

Université d'Évry Val d'Essonne
École doctorale des Génomes Aux Organismes
Laboratoire Informatique, Biologie Intégrative et Systèmes Complexes

Thèse présentée pour le titre de docteur en informatique
par Adrien RICHARD

Modèle formel pour les réseaux de régulation génétique
&
Influence des circuits de rétroaction

Soutenance le 20 septembre 2006 devant le jury suivant :

M. Gilles BERNOT	Directeur de thèse
M. Jean-Paul COMET	Encadrant scientifique
M. Serge DULUCQ	Examineur
M. François FAGES	Rapporteur
M. Christophe SOULÉ	Examineur
M. Denis THIEFFRY	Examineur
M. Laurent TRILLING	Rapporteur

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Jean-Paul Comet et Gilles Bernot pour m'avoir proposé un sujet aussi passionnant et ouvert, et pour avoir suivi mon travail avec tant de constance et de gentillesse. Je remercie également Janine Guespin-Michel pour son soutien inestimable.

Mes remerciements s'adresse aussi à François Fages et Laurent Trilling, qui ont accepté de lire cette thèse jusque dans ses détails afin d'en juger la qualité, ainsi qu'à Serge Dulucq, Christophe Soulé et Denis Thieffry, qui m'ont fait l'honneur d'être membre du jury.

Je tiens également à remercier Hidde de Jong, Marcelline Kaufman, René Thomas, Élisabeth Remy et Olivier Roux pour leurs précieux encouragements. Les membres de mon laboratoire d'accueil doivent aussi recevoir mes remerciements. Ceux qui étaient présents à la soutenance, bien sûr, et tous les autres qui se reconnaîtrons.

Enfin, mais avant tout, mes pensées vont à mes parents et mes beaux parents, qui m'ont constamment soutenu tout au long de mes études, ainsi qu'à ma famille, mes amis, et Julie, sans qui tout cela n'aurait ni la même saveur ni la même raison d'être.

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Contexte	1
1.2	Problématiques et contributions	4
1.2.1	Importance des circuits de rétroaction	4
1.2.2	Recherche et validation de modèles	7
1.3	Organisation du document	8
I	D'une dynamique à un graphe d'interactions	11
2	Réseaux de régulation discrets	13
2.1	Dynamique asynchrone	13
2.1.1	Définition	13
2.1.2	Exemples	15
2.2	Graphe d'interactions	20
2.2.1	Dérivée discrète	20
2.2.2	Graphe d'interactions	25
2.3	Conclusion	27
3	Conditions nécessaires pour la multistationnarité et les cycles stables	29
3.1	Circuits positifs et négatifs	30
3.2	Intuitions et exemples	31
3.3	Lemme du plus court chemin	34
3.4	Première conjecture de Thomas	37
3.5	Conjecture Jacobienne	43
3.6	Seconde conjecture de Thomas	47
3.7	Remarques sur l'utilisation de la dérivée non usuelle	56
II	D'un graphe d'interactions à des dynamiques	57
4	Sur la méthode de René Thomas	59
4.1	Définitions	59
4.1.1	Rappels	59
4.1.2	Graphe d'interactions à seuils	60
4.1.3	Fonction à seuils	61
4.1.4	Paramètres logiques	62

4.1.5	Remarque	65
4.2	Équivalence de modèles et réseau minimal	65
4.3	Circuits positifs et négatifs	69
4.4	Contraintes de fonctionnalité	70
4.4.1	États caractéristiques	70
4.4.2	États caractéristiques stationnaires et circuits locaux	71
4.4.3	Contraintes pour la présence de circuits locaux	72
4.5	Conclusion	73
5	Recherche de modèles par élagage	75
5.1	Génération des dynamiques	76
5.1.1	Gestion des redondances	76
5.1.2	Gestion des signes	79
5.2	Logique temporelle et model checking	81
5.2.1	Syntaxe et sémantique de la Computational Tree Logic	81
5.2.2	Exemples	82
5.3	SMBioNet	84
5.3.1	Entrée	84
5.3.2	Export vers NuSMV	86
5.3.3	Sortie	86
5.4	Exemple : contrôle de l'immunité chez le phage λ	86
5.4.1	Brève introduction biologique	87
5.4.2	Graphe d'interactions à seuils	87
5.4.3	Formule temporelle	89
5.4.4	Paramétrages sélectionnés	90
5.4.5	Modèle minimal	95
III	Conclusion et annexes	97
6	Conclusion	99
A	Preuve du théorème 4	103
A.1	Première étape	103
A.2	Seconde étape	105
B	Exemples de fichiers	109
	Bibliographie	113
	Index	119

Chapitre 1

Introduction

1.1 Contexte

Les protéines synthétisées à partir des gènes d'un organisme participent à de nombreux processus cellulaires comme la réponse d'une cellule à un changement des conditions environnementales, la différenciation d'une cellule ou d'un groupe de cellules lors du développement d'un organisme, et la réplication de l'ADN précédant la division cellulaire. Chacun de ces processus cellulaires est sensible à la concentration d'un grand nombre de protéines. Dès lors, on comprend bien pourquoi l'expression des gènes, c'est à dire l'ensemble des processus menant à la synthèse de ces protéines, est un phénomène hautement régulé. Pour la plupart des gènes, la régulation se fait au niveau de la transcription, mais elle peut également avoir lieu durant l'épissage ou le transport de l'ARN messager, durant leur traduction, ou lors de la maturation des protéines. Comme de nombreuses protéines interviennent à ces différents stades de la régulation, l'expression des gènes est régulée par des protéines issues de l'expression d'autres gènes. L'ensemble des interactions régulatrices entre gènes forme ce qu'on appelle un *réseau de régulation génétique*.

Comprendre le fonctionnement des réseaux de régulation génétique est une étape indispensable pour une meilleure compréhension de la vie, tant ces réseaux jouent un rôle fondamental dans le contrôle des processus cellulaires. C'est un défi scientifique immense : la structure et le fonctionnement de ces réseaux sont très complexes, et les données fiables concernant ceux-ci restent majoritairement qualitatives malgré les techniques de biologie moléculaire modernes permettant, par exemple, de mesurer en parallèle l'expression de milliers de gènes sur des biopuces [43]. Cependant, les perspectives offertes par ces nouvelles techniques ont renouvelé l'intérêt de la communauté scientifique pour l'étude des systèmes biologiques pris dans leur ensemble (réseaux de régulation génétique, réseaux métaboliques, réseaux de transduction de signaux, etc) au dépens de l'étude de leurs éléments constitutifs pris isolément [41, 86].

Pour les raisons qui viennent d'être évoquées, la structure et le fonctionnement des réseaux de régulation génétique sont encore largement méconnus. Toutefois, certains phénomènes étudiés chez des organismes modèles, tels que *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Drosophila melanogaster*, sont contrôlés par des réseaux dont la structure est relativement bien caractérisée suite à des décennies d'études expérimentales. Bien souvent, même si la structure du réseau étudié est élucidée, le comportement global du réseau reste méconnu car il est difficile de comprendre comment ce comportement émerge des interactions entre les composantes

du réseau. La cause principale de cette difficulté est que la *dynamique* des réseaux, c'est à dire l'évolution temporelle de la concentration des entités biologiques qu'ils regroupent, est particulièrement complexe. Cette complexité est principalement due à la présence quasi systématique d'*interactions non linéaires* et de *circuits de rétroaction entremêlés*. C'est pourquoi l'utilisation et le développement de modèles mathématiques et informatiques, ainsi qu'une collaboration étroite entre expérimentateurs et modélisateurs, s'avèrent indispensables à l'étude de la dynamique des réseaux de régulation génétique [34].

Les formalismes proposés pour modéliser la dynamique des réseaux de régulation génétique sont nombreux. On peut citer les équations différentielles ordinaires, à retard ou partielles, les équations stochastiques, les réseaux booléens et leurs généralisations discrètes, les réseaux de Petri, et les automates hybrides. Certaines références généralistes sur les modèles de régulation génétique fournissent une bibliographie très étendue [63, 34], notamment, l'article de Hidde de Jong [17] qui propose un texte de synthèse sur les différentes modélisations existantes.

Les approches les plus classiques utilisent des équations différentielles ordinaires. Cependant, en raison du caractère non-linéaire d'une large part des régulations, ces systèmes différentiels sont rarement résolus analytiquement. Ils peuvent être résolus numériquement avec toute la précision désirée mais cette précision peut être trompeuse. En effet, comme les résultats d'expériences réalisées sur les réseaux sont principalement qualitatifs, la valeur des paramètres cinétiques, qu'il est nécessaire de fixer pour réaliser des simulations, est généralement inconnue. Nombreux sont les auteurs qui ont ainsi cherché à saisir les caractéristiques qualitatives principales de la dynamique des réseaux en proposant des descriptions logiques (cf. Sugita [69], Kauffman [38], Glass [29, 27], Thomas *et al.* [72, 78], de Jong *et al.* [19]). Ces descriptions utilisent des variables qui ne peuvent prendre qu'un nombre fini de valeurs, typiquement deux : 0 et 1. Dans ce cas, on parle de description binaire ou booléenne¹.

Les approches discrètes, qui dans les cas les plus simples considèrent une substance comme «présente» ou «absente» et un gène comme «actif» (transcrit) ou «inactif» (non-transcrit), peuvent paraître bien grossières. Pourtant, de nombreux arguments tendent en leur faveur. L'argument principal est qu'en biologie (et dans bien d'autres domaines) un régulateur est le plus souvent inefficace en dessous d'une concentration «seuil», son effet saturant rapidement aux concentrations supérieures [37, 46, 87, 28, 77]. En d'autres termes, la plupart des interactions régulatrices ont une forme sigmoïdale principalement caractérisée par une valeur seuil (l'abscisse du point d'inflexion), et par un plafonnement de leur effet (figure 1.1a) [87, 50]. Il est alors tentant d'idéaliser la forme de ces interactions en considérant qu'un régulateur a un effet minimal tant que sa concentration est inférieure au seuil et un effet maximal au-delà de cette concentration (figure 1.1b). Cette approximation, parfois qualifiée «d'infiniment non-linéaire», permet de simplifier les équations différentielles sans perdre les caractéristiques qualitatives principales de la dynamique qu'elles décrivent (cf. Glass et Kaufman [28, 29]). On obtient alors des systèmes d'équations différentielles linéaires par morceaux dont les comportements qualitatifs principaux peuvent à leur tour être extraits par une discrétisation des concentrations (cf. Glass et Kaufman [28, 29], Snoussi *et al.* [64, 66], Gouzé *et al.* [31], de Jong *et al.* [19], Farcot [26]). Il est important de noter que cette discrétisation des concentrations met en évidence que l'idéalisation booléenne est trop forte dans bien des cas. Supposons par exemple qu'une

¹En biologie, les descriptions verbales sont couramment booléennes : il est fréquent de lire «en présence du répresseur [...] en l'absence du répresseur [...]» ou encore «à basse température [...] à haute température [...]».

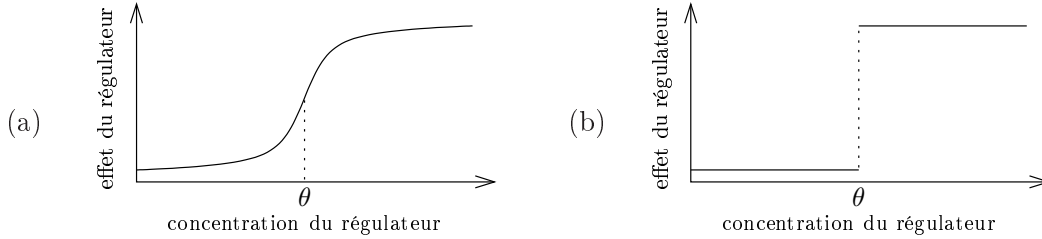


FIG. 1.1 – Une sigmoïde (a) et sa caricature logique (b). Les courbes sigmoïdes peuvent être définies par des fonctions du type tangente hyperbolique ou par des fonctions de Hill : $h^+(x) = x^n / (\theta^n + x^n)$ s'il s'agit d'une sigmoïde croissante ; $h^-(x) = \theta^n / (\theta^n + x^n)$ s'il s'agit d'une sigmoïde décroissante (non illustrée). Pour $n = 1$, la courbe croissante est une simple branche d'hyperbole (courbe de Michaelis-Menten (1913) très souvent utilisée pour décrire les catalyses enzymatiques du métabolisme). Pour toute valeur de $n > 1$, la courbe a un point d'inflexion, c'est alors une sigmoïde. Plus n est élevé, plus la sigmoïde est «raide». Quand n tend vers l'infini, la sigmoïde tend vers une fonction constante par morceaux, sa caricature logique.

protéine i régule la synthèse d'une protéine j à partir du seuil θ_j ainsi que la synthèse d'une autre protéine, notée k , à partir d'un second seuil θ_k supérieur au premier (figure 1.2). Si l'écart entre ces seuils est «significatif», alors trois situations qualitatives distinctes apparaissent clairement : soit la concentration de i est inférieure aux deux seuils et dans ce cas l'effet de i est minimal sur ses deux cibles ; soit la concentration de i est entre les deux seuils et dans ce cas l'effet de i est maximal sur j et minimal sur k ; soit la concentration de i est supérieure aux deux seuils et dans ce cas, l'effet de i est maximal sur ses deux cibles. Ainsi, trois niveaux de concentration discrets doivent être utilisés pour décrire qualitativement comment i régule ses cibles ².

Ainsi, la forme sigmoïdale des régulations biologiques justifie pleinement l'utilisation de modèles discrets. De plus, ces modèles donnent une description du comportement des réseaux avec un niveau de précision adapté aux données significatives actuellement disponibles sur la dynamique de ces réseaux, et, par nature, se prêtent très bien aux manipulations informatiques.

L'approche discrète qui est sans doute la plus utilisée est *la méthode logique généralisée* développée par le biologiste René Thomas et ses coauteurs depuis le début des années 1970 [78, 76, 83, 81]. Cette méthode a été appliquée pour modéliser de nombreux réseaux de régulation génétique contrôlant, par exemple, l'infection du bactériophage λ [72, 84, 79, 74, 73, 78, 71], l'embryogenèse de *Drosophila melanogaster* [60, 58, 59], la morphogenèse des fleurs chez *Arabidopsis thaliana* [45], et la réponse immunitaire [40, 39, 78, 47]. Dans cette étude, on se concentrera sur l'approche de René Thomas.

Sommairement, dans cette approche, la structure d'un réseau est représentée par un graphe orienté signé appelé *graphe d'interactions*. Les sommets correspondent aux gènes du réseaux, et il existe un arc d'un gène à un autre si la protéine synthétisée à partir du premier régule l'expression du second. De plus, si cette régulation est une activation (resp. une inhibition), c'est à dire si la protéine codée par le premier gène favorise (resp. défavorise) l'expression du second, alors l'arc est muni d'un signe positif (resp. négatif). Notons que les réseaux de

²Bien sûr, si les seuils θ_j et θ_k sont très proches (comme cela peut être le cas si i régule l'expression d'un opéron à partir duquel les protéines j et k sont synthétisées) l'approximation booléenne est raisonnable.

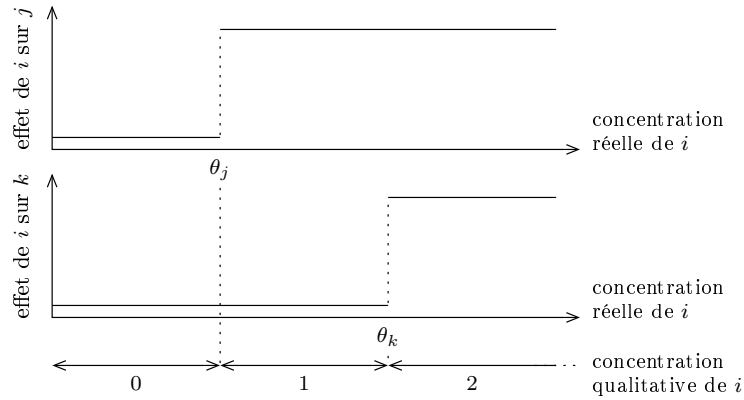


FIG. 1.2 – Si i régule j et k suivant des seuils différents, alors trois niveaux de concentration discrets lui sont associés.

régulation génétique sont de manière générale très souvent représentés par ce type de graphe. Pour décrire le fonctionnement du réseau à partir d'une telle représentation statique, à chaque sommet est associée une variable discrète dont le domaine de variation est fini (elle modélise la concentration de l'entité biologique correspondante). Les relations entre ces variables, grossièrement décrites par le graphe d'interactions, sont précisées en utilisant des paramètres logiques qui modélisent les intensités d'interactions. Le comportement global du réseau peut alors être représenté par un *graphe de transitions asynchrone*. Dans ce graphe, les sommets correspondent aux états possibles du système et les arcs indiquent quels sont les changements d'états qui peuvent avoir lieu au cours du temps.

1.2 Problématiques et contributions

En pratique, lorsque le graphe d'interactions du réseau étudié est connu, modéliser sa dynamique suivant l'approche de Thomas consiste principalement à ajuster la valeur de chaque paramètre logique de sorte que la dynamique obtenue soit en accord avec les observations biologiques portant sur le comportement du réseau. Cette tâche n'est pas simple car, comme dans le cas continu, les paramètres logiques sont généralement inconnus, nombreux et difficilement mesurables.

1.2.1 Importance des circuits de rétroaction

Dans ce contexte, il est intéressant de rechercher les propriétés dynamiques du réseau qui peuvent être déduites uniquement à partir de son graphe d'interactions (et donc, en l'absence d'information concernant la valeur des paramètres). Ceci revient à étudier le lien entre la structure et la dynamique des réseaux de régulation. C'est en fait une question qui se pose indépendamment du type de modélisation choisi. Les observations et les résultats théoriques à ce sujet mettent clairement en évidence le rôle primordial des circuits de rétroaction.

Plus précisément, ces études mettent en évidence le lien étroit entre les circuits positifs, c'est à dire contenant un nombre pair d'inhibitions, et la coexistence de plusieurs états stables. D'un point de vue biologique, la multistationnarité est une propriété capitale. En effet, suivant l'interprétation généralement attribuée à Delbrück (fin des années 1940), la multistationna-

rité permet d'expliquer les phénomènes de différenciation cellulaire et plus généralement, les phénomènes épigénétiques, c'est à dire, la faculté qu'ont les cellules à acquérir certains phénotypes transmissibles sur plusieurs générations en l'absence de modification génétique. D'un point de vue dynamique, le réseau de régulation génétique de la cellule peut changer d'état stable suite à un signal environnemental et rester dans ce même état après la disparition du signal. La cellule acquiert alors de nouvelles propriétés transmissibles de façon non Mendélienne.

Les circuits négatifs, c'est à dire contenant un nombre impair d'inhibitions, sont reliés à la présence d'oscillations stables ou amorties. Ces oscillations permettent de représenter les phénomènes d'homéostasie pour lesquels la concentration de certaines substances est maintenue, ou oscille autour d'une valeur «optimale», et ce malgré les variations constantes de l'environnement externe. En reprenant les mots de Claude Bernard, «l'homéostasie est l'équilibre dynamique qui nous maintient en vie». Les exemples classiques à l'échelle de l'organisme sont la température corporelle et le taux de glucose sanguin.

La formulation explicite du lien entre les circuits positifs (resp. négatifs) et les phénomènes de différenciation (resp. d'homéostasie) est due à René Thomas. La bibliographie de René Thomas autour de ces questions est très importante ³. Une synthèse complète de ses réflexions est parue en 1990 dans le livre [78]. En résumant, René Thomas a énoncé, au début des années 1980 [75], deux conjectures maintenant célèbres qui sont, de façon informelle :

1. *la présence d'un circuit de rétroaction positif est une condition nécessaire pour la présence de plusieurs états stables ;*
2. *la présence d'un circuit de rétroaction négatif est une condition nécessaire pour la présence d'oscillations stables ou amorties.*

La première preuve formelle de ces deux conjectures a été donnée dans un cadre différentiel par Plath, Mestl et Omholt en 1995 [49]. Peu après, Gouzé [32] puis Snoussi [65] proposent d'autres démonstrations dans un cadre similaire. En s'appuyant sur des outils de géométrie différentielle, Cinquin et Demongeot [14, 13] établissent une démonstration plus générale de la première conjecture. Celle-ci est enfin prouvée en toute généralité (toujours dans le cadre différentiel) par Christophe Soulé en 2003 [67] ; la preuve étant ensuite adaptée aux différentes classes d'équations différentielles utilisées dans le contexte des réseaux de régulation génétique, le cas discret étant seulement évoqué [68].

Dans les travaux de Soulé, la dynamique du réseau est modélisée par une équation différentielle $dx/dt = f(x)$, où f est une application différentiable de \mathbb{R}^n dans lui-même, et où x est l'état du réseau, c'est à dire, le vecteur dont les composantes sont les concentrations des entités du réseaux. À chaque état x est associé un graphe d'interactions local $G(x)$ ainsi défini : l'ensemble des sommets de $G(x)$ est l'ensemble $\{1, \dots, n\}$ des indices des entités du réseau, et il existe un arc positif (resp. négatif) d'un sommet j vers un sommet i si et seulement si $(\partial f_i / \partial x_j)(x)$ est strictement positif (resp. strictement négatif). En utilisant cette définition naturelle, Soulé a démontré la version suivante de la première conjecture de Thomas : si le système admet différents états stables (non dégénérés) alors il existe $x \in \mathbb{R}^n$ tel que $G(x)$ possède un circuit positif. Ainsi, la présence d'un circuit positif dans un graphe d'interactions local est une condition nécessaire pour la multistationnarité qui est bien plus forte que la

³L'ensemble de la bibliographie de René Thomas (140 articles) est disponible sur sa page personnelle : <http://www.ulb.ac.be/cenoliw3/PERSO-PAGES/rthomas.html>

présence d'un tel circuit dans le graphe d'interactions global du système (que l'on obtient en superposant tous les graphes locaux). Notons que cette version forte de la conjecture avait été pressentie par Thomas et Kaufman [80]. Notons également que la démonstration de Soulé dépasse largement le seul cadre des modèles de réseaux de régulation génétique et présente un intérêt mathématique intrinsèque.

Dans le contexte discret, les conjectures de Thomas ont été très souvent expliquées et discutées au moyen d'exemples (cf. [78, 83, 81] par exemple). Dans le cas booléen, une formulation précise et une démonstration des conjectures ont été proposées par Élisabeth Remy, Paul Ruet et Denis Thieffry en 2005 [55]. La dynamique est décrite à l'aide d'une application f de $\{0, 1\}^n$ dans lui-même, et (comme dans les travaux de Soulé), à chaque état $x \in \{0, 1\}^n$ est associé un graphe d'interactions local $G(x)$. Celui-ci est défini en utilisant la dérivée discrète introduite par François Robert pour l'étude des fonctions booléennes [56, 57].

La formulation de la première conjecture est alors tout à fait analogue à celle de Soulé : si f admet au moins deux points fixes, il existe $x \in \{0, 1\}^n$ tel que $G(x)$ possède un circuit positif. Ce résultat est en partie relié à la démonstration par Shih et Dong [61], parue en 2005, d'un théorème de point fixe conjecturé par Shih et Ho en 1999 [62]. Ce théorème est le suivant : si $G(x)$ est sans circuit pour tout $x \in \{0, 1\}^n$ alors f admet un point fixe unique.

Le résultat obtenu par Remy *et al.* concernant la seconde conjecture est plus délicat à présenter. Il s'énonce informellement comme suit : la présence d'un circuit négatif dans une union de graphes locaux est une condition nécessaire pour la présence de cycles stables dans le graphe de transitions asynchrone défini à partir de f .

Très récemment, Élisabeth Remy et ses coauteurs [54] ont également proposé une démonstration de la version initiale de la première conjecture, ainsi qu'une démonstration de la seconde, dans un cadre discret non booléen restreint aux applications discrètes pouvant s'exprimer à partir d'un graphe d'interactions et des paramètres logiques de Thomas (dans les démonstrations, une méthode de projection permettant de se ramener au cas booléen est utilisée).

Dans cette thèse, on trouvera une démonstration de la version forte de la première conjecture de Thomas, ainsi qu'une démonstration de la seconde conjecture de Thomas, dans un cadre discret général (dans lequel f est une application quelconque d'un produit de n intervalles finis d'entiers dans lui-même). Ces deux résultats généralisent l'ensemble des travaux de Remy et al. précédemment cités. Le théorème de point fixe de Shih et Dong, établi dans le cas booléen, sera également généralisé au cas discret.

Pour énoncer et prouver les versions discrètes des conjectures de Thomas et du théorème de Shih et Dong, nous utiliserons *une nouvelle dérivée discrète* pour les application f d'un produit de n intervalles finis d'entiers dans lui-même. Nous verrons que celle-ci s'avère être un outil parfaitement adapté à l'étude des points fixes de f et des propriétés du graphe de transitions asynchrone associé à f .

Nous verrons également que cette dérivée discrète est cohérente avec la méthode de Thomas. Plus précisément, nous montrerons que *le graphe d'interactions que l'on infère à partir*

d'une dynamique en utilisant la dérivée discrète est le plus petit graphe d'interactions permettant d'obtenir cette dynamique suivant la méthode de Thomas (les graphes étant ordonnés par la relation d'inclusion sur l'ensemble de leurs arcs). Ceci nous permettra d'interpréter les résultats théoriques obtenus avec la dérivée discrète dans le contexte de la méthode de Thomas. Notamment, la notion de fonctionnalité des circuits de rétroaction sera éclaircie.

Dans l'article de Snoussi et Thomas [66], paru en 1993, certaines contraintes portant sur les paramètres logiques associés à un circuit sont présentées comme permettant au circuit d'être «fonctionnel», c'est à dire, de «générer» plusieurs attracteurs s'il est positif ou des comportements périodiques stables s'il est négatif. En pratique, ces contraintes ont été souvent utilisées car elles facilitent la détermination de la valeur des paramètres [71, 60, 45, 58]. Cependant, il n'a jamais été démontré que ces contraintes sont nécessaires ou suffisantes pour obtenir plusieurs attracteurs ou des oscillations stables (si ce n'est dans le cas idéal où le circuit est isolé [51]). Nous verrons qu'une conséquence immédiate de la preuve de la première conjecture de Thomas est qu'une partie de ces contraintes, appliquée à un circuit positif, est effectivement nécessaire pour obtenir une dynamique contenant plusieurs états stables ou, plus généralement, plusieurs attracteurs.

1.2.2 Recherche et validation de modèles

En pratique, comme nous l'avons déjà dit, lorsque le graphe d'interactions du réseau est connu, la difficulté principale réside dans la détermination des paramètres qui permettent d'obtenir un modèle *valide*, c'est à dire, une dynamique qui ne contredit pas les observations expérimentales. De plus, lorsqu'une telle dynamique est obtenue, rien ne garantit qu'il n'existe pas d'autres dynamiques toutes aussi valides. Pour ces raisons, la nécessité de développer des outils informatiques permettant d'assister le modélisateur dans sa démarche se fait ressentir.

