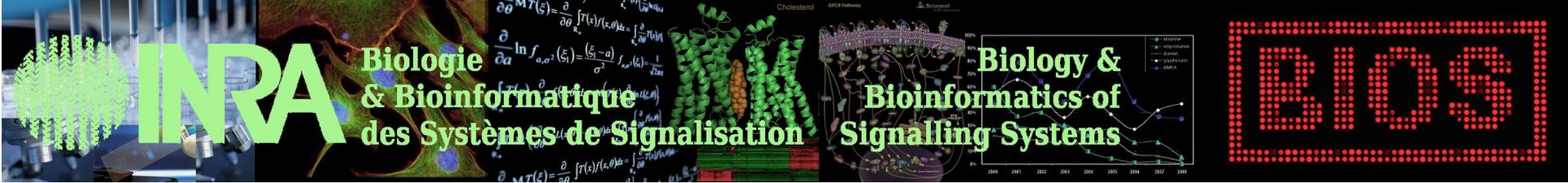
HAL Id: hal-03727337

<https://hal.inrae.fr/hal-03727337v1>

Submitted on 19 Jul 2022

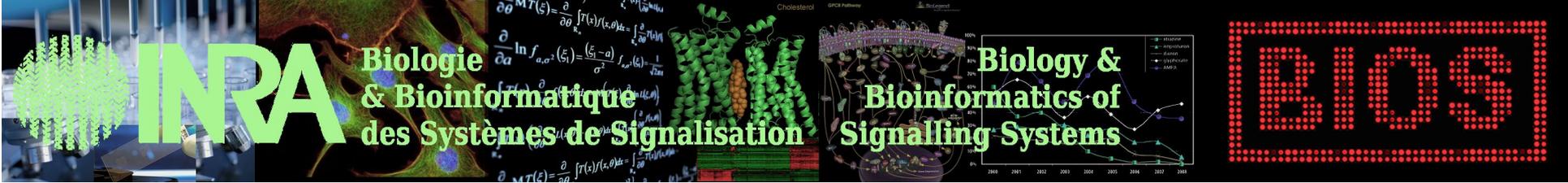
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Comprendre la signalisation cellulaire à
l'aide de
modèles mathématiques

Romain Yvinec
Biologie et Bioinformatique des Systèmes de Signalisation



1. Introduction : signalisation cellulaire et modèle mathématiques

2. Modèles Topologiques

3. Modèles Dynamiques

4. Exemple 1 : Angiotensin

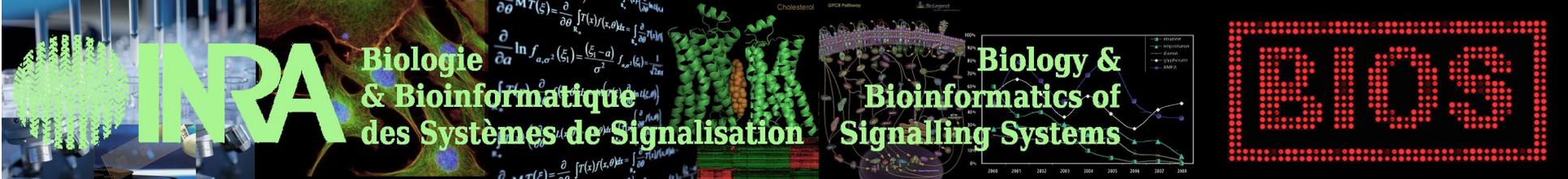
5. Exemple 2 : FSHR et biais de signalisation

La **signalisation cellulaire** = système complexe de communication qui régit les processus fondamentaux des cellules et **coordonne** leur activité.

- organismes multicellulaires
- système immunitaire
- Fonctionnement de tissus.
- Dérégulations → cancer, maladies auto-immunes, diabète...

Les cellules **communiquent** entre elles par

- × contact direct (jonction entre *cytoplasmes*),
- × sur de courtes distances (*facteurs de croissance, neurotransmetteurs*)
- × sur de grandes distances (*hormones, transporté par le sang*)

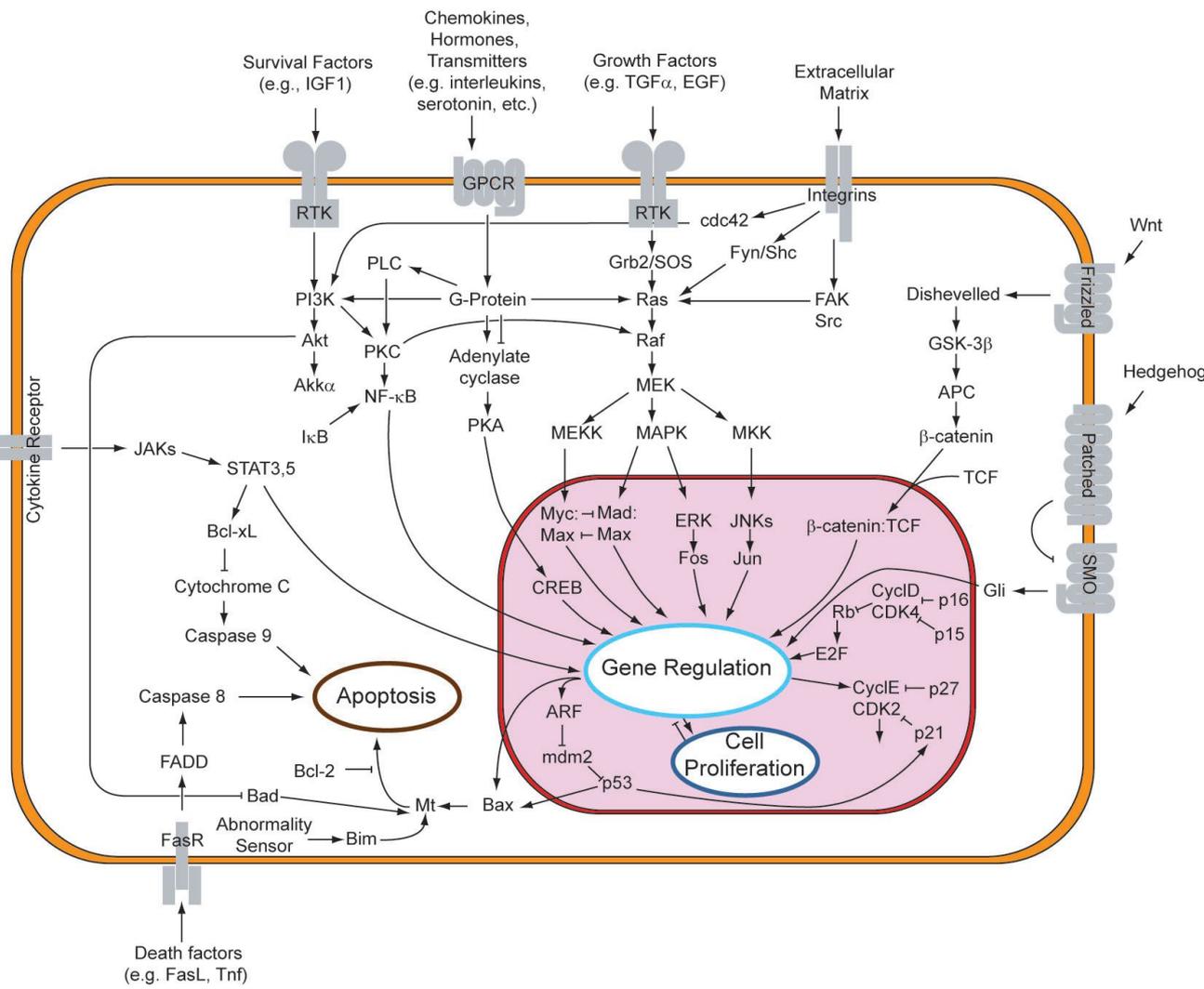


Introduction

Signalisation cellulaire

I) Les cellules reçoivent des signaux de l'extérieur (**Ligand**) via des protéines (**Récepteurs**)

II) Le complexe Ligand Récepteur déclenche une chaîne de réactions (**voie de signalisation**) qui amène à la réponse cellulaire



Un exemple :

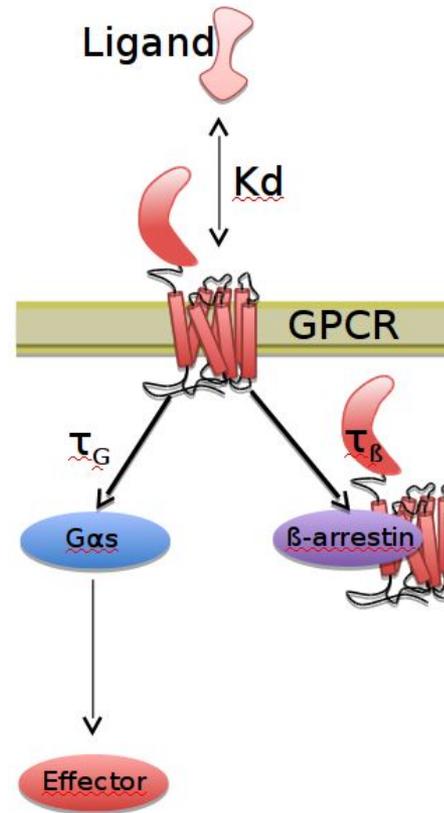
Les *Récepteurs Couplés aux Protéines G* (RCPG)

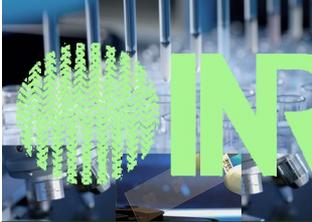
Récepteur trans-membranaire

2 voies de signalisation principales :

- Protéine G (signal)
- β -arrestin (internalisation)

Hormone FSH et son récepteur rFSH





INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



Introduction

Signalisation cellulaire

Un exemple :

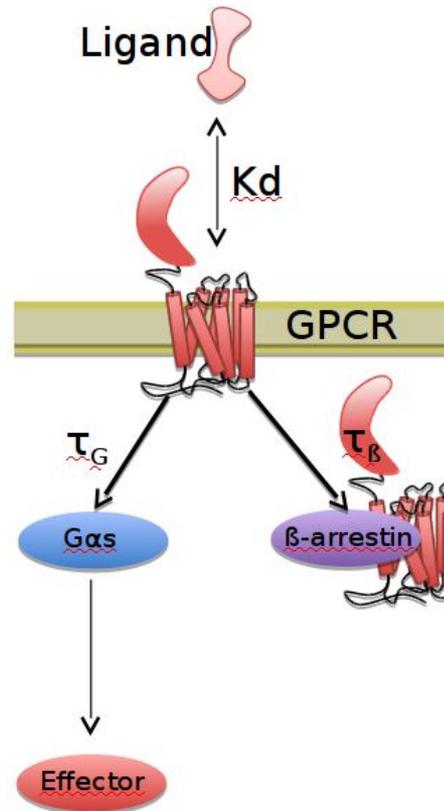
Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

Récepteur trans-membranaire

2 voies de signalisation principales :

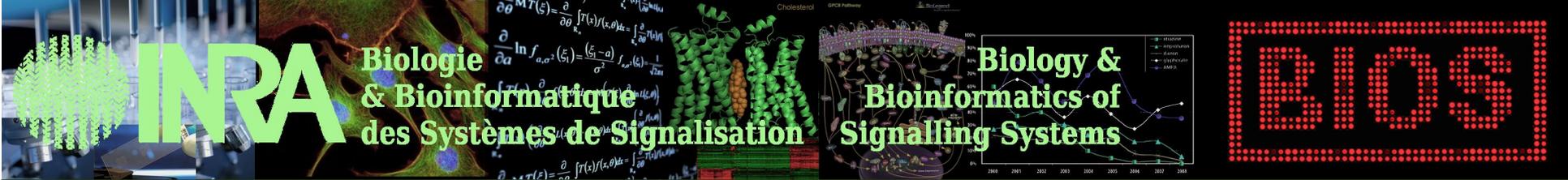
- Protéine G (signal)
- β -arrestin (internalisation)

Hormone FSH et son récepteur rFSH



La **cinétique** est primordiale pour donner un réponse adéquate

Des molécules (médicaments, pathogènes, etc) peuvent **altérer la signalisation**

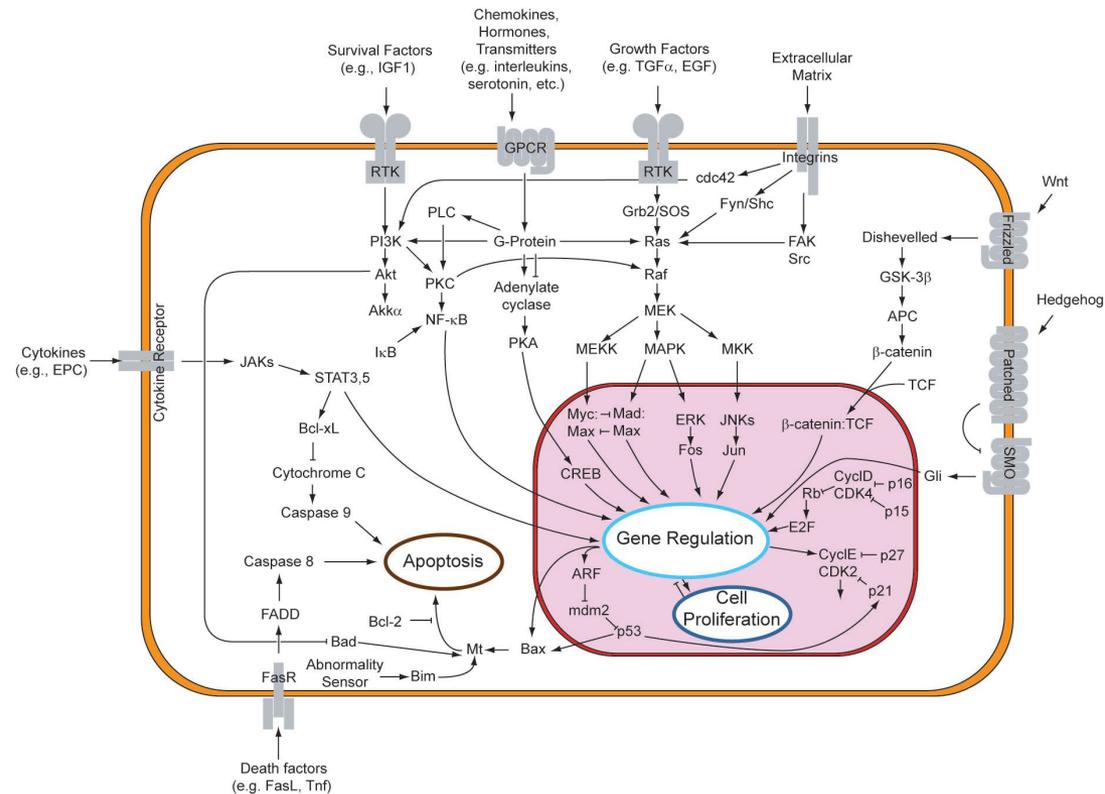


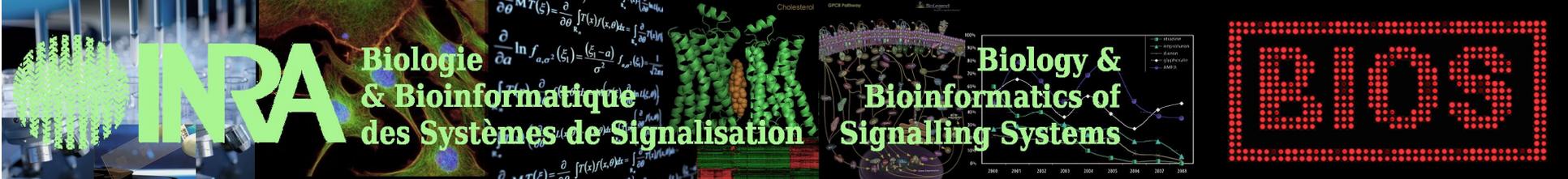
Introduction

Signalisation cellulaire

Comprendre les mécanismes de signalisation cellulaire

→ agir au niveau cellulaire pour obtenir un effet au niveau d'un organisme





Introduction

Signalisation cellulaire

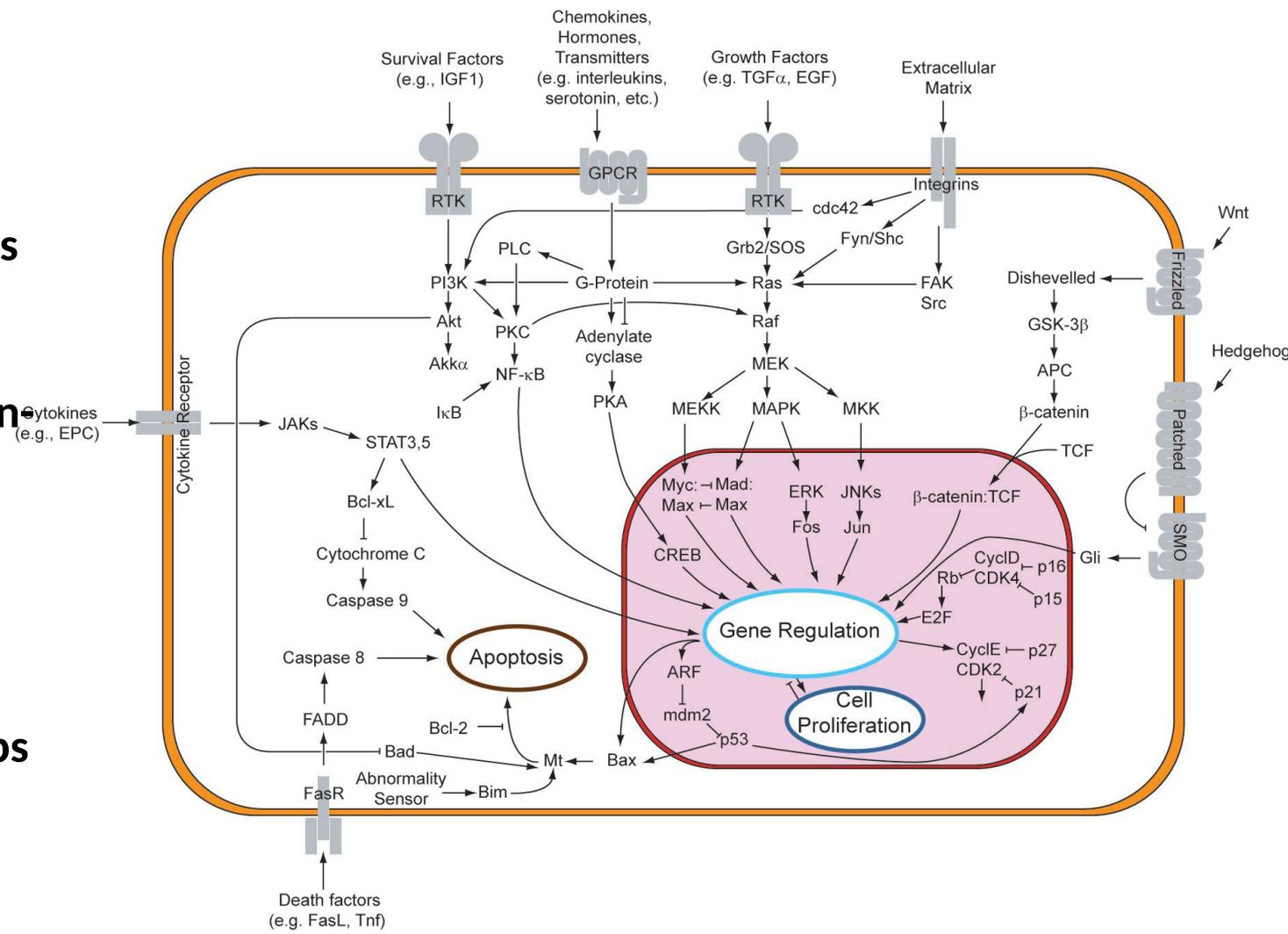
Difficultés :

Identification des acteurs

Phénomènes non linéaires non « intuitifs »

Cinétique sur différentes échelles de temps

Aspect spatiaux importants



The INRA logo is displayed in a large, bold, green font. It is positioned on the left side of the top banner, which features a collage of scientific images including a laboratory setting, a microscopic view of cells, mathematical formulas, a 3D protein structure, a signaling pathway diagram, and a line graph.

Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems



Introduction

Modélisation en biologie cellulaire

Qu'est-ce qu'un modèle ?

1) Modèle topologique :

- molécules qui appartiennent au **réseau** (protéines, gènes, petites molécules...)
- **relations** entre ces molécules (modification, complexation, activation,...)

The INRA logo is displayed in a large, bold, green font. It is positioned on the left side of the top banner, which features a collage of scientific images including laboratory glassware, a cell, mathematical formulas, and a molecular model.

Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems



Introduction

Modélisation en biologie cellulaire

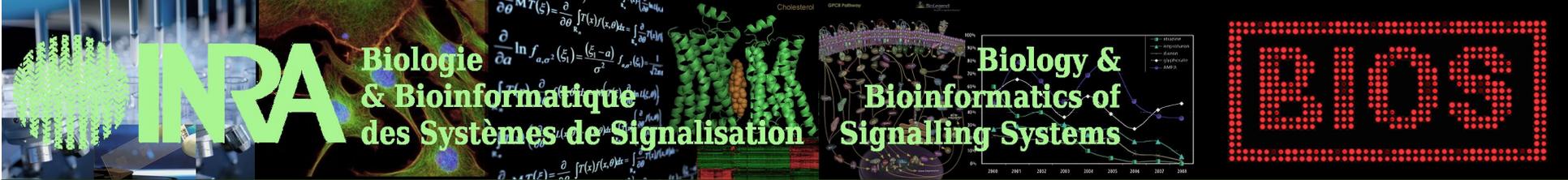
Qu'est-ce qu'un modèle ?

I) Modèle topologique :

- molécules qui appartiennent au réseau (protéines, gènes, petites molécules...)
- relations entre ces molécules (modification, complexation, activation,...)

II) Modèle dynamique :

- **Concentrations** des différentes molécules en fonction du temps.
- Répartition **spatiale** au sein d'une cellule

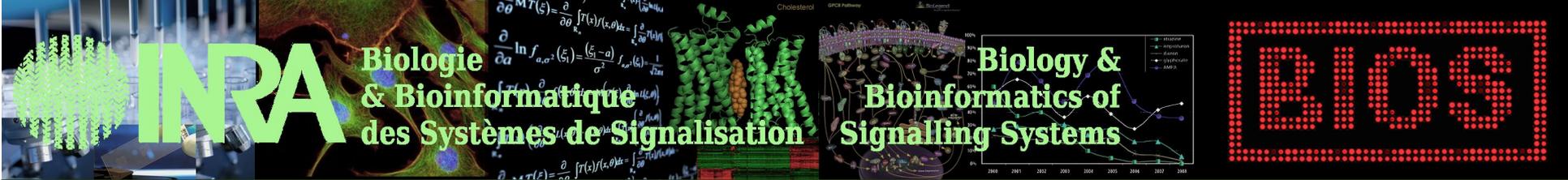


Introduction

Modèle topologique

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.

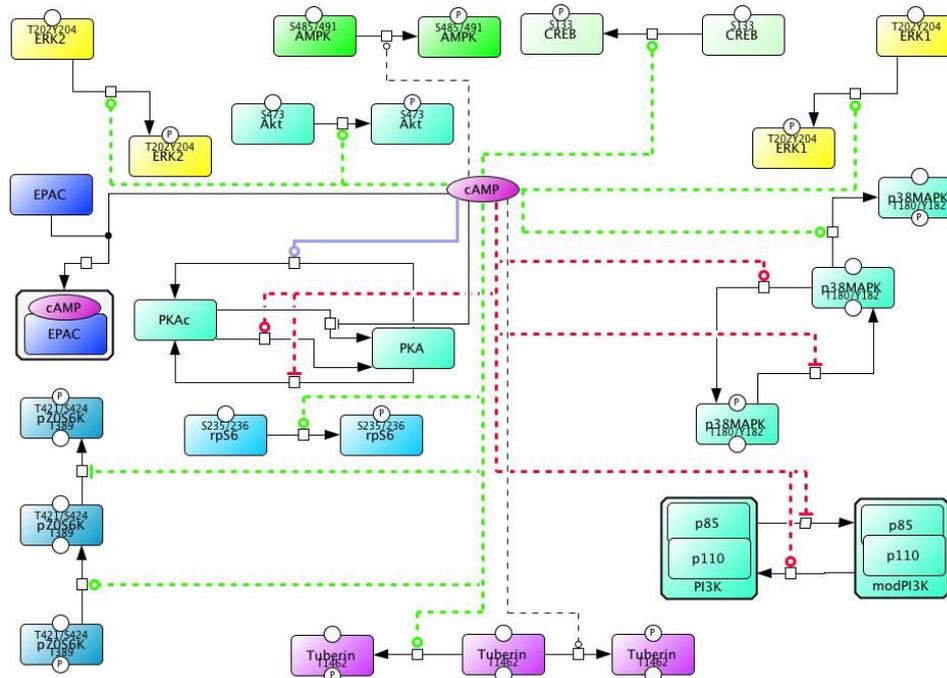


Introduction

Modèle topologique

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.



The INRA logo is displayed in a large, bold, green font. The background of the slide features a collage of scientific images: laboratory glassware on the left, a microscopic view of cells in the center, mathematical formulas in the upper left, a 3D protein structure in the upper middle, a signaling pathway diagram in the upper right, and a line graph with a legend on the right. The text 'Biology & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation' is overlaid on the central and right portions of the collage.

Biology
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems

The BOS logo consists of the letters 'BOS' in a stylized, dotted font, enclosed within a rectangular border made of red dots.

Introduction

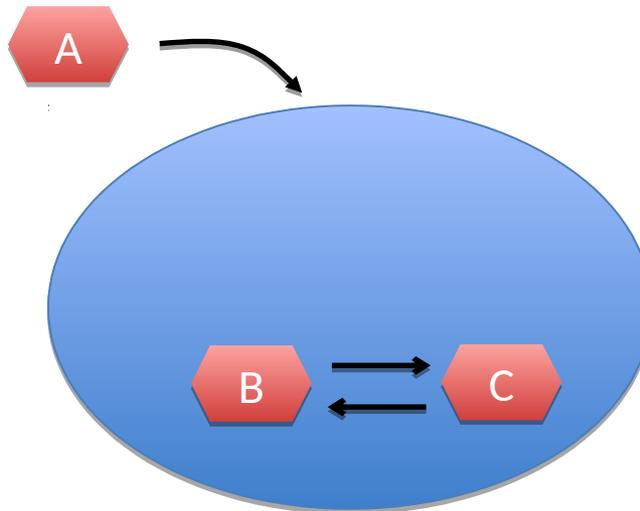
Modèle topologique

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

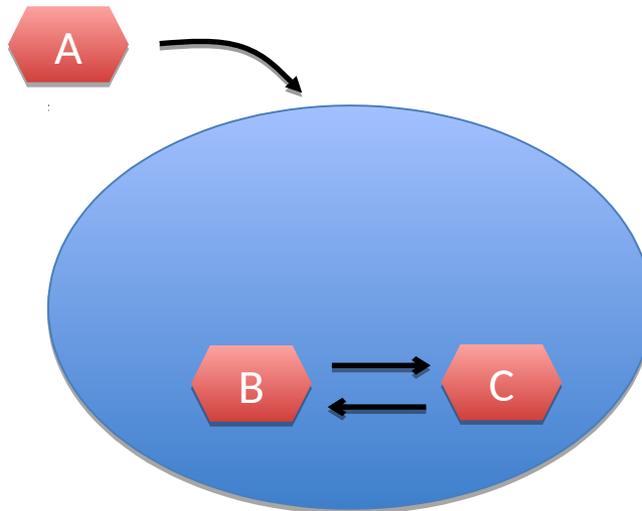
- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.



À t=5min C augmente
À t=30 min C diminue

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.

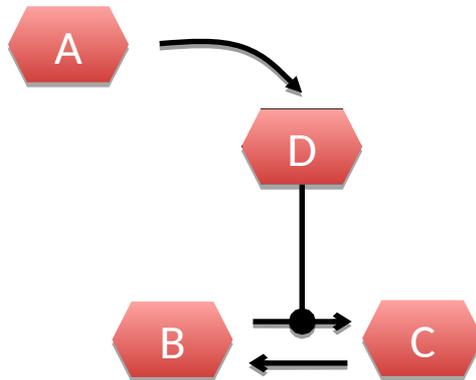


À t=5min, C augmente
À t=30 min, C diminue

Hypothèse : A provoque dans la cellule deux réactions

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.

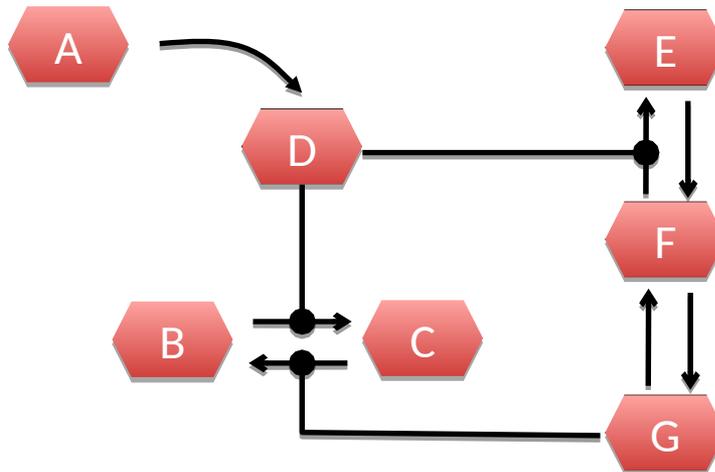


À t=5min C augmente
À t=30 min C diminue

Hypothèse : A provoque dans la cellule deux réactions, une qui est rapide et qui augmente la quantité de C

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.



À t=5min C augmente
À t=30 min C diminue

Hypothèse : A provoque dans la cellule deux réactions, une qui est rapide et qui augmente la quantité de C, une qui est lente et qui diminue la quantité de C.

The INRA logo is displayed in large, bold, green letters. The background of the slide features a collage of scientific images: laboratory glassware on the left, a microscopic view of cells in the center, mathematical formulas in the upper middle, a 3D molecular model of a protein chain, a network diagram of a signaling pathway, and a line graph on the right. The text 'BIOLOGIE & BIOINFORMATIQUE des Systèmes de Signalisation' is written in green across the top, and 'Biology & Bioinformatics of Signalling Systems' is written in green on the right side. A red 'BIO5' logo is in the top right corner. A green bar at the bottom contains the text 'Introduction' and 'Modèle topologique'.

BIOLOGIE
& BIOINFORMATIQUE
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems

BIO5

Introduction

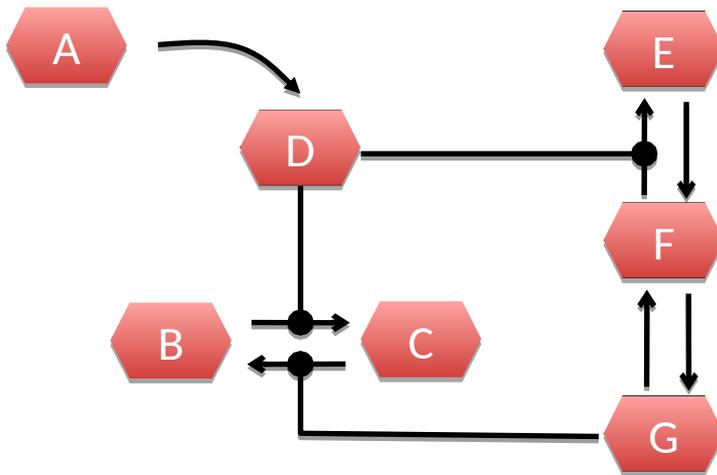
Modèle topologique

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.
- Permet de faire des hypothèses sur l'effet de perturbations du réseau

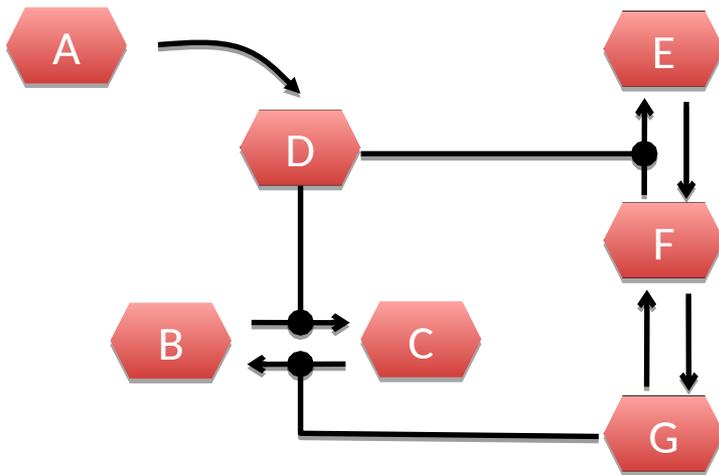
Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.
- Permet de faire des hypothèses sur l'effet de perturbations du réseau



Pourquoi faire des modèles topologiques ?

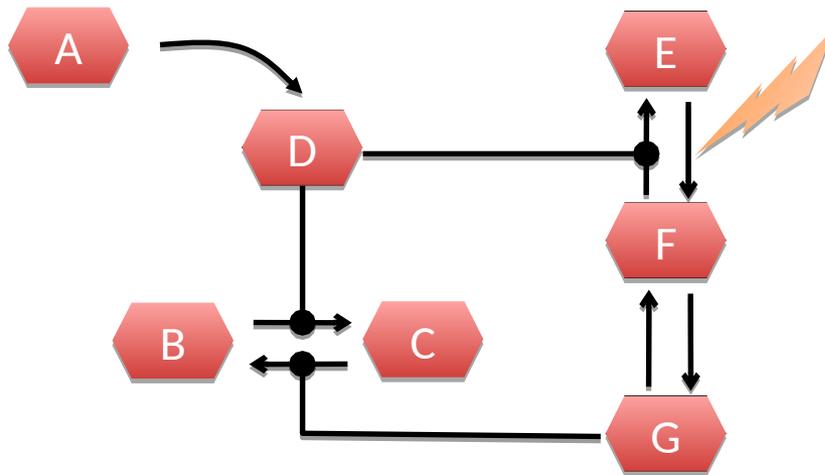
- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.
- Permet de faire des hypothèses sur l'effet de perturbations du réseau



Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

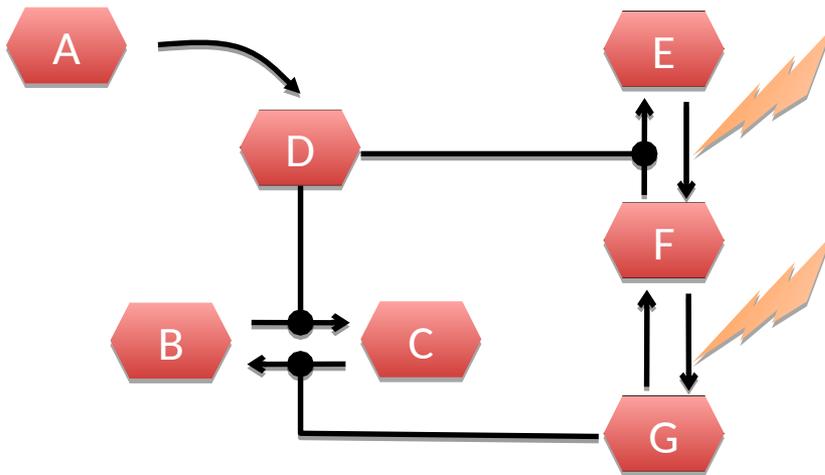
- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.
- Permet de faire des hypothèses sur l'effet de perturbations du réseau



Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :
- inhiber la réaction E->F

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.
- Permet de faire des hypothèses sur l'effet de perturbations du réseau

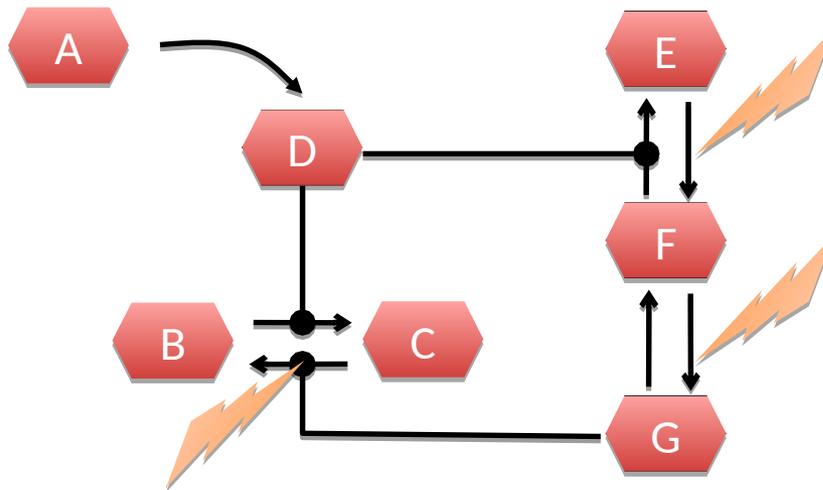


Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :

- inhiber la réaction E->F
- inhiber la réaction F->G

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.
- Permet de faire des hypothèses sur l'effet de perturbations du réseau

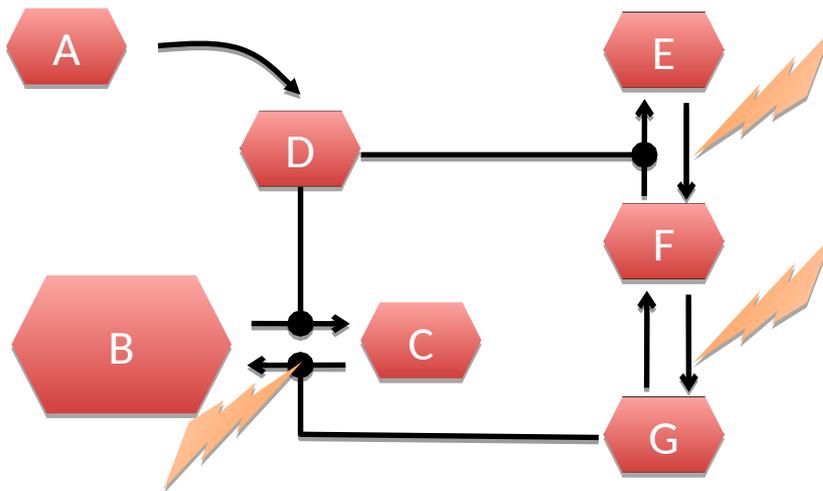


Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :

- inhiber la réaction E->F
- inhiber la réaction F->G
- inhiber la réaction C->B

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.
- Permet de faire des hypothèses sur l'effet de perturbations du réseau

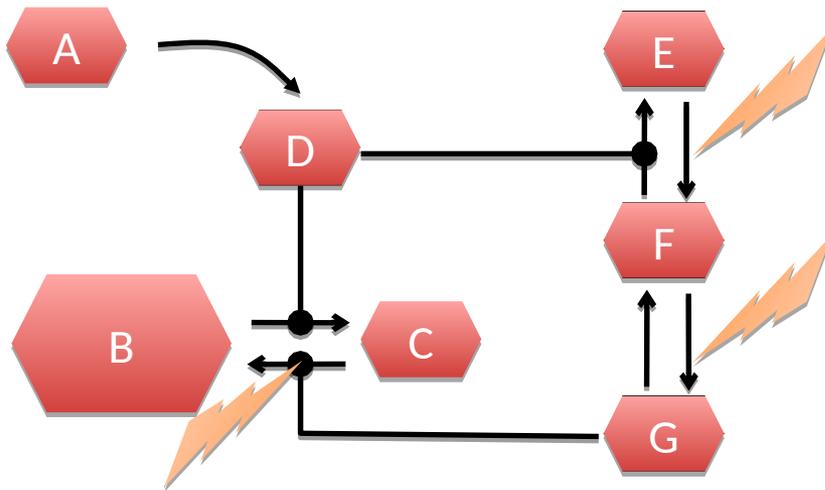


Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :

- inhiber la réaction E->F
- inhiber la réaction F->G
- inhiber la réaction C->B
- augmenter la quantité de B

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.
- Permet de faire des hypothèses sur l'effet de perturbations du réseau



Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :

- inhiber la réaction E->F
- inhiber la réaction F->G
- inhiber la réaction C->B
- augmenter la quantité de B

Raisonnement logique sur le réseau

The INRA logo is displayed in large, bold, green letters. The background of the slide features a collage of scientific images: laboratory glassware on the left, a microscopic view of cells in the center, mathematical equations, a 3D protein structure, a metabolic pathway diagram, and a line graph on the right. The text 'BIOLOGIE & BIOINFORMATIQUE des Systèmes de Signalisation' is overlaid on the top left, and 'Biology & Bioinformatics of Signalling Systems' is overlaid on the top right. A red dotted border containing the letters 'BIO' is in the top right corner.

BIOLOGIE
& BIOINFORMATIQUE
des Systèmes de Signalisation

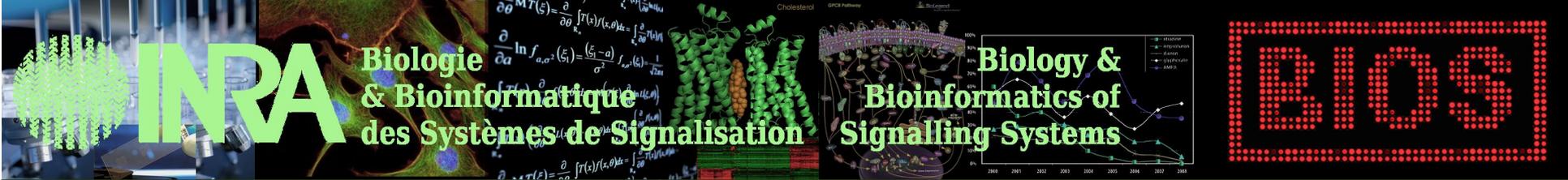
Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems

Introduction

Modèle topologique

Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.
- Permet de comprendre des résultats expérimentaux qui peuvent *a priori* sembler contradictoires.
- Permet de faire des hypothèses sur l'effet de perturbations du réseau
- Nécessaire pour les modèles dynamiques



INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

Biology & Bioinformatics of Signalling Systems

BIO5

Introduction

Modèle dynamique

Pourquoi faire des modèles dynamiques ?

