



**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

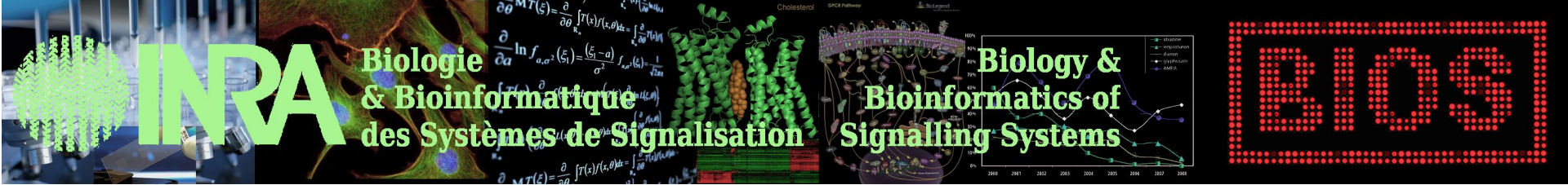
**HAL Id: hal-03727337**

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

Submitted on 19 Jul 2022

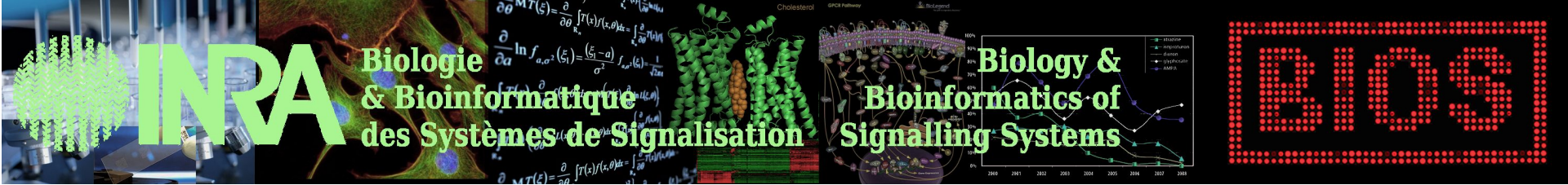
**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

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

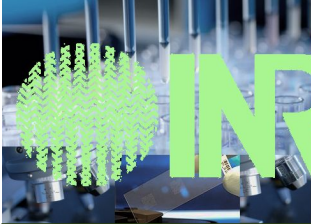
La **signalisation cellulaire** = système complexe de communication qui régit les processus fondamentaux des cellules et **coordonne** leur activité.

- 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*)





# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems

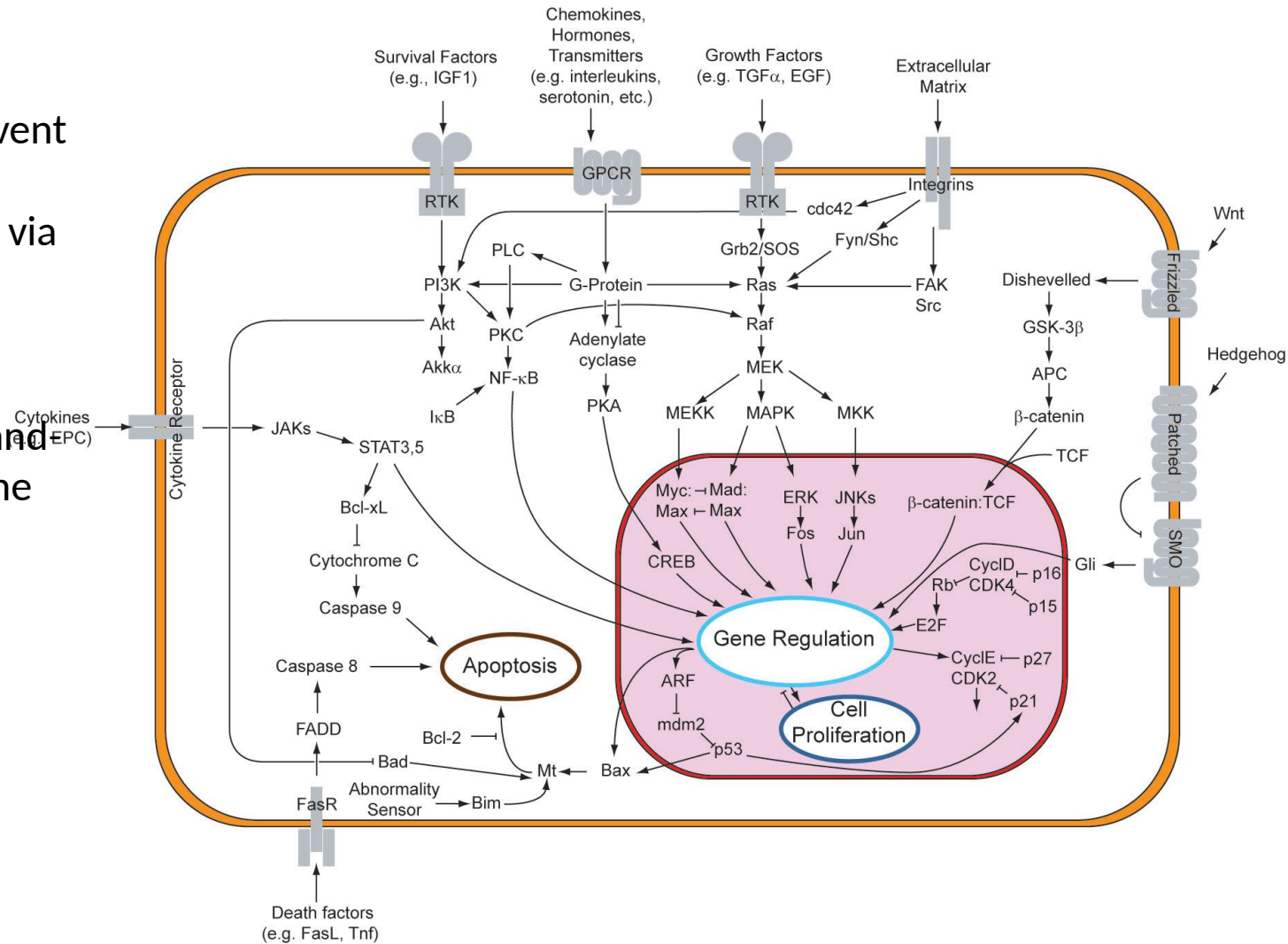


### Introduction

### 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 :

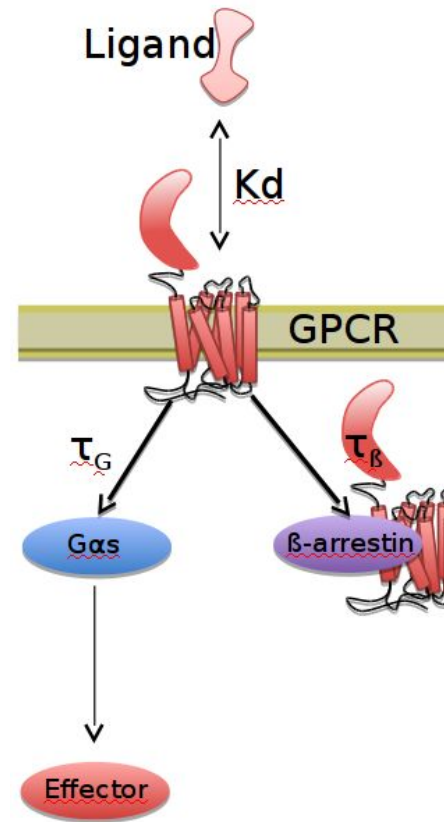
Les *Récepteurs Couplés aux Protéines G* (RCPG)

Récepteur trans-membranaire

2 voies de signalisation principales :

- Protéine G (signal)
- $\beta$ -arrestin (internalisation)

Hormone FSH et son récepteur rFSH



Un exemple :

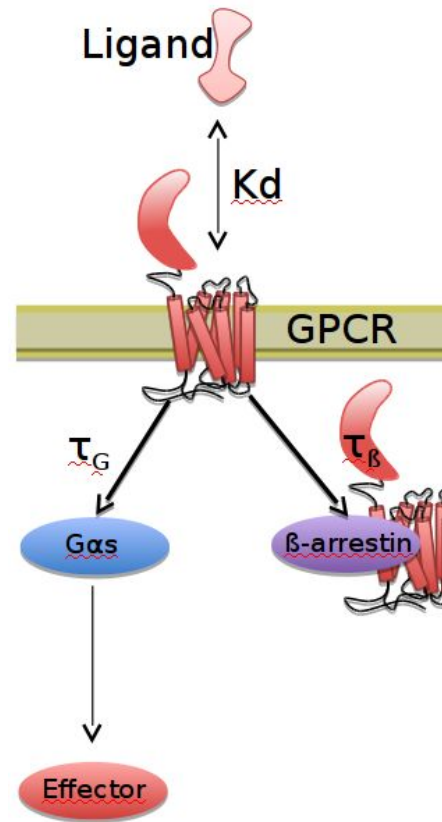
Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

Récepteur trans-membranaire

2 voies de signalisation principales :

- Protéine G (signal)
- $\beta$ -arrestin (internalisation)

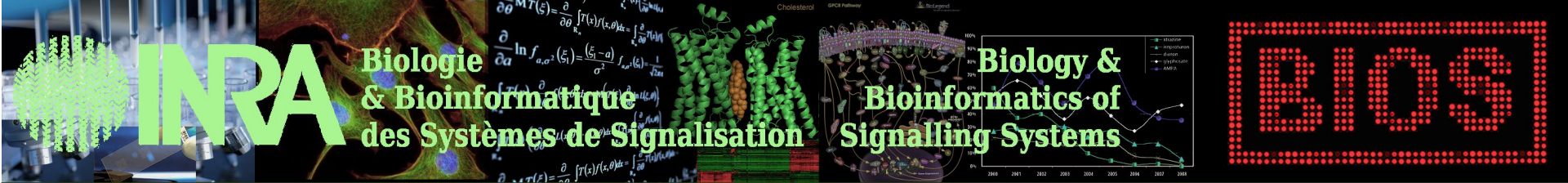
Hormone FSH et son récepteur rFSH



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

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



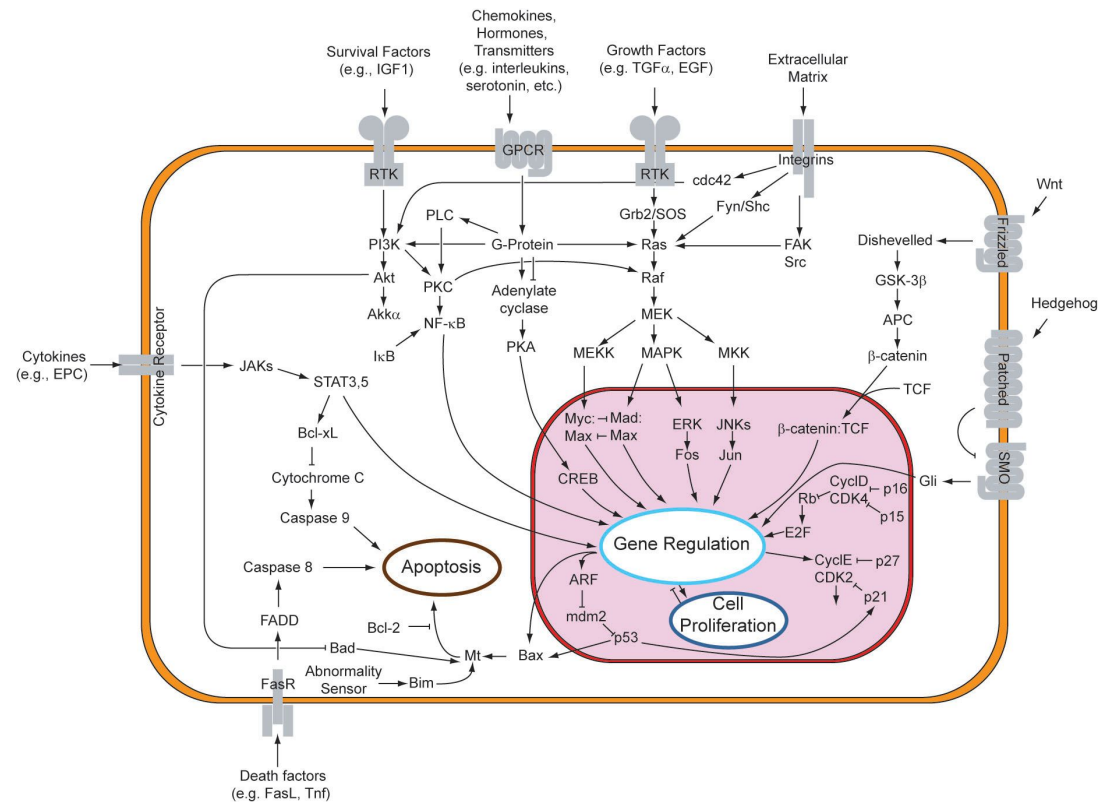


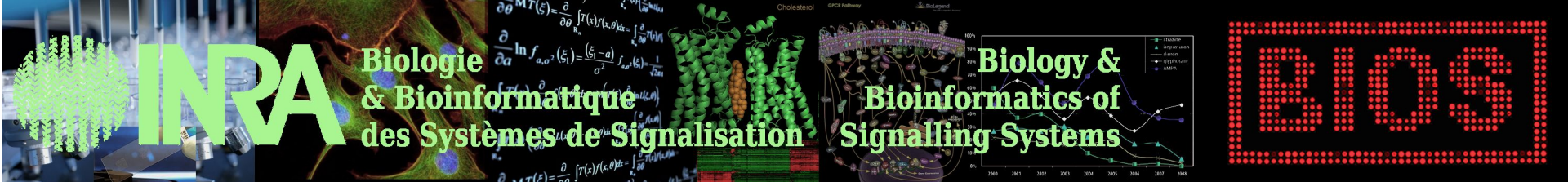
Introduction

Signalisation cellulaire

## Comprendre les mécanismes de signalisation cellulaire

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





Introduction

Signalisation cellulaire

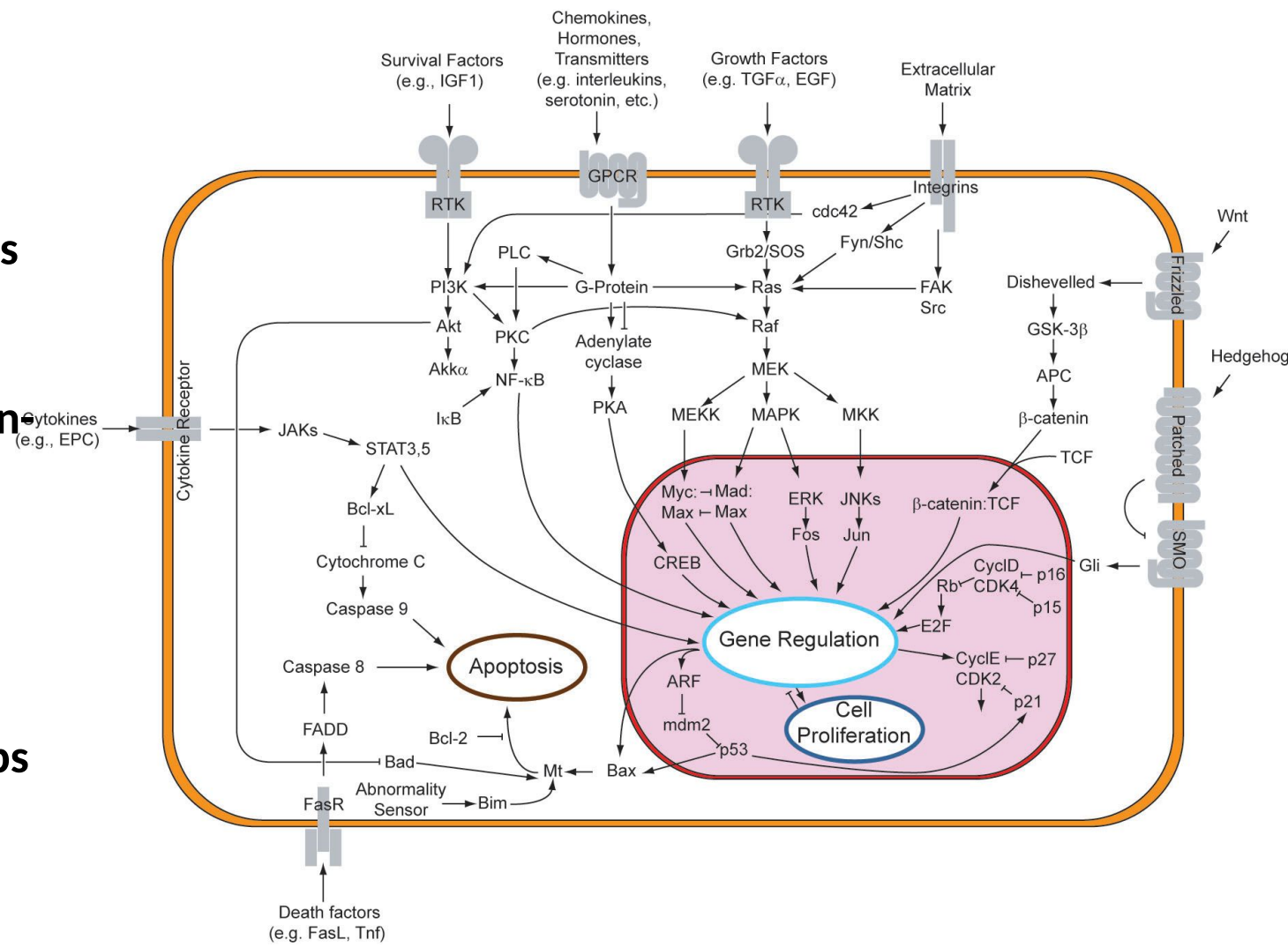
Difficultés :

Identification des acteurs

Phénomènes non linéaires non « intuitifs »

Cinétique sur différentes échelles de temps

Aspect spatiaux importants



The 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



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,...)



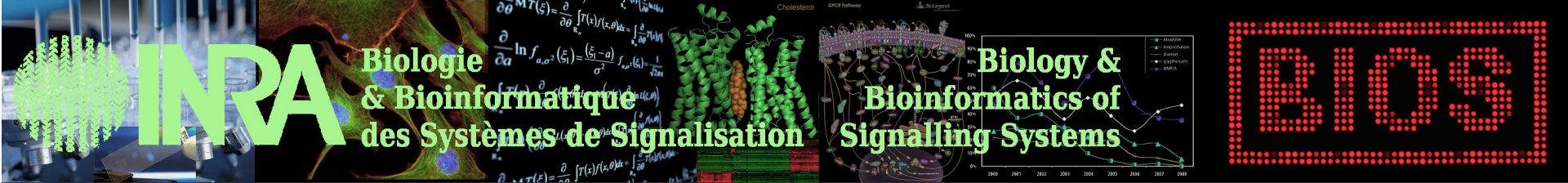
## Qu'est-ce qu'un modèle ?

### 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

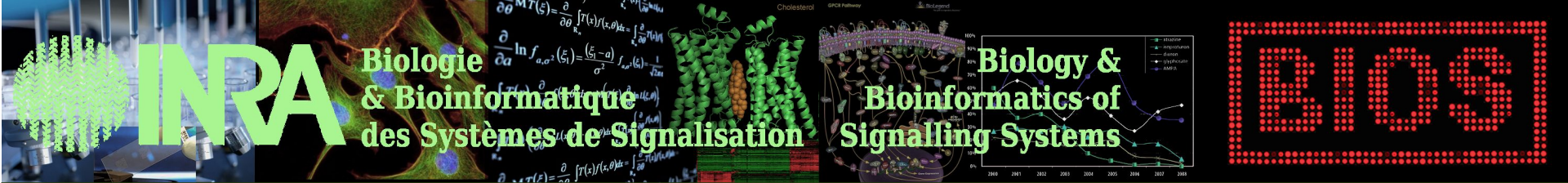


Introduction

Modèle topologique

## Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.

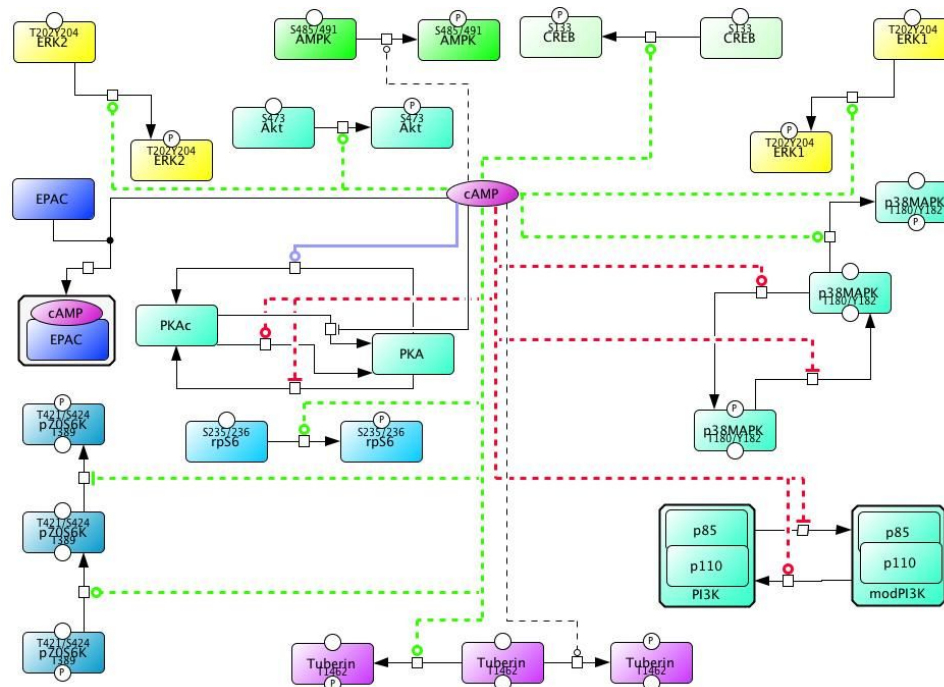


Introduction

Modèle topologique

## Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- Permet de visualiser des réseaux complexes.



The 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: 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.

Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation

Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems

The logo for the Biology of Signalling Systems (BOS) is a red, dotted outline of the letters 'BOS' within a rectangular border of red dots.

Introduction

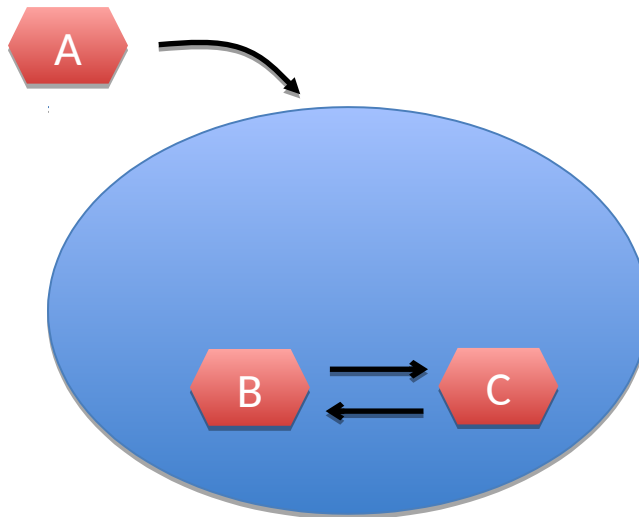
Modèle topologique

## 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.

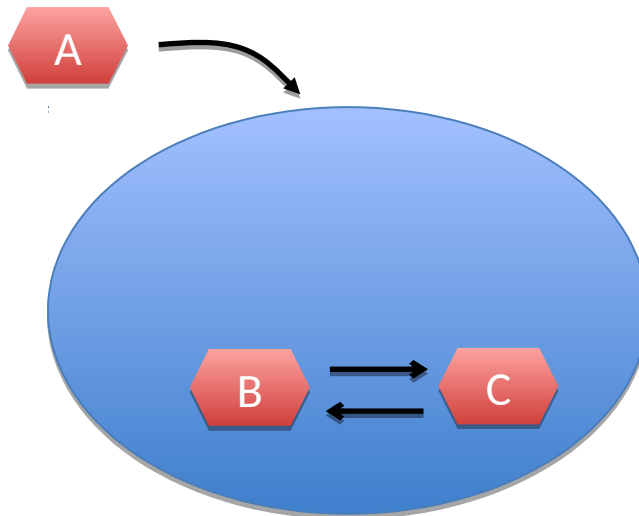


À t=5min C augmente  
À t=30 min C diminue



Pourquoi faire des modèles topologiques ?

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



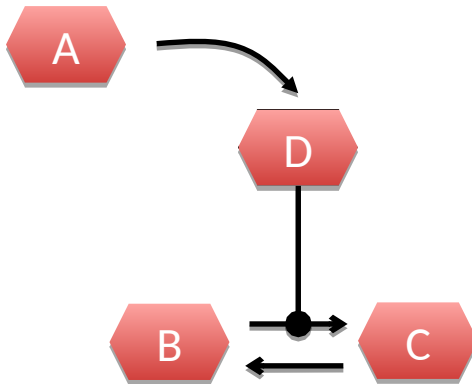
À t=5min, C augmente  
À t=30 min, C diminue

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.

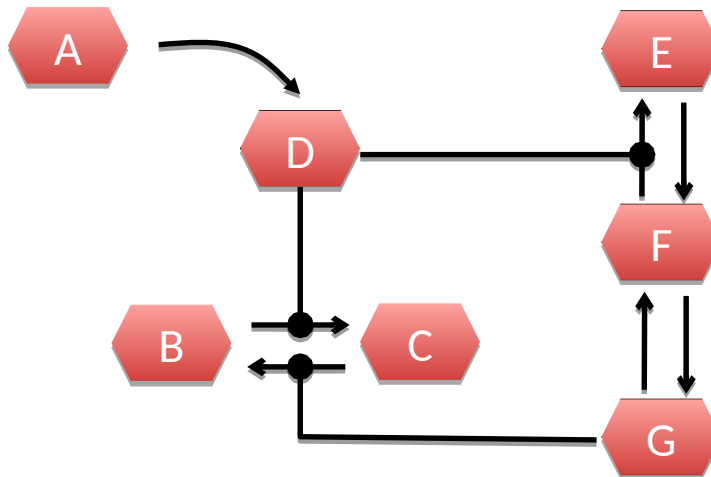


À t=5min C augmente  
À t=30 min C diminue

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 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 middle, a 3D protein structure in the upper right, a signaling pathway diagram in the middle right, and a line graph with a legend on the far right. The text 'BIO5' is shown in a red dot-matrix font in the top right corner.

Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation

Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems

Introduction

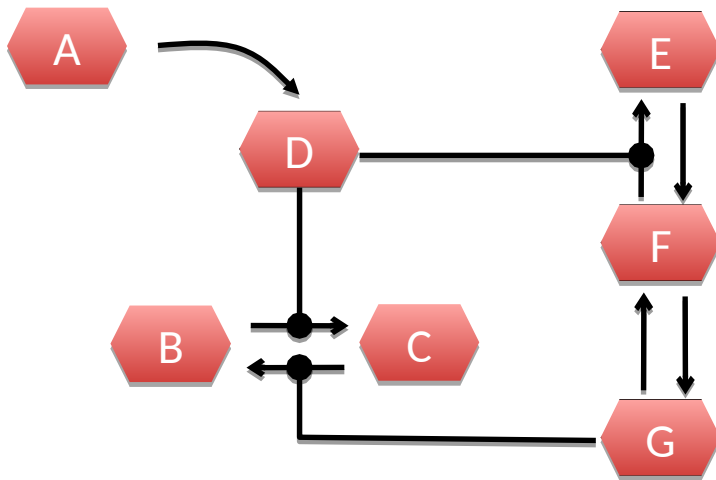
Modèle topologique

## 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

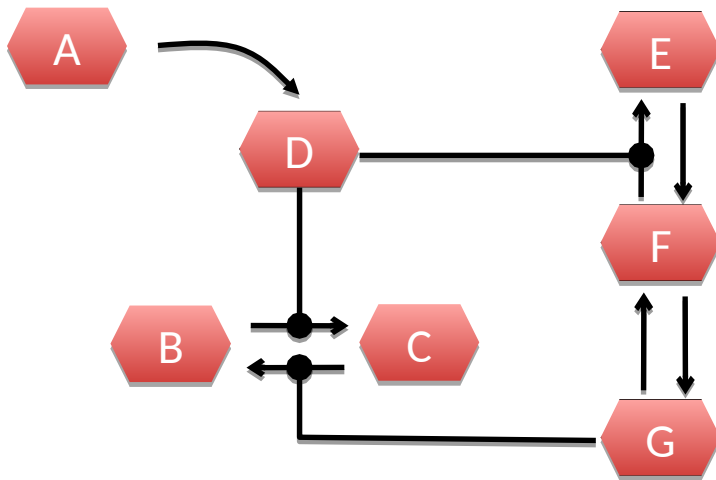
Pourquoi faire des modèles topologiques ?

- 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

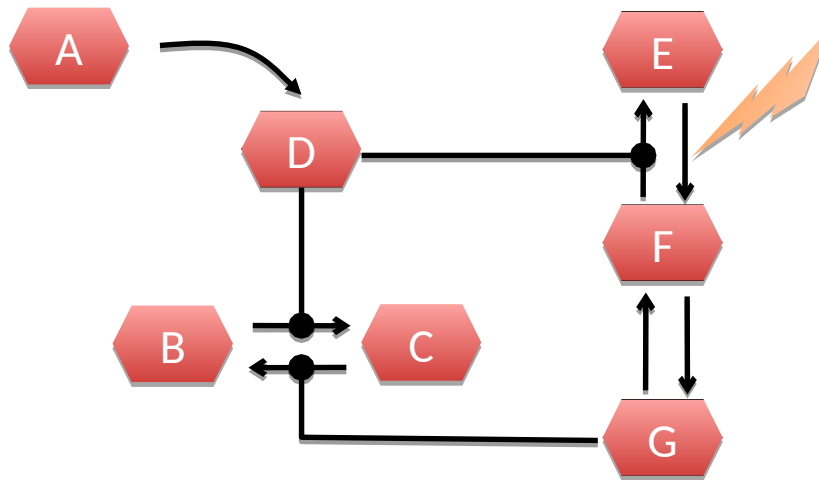


Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :



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

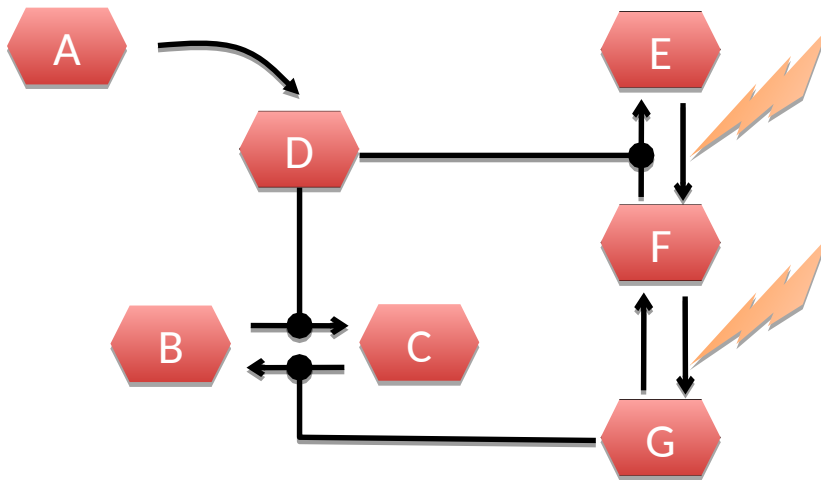


Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :  
- inhiber la réaction E->F



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

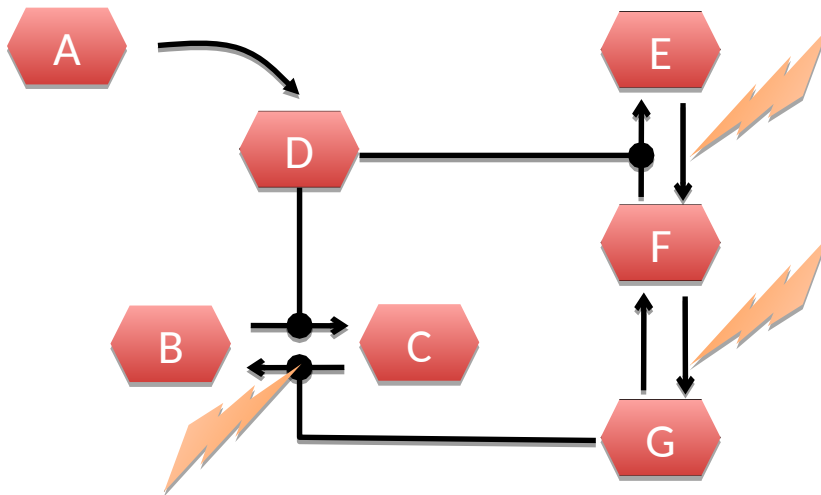


Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :

- 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

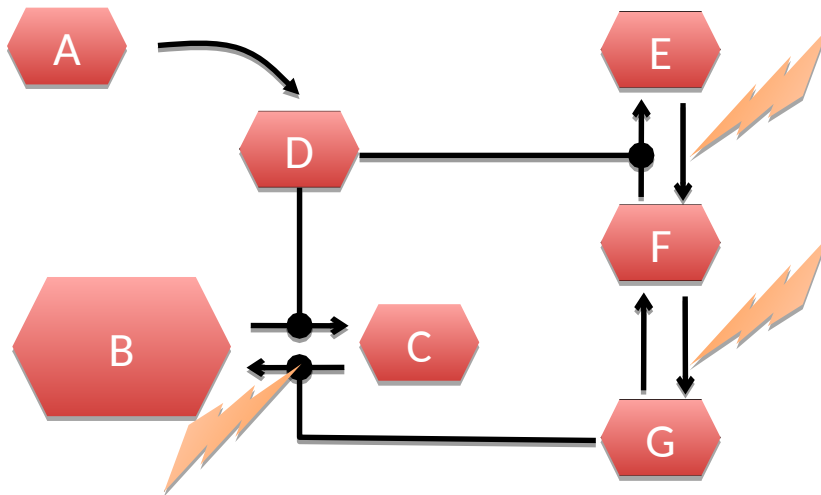


Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :

- 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

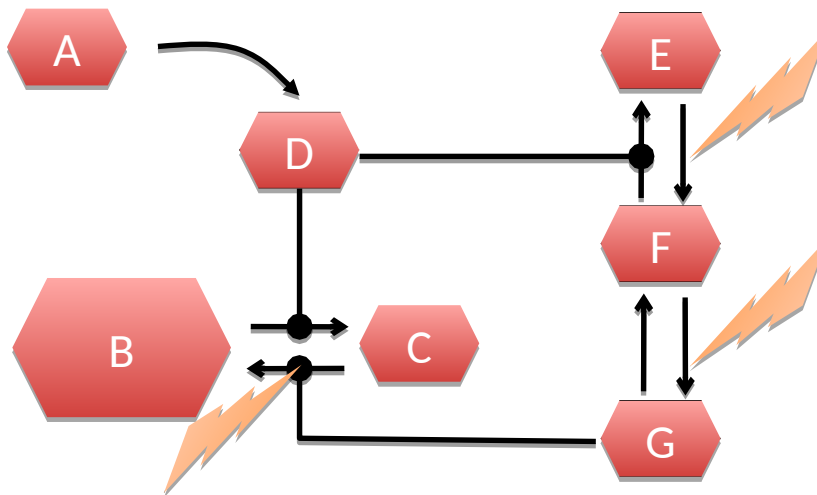


Si on veut augmenter la quantité de C en réponse à A, on peut :

- 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 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 structure.

Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation

Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems



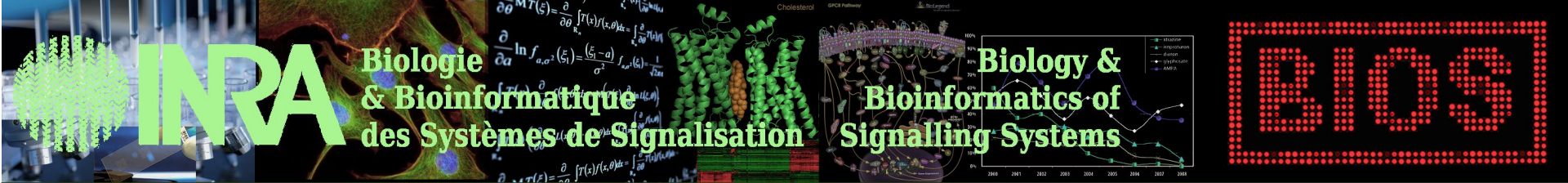
Introduction

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**

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: laboratory glassware on the left, a cell with a nucleus in the center, mathematical formulas in the upper left, a green protein structure in the upper center, a metabolic pathway diagram in the upper right, and a line graph with data points in the lower right. A red dotted border frames the top right corner, containing the letters 'BIO' in a stylized font.

**Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation**

**Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems**

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 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



Introduction

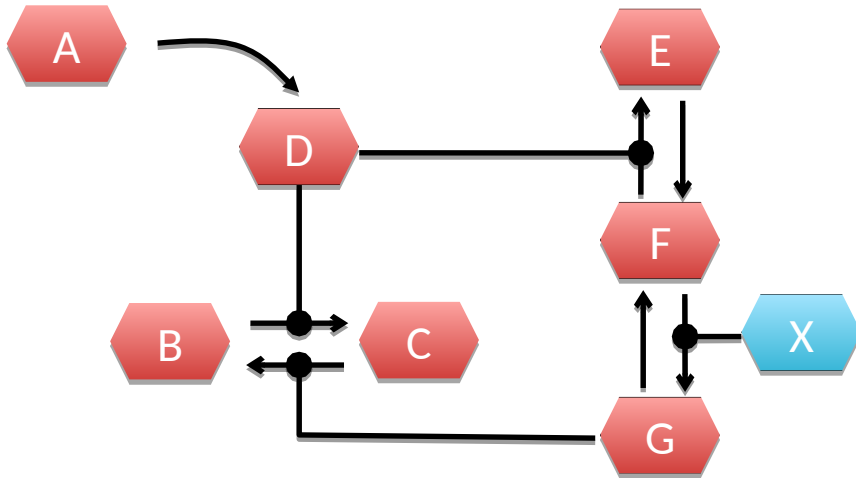
Modèle dynamique

## 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.

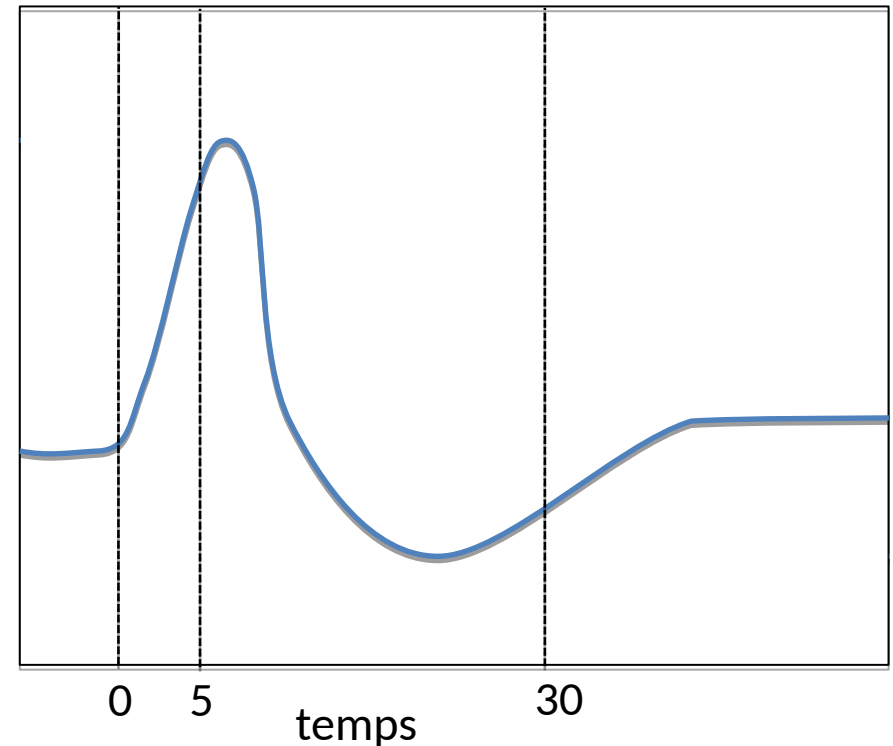
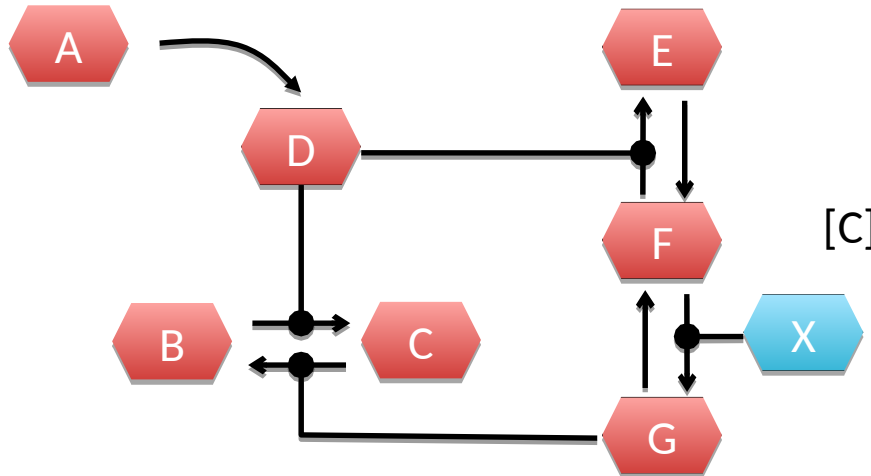
Pourquoi faire des modèles dynamiques ?

- 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 ?

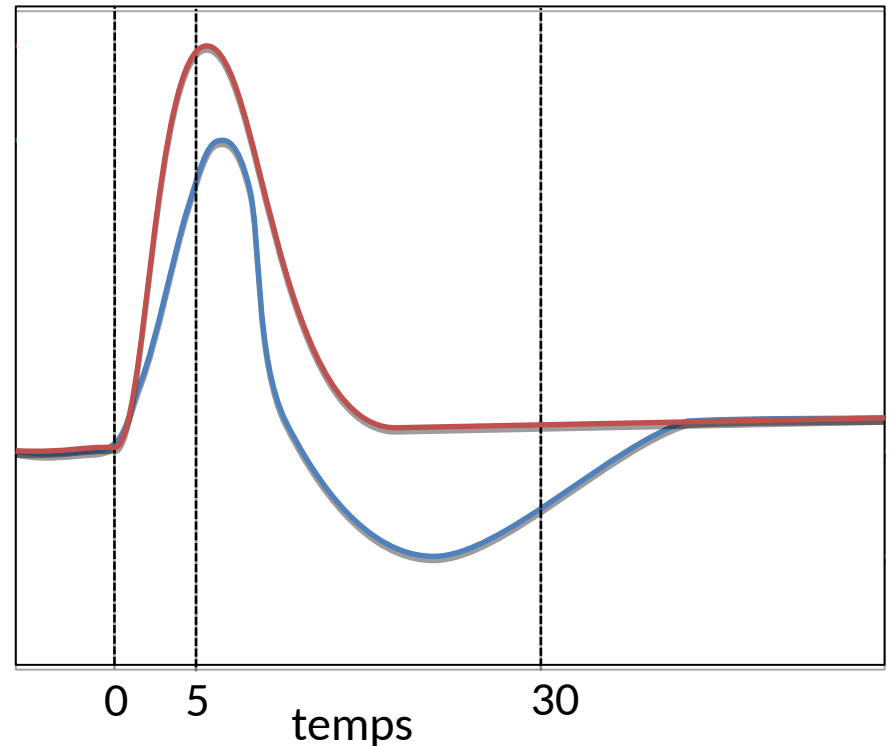
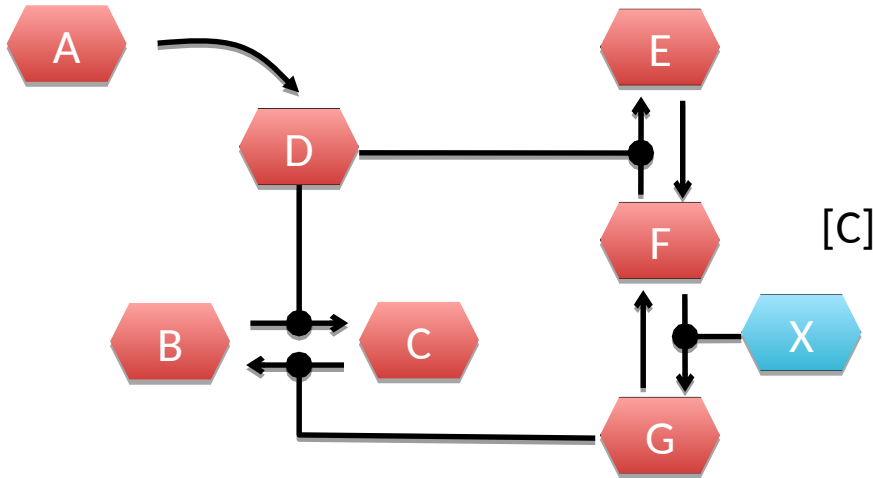
- Permet de comprendre les phénomènes cellulaires dans le temps
- Permet de comprendre les régulations fines et complexes dans un réseau
- Permet de prédire avec plus de précision les effets d'une perturbation

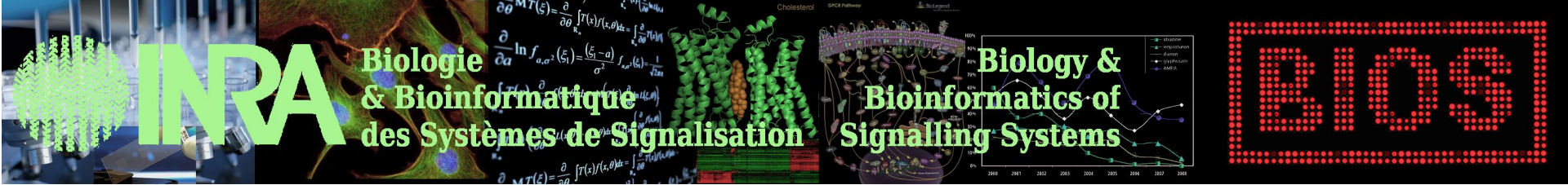




Pourquoi faire des modèles dynamiques ?

- 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

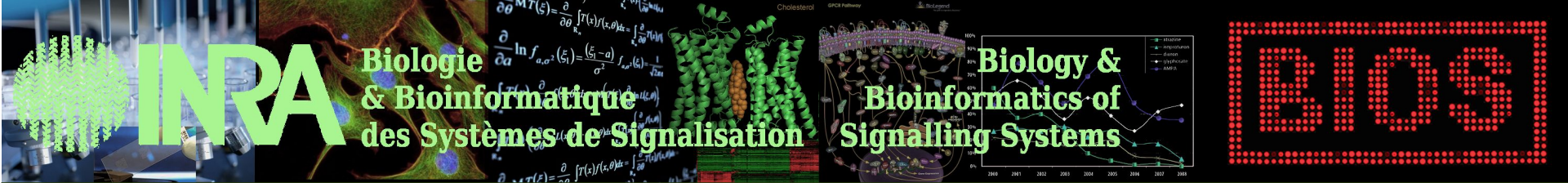
## Comment construire les réseaux topologiques ?

- 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

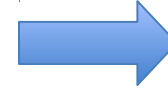
Construction par Système expert

## 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



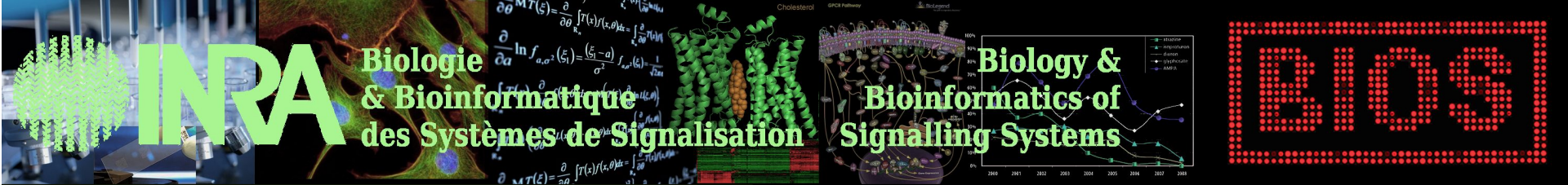


Réseaux topologiques

Savoir Expert

## Faits admis

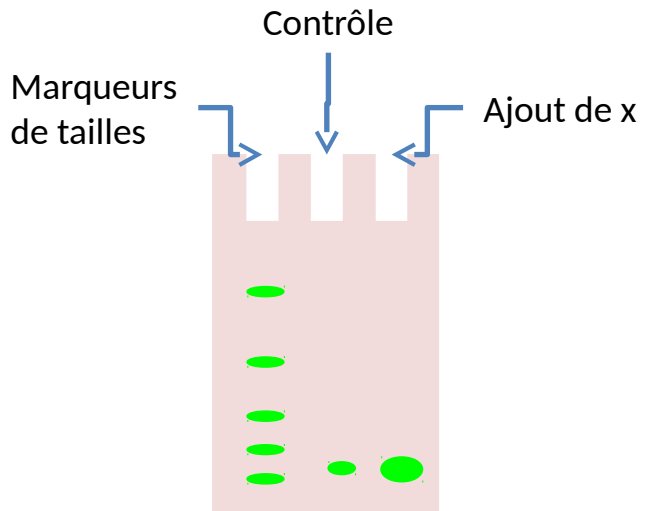
- Vieilles expériences difficiles à formaliser
- Faits qui ont été amplement démontrés
- Connaissance de base



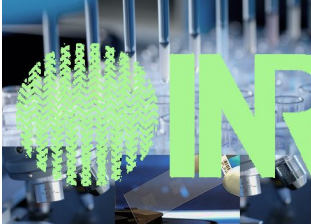
Réseaux topologiques

Protocoles expérimentaux

### Phosphorylation Assay



On observe plus de y phosphorylée en présence de x



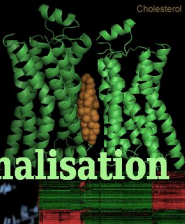
# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

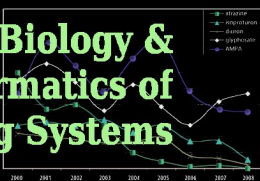
$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi_i) = \frac{\partial}{\partial \theta} \left[ -\frac{1}{2\sigma^2} (\xi_i - a)^2 - \ln \sigma^2 \right]$$

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

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



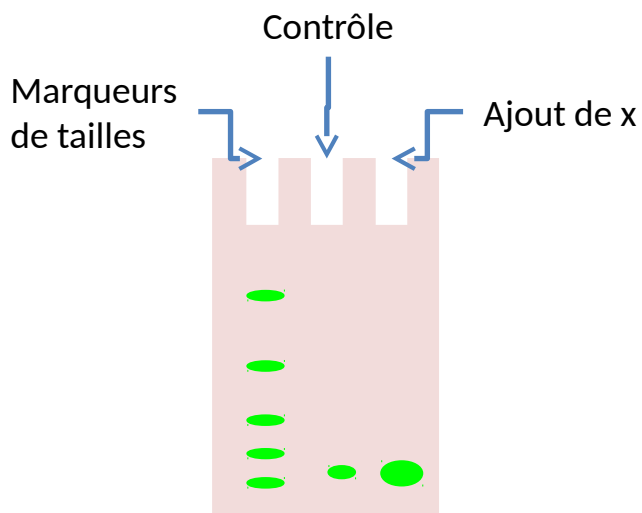
## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



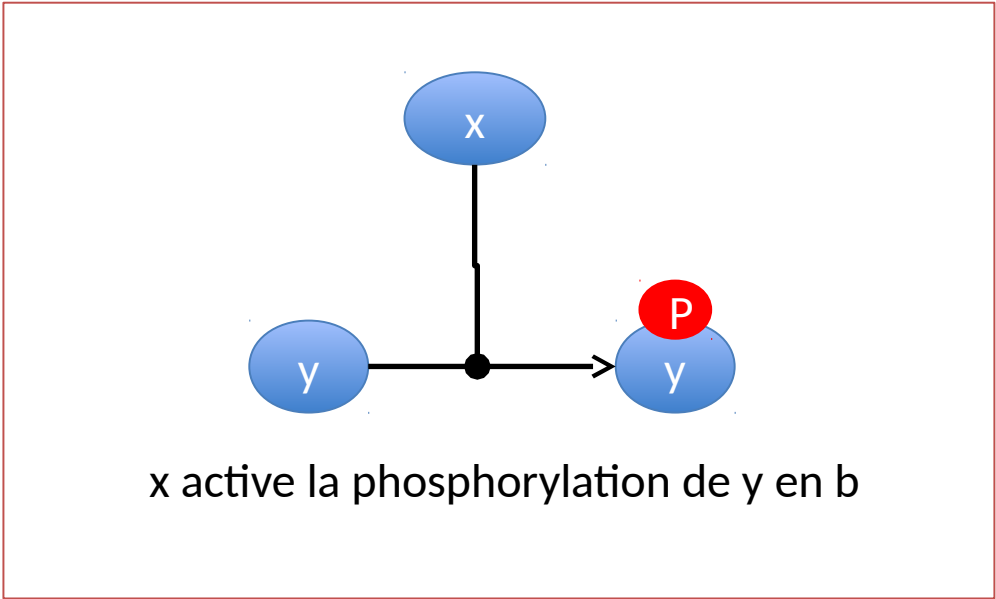
### Réseaux topologiques

### Protocoles expérimentaux (règles primaires)

### Phosphorylation Assay



On observe plus de y phosphorylée en présence de x



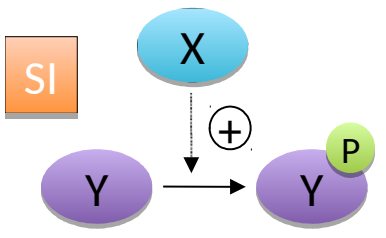


Réseaux topologiques

Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

# Règles secondaires

Combiner les conclusions



On sait déjà que x phosphoryle y





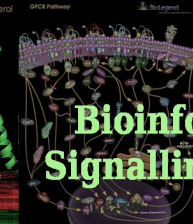
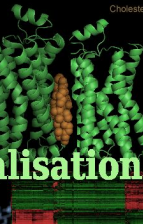
# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

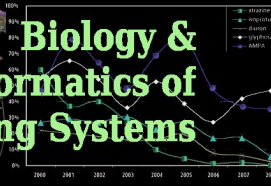
$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln T(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \int_{\xi}^{\infty} f(x) f(x, \theta) dx = \int_{\xi}^{\infty} \frac{\partial}{\partial \theta} f(x) f(x, \theta) dx$$

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

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



## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



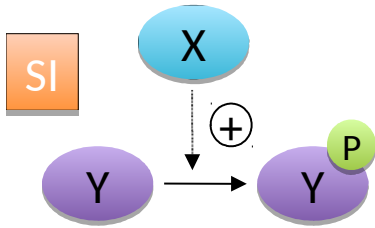
# BIOS

### Réseaux topologiques

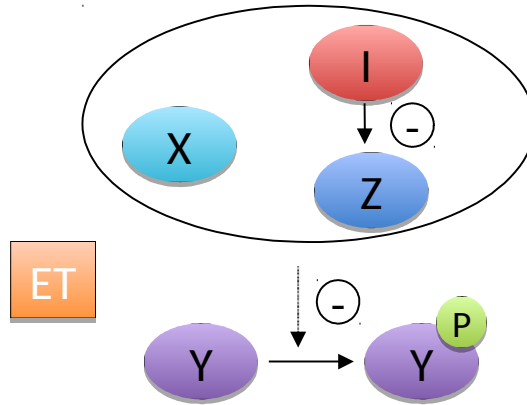
### Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

## 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

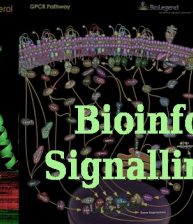
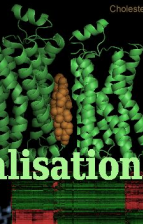


# INRA

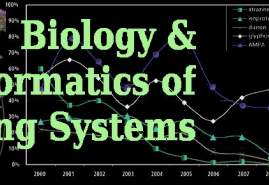
## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

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

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



## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



# BIOS

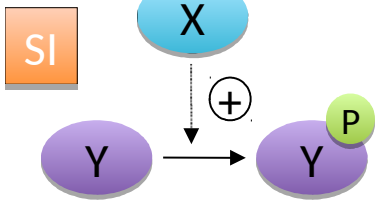
### Réseaux topologiques

### Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

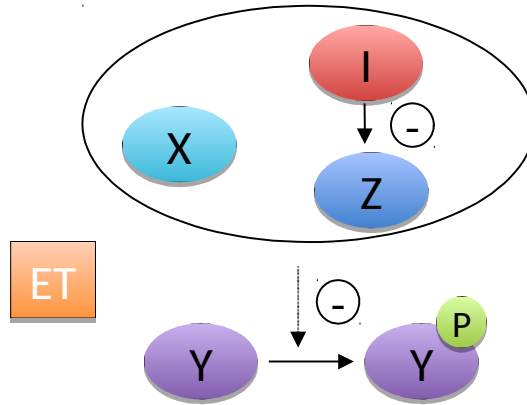
## Règles secondaires

### Combiner les conclusions

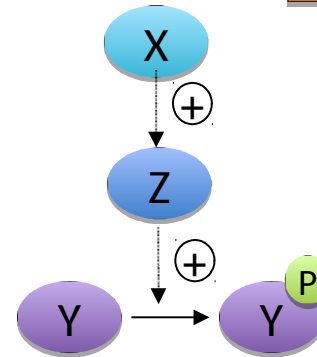
ALORS



On sait déjà que phosphoryle y



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



x active z et z phosphoryle y



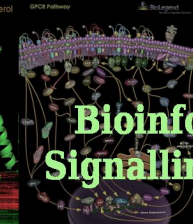
# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

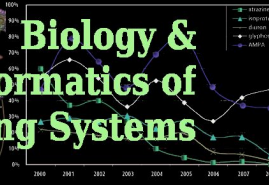
$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{\theta, \sigma^2}(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \left[ \frac{\xi - a}{\sigma^2} \right]$$

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

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



## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



# BIOS

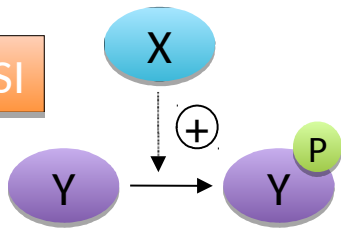
### Réseaux topologiques

### Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

## Règles secondaires

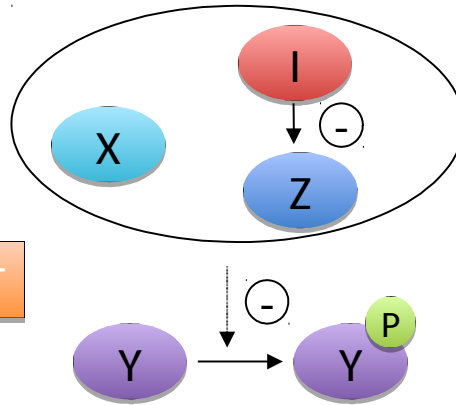
### Combiner les conclusions

SI



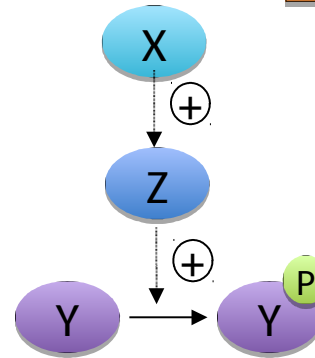
On sait déjà que phosphoryle y

ET



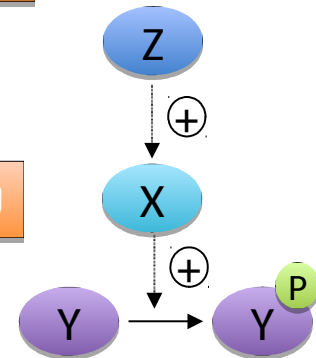
On ajoute un inhibiteur de la protéine z, on observe que la quantité de py diminue

ALORS



x active z et z phosphoryle y

OU



z active x et x phosphoryle y

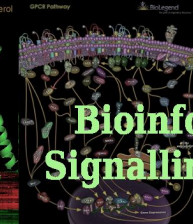
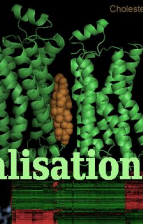


# INRA

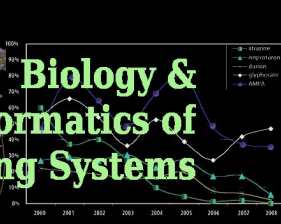
## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

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

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



## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



# BIOS

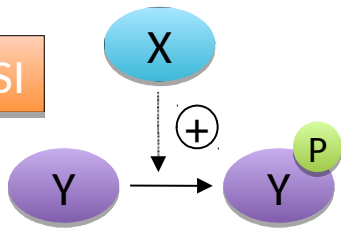
### Réseaux topologiques

### Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

## Règles secondaires

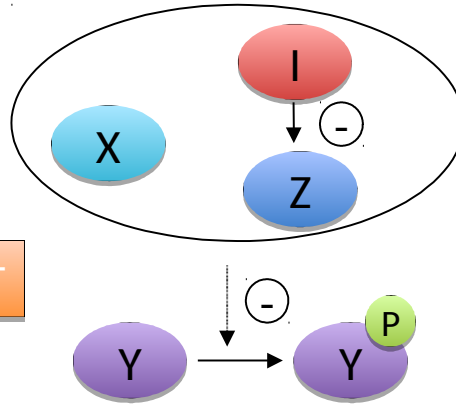
### Combiner les conclusions

SI



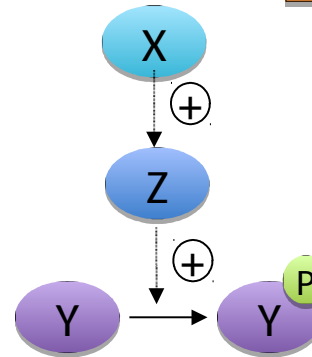
On sait déjà que phosphoryle y

ET



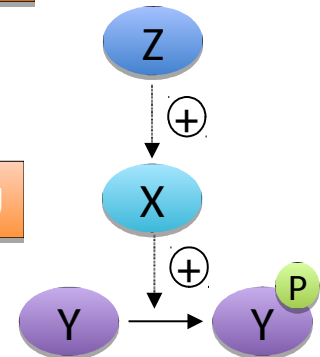
On ajoute un inhibiteur de la protéine z, on observe que la quantité de py diminue

ALORS



x active z et z phosphoryle y

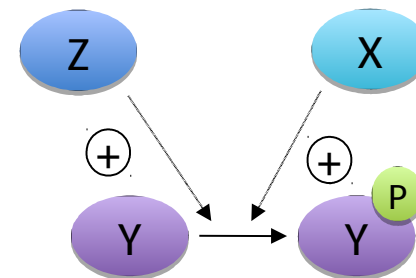
OU



z active x et x phosphoryle y

OU

x et z phosphorylent y de manière indépendante

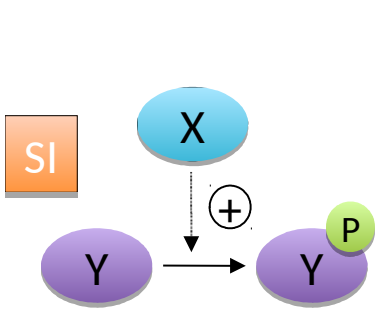




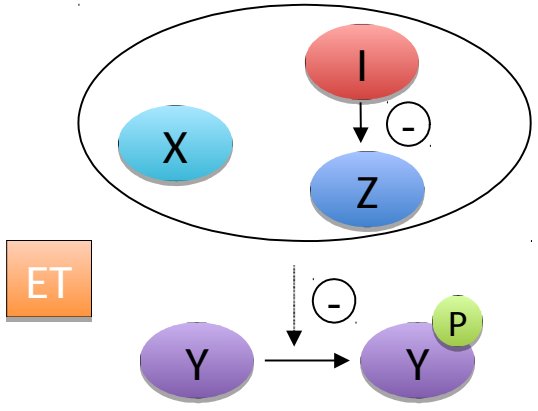
Réseaux topologiques

Protocoles expérimentaux (règles secondaires)

**Règles secondaires**  
Combiner les conclusions

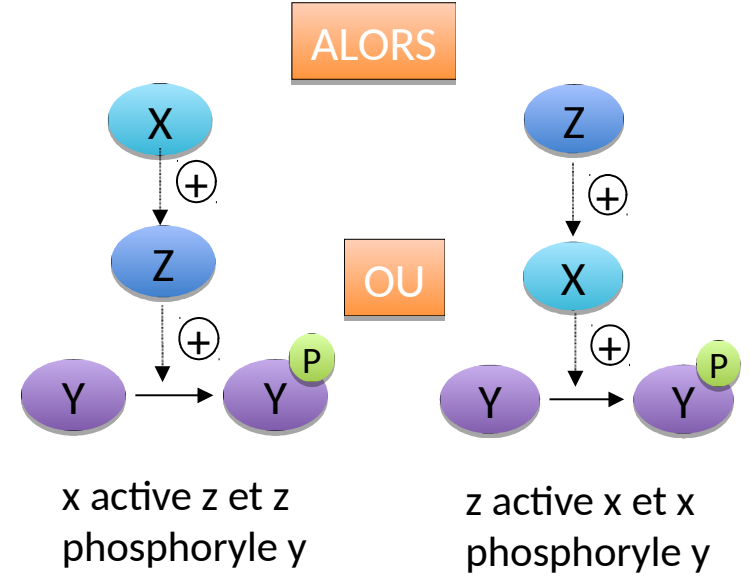


On sait déjà que phosphoryle y

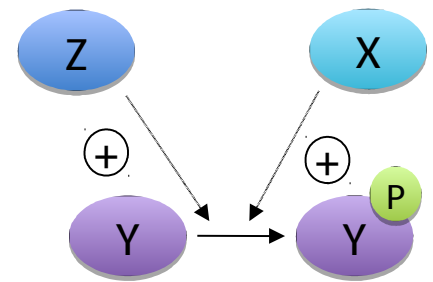


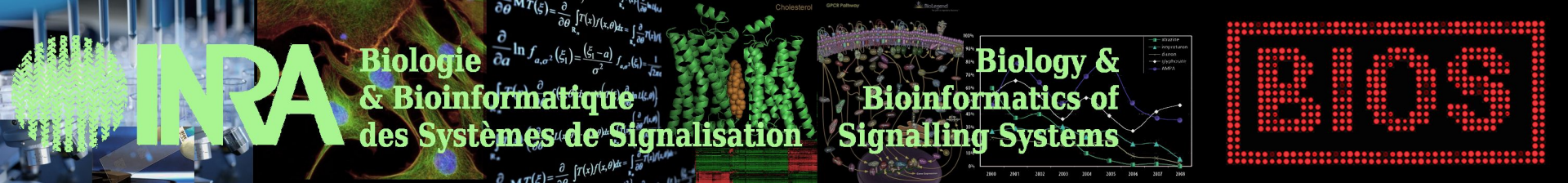
On ajoute un inhibiteur de la protéine z, on observe que la quantité de py diminue

**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)



**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.



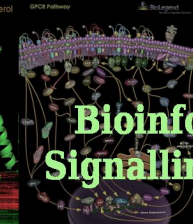
# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

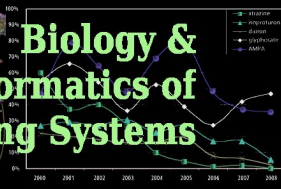
$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \int \frac{r(\xi) f(\xi, \theta)}{\sigma^2} d\xi = \int \frac{r(\xi) f(\xi, \theta)}{\sigma^2} \frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(\xi, \theta) d\xi$$

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

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



## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



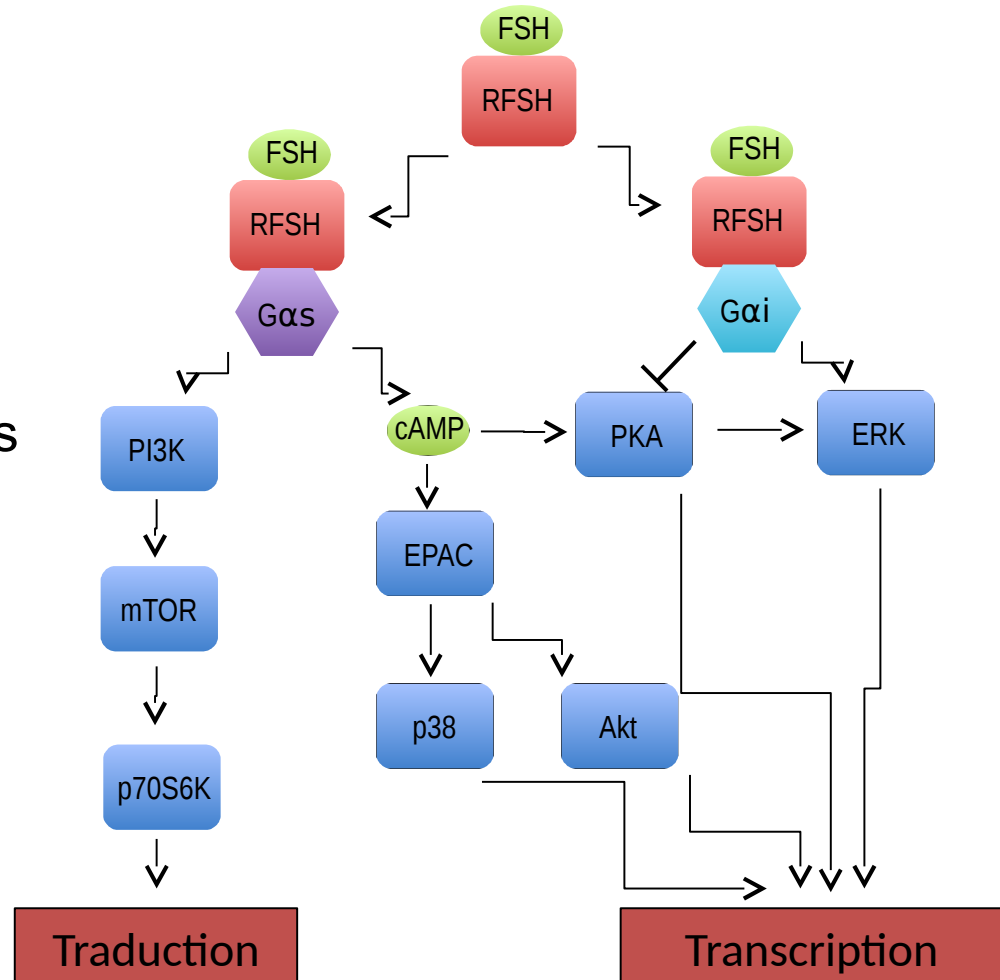
# BIOS

### Réseaux topologiques

### 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.



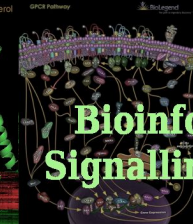


# INRA

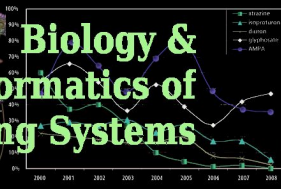
## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

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

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



## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



# BIOS

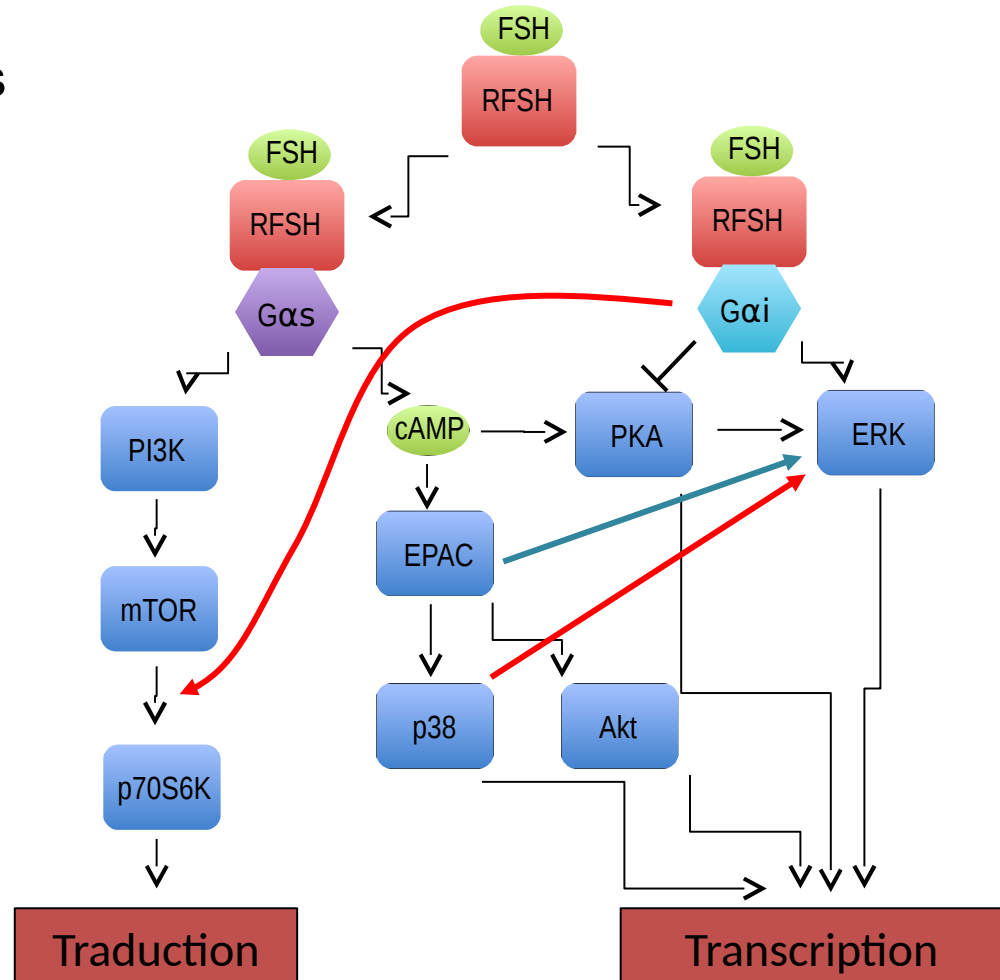
### Réseaux topologiques

### Résultats

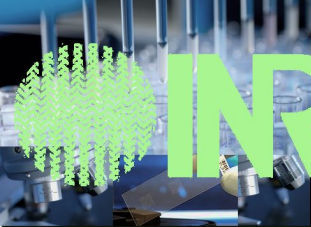
Il y a également de nouvelles relations intéressantes trouvées.

Certaines ont déjà été démontrées.

