Processus markoviens déterministes par morceaux

exemples et applications en biologie

Benoîte de Saporta
Université de Montpellier, IMAG, Inria CQFD

Plan : les PDMP, exemples et applications en biologie

Qu'est-ce que c'est ?
- Présentation informelle
- Construction

Qu'est-ce que ça modélise ?

Comment les simuler ?

Pourquoi les simuler ?

Références

Processus markoviens déterministes par morceaux

[M. Davis]

Davis (80's)

Classe générale de processus stochastiques

> *virtually all continuous-time stochastic models arising in applications except diffusions*

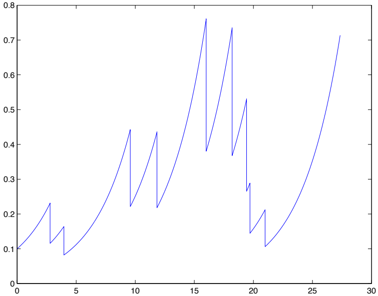
- processus : évolution dynamique au cours du temps
- markoviens : absence de mémoire le futur ne dépend du passé qu'à travers le présent
- déterministe : comportement déterministe
- par morceaux : entre des sauts aléatoires

Division cellulaire

[N. Krell]

Taille d'une bactérie au temps t

- Croissance exponentielle
- Division en 2 en fonction de la taille

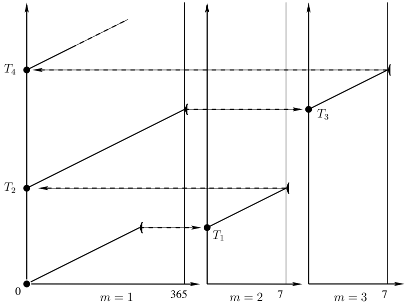


Modèle d'atelier

[M. Davis]

Fonctionnement d'un atelier avec une machine

- peut fonctionner normalement
- peut tomber en panne et être envoyée en réparation
- peut fonctionner et être envoyée en maintenance



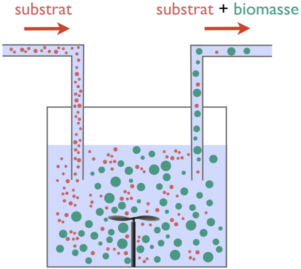
Chemostat

[C. Fritsch]

Masse d'une population de bactéries au temps t

Dynamique

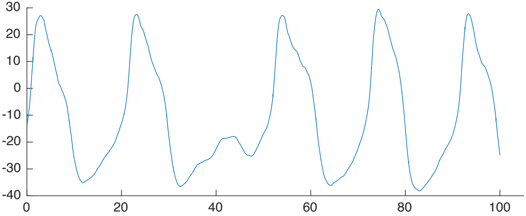
- croissance exponentielle des bactéries (en fonction du substrat)
- division des bactéries
- soutirage

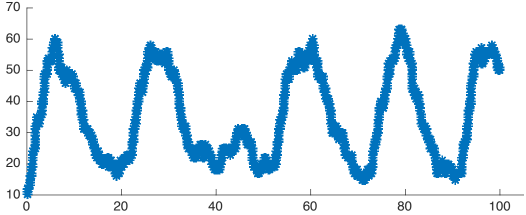


Potentiel électrique le long d'un neurone

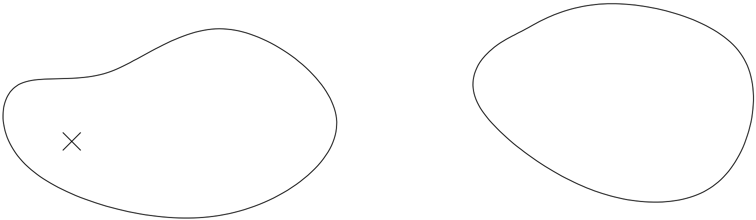
[M. Thieullen]

Potentiel électrique et nombre de canaux ioniques K^+ouverts (100 canaux)

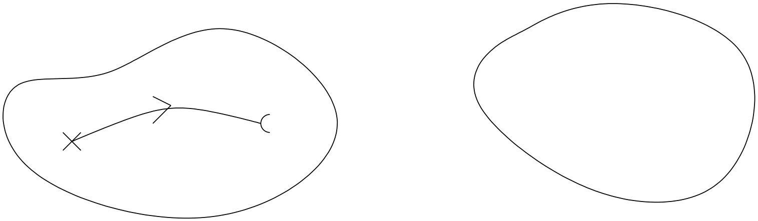




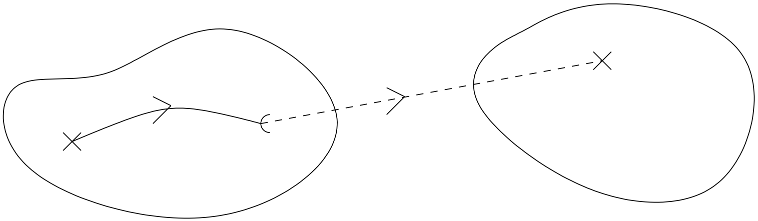
Définition informelle



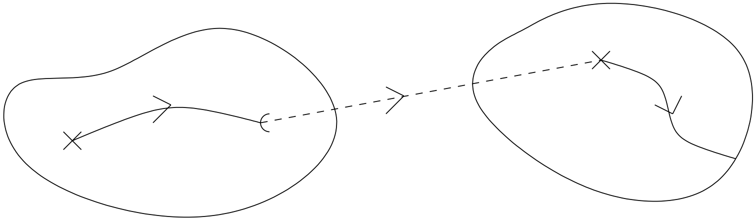
Définition informelle



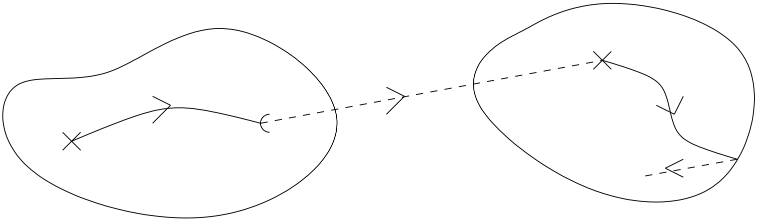
Définition informelle



Définition informelle



Définition informelle



Plan : les PDMP, exemples et applications en biologie

Qu'est-ce que c'est ?
- Présentation informelle
- Construction

Qu'est-ce que ça modélise ?

