

Réduction de modèles de voies de signalisation intracellulaire

Delphin SÉNIZERGUES

juin 2013

Table des matières

1	Introduction	2
2	Système différentiel et réduction	2
3	Le langage Kappa	4
3.1	Présentation graphique des objets manipulés	4
3.2	Motifs, mixtures, espèces	5
3.3	Règles, applications et raffinements	9
3.4	Raffinements de règles	11
3.4.1	Raffinement à gauche	11
3.4.2	Raffinement à droite	11
4	Système différentiel concret	14
5	Fragments et réduction du système	15
5.1	Fragments, définition	16
5.2	Construction de ψ	18
5.3	Propriétés des fragments	18
5.4	Réduction du modèle complet	22
5.4.1	Reformulation	22
5.4.2	Preuve de la réduction	23
6	Conclusion	28

1 Introduction

Les réactions chimiques qui ont lieu au sein d'organismes vivants peuvent parfois faire intervenir de très nombreuses protéines qui interagissent de telle façon qu'il est difficile de calculer la dynamique globale du système et même d'explicitier toutes les réactions possibles entre toutes les espèces déjà nombreuses. Une manière de contourner ce problème a été de se rendre compte que la plupart des protéines se décomposent en sous-structures clairement identifiables, appelées *domains*, et que ces derniers sont en quantité relativement réduite. Une protéine peut donc être décrite comme un assemblage de ces constituants plus gros, plutôt que directement un assemblage d'atomes.

Cette représentation des protéines va permettre de décrire des interactions entre les domaines directement plutôt qu'entre des protéines entières, ce qui permet de définir d'un seul coup toute une classe de réactions pour les protéines qui présentent une structure particulière. C'est l'idée principale de la modélisation par règles.

Le langage Kappa que nous utiliserons dans la suite est un langage de réécriture de graphes qui permet de formaliser cette idée de règles. Dans ce langage, on fait intervenir des *agents* qui possèdent des *sites* qui peuvent avoir un état interne (par exemple être phosphorylé ou non) et un état de liaison (libre ou lié à un autre site).

Les buts de ce mémoire sont d'abord de présenter le langage Kappa, puis de montrer comment à partir de la composition et des concentrations de départ d'espèces en solution et d'une description des réactions en termes de règles, on peut obtenir un système différentiel mettant en jeu les concentrations des espèces susceptibles d'apparaître. Enfin on montrera comment à l'aide d'un changement de variables linéaire adapté on peut obtenir un système différentiel plus petit dont la solution est exactement la projection du système de départ.

2 Système différentiel et réduction

Avant toute chose nous allons définir ce que nous voulons obtenir dans la suite : c'est-à-dire ce qu'est un système différentiel autonome et une réduction de ce système.

Soit \mathcal{V} un ensemble fini. Ce sera notre ensemble d'espèces chimiques.

Considérons l'ensemble des fonctions de \mathcal{V} dans \mathbb{R} . C'est un espace vectoriel normé (muni de la norme infinie).

Pour U un sous-ensemble de $\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$, on pose : $\|U\| = \sup_{\rho \in U} \|\rho\|$

L'ensemble $\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$ est appelé l'ensemble des états. Pour $\rho \in \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$, $\rho(X)$ représente la concentration en espèce X .

On note $\rho \geq 0$ si $\forall X \in \mathcal{V}, \rho(X) \geq 0$.

Définition 1

Si on considère un autre ensemble fini \mathcal{V}' , et une application linéaire ψ de $\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}$ dans $\mathcal{V}' \rightarrow \mathbb{R}$, on dit que ψ est :

- positive si pour tout $\rho \geq 0$, $\psi(\rho) \geq 0$
- expansive si pour tout sous ensemble U de $\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$, $\|\psi(U)\| < \infty \implies \|U\| < \infty$

Définition 2

Un système différentiel sur un ensemble d'espèces \mathcal{V} est une application C^1 , \mathbb{F} de $\mathbb{R}^{\mathcal{V}}$ dans $\mathbb{R}^{\mathcal{V}}$.

Par le théorème de Cauchy-Lipschitz, pour tout état ρ_0 il existe un intervalle $[0, T[$ maximal et une unique fonction f_{ρ_0} tels que $f_{\rho_0}(0) = \rho_0$ et $f'_{\rho_0} = \mathbb{F} \circ f_{\rho_0}$ sur $[0, T[$.

On peut noter que dans le système que nous étudierons, \mathbb{F} est donné par la loi d'action de masse et donc toute contribution négative à $\mathbb{F}(\rho(X))$ est de la forme $-k \cdot \rho(X) \cdot \dots$ et donc $\rho(X) = 0$ alors $\mathbb{F}(\rho(X)) \geq 0$ et donc $\rho(X)$ n'atteint jamais des quantités négatives.

Définition 3

Une réduction d'un système différentiel \mathbb{F} sur \mathcal{V} est la donnée de :

- $\mathcal{V}^\#$ un ensemble fini,
- ψ une application linéaire de $\mathbb{R}^{\mathcal{V}}$ dans $\mathbb{R}^{\mathcal{V}^\#}$, positive et expansive,
- $\mathbb{F}^\#$ un système différentiel sur $\mathcal{V}^\#$,

tels qu'on ait $\mathbb{F}^\# \circ \psi = \psi \circ \mathbb{F}$

$$\begin{array}{ccc} \mathbb{R}^{\mathcal{V}} & \xrightarrow{\mathbb{F}} & \mathbb{R}^{\mathcal{V}} \\ \psi \downarrow & & \downarrow \psi \\ \mathbb{R}^{\mathcal{V}^\#} & \xrightarrow{\mathbb{F}^\#} & \mathbb{R}^{\mathcal{V}^\#} \end{array}$$

Théorème 4

Si pour $\xi_0 \in \mathbb{R}^{\mathcal{V}^\#}$, on note $f_{\xi_0}^\#$ l'unique solution de $\mathbb{F}^\#$ telle que $f_{\xi_0}^\#(0) = \xi_0$ et $T^\#$ son temps d'existence, alors on a, pour $\xi_0 = \psi(\rho_0)$:

$$T = T^\# \text{ et } f_{\psi(\rho_0)}^\# = \psi \circ f_{\rho_0}.$$

Démonstration : Pour que ces deux fonctions soient égales sur leur ensemble commun de définition, il suffit de montrer que $\psi \circ f_{\rho_0}$ est une solution de $\mathbb{F}^\#$ qui vaut $\psi(\rho_0)$ en 0.

C'est le cas car :

$$(\psi \circ f_{\rho_0})'(t) = \psi(f'_{\rho_0}(t)) = \psi \circ \mathbb{F} \circ f_{\rho_0}(t) = \mathbb{F}^\#(\psi \circ f_{\rho_0}(t))$$

Comme f_{ρ_0} est définie sur T cela montre $T \leq T^\#$. Mais comme on a demandé que ψ soit expansive, si T est fini alors $\|f_{\rho_0}(t)\|$ diverge en T d'où $\|f_{\rho_0}([0, t])\| = \infty$ et par expansivité $\|\psi \circ f_{\rho_0}([0, t])\| = \infty$ donc $f_{\psi(\rho_0)}^\#$ explose en temps fini avant T . Finalement $T = T^\#$. ■

Cette notion de réduction d'un système différentiel est assez forte puisque qu'elle nous assure que les quantités calculées sont exactement les mêmes en passant par le système réduit ou par le système total, et que le temps de vie du système est préservé.

On peut remarquer aussi que les solutions $f_{\psi(\rho_0)}^\#$ du système réduit sont positives si les f_{ρ_0} sont positives, dû à la positivité de ψ . Cela permettra de calculer la dynamique du système sans approximation sur une quantité plus réduite de variables.

En fait parfois, le système différentiel de départ obtenu sera même trop gros pour être généré, et seul le système réduit présentera un nombre assez restreint de variables pour être écrit (et donc avoir une chance d'être intégré).

3 Le langage Kappa

3.1 Présentation graphique des objets manipulés

Introduisons maintenant le langage Kappa. Comme dit dans l'introduction, celui-ci permet de modéliser des protéines en utilisant un niveau de granularité intermédiaire entre l'acide aminé et la protéine : les *agents*. Ceux-ci possèdent des *sites* qui peuvent être liés les uns aux autres et avoir des *états internes*. Les protéines sont donc représentées par une association des différents agents liés par leurs sites. Cette représentation mène à une représentation naturelle sous forme de *graphe à sites* où les sommets sont des agents et les arêtes peuvent relier les sites appartenant aux agents. Les liens entre agents représentent les liaisons chimiques entre les sites.

Ici les agents modéliseront plutôt des petites protéines qui peuvent s'assembler pour en donner de plus grandes. Les sites correspondent aux domaines décrits dans l'introduction.

Exemple : : si on s'intéresse à des agents de types A et B possédant respectivement deux et trois sites (distinguables). Une espèce chimique construite à partir de ces deux agents ressemble à la figure ci-dessous. Ici tous les sites présents sur les agents sont représentés, et les liaisons apparaissent entre les sites.

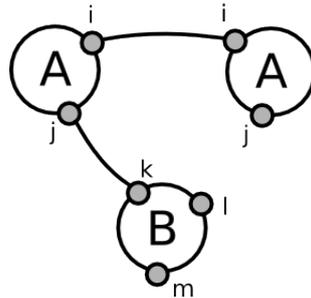


FIGURE 1 – Exemple d'espèce

Pour généraliser la notion de réaction nous allons avoir besoin de représenter des structures entre agents un peu plus générales : des *motifs*. L'idée est que dans les motifs contrairement aux espèces, l'information n'est que partielle, on ne connaît pas l'état de tous les sites : les sites dont l'état est connu sont représentés, les autres sont omis.

C'est grâce à cette représentation que l'on peut introduire les *règles*. Ici les règles vont expliciter la façon générale dont se transforment certaines formations d'agents

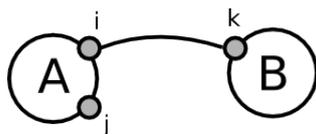


FIGURE 2 – Un motif

lorsqu'elles sont en présence : destruction de liens, d'agents, création de liens, d'agents, changement d'état interne de sites... La règle s'appliquera alors à toutes les protéines qui présentent une région qui correspond à celle décrite dans la règle. Une règle donne en fait une façon de reconnaître dans quels cas on doit l'appliquer ainsi que la façon de transformer la région décrite. Dans les faits une règle ne va spécifier que les conditions nécessaire à son application : l'idée est de ne pas écrire ce qui n'importe pas, par exemple, pas besoin de spécifier tous les états des sites d'un agent s'ils n'ont pas d'importance dans ce processus.

Exemple : La règle suivante s'applique indépendamment de l'état du site j de l'agent de type A , du site k de l'agent de type B et de l'agent lié à l'agent de type B au site m . Les deux réactions représentées ensuite correspondent à une application de la règle.

