M2 BIM - Lecture 2

Boltzmann equilibrium

Yann Ponty

Bioinformatics Team
École Polytechnique/CNRS/INRIA AMIB – France

http://www.lix.polytechnique.fr/~ponty/index.php?page=bim2015

December 8th, 2015

Outline

1. **Ensemble de Boltzmann**
   - Ensemble de Boltzmann
   - Nussinov : Minimisation $\Rightarrow$ Comptage
   - Calcul de la fonction de partition
   - Échantillonnage statistique

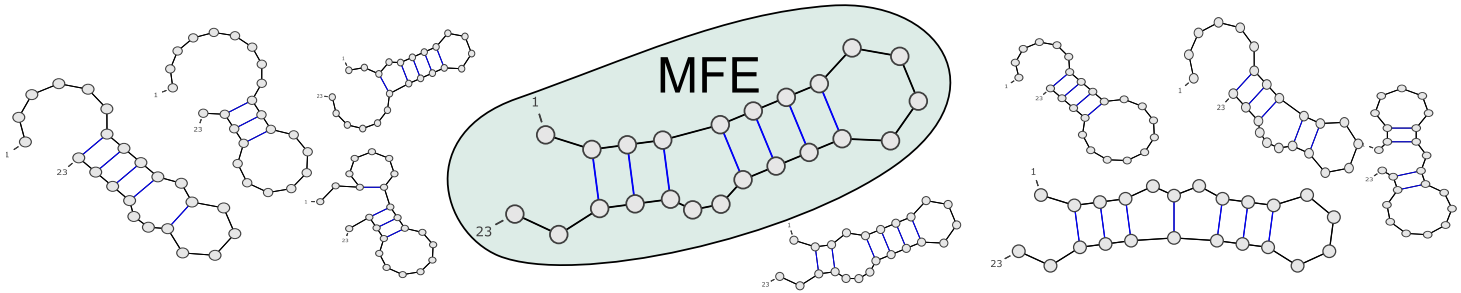
2. **Extensions**
   - Validité d'un schéma
   - Structures sous-optimales
   - Pseudo-noeuds

Ensemble canonique de Boltzmann

L'ARN *respire* ⇒ Il n'existe pas UNE unique conformation native.

Nouveau paradigme

Les conformations d'un ARN **coexistent** dans une **distribution de Boltzmann**.



Conséquence : La probabilité de la MFE peut être négligeable.
⇒ Comprendre les modes d'actions de l'ARN exige de prendre en considération l'ensemble des structures.

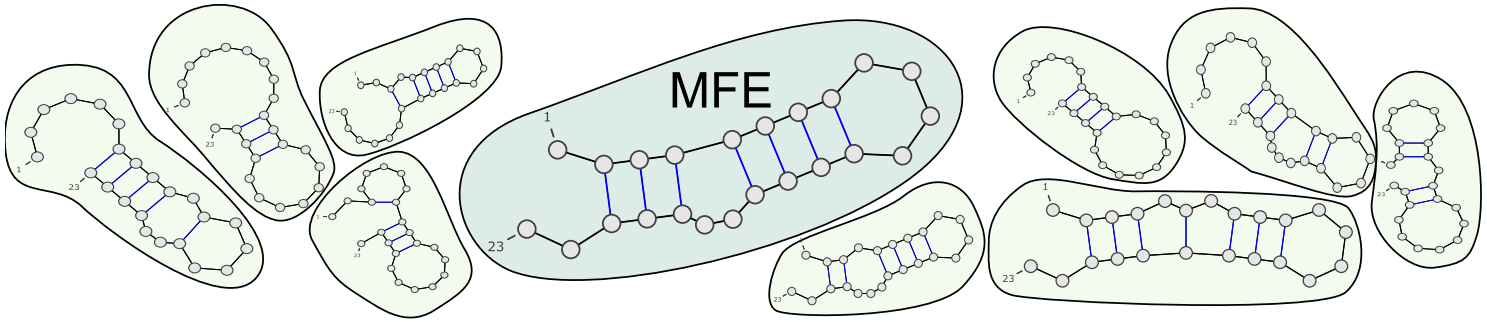
En particulier, des structures proches peuvent se *grouper* et devenir l'hypothèse la plus réaliste dans la recherche d'une conformation fonctionnelle.

Ensemble canonique de Boltzmann

L'ARN *respire* ⇒ Il n'existe pas UNE unique conformation native.

Nouveau paradigme

Les conformations d'un ARN **coexistent** dans une **distribution de Boltzmann**.



Conséquence : La probabilité de la MFE peut être négligeable.
⇒ Comprendre les modes d'actions de l'ARN exige de prendre en considération l'ensemble des structures.

En particulier, des structures proches peuvent se *grouper* et devenir l'hypothèse la plus réaliste dans la recherche d'une conformation fonctionnelle.

Distribution de Boltzmann : Définition

Une distribution de Bolzmann pondère chaque structure S pour un ARN ω par un **facteur de Boltzmann** $\mathcal{B}_{S,\omega} = e^{\frac{-E_{S,\omega}}{RT}}$ où :

- $E_{S,\omega}$ est l'énergie libre de S (kCal.mol^{-1})
- T est la température (K)
- R est la constante des gaz parfaits (1.986.10^{-3} kCal.K^{-1}.mol^{-1})

Distribution renormalisée sur S_ω par la **fonction de partition**

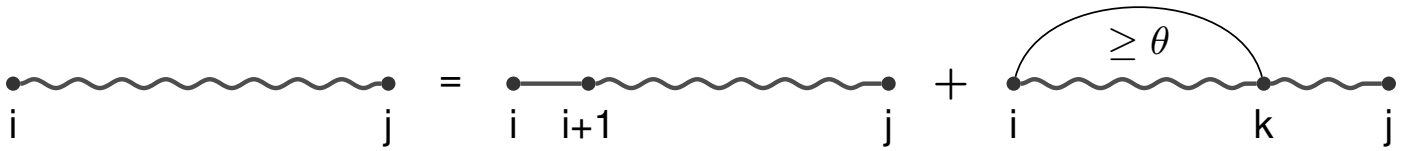
$$\mathcal{Z}_\omega = \sum_{S \in \mathcal{S}_\omega} e^{\frac{-E_{S,\omega}}{RT}}.$$

où $\mathcal{S}_\omega$ est l'ensemble des conformations compatibles avec ω.

La **probabilité de Boltzmann** d'une structure S est alors donnée par

$$P_{S,\omega} = \frac{e^{\frac{-E_{S,\omega}}{RT}}}{\mathcal{Z}_\omega}.$$

Décomposition de Nussinov/Jacobson



Récurrence sur l'énergie minimale d'un repliement :

$$
\begin{aligned}
N_{i,t} &= 0, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\
N_{i,j} &= \min \begin{cases} N_{i+1,j} & (i \text{ non apparié}) \\ \min_{k=i+\theta+1}^{j} E_{i,k} + N_{i+1,k-1} + N_{k+1,j} & (i \text{ comp. avec } k) \end{cases}
\end{aligned}
$$

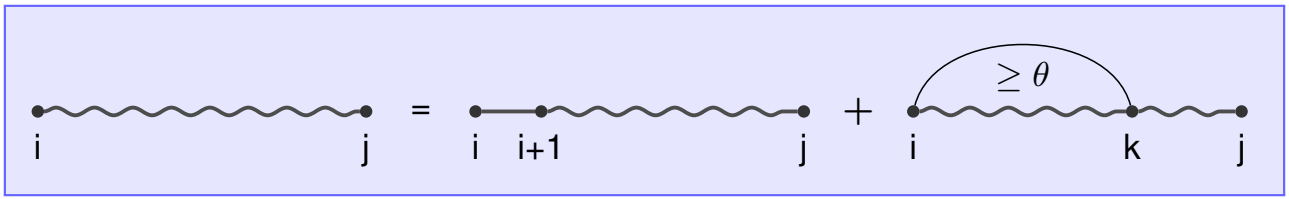
Récurrence de comptage des structures compatibles :

$$
\begin{aligned}
C_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\
C_{i,j} &= \sum \begin{cases} C_{i+1,j} & (i \text{ non apparié}) \\ \sum_{k=i+\theta+1}^{j} 1 \times C_{i+1,k-1} \times C_{k+1,j} & (i \text{ comp. avec } k) \end{cases}
\end{aligned}
$$

La décomposition est importante, le reste (MFE, comptage...) suit !