Comment les simuler ?

Pourquoi les simuler ?

Références

Espace d'états

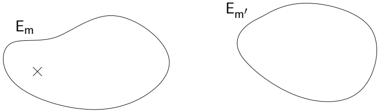
Processus hybride $X_t = (m_t, y_t)$

- mode discret $m_t \in M = \{1, 2, \ldots, p\}$
- variables d'état euclidiennes $y_t \in \mathbb{R}^d$

Espace d'états

E_m ouvert de $\mathbb{R}^d$, $m \in M$

$$E = \cup(\{m\} \times E_m)$$



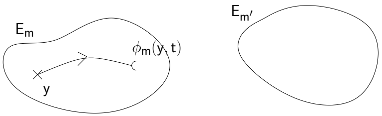
Dynamique déterministe

Flot

Dans le mode m, ϕ_m: $\mathbb{R}^d \times \mathbb{R} \to \mathbb{R}^d$

- $\phi_m(y, t)$ solution au temps t d'un système d'équations différentielles partant de y au temps 0
- Propriété de semi-groupe

$$\phi_m(y, s+t) = \phi_m(\phi_m(y, s), t)$$



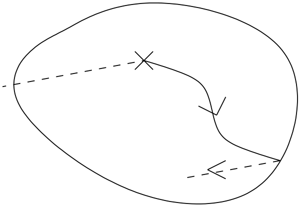
Mécanisme de saut : quand sauter ?

Sauts déterministes

Sauts déterministes

temps déterministe d'atteinte de la frontière $t^*(m, y)$

$$t^*(m, y) = \inf\{t > 0 : \phi_m(y, t) \in \partial E_m\}$$



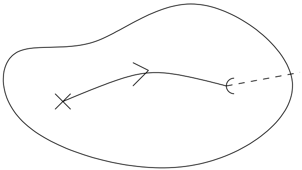
Mécanisme de saut : quand sauter ?

Sauts aléatoires

Sauts aléatoires

Intensité λ_m dans le mode m : $\overline{E}_m \to \mathbb{R}_+$

$$\mathbb{P}_{(m,y)}(T > t) = e^{-\int_0^t \lambda_m(\phi_m(y,s))ds}$$



- loi de type loi exponentielle
- l'intensité dépend de la position du processus

Mécanisme de saut : quand sauter ?

Loi du premier temps de saut T_1

Minimum entre

- le temps déterministe d'atteinte de la frontière
- le temps de saut aléatoire

$$\mathbb{P}_{(m,y)}(T_1 > t) = \begin{cases} \mathrm{e}^{-\int_0^t \lambda_m(\phi_m(y,s))ds} & \text{si} \quad t < t^*(m,y) \\ 0 & \text{si} \quad t \geq t^*(m,y) \end{cases}$$

Mécanisme de saut : où sauter ?

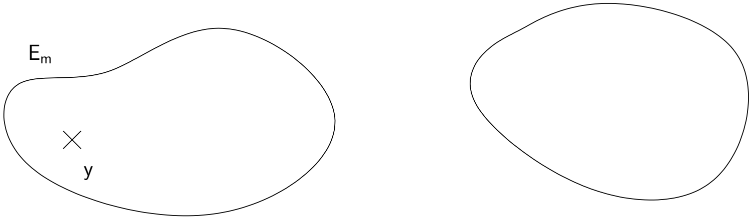
Nouveau mode et/ou position (M_1, Y_1) sélectionnés au temps T_1 par un noyau markovien Q_m

$$\mathbb{P}_{(m,y)}((M_1, Y_1) \in A) = \int_A Q_m(\phi_m(y, T_1), dx)$$

Construction itérative

Point de départ

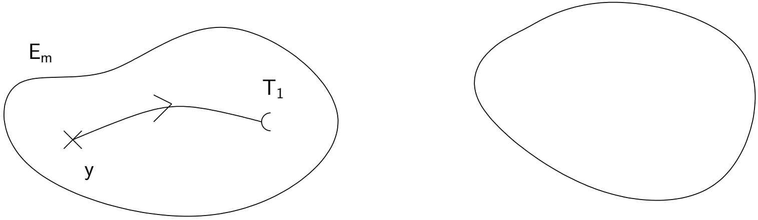
$$X_0 = Z_0 = (m, y) = x$$



Construction itérative

X_t suit le flot déterministe jusqu'au premier temps de saut $T_1 = S_1$

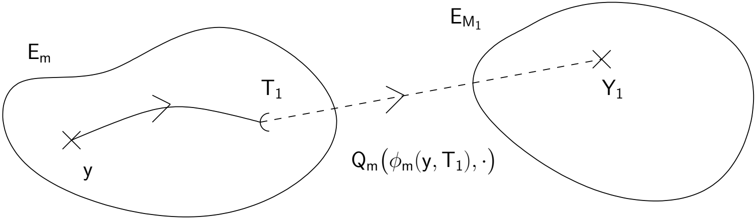
$$X_t = \big(m, \phi_m(y,t)\big) = \phi(x,t), \quad t < T_1$$