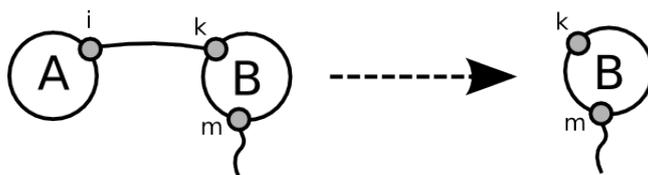
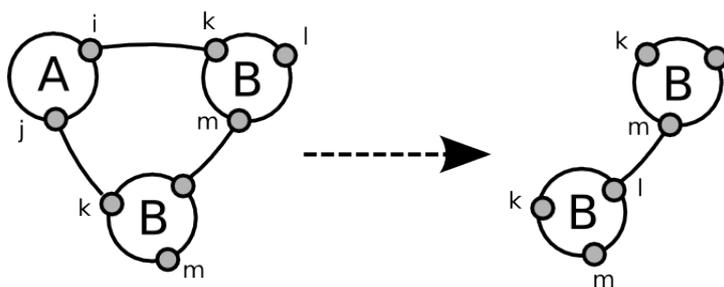


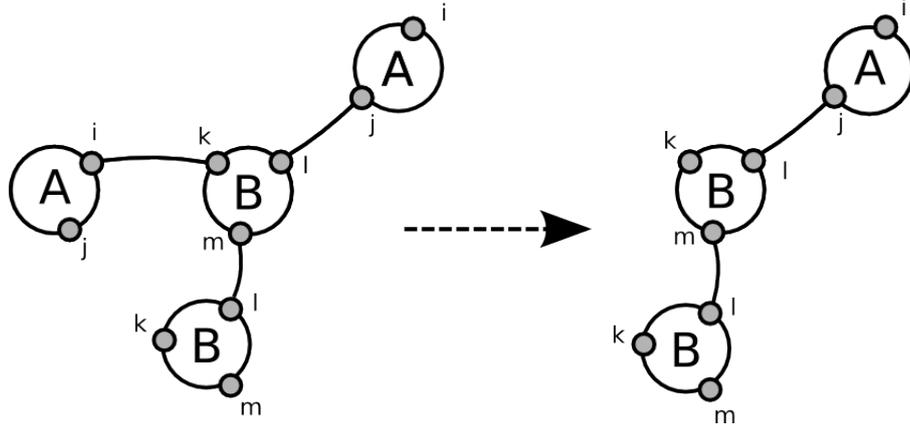
FIGURE 3 – Règle 1



Les règles sont associées à des constantes de réactions, qui décrivent la vitesse à laquelle l'interaction se fait, c'est-à-dire au niveau microscopique, la probabilité de l'interaction.

3.2 Motifs, mixtures, espèces

Tout d'abord on se donne (Ag, Sts, Σ) , où Ag est l'ensemble (fini) des types d'agents considérés, Sts l'ensemble des sites appartenant aux différents agents, et Σ est une



application de $Ag \rightarrow \mathcal{P}(Sts)$ qui à chaque type d'agent associe l'ensemble de ses sites. On demandera que $\Sigma(A) \cap \Sigma(B) = \emptyset$ si $A \neq B$ afin que chaque site ne puisse appartenir qu'à un seul type d'agent.

On introduit aussi $Ext = \{-\} \cup \{(A, i), A \in Ag, i \in \Sigma(A)\}$.

Ext permettra de représenter une information partielle sur l'état de liaison des sites. Le $-$ appelé *wildcard*, représente un lien avec un agent de n'importe quel type, sur n'importe quel site ; les (A, i) , appelés semi-liens, permettent de représenter un lien avec un agent de type A , sur un site i .

On ne représentera pas ici les états internes des sites pour alléger les écritures mais toutes les définitions peuvent être aisément adaptées afin de les prendre en compte.

Définition 5

Un motif P associé à (Ag, Sts, Σ) est un 4-uplet $(\mathcal{A}, type, \mathcal{S}, \mathcal{L})$ où :

- \mathcal{A} est un ensemble,
- $type$ est une fonction de $\mathcal{A} \rightarrow Ag$,
- $\mathcal{S} \subseteq \{(n, i), n \in \mathcal{A}, i \in \Sigma(type(n))\}$,
- $\mathcal{L} \subseteq (\mathcal{S} \cup Ext)^2 - (Ext)^2$ une relation symétrique et irréflexive.

On demande de plus que si $x \in \mathcal{S}$ alors $((x, y) \in \mathcal{L} \text{ et } (x, z) \in \mathcal{L}) \implies y = z$.

Ici \mathcal{A} est l'ensemble des agents présents, la fonction $type$ associe à chaque agent son type. \mathcal{S} est l'ensemble des sites appartenant aux différents agents représentés dans le graphe. Dans la suite on appellera *interface* d'un agent n dans un motif P l'ensemble des sites (n, i) qui apparaissent dans \mathcal{S} .

\mathcal{L} est l'ensemble des liaisons entre les sites présents dans le graphe. On peut remarquer qu'on n'autorise chaque site à n'être relié qu'à au plus un autre site, et qu'il ne peut pas être lié à lui-même. Un site dans \mathcal{S} qui n'est pas le domaine de la relation \mathcal{L} (c'est-à-dire lié à aucun autre site), est appelé *site libre*.

Définition 6

Une mixture est un motif $(\mathcal{A}, type, \mathcal{S}, \mathcal{L})$ pour lequel :

- $\mathcal{S} = \{(n, i), n \in \mathcal{A}, i \in \Sigma(\text{type}(n))\}$
- $\mathcal{L} \subseteq \mathcal{S} \times \mathcal{S}$

Une mixture est un motif dans lequel tous les sites des agents apparaissent, et l'état de liaison de chacun d'eux est connu.

On peut ensuite définir la notion de plongement qui va être centrale dans la définition de règle et d'applications de règles. Si n est un agent d'un motif P et $\text{type}(n) = A$, on pose :

$$- \leq (A, i) \leq (n, i)$$

Cela nous permet de comparer la précision des informations sur l'état de liaison d'un site.

Définition 7

Un plongement ϕ d'un motif $\mathcal{G} = (\mathcal{A}_{\mathcal{G}}, \text{type}_{\mathcal{G}}, \mathcal{S}_{\mathcal{G}}, \mathcal{L}_{\mathcal{G}})$ dans un motif $\mathcal{H} = (\mathcal{A}_{\mathcal{H}}, \text{type}_{\mathcal{H}}, \mathcal{S}_{\mathcal{H}}, \mathcal{L}_{\mathcal{H}})$ est une application injective de $\mathcal{A}_{\mathcal{G}}$ dans $\mathcal{A}_{\mathcal{H}}$ telle que :

1. $\text{type}_{\mathcal{G}}(\phi(n)) = \text{type}_{\mathcal{H}}(n)$, pour tout $n \in \mathcal{A}_{\mathcal{G}}$
2. si $(n, i) \in \mathcal{S}_{\mathcal{G}}$ alors $(\phi(n), i) \in \mathcal{S}_{\mathcal{H}}$
3. si $((n, i), x) \in \mathcal{L}_{\mathcal{G}}$ alors il existe y tel que $((\phi(n), i), y) \in \mathcal{L}_{\mathcal{H}}$, et $\hat{\phi}(x) \leq y$, où $\hat{\phi}(x) = x$ si $x \in \text{Ext}$, $(\phi(m), j)$ si $x = (m, j)$
4. si $(n, i) \in \mathcal{S}_{\mathcal{G}}$: s'il n'existe aucun x tel que $((n, i), x) \in \mathcal{L}_{\mathcal{G}}$ alors il n'existe aucun y tel que $((\phi(n), i), y) \in \mathcal{L}_{\mathcal{H}}$

La notion de plongement va nous permettre de définir la façon de reconnaître un motif dans une mixture afin de lui appliquer une règle. Les conditions 1, 2 et 3 assurent que l'image de chaque agent est un agent du même type, que tous les sites qui apparaissent dans \mathcal{G} apparaissent dans \mathcal{H} et que leur état de liaison est compatible. La condition 4 assure que la propriété "être un site libre" est aussi conservée.

On dira qu'un plongement est un isomorphisme s'il admet un inverse. En fait, appliquer un isomorphisme revient ici à un renommer les agents. Dans la suite, plusieurs notions seront définies "à isomorphisme près".

On peut introduire dans ces graphes une notion de connexité. Les composantes connexes d'un motif sont les classes d'équivalence pour la relation : $n \sim m$ ssi $\exists i, j$ tels que $((n, i), (m, j)) \in \mathcal{L}$. Un motif est dit connexe, s'il ne possède qu'une seule composante connexe. Une mixture connexe est appelée *espèce*.

Si P et P' sont deux motifs tels que \mathcal{A}_P et $\mathcal{A}_{P'}$ sont disjoints, on définit $P, P' = (\mathcal{A}_P \cup \mathcal{A}_{P'}, \text{type}_P \cup \text{type}_{P'}, \mathcal{S}_P \cup \mathcal{S}_{P'}, \mathcal{L}_P \cup \mathcal{L}_{P'})$. On peut vérifier que P, P' est bien un motif. Dans la suite lorsqu'on écrira P, P' on supposera toujours \mathcal{A}_P et $\mathcal{A}_{P'}$ disjoints.

On remarque qu'en décomposant selon les composantes connexes on peut toujours écrire $P = P_1, \dots, P_n$ avec P_i connexe pour tout $i \in \{1, \dots, n\}$. Dans le cas où P est une mixture, les P_i sont des espèces.

Lemme 8

Un plongement d'un motif connexe C dans un motif Z est déterminé par l'image

d'un seul agent : si $\phi, \phi' \in [C, Z]$ et $\phi(n) = \phi'(n)$ alors $\phi = \phi'$.

Démonstration : Par récurrence sur la longueur minimale d'une chaîne de sites reliant un agent m à l'agent n . ■

On aura besoin de la notion d'épimorphisme.

Définition 9

On dit que $\psi \in [Z, X]$ est un épimorphisme si pour tout $Z', \phi \in [X, Z'], \phi' \in [X, Z']$, $\phi\psi = \phi'\psi$ implique $\phi = \phi'$.

Lemme 10

Les plongements d'un motif non-vide dans un motif connexe sont des épimorphismes : si C est un motif connexe non vide, $\psi \in [Z, C]$ est un épimorphisme ssi Z est non vide.

Démonstration : Si $\phi\psi = \phi'\psi$ alors si $Z \neq \emptyset$, soit $n \in \mathcal{A}_Z$, $\phi(\psi(n)) = \phi'(\psi(n))$ alors par le lemme précédent, $\phi = \phi'$. Réciproquement, si Z est vide, comme C est non-vidé on peut trouver Z' et $\phi_1 \neq \phi_2 \in [C, Z']$ et comme on a $\phi_1\psi = \phi_2\psi$, ψ n'est pas un épimorphisme. ■

Corollaire 11

$\phi \in [Z, Z']$ est un épimorphisme ssi l'image de Z intersecte toutes les composantes de Z' .