Dans l'approche discrète de Thomas, les paramètres ne peuvent prendre qu'un nombre limité de valeurs. Ainsi, l'ensemble des paramétrages possibles, et donc l'ensemble des dynamiques possibles, est fini. De plus, comme chaque dynamique est représentée par un graphe de transitions asynchrone lui aussi fini, il est possible d'automatiser la recherche de l'ensemble des dynamiques valides en utilisant les techniques de «*model checking*». Ces techniques, permettent de vérifier automatiquement, grâce à des algorithmes très efficaces, si un graphe de transitions fini vérifie certaines propriétés dynamiques. Généralement, ces propriétés sont exprimées formellement grâce à une *logique temporelle*. Ainsi, pour vérifier automatiquement qu'un graphe de transitions asynchrone ne contredit pas les observations biologiques, il suffit de traduire ces observations en utilisant une telle logique. Nous verrons que la «*Computational Tree logic*» (CTL) est particulièrement bien adaptée à la traduction des propriétés dynamiques généralement observées, notamment lorsque des phénomènes de différenciation sont en jeu.

*Nous avons ainsi développé un prototype de logiciel, appelé SMBioNet, qui prend en argument un graphe d'interactions, une formule de CTL, et retourne l'ensemble des dynamiques associées au graphe qui vérifient la formule de CTL*⁴. Cet outil a été utilisé pour vérifier l'hypothèse suivant laquelle la production de mucus et de toxines chez *Pseudomonas aeruginosa*⁵

⁴La vérification se fait à l'aide du model checker NuSMV [11].

⁵La production de mucus par cette bactérie est la cause principale de mortalité chez les individus atteints par la mucoviscidose.

peut s'expliquer par un phénomène épigénétique (cf. Bernot *et al.* [6], Guespin-Michel *et al.* [33]). Il s'avère que l'ensemble des dynamiques retournées par SMBioNet est non vide lorsque cette hypothèse est traduite en CTL, ce qui renforce la crédibilité de cette hypothèse.

L'utilisation du model checking pour l'analyse de propriétés dynamiques a également été récemment proposée dans le contexte de la modélisation de réseaux de régulation génétique (cf. Batt *et al.* [2, 1]), mais aussi dans le contexte des réseaux biochimiques (cf. Fages *et al.* [24] et Calzone *et al.* [7]) et de transduction de signaux (cf. Heiner *et al.* [35]). Dans le domaine des réseaux de régulation génétique, les travaux réalisés par Gregory Batt [2, 3, 5, 1] se focalisent sur la vérification de propriétés (dans un cadre discret fondé sur une abstraction d'une classe de système d'inclusions différentielles) et non sur une recherche automatique de l'ensemble des modèles valides. Pourtant, avoir cet ensemble à disposition est d'un grand intérêt. Premièrement, s'il est vide, cela veut dire que le graphe d'interactions considéré n'est pas compatible avec les observations biologiques. Il faut alors revoir le graphe d'interactions en se demandant, par exemple, qu'elles sont les interactions ou entités biologiques additionnelles qui pourraient permettre d'obtenir les comportements souhaités. Deuxièmement, si l'ensemble des modèles sélectionnés est non vide, alors les propriétés communes à toutes les dynamiques, et ne correspondant pas aux propriétés connues traduites en CTL, peuvent être prises comme des prédictions. Enfin, les propriétés qui ne sont pas communes aux dynamiques sélectionnées peuvent suggérer des schémas d'expériences qui, si elles étaient réalisées, permettraient d'affiner la modélisation (c'est à dire, de réduire l'ensemble des dynamiques jusqu'alors retenues).

1.3 Organisation du document

La première partie du document est consacrée aux démonstrations des versions discrètes des conjectures de Thomas et du théorème de point fixe de Shih et Dong. Dans le chapitre 2, nous définissons le graphe de transitions asynchrone d'une application f d'un produit de n intervalles finis d'entiers dans lui-même. Nous introduisons ensuite une nouvelle dérivée discrète pour f . Celle-ci nous permettra de définir les graphes d'interactions locaux de f puis le graphe d'interactions global du réseau dont la dynamique est modélisée par f . Ainsi, la structure du réseau sera déduite de sa dynamique. C'est pourquoi la première partie s'intitule «d'une dynamique à un graphe d'interactions». Le chapitre 3 présente les résultats théoriques évoqués plus haut.

La seconde partie est consacrée aux contributions concernant la méthode de Thomas. Elle s'intitule «d'un graphe d'interactions à des dynamiques» car, comme nous l'avons vu, cette méthode permet d'associer un ensemble fini de dynamiques à un graphe d'interaction. Dans le chapitre 4, nous présentons une formalisation générale de la méthode de Thomas, puis nous montrons que celle-ci est cohérente avec la notion de dérivée discrète. Nous serons alors en mesure d'interpréter les résultats obtenus avec la dérivée discrète dans le contexte de la méthode de Thomas. En particulier, nous montrerons qu'il est nécessaire d'appliquer une partie des contraintes de fonctionnalité sur un circuit positif pour obtenir une dynamique contenant plusieurs attracteurs. Dans le chapitre 5, les méthodes utilisées pour sélectionner automatiquement l'ensemble des dynamiques associées à un graphe d'interactions, qui vérifient une formule de CTL, sont présentées. Nous utilisons ensuite ces méthodes, implantées dans le logiciel SMBioNet, pour modéliser la dynamique du système de régulation génétique contrôlant l'immunité après une infection par le bactériophage λ . Ce système a été modélisé par Denis

Thieffry et René Thomas [71], et, en partant du même graphe d'interactions, nous montrons qu'il est possible de sélectionner automatiquement un ensemble de 40 dynamiques vérifiant les critères de validation utilisés par Thieffry et Thomas (parmi lesquelles se retrouve la dynamique proposée par ces auteurs). Nous verrons également qu'il existe une dynamique (parmi les 40 sélectionnées) qui peut être obtenue à partir d'un graphe d'interactions ne contenant que deux circuits, alors que celui initialement considéré en contient sept.

Première partie

D'une dynamique à un graphe
d'interactions

Chapitre 2

Réseaux de régulation discrets

Nous allons entrer dans le vif du sujet en formalisant les notions, pour nous fondamentales, de *dynamique asynchrone*, *dérivée discrète* et *graphe d'interactions*.

2.1 Dynamique asynchrone

2.1.1 Définition

On s'intéresse à la dynamique d'un réseau de régulation regroupant n entités biologiques (typiquement des protéines), c'est à dire, à l'évolution au cours du temps d'un système de n entités biologiques en interaction. On notera ces entités de 1 à n .

On associe à chaque entité i un intervalle *fini* d'entiers naturels, que l'on note \mathbb{X}_i . Il correspond à l'ensemble des *niveaux (de concentration)* possibles de l'entité i . Pour des raisons évidentes, \mathbb{X}_i contient au moins deux niveaux de concentration ($i = 1, \dots, n$). L'ensemble de tous les *états* possibles du système est donc l'ensemble fini, éventuellement très grand, $\mathbb{X} = \prod_{i=1}^n \mathbb{X}_i$. On appellera un tel produit un *espace fini à n dimensions*. Souvent, $\mathbb{X}_i = \{0, 1\}$, $i = 1, \dots, n$, de sorte que \mathbb{X} est le n -cube $\{0, 1\}^n$. Dans ce cas, on parle de *description booléenne* (les entités considérées sont soit «absentes» soit «présentes»).

L'espace des états \mathbb{X} étant donné, on modélise en pratique la dynamique du réseau en utilisant une application intermédiaire $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$:

$$x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{X} \rightarrow f(x) = (f_1(x), \dots, f_n(x)) \in \mathbb{X}.$$

Chaque application $f_i : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}_i$ donne le *niveau cible* de i en fonction de l'état x du réseau. Informellement, $f_i(x)$ est le niveau vers lequel i évolue lorsque le système est dans l'état x et s'interprète comme suit :

1. Si $x_i < f_i(x)$, cela signifie que le taux de synthèse de i est suffisamment important pour que le niveau x_i de i augmente.
2. Si $x_i > f_i(x)$, cela signifie que le taux de synthèse de i est trop faible pour maintenir le niveau de i à sa valeur actuelle. Comme les entités biologiques considérées sont périssables, le niveau de i est amené à diminuer.
3. Si $x_i = f_i(x)$, alors le taux de synthèse de i est tel que la production de i compense exactement la dégradation de i : le niveau de i reste constant.

En résumé, à l'état x , on considère que le niveau de i est en «augmentation» si $x_i < f_i(x)$, en «diminution» si $x_i > f_i(x)$ et «stable» si $x_i = f_i(x)$.

Suivant cette interprétation de f , sous l'hypothèse irréaliste que les niveaux de concentration évoluent de façon synchrone (c'est à dire simultanément) et en notant $x^t = (x_1^t, \dots, x_n^t) \in \mathbb{X}$ l'état du système au temps $t = 0, 1, 2, \dots$, la dynamique est décrite de manière naturelle par l'itération suivante : pour x^0 pris dans \mathbb{X} ,

$$x_i^{t+1} = x_i^t + \text{signe}(f_i(x) - x_i) \quad i = 1, \dots, n \quad t = 0, 1, 2, \dots \quad (2.1)$$

avec, $\forall \lambda \in \mathbb{R}$, $\text{signe}(\lambda) = \lambda/|\lambda|$ si $\lambda \neq 0$, et $\text{signe}(\lambda) = 0$ si $\lambda = 0$. Dans cette dynamique, entre les instants t et $t+1$, le niveau de concentration de chaque entité i augmente d'une unité si $x_i^t < f_i(x^t)$, diminue d'une unité si $x_i^t > f_i(x^t)$, et garde la même valeur si $x_i^t = f_i(x^t)$. L'hypothèse synchrone n'est pas recevable car l'augmentation ou la diminution du niveau d'une entité biologique passe par des phénomènes de synthèse et de dégradation qui ne sont pas instantanés. Il faut donc un délai pour que la concentration d'une entité passe d'un niveau à un autre. Or, ces délais sont très variables. Les changements simultanés de niveaux de concentration, imposés par la mise à jour synchrone, impliquent donc des égalités entre délais fort peu probables [78, 81].

C'est pourquoi René Thomas décrit la dynamique du réseau modélisé à l'aide de f de façon totalement *asynchrone* [78, 76, 81] : à l'état x , pour chaque entité i dont le niveau de concentration est différent de $f_i(x)$, il existe une transition permettant au système d'atteindre l'état que l'on obtient en ajoutant $\text{signe}(f_i(x) - x_i)$ à la i ème composante de x et en laissant inchangées les autres composantes. Comme plusieurs états peuvent succéder à l'état x , on ne peut plus décrire la dynamique par une simple itération. C'est pourquoi elle est représentée par un graphe, appelé *graphe de transitions asynchrone* de f .

Notation 1

1. Pour tout $x \in \mathbb{N}^n$, $i \in \{1, \dots, n\}$ et $\varepsilon \in \{-1, +1\}$, on note $x^{i \triangleleft \varepsilon}$ le n -uplet que l'on obtient en ajoutant ε à la i ème composante de x :

$$x^{i \triangleleft \varepsilon} = (x_1, \dots, x_i + \varepsilon, \dots, x_n).$$

2. Étant donnée $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ avec \mathbb{X} un espace fini à n dimensions, on note $f' = (f'_1, \dots, f'_n)$ l'application de \mathbb{X} dans $\{-1, 0, +1\}^n$ définie par :

$$\forall x \in \mathbb{X}, \quad f'_i(x) = \text{signe}(f_i(x) - x_i) \quad (i = 1, \dots, n).$$

Définition 1 (Graphe de transitions asynchrone)

Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ avec \mathbb{X} un espace fini à n dimensions. Le graphe de transitions asynchrone de f , que l'on note $\text{GTA}(f)$, est le graphe orienté dont l'ensemble des sommets est \mathbb{X} et dont l'ensemble des arcs, que l'on note $\text{TA}(f)$, est défini par :

$$\text{TA}(f) = \{(x, x^{i \triangleleft f'_i(x)}) / x \in \mathbb{X}, i \in \{1, \dots, n\}, x_i \neq f_i(x)\}.$$

Remarque 1 Dans le graphe de transitions asynchrone de f , il ne peut pas y avoir de boucle, c'est à dire, de transition de la forme (x, x) . Généralement, ces boucles indiquent les états stables du système. Ici, les *états stables* sont les sommets qui n'ont pas de successeur *i.e.* les points fixes de f .

Remarque 2 Dans le cas non booléen, deux applications $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ et $g : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ différentes peuvent avoir la même dynamique *i.e.* le même graphe de transitions asynchrone. Pour cela, il faut et il suffit que $f' = g'$. Dans la suite, *deux applications admettant la même dynamique seront dites équivalentes*.

Exemple 1 $n = 1$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\}$. On définit les applications f et g de $\{0, 1, 2\}$ dans lui-même par : $f(x) = 2 - x$ et $g(x) = 1$ ($x = 0, 1, 2$). On a :

$$\begin{array}{c|c|c} x & f(x) & f'(x) \\ \hline 0 & 2 & +1 \\ 1 & 1 & 0 \\ 2 & 0 & -1 \end{array} \quad \begin{array}{c|c|c} x & g(x) & g'(x) \\ \hline 0 & 1 & +1 \\ 1 & 1 & 0 \\ 2 & 1 & -1 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{GTA}(f) = \text{GTA}(g) \\ 0 \longrightarrow 1 \longleftarrow 2 \end{array}$$

Les applications f et g sont équivalentes.

Remarque 3 Lorsqu'aucune confusion ne sera à craindre, on abrégera $+1$ et -1 par $+$ et $-$.

Remarque 4 Étant donné un quelconque graphe orienté (\mathbb{X}, T) , il est facile de savoir s'il existe $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ telle que $\text{GTA}(f) = (\mathbb{X}, T)$ et, si une telle application existe, de la définir. Il faut avant tout vérifier que chaque transition de T est de la forme $(x, x^{i\triangleleft\pm 1})$. Il faut aussi vérifier :

$$\forall x \in \mathbb{X}, \forall i \in \{1, \dots, n\}, \forall \varepsilon \in \{-1, +1\}, \quad (x, x^{i\triangleleft\varepsilon}) \in T \Rightarrow (x, x^{i\triangleleft-\varepsilon}) \notin T.$$

Alors seulement, il existe une application f de \mathbb{X} dans lui-même telle que $\text{GTA}(f) = (\mathbb{X}, T)$. En voici une :

$$\forall x \in \mathbb{X}, \forall i \in \{1, \dots, n\}, \quad f_i(x) = \begin{cases} x_i + 1 & \text{si } (x, x^{i\triangleleft+1}) \in T \\ x_i & \text{si } (x, x^{i\triangleleft+1}) \notin T \text{ et } (x, x^{i\triangleleft-1}) \notin T \\ x_i - 1 & \text{si } (x, x^{i\triangleleft-1}) \in T \end{cases}$$

2.1.2 Exemples

L'ensemble des comportements possibles d'un réseau modélisé par $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ en utilisant le mode opératoire asynchrone de la méthode de Thomas est donné par l'ensemble des *trajectoires* du graphe de transitions asynchrone de f *i.e.* par l'ensemble des séquences d'états (x^0, x^1, x^2, \dots) telles que :

$$\begin{cases} x^{t+1} = x^t & \text{si } x^t = f(x^t) \\ (x^t, x^{t+1}) \in \text{TA}(f) & \text{sinon} \end{cases} \quad t = 0, 1, 2, \dots$$

Voyons quels sont les différents types de trajectoires qu'un tel graphe peut définir.

Exemple 3 Cet exemple est extrait de [6] : $n = 2$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\} \times \{0, 1\}$ et f est donnée par la table suivante :

x	$f(x)$	$f'_1(x)$	$f'_2(x)$
(0, 0)	(1, 0)	+	0
(0, 1)	(0, 0)	0	-
(1, 0)	(2, 1)	+	+
(1, 1)	(0, 1)	-	0
(2, 0)	(2, 1)	0	+
(2, 1)	(2, 1)	0	0

GTA(f)

Le graphe de transitions asynchrone contient un état stable, l'état $(2, 1)$, et un cycle instable qui passe par les états $(0, 0)$, $(1, 0)$, $(1, 1)$ et $(0, 1)$. Comme dans l'exemple précédent, toutes les trajectoires finissent par être périodiques en atteignant l'état stable ou en parcourant indéfiniment le cycle. Cependant, contrairement à l'exemple précédent, l'ensemble des trajectoires est infini¹. Comme dans cet ensemble infini il n'y a que 4 trajectoires qui parcourent indéfiniment le cycle, il est raisonnable de supposer que le système finit par se stabiliser sur l'état stable.

Dans le cas synchrone, depuis un état initial $x^0 \in \mathbb{X}$, la *seule* trajectoire possible est la trajectoire (x^0, x^1, x^2, \dots) où $x^{t+1} = x^t + f'(x^t)$ pour $t = 0, 1, 2, \dots$ (c'est une façon plus concise d'écrire l'itération (2.1)). Dès lors, on comprend bien que chaque trajectoire finit par stationner sur un point fixe ou par parcourir indéfiniment un même cycle stable. Les cycles et les points fixes de f sont alors appelés «attracteurs» [57]. Pour les raisons évoquées précédemment, il est naturel de considérer que les points fixes et les cycles *stables* du graphe de transitions asynchrone de f sont des «attracteurs». Ce qualificatif pourrait également être attribué à un troisième type de structure. Il s'agit des *composantes fortement connexes stables*.

Une composante fortement connexe de $\text{GTA}(f)$ est une partie non vide \mathbb{A} de \mathbb{X} tel que pour tout $x, y \in \mathbb{A}$ il existe un chemin de x à y et un chemin de y à x ; celle-ci est stable si pour tout $(x, y) \in \mathbb{A} \times \mathbb{X}$, on a $(x, y) \in \text{TA}(f) \Rightarrow y \in \mathbb{A}$. Notons que les points fixes et les cycles stables sont des composantes fortement connexes stables. Supposons alors que \mathbb{A} soit une composante fortement connexe stable de $\text{GTA}(f)$ ne correspondant pas aux deux types d'«attracteurs» déjà présentés. Alors, pour tout $x, y \in \mathbb{A}$ il existe un cycle instable, composé d'états de \mathbb{A} , qui passe par x et y . De plus, il est impossible de quitter \mathbb{A} . Une trajectoire qui passe par un état de \mathbb{A} reste ainsi «prisonnière» de \mathbb{A} et parcourt indéfiniment les mêmes cycles instables de \mathbb{A} . En fait, \mathbb{A} est, au sens de l'inclusion, une plus petite partie de \mathbb{X} qu'il est impossible de quitter et dans laquelle les trajectoires ne finissent pas nécessairement par être périodiques. On peut aussi voir \mathbb{A} comme une «union stable de cycles instables».

¹Cette infinité est dénombrable. En effet, considérons l'ensemble T des trajectoires qui partent de $(1, 0)$ et qui finissent par atteindre l'état stable. On peut mettre en correspondance univoque chaque entier r avec la trajectoire de T qui emprunte r fois le cycle avant d'atteindre $(2, 1)$. T est donc dénombrable. On en déduit que l'ensemble des trajectoires qui finissent par stationner en $(2, 1)$ est dénombrable. Comme il n'y a que 4 trajectoires qui parcourent indéfiniment le cycle, il y a bien une infinité dénombrable de trajectoires.

Exemple 4 On reprend l'exemple 3 en ne modifiant que l'image de $(2, 1)$ par f_1 :

x	$f(x)$	$f'_1(x)$	$f'_2(x)$
(0, 0)	(1, 0)	+	0
(0, 1)	(0, 0)	0	-
(1, 0)	(2, 1)	+	+
(1, 1)	(0, 1)	-	0
(2, 0)	(2, 1)	0	+
(2, 1)	(1, 1)	-	0

GTA(f)

```

graph LR
    00((0,0)) --> 10((1,0))
    10 --> 20((2,0))
    20 --> 21((2,1))
    21 --> 11((1,1))
    11 --> 01((0,1))
    01 --> 00
    11 --> 10
    21 --> 11
  
```

Il y a maintenant deux cycles instables entremêlés qui passent par tous les états de \mathbb{X} : \mathbb{X} est lui-même une composante fortement connexe stable de $\text{GTA}(f)$. Cette composante permet de décrire une infinité non dénombrable de trajectoires² : certaines trajectoires sont apériodiques.

Exemple 5 $n = 2$, $\mathbb{X} = \{0, 1\}^2$ et f est donnée par :

x	$f(x)$	$f'_1(x)$	$f'_2(x)$
(0, 0)	(1, 1)	+	+
(0, 1)	(0, 0)	0	-
(1, 0)	(0, 0)	-	0
(1, 1)	(0, 0)	-	-

GTA(f)

```

graph LR
    00((0,0)) --> 11((1,1))
    11 --> 01((0,1))
    01 --> 00
    11 --> 10((1,0))
    10 --> 00
  
```

Le graphe contient une composante fortement connexe stable : $\{(0, 0), (1, 0), (0, 1)\}$.

Tous les exemples de graphes de transitions asynchrones que nous avons donnés jusqu'à présent ont la particularité de ne contenir qu'un «attracteur» *i.e.* qu'une composante fortement connexe stable. Pourtant, la présence de plusieurs attracteurs permet de modéliser les phénomènes de différenciation [85, 20, 78, 77, 10, 80, 81]. Intuitivement, lorsqu'un réseau de régulation génétique contrôle un phénomène de différenciation, suivant l'attracteur vers lequel l'état du réseau évolue, la cellule acquiert un phénotype particulier, elle se différencie. Par exemple, dans le modèle booléen de la morphogenèse de la fleur de *Arabidopsis thaliana*, il y a 5 états stables représentant les différents types de cellules présents dans la fleur [45].

Dans les exemples suivants, les graphes de transitions asynchrones contiennent plusieurs attracteurs.

Exemple 6 On reprend l'exemple 3 en ne modifiant que l'image de $(1, 0)$ par f_1 :

x	$f(x)$	$f'_1(x)$	$f'_2(x)$
(0, 0)	(1, 0)	+	0
(0, 1)	(0, 0)	0	-
(1, 0)	(1, 1)	0	+
(1, 1)	(0, 1)	-	0
(2, 0)	(2, 1)	0	+
(2, 1)	(2, 1)	0	0

GTA(f)

```

graph LR
    00((0,0)) --> 10((1,0))
    10 --> 20((2,0))
    20 --> 21((2,1))
    21 --> 21
    21 --> 11((1,1))
    11 --> 01((0,1))
    01 --> 00
    11 --> 10
  
```

²Soient $c_0 = ((0, 0), (1, 0), (1, 1), (0, 1))$ et $c_1 = ((0, 0), (1, 0), (2, 1), (2, 1), (1, 1), (0, 1))$ les deux séquences d'états correspondant aux deux cycles de $\text{GTA}(f)$. Toute suite de c_0 et de c_1 est une trajectoire de $\text{GTA}(f)$ partant de $(0, 0)$. Comme l'ensemble des suites de 0 et de 1 est indénombrable, l'ensemble des trajectoires partant de $(0, 0)$ l'est aussi.

Le graphe contient deux composantes fortement connexes stables : un cycle stable de longueur 4 et un état stable. Remarquons que le graphe se décompose en deux composantes connexes. La dynamique a aussi la particularité d'être déterministe : depuis chaque état, il n'y a qu'une trajectoire possible.

Exemple 7 $n = 3$, $\mathbb{X} = \{0, 1\}^3$ et f est définie par

$$f(x_1, x_2, x_3) = (x_3, 1 - x_1, 1 - x_2) \quad \forall x \in \{0, 1\}^3.$$

On a :

x	$f(x)$	$f'_1(x)$	$f'_2(x)$	$f'_3(x)$
(0, 0, 0)	(0, 1, 1)	0	+	+
(0, 0, 1)	(1, 1, 1)	+	+	0
(0, 1, 0)	(0, 1, 0)	0	0	0
(0, 1, 1)	(1, 1, 0)	+	0	-
(1, 0, 0)	(0, 0, 1)	-	0	+
(1, 0, 1)	(1, 0, 1)	0	0	0
(1, 1, 0)	(0, 0, 0)	-	-	0
(1, 1, 1)	(1, 0, 0)	0	-	-

GTA(f)

Le graphe contient deux états stables et un cycle instable de longueur 6. On remarquera que la ressemblance de ce graphe avec le graphe de transitions asynchrone de l'exemple 2 n'est qu'apparente (dans l'exemple 2, le cycle de longueur 6 est stable et il n'y a pas de point fixe).

Exemple 8 $n = 3$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\} \times \{0, 1\} \times \{0, 1\}$ et f est donnée par :

x	$f(x)$	$f'_1(x)$	$f'_2(x)$	$f'_3(x)$
(0, 0, 0)	(0, 0, 0)	0	0	0
(0, 0, 1)	(1, 1, 0)	+	+	-
(0, 1, 0)	(0, 0, 1)	0	-	+
(0, 1, 1)	(1, 0, 1)	+	-	0
(1, 0, 0)	(0, 1, 0)	-	+	0
(1, 0, 1)	(1, 1, 0)	0	+	-
(1, 1, 0)	(0, 1, 1)	-	0	+
(1, 1, 1)	(2, 1, 1)	+	0	0
(2, 0, 0)	(2, 0, 1)	0	0	+
(2, 0, 1)	(2, 1, 0)	0	+	-
(2, 1, 0)	(2, 1, 0)	0	0	0
(2, 1, 1)	(2, 0, 1)	0	-	0

GTA(f)

Le graphe contient trois composantes fortement connexes :

$$\{(0, 0, 0)\}, \quad \{(2, 1, 0)\} \quad \text{et} \quad \{(2, 0, 0), (2, 0, 1), (2, 1, 1)\}.$$

Il y a un cycle de longueur 6 et 3 cycles de longueur 2. Les 4 cycles sont instables. On remarquera aussi que le graphe n'est pas connexe.

En résumé, se donner une application f , c'est modéliser, *via* le graphe de transitions associé à f , la dynamique d'un réseau de régulation. C'est donc savoir quels sont ses états stables, ses cycles stables (ou instables), ses composantes fortement connexes stables, et c'est aussi savoir comment sont organisés ces différents attracteurs. Cette question n'est généralement pas triviale.

2.2 Graphe d'interactions

La notion de réseau de régulation est indissociable de la notion de graphe d'interactions. Informellement, les sommets de ce graphe correspondent aux entités du réseau et il contient un arc d'une entité à une autre si la première régule la seconde, c'est à dire, si une variation du niveau de la première a une influence sur l'évolution du niveau de la seconde. Ce graphe donne un «schéma global de fonctionnement» du réseau et constitue un résumé qualitatif statique de la dynamique plus facile à appréhender que cette dernière.

Lorsque l'on modélise la dynamique d'un réseau par un système d'équations différentielles de la forme $dx/dt = f(x)$, avec f une application de \mathbb{R}_+^n dans lui-même, le graphe d'interactions du réseau est défini comme suit : l'ensemble des sommets est $\{1, \dots, n\}$ et il existe un arc de j à i muni d'un signe positif (resp. négatif) si et seulement si $(\partial f_i / \partial x_j)(x)$ est strictement positif (resp. strictement négatif) pour au moins un état $x \in \mathbb{R}_+^n$ [67, 68].