Construction itérative

Position et mode après-saut $Z_1 = (M_1, Y_1)$ tirés suivant la loi

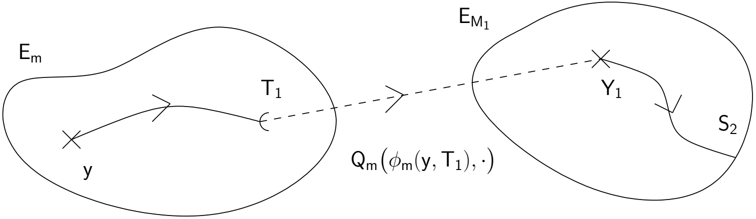
$$Q_m\big(\phi_m(y, T_1), \cdot\big) = Q\big(\phi(x, T_1), \cdot\big)$$



Construction itérative

X_t suit le flot déterministe jusqu'au prochain temps de saut T_2

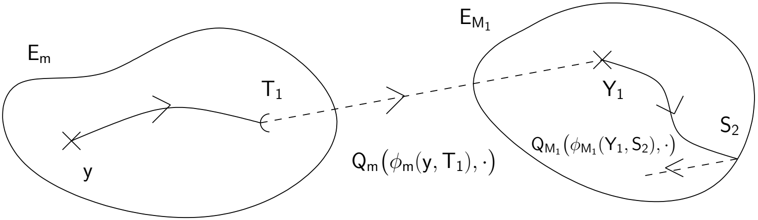
$$X_{T_1+t} = \big(M_1, \phi_{M_1}(Y_1, t)\big) = \phi(Z_1, t - T_1), \quad t < S_2 = T_2 - T_1$$



Construction itérative

Position et mode après-saut $Z_2 = (M_2, Y_2)$ tirés suivant la loi

$$Q_{M_1}\left(\phi_{M_1}(Y_1, S_2), \cdot\right) = Q\left(\phi(Z_1, S_2), \cdot\right) \dots$$



Construction itérative

[M. Davis]

- Initialisation $X_0 = Z_0 = x = (m, y)$, $S_0 = T_0 = 0$
- Récurrence pour tout $n \geq 0$
  - tirer S_{n+1} selon l'intensité λ et le temps d'atteinte de la frontière
  - poser $T_{n+1} = T_n + S_{n+1}$
  - pour $T_n \leq t < T_{n+1}$, poser $X_t = \phi(Z_n, t - T_n)$
  - tirer Z_{n+1} suivant $Q(\phi(Z_n, S_{n+1}), \cdot)$

$\Rightarrow$ Processus de Markov fort (X_t)

Plan : les PDMP, exemples et applications en biologie

Qu'est-ce que c'est ?

Qu'est-ce que ça modélise ?
- Biologie
- Neurosciences

Comment les simuler ?

Pourquoi les simuler ?

Références

Domaines d'application

Premières applications

- gestion de stock
- files d'attente
- assurance
- modèles d'atelier

Applications plus récentes

- traffic internet
- mécanique
- fiabilité dynamique
- biologie
- neurosciences

Plan : les PDMP, exemples et applications en biologie

Qu'est-ce que c'est ?

Qu'est-ce que ça modélise ?
- Biologie
- Neurosciences

Comment les simuler ?

Pourquoi les simuler ?

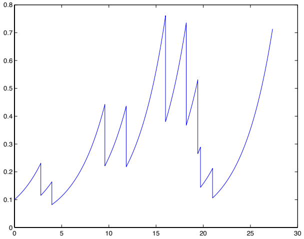
Références

Division cellulaire

[N. Krell]

X_t taille d'une bactérie au temps t

- Espace d'états $[0, \infty[$
- Flot Croissance exponentielle $\phi(x, t) = xe^{\tau t}$
- Intensité Proportionnelle à la taille $\lambda(x) = \alpha x$
- Noyau de saut Division en 2 $Q(x, x/2) = 1$



Division cellulaire

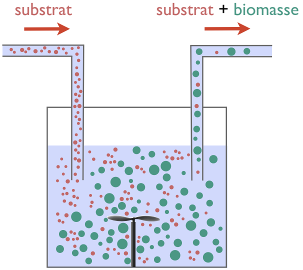
[C. Fritsch]

X_t masse d'une population de bactéries au temps t

- mode = nombre de cellules
- espace d'état E_m = mesures ponctuelles prenant m valeurs

Dynamique

- croissance exponentielle des bactéries (en fonction du substrat)
- division des bactéries
- soutirage



Plan : les PDMP, exemples et applications en biologie

Qu'est-ce que c'est ?

Qu'est-ce que ça modélise ?
- Biologie
- Neurosciences

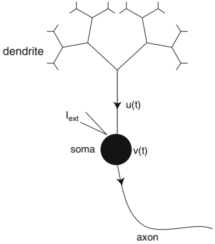
Comment les simuler ?

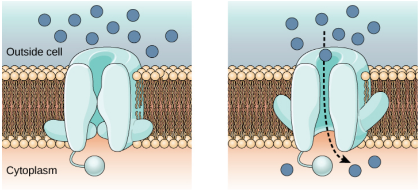
Pourquoi les simuler ?