Démonstration : En appliquant une généralisation du lemme précédent : $\psi \in [Z', Z'']$ est uniquement déterminé par l'image d'un agent dans chaque composante connexe. D'où si $\psi_1\phi = \psi_2\phi$ et que l'image de ϕ rencontre toutes les composantes connexes, on a $\psi_1 = \psi_2$. Inversement, si $Z' = Z'_1, Z'_2$ et que Z'_2 est disjoint de l'image de ϕ alors on construit $Z'' = Z'_1, Z'_2, Z'_3$ où Z'_3 est isomorphe à Z'_2 . Soit ψ_1 l'identité de Z' dans Z'' , ψ_2 l'identité sur Z'_1 et qui envoie Z'_2 sur Z'_3 par l'isomorphisme cité précédemment. Alors on a bien $\psi_1\phi = \psi_2\phi$ et $\psi_1 \neq \psi_2$. ■

Définition 12

Un plongement $\phi \in [X, Z]$ est un épimorphisme droit si $X = X_1, \dots, X_n$, $Z = Z_1, \dots, Z_n$ sont les décompositions en composantes connexes de Z et X et que $\phi = \bigcup_{i=1}^n \phi_i$ où $\forall i, \phi_i \in [X_i, Z_i]$. Les épimorphismes droits sont les épimorphismes qui conservent le nombre de composantes connexes.

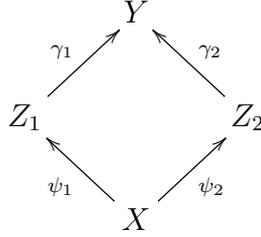
Démonstration : Les épimorphismes droits sont des épimorphismes par le corollaire précédent (ils intersectent toutes les composantes du motif d'arrivée) et ils conservent le nombre de composantes. Inversement, un épimorphisme en général peut faire fusionner deux composantes et induit une surjection s de $\{1, n\}$ dans $\{1, n\}$ en posant $s(i) = j$ si $\phi(X_i) \subseteq Z_j$. Comme le nombre de composantes est conservé, s est une bijection, et quitte à renommer les composantes, on voit que ϕ est un épimorphisme droit. ■

Nous allons maintenant voir une notion qui va être très utile pour montrer que notre réduction est correcte. Deux motifs peuvent se recouvrir de plusieurs façons et

cette notion permet de spécifier exactement comment deux motifs peuvent être "collés" ensemble.

Définition 13

Un chevauchement entre deux motifs Z_1, Z_2 est la donnée de $X, \psi_1, \psi_2, \gamma_1, \gamma_2, Y$ avec $\psi_i \in [X, Z_i]$ et $\gamma_i \in [Z_i, Y]$, tels que $\gamma_1\psi_1 = \gamma_2\psi_2$ de telle sorte que le diagramme commutatif suivant soit un à la fois un pullback et un idem pushout.



X s'identifie par ψ_1 et ψ_2 à une partie commune entre Z_1 et Z_2 , tandis que Y, γ_1, γ_2 indiquent comment coller les deux motifs ensemble. Le fait que le diagramme commute exprime que les régions identifiées à X dans Z_1 et Z_2 se retrouvent bien fusionnées dans Y . Le triplet (X, ψ_1, ψ_2) est appelé un *span*, le triplet (Y, γ_1, γ_2) un *co-span*.

Si (Y, γ_1, γ_2) est un co-span, il existe toujours un span (X, ψ_1, ψ_2) qui fait commuter le diagramme. En fait on peut en choisir un canonique, c'est-à-dire que pour tout autre solution (X', ψ'_1, ψ'_2) il existe un unique $\psi \in [X', X]$, tel que $\psi'_1 = \psi_1\psi$, $\psi'_2 = \psi_2\psi$. On l'appelle pullback du co-span (Y, γ_1, γ_2) . Celui-ci est unique à unique isomorphisme près.

Si (X, ψ_1, ψ_2) est un span, et $(Y', \gamma'_1, \gamma'_2)$ un co-span compatible, il existe (Y, γ_1, γ_2) un co-span universellement compatible, c'est à dire que pour tout autre solution $(Y'', \gamma''_1, \gamma''_2)$ compatible avec le span, il existe un unique $\psi \in [Y, Y'']$ tel que $\gamma''_1 = \psi\gamma_1$ et $\gamma''_2 = \psi\gamma_2$. (Y, γ_1, γ_2) est appelé *relative pushout* du diagramme. Un *idem pushout* est le cas où $(Y', \gamma'_1, \gamma'_2)$ est son propre relative pushout.

Dans la suite, on ne parlera de chevauchement que dans le cas où $X \neq \emptyset$. Comme un chevauchement est défini à unique isomorphisme près (de X et de Y), afin de compter les chevauchements on se donne un représentant dans chaque classe d'isomorphismes.

3.3 Règles, applications et raffinements

Les règles de Kappa agissent de la façon suivante, sur un motif donné :

- des liens sont supprimés,
- des agents avec interface maximale sont créés,
- des agents ne présentant que des sites libres sont supprimés,
- des liens "internes" sont créés entre les sites (pas de liens extérieurs).

Définition 14

Une règle $r = (\mathcal{L}, \mathcal{R}, D, \alpha)$ est la donnée de \mathcal{L}, \mathcal{R} des motifs, $D \subseteq \mathcal{A}_L$ un ensemble d'agents et d'une application $\alpha : D \rightarrow \mathcal{A}_R$ telle que :

1. pour tout $n \in D$, $type_{\mathcal{R}}(\alpha(n)) = type_{\mathcal{L}}(n)$

2. pour tout $n \in D$, $(n, i) \in \mathcal{S}_L$ ssi $(\alpha(n), i) \in \mathcal{S}_R$
3. pour tout $m \in (\mathcal{A}_R - \text{Im}(\alpha))$, $(m, i) \in \mathcal{S}_R$, $\forall i \in \Sigma(\text{type}_{\mathcal{R}}(m))$
4. si $((n, i), x) \in \mathcal{L}_R$ et $x \in \text{Ext}$ alors $\exists m$ tel que $\alpha(m) = n$ et $((m, i), x) \in \mathcal{L}_L$

D représente l'ensemble des agents qui sont conservés par la règle. Par la propriété 2, une règle conserve l'interface d'un agent si celui-ci est lui-même conservé. La propriété 3 assure que les agents créés ont une interface maximale et la 4 que les liens créés par la règle sont bien des liens internes.

On peut à partir de cette définition de règle, voir comment on peut appliquer une règle à un motif dans lequel on peut plonger \mathcal{L} . Nous aurons pour ça besoin des définitions suivantes.

Définition 15

Soit r une règle et e un plongement de L dans P un motif. Définissons :

- $\langle e, r \rangle_{Ag}^- = \{m \in \mathcal{A}_P, \exists n \in (\mathcal{A}_L - D), e(n) = m\}$
- $\langle e, r \rangle_{liens}^- = \{((n, i), x), (x, (n, i)) \in \mathcal{L}_P \text{ tels que } n \in \langle e, r \rangle_{Ag}^- \text{ ou alors } \exists m \in D, n = e(m), ((m, i), y) \in \mathcal{L}_L, \text{ et :}$
 $y \in \text{Ext} \text{ et } (\alpha(m), y) \notin \mathcal{L}_R$
 $\text{ou alors } y = (o, k) \text{ où } o \in D \text{ et } ((\alpha(m), i), (\alpha(o), k)) \notin \mathcal{L}_R\}$.

Ces ensembles sont respectivement les agents et les liens détruits par la règle r . On va ensuite construire les ensembles d'agents créés par la règle. On voudrait définir l'ensemble des agents créés comme $(\mathcal{A}_R - \text{im}(\alpha))$ mais comme on va en faire l'union avec l'ensemble des agents conservés par la règle, il faut s'assurer que ces deux ensembles sont disjoints. Soit X un ensemble en bijection ϕ avec $(\mathcal{A}_R - \text{im}(\alpha))$, disjoint de $(\mathcal{A}_P - \langle e, r \rangle_{Ag}^-)$.

On définit alors

$$\begin{cases} u(n) &= e(m) \text{ si } \alpha(m) = n \\ &= \phi(n) \text{ si } n \notin \text{im}(\alpha) \end{cases}$$

Définition 16

Soit r une règle et e un plongement L dans P un motif. Définissons :

- $\langle e, r, \phi \rangle_{Ag}^+ = X$
- $\langle e, r, \phi \rangle_{liens}^+ = \{((u(n), i), (u(m), j)) \in \mathcal{L}_R, (u(n) \in X) \text{ ou } (u(m) \in X) \text{ ou } (n = \alpha(n'), m = \alpha(m') \text{ et } ((n', i), (m', j)) \notin \mathcal{L}_L)\}$.

Les liens créés sont ceux qui lient les sites des agents créés, ainsi que ceux qui lient les agents conservés mais qui ne sont pas présents du côté gauche de la règle.

On peut ainsi définir le résultat de l'application de la règle r à un motif P .

Définition 17

Le résultat de l'application de r à P est le motif $P' = (\mathcal{A}_{P'}, \text{type}_{P'}, \mathcal{S}_{P'}, \mathcal{L}_{P'})$ où :

- $\mathcal{A}_{P'} = (\mathcal{A}_P - \langle e, r \rangle_{Ag}^-) \cup \langle e, r, \phi \rangle_{Ag}^+$
- $\begin{cases} type_{P'}(m) = type_P(m) & \text{si } m \in (\mathcal{A}_P - \langle e, r \rangle_{Ag}^-) \\ = type_R(\phi^{-1}(m)) & \text{si } m \in \langle e, r, \phi \rangle_{Ag}^+ \end{cases}$
- $\mathcal{S}_{P'} = \{(m, i), m \in (\mathcal{A}_P - \langle e, r \rangle_{Ag}^-), (m, i) \in \mathcal{S}_P\} \cup \{(m, i), m \in \langle e, r, \phi \rangle_{Ag}^+, i \in \Sigma(type_{P'}(m))\}$
- $\mathcal{L}_{P'} = (\mathcal{L}_P - \langle e, r \rangle_{liens}^-) \cup \langle e, r, \phi \rangle_{liens}^+$

On a en plus que l'application u définie plus haut nous donne un plongement de R dans P' . Résultat intéressant : l'application d'une règle à une mixture nous donne encore une mixture. En effet, les agents conservés gardent leur interface, et les agents créés viennent avec une interface maximale. De même tous les liens du motif obtenu proviennent soit d'un lien du motif initial, ou alors sont créés par la règle. Dans les deux cas ce sont nécessairement des liens internes.

3.4 Raffinements de règles

3.4.1 Raffinement à gauche

Définition 18

Fixons une règle $r = (L, R, D \subseteq L, \alpha)$, un motif P et un plongement e de L dans P . On définit le raffinement à gauche de la règle r , $(P, e)\{r\} = (P, P', D' \subseteq P, \beta)$ où :

- P' est le résultat de l'application de r à P selon e
- $D' = (\mathcal{A}_P - \langle e, r \rangle_{Ag}^-)$
- pour $m \in D'$, $\beta(m) = m$

Le raffinement à gauche d'une règle est une règle comme défini précédemment. Le raffinement à gauche d'une règle est simplement la réécriture d'une règle lorsqu'on grossit le motif de départ qui doit être reconnu par la règle.