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







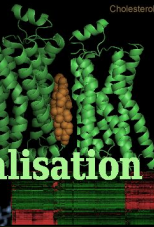
# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

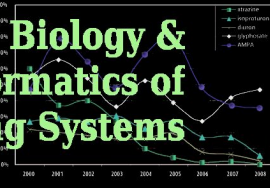
$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{\theta, \sigma^2}(\xi) = \frac{1}{\sigma^2} \int \frac{\partial}{\partial \theta} r(\xi) f_{\theta, \sigma^2}(\xi) d\xi = \int \frac{\partial}{\partial \theta} r(\xi) f_{\theta, \sigma^2}(\xi) d\xi$$

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

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



## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



# BIOS

### Réseaux topologiques

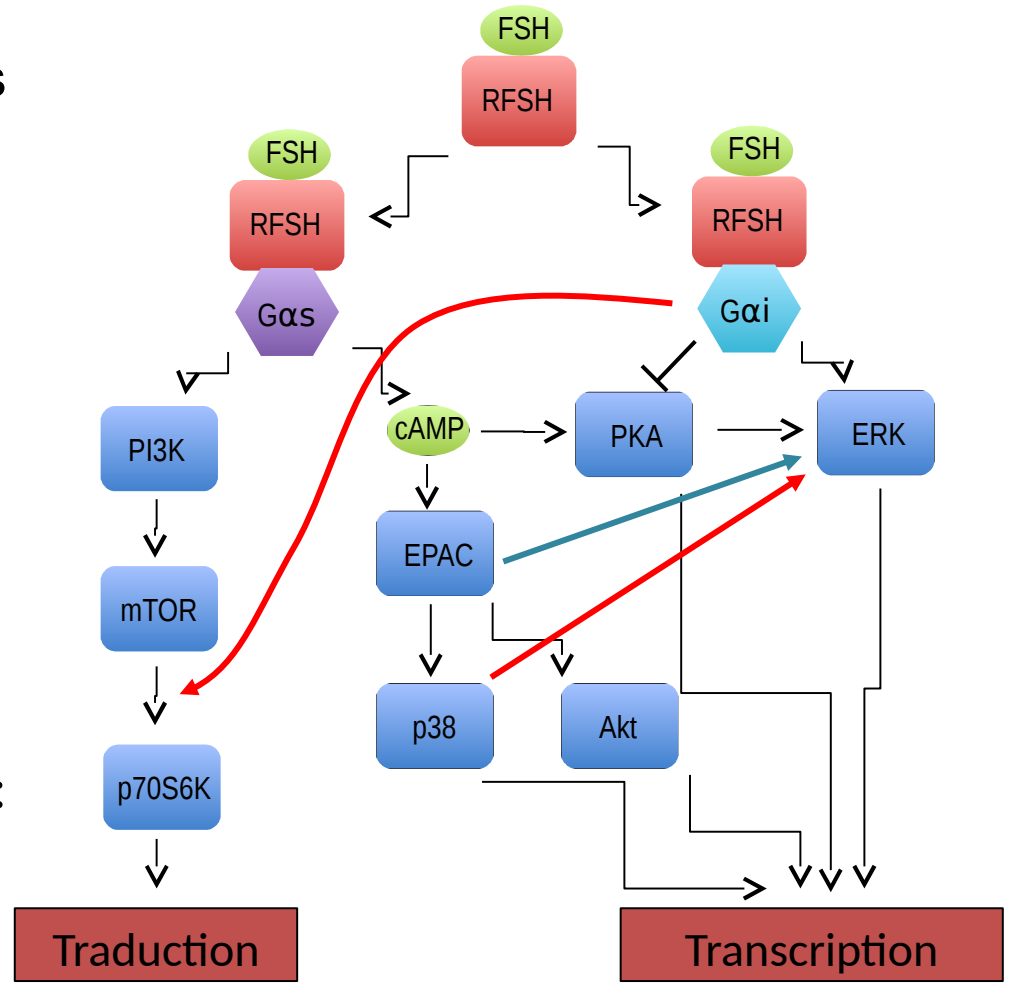
### Résultats

Il y a également de nouvelles relations intéressantes trouvées.

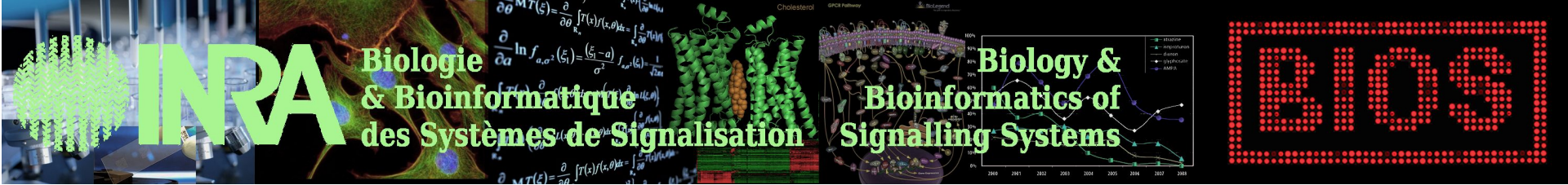
Certaines ont déjà été démontrées.

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

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







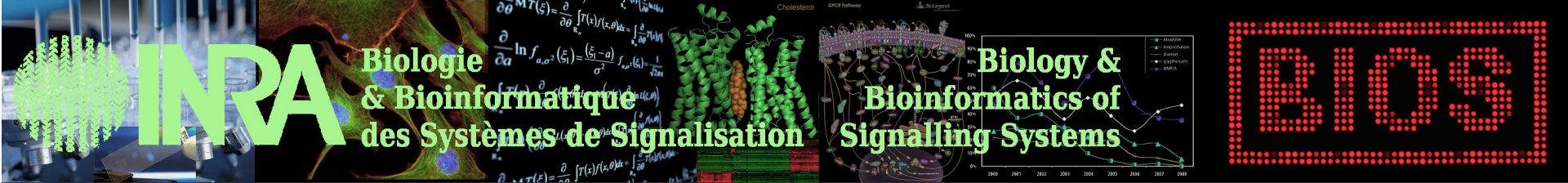
**INRA**

**Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation**

**Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems**

**BOS**

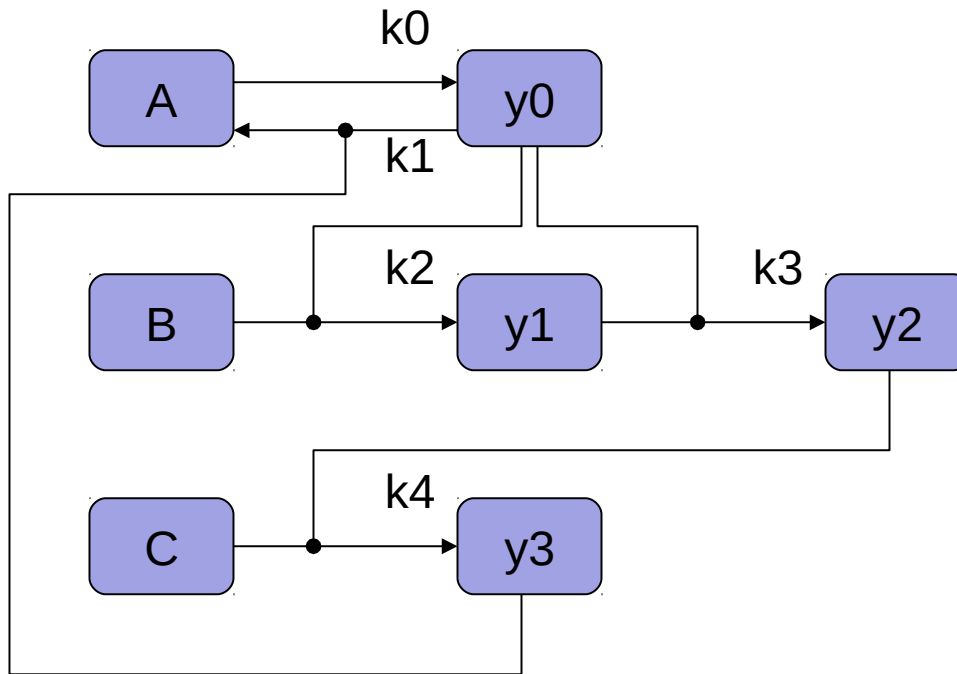
1. Introduction : signalisation cellulaire et modèle mathématiques
2. Modèles Topologiques
- 3. Modèles Dynamiques**
4. Exemple 1 : Angiotensin
5. Exemple 2 : FSHR et biais de signalisation



Réseaux dynamiques

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 a large, bold, green font.

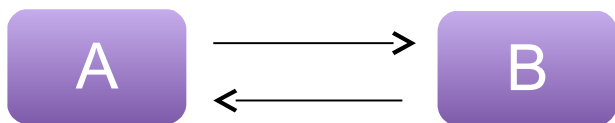
Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation

Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems

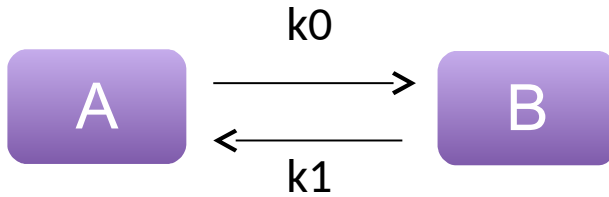


Réseaux dynamiques

Construction

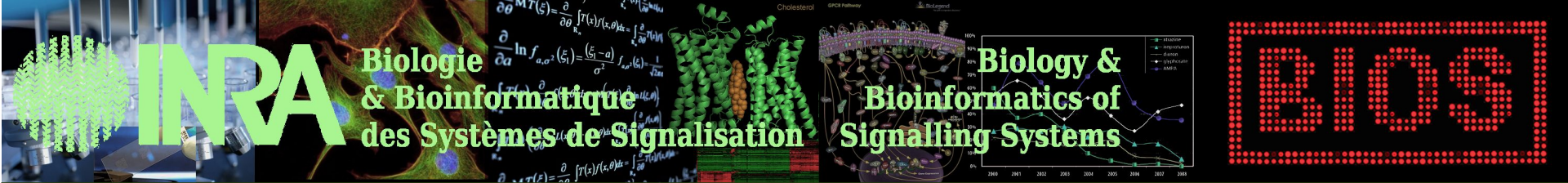


Modèles dynamique : topologie + règles d'évolution



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

BOS

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*)

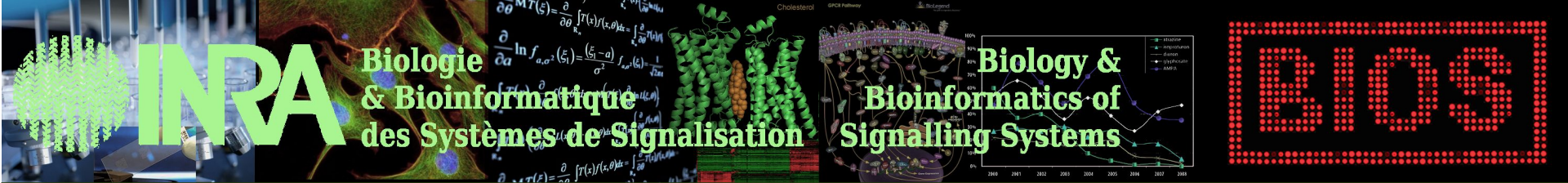
Final Position = Initial Position + velocity \* Time,

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

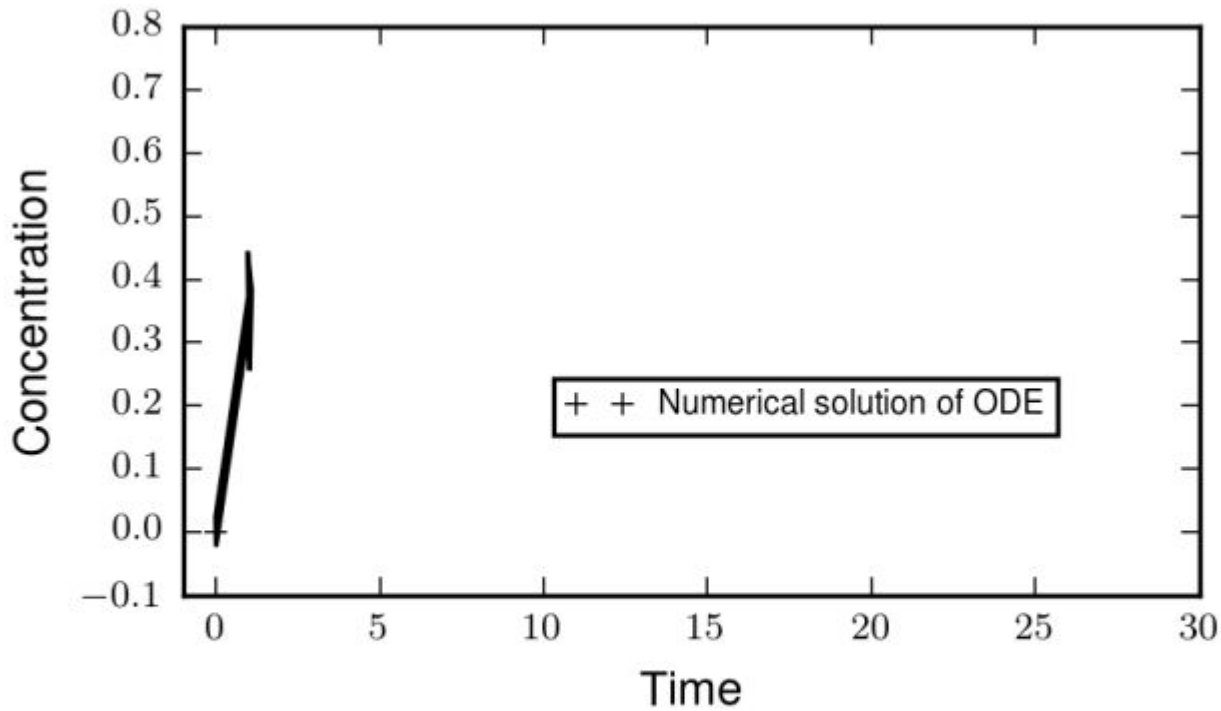
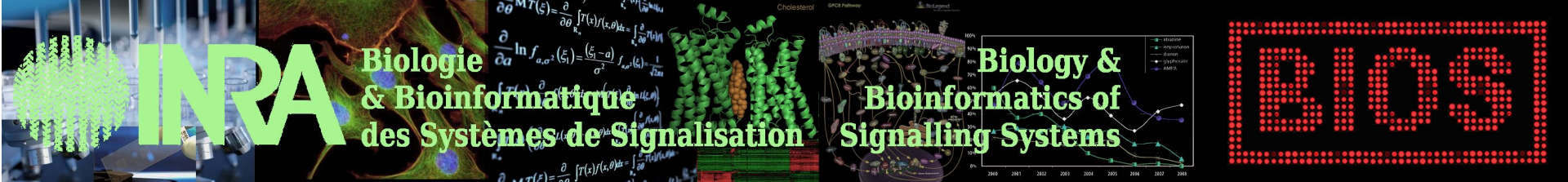


Figure – Solving an ODE



Réseaux dynamiques

Construction

Modèles dynamique : topologie + règles d'évolution

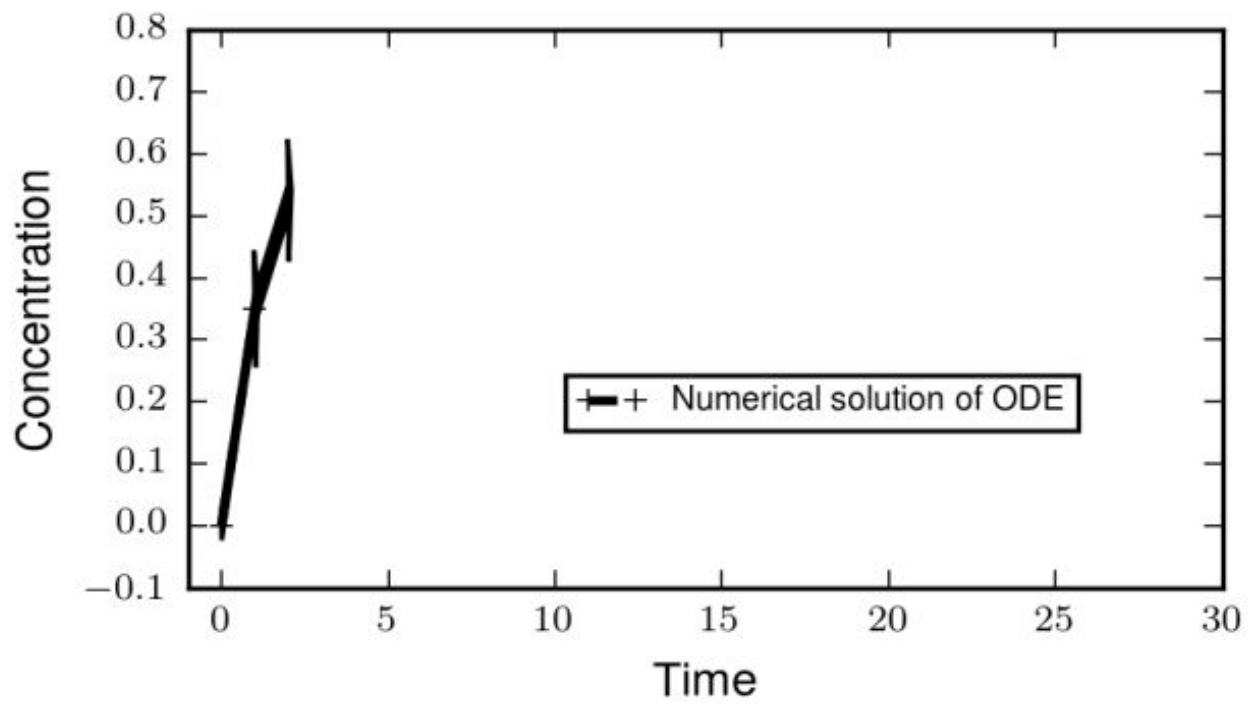


Figure – Solving an ODE



Modèles dynamique : topologie + règles d'évolution

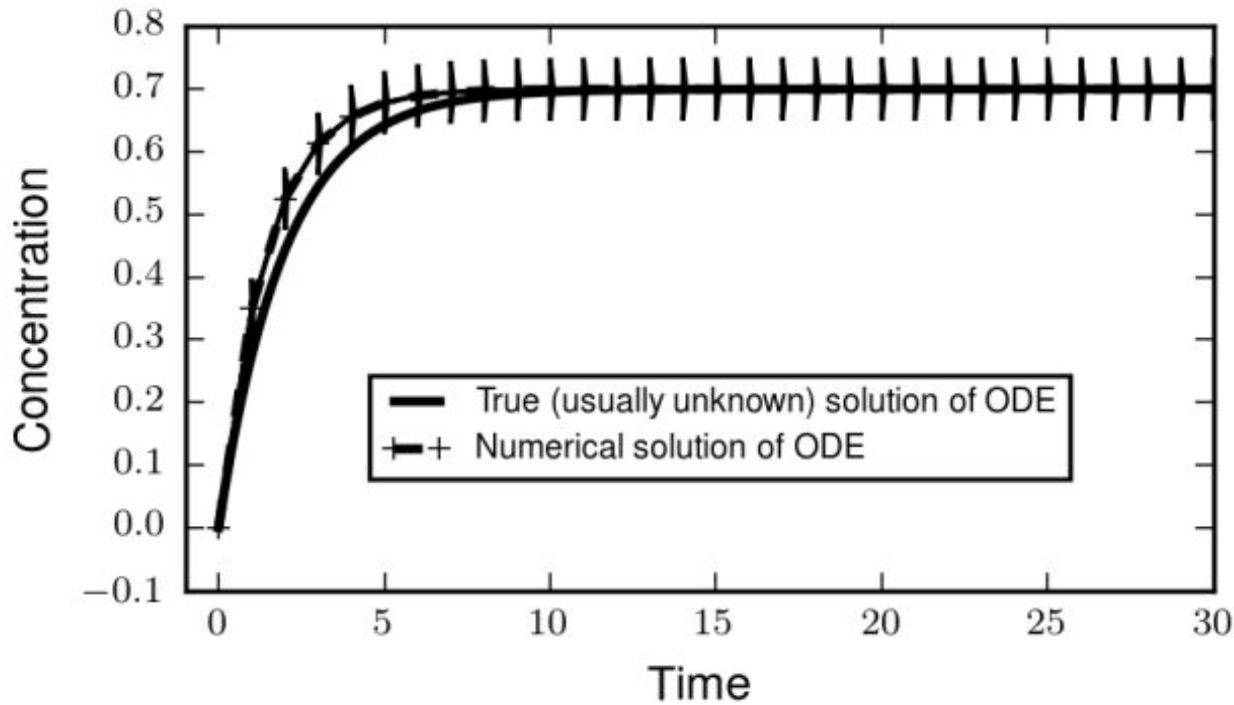
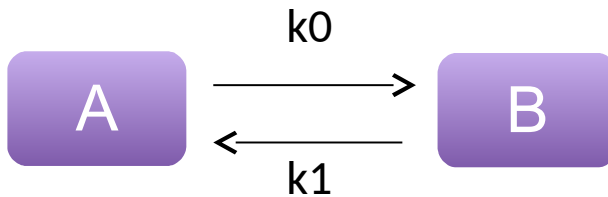


Figure – Solving an ODE



## Règles d'évolution : loi d'action de masse



Equations différentielles ordinaires (ODE)

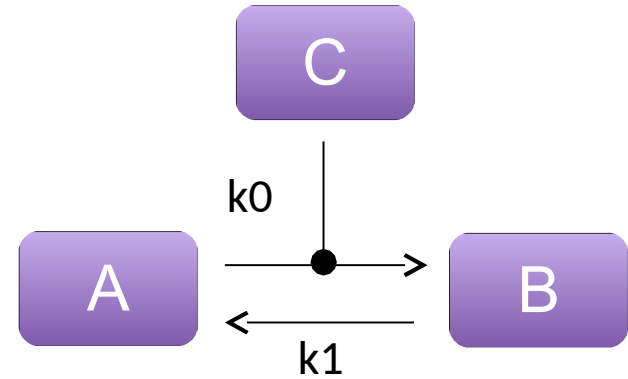
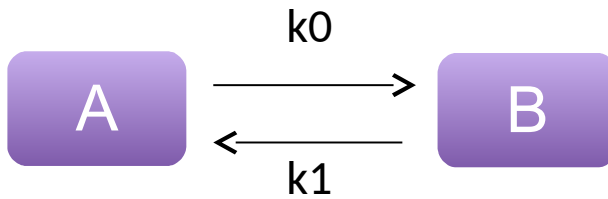
$$\frac{d[B]}{dt} = k_0 \cdot [A] - k_1 [B]$$

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



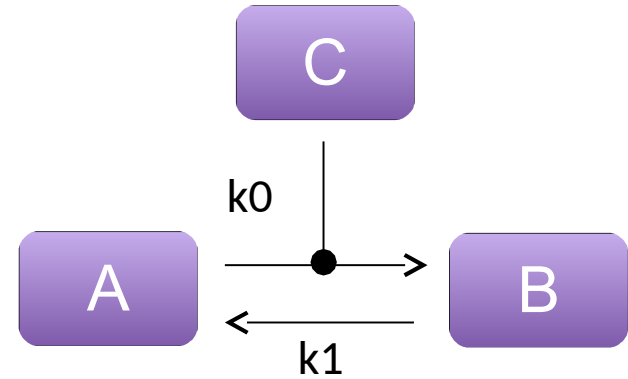
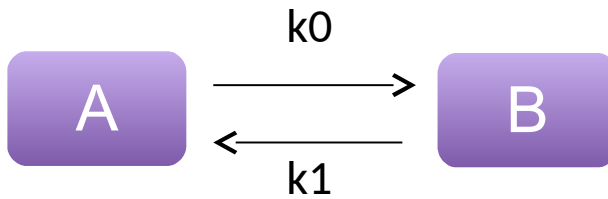
Equations différentielles ordinaires (ODE)

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

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

Réseaux dynamiques

Construction

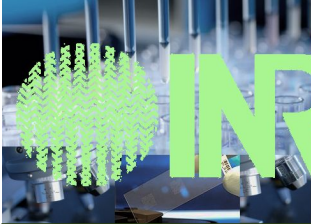


Equations différentielles ordinaires (ODE)

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

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

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



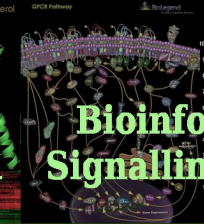
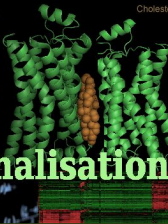
# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

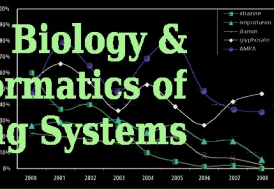
$$\frac{\partial \theta}{\partial a} M T(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \int_{\xi_0}^{\xi} \tau(\xi) / (\xi, \theta) d\xi = \int_{\xi_0}^{\xi} \tau(\xi) / (\xi, \theta) d\xi$$

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

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \tau(\xi) = \frac{\partial}{\partial \theta} \int_{\xi_0}^{\xi} \tau(\xi) / (\xi, \theta) d\xi = \int_{\xi_0}^{\xi} \tau(\xi) / (\xi, \theta) d\xi$$

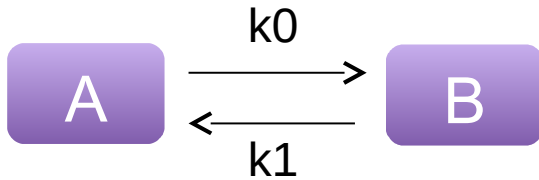


## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems

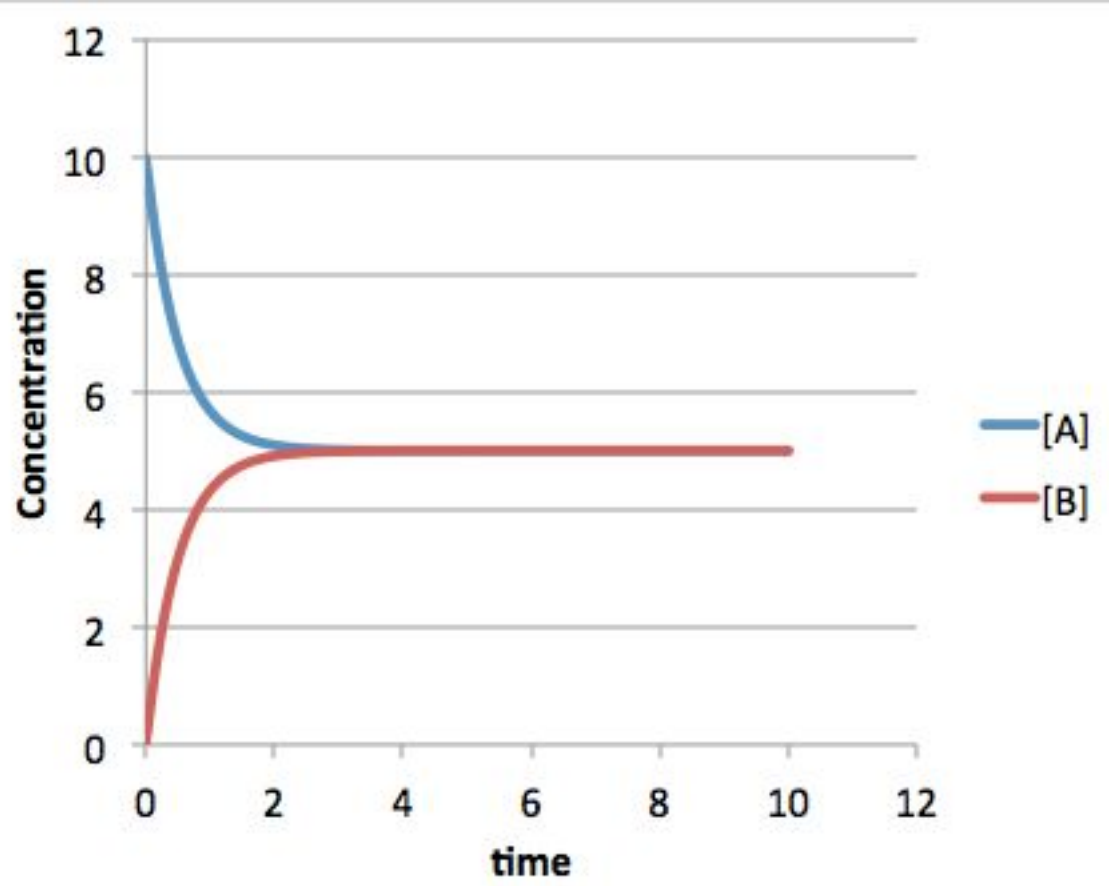


### Réseaux dynamiques

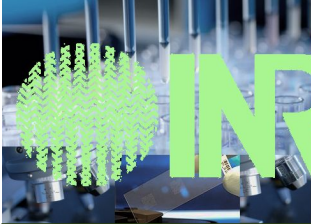
### Construction



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







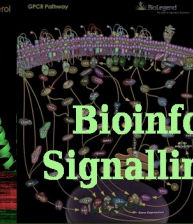
# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

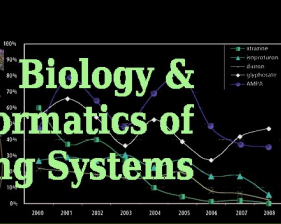
$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_{a, \sigma^2}(\xi_1) = \frac{\partial}{\partial \theta} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\tau(\xi)}{\sigma^2} f_{a, \sigma^2}(\xi) d\xi = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\tau(\xi)}{\sigma^2} f_{a, \sigma^2}(\xi) d\xi$$

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

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

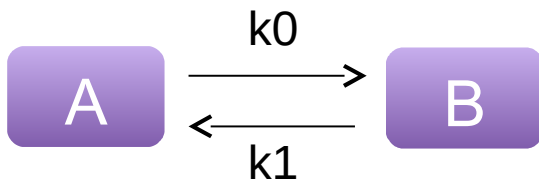


## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems

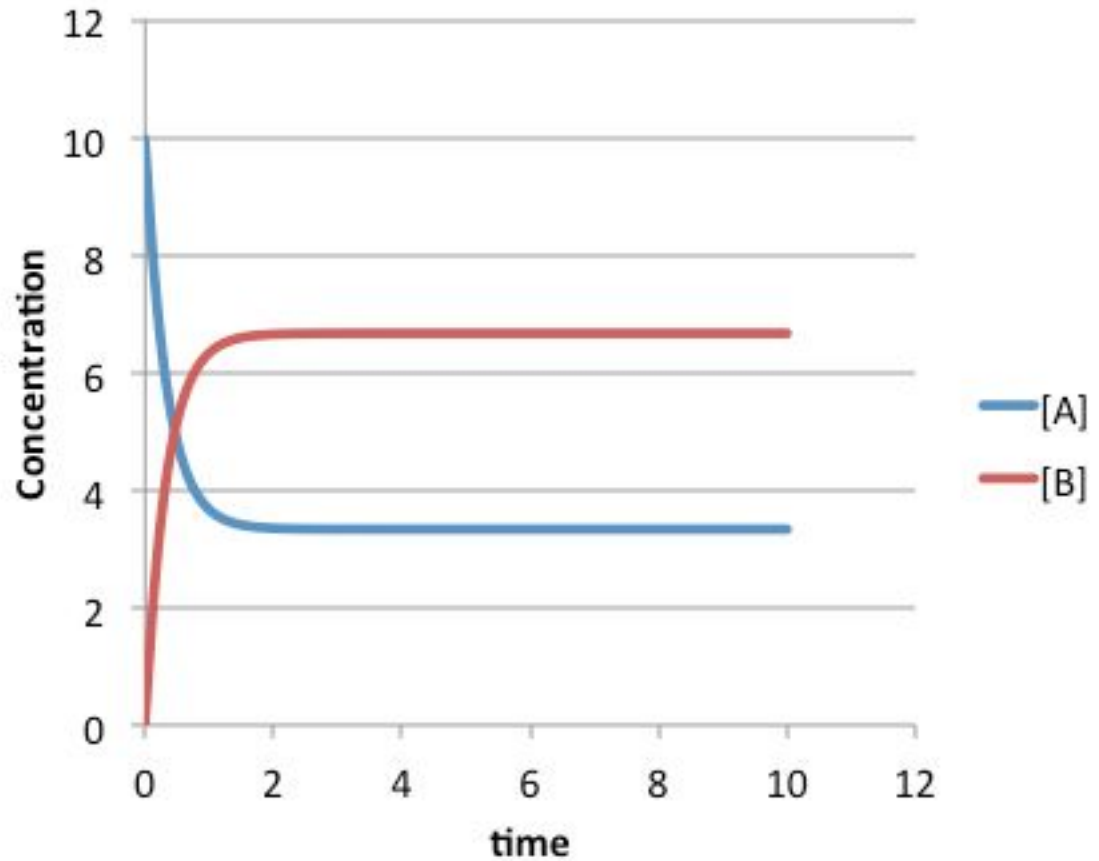


### Réseaux dynamiques

### Construction



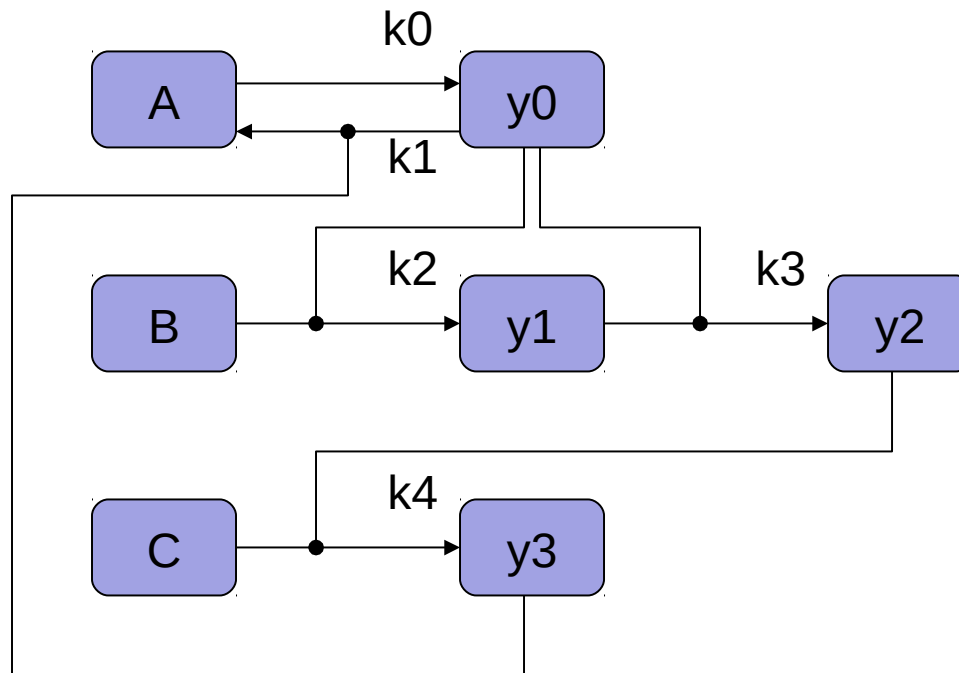
$k_0 = 2$   
 $k_1 = 1$   
 $[A](0) = 10$   
 $[B](0) = 0$





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 :

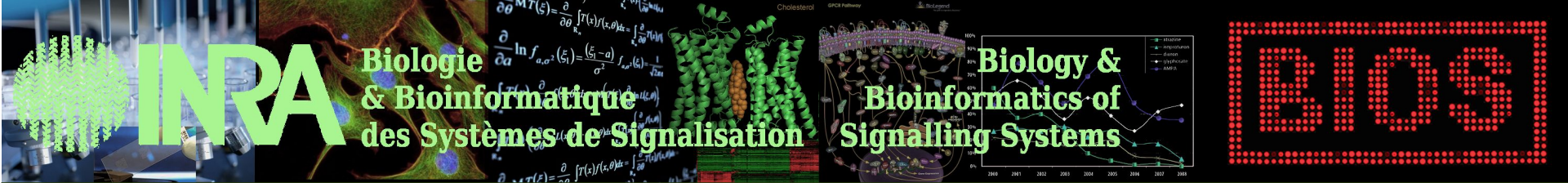
- un réseau de réactions biochimiques (réseau topologiques)
- un règle d'évolution (loi d'action-masse, équations différentielles ordinaires)