Références

Potentiel électrique le long d'un neurone

Canaux ioniques





Canaux ioniques

- Potassium
- Ouverts ou Fermés

Potentiel électrique le long d'un neurone

Modèle déterministe

Modèle de Morris-Lecar

- V potentiel électrique
- m proportion de canaux K^+ ouverts

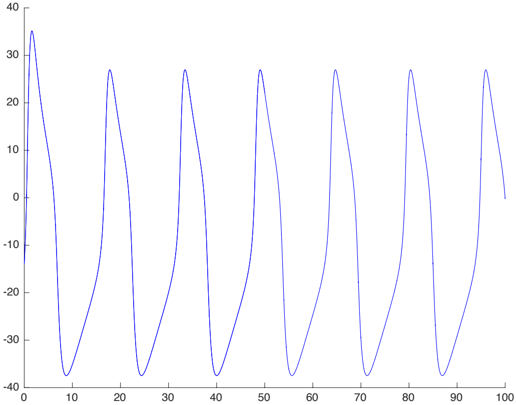
$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C}(I - I_{ion}(m, V))$$
$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty(V) - m}{\tau_\infty(V)}$$

$$I_{ion}(m, V) = G_{Ca} m_\infty(V)(V - E_{Ca}) + G_K m(V - E_K) + G(V - V_{rest})$$
$$m_\infty(V) = \frac{1+tanh((V+1)/15)}{2}, \quad \tau_\infty(V) = \frac{5}{cosh(V/60)}$$

Potentiel électrique le long d'un neurone

Modèle déterministe

Trajectoires de V ($m = m_{eq} = 0.10$, $I = 30$)



Potentiel électrique le long d'un neurone

Modèle PDMP

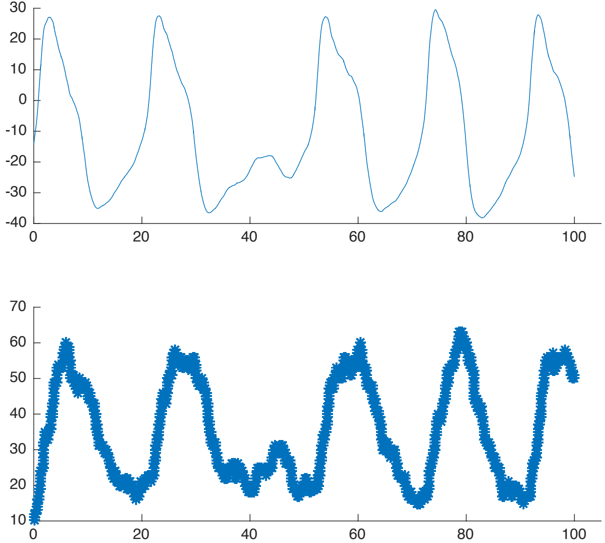
Canaux ioniques

- Potassium : mouvement lent : stochastique N canaux
  $m \in \{0, \frac{1}{N}, \ldots, \frac{N-1}{N}, 1\}$ proportion de canaux K^+ ouverts

- Mode $m \in \{0, \frac{1}{N}, \ldots, \frac{N-1}{N}, 1\}$
- Intensité individuelle
  - ouverture d'un canal à intensité $\alpha(V) = \frac{m_\infty(V)}{\tau_\infty(V)}$
  - fermeture d'un canal à intensité $\beta(V) = \frac{1-m_\infty(V)}{\tau_\infty(V)}$
- Intensité globale
  $\lambda(m, V) = N(m\beta(V) + (1-m)\alpha(V))$
- Noyau de saut $m \longrightarrow m \pm 1/N$

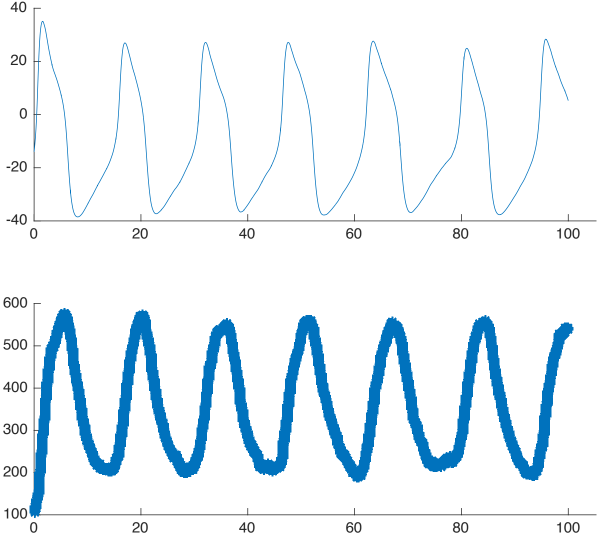
Potentiel électrique le long d'un neurone

