



HAL
open science

Modélisation de réseaux de régulation de gènes par processus déterministes par morceaux

Aurélie Muller-Gueudin, Arnaud Debussche, Alina Crudu

► To cite this version:

Aurélie Muller-Gueudin, Arnaud Debussche, Alina Crudu. Modélisation de réseaux de régulation de gènes par processus déterministes par morceaux. Journée de la Fédération Charles Hermite, Jun 2019, Vandoeuvre-les-Nancy, France. pp.1-37. hal-02360992

HAL Id: hal-02360992

<https://hal.science/hal-02360992>

Submitted on 13 Nov 2019

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

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

Modélisation de réseaux de régulation de gènes par processus déterministes par morceaux

Aurélie MULLER-GUEUDIN (IECL),
Arnaud DEBUSSCHE (ENS Rennes),
Alina CRUDU (Université de Rennes)

21 juin 2019, Journée Fédération Charles Hermite

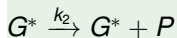
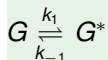
Plan

- 1 Introduction
- 2 PDMP avec chgt de régime
- 3 PDMP avec saut
- 4 Moyennisation
- 5 Switching singulier

Plan

- 1 **Introduction**
- 2 PDMP avec chgt de régime
- 3 PDMP avec saut
- 4 Moyennisation
- 5 Switching singulier

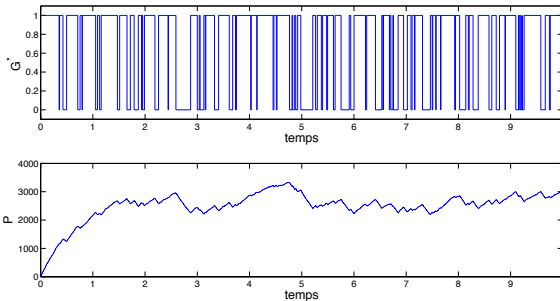
Exemple 1: Activité intermittente d'un gène



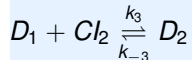
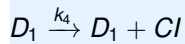
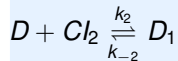
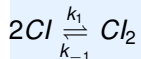
avec

$G, G^* \in \{0, 1\}$ et

$G + G^* = 1$



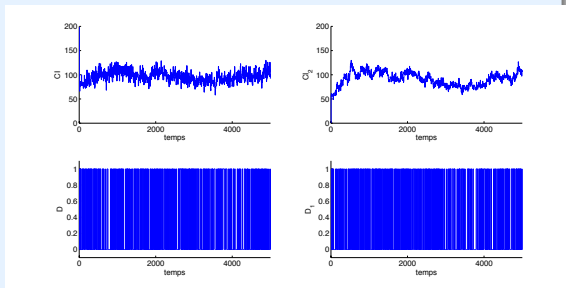
Exemple 2: Auto-régulation du gène Cl



avec

$$D, D_1, D_2^* \in \{0, 1\}$$

$$\text{et } D + D_1 + D_2 = 1$$



Modélisation: processus de Markov à sauts

p = nombre d'espèces chimiques

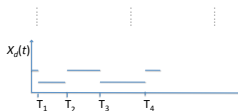
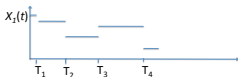
\mathcal{R} = ensemble des réactions chimiques

$X(t) \in \mathbb{N}^p$ = état du système chimique, $X(t) = (X_i(t))_{1 \leq i \leq p}$

- $X(t)$ processus de Markov à sauts
- saut \iff réaction chimique $r \in \mathcal{R}$

$\lambda_r(X(t))$ = intensité de la réaction $r \in \mathcal{R}$

$\gamma_r \in \mathbb{Z}^p$ = saut appliqué à X après la réaction $r : X \longrightarrow X + \gamma_r$.