- Permet de comprendre les phénomènes cellulaires dans le temps (et l'espace)

The logo for INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) is displayed in large, bold, green letters. The background of the slide features a collage of scientific images: a laboratory setting with test tubes, a microscopic view of cells, mathematical formulas, a 3D molecular model of a protein chain, a network diagram, and a line graph showing data trends over time.

**Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation**

**Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems**

The logo for BIOIS (Bioinformatics of Integrative and Omics Systems) is shown in a stylized, red, dotted font within a rectangular border of red dots.

Introduction

Modèle dynamique

Pourquoi faire des modèles dynamiques ?

- Permet de comprendre les phénomènes cellulaires dans le temps
- Permet de comprendre les régulations fines et complexes dans un réseau

The INRA logo is displayed in a large, bold, green font. The background of the slide features a collage of scientific images: a green plant-like structure on the left, a microscopic view of cells in the center, mathematical equations on the right, a 3D molecular model of a protein chain, a network diagram, and a line graph showing data trends over time.

Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems

The BIOIS logo is a stylized representation of the letters 'BIOIS' in a red, dotted font, enclosed within a red dotted rectangular border.

Introduction

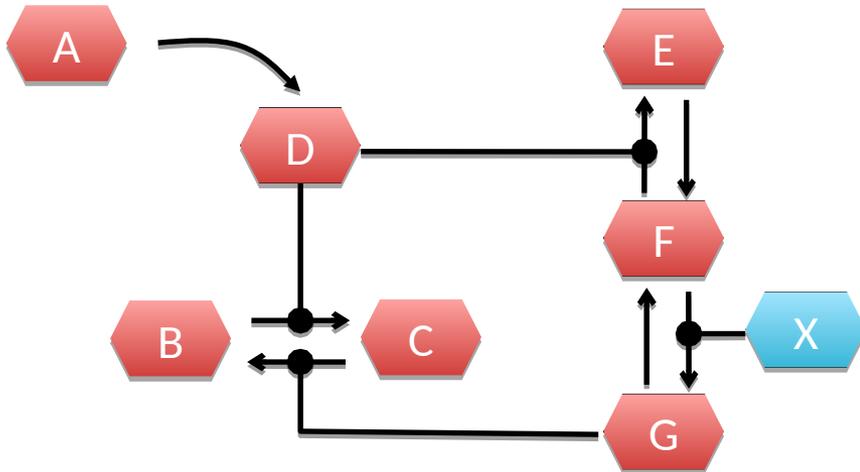
Modèle dynamique

Pourquoi faire des modèles dynamiques ?

- Permet de comprendre les phénomènes cellulaires dans le temps
- Permet de comprendre les régulations fines et complexes dans un réseau
- Permet de prédire avec plus de précision les effets d'une perturbation :
 - faire moins d'expériences
 - mieux cibler les expériences
 - on peut prédire l'ensemble des effets d'une perturbation
 - permet de faire le lien entre une perturbation et une observation, même lorsque les molécules concernées sont distantes dans le réseau.

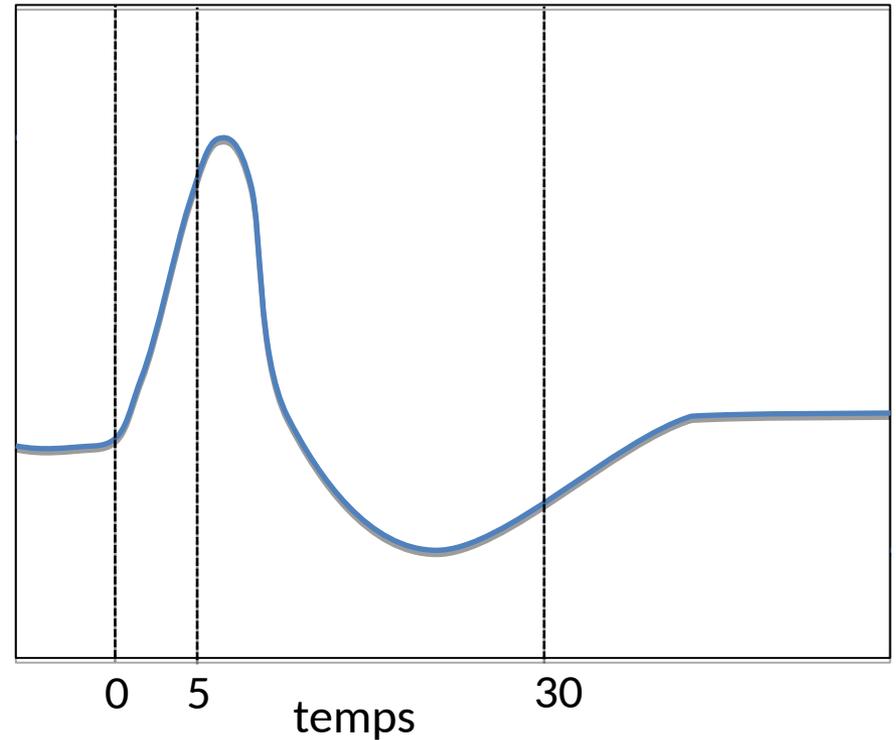
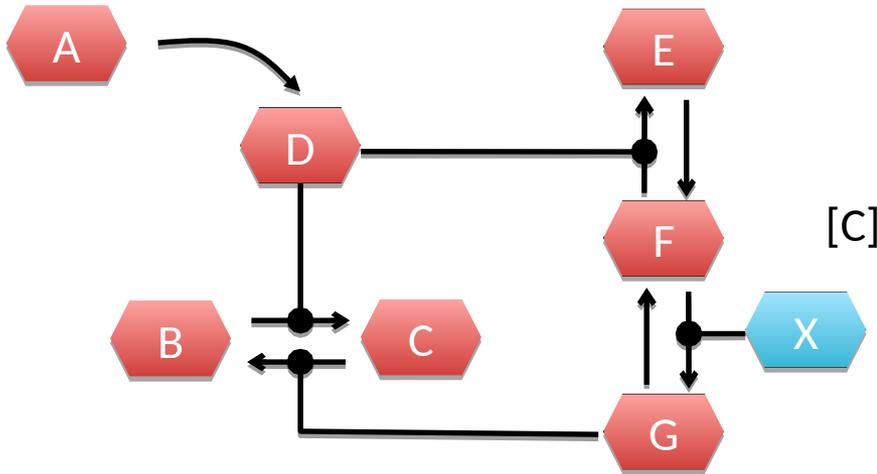
Pourquoi faire des modèles dynamiques ?

- Permet de comprendre les phénomènes cellulaires dans le temps
- Permet de comprendre les régulations fines et complexes dans un réseau
- Permet de prédire avec plus de précision les effets d'une perturbation



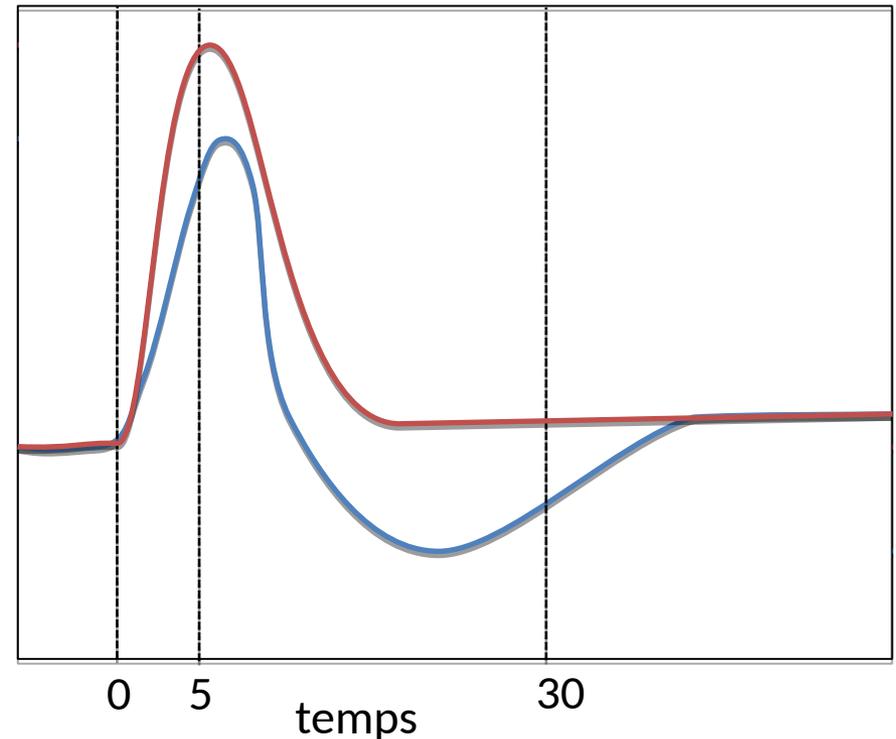
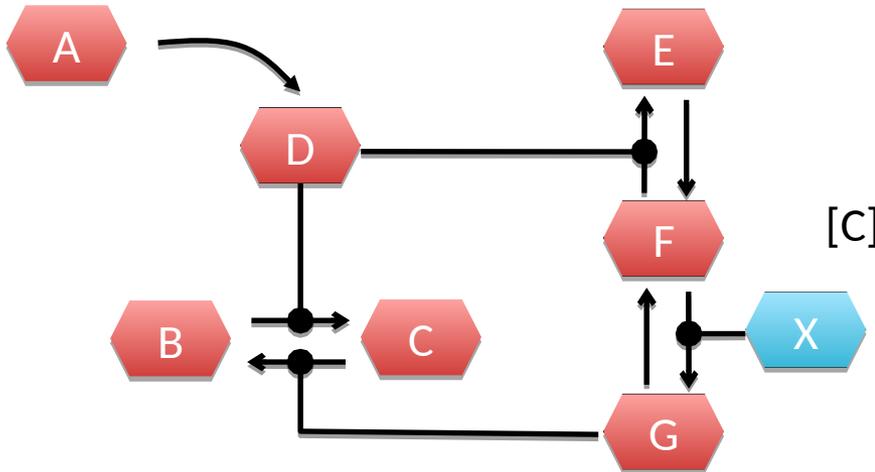
Pourquoi faire des modèles dynamiques ?

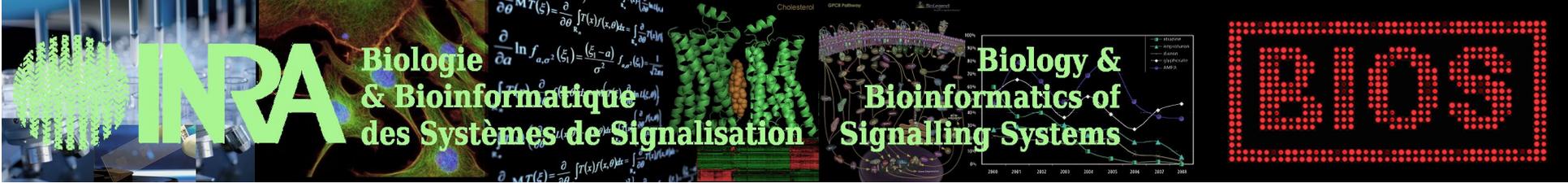
- Permet de comprendre les phénomènes cellulaires dans le temps
- Permet de comprendre les régulations fines et complexes dans un réseau
- Permet de prédire avec plus de précision les effets d'une perturbation



Pourquoi faire des modèles dynamiques ?

- Permet de comprendre les phénomènes cellulaires dans le temps
- Permet de comprendre les régulations fines et complexes dans un réseau
- Permet de prédire avec plus de précision les effets d'une perturbation





1. Introduction : signalisation cellulaire et modèle mathématiques

2. Modèles Topologiques

3. Modèles Dynamiques

4. Exemple 1 : Angiotensin

5. Exemple 2 : FSHR et biais de signalisation

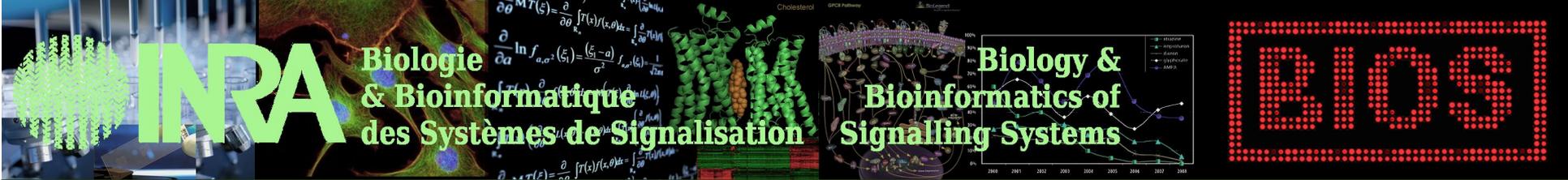
Comment construire les réseaux topologiques ?

- Manuellement : on cherche les articles dans la bibliographie, et on assemble le puzzle...
 - Long et fastidieux !
 - Impossible de prendre en compte des données haut-débit
 - Risque important d'erreur...
- Il existe des logiciels qui peuvent aider, par exemple Pathway Studio.
 - Assistance à la recherche biblio
 - Analyse de données haut-débit
 - Voies connues
- Système expert

Données expérimentales



Réseaux moléculaires



Réseaux topologiques

Construction par Système expert

Principe de la méthode

Protocoles expérimentaux
+
Savoir expert



Règles
logiques



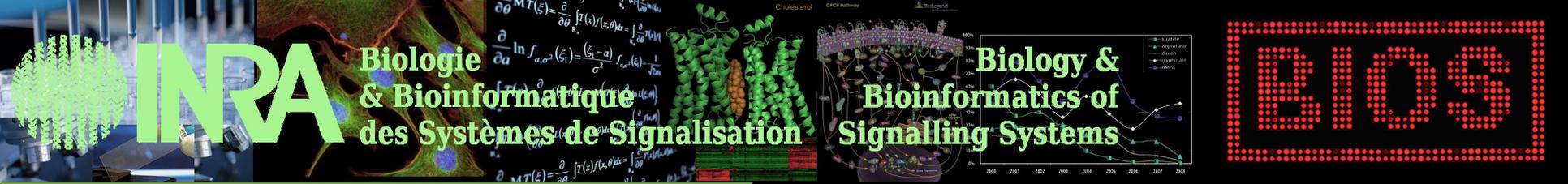
Faits expérimentaux



Moteur d'inférence
Raisonnement sur le
réseau et déduction de
propriétés



Réseaux biologiques

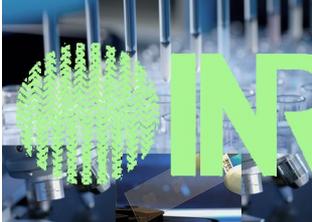


Réseaux topologiques

Savoir Expert

Faits admis

- Vieilles expériences difficiles à formaliser
- Faits qui ont été amplement démontrés
- Connaissance de base



INRA

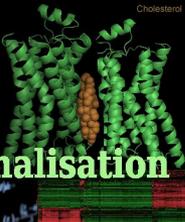
Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi_i) = \frac{\partial}{\partial \theta} \left[-\frac{1}{2\sigma^2} (\xi_i - a)^2 - \ln \sigma^2 \right]$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi_i) = \frac{(\xi_i - a)}{\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \sigma^2} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi_i) = -\frac{1}{2\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi_i) = \frac{\partial}{\partial \theta} \left[-\frac{1}{2\sigma^2} (\xi_i - a)^2 - \ln \sigma^2 \right]$$



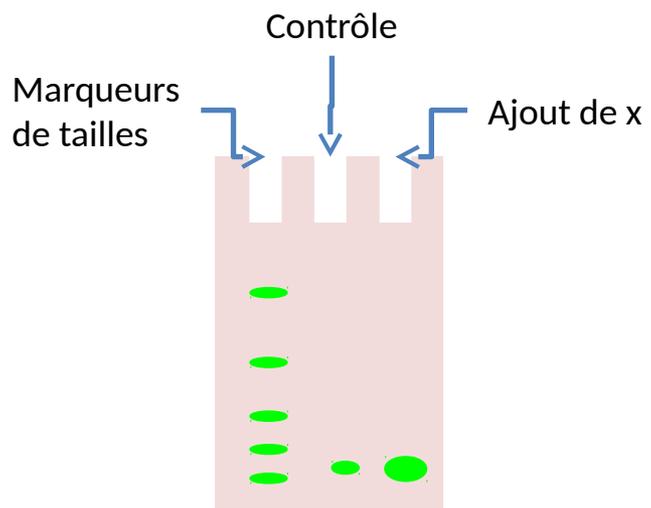
Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



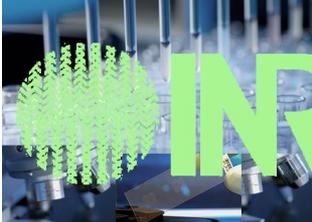
Réseaux topologiques

Protocoles expérimentaux

Phosphorylation Assay



On observe plus de y phosphorylée en présence de x



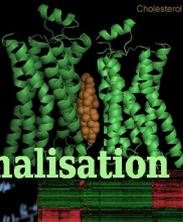
INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{a,\sigma^2}(\xi_i) = \frac{\partial}{\partial \theta} \left[-\frac{1}{2\sigma^2} (\xi_i - a)^2 - \frac{1}{2\sigma^2} \ln \sigma^2 \right]$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \ln f_{a,\sigma^2}(\xi_i) = \frac{(\xi_i - a)}{\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \sigma^2} \ln f_{a,\sigma^2}(\xi_i) = -\frac{1}{\sigma^2} - \frac{(\xi_i - a)^2}{\sigma^4}$$



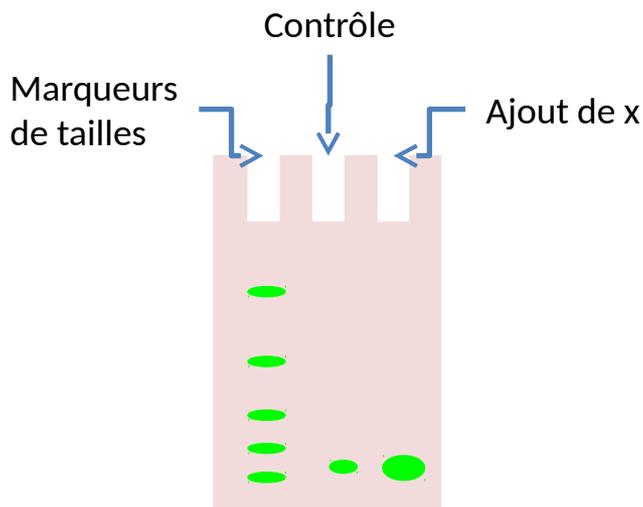
Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



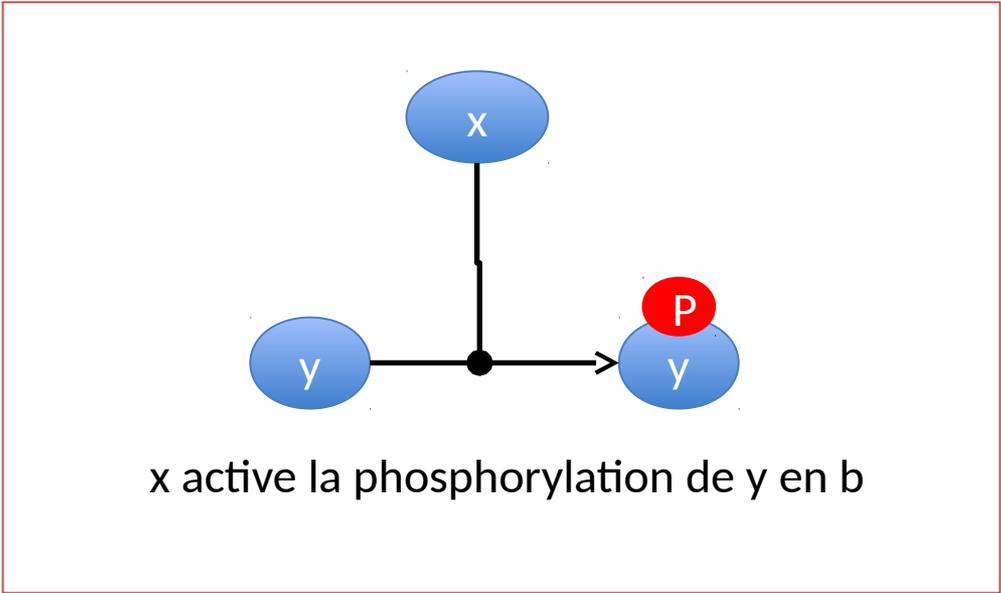
Réseaux topologiques

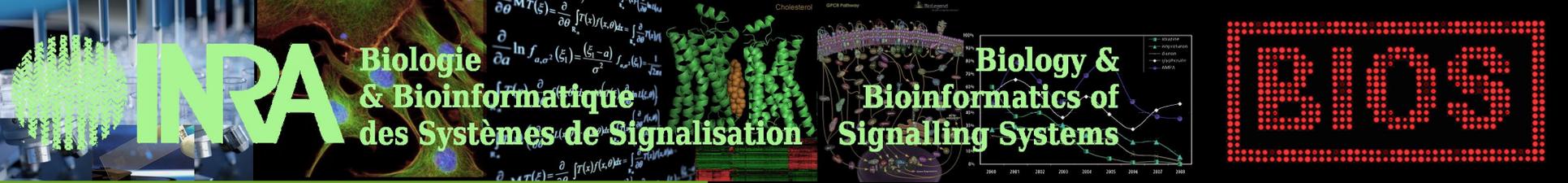
Protocoles expérimentaux (règles primaires)

Phosphorylation Assay



On observe plus de y phosphorylée en présence de x



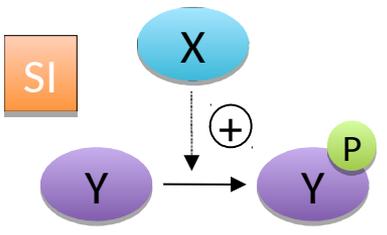


Réseaux topologiques

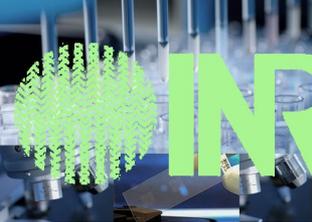
Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

Règles secondaires

Combiner les conclusions



On sait déjà que x phosphoryle y



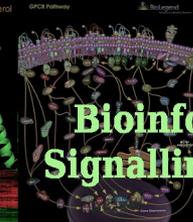
INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

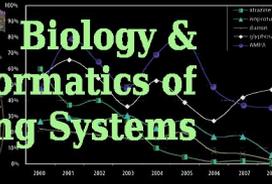
$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln T(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) f(x, \theta) dx = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial}{\partial \theta} f(x, \theta) dx$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi) = \frac{(\xi - a)}{\sigma^2} f_{a, \sigma^2}(\xi) - \frac{1}{2\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \mu} T(\xi) = \frac{\partial}{\partial \mu} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) f(x, \mu) dx = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial}{\partial \mu} f(x, \mu) dx$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems

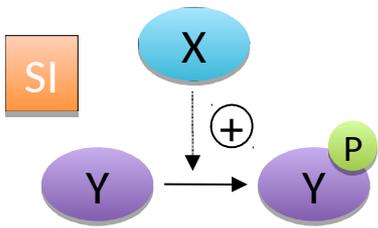


Réseaux topologiques

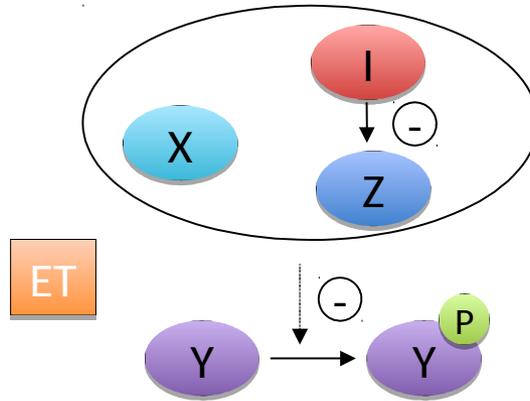
Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

Règles secondaires

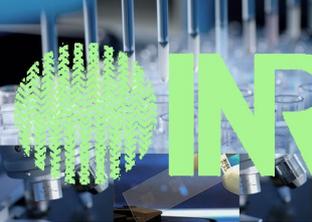
Combiner les conclusions



On sait déjà que phosphoryle y



On ajoute un inhibiteur de la protéine z, on observe que la quantité de py diminue

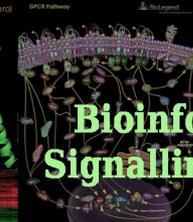


INRA

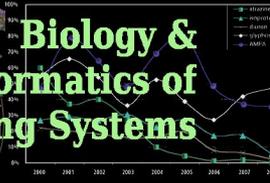
Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial \ln f_{a,\sigma^2}(\xi)}{\partial a} = \frac{(\xi - a)}{\sigma^2} f_{a,\sigma^2}(\xi)$$

$$\frac{\partial \ln f_{a,\sigma^2}(\xi)}{\partial \sigma^2} = -\frac{1}{2\sigma^2} \left[1 + \frac{(\xi - a)^2}{\sigma^2} \right] f_{a,\sigma^2}(\xi)$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



BIOS

Réseaux topologiques

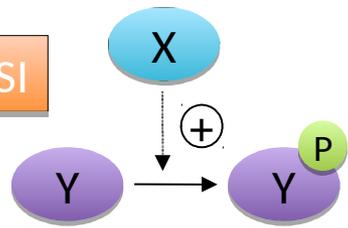
Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

Règles secondaires

Combiner les conclusions

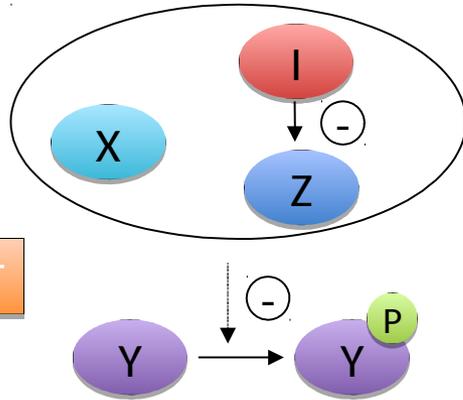
ALORS

SI

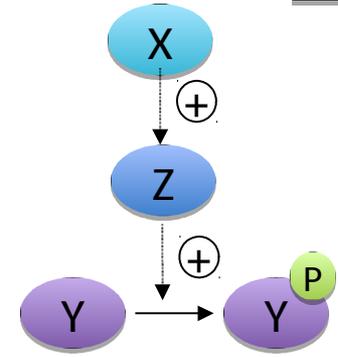


On sait déjà que phosphoryle y

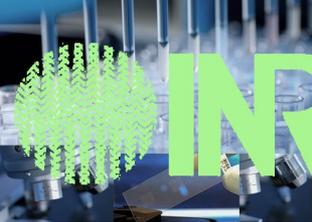
ET



On ajoute un inhibiteur de la protéine z, on observe que la quantité de phospho-y diminue



x active z et z phosphoryle y



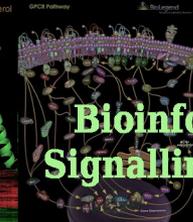
INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

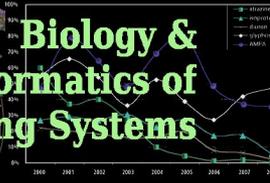
$$\frac{\partial \ln f_{a,\sigma^2}(\xi)}{\partial \theta} = \frac{\partial}{\partial \theta} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) f(x, \theta) dx = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) f(x, \theta) dx$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \ln f_{a,\sigma^2}(\xi) = \frac{(\xi - a)}{\sigma^2} f_{a,\sigma^2}(\xi) - \frac{1}{2\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \sigma^2} \ln f_{a,\sigma^2}(\xi) = -\frac{1}{2\sigma^2} \left[\frac{(\xi - a)^2}{\sigma^2} + 1 \right]$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



BIOS

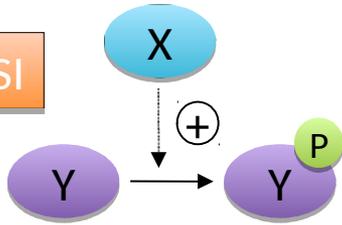
Réseaux topologiques

Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

Règles secondaires

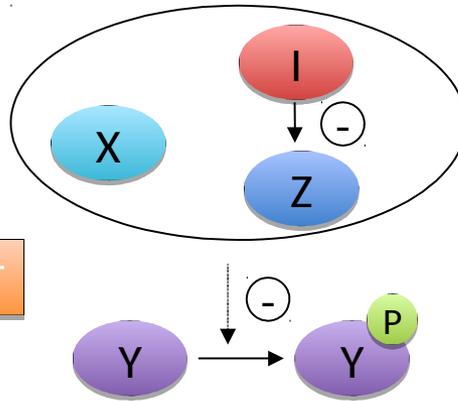
Combiner les conclusions

SI



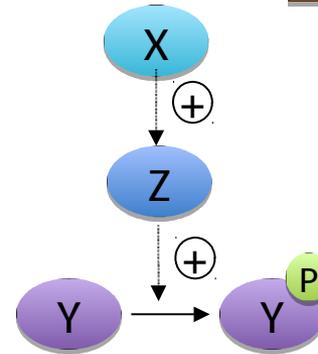
On sait déjà que phosphoryle y

ET



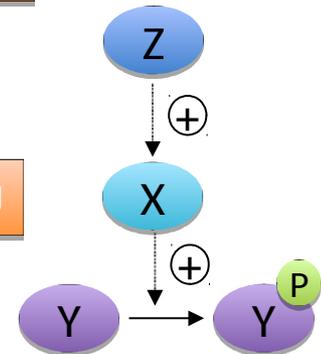
On ajoute un inhibiteur de la protéine z, on observe que la quantité de py diminue

ALORS

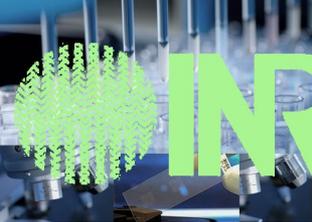


x active z et z phosphoryle y

OU



z active x et x phosphoryle y

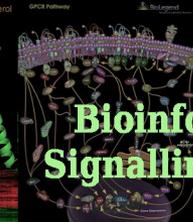


INRA

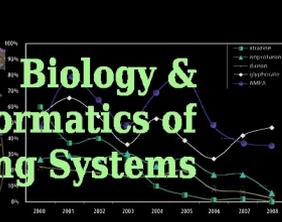
Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial \ln f_{a,\sigma^2}(\xi)}{\partial a} = \frac{1}{\sigma^2} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) f(x, a) dx = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) f(x, a) dx$$

$$\frac{\partial \ln f_{a,\sigma^2}(\xi)}{\partial \sigma^2} = -\frac{1}{2\sigma^4} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) f(x, a) dx = -\frac{1}{2\sigma^4} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) f(x, a) dx$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



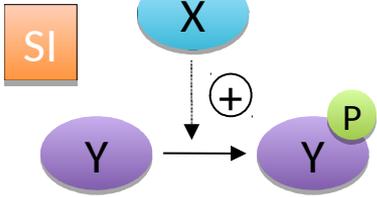
BIOS

Réseaux topologiques

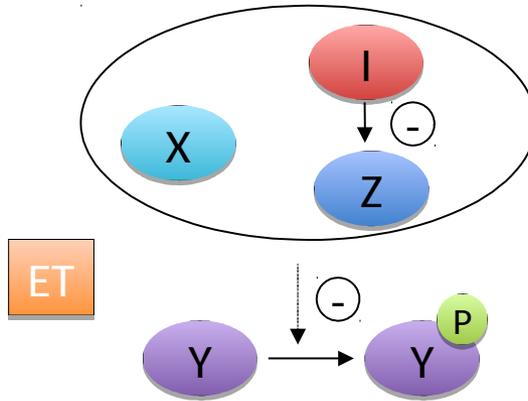
Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

Règles secondaires

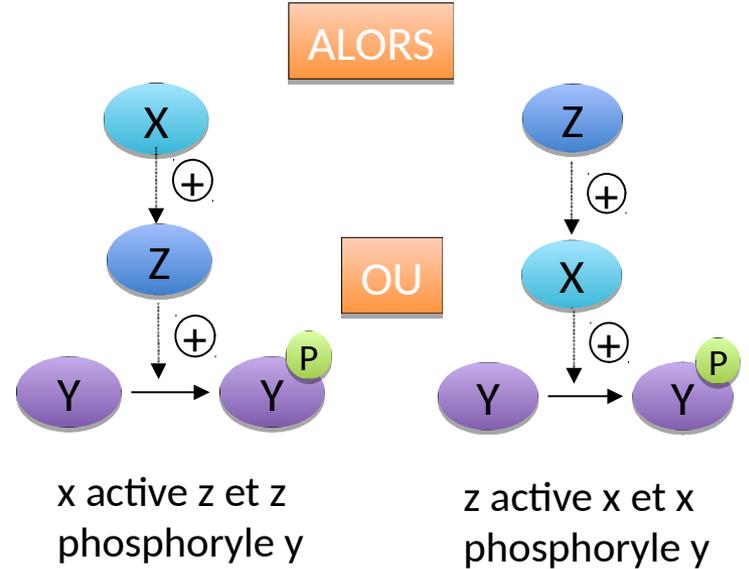
Combiner les conclusions



On sait déjà que phosphoryle y

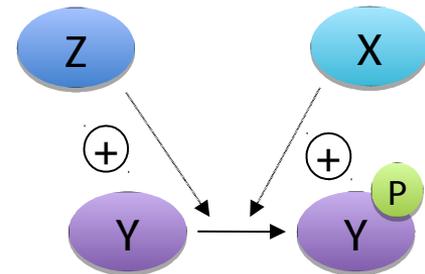


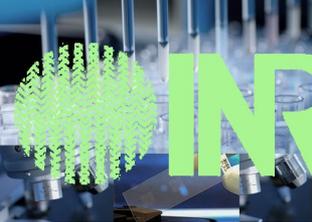
On ajoute un inhibiteur de la protéine z, on observe que la quantité de py diminue



OU

x et z phosphorylent y de manière indépendante



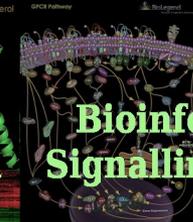


INRA

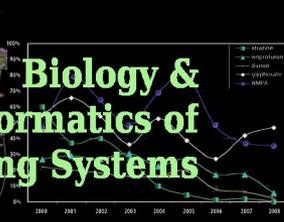
Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial \ln f_{a,\sigma^2}(\xi)}{\partial \theta} = \frac{\partial}{\partial \theta} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) f(x, \theta) dx = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial}{\partial \theta} f(x, \theta) dx$$

$$\frac{\partial \ln f_{a,\sigma^2}(\xi)}{\partial a} = \frac{\partial}{\partial a} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) f(x, \theta) dx = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial}{\partial a} f(x, \theta) dx$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



BIOS

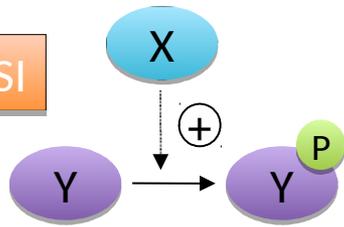
Réseaux topologiques

Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

Règles secondaires

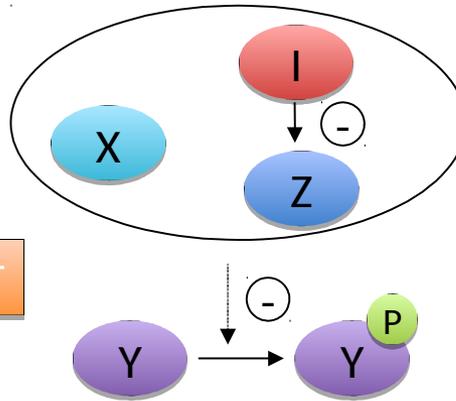
Combiner les conclusions

SI



On sait déjà que phosphoryle y

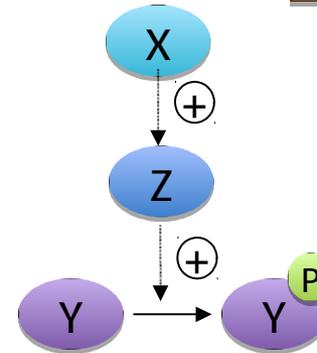
ET



On ajoute un inhibiteur de la protéine z, on observe que la quantité de py diminue

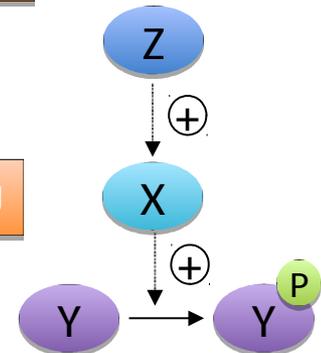
IF x phosphorylate y
AND inhibitor of z decreases phosphorylation
THEN (x activates z AND z phosphorylates y)
 OR (z activates x AND x phosphorylates y)
 OR (z phosphorylates y AND x phosphorylates y)

ALORS



x active z et z phosphoryle y

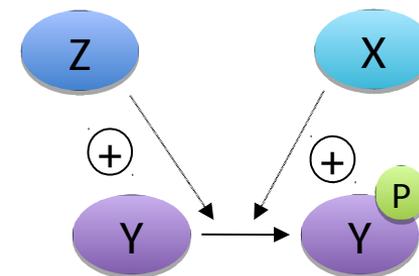
OU

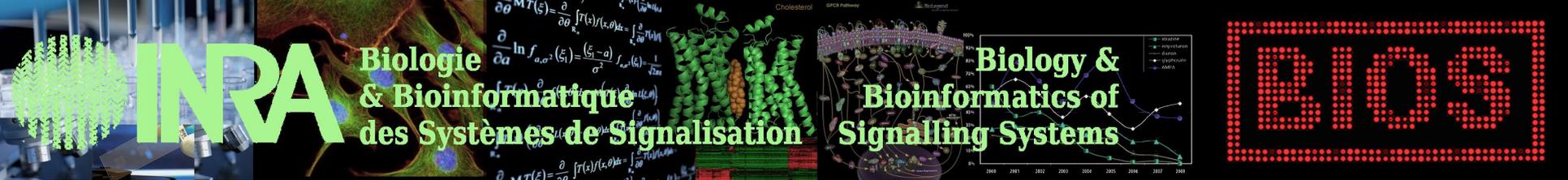


z active x et x phosphoryle y

OU

x et z phosphorylent y de manière indépendante





Résultats

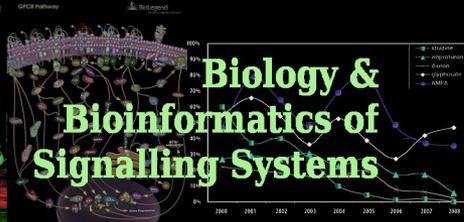
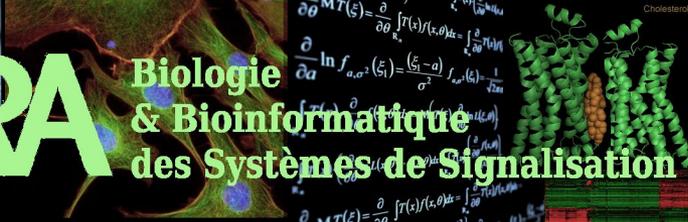
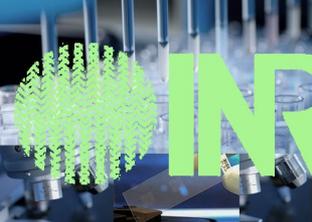
Test sur le réseau FSH (Anne Poupon, BIOS, PRC).

Faits initiaux extraits de la bibliographie :

- ~ 150 articles
- ~ 250 expériences

Actuellement l'extraction des expériences à partir des publications est manuelle (*Text mining en cours de développement*) !

Les données haut-débit peuvent être prises en compte automatiquement.