$N = 100,\ V_0 = -14,\ m_0 = 0.1$



Potentiel électrique le long d'un neurone

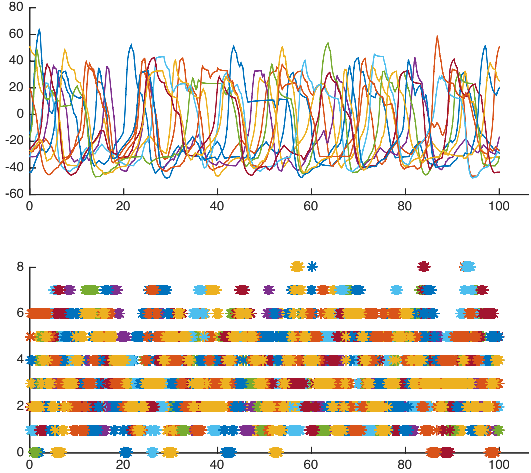
$N = 1000,\ V_0 = -14,\ m_0 = 0.108$



Potentiel électrique le long d'un neurone

Dispersion de 10 trajectoires aléatoires

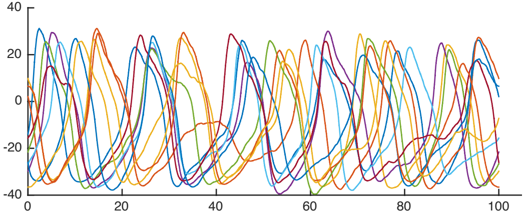
$$N = 10, \; V_0 = -14, \; m_0 = 0.1$$

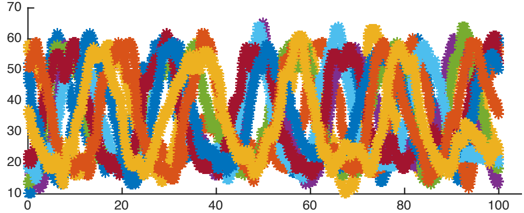


Potentiel électrique le long d'un neurone

Dispersion de 10 trajectoires aléatoires

$N = 100,\ V_0 = -14,\ m_0 = 0.10$





Construire un PDMP

Equations déterministes (physique, chimie, biologie,. . .)
$+$ un mécanisme de sauts aléatoire

- changement ponctuel d'environnement, de paramètres, pannes
- petite population

Avantages

- faciles à définir de façon itérative (pas besoin de calcul stochastique...)
- faciles à interpréter : description du comportement physique
- modèle très souple

Plan : les PDMP, exemples et applications en biologie

Qu'est-ce que c'est ?

Qu'est-ce que ça modélise ?

Comment les simuler ?
- Préliminaire : simuler la loi exponentielle
- Inversion de la fonction de répartition
- Méthodes de rejet

Pourquoi les simuler ?

Références

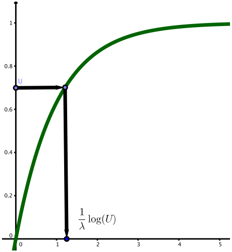
Simulation d'une loi exponentielle

Inversion de la fonction de répartition

Si $U \sim Unif[0,1]$ alors $-\frac{1}{\lambda}\log(U) \sim Exp(\lambda)$

Preuve

$$\begin{aligned}\mathbb{P}(-\frac{1}{\lambda}\log(U) > t) &= \mathbb{P}(\log(U) < -\lambda t)\\ &= \mathbb{P}(U < \exp(-\lambda t))\\ &= \exp(-\lambda t)\end{aligned}$$



Simulation d'un minimum de lois exponentielles

$X_1, \dots X_n$ lois exponentielles indépendantes de paramètre respectif $\lambda_1, \dots, \lambda_n$, correspondant à la survenue d'événements de type 1 à n

Simuler $T = \min\{X_1, \dots X_n\}$ et I l'indice de la variable qui réalise le minimum

Pour simuler T et I

Il est équivalent de

- Simuler $X_1, \dots X_n$ et prendre leur minimum, choisir l'indice correspondant
- Simuler une seule loi $Exp(\lambda_1 + \cdots + \lambda_n)$ et choisir indépendamment i avec probabilité $\frac{\lambda_i}{\lambda_1 + \cdots + \lambda_n}$

Simulation d'un minimum de lois exponentielles

Intensité variable

$X_1, \dots X_n$ v.a. indépendantes d'intensité respective $\lambda_1, \dots, \lambda_n$, correspondant à la survenue d'événements de type 1 à n

$T = \min\{X_1, \dots X_n\}$ et I l'indice de la variable qui réalise le minimum

Pour simuler T et I

Il est équivalent de

- Simuler $X_1, \dots X_n$ et prendre leur minimum, choisir l'indice correspondant
- Simuler une seule loi d'intensité $\lambda_1 + \cdots + \lambda_n$ et une fois $T = t$ tiré choisir i avec probabilité $\frac{\lambda_i}{\lambda_1 + \cdots + \lambda_n}(\phi(x, t))$

Plan : les PDMP, exemples et applications en biologie

Qu'est-ce que c'est ?

Qu'est-ce que ça modélise ?

Comment les simuler ?
- Préliminaire : simuler la loi exponentielle
- Inversion de la fonction de répartition
- Méthodes de rejet

Pourquoi les simuler ?

Références

Inversion de la fonction de répartition

Solution à privilégier quand c'est possible

- Si on sait calculer explicitement la fonction de répartition le long du flot
- Et si on sait l'inverser explicitement

Inversion de la fonction de répartition

Exemple

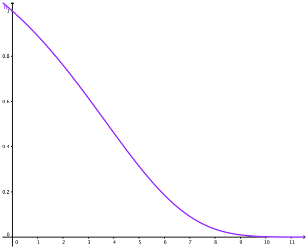
- Division cellulaire $\lambda \circ \phi(x,t) = \alpha x e^{\tau t}$

Fonction de survie

$$\mathbb{P}(T > t) = \exp\big(-\frac{\alpha x}{\tau}(e^{\tau t} - 1)\big)$$

Inverse

$$f(U) = \frac{1}{\tau}\log\big(1 - \frac{\tau}{\alpha x}\log(U)\big)$$



Plan : les PDMP, exemples et applications en biologie

Qu'est-ce que c'est ?

Qu'est-ce que ça modélise ?

Comment les simuler ?
- Préliminaire : simuler la loi exponentielle
- Inversion de la fonction de répartition
- Méthodes de rejet

Pourquoi les simuler ?

Références

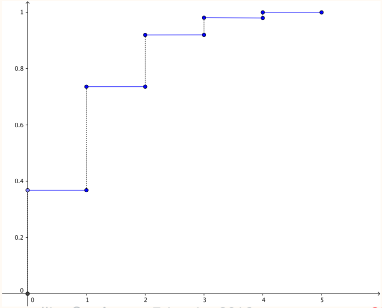
Rejet à base de loi de Poisson

Simuler la loi de Poisson

T suit la loi de Poisson de paramètre λ si
$\mathbb{P}(T = n) = e^{-\lambda}\frac{\lambda^n}{n!}$, $n \in \mathbb{N}$.