## 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](http://scienceamusante.net)

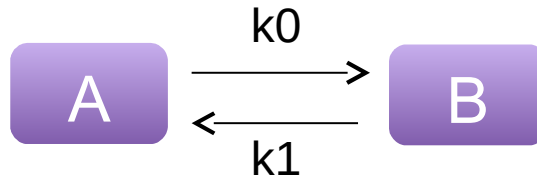


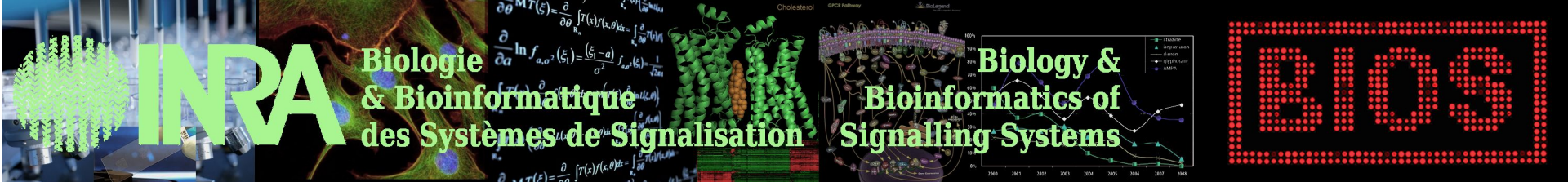
Réseaux dynamiques

Etude quantitative

## 2) Etude Quantitative (=numérique)

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

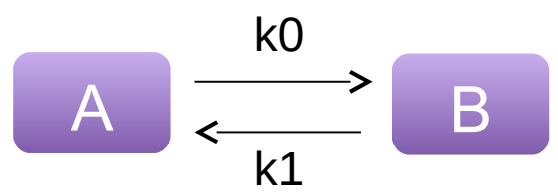




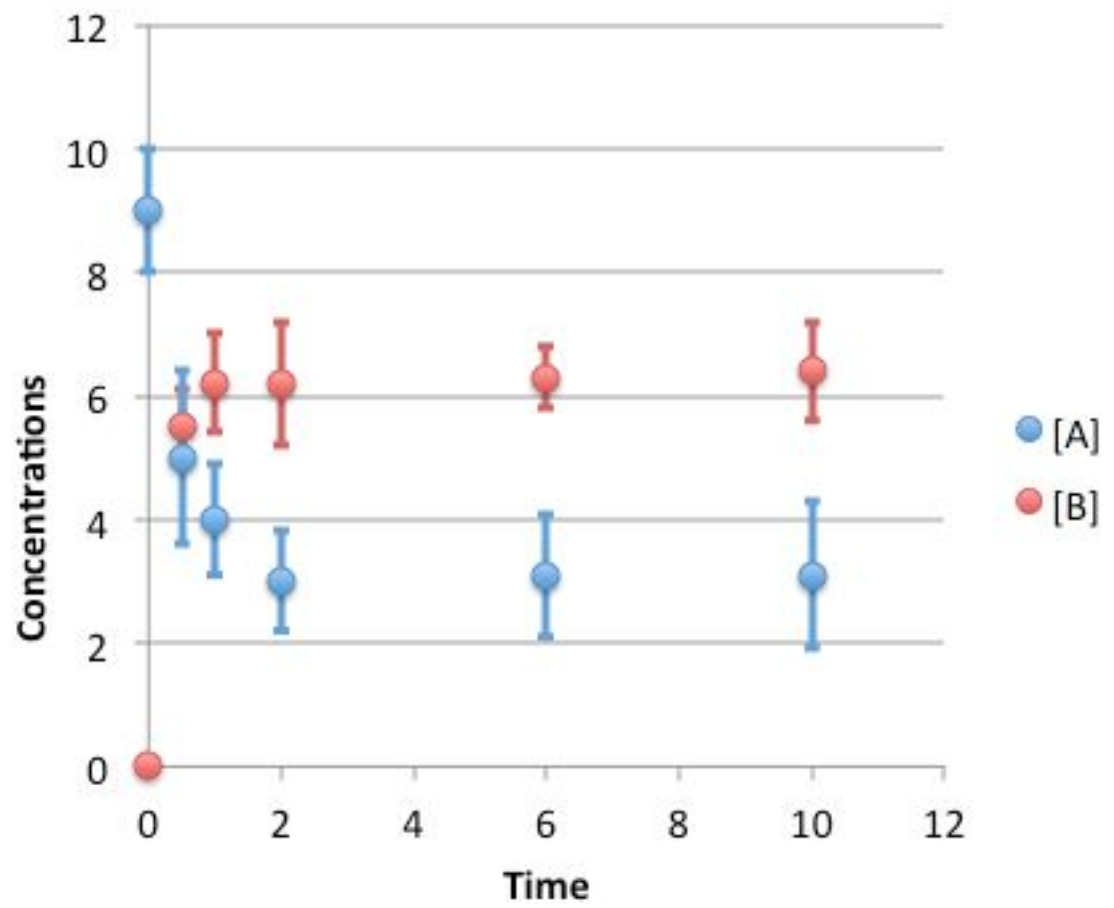
Réseaux dynamiques

Construction

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

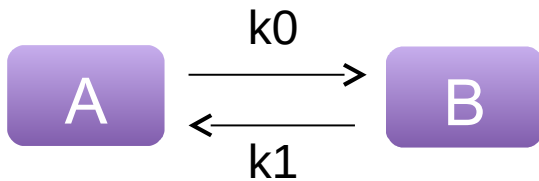


Valeurs expérimentales



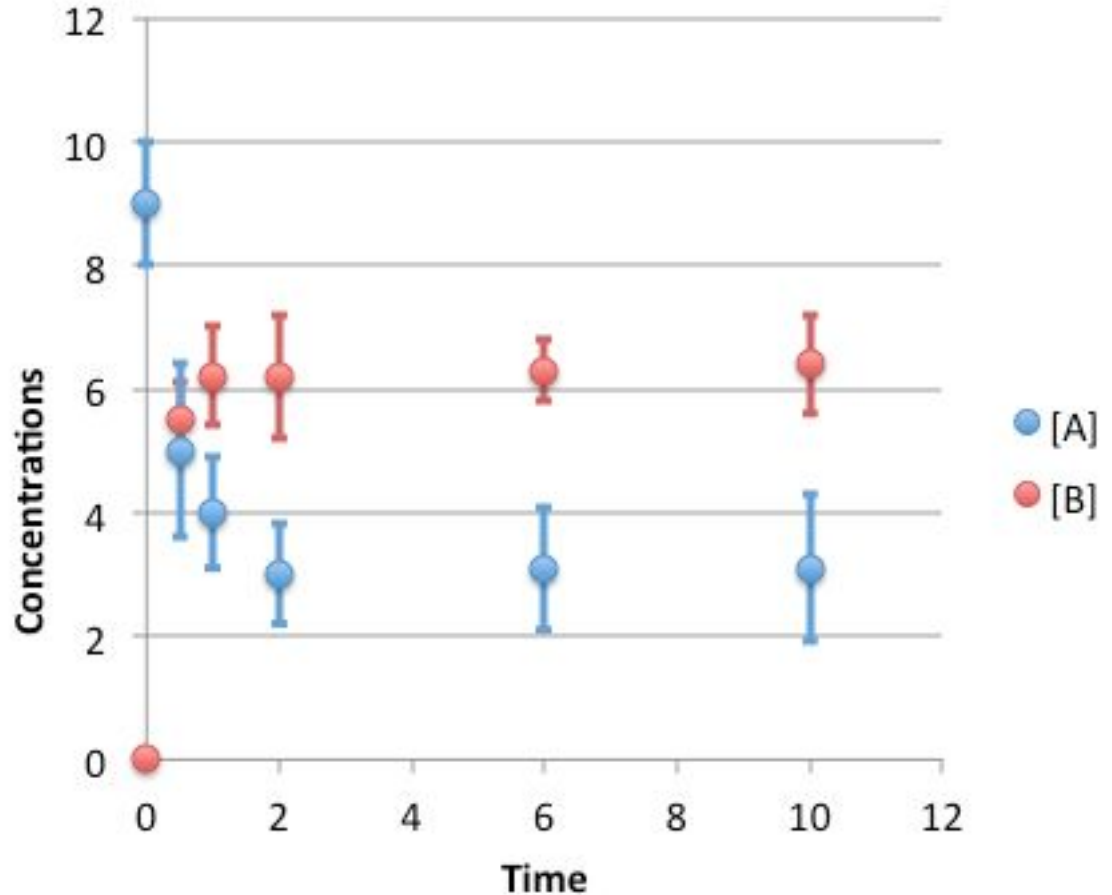


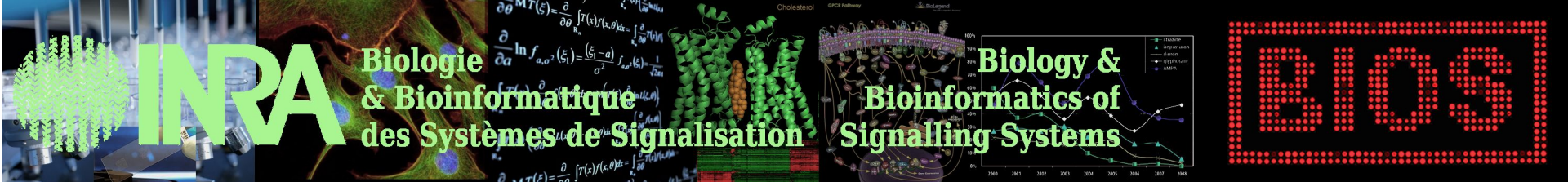
Comment faire si on ne connaît pas la valeur des paramètres ?



Valeurs expérimentales

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

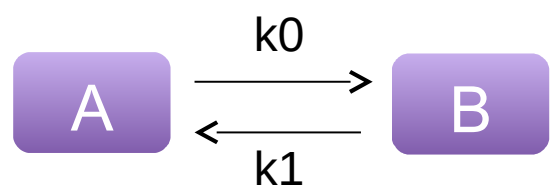




Réseaux dynamiques

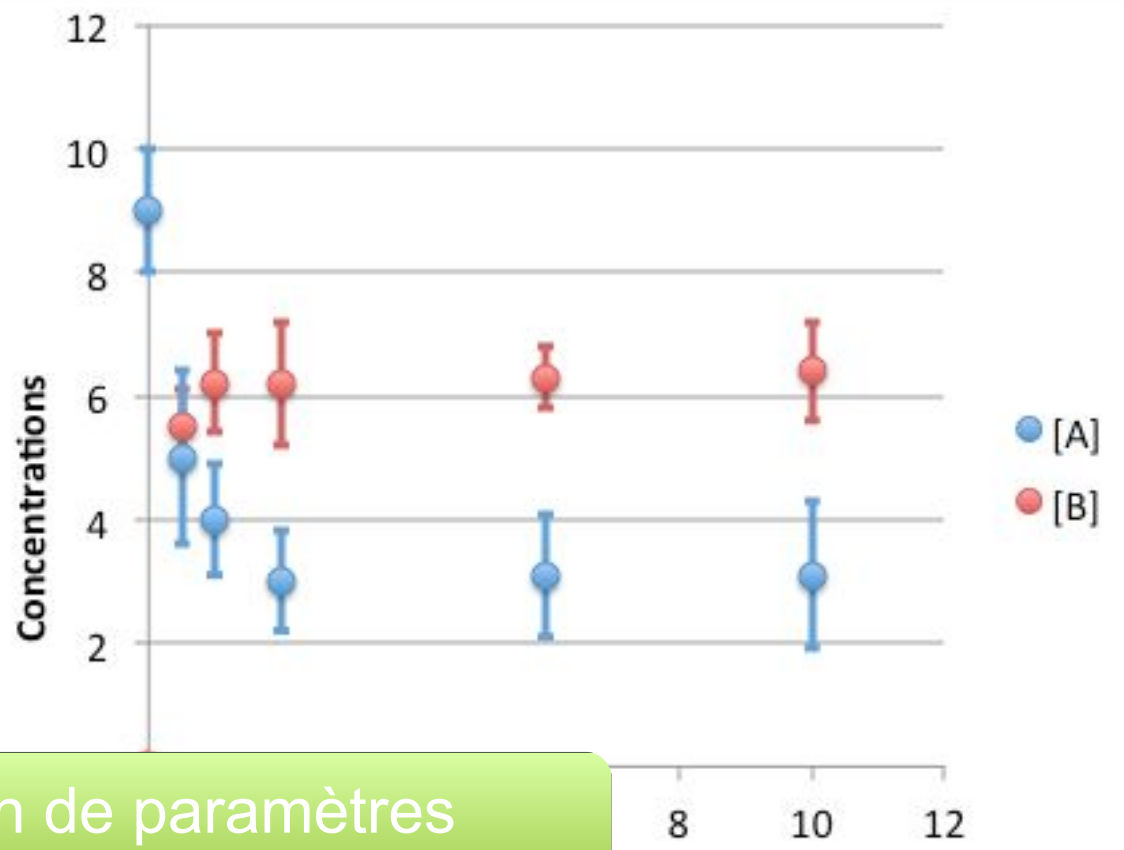
Construction

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



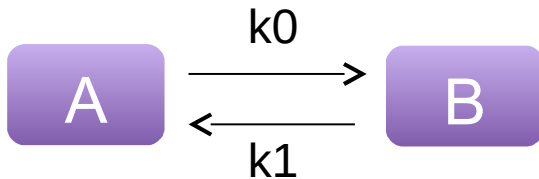
Valeurs expérimentales

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



C'est l'estimation de paramètres

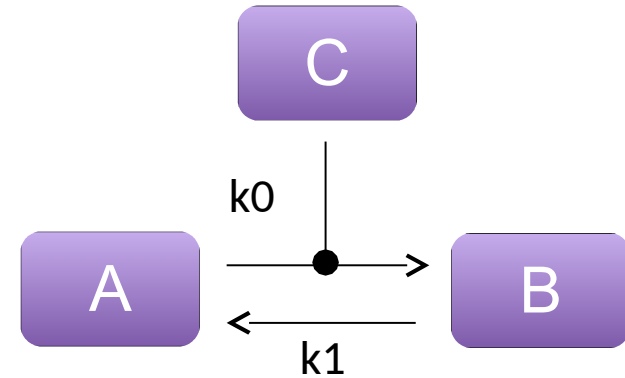
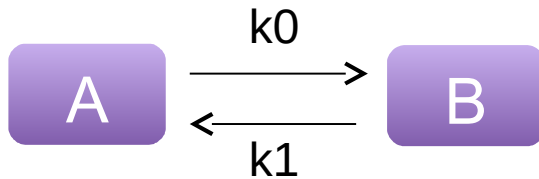
## Pourquoi on veut simuler le modèle et trouver les valeurs de paramètres?



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?

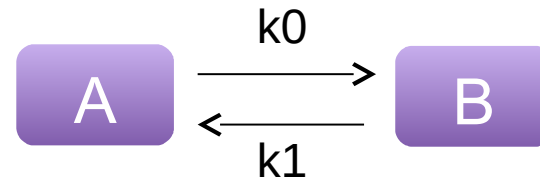


En biologie (et dans d'autres sciences), une **mesure** est toujours donnée avec des **marges d'erreurs** (de mesure, de variabilité individuelle, environnementale...)

Mathématiquement, on formalise cela par :

**MESURE = MODELE THEORIQUE + ALEATOIRE**

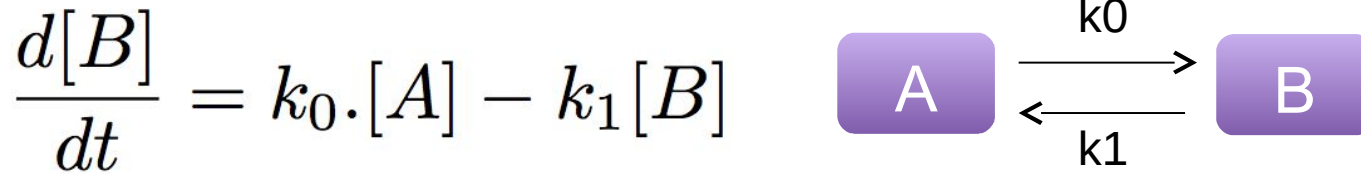
$$\frac{d[B]}{dt} = k_0 \cdot [A] - k_1 [B]$$



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

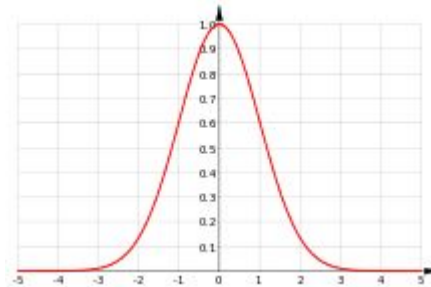


MESURE = MODELE THEORIQUE + ALEATOIRE

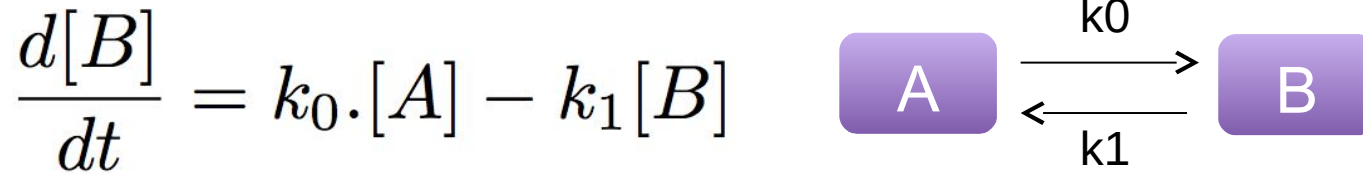


$$[B]_{\text{observée}} = [B](t) + \text{Erreur}$$

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

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 structure.

Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation

Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems



Réseaux dynamiques

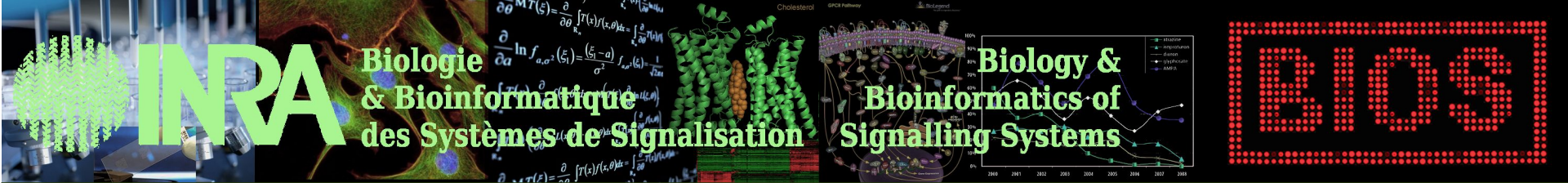
Vraisemblance

**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

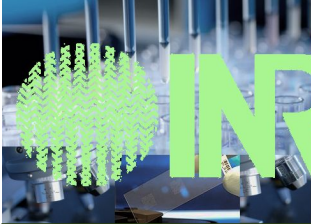
## MESURE = MODELE THEORIQUE + ALEATOIRE

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



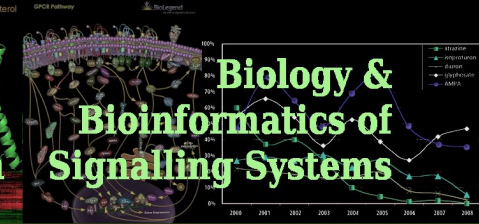
# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

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

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

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



### 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



Réseaux dynamiques

Algorithme de minimisation

On a trouvé

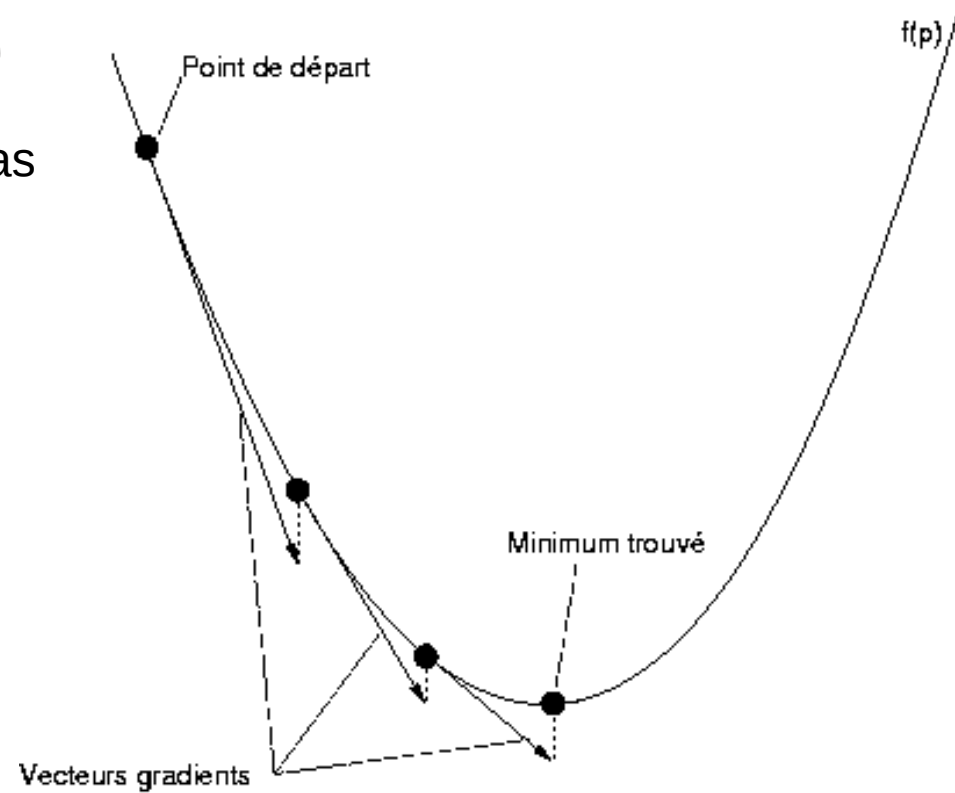
$$f(x + dx) < f(x)$$

Itérativement, on effectue de petits pas

$$x \leftarrow x + dx$$

Jusqu'à trouver x tel que

$$f'(x) = 0$$



On a trouvé

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

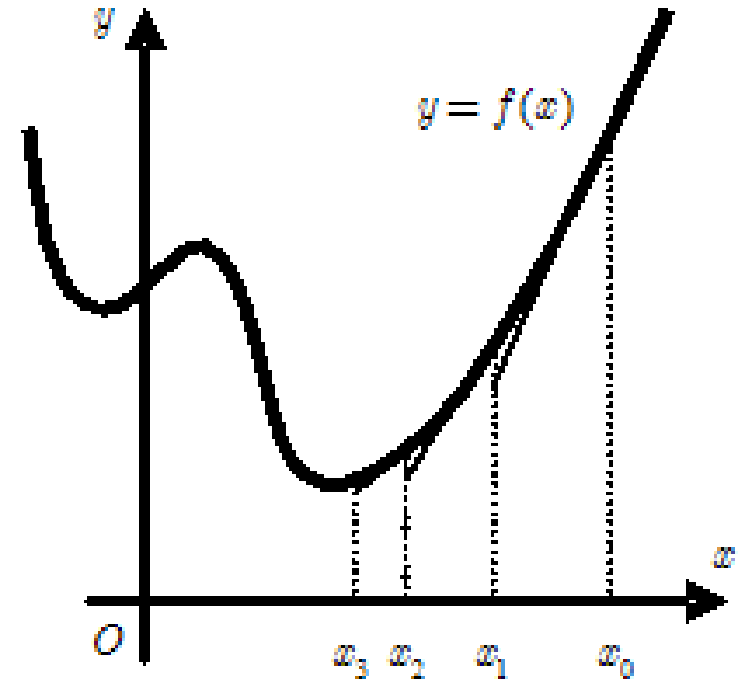
Itérativement, on effectue de petits pas

$$x \leftarrow x + dx$$

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

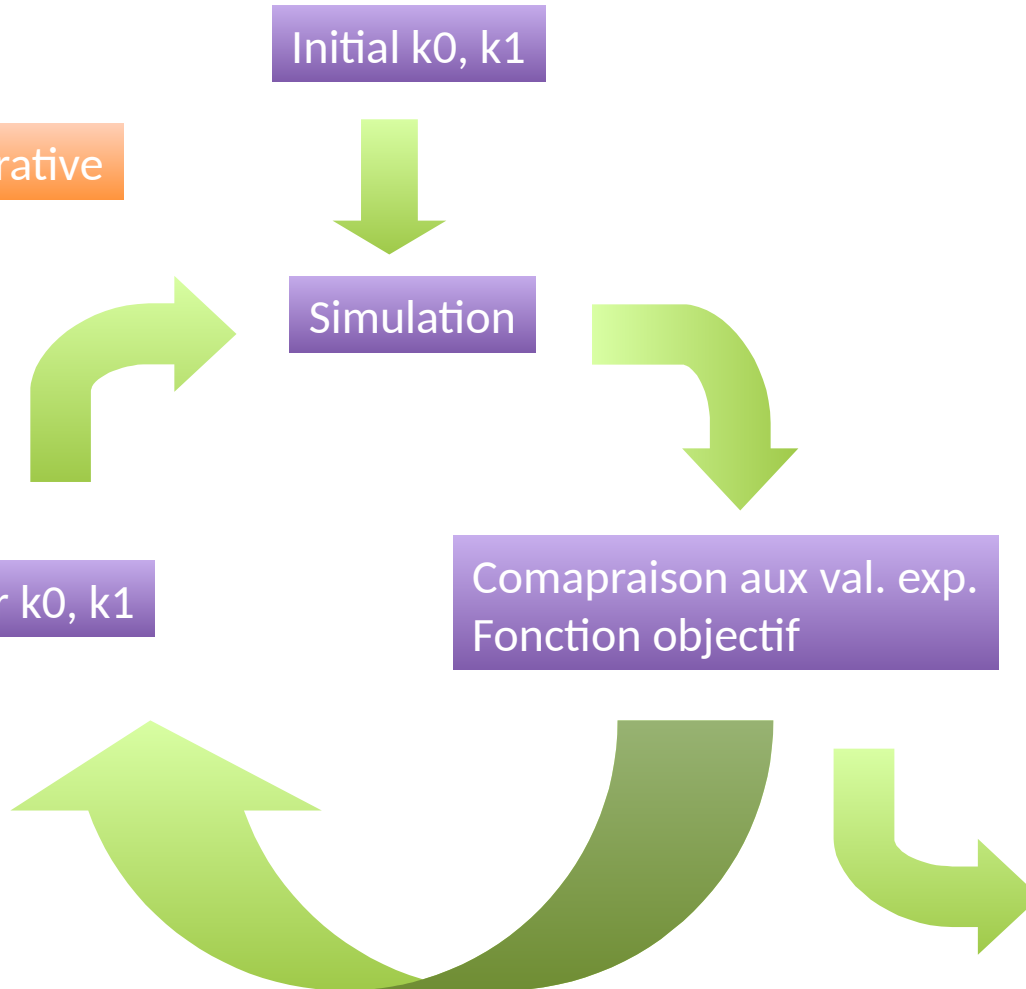
Methodologie itérative

Initial  $k_0, k_1$ 

Simulation

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

Terminé !



The 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, and a 3D molecular model.

Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation

Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems



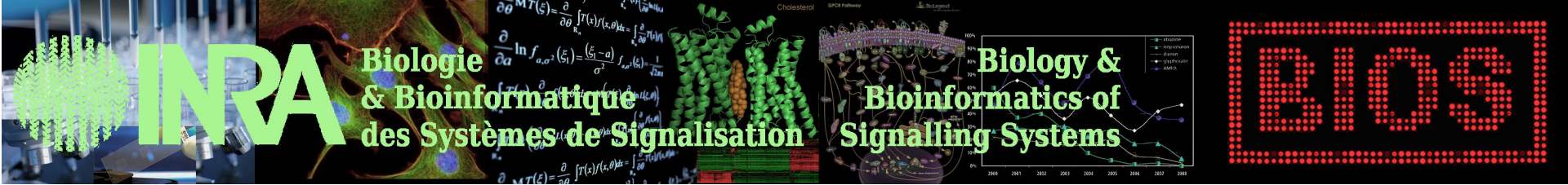
Réseaux dynamiques

Algorithme de minimisation

Cependant ...

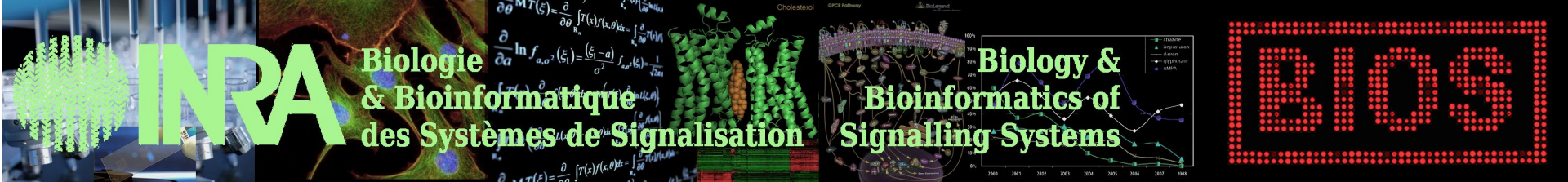
La méthode d'estimation de paramètres doit être :

- 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

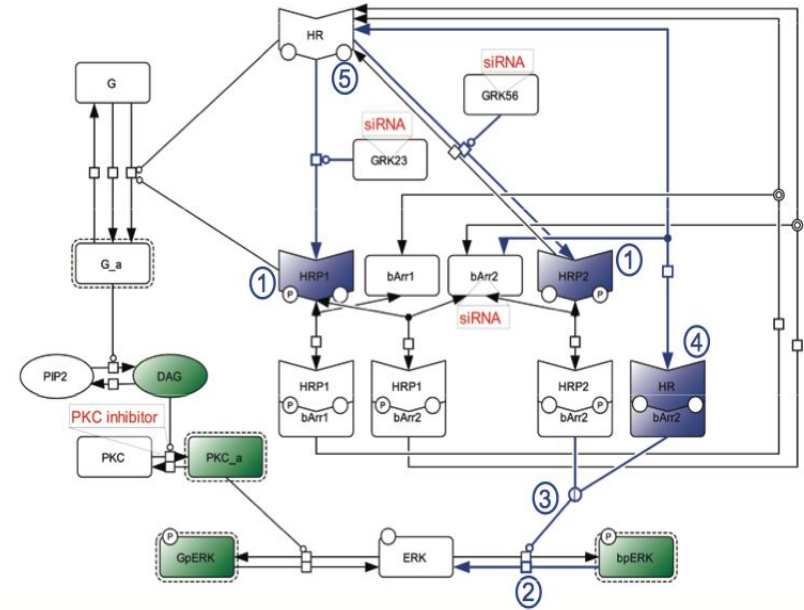
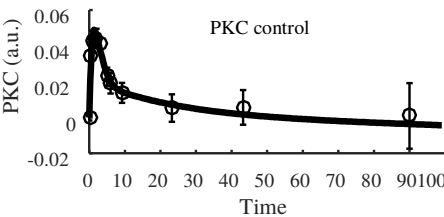
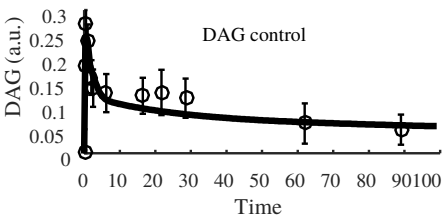
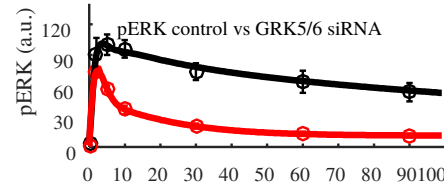
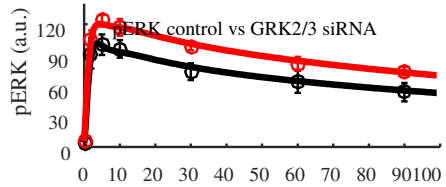
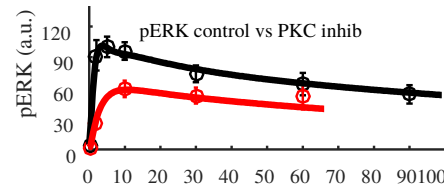
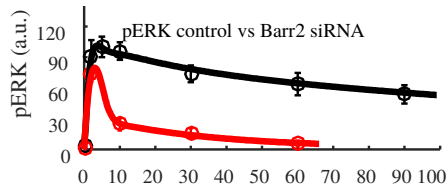




## Réseaux dynamiques

## Résultats

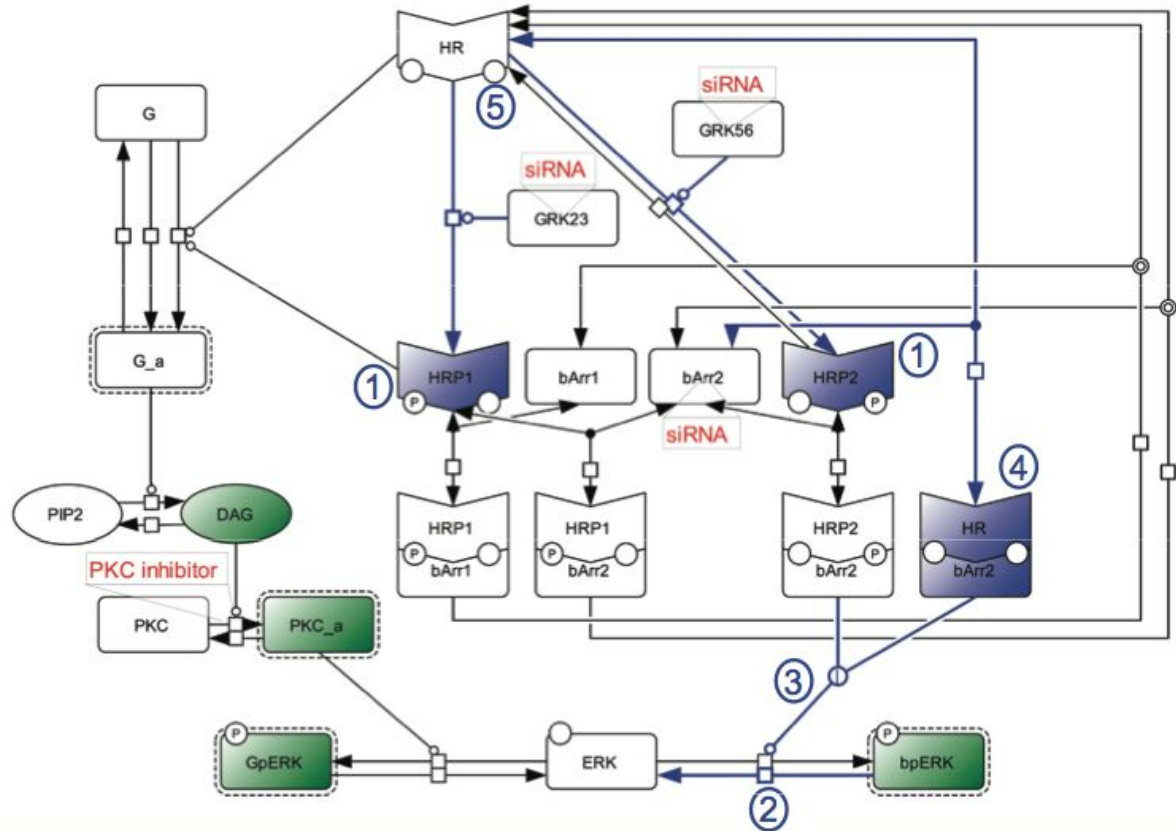
- Il est possible d'estimer de manière fiable les paramètres d'un modèle.
- En pratique les modèles sont identifiables.
- On peut obtenir des modèles prédictif





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  $\beta$ -arrestin signaling. *Molecular systems biology*. 01/2012; 8:590.

The logo for INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) 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 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 !

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 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 formulas, a protein structure, and a signaling pathway diagram.

Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation

Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems



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 ?

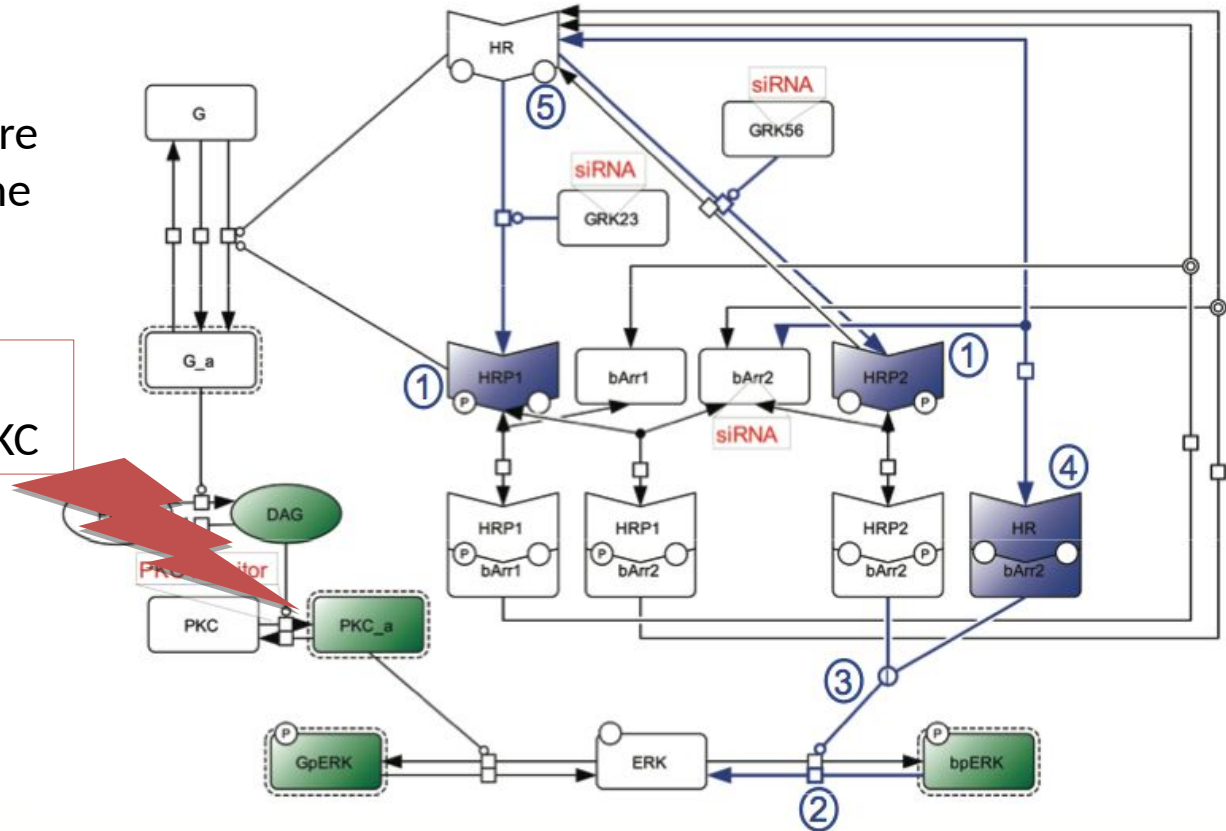
- mesurer d'autres molécules
- mesurer les mêmes dans d'autres conditions biologiques = perturbations



Un vrai modèle !

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

Inhibition de l'activation de PKC

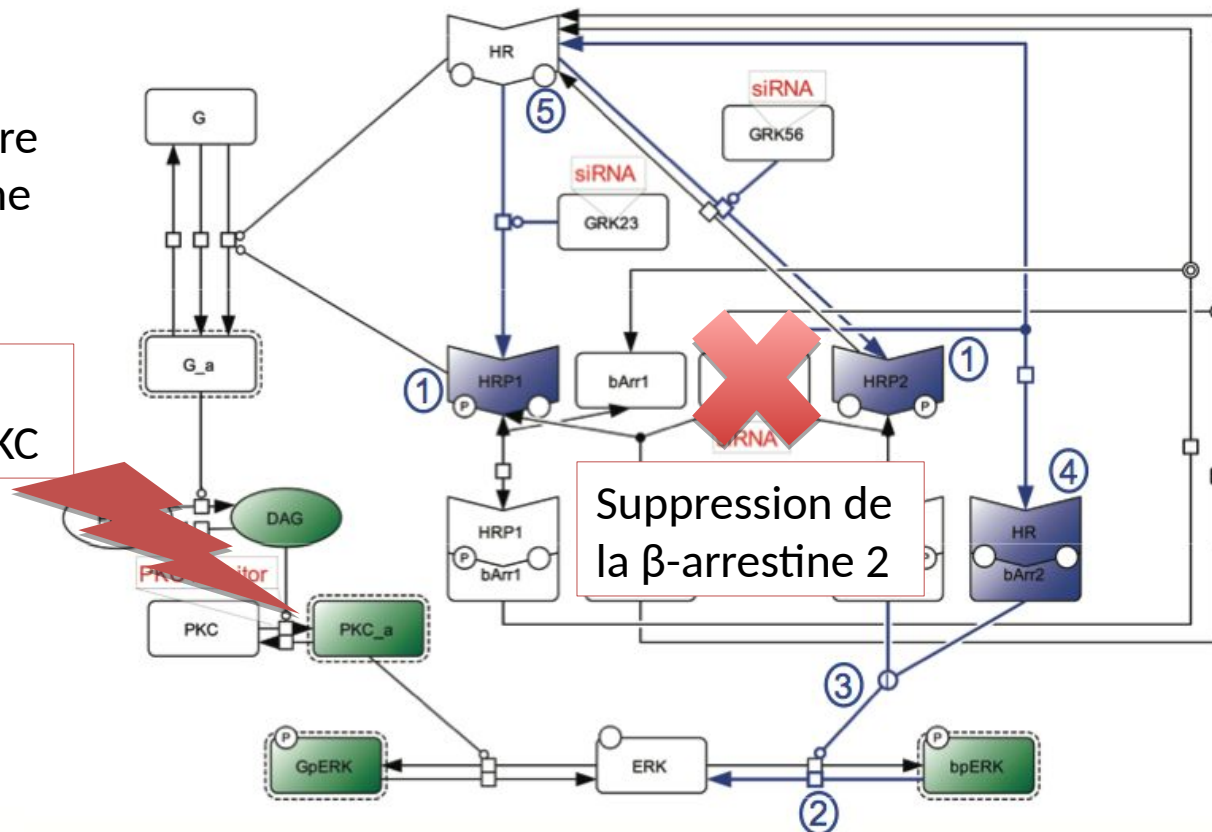


Heitzler *et al.* Competing G protein-coupled receptor kinases balance G protein and  $\beta$ -arrestin signaling. *Molecular systems biology*. 01/2012; 8:590.