Processus de Markov à sauts

- $(T_i)_i$ suite de temps de sauts : $T_0 = 0$, $T_i = \tau_1 + \dots + \tau_i$
- X est constant sur $[T_{i-1}, T_i[$ et saute au temps T_i

$$\mathbb{P}(\tau_i > t | X_{T_{i-1}} = x) = \exp\left(-\sum_{r \in \mathcal{R}} \lambda_r(x)t\right)$$

$$\mathbb{P}(X_{T_i} = x + \gamma_r | X_{T_{i-1}} = x) = \frac{\lambda_r(x)}{\sum_{r \in \mathcal{R}} \lambda_r(x)}$$

- Générateur:

$$Af(X) = \sum_{r \in \mathcal{R}} [f(X + \gamma_r) - f(X)] \lambda_r(x)$$

Espèces rares/ Espèces fréquentes

- Partition des espèces : $X = (X_C, X_D) \in \mathbb{N}^C \times \mathbb{N}^D$

X_D espèces rares : X_D de l'ordre de 1

X_C espèces fréquentes : $x_C = \frac{X_C}{N}$ de l'ordre de 1

Espèces rares/ Espèces fréquentes

- Partition des espèces : $X = (X_C, X_D) \in \mathbb{N}^C \times \mathbb{N}^D$

X_D espèces rares : X_D de l'ordre de 1

X_C espèces fréquentes : $x_C = \frac{X_C}{N}$ de l'ordre de 1

- Partition des réactions: $\mathcal{R} = \mathcal{R}_C \cup \mathcal{R}_{DC}$

\mathcal{R}_C réactions rapides:

$\lambda_r = N\tilde{\lambda}_r$ de l'ordre de N si $r \in \mathcal{R}_C$

\mathcal{R}_{DC} réactions lentes:

λ_r de l'ordre de 1 si $r \in \mathcal{R}_{DC}$

Espèces rares/ Espèces fréquentes

- Partition des espèces : $X = (X_C, X_D) \in \mathbb{N}^C \times \mathbb{N}^D$

X_D espèces rares : X_D de l'ordre de 1

X_C espèces fréquentes : $x_C = \frac{X_C}{N}$ de l'ordre de 1

- Partition des réactions: $\mathcal{R} = \mathcal{R}_C \cup \mathcal{R}_{DC}$

\mathcal{R}_C réactions rapides:

$\lambda_r = N\tilde{\lambda}_r$ de l'ordre de N si $r \in \mathcal{R}_C$

\mathcal{R}_{DC} réactions lentes:

λ_r de l'ordre de 1 si $r \in \mathcal{R}_{DC}$

- Sauts de X : $\gamma_r = (\gamma_r^C, \gamma_r^D) \in \mathbb{Z}^C \times \mathbb{Z}^D$

Espèces rares/fréquentes

$$\begin{aligned} \mathcal{A}f(x_C, x_D) &= \sum_{r \in \mathcal{R}_C} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, x_D) - f(x_C, x_D) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C) \\ &+ \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC}} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, x_D + \gamma_r^D) - f(x_C, x_D) \right] \lambda_r(x_C, x_D) \end{aligned}$$

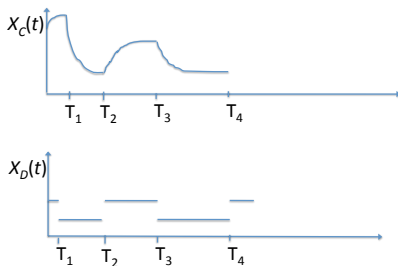
$$\begin{aligned} \xrightarrow{N \rightarrow \infty} & \nabla_{x_C} f(x_C, x_D) \cdot \sum_{r \in \mathcal{R}_C} \tilde{\lambda}_r(x_C) \\ & + \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC}} [f(x_C, x_D + \gamma_r^D) - f(x_C, x_D)] \lambda_r(x_C, x_D). \end{aligned}$$

Théorème, Kurtz (1971, 1978)

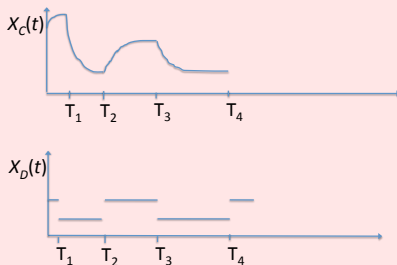
Si $N \rightarrow \infty$, sous certaines hypothèse, le processus converge en probabilité vers un processus (x_C, X_D) tel que:

- x_C obéit à une EDO indépendante de X_D ,
- X_D a une dynamique de sauts.