Fonction de partition

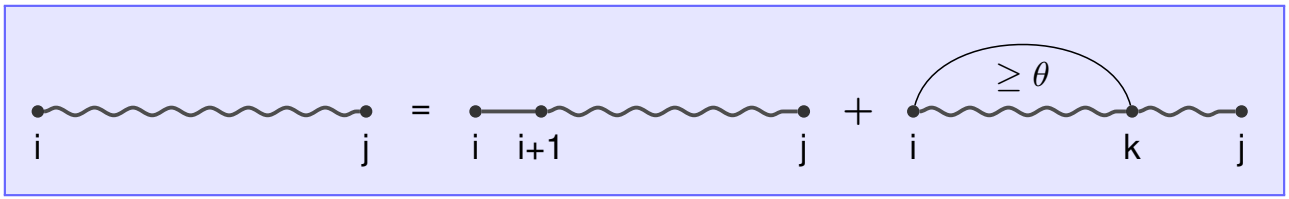
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles



$$
\begin{aligned}
\mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\
\mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} 1 \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases}
\end{aligned}
$$

Fonction de partition

Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

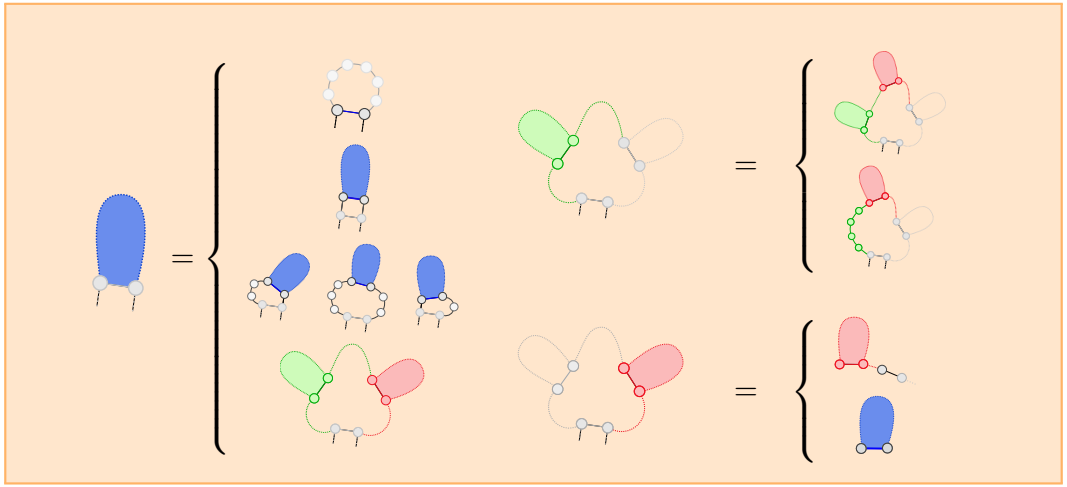


$$\mathcal{Z}_{i,t} = 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta]$$

$$\mathcal{Z}_{i,j} = \sum \left\{ \sum_{k=i+\theta+1}^{\mathcal{Z}_{i+1,j}\ j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \right.$$

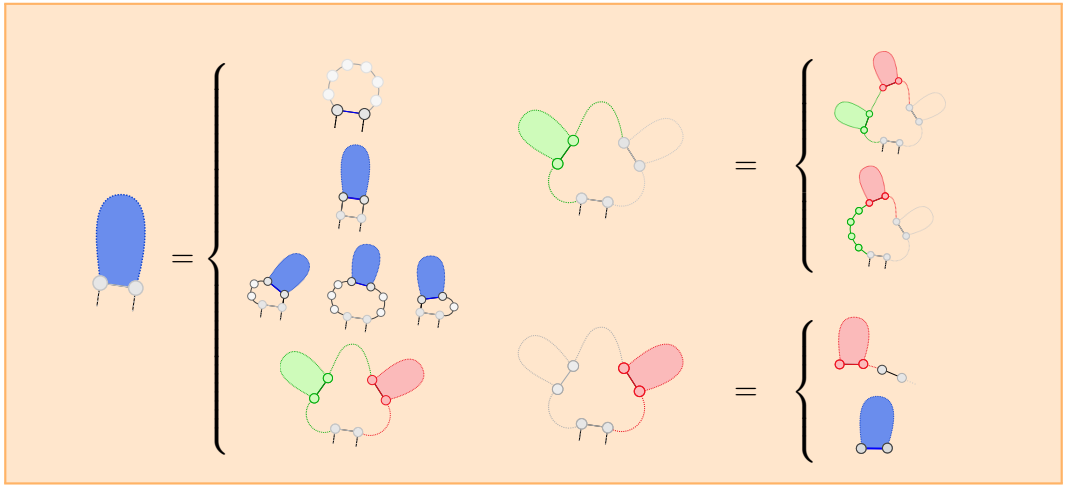
Fonction de partition

Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles



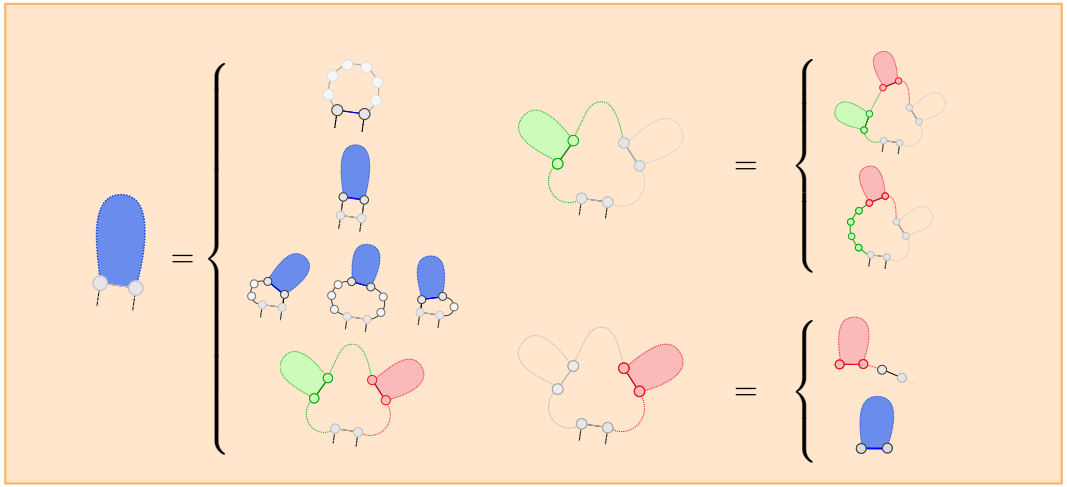
$$
\begin{aligned}
\mathcal{M}'_{i,j} &= \text{Min}\begin{cases} E_H(i,j) \\ E_S(i,j) + \mathcal{M}'_{i+1,j-1} \\ \text{Min}(E_{BI}(i,i',j',j) + \mathcal{M}'_{i',j'}) \\ a + c + \text{Min}\left(\mathcal{M}_{i+1,k-1} + \mathcal{M}^1_{k,j-1}\right) \end{cases} \\
\mathcal{M}_{i,j} &= \text{Min}\left\{\text{Min}\left(\mathcal{M}_{i,k-1}, b(k-1)\right) + \mathcal{M}^1_{k,j}\right\} \\
\mathcal{M}^1_{i,j} &= \text{Min}\left\{b + \mathcal{M}^1_{i,j-1}, c + \mathcal{M}'_{i,j}\right\}
\end{aligned}
$$

Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles



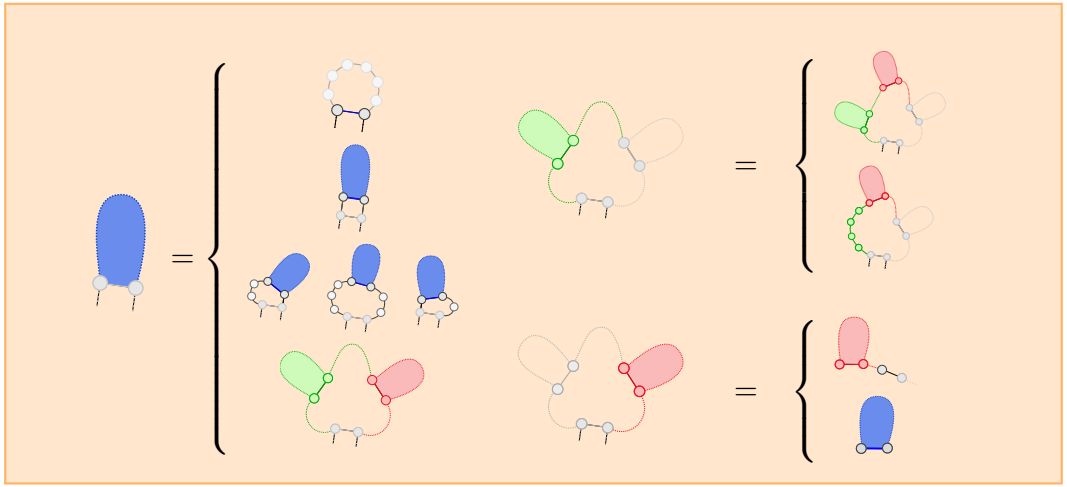
$$
\begin{aligned}
\mathcal{M}'_{i,j} &= \text{Min}\begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} \\ e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} + \mathcal{M}'_{i+1,j-1} \\ \text{Min}\left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} + \mathcal{M}'_{i',j'}\right) \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} + \text{Min}\left(\mathcal{M}_{i+1,k-1} + \mathcal{M}^1_{k,j-1}\right) \end{cases} \\
\mathcal{M}_{i,j} &= \text{Min}\left\{\text{Min}\left(\mathcal{M}_{i,k-1}, e^{\frac{-b(k-1)}{RT}}\right) + \mathcal{M}^1_{k,j}\right\} \\
\mathcal{M}^1_{i,j} &= \text{Min}\left\{e^{\frac{-b}{RT}} + \mathcal{M}^1_{i,j-1}, e^{\frac{-c}{RT}} + \mathcal{M}'_{i,j}\right\}
\end{aligned}
$$

Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles



$$
\begin{aligned}
\mathcal{M}'_{i,j} &= \mathrm{Min}\begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} \\ e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}}\mathcal{M}'_{i+1,j-1} \\ \mathrm{Min}\left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}}\mathcal{M}'_{i',j'}\right) \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}}\mathrm{Min}\left(\mathcal{M}_{i+1,k-1}\mathcal{M}^1_{k,j-1}\right) \end{cases} \\
\mathcal{M}_{i,j} &= \mathrm{Min}\left\{\mathrm{Min}\left(\mathcal{M}_{i,k-1}, e^{\frac{-b(k-1)}{RT}}\right)\mathcal{M}^1_{k,j}\right\} \\
\mathcal{M}^1_{i,j} &= \mathrm{Min}\left\{e^{\frac{-b}{RT}}\mathcal{M}^1_{i,j-1}, e^{\frac{-c}{RT}}\mathcal{M}'_{i,j}\right\}
\end{aligned}
$$

Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles



$$
\begin{aligned}
\mathcal{Z}'(i,j) &= \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} \\ e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1,j-1) \\ \quad + \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) \\ + e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1,k-1) \mathcal{Z}^1(k,j-1) \right) \end{cases} \\
\mathcal{Z}(i,j) &= \sum \left(\mathcal{Z}(i,k-1) + e^{\frac{-b(k-1)}{RT}} \right) \mathcal{Z}^1(k,j) \\
\mathcal{Z}^1(i,j) &= e^{\frac{-b}{RT}} \mathcal{Z}^1(i,j-1) + e^{\frac{-c}{RT}} \mathcal{Z}'(i,j)
\end{aligned}
$$

Fonction de partition

Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \left\{ \begin{array}{l} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{array} \right. \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}^{\prime} = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Fonction de partition

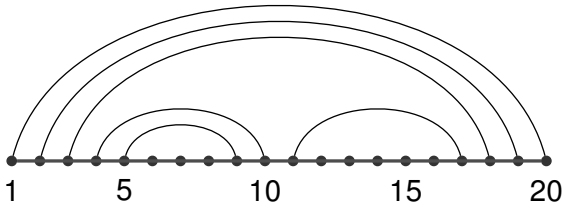
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = \mathcal{B}_{1,20}$

Fonction de partition

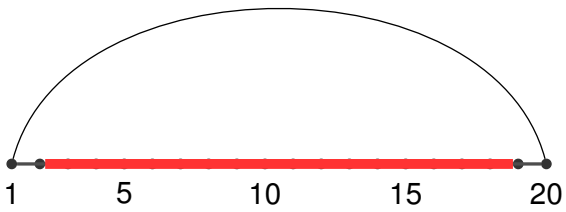
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = e^{\frac{1}{RT}} . \mathcal{B}_{2,19}$

Fonction de partition

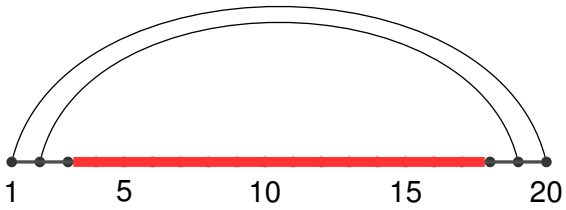
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = e^{\frac{-1}{RT}} . e^{\frac{1}{RT}} . \mathcal{B}_{3,18}$

Fonction de partition

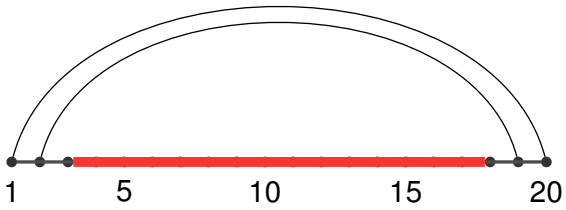
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = e^{\frac{2}{RT}} . \mathcal{B}_{3,18}$

Fonction de partition

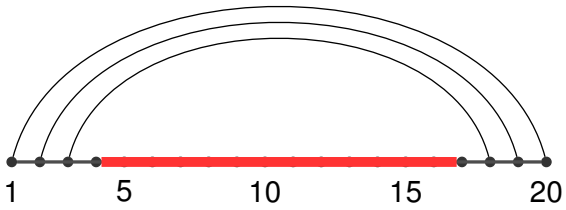
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = e^{\frac{3}{RT}} . \mathcal{B}_{4,17}$

Fonction de partition

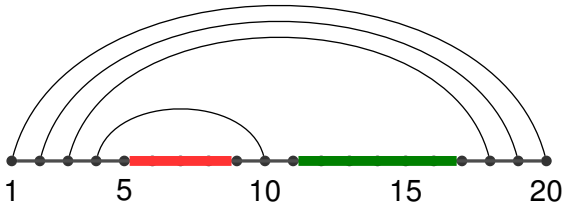
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = e^{\frac{4}{RT}} . \mathcal{B}_{5,9} . \mathcal{B}_{11,17}$

Fonction de partition

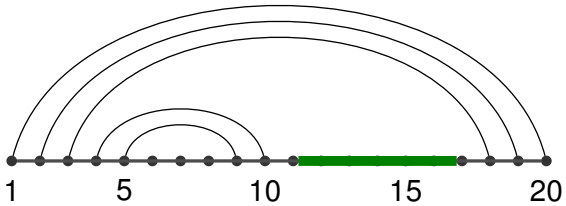
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = e^{\frac{5}{RT}} . \mathcal{B}_{11,17}$

Fonction de partition

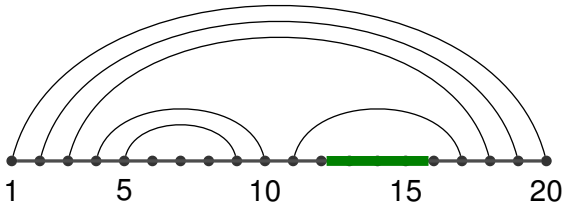
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = e^{\frac{6}{RT}} . \mathcal{B}_{12,16}$

Fonction de partition

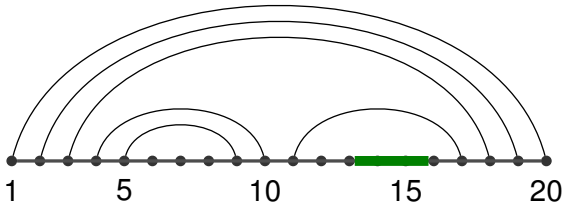
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = e^{\frac{6}{RT}} . \mathcal{B}_{13,16}$

Fonction de partition

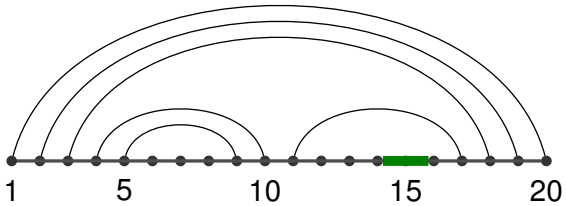
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = e^{\frac{6}{RT}} . \mathcal{B}_{14,16}$

Fonction de partition

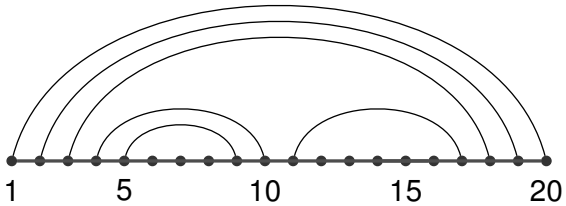
Fonction de partition = **Comptage pondéré** des structures compatibles

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_{i,t} &= 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta] \\ \mathcal{Z}_{i,j} &= \sum \begin{cases} \mathcal{Z}_{i+1,j} \\ \displaystyle\sum_{k=i+\theta+1}^{j} e^{\frac{-E_{\text{bp}}(i,k)}{RT}} \times \mathcal{Z}_{i+1,k-1} \times \mathcal{Z}_{k+1,j} \end{cases} \end{aligned}$$

Validité de la fonction de partition :

- Exhaustivité/non ambiguïté du schéma
- Correction du facteur de Boltzmann
  Facteur d'un backtrack = Produit des facteurs de ses parties
  Contributions énergétiques passent à l'exposant
  $\Big(e^{-a/RT} \cdot \mathcal{Z}^1 \cdot \mathcal{Z}' = e^{-a/RT} \cdot \sum_x e^{-E_x/RT} \cdot \sum_y e^{-E_y/RT}$
  $= \sum_{x,y} e^{-a/RT} \cdot e^{-E_x/RT} \cdot e^{-E_y/RT} = \sum_{x,y} e^{-(a+E_x+E_y)/RT}\Big)$

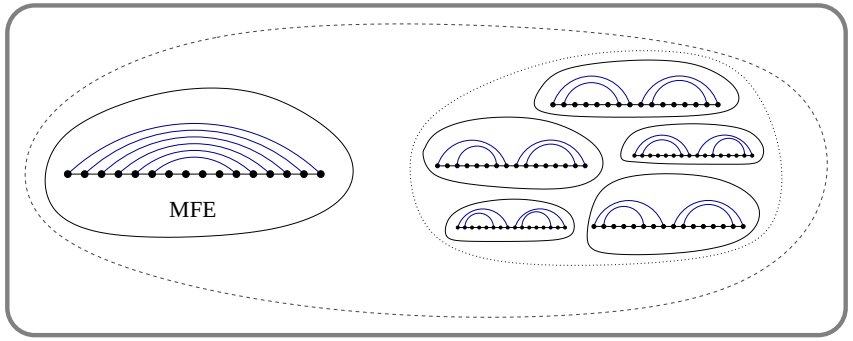
Exemple :

$S =$ 

$\Rightarrow \mathcal{B}_{1,20} = e^{\frac{6}{RT}} = e^{\frac{-E_S}{RT}}$

Echantillonnage statistique de structures d'ARN

La MFE (Probabilité maximale) peut être **largement dominée** par un ensemble $\mathcal{B}$ de sous-optimaux **structurellement similaires**.
$\Rightarrow$ Conformation fonctionnelle trouvée plus probablement dans $\mathcal{B}$.



Expérience : [DCL05]

- Échantillonner des structures selon une probabilité de Boltzmann
- Effectuer un clustering
- Construire structure consensus dans le plus lourd cluster

$\Rightarrow$ Amélioration relative pour spécificité (+17.6%) et sensibilité (+21.74%, sauf Introns du groupe II)

Problème

Comment engendrer des structures dans la distribution de Boltzmann ?