Simulation de la loi de Poisson de paramètre λ

- Initialisation $i \leftarrow 0$, $p \leftarrow e^{-\lambda}$, $F \leftarrow p$, stop$\leftarrow 0$
- tirer $U \sim Unif[0,1]$
- Tant que stop=0 faire
  - Si U< F faire
    - renvoyer i
    - stop$\leftarrow 1$
  - Sinon faire
    - $p \leftarrow p\frac{\lambda}{i+1}$
    - $F \leftarrow F + p$
    - $i \leftarrow i + 1$



Rejet à base de loi de Poisson

[Cocozza] Simuler une intensité variable

Simulation de la loi d'intensité variable $\lambda(x)$

- Initialisation choisir $A > 0$, $a \leftarrow 0$, $S \leftarrow \emptyset$
- Tant que $S = \emptyset$ faire
  - choisir $L \geq \sup_{a \leq x \leq a+A} \lambda(x)$
  - tirer $N \sim Poisson(L \times A)$
  - Si $N \neq 0$ faire
    - Pour $1 \leq k \leq N$ faire
      - tirer $U \sim Unif[a, a+A]$
      - tirer $V \sim Unif[0, L]$
      - Si $U \leq V$ faire $S \leftarrow S \cup \{U\}$
  - $a \leftarrow a + A$
- renvoyer $\min S$

Rejet à base de loi de Poisson

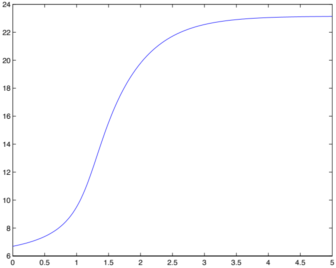
Exemple de Morris Lecar

$N = 100$, Point de départ : $m_0 = 0.1 = 10/100$, $V_0 = -14$
Intensité le long du flot à simuler pour le premier temps de saut

$$\lambda(m, V) = N\left(m\frac{1 - m_\infty(V)}{\tau_\infty(V)} + (1-m)\frac{m_\infty(V)}{\tau_\infty(V)}\right)$$

$m_\infty(V) = \frac{1+tanh((V+1)/15)}{2}$
$0 \leq m_\infty \leq 1$

$\tau_\infty(V) = \frac{5}{cosh(V/60)}$
non minoré

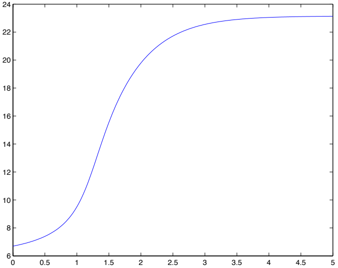


Rejet à base de loi de Poisson

Exemple de Morris Lecar

Mise en oeuvre de l'algorithme $A = 0.5$

- $a = 0$
-
-
-

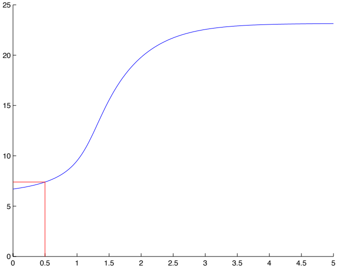


Rejet à base de loi de Poisson

Exemple de Morris Lecar

Mise en oeuvre de l'algorithme $A = 0.5$

- $a = 0$
- $L = \max_{t \in [a, a+A]} \lambda \circ \phi(x, t)$ calculé numériquement (pas$= 10^{-3}$) $L = 7.39$
-
-

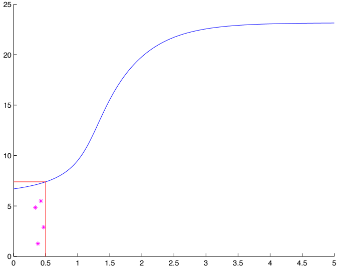


Rejet à base de loi de Poisson

Exemple de Morris Lecar

Mise en oeuvre de l'algorithme $A = 0.5$

- $a = 0$
- $L = \max_{t \in [a, a+A]} \lambda \circ \phi(x, t)$ calculé numériquement (pas$= 10^{-3}$) $L = 7.39$
- tirer $N \sim Poisson(L \times A)$, $N = 4$, tirer $U \sim Unif[a, a + A]$, tirer $V \sim Unif[0, L]$
-

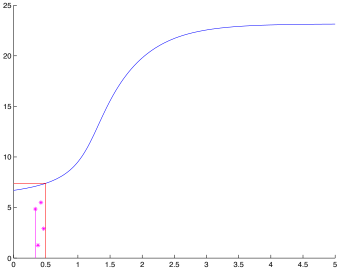


Rejet à base de loi de Poisson

Exemple de Morris Lecar

Mise en oeuvre de l'algorithme $A = 0.5$

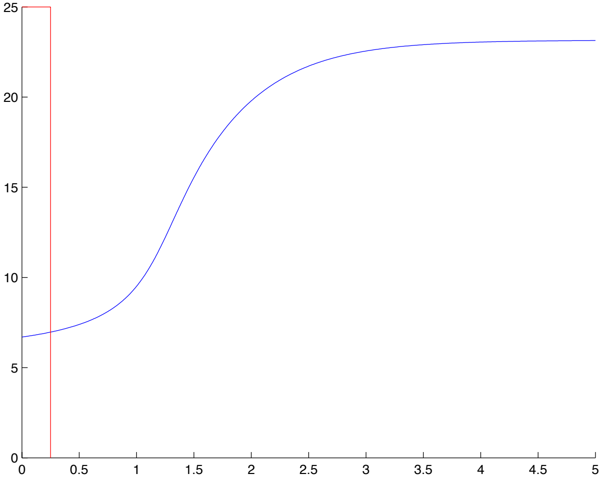
- $a = 0$
- $L = \max_{t \in [a, a+A]} \lambda \circ \phi(x, t)$ calculé numériquement (pas$= 10^{-3}$) $L = 7.39$
- tirer $N \sim Poisson(L \times A)$, $N = 4$, tirer $U \sim Unif\,[a, a + A]$, tirer $V \sim Unif\,[0, L]$
- sélectionner la plus petite abscisse des points sous la courbe 0.3394