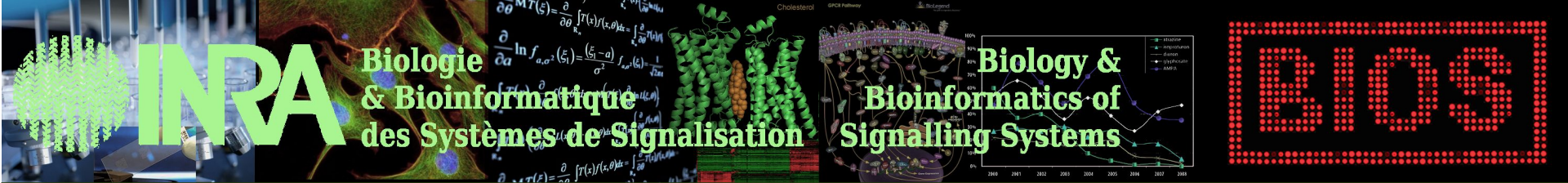
Un vrai modèle !

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

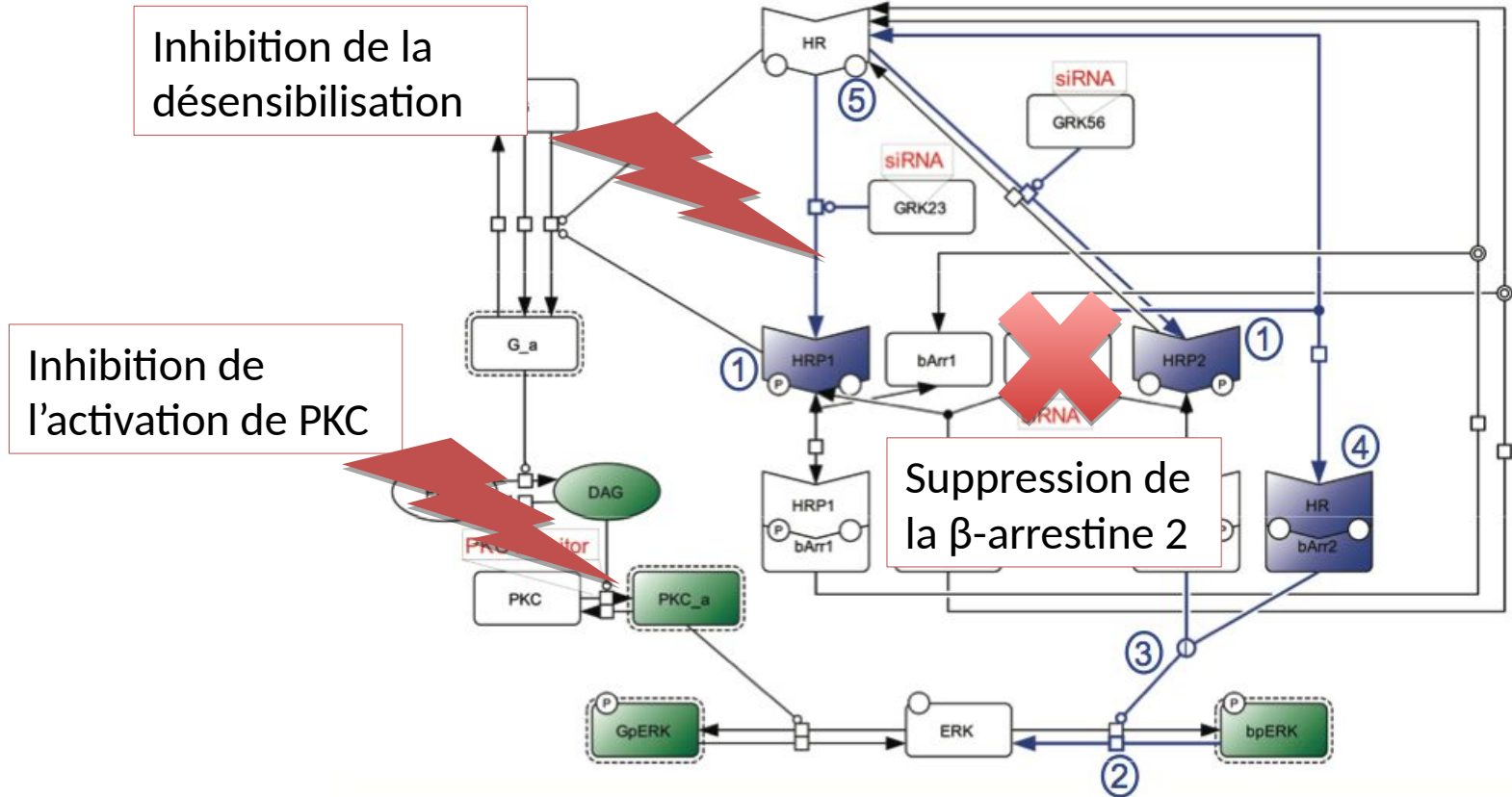
Inhibition de l'activation de PKC



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

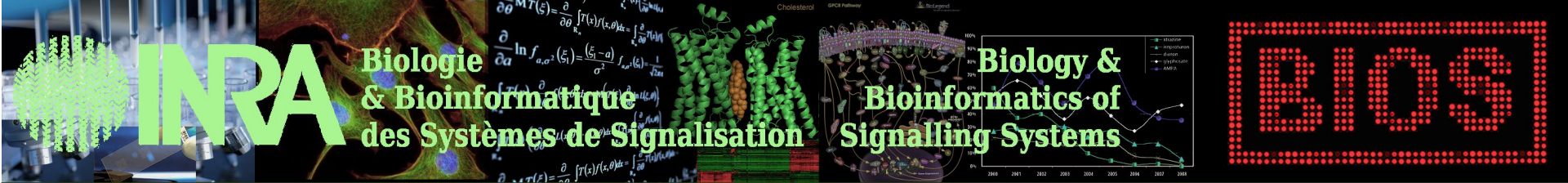


Un vrai modèle !

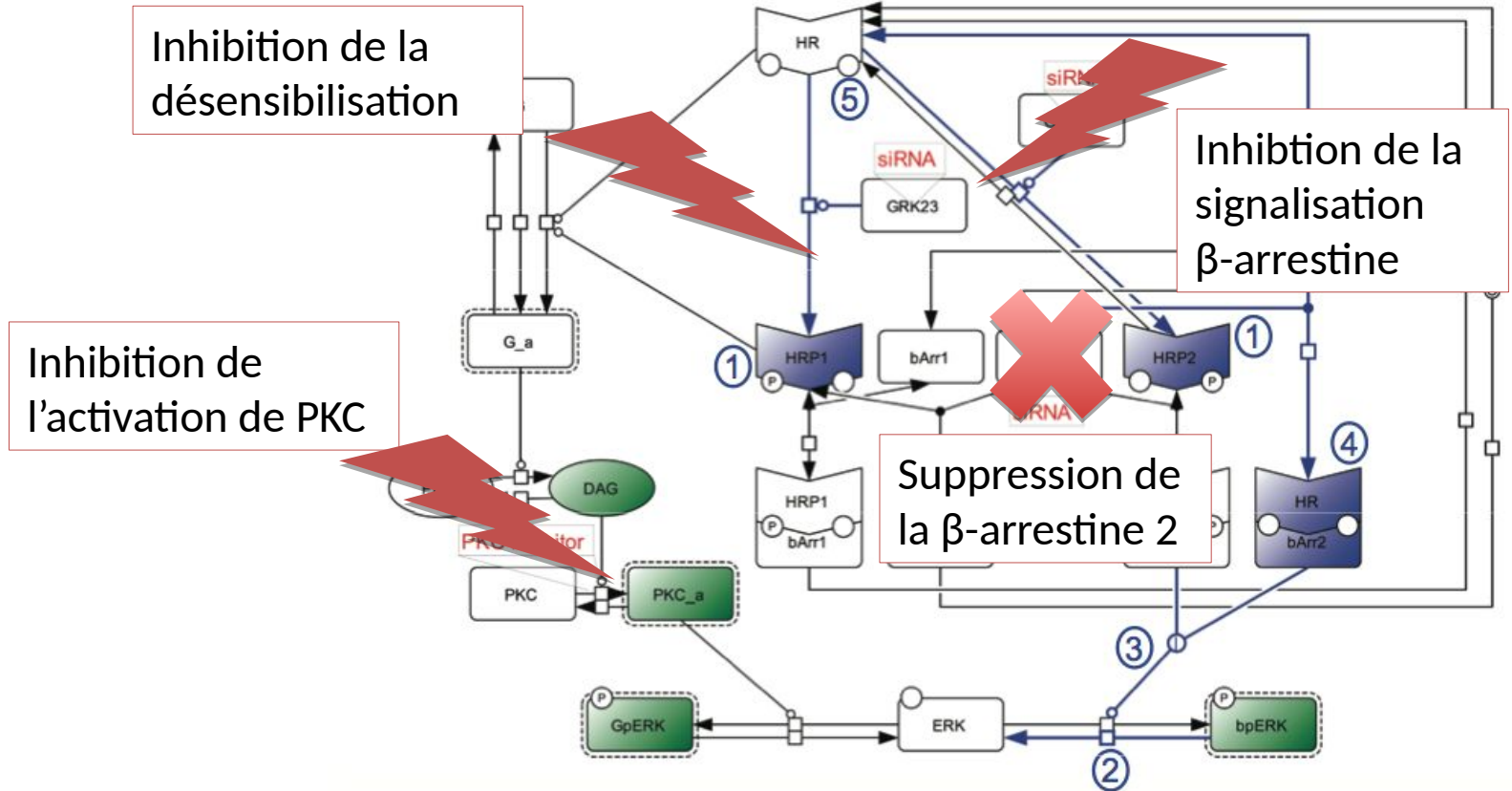


Heitzler *et al.* Competing G protein-coupled receptor kinases balance G protein and  $\beta$ -arrestin signaling. *Molecular systems biology*. 01/2012; 8:590.





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, and a signaling pathway diagram.

Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation

Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems



Un vrai modèle !

Quelle est la situation ?

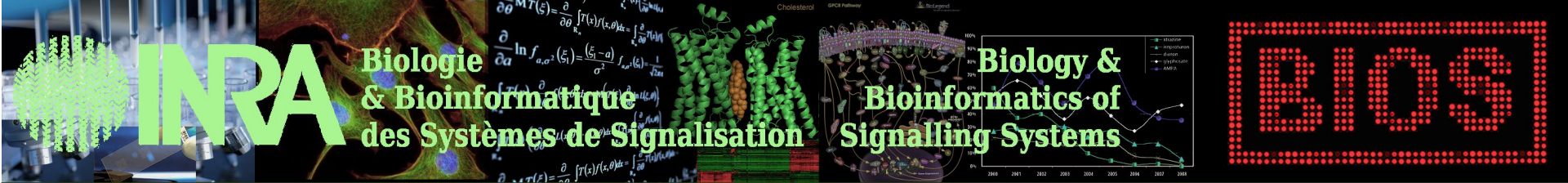
- 11 equations
- 3 observables:
  - DAG dans les conditions contrôle
  - PKC dans les conditions contrôle
  - ERK dans les conditions contrôle+ 4 conditions perturbées
- 32 paramètres inconnus pour les conditions contrôle

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

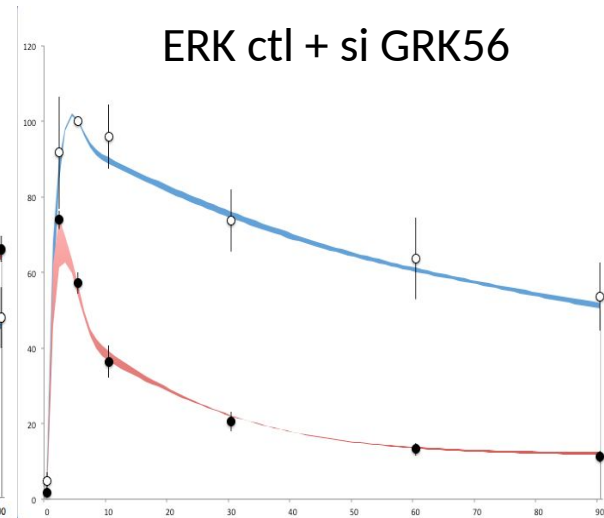
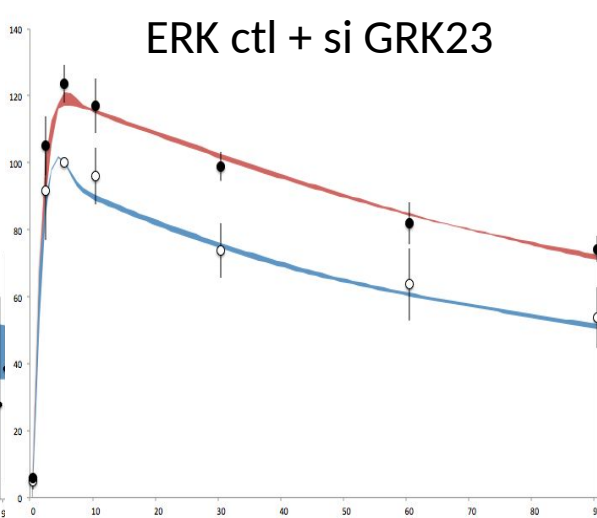
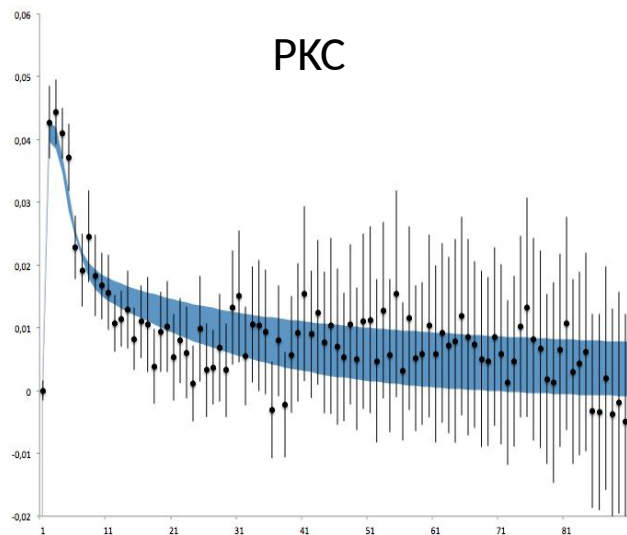
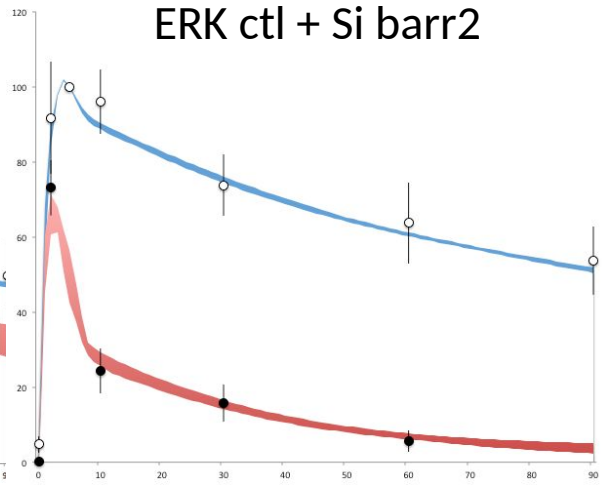
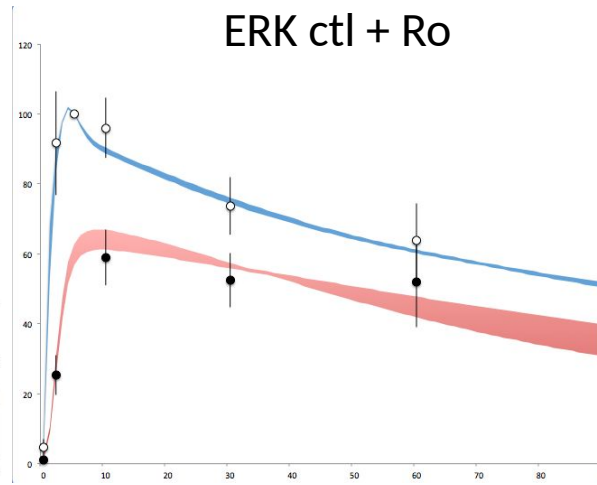
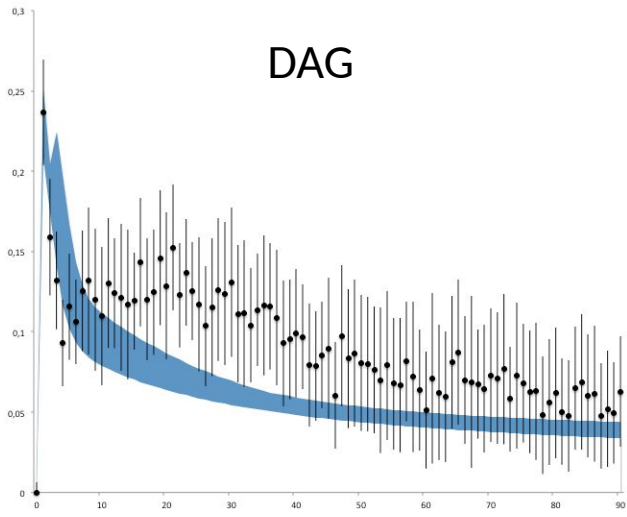
Donc on utilise aussi les conditions perturbées, du coup :

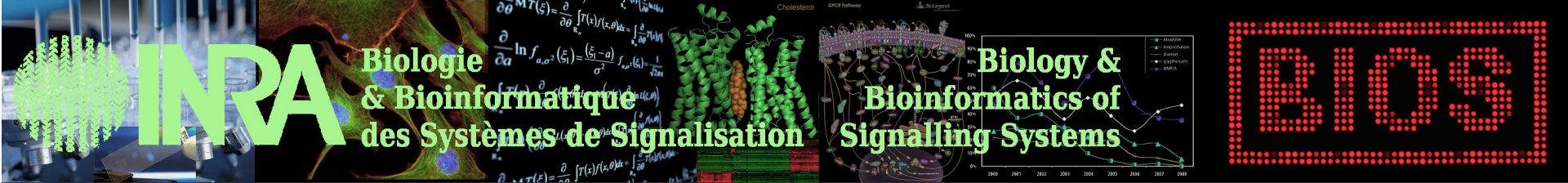
- 55 equations
- 36 paramètres inconnus





Un vrai modèle !

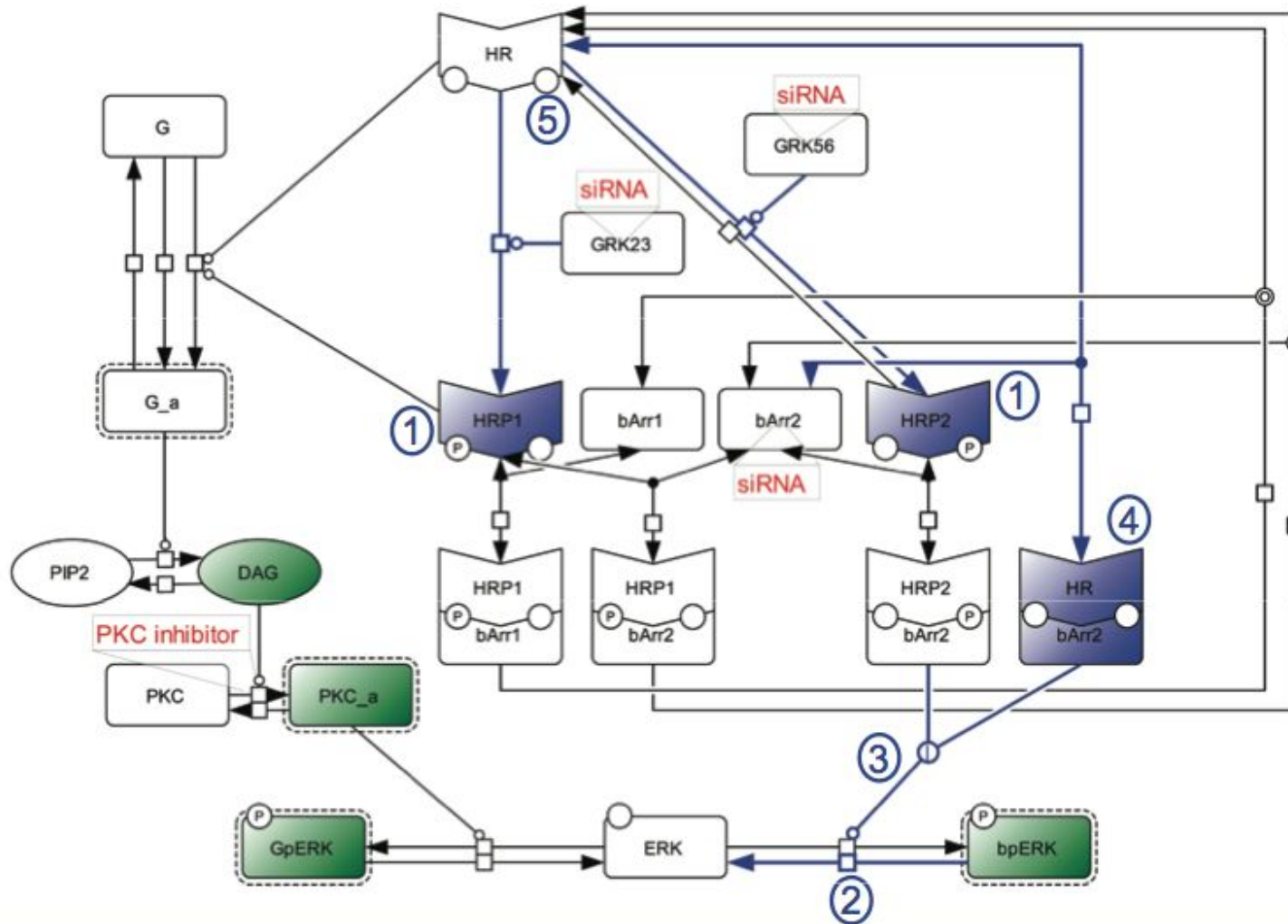




Un vrai modèle !

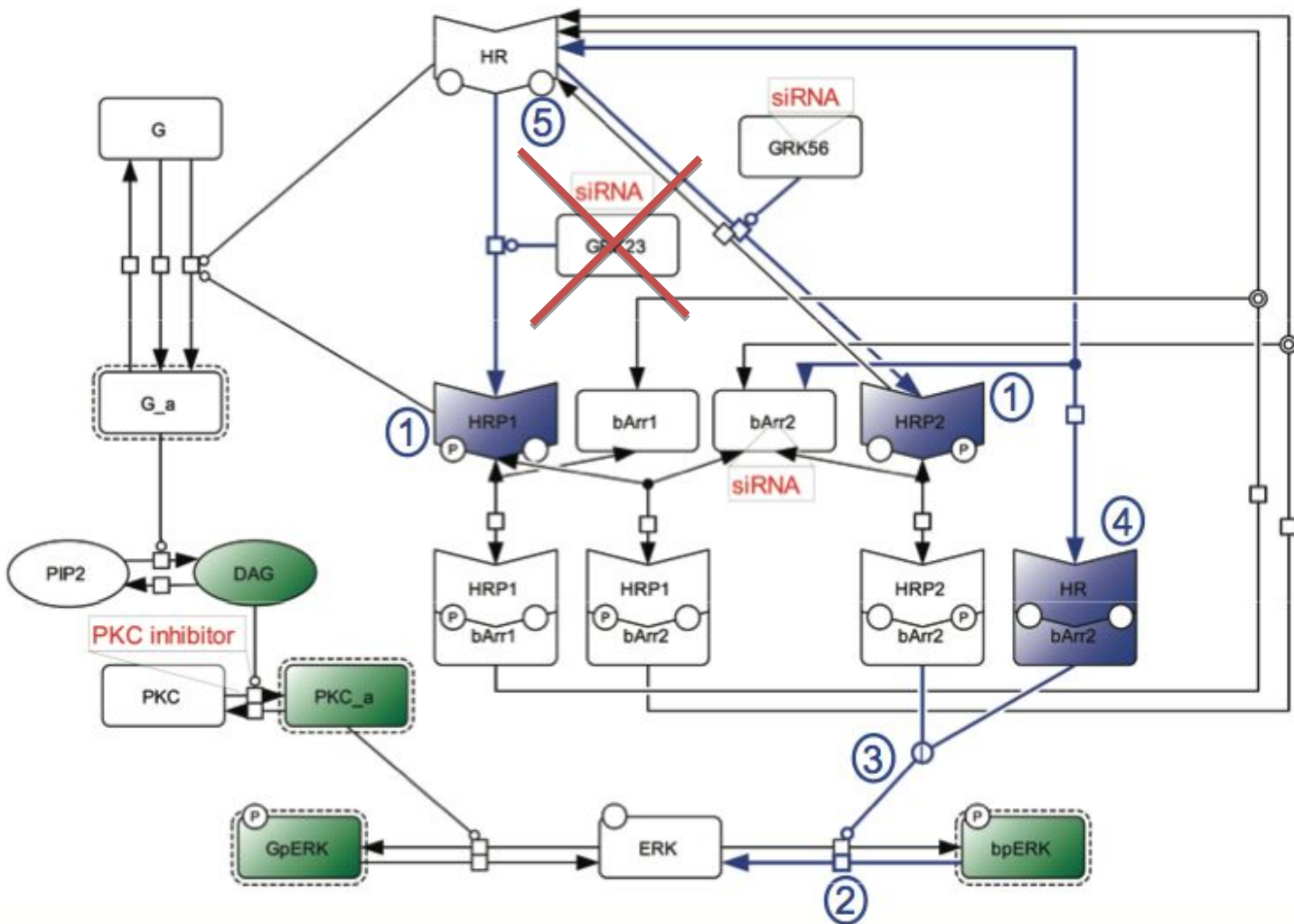
Est-ce-que le modèle est prédictif ?

Un vrai modèle !



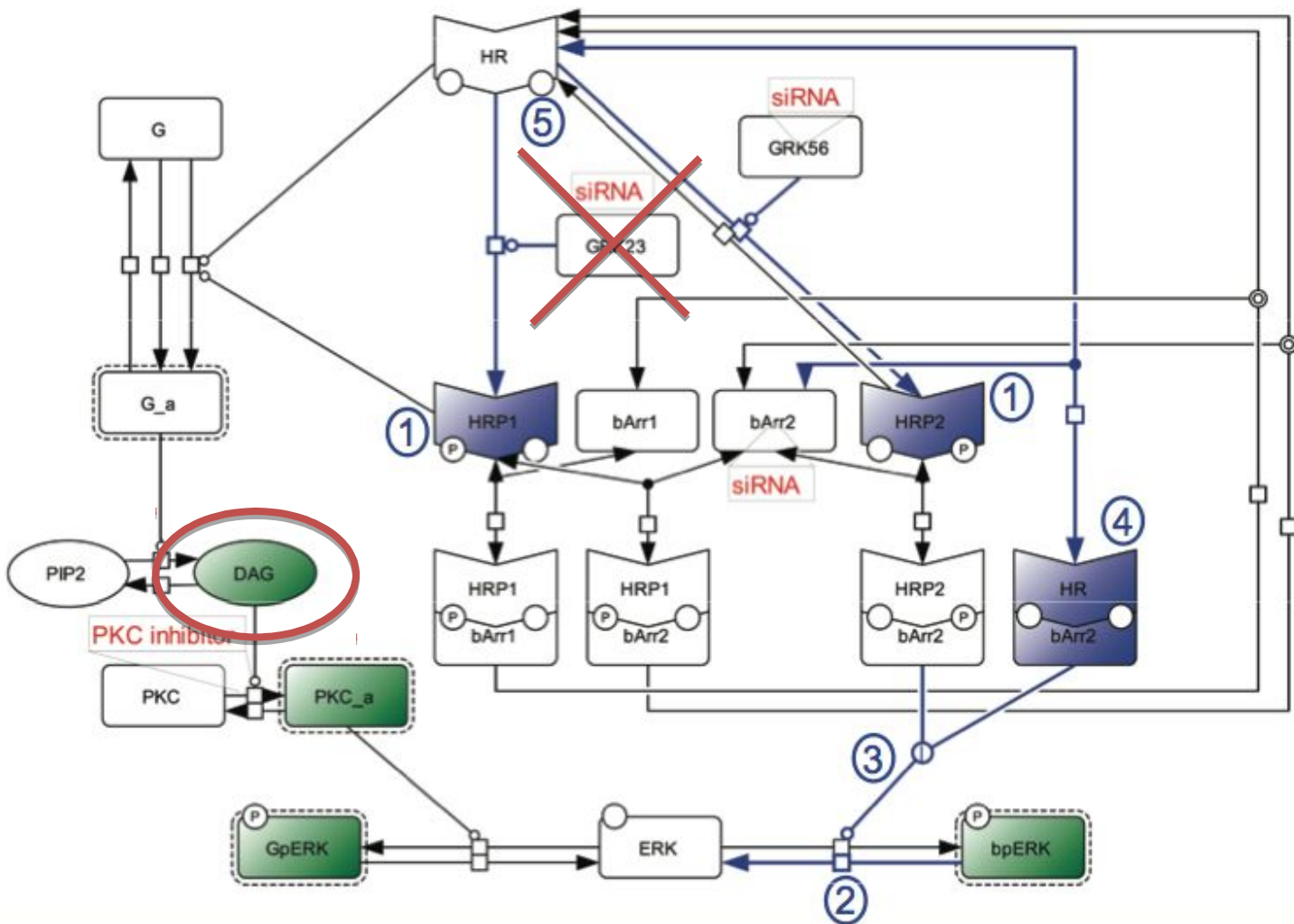


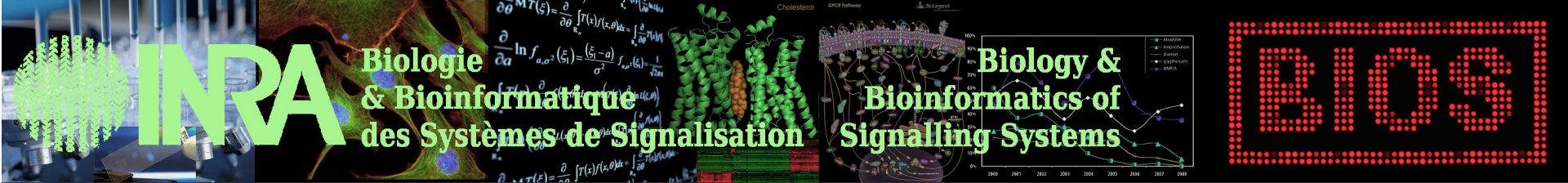
Un vrai modèle !





Un vrai modèle !

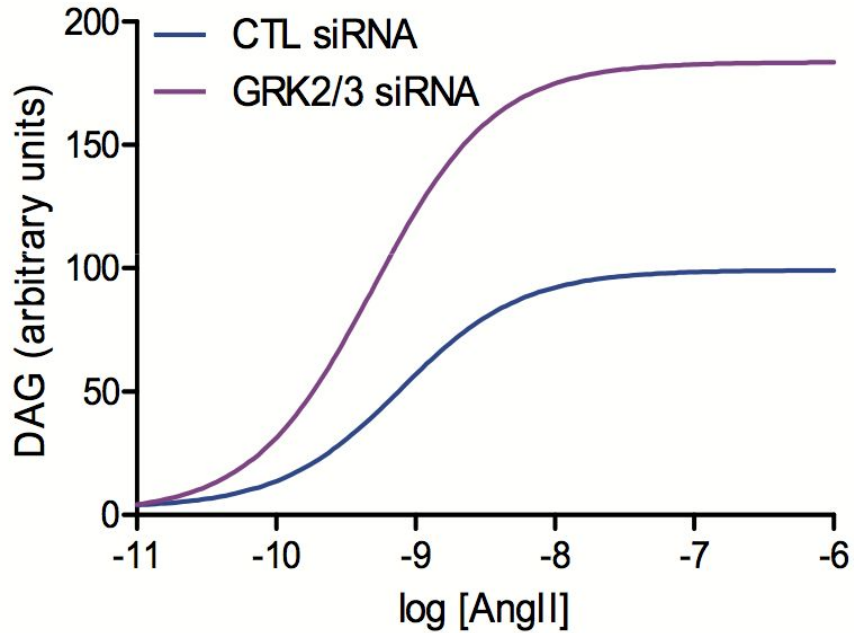


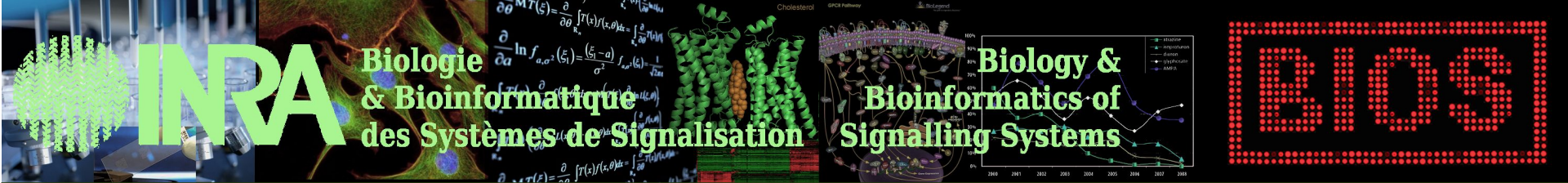


Un vrai modèle !

Est-ce que le modèle est prédictif ?

On fait une prédiction ...

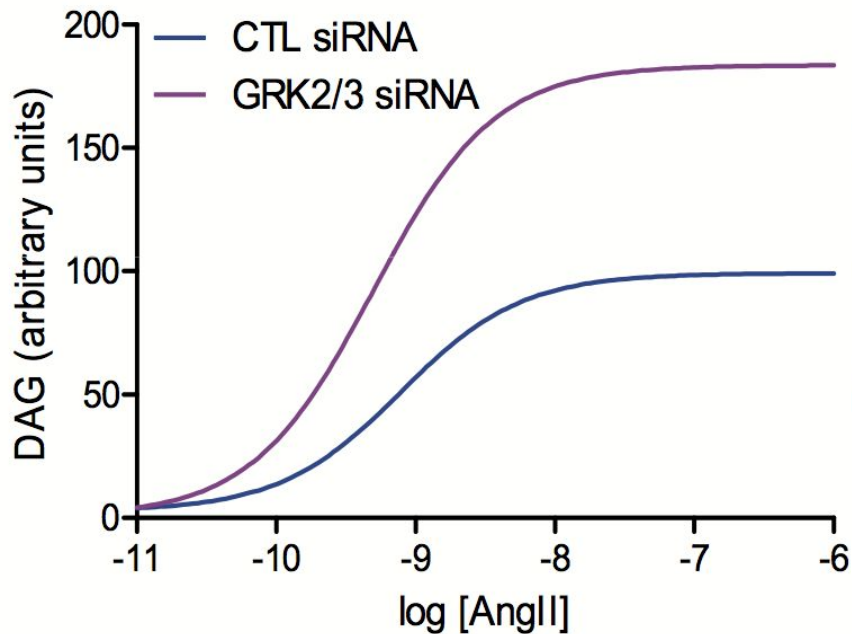




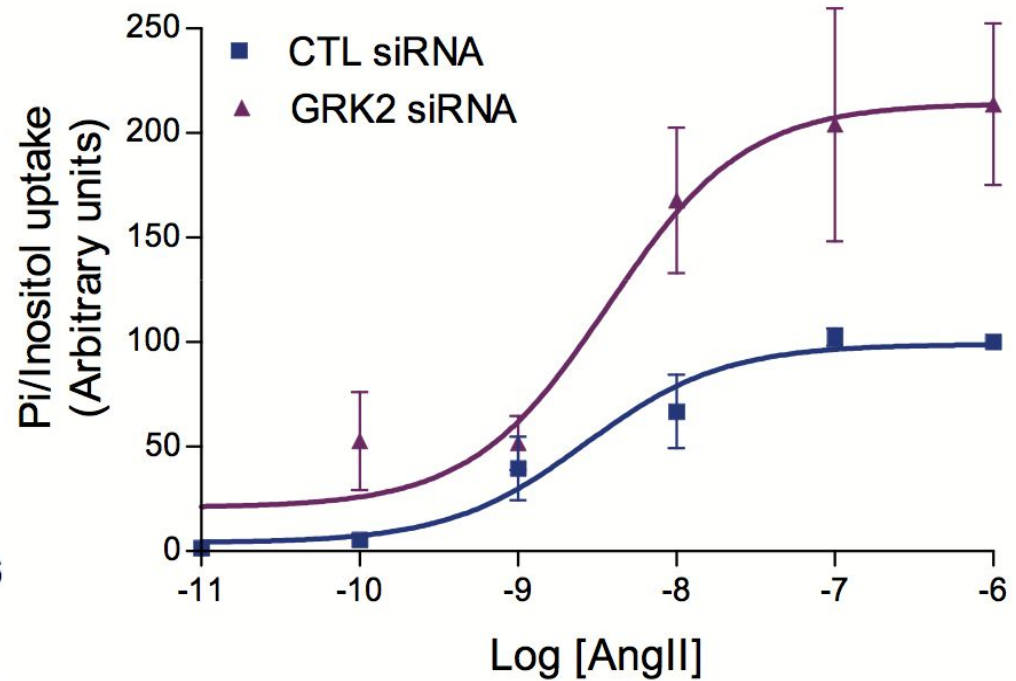
Un vrai modèle !