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])
Précalcul : Calculer les matrices $(\mathcal{Z}, \mathcal{Z}', \mathcal{Z}^1)$ des fonctions de partition.
Remontée stochastique :

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

$$\mathcal{Z}'(i,j) = ??? \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1,j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1,k-1) \mathcal{Z}^1(k,j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$

Correction : Chaque terme de la décomposition engendre $\mathcal{T} \in \{\mathcal{A}_1, \ldots, \mathcal{C}_j\}$, et est choisi selon son facteur de Boltzmann cumulé $\mathcal{B}(\mathcal{T})/\mathcal{Z} = \sum_{S \in \mathcal{T}} e^{-E/RT}/\mathcal{Z}$ (Par récurrence).
Chaque structure $S \in \mathcal{S}_\omega$ est engendrée uniquement (Unambiguité de Turner) par une séquence de choix d'ensembles $\mathcal{S}_w \supset E_1 \supset E_2 \supset \ldots \supset \{S\}$.
La probabilité d'engendrer S est donc

Remontée stochastique

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])
Précalcul : Calculer les matrices $(\mathcal{Z}, \mathcal{Z}', \mathcal{Z}^1)$ des fonctions de partition.
Remontée stochastique :

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

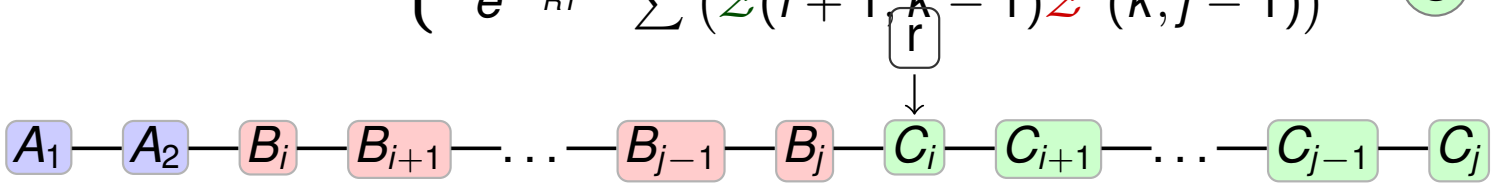
$$\mathcal{Z}'(i,j) = \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1, j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i', j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1, k-1) \mathcal{Z}^1(k, j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$

Correction : Chaque terme de la décomposition engendre $\mathcal{T} \in \{\mathcal{A}_1, \ldots, \mathcal{C}_j\}$, et est choisi selon son facteur de Boltzmann cumulé $\mathcal{B}(\mathcal{T})/\mathcal{Z} = \sum_{S \in \mathcal{T}} e^{-E/RT}/\mathcal{Z}$ (Par récurrence).
Chaque structure $S \in \mathcal{S}_\omega$ est engendrée uniquement (Unambiguité de Turner) par une séquence de choix d'ensembles $\mathcal{S}_w \supset E_1 \supset E_2 \supset \ldots \supset \{S\}$.
La probabilité d'engendrer S est donc

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])
Précalcul : Calculer les matrices $(\mathcal{Z}, \mathcal{Z}', \mathcal{Z}^1)$ des fonctions de partition.
Remontée stochastique :

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

$$\mathcal{Z}'(i,j) = \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1,j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1,k-1) \mathcal{Z}^1(k,j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$

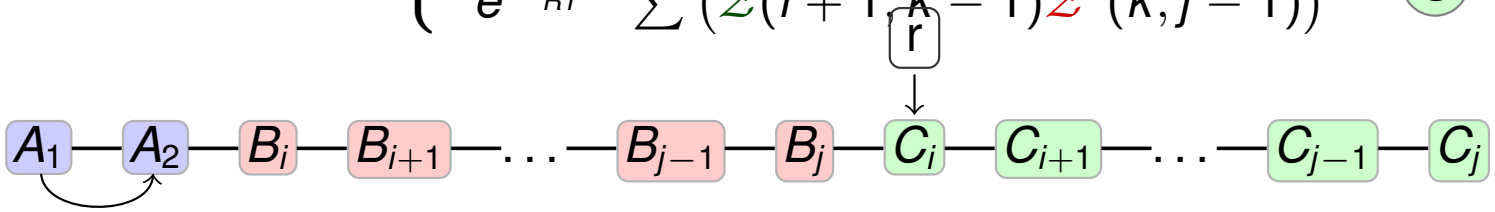


Correction : Chaque terme de la décomposition engendre $\mathcal{T} \in \{\mathcal{A}_1, \ldots, \mathcal{C}_j\}$, et est choisi selon son facteur de Boltzmann cumulé $\mathcal{B}(\mathcal{T})/\mathcal{Z} = \sum_{S \in \mathcal{T}} e^{-E/RT}/\mathcal{Z}$ (Par récurrence).
Chaque structure $S \in \mathcal{S}_\omega$ est engendrée uniquement (Unambiguité de Turner) par une séquence de choix d'ensembles $\mathcal{S}_w \supset E_1 \supset E_2 \supset \ldots \supset \{S\}$.
La probabilité d'engendrer S est donc

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])
Précalcul : Calculer les matrices $(\mathcal{Z}, \mathcal{Z}', \mathcal{Z}^1)$ des fonctions de partition.
Remontée stochastique :

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

$$\mathcal{Z}'(i,j) = \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1,j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1,k-1) \mathcal{Z}^1(k,j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$

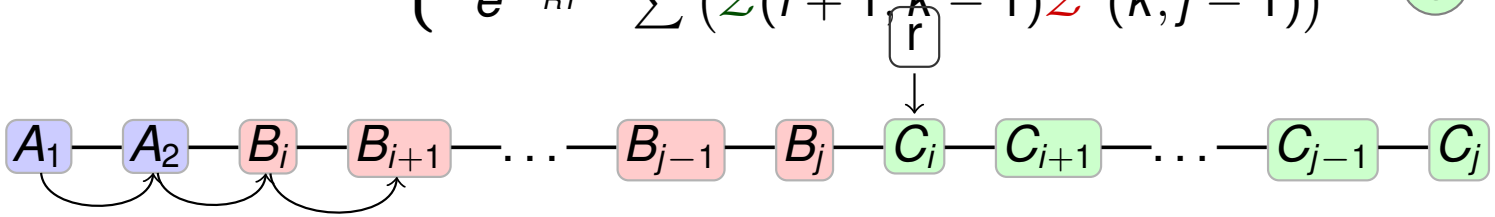


Correction : Chaque terme de la décomposition engendre $\mathcal{T} \in \{\mathcal{A}_1, \ldots, \mathcal{C}_j\}$, et est choisi selon son facteur de Boltzmann cumulé $\mathcal{B}(\mathcal{T})/\mathcal{Z} = \sum_{S \in \mathcal{T}} e^{-E/RT}/\mathcal{Z}$ (Par récurrence).
Chaque structure $S \in \mathcal{S}_\omega$ est engendrée uniquement (Unambiguité de Turner) par une séquence de choix d'ensembles $\mathcal{S}_w \supset E_1 \supset E_2 \supset \ldots \supset \{S\}$.
La probabilité d'engendrer S est donc

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])
Précalcul : Calculer les matrices $(\mathcal{Z}, \mathcal{Z}', \mathcal{Z}^1)$ des fonctions de partition.
Remontée stochastique :

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

$$\mathcal{Z}'(i,j) = \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1,j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1,k-1) \mathcal{Z}^1(k,j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$

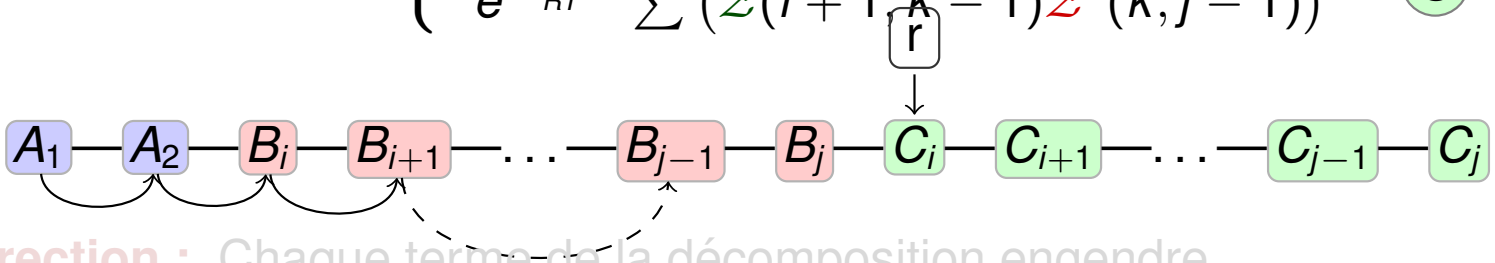


Correction : Chaque terme de la décomposition engendre $\mathcal{T} \in \{\mathcal{A}_1, \ldots, \mathcal{C}_j\}$, et est choisi selon son facteur de Boltzmann cumulé $\mathcal{B}(\mathcal{T})/\mathcal{Z} = \sum_{S \in \mathcal{T}} e^{-E/RT}/\mathcal{Z}$ (Par récurrence).
Chaque structure $S \in \mathcal{S}_\omega$ est engendrée uniquement (Unambiguité de Turner) par une séquence de choix d'ensembles $\mathcal{S}_w \supset E_1 \supset E_2 \supset \ldots \supset \{S\}$.
La probabilité d'engendrer S est donc

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])
Précalcul : Calculer les matrices $(\mathcal{Z}, \mathcal{Z}', \mathcal{Z}^1)$ des fonctions de partition.
Remontée stochastique :

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

$$\mathcal{Z}'(i,j) = \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1,j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1,k-1) \mathcal{Z}^1(k,j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$