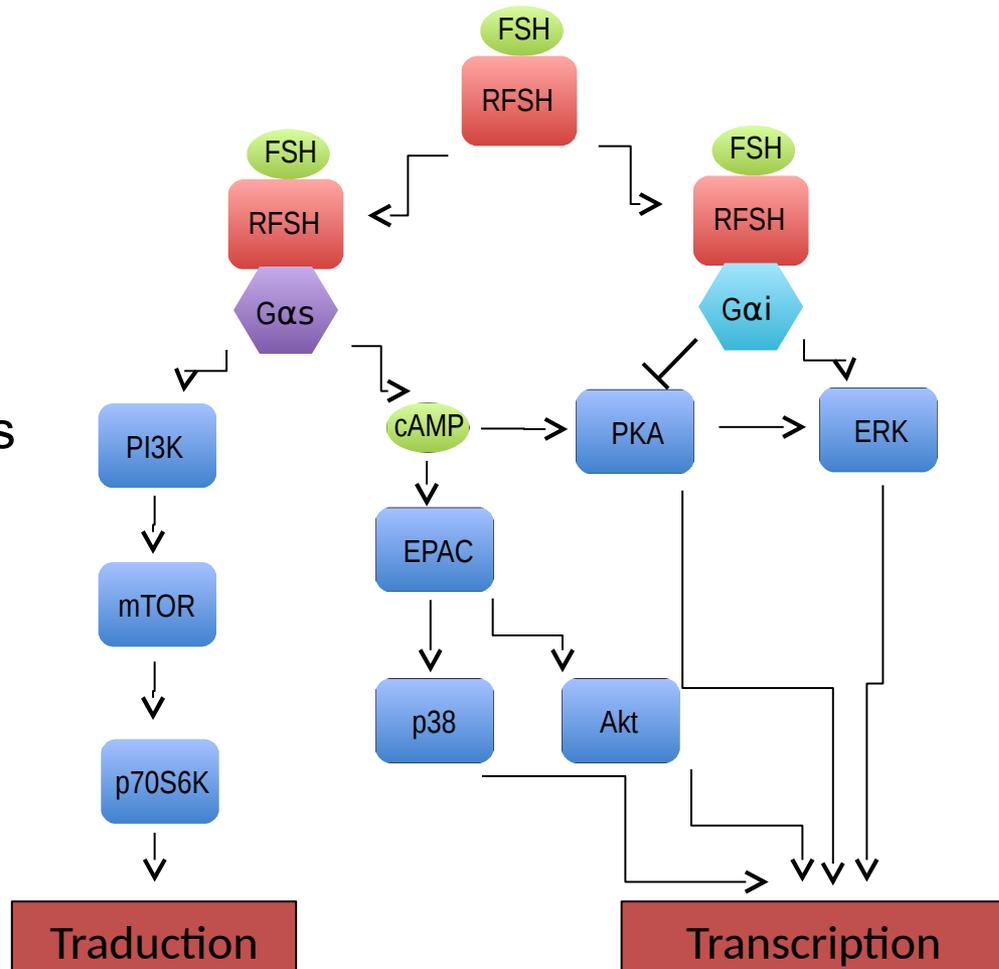


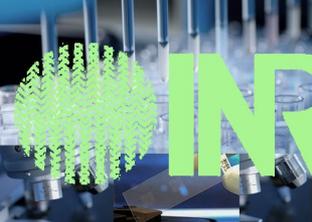
Réseaux topologiques

Résultats

On retrouve l'essentiel du réseau attendu.

Cependant certaines relations attendues ne sont pas présentes, et effectivement ces relations ont été démontrées avec d'autres récepteurs.



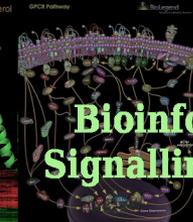


INRA

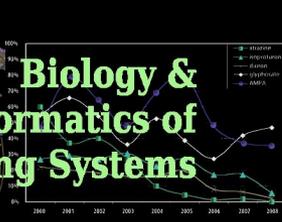
Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{\theta, \sigma^2}(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \left[-\frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (y_i - \xi_i)^2 - \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n \ln \sigma^2 \right]$$

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{\theta, \sigma^2}(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \left[-\frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (y_i - \xi_i)^2 - \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n \ln \sigma^2 \right]$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



BIOS

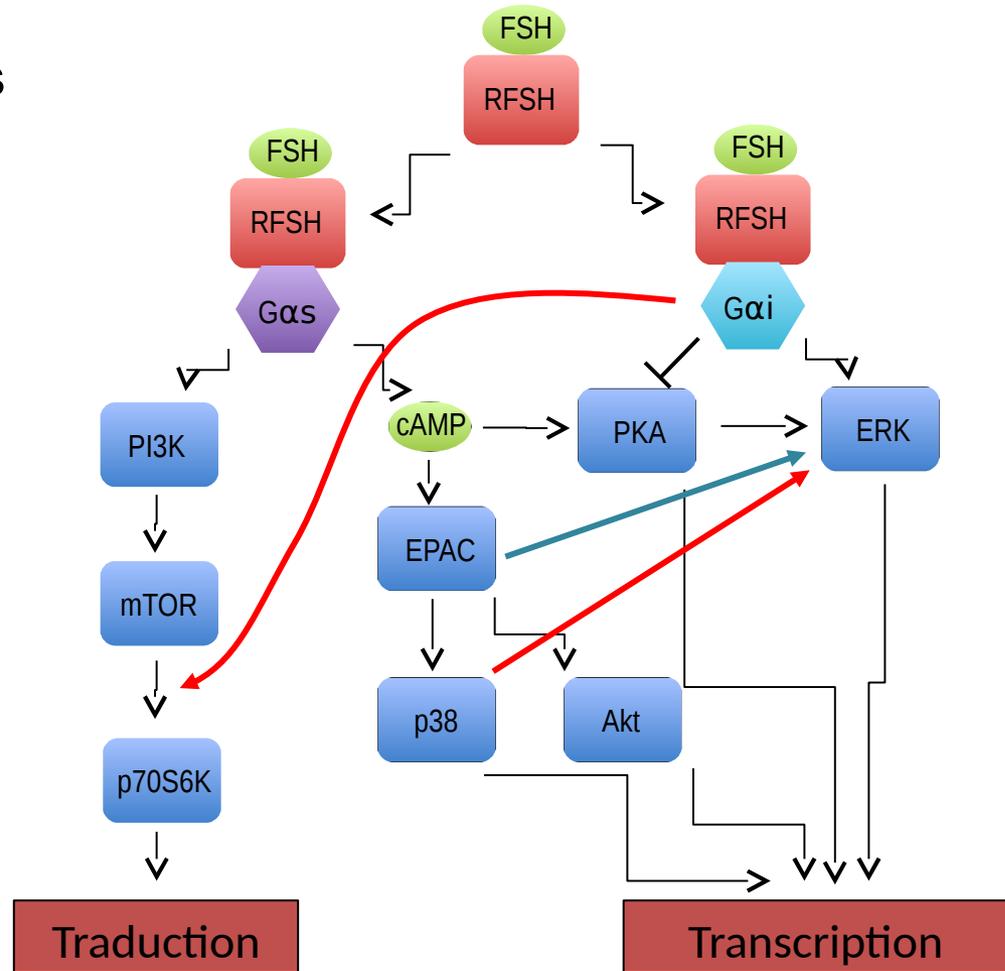
Réseaux topologiques

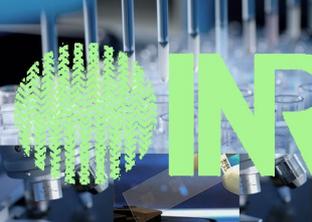
Résultats

Il y a également de nouvelles relations intéressantes trouvées.

Certaines ont déjà été démontrées.

D'autres sont vraiment nouvelles. Validations expérimentales en cours.





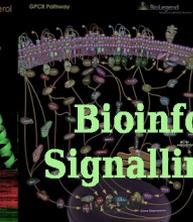
INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

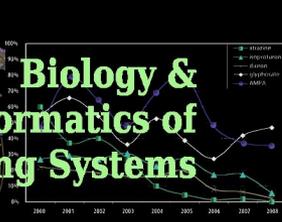
$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{\theta, \sigma^2}(\xi) = \frac{(\xi - \mu)}{\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \mu} \ln f_{\theta, \sigma^2}(\xi) = \frac{(\xi - \mu)}{\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \sigma^2} \ln f_{\theta, \sigma^2}(\xi) = -\frac{1}{2\sigma^2}$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



BIOS

Réseaux topologiques

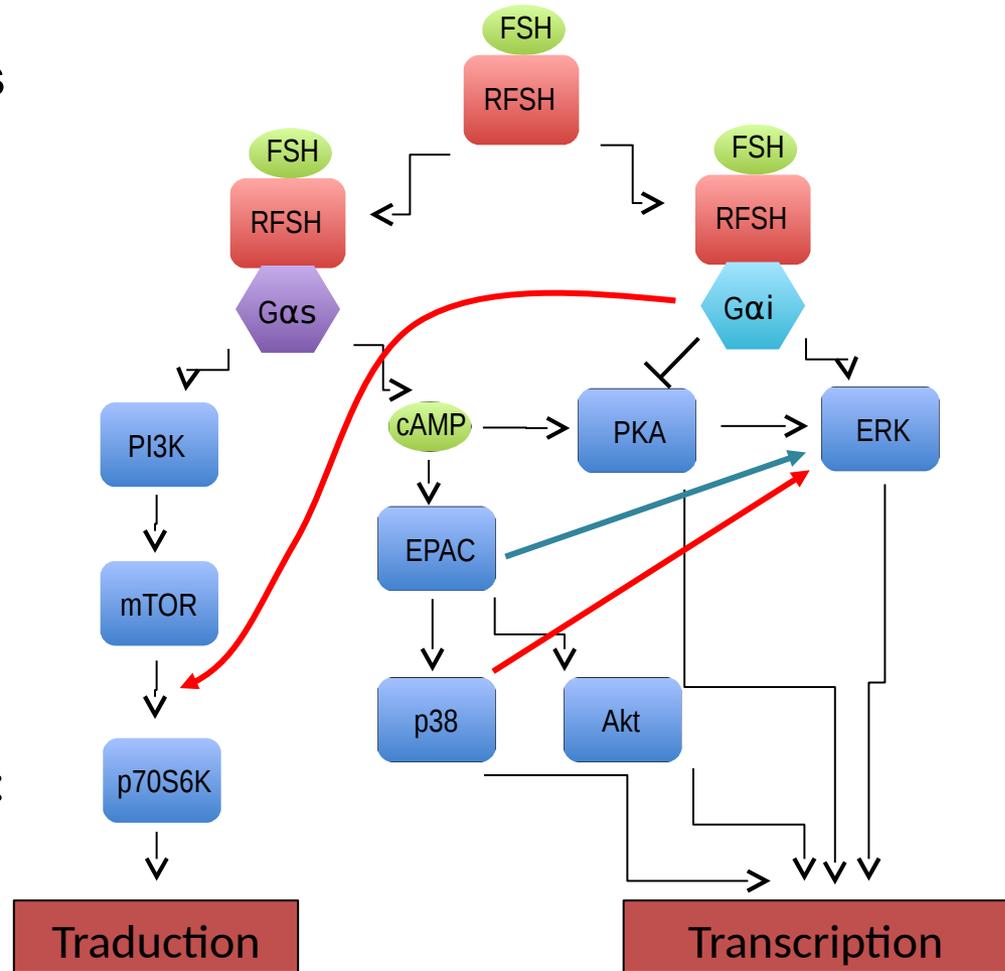
Résultats

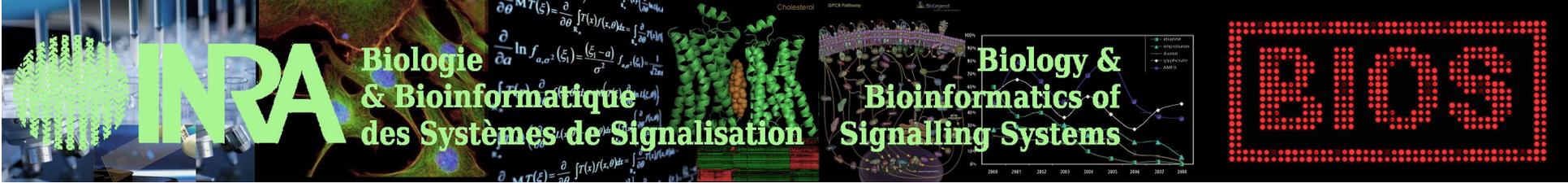
Il y a également de nouvelles relations intéressantes trouvées.

Certaines ont déjà été démontrées.

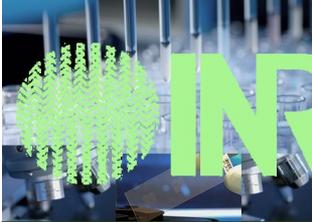
D'autres sont vraiment nouvelles. Validations expérimentales en cours.

Pour aller + loin → **Abduction** : Quels faits initiaux faut-il avoir pour obtenir une conclusion donnée ?





1. Introduction : signalisation cellulaire et modèle mathématiques
2. Modèles Topologiques
- 3. Modèles Dynamiques**
4. Exemple 1 : Angiotensin
5. Exemple 2 : FSHR et biais de signalisation



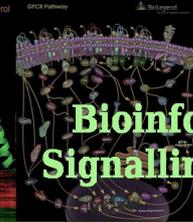
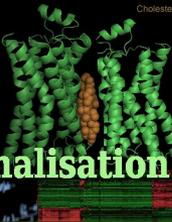
INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

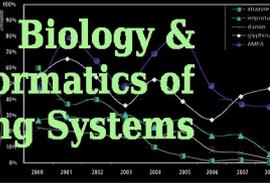
$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln \pi(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \ln \left[\int_{\mathcal{X}} \pi(\xi) / (\xi, \theta) d\xi \right] = \frac{\partial}{\partial \theta} \ln \left[\int_{\mathcal{X}} \frac{e^{-\xi \theta}}{\sigma^2} f_{\xi, \theta}(\xi) d\xi \right]$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi) = \frac{(\xi - a)}{\sigma^2} f_{\xi, \theta}(\xi) - \frac{1}{2\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln \pi(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \ln \left[\int_{\mathcal{X}} f_{\xi, \theta}(\xi) d\xi \right]$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems

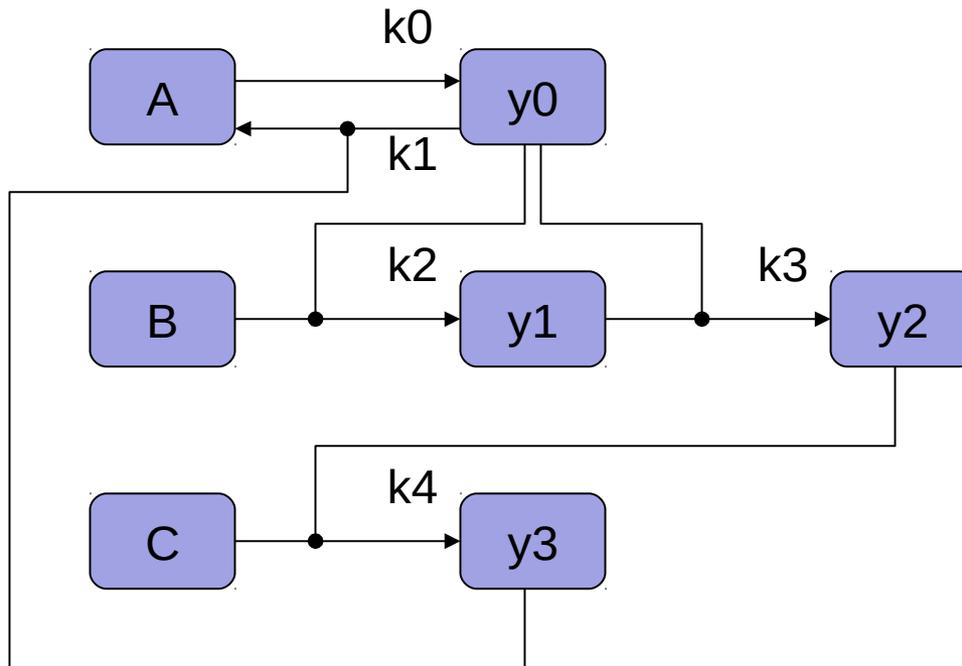


BIOS

Réseaux dynamiques

Construction

Comment définir et calculer l'évolution des différentes quantités en fonction du temps ?



The logo for INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) is displayed in large, bold, green letters.

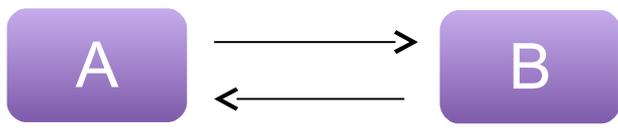
Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems

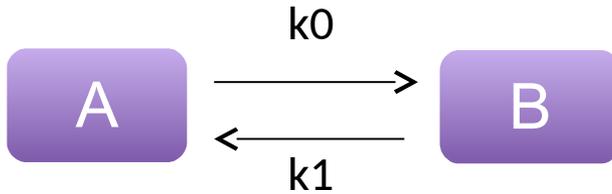


Réseaux dynamiques

Construction

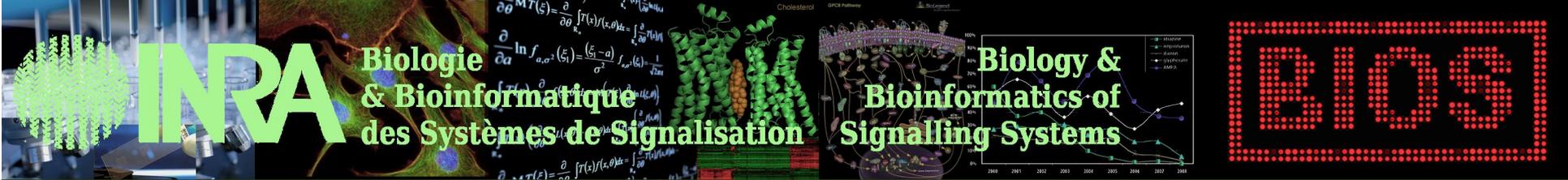


Modèles dynamique : topologie + règles d'évolution



Equations différentielles ordinaires (ODE)

$$\frac{d[B]}{dt} = f([A], [B], k_0, k_1)$$



INRA

Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems

Réseaux dynamiques

Construction

Modèles dynamique : topologie + règles d'évolution

The equation

$$\frac{dx}{dt} = v(x),$$

is numerically solved by successive time-step iteration, of small length $\Delta t \ll 1$:

- 1) Start at a given initial condition x_0 at time $t_0 = 0$

The equation

$$\frac{dx}{dt} = v(x),$$

is numerically solved by successive time-step iteration, of small length $\Delta t \ll 1$:

- 1) Start at a given initial condition x_0 at time $t_0 = 0$
- 2) To calculate the value of x at the first time step, remember that (*assuming constant speed*)

Final Position = Initial Position + velocity * Time,

which becomes, in mathematical notations,

$$x(\Delta t) = x_0 + v(x_0) * \Delta t,$$

The equation

$$\frac{dx}{dt} = v(x),$$

is numerically solved by successive time-step iteration, of small length $\Delta t \ll 1$:

- 1) Start at a given initial condition x_0 at time $t_0 = 0$
- 2) To calculate the value of x at the first time step, remember that (*assuming constant speed*)

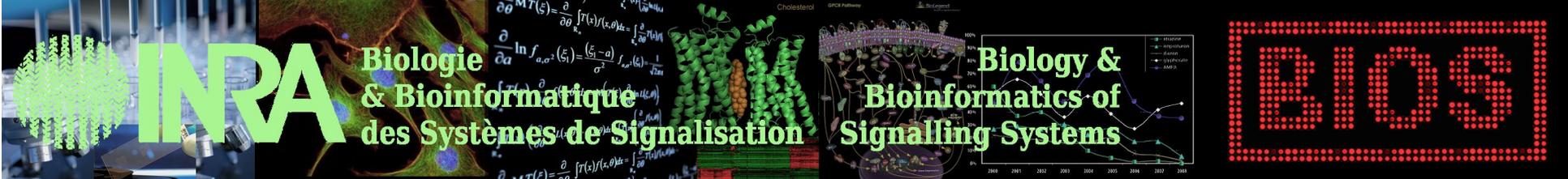
Final Position = Initial Position + velocity * Time,

which becomes, in mathematical notations,

$$x(\Delta t) = x_0 + v(x_0) * \Delta t,$$

Iterate : To calculate the value of x at the next time step, use

$$x((i + 1) * \Delta t) = x(i * \Delta t) + v(x(i * \Delta t)) * \Delta t,$$



Réseaux dynamiques

Construction

Modèles dynamique : topologie + règles d'évolution

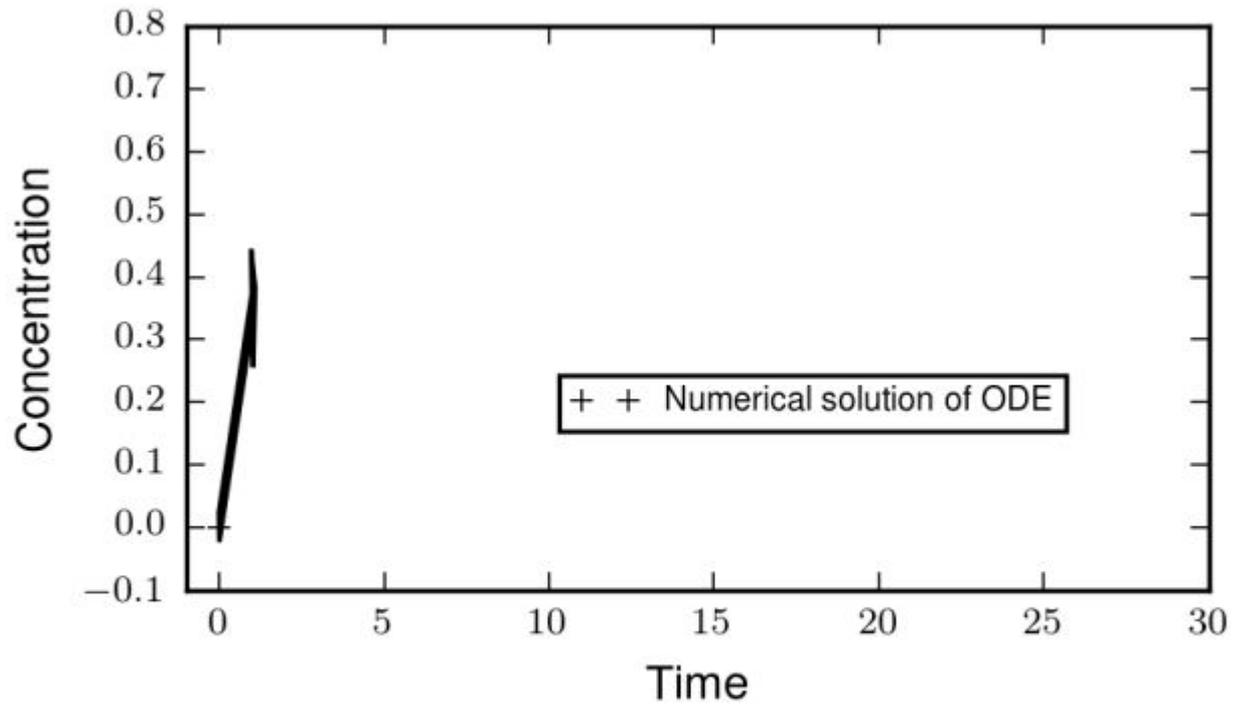
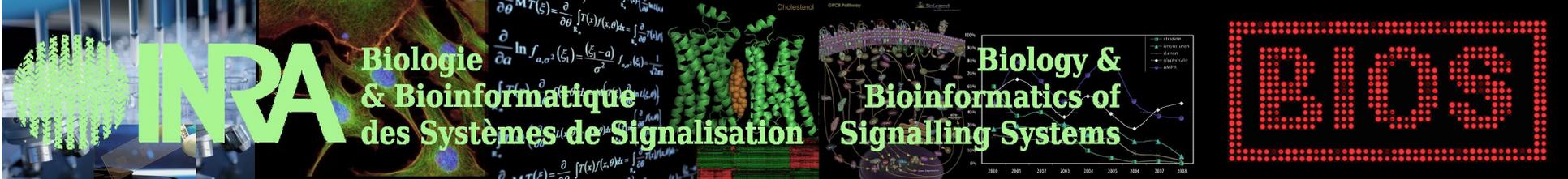


Figure – Solving an ODE



Réseaux dynamiques

Construction

Modèles dynamique : topologie + règles d'évolution

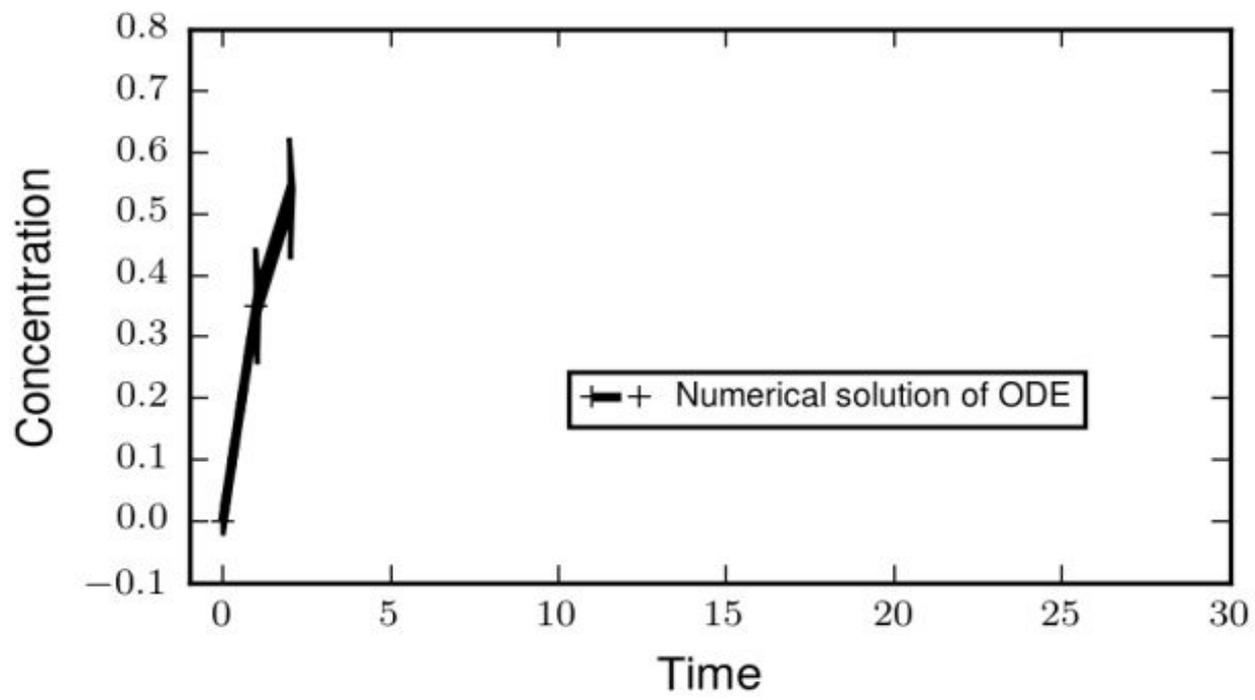


Figure – Solving an ODE

Modèles dynamique : topologie + règles d'évolution

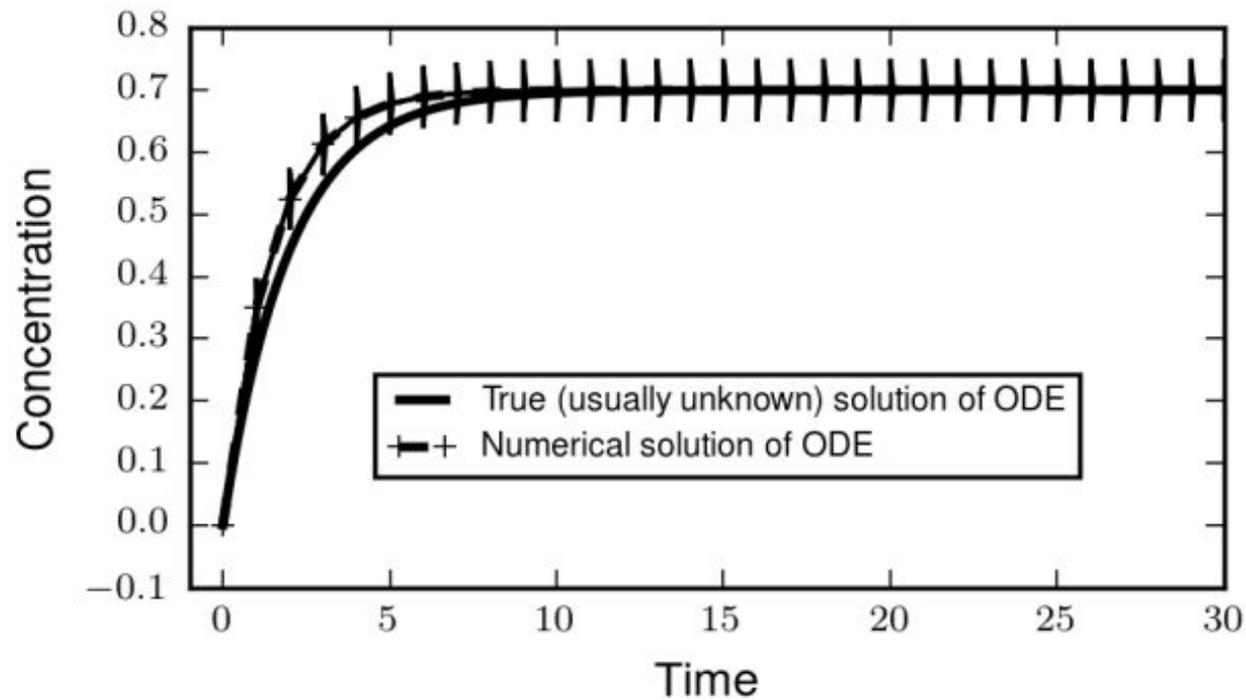
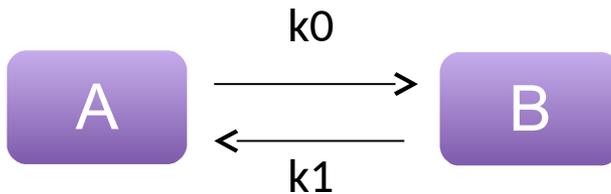


Figure – Solving an ODE

Règles d'évolution : loi d'action de masse



Equations différentielles ordinaires (ODE)

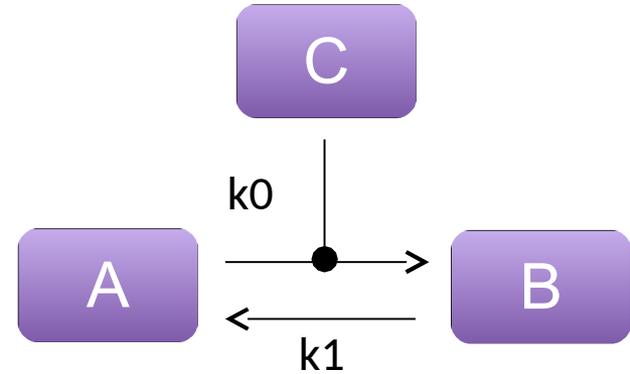
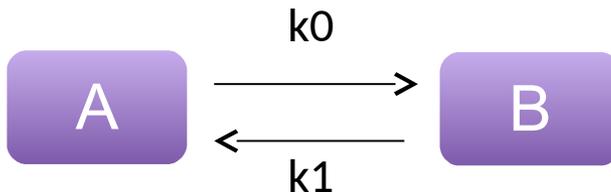
$$\frac{d[B]}{dt} = k_0 \cdot [A] - k_1 [B]$$

La quantité de B **produite** dans un petit intervalle de temps est **proportionnelle à la quantité de A**

La quantité de B **dégradée** dans un petit intervalle de temps est **proportionnelle à la quantité de B**

Réseaux dynamiques

Construction



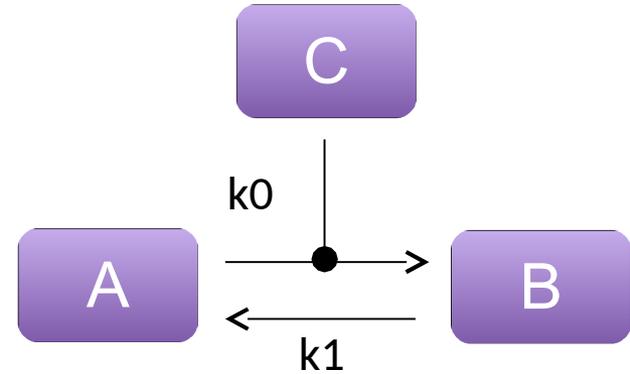
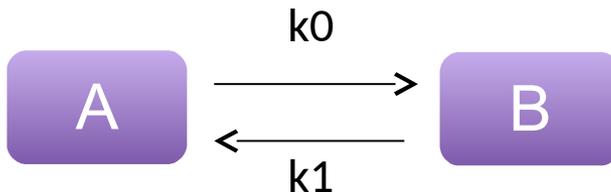
Equations différentielles ordinaires (ODE)

$$\frac{d[B]}{dt} = k_0 \cdot [A] - k_1 [B]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k_0 \cdot [A][C] - k_1 [B]$$

Réseaux dynamiques

Construction

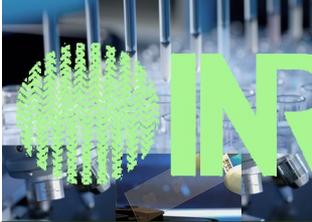


Equations différentielles ordinaires (ODE)

$$\frac{d[B]}{dt} = k_0 \cdot [A] - k_1 [B]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k_0 \cdot [A][C] - k_1 [B]$$

La quantité de B **produite** dans un petit intervalle de temps est **proportionnelle à la quantité de A fois la quantité de C**



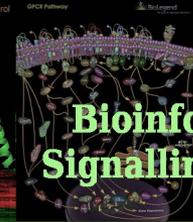
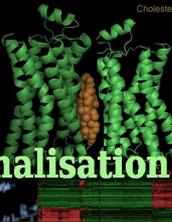
INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

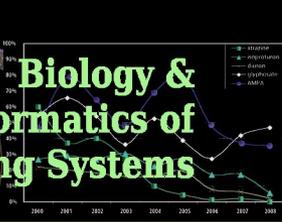
$$\frac{\partial}{\partial \beta} \ln \Gamma(\xi) = \frac{\partial}{\partial \beta} \int_0^{\infty} \frac{\Gamma(x)}{\Gamma(x)} \Gamma(x) dx = \int_0^{\infty} \frac{\Gamma(x)}{\Gamma(x)} dx$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \ln f_{a,\sigma^2}(\xi) = \frac{(\xi-a)}{\sigma^2} f_{a,\sigma^2}(\xi) - \frac{1}{2\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \sigma^2} \ln f_{a,\sigma^2}(\xi) = -\frac{1}{2\sigma^2} \left(\frac{\xi-a}{\sigma^2} + 1 \right) f_{a,\sigma^2}(\xi)$$

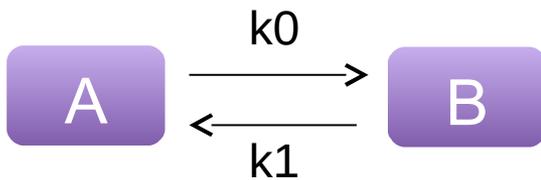


Biology & Bioinformatics of Signalling Systems

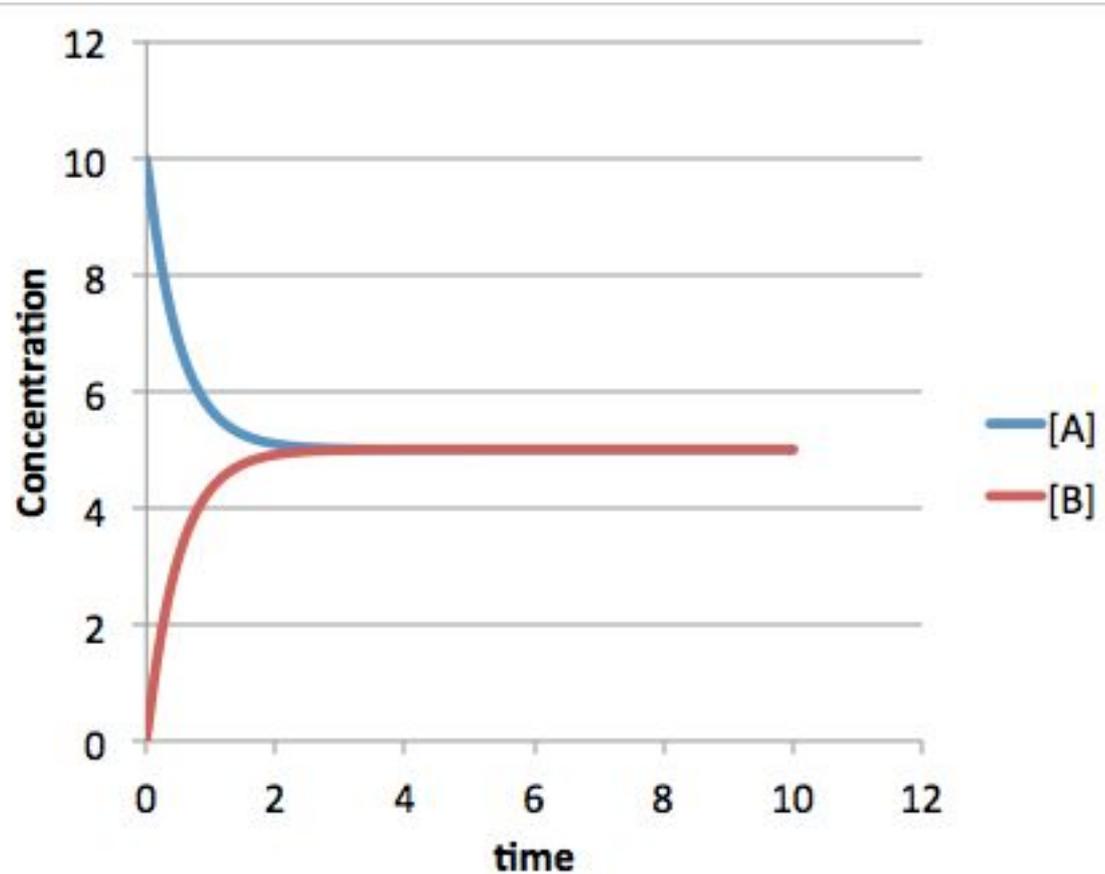


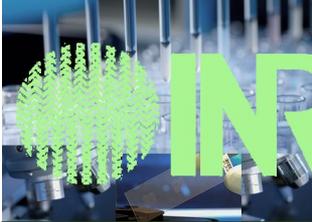
Réseaux dynamiques

Construction



$k_0 = 1$
 $k_1 = 1$
 $[A](0) = 10$
 $[B](0) = 0$



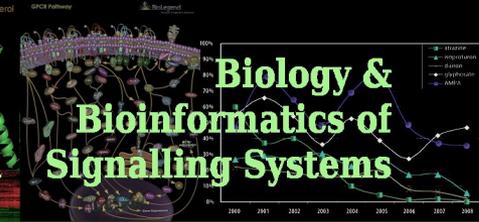


INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{a,\sigma^2}(\xi_1) = \frac{(\xi_1 - a)}{\sigma^2}$$

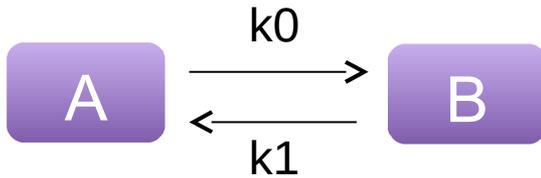
$$f_{a,\sigma^2}(\xi_1) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}}$$



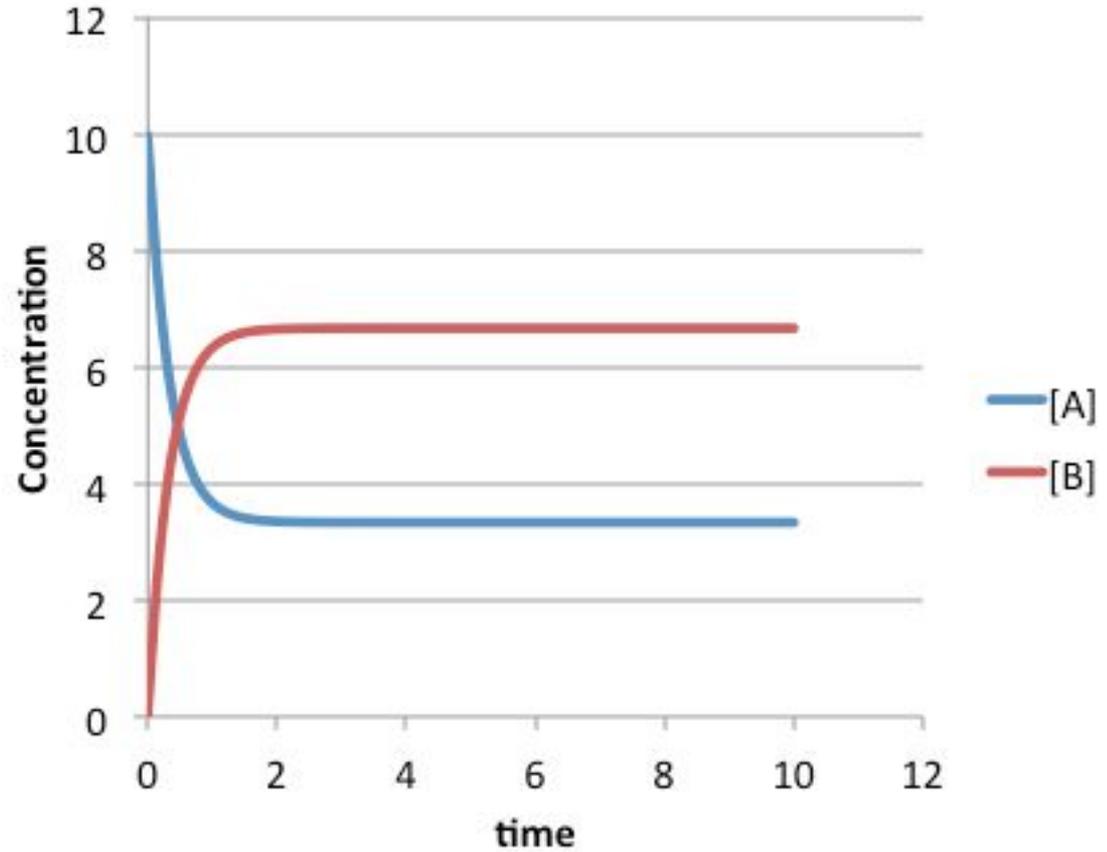
BIOS

Réseaux dynamiques

Construction



$k_0 = 2$
 $k_1 = 1$
 $[A](0) = 10$
 $[B](0) = 0$

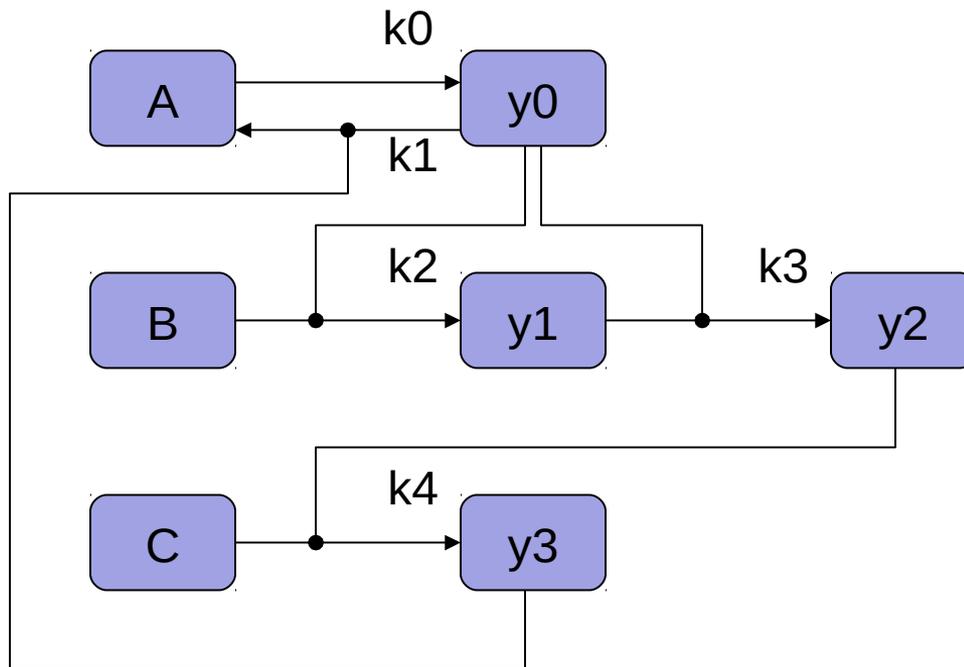


Réseaux dynamiques

Etudes qualitatives & quantitatives

Etant donné :

- un réseau de réactions biochimiques (réseau topologiques)
- un règle d'évolution (loi d'action-masse, équations différentielles ordinaires)



1) Etude Qualitative

2) Etude Quantitative

Etant donné :

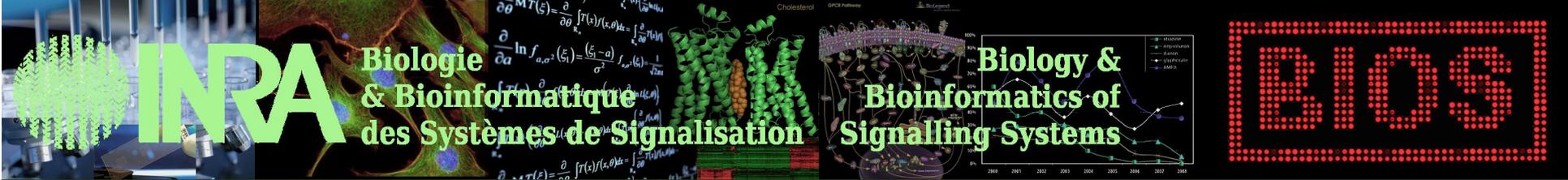
- un réseau de réactions biochimiques (réseau topologiques)
- un règle d'évolution (loi d'action-masse, équations différentielles ordinaires)

1) Etude Qualitative (=théorique)

- Quels sont les comportements dynamiques possibles ?
 - × Comportement monotone ou non (changement de sens de variation)
 - × Oscillations ?
 - × Effet de la dose ?
 - × Sensibilité d'une variable ou d'un paramètre ?
- Existe-t-il des régimes critiques ?
- Combien d'états d'équilibres possibles ?
- × Peut-on prédire le comportement du système face à des perturbations ?



scienceamusante.net

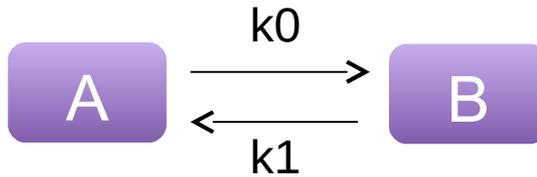


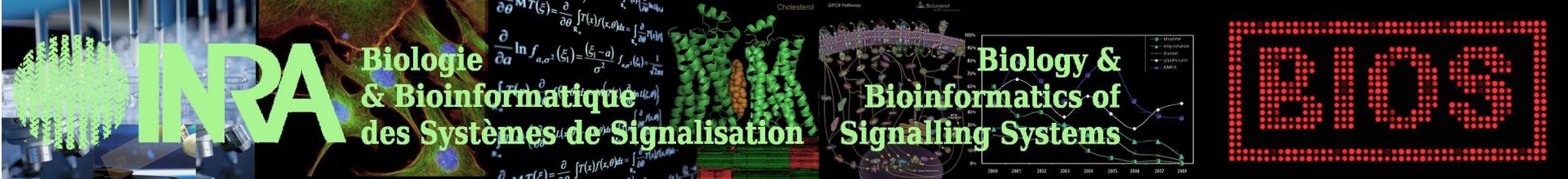
Réseaux dynamiques

Etude quantitative

2) Etude Quantitative (=numérique)

Comment faire si on ne connaît pas la valeur des paramètres ?