Est-ce que le modèle est prédictif ?

On fait une prédiction ...



... puis on fait l'expérience !



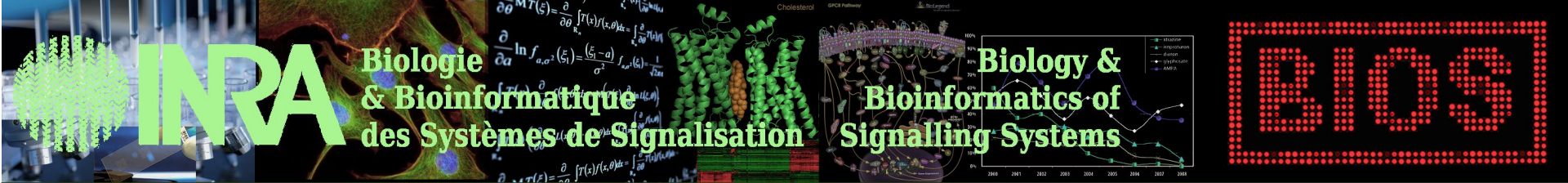


Un vrai modèle !

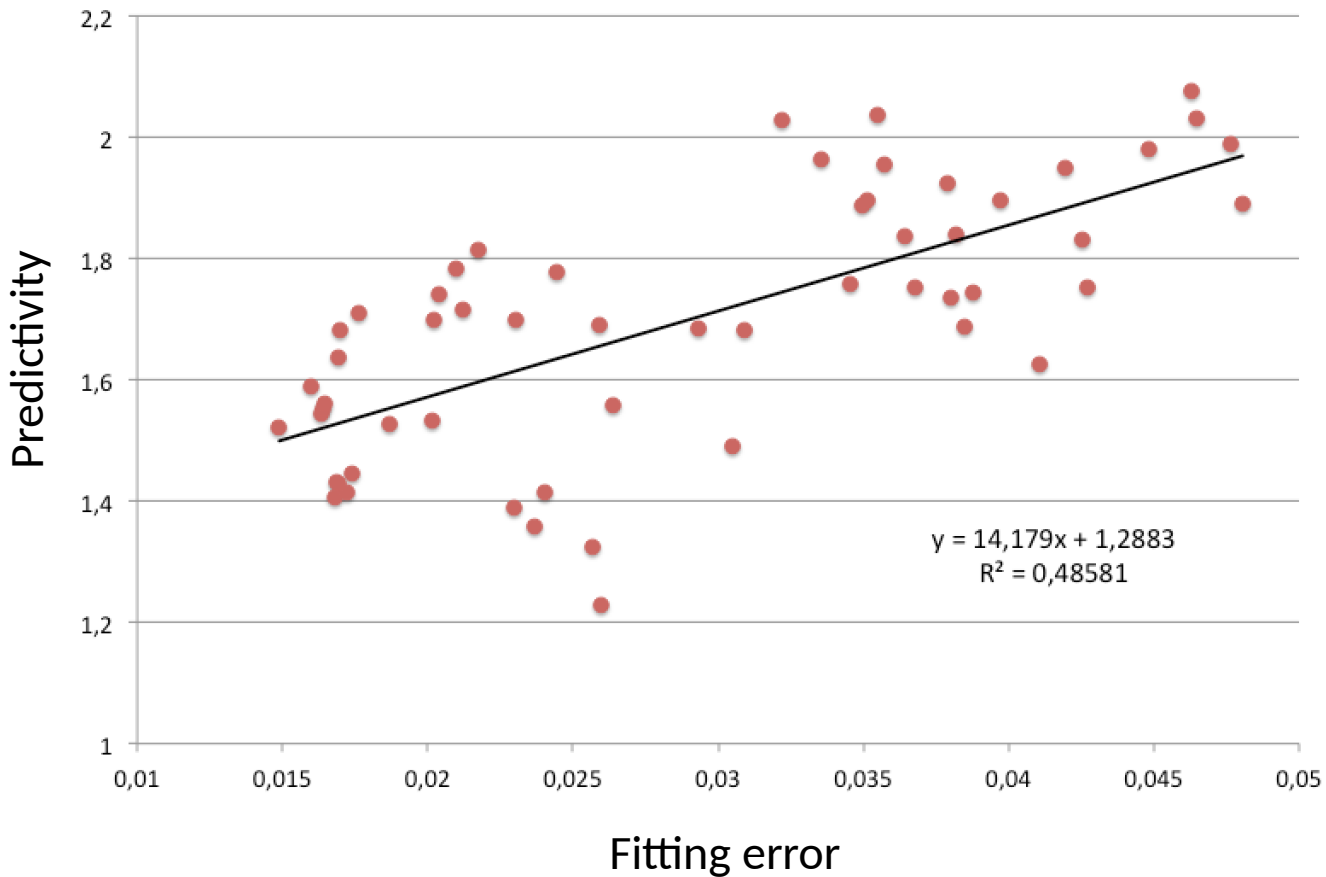
Description	Calculated from simulated kinetics	Independent experimental	References
Activation of G by HRP1	12 sec		
Activation of G by HR	3.3 sec	0.3-2 sec	Lohse et al., 2008; Vilardaga et al. 2010
Activation of DAG by G_a	7.2 sec	5-10 sec	Violin et al., 2006
Activation of PKC by DAG	25 sec	30 sec	Violin 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 $\beta$ -arrestin 1	80 sec	20-50 sec	Rajagopal et al., 2006; Lohse et al., 2008
Association of HRP1 with $\beta$ -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.

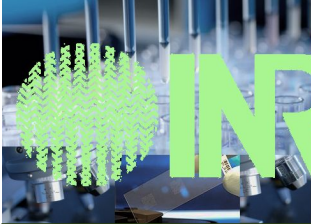




Un vrai modèle !



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

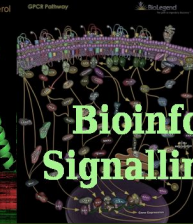


# INRA

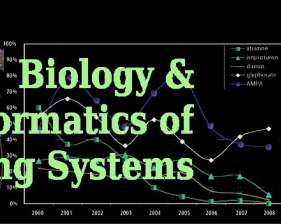
## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

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

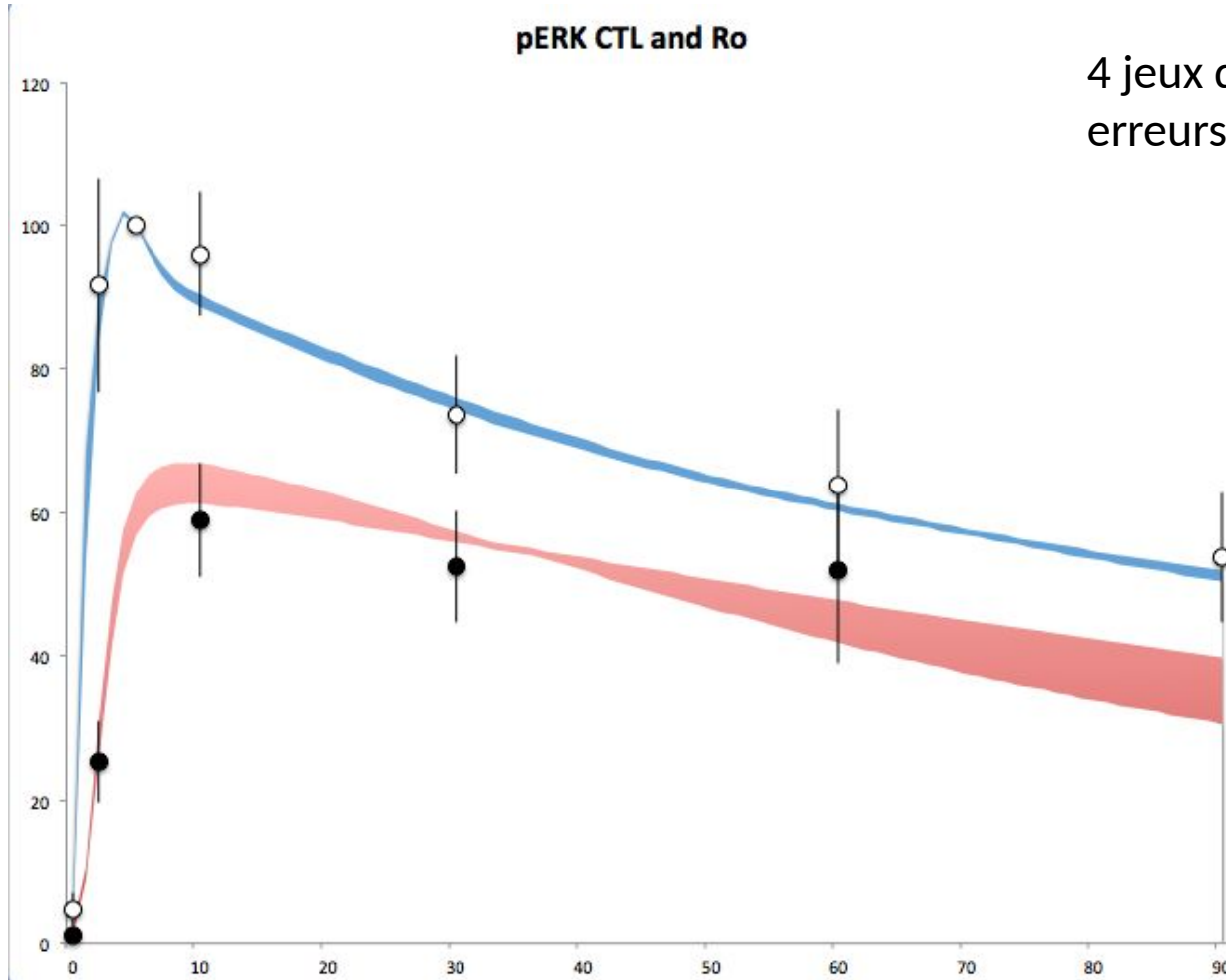
$$= \frac{\partial}{\partial \theta} \left[ -\frac{1}{2\sigma^2} (\xi_i - a)^2 - \ln \sigma^2 \right]$$



## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



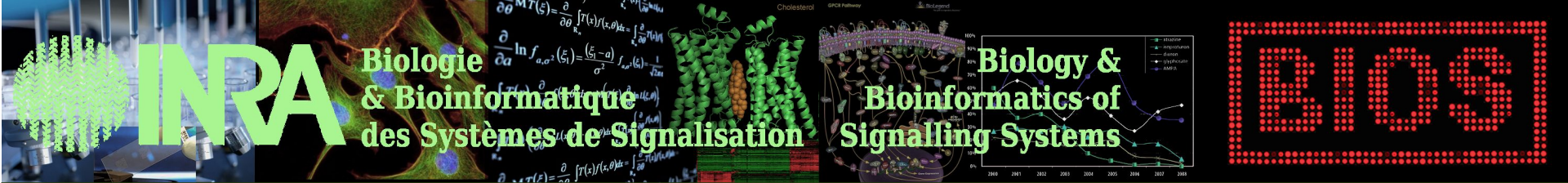
Un vrai modèle !



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**

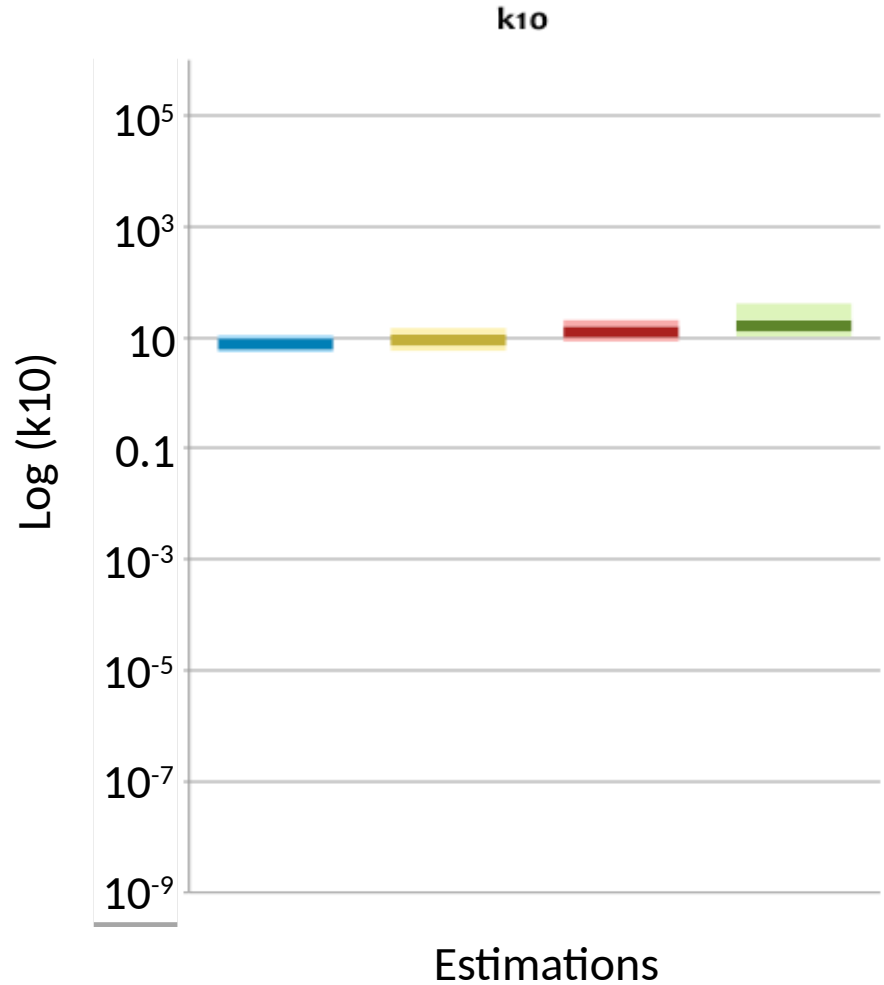
Un vrai modèle !

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

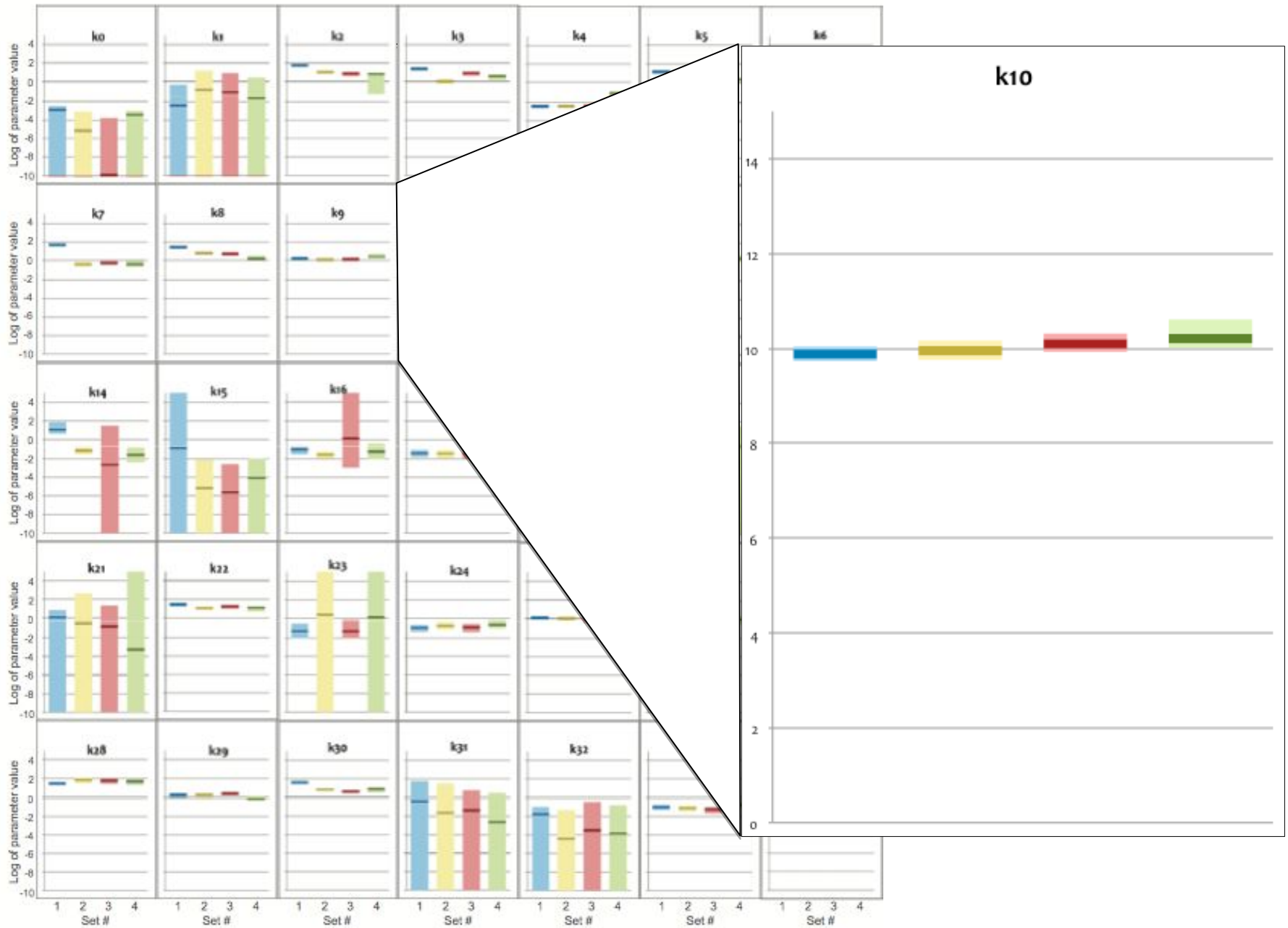
Barre foncée : valeur du paramètre dans le jeu.

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

Pour k10 même valeur dans tous les jeux

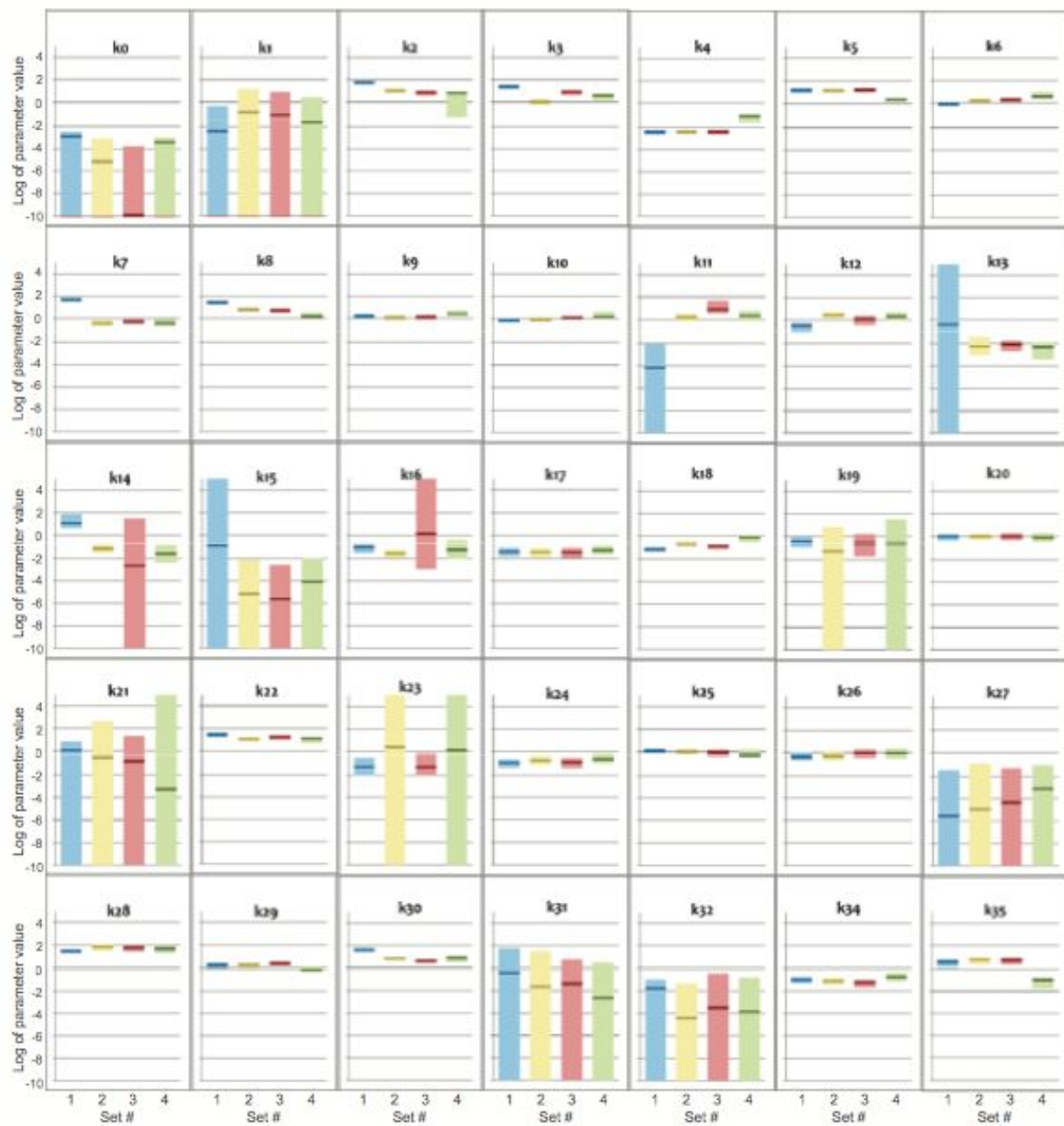


# Un vrai modèle !



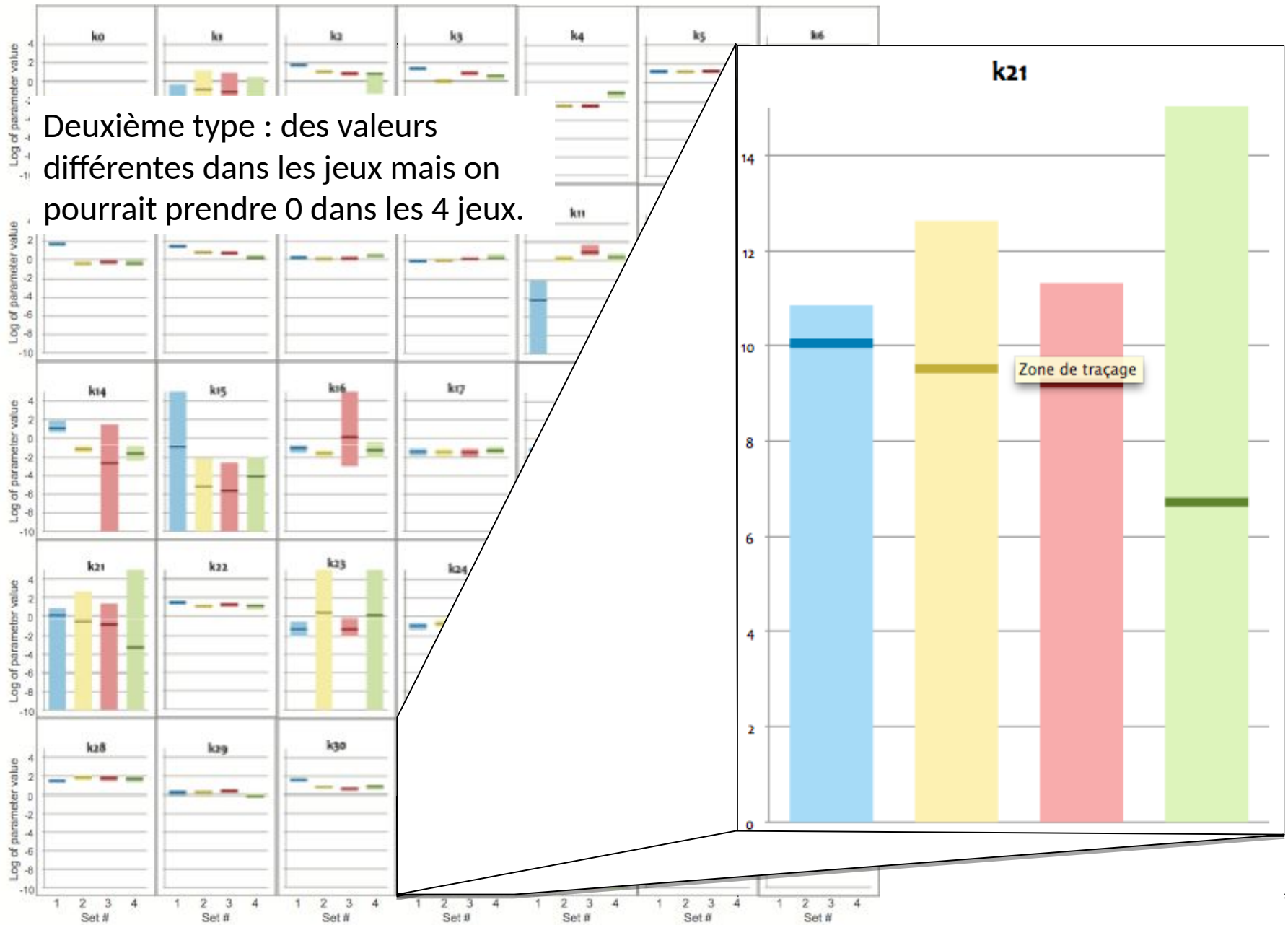


# Un vrai modèle !



# 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.



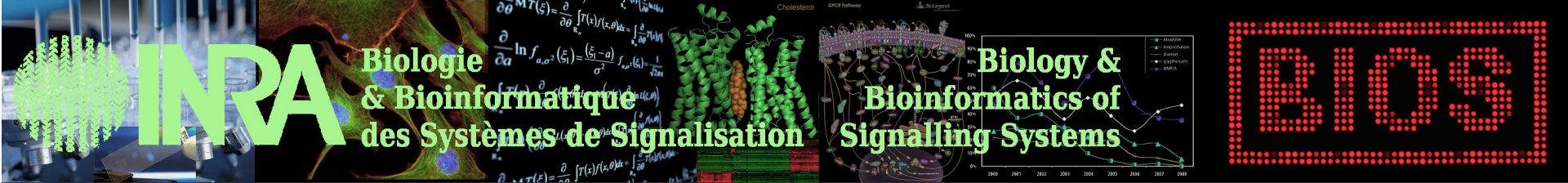
# Un vrai modèle !



25 paramètres ont les mêmes valeurs dans les 4 jeux.

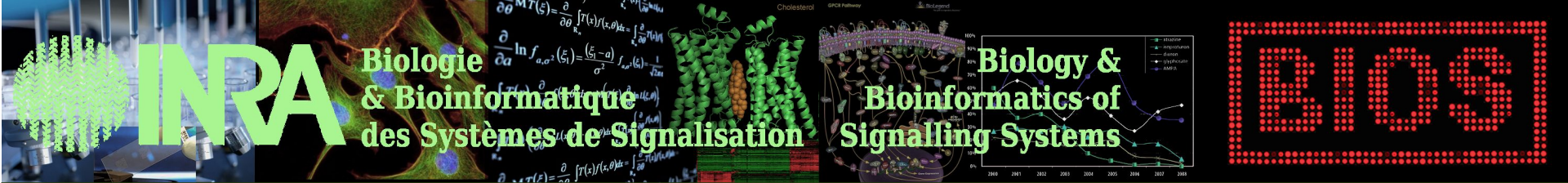
8 paramètres avec des bornes supérieures.

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



Un résultat que le modèle ne prédit pas

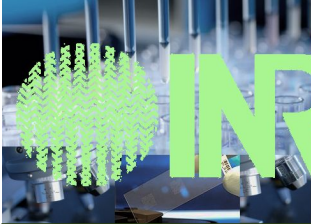
Des expériences ultérieures montrent que la voie des arrestines est plus sensible à la concentration en ligand que la voie des protéines G. Le modèle donne la même sensibilité !



## 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.



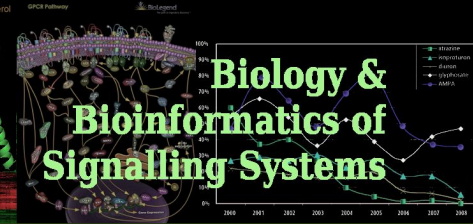
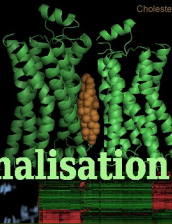
# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

$$\frac{\partial \theta}{\partial a} M T(\xi) = \frac{\partial}{\partial \beta} \int_{\xi_0}^{\xi} T(\xi, \theta) d\xi = \int_{\xi_0}^{\xi} \frac{\partial T(\xi, \theta)}{\partial \beta} d\xi$$

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

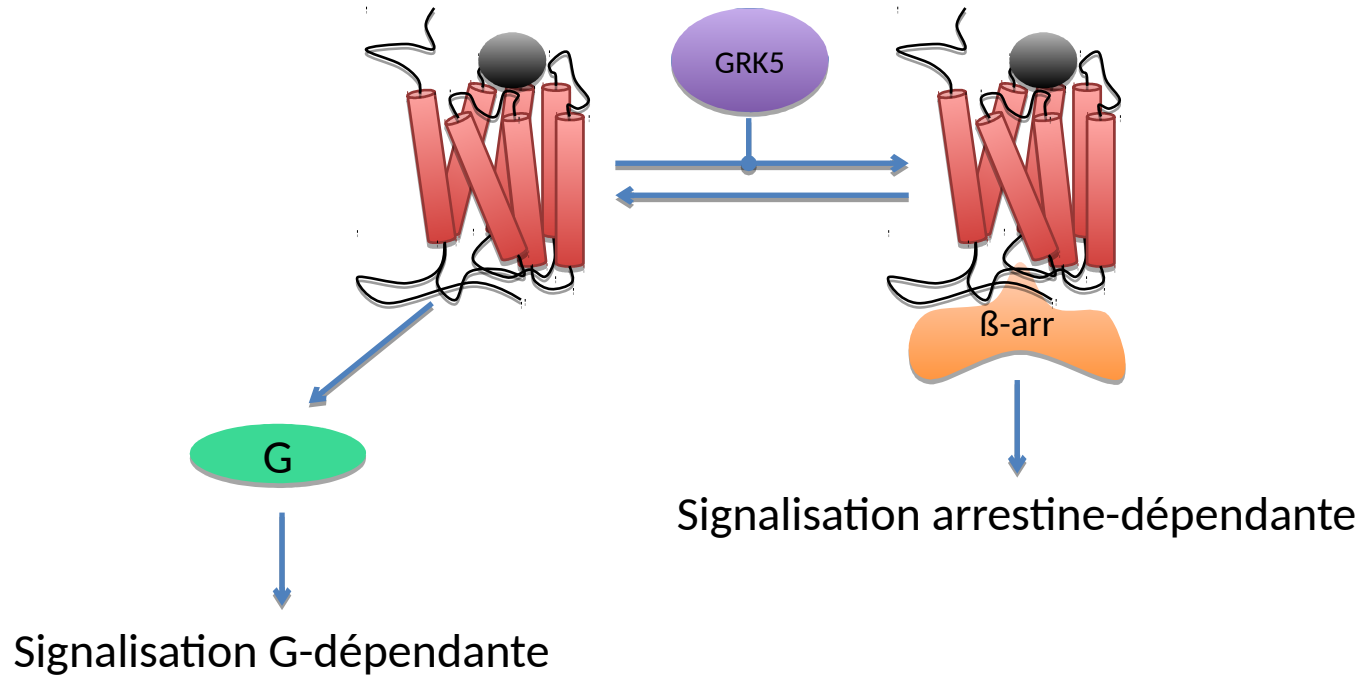
$$\frac{\partial}{\partial \tau} T(\xi) = \frac{\partial}{\partial \tau} \int_{\xi_0}^{\xi} T(\xi, \theta) d\xi = \int_{\xi_0}^{\xi} \frac{\partial T(\xi, \theta)}{\partial \tau} d\xi$$



# BOS

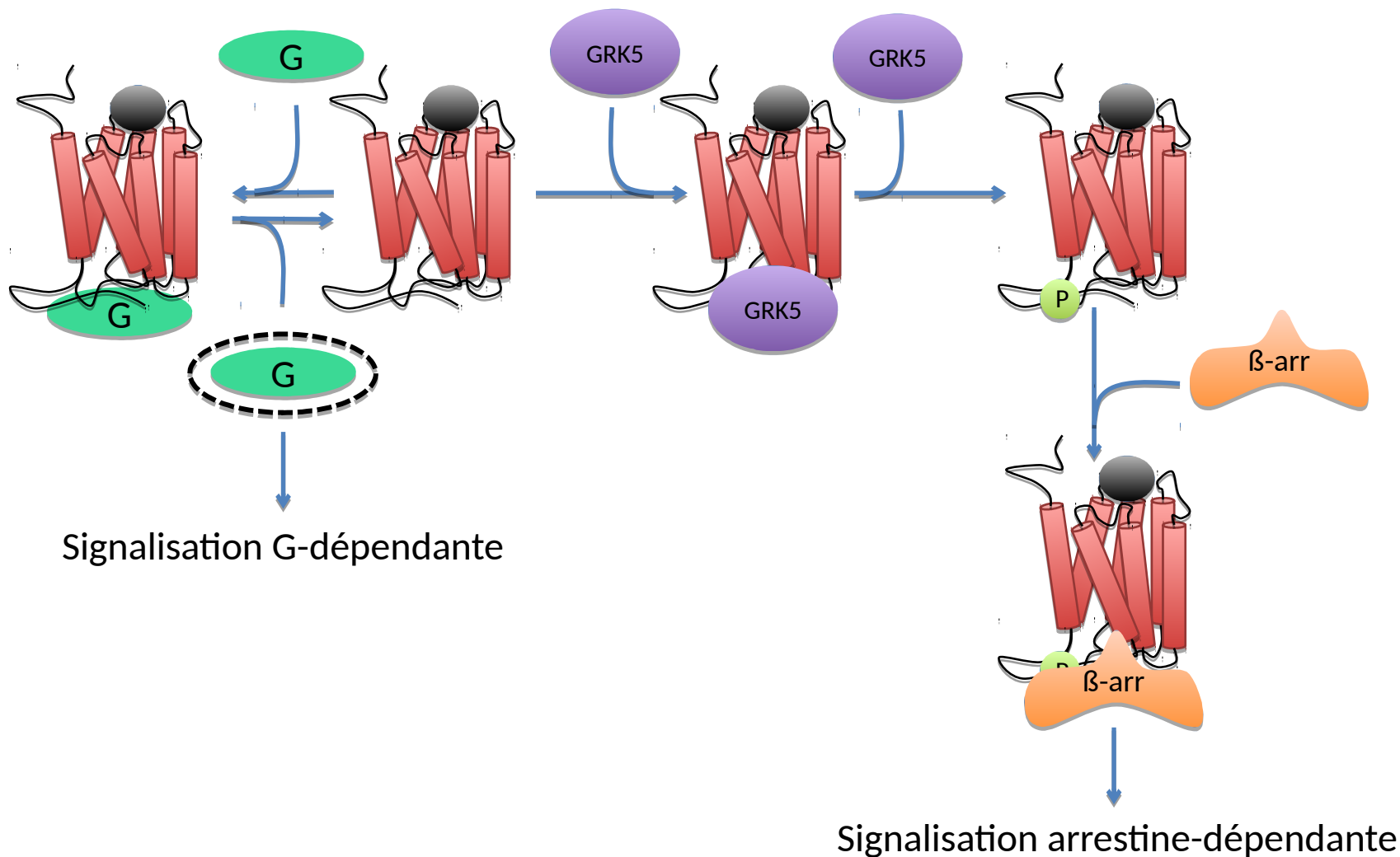
### Un résultat non prédit par le modèle

Modèle initial :