Dans cette section, nous allons transposer cette définition naturelle à notre contexte discret. Nous serons donc amenés à introduire une notion de dérivée pour les applications d'un espace fini \mathbb{X} dans lui-même.

2.2.1 Dérivée discrète

Soit donc un espace fini \mathbb{X} à n dimensions.

Définition 3 (Vecteurs de variations (ε))

On appelle ensemble des vecteurs de variations associés à un état $x \in \mathbb{X}$, et l'on note $V_{\mathbb{X}}(x)$, l'ensemble défini par :

$$V_{\mathbb{X}}(x) = \{\varepsilon / \varepsilon \in \{-1, +1\}^n \text{ et } x + \varepsilon \in \mathbb{X}\}.$$

Définition 4 (dérivée discrète usuelle)

Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Pour tout $x \in \mathbb{X}$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$, on appelle dérivée discrète usuelle (ou Jacobienne discrète usuelle) de f en (x, ε) la matrice (n, n) à coefficients dans $\{-1, 0, +1\}$, que l'on note $df(x, \varepsilon) = (df_{ij}(x, \varepsilon))$, définie par :

$$df_{ij}(x, \varepsilon) = \varepsilon_j \cdot \text{signe}(f_i(x^{j \leftarrow \varepsilon_j}) - f_i(x)) \quad (i, j = 1, \dots, n).$$

Ainsi, $df_{ij}(x, \varepsilon) > 0$ si, à l'état x , l'augmentation (resp. la diminution) du niveau de concentration de l'entité j induit une augmentation (resp. une diminution) du niveau cible de i (qui est donné par f_i). Dans ce cas, on dit que j à un effet positif sur i ou encore que j est un activateur de i . Inversement, $df_{ij}(x, \varepsilon) < 0$ si l'augmentation (resp. la diminution) du niveau de j induit une diminution (resp. une augmentation) du niveau cible de i . On dit alors que j à un effet négatif sur i ou que j est un inhibiteur de i . Finalement, $df_{ij}(x, \varepsilon) = 0$ si la variation du niveau de concentration de j n'a aucune répercussion sur le niveau cible de i .

Remarque 6 Dans le cas $\mathbb{X} = \{0, 1\}^n$, $V_{\mathbb{X}}(x)$ est un singleton. La dérivée de f ne dépend ainsi que de x et est notée sans ambiguïté $df(x)$:

$$df_{ij}(x) = \varepsilon_j \cdot \text{signe}(f_i(x^{j \leftarrow \varepsilon_j}) - f_i(x)) \text{ avec } \varepsilon_j = 1 - 2x_j \quad (i, j = 1, \dots, n).$$

La matrice $J = (J_{ij})$, où J_{ij} est la valeur absolue de $df_{ij}(x)$ pour $i, j = 1, \dots, n$, est alors la Jacobienne de f en x définie par François Robert [56, 57].

Cette définition de la dérivée est plaisante par sa simplicité. Cependant, du point de vue de la dynamique asynchrone, la condition $df_{ij}(x, \varepsilon) \neq 0$ apparaît comme insuffisante pour conclure à la présence d'une interaction de j sur i , comme l'illustre la figure 2.1. Plus formellement, il est possible que f soit telle que $df_{ij}(x, \varepsilon) \neq 0$ et qu'il existe une application g équivalente à f de notre point de vue ($f' = g'$) telle que $dg_{ij}(x, \varepsilon) = 0$. L'interaction de j sur i détectée par df en (x, ε) apparaît alors superflue.

Exemple 9 $n = 1$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\}$, et les applications f et g sont définies par :

x	$f(x)$	$f'(x)$	x	$g(x)$	$g'(x)$	$\text{GTA}(f) = \text{GTA}(g)$
0	2	+	0	1	+	$0 \longrightarrow 1 \longleftarrow 2$
1	1	0	1	1	0	
2	0	-	2	1	-	

f et g sont équivalentes mais elles n'admettent pas la même dérivée usuelle :

$$\begin{cases} df(0, +) = \text{signe}(f(1) - f(0)) = \text{signe}(1 - 2) = -1 \\ dg(0, +) = \text{signe}(g(1) - g(0)) = \text{signe}(1 - 1) = 0 \end{cases}$$

Exemple 10 $n = 2$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\} \times \{0, 1\}$, et les applications f et g sont définies par :

x	$f(x)$	x	$g(x)$	$\text{GTA}(f) = \text{GTA}(g)$
(0,0)	(1,1)	(0,0)	(1,1)	$\begin{array}{ccccc} & & & & \\ & & & & \\ (0,1) & \longrightarrow & (1,1) & \longleftarrow & (2,1) \\ & \uparrow & & \downarrow & \uparrow \\ (0,0) & \longrightarrow & (1,0) & \longrightarrow & (2,0) \end{array}$
(0,1)	(2,1)	(0,1)	(1,1)	
(1,0)	(2,0)	(1,0)	(2,0)	
(1,1)	(1,0)	(1,1)	(1,0)	
(2,0)	(2,1)	(2,0)	(2,1)	
(2,1)	(1,0)	(2,1)	(0,0)	

f et g sont équivalentes mais elles n'admettent pas la même dérivée usuelle :

$$\begin{cases} df_{12}((0,0), (+, +)) = \text{signe}(f_1(0,1) - f_1(0,0)) = \text{signe}(2 - 1) = +1 \\ dg_{12}((0,0), (+, +)) = \text{signe}(g_1(0,1) - g_1(0,0)) = \text{signe}(1 - 1) = 0 \end{cases}$$

Afin que toutes les applications qui admettent la même dynamique aient la même dérivée, nous allons considérer la variante suivante de la dérivée usuelle :

Définition 5 (Dérivée discrète non usuelle)

Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Pour tout $x \in \mathbb{X}$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$, on appelle dérivée discrète non usuelle (ou Jacobienne discrète non usuelle) de f en (x, ε) la matrice (n, n) à coefficients dans $\{-1, 0, +1\}$, que l'on note $\partial f(x, \varepsilon) = (\partial f_{ij}(x, \varepsilon))$, définie par : $\forall i, j \in \{1, \dots, n\}$,

$$\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = \begin{cases} df_{ij}(x, \varepsilon) & \text{si } f_i(x) \text{ et } f_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j}) \text{ sont de part et d'autre de } x_i + \varepsilon_i/2, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Remarque 7 Si $\mathbb{X} = \{0, 1\}^n$, alors $\partial f = df$.

Remarque 8

$$\forall x \in \mathbb{X}, \forall \varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x), \quad \begin{cases} \partial f_{ij}(x, \varepsilon) = +1 \Rightarrow df_{ij}(x, \varepsilon) = +1 \\ \partial f_{ij}(x, \varepsilon) = -1 \Rightarrow df_{ij}(x, \varepsilon) = -1. \end{cases}$$

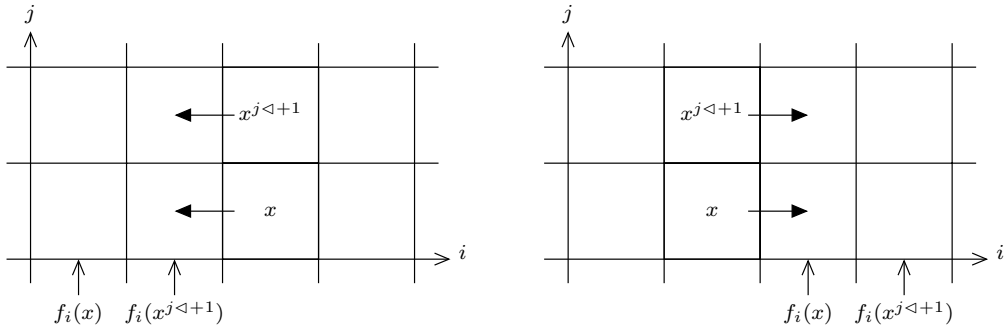


FIG. 2.1 – À gauche, une augmentation du niveau de j à l'état x induit une augmentation du niveau cible de i : on a $df_{ij}(x, \varepsilon) = +1$. Cependant, cette modification du niveau cible de i n'a pas de répercussion sur l'évolution du niveau de concentration de i car avant et après la variation de j , le niveau de i est en «diminution» ($f'_i(x) = f'_i(x^{j \leftarrow +1}) = -1$). À droite, la situation est symétrique : l'augmentation du niveau cible de i induit par l'augmentation du niveau de j n'est pas «visible» dans la dynamique.

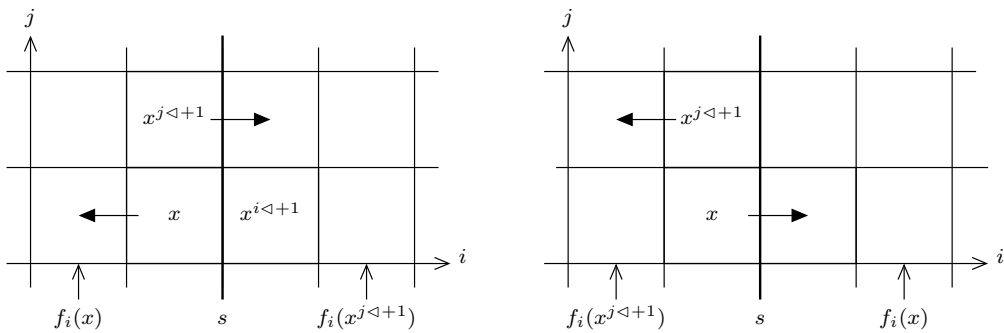


FIG. 2.2 – Les variations élémentaires ε_i et ε_j sont positives. Le «seuil» $s = x_i + \varepsilon_i/2$ à considérer est donc localisé entre x_i et $x_i + 1$. À gauche, une augmentation du niveau de j permet au niveau cible de i de franchir le seuil s . Cette variation du niveau cible de i est «visible» dans la dynamique : avant la variation du niveau de j , le niveau de i est en diminution alors qu'après la variation de j , il est en augmentation. À droite, la variation du niveau de j induit une modification du niveau cible de i qui est également «visible» dans la dynamique asynchrone.

La condition « $f_i(x)$ et $f_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j})$ sont de part et d'autre de $x_i + \varepsilon_i/2$ » est illustrée dans la figure 2.2. Dans la proposition suivante, on montre que la dérivée non usuelle de f ne dépend que du graphe de transitions asynchrone de f .

Proposition 1 Soient $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$, $x \in \mathbb{X}$, $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$, $i, j \in \{1, \dots, n\}$ et $y = x^{j \triangleleft \varepsilon_j}$.

1. Si $i \neq j$ alors

$$\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = \begin{cases} +\varepsilon_i \varepsilon_j & \iff (x, x^{i \triangleleft \varepsilon_i}) \notin \text{TA}(f) \text{ et } (y, y^{i \triangleleft \varepsilon_i}) \in \text{TA}(f) \\ -\varepsilon_i \varepsilon_j & \iff (x, x^{i \triangleleft \varepsilon_i}) \in \text{TA}(f) \text{ et } (y, y^{i \triangleleft \varepsilon_i}) \notin \text{TA}(f) \end{cases}$$

2. Si $i = j$ alors

$$\partial f_{ii}(x, \varepsilon) = \begin{cases} +1 & \iff (x, y) \notin \text{TA}(f) \text{ et } (y, x) \notin \text{TA}(f) \\ -1 & \iff (x, y) \in \text{TA}(f) \text{ et } (y, x) \in \text{TA}(f) \end{cases}$$

Preuve. On supposera $\varepsilon_i = \varepsilon_j = +1$ les autres cas étant analogues. Si $i \neq j$ alors :

$$\begin{aligned} \partial f_{ij}(x, \varepsilon) = +1 & \iff f_i(x) \leq x_i = y_i < f_i(y) \\ & \iff f'_i(x) \leq 0 < f'_i(y) \\ & \iff (x, x^{i \triangleleft +1}) \notin \text{TA}(f) \text{ et } (y, y^{i \triangleleft +1}) \in \text{TA}(f). \end{aligned}$$

Inversement :

$$\begin{aligned} \partial f_{ij}(x, \varepsilon) = -1 & \iff f_i(y) \leq x_i = y_i < f_i(x) \\ & \iff f'_i(y) \leq 0 < f'_i(x) \\ & \iff (x, x^{i \triangleleft +1}) \in \text{TA}(f) \text{ et } (y, y^{i \triangleleft +1}) \notin \text{TA}(f). \end{aligned}$$

Si $i = j$ alors $y_i = x_i + 1$ et on a :

$$\begin{aligned} \partial f_{ii}(x, \varepsilon) = +1 & \iff f_i(x) \leq x_i < y_i \leq f_i(y) \\ & \iff f'_i(x) \leq 0 \leq f'_i(y) \\ & \iff (x, x^{i \triangleleft +1}) \notin \text{TA}(f) \text{ et } (y, y^{i \triangleleft -1}) \notin \text{TA}(f) \\ & \iff (x, y) \notin \text{TA}(f) \text{ et } (y, x) \notin \text{TA}(f). \end{aligned}$$

Inversement :

$$\begin{aligned} \partial f_{ii}(x, \varepsilon) = -1 & \iff f_i(y) \leq x_i < y_i \leq f_i(x) \\ & \iff f'_i(y) < 0 < f'_i(x) \\ & \iff (x, x^{i \triangleleft +1}) \in \text{TA}(f) \text{ et } (y, y^{i \triangleleft -1}) \in \text{TA}(f) \\ & \iff (x, y) \in \text{TA}(f) \text{ et } (y, x) \in \text{TA}(f). \end{aligned}$$

□

Ainsi, ∂f ne dépend que de $\text{GTA}(f)$ (voir figure 2.3). Autrement dit, deux applications équivalentes admettent la même dérivée non usuelle ($f' = g' \Rightarrow \partial f = \partial g$). Par contre, la réciproque est fautive, f et g peuvent admettre la même dérivée et des dynamiques asynchrones différentes. Considérons par exemple les applications constantes f et g définies sur $\{0, 1, 2\}$ par $f(0) = f(1) = f(2) = 0$ et $g(0) = g(1) = g(2) = 1$. Les Jacobiennes (non-usuelles) de f et g sont toutes égales à la matrice nulle (à une entrée). Pourtant, les graphes de transitions associés à f et g sont différents : $\text{TA}(f) = \{(2, 1), (1, 0)\}$ et $\text{TA}(g) = \{(2, 1), (0, 1)\}$.

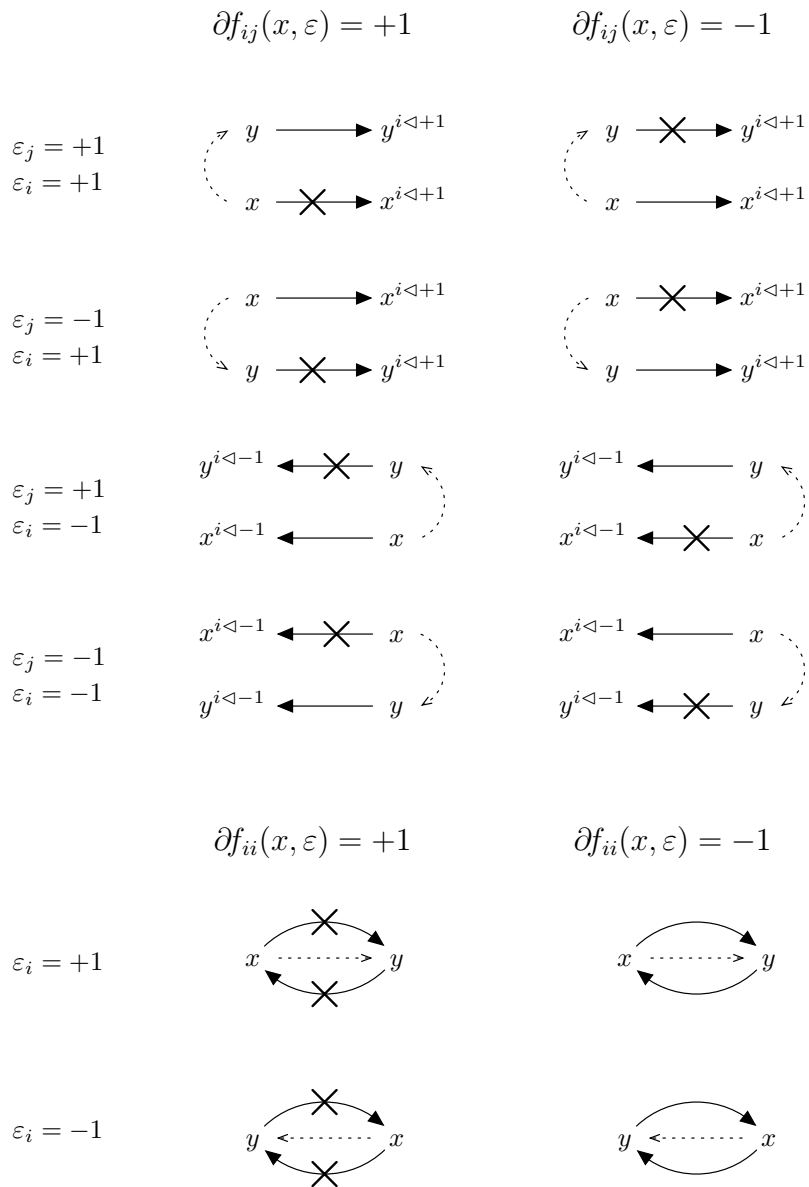


FIG. 2.3 – Les flèches barrées indiquent l'absence de transition dans $GTA(f)$ et les flèches non barrées indiquent la présence de transition dans $GTA(f)$. Les flèches en pointillés illustrent les variations du niveau de j qui amènent à l'état $y = x^{j \triangleleft \varepsilon_j}$ (en haut on a $j \neq i$, et en bas on a $j = i$).

2.2.2 Graphe d'interactions

Nous allons maintenant définir le graphe d'interactions d'un réseau dont la dynamique est modélisée par l'intermédiaire de f . On commence par associer à chaque Jacobienne de f un graphe d'interactions.

Définition 6 (Graphe d'interactions)

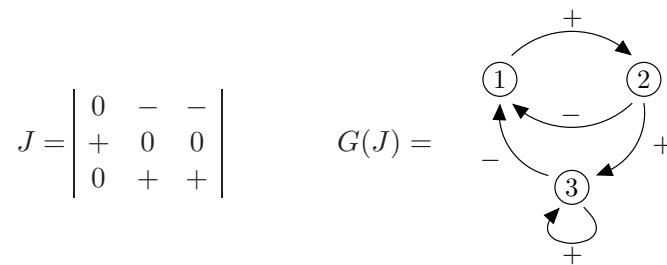
Un n -graphe d'interactions est un couple $G = (V, E)$ où $V = \{1, \dots, n\}$ et où $E \subseteq V \times \{-1, +1\} \times V$. Si $(j, \alpha, i) \in E$ on dit que G contient un arc de j à i de signe α . Si $\alpha = +1$ (resp. $\alpha = -1$), on dit aussi que (j, α, i) est une activation (resp. inhibition).

Définition 7 (Graphe d'interactions d'une Jacobienne)

Soit $J = (J_{ij})$ une matrice (n, n) à coefficients dans $\{-1, 0, +1\}$. On appelle graphe d'interactions de J , et on note $G(J)$, le n -graphe d'interactions dont l'ensemble des arcs est :

$$\{(j, J_{ij}, i) / i, j \in \{1, \dots, n\} \text{ et } J_{ij} \neq 0\}.$$

Exemple 11 $n = 3$,



Les graphes d'interactions de la forme $G(\partial f(x, \varepsilon))$ seront appelés les *graphes d'interactions locaux* de f . Bien sûr, $G(\partial f(x, \varepsilon))$ et $\partial f(x, \varepsilon)$ sont deux représentations équivalentes de la même information.

Remarque 9 D'après la remarque 8, pour tout $x \in \mathbb{X}$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$, l'ensemble des interactions de $G(\partial f(x, \varepsilon))$ est une partie de l'ensemble des interactions de $G(df(x, \varepsilon))$. Dans le langage des graphes, on dit que $G(\partial f(x, \varepsilon))$ est un *graphe partiel* de $G(df(x, \varepsilon))$.

Nous sommes maintenant en mesure de définir le graphe d'interactions (global) d'un réseau modélisé par f : il est l'union de tous les graphes locaux de f .

Définition 8 (Union de graphes d'interactions)

Soient $G = (V, E)$ et $G' = (V, E')$ deux n -graphes d'interactions. On appelle union de G et G' , et on note abusivement $G \cup G'$, le n -graphe d'interactions $(V, E \cup E')$.

Définition 9 (Graphe d'interactions global)

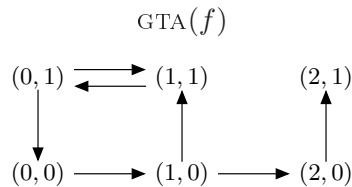
Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. On appelle graphe d'interactions de f , et on note abusivement $G(f)$, le n -graphe d'interactions ainsi défini :

$$G(f) = \bigcup_{x \in \mathbb{X}, \varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)} G(\partial f(x, \varepsilon)).$$

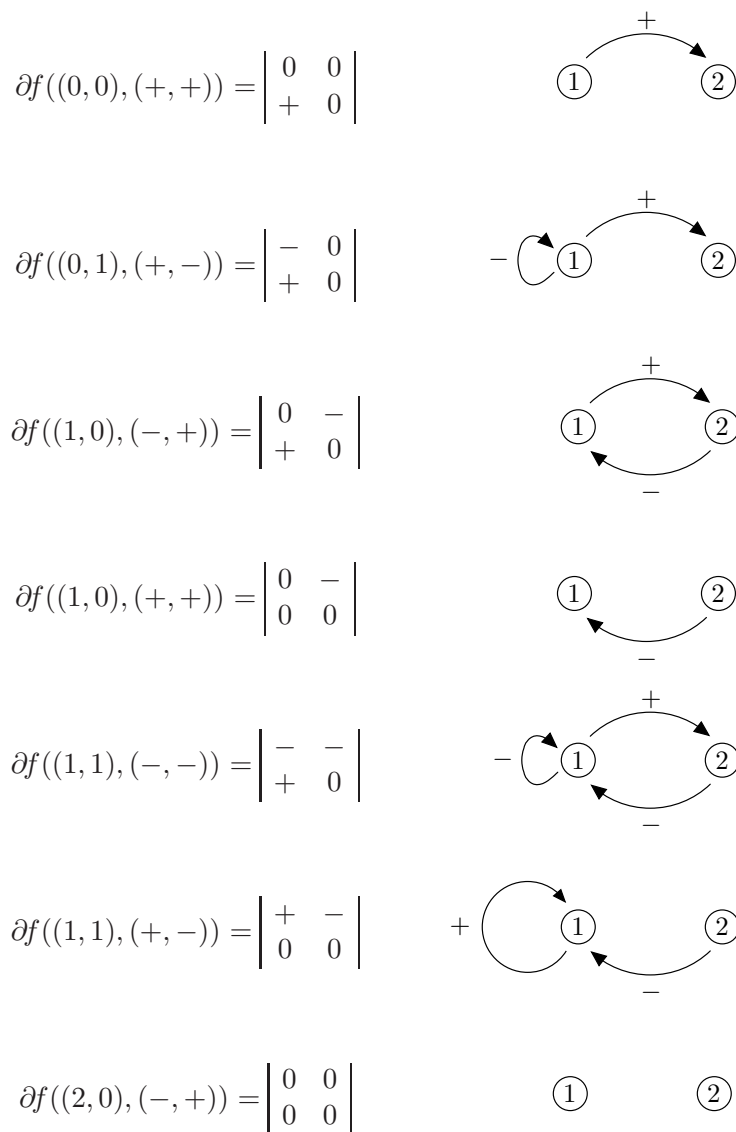
Notons que le graphe global $G(f)$ peut contenir une interaction positive *et* une interaction négative d'un sommet i à un autre.

Exemple 12 $n = 2$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\} \times \{0, 1\}$ et f est donnée par :

x	$f(x)$	$f'_1(x)$	$f'_2(x)$
(0,0)	(1,0)	+	0
(0,1)	(1,0)	+	-
(1,0)	(2,1)	+	+
(1,1)	(0,1)	-	0
(2,0)	(2,1)	0	+
(2,1)	(2,1)	0	0



Les graphes locaux de f sont les suivants :



Chapitre 3

Conditions nécessaires pour la multistationnarité et les cycles stables

En pratique, les données fiables sur les réseaux de régulation génétiques sont généralement qualitatives. Elles se résument souvent au graphe d'interactions du réseau. Se pose alors la question de savoir quelles sont les propriétés dynamiques du réseau qui peuvent être déduites de ce graphe. C'est une question non triviale.

Au début des années 80, René Thomas énonça deux conjectures permettant de faire un lien entre le graphe d'interactions d'un système et ses propriétés dynamiques [75, 82].

Informellement, la première stipule que la présence d'un circuit positif (*i.e.* contenant un nombre pair d'interactions négatives) dans le graphe d'interactions d'un système est une condition nécessaire pour que ce système admette plusieurs états stables. Depuis 1995, des preuves de cette conjecture ont été obtenues dans des contextes différentiels de plus en plus généraux [49, 32, 65, 14, 13, 67, 68]. En 2005, Remy, Ruet et Thieffry ont énoncé et prouvé, en utilisant la dérivée de Robert, la version booléenne suivante de la conjecture : si $f : \{0, 1\}^n \rightarrow \{0, 1\}^n$ admet au moins deux points fixes alors f admet un graphe local contenant un circuit positif [55]. Cette preuve, fait suite au théorème de point de point fixe de Shih et Dong [61] obtenu la même année : si tous les graphes locaux de $f : \{0, 1\}^n \rightarrow \{0, 1\}^n$ sont sans circuit alors f admet un point fixe unique. Ce théorème, conjecturé en 1999 par Shih et Ho [62], est présenté par ses auteurs comme un analogue booléen de la conjecture Jacobienne.

Informellement, la seconde conjecture de Thomas stipule que la présence d'un circuit négatif (*i.e.* contenant un nombre impair d'interactions négatives) dans le graphe d'interactions d'un système est une condition nécessaire pour la présence d'oscillations stables dans la dynamique de ce système. Cette seconde conjecture fût aussi démontrée dans des formalismes différentiels de plus en plus généraux [49, 32, 65] avant d'être formulée et démontrée dans le cas booléen par Remy, Ruet et Thieffry [55]. La forme faible du résultat obtenu est la suivante : si le graphe de transition asynchrone de $f : \{0, 1\}^n \rightarrow \{0, 1\}^n$ contient un cycle stable alors le graphe d'interactions global de f contient un circuit négatif.

Dans ce chapitre nous allons étendre les versions booléennes des conjectures de Thomas et de la Conjecture Jacobienne à notre contexte discret.