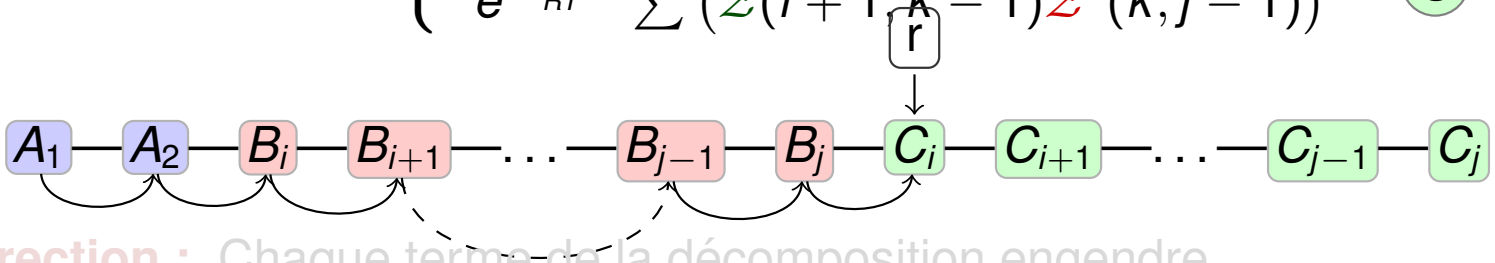


Correction : Chaque terme de la décomposition engendre $\mathcal{T} \in \{\mathcal{A}_1, \ldots, \mathcal{C}_j\}$, et est choisi selon son facteur de Boltzmann cumulé $\mathcal{B}(\mathcal{T})/\mathcal{Z} = \sum_{S \in \mathcal{T}} e^{-E/RT}/\mathcal{Z}$ (Par récurrence).
Chaque structure $S \in \mathcal{S}_\omega$ est engendrée uniquement (Unambiguité de Turner) par une séquence de choix d'ensembles $\mathcal{S}_w \supset E_1 \supset E_2 \supset \ldots \supset \{S\}$.
La probabilité d'engendrer S est donc

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])
Précalcul : Calculer les matrices $(\mathcal{Z}, \mathcal{Z}', \mathcal{Z}^1)$ des fonctions de partition.
Remontée stochastique :

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

$$\mathcal{Z}'(i,j) = \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1,j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1,k-1) \mathcal{Z}^1(k,j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$



Correction : Chaque terme de la décomposition engendre $\mathcal{T} \in \{\mathcal{A}_1, \ldots, \mathcal{C}_j\}$, et est choisi selon son facteur de Boltzmann cumulé $\mathcal{B}(\mathcal{T})/\mathcal{Z} = \sum_{S \in \mathcal{T}} e^{-E/RT}/\mathcal{Z}$ (Par récurrence).
Chaque structure $S \in \mathcal{S}_\omega$ est engendrée uniquement (Unambiguité de Turner) par une séquence de choix d'ensembles $\mathcal{S}_w \supset E_1 \supset E_2 \supset \ldots \supset \{S\}$.
La probabilité d'engendrer S est donc

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])
Précalcul : Calculer les matrices $(\mathcal{Z}, \mathcal{Z}', \mathcal{Z}^1)$ des fonctions de partition.
Remontée stochastique :

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

$$\mathcal{Z}'(i,j) = \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1, j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1, k-1) \mathcal{Z}^1(k, j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$

Correction : Chaque terme de la décomposition engendre $\mathcal{T} \in \{\mathcal{A}_1, \ldots, \mathcal{C}_j\}$, et est choisi selon son facteur de Boltzmann cumulé $\mathcal{B}(\mathcal{T})/\mathcal{Z} = \sum_{S \in \mathcal{T}} e^{-E/RT}/\mathcal{Z}$ (Par récurrence).
Chaque structure $S \in \mathcal{S}_\omega$ est engendrée uniquement (Unambiguité de Turner) par une séquence de choix d'ensembles $\mathcal{S}_w \supset E_1 \supset E_2 \supset \ldots \supset \{S\}$.
La probabilité d'engendrer S est donc $p_S = \frac{\mathcal{B}(E_1)}{\mathcal{B}(\mathcal{S}_w)} \cdot \frac{\mathcal{B}(E_2)}{\mathcal{B}(E_1)} \cdot \frac{\mathcal{B}(E_3)}{\mathcal{B}(E_2)} \cdots \frac{\mathcal{B}(\{S\})}{\mathcal{B}(E_m)}$

Remontée stochastique

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])
Précalcul : Calculer les matrices $(\mathcal{Z}, \mathcal{Z}', \mathcal{Z}^1)$ des fonctions de partition.
Remontée stochastique :

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

$$\mathcal{Z}'(i,j) = \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1, j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1, k-1) \mathcal{Z}^1(k, j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$

Correction : Chaque terme de la décomposition engendre $\mathcal{T} \in \{\mathcal{A}_1, \ldots, \mathcal{C}_j\}$, et est choisi selon son facteur de Boltzmann cumulé $\mathcal{B}(\mathcal{T})/\mathcal{Z} = \sum_{S \in \mathcal{T}} e^{-E/RT}/\mathcal{Z}$ (Par récurrence).
Chaque structure $S \in \mathcal{S}_\omega$ est engendrée uniquement (Unambiguité de Turner) par une séquence de choix d'ensembles $\mathcal{S}_w \supset E_1 \supset E_2 \supset \ldots \supset \{S\}$.
La probabilité d'engendrer S est donc $p_S = \frac{1}{\mathcal{B}(\mathcal{S}_w)} \cdot \frac{1}{1} \cdot \frac{1}{1} \ldots \frac{\mathcal{B}(\{S\})}{1}$

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])
Précalcul : Calculer les matrices $(\mathcal{Z}, \mathcal{Z}', \mathcal{Z}^1)$ des fonctions de partition.
Remontée stochastique :

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

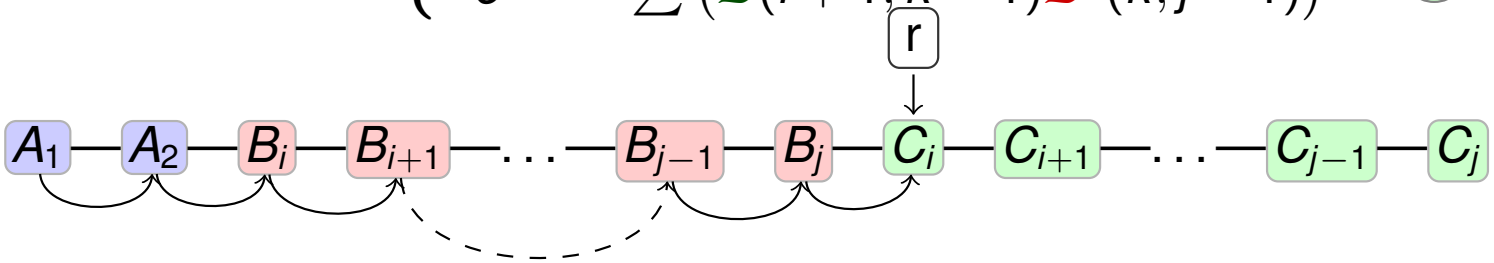
$$\mathcal{Z}'(i,j) = \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1, j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1, k-1) \mathcal{Z}^1(k, j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$

Correction : Chaque terme de la décomposition engendre $\mathcal{T} \in \{\mathcal{A}_1, \ldots, \mathcal{C}_j\}$, et est choisi selon son facteur de Boltzmann cumulé $\mathcal{B}(\mathcal{T})/\mathcal{Z} = \sum_{S \in \mathcal{T}} e^{-E/RT}/\mathcal{Z}$ (Par récurrence).
Chaque structure $S \in \mathcal{S}_\omega$ est engendrée uniquement (Unambiguité de Turner) par une séquence de choix d'ensembles $\mathcal{S}_w \supset E_1 \supset E_2 \supset \ldots \supset \{S\}$.
La probabilité d'engendrer S est donc $p_S = \frac{\mathcal{B}(\{S\})}{\mathcal{B}(\mathcal{S}_w)} = \frac{e^{-E_S/RT}}{\mathcal{Z}} = P_{S,\omega}$

Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

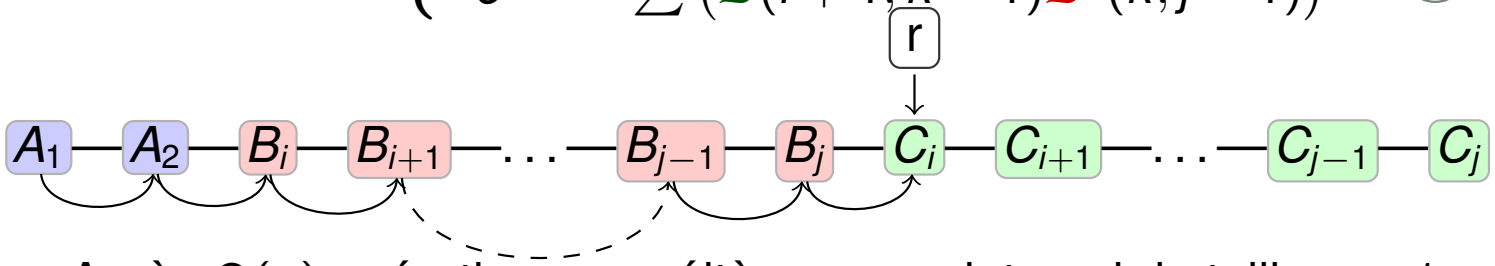
$$\mathcal{Z}'(i,j) = \boxed{???} \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1,j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1,k-1) \mathcal{Z}^1(k,j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$



Algorithme (Reformulation `SFold` [DL03])

1. Générer un nombre aléatoire r dans $[0, \mathcal{Z}'(i,j))$
2. Retirer à r les contributions à $\mathcal{Z}'(i,j)$, jusqu'à ce que $r < 0$
3. Réitérer sur les sous-structures

$$\mathcal{Z}'(i,j) = \sum \begin{cases} e^{\frac{-E_H(i,j)}{RT}} + e^{\frac{-E_S(i,j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i+1,j-1) & \text{A} \\ \sum \left(e^{\frac{-E_{BI}(i,i',j',j)}{RT}} \mathcal{Z}'(i',j') \right) & \text{B} \\ e^{\frac{-(a+c)}{RT}} \sum \left(\mathcal{Z}(i+1,k-1) \mathcal{Z}^1(k,j-1) \right) & \text{C} \end{cases}$$



Après $\Theta(n)$ opérations, on réitère sur un interval de taille $n-1$
$\Rightarrow$ Complexité du cas au pire en $\mathcal{O}(n^2 k)$ pour k échantillons

Remarque : Instance pondérée d'un problème de génération aléatoire par la méthode *récursive* [Pon08].
Complexité en moyenne en $\Theta(n\sqrt{n})$ dans l'hypothèse tout appariement.
Adaptation d'un parcours Boustrophedon $\Rightarrow \mathcal{O}(n \log nk)$ au pire.