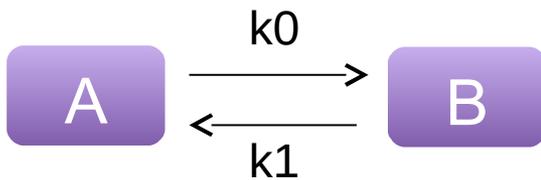




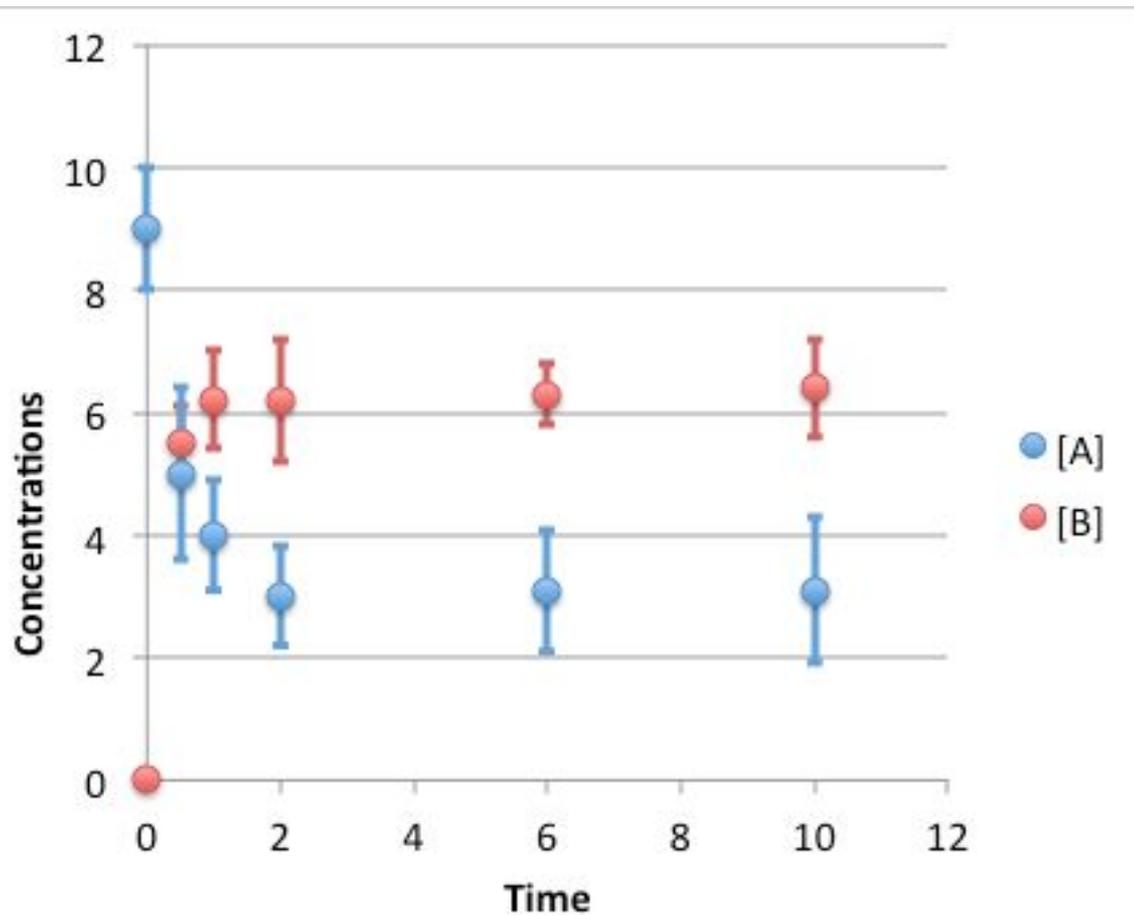
Réseaux dynamiques

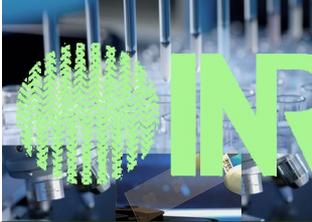
Construction

Comment faire si on ne connaît pas la valeur des paramètres ?



Valeurs expérimentales





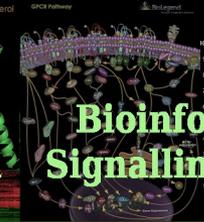
INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln \pi(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \int_{\mathcal{R}} \pi(\xi) / \pi(\xi, \theta) d\xi = \int_{\mathcal{R}} \frac{\partial}{\partial \theta} \pi(\xi) / \pi(\xi, \theta) d\xi$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi_1) = \frac{(\xi_1 - a)}{\sigma^2} f_{a, \sigma^2}(\xi_1) - \frac{1}{2\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \tau} \ln \pi(\xi) = \frac{\partial}{\partial \tau} \int_{\mathcal{R}} \pi(\xi) / \pi(\xi, \tau) d\xi = \int_{\mathcal{R}} \frac{\partial}{\partial \tau} \pi(\xi) / \pi(\xi, \tau) d\xi$$



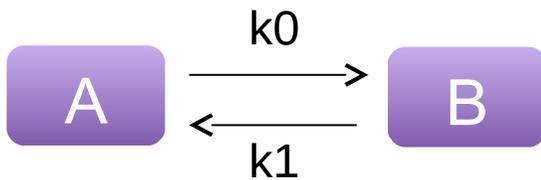
Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



Réseaux dynamiques

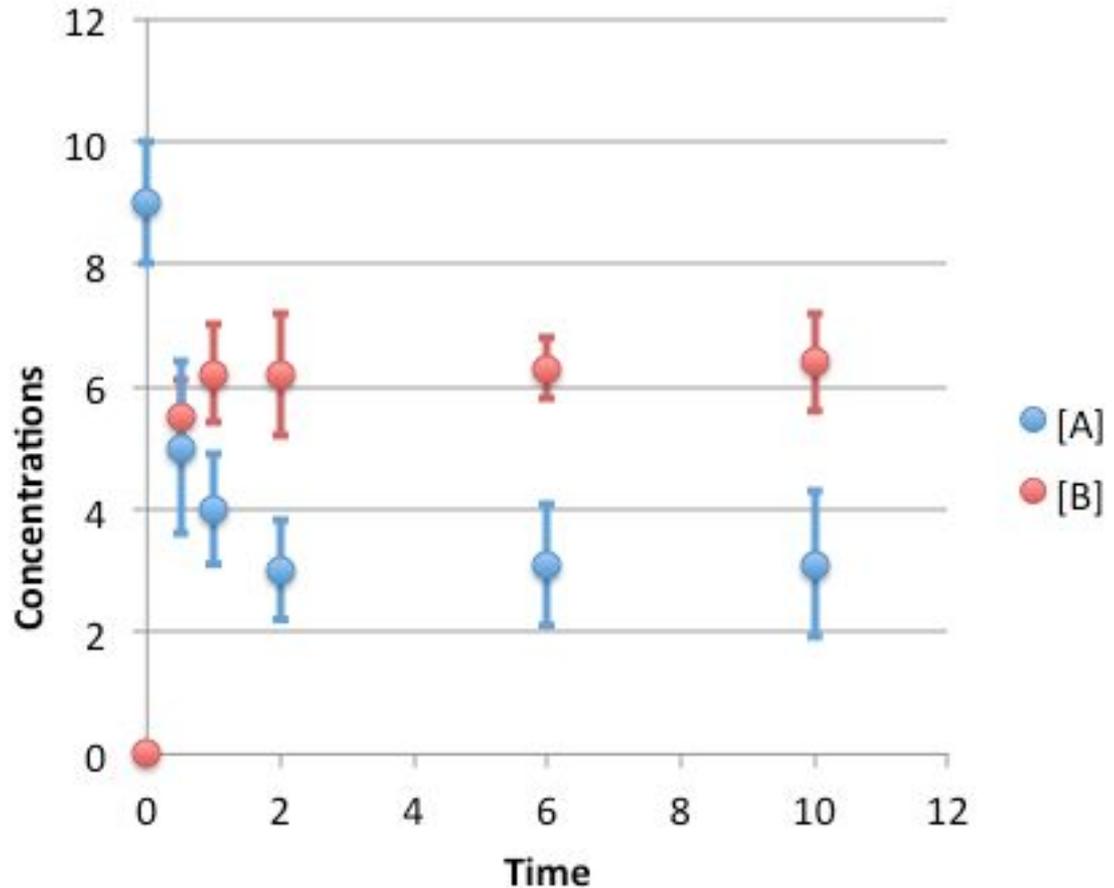
Construction

Comment faire si on ne connaît pas la valeur des paramètres ?

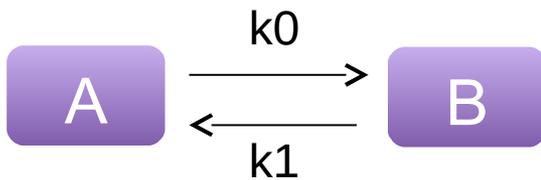


Valeurs expérimentales

Essayer de trouver k_0 et k_1 tels que les valeurs simulées « *collent* » aux valeurs expérimentales.

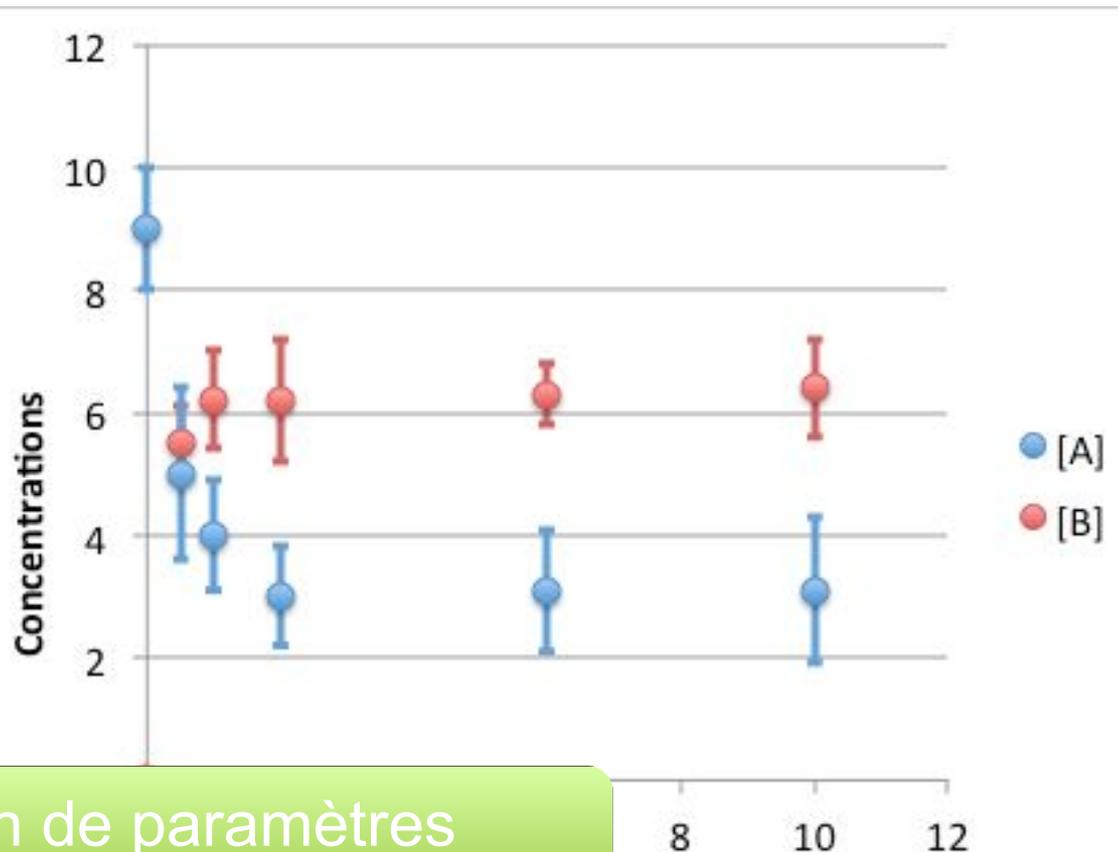


Comment faire si on ne connaît pas la valeur des paramètres ?



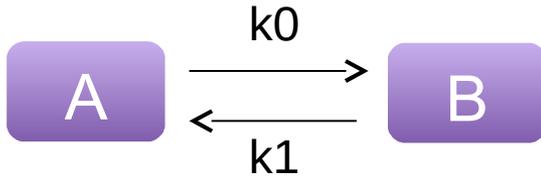
Valeurs expérimentales

Essayer de trouver k_0 et k_1 tels que les valeurs simulées « collent » aux valeurs expérimentales.



C'est l'estimation de paramètres

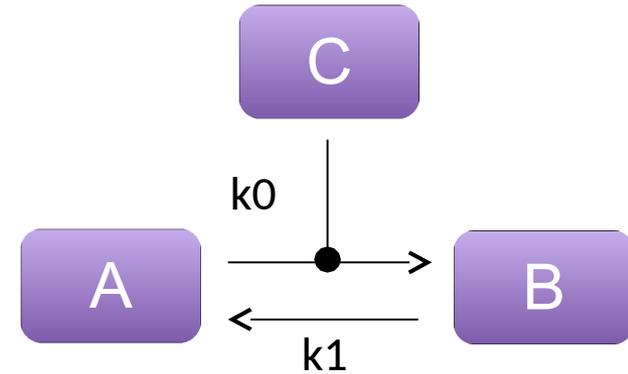
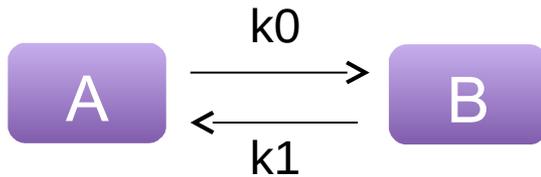
Pourquoi on veut simuler le modèle et trouver les valeurs de paramètres?



Si on peut trouver les paramètres du modèle avec suffisamment de précision, cela renseigne sur la « validité » du modèle

on peut simuler son comportement dans n'importe quelle condition sans faire les expériences !

Comment trouver les valeurs de paramètres?



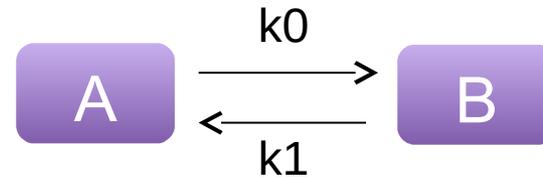
Comment choisir un modèle parmi plusieurs?

En biologie (et dans d'autres sciences), une **mesure** est toujours donnée avec des **marges d'erreurs** (de mesure, de variabilité individuelle, environnementale...)

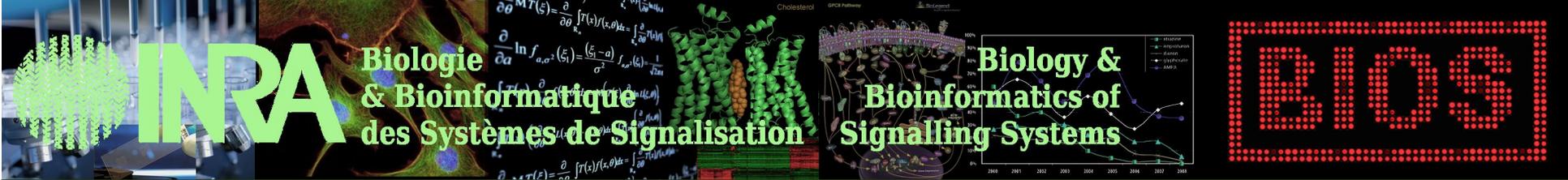
Mathématiquement, on formalise cela par :

MESURE = MODELE THEORIQUE + ALEATOIRE

$$\frac{d[B]}{dt} = k_0 \cdot [A] - k_1 [B]$$



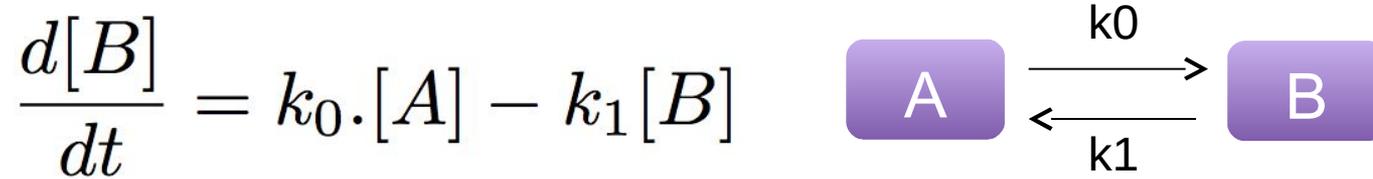
$$[B]_{\text{observée}} = [B](t) + \text{Erreur}$$



Réseaux dynamiques

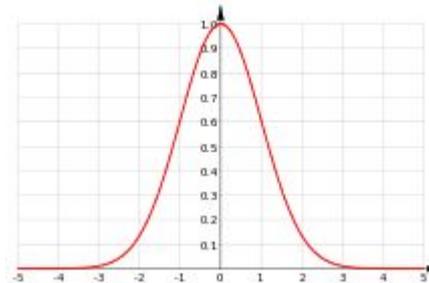
Vraisemblance

MESURE = MODELE THEORIQUE + ALEATOIRE

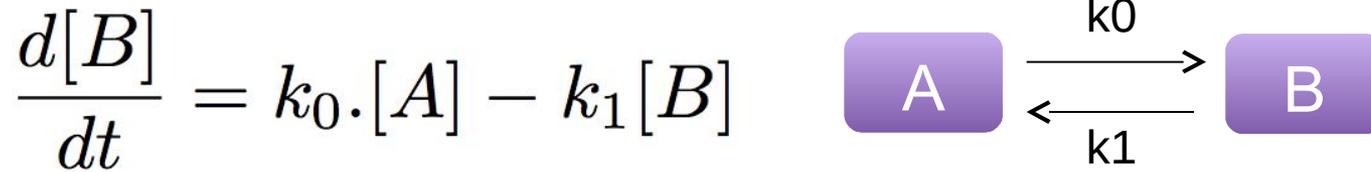


$$[B]_{\text{observée}} = [B](t) + \text{Erreur}$$

On modélise souvent l'Erreur par une variable aléatoire Gaussienne



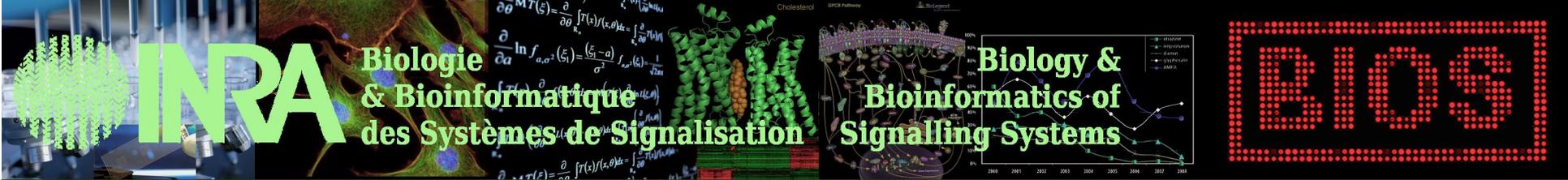
MESURE = MODELE THEORIQUE + ALEATOIRE



$$[B]_{observée} = [B](t) + Erreur$$

En supposant le modèle vrai, et les paramètres connus, on peut alors calculer la fonction de

Vraisemblance = **Probabilité** que le modèle (avec les paramètres connus) génère les données disponibles



Réseaux dynamiques

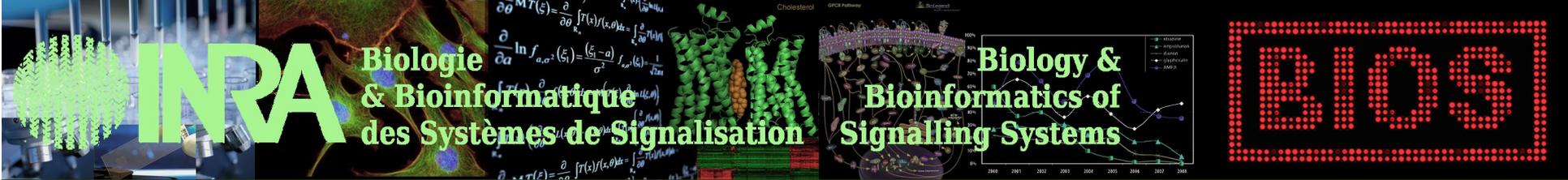
Vraisemblance

MESURE = MODELE THEORIQUE + ALEATOIRE

Vraisemblance = Probabilité que le modèle
(avec les paramètres connus)
génère les données disponibles

En essayant différents paramètres (et différents modèles), on cherche alors à

Maximiser la vraisemblance



Réseaux dynamiques

Vraisemblance

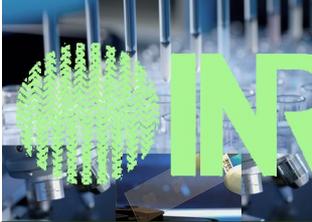
MESURE = MODELE THEORIQUE + ALEATOIRE

En essayant différents paramètres (et différents modèles), on cherche alors à

Maximiser la vraisemblance

Dans le cas gaussien, maximiser la vraisemblance revient à la méthode des moindres carrés :

Minimiser la distance au carré entre les données et le modèle théorique



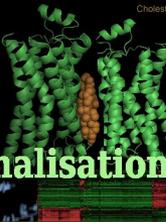
INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{\theta}(x) = \frac{\partial}{\partial \theta} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, \theta) dx = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial}{\partial \theta} f(x, \theta) dx$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \ln f_{a, \sigma^2}(x) = \frac{(x-a)}{\sigma^2} f_{a, \sigma^2}(x) - \frac{1}{\sqrt{2\pi}}$$

$$\frac{\partial}{\partial \sigma^2} \ln f_{a, \sigma^2}(x) = -\frac{1}{2\sigma^2} f_{a, \sigma^2}(x)$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



Réseaux dynamiques

Algorithme de minimisation

On s'est ramené à minimiser une fonction, $f(x)$.

x = paramètres (inconnus)

$f(x)$ = distance entre le modèle et les données

D'après les formules de Taylor,

$$f(x + dx) = f(x) + dx \cdot f'(x) + o(dx)$$

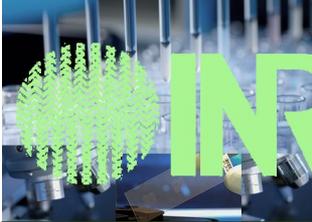
Si on choisit

$$dx = -h f'(x)$$

Pour h petit, alors

$$f(x + dx) < f(x)$$

C'est la descente de gradient



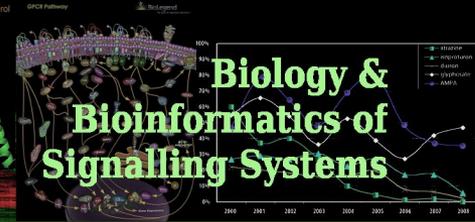
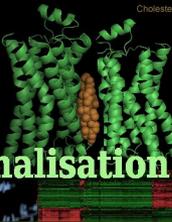
INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{\theta}(x) = \frac{\partial}{\partial \theta} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \ln f(x) dx = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \ln f(x) dx$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \ln f_{a,\sigma^2}(x) = \frac{(x-a)}{\sigma^2} f_{a,\sigma^2}(x) - \frac{1}{2\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \sigma^2} \ln f_{a,\sigma^2}(x) = -\frac{1}{2\sigma^2} \left[\frac{(x-a)^2}{\sigma^2} + 1 \right] f_{a,\sigma^2}(x)$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



Réseaux dynamiques

Algorithme de minimisation

On a trouvé

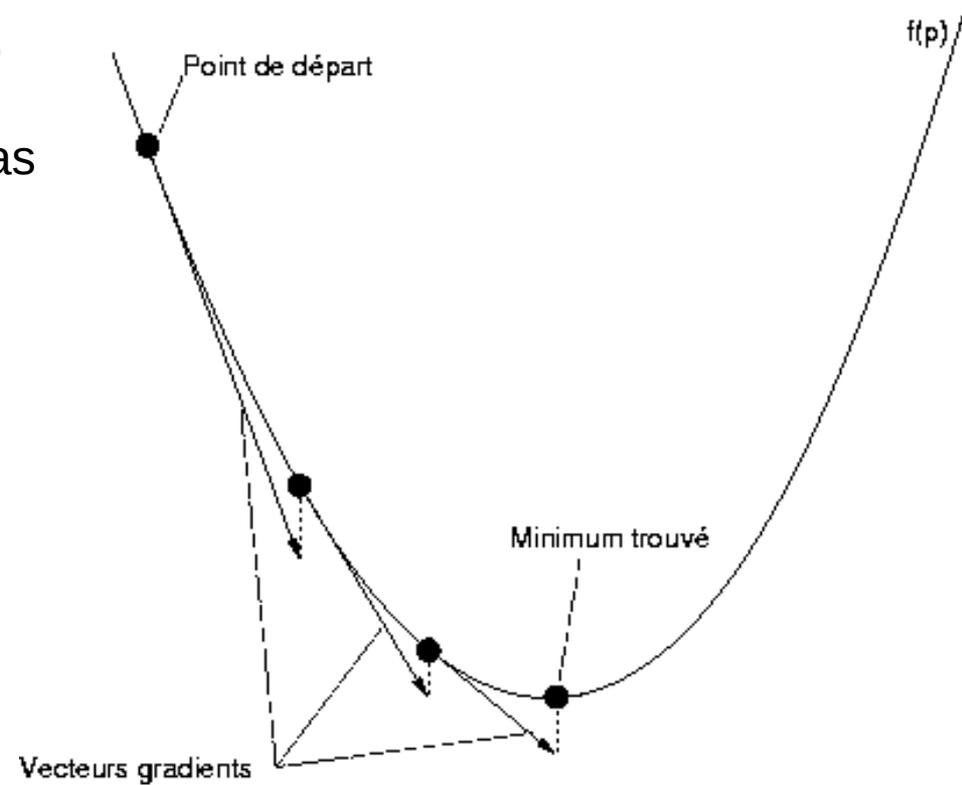
$$f(x + dx) < f(x)$$

Itérativement, on effectue de petits pas

$$x \leftarrow x + dx$$

Jusqu'à trouver x tel que

$$f'(x) = 0$$



Réseaux dynamiques

Algorithme de minimisation

On a trouvé

$$f(x + dx) < f(x)$$

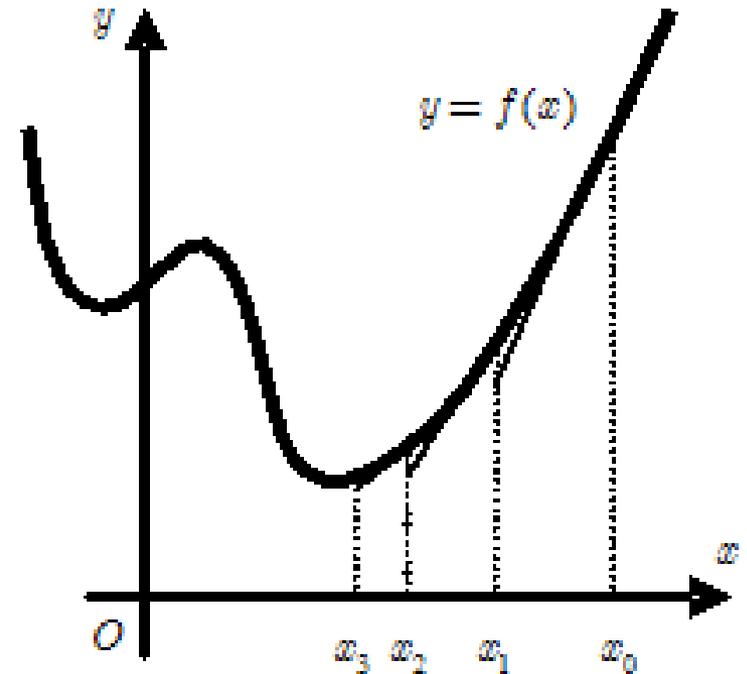
Itérativement, on effectue de petits pas

$$x \leftarrow x + dx$$

Jusqu'à trouver x tel que

$$f'(x) = 0$$

Pour trouver un minimum global, il est important de partir de plusieurs points de départ différents



Principe

Algorithme de minimisation

Methodologie itérative

Initial k_0, k_1

Simulation

Changer k_0, k_1 Comapraison aux val. exp.
Fonction objectif

Terminé !



The logo for INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) is displayed in a large, bold, green font.

Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems



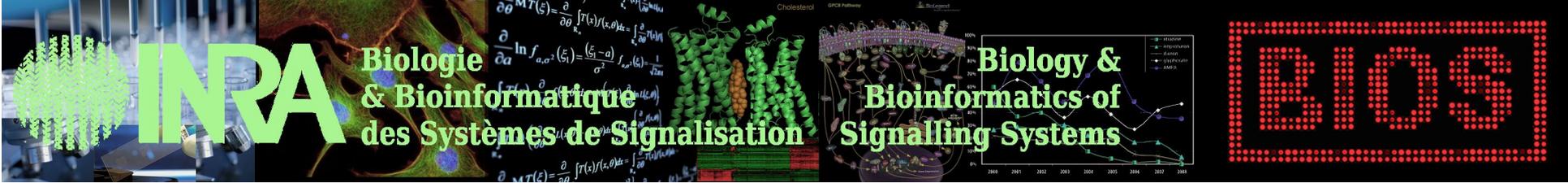
Réseaux dynamiques

Algorithme de minimisation

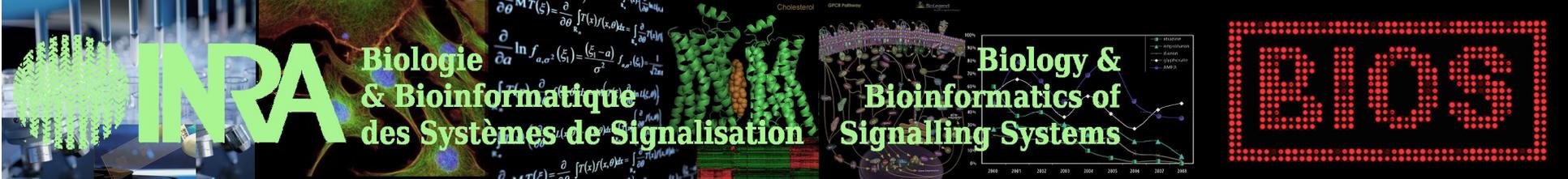
Cependant ...

La méthode d'estimation de paramètres doit être :

- Rapide : pour pouvoir explorer différentes topologies de modèles.
- Robuste : on veut être surs de trouver le meilleur jeu de paramètres étant donné un modèle.
- Décisionnel : pouvoir rejeter/accepter un modèle, d'après l'estimation de ses paramètres.



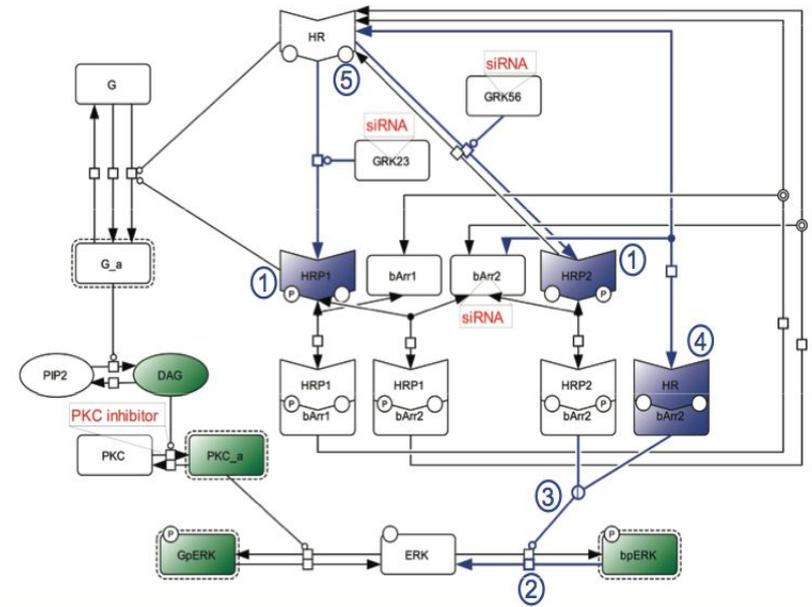
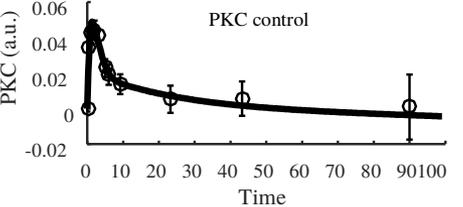
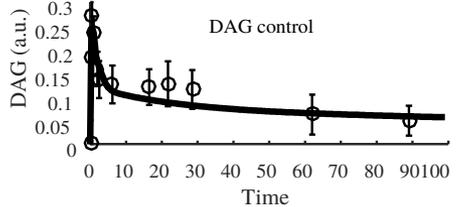
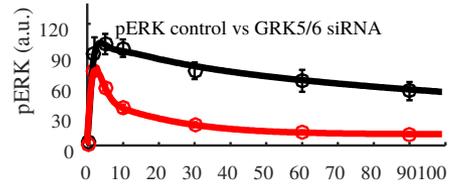
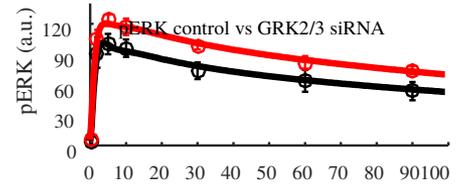
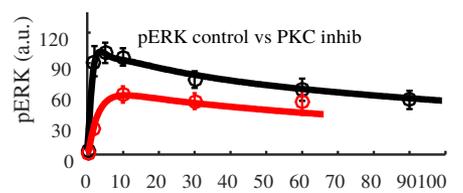
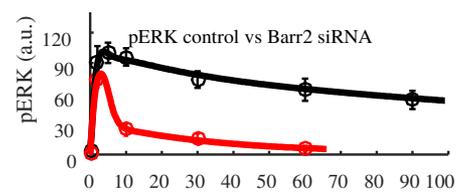
1. Introduction : signalisation cellulaire et modèle mathématiques
2. Modèles Topologiques
3. Modèles Dynamiques
4. **Exemple 1 : Angiotensin**
5. Exemple 2 : FSHR et biais de signalisation



Réseaux dynamiques

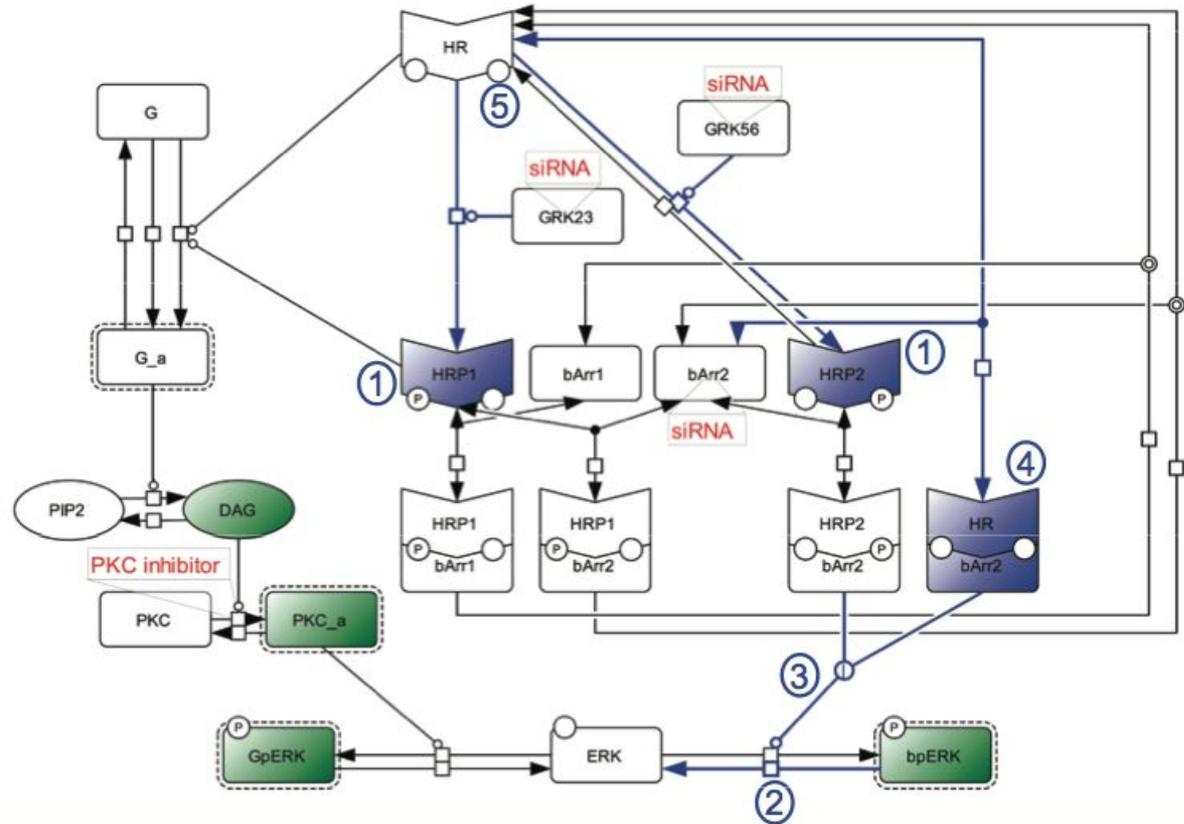
Résultats

- Il est possible d'estimer de manière fiable les paramètres d'un modèle.
- En pratique les modèles sont identifiables.
- On peut obtenir des modèles prédictif



Un vrai modèle !