3.1 Circuits positifs et négatifs

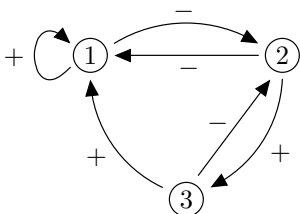
Commençons par formaliser les notions de circuit positif et négatif :

Définition 10 (Circuit positif et négatif)

Soit un n -graphe d'interactions G . Un circuit C de G de longueur $r \in \mathbb{N}^*$ est une séquence $((i_1, \alpha_1), \dots, (i_r, \alpha_r))$ telle que (i_k, α_k, i_{k+1}) est un arc de G pour $k = 1, \dots, r$ avec $i_{r+1} = i_1$ par convention. Le signe de C est $\prod_{k=1}^r \alpha_k$. Le circuit C est élémentaire si les sommets i_1, \dots, i_r sont tous distincts. Pour tout $I \subseteq \{1, \dots, n\}$, on dit que C est un I -circuit si $\{i_1, \dots, i_r\} \subseteq I$.

Remarque 10 Soit J une matrice (n, n) à coefficients dans $\{-1, 0, +1\}$. Par abus, on dira qu'un circuit de $G(J)$ est un circuit de J . On rappelle à ce propos que $G(J)$ est la représentation de J sous la forme d'un graphe d'interactions (cf. définition 7 page 25).

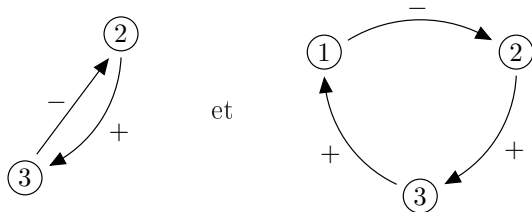
Exemple 13 Considérons le graphe d'interactions G suivant :



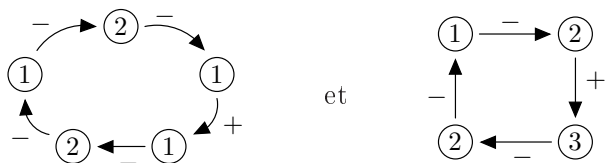
Il contient deux circuits positifs élémentaires :



Les circuits positifs de G sont donc des $\{1, 2\}$ -circuits. G contient aussi deux circuits négatifs élémentaires :



Puisque G contient des circuits, G contient une infinité de circuits non élémentaires. En voici deux (le premier est positif et le second est négatif) :



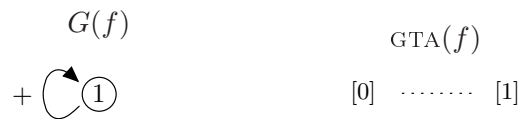
3.2 Intuitions et exemples

Supposons que le réseau considéré ne contienne qu'une entité, et supposons que cette entité s'autoactive (le graphe d'interactions du réseau se résume à un circuit positif de longueur 1). Si le niveau de l'entité est faible alors, elle ne s'autoactive pas et son niveau reste faible. Inversement, si le niveau de l'entité est élevé alors l'entité s'autoactive et son niveau reste élevé. Le niveau de l'entité et donc soit faible soit élevé : deux configurations stables sont possibles.

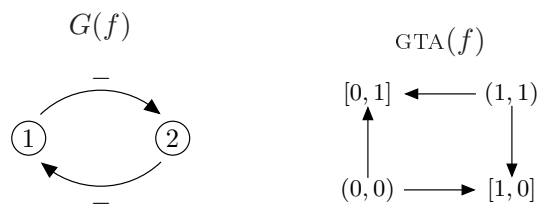
Plus généralement, dans un circuit positif de longueur quelconque, chaque entité agit sur elle même positivement *via* les interactions du circuit. Le niveau de chaque entité peut alors se stabiliser à un niveau élevé ou à un niveau faible. Cependant, le niveau sur lequel une entité i se stabilise dépend du niveau sur lequel l'entité j qui précède i dans le circuit se stabilise. Par exemple, si l'interaction de j à i est positive, et si j se stabilise à un niveau élevé, alors le niveau de i ne peut pas se stabiliser sur un niveau faible (j est un activateur de i). Il s'en suit que quelque soit la longueur du circuit il n'y a que deux configurations stables possibles.

Des exemples de dynamiques booléennes associées à des circuits positifs isolés seront peut-être plus parlants.

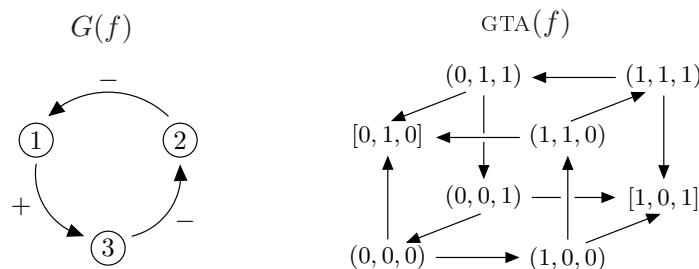
Exemple 14 $n = 1, \mathbb{X} = \{0, 1\}$ et $f(x) = x \forall x \in \{0, 1\}$:



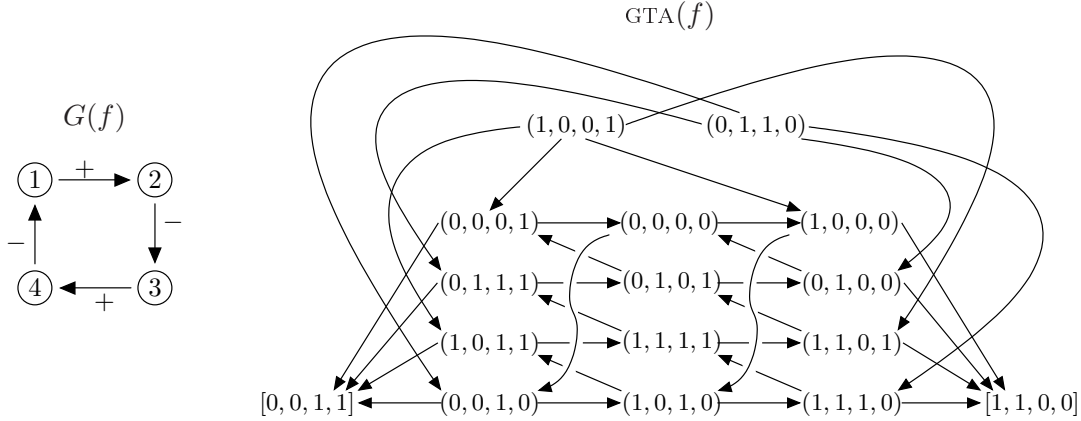
$n = 2, \mathbb{X} = \{0, 1\}^2$ et $f(x_1, x_2) = ((1 - x_2), (1 - x_1)) \forall x \in \{0, 1\}^2$:



On reprend l'exemple 7 : $n = 3, \mathbb{X} = \{0, 1\}^3$ et $f(x_1, x_2, x_3) = (1 - x_2, 1 - x_3, x_1) \forall x \in \{0, 1\}^3$:



$n = 4, \mathbb{X} = \{0, 1\}^4$ et $f(x_1, x_2, x_3, x_4) = (1 - x_4, x_1, 1 - x_2, x_3) \forall x \in \{0, 1\}^4$:

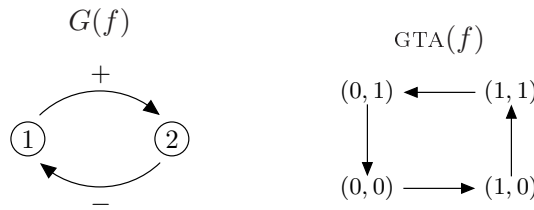


Supposons maintenant que le réseau considéré ne contienne qu'une entité, et supposons que cette entité s'autoinhibe. Intuitivement, si le niveau de l'entité est élevé alors, puisqu'elle s'autoinhibe, son niveau est amené à diminuer. Inversement, si le niveau de l'entité est faible, alors elle ne s'autoinhibe pas ce qui favorise l'augmentation de son niveau de concentration. Confusément, on comprend que le niveau de l'entité oscille ou se stabilise à un niveau intermédiaire. Plus généralement, dans un circuit négatif de longueur quelconque, chaque entité agit sur elle même négativement *via* les interactions du circuit, et le niveau de chaque entité oscille ou se stabilise à un niveau «intermédiaire».

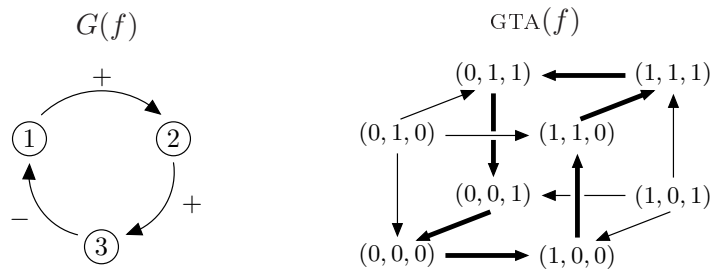
Exemple 15 $n = 1, \mathbb{X} = \{0, 1\}$ et $f(x) = 1 - x \forall x \in \{0, 1\}$:



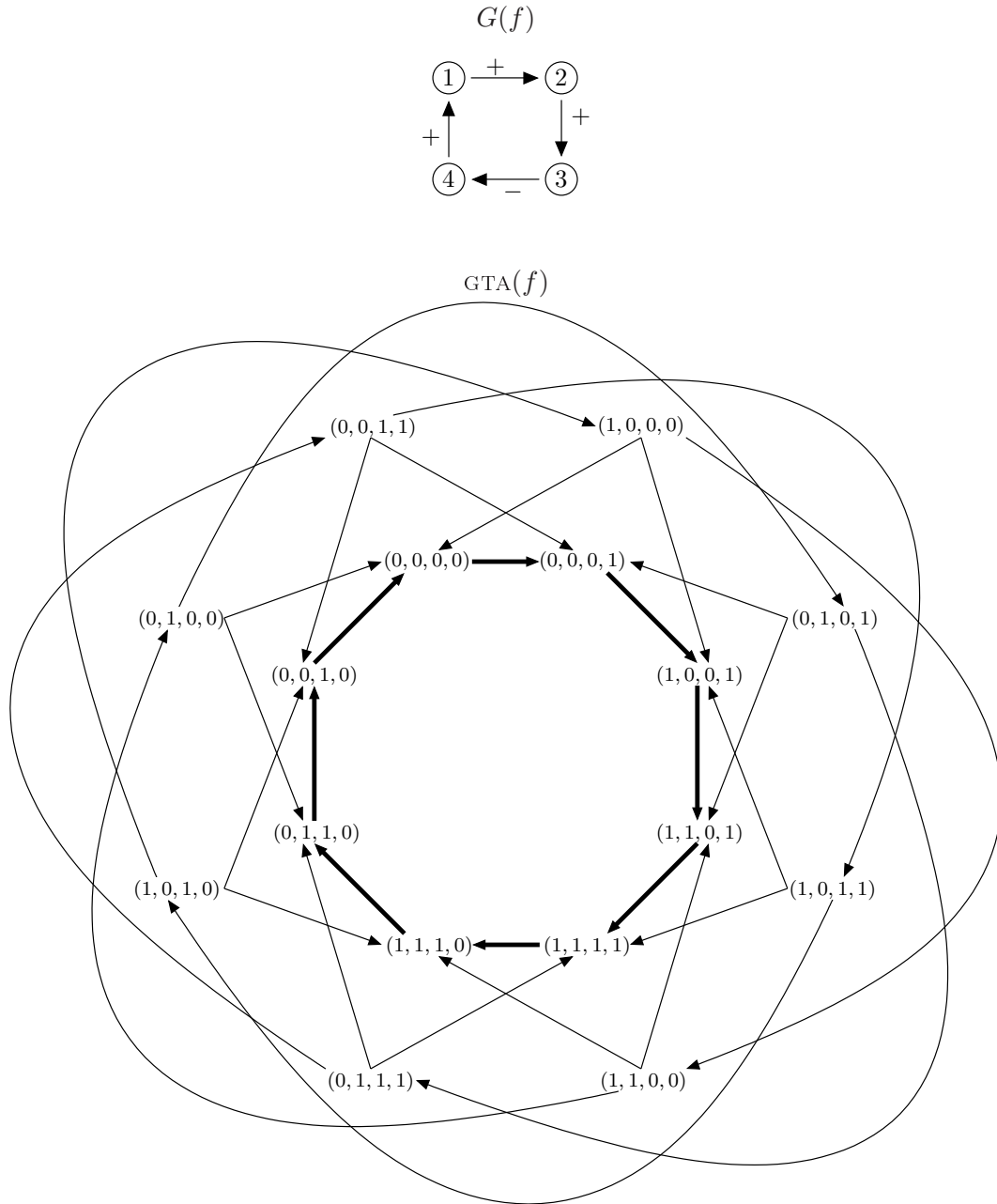
$n = 2, \mathbb{X} = \{0, 1\}^2$ et $f(x_1, x_2) = (1 - x_2, x_1) \forall x \in \{0, 1\}^2$:



On reprend l'exemple 2 : $n = 3, \mathbb{X} = \{0, 1\}^3$ et $f(x_1, x_2, x_3) = (1 - x_3, x_1, x_2) \forall x \in \{0, 1\}^3$:



$n = 4$, $\mathbb{X} = \{0,1\}^4$ et $f(x_1, x_2, x_3, x_4) = (x_4, x_1, x_2, 1 - x_3) \forall x \in \{0,1\}^4$:



Dans [51], Élisabeth Remy et ses coauteurs caractérisent entièrement le graphe de transition asynchrone associé à un circuit isolé en fonction de seulement deux paramètres : la longueur et le signe du circuit. Il est notamment démontré que tous les sommets du graphe de transition asynchrone d'un circuit positif (resp. négatif) ont un nombre pair (impair) de successeurs. En particulier, dans le graphe de transition asynchrone d'un circuit positif il y a toujours deux états stables et dans le graphe de transition asynchrone d'un circuit négatif il y a toujours un cycle stable deux fois plus long que le circuit. Ces différentes propriétés se vérifient facilement sur les exemples donnés ci-dessus.

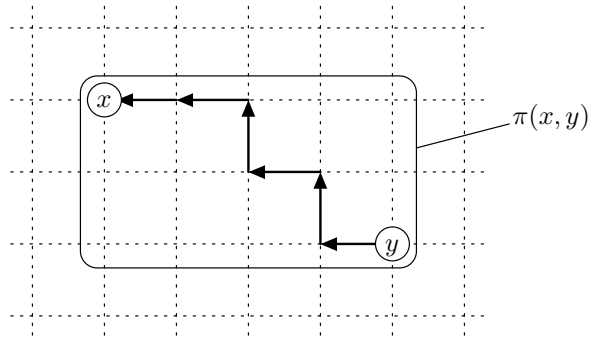


FIG. 3.1 – Un plus court chemin de y à x ne passe que par des états du pavé $\pi(x, y)$.

3.3 Lemme du plus court chemin

Nous obtiendrons une généralisation au cas discret des versions booléennes de la première conjecture de Thomas et de la conjecture Jacobienne en utilisant le *lemme du plus court chemin* que nous allons établir dans cette section. Il donne une condition suffisante pour la présence d'un *plus court chemin* reliant deux états dans la dynamique asynchrone d'une application f d'un espace fini à n dimensions dans lui-même.

Soit donc \mathbb{X} un espace fini à n dimensions.

Définition 11 (Plus court chemin)

Soient $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ et $x, y \in \mathbb{X}$. Un chemin de $\text{GTA}(f)$ de y à x est un plus court chemin s'il est de longueur $\sum_{i=1}^n |x_i - y_i|$.

S'il existe un chemin de y à x , dû fait que les transitions du graphe asynchrone de f ne permettent que des déplacements élémentaires dans \mathbb{X} , ce chemin est nécessairement de longueur supérieure ou égale à $\sum_{i=1}^n |x_i - y_i|$. Ainsi, si l'on se réfère à la distance Manhattan¹ sur \mathbb{X} , un plus court chemin est une géodésique.

Bien sûr, un plus court chemin de y à x ne passe que par des états du plus petit pavé de \mathbb{X} contenant à la fois x et y (voir figure 3.1 après avoir lu la définition suivante).

Définition 12 (Pavé)

Un pavé de \mathbb{X} est un produit cartésien $\mathbb{P} = \mathbb{P}_1 \times \dots \times \mathbb{P}_n$ inclus dans \mathbb{X} où chaque \mathbb{P}_i est un intervalle ($i = 1, \dots, n$). On notera $\pi(x, y)$ le plus petit pavé de \mathbb{X} contenant x et y :

$$\forall x, y \in \mathbb{X}, \quad \pi(x, y) = \prod_{i=1}^n \{\min(x_i, y_i), \dots, \max(x_i, y_i)\}.$$

Remarque 11 \mathbb{X} est un pavé de lui-même et un pavé $\mathbb{P} = \mathbb{P}_1 \times \dots \times \mathbb{P}_n$ n'est pas nécessairement ce que nous avons appelé un espace fini à n dimensions : certains intervalles \mathbb{P}_i peuvent se réduire à un singleton.

¹La distance Manhattan d est définie par $d(x, y) = \sum_{i=1}^n |x_i - y_i|$ pour tout $x, y \in \mathbb{X}$

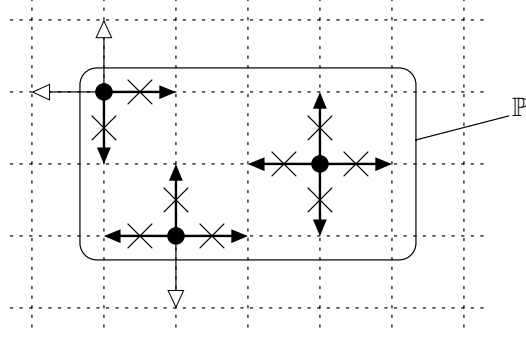


FIG. 3.2 – Les flèches barrées indiquent l'absence de transition et les flèches avec une pointe blanche indiquent que la transition est possible. Les trois points noirs sont donc \mathbb{P} -stables : depuis ces points, il n'est pas possible d'évoluer dans le pavé \mathbb{P} .

Dans cette section, on se focalisera donc sur la dynamique décrite à l'intérieur de $\pi(x, y)$. On commence par introduire une notion de stabilité relative à un pavé.

Définition 13 (Stabilité relative à un pavé)

Étant donné $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ et un pavé \mathbb{P} de \mathbb{X} , un état $x \in \mathbb{P}$ est \mathbb{P} -stable si $\forall y \in \mathbb{X}, (x, y) \in \text{TA}(f) \Rightarrow y \notin \mathbb{P}$.

Un état \mathbb{P} -stable est donc un état de \mathbb{P} à partir duquel il n'est pas possible d'évoluer dans \mathbb{P} (figure 3.2). On remarquera qu'un point fixe de f est \mathbb{P} -stable pour tout pavé \mathbb{P} le contenant.

On associe ensuite au couple (x, y) l'ensemble des vecteurs de $V_{\mathbb{X}}(x)$ permettant de faire varier les composantes de x en direction de y .

Notation 2 Pour tout $x, y \in \mathbb{X}$, on note $I(x, y)$ l'ensemble des $i \in \{1, \dots, n\}$ tels que $x_i \neq y_i$, et on note $V_{\mathbb{X}}(x, y)$ l'ensemble des éléments ε de $V_{\mathbb{X}}(x)$ tels que :

$$\varepsilon_i = \text{signe}(y_i - x_i) \quad \forall i \in I(x, y).$$

Si i et j sont deux indices de $I(x, y)$, alors $\partial f_{ij}(x, \varepsilon)$ est constante pour $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x, y)$. Ceci nous amène à considérer la Jacobienne, ne dépendant que du couple (x, y) , qui est obtenue en annulant les colonnes et les lignes de $\partial f(x, \varepsilon)$ dont l'indice n'appartient pas à $I(x, y)$ (avec ε un quelconque élément de $V_{\mathbb{X}}(x, y)$). Cette matrice décrit donc les interactions entre les entités de $I(x, y)$ que l'on observe à l'état x lorsqu'on applique des variations en direction de y .

Notation 3 Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Pour tout $x, y \in \mathbb{X}$, on notera par abus $\partial f(x, y) = (\partial f_{ij}(x, y))$ la matrice (n, n) à coefficient dans $\{-1, 0, +1\}$ définie par : $\forall i, j \in \{1, \dots, n\}$,

$$\partial f_{ij}(x, y) = \begin{cases} \partial f_{ij}(x, \varepsilon) & \text{avec } \varepsilon \text{ pris dans } V_{\mathbb{X}}(x, y) \text{ si } i, j \in I(x, y) \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Remarque 12 Le graphe d'interactions $G(\partial f(x, y))$ est obtenu en supprimant les arcs de $G(\partial f(x, \varepsilon))$ qui ont un sommet initial ou final qui n'appartient pas à $I(x, y)$. Donc $G(\partial f(x, y))$ est un graphe partiel de $G(\partial f(x, \varepsilon))$ et tous les circuits de $G(\partial f(x, y))$ (ou abusivement de $\partial f(x, y)$) sont des $I(x, y)$ -circuits.

Remarque 13 Pour tout $x \in \mathbb{X}$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ on a $\partial f(x, \varepsilon) = \partial f(x, x + \varepsilon)$.

Nous allons maintenant démontrer que la $\pi(x, y)$ -stabilité de x et l'absence de circuit positif dans $\partial f(z, y)$ pour tout $z \in \pi(x, y)$ implique la présence d'un plus court chemin de y à x dans $\text{GTA}(f)$. On utilisera les deux lemmes suivants. Dans le premier, on généralise au cas multivalué une partie de la preuve de la version booléenne de la première conjecture de Thomas [53].

Lemme 1 *Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Pour tout $x, y \in \mathbb{X}$, $x \neq y$, si x est $\pi(x, y)$ -stable et si $\partial f(x, y)$ est sans circuit positif élémentaire alors $\partial f(x, y)$ est sans circuit.*

Preuve. Soient $i, j \in I(x, y)$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x, y)$. Comme x est $\pi(x, y)$ -stable, on a :

$$\begin{cases} f_i(x) \leq x_i < y_i & \text{si } \varepsilon_i = +1 \\ y_i < x_i \leq f_i(x) & \text{si } \varepsilon_i = -1. \end{cases}$$

Donc, si $\partial f_{ij}(x, y) \stackrel{\text{def}}{=} \partial f_{ij}(x, \varepsilon) \neq 0$ on a :

$$\begin{cases} f_i(x) \leq x_i < f_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j}) & \text{si } \varepsilon_i = +1 \\ f_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j}) < x_i \leq f_i(x) & \text{si } \varepsilon_i = -1. \end{cases}$$

Par conséquent, $\text{signe}(f_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j}) - f_i(x)) = \varepsilon_i$ donc $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = \varepsilon_j \cdot \varepsilon_i$. On en déduit :

$$\partial f_{ij}(x, y) \neq 0 \Rightarrow \partial f_{ij}(x, y) = \varepsilon_j \cdot \varepsilon_i \quad \forall i, j \in I(x, y). \quad (3.1)$$

Supposons par contradiction que $\partial f(x, y)$ contienne un circuit. Alors, il est évident que $\partial f(x, y)$ contient un $I(x, y)$ -circuit élémentaire $C = ((i_1, \alpha_1), \dots, (i_r, \alpha_r))$. Donc, en identifiant i_{r+1} et i_1 , d'après (3.1), on a $\alpha_k \stackrel{\text{def}}{=} \partial f_{i_{k+1}i_k}(x, y) = \varepsilon_{i_k} \cdot \varepsilon_{i_{k+1}}$ pour $k = 1, \dots, r$. Le signe de C est donc $(\varepsilon_{i_1} \cdot \varepsilon_{i_2}) \cdot (\varepsilon_{i_2} \cdot \varepsilon_{i_3}) \cdot \dots \cdot (\varepsilon_{i_r} \cdot \varepsilon_{i_1})$. Or, dans ce produit de $2r$ signes, le signe ε_{i_k} apparaît exactement deux fois ($k = 1, \dots, r$). En déduit que C est un circuit positif élémentaire, une contradiction. \square

Lemme 2 *Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. $\forall x, y \in \mathbb{X}$, $x \neq y$, si x est $\pi(x, y)$ -stable et si $\partial f(x, y)$ est sans circuit alors x à un prédécesseur z dans $\text{GTA}(f)$ qui est $\pi(z, y)$ -stable et qui appartient à $\pi(x, y)$.*

Preuve. Comme $\partial f(x, y)$ est sans circuit, il est clair que $\partial f(x, y)$ à au moins une colonne nulle d'indice $j \in I(x, y)$. Soit $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x, y)$ et $z = x^{j \triangleleft \varepsilon_j}$. Puisque $\varepsilon_j = \text{signe}(y_j - x_j)$, on a $z \in \pi(x, y)$. Montrons que (z, x) est une transition de $\text{GTA}(f)$. Comme x est $\pi(x, y)$ -stable,

$$\begin{cases} f_j(x) \leq x_j < z_j \leq y_j & \text{si } \varepsilon_j = +1 \\ y_j \leq z_j < x_j \leq f_j(x) & \text{si } \varepsilon_j = -1 \end{cases}$$

et comme $\partial f_{jj}(x, y) \stackrel{\text{def}}{=} \partial f_{jj}(x, \varepsilon) = 0$ (la j ème colonne de $\partial f(x, y)$ est nulle), on a :

$$\begin{cases} f_j(z) \leq x_j < z_j \leq y_j & \text{si } \varepsilon_j = +1 \\ y_j \leq z_j < x_j \leq f_j(z) & \text{si } \varepsilon_j = -1. \end{cases} \quad (3.2)$$

Donc $f'_j(z) = -\varepsilon_j$. Ainsi,

$$z^{j \triangleleft f'_j(z)} = z^{j \triangleleft (-\varepsilon_j)} = (x^{j \triangleleft (+\varepsilon_j)})^{j \triangleleft (-\varepsilon_j)} = x$$

et par conséquent, (z, x) est bien une transition de $\text{GTA}(f)$. Montrons finalement que z est $\pi(z, y)$ -stable. Puisque x est $\pi(x, y)$ -stable, on a

$$\begin{cases} f_i(x) \leq x_i = z_i < y_i & \text{si } \varepsilon_i = +1 \\ y_i < z_i = x_i \leq f_i(x) & \text{si } \varepsilon_i = -1 \end{cases} \quad \forall i \in I(x, y) \setminus \{j\}$$

et comme $\partial f_{ij}(x, y) \stackrel{\text{def}}{=} \partial f_{ij}(x, \varepsilon) = 0$ pour tout $i \in I(x, y)$ (la j ème colonne de $\partial f(x, y)$ est nulle),

$$\begin{cases} f_i(z) \leq x_i = z_i < y_i & \text{si } \varepsilon_i = +1 \\ y_i < x_i = z_i \leq f_i(z) & \text{si } \varepsilon_i = -1 \end{cases} \quad \forall i \in I(x, y) \setminus \{j\}.$$

On déduit alors de ceci et de (3.2) que z est $\pi(z, y)$ -stable. \square

Nous sommes maintenant en mesure de démontrer le :

Lemme 3 (lemme du plus court chemin)

Soient $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ et $x, y \in \mathbb{X}$. Si x est $\pi(x, y)$ -stable et si $\partial f(z, y)$ est sans circuit positif élémentaire pour tout $z \in \pi(x, y)$ alors il existe un plus court chemin de y à x dans $\text{GTA}(f)$.