Le processus limite est un **processus markovien déterministe par morceaux**.



La critique du biologiste



- 1 La variable continue x_C peut avoir un régime qui dépend de X_D
- 2 La variable continue x_C peut avoir des sauts
- 3 La variable discrète X_D peut avoir des réactions rapides

Processus markovien déterministe par morceaux (PDMP), Davis (1993)

Processus

$$x_t = (y_t, \theta_t), \quad t \in \mathbb{R}^+,$$

à valeurs dans

$$E = \mathbb{R}^n \times \mathbb{N}^d$$

déterminé par ses **3 caractéristiques locales**:

- 1 **Flot** $\phi_\theta(t, y)$: mouvement déterministe de y_t entre les sauts
- 2 **Intensité** λ des sauts aléatoires $\lambda : E \rightarrow \mathbb{R}^+$
- 3 **Mesure de transition** Q

$$Q : \begin{array}{l} E \rightarrow \mathcal{P}(E) \\ x \mapsto Q(\cdot; x) \end{array}$$

Le générateur du processus est donné par

$$\mathcal{A}f(x) = F_\theta(x) \cdot \nabla_y f(x) + \lambda(x) \int_E (f(z) - f(x)) Q(dz; x),$$

$\forall x = (y, \theta) \in E$ où F_θ est le champ de vecteurs associé au flot ϕ_θ .

PDMP : construction

$x_t = (y_t, \theta_t)$, $t > 0$ démarrant en $x = (y, \theta)$ est un processus càdlàg:

- 1 $x_t := (\phi_\theta(t, y), \theta)$ pour $0 \leq t < T_1$ où T_1 est le 1^{er} temps de saut

$$\mathbb{P}_x(T_1 > t) = \exp\left(-\int_0^t \lambda(\phi_\theta(s, y), \theta) ds\right), \quad t \in \mathbb{R}^+$$

- 2 $x_{T_1^-} = (\phi_\theta(T_1, y), \theta)$ et x_{T_1} est de loi

$$\mathbb{P}_x(x_{T_1} \in A | T_1 = t) = Q(A; (\phi_\theta(t, y), \theta))$$

pour tout borélien A de E .

- 3 On réitère, en prenant comme point de départ x_{T_1} .

Plan

- 1 Introduction
- 2 PDMP avec chgt de régime**
- 3 PDMP avec saut
- 4 Moyennisation
- 5 Switching singulier

Approximation avec changement de régime

L'indication du biologiste

Certaines réactions de \mathcal{R}_{DC} sont assez fréquentes pour induire des changements de régime sur x_C .

- Réactions $\mathcal{S}_1 \subset \mathcal{R}_{DC}$:
 - rapides
 - ne modifiant pas X_D :

$$\gamma_r^D = 0 \text{ si } r \in \mathcal{S}_1$$

- *Ici, les variables rares X_D sont lentes. Si pour $r \in \mathcal{S}_1$, $\gamma_r^D \neq 0$: des variables discrètes changent rapidement... Autre problème...*

Approximation avec changement de régime

$$\begin{aligned}
 \mathcal{A}_N f(x_C, X_D) &= \sum_{r \in \mathcal{R}_C} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, X_D) - f(x_C, X_D) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C) \\
 &+ \sum_{r \in \mathcal{S}_1} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, X_D) - f(x_C, X_D) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C, X_D) \\
 &+ \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_1} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, X_D + \gamma_r^D) - f(x_C, X_D) \right] \lambda_r(x_C, X_D)
 \end{aligned}$$

Approximation avec changement de régime

$$\begin{aligned}
 \mathcal{A}_N f(x_C, x_D) &= \sum_{r \in \mathcal{R}_C} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, x_D) - f(x_C, x_D) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C) \\
 &\quad + \sum_{r \in \mathcal{S}_1} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, x_D) - f(x_C, x_D) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C, x_D) \\
 &\quad + \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_1} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, x_D + \gamma_r^D) - f(x_C, x_D) \right] \lambda_r(x_C, x_D) \\
 \xrightarrow{N \rightarrow \infty} &\quad \left(\sum_{r \in \mathcal{R}_C} \tilde{\lambda}_r(x_C) \gamma_r^C + \sum_{r \in \mathcal{S}_1} \tilde{\lambda}_r(x_C, x_D) \gamma_r^C \right) \cdot \nabla_{x_C} f(x_C, x_D) \\
 &\quad + \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_1} \left[f(x_C, x_D + \gamma_r^D) - f(x_C, x_D) \right] \lambda_r(x_C, x_D)
 \end{aligned}$$