3.4.2 Raffinement à droite

Définissons maintenant le raffinement à droite d'une règle. Le principe est le même dans le sens où on a déjà un motif P et un plongement u de R dans P , et on veut un motif P' tel que appliquer la règle r à P' donne P .

Soit Y un ensemble d'agents distincts de tous les agents présents dans L , R et P , et $\phi(\mathcal{A}_L - D) \rightarrow Y$ une bijection.

On pose

- $A_{P'} = (\mathcal{A}_P - u(\mathcal{A}_R - \alpha(D))) \cup Y$.
- $type_{P'}(m) = type_L(\phi^{-1}(m))$ si $m \in Y$, $type_{P'}(m) = type_P(m)$ sinon.

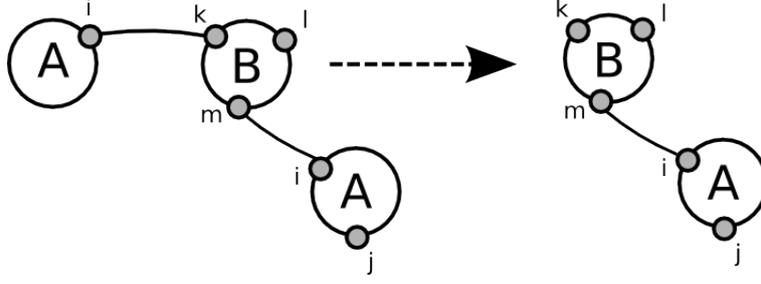


FIGURE 4 – Un raffinement à droite de la règle 1

- $\mathcal{S}_{P'} = \{(n, i) \mid n \in (\mathcal{A}_P - u(\mathcal{A}_R - \alpha(D))), (n, i) \in \mathcal{S}_P\} \cup \{(\phi(n), i) \mid n \in (\mathcal{A}_L - D), (n, i) \in \mathcal{S}_L\}$

On définit $e : \mathcal{A}_L \rightarrow \mathcal{A}_{P'}$

$$\begin{cases} e(m) &= u(\alpha(m)) \text{ si } m \in D \\ &= \phi(m) \text{ sinon} \end{cases}$$

On définit ensuite :

- $\mathcal{L}_1 = \{((e(n), i), x), (x, (e(n), i))), \text{ où } ((n, i), x) \in \mathcal{L}_L, n \in (\mathcal{A}_L - D)\}$
- $\mathcal{L}_2 = \{((n, i), (m, j)) \in \mathcal{L}_P, n, m \notin u(\mathcal{A}_R)\}$
- $\mathcal{L}_3 = \{((n, i), x), (x, (n, i)) \in \mathcal{L}_P, x \in Ext, n \notin u(\mathcal{A}_R)\}$
- $\mathcal{L}_4 = \{((n, i), x) \in \mathcal{L}_P \text{ tel que } \exists m \in D, n = u(\alpha(m)), ((m, i), y) \in \mathcal{L}_L, \text{ et } y \in Ext \text{ et } (\alpha(m), y) \in \mathcal{L}_R\}$
- $\mathcal{L}_5 = \{((n, i), x) \in \mathcal{L}_P \text{ tel que } \exists m \in D, n = u(\alpha(m)), ((m, i), y) \in \mathcal{L}_L, \text{ et } y = (o, k) \text{ où } o \in D \text{ et } ((\alpha(m), i), (\alpha(o), k)) \in \mathcal{L}_R\}$
- $\mathcal{L}_{P'} = \mathcal{L}_1 \cup \mathcal{L}_2 \cup \mathcal{L}_3 \cup \mathcal{L}_4 \cup \mathcal{L}_5$

On construit P' de façon à ce qu'appliquer la règle r selon e à P' nous rende P . Pour cela on met dans les liens de P' toutes les informations que nous apportent L et P sur ces liens.

Les liens de \mathcal{L}_1 sont les liens issus des agents de L qui sont supprimés par la règle. Ces liens sont nécessaires à l'application de la règle.

\mathcal{L}_2 et \mathcal{L}_3 contiennent tous les liens issus des agents de P qui ne sont pas affectés par la règle car ils n'apparaissent pas dans R , comme l'application la règle ne concerne pas ces agents, il est nécessaire que tous les liens présents à l'arrivée dans P soient présents dans P' .

\mathcal{L}_4 et \mathcal{L}_5 sont les liens de P qui sont conservés par l'application de la règle. De même il est nécessaire que tous ces liens soient représentés dans P' car ils ne sont pas affectés par la règle. On remarque que certains liens internes entre les agents de P correspondent par le plongement u à des liens externes dans R , la définition de \mathcal{L}_4 permet de prendre en compte ce phénomène pour vérifier si un lien de P a effectivement été conservé par la règle.

On peut voir que la solution du problème de départ (trouver un motif tel que l'application d'une règle à ce motif donne un autre motif donné) n'est pas unique : par exemple on peut compléter de façon totalement quelconque l'interface des agents dans P' qui sont supprimés par la règle, et le motif obtenu en appliquant la règle sera toujours le même. Cependant le motif P' que nous avons construit est plus universel puisqu'il vérifie la propriété suivante : si appliquer la règle r à un motif P'' donne P , alors P' se plonge dans P'' . Cela revient à dire que P' est le motif contenant le minimum d'information qui vérifie la propriété.

Définition 19

Fixons une règle $r = (L, R, D \subseteq L, \alpha)$, un motif P et un plongement u de R dans P . On définit le raffinement à droite de la règle r , $\{r\}(P, u) = (P', P, D' \subseteq P', \beta)$ où :

- P' est le motif défini précédemment
- $D' = (\mathcal{A}_P - u(\mathcal{A}_R - \alpha(D)))$
- pour $m \in D'$, $\beta(m) = m$

On peut vérifier que le motif P' obtenu correspond bien à ce que nous attendions et que e est un plongement de L dans P' , et que P' est le résultat de l'application de r selon e .

Définition 20

Soit r une règle et ϕ un épimorphisme droit dans $[L, M]$ où M est une mixture. Le couple (ϕ, r_ϕ) où $r_\phi = (M, \phi)\{r\}$ est appelé raffinement clos de r selon ϕ .

Proposition 21

Si $r' = \{r\}(Z, \gamma)$ est le raffinement à droite de r selon $\gamma \in [L, Z]$ et que γ est un épimorphisme, alors $\gamma' \in [L, L']$ le plongement de L dans L' produit par le raffinement de r est aussi un épimorphisme. Si de plus γ' préserve le nombre de composantes, tout raffinement clos de r' détermine de façon injective un raffinement clos de r .

Démonstration : Supposons que γ' n'est pas un épimorphisme. D'après le corollaire 11 l'image de γ' n'intersecte pas toutes les composantes de L' . Par la définition du raffinement à droite, tous les liens ayant une extrémité qui n'est pas dans l'image de γ' proviennent de liens de Z dont au moins une extrémité n'est pas dans l'image de γ . Les agents correspondants ne peuvent donc pas être liés à l'image de γ dans Z car cette liaison se transmettrait dans Z' . Donc γ n'est pas un épimorphisme.

Si L et L' ont le même nombre de composantes alors un raffinement clos de r' , défini par un épimorphisme droit de $\psi \in [L', M]$ donne un épimorphisme droit $\psi\gamma' \in [L, M]$

dont on peut vérifier qu'il est isomorphe à un raffinement clos de r . Comme γ est un épimorphisme $\psi \neq \psi' \implies \psi\gamma' \neq \psi'\gamma'$, et donc chaque raffinement clos de r' correspond injectivement à un raffinement clos de r . ■

4 Système différentiel concret

Maintenant que nous avons défini la façon de représenter les interactions entre espèces dans Kappa, nous devons définir à partir d'un ensemble d'espèces initial et d'un ensemble fini de règles, un ensemble fini d'espèces \mathcal{V} clos par application de règle ainsi qu'un système différentiel \mathbb{F} sur cet ensemble d'espèces. Une façon de trouver un \mathcal{V} correspondant est d'appliquer successivement toutes les règles de toutes les façons possibles et de rajouter les espèces produites par ces réactions dans l'ensemble des espèces considérées et de continuer jusqu'à ce qu'aucune règle appliquée à des espèces déjà considérées n'en fassent survenir d'autres. Qu'est-ce qui empêche ce processus de continuer à l'infini? En théorie, rien, en tout cas et c'est une limitation de ce modèle. Par exemple si on considère une réaction de polymérisation où des chaînes de longueurs arbitraires peuvent *a priori* se former, on se retrouvera avec une quantité infinie d'espèces. Cependant dans les modèles issus de la biologie étudiés dans [1], on peut effectivement se ramener à un ensemble fini d'espèces. Des critères, comme l'absence de cycle dans la carte de contact (définie plus bas), permettent de garantir la finitude de l'ensemble des espèces produites dans de nombreux exemples. On considèrera dans la suite que l'on a effectivement un \mathcal{V} fini.

Plus précisément, on s'intéresse à toutes les espèces produites à isomorphisme près. Dans la construction de \mathcal{V} explicitée ci-dessus on ne rajoutera les nouvelles espèces produites par une règle que si celles-ci ne sont pas isomorphes à d'autres espèces déjà créées. On peut également préciser ce que veut dire qu'appliquer une règle à des espèces, ou qu'une espèce est produite par l'application d'une règle. On demande simplement que toutes les composantes des mixtures auxquelles on applique les règles soient isomorphes à des espèces de \mathcal{V} . Une espèce est produite par l'application d'une règle à une mixture est une des composantes de la mixture obtenue.

La façon de construire le système va refléter le fait que l'on a un ensemble fini de réactions et que la contribution de chacune va se faire selon la loi d'action de masse, qui spécifie que la vitesse de disparition des réactifs (et d'apparition des produits) est égale au produit de la constante de réaction par les concentrations de chacun des réactifs. L'ensemble des réactions considérées est l'ensemble des *raffinements clos* (à isomorphisme près) de toutes les règles $r \in \mathcal{R}$.

On suppose qu'à chaque règle $r \in \mathcal{R}$ est associée une constante de réaction $k(r)$, qui indique la vitesse à laquelle les réactions associées à cette règle se produisent.

On construit le système différentiel \mathbb{F} en sommant toutes les contributions apportées par chaque raffinement clos (r, ϕ) de chaque règle r à chaque espèce S pour définir $\mathbb{F}(\rho)(S)$.

Soit une règle $r = (L, R, D, \alpha) \in \mathcal{R}$, où $L = L_1, \dots, L_n$ et un épimorphisme droit ϕ de L dans une mixture $M = M_1 \dots M_n$, où les M_i sont isomorphes à des espèces \bar{M}_i dans \mathcal{V} . Le résultat de l'application de r selon ϕ donne une mixture $P = P_1, \dots, P_m$. Les P_j sont isomorphes à des espèces $\bar{P}_j \in \mathcal{V}$ par notre construction de \mathcal{V} .