Preuve. Pour tout pavé \mathbb{P} de \mathbb{X} , on dit que \mathbb{P} vérifie (H) si l'assertion du lemme est vraie pour tout $x, y \in \mathbb{P}$. Nous allons montrer par induction sur l'ensemble des pavés de \mathbb{X} que chaque pavé \mathbb{P} de \mathbb{X} (\mathbb{X} compris) vérifie (H) . Soit donc un quelconque pavé \mathbb{P} de \mathbb{X} . Si \mathbb{P} est un singleton, il est évident que \mathbb{P} vérifie (H) . Sinon, on suppose que chaque pavé strictement inclus dans \mathbb{P} vérifie (H) . Soit deux éléments distincts x et y de \mathbb{P} . Supposons que x soit $\pi(x, y)$ -stable et que $\partial f(z, y)$ soit sans circuit positif élémentaire pour tout $z \in \pi(x, y)$. Alors, en particulier, $\partial f(x, y)$ est sans circuit positif élémentaire. On déduit alors des lemmes 1 et 2 que x a un prédécesseur z dans $\text{GTA}(f)$ qui est $\pi(z, y)$ -stable et qui appartient à $\pi(x, y)$. Comme $\pi(z, y) \subset \pi(x, y) \subseteq \mathbb{P}$, $\partial f(z', y)$ est sans circuit positif élémentaire pour tout $z' \in \pi(z, y)$. Puisque $\pi(z, y)$ vérifie (H) , on en déduit qu'il existe un plus court chemin de y à z dans $\text{GTA}(f)$. Par conséquent, comme (z, x) est une transition de $\text{GTA}(f)$, il existe un plus court chemin de y à x dans $\text{GTA}(f)$. Ainsi, \mathbb{P} vérifie (H) . \square

La figure 3.3 donne une illustration de la preuve du lemme du plus court chemin.

Remarque 14 La preuve est constructive, elle donne une méthode permettant de déterminer un des plus courts chemins existant entre y et x . Ce chemin (z^0, \dots, z^r) de $z^0 = y$ à $z^r = x$ de longueur $r = \sum_{i=1}^n |x_i - y_i|$ est obtenu en posant, pour t décroissant de r à 2,

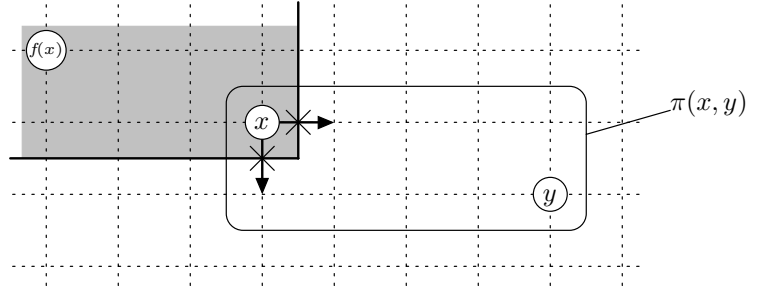
$$z^{t-1} = (z^t)^{j \triangleleft \text{signe}(y_i - x_i)} \text{ avec } j \text{ l'indice d'une colonne nulle de } \partial f(z^t, y).$$

3.4 Première conjecture de Thomas

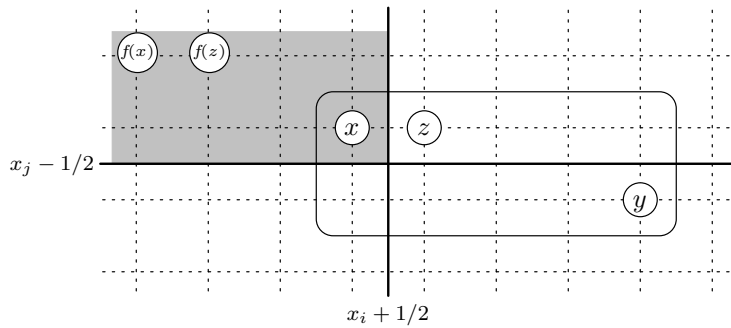
Le théorème suivant, une application immédiate du lemme du plus court chemin, met en évidence que la présence de circuits positifs dans un graphe local est une condition nécessaire pour qu'un pavé \mathbb{P} contienne au moins deux états \mathbb{P} -stables :

Théorème 1 *Soient $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ et un pavé \mathbb{P} de \mathbb{X} . Si deux états distincts x et y de \mathbb{P} sont \mathbb{P} -stables alors il existe $z \in \pi(x, y)$ tel que $\partial f(z, y)$ contient un circuit positif élémentaire.*

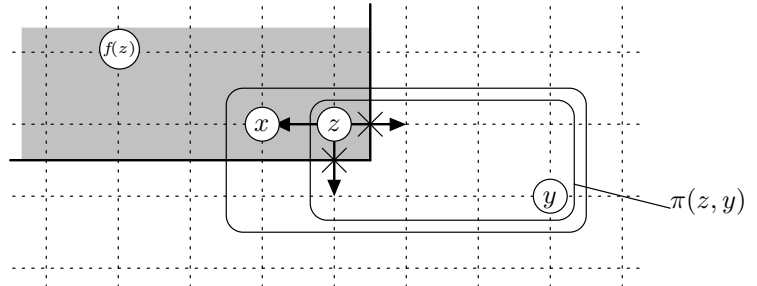
1) Sous les conditions du lemme, x est $\pi(x, y)$ -stable et $\partial f(z, y)$ est sans circuit positif pour tout $z \in \pi(x, y)$. En particulier, $\partial f(x, y)$ est sans circuit positif et comme x est $\pi(x, y)$ -stable, d'après le lemme 1, $\partial f(x, y)$ est sans circuit.



2) Donc, $G(\partial f(x, y))$ a un sommet sans successeur. Supposons que ce sommet soit i (axe horizontal). Alors, à l'état x , une variation du niveau de i en direction de y ne permet pas à $f_i(x)$ de franchir le seuil $x_i + 1/2$ et ne permet pas à $f_j(x)$ de franchir le seuil $x_j - 1/2$. Donc, $f(z) = f(x^{i \triangleleft + 1})$ appartient à la zone grise.



3) On en déduit qu'il existe une transition de z à x et que z est $\pi(z, y)$ -stable.



4) Comme z est $\pi(z, y)$ -stable et comme $\pi(z, y)$ est strictement inclus dans $\pi(x, y)$, par hypothèse d'induction, il existe un plus court chemin de y à z . Comme il existe une transition de z à x , on en déduit qu'il existe un plus court chemin de y à x .

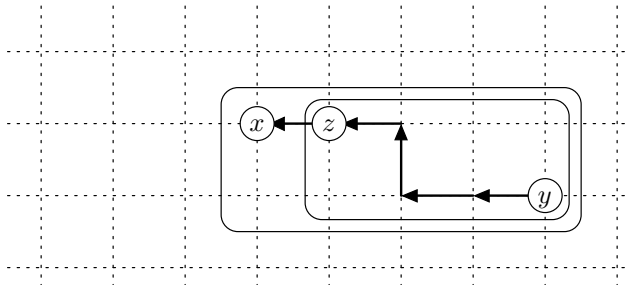


FIG. 3.3 – Illustration de la preuve du lemme du plus court chemin.

Preuve. En effet, si $\partial f(z, y)$ est sans circuit positif élémentaire pour tout $z \in \pi(x, y)$ alors, d'après le théorème du plus court chemin, il existe un chemin de y à x dans $\text{GTA}(f)$. Or, ce chemin ne passe que par des états de $\pi(x, y)$ ce qui est impossible car, dans $\text{GTA}(f)$, y ne possède aucun successeur appartenant à $\pi(x, y)$. Il existe donc $z \in \pi(x, y)$ tel que $\partial f(z, y)$ contient un circuit positif élémentaire. \square

En prenant $\mathbb{P} = \mathbb{X}$ on obtient une version discrète de la première conjecture de Thomas, qui correspond au théorème de Remy, Ruet et Thieffry [53] dans la cas où $\mathbb{X} = \{0, 1\}^n$:

Corollaire 1 (Version discrète de la première conjecture de Thomas)

Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Si x et y sont deux points fixes distincts de f alors il existe $z \in \pi(x, y)$ tel que $\partial f(z, y)$ contient un circuit positif élémentaire.

Preuve. Il suffit de remarquer que les points fixes de f sont \mathbb{X} -stables et d'utiliser le théorème 1. \square

Remarque 15 Si x et y sont deux points fixes de f , il existe $z \in \pi(x, y)$ tel que $\partial f(z, y)$ contient un circuit positif élémentaire et, par symétrie, il existe également $z' \in \pi(x, y)$ tel que $\partial f(z', x)$ contient un circuit positif élémentaire (éventuellement, $z' = z$). Notons aussi que les circuits positifs de $\partial f(z, y)$ et $\partial f(z', x)$ sont des $I(x, y)$ -circuits ($I(z, y)$ et $I(z', y)$ sont inclus dans $I(x, y)$).

Le corollaire précédent montre que la présence d'un circuit positif dans un graphe local est une condition nécessaire pour la multistationnarité. Dans le corollaire suivant, on montre que dans le cas asynchrone, la présence d'un circuit positif local est plus généralement nécessaire pour la «multi-attractivité» *i.e.* la présence de plusieurs composantes connexes stables (cf chapitre 2).

Définition 14 (Ensemble stable)

Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Une partie non vide \mathbb{A} de \mathbb{X} est un ensemble stable de $\text{GTA}(f)$ si $\forall (x, y) \in \mathbb{A} \times \mathbb{X}, (x, y) \in \text{TA}(f) \Rightarrow y \in \mathbb{A}$.

Remarque 16 Les composantes fortement connexes stables de $\text{GTA}(f)$ sont, au sens de l'inclusion, les plus petits ensembles stables de $\text{GTA}(f)$.

Corollaire 2 (Généralisation de la première conjecture de Thomas)

Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Si \mathbb{A} et \mathbb{B} sont deux ensembles stables disjoints de $\text{GTA}(f)$ alors il existe $x, y \in \mathbb{X}$ tel que $\partial f(x, y)$ contient un circuit positif élémentaire. Plus précisément, pour tout $(a, b) \in \mathbb{A} \times \mathbb{B}$ tel que $\forall (c, d) \in \mathbb{A} \times \mathbb{B}, \pi(c, d) \not\subset \pi(a, b)$, il existe $x \in \pi(a, b)$ tel que $\partial f(x, b)$ contient un circuit positif élémentaire.

Preuve. Sous les conditions du corollaire, a est $\pi(a, b)$ -stable. En effet, s'il existe une transition (a, c) dans $\text{GTA}(f)$ tel que $c \in \pi(a, b)$ alors, puisque $a \in \mathbb{A}$, on a $c \in \mathbb{A}$. Donc $(c, b) \in \mathbb{A} \times \mathbb{B}$ et, comme $a \neq c$, $\pi(c, b) \subset \pi(a, b)$ ce qui n'est pas possible. On montre de même que b est stable dans $\pi(a, b)$. Il suffit alors d'utiliser le théorème 1. \square

Cette généralisation de la version discrète de la première conjecture de Thomas est illustrée dans la figure 3.4.

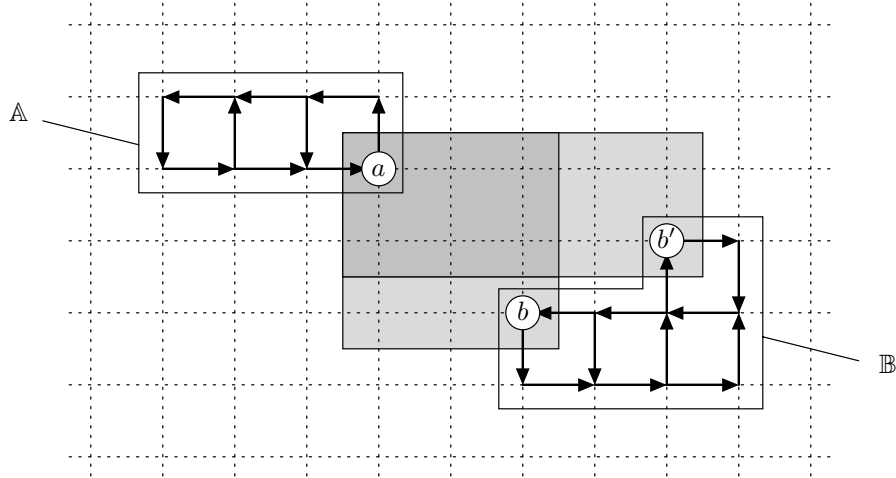


FIG. 3.4 – Le graphe de transition asynchrone contient deux composantes fortement connexes stables, \mathbb{A} et \mathbb{B} . Pour tout $(c, d) \in \mathbb{A} \times \mathbb{B}$ on a $\pi(c, d) \not\subset \pi(a, b)$. Dû fait de cette propriété, on voit que a et b sont $\pi(a, b)$ -stables. Si l'on suppose que $\partial f(x, b)$ est sans circuit positif pour tout $x \in \pi(a, b)$, alors d'après le lemme du plus court chemin, il y a un chemin de b à a ce qui n'est pas possible (on ne peut pas quitter une composante fortement connexe stable). Donc, il y existe bien $x \in \pi(a, b)$ tel que $\partial f(x, b)$ a un circuit positif élémentaire. De même, pour tout $(c, d) \in \mathbb{A} \times \mathbb{B}$ on a $\pi(c, d) \not\subset \pi(a, b')$ donc il existe $x' \in \pi(a, b')$ tel que $\partial f(x', b')$ a un circuit positif élémentaire.

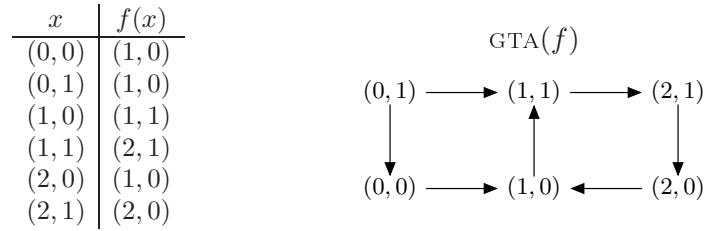
Remarque 17 Si f admet un graphe d'interactions local contenant un circuit positif élémentaire alors ce circuit est un circuit du graphe d'interactions global de f . Nous avons donc une condition nécessaire pour la présence de plusieurs composantes fortement connexes stables dans $\text{GTA}(f)$ qui est bien plus forte que la présence d'un circuit positif dans le graphe global de f (cf. exemple 16 ci-dessous).

Remarque 18 Si le graphe d'interactions global $G(f)$ est sans circuit positif élémentaire alors tous les graphes locaux de f sont sans circuit positif élémentaire donc $\text{GTA}(f)$ admet au plus une composante fortement connexe stable. Nous avons donc donné une propriété du graphe de transition asynchrone de f (qui comporte au moins 2^n sommets) au seul vu du graphe d'interactions global de f (qui ne comporte que n sommets).

Remarque 19 Bien entendu, à un même graphe d'interactions global correspondent généralement beaucoup de fonctions f différentes (l'information donnée par $G(f)$ est relativement rudimentaire). Alors, si G est sans circuit positif élémentaire, toutes les fonctions f admettant G comme graphe d'interactions global ont un graphe de transition asynchrone qui ne contient qu'une composante fortement connexe stable.

Remarque 20 Bien sûr, la présence d'un circuit positif dans un graphe local de f (et donc dans le graphe global de f) n'est qu'une condition nécessaire pour que $\text{GTA}(f)$ admette plusieurs composantes fortement connexes stables : elle n'a rien de suffisant (cf. exemple 18 ci-dessous).

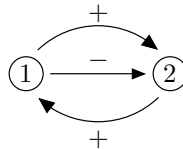
Exemple 16 $n = 2$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\} \times \{0, 1\}$ et f est donnée par :



Pour tout $x \in \mathbb{X}$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ on a :

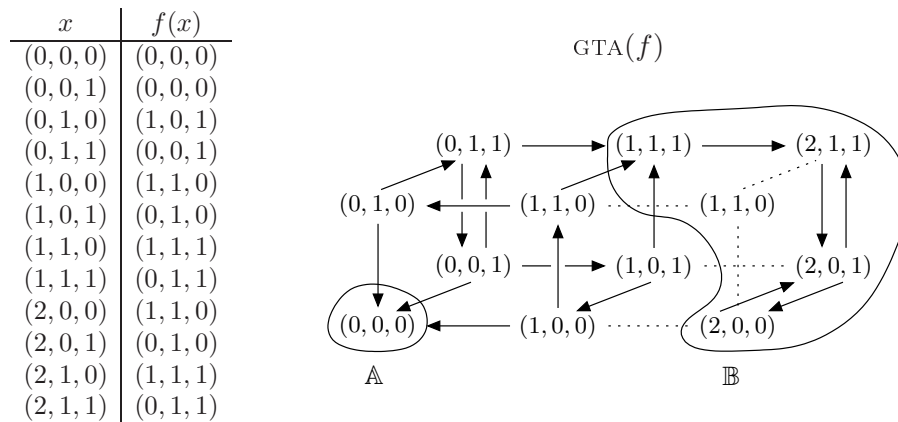


d'où le graphe d'interactions global suivant :



Il y a donc un circuit positif global mais aucun circuit positif local. La dynamique contient bien un unique attracteur : le cycle stable $[(1, 0), (1, 1), (2, 1), (2, 0)]$. On vérifie aussi facilement que chaque pavé \mathbb{P} de \mathbb{X} contient au plus un état \mathbb{P} -stable. Plus précisément, $\mathbb{P} = \{(1, 0), (1, 1), (2, 1), (2, 0)\}$ ne contient aucun état \mathbb{P} -stable et tous les autres pavés \mathbb{P}' contiennent un unique état \mathbb{P}' -stable.

Exemple 17 On reprend l'exemple 8 : $n = 3$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\} \times \{0, 1\} \times \{0, 1\}$ et f est donnée par :



Les ensembles \mathbb{A} et \mathbb{B} sont des ensembles stables disjoints. Le premier se réduit à un état stable. Le second contient un état stable et une composante fortement connexe stable à trois états. En prenant $a = (0, 0, 0) \in \mathbb{A}$ et $b = (2, 0, 0) \in \mathbb{B}$ on a $\forall (c, d) \in \mathbb{A} \times \mathbb{B}$, $\pi(c, d) \not\subseteq \pi(a, b)$. Il existe

donc un état $x \in \pi(a, b)$ tel que $\partial f(x, b)$ contient un circuit positif élémentaire. En effet, en prenant $x = (1, 0, 0)$ on a :

$$\partial f(x, b) = \begin{vmatrix} + & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{vmatrix} + \begin{array}{c} \textcircled{1} \quad \textcircled{2} \\ \textcircled{3} \end{array}$$

Par symétrie, il existe aussi $x \in \pi(a, b)$ tel que $\partial f(x, a)$ contient un circuit positif élémentaire. Il suffit de prendre $x = b$:

$$\partial f(b, a) = \begin{vmatrix} + & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{vmatrix} + \begin{array}{c} \textcircled{1} \quad \textcircled{2} \\ \textcircled{3} \end{array}$$

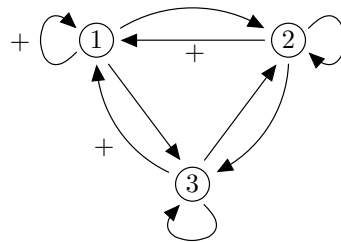
Considérons maintenant le couple $(a, b) \in \mathbb{A} \times \mathbb{B}$ où $a = (0, 0, 0)$ et $b = (1, 1, 1)$. On a de nouveau $\forall (c, d) \in \mathbb{A} \times \mathbb{B}, \pi(c, d) \not\subseteq \pi(a, b)$. Il existe donc $x \in \pi(a, b)$ tel que $\partial f(x, b)$ contient un circuit positif élémentaire. On obtient ce circuit positif en prenant $x = a$:

$$\partial f(a, b) = \begin{vmatrix} 0 & 0 & + \\ + & 0 & + \\ 0 & + & 0 \end{vmatrix} + \begin{array}{c} \textcircled{1} \quad \textcircled{2} \\ \textcircled{3} \end{array}$$

Par symétrie, il existe aussi $x \in \pi(a, b)$ tel que $\partial f(x, a)$ contient un circuit positif élémentaire. Il suffit de prendre $x = b$:

$$\partial f(b, a) = \begin{vmatrix} 0 & 0 & + \\ + & 0 & 0 \\ 0 & + & 0 \end{vmatrix} + \begin{array}{c} \textcircled{1} \quad \textcircled{2} \\ \textcircled{3} \end{array}$$

Bien sûr, les circuits positifs locaux de f se retrouvent dans le graphe d'interactions global de f dont l'illustration suit :



Dans cette illustration, la présence d'une flèche de j à i sans signe indique la présence d'une interaction positive et d'une interaction négative de j à i dans le graphe.

Exemple 18 On reprend l'exemple 5 : $n = 2, \mathbb{X} = \{0, 1\}^2$ et f est donnée par :

x	$f(x)$
(0, 0)	(1, 1)
(0, 1)	(0, 0)
(1, 0)	(0, 0)
(1, 1)	(0, 0)

GTA(f)	
(0, 1)	← (1, 1)
↓	↓
(0, 0)	← (1, 0)

Dans le lemme suivant, en utilisant les notations de cette définition, on montre que le graphe de transition asynchrone de f «restreint» aux états de \mathbb{C} , *i.e.* le graphe $(\mathbb{C}, \text{TA}(f) \cap (\mathbb{C} \times \mathbb{C}))$, est isomorphe au graphe de transition asynchrone de g .

Lemme 4 $\forall x, y \in \mathbb{C}, (x, y) \in \text{TA}(f) \iff (h(x), h(y)) \in \text{TA}(g)$.

Preuve. Pour alléger les notations sans perdre en généralité, on supposera $I = \{1, \dots, k\}$. Soit $x, y \in \mathbb{C}$.

(\Rightarrow) Si $(x, y) \in \text{TA}(f)$ alors, il existe $i \in I$ tel que $x^{i \triangleleft f'_i(x)} = y$ avec $f'_i(x) \neq 0$. Si $x_i = c_i^0$ alors $y_i = c_i^1$ donc $f'_i(x) = +1$. Par conséquent, $c_i^0 < f_i(x)$ donc $g_i(h(x)) \stackrel{\text{def}}{=} h_i(f_i(x)) = 1$ et comme $h_i(x_i) = 0$ on a $g'_i(h(x)) = +1$. Par conséquent, $(h(x), h(x)^{i \triangleleft +1}) \in \text{TA}(g)$. Or, $h_i(x_i) + 1 = h_i(x_i + 1)$ donc $h(x)^{i \triangleleft +1} = h(x^{i \triangleleft +1}) = h(y)$. Le cas $x_i = c_i^1$ est similaire.

(\Leftarrow) Inversement, si $(h(x), h(y)) \in \text{TA}(g)$ alors, il existe $i \in I$ tel que $h(x)^{i \triangleleft g'_i(h(x))} = h(y)$ avec $g'_i(h(x)) \neq 0$. Si $h_i(x_i) = 0$ alors $g_i(h(x)) \stackrel{\text{def}}{=} h_i(f_i(x)) = 1$. donc $c_i^0 = x_i < f_i(x)$. On en déduit $f'_i(x) = +1$. Par conséquent, $(x, x^{i \triangleleft +1}) \in \text{TA}(f)$. Or, $h_i(y_i) = h_i(x_i) + 1$ donc $y_i = x_i + 1$. On en déduit $x^{i \triangleleft +1} = y$. Le cas $h_i(x_i) = 1$ est similaire. \square

Dans les deux lemmes suivants, on utilise encore les notations de la définition 16.

Lemme 5 $\forall x, y \in \mathbb{C}, \forall i, j \in \{1, \dots, k\}, \partial f_{i,j}(x, y) = dg_{ij}(h(x))$.

Preuve. Sans perte de généralité, on supposera $I = \{1, \dots, k\}$. Soient $x, y \in \mathbb{C}, \varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x, y)$ et $i, j \in I(x, y) \subseteq I$. Comme $x, y \in \mathbb{C}$, on a $x_j + \varepsilon_j = y_j$ et $h_j(x_j) + \varepsilon_j = h_j(x_j + \varepsilon_j)$. On en déduit que $h(x)^{j \triangleleft \varepsilon_j} = h(x^{j \triangleleft \varepsilon_j})$. Alors, en utilisant les définitions de g et dg :

$$\begin{aligned} dg_{ij}(h(x)) &\stackrel{\text{def}}{=} \varepsilon_j \cdot \text{signe}(g_i(h(x)^{j \triangleleft \varepsilon_j}) - g_i(h(x))) \\ &= \varepsilon_j \cdot \text{signe}(g_i(h(x^{j \triangleleft \varepsilon_j})) - g_i(h(x))) \\ &\stackrel{\text{def}}{=} \varepsilon_j \cdot \text{signe}(h_i(f_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j})) - h_i(f_i(x))). \end{aligned}$$

Comme $c_i^0 < x_i + \varepsilon_i/2 < c_i^1$, si $dg_{ij}(h(x)) = 0$ alors $f_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j})$ et $f_i(x)$ ne sont pas de part et d'autre du seuil $s = x_i + \varepsilon_i/2$. On en déduit que $\partial f_{ij}(x, y) \stackrel{\text{def}}{=} \partial f_{ij}(x, \varepsilon) = 0$. Si $dg_{ij}(h(x)) \neq 0$ alors $f_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j})$ et $f_i(x)$ sont de part et d'autre de s donc $\partial f_{ij}(x, y) \neq 0$. De plus, comme h_i est croissante,

$$\text{signe}(h_i(f_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j})) - h_i(f_i(x))) = \text{signe}(f_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j}) - f_i(x)).$$

Par conséquent, on a bien $\partial f_{ij}(x, y) = dg_{ij}(h(x))$. \square

Lemme 6 Si $\partial f(x, y)$ est sans circuit pour tout $x, y \in \mathbb{C}$ alors \mathbb{C} contient un unique état \mathbb{C} -stable.

Preuve. Si \mathbb{C} est de dimension nulle, le lemme est immédiat. Sinon, sans perte de généralité, on suppose que $I = \{1, \dots, k\}$. Soit g la fonction booléenne associée à f dans \mathbb{C} . Soient un quelconque $x' \in \{0, 1\}^k$ et x l'unique antécédent de x' par h qui appartient à \mathbb{C} (pour tout $i \in I, x_i = c_i^0 + x'_i$). Soit y l'état «opposé» à x dans \mathbb{C} : pour tout $i \in I, y_i = c_i^0 + 1 - x'_i$. Il est clair que $y \in \mathbb{C}$ et $I(x, y) = I$. Donc, d'après le lemme 5,

$$\forall i, j \in I, \quad \partial f_{ij}(x, y) = dg_{ij}(x').$$

On en déduit que tout circuit de $dg(x')$ est un circuit de $\partial f(x, y)$. Donc, par hypothèse, $dg(x')$ est sans circuit pour tout $x' \in \{0, 1\}^k$. Donc, d'après le théorème de Shih et Dong, g admet un unique point fixe ξ' . D'après le lemme 4, il est alors évident que l'unique antécédent ξ de ξ' par h qui appartient à \mathbb{C} est l'unique état \mathbb{C} -stable (pour tout $i \in I$, $\xi_i = c_i^0 + \xi'_i$). \square

Le théorème 2 est un cas particulier du lemme suivant que l'on obtient en prenant $\mathbb{P} = \mathbb{X}$.