Outline

1. Ensemble de Boltzmann
   - Ensemble de Boltzmann
   - Nussinov : Minimisation $\Rightarrow$ Comptage
   - Calcul de la fonction de partition
   - Échantillonnage statistique

2. Extensions
   - Validité d'un schéma
   - Structures sous-optimales
   - Pseudo-noeuds

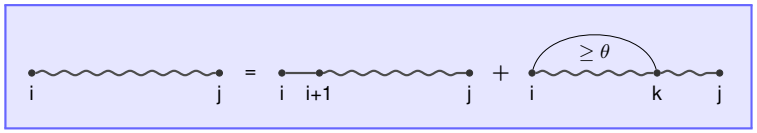
Validité d'un schéma

Une preuve de correction possible :

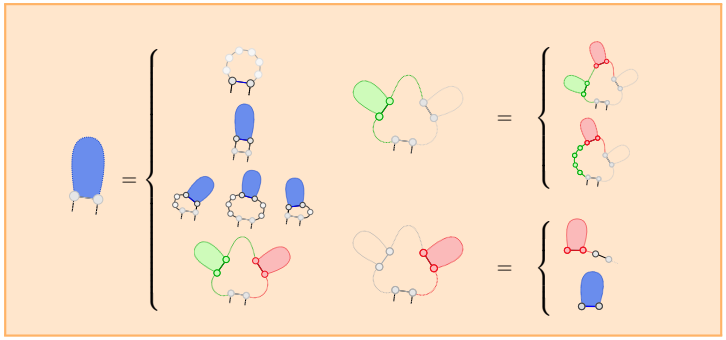
Calcul correct localement

+ Toutes les conformations sont parcourues

⇒ Algorithme correct (Induction)



$\overset{?}{\Longleftrightarrow}$



Forte certitude **mais** pas encore preuve (Séries génératrices).

Validité d'un schéma

Une preuve de correction possible :

Calcul correct localement

+ Toutes les conformations sont parcourues

$\Rightarrow$ Algorithme correct (Induction)

$$C_{i,t} = 1, \quad \forall t \in [i, i+\theta]$$

$$C_{i,j} = \sum \begin{cases} C_{i+1,j} \\ \sum_{k=i+\theta+1}^{j} 1 \times C_{i+1,k-1} \times C_{k+1,j} \end{cases}$$

Homopolymère (Toute paire autorisée) + $\theta = 1$
$\Rightarrow C_{1,n} = \mathbf{1}, 1, 1, 2, 4, 8, 17, 32, 82, 185, 423, \ldots$

$$\overset{?}{\Leftrightarrow}$$

$$\mathcal{C}'_{i,j} = \sum \begin{cases} 1 \\ \mathcal{C}'_{i+1,j-1} \\ \sum_{i',j'} \mathcal{C}'_{i',j'} \\ \sum_k \mathcal{C}_{i+1,k-1} \times \mathcal{C}^1_{k,j-1} \end{cases}$$

$$\mathcal{C}_{i,j} = \sum_k \left((\mathcal{C}_{i,k-1} + 1) \times \mathcal{C}^1_{k,j} \right)$$

$$\mathcal{C}^1_{i,j} = \mathcal{C}^1_{i,j-1} + \mathcal{C}'_{i,j}$$

Homopolymère + $\theta = 1$
$\Rightarrow \mathcal{C}'_{1,n} = \mathbf{0}, 1, 1, 2, 4, 8, 17, 32, 82, 185, 423, \ldots$

Forte certitude **mais** pas encore preuve (Séries génératrices).

Repliement sous-optimal

Prob. : Simplifications de l'énergie (Pseudo-noeuds, non-can.)
$\Rightarrow$ La structure **native** (fonctionnelle) pourrait être **ignorée**.

$\Rightarrow$ Engendrer des repliements sous-optimaux (`RNASubopt` [WFHS99]),
i.e. construire toutes les structures à Δ KCal.mol^{-1} de la MFE :

- Calculer la matrice des énergies minimales
- Effectuer un Backtrack sur toutes les contributions à $\leq \Delta$ de la MFE
- Mettre à jour Δ t.q. les futurs backtracks donnent ≥ 1 struct.
- Engendrer (Rec.) les sous-ensembles et combiner (brutal ou Tri)

$$\mathcal{M}'_{1,n,\Delta} \leftarrow \begin{cases} a + c + \text{Min}\left(\mathcal{M}_{i+1,k_0-1} + \mathcal{M}^1_{k_0,j-1}\right) & E_0 - \mathcal{M}'_{1,n} = \varepsilon_0 \leq \Delta \\ a + c + \text{Min}\left(\mathcal{M}_{i+1,k_1-1} + \mathcal{M}^1_{k_1,j-1}\right) & E_1 - \mathcal{M}'_{1,n} = \varepsilon_1 > \Delta \\ a + c + \text{Min}\left(\mathcal{M}_{i+1,k_2-1} + \mathcal{M}^1_{k_2,j-1}\right) & E_2 - \mathcal{M}'_{1,n} = \varepsilon_2 \leq \Delta \end{cases}$$

Repliement sous-optimal

Prob. : Simplifications de l'énergie (Pseudo-noeuds, non-can.)
$\Rightarrow$ La structure **native** (fonctionnelle) pourrait être **ignorée**.

$\Rightarrow$ Engendrer des repliements sous-optimaux (`RNASubopt` [WFHS99]),
i.e. construire toutes les structures à Δ KCal.mol^{-1} de la MFE :

- Calculer la matrice des énergies minimales
- Effectuer un Backtrack sur toutes les contributions à $\leq \Delta$ de la MFE
- Mettre à jour Δ t.q. les futurs backtracks donnent $\geq$ 1 struct.
- Engendrer (Rec.) les sous-ensembles et combiner (brutal ou Tri)

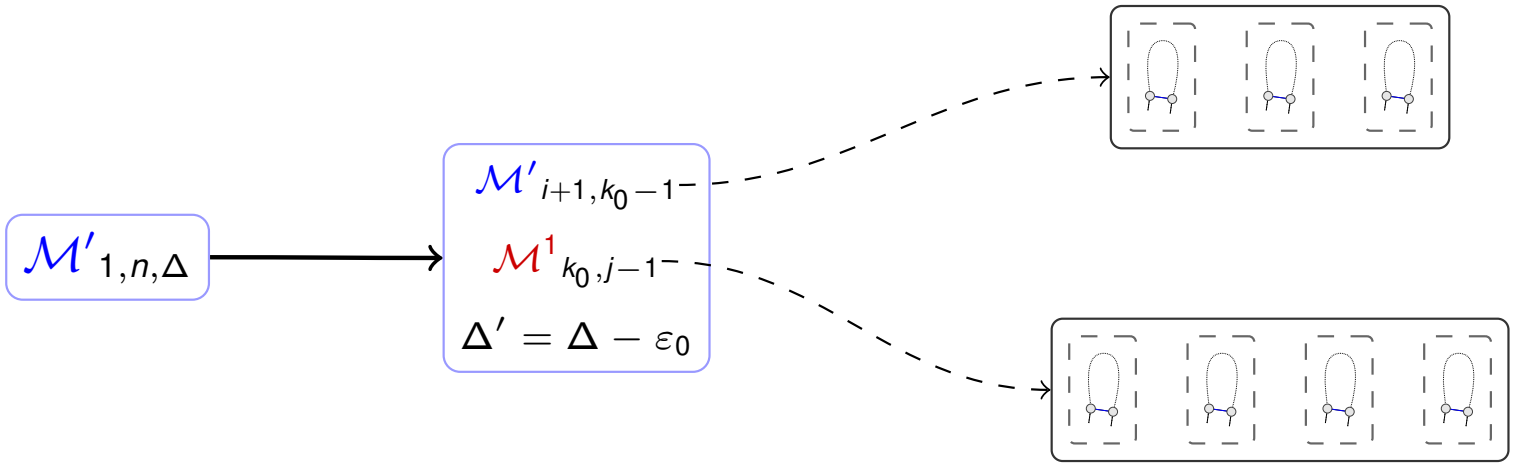
$$\mathcal{M}'_{1,n,\Delta} \longrightarrow \begin{array}{c} \mathcal{M}'_{i+1,k_0-1} \\ \mathcal{M}^1_{k_0,j-1} \\ \Delta' = \Delta - \varepsilon_0 \end{array}$$

Repliement sous-optimal

Prob. : Simplifications de l'énergie (Pseudo-noeuds, non-can.)
$\Rightarrow$ La structure **native** (fonctionnelle) pourrait être **ignorée**.