Contrôle de la balance entre les voies G et beta-arrestine du récepteur angiotensine



Heitzler *et al.* Competing G protein-coupled receptor kinases balance G protein and β -arrestin signaling. *Molecular systems biology*. 01/2012; 8:590.

The INRA logo is displayed in a large, bold, green font. It is positioned on the left side of the top banner, which features a collage of scientific images including laboratory glassware, a cell, mathematical formulas, a protein structure, and a signaling pathway diagram.

**Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation**

**Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems**

The BOS logo is a stylized representation of the letters 'BOS' in a red, dotted font, enclosed within a red dotted rectangular border. It is located in the top right corner of the banner.

Un vrai modèle !

Quelle est la situation ?

- 11 equations
- 3 observables:
 - DAG dans les conditions contrôle
 - PKC dans les conditions contrôle
 - ERK dans les conditions contrôle+ 4 conditions perturbées
- 32 paramètres inconnus pour les conditions contrôle

Il n'y a pas assez de données !

The INRA logo is displayed in a large, bold, green font. It is positioned on the left side of the top banner, which features a collage of scientific images including laboratory glassware, a cell, mathematical formulas, a protein structure, and a signaling pathway diagram.

Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems

The BOS logo is a stylized representation of the letters 'BOS' in a red, dotted font, enclosed within a red dotted rectangular border. It is located on the right side of the top banner.

Un vrai modèle !

Quelle est la situation ?

- 11 equations
- 3 observables:
 - DAG dans les conditions contrôle
 - PKC dans les conditions contrôle
 - ERK dans les conditions contrôle+ 4 conditions perturbées
- 32 paramètres inconnus pour les conditions contrôle

Il n'y a pas assez de données !

Comment faire ?

- mesurer d'autres molécules

The INRA logo is displayed in a large, bold, green font. It is positioned on the left side of the top banner, which features a collage of scientific images including laboratory glassware, a cell, mathematical equations, a protein structure, a signaling pathway diagram, and a line graph.

Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems

The BOS logo is a stylized representation of the letters 'BOS' in a red, dotted font, enclosed within a red dotted rectangular border. It is located on the right side of the top banner.

Un vrai modèle !

Quelle est la situation ?

- 11 equations
- 3 observables:
 - DAG dans les conditions contrôle
 - PKC dans les conditions contrôle
 - ERK dans les conditions contrôle+ 4 conditions perturbées
- 32 paramètres inconnus pour les conditions contrôle

Il n'y a pas assez de données !

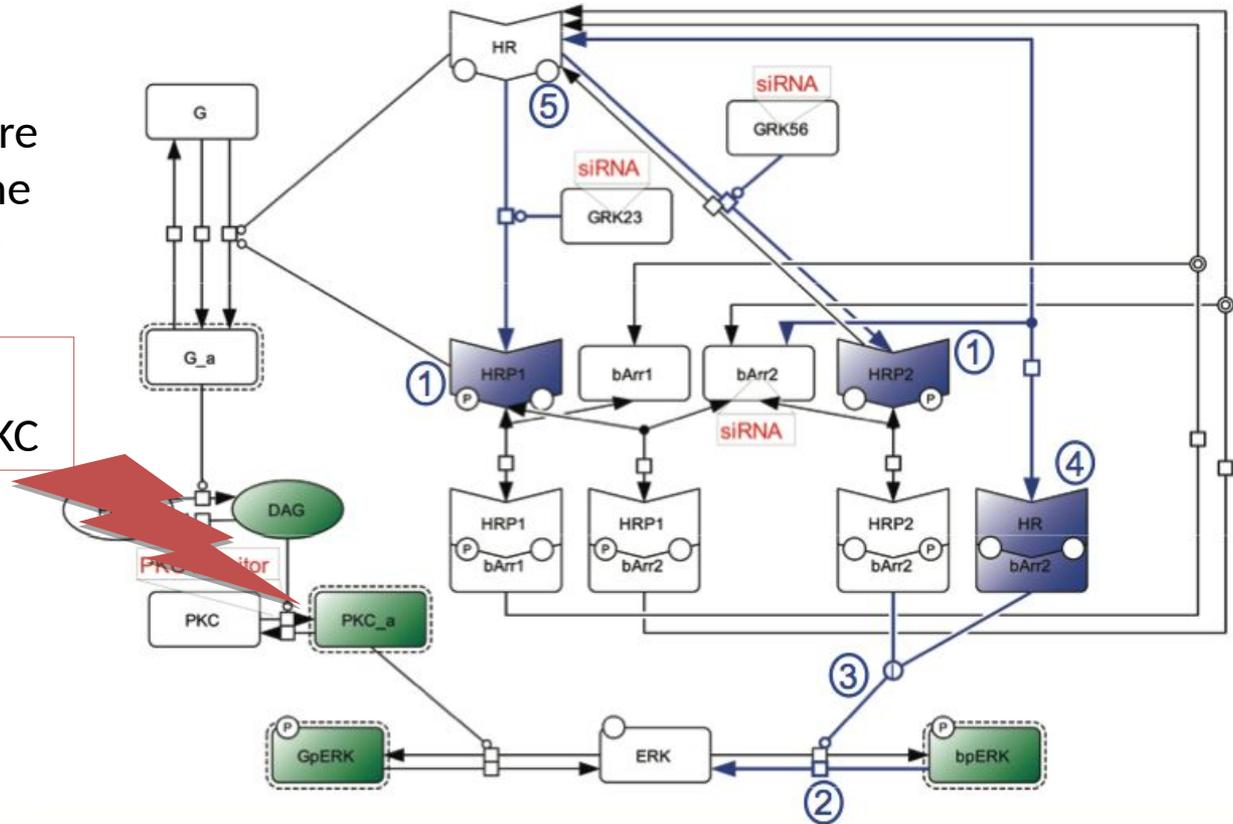
Comment faire ?

- mesurer d'autres molécules
- mesurer les mêmes dans d'autres conditions biologiques = perturbations

Un vrai modèle !

Contrôle de la balance entre les voies G et beta-arrestine du récepteur angiotensine

Inhibition de l'activation de PKC

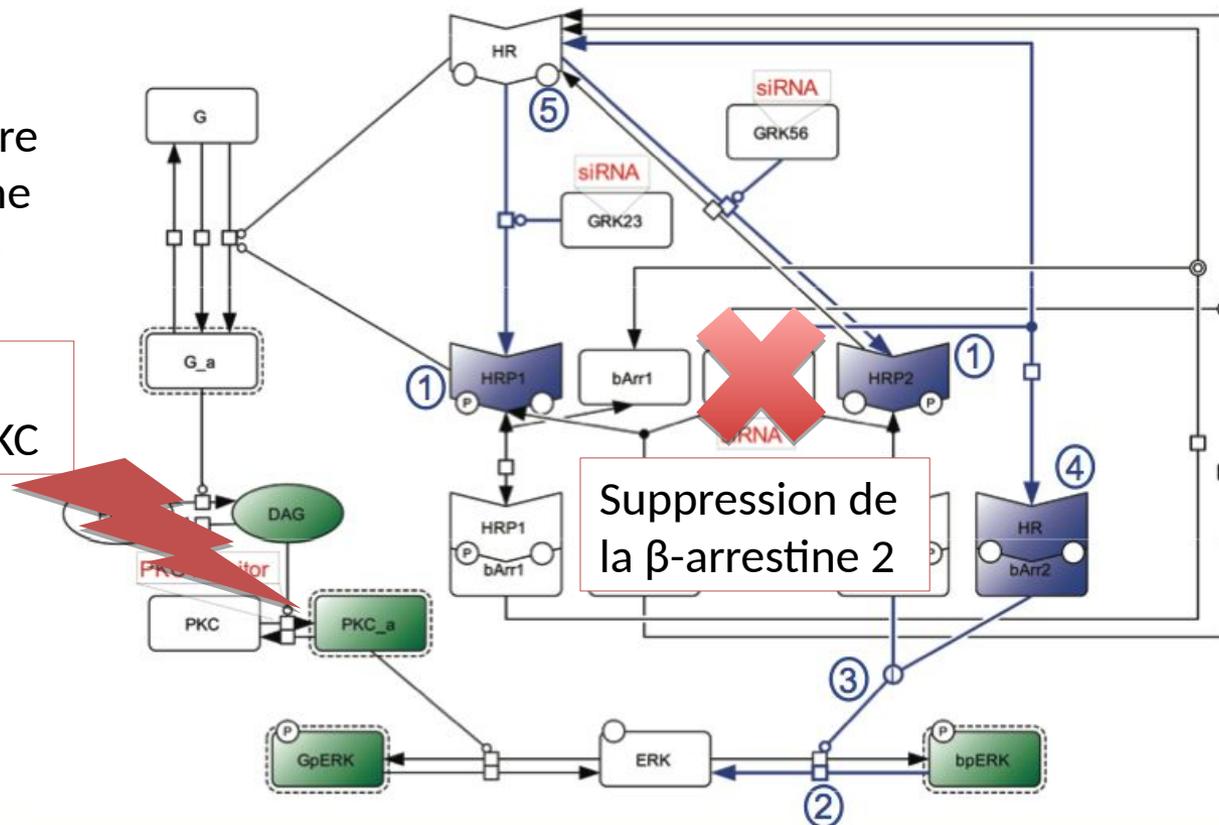


Heitzler *et al.* Competing G protein-coupled receptor kinases balance G protein and β -arrestin signaling. *Molecular systems biology*. 01/2012; 8:590.

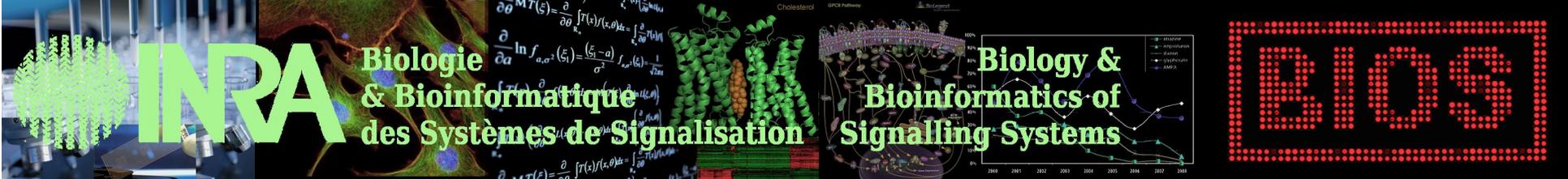
Un vrai modèle !

Contrôle de la balance entre les voies G et beta-arrestine du récepteur angiotensine

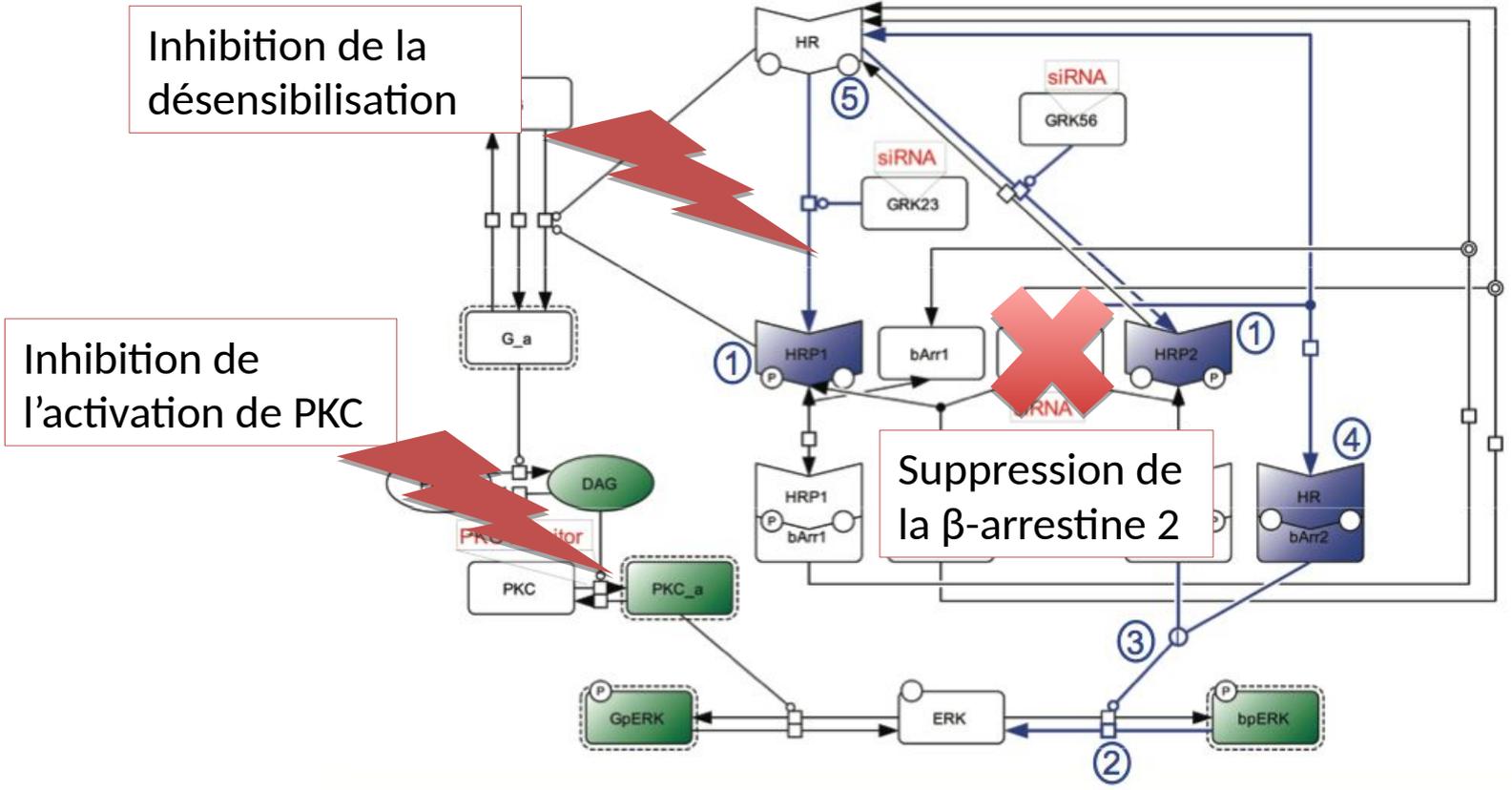
Inhibition de l'activation de PKC



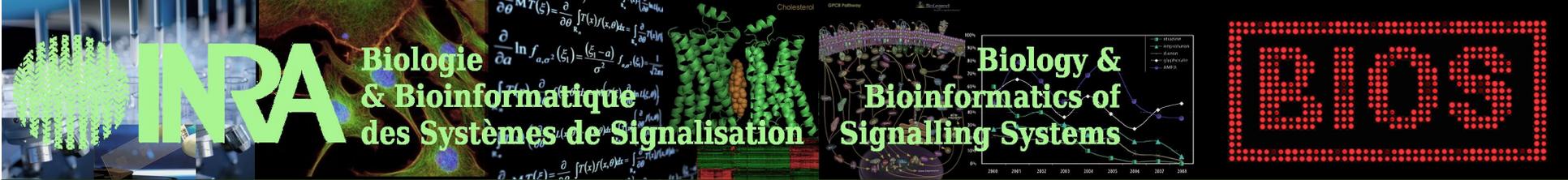
Heitzler *et al.* Competing G protein-coupled receptor kinases balance G protein and β -arrestin signaling. *Molecular systems biology*. 01/2012; 8:590.



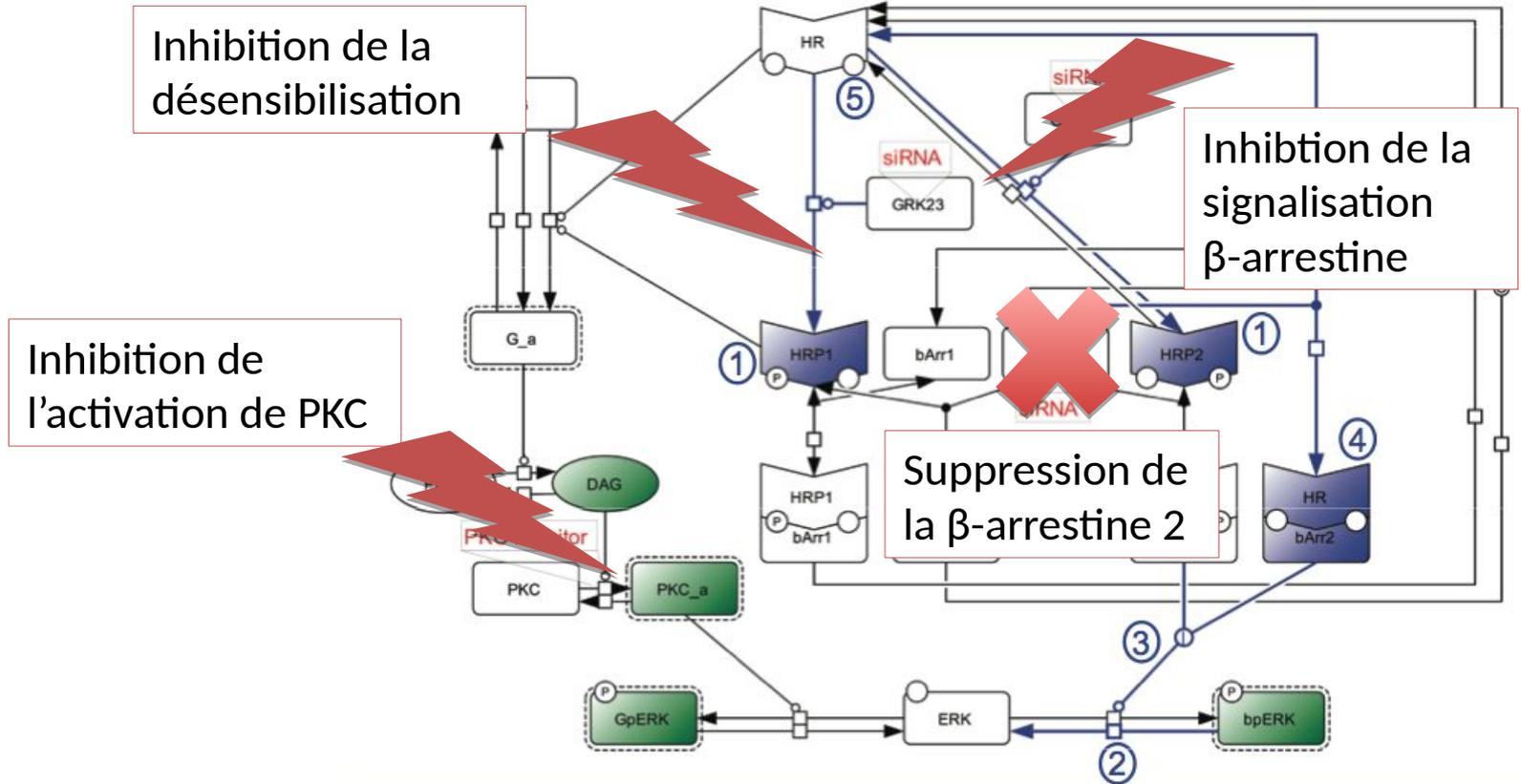
Un vrai modèle !



Heitzler *et al.* Competing G protein-coupled receptor kinases balance G protein and β -arrestin signaling. *Molecular systems biology*. 01/2012; 8:590.



Un vrai modèle !



Heitzler *et al.* Competing G protein-coupled receptor kinases balance G protein and β -arrestin signaling. *Molecular systems biology*. 01/2012; 8:590.

The INRA logo is displayed in a large, bold, green font. It is positioned on the left side of the top banner, which features a collage of scientific images including laboratory glassware, a cell, mathematical formulas, a protein structure, a signaling pathway diagram, and a line graph.

Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems

The BOS logo is a stylized representation of the letters 'BOS' in a red, dotted font, enclosed within a red dotted rectangular border. It is located in the top right corner of the banner.

Un vrai modèle !

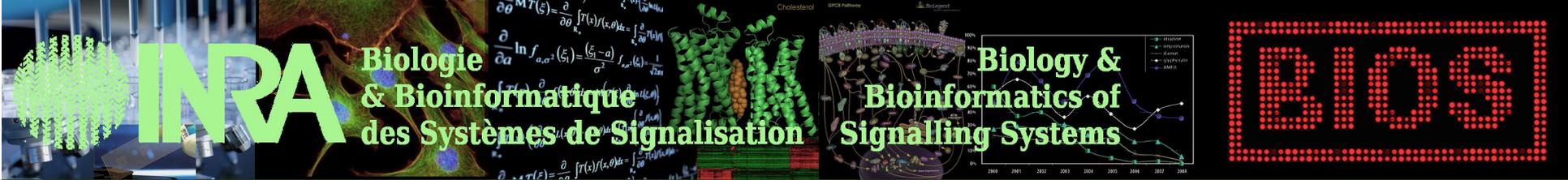
Quelle est la situation ?

- 11 equations
- 3 observables:
 - DAG dans les conditions contrôle
 - PKC dans les conditions contrôle
 - ERK dans les conditions contrôle+ 4 conditions perturbées
- 32 paramètres inconnus pour les conditions contrôle

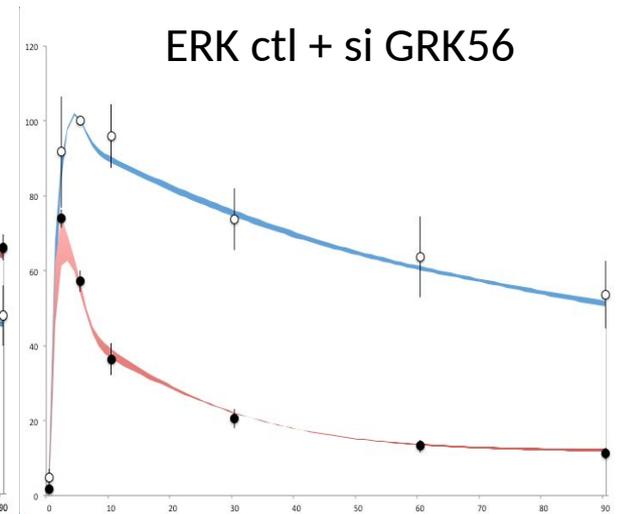
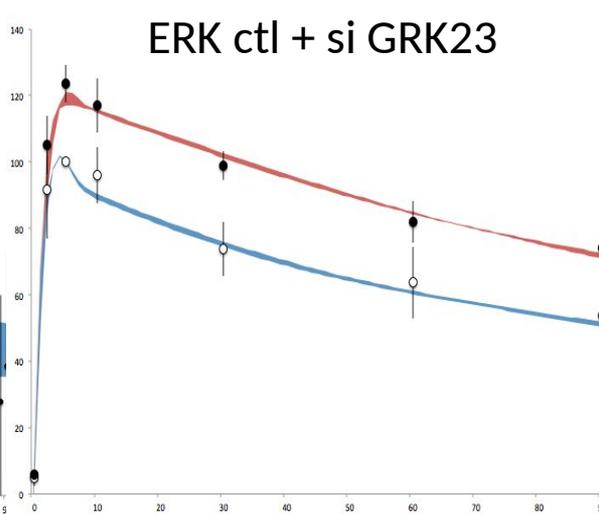
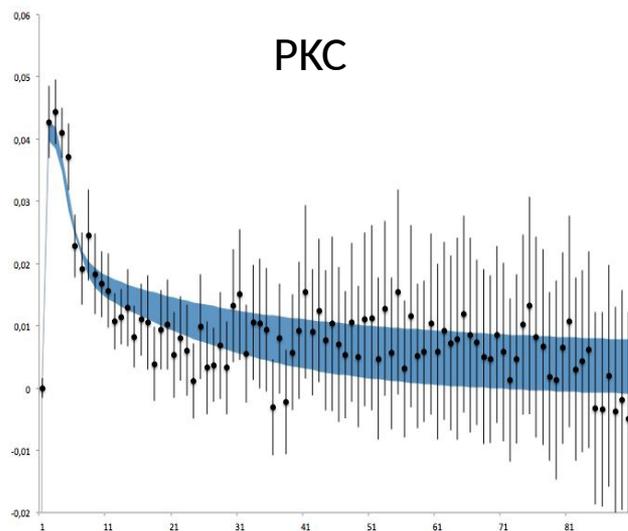
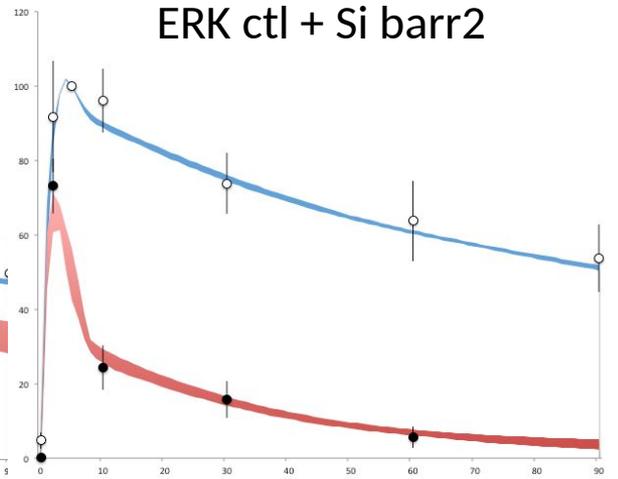
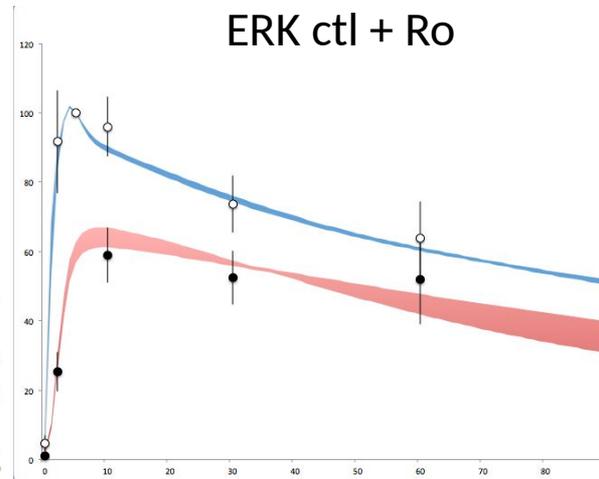
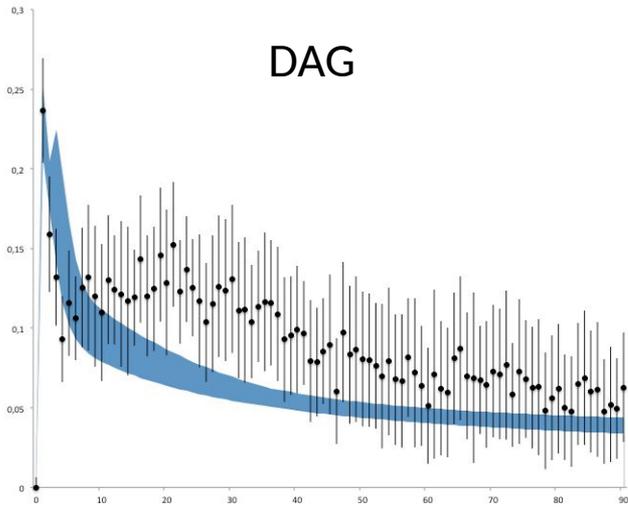
Si on utilise seulement les conditions contrôle il n'y a pas assez de données !

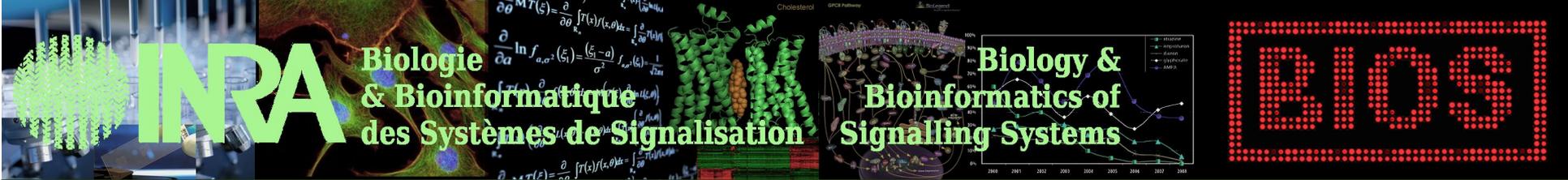
Donc on utilise aussi les conditions perturbées, du coup :

- 55 equations
- 36 paramètres inconnus



Un vrai modèle !





INRA

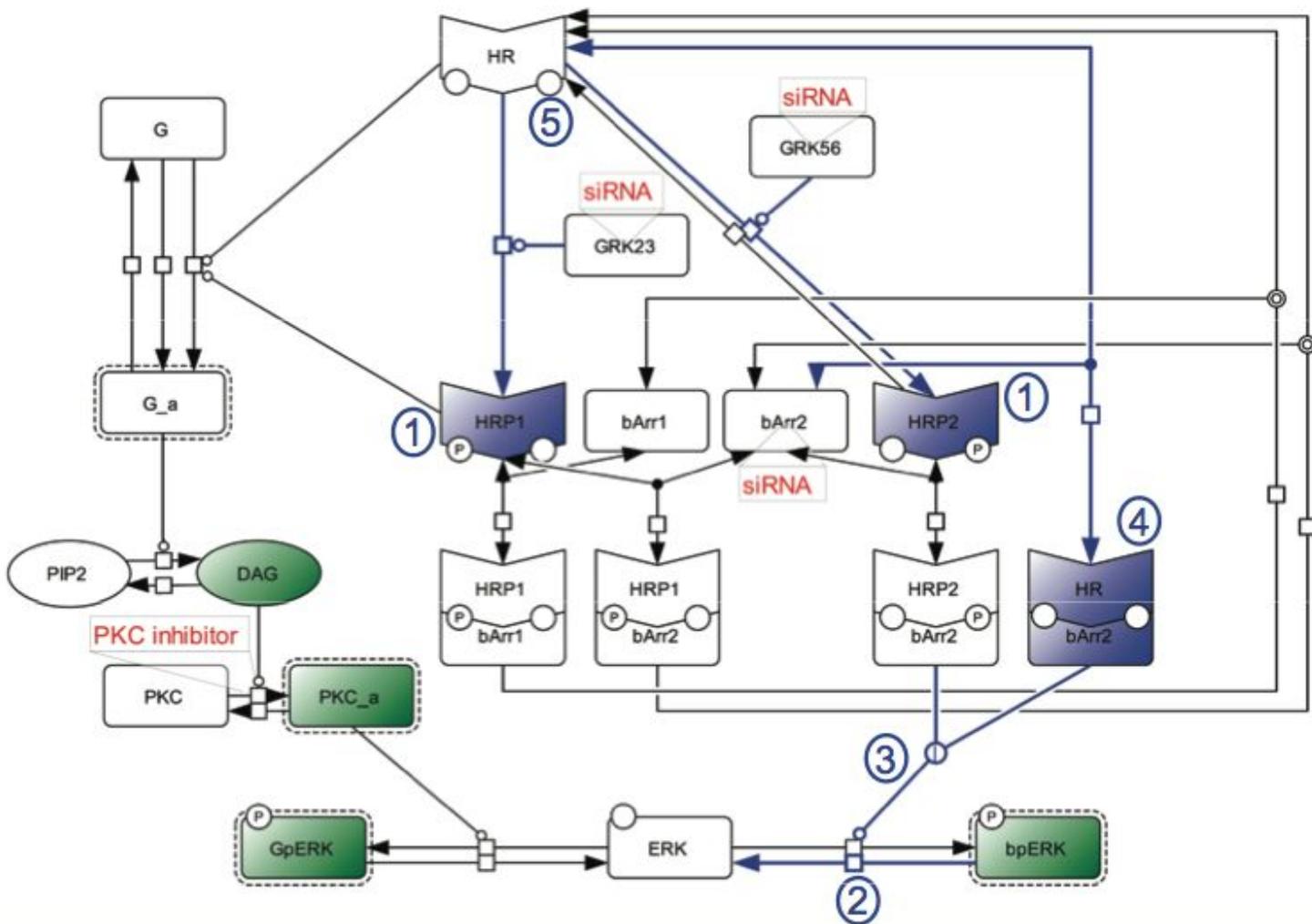
Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

Biology & Bioinformatics of Signalling Systems

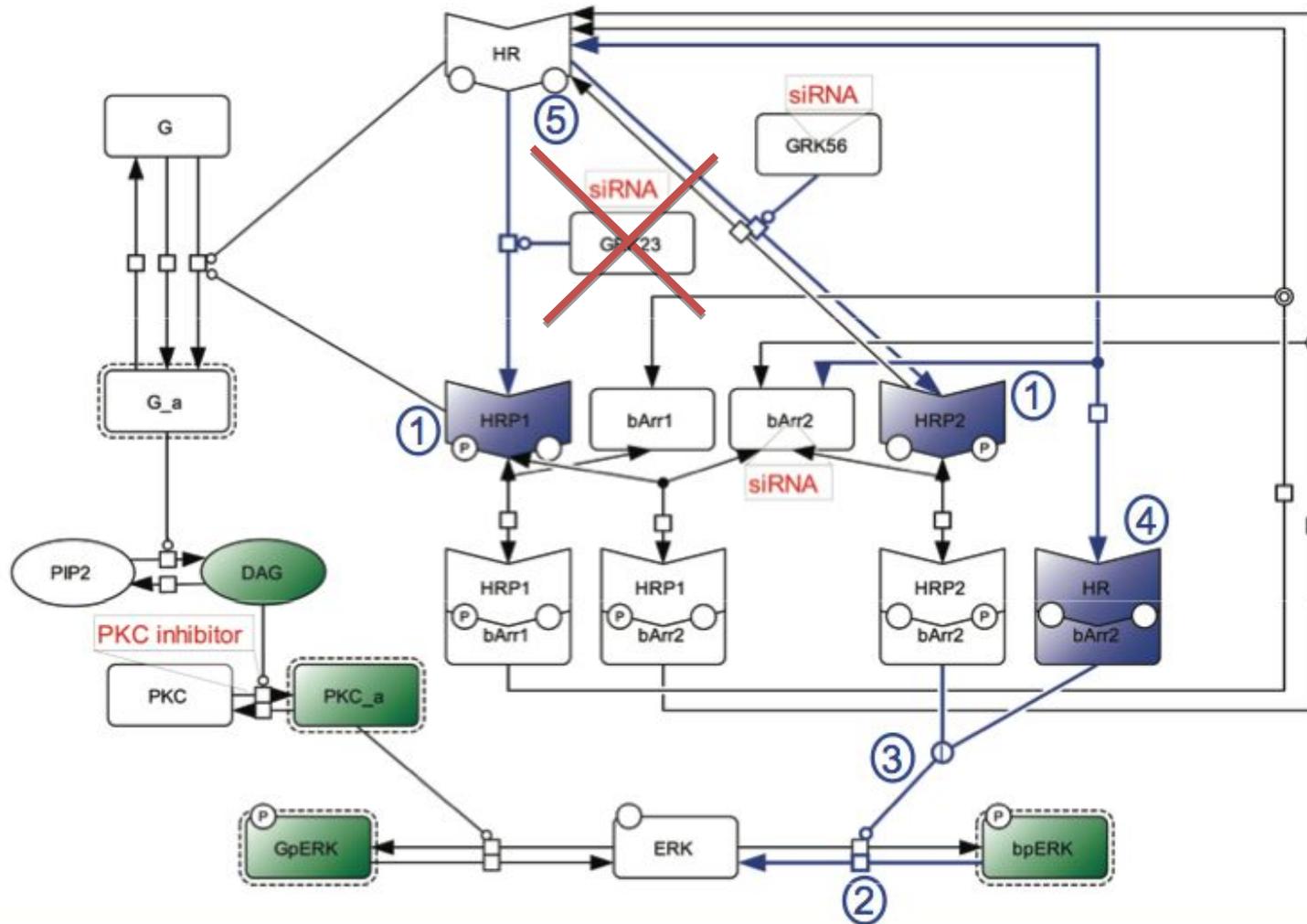
Un vrai modèle !

Est-ce-que le modèle est prédictif ?

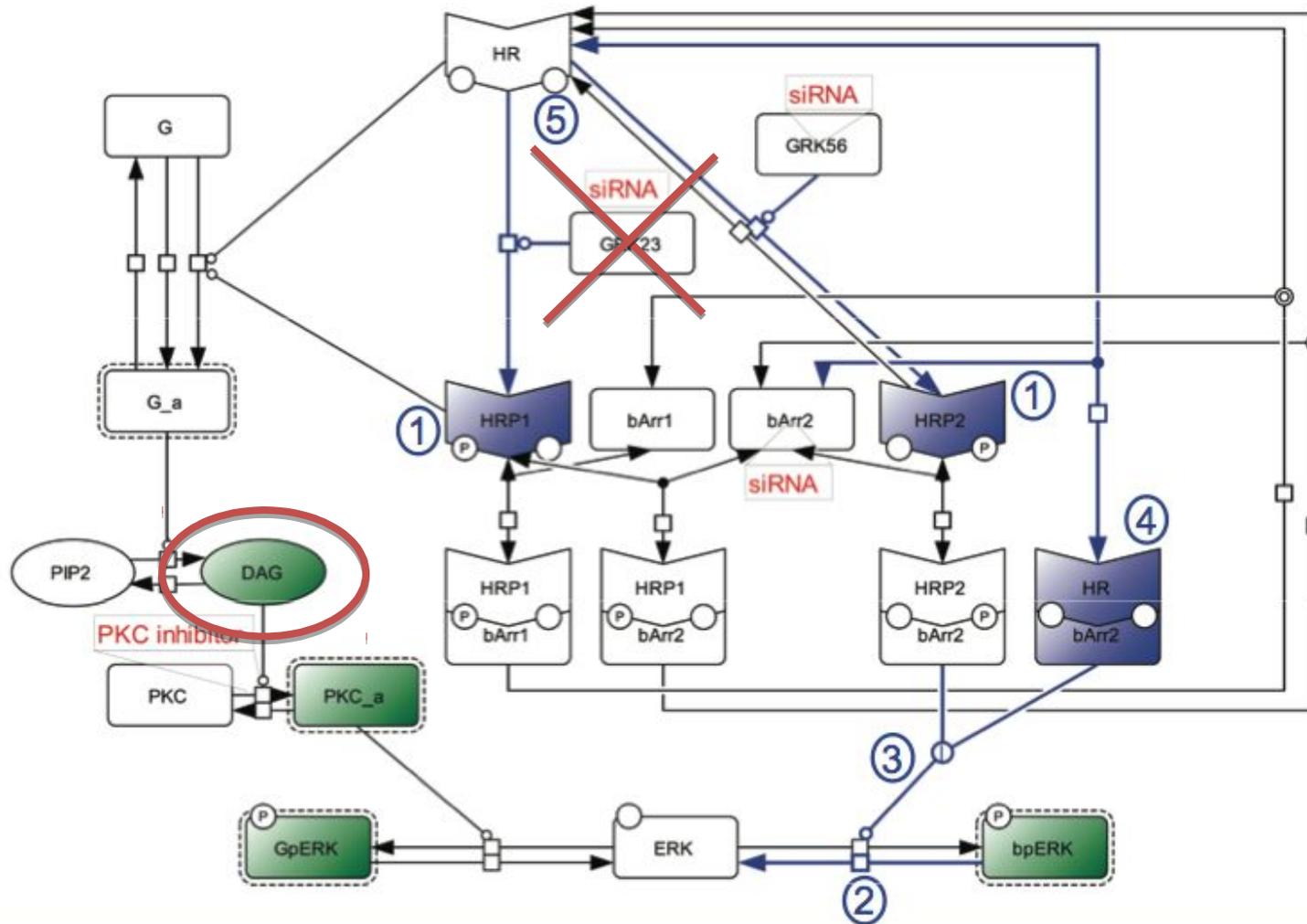
Un vrai modèle !

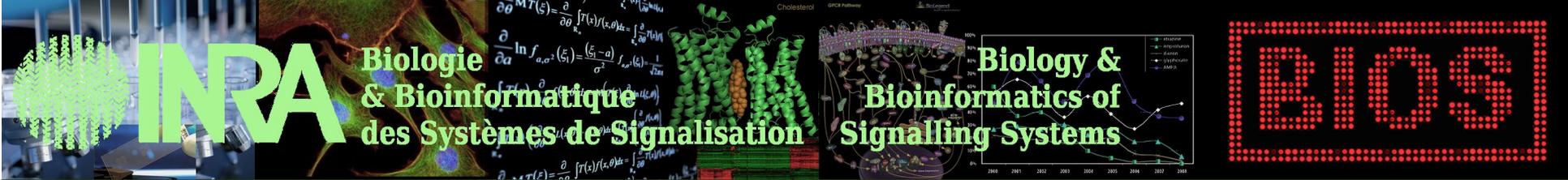


Un vrai modèle !



Un vrai modèle !