Lemme 7 *Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ et un pavé \mathbb{P} de \mathbb{X} . Si $\partial f(x, y)$ est sans circuit $\forall x, y \in \mathbb{P}$ alors \mathbb{P} contient un unique état \mathbb{P} -stable.*

Preuve. On dit qu'un pavé de \mathbb{X} vérifie l'hypothèse (H) si l'assertion du lemme est vraie pour ce pavé. On montre par induction que chaque pavé de \mathbb{X} vérifie (H) . Soit donc un pavé $\mathbb{P} = \mathbb{P}_1 \times \dots \times \mathbb{P}_n$ de \mathbb{X} tel que $\partial f(x, y)$ est sans circuit $\forall x, y \in \mathbb{P}$. Si \mathbb{P} est un cube, d'après le lemme 6, \mathbb{P} contient un état \mathbb{P} -stable. Sinon, il existe au moins un $i \in \{1, \dots, n\}$ tel que $\mathbb{P}_i = \{a, a+1, \dots, b\}$ avec $a+1 < b$. On suppose alors que chaque pavé \mathbb{P}' strictement inclus dans \mathbb{P} vérifie (H) . Soient

$$\tilde{\mathbb{P}} = \mathbb{P}_1 \times \dots \times (\mathbb{P}_i \setminus \{a\}) \times \dots \times \mathbb{P}_n \quad \text{et} \quad \bar{\mathbb{P}} = \mathbb{P}_1 \times \dots \times (\mathbb{P}_i \setminus \{b\}) \times \dots \times \mathbb{P}_n.$$

Comme $\tilde{\mathbb{P}} \subset \mathbb{P}$, $\partial f(x, y)$ est sans circuit $\forall x, y \in \tilde{\mathbb{P}}$. Par hypothèse d'induction, il existe donc un unique état $\tilde{x} = (\tilde{x}_1, \dots, \tilde{x}_n) \in \tilde{\mathbb{P}}$ qui est $\tilde{\mathbb{P}}$ -stable. De même, il existe un unique état $\bar{x} = (\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n) \in \bar{\mathbb{P}}$ qui est $\bar{\mathbb{P}}$ -stable. Supposons par contradiction que \tilde{x} et \bar{x} ne soient pas \mathbb{P} -stables. Alors, il existe $(\tilde{x}, y) \in \text{TA}(f)$ avec $y \in \mathbb{P}$ et comme \tilde{x} n'a pas de successeur dans $\tilde{\mathbb{P}}$, on a $y \notin \tilde{\mathbb{P}}$. On en déduit que $y_i = a < \tilde{x}_i = a+1 < b$. Donc, $\tilde{x} \in \bar{\mathbb{P}}$. Par conséquent, $\pi(\tilde{x}, \bar{x}) \subset \bar{\mathbb{P}}$. Or, \bar{x} n'a aucun successeur dans $\bar{\mathbb{P}}$. On en déduit que \bar{x} est $\pi(\bar{x}, \tilde{x})$ -stable et on monte de même que \tilde{x} est $\pi(\bar{x}, \tilde{x})$ -stable. Donc $\pi(\bar{x}, \tilde{x})$, qui est strictement inclus dans \mathbb{P} (puisque $|\mathbb{P}_i| > 2$), contient deux états $\pi(\bar{x}, \tilde{x})$ -stables et ne vérifie pas (H) ce qui viole l'hypothèse d'induction. Donc soit \tilde{x} soit \bar{x} est \mathbb{P} -stable. Comme d'après le théorème 1 il ne peut pas y avoir deux états \mathbb{P} -stables, soit \tilde{x} soit \bar{x} est l'unique état \mathbb{P} -stable. Ainsi, \mathbb{P} vérifie (H) . \square

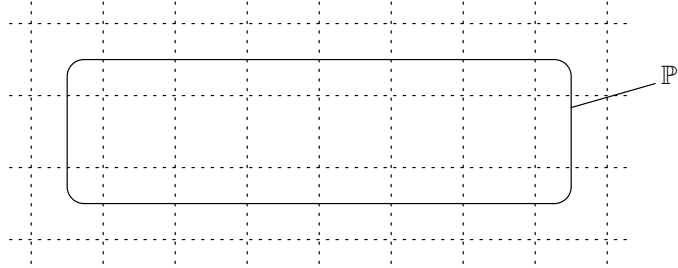
La figure 3.5 donne une illustration de ce lemme.

Remarque 22 Donc, si $\partial f(x, y)$ est sans circuit pour tout $x, y \in \mathbb{X}$, alors f admet bien unique point fixe ξ . De plus, comme ξ est $\pi(\xi, x)$ -stable pour tout $x \in \mathbb{X}$, on déduit du lemme du plus court chemin qu'il existe un plus court chemin de tout état $x \in X$ à ξ dans la dynamique asynchrone de f . Cependant, toutes les trajectoires de $\text{GTA}(f)$ ne finissent pas nécessairement par atteindre ξ car l'absence de circuit dans tous les graphes locaux de f n'implique pas l'absence de cycle dans $\text{GTA}(f)$ (cf. exemple 19 ci-dessous).

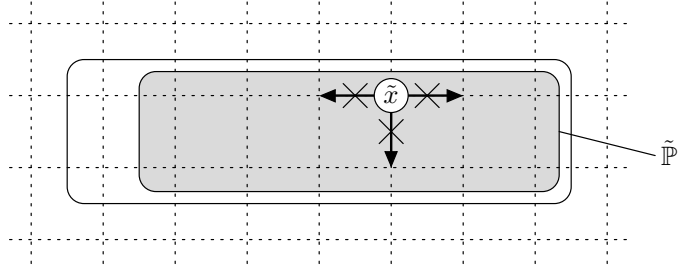
Remarque 23 *Si le graphe d'interactions global de f est sans circuit alors tous les graphes d'interactions locaux de f sont sans circuit donc f admet un point fixe unique et $\text{GTA}(f)$ admet, pour tout $x \in \mathbb{X}$, un plus court chemin de x à ce point fixe.* Nous avons donc une seconde propriété concernant $\text{GTA}(f)$ qui peut se déduire du graphe d'interactions global de f .

Remarque 24 Si tous les graphes locaux de f sont sans circuit positif élémentaire et si f admet un graphe local contenant un circuit négatif alors d'après le corollaire 2 et le théorème 2, $\text{GTA}(f)$ contient une unique composante fortement connexe stable \mathbb{A} qui ne se réduit pas à un état stable et qui permet donc de décrire des comportements oscillatoires (cf. chapitre 2). Avec le même raisonnement que celui utilisé dans la preuve du corollaire 2, on montre qu'il existe un plus court chemin de tout état de $\mathbb{X} \setminus \mathbb{A}$ à un état de \mathbb{A} .

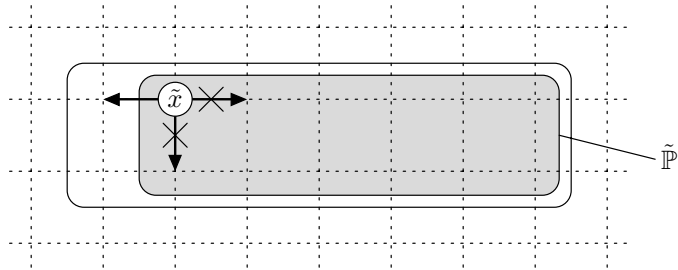
1) On suppose que \mathbb{P} n'est pas un cube et que chaque pavé \mathbb{P}' strictement inclus \mathbb{P} dans contient un unique état \mathbb{P}' -stable. On veut montrer que \mathbb{P} contient alors un état \mathbb{P} -stable. Par contradiction, on suppose que \mathbb{P} ne contient aucun état \mathbb{P} -stable.



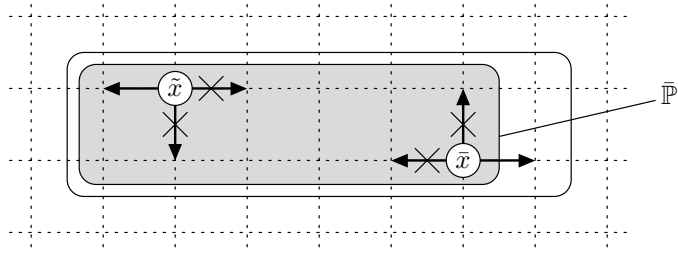
2) Comme \mathbb{P} n'est pas un cube, il existe une dimension «large» : c'est la dimension horizontale sur l'illustration. Par hypothèse, le pavé $\tilde{\mathbb{P}}$ obtenu à partir de \mathbb{P} en réduisant d'une unité cette dimension «large» contient un état \tilde{x} qui est $\tilde{\mathbb{P}}$ -stable. Cependant, comme \tilde{x} n'est pas \mathbb{P} -stable, la situation à droite n'est pas possible.



3) La seule configuration possible est celle où \tilde{x} est sur le bord gauche de $\tilde{\mathbb{P}}$. Ici, on voit bien que \tilde{x} est $\tilde{\mathbb{P}}$ -stable mais qu'il n'est pas \mathbb{P} -stable.



4) En raisonnant à partir du pavé $\tilde{\mathbb{P}}$ que l'on obtient en décalant $\tilde{\mathbb{P}}$ d'une unité vers la gauche, on arrive à une situation similaire. $\tilde{\mathbb{P}}$ contient un unique état \bar{x} qui est $\tilde{\mathbb{P}}$ -stable mais comme \bar{x} n'est pas \mathbb{P} -stable, \bar{x} se trouve sur le bord gauche de $\tilde{\mathbb{P}}$.



5) On en déduit que \tilde{x} et \bar{x} sont $\pi(\bar{x}, \tilde{x})$ -stables. Ceci contredit l'hypothèse de départ car $\pi(\bar{x}, \tilde{x})$ est strictement inclus dans \mathbb{P} . Donc soit \tilde{x} soit \bar{x} est \mathbb{P} -stable.

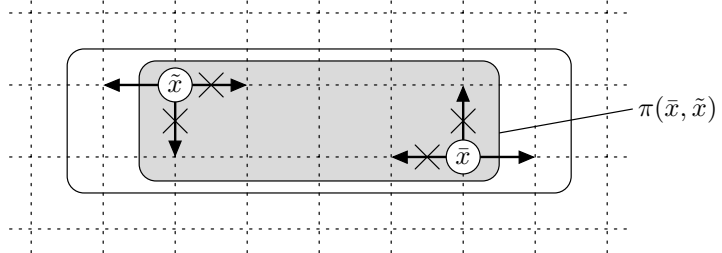


FIG. 3.5 – Illustration de la preuve du lemme du 7.

Exemple 19 $n = 2$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\}^2$ et f est donnée par :

x	$f(x)$
(0, 0)	(0, 2)
(0, 1)	(2, 2)
(0, 2)	(2, 2)
(1, 0)	(0, 2)
(1, 1)	(1, 1)
(1, 2)	(2, 0)
(2, 0)	(0, 0)
(2, 1)	(0, 0)
(2, 2)	(2, 0)

$\text{GTA}(f)$

Tous les graphes locaux de f sont sans circuit. En effet, pour tout $x \in \mathbb{X}$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$, on a :

$$\partial f(x, \varepsilon) = \begin{vmatrix} 0 & + \\ 0 & 0 \end{vmatrix} \quad \text{①} \xrightarrow{-} \text{②} \quad \text{ou} \quad \partial f(x, \varepsilon) = \begin{vmatrix} 0 & 0 \\ - & 0 \end{vmatrix} \quad \text{①} \xrightarrow{+} \text{②}$$

f admet bien un unique point fixe, l'état $(1, 1)$, et il existe bien un plus court chemin vers ce point fixe depuis tous les autres états. Cependant, $\text{GTA}(f)$ contient un cycle (de longueur 8). Remarquons que le graphe d'interactions global de f est un circuit négatif isolé.

Comme le montre l'exemple suivant, l'absence de circuit dans tous les graphes locaux de f n'est qu'une condition suffisante pour que f admette un point fixe unique.

Exemple 20 $n = 2$, $\mathbb{X} = \{0, 1\}^2$ et f est donnée par :

x	$f(x)$
(0, 0)	(1, 1)
(0, 1)	(1, 1)
(1, 0)	(0, 1)
(1, 1)	(1, 1)

$\text{GTA}(f)$

f admet un point fixe unique mais $\partial f_{11}((0, 0), (+, +)) = -1$ donc les graphes locaux de f ne sont pas tous sans circuit.

3.6 Seconde conjecture de Thomas

Remy, Ruet et Thiéffry [53] ont prouvé une version booléenne de la seconde conjecture de Thomas dont la forme faible est la suivante : si le graphe de transition asynchrone d'une application $f : \{0, 1\}^n \rightarrow \{0, 1\}^n$ contient un cycle stable alors le graphe d'interactions global de f contient un circuit négatif. Dans cette section, en utilisant la même approche, on établit ce résultat dans notre cadre discret plus général.

Soit \mathbb{X} un espace fini à n dimensions et soit f une application de \mathbb{X} dans lui-même.

Supposons que $\text{GTA}(f)$ contienne un cycle de longueur 2 passant par x et y ((x, y) et (y, x) sont des transitions de $\text{GTA}(f)$). Alors, pour tout $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x, y)$, on a $y = x^{i \triangleleft \varepsilon_i}$ et on déduit de la proposition 1 que $\partial f_{ii}(x, \varepsilon) = -1$. Autrement dit, $\partial f(x, \varepsilon)$ contient un $\{i\}$ -circuit négatif (et ce circuit est aussi présent dans $\partial f(x, y)$). Inversement, si $\partial f_{ii}(x, \varepsilon) = -1$ alors d'après la même proposition, $(x, x^{i \triangleleft \varepsilon_i})$ et $(x^{i \triangleleft \varepsilon_i}, x)$ sont des transitions de $\text{GTA}(f)$ donc $\text{GTA}(f)$ contient un cycle de longueur 2. Ainsi, $\text{GTA}(f)$ contient un cycle de longueur 2 si et seulement si f admet un graphe local contenant un circuit négatif de longueur 1.

Dans la suite, on s'intéressera donc aux cycles de longueur supérieure à 2. Plus précisément, nous allons démontrer que la présence d'un cycle stable de longueur supérieure à 2 dans $\text{GTA}(f)$ implique la présence d'un circuit négatif dans $G(f)$. On supposera donc que $\text{GTA}(f)$ contient un cycle stable $\rho = [x^1, x^2, \dots, x^r]$ de longueur $r > 2$. On identifiera x^{r+1} et x^1 et plus généralement, les indices des états du cycle seront pris modulo r , *i.e.* on identifiera $r+k$ et k .

Comme le cycle ρ est stable, chaque état x^k du cycle a un unique successeur. Donc, à l'état x^k , il existe une unique entité i dont le niveau n'est pas stable *i.e.* telle que $f'_i(x^k) \neq 0$. Dans la suite on notera $\varphi(k)$ cet indice.

Définition 17 On appelle stratégie d'un cycle stable $[x^1, \dots, x^r]$ de $\text{GTA}(f)$ l'application $\varphi : \{1, \dots, r\} \rightarrow \{1, \dots, n\}$ telle que $f'_{\varphi(k)}(x^k) \neq 0$ pour $k = 1, \dots, r$.

Bien entendu, comme x^{k+1} est l'unique successeur de x^k dans $\text{GTA}(f)$ on a :

$$x^{k+1} = (x^k)^{\varphi(k) \triangleleft f'_{\varphi(k)}(x^k)} \quad (k = 1, \dots, r).$$

Supposons $\varphi(k) \neq \varphi(k+1)$. Alors, à l'état x^k , le niveau de $\varphi(k+1)$ est stable car seul le niveau de $\varphi(k)$ peut évoluer. Cette évolution du niveau de $\varphi(k)$ permet d'atteindre l'état x^{k+1} et, dans ce nouvel état, seul le niveau de $\varphi(k+1)$ peut changer. Ainsi, à l'état x^k , l'évolution du niveau de $\varphi(k)$ induit une variation du niveau cible de $\varphi(k+1)$. Chaque indice $k \in \{1, \dots, r\}$ tel que $\varphi(k) \neq \varphi(k+1)$ est donc révélateur d'une interaction de l'entité $\varphi(k)$ sur l'entité $\varphi(k+1)$, comme l'illustre la figure 3.6. De plus, le signe de cette interaction se déduit simplement des transitions (x^k, x^{k+1}) et (x^{k+1}, x^{k+2}) . Par exemple, si la première transition permet une augmentation du niveau de $\varphi(k)$ et si la seconde permet une augmentation (resp. une diminution) de celui de $\varphi(k+1)$ alors l'interaction de $\varphi(k)$ sur $\varphi(k+1)$ est positive (resp. négative). Dans la suite, les indices $k \in \{1, \dots, r\}$ tels que $\varphi(k) \neq \varphi(k+1)$ seront appelés *coudes de ρ* .

Lemme 8 Soit un cycle stable $[x^1, \dots, x^r]$ de $\text{GTA}(f)$ de stratégie φ . Si $k \in \{1, \dots, r\}$ et $\varphi(k) \neq \varphi(k+1)$ alors :

$$\partial f_{\varphi(k+1)\varphi(k)}(x^k, x^{k+2}) = f'_{\varphi(k)}(x^k) \cdot f'_{\varphi(k+1)}(x^{k+1}).$$

Preuve. Soit $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x^k, x^{k+2})$. On a

$$x^k_{\varphi(k)} + f'_{\varphi(k)}(x^k) = x^{k+1}_{\varphi(k)} = x^{k+2}_{\varphi(k)},$$

donc

$$f'_{\varphi(k)}(x^k) = x^{k+2}_{\varphi(k)} - x^k_{\varphi(k)} = \varepsilon_{\varphi(k)}. \quad (3.3)$$

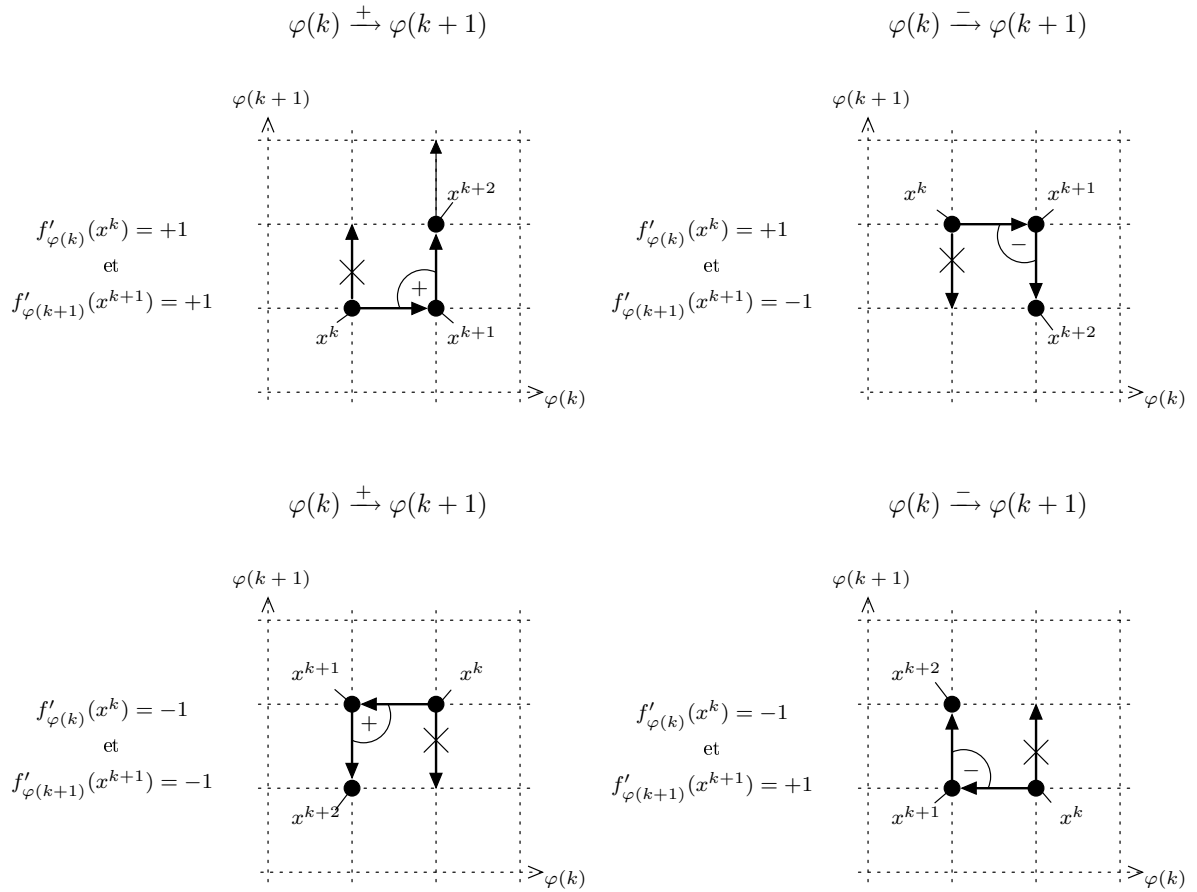


FIG. 3.6 – Les transitions (x^k, x^{k+1}) et (x^{k+1}, x^{k+2}) appartiennent au cycle stable ρ et $\varphi(k) \neq \varphi(k+1)$. En haut à gauche (resp. droite), l'augmentation du niveau de $\varphi(k)$ à l'état x^k (qui amène à l'état x^{k+1}) induit une augmentation (resp. une diminution) du niveau cible de $\varphi(k+1)$ ce qui permet au niveau de $\varphi(k+1)$ d'augmenter (resp. de diminuer) depuis l'état x^{k+1} : il y a une interaction positive (resp. négative) de $\varphi(k)$ à $\varphi(k+1)$ dans le graphe d'interactions du système. En bas, la situation est symétrique.

De même,

$$x_{\varphi(k+1)}^{k+1} + f'_{\varphi(k+1)}(x^{k+1}) = x_{\varphi(k+1)}^k + f'_{\varphi(k+1)}(x^{k+1}) = x_{\varphi(k+1)}^{k+2},$$

donc

$$f'_{\varphi(k+1)}(x^{k+1}) = x_{\varphi(k+1)}^{k+2} - x_{\varphi(k+1)}^k = \varepsilon_{\varphi(k+1)}. \quad (3.4)$$

Ainsi :

$$x^{k+1} = (x^k)^{\varphi(k) \triangleleft \varepsilon_{\varphi(k)}} \quad \text{et} \quad x^{k+2} = (x^{k+1})^{\varphi(k+1) \triangleleft \varepsilon_{\varphi(k+1)}}. \quad (3.5)$$

Comme $(x^k, (x^k)^{\varphi(k+1) \triangleleft \varepsilon_{\varphi(k+1)}})$ n'est pas une transition de $\text{GTA}(f)$ et comme (x^{k+1}, x^{k+2}) est une transition de $\text{GTA}(f)$, on déduit de (3.5) et de la proposition 1 que :

$$\partial f_{\varphi(k+1)\varphi(k)}(x^k, x^{k+2}) \stackrel{\text{def}}{=} \partial f_{\varphi(k+1)\varphi(k)}(x^k, \varepsilon) = \varepsilon_{\varphi(k)} \cdot \varepsilon_{\varphi(k+1)}.$$

En utilisant (3.3) et (3.4) on obtient le résultat souhaité. \square

Supposons maintenant $\varphi(k) = \varphi(k+1)$. Alors, à l'état x^k , seul le niveau de $\varphi(k)$ peut évoluer, et cette évolution permet au système d'atteindre l'état x^{k+1} . Dans cet état, de nouveau, seul le niveau de $\varphi(k)$ peut évoluer. Cependant l'évolution de $\varphi(k)$ à l'état x^{k+1} ne permet de revenir à l'état x^k car dans un tel cas, le circuit serait de longueur 2. Ainsi, la direction dans laquelle le niveau de $\varphi(k)$ évolue à l'état x^k est la même que celle dans laquelle le niveau de $\varphi(k)$ évolue à l'état x^{k+1} . Ainsi, un indice k qui n'est pas un coude ne révèle aucune interaction.

Lemme 9 *Soit un cycle stable $[x^1, \dots, x^r]$ de $\text{GTA}(f)$ de longueur $r > 2$ et de stratégie φ . Si $k \in \{1, \dots, r\}$ et $\varphi(k) \neq \varphi(k+1)$ alors $f'_{\varphi(k)}(x^k) = f'_{\varphi(k)}(x^{k+1})$.*

Preuve. On pose $f'_{\varphi(k)}(x^k) = \alpha$ et $f'_{\varphi(k)}(x^{k+1}) = \beta$. Comme α et β sont différents de 0 soit $\alpha = \beta$ soit $\alpha = -\beta$. Or,

$$x^{k+2} = (x^{k+1})^{\varphi(k) \triangleleft \beta} = ((x^k)^{\varphi(k) \triangleleft \alpha})^{\varphi(k) \triangleleft \beta}.$$

Donc, si $\alpha = -\beta$, $x^{k+2} = x^k$. Mais alors (x^{k+1}, x^k) et (x^k, x^{k+1}) sont des transitions de $\text{GTA}(f)$ ce qui n'est pas possible car le cycle considéré est de longueur strictement supérieure à 2. Ainsi, $\alpha = \beta$. \square

Nous allons maintenant étudier le cycle stable ρ de stratégie φ plus globalement. Nous allons partir d'un état x^a et parcourir le cycle en «accumulant» les interactions révélées par les coudes rencontrés jusqu'à atteindre un état x^b choisi en fonction de x^a . Nous montrerons ensuite que les interactions détectées forment un circuit négatif.

Définition 18 *Soit un cycle stable $\rho = [x^1, \dots, x^r]$ de $\text{GTA}(f)$ de stratégie φ . Soit $a, b \in \{1, \dots, n\}$. Le couple (a, b) est un pont pour ρ si $\varphi(a) = \varphi(b)$ et $f'_{\varphi(a)}(x^a) = -f'_{\varphi(b)}(x^b)$.*

Si le point de départ est x^a , le point final x^b sera choisi de sorte que (a, b) soit un pont pour le cycle. Notons que ce point final existe nécessairement. En effet, si la transition (x^a, x^{a+1}) permet une augmentation (resp. une diminution) du niveau de $\varphi(a)$, comme ρ est un cycle, il existe une transition (x^b, x^{b+1}) permettant de faire diminuer (resp. augmenter) le niveau de $\varphi(a)$. Alors, (a, b) est un pont. Donc, pour tout $a \in \{1, \dots, r\}$, il existe bien $b \in \{1, \dots, r\}$ tel que (a, b) est un pont. Notons également que si (a, b) est un pont alors $a \neq b$ et (b, a) est un

pont.

Pour désigner l'ensemble des indices des états qui seront rencontrés pour aller de x^a à x^b au travers du cycle, nous allons introduire quelques notations. Pour tout $a, b \in \{1, \dots, r\}$: $[a, b]$ désignera l'intervalle $\{a, \dots, b\}$ si $a \leq b$ ou l'ensemble $\{a, \dots, r, 1, \dots, b\}$ si $a > b$; $]a, b[$ désignera l'ensemble $[a, b] \setminus \{b\}$ et $]a, b[$ l'ensemble $[a, b] \setminus \{a, b\}$.