Rejet à base de loi de Poisson

Exemple de Morris Lecar

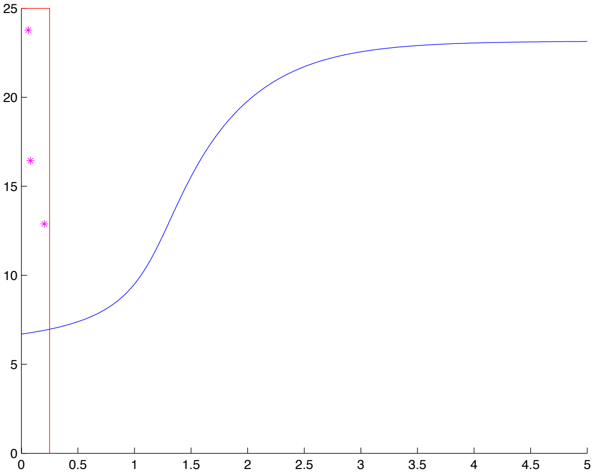
Mise en oeuvre de l'algorithme $A = 0.25$, $L = 25$ majorant global



Rejet à base de loi de Poisson

Exemple de Morris Lecar

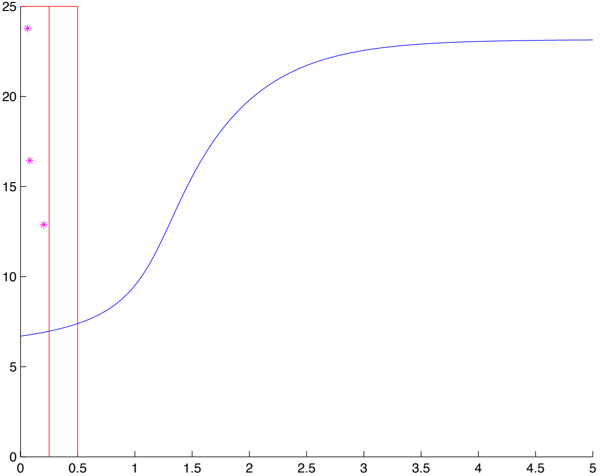
Mise en oeuvre de l'algorithme $A = 0.25$, $L = 25$ majorant global



Rejet à base de loi de Poisson

Exemple de Morris Lecar

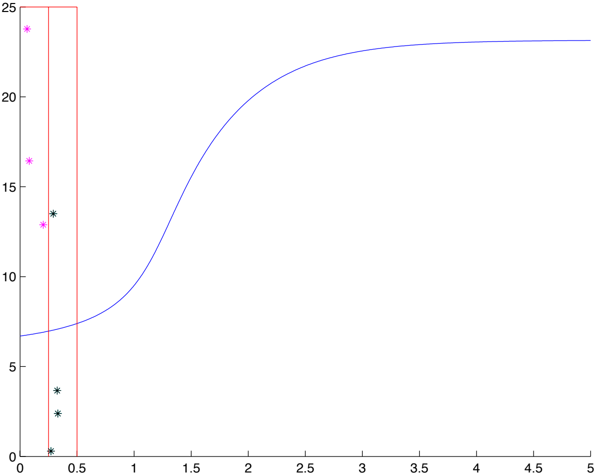
Mise en oeuvre de l'algorithme $A = 0.25$, $L = 25$ majorant global



Rejet à base de loi de Poisson

Exemple de Morris Lecar

Mise en oeuvre de l'algorithme $A = 0.25$, $L = 25$ majorant global



Rejet à base de loi de Poisson

Bilan

Avantages

- Uniquement besoin d'un maximum local
- Simulation exacte si le flot est connu
- Marche avec les intensités individuelles et l'intensité globale
- Simuler uniquement les temps de sauts et les positions après saut
- Nombre de sauts fixé

Inconvénients

- Calculer un maximum local / global
- Nombre d'itérations inconnu, aléatoire
- Si flot numérique, nombre d'appels à la fonction flot inconnu, aléatoire, pas de calcul des trajectoires entre les sauts
- Horizon de simulation aléatoire

Rejet à base de loi exponentielle

Dans quels cas ?