Résultat de convergence : Théorème 1

Sous certaines hypothèses, le processus de Markov (x_C^N, X_D^N) converge en loi vers le PDMP de générateur

$$\begin{aligned} \mathcal{A}_\infty f(x_C, X_D) &= \left(\sum_{r \in \mathcal{R}_C} \tilde{\lambda}_r(x_C) \gamma_r^C + \sum_{r \in \mathcal{S}_1} \tilde{\lambda}_r(x_C, X_D) \gamma_r^C \right) \cdot \nabla_{x_C} f(x_C, X_D) \\ &+ \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_1} [f(x_C, X_D + \gamma_r^D) - f(x_C, X_D)] \lambda_r(x_C, X_D) \end{aligned}$$

- x_C obéit à une EDO dépendante de X_D ,
- X_D a une dynamique de sauts.

► Idée de la preuve

Plan

- 1 Introduction
- 2 PDMP avec chgt de régime
- 3 PDMP avec saut**
- 4 Moyennisation
- 5 Switching singulier

Approximation avec sauts de x_C

L'indication du biologiste

Certaines réactions de \mathcal{R}_{DC} induisent de grands sauts sur x_C .

- Réactions $\mathcal{S}_2 \subset \mathcal{R}_{DC}$:
 - modifiant fortement x_C :

$$x_C \mapsto x_C + \tilde{\gamma}_r^C \text{ si } r \in \mathcal{S}_2$$

avec $\tilde{\gamma}_r^C$ de l'ordre de 1, pour tout N .

Approximation avec sauts de x_C

$$\begin{aligned}
 \tilde{\mathcal{A}}_N f(x_C, x_D) &= \sum_{r \in \mathcal{R}_C} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, x_D) - f(x_C, x_D) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C) \\
 &+ \sum_{r \in \mathcal{S}_2} \left[f(x_C + \tilde{\gamma}_r^C, x_D + \gamma_r^D) - f(x_C, x_D) \right] \lambda_r(x_C, x_D) \\
 &+ \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_2} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, x_D + \gamma_r^D) - f(x_C, x_D) \right] \lambda_r(x_C, x_D)
 \end{aligned}$$

Approximation avec sauts de x_C

$$\begin{aligned}
 \tilde{A}_N f(x_C, x_D) &= \sum_{r \in \mathcal{R}_C} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, x_D) - f(x_C, x_D) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C) \\
 &+ \sum_{r \in \mathcal{S}_2} \left[f(x_C + \tilde{\gamma}_r^C, x_D + \gamma_r^D) - f(x_C, x_D) \right] \lambda_r(x_C, x_D) \\
 &+ \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_2} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, x_D + \gamma_r^D) - f(x_C, x_D) \right] \lambda_r(x_C, x_D)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \xrightarrow{N \rightarrow \infty} & \left(\sum_{r \in \mathcal{R}_C} \tilde{\lambda}_r(x_C) \gamma_r^C \right) \cdot \nabla_{x_C} f(x_C, x_D) \\
 &+ \sum_{r \in \mathcal{S}_2} \left[f(x_C + \tilde{\gamma}_r^C, x_D + \gamma_r^D) - f(x_C, x_D) \right] \lambda_r(x_C, x_D) \\
 &+ \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_2} \left[f(x_C, x_D + \gamma_r^D) - f(x_C, x_D) \right] \lambda_r(x_C, x_D)
 \end{aligned}$$