Nous sommes maintenant en mesure de démontrer que si (a, b) est un pont alors l'ensemble des interactions détectées par les coudes du cycle appartenant à $]a, b[$ forme un circuit négatif.

Théorème 3 *Soit un cycle stable $\rho = [x^1, \dots, x^r]$ de $\text{GTA}(f)$ de longueur $r > 2$ et de stratégie φ . Si (a, b) est un pont pour ρ alors*

$$\bigcup_{k \in]a, b[} G(\partial f(x^k, x^{k+2}))$$

contient un $\varphi(]a, b[)$ -circuit négatif qui passe par tous les sommets de $\varphi(]a, b[)$.

Preuve. On supposera sans perte de généralité que $a < b$ (si $a > b$, il suffit de numérotter les indices du cycle en partant de x^a). Soit K l'ensemble des coudes de ρ appartenant à $]a, b[$:

$$K = \{k / k \in]a, b[\text{ et } \varphi(k) \neq \varphi(k+1)\}.$$

Si K est vide alors d'après le lemme 9 :

$$f'_{\varphi(a)}(x^a) = f'_{\varphi(a)}(x^{a+1}) = \dots = f'_{\varphi(a)}(x^b) = f'_{\varphi(b)}(x^b).$$

Or ceci est impossible car (a, b) est un pont. De plus, si $K = \{k\}$ alors

$$\varphi(a) = \dots = \varphi(k) \neq \varphi(k+1) = \dots = \varphi(b)$$

et on arrive à une nouvelle contradiction. Donc K contient au moins deux éléments. Ceci nous permet de poser $K = \{k_1, \dots, k_m\}$ avec $k_i < k_{i+1}$ pour $i = 1, \dots, m-1$. Comme k_i et k_{i+1} sont deux coudes consécutifs on a :

$$\varphi(k_i) \neq \varphi(k_i+1) = \dots = \varphi(k_{i+1}) \quad (i = 1, \dots, m-1). \quad (3.6)$$

Donc d'après le lemme 9 :

$$f'_{\varphi(k_{i+1})}(x^{k_{i+1}}) = f'_{\varphi(k_{i+1})}(x^{k_i+1}) \quad (i = 1, \dots, m-1). \quad (3.7)$$

De plus,

$$\varphi(k_m) \neq \varphi(k_m+1) = \dots = \varphi(b) = \varphi(a) = \dots = \varphi(k_1) \quad (3.8)$$

Donc d'après le lemme 9 :

$$f'_{\varphi(k_m+1)}(x^{k_m+1}) = f'_{\varphi(b)}(x^b) \quad \text{et} \quad f'_{\varphi(a)}(x^a) = f'_{\varphi(k_1)}(x^{k_1}). \quad (3.9)$$

Alors, d'après (3.7), (3.9) et le lemme 8 on a,

$$\begin{aligned} \partial f_{\varphi(k_2)\varphi(k_1)}(x^{k_1}, x^{k_1+2}) &= f'_{\varphi(a)}(x^a) f'_{\varphi(k_2)}(x^{k_2}) \\ \partial f_{\varphi(k_3)\varphi(k_2)}(x^{k_2}, x^{k_2+2}) &= f'_{\varphi(k_2)}(x^{k_2}) f'_{\varphi(k_3)}(x^{k_3}) \\ &\vdots \\ \partial f_{\varphi(k_1)\varphi(k_m)}(x^{k_m}, x^{k_m+2}) &= f'_{\varphi(k_m)}(x^{k_m}) f'_{\varphi(b)}(x^b). \end{aligned}$$

On en déduit que

$$\bigcup_{k \in K} G(\partial f(x^k, x^{k+2}))$$

contient un $\varphi(K)$ -circuit qui passe par tous les sommets de $\varphi(K) = \{\varphi(k_1), \dots, \varphi(k_m)\}$. De plus, le signe de ce circuit est :

$$\alpha = f'_{\varphi(a)}(x^a) f'_{\varphi(k_2)}(x^{k_2}) \cdot f'_{\varphi(k_2)}(x^{k_2}) f'_{\varphi(k_3)}(x^{k_3}) \cdot \dots \cdot f'_{\varphi(k_m)}(x^{k_m}) f'_{\varphi(b)}(x^b).$$

Or, dans ce produit de $2m$ signes, pour $i = 2, \dots, m$, le signe $f'_{\varphi(k_i)}(x^{k_i})$ apparaît exactement deux fois. On en déduit que $\alpha = f'_{\varphi(a)}(x^a) \cdot f'_{\varphi(b)}(x^b) = -1$. D'après (3.6) et (3.8), $\varphi(K) = \varphi([a, b[)$ d'où le lemme. \square

En prenant $\mathbb{X} = \{0, 1\}^n$ on retrouve la forme booléenne de la seconde conjecture de Thomas donnée par Remy, Ruet et Thieffry [55].

Dans le corollaire suivant, on énonce le théorème de sorte qu'il ne fasse pas intervenir la notion de pont (on utilise par cela un raisonnement que l'on retrouve aussi dans [55]).

Corollaire 3 (Version discrète de la seconde conjecture de Thomas)

Supposons que le graphe de transition asynchrone de $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ contienne un cycle stable $[x^1, \dots, x^r]$ de longueur $r > 2$. Soit I l'ensemble des images de la stratégie du cycle. Alors,

$$\bigcup_{k=1}^r G(\partial f(x^k, x^{k+2}))$$

contient un I -circuit négatif qui passe par tous les sommets de I .

Preuve. On note φ la stratégie du cycle et Γ l'union de graphes d'interactions de l'énoncé. On a $\varphi(\{1, \dots, r\}) = I$. D'après le lemme 3, s'il existe un pont (a, b) tel que $\varphi([a, b[) = I$ alors Γ contient un I -circuit négatif qui passe par tous les sommets de I . Supposons $\varphi([a, b[) \neq I$ pour tout pont (a, b) . Soit un pont (a, b) . Par hypothèse, il existe $i \in I$ tel que $i \notin \varphi([a, b[)$. Donc, il existe $a' \in \varphi^{-1}(i)$ tel que $a', a[\cap \varphi^{-1}(i) = \emptyset$ et il existe $b' \in \{1, \dots, r\}$ tel que (a', b') est un pont. Comme $\varphi(b') = \varphi(a') = i$, $b' \notin a', a[\cup [a, b[$. Par conséquent, $[a, b[$ est un strict sous-ensemble de $[a', b'[$. On en déduit qu'il existe une séquence infinie de ponts $((a_0, b_0), (a_1, b_1), \dots)$ telle que $[a_i, b_i[\subset [a_{i+1}, b_{i+1}[$ pour tout $i \in \mathbb{N}$, une contradiction. Ainsi, le cycle admet un pont (a, b) tel que $\varphi([a, b[) = I$ et Γ contient un I -circuit négatif qui passe par tous les sommets de I . \square

Remarque 25 Si un graphe d'interactions Γ contient un I -circuit négatif alors tous les plus petits I -circuits négatifs de Γ (au sens de la longueur) sont des I -circuits négatifs élémentaires. En effet, si un tel circuit

$$C = ((i_1, \alpha_1), \dots, (i_r, \alpha_r))$$

n'est pas élémentaire alors il existe $k, l \in \{1, \dots, r\}$, $k < l$, tels que $i_k = i_l$. Donc

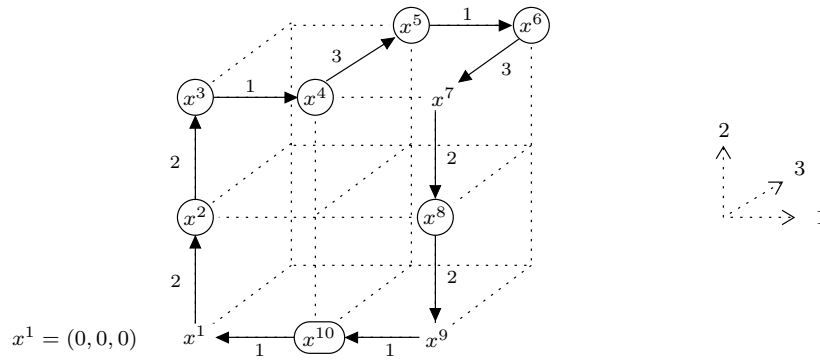
$$C' = ((i_k, \alpha_k), \dots, (i_{l-1}, \alpha_{l-1}))$$

et

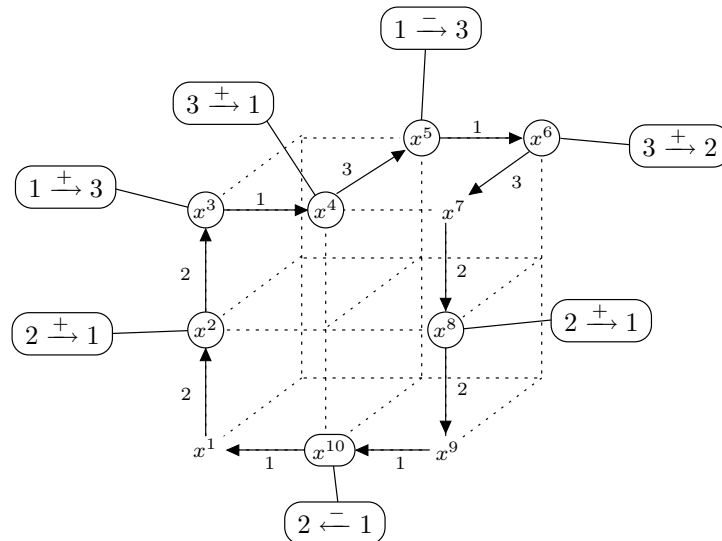
$$C'' = ((i_k, \alpha_l), \dots, (i_r, \alpha_r), (i_1, \alpha_1), \dots, (i_{k-1}, \alpha_{k-1}))$$

sont deux I -circuits de Γ de longueur strictement inférieure à celle de C . Or, comme C est négatif, soit C' soit C'' est négatif donc il existe un I -circuit négatif de longueur strictement inférieure à C , une contradiction. Donc C est un I -circuit élémentaire de Γ . Par contre, si Γ contient un circuit positif alors Γ ne contient pas nécessairement un circuit positif élémentaire. En effet, le graphe d'interactions Γ qui admet 1 pour unique sommet et $(1, -, 1)$ pour unique interaction ne contient pas de circuit positif élémentaire mais contient une infinité de circuits positifs non élémentaires (le plus court est $((1, -), (1, -))$).

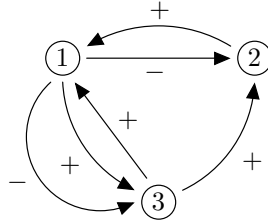
Exemple 21 Informellement, $n = 3$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\} \times \{0, 1, 2\} \times \{0, 1\}$ et le graphe de transition asynchrone de l'application $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ contient le cycle $\rho = [x^1, \dots, x^{10}]$ suivant :



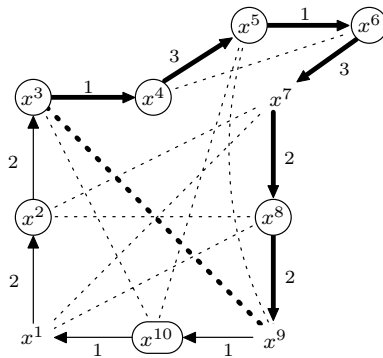
Les états qui portent un indice correspondant aux coudes de ρ sont encadrés. La stratégie φ du cycle est aussi indiquée sur la figure : chaque transition de x^k à x^{k+1} est étiquetée par $\varphi(k)$. Donc on a $I = \varphi(\{1, \dots, 10\}) = \{1, 2, 3\}$. Les interactions (présentes dans $G(f)$) détectées par les coudes du circuits sont les suivantes :



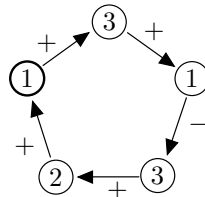
La réunion de toutes ces interactions forme le graphe d'interactions Γ suivant (qui est un graphe partiel de $G(f)$) :



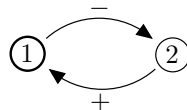
Il contient trois I -circuits négatifs élémentaires dont un qui passe par tous les sommets de I (il contient aussi deux circuits positifs élémentaires). Illustrons maintenant le fait que chaque pont (a, b) révèle l'existence d'un circuit négatif qui passe par tous les sommets de $\varphi([a, b])$. Dans la figure suivante, il y a un trait en pointillé d'un état x^a à un état x^b si et seulement si (a, b) est un pont :



Prenons le pont $(3,9)$. On a $\varphi([3, 9]) = I$ et les coudes appartenant à $[3, 9[$ sont 3, 4, 5, 6, 8. Les interactions associées à ces coudes forment le circuit négatif suivant :



Ce circuit (qui est non élémentaire) passe bien par tous les sommets de I . Par symétrie, les interactions associées aux coudes appartenant à $[9, 3[= \{9, 10, 1, 2\}$ forment aussi un circuit négatif. En effet, seuls les coudes 10 et 2 sont présents dans $[9, 3[$ et ils donnent le circuit négatif suivant (qui est élémentaire) :



Remarque 26 Si le graphe global de f est sans circuit négatif alors il n'y a pas de cycle stable dans $GTA(f)$. C'est une troisième propriété concernant $GTA(f)$ que l'on peut déduire de $G(f)$.

Remarque 27 Nous avons démontré que l'existence d'un circuit négatif dans une union de graphes locaux est nécessaire pour la présence d'un cycle stable dans $GTA(f)$. Faute de contre

exemple et de preuve (dans le cas booléen comme discret), la présence d'un circuit négatif dans au moins un graphe local est peut-être une condition nécessaire pour la présence d'un cycle stable dans $\text{GTA}(f)$. Il serait aussi intéressant d'étudier l'union des graphes locaux évalués sur un cycle instable ou plus généralement une composante fortement connexe.

Nous finirons cette section sur les cycles stables en remarquant que si un tel cycle n'est pas inscrit dans un cube alors il existe un graphe local contenant un circuit positif.

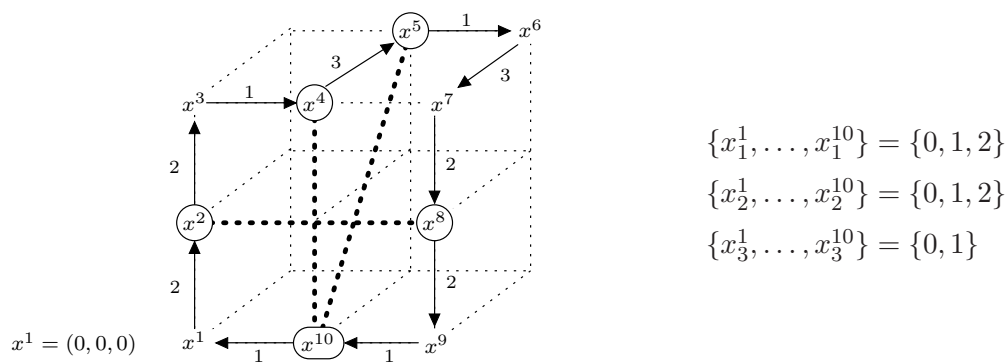
Proposition 2 *Soit un cycle stable $\rho = [x^1, \dots, x^r]$ de $\text{GTA}(f)$ de longueur $r > 2$. Soit i une image de φ . Si $\{x_i^1, \dots, x_i^r\}$ est de cardinalité strictement supérieure à 2 alors il existe un pont (a, b) et $x \in \pi(a, b)$ tels que $\partial f(x, b)$ contient un circuit positif élémentaire qui ne passe pas par le sommet i .*

Preuve. Supposons qu'il existe un niveau $l \in \{x_i^1, \dots, x_i^r\}$ tel que

$$\min(\{x_i^1, \dots, x_i^r\}) < l < \max(\{x_i^1, \dots, x_i^r\}).$$

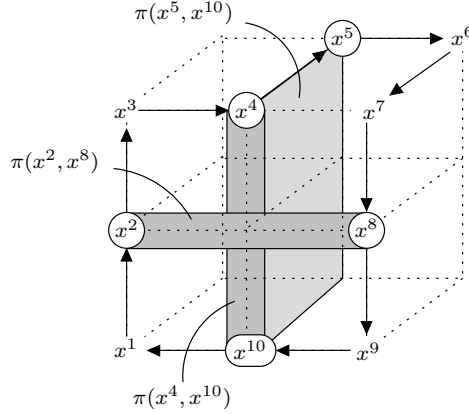
Comme ρ est un cycle, il existe une transition (x^a, x^{a+1}) qui permet au niveau de i de passer de l à $l + 1$ et il existe aussi une transition (x^b, x^{b+1}) qui permet au niveau de i de passer de l à $l - 1$. Plus formellement, comme ρ est un cycle, il existe un pont (a, b) tel $\varphi(a) = i$ et $x_i^a = x_i^b = l$. Comme $l \neq x_i^{a+1}$, l'unique successeur x^{a+1} de x^a dans $\text{GTA}(f)$ n'appartient pas à $\pi(x^a, x^b)$. Donc x^a est $\pi(x^a, x^b)$ -stable et on montre de même que x^b est $\pi(x^a, x^b)$ -stable. Alors, d'après le théorème 1, il existe $x \in \pi(x^a, x^b)$ tel que $\partial f(x, b)$ contient un circuit positif élémentaire et, comme $x_i = b_i = l$, ce circuit ne passe pas par i . \square

Exemple 22 On reprend le cycle $\rho = [x^1, \dots, x^{10}]$ de l'exemple précédent :



Les ponts (a, b) du cycle tels que $\varphi(a) = i$ et $x_i^a = x_i^b = 1$, avec $i = 1$ ou $i = 2$, sont indiqués par les traits épais en pointillés sur la figure ci-dessous. Sur la figure suivante, les zones grises

correspondent aux pavés formés par les ponts.



Comme le cycle est stable, x^2 et x^8 sont $\pi(x^2, x^8)$ -stables. Il existe donc $x \in \pi(x^2, x^8)$ tel que $\partial f(x, x^8)$ contient un circuit positif élémentaire qui ne passe pas par 2 (car $x_2^2 = x_2^8$). De même, il existe $x \in \pi(x^4, x^{10})$ et $x' \in \pi(x^5, x^{10})$ tels que $\partial f(x, x^{10})$ et $\partial f(x', x^{10})$ contiennent un circuit positif élémentaire qui ne passe pas par 1 (car $x_1^4 = x_1^5 = x_1^{10}$).

3.7 Remarques sur l'utilisation de la dérivée non usuelle

Les résultats présentés dans ce chapitre restent valables si on utilise la dérivée usuelle df à la place de la dérivée non usuelle ∂f , mais ils deviennent plus faibles.

Ceci tient au fait que pour tout $x \in \mathbb{X}$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$, le graphe d'interactions $G(\partial f(x, \varepsilon))$ associé à la Jacobienne non usuelle en (x, ε) est un *graphe partiel* du graphe d'interactions $G(df(x, \varepsilon))$ associé à la Jacobienne usuelle en (x, ε) (cf. remarque 9).

Par exemple, dans le cas où $n = 1$, le théorème 2 devient trivial si on remplace ∂f par df . En effet, si tous les graphes $G(df(x, \varepsilon))$ d'une application f d'un intervalle $\{1, 2, \dots, b\}$ dans lui-même sont sans circuit alors f est une constante qui admet bien évidemment un unique point fixe. Si $b = 10$, en utilisant df , il n'y a donc que 10 applications vérifiant les conditions du théorème 2. Par contre, en utilisant ∂f , un peu de calcul nous montre que 185 794 560 applications vérifient ces conditions.

Nous avons introduit la dérivée non usuelle afin que toutes les applications admettant la même dynamique asynchrone admettent la même dérivée. Pourtant, certains résultats établis dans ce chapitre ne font absolument pas référence à la dynamique asynchrone. Il s'agit du corollaire 1 qui donne une condition nécessaire pour qu'une application $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ admette des points fixes distincts et du théorème 2 qui donne une condition suffisante pour que f admette un point fixe unique.

Deuxième partie

D'un graphe d'interactions à des
dynamiques

Chapitre 4

Sur la méthode de René Thomas

Comme nous l'avons déjà souligné, les résultats d'expériences réalisées sur les systèmes de régulation génétiques restent majoritairement qualitatifs, et sont souvent représentés sous la forme d'un graphe d'interactions [17]. Ce graphe est alors pris comme point de départ pour réaliser des modèles dynamiques dans l'objectif de comprendre le fonctionnement global du système.

La méthode logique de René Thomas emprunte cette démarche. Sommairement, elle permet d'associer à un graphe d'interactions \mathcal{G} , où, en plus d'un signe, chaque interaction est étiquetée par un seuil, un ensemble fini \mathcal{D} de dynamiques asynchrones (cf. chapitre 2) qui s'expriment à l'aide de *paramètres logiques*. Cet ensemble s'interprète comme l'ensemble des dynamiques qu'un système de régulation est susceptible de décrire lorsque son graphe d'interactions est \mathcal{G} .

Dans ce chapitre, nous présentons une formalisation de la méthode de Thomas en s'inspirant principalement des références [81, 6]. On montre ensuite que ce formalisme est tout à fait cohérent avec la notion de dérivée discrète. On interprète finalement les résultats du chapitre 3 dans le contexte de la méthode de Thomas.

4.1 Définitions

4.1.1 Rappels

Les entités du système de régulation biologique considéré sont notées de 1 à n ; l'ensemble des *niveaux de concentration* possibles pour l'entité i étant un intervalle fini $\mathbb{X}_i = \{0, 1, \dots, b_i\}$. L'ensemble des *états* possibles du réseau est donc l'ensemble $\mathbb{X} = \prod_{i=1}^n \mathbb{X}_i$. On appelle un tel ensemble un *espace fini à n dimensions*.

On modélise la dynamique par l'intermédiaire d'une application $f = (f_1, \dots, f_n) : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Chaque application $f_i : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}_i$ donne le *niveau cible* de i en fonction de l'état $x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{X}$ du réseau : si $x_i < f_i(x)$ le niveau de i est en «augmentation» ; si $x_i > f_i(x)$ le niveau de i est en «diminution» ; et si $x_i = f_i(x)$ le niveau de concentration de i est «stable». Plus précisément, la dynamique est décrite par le *graphe de transitions asynchrone* associé à f , noté $\text{GTA}(f)$. L'ensemble des sommets de ce graphe est \mathbb{X} , et il existe un arc (ou une *transition*) d'un état x à un état y s'il existe une entité i telle que :

$$y = x^{i < f'_i(x)} \stackrel{\text{def}}{=} (x_1, \dots, x_i + f'_i(x), \dots, x_n) \quad \text{où} \quad f'_i(x) \stackrel{\text{def}}{=} \text{signe}(f_i(x) - x_i) \neq 0.$$

Ainsi, à l'état x , pour chaque entité i telle que $f'_i(x) \neq 0$, il existe une transition qui permet d'atteindre l'état que l'on obtient en ajoutant $f'_i(x)$ à la i ème composante de x_i et en laissant inchangées les autres composantes. Lors de chaque transition, il y a donc une unique entité dont le niveau de concentration évolue d'une unité en direction de son niveau cible. De nombreux exemples de dynamiques asynchrones sont donnés dans le chapitre 2.

4.1.2 Graphe d'interactions à seuils

En pratique, le graphe d'interactions du système étudié est souvent connu. Les sommets de ce graphe correspondent aux n entités du système, et il y a un arc d'une entité j à une entité i si la première régule la seconde, c'est à dire, si l'évolution du niveau de i dépend du niveau de j . De plus, chaque interaction de j à i est muni d'un signe. Celui-ci est positif (resp. négatif) si une augmentation du niveau de concentration de j permet, dans certaines situations, une augmentation (resp. une diminution) du niveau cible de i . Dans la méthode de René Thomas, on ajoute aussi un seuil sur chaque interaction. Ceci tient au fait qu'en biologie (et dans bien d'autres domaines) un régulateur est le plus souvent inefficace en dessous d'une concentration «seuil», son effet saturant rapidement aux concentrations supérieures [37, 46, 87, 28, 77, 17]. Le point de départ sera donc un *graphe d'interactions à seuils* :

Définition 19 (Graphe d'interactions à seuils)

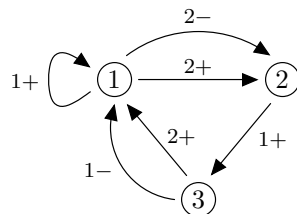
Un n -graphe d'interactions à seuils est un couple $\mathcal{G} = (V, \mathcal{E})$ où $V = \{1, \dots, n\}$ et où \mathcal{E} est un sous-ensemble fini de $V \times \mathbb{N} \times \{-1, +1\} \times V$. Si $(j, s, \alpha, i) \in \mathcal{E}$, on dit que \mathcal{G} contient une interaction de j à i de seuil s et de signe α . On dit aussi que (j, s) est une entrée de i dans \mathcal{G} . Pour tout sommet i , on notera \mathcal{G}_i l'ensemble des entrées de i dans \mathcal{G} et, pour $\alpha \in \{-1, +1\}$, on notera \mathcal{G}_i^α l'ensemble des entrées $(j, s) \in \mathcal{G}_i$ telles que $(j, s, \alpha, i) \in \mathcal{E}$ et $(j, s, -\alpha, i) \notin \mathcal{E}$.

On rappelle qu'afin d'alléger les notations, $+1$ et -1 sont souvent abrégés par $+$ et $-$.

Exemple 23 L'ensemble des sommets de \mathcal{G} est $\{1, 2, 3\}$ et l'ensemble des arcs de \mathcal{G} est :

$$\{(1, 1, +, 1), (1, 2, -, 2), (1, 2, +, 2), (2, 1, +, 3), (3, 1, -, 1), (3, 2, +, 1)\}.$$

On représente \mathcal{G} par le diagramme suivant :



Les entrées des trois sommets sont les suivantes :

$$\begin{cases} \mathcal{G}_1 = \{(1, 1), (3, 1), (3, 2)\} \\ \mathcal{G}_1^+ = \{(1, 1), (3, 2)\} \\ \mathcal{G}_1^- = \{(3, 1)\} \end{cases} \quad \begin{cases} \mathcal{G}_2 = \{(1, 2)\} \\ \mathcal{G}_2^+ = \emptyset \\ \mathcal{G}_2^- = \emptyset \end{cases} \quad \begin{cases} \mathcal{G}_3 = \{(2, 1)\} \\ \mathcal{G}_3^+ = \{(2, 1)\} \\ \mathcal{G}_3^- = \emptyset \end{cases}$$

4.1.3 Fonction à seuils

Pour décrire qualitativement la dynamique du système à partir d'un graphe d'interactions à seuils \mathcal{G} , on se donne un espace des états fini à n dimension $\mathbb{X} = \mathbb{X}_1 \times \cdots \times \mathbb{X}_n$, et, de façon naturelle, lorsque le système se trouve à l'état $x \in \mathbb{X}$, on considère qu'une *interaction* (j, s, α, i) , ou une *entrée* (j, s) de i , est *effective* si le niveau de concentration x_j est supérieur ou égal au seuil s de l'interaction. Afin que chaque interaction puisse être ou ne pas être effective en fonction de l'état du système, on choisit \mathbb{X} de sorte que le couple $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ forme un *réseau d'interactions à seuils*.