On peut alors définir les contributions de r, ϕ à \mathbb{F} comme suit :

$$\delta^+(r, \phi)(S) = \sum_{i|M_i \sim S} \frac{k(r)}{|[L, L]|} \cdot \prod_{i=1}^n \rho(\bar{M}_i)$$

$$\delta^-(r, \phi)(S) = \sum_{j|P_j \sim S} \frac{k(r)}{|[L, L]|} \cdot \prod_{i=1}^n \rho(\bar{M}_i)$$

Puis finalement on obtient \mathbb{F} en sommant toutes les contributions sur tous les raffinements clos (r, ϕ) (à isomorphisme près) :

$$\mathbb{F}(\rho)(S) = \sum_{r \in \mathcal{R}} \sum_{\phi} \delta^+(r, \phi)(S) - \delta^-(r, \phi)(S)$$

Comme le nombre d'espèces est fini, pour chaque règle, le nombre de raffinements clos (à isomorphisme près) est aussi fini, et donc la somme écrite plus haut a bien un sens. Le fait de diviser par le nombre d'automorphismes de L est une convention en chimie, on aurait aussi pu définir la constante de réaction autrement afin de ne pas avoir ce facteur.

On va supposer pour la suite que toutes les règles de \mathcal{R} peuvent effectivement s'appliquer à des espèces de \mathcal{V} . Si tel n'est pas le cas on peut toujours s'y ramener en enlevant les règles qui ne s'appliquent jamais et obtenir le même système différentiel puisqu'elles ne contribuent pas à \mathbb{F} .

On remarquera qu'ici on ne considère l'application de règles que par les raffinements clos : on ne considère pas dans le système différentiel les cas où deux composantes de L se plongent dans la même espèce (le nombre de composantes connexes doit être préservé). C'est aussi une limitation de ce modèle mais cela est nécessaire pour construire dans la suite la réduction exacte du système différentiel.

On pourrait produire un système différentiel prenant en compte ces réactions internes aux molécules mais il faudrait pour cela ajouter de nouvelles constantes de réactions dans le cas où plusieurs composantes de L se plongent dans la même espèce.

5 Fragments et réduction du système

Maintenant que nous avons un système différentiel qui régit les concentrations des différentes espèces dans la solution, on cherche le bon changement de variable linéaire ψ et un ensemble fini \mathcal{V} qui va nous permettre de trouver une réduction $\mathbb{F}^\#$ de \mathbb{F} . En fait les quantités que nous allons choisir de représenter dans \mathcal{V} vont être des concentrations de certains motifs dans la solution. Le principe est le suivant : en observant comment sont faites les règles, on peut s'apercevoir qu'il est possible que l'état d'un site d'un agent n'influence pas les réactions qui se produisent sur un autre site. En considérant toutes les corrélations possibles entre les différents sites on va pouvoir définir des motifs, les *fragments*, qui ne seront pas des espèces mais dans lesquels le comportement des sites présents n'est pas influencé par des sites non-présents.

Exemple : si A possède deux sites i et j , et que ceux-ci réagissent de manière indépendante, alors plutôt que de s'intéresser aux espèces à un seul agent de type A où les sites i et j

peuvent prendre n et m valeurs de liaisons possibles (pour un nombre d'espèces suivies de nm), on peut ne suivre que les motifs à un seul agent de type A dans lesquels on ne fait apparaître qu'un seul site. Ce faisant, on ne suit les concentrations que de $n + m$ motifs. Et on pourra quand même savoir à quelle vitesse les réactions ont lieu.

5.1 Fragments, définition

Afin de traquer toutes les corrélations possibles entre les sites des différents agents, on construit une *carte de contact*. C'est un graphe où sont représentés tous les types d'agents, et où une arête lie deux sites si ceux-ci forment un lien dans une espèce de \mathcal{V} (un site peut être relié à lui-même dans la carte de contact). On demandera aussi qu'à chaque type d'agent A soit associé un sous-ensemble de $\mathcal{P}(\Sigma(A))$ et qu'un ensemble d'arêtes soit distingué des autres. Les sous-ensembles de $\mathcal{P}(\Sigma(A))$ seront des ensembles de sites de A qui interagissent indépendamment de l'état des autres sites de A et qu'il va falloir suivre ensemble. Le sous-ensemble d'arêtes que nous appellerons *liens faibles* correspond à des liens moins importants à suivre que les autres, appelés *solides*. En fait une carte de contact permet de d'approximer (en sur-estimant) les corrélations entre les comportements des différents sites, que l'on peut observer dans les règles.

Les définitions suivantes permettent de formaliser tout cela :

Définition 22

Un recouvrement parcimonieux de X est un sous-ensemble \mathcal{C} de $\mathcal{P}(X)$ tel que $\bigcup \mathcal{C} = X$ et si $X_1 \subseteq X_2$ alors $X_1 = X_2$. Les éléments de \mathcal{C} sont appelés classes de recouvrement.

On utilisera cette notion dans le cas où X est l'ensemble des sites d'un type d'agent A . Les classes de recouvrement seront les ensembles de sites qui ont un comportement corrélé et qu'il faudra donc suivre ensemble.

Définition 23

Une CCA (carte de contact annotée) associée à \mathcal{V} est la donnée :

- d'un ensemble d'arêtes $\mathcal{A} \subseteq Sts \times Sts$ tel que $(i, j) \in \mathcal{A}$ ssi $\exists S \in \mathcal{V}, \exists n, m \in \mathcal{A}_S$ et $((n, i), (m, j)) \in \mathcal{L}_S$
- d'une application $A \mapsto \mathcal{C}_A$, où \mathcal{C}_A est un recouvrement parcimonieux de $\Sigma(A)$,
- $\mathcal{S} \subseteq \mathcal{A}$, l'ensemble des lien faibles,

Afin de d'analyser les dépendances entre les sites des différents agents on a besoin de formaliser la notion de *site testé*, modifié par une règle, et celle de *docking site*.

Définition 24

Soit r une règle on dit que $i \in Sts$:

- est un site (r, n) -testé si $(n, i) \in \mathcal{S}_L$
- est un site (r, n) -modifié si (n, i) n'a pas le même état de liaison que $(\alpha(n), i)$ ou que $n \notin D$.

- est un (r, n) -docking site s'il y a un chemin d'arêtes dans L qui mène à un agent possédant un site modifié. C'est-à-dire une séquence $(n, i) = x_0, y_0, \dots, x_n, y_n$ où pour tout k , $(x_k, y_k) \in \mathcal{L}_L$ et y_k et x_{k+1} sont des sites d'un même agent, et y_n appartient à un agent qui possède un site modifié.

Dans la suite on dira qu'une règle est *triviale* si elle détruit un lien sans modifier ou tester aucun autre site.

Définition 25

Une CCA respecte un ensemble de règles \mathcal{R} si elle satisfait les contraintes suivantes. Pour toute règle $r \in \mathcal{R}$, et tout $n \in \mathcal{A}_R$:

- (1.i) si x est un (r, n) -docking site ou un site (r, n) -modifié, et que y est (r, n) -testé alors toute classe de recouvrement de $\Sigma(\text{type}_L(n))$ qui contient x contient y .
- (1.ii) l'ensemble des sites (r, n) -testés est inclus dans une classe de recouvrement.

Pour toute règle non triviale $r \in \mathcal{R}$:

- (2.i) les liens qui apparaissent dans L doivent être solides.
- (2.ii) les liens qui peuvent être détruits par r doivent être solides.
- (2.iii) si un cycle dans une espèce n'a qu'un lien faible alors aucune règle de \mathcal{R} ne peut le supprimer.

L'idée ici est que si un site est susceptible d'être modifié par une règle r , alors on veut connaître l'état de tous les sites (sur le même agent ou via un docking site) qui sont testés par la règle afin de savoir s'il peut effectivement être modifié. La condition (1.ii) nous assure qu'au moins une classe de recouvrement contiendra tous les sites qui permettent de savoir si la règle s'applique.

Les conditions (2.i) et (2.ii) assurent de même que les liens qui peuvent être nécessaires à l'application d'une règle seront suivis. On notera que pour la condition (2.ii), les deux extrémités du lien n'apparaissent pas forcément dans L , et que ce lien peut être supprimé par effet de bord de la règle (suppression d'agents, ou de liens de type wildcard). La condition (2.iii) nous assurera que les règles triviales ne génèrent pas de problèmes dans notre réduction.

Définition 26

Étant donnée une CCA, un fragment pour cette CCA est un motif connexe F tel que :

- F n'a pas de wildcard,
- F se plonge dans une espèce de \mathcal{V} ,
- (i) l'interface de chaque agent est une classe de recouvrement,

- (ii) chaque lien interne de F correspond à un lien solide,
- (iii) chaque semi-lien de F correspond à un lien faible.

Un fragment peut être vu comme un morceau d'espèce qu'on va pouvoir suivre indépendamment du reste de l'espèce.

On suppose maintenant fixée une CCA. Afin d'obtenir la plus grande fragmentation possible on a intérêt à prendre les classes de chaque recouvrement les plus petites possibles (afin de suivre le moins de sites possibles dans les fragments), et de choisir les liens faibles dès que c'est possible.

Comme on a demandé à ce que chaque fragment se plonge dans une espèce de \mathcal{V} alors l'ensemble des fragments $\mathcal{V}^\#$ est lui aussi fini. L'idée est qu'on espère que $\mathcal{V}^\#$ est beaucoup plus petit que \mathcal{V} . C'est apparemment le cas en pratique sur des exemples tirés de la biologie (d'après [1]).

5.2 Construction de ψ

Maintenant qu'on a défini notre ensemble $\mathcal{V}^\#$, on veut définir une fonction ψ linéaire de $\mathbb{R}^{\mathcal{V}}$ dans $\mathbb{R}^{\mathcal{V}^\#}$ qui sera notre changement de variables. Cela donne lieu aux définitions suivantes.

Définition 27

Le nombre de plongements d'un motif connexe C dans $\rho \in \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}$ est défini comme :

$$\bar{\rho}(C) = \sum_{s \in \mathcal{V}} \rho(s) \cdot |[C, S]|$$

Le nombre de plongements à automorphisme près de C dans ρ est défini comme :

$$\tilde{\rho}(C) = \frac{\bar{\rho}(C)}{|[C, C]|}$$

En fait la fonction $\tilde{\rho}$ est un prolongement de la fonction ρ . En effet $[S, S']$ est non vide ssi $S = S'$ car dans notre construction de \mathcal{V} on s'est arrangé pour les espèces soient deux à deux non-isomorphes. D'où $\bar{\rho}(S) = \rho(S) \cdot |[S, S]|$ puis $\tilde{\rho}(S) = \rho(S)$.

On pose aussi (car \emptyset est un fragment) : $\tilde{\rho}(\emptyset) = 0$.

Finalement on pose :

$$\psi(\rho)(F) = \tilde{\rho}(F)$$

Et ψ est une application linéaire telle que les concentrations des fragments sont des combinaisons linéaires à coefficients positifs des concentrations de espèces.