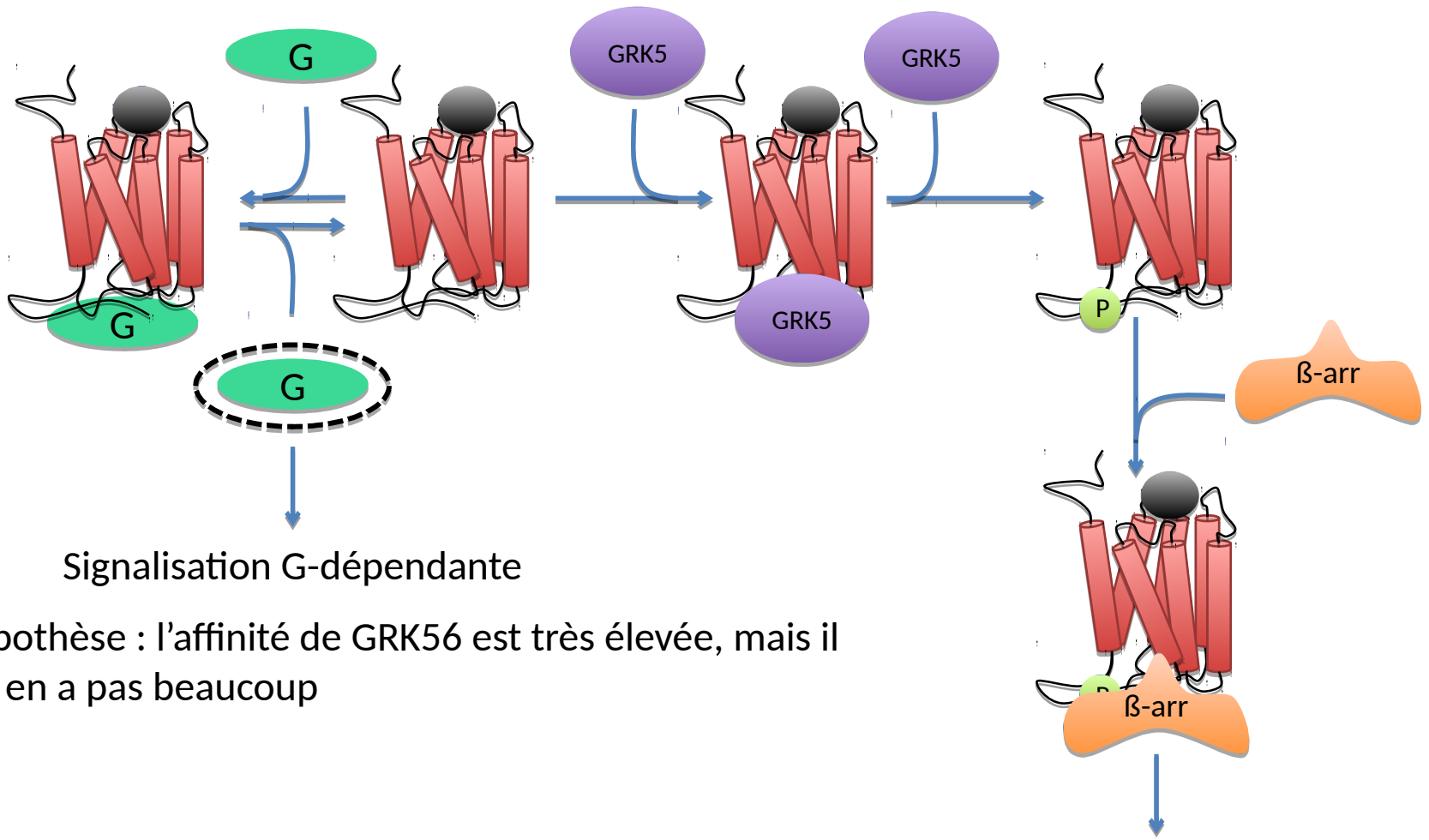




Un résultat non prédit par le modèle



Un résultat non prédit par le modèle

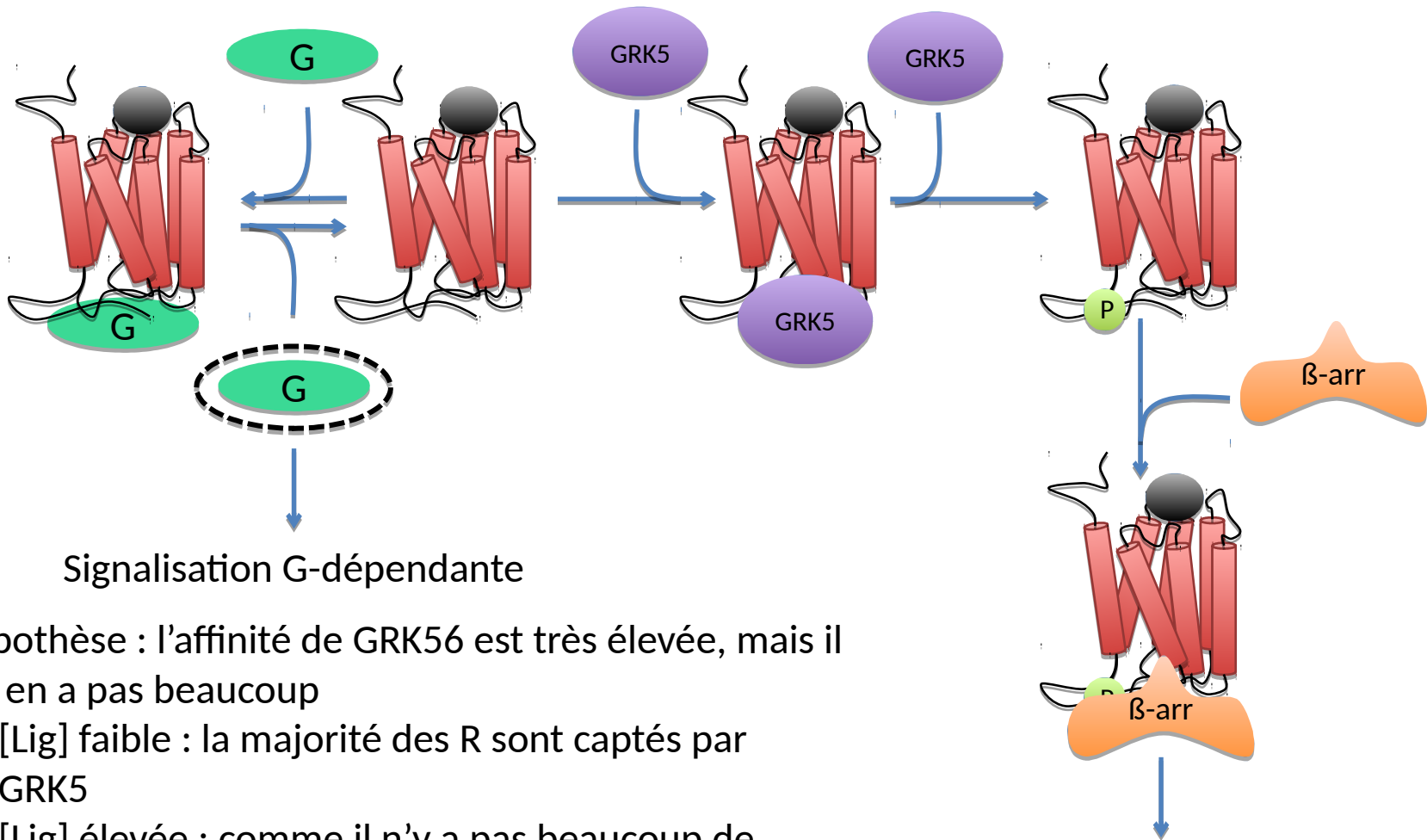


Signalisation G-dépendante

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



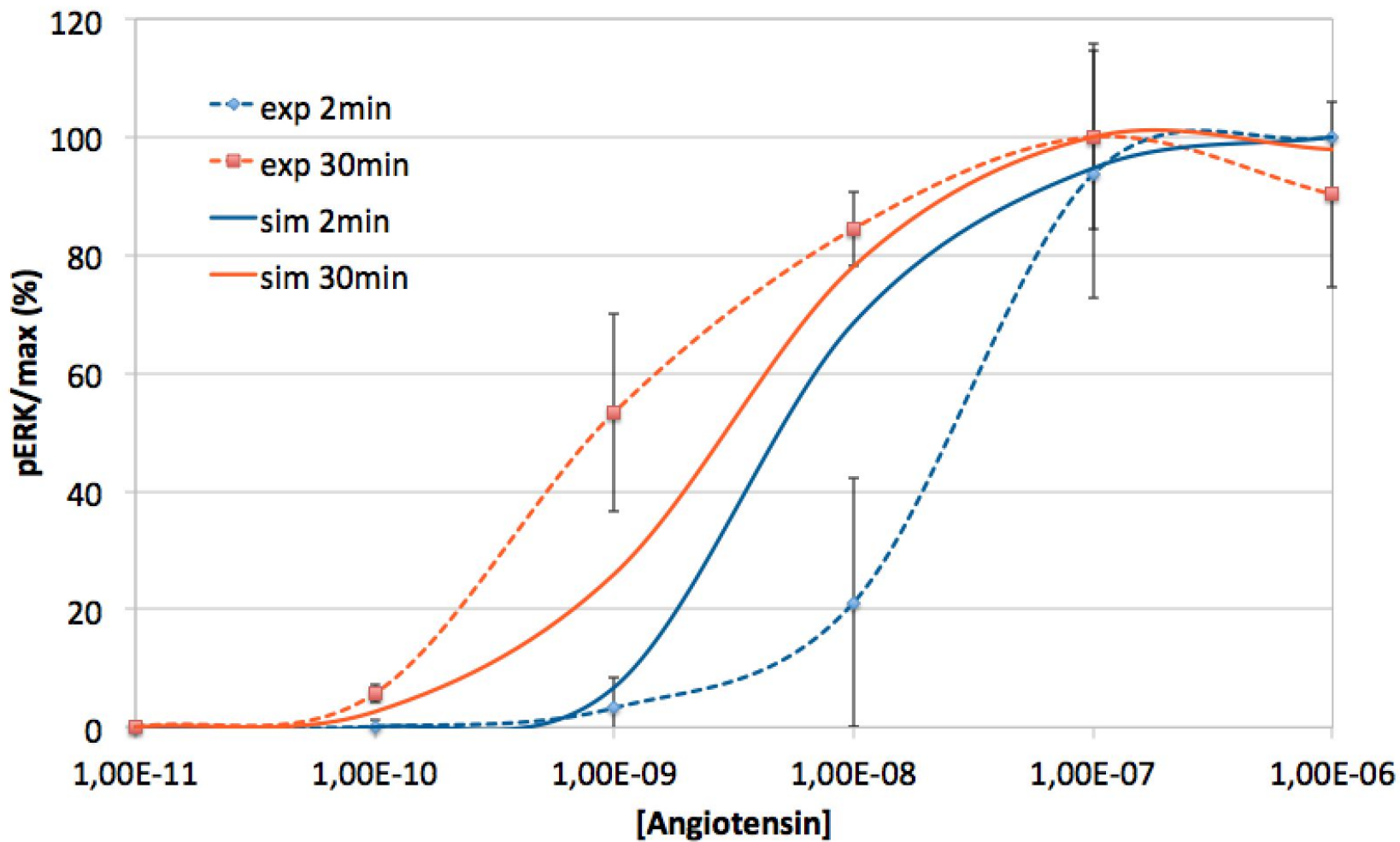
# INRA

## Biologie & Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

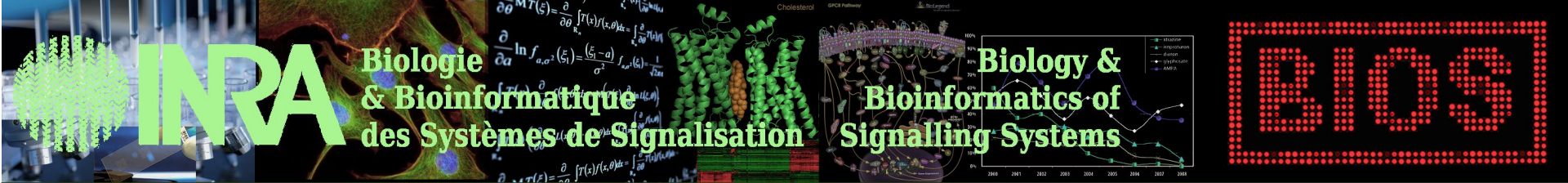
## Biology & Bioinformatics of Signalling Systems



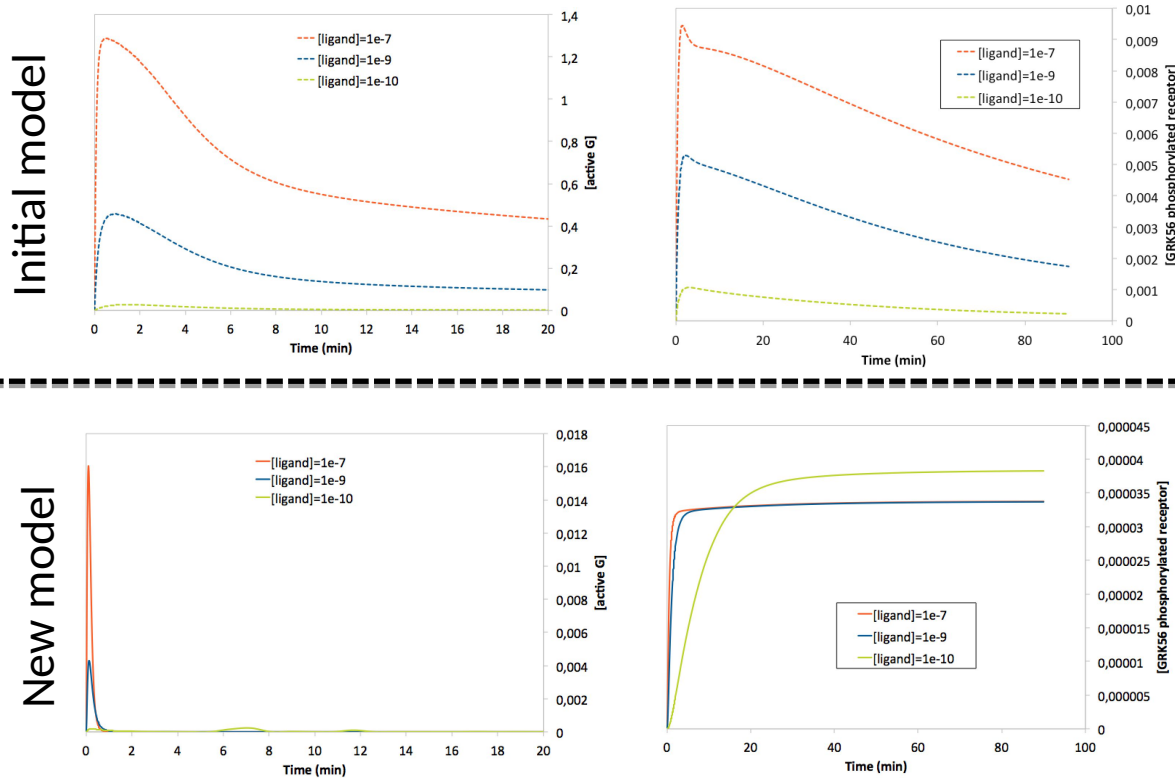
### New model



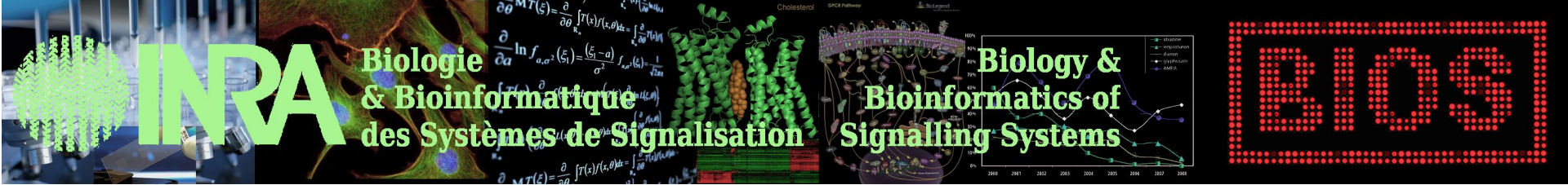




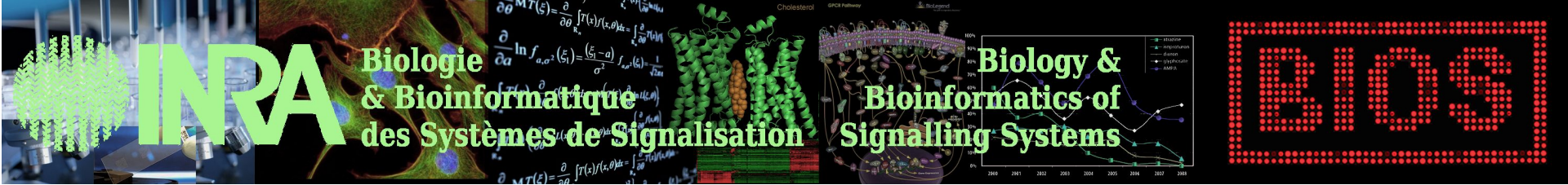
## New model



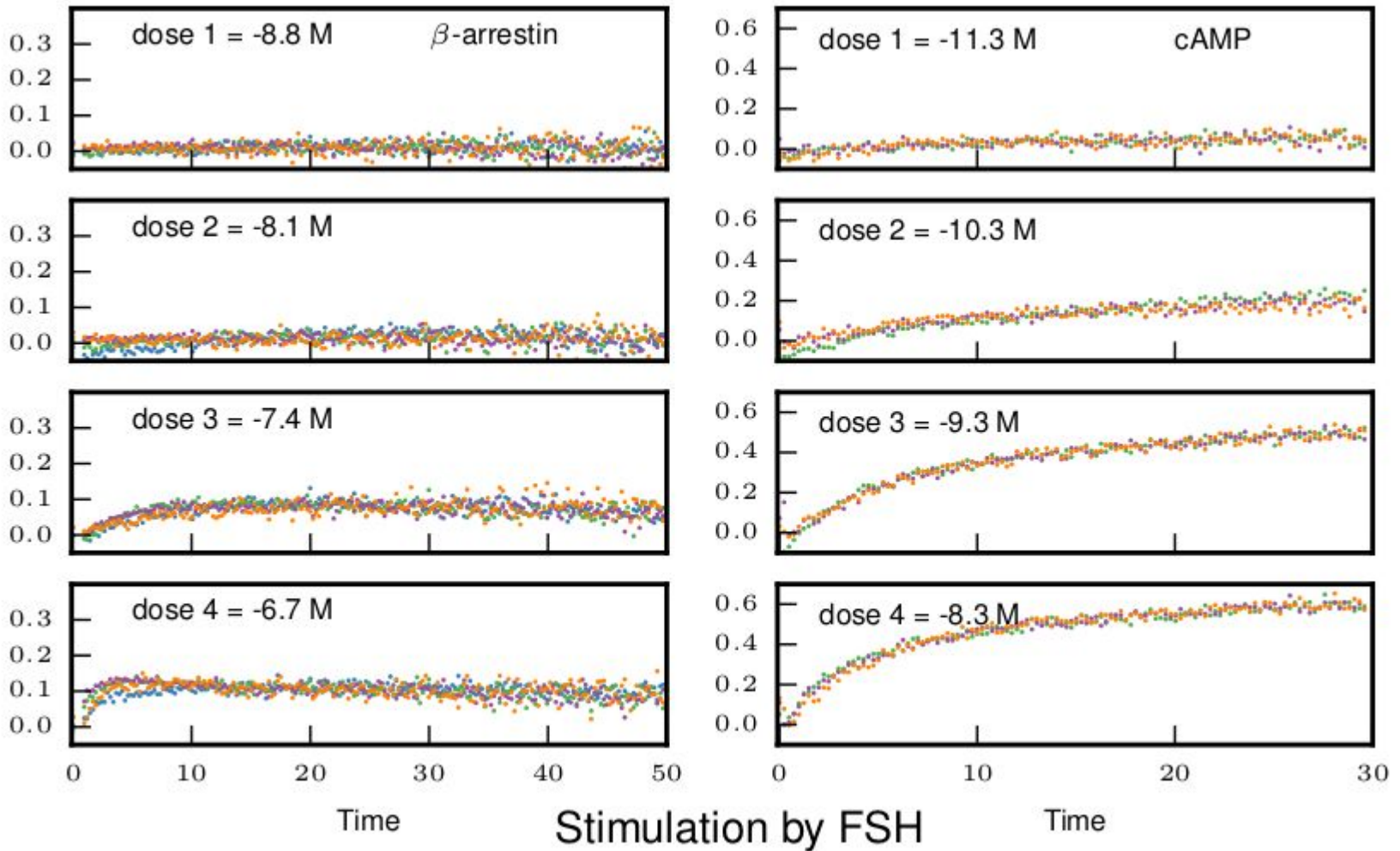
Dans le nouveau modèle, la durée de l'activation de G est prédite comme beaucoup plus courte et la phosphorylation par GRK5/6 du récepteur est prédite comme presque dose-indépendante : à faible concentration de ligand la phosphorylation est plus lente mais atteint le même niveau. Les validations expérimentales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



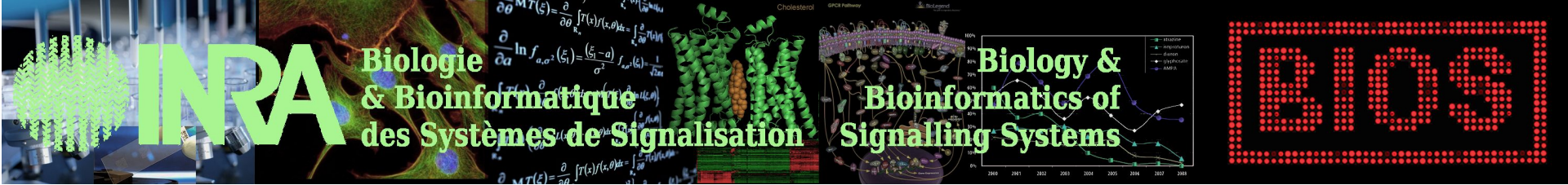
1. Introduction : signalisation cellulaire et modèle mathématiques
2. Modèles Topologiques
3. Modèles Dynamiques
4. Exemple 1 : Angiotensin
5. Exemple 2 : FSHR et biais de signalisation



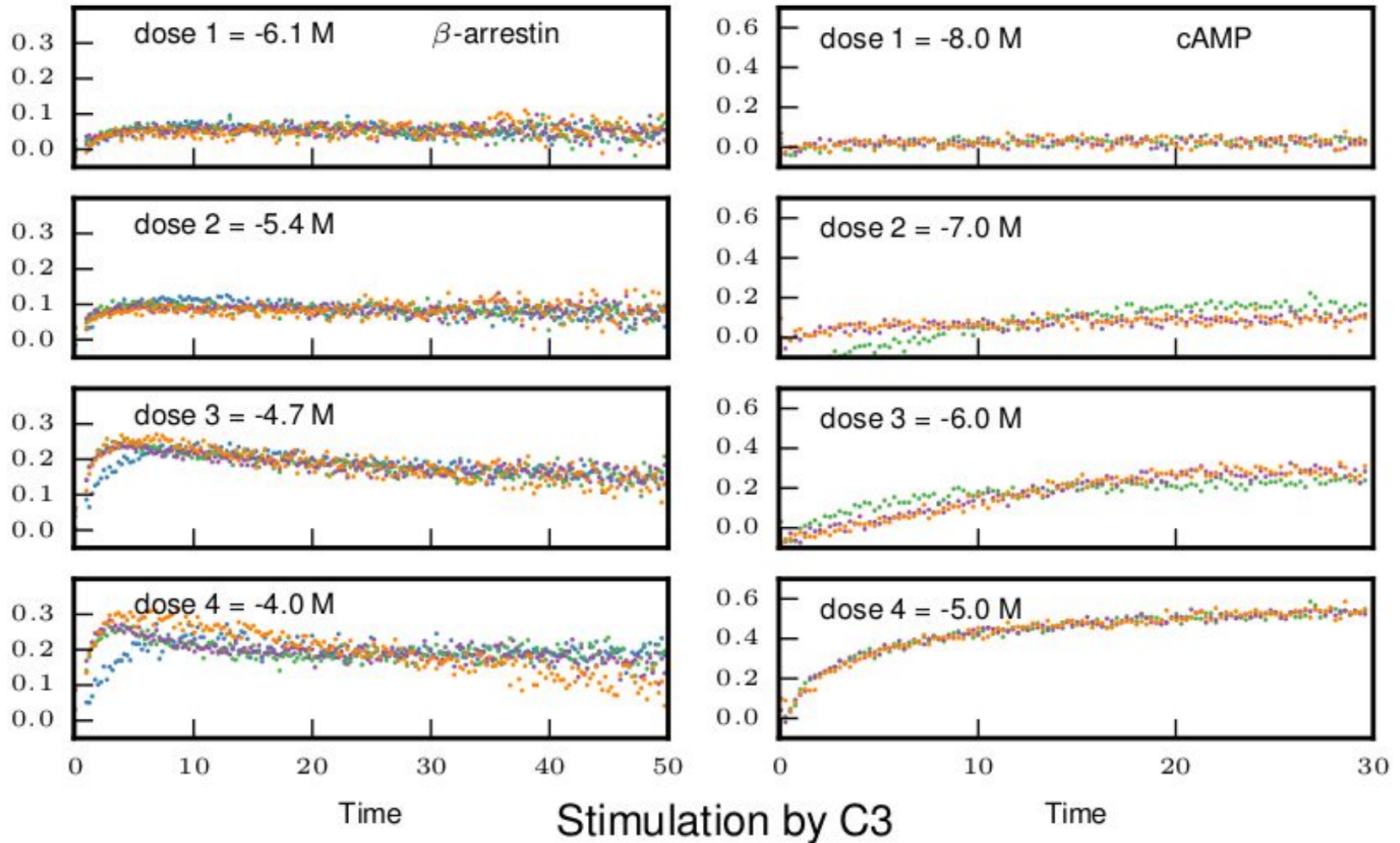
Données dynamiques (BRET) de signalisation du FSHR. 1) Stimulation par FSH





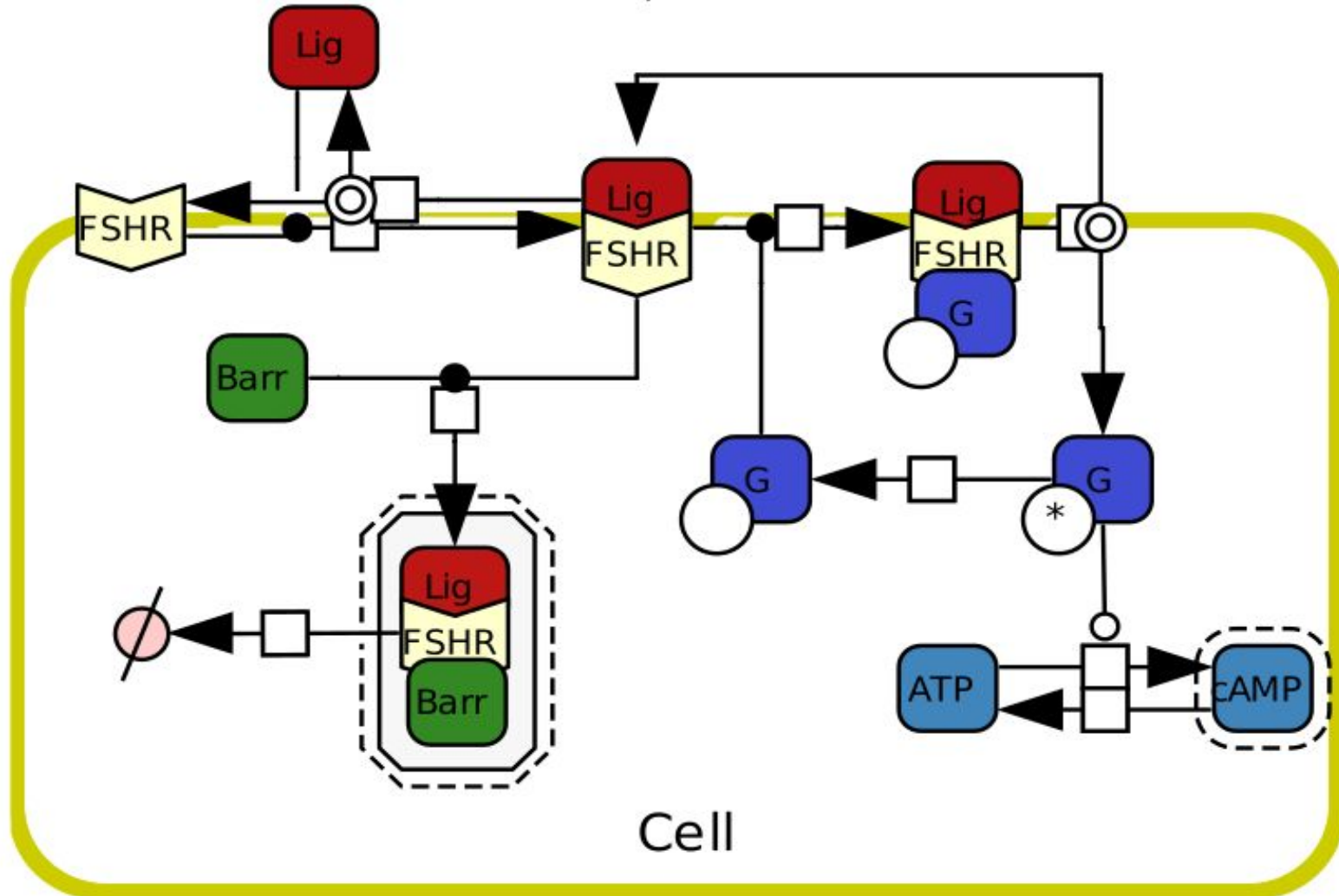


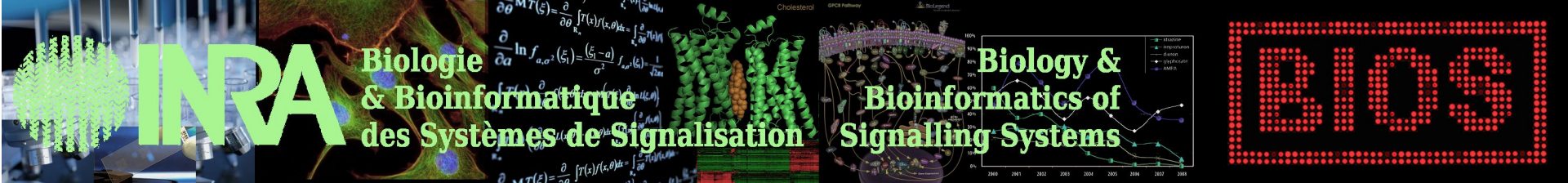
Données dynamiques (BRET) de signalisation du FSHR. 2) Stimulation par une petite molécule chimique (C3)



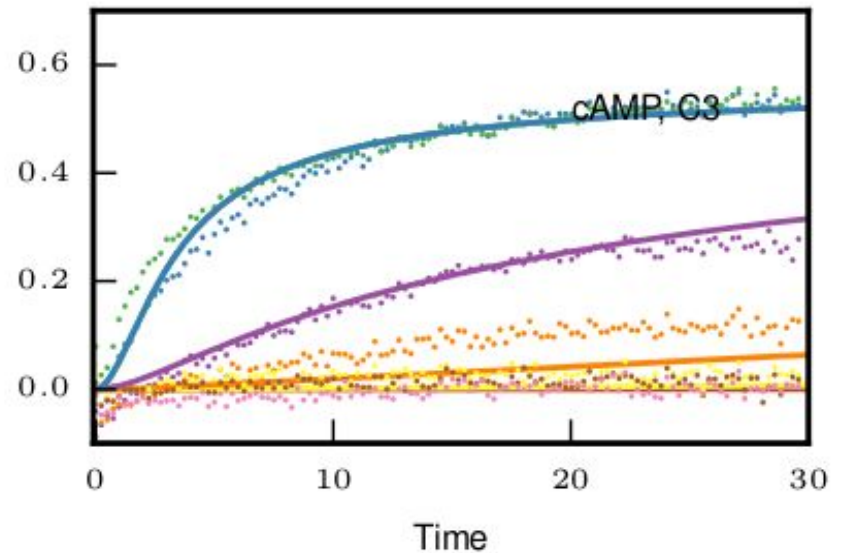
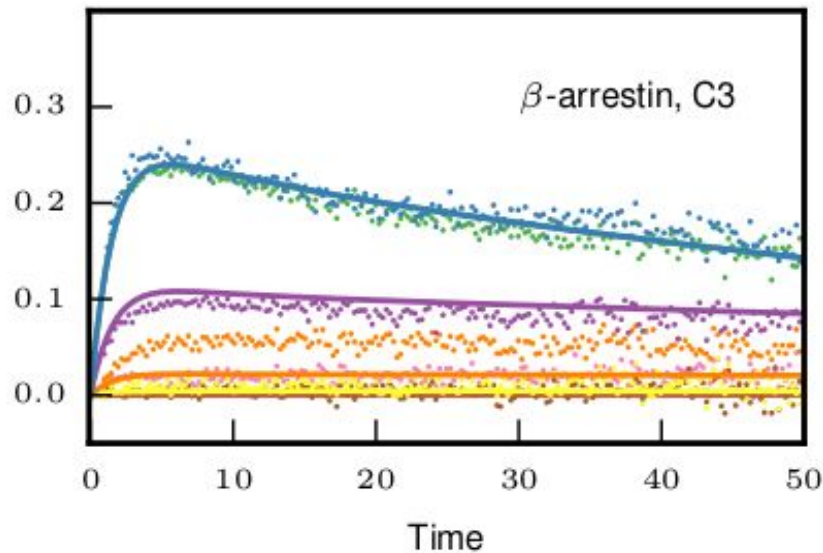
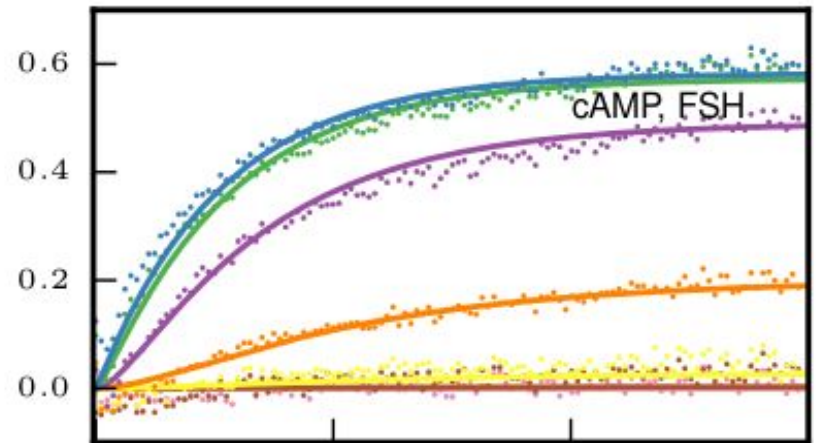
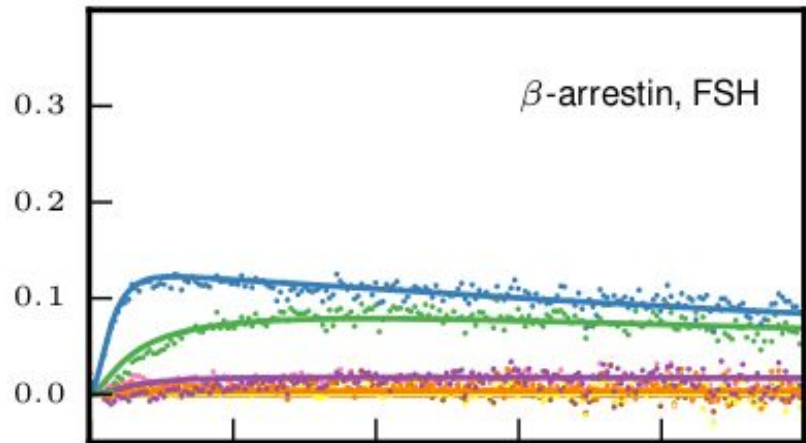


Modèle topologique commun aux deux ligand, mais constantes cinétiques différentes

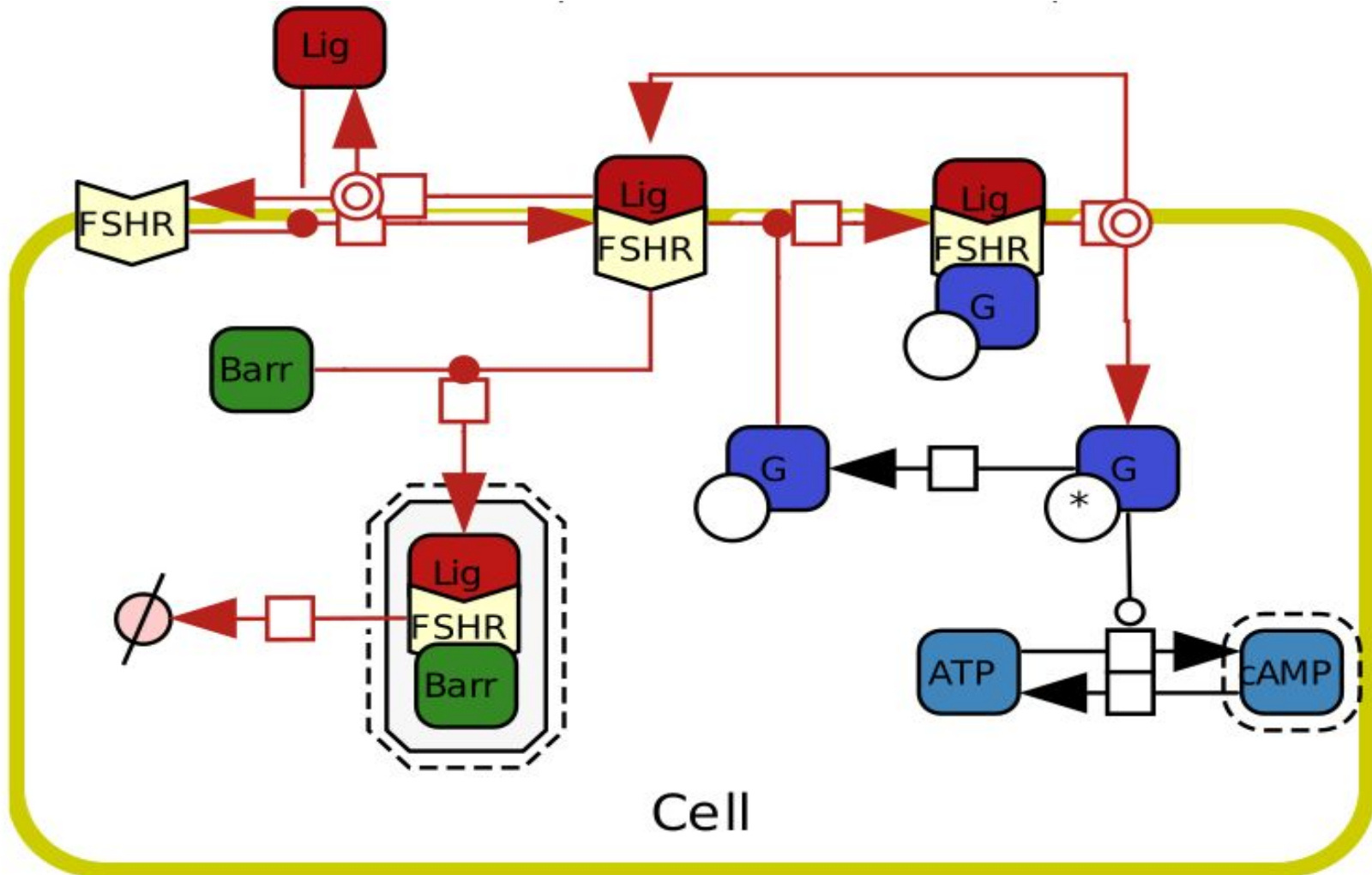




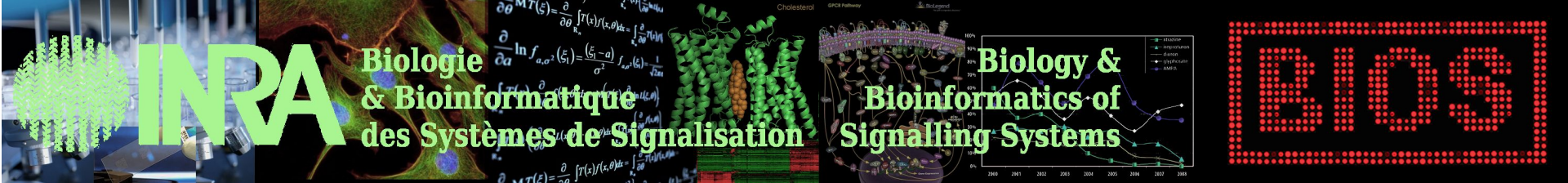
Optimisation quantitative : adéquation du modèle aux données, pour chaque ligand.