Algorithme de type Gillespie

- un grand nombre d'événements concurrents (bcp de cellules qui se divisent, bcp de canaux ioniques)
- utilise l'intensité individuelle (taux de division/soutirage, taux d'ouverture/fermeture d'un canal), tous les individus doivent avoir la même
- majorant de l'intensité individuelle
- calcule simultanément le flot et les sauts : utile pour les flots numériques
- algorithme de rejet : nombre d'itérations inconnu, aléatoire

Rejet à base d'exponentielle

Modèle de Morris Lecar

Simulation de la trajectoire $(X_t = (m_t, V_t))$ d'un PDMP

Paramètres

- $x_0 = (m_0, v_0)$ point de départ du processus
- $\overline{\lambda} = \overline{\alpha} + \overline{\beta} = 0.25$ majorant de l'intensité individuelle (pour V raisonnable)
- T_{max} temps jusqu'auquel simuler
- N nombre de canaux

Rejet à base d'exponentielle

Modèle de Morris Lecar

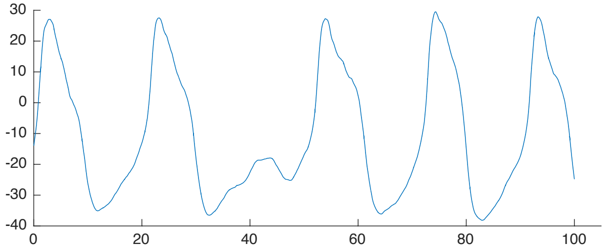
Simulation de la trajectoire ($X_t = (m_t, V_t)$) d'un PDMP

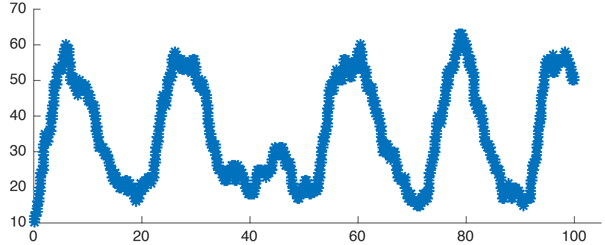
Algorithme

- Initialisation $t \leftarrow 0$ $m \leftarrow m_0$ $v \leftarrow v_0$
- Tant que $t < T_{max}$ faire
  - tirer $T \sim Exp(N\overline{\lambda})$
  - calculer le flot sur $[t, t+T]$
  - $t \leftarrow t + T$, $v \leftarrow \phi_m(v, t)$
  - tirer $U \sim Unif[0, 1]$
  - Si $U \leq \frac{(1-m)*\alpha(v)}{\overline{\lambda}}$ faire
    - $m \leftarrow m + 1/N$ ouverture d'un canal
  - Sinon si $U \leq \frac{(1-m)*\alpha(v)+m*\beta(v)}{\overline{\lambda}}$ faire
    - $m \leftarrow m - 1/N$ fermeture d'un canal
- renvoyer la trajectoire

Potentiel électrique le long d'un neurone

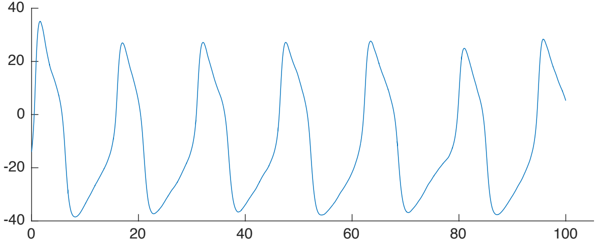
$N = 100,\ V_0 = -14,\ m_0 = 0.1$

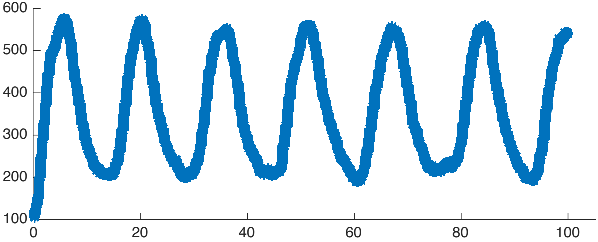




Potentiel électrique le long d'un neurone

$N = 1000,\ V_0 = -14,\ m_0 = 0.108$





Quand le flot n'est pas explicite

En pratique

- on remplace par une approximation numérique et on applique l'une des méthodes de simulation

En théorie

- quasiment pas de résultat sur l'erreur qu'on commet : modifier le flot modifie t^*, l'intensité le long du flot, le point de départ pour le noyau de saut... La régularité du flot ne suffit probablement pas à ce que tout se passe bien

Plan : les PDMP, exemples et applications en biologie

Qu'est-ce que c'est ?

Qu'est-ce que ça modélise ?

Comment les simuler ?

Pourquoi les simuler ?

Références

Pourquoi les simuler ?

- Méthodes de Monte Carlo directes pour le calcul d'espérances
- Approximation d'espérances par quantification
- Approximation de temps de sortie par quantification
- Calcul approché par quantification de stratégies optimales pour l'arrêt optimal et le contrôle impulsionnel

Plan : les PDMP, exemples et applications en biologie

Qu'est-ce que c'est ?

Qu'est-ce que ça modélise ?

Comment les simuler ?

Pourquoi les simuler ?

Références

Références

Livres

M. Davis Markov models and optimization
M. Jacobsen Point process theory and applications
P. Bressloff Stochastic processes in cell biology
C. Cocozza Processus stochastiques et fiabilité des systèmes
B. de Saporta, F. Dufour, H. Zhang Numerical methods for simulation and optimization of piecewise deterministic Markov processes
O. Costa, F. Dufour Continuous average control of piecewise deterministic Markov processes

Références

Quelques personnes travaillant sur les PDMP en France

Applications en neurosciences

Michèle Thieullen `http://www.proba.jussieu.fr/pageperso/thieullen/`

Applications en biologie

Coralie Fritsch `https://coraliefritsch.wordpress.com/`

Nathalie Krell `https://perso.univ-rennes1.fr/nathalie.krell/`

Contrôle

François Dufour `http://www.math.u-bordeaux1.fr/~frdufour/`

Convergence vers la loi invariante

Florent Malrieu `http://www.lmpt.univ-tours.fr/~malrieu/`

Statistique

Romain Azais `http://iecl.univ-lorraine.fr/~Romain.Azais/`

Projet ANR PIECE `http://wiki-math.univ-mlv.fr/pdmp/doku.php/`

MERCI