On peut vérifier que ψ est expansive.

5.3 Propriétés des fragments

On définit un sous-fragment comme un motif connexe qui peut se plonger dans un fragment. Par extension on dira aussi que C est un sous-fragment si tout les liens

internes de C correspondent à des liens solides de la carte de contact et que l'interface de chaque agent est incluse dans une classe de recouvrement correspondante (cela revient à dire, comme on le verra dans une des propositions suivantes que si C se plonge dans une espèce, alors il se plonge aussi dans un fragment).

Proposition 28

Si C est un sous-fragment, sa concentration peut s'exprimer comme combinaison linéaire à coefficients positifs de concentrations de fragments.

Démonstration : L'idée est de calculer la concentration $\bar{\rho}(C)$ récursivement.

Si C ne se plonge dans aucune espèce de \mathcal{V} alors on pose $\bar{\rho}(C) = 0$.

Sinon on a :

$$\bar{\rho}(C) = \sum_{i=1}^n \bar{\rho}(C_i)$$

Où les C_i sont obtenus comme suit :

- soit ce sont les motifs obtenus en remplaçant un semi-lien (A, i) de C par un lien interne avec un site d'un agent qui possédait un semi-lien compatible, ainsi que ceux obtenus en rajoutant un agent du type A et une liaison correspondante

- soit ce sont les deux motifs obtenus en en ajoutant un site i à un agent dans C dont l'interface est incluse dans une classe de recouvrement qui contient x , libre ou portant un wildcard.

- soit ce sont tous les motifs obtenus en remplaçant un wildcard de C par tous les semi-liens possibles.

Si C ne peut être transformé d'aucune des manières décrites ci-dessus alors C est un fragment et sa concentration est bien de la forme voulue. En agissant récursivement sur les C_i , on s'arrête lorsque tous les motifs obtenus sont des fragments. ■

Proposition 29 (Sous-fragment)

Soit r une règle non triviale. Tout motif connexe apparaissant dans L est un sous-fragment.

Démonstration : Soit C un pattern connexe apparaissant dans L . Par (1.ii) tout agent n a ses sites contenus dans une classe de $\mathcal{C}(type(n))$, par (2.ii) tous les liens internes de C sont solides. Comme on s'est ramené au cas où toutes les règles peuvent être appliquées, il existe un épimorphisme droit de L dans un mixture de \mathcal{V} , ce qui nous donne un plongement ϕ de C dans une espèce P de \mathcal{V} . On va construire un fragment F entre C et P ce qui montrera que C est un sous-fragment.

On le construit de la façon suivante :

- on met dans F tous les agents qui sont dans l'image de ϕ (du type correspondant),
- on choisit pour chacun de ces agents $\phi(n)$ une classe de recouvrement $\mathcal{C}(type(n))$ qui contient les sites présents dans l'interface de l'agent correspondant dans C et on les ajoute à \mathcal{S}_F ,

- pour tous les liens (internes) solides dans P ayant une extrémité déjà représentée dans F , l'autre étant un site i sur un agent m , on ajoute l'agent m à \mathcal{A}_F , ainsi que les sites correspondants à une classe de recouvrement de $\mathcal{C}(type(m))$ contenant i .

- on réitère l'étape précédente jusqu'à ce qu'aucun autre agent soit ajouté,
- les liens entre les agents de F sont les liens internes (solides) de P entre les sites représentés dans F , ainsi que des semi-liens correspondant aux liens faibles entre les sites de P dont au moins une extrémité est représentée dans F .

Le pattern C se plonge dans F qui se plonge lui-même dans P et on peut vérifier que, par construction, F est un fragment. Donc C est un sous-fragment. ■

Proposition 30 (*Intersection à gauche*)

Soit F un fragment et r une règle non triviale, C une composante connexe de L . Si F recouvre C sur un site modifié par r alors C se plonge dans F .

C'est-à-dire : si $X, \psi_1, \psi_2, \gamma_1, \gamma_2, Y$ est un chevauchement entre C et F , alors si l'image de X par ψ_1 est modifiée par r , alors ψ_1 est un isomorphisme.

Démonstration : On va montrer la proposition en raisonnant par récurrence sur la longueur des chaînes qui relient un agent à l'agent modifié dans C . On atteint bien tous les agents de cette façon car C est connexe.

- $n = 0$: si l'agent m dans \mathcal{A}_X est tel qu'un site de $\psi_1(m)$ est modifié par r , alors l'interface de $\psi_2(m)$ contient au moins tous les sites $(r, \psi_1(m))$ -testés c'est-à-dire tous les sites de $\psi_1(m)$ dans C par (1.i). Comme (X, ψ_1, ψ_2) est un pull-back, tous les sites présents sur $\psi_1(m)$ dans C apparaissent sur m dans X et ont un état de liaison compatible dans F et dans C . Comme tous les liens apparaissant dans C sont solides par (2.1), ces liens sont sous la forme de liens internes dans F . Comme un pull-back ne représente que l'information minimale apparaissant et que l'information sur les liens de F est maximale, les liens représentés dans X issus de m seront de la même forme que ceux issus de $\psi_1(m)$ de C .

- $n \rightarrow n + 1$: si l'agent m dans \mathcal{A}_X est connecté via une chaîne dans X à un agent modifié, alors cet agent possède un docking site, et on peut appliquer à nouveau l'argument précédent à tous les agents connectés à m car la propriété (1.i) donne les mêmes propriétés aux sites modifiés et aux docking sites.

Ainsi $\forall n \in \mathbb{N}$ les agents connectés par une chaîne de longueur n à un agent modifié sont présents dans X et ont les mêmes sites, avec les mêmes états de liaisons que leur image dans C . ψ_1 est donc un isomorphisme. ■

On peut aussi remarquer que si F contient un site dont le lien peut être supprimé par un effet de bord de r (suppression d'agent ou de liens extérieurs), alors F (par (2.ii)) contient aussi le site auquel se rattache ce lien. De cette façon F ne peut pas chevaucher C sur un site qui est modifié par l'application de la règle. C'est une bonne nouvelle car cela permet, dans le cas où un fragment F va être affecté par une règle, d'avoir toutes les informations dans F pour savoir comment cette règle va s'appliquer.

Exemple :

Définition 31

Soit $r = (L, R, D, \alpha)$. Si P est un motif, et ϕ un plongement de P dans R , on définit l'antécédent P' de P par r comme suit :

$$\mathcal{A}_{P'} = \{n \in L, n \in D, \alpha(n) \in \phi(P)\}$$

$$type_{P'}(n) = type_Y(n)$$

$$\begin{aligned} \mathcal{S}_{P'} &= \{(n, i), \exists m \in \mathcal{A}_P, \alpha(n) = \phi(m), (m, i) \in \mathcal{S}_P\} \\ \mathcal{L}_{P'} &= \{((n, i), (m, j)) \in \mathcal{L}_L, n, m \in \mathcal{A}_{P'}\} \cup \{((n, i), x), (x, (n, i)) \in \mathcal{L}_L, x \in \text{Ext}\} \\ &\cup \{((n, i), (A, j)), ((A, j), (n, i)) \text{ tels que } ((n, i), m, j) \in \mathcal{L}_L, n \in \mathcal{A}_{P'}, m \notin \mathcal{A}_{P'}\} \end{aligned}$$

L'idée de la construction de l'antécédent de P par une règle est simplement qu'on considère tous les agents qui vont se retrouver dans l'image de P par application de la règle, munis des sites qui sont déjà représentés dans P et on renseigne le mieux possible les liaisons qui partent de ces sites. Cela va nous permettre de raisonner sur la façon dont étaient organisés les agents de P , avant l'application de la règle.

Proposition 32 (Intersection à droite)

Soit F un fragment, $r = (L, R, D, \alpha)$ une règle non triviale et $X, \psi_1, \psi_2, \gamma_1, \gamma_2, Y$ un chevauchement entre F et R , où X est modifié par r .

Soit r' le raffinement à droite $r' = \{r\}(Y, \gamma_2) = (Y', Y, D', \beta)$. Si L et Y' ont le même nombre de composantes alors toute composante de Y' est un sous-fragment.

Démonstration : Si on examine la façon de construire Y' par raffinement à droite, les liens internes de Y' proviennent de L , ou de F' . Dans les deux cas ils sont solides car r est non-triviale, et que F est un fragment. De même les agents de Y' (et leur interface) proviennent de L ou de F , ou bien des deux s'ils sont fusionnés dans Y .

Si un agent provient uniquement de L , par (1.ii), son interface est incluse dans une classe de recouvrement associée.

Si un agent provient uniquement de F , par définition des fragments, son interface est une classe de recouvrement associée.

Si un agent provient des deux (agents fusionnés dans Y), alors nous allons montrer que nécessairement l'agent correspondant dans F possède un site modifié ou un docking site pour r et que donc son interface sera une classe de recouvrement contenant déjà tous les sites apparaissant dans L par (1.i). L'agent dans Y aura alors bien une interface incluse (car égale) à une classe de recouvrement adaptée. Et donc toute composante de Y sera un sous-fragment.

Soit F' l'antécédent de F par r' (comme défini précédemment). Supposons que C soit une composante de L qui intersecte F' .

Soit C' une composante de F' qui intersecte C . Si F' n'est pas connexe alors C' doit être modifié par la règle car sinon F ne serait pas connexe. Sinon $F' = C'$ et doit être modifié par la règle car sinon $F = F'$ et X n'est pas modifié par la règle (ce qui contredit ce que nous avons supposé). Dans tous les cas C' est modifiée et doit donc intersecter L sur un site modifié. Ce site doit appartenir à C car sinon C' lierait dans Y deux composantes distinctes de L , ce qui n'arrive pas puisqu'on a supposé que L et Y' ont le même nombre de composantes. ■

Proposition 33

Si un fragment F contient deux semi-liens compatibles (A, i) , (B, j) alors aucune règle ne peut détruire un lien $((n, i), (m, j))$ où $\text{type}(n) = A$ et $\text{type}(m) = B$.

Cette proposition est simplement une reformulation de (2.iii), qui permet d'éviter la situation suivante : si une règle (nécessairement triviale parce que le lien $((A, i), (B, j))$

est faible) a pour effet de détruire un lien $((A, i), (B, j))$, on aurait besoin, afin de calculer la vitesse de création des fragments produits, de savoir la proportion des cas où un seul des semi-liens compatibles est détruit (cas où ils amènent à des agents extérieurs) ou alors si les deux sont détruits simultanément (cas où les deux agents étaient en fait liés ensemble), information que nous n'avons pas si on connaît seulement la concentration en fragments.

Les quatre dernières propositions nous permettront de garantir que nous pourrons exprimer la vitesse de production et de disparition des fragments en fonction des concentrations des autres fragments.

5.4 Réduction du modèle complet

Maintenant que nous avons construit notre changement de variables ψ nous voulons réussir à donner une fonction $\mathbb{F}^\#$ telle que les vitesses d'apparitions des fragments $\psi(\mathbb{F}(\rho))(F)$ s'expriment comme $\mathbb{F}^\#$ des concentrations des fragments $\psi(\rho)(F_i)$ où les F_i sont des fragments.