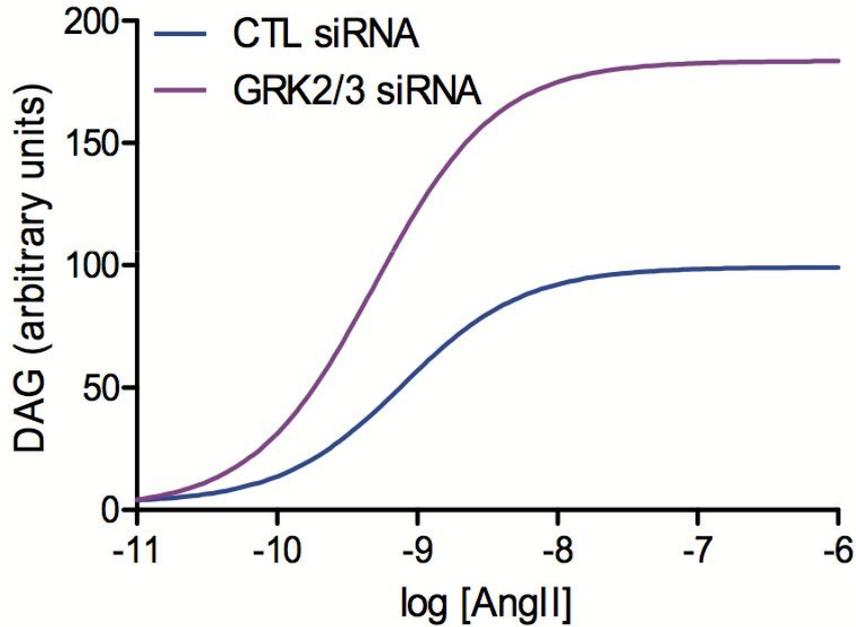


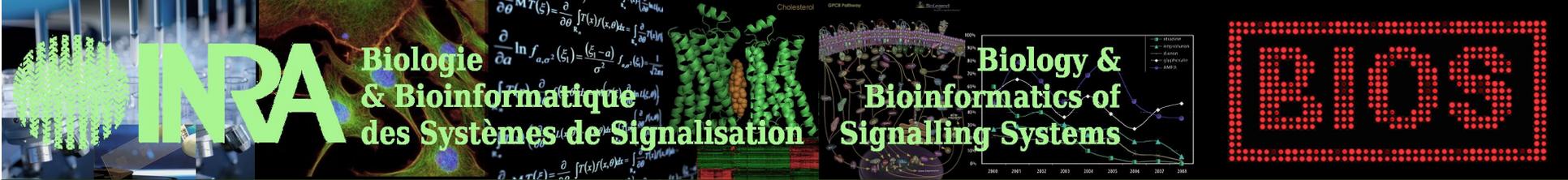


Un vrai modèle !

Est-ce que le modèle est prédictif ?

On fait une prédiction ...

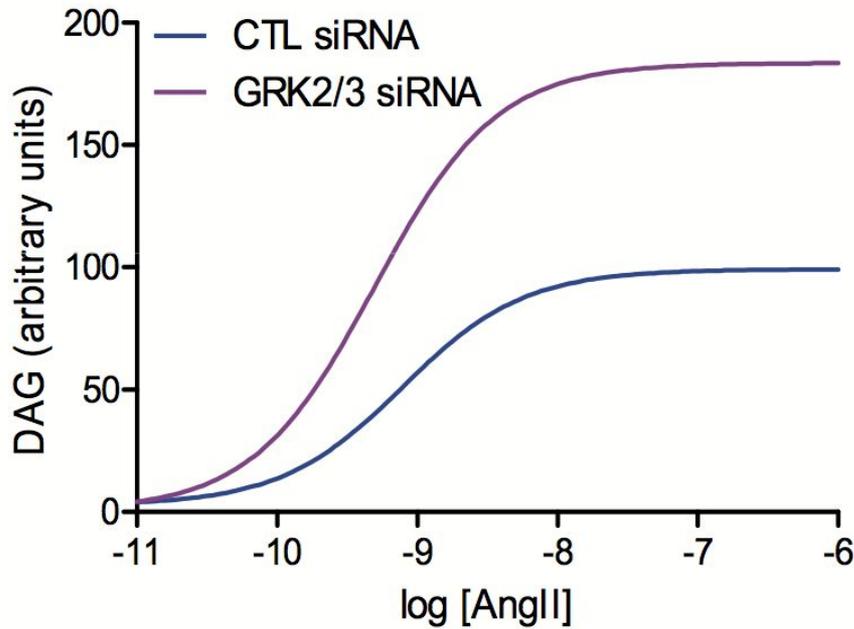




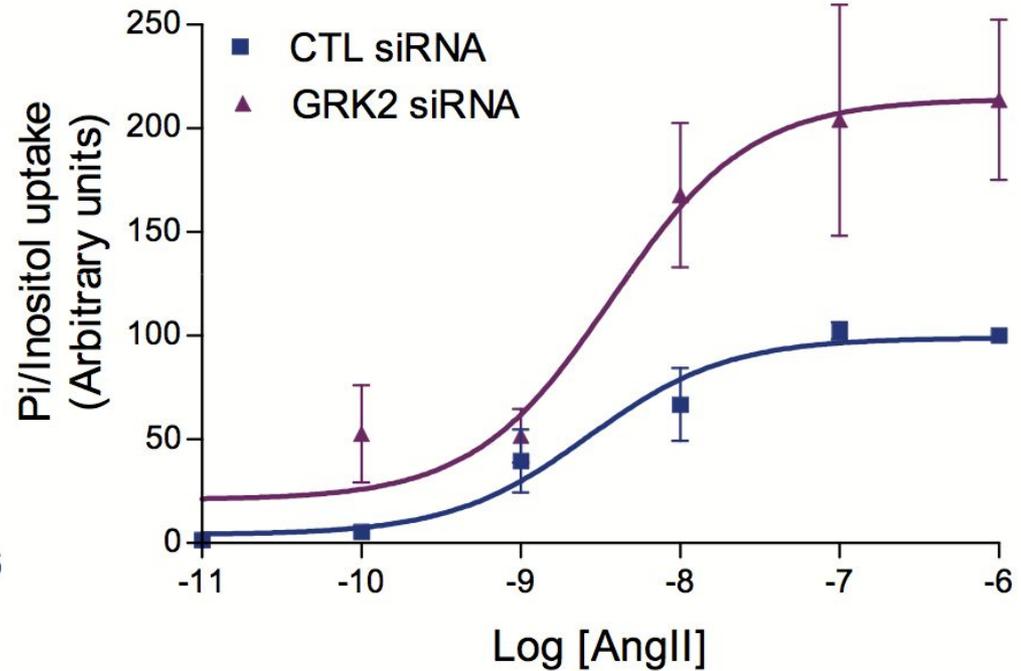
Un vrai modèle !

Est-ce que le modèle est prédictif ?

On fait une prédiction ...



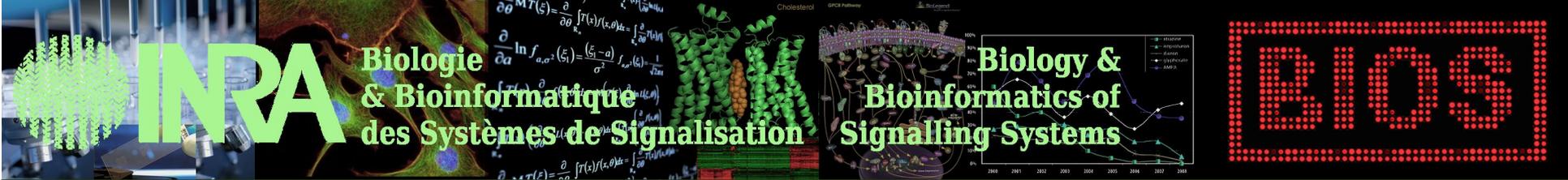
... puis on fait l'expérience !



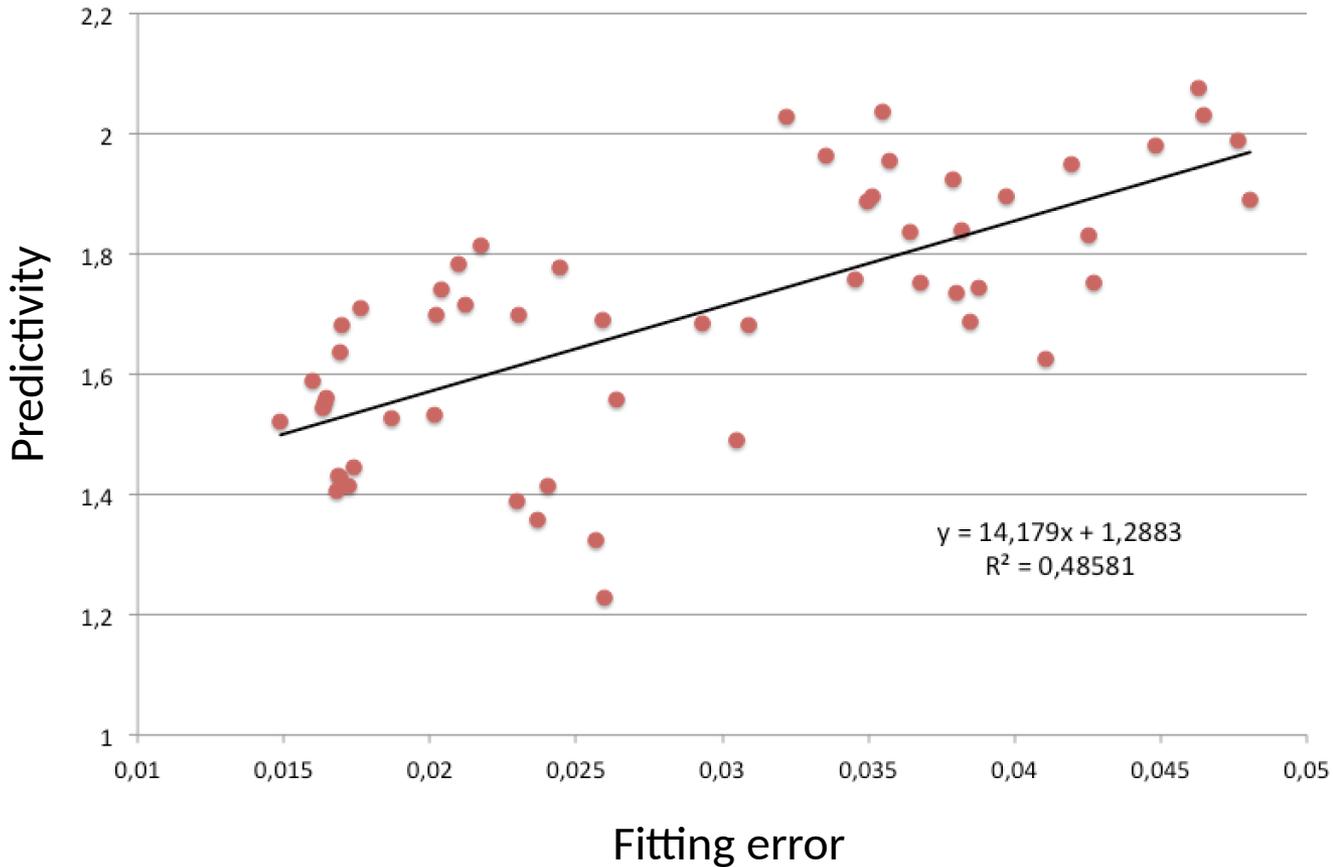
Un vrai modèle !

Description	Calculated from simulated kinetics	Independent experimental	References
Activation of G by HRP1	12 sec		
Activation of G by HR	3.3 sec	0.3-2 sec	Lohse et al., 2008; Vilardaga et al. 2010
Activation of DAG by G_a	7.2 sec	5-10 sec	Violin et al., 2006
Activation of PKC by DAG	25 sec	30 sec	Violin et al., 2006
Phosphorylation of ERK by PKC	37 sec	60 sec	Ahn et al., 2004
Deactivation of G_a	27 sec	15-121 sec	Vilardaga et al., 2010
Deactivation of DAG	183 sec	1-2 min	Violin et al., 2006
Deactivation of PKC	204 sec	30 sec	Violin et al., 2006
Dephosphorylation of GpERK	204 sec	3 min	Ahn et al., 2004
Phosphorylation of HR by GRK23 x GRK23 quantity	10 sec		
Association of HRP1 with β -arrestin 1	80 sec	20-50 sec	Rajagopal et al., 2006; Lohse et al., 2008
Association of HRP1 with β -arrestin 2	80 sec	20-50 sec	Rajagopal et al., 2006; Lohse et al., 2008
Dephosphorylation of HRP2	17 min	10-15 min	Pöll et al., 2011
Phosphorylation of HR by GRK56 x GRK56 quantity	13 sec		
Association of HRP2 with barr2	80 sec	20-50 sec	Rajagopal et al., 2006; Lohse et al., 2008
Phosphorylation of ERK by HRP2-barr2	150 sec	3 min	Ahn et al., 2004
Dephosphorylation of bpERK	60 min	> 60 min	Ahn et al., 2004

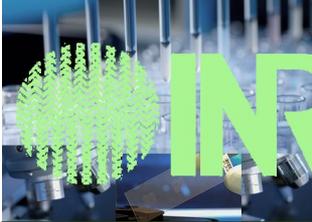
Table S2: Simulated *versus* experimental activation/deactivation half-lives measured in independent studies.



Un vrai modèle !



La prédictivité, calculée sur la précision de la prédiction de 7 expériences de validation, est étroitement corrélée à l'erreur finale de l'optimisation.

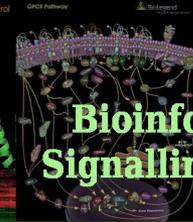
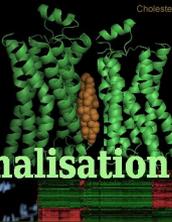


INRA

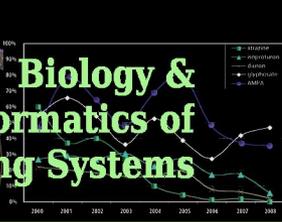
Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial \ln f_{a,\sigma^2}(\xi_1)}{\partial a} = \frac{(\xi_1 - a)}{\sigma^2} f_{a,\sigma^2}(\xi_1) - \frac{1}{2a}$$

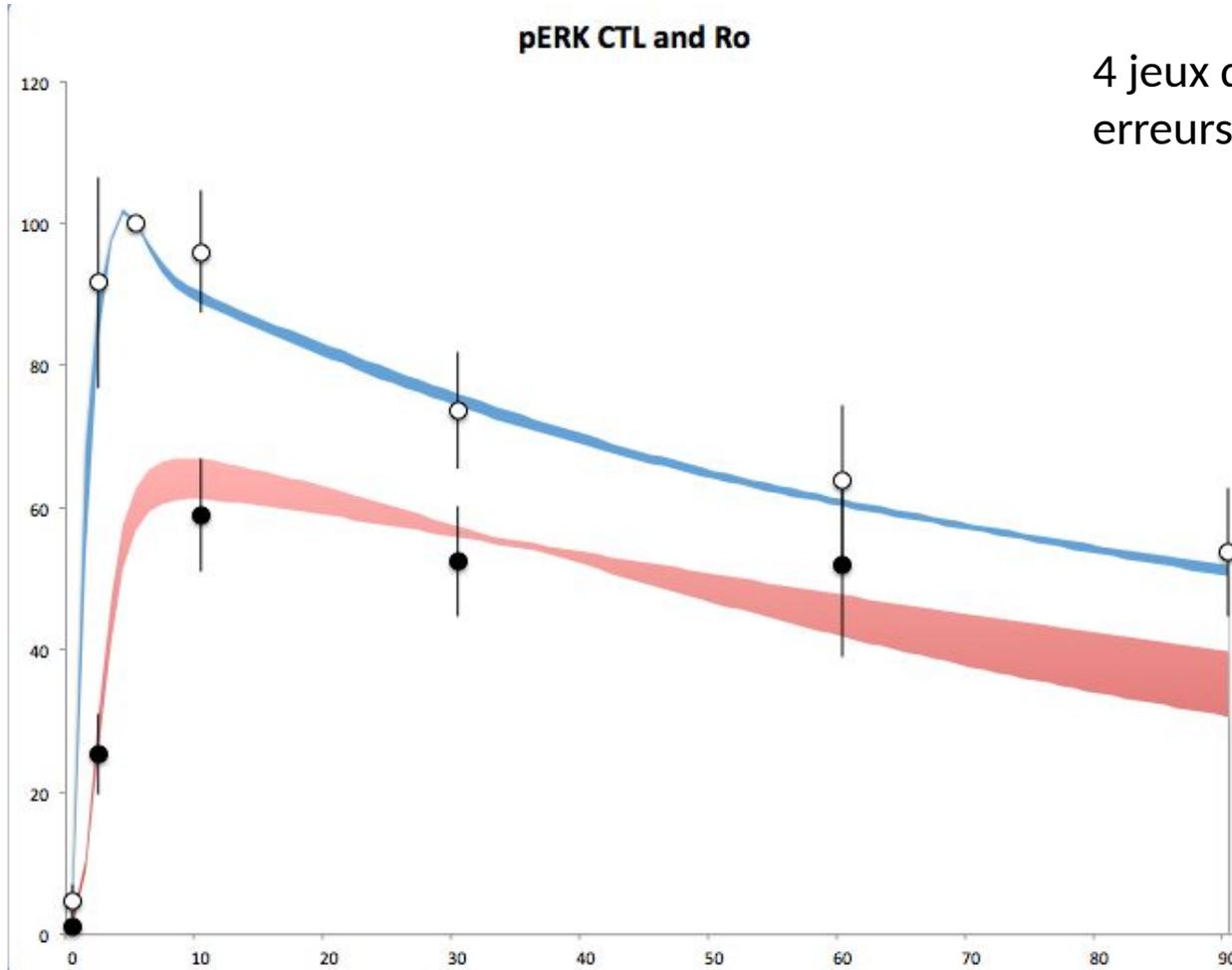
$$\frac{\partial \ln f_{a,\sigma^2}(\xi_1)}{\partial \sigma^2} = -\frac{1}{2\sigma^2} \left[1 + \frac{(\xi_1 - a)^2}{\sigma^2} \right] f_{a,\sigma^2}(\xi_1)$$



Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



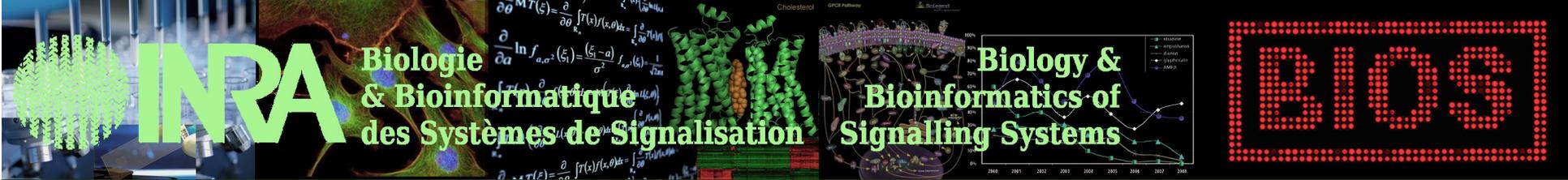
Un vrai modèle !



4 jeux de paramètres avec des erreurs très petites

Plus grande valeur simulée

Plus petite



INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

Biology & Bioinformatics of Signalling Systems

BIO5

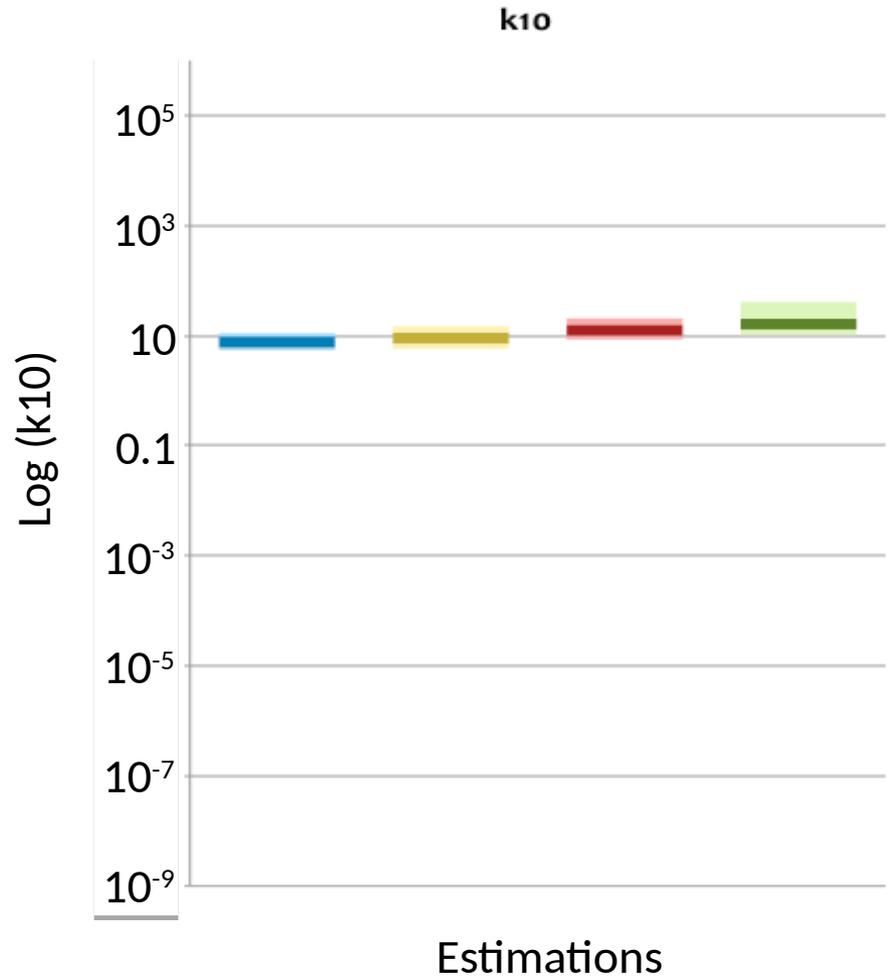
Un vrai modèle !

Est-ce-que les valeurs des paramètres sont fiables ?

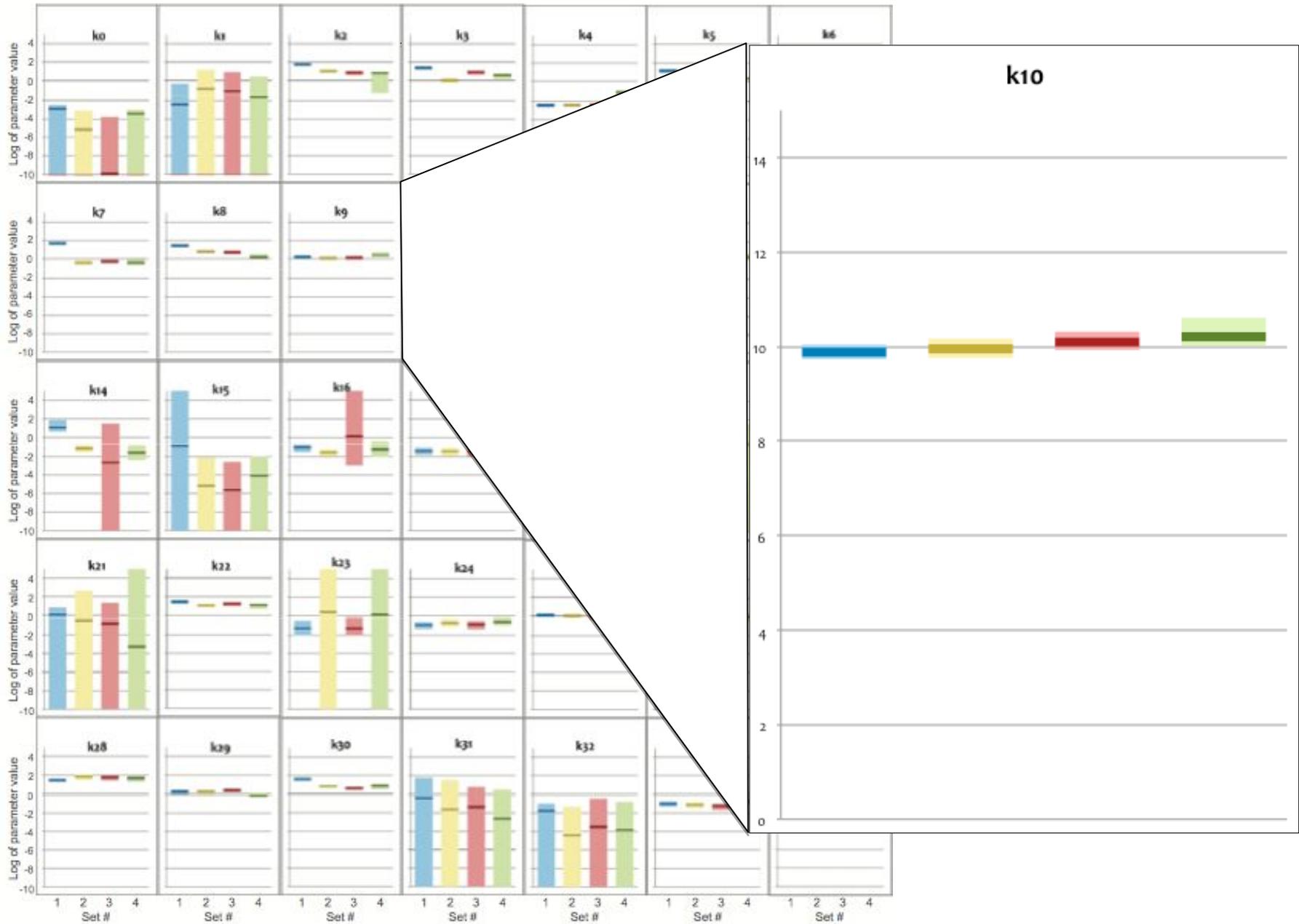
Barre foncée : valeur du paramètre dans le jeu.

Région colorée : valeurs du paramètre pour lesquelles l'erreur reste faible (< 3 fois)

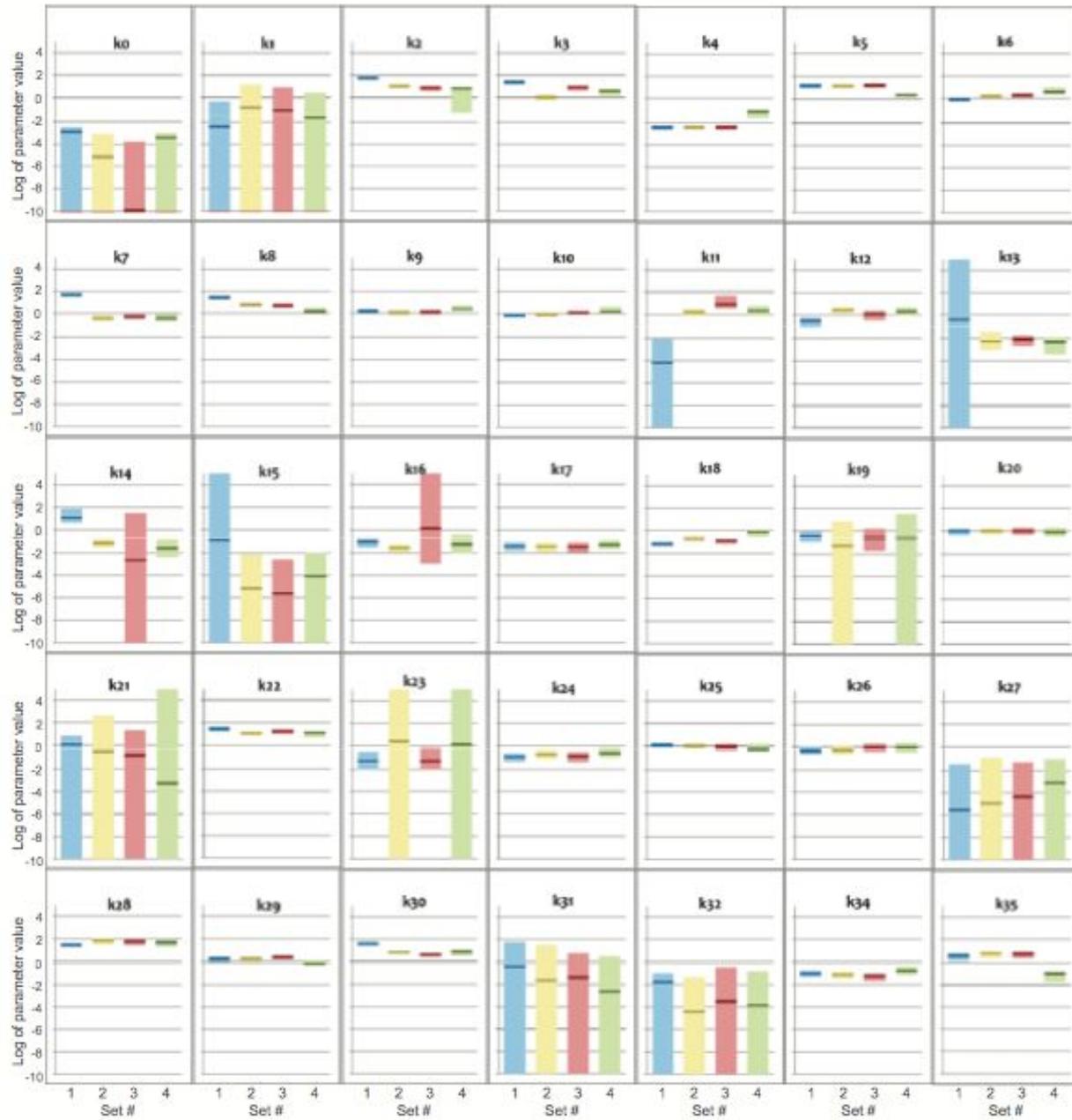
Pour k10 même valeur dans tous les jeux



Un vrai modèle !

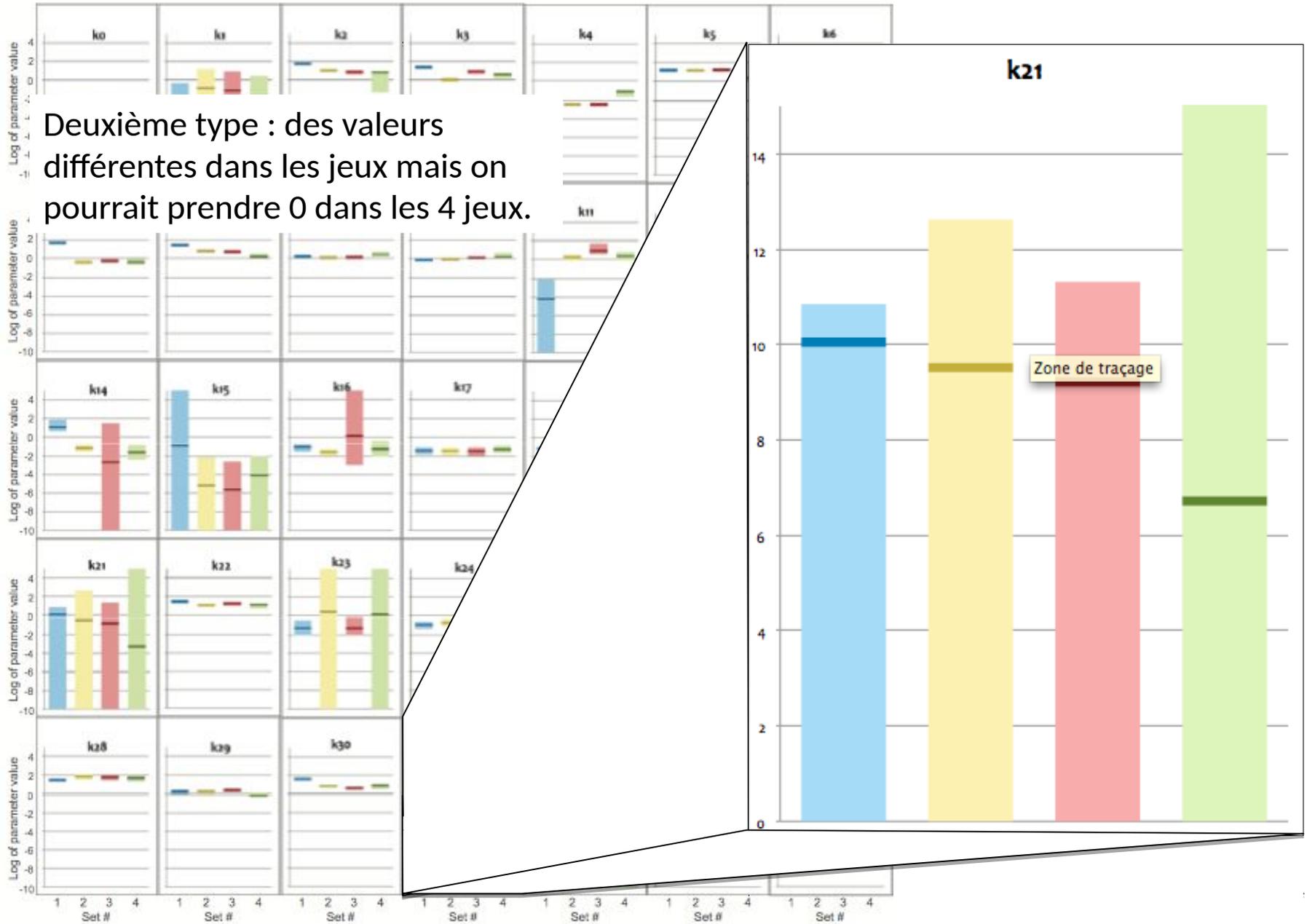


Un vrai modèle !



Un vrai modèle !

Deuxième type : des valeurs différentes dans les jeux mais on pourrait prendre 0 dans les 4 jeux.



Un vrai modèle !



25 paramètres ont les mêmes valeurs dans les 4 jeux.

Un vrai modèle !



25 paramètres ont les mêmes valeurs dans les 4 jeux.

8 paramètres avec des bornes supérieures.

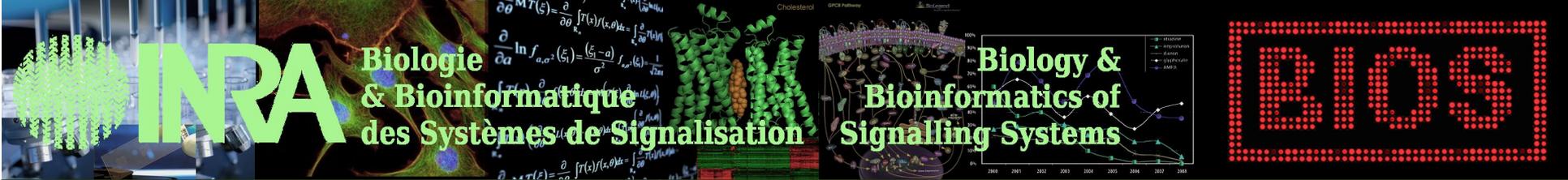
Un vrai modèle !



25 paramètres ont les mêmes valeurs dans les 4 jeux.

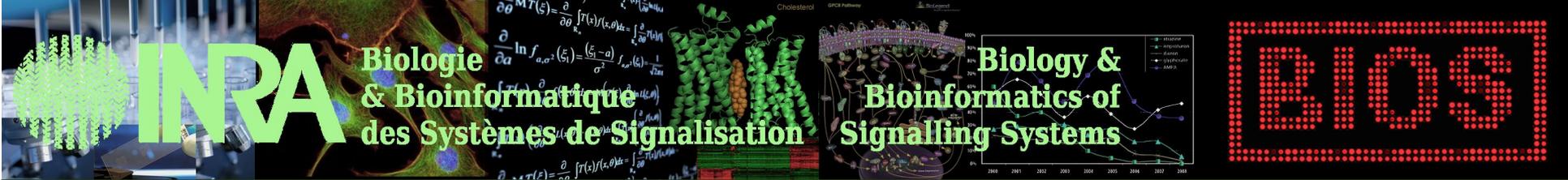
8 paramètres avec des bornes supérieures.

Restent 2 paramètres qui ont des valeurs similaires dans 3 jeux sur 4.



Un résultat que le modèle ne prédit pas

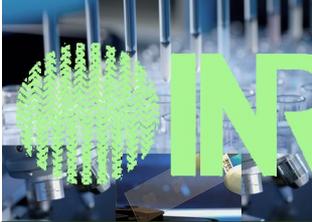
Des expériences ultérieures montrent que la voie des arrestines est plus sensible à la concentration en ligand que la voie des protéines G. Le modèle donne la même sensibilité !



Un résultat non prédit par le modèle

Des expériences ultérieures montrent que la voie des arrestines est plus sensible à la concentration en ligand que la voie des protéines G. Le modèle donne la même sensibilité !

Hypothèse : cette différence de sensibilité à la concentration en ligand est due à une affinité plus forte du récepteur pour les GRK5/6 que pour la protéine G et le délai induit par la nécessaire dissociation du trimère $G\alpha\beta\gamma$. Ceci ne peut pas être prédit par le modèle initial car les complexes du récepteur avec G et GRK5/6 ne sont pas présents. Nous avons fait un nouveau modèle en réintroduisant ces complexes.