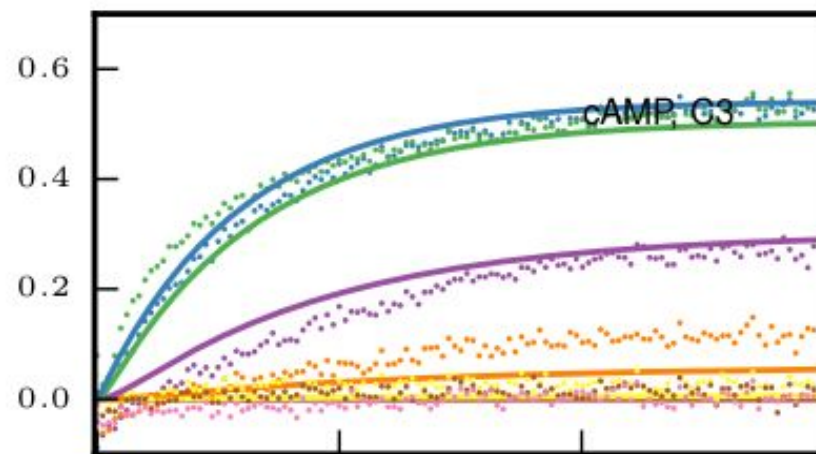
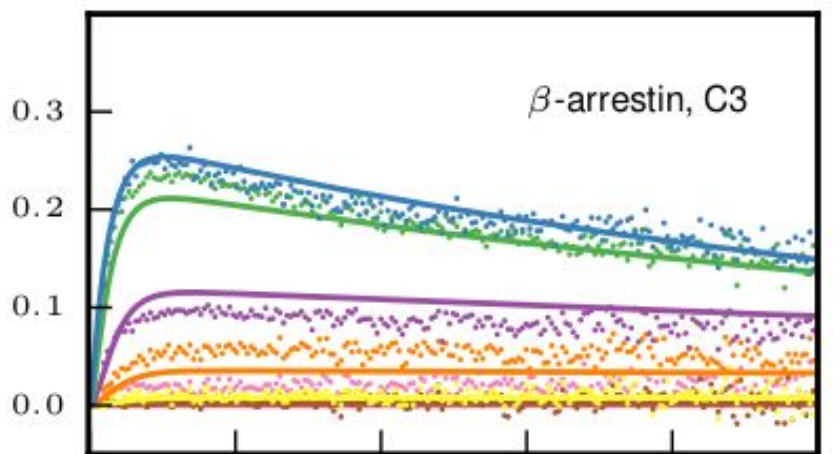
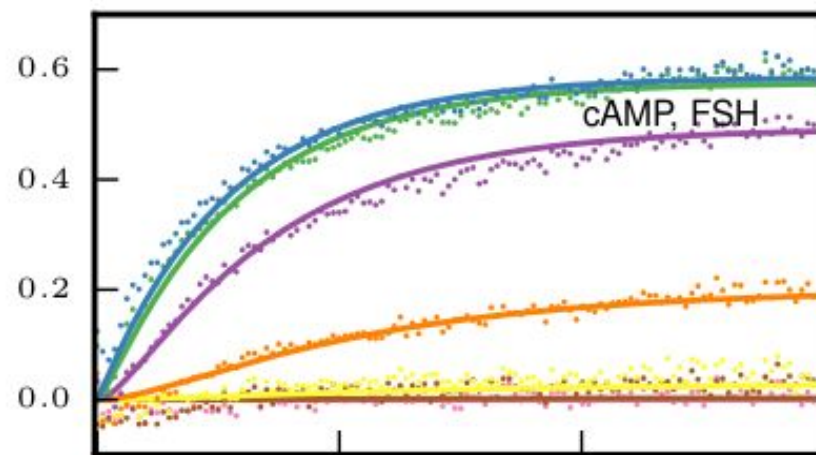
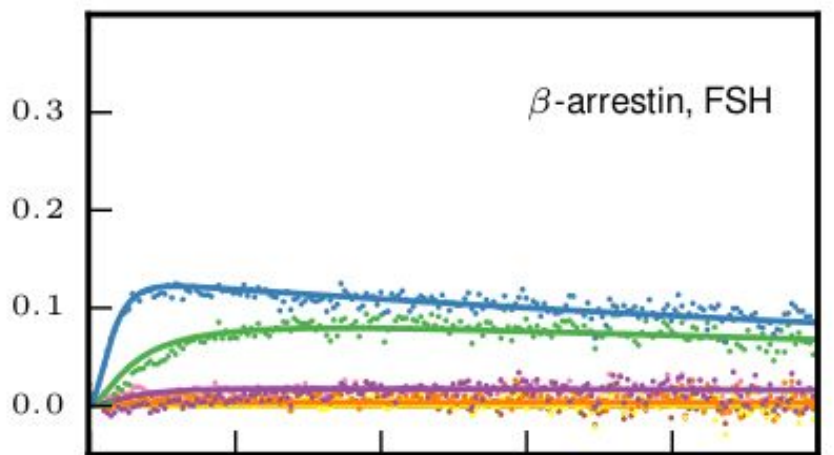
Quelles constantes cinétiques dépendent du ligand ?







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

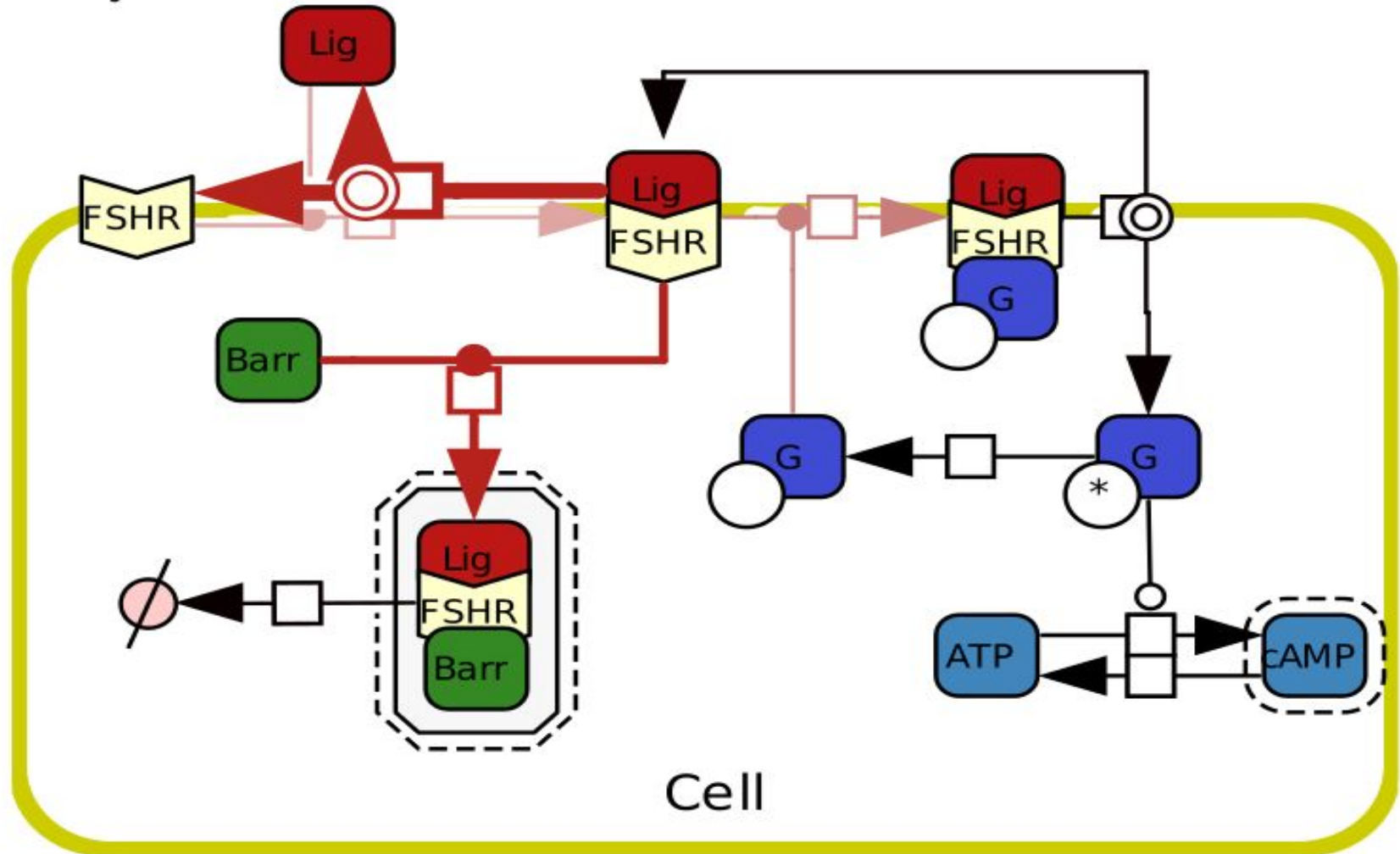


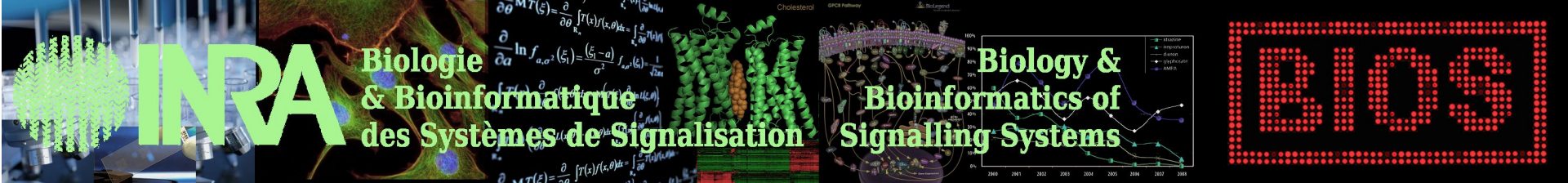
Time

Time

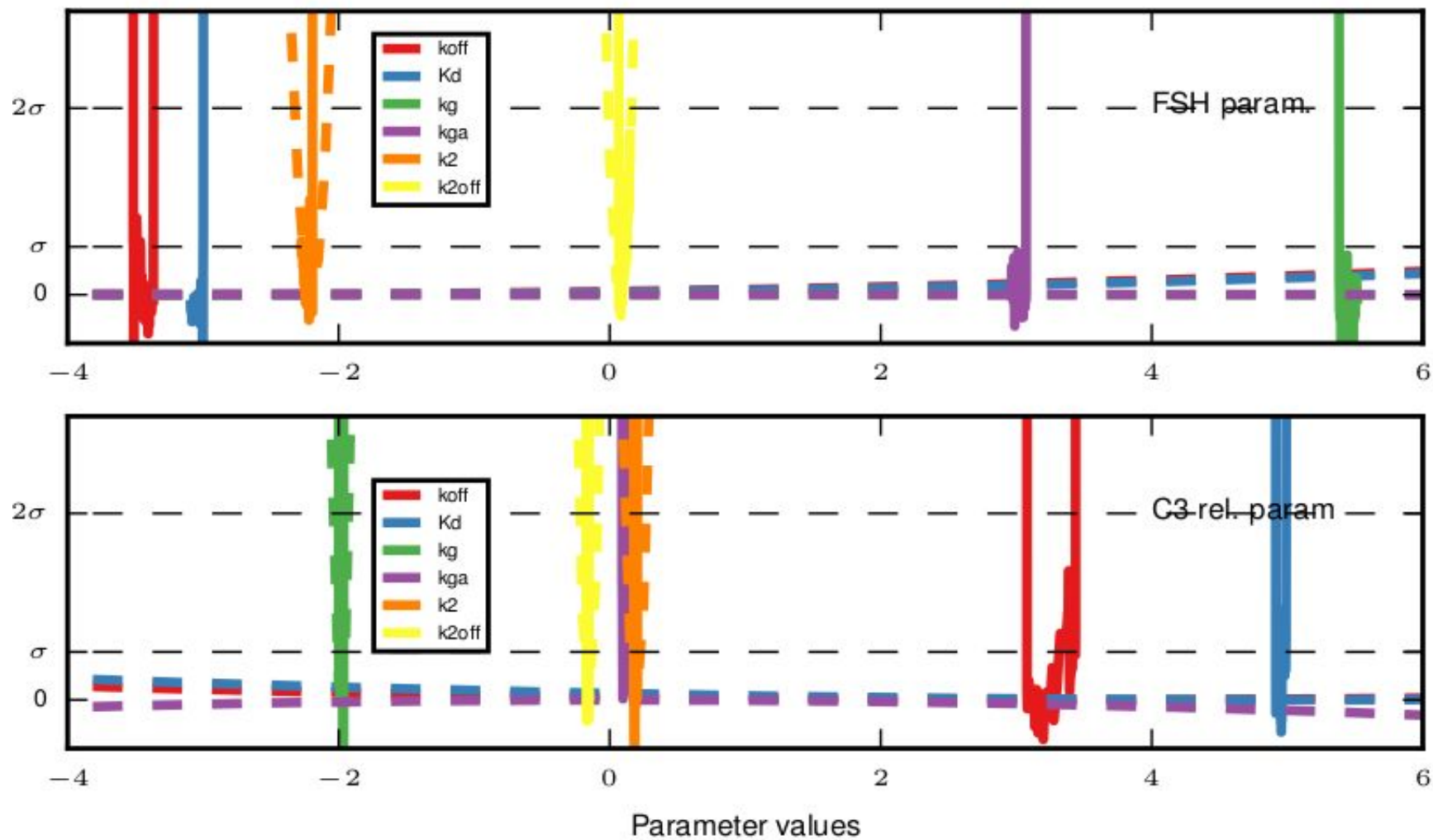


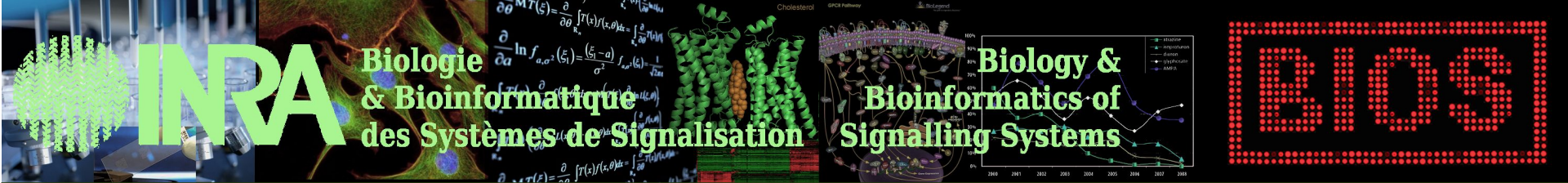
Résultats : paramètres cinétiques ligand-dépendant





Résultats : paramètres cinétiques ligand-dépendant





**INRA**

**Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation**

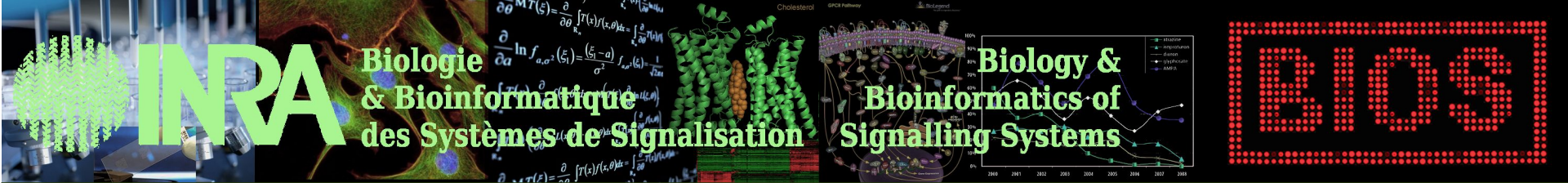
**Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems**

**BOS**

Les choses ne sont pas si simples...

Expériences

Tout commence par une série  
d'expériences...



Les choses ne sont pas si simples...

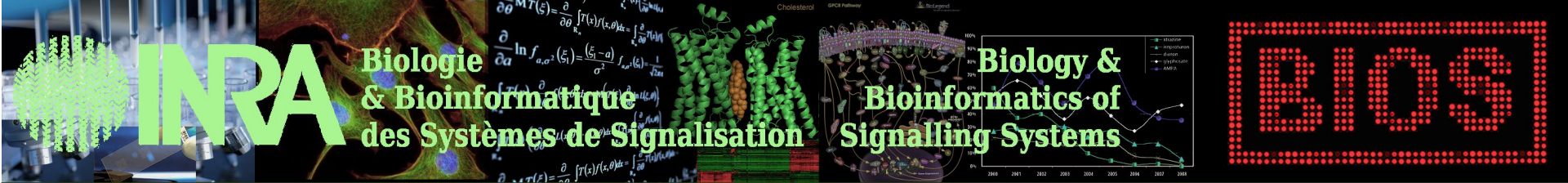
## Expériences

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

Modèle topologique 1

Tout commence par une série d'expériences...

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

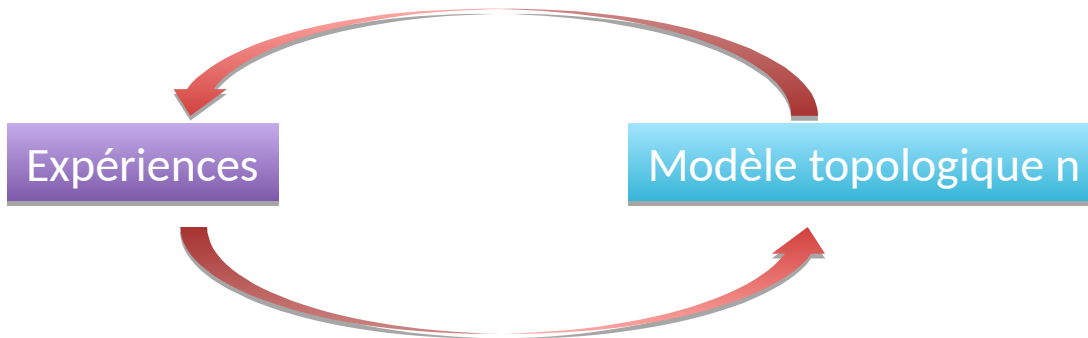
The logo for INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) is displayed in large, bold, green letters.

Biologie  
& Bioinformatique  
des Systèmes de Signalisation

Biology &  
Bioinformatics of  
Signalling Systems

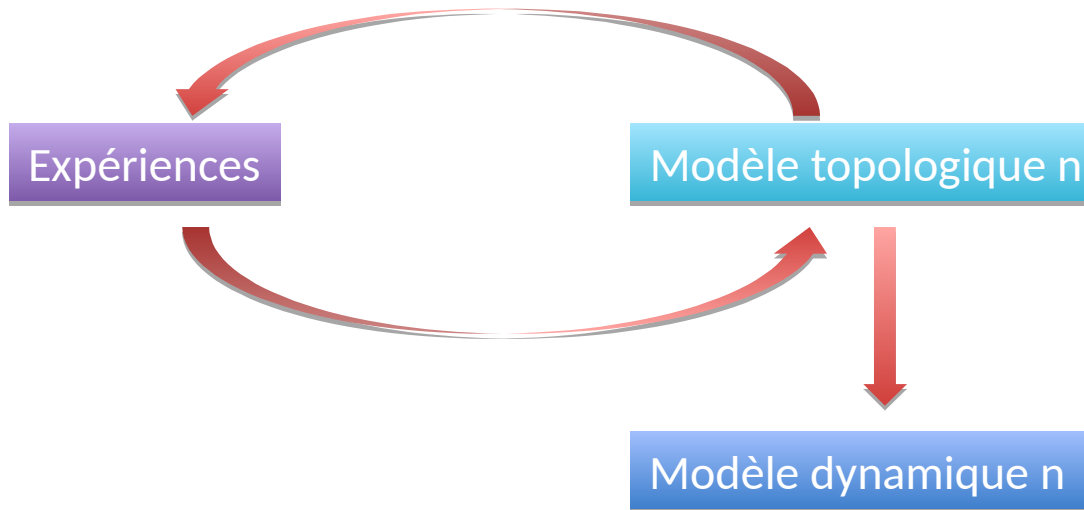


Les choses ne sont pas si simples...



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

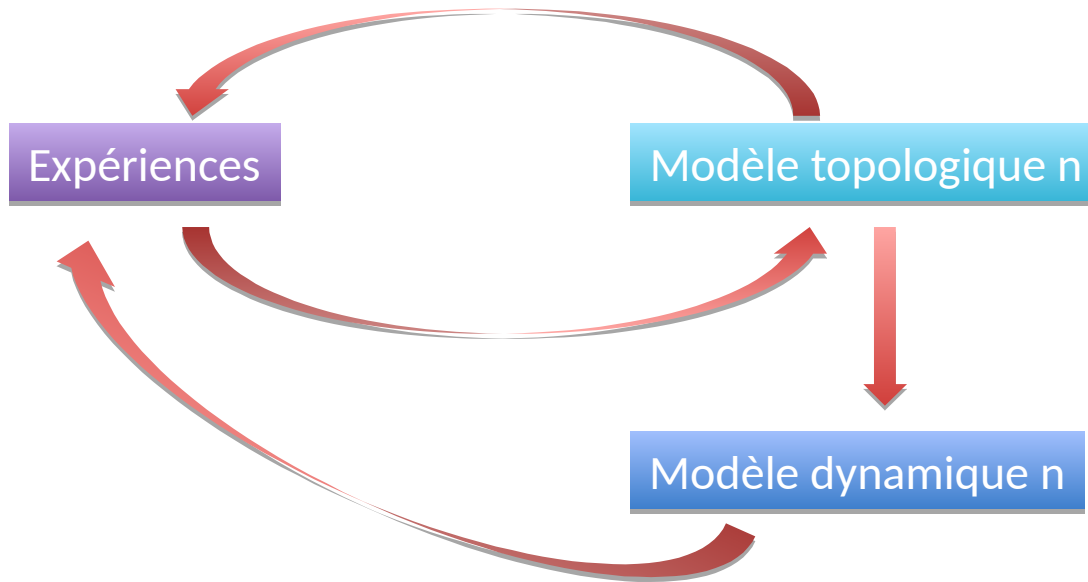
Les choses ne sont pas si simples...



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

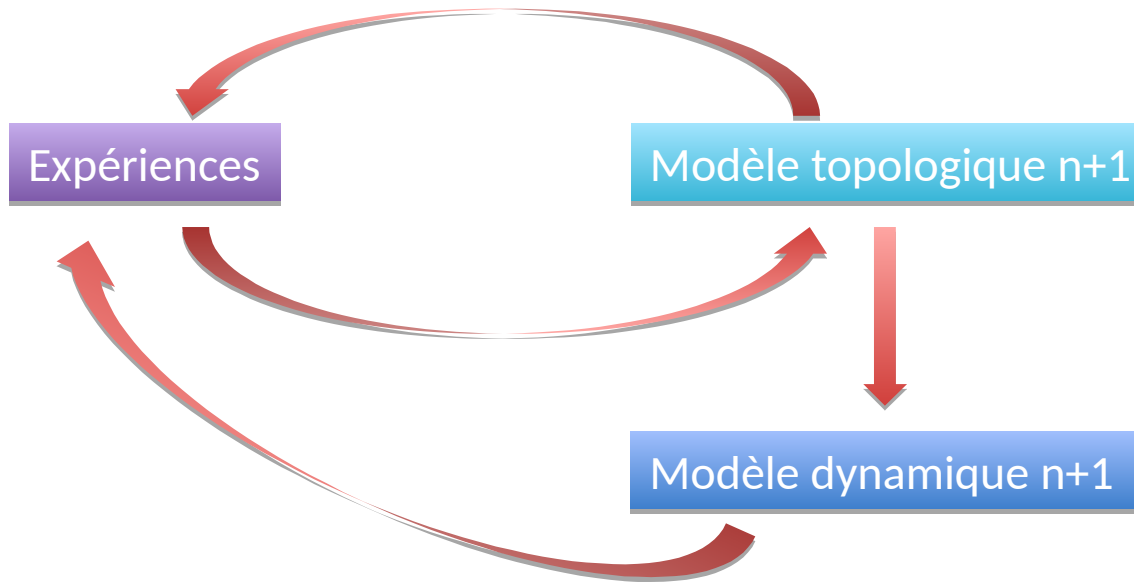


Les choses ne sont pas si simples...



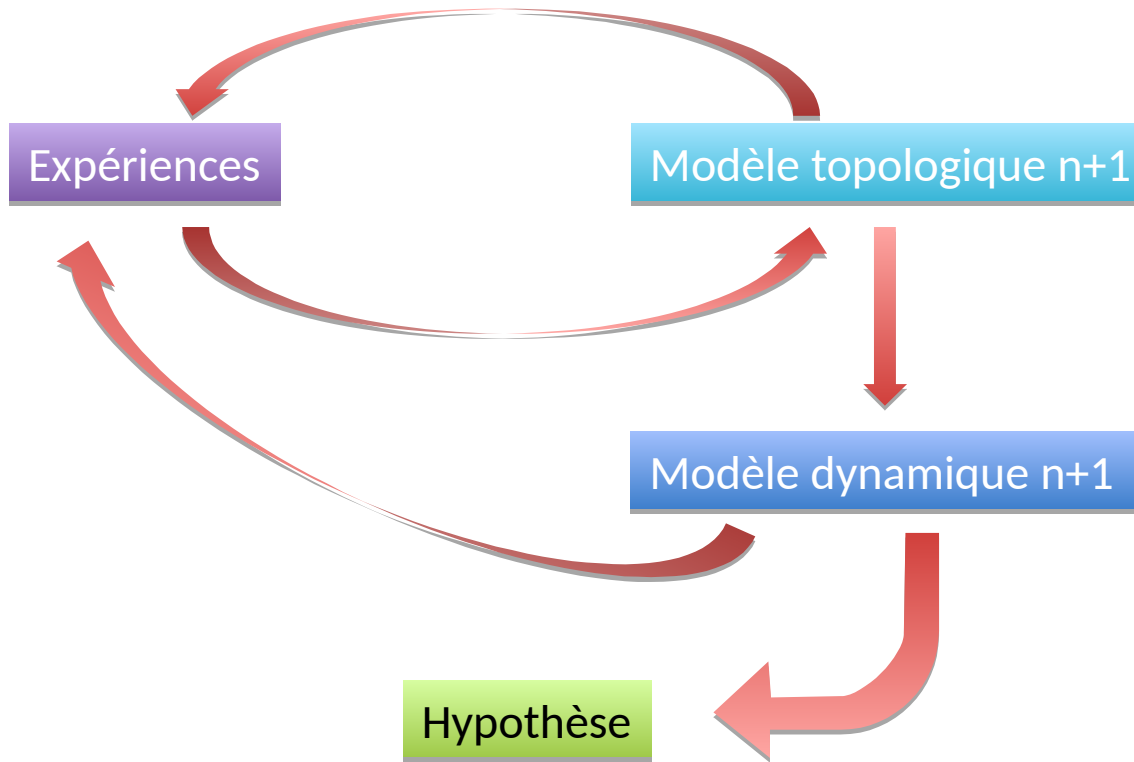
On vérifie que le modèle dynamique explique les résultats expérimentaux

Les choses ne sont pas si simples...



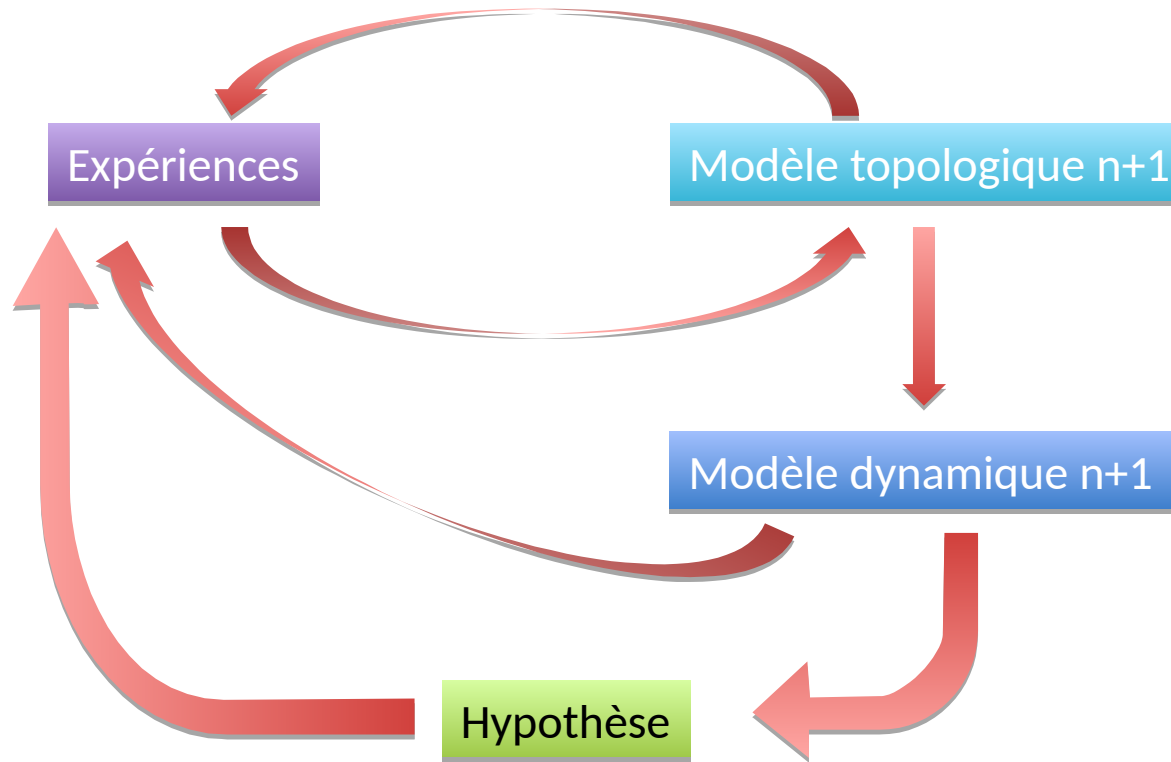
Si la réponse est non, on modifie le modèle topologique et le modèle dynamique

Les choses ne sont pas si simples...



On peut maintenant faire des hypothèses sur le fonctionnement du réseau

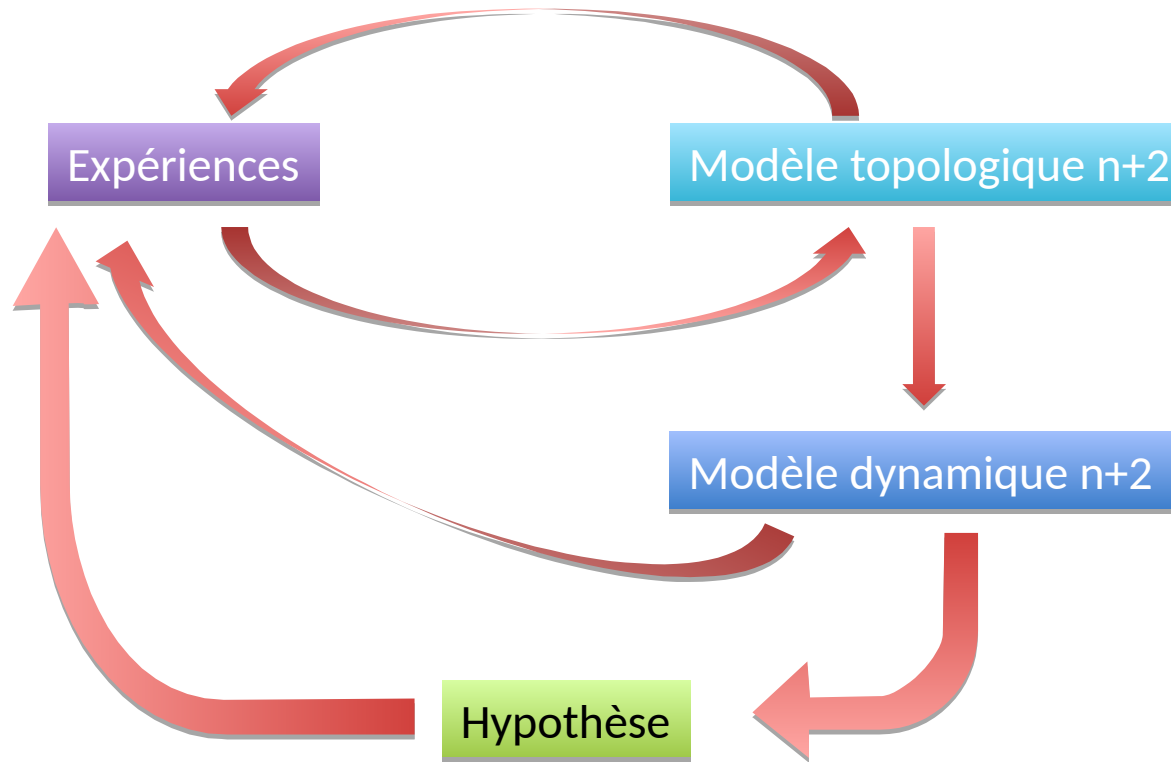
Les choses ne sont pas si simples...



Puis on la valide expérimentalement

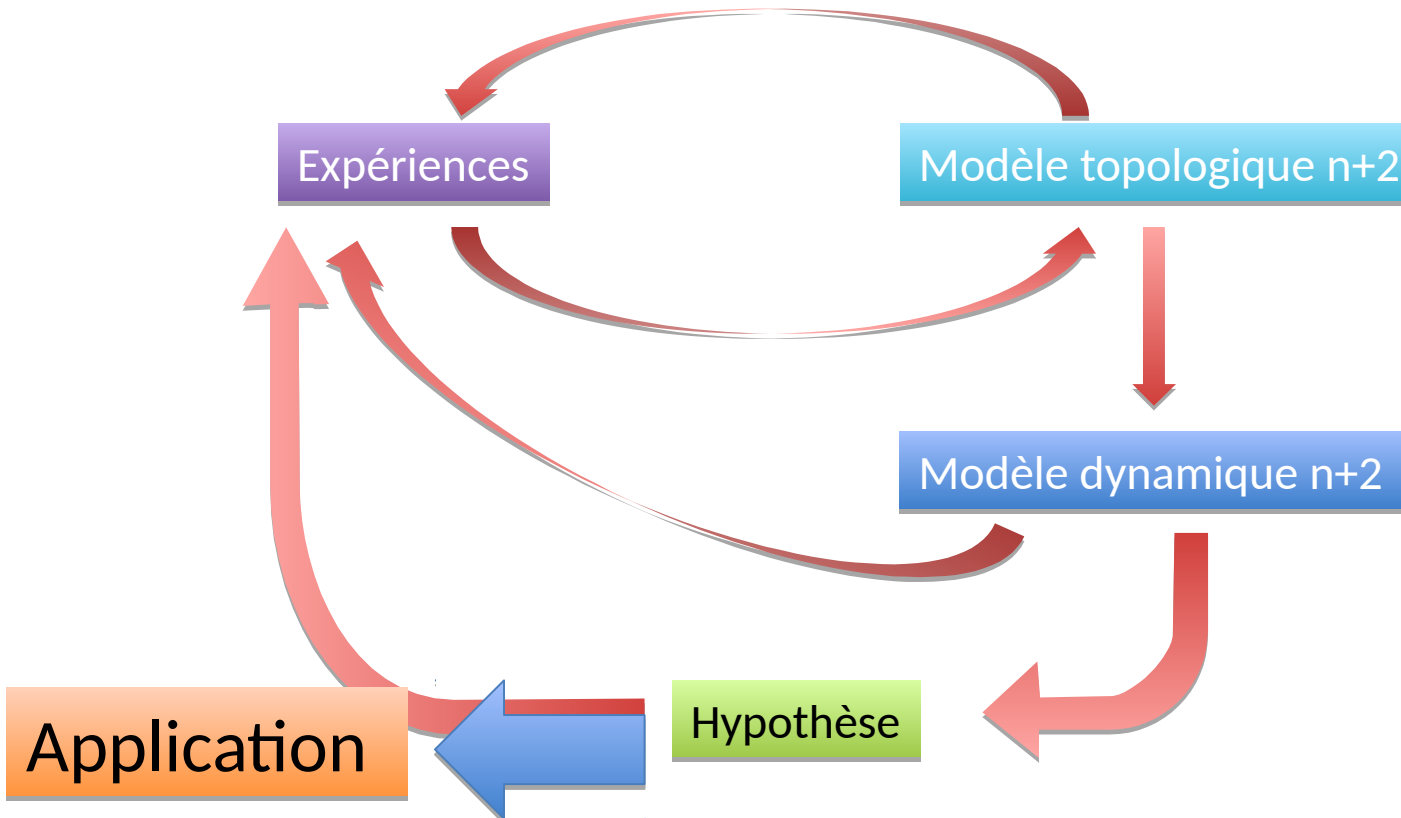


Les choses ne sont pas si simples...



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)