5.4.1 Reformulation

Soit une règle $r = (L, R, D, \alpha)$, telle que $L = L_1, \dots, L_n$. La contribution de r au système différentiel \mathbb{F} s'est exprimée comme une somme sur tous les raffinements clos (r, ϕ) de r à isomorphisme près des contributions $\delta^+(r, \phi)(S)$, pour $S \in \mathcal{V}$.

En fait se donner un représentant d'une classe de raffinements clos de r revient à se donner M_1, \dots, M_n une mixture de \mathcal{V} (i.e. chaque M_i est isomorphe à une espèce de \mathcal{V}) et un plongement $\phi_i \in [L_i, M_i]$ pour tout $i \in [1, n]$.

On considère \hat{r} un ensemble des triplets $((M_i, \phi_{M_i})_{i \in [1, n]}, (P_j)_{j \in [1, m]}, \phi_P)$, où $\phi_{M_i} \in [L_i, M_i]$, où $M = M_1, \dots, M_n$ est une mixture de \mathcal{V} et $P = P_1, \dots, P_m$ est le résultat de l'application de la règle r à M selon $\phi = \cup_{k=1}^n \phi_k$ et ϕ_P est le plongement correspondant entre R et P . Pour des raisons de comptage évoquées plus haut, on considère un représentant dans \hat{r} pour chaque classe d'isomorphisme de (ϕ, M) , afin que \hat{r} soit en bijection avec l'ensemble des raffinements clos de r à isomorphisme près.

On remarquera (pour des raisons de comptage toujours) que se donner $\phi_{M_i} \in [L_i, M_i]$ revient à se donner $\phi_{\bar{M}_i} \in [L_i, \bar{M}_i]$ puisque ces motifs sont isomorphes.

Les contributions négatives et positives de r à \mathbb{F} sont donc obtenues sous la forme des sommes suivantes :

$$\delta^+(r)(S) = \frac{k(r)}{|[L, L]|} \cdot \sum_{((M_i, \phi_{M_i}), (P_j), \phi_P) \in \hat{r}} \left(\sum_{k|S \sim P_k} \prod_{i=1}^n \rho(\bar{M}_i) \right)$$

$$\delta^-(r)(S) = \frac{k(r)}{|[L, L]|} \cdot \sum_{((M_i, \phi_{M_i}), (P_j), \phi_P) \in \hat{r}} \left(\sum_{k|S \sim M_k} \prod_{i=1}^n \rho(\bar{M}_i) \right)$$

où les \bar{M}_i sont les espèces dans \mathcal{V} qui sont isomorphes aux M_i .

De la même manière, on peut considérer la façon dont chaque fragment $F \in \mathcal{V}^\#$ peut se plonger dans les espèces apparaissant en tant que réactifs ou produits dans un raffinement clos de r , on introduit les ensembles de 5-uplets suivants :

$$Neg(r, F) = (((M_i, \phi_{M_i})_{i \in [1, n]}, (P_j)_{j \in [1, m]}, \phi_P)) \in \hat{r}, k \in [1, n], \phi \in [F, M_k]$$

$$Pos(r, F) = (((M_i, \phi_{M_i})_{i \in [1, n]}, (P_j)_{j \in [1, m]}, \phi_P)) \in \hat{r}, k \in [1, m], \phi \in [F, P_k]$$

Par la définition de ψ , il s'en suit que les contributions positives et négatives de r à la concentration de F sont données par :

$$\psi(\delta^-(r))(F) = \frac{k(r)}{|[F, F]| \cdot |[L, L]|} \cdot \sum_{((M_i, \phi_{M_i}), (P_j), \phi_P) \in \hat{r}} \left(\sum_{k, \phi \in [F, M_k]} \prod_{i=1}^n \rho(\bar{M}_i) \right)$$

$$\psi(\delta^+(r))(F) = \frac{k(r)}{|[F, F]| \cdot |[L, L]|} \cdot \sum_{((M_i, \phi_{M_i}), (P_j), \phi_P) \in \hat{r}} \left(\sum_{k, \phi \in [F, P_k]} \prod_{i=1}^n \rho(\bar{M}_i) \right)$$

Pour atteindre notre but, il nous suffit d'exprimer pour tout F et tout r , la différence $\psi(\delta^+(r))(F) - \psi(\delta^-(r))(F)$ en fonction des concentrations des fragments.

5.4.2 Preuve de la réduction

Règles muettes Soit $t = (((M_i, \phi_{M_i})_{i \in [1, n]}, (P_j)_{j \in [1, m]}, \phi_P)) \in \hat{r}, k \in [1, n], \phi \in [F, M_k]$ dans $Neg(r, F)$. Si l'image de F par ϕ n'est pas modifiée par la règle, on dit que t est muette. De la même façon, si $t = (((M_i, \phi_{M_i})_{i \in [1, n]}, (P_j)_{j \in [1, m]}, \phi_P)) \in \hat{r}, k \in [1, m], \phi \in [F, P_k]$ est dans $Pos(r, F)$, si l'image de F par ϕ_{P_k} (où ϕ_{P_k} est l'inclusion de P_k dans P_1, \dots, P_m) n'est pas modifiée par la règle alors on dit que t est muette.

Les contributions muettes de $Neg(r, F)$ sont en bijection avec celles de $Pos(r, F)$ (si on a un fragment qui n'est pas modifié par la règle à gauche, pour un raffinement clos dans \hat{r} , alors on en déduit un plongement de ce fragment dans les produits qui n'a pas été modifié par la règle). Donc leurs contributions s'annulent deux à deux dans le calcul de $\psi(\delta^+(r))(F) - \psi(\delta^-(r))(F)$.

On peut donc se limiter à sommer sur les contributions t non-muettes de $Pos(r, F)$ et $Neg(r, F)$. On note $Pos'(r, F)$ (respectivement $Neg'(r, F)$) les ensembles de contributions non-muettes correspondants. Pour ne pas alourdir les notations on notera encore $\psi(\delta^+(r))(F)$ et $\psi(\delta^-(r))(F)$ les sommes correspondantes sur les contributions non-muettes.

Règles triviales, consommation On considère une première sorte de règle triviale :

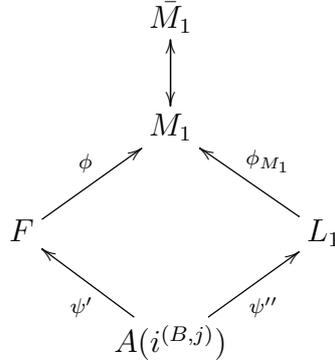




et on suppose que le lien entre i et j est faible.

On notera $A(i^{(B,j)})$ le motif suivant :

Soit $t = (((M_i, \phi_{M_i}), (P_j), \phi_P) \in \hat{r}, 1, \phi)$ dans $Neg'(r, F)$. Comme l'image de F est modifiée par r car t n'est pas muette, et que par proposition, F ne peut pas contenir deux semi-liens compatibles donc nécessairement F ne chevauche L que sur une partie du type $A(i^{(B,j)})$ ou $B(j^{(A,i)})$. On trouve donc un unique plongement ϕ' de $A(i^{(B,j)})$ ou $B(j^{(A,i)})$ dans F tel que $\phi\phi' = \phi''\phi_{M_1}$ où ϕ'' est l'unique plongement de $A(i^{(B,j)})$ ou $B(j^{(A,i)})$ dans L_1 . Réciproquement, si ϕ' est un tel plongement cela définit un unique



$\phi_{M_1} \in [L_1, M_1]$ tel que $\phi\phi' = \phi''\phi_{M_1}$.

On a donc une bijection entre $[L_1, M_1]$ et $[A(i^{(B,j)}), F] \cup [B(j^{(A,i)}), F]$ et donc le nombre de plongements de $\phi_{M_1} \in [L_1, M_1]$ ne dépend pas de M_1 .

Le terme de production (ne tenant compte que des contributions non-muettes) est de la forme :

$$\frac{k(r)}{|[F, F]| \cdot |[L, L]|} \cdot \sum_{\bar{M}_1 \in \mathcal{S}} \sum_{\phi_{\bar{M}_1} \in [L_1, \bar{M}_1]} \sum_{\phi \in [F, \bar{M}_1]} \rho(\bar{M}_1)$$

Comme le nombre de plongements $\phi_{M_1} \in [L_1, M_1]$ ne dépend pas de M_1 , la somme des contributions négatives non-muettes est de la forme :

$$cste \cdot \sum_{\bar{M}_1 \in \mathcal{S}} \sum_{\phi \in [F, \bar{M}_1]} \rho(\bar{M}_1) = cste \cdot \psi(\rho)(F)$$

Et donc $\psi(\delta^-(r))(F)$ peut s'exprimer en fonction de concentrations des fragments (ici seulement de la concentration de F).

Règles triviales, production Soit maintenant un $t \in Pos'(r, F)$. Si F chevauche R sur les deux agents de type A et B , alors l'antécédent de F par le raffinement clos considéré de r est encore un fragment et il possède deux semi-liens compatibles, ce qui est impossible par la proposition 33. Donc F chevauche R sur un motif du type

$A(a)$ ou $B(b)$, ce qui donne un plongement ϕ' de $A(a)$ ou $B(b)$ dans F . Si on note $F'_{\phi'}$ l'antécédent de F par r' .

En fait la donnée de $\phi', F'_{\phi'}, \bar{M}_1 \in \mathcal{V}$, ϕ_{M_1} et $\phi'' \in [F'_{\phi'}, \bar{M}_1]$ correspond à un unique $t \in Pos'(r, F)$. Réciproquement on a bien sûr que chaque t nous donne un unique 5-uplet correspondant.

En faisant un changement de variable dans la somme :

$$\begin{aligned} \psi(\delta^+(r))(F) &= \frac{k(r)}{|[F, F]| \cdot |[L, L]|} \cdot \sum_{((M_i, \phi_{M_i}), (P_j), \phi_P), k, \phi \in [F, P_k] \in Pos'(r, F)} \rho(\bar{M}_1) \\ &= \frac{k(r)}{|[F, F]| \cdot |[L, L]|} \cdot \sum_{\phi' \in [A(a), F] \cup [B(b), F]} \left(\sum_{\bar{M}_1 \in \mathcal{V}} \sum_{\phi'' \in [F'_{\phi'}, \bar{M}_1]} \rho(\bar{M}_1) \right) \\ &= \frac{k(r)}{|[F, F]| \cdot |[L, L]|} \cdot \sum_{\phi' \in [A(a), F] \cup [B(b), F]} \bar{\rho}(F'_{\phi'}) \end{aligned}$$

$\psi(\delta^+(r))(F)$ peut donc s'exprimer comme une fonction des concentrations de fragments.

Si r est l'autre forme de règle triviale (r efface un wildcard) on peut raffiner r en recherchant tous les partenaires possibles pour ce wildcard (à l'aide de la carte de contact). Dépendant de si le lien ainsi considéré est faible ou solide, l'une des preuves ci-dessus ou ci-dessous va s'appliquer.