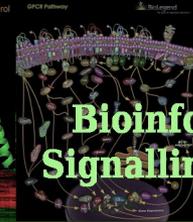
INRA

Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

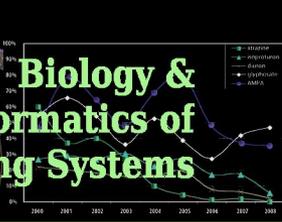
$$\frac{\partial \theta}{\partial a} M T(\xi) = \frac{\partial}{\partial \beta} \int_{\xi_0}^{\xi} T(\xi') / (\xi, \theta) d\xi = \int_{\xi_0}^{\xi} \frac{\partial T(\xi')}{\partial \beta} / (\xi, \theta) d\xi$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi_i) = \frac{(\xi_i - a)}{\sigma^2} f_{a, \sigma^2}(\xi_i) - \frac{1}{2\sigma^2}$$

$$\frac{\partial}{\partial \tau} T(\xi) = \frac{\partial}{\partial \tau} \int_{\xi_0}^{\xi} T(\xi') / (\xi, \theta) d\xi = \int_{\xi_0}^{\xi} \frac{\partial T(\xi')}{\partial \tau} / (\xi, \theta) d\xi$$



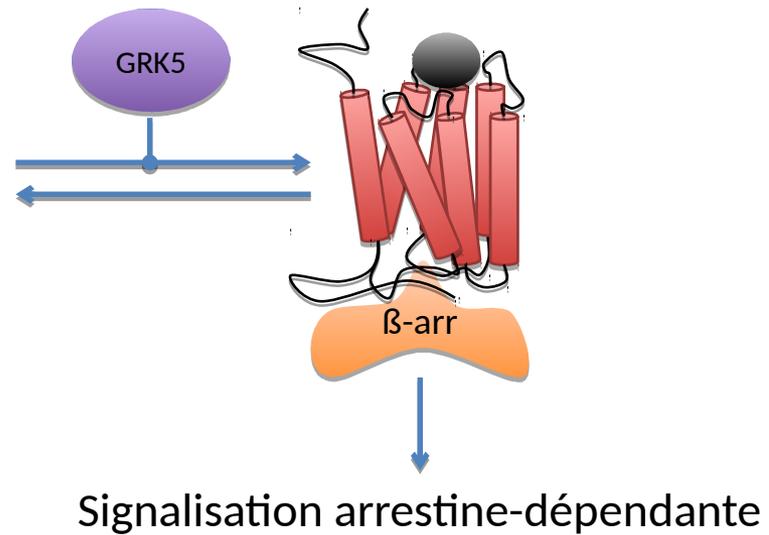
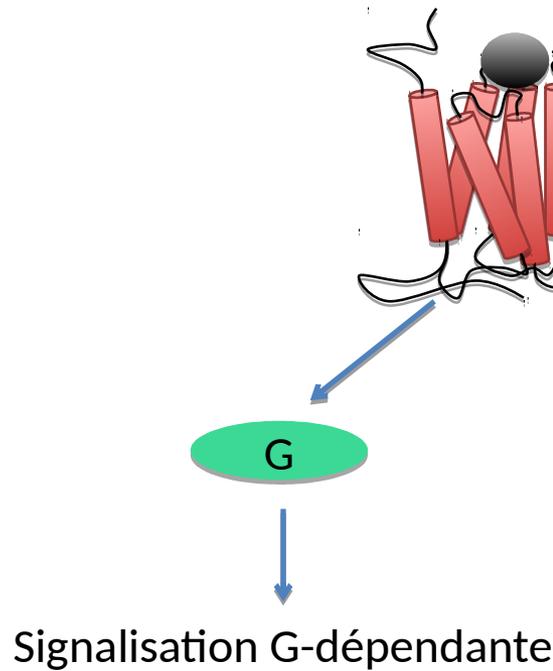
Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



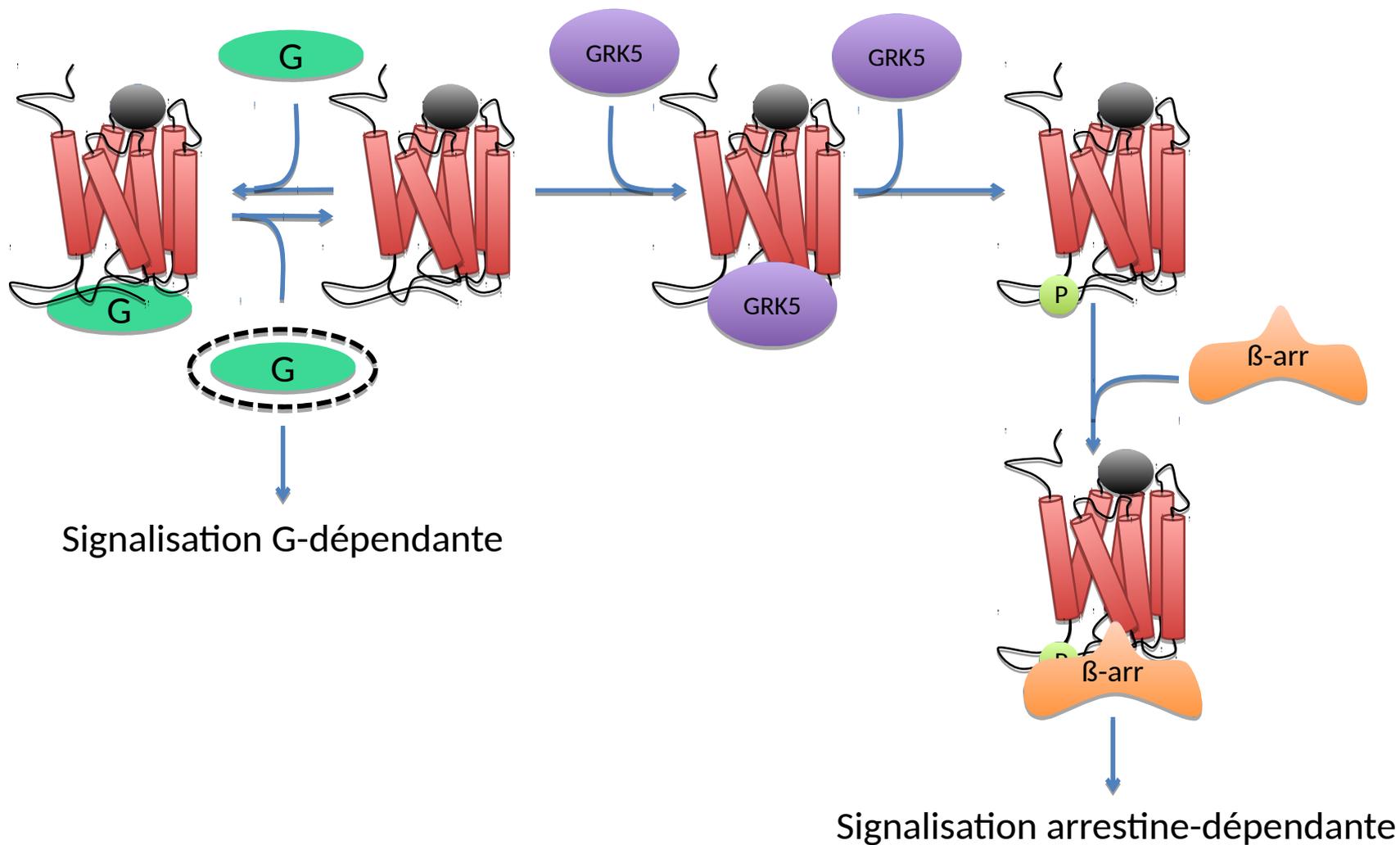
BIOS

Un résultat non prédit par le modèle

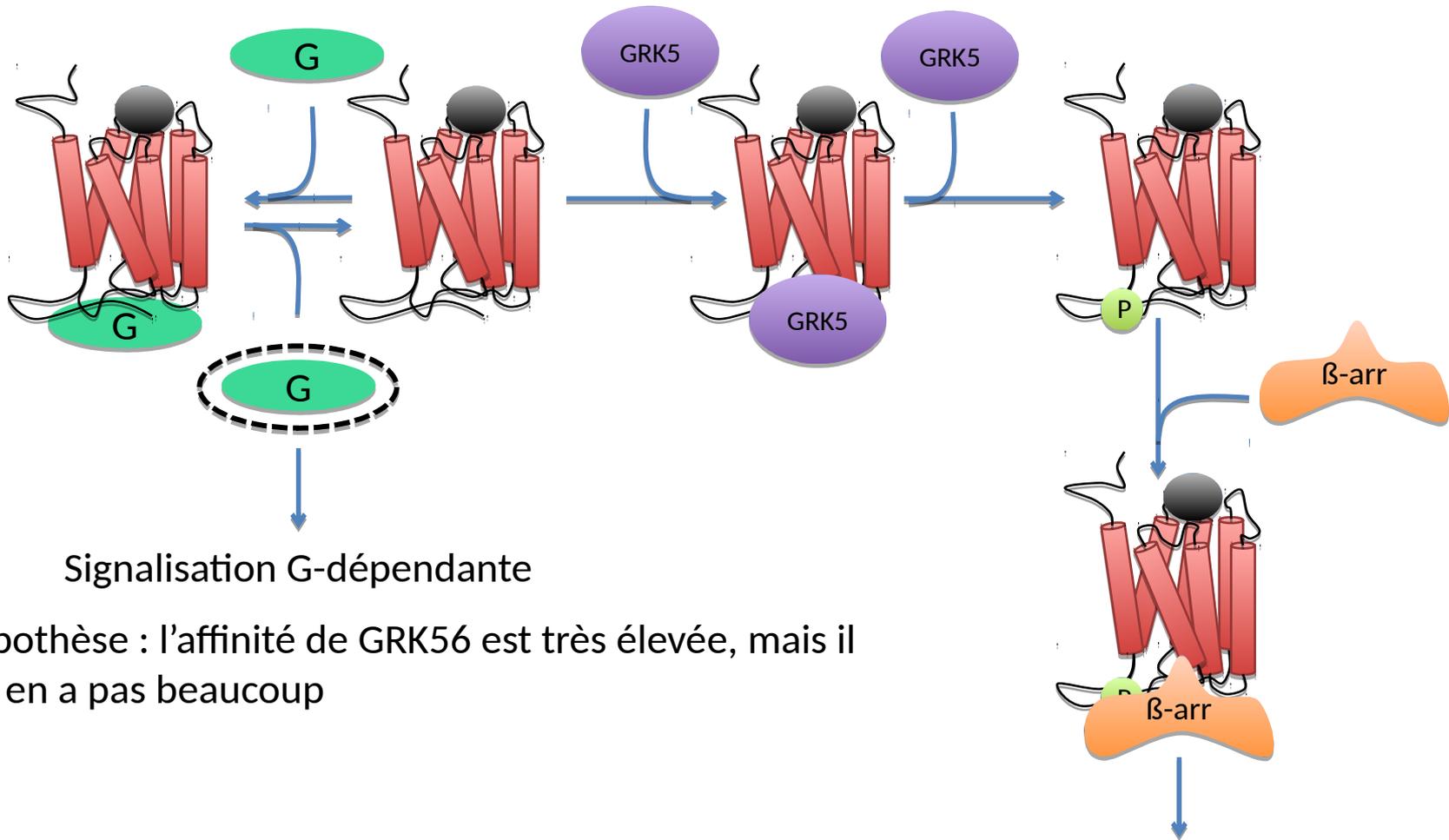
Modèle initial :



Un résultat non prédit par le modèle



Un résultat non prédit par le modèle

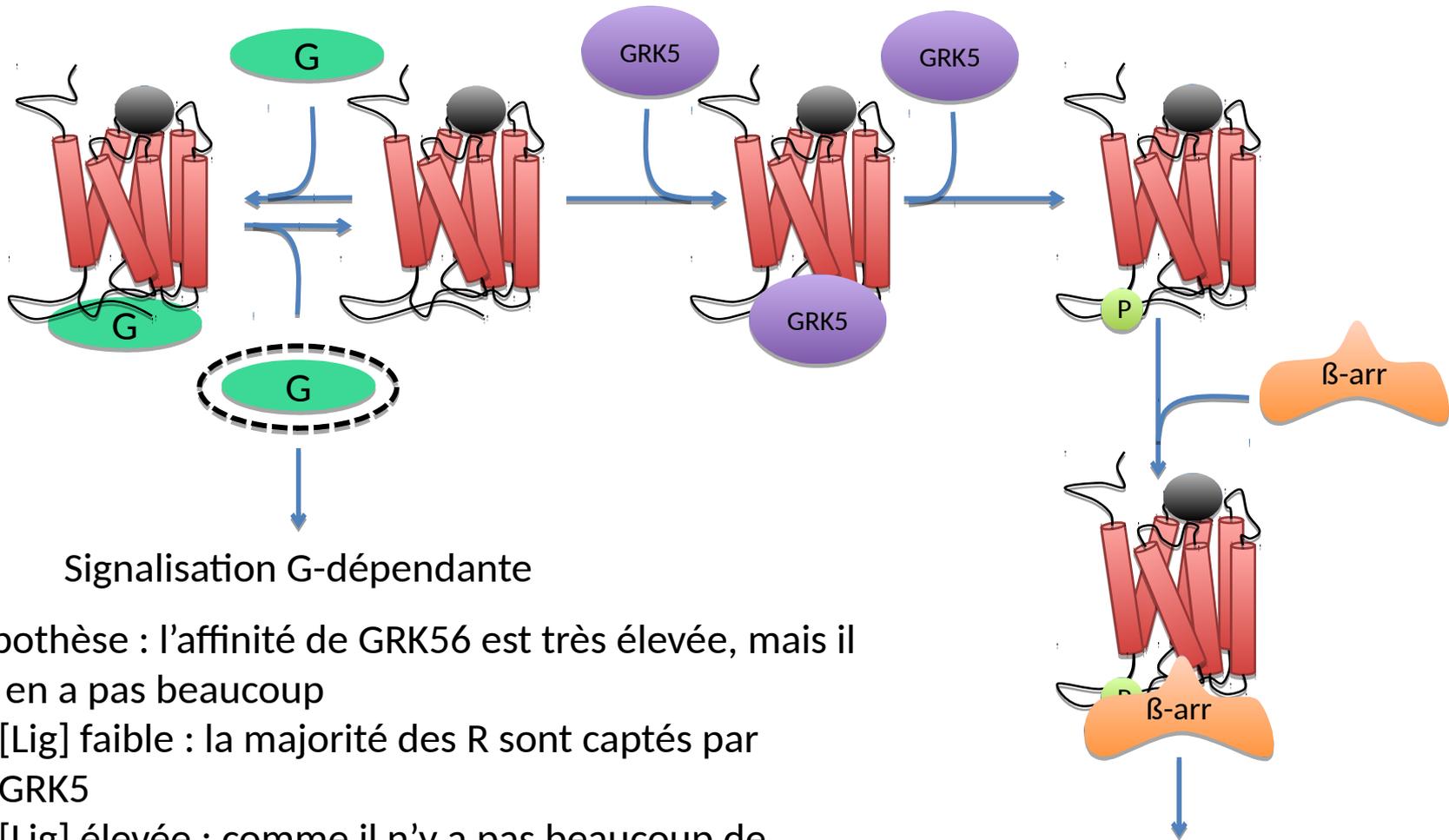


Signalisation G-dépendante

Hypothèse : l'affinité de GRK56 est très élevée, mais il n'y en a pas beaucoup

Signalisation arrestine-dépendante

Un résultat non prédit par le modèle

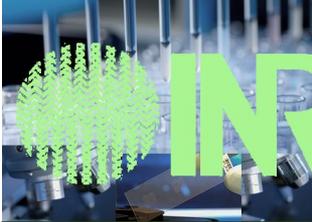


Signalisation G-dépendante

Hypothèse : l'affinité de GRK56 est très élevée, mais il n'y en a pas beaucoup

- [Lig] faible : la majorité des R sont captés par GRK5
- [Lig] élevée : comme il n'y a pas beaucoup de GRK5 elle capte une minorité des récepteurs

Signalisation arrestine-dépendante



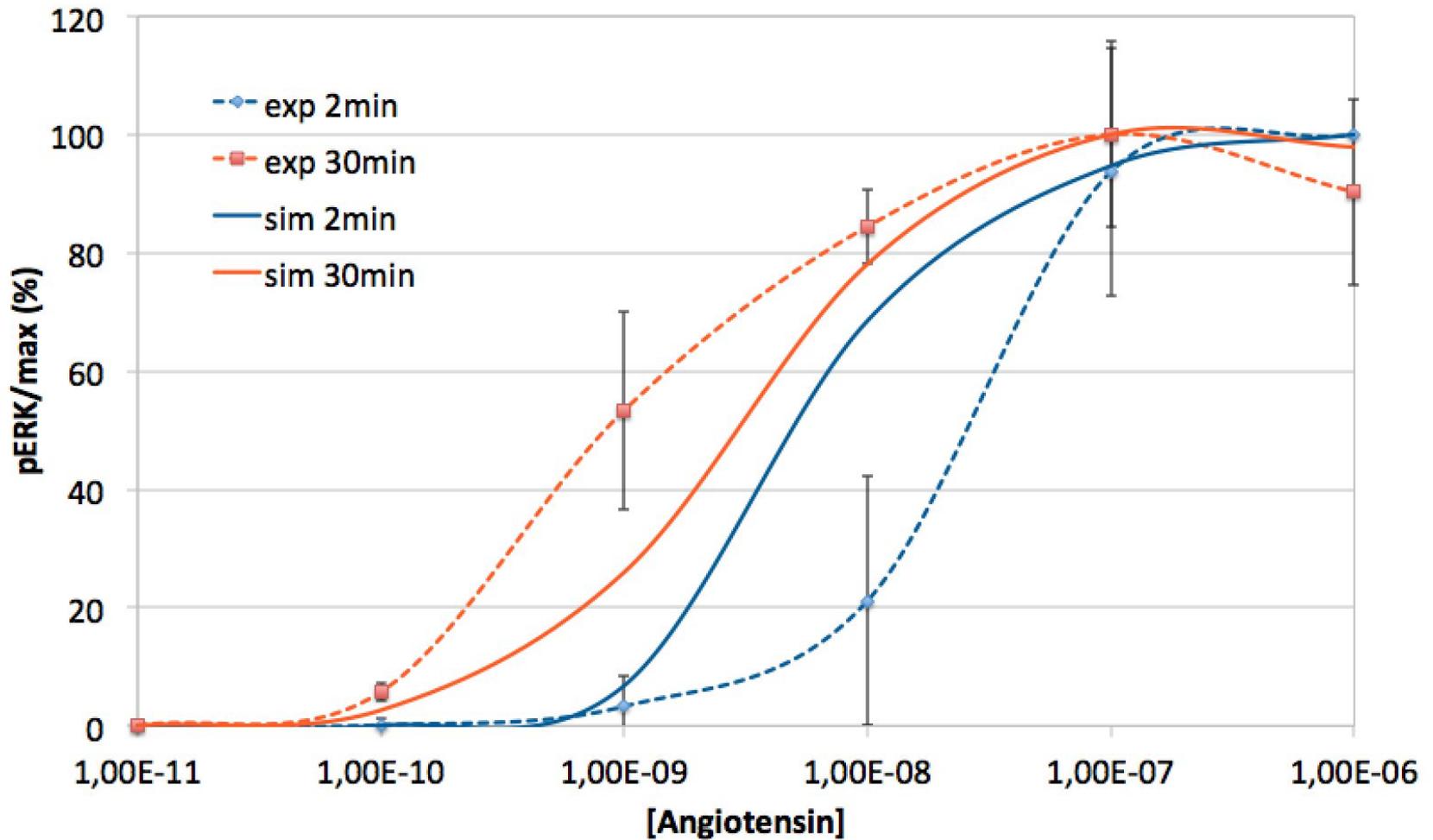
INRA

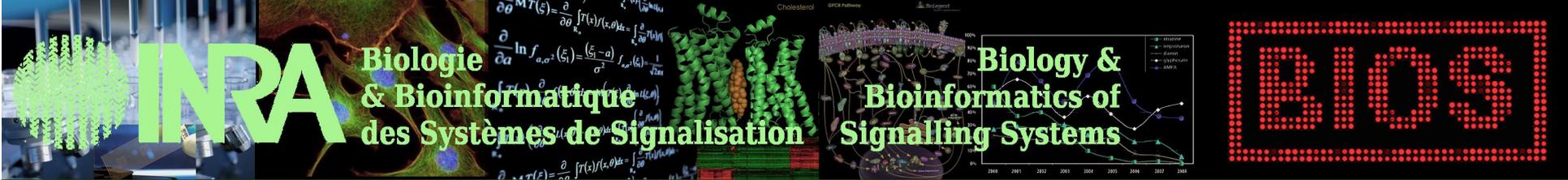
Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

Biology & Bioinformatics of Signalling Systems

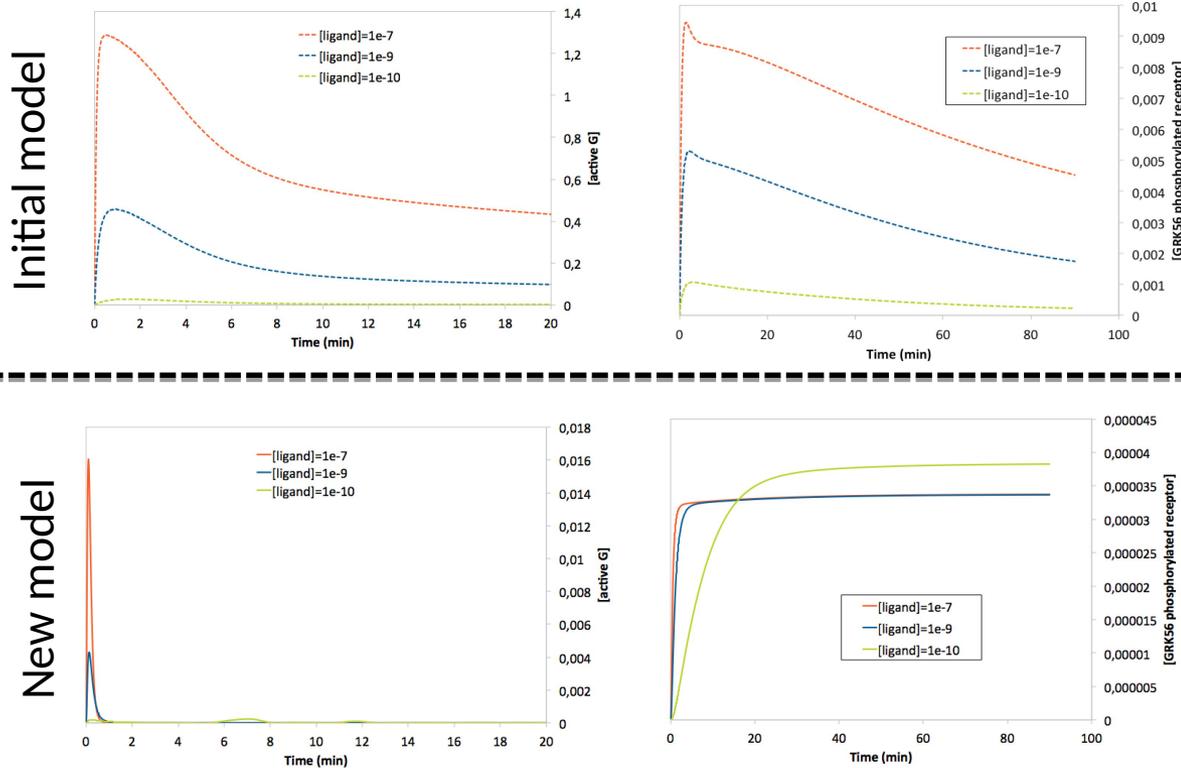


New model

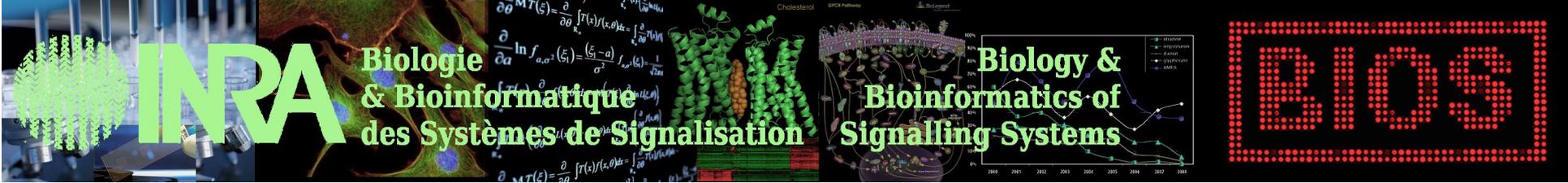




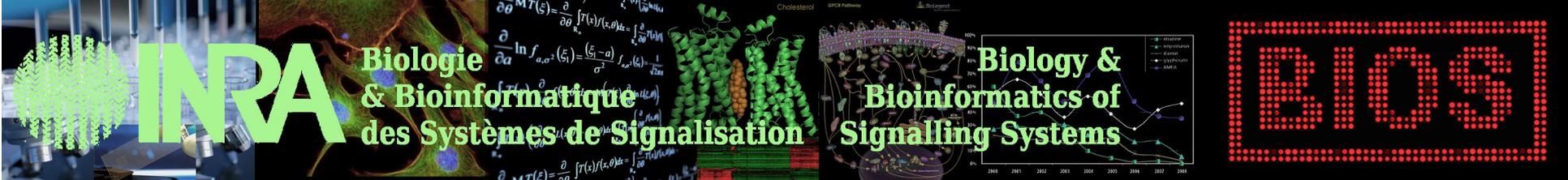
New model



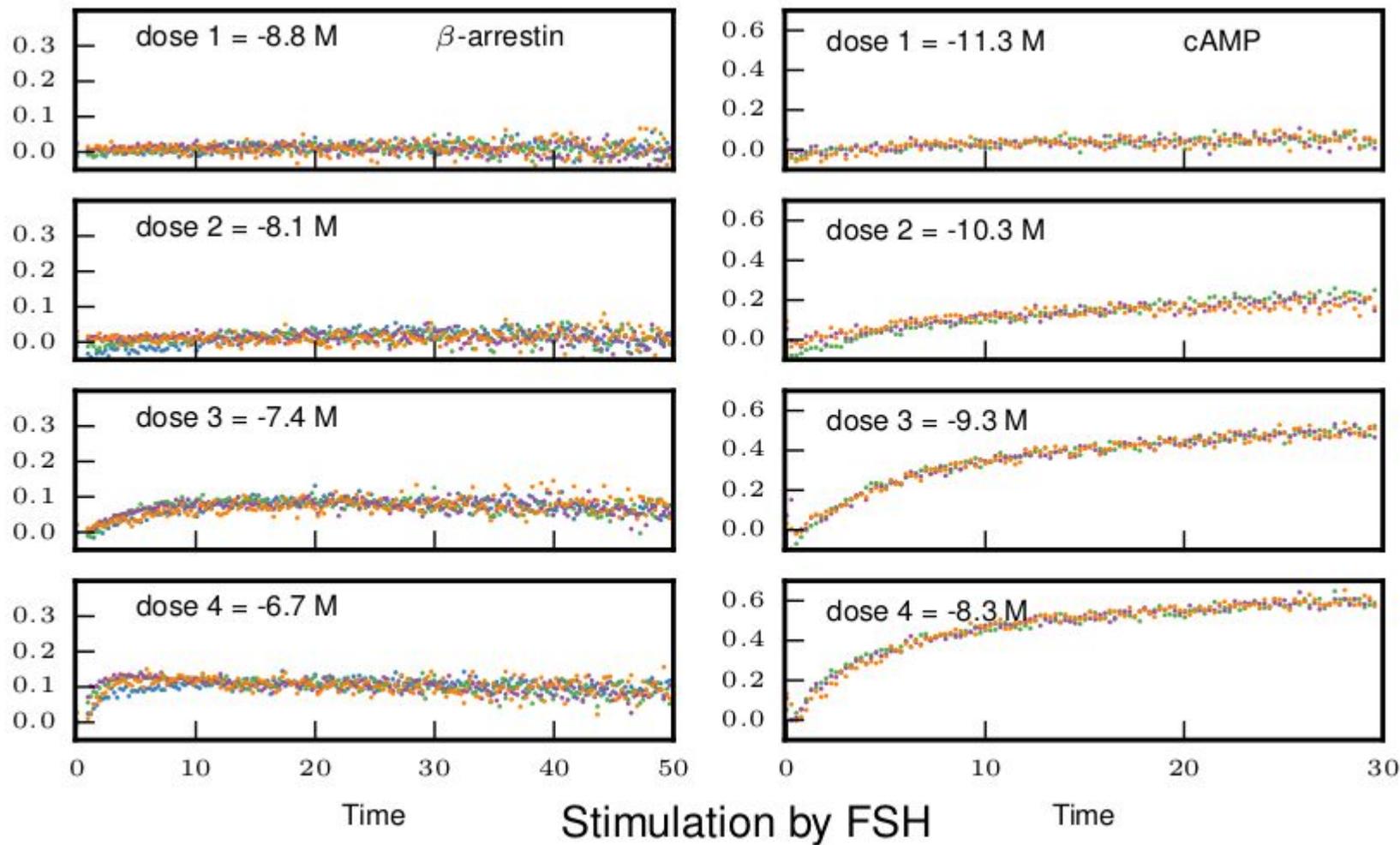
Dans le nouveau modèle, la durée de l'activation de G est prédite comme beaucoup plus courte et la phosphorylation par GRK5/6 du récepteur est prédite comme presque dose-indépendante : à faible concentration de ligand la phosphorylation est plus lente mais atteint le même niveau. Les validations expérimentales sont en cours.

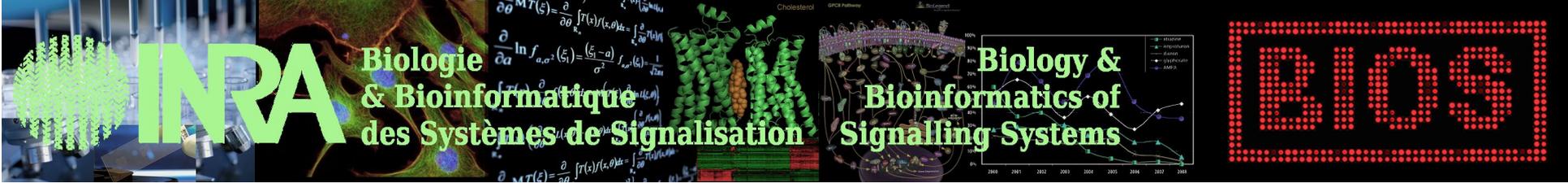


1. Introduction : signalisation cellulaire et modèle mathématiques
2. Modèles Topologiques
3. Modèles Dynamiques
4. Exemple 1 : Angiotensin
5. Exemple 2 : FSHR et biais de signalisation

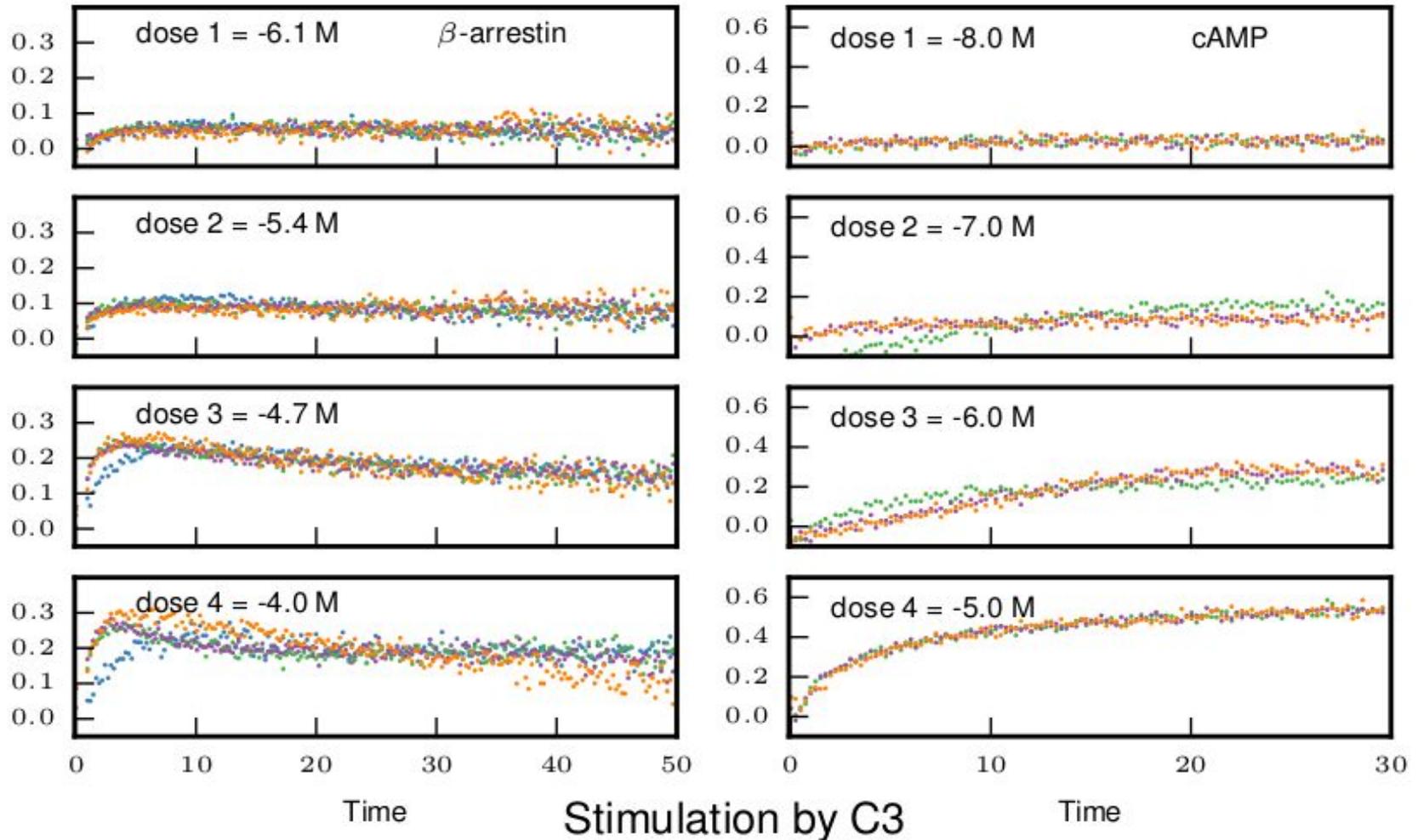


Données dynamiques (BRET) de signalisation du FSHR. 1) Stimulation par FSH

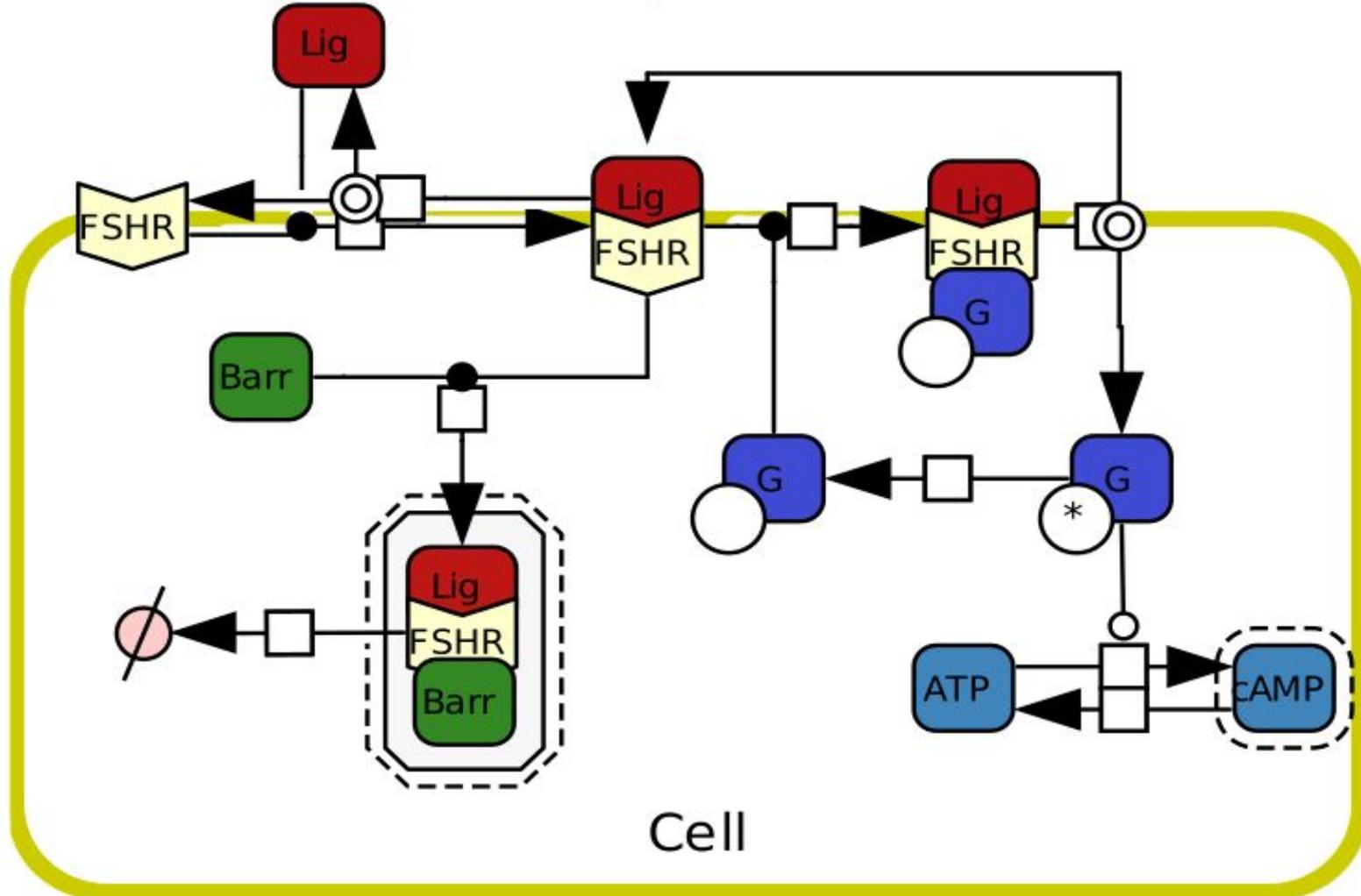


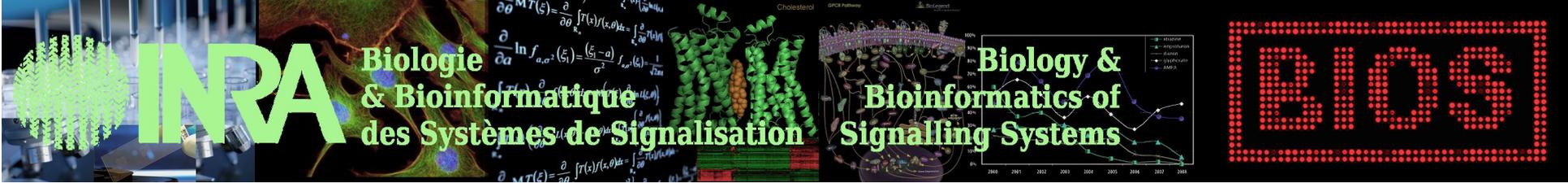


Données dynamiques (BRET) de signalisation du FSHR. 2) Stimulation par une petite molécule chimique (C3)

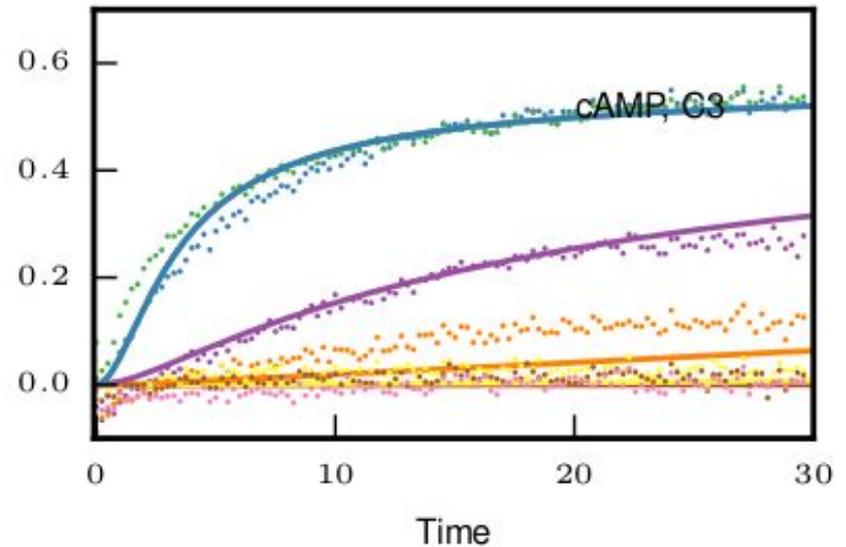
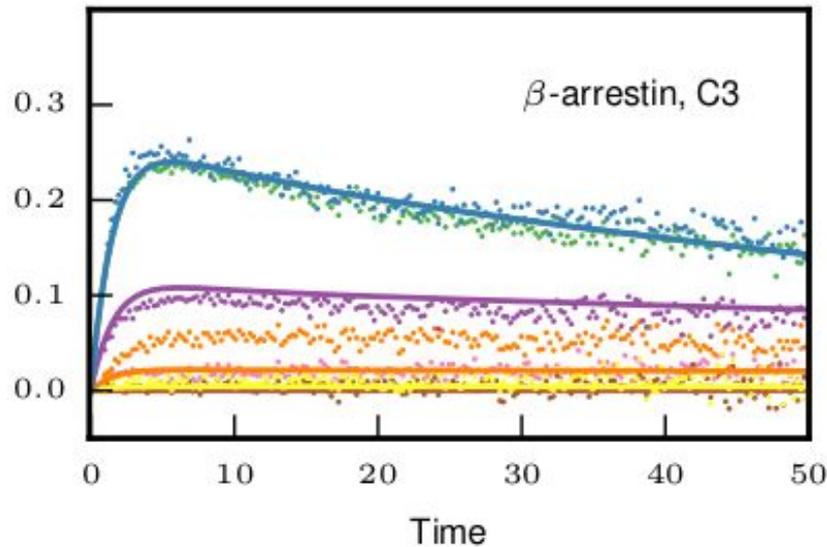
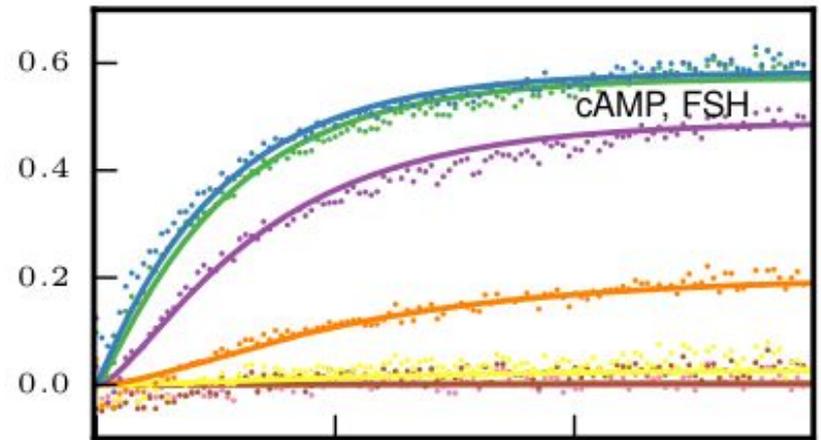
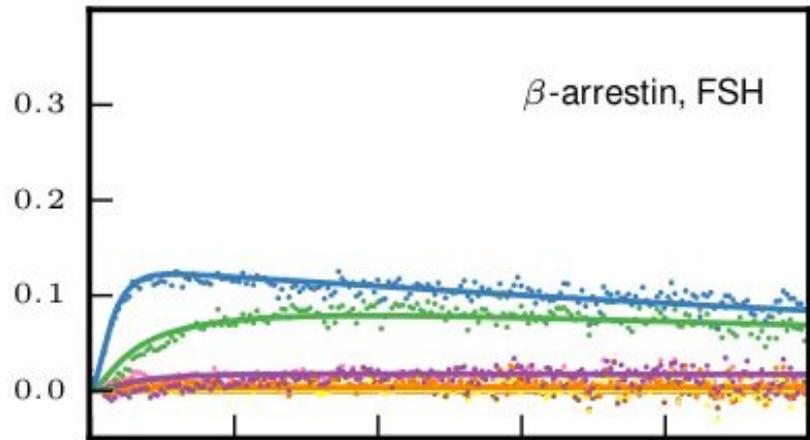


Modèle topologique commun aux deux ligand, mais constantes cinétiques différentes

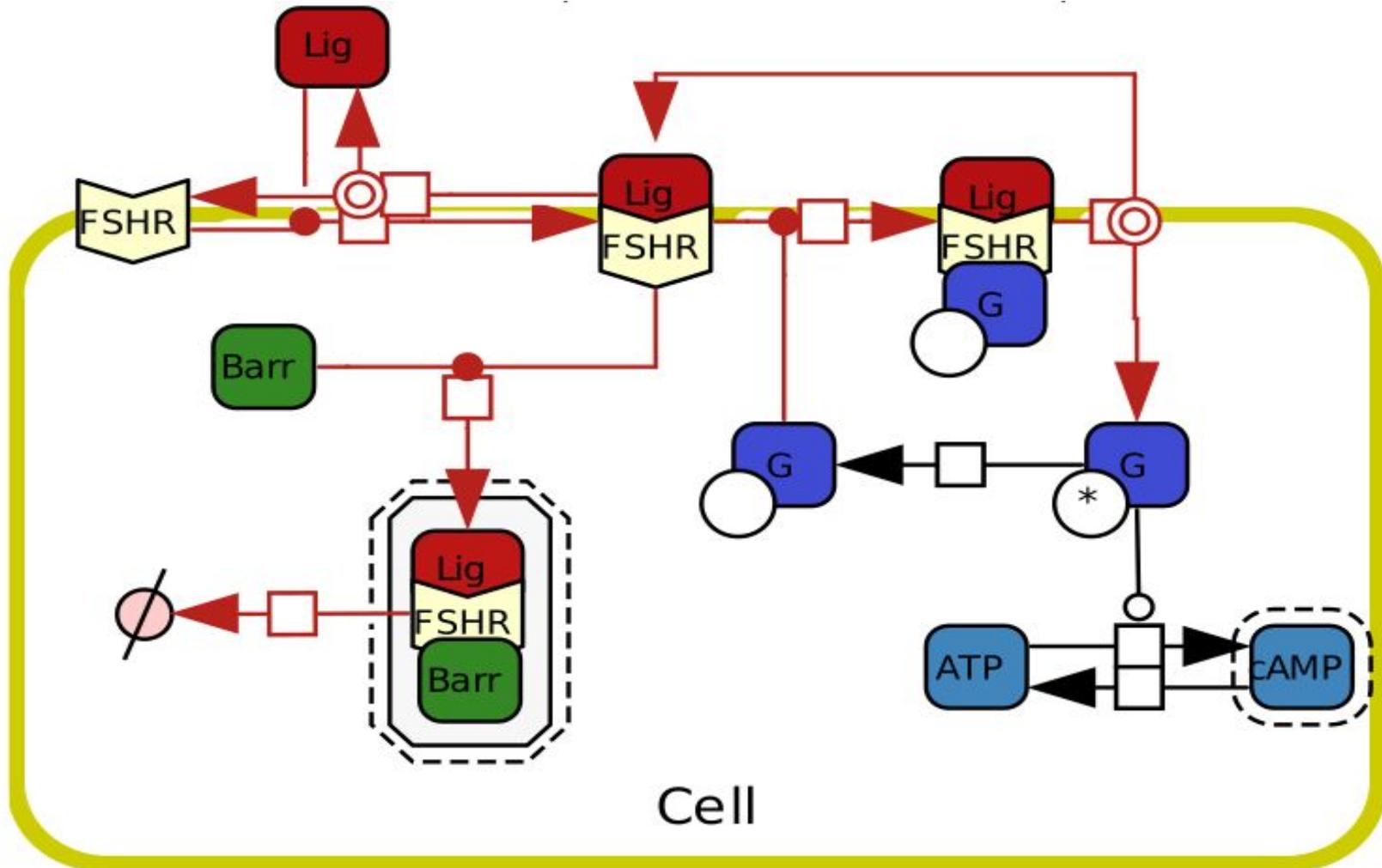


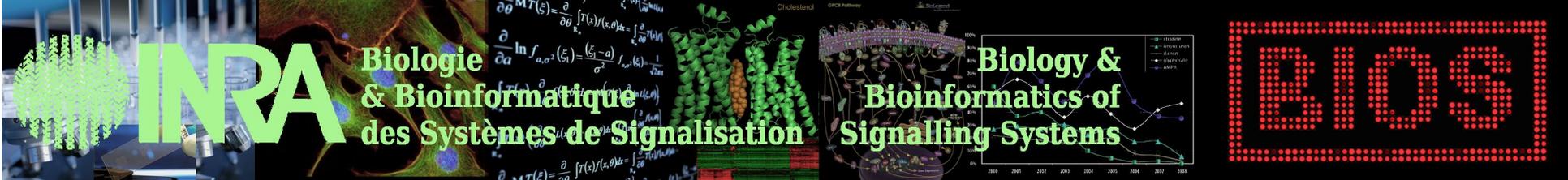


Optimisation quantitative : adéquation du modèle aux données, pour chaque ligand.