$\Rightarrow$ Engendrer des repliements sous-optimaux (`RNASubopt` [WFHS99]),
i.e. construire toutes les structures à Δ KCal.mol^{-1} de la MFE :

- Calculer la matrice des énergies minimales
- Effectuer un Backtrack sur toutes les contributions à $\leq \Delta$ de la MFE
- Mettre à jour Δ t.q. les futurs backtracks donnent ≥ 1 struct.
- Engendrer (Rec.) les sous-ensembles et combiner (brutal ou Tri)

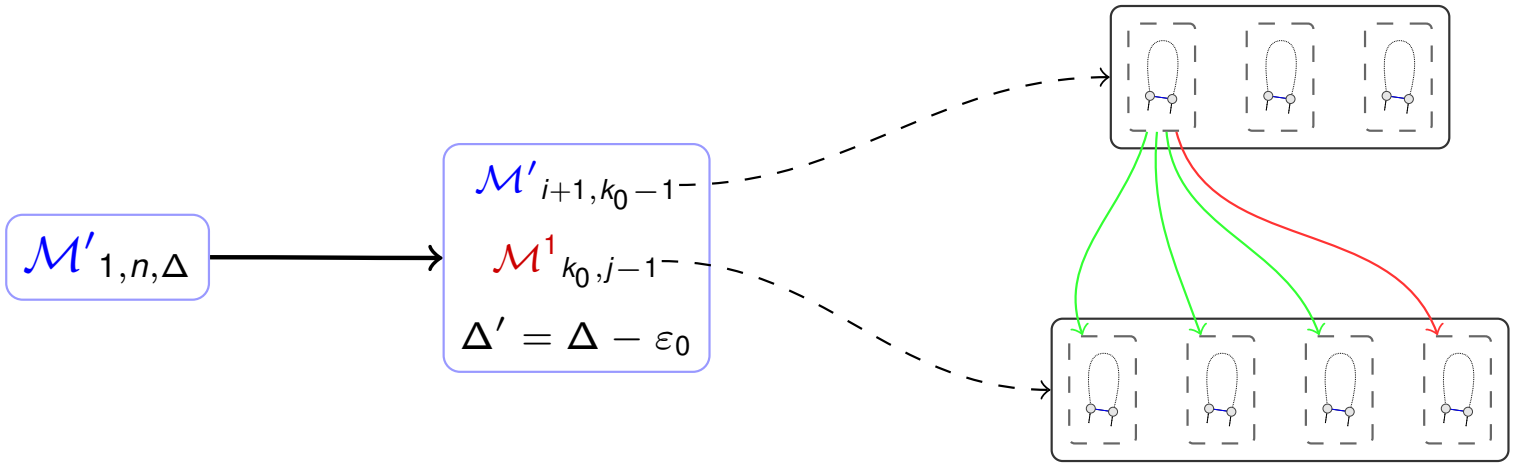


Repliement sous-optimal

Prob. : Simplifications de l'énergie (Pseudo-noeuds, non-can.)
$\Rightarrow$ La structure **native** (fonctionnelle) pourrait être **ignorée**.

$\Rightarrow$ Engendrer des repliements sous-optimaux (`RNASubopt` [WFHS99]),
i.e. construire toutes les structures à Δ KCal.mol^{-1} de la MFE :

- Calculer la matrice des énergies minimales
- Effectuer un Backtrack sur toutes les contributions à $\leq \Delta$ de la MFE
- Mettre à jour Δ t.q. les futurs backtracks donnent ≥ 1 struct.
- Engendrer (Rec.) les sous-ensembles et combiner (brutal ou Tri)

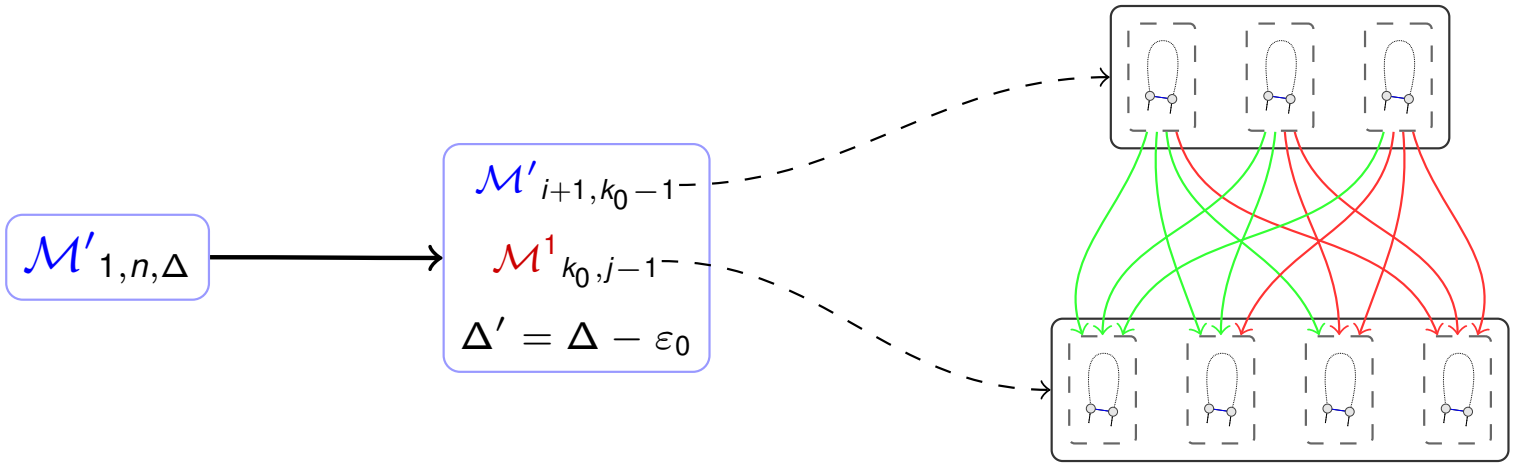


Repliement sous-optimal

Prob. : Simplifications de l'énergie (Pseudo-noeuds, non-can.)
$\Rightarrow$ La structure **native** (fonctionnelle) pourrait être **ignorée**.

$\Rightarrow$ Engendrer des repliements sous-optimaux (`RNASubopt` [WFHS99]),
i.e. construire toutes les structures à Δ KCal.mol^{-1} de la MFE :

- Calculer la matrice des énergies minimales
- Effectuer un Backtrack sur toutes les contributions à $\leq \Delta$ de la MFE
- Mettre à jour Δ t.q. les futurs backtracks donnent ≥ 1 struct.
- Engendrer (Rec.) les sous-ensembles et combiner (brutal ou Tri)



Repliement sous-optimal

Prob. : Simplifications de l'énergie (Pseudo-noeuds, non-can.)
$\Rightarrow$ La structure **native** (fonctionnelle) pourrait être **ignorée**.

$\Rightarrow$ Engendrer des repliements sous-optimaux (`RNASubopt` [WFHS99]),
i.e. construire toutes les structures à Δ KCal.mol^{-1} de la MFE :

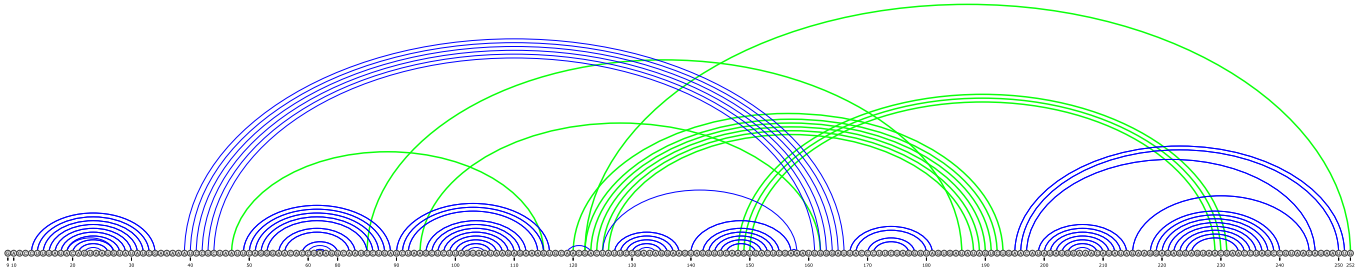
- Calculer la matrice des énergies minimales
- Effectuer un Backtrack sur toutes les contributions à $\leq \Delta$ de la MFE
- Mettre à jour Δ t.q. les futurs backtracks donnent ≥ 1 struct.
- Engendrer (Rec.) les sous-ensembles et combiner (brutal ou Tri)

$\Rightarrow$ Complexité en temps (Tri) : $\mathcal{O}(n^3 + nk\log(k))$

(k croît exponentiellement sur Δ !)

Repliement avec pseudo-noeuds

Les pseudo-noeuds (et vrais noeuds) sont des constituants essentiels à la structuration de certains ARN.



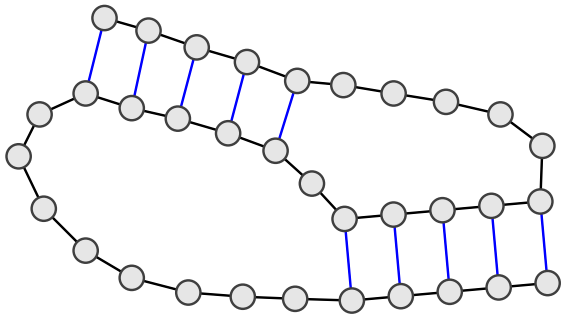
Ribozyme du groupe I

Leur absence historique au sein algorithmes de repliement est liée à la difficulté algorithmique des problèmes associés.
(Présence de croisements interdit une hypothèse d'indépendance des repliements).