Règles non-triviales, consommation Par construction de \hat{r} , on a : \hat{r} est en bijection avec $\prod_i \{(\bar{M}_i, \phi_{\bar{M}_i}), \phi_{\bar{R}_i} \in [L_i, M_i]\}$. On remarquera que dire qu'une contribution $t \in \hat{r}$ est muette dépend seulement de k , M_k , ϕ_{M_k} et $\phi \in [F, M_k]$. Pour k , M_k , ϕ_{M_k} fixés, on note $[F, M_k]^*$ l'ensemble des plongements ϕ qui rendent la contribution non muette.

Dans le calcul, on regroupe les contributions selon k .

$$\begin{aligned}
\frac{|[F, F]| \cdot |[L, L]|}{k(r)} \cdot \psi(\delta^-(r))(F) &= \sum_{\hat{r}} \sum_k \sum_{\phi \in [F, P_k]^*} \prod_{i=1}^n \rho(\bar{M}_i) \\
&= \sum_k \sum_{\hat{r}} \sum_{\phi \in [F, P_k]^*} \prod_{i=1}^n \rho(\bar{M}_i) \\
&= \sum_k \sum_{\prod_i \{(\bar{M}_i, \phi_{\bar{M}_i})\}} \sum_{\phi \in [F, P_k]^*} \prod_{i=1}^n \rho(\bar{M}_i) \\
&= \sum_k \left(\sum_{(\bar{M}_k, \phi_{\bar{M}_k})} \sum_{\phi \in [F, P_k]^*} \rho(\bar{M}_k) \right) \cdot \left(\sum_{\prod_{i \neq k} \{(\bar{M}_i, \phi_{\bar{M}_i})\}} \prod_{i \neq k} \rho(\bar{M}_i) \right) \\
&= \sum_k \Theta(k, k) \cdot \prod_{i \neq k} \sum_{(\bar{M}_i, \phi_{\bar{M}_i})} \rho(\bar{M}_i) \\
&= \sum_k \Theta(k, k) \cdot \prod_{i \neq k} \Theta(i, k) \\
&= \sum_k \prod_i \Theta(i, k)
\end{aligned}$$

Pour $i \neq k$, on a :

$$\begin{aligned}
\Theta(i, k) &= \sum_{\bar{M}_i} \sum_{\phi \in [L_i, \bar{M}_i]} \rho(\bar{M}_i) \\
&= \bar{\rho}(L_i)
\end{aligned}$$

Par la proposition 29, L_i est un sous-fragment et par la proposition 28 on peut exprimer $\bar{\rho}(L_i)$ comme une combinaison linéaire des concentrations des fragments.

Il nous reste $\Theta(k, k)$.

- si L_k n'est pas modifiée par r alors F non plus donc $\Theta(k, k) = 0$.

- si L_k est modifiée :

Soit X, ψ_1, ψ_2 le pull-back de $F, M_k, L_k, \phi \in [F, M_k]^*, \phi_{M_k}$. On a $X \neq \emptyset$ puisqu'on a pris $\phi \in [F, M_k]^*$. D'après la proposition 30 (d'intersection à gauche), ψ_2 est un isomorphisme.

$\phi' = \psi_1 \psi_2^{-1} \in [L_k, F]$ est uniquement déterminé par M_k, ϕ_{M_k}, ϕ .

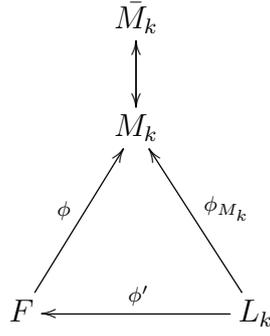
Réciproquement, si on a $\phi \in [F, M_k], \phi' \in [L_k, F]$, on en déduit $\phi_{M_k} = \phi \phi' \in [L_k, M_k]$.

On en déduit un bijection entre

$$\{(\bar{M}_k, \phi_{\bar{M}_k}, \phi), \bar{M}_k \in \mathcal{V}, \phi_{\bar{M}_k} \in [L_k, \bar{M}_k], \phi \in [F, \bar{M}_k]^*\}$$

et

$$\{(\bar{M}_k, \phi', \phi), \bar{M}_k \in \mathcal{V}, \phi' \in [L_k, F], \phi \in [F, \bar{M}_k]^*\}$$

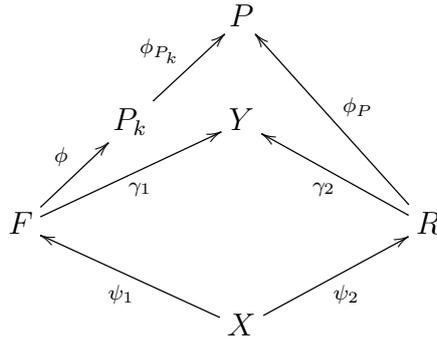


En faisant un changement de variables dans la somme :

$$\begin{aligned}
\Theta(k, k) &= \sum_{\bar{M}_k \in \mathcal{V}} \sum_{\phi_{\bar{M}_k}} \sum_{\phi} \rho(\bar{M}_k) \\
&= \sum_{\bar{M}_k \in \mathcal{V}} \sum_{\phi'} \sum_{\phi} \rho(\bar{M}_k) \\
&= \sum_{\phi'} \left(\sum_{\bar{M}_k \in \mathcal{V}} \sum_{\phi \in [F, \bar{M}_k]} \rho(\bar{M}_k) \right) \\
&= \sum_{\phi'} \bar{\rho}(F)
\end{aligned}$$

Ainsi $\Theta(k, k)$ peut aussi s'exprimer comme une fonctions des concentrations des fragments. Mis ensemble, on trouve que $\psi(\delta^-(r))(F)$ peut s'exprimer comme une fonction des concentrations des fragments.

Règles triviales, production Soit $t \in Pos'(r, F)$, et $\omega(t) = X, \psi_1, \psi_2, \gamma_1, \gamma_2, Y$ le chevauchement entre F et R correspondant. $X \neq \emptyset$, car t n'est pas muette.



On va rassembler dans la somme, les contributions t donnant le même chevauchement (à isomorphisme près) entre F et R . On pose :

$$\Gamma(\omega) = \frac{k(r)}{|[F, F]| \cdot |[L, L]|} \cdot \sum_{t \in Pos'(r, F), \omega(t) \sim \omega} \prod_i \rho(\bar{M}_i)$$

Soit $r' = (L', R', D', \beta)$ le raffinement à droite $\{r\}(Y, \gamma_2)$, et soit ϕ le plongement correspondant de L dans L' . Si L' n'a pas le même nombre de composantes que L ,

alors ϕ n'est pas un épimorphisme droit et donc aucune contribution $t \in Pos'(r, F)$ ne correspond à ce raffinement, et $\Gamma(\omega) = 0$

De même, $\Gamma(\omega) = 0$ si F ne recouvre pas R sur un site modifié.

Par la proposition 21, si ϕ préserve le nombre de composantes connexes, alors ϕ est un épimorphisme droit et tout raffinement clos de r' détermine injectivement un raffinement clos de r .

Si t est tel que $\omega(t) \sim \omega$, alors t correspond à un raffinement clos de r' . Par la remarque ci-dessus, chaque raffinement clos de r' donne un unique raffinement clos de r , dont on peut vérifier qu'il correspond à une contribution t tel que $\omega(t) \sim \omega$ (qui est donc non muette).

Les $t \in Pos'(r, F)$ tels que $\omega(t) \sim \omega$ sont donc en bijection avec les raffinements clos de r' .

Comme l'ensemble des raffinements clos de r' est en bijection avec $\prod_i \{(\bar{M}_i', \phi_{\bar{M}_i'}), \phi_{\bar{M}_i'} \in [L_i', \bar{M}_i'], \bar{M}_i' \in \mathcal{V}\}$ on a :

$$\begin{aligned} \Gamma(\omega) &= \frac{k(r)}{|[F, F]| \cdot |[L, L]|} \cdot \sum_{\prod_i \{(\bar{M}_i', \phi_{\bar{M}_i'})\}} \prod_i \rho(\bar{M}_i') \\ &= \frac{k(r)}{|[F, F]| \cdot |[L, L]|} \cdot \prod_i \left(\sum_{\bar{M}_i' \in \mathcal{V}} \sum_{\phi_{\bar{M}_i'} \in [L_i', \bar{M}_i']} \rho(\bar{M}_i') \right) \\ &= \frac{k(r)}{|[F, F]| \cdot |[L, L]|} \cdot \prod_i \bar{\rho}(L_i') \end{aligned}$$

Par la proposition 29, les L_i' sont des sous-fragments et par proposition 28 on peut exprimer $\bar{\rho}(L_i')$ comme combinaison linéaire des concentrations des fragments. Finalement la contribution totale de production de la règle r est la somme des $\Gamma(\omega)$ pour tous les chevauchement possibles ω entre F et R (en nombre fini). Donc c'est bien une expression polynomiale en les concentrations des fragments.

Finalement on a réussi à exprimer $\psi(\mathbb{F}(\rho))(F)$, comme la somme sur toutes les règles r de $\psi(\delta^+(r))(F) - \psi(\delta^-(r))(F)$ qui est une expression polynomiale en les concentrations des fragments. On a donc obtenu une application $\mathbb{F}^\#$ de $\mathbb{R}^{\mathcal{V}^\#} \rightarrow \mathbb{R}^{\mathcal{V}^\#}$, polynomiale, définissant donc un système différentiel sur $\mathcal{V}^\#$.

Théorème 34 (Fragmentation)

Les fonctions ψ et $\mathbb{F}^\#$ que l'on a définies forment une réduction (voir définition 3) du système de départ \mathbb{F} .

Démonstration : Par construction, ψ est bien positive et expansive, et $\psi \circ \mathbb{F} = \mathbb{F}^\# \circ \psi$. ■

6 Conclusion

On a montré comment obtenir un système différentiel à partir des espèces de départ, puis comment obtenir une réduction de ce système, et que les trajectoires du système réduit étaient exactement les projections des trajectoires du système concret. Cette

réduction appliquée à des systèmes issus de la biologie (voir [1]) donne de très bons résultats en termes de gain de temps puisqu'elle permet de gagner plusieurs ordres de grandeur de temps de calcul.

Références

- [1] Vincent Danos, Jérôme Feret, Walter Fontana, Russell Harmer, Jean Krivine, *Abstracting the differential semantics of rule-based models : exact and automated model reduction*. Logic in Computer Science (LICS 2010), 2010.
- [2] Vincent Danos, Jérôme Feret, Walter Fontana, Russell Harmer, Jonathan Hayman, Jean Krivine, Chris Thompson-Walsh, Glynn Winskel, *Rewriting and Pathway Reconstruction for Rule-Based Models*. In Proceedings of the 32nd IARCS Annual Conference on Foundations of Software Technology and Theoretical Computer Science, FSTTCS 2012, 2012