Résultat de convergence : théorème 2

Sous certaines hypothèses, le processus (x_C^N, X_D^N) converge en loi vers le PDMP de générateur

$$\begin{aligned} \tilde{A}_\infty f(x_C, X_D) &= \left(\sum_{r \in \mathcal{R}_C} \tilde{\lambda}_r(x_C) \gamma_r^C \right) \cdot \nabla_{x_C} f(x_C, X_D) \\ &+ \sum_{r \in \mathcal{S}_2} \left[f(x_C + \tilde{\gamma}_r^C, X_D + \gamma_r^D) - f(x_C, X_D) \right] \lambda_r(x_C, X_D) \\ &+ \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_2} \left[f(x_C, X_D + \gamma_r^D) - f(x_C, X_D) \right] \lambda_r(x_C, X_D) \end{aligned}$$

- x_C peut sauter, et entre 2 sauts, il obéit à une EDO
- X_D a une dynamique de sauts.

Plan

- 1 Introduction
- 2 PDMP avec chgt de régime
- 3 PDMP avec saut
- 4 Moyennisation**
- 5 Switching singulier

Variables discrètes lentes et rapides

L'indication du biologiste

Certaines variables discrètes sont rapides.

- $X_D = (\text{lent, rapide}) = (X_D^1, X_D^2) \in \mathbb{N}^{M_{D,1}} \times \mathbb{N}^{M_{D,2}}$
- $\gamma_r^D = (\gamma_r^{D,1}, \gamma_r^{D,2}), r \in \mathcal{R}$
- Réactions $\mathcal{S}_1 \subset \mathcal{R}_{DC}$:
 - rapides
 - uniquement sur x_C et la variable rapide X_D^2

Variables discrètes lentes et rapides

Générateur de la forme $\tilde{A}_N = \mathcal{A}_N + N\mathcal{B}_N$

$$\tilde{A}_N f(x_C, X_D^1, X_D^2)$$

$$= \sum_{r \in \mathcal{R}_C} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, X_D^1, X_D^2) - f(x_C, X_D^1, X_D^2) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C)$$

$$+ \sum_{r \in \mathcal{S}_1} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, X_D^1, X_D^2 + \gamma_r^{D,2}) - f(x_C, X_D^1, X_D^2) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C, X_D^1, X_D^2)$$

$$+ \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_1} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, X_D^1 + \gamma_r^{D,1}, X_D^2 + \gamma_r^{D,2}) - f(x_C, X_D^1, X_D^2) \right] \lambda_r(x_C, X_D^1, X_D^2)$$

Moyennisation par rapport à la variable rapide

Méthode de moyennisation

Etape 1 Moyenner en la variable discrète rapide X_D^2

Etape 2 Etudier le comportement limite des variables lentes : (x_C, X_D^1)

Hypothèse pour l'étape 1

- Ergodicité de la variable rapide X_D^2 , de loi stationnaire ν_{x_C, X_D^1}

- Dynamique moyenne des variables lentes:

$$\bar{\lambda}_r(x_C, X_D^1) = \int \lambda_r(x_C, X_D^1, X_D^2) \nu_{x_C, X_D^1}(dX_D^2), \quad r \in \mathcal{R}_{DC}$$

Moyennisation

Etape 2 : Comportement limite des variables lentes (x_C, X_D^1)

- Méthode des fonctions tests perturbées (Fouque, 2007):

$$f_N(x_C, X_D^1, X_D^2) = f(x_C, X_D^1) + \frac{1}{N} f^1(x_C, X_D^1, X_D^2)$$

- Rappel : $\tilde{A}_N = \mathcal{A}_N + N\mathcal{B}_N$

- On choisit f^1 tel que

$$\begin{aligned} \tilde{A}_N(f + \frac{1}{N}f^1) \xrightarrow{N \rightarrow \infty} & \left(\sum_{r \in \mathcal{R}_C} \gamma_r^C \tilde{\lambda}_r(x_C) + \sum_{r \in \mathcal{S}_1} \gamma_r^C \bar{\lambda}_r(x_C, X_D^1) \right) \cdot \nabla_{x_C} f(x_C, X_D^1) \\ & + \sum_{r \in (\mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_1)} \left[f(x_C, X_D^1 + \gamma_r^{D,1}) - f(x_C, X_D^1) \right] \bar{\lambda}_r(x_C, X_D^1). \end{aligned}$$