Type	Complexité	Référence
Structures secondaires	$\mathcal{O}(n^3)$	[MSZT99]
L&P	$\mathcal{O}(n^5)$	[LP00]
D&P	$\mathcal{O}(n^5)$	[DP03]
A&U	$\mathcal{O}(n^5)$	[Aku00]
R&E	$\mathcal{O}(n^6)$	[RE99]
Généraux	NP-complet	[LP00]

Algorithme d'Akutsu/Uemura

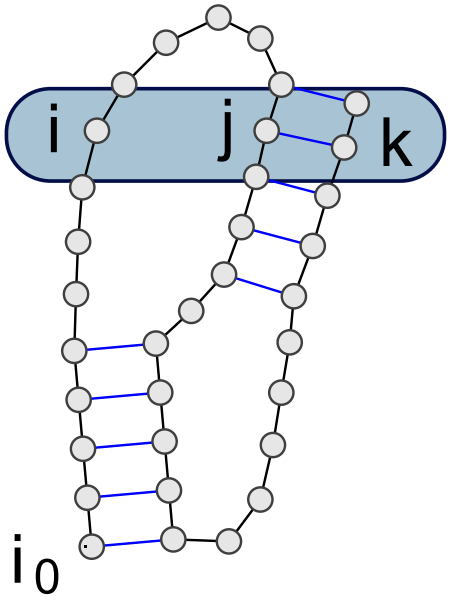
But : Capturer des catégorie de pseudo-noeuds *simples*, mais très représentés.



Idée : Quand on *retourne* ce type de pseudonoeuds, il suffit de précalculer les meilleures configurations *en dessous* d'un triplet (i, j, k) pour obtenir son énergie minimale.

Algorithme d'Akutsu/Uemura

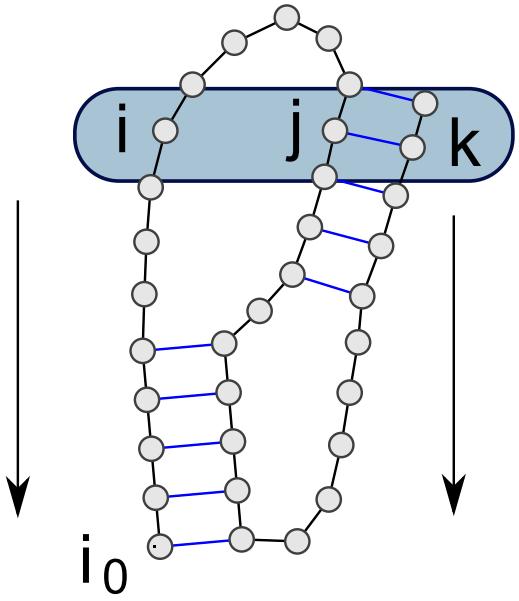
But : Capturer des catégorie de pseudo-noeuds *simples*, mais très représentés.



Idée : Quand on *retourne* ce type de pseudonoeuds, il suffit de précalculer les meilleures configurations *en dessous* d'un triplet (i, j, k) pour obtenir son énergie minimale.

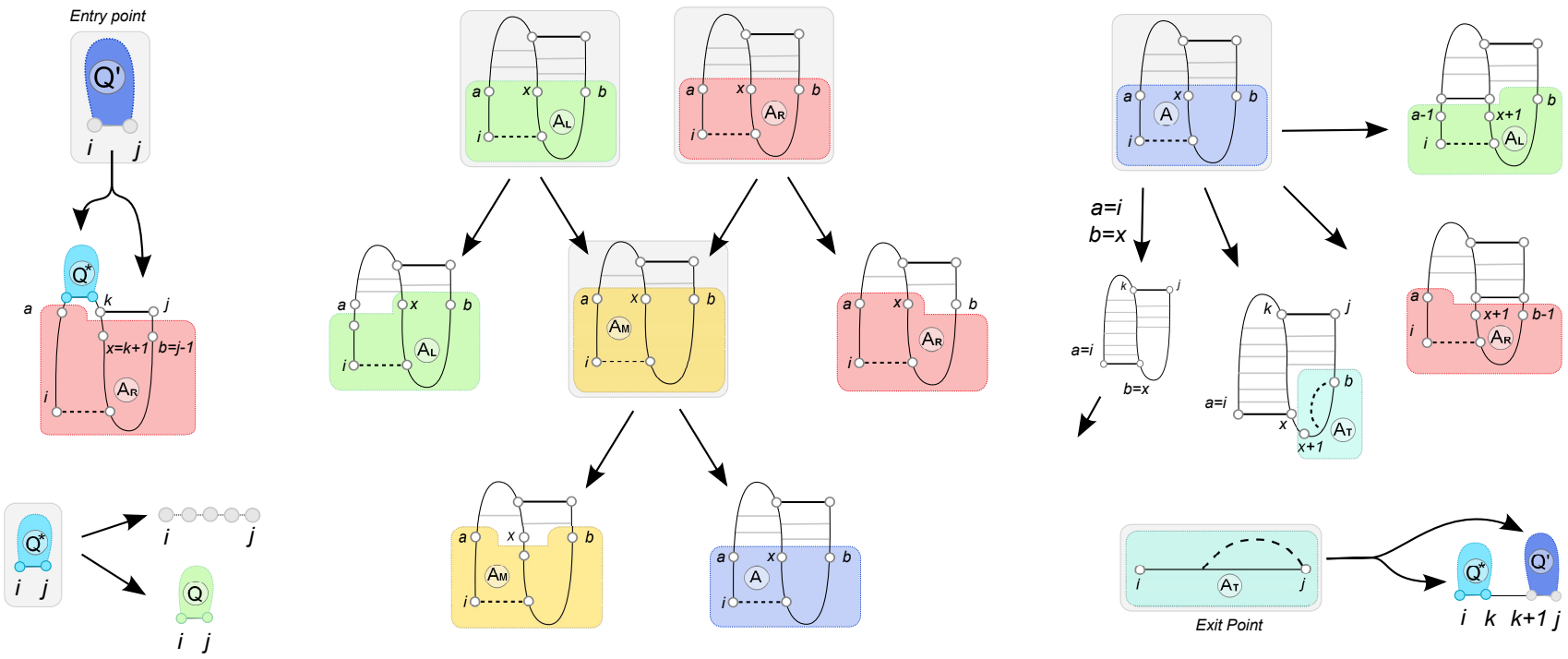
Algorithme d'Akutsu/Uemura

But : Capturer des catégorie de pseudo-noeuds *simples*, mais très représentés.



Idée : Quand on *retourne* ce type de pseudonoeuds, il suffit de précalculer les meilleures configurations *en dessous* d'un triplet (i, j, k) pour obtenir son énergie minimale.

Akutsu/Uemura : Programmation dynamique



Application/Problème	Weight fun.	Time/Space	Ref.
Minimisation d'énergie	π_{bp}	$\mathcal{O}(n^4)/\mathcal{O}(n^4)$	[Aku00]
Fonction de partition	$e^{\frac{-\pi_{bp}}{RT}}$	$\mathcal{O}(n^4)/\mathcal{O}(n^4)$	$\Theta(n^6)$[CC09]
Probabilité de paires de bases	$e^{\frac{-\pi_{bp}}{RT}}$	$\mathcal{O}(n^4)/\mathcal{O}(n^4)$	–
Échantillonnage (k-struct.)	$e^{\frac{-\pi_{bp}}{RT}}$	$\mathcal{O}(n^4 + kn\log n)/\mathcal{O}(n^4)$	–

Exercice : Ecrire l'équation de programmation dynamique associée pour le repliement, le comptage et la fonction de partition.

References I

Tatsuya Akutsu.
Dynamic programming algorithms for rna secondary structure prediction with pseudoknots.
Discrete Appl. Math., 104(1-3) :45–62, 2000.

S. Cao and S-J Chen.
Predicting structured and stabilities for h-type pseudoknots with interhelix loop.
RNA, 15 :696–706, 2009.

Y. Ding, C. Y. Chan, and C. E. Lawrence.
RNA secondary structure prediction by centroids in a boltzmann weighted ensemble.
RNA, 11 :1157–1166, 2005.

Y. Ding and E. Lawrence.
A statistical sampling algorithm for RNA secondary structure prediction.
Nucleic Acids Research, 31(24) :7280–7301, 2003.

Robert M Dirks and Niles A Pierce.
A partition function algorithm for nucleic acid secondary structure including pseudoknots.
J Comput Chem, 24(13) :1664–1677, Oct 2003.

R. B. Lyngsøand C. N. S. Pedersen.
RNA pseudoknot prediction in energy-based models.
Journal of Computational Biology, 7(3-4) :409–427, 2000.

D.H. Mathews, J. Sabina, M. Zuker, and D.H. Turner.
Expanded sequence dependence of thermodynamic parameters improves prediction of RNA secondary structure.
J Mol Biol, 288 :911–940, 1999.

Y. Ponty.
Efficient sampling of RNA secondary structures from the boltzmann ensemble of low-energy : The boustrophedon method.
Journal of Mathematical Biology, 56(1-2) :107–127, Jan 2008.

References II

E. Rivas and S.R. Eddy.

A dynamic programming algorithm for RNA structure prediction including pseudoknots.
J Mol Biol, 285 :2053–2068, 1999.

S. Wuchty, W. Fontana, I.L. Hofacker, and P. Schuster.

Complete suboptimal folding of RNA and the stability of secondary structures.
Biopolymers, 49 :145–164, 1999.