Définition 20 (Réseau d'interactions à seuils)

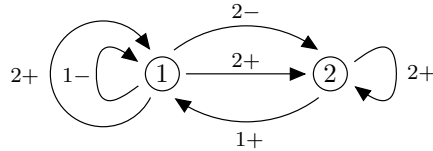
Un n -réseau d'interactions à seuils est un couple $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ où \mathcal{G} est un n -graphe d'interactions à seuils et où $\mathbb{X} = \mathbb{X}_1 \times \cdots \times \mathbb{X}_n$ est un espace fini à n dimensions tel que $\min(\mathbb{X}_j) < s \leq \max(\mathbb{X}_j)$ pour toute interaction (j, s, α, i) de \mathcal{G} . La fonction à seuils du réseau est l'application $\omega = (\omega_1, \dots, \omega_n)$ définie sur \mathbb{X} par :

$$\forall x \in \mathbb{X}, \quad \omega_i(x) = \{(j, s) / (j, s) \in \mathcal{G}_i \text{ et } x_j \geq s\} \quad (i = 1, \dots, n).$$

On appelle $\omega_i(x)$ l'ensemble des entrées effectives de i à l'état x .

Remarque 28 Si $(j, s) \in \omega_i(x)$, alors toutes les entrées (j, s') de i telles que $s' < s$ appartiennent aussi à $\omega_i(x)$. Par conséquent, si \mathcal{G}_i contient des entrées ayant la même origine, alors $\omega_i(\mathbb{X}) \stackrel{\text{def}}{=} \{\omega_i(x) / x \in \mathbb{X}\}$, i.e. l'ensemble des *combinaisons d'entrées effectives* possibles pour i , est un strict sous-ensemble de l'ensemble des parties de \mathcal{G}_i .

Exemple 24 $n = 2$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\} \times \{0, 1, 2\}$ et \mathcal{G} est donné par le diagramme suivant :



Les fonctions à seuils ω_1 et ω_2 du réseau sont données par la table suivante :

x	$\omega_1(x)$	$\omega_2(x)$
(0, 0)	\emptyset	\emptyset
(0, 1)	$\{(2, 1)\}$	\emptyset
(0, 2)	$\{(2, 1)\}$	$\{(2, 2)\}$
(1, 0)	$\{(1, 1)\}$	\emptyset
(1, 1)	$\{(1, 1), (2, 1)\}$	\emptyset
(1, 2)	$\{(1, 1), (2, 1)\}$	$\{(2, 2)\}$
(2, 0)	$\{(1, 1), (1, 2)\}$	$\{(1, 2)\}$
(2, 1)	$\{(1, 1), (1, 2), (2, 1)\}$	$\{(1, 2)\}$
(2, 2)	$\{(1, 1), (1, 2), (2, 1)\}$	$\{(1, 2), (2, 2)\}$

Ainsi, il y a 6 combinaisons possibles d'entrées effectives pour la première entité, et 4 pour la seconde :

$$\begin{cases} \omega_1(\mathbb{X}) = \{\emptyset, \{(2, 1)\}, \{(1, 1)\}, \{(1, 1), (2, 1)\}, \{(1, 1), (1, 2)\}, \{(1, 1), (1, 2), (2, 1)\}\} \\ \omega_2(\mathbb{X}) = \{\emptyset, \{(2, 2)\}, \{(1, 2)\}, \{(1, 2), (2, 2)\}\} \end{cases}$$

4.1.4 Paramètres logiques

Étant donné un réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et sa fonction à seuils ω , on considère ensuite que le niveau cible $f_i(x)$ d'une entité i à l'état x ne dépend que de l'ensemble $\omega_i(x)$ des entrées effectives de i . Plus précisément, on considère que l'application $f_i : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}_i$ qui donne le niveau cible de i en fonction de l'état x a la forme suivante :

$$f_i = \kappa_i \circ \omega_i \quad \text{avec} \quad \kappa_i : \omega_i(\mathbb{X}) \rightarrow \mathbb{X}_i.$$

L'application κ_i associe donc un niveau de concentration $\kappa_i(E)$ à chaque combinaison $E \in \omega_i(\mathbb{X})$ d'entrées effectives possible pour i . Dans la littérature, on appelle les $\kappa_i(E)$ les *paramètres logiques* associés à i [64, 78, 66].

La forme donnée à f_i en fonction de \mathcal{G} par la composition $\kappa_i \circ \omega_i$ ne tient pour l'instant pas compte du signe des interactions qui régule le niveau de i . Intuitivement, *ces signes se traduisent par des contraintes sur la valeur des paramètres logiques associés à i* .

Par exemple, supposons que (j, s) soit une entrée de i dans \mathcal{G} , et supposons que l'évolution du système soit telle que l'ensemble des entrées effectives de i passe de E à $E \cup \{(j, s)\}$. Il y a donc eu une augmentation du niveau de j permettant au niveau cible de i de passer de $\kappa_i(E)$ à $\kappa_i(E \cup \{(j, s)\})$. C'est à ce moment là que les signes sont pris en compte :

1. Si $(j, s) \in \mathcal{G}_i^+$, *i.e.* si $(j, s, +, i)$ est l'unique interaction de j à i de seuil s , alors on considère que l'ajout de (j, s) dans les entrées effectives de i ne peut pas induire une diminution du niveau cible de i : on impose $\kappa_i(E) \leq \kappa_i(E \cup \{(j, s)\})$.
2. Si $(j, s) \in \mathcal{G}_i^-$, *i.e.* si $(j, s, -, i)$ est l'unique interaction de j à i de seuil s , alors on considère que l'ajout de (j, s) dans les entrées effectives de i ne peut pas induire une augmentation du niveau cible de i : on impose $\kappa_i(E) \geq \kappa_i(E \cup \{(j, s)\})$.
3. Finalement, si $(j, s) \notin \mathcal{G}_i^+ \cup \mathcal{G}_i^-$, *i.e.* si $(j, s, -, i)$ et $(j, s, +, i)$ sont des interactions de \mathcal{G} , alors aucune inégalité entre $\kappa_i(E)$ et $\kappa_i(E \cup \{(j, s)\})$ n'est imposée. L'ajout de (j, s) dans l'ensemble d'entrées effectives E peut donc avoir un effet positif ou négatif sur le niveau cible de i .

Résumons ceci formellement.

Remarque 29 Lorsque le contexte sera clair, on abrégera $\{(j, s)\}$ par (j, s) .

Définition 21 (Paramétrage)

Soient un n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ de fonction à seuils ω et $i \in \{1, \dots, n\}$. Une application κ_i de $\omega_i(\mathbb{X})$ dans \mathbb{X}_i est un paramétrage de i dans $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ si pour tout $\alpha \in \{-1, +1\}$:

$$\forall (j, s) \in \mathcal{G}_i^\alpha, \forall E \in \omega_i(\mathbb{X}) \text{ tels que } E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X}), \quad \begin{cases} \kappa_i(E) \leq \kappa_i(E \cup (j, s)) & \text{si } \alpha = +1 \\ \kappa_i(E) \geq \kappa_i(E \cup (j, s)) & \text{si } \alpha = -1. \end{cases}$$

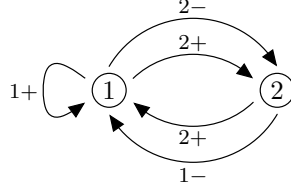
Un paramétrage de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ est une application $\kappa = (\kappa_1, \dots, \kappa_n)$ de $\omega(\mathbb{X})$ dans \mathbb{X} où chaque κ_i est un paramétrage de i dans $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$.

Chaque paramétrage κ de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ permet donc de définir une application $f = \kappa \circ \omega : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ qui tient compte des seuils des interactions de \mathcal{G} au travers de ω et des signes des interactions de \mathcal{G} au travers des contraintes imposées à κ . On considère alors que le graphe de transitions asynchrone de f est une dynamique possible pour le réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$.

Définition 22 (Dynamiques d'un réseau d'interactions à seuils)

Soient un n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ de fonction à seuils ω et K l'ensemble de ses paramétrages. L'ensemble des dynamiques possibles pour $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ est $\{\text{GTA}(\kappa \circ \omega) / \kappa \in K\}$.

Exemple 25 $n = 2$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\} \times \{0, 1, 2\}$ et \mathcal{G} est donné par la diagramme suivant :



Les entrées des sommets 1 et 2 sont les suivantes :

$$\begin{cases} \mathcal{G}_1 = \{(1, 1), (2, 1), (2, 2)\} \\ \mathcal{G}_1^+ = \{(1, 1), (2, 2)\} \\ \mathcal{G}_1^- = \{(2, 1)\} \end{cases} \quad \begin{cases} \mathcal{G}_2 = \{(1, 2)\} \\ \mathcal{G}_2^+ = \emptyset \\ \mathcal{G}_2^- = \emptyset \end{cases}$$

On déduit du réseau les fonctions à seuils ω_1 et ω_2 suivantes :

x	$\omega_1(x)$	$\omega_2(x)$
(0, 0)	\emptyset	\emptyset
(0, 1)	$\{(2, 1)\}$	\emptyset
(0, 2)	$\{(2, 1), (2, 2)\}$	\emptyset
(1, 0)	$\{(1, 1)\}$	\emptyset
(1, 1)	$\{(1, 1), (2, 1)\}$	\emptyset
(1, 2)	$\{(1, 1), (2, 1), (2, 2)\}$	\emptyset
(2, 0)	$\{(1, 1)\}$	$\{(1, 2)\}$
(2, 1)	$\{(1, 1), (2, 1)\}$	$\{(1, 2)\}$
(2, 2)	$\{(1, 1), (2, 1), (2, 2)\}$	$\{(1, 2)\}$

Soit $\kappa_1 : \omega_1(\mathbb{X}) \rightarrow \mathbb{X}_1$. Comme (1, 1) est une entrée «strictement positive» de la première entité, *i.e.* comme $(1, 1) \in \mathcal{G}_1^+$, un ajout de (1, 1) dans les entrées effectives de 1 ne peut pas induire une diminution du niveau cible de 1. Ainsi, pour que κ_1 soit un paramétrage de 1, les inégalités suivantes doivent être vérifiées :

$$\begin{aligned} \kappa_1(\emptyset) &\leq \kappa_1(\{(1, 1)\}) \\ \kappa_1(\{(2, 1)\}) &\leq \kappa_1(\{(1, 1), (2, 1)\}) \\ \kappa_1(\{(2, 1), (2, 2)\}) &\leq \kappa_1(\{(1, 1), (2, 1), (2, 2)\}) \end{aligned}$$

Comme (2, 2) est une entrée «strictement positive» de la première entité, κ_1 doit également vérifier :

$$\begin{aligned} \kappa_1(\{(2, 1)\}) &\leq \kappa_1(\{(2, 1), (2, 2)\}) \\ \kappa_1(\{(1, 1), (2, 1)\}) &\leq \kappa_1(\{(1, 1), (2, 1), (2, 2)\}) \end{aligned}$$

Enfin, comme (2, 1) est une entrée «strictement négative» de la première entité, *i.e.* comme $(2, 1) \in \mathcal{G}_1^-$, un ajout de (2, 1) dans les entrées effectives de 1 ne peut induire une diminution du niveau cible de 1. Pour que κ_1 soit un paramétrage on doit donc avoir :

$$\begin{aligned} \kappa_1(\emptyset) &\geq \kappa_1(\{(2, 1)\}) \\ \kappa_1(\{(1, 1)\}) &\geq \kappa_1(\{(1, 1), (2, 1)\}) \end{aligned}$$

Ainsi, κ_1 est un paramétrage de 1 si les 7 inégalités précédentes sont vérifiées. On peut visualiser ces contraintes sur les paramètres associés à 1 avec le diagramme suivant :

$$\begin{array}{ccc}
 \{(2, 1), (2, 2)\} & \xrightarrow{+} & \{(1, 1), (2, 1), (2, 2)\} \\
 + \uparrow & & \uparrow + \\
 \{(2, 1)\} & \xrightarrow{+} & \{(1, 1), (2, 1)\} \\
 - \uparrow & & \uparrow - \\
 \emptyset & \xrightarrow{+} & \{(1, 1)\}
 \end{array}$$

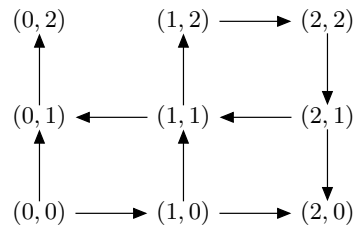
Sur ce diagramme, il y a un arc positif (resp. négatif) d'une combinaison d'entrée à une autre si le paramètre associé à la première combinaison se doit d'être plus petit ou égal (plus grand ou égal) au paramètre associé à la seconde. Il est alors facile de voir que l'application κ_1 suivante est un paramétrage de 1 :

E	$\kappa_1(E)$	$0 \xrightarrow{+} 2$
\emptyset	1	$+ \uparrow \quad \uparrow +$
$\{(2, 1)\}$	0	$0 \xrightarrow{+} 0$
$\{(2, 1), (2, 2)\}$	0	$- \uparrow \quad \uparrow -$
$\{(1, 1)\}$	2	$1 \xrightarrow{+} 2$
$\{(1, 1), (2, 1)\}$	0	
$\{(1, 1), (2, 1), (2, 2)\}$	2	

Comme \mathcal{G}_2^- et \mathcal{G}_2^+ sont vides, aucune contrainte sur les deux paramètres associés à la seconde entité n'est imposée. Prenons le paramétrage κ_2 tel que $\kappa_2(\emptyset) = 2$ et $\kappa_2(\{(1, 2)\}) = 0$. Alors, $\kappa = (\kappa_1, \kappa_2) : \omega(\mathbb{X}) \rightarrow \mathbb{X}$ est un paramétrage de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Il permet de définir la fonction $f = \kappa \circ \omega$ suivante :

x	$\omega_1(x)$	$\kappa_1(\omega_1(x))$	$\omega_2(x)$	$\kappa_2(\omega_2(x))$	$f(x)$	$f'_1(x)$	$f'_2(x)$
(0, 0)	\emptyset	1	\emptyset	2	(1, 2)	+	+
(0, 1)	$\{(2, 1)\}$	0	\emptyset	2	(0, 2)	0	+
(0, 2)	$\{(2, 1), (2, 2)\}$	0	\emptyset	2	(0, 2)	0	0
(1, 0)	$\{(1, 1)\}$	2	\emptyset	2	(2, 2)	+	+
(1, 1)	$\{(1, 1), (2, 1)\}$	0	\emptyset	2	(0, 2)	-	+
(1, 2)	$\{(1, 1), (2, 1), (2, 2)\}$	2	\emptyset	2	(2, 2)	+	0
(2, 0)	$\{(1, 1)\}$	2	$\{(1, 2)\}$	0	(2, 0)	0	0
(2, 1)	$\{(1, 1), (2, 1)\}$	0	$\{(1, 2)\}$	0	(0, 0)	-	-
(2, 2)	$\{(1, 1), (2, 1), (2, 2)\}$	2	$\{(1, 2)\}$	0	(2, 0)	0	-

Le graphe de transitions asynchrone de f , dont l'illustration suit, est une dynamique possible pour le réseau :



Il contient deux états stables et un cycle instable de longueur 4.

4.1.5 Remarque

Dans la méthodes originale de Thomas, il n'est pas possible d'avoir plusieurs interactions d'un sommet à un autre : si (j, s, α, i) et (j, s', α', i) sont des interactions de \mathcal{G} alors $s = s'$ et $\alpha = \alpha'$. Sous cette hypothèse, on retrouve, aux notations près, la méthode originale de Thomas [81, 6].

L'hypothèse suivant laquelle il existe au plus une interaction d'un sommet à un autre est assez forte car, dans la réalité, il n'est pas rare qu'un régulateur agisse de façon positive ou négative sur une cible en fonction du contexte. Un exemple bien connu est celui de la régulation de l'opéron arabinose chez *E. coli* [48, 13]. Cet opéron, qui code pour trois enzymes impliquées dans le métabolisme de l'arabinose, est régulé par la protéine araC. Sous sa forme monomérique, araC inhibe l'expression de l'opéron et sous sa forme dimérique, araC active l'expression de l'opéron. Comme la présence d'arabinose induit la dimérisation de araC, on peut donc considérer que araC est un inhibiteur de l'opéron en l'absence d'arabinose et un activateur de l'opéron en présence d'arabinose. Un autre exemple est celui de la protéine cI qui intervient dans le système de régulation génétique contrôlant l'immunité chez le bactériophage λ . Cette protéine favorise sa propre expression à partir d'un premier seuil puis l'inhibe à partir d'un second seuil plus élevé [71].

4.2 Équivalence de modèles et réseau minimal

Dans le chapitre 2, nous sommes parti d'un graphe de transitions asynchrone $GTA(f)$, $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$, et nous avons introduit une dérivée discrète ∂f permettant d'associer à cette dynamique un graphe d'interactions (sans seuils) $G(f)$. On rappelle que cette dérivée est évaluée à l'état $x \in \mathbb{X}$ en utilisant un vecteur de variations élémentaires $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$. Si $\alpha = \partial f_{ij}(x, \varepsilon)$ est non nul, alors (j, α, i) est une interaction de $G(f)$.

Dans la section précédente, nous avons emprunté la démarche inverse. Nous sommes parti d'un réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et nous lui avons associé un ensemble de dynamiques asynchrones en utilisant la méthode de Thomas.

Nous avons donc une première approche permettant d'associer un graphe d'interactions (sans seuil) à une dynamique asynchrone, et une seconde approche permettant d'associer un ensemble de dynamiques asynchrones à un graphe d'interactions (à seuils). Dans cette section, on montre que les deux approches ne sont pas contradictoires.

On commence par établir un premier lien entre la dérivée ∂f d'une application $f = \kappa \circ \omega$ associée à un réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et les interactions de \mathcal{G} :

Proposition 3 *Soient un n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ de fonction à seuils ω et $f = \kappa \circ \omega$ avec κ un paramétrage de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Soit $x \in \mathbb{X}$, $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$, $i, j \in \{1, \dots, n\}$ et soit $\alpha \in \{-1, +1\}$. On pose $s = \max(x_j, x_j + \varepsilon_j)$ et $s' = \max(x_i, x_i + \varepsilon_i)$. Alors, $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = \alpha$ si et seulement si (j, s, α, i) est une interaction de \mathcal{G} et*

$$\begin{cases} \kappa_i(\omega_i(x) \setminus (j, s)) < s' \leq \kappa_i(\omega_i(x) \cup (j, s)) & \text{si } \alpha = +1 \\ \kappa_i(\omega_i(x) \setminus (j, s)) \geq s' > \kappa_i(\omega_i(x) \cup (j, s)) & \text{si } \alpha = -1 \end{cases} \quad (4.1)$$

Preuve. On se bornera au cas où $\alpha = +1$ et $\varepsilon_j = +1$, les autres cas étant symétriques.

(\Rightarrow) Par définition, si $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = +1$ alors :

$$\kappa_i(\omega_i(x)) < x_i + \varepsilon_i/2 < s \leq \kappa_i(\omega_i(x^{j \triangleleft +1})). \quad (4.2)$$

Donc $\omega_i(x) \neq \omega_i(x^{j \triangleleft +1})$. On en déduit :

$$\omega_i(x^{j \triangleleft +1}) = \omega_i(x) \cup (j, x_j + 1) = \omega_i(x) \cup (j, s).$$

Donc (j, s) est une entrée de i dans \mathcal{G} . De plus, si $(j, s, +, i)$ n'est pas une interaction de \mathcal{G} alors $(j, s) \in \mathcal{G}_i^-$ et comme κ est un paramétrage de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ on a

$$\kappa_i(\omega_i(x)) \geq \kappa_i(\omega_i(x) \cup (j, s))$$

ce qui contredit (4.2). Donc $(j, s, +, i)$ est bien une interaction de \mathcal{G} .

(\Leftarrow) On suppose que $(j, s, +, i)$ est une interaction de \mathcal{G} et on suppose (4.1). Puisque $\varepsilon_j = +1$, on a $x_j = s - 1$. Donc, par définition :

$$\omega_i(x^{j \triangleleft +1}) = \omega_i(x) \cup (j, s) \neq \omega_i(x).$$

Comme $s' - 1 < x_i + \varepsilon_i/2 < s'$ et comme on suppose (4.1), on en déduit :

$$\kappa_i(\omega_i(x)) < x_i + \varepsilon_i/2 < \kappa_i(\omega_i(x^{j \triangleleft +1})).$$

Donc $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = +1$. □

Remarque 30 Comme ∂f ne dépend que de $\text{GTA}(f)$ (cf. proposition 1), la proposition est vraie pour toute application $g : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ équivalente à f i.e. telle que $\text{GTA}(g) = \text{GTA}(f)$.

Supposons que $\text{GTA}(f)$ soit une dynamique associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. D'après cette proposition et la remarque précédente, si (j, α, i) est une interaction de $G(f)$ alors il existe au moins une interaction de j à i de signe α dans \mathcal{G} . Plus précisément, si (j, α, i) est une interaction de $G(f)$ qui peut être «détectée» par la dérivée ∂f en réalisant une variation du niveau de j de $s - 1$ à s où de s à $s - 1$, alors (j, s, α, i) est une interaction de \mathcal{G} . Donc, la dérivée ∂f nous permet de «détecter» un graphe partiel de \mathcal{G} , et plus généralement, un ensemble d'interactions qui se retrouve dans tous les réseaux qui admettent $\text{GTA}(f)$ dans leur ensemble de dynamiques. On appellera le graphe partiel commun à tous les réseaux auxquels $\text{GTA}(f)$ est associé, le *graphe d'interactions à seuils de f* .

Définition 23 (Graphe d'interactions à seuils de f)

Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ avec \mathbb{X} un espace fini à n dimensions. On appelle graphe d'interactions à seuils de f , et on note $\mathcal{G}(f)$, le n -graphe d'interactions à seuils qui contient un arc (j, s, α, i) si et seulement s'il existe $x \in \mathbb{X}$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ tels que $s = \max(x_j, x_j + \varepsilon_j)$ et $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = \alpha$.

Notons que $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ est un n -réseau d'interactions à seuils.

Notation 4 Étant donnés deux n -graphes d'interactions à seuils \mathcal{G} et \mathcal{G}' , la notation abusive $\mathcal{G} \subseteq \mathcal{G}'$ indiquera que \mathcal{G} est un graphe partiel de \mathcal{G}' i.e. que toute interaction de \mathcal{G} est une interaction de \mathcal{G}' .

Proposition 4 *Soit un n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Si $\text{GTA}(f)$ est une dynamique associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ alors $\mathcal{G}(f) \subseteq \mathcal{G}$.*

Preuve. Immédiat d'après la proposition 3 et la remarque 30. \square

Cette proposition met bien en évidence que la présence des interactions de $\mathcal{G}(f)$ dans un réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ est une condition *nécessaire* pour que $\text{GTA}(f)$ soit une dynamique associée à ce réseau. Nous allons maintenant montrer que cette condition est *suffisante*. Le problème principal consiste à montrer que $\text{GTA}(f)$ est une dynamique associée à $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$.

Théorème 4 *Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ avec \mathbb{X} un espace fini à n dimensions. $\text{GTA}(f)$ est une dynamique asynchrone associée à $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$.*

Preuve. La preuve relativement fastidieuse de ce théorème est donnée dans l'annexe A. \square

Corollaire 4 (Équivalence de modèles)

Soient un réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Pour que $\text{GTA}(f)$ soit une dynamique associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ il faut et il suffit que $\mathcal{G}(f) \subseteq \mathcal{G}$.

Preuve. La condition nécessaire est donnée par la proposition 4. Pour la condition suffisante, on suppose $\mathcal{G}(f) \subseteq \mathcal{G}$ et on montre que $\text{GTA}(f)$ est une dynamique associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Soit ω la fonction à seuils de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et ω' la fonction à seuils de $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$. D'après le théorème 4, $\text{GTA}(f)$ est une dynamique associée à $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$. Donc, il existe un paramétrage κ' de $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ tel que $\text{GTA}(f) = \text{GTA}(\kappa' \circ \omega')$. Comme f et $\kappa' \circ \omega'$ ont la même dérivée, on a : $\mathcal{G}(f) = \mathcal{G}(\kappa' \circ \omega')$.

Soient un quelconque $i \in \{1, \dots, n\}$ et $x, y \in \mathbb{X}$. Si $\omega'_i(x) \neq \omega'_i(y)$ alors $\mathcal{G}(f)$ contient une interaction (j, s, α, i) telle que $x_j < s \leq y_j$ ou $y_j < s \leq x_j$. Comme (j, s, α, i) est aussi une interaction de \mathcal{G} , dans le premier cas on a $(j, s) \notin \omega_i(x)$ et $(j, s) \in \omega_i(y)$, et dans le second cas on a $(j, s) \in \omega_i(x)$ et $(j, s) \notin \omega_i(y)$. Donc :

$$\forall x, y \in \mathbb{X}, \quad \omega_i(x) = \omega_i(y) \Rightarrow \omega'_i(x) = \omega'_i(y) \Rightarrow \kappa'_i(\omega'_i(x)) = \kappa'_i(\omega'_i(y)).$$

Ainsi, il existe une unique application $\kappa_i : \omega_i(\mathbb{X}) \rightarrow \mathbb{X}_i$ telle que $\kappa_i \circ \omega_i = \kappa'_i \circ \omega'_i$. Afin d'obtenir une contradiction, supposons que κ_i ne soit pas un paramétrage de i dans $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Alors, il existe $\alpha \in \{-1, +1\}$, $(j, s) \in \mathcal{G}_i^\alpha$ et $E \in \omega_i(\mathbb{X})$ tels que :

$$E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X}) \quad \text{et} \quad \alpha \cdot \kappa_i(E) > \alpha \cdot \kappa_i(E \cup (j, s)).$$

Comme $E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X})$, il existe $x \in \mathbb{X}$ tel que $\omega_i(x) = E$ et $\omega_i(x^{j \triangleleft + 1}) = E \cup (j, s)$. Or :

$$\kappa_i(\omega_i(x)) = \kappa'_i(\omega'_i(x)) \quad \text{et} \quad \kappa_i(\omega_i(x^{j \triangleleft + 1})) = \kappa'_i(\omega'_i(x^{j \triangleleft + 1}))$$

donc :

$$\alpha \cdot \kappa_i(\omega_i(x)) > \alpha \cdot \kappa_i(\omega_i(x^{j \triangleleft + 1})).$$

Donc $\omega'_i(x) \neq \omega'_i(x^{j \triangleleft + 1}) = \omega'_i(x) \cup (j, s)$. Ainsi $(j, s) \in [\mathcal{G}(f)]_i$. On en déduit :

$$\alpha \cdot \kappa'_i(\omega'_i(x)) > \alpha \cdot \kappa'_i(\omega'_i(x) \cup (j, s))$$

Par conséquent, comme