Résultat de convergence : Théorème 3

Sous certaines hypothèses, $(x_C^N, X_D^{1,N})$ converge en loi vers le PDMP de générateur

$$\begin{aligned} & \tilde{A}_\infty f(x_C, X_D^1) \\ &= \left(\sum_{r \in \mathcal{R}_C} \gamma_r^C \tilde{\lambda}_r(x_C) + \sum_{r \in \mathcal{S}_1} \gamma_r^C \bar{\lambda}_r(x_C, X_D^1) \right) \cdot \nabla_{x_C} f(x_C, X_D^1) \\ &+ \sum_{r \in (\mathcal{R}_{DC} \setminus \mathcal{S}_1)} \left[f(x_C, X_D^1 + \gamma_r^{D,1}) - f(x_C, X_D^1) \right] \bar{\lambda}_r(x_C, X_D^1). \end{aligned}$$

- x_C obéit à une EDO
- X_D^1 a une dynamique de sauts.

Plan

- 1 Introduction
- 2 PDMP avec chgt de régime
- 3 PDMP avec saut
- 4 Moyennisation
- 5 Switching singulier**

Système à double échelle de temps

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{A}}_{N,\epsilon} f(x_C, 0) &= \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC}} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, 0) - f(x_C, 0) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C, 0) \\ &\quad + [f(x_C, 1) - f(x_C, 0)] \lambda_\theta(x_C, 0), \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{A}}_{N,\epsilon} f(x_C, 1) &= \frac{1}{\epsilon} \sum_{r \in \mathcal{R}_{DC}} \left[f(x_C + \frac{1}{N} \gamma_r^C, 1) - f(x_C, 1) \right] N \tilde{\lambda}_r(x_C, 1) \\ &\quad + \frac{1}{\epsilon} [f(x_C, 0) - f(x_C, 1)] \tilde{\lambda}_\theta(x_C, 1). \end{aligned}$$

- Passage 0 \rightarrow 1 lent ; passage 1 \rightarrow 0 rapide
- En régime 0: x_C rapide
- En régime 1: x_C très rapide

Résultat de convergence : Théorème 4

Sous certaines hypothèses, $(x_C^{N,\varepsilon})$ converge en loi dans $L^p([0, T]; \mathbb{R}^{|C|})$ pour $p \geq 1$, vers le PDMP de générateur

$$\tilde{A}_\infty \varphi(x_C) = \left(\sum_{r \in \mathcal{R}_{DC}} \gamma_r^C \tilde{\lambda}_r(x_C, 0) \right) \cdot \nabla_{x_C} \varphi(x_C) \\ + \lambda_\theta(x_C, 0) \int_0^\infty (\varphi(\phi_1(t, x_C)) - \varphi(x_C)) \tilde{\lambda}_\theta(\phi_1(t, x_C), 1) e^{-\int_0^t \tilde{\lambda}_\theta(\phi_1(s, x_C), 1) ds} dt$$

où ϕ_1 est le flot associé au champ de vecteurs $\sum_{r \in \mathcal{R}_{DC}} \gamma_r^C \tilde{\lambda}_r(x_C, 1)$.

► Idée de la preuve

Idée de la preuve

Step 1 Tension de (x_C^N, X_D^N) .

Step 2 Identification des points d'adhérence de (x_C^N, X_D^N) : ils sont solution d'un problème de martingale.

Step 3 Convergence de toute la suite via un théorème d'unicité de la solution du problème de martingale.

◀ Bouton de retour

Idée de la preuve

- Step 1** Tension de $(x_C^{N,\varepsilon})$ dans $L^p([0, T])$ pour $p \geq 1$.
- Step 2** Identification des points d'adhérence de $(x_C^{N,\varepsilon})$: ils sont solution d'un problème de martingale.
- Step 3** Convergence de toute la suite via un théorème d'unicité de la solution du problème de martingale.

◀ Bouton de retour

Références



[Davis, M. \(1993\).](#)

Markov Models and Optimization.



[Fouque, J., Garnier, J., Papanicolaou, G., and Solna, K. \(2007\).](#)

Wave propagation and time reversal in randomly layered media.



[Kurtz, T. \(1978\).](#)

Strong approximation theorems for density dependent markov chains.

Stoch. Proc. Appl., 6:223–240.