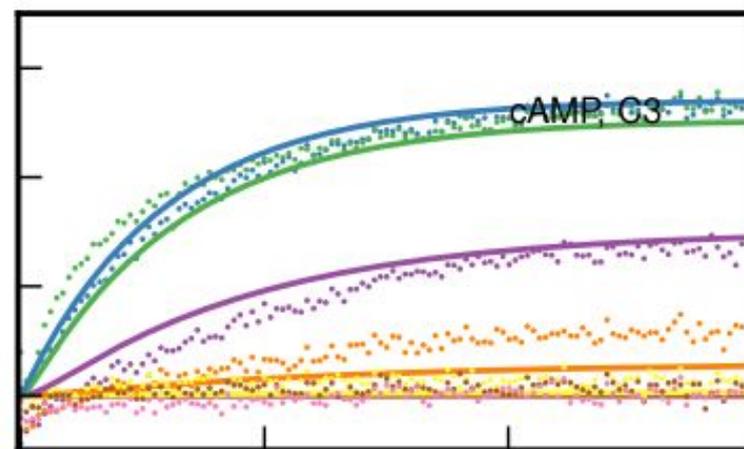
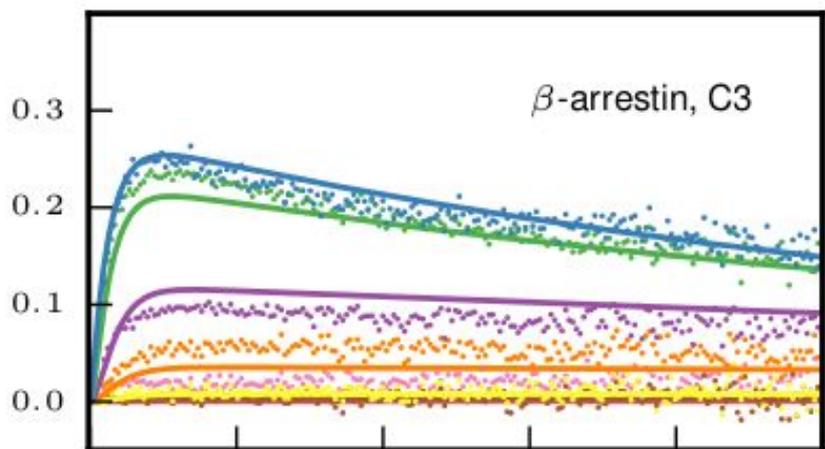
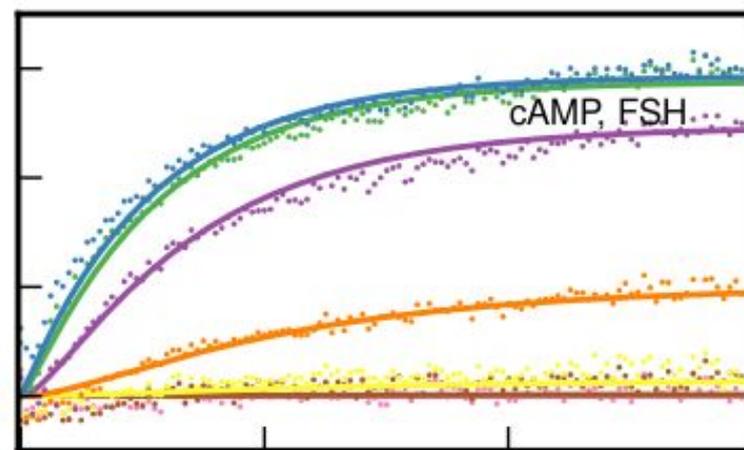
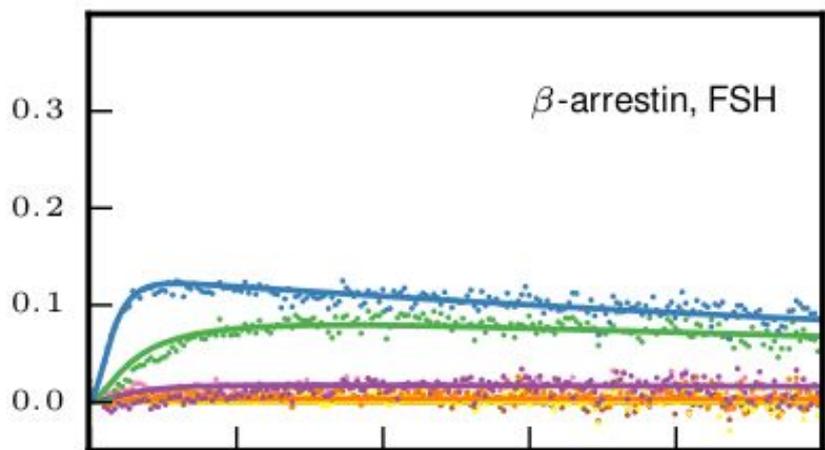


Quelles constantes cinétiques dépendent du ligand ?





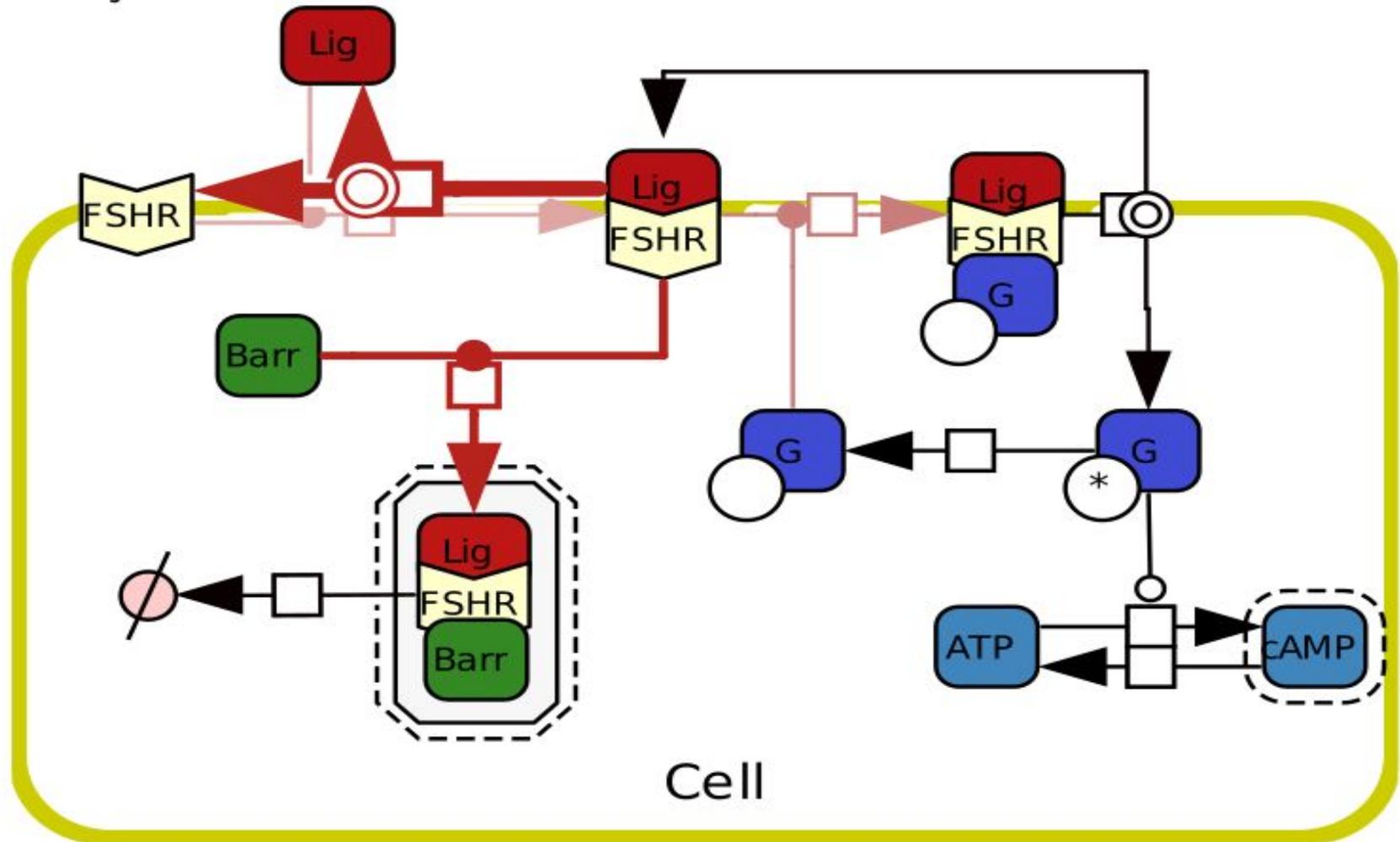
Nouvelles adéquations aux données, en utilisant le moins possible de paramètre ligand-dépendant (principe de parcimonie)

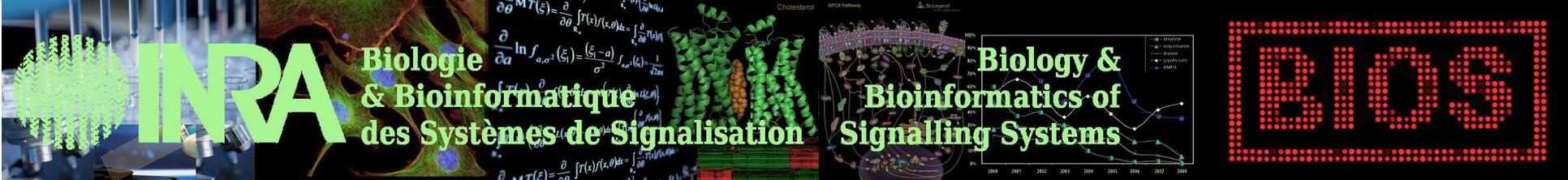


Time

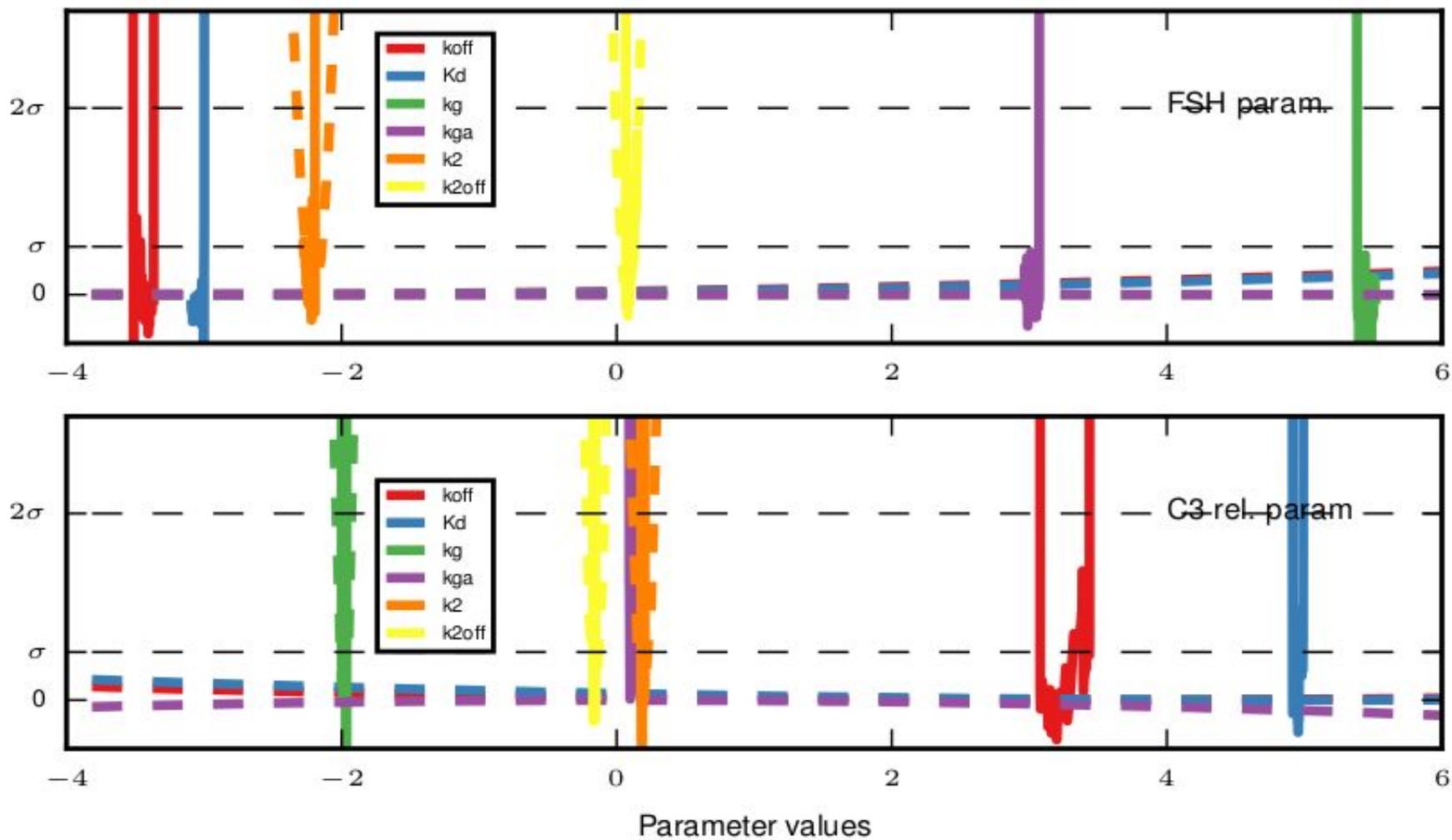
Time

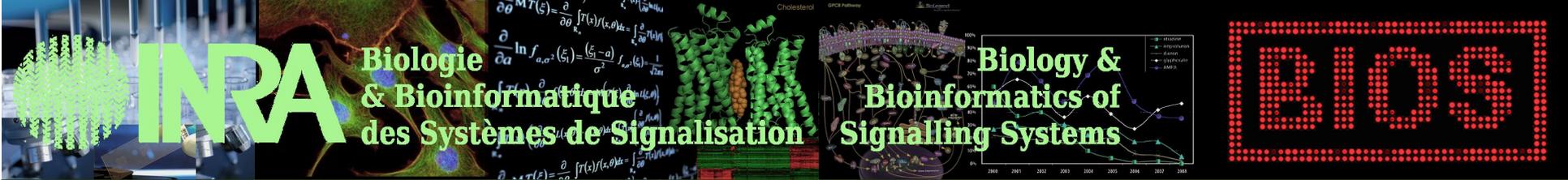
Résultats : paramètres cinétiques ligand-dépendant





Résultats : paramètres cinétiques ligand-dépendant

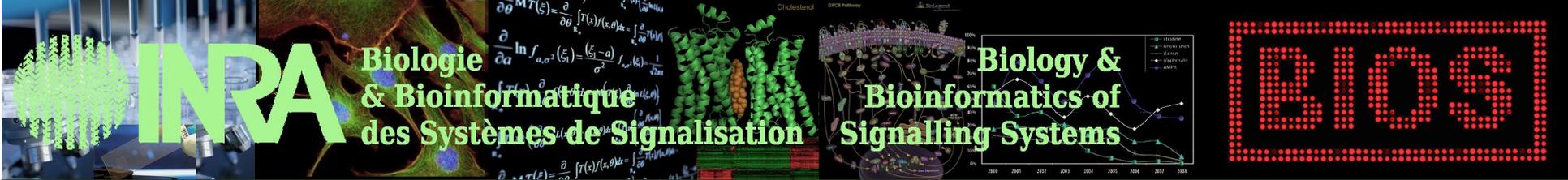




Les choses ne sont pas si simples...

Expériences

Tout commence par une série d'expériences...



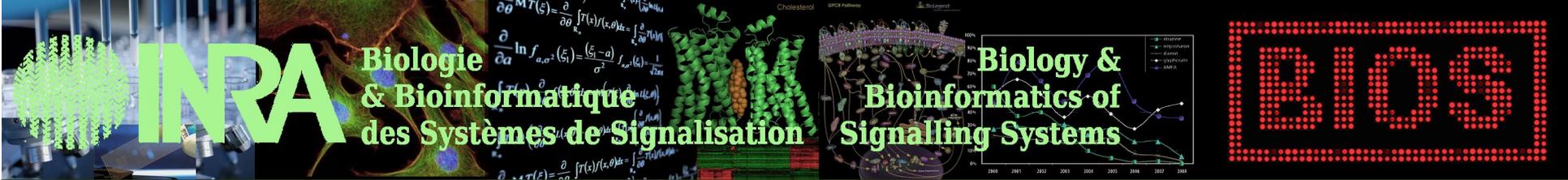
Les choses ne sont pas si simples...

Expériences

Tout commence par une série d'expériences...

Modèle topologique 1

On construit un premier modèle à partir de ce qu'on sait déjà, et en faisant de hypothèses pour expliquer les résultats expérimentaux



Les choses ne sont pas si simples...

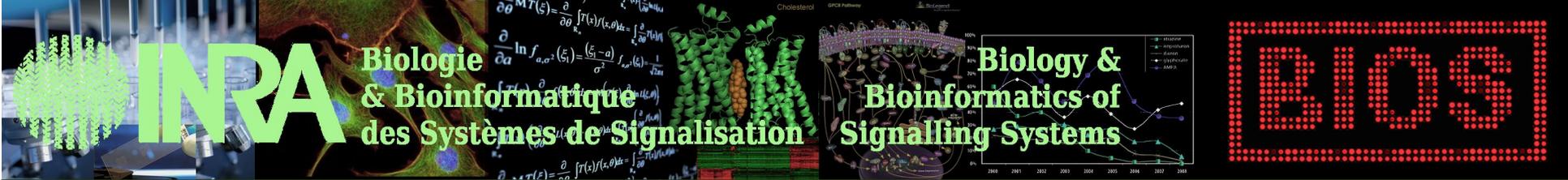
Expériences

Tout commence par une série d'expériences...

Modèle topologique 1

On construit un premier modèle à partir de ce qu'on sait déjà, et en faisant de hypothèses pour expliquer les résultats expérimentaux

On teste le modèle pour voir si il explique bien les observations



Les choses ne sont pas si simples...

Expériences

Tout commence par une série d'expériences...

Modèle topologique 1

On construit un premier modèle à partir de ce qu'on sait déjà, et en faisant de hypothèses pour expliquer les résultats expérimentaux

On teste le modèle pour voir si il explique bien les observations

NON

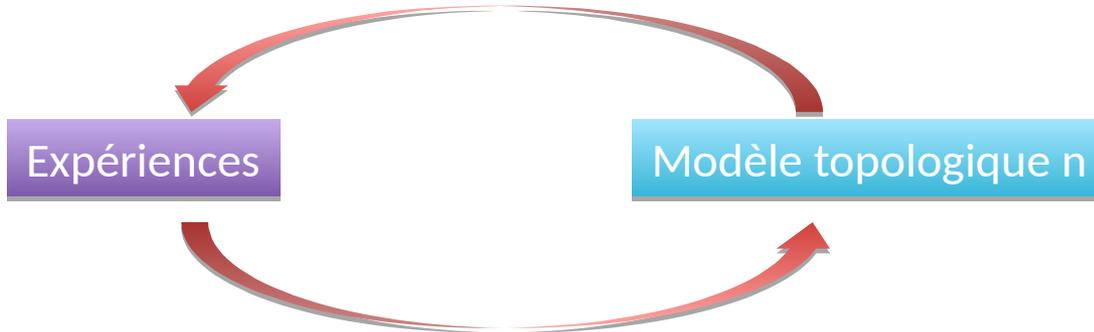
The logo for INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) is displayed in large, bold, green letters.

Biologie
& Bioinformatique
des Systèmes de Signalisation

Biology &
Bioinformatics of
Signalling Systems

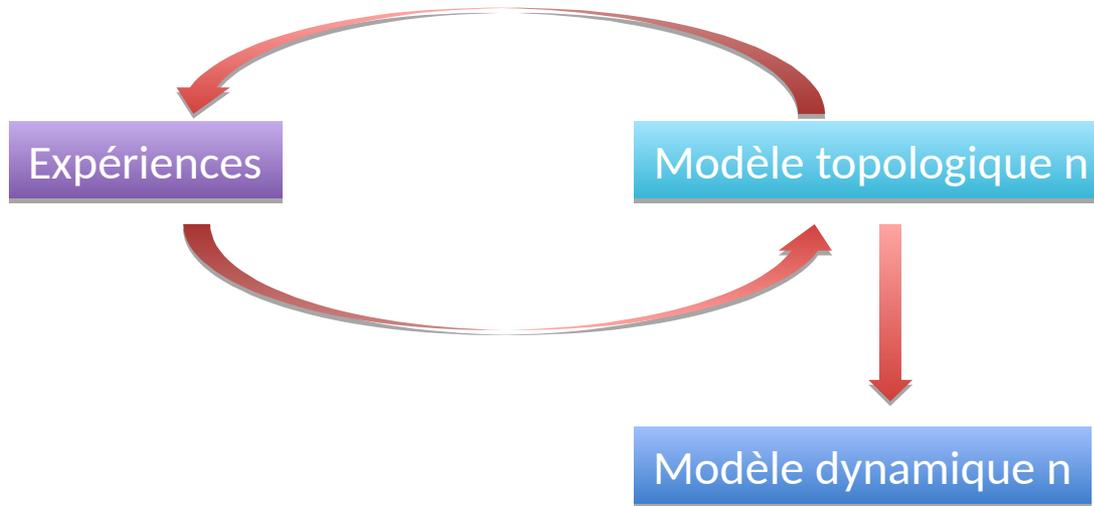


Les choses ne sont pas si simples...



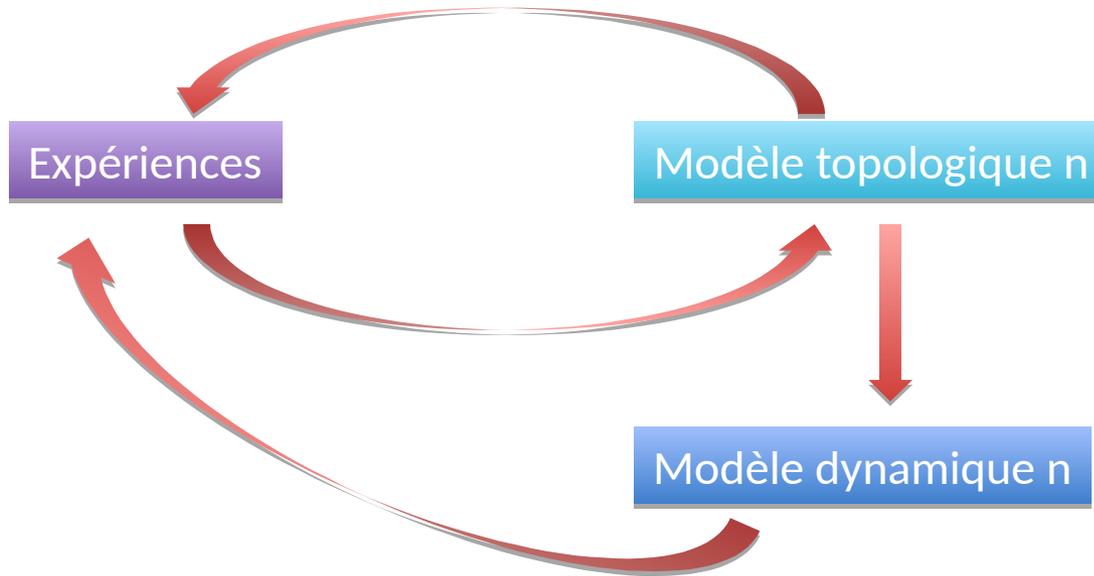
On fait de nouveaux modèles jusqu'à ce que ça colle ! On fait souvent de nouvelles expériences pour vérifier le modèle.

Les choses ne sont pas si simples...



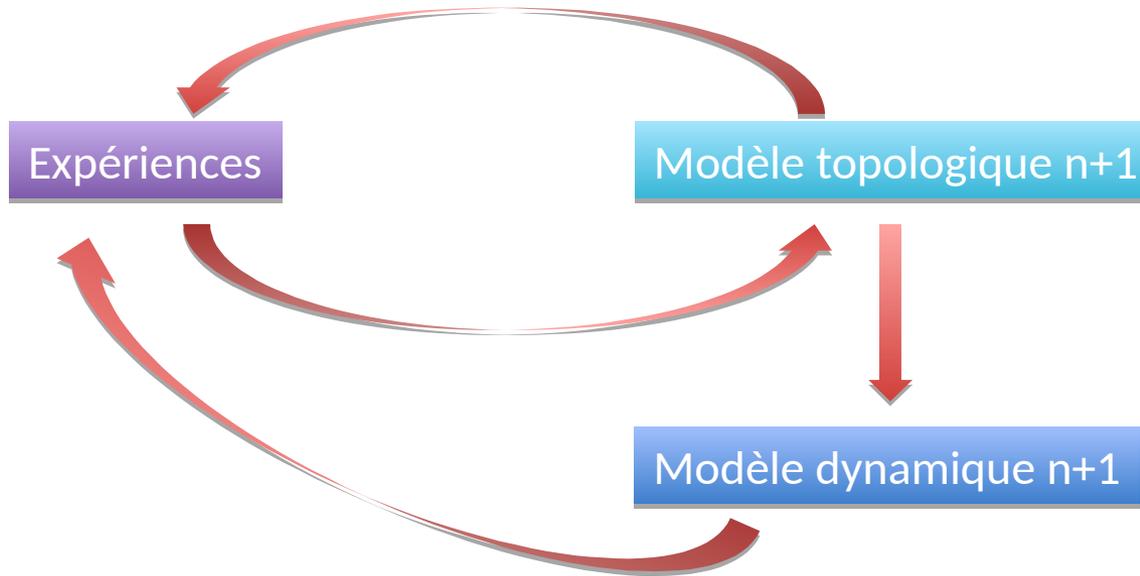
Quand le modèle topologique est satisfaisant, on passe au modèle dynamique

Les choses ne sont pas si simples...



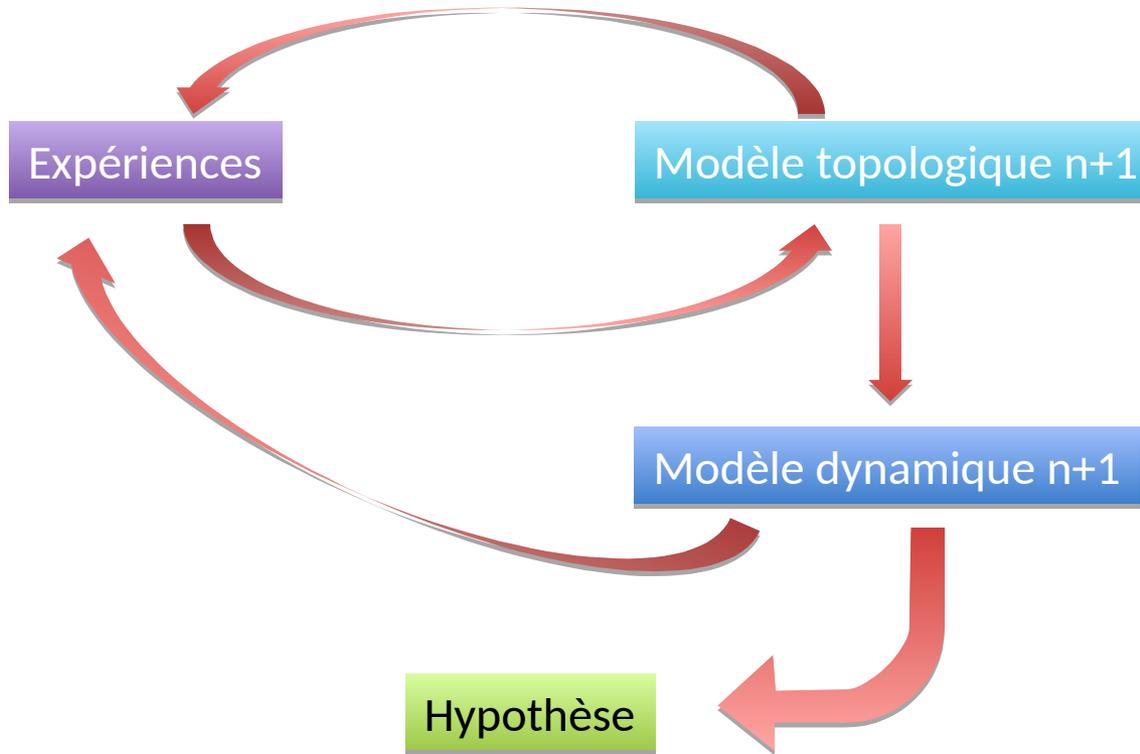
On vérifie que le modèle dynamique explique les résultats expérimentaux

Les choses ne sont pas si simples...



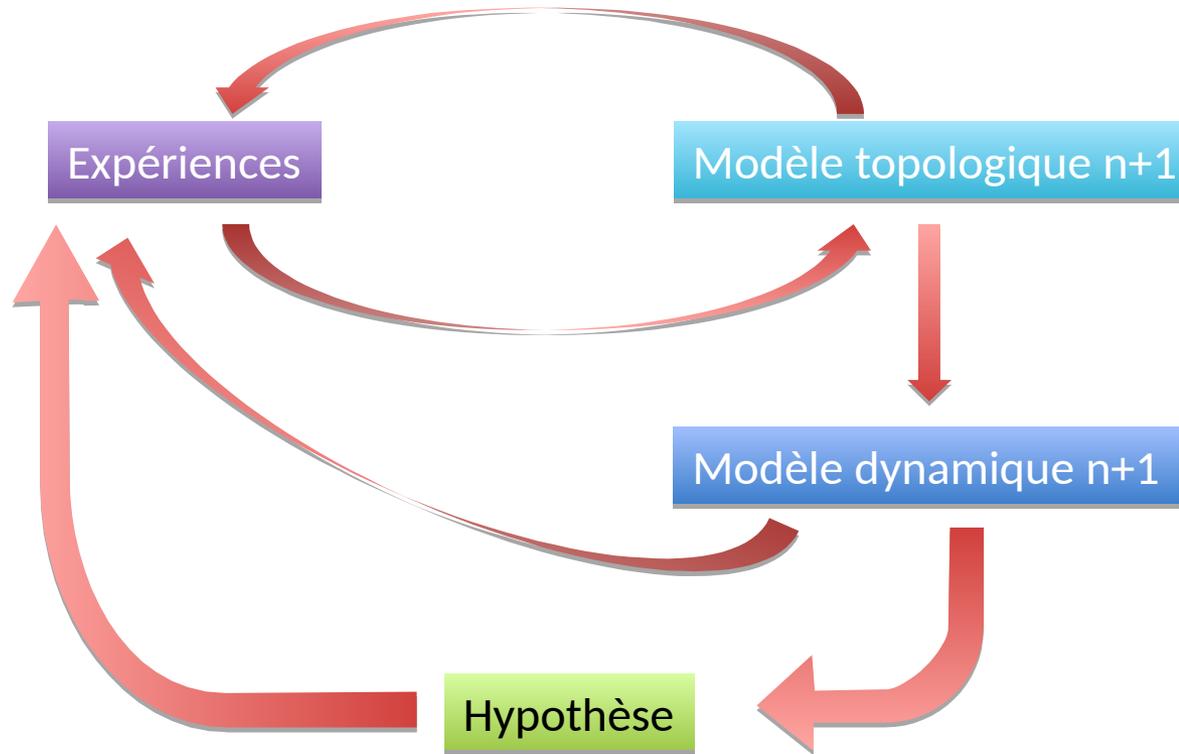
Si la réponse est non, on modifie le modèle topologique et le modèle dynamique

Les choses ne sont pas si simples...



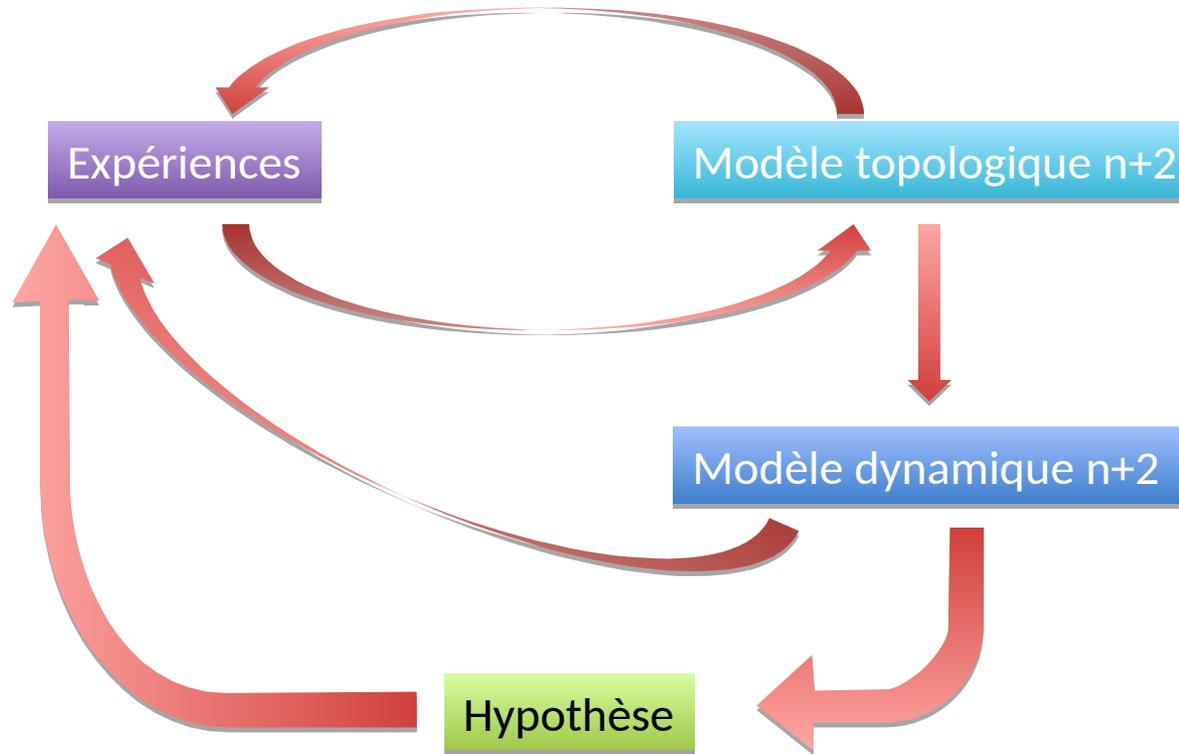
On peut maintenant faire des hypothèses sur le fonctionnement du réseau

Les choses ne sont pas si simples...



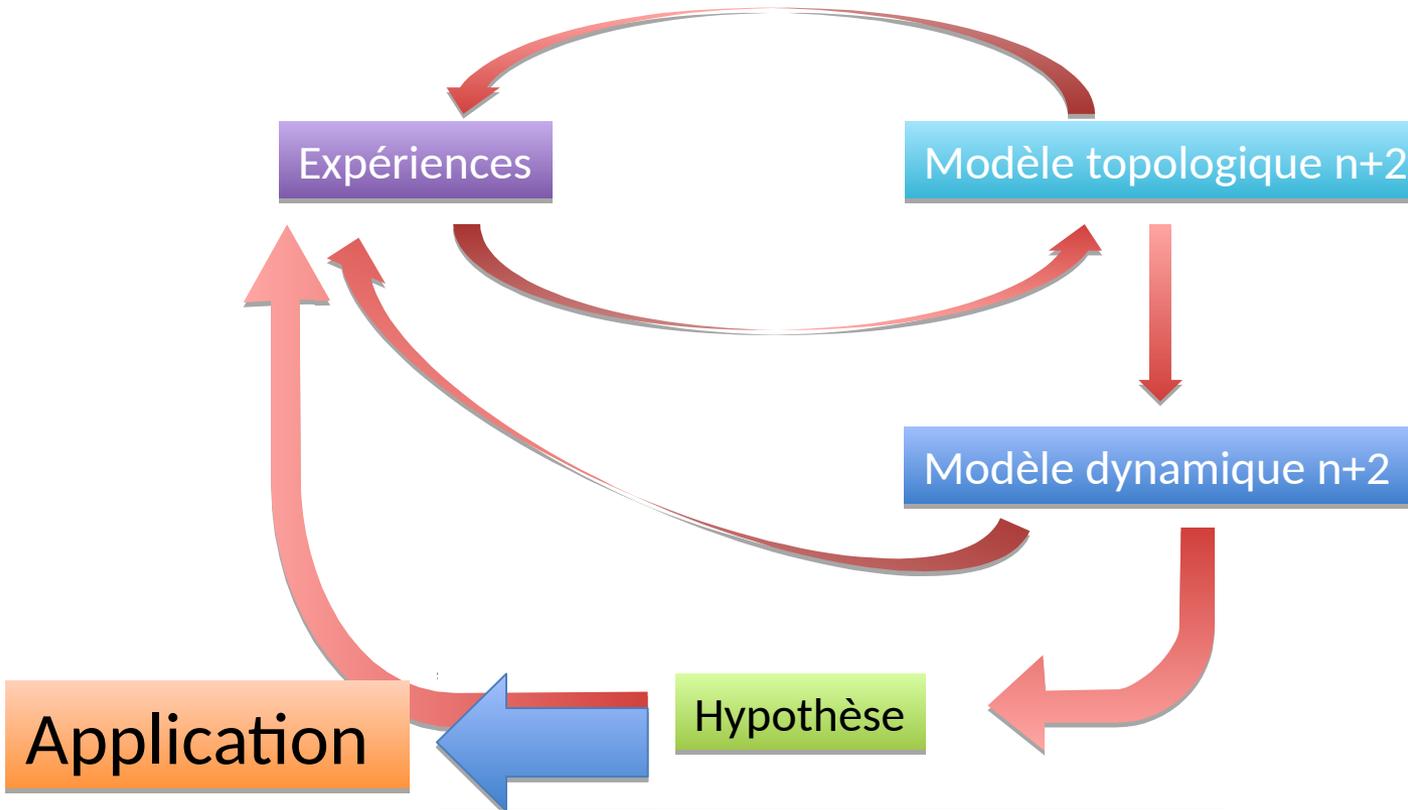
Puis on la valide expérimentalement

Les choses ne sont pas si simples...



Et il faut parfois à nouveau revenir sur le modèle...

Les choses ne sont pas si simples...



Et il faut parfois à nouveau revenir sur le modèle...

Conclusions

- Voie de signalisation = cascade de réaction à l'intérieur d'une cellule, pour transmettre un signal provenant de l'extérieur
- La modélisation mathématique permet de mieux connaître les voies de signalisations
- Modèle de voie de signalisation = réseau topologique + dynamique
- Un modèle mathématique permet d'appréhender les différentes dynamiques possibles d'un système
- L'inférence statistique (vraisemblance) + l'optimisation de paramètres permettent de valider ou réfuter un modèle à l'aide de données expérimentales, et faire de nouvelles prédictions (à confirmer / infirmer par de nouvelles manip).
- Cette méthodologie permet de caractériser finement l'action de ligands (e.g. application en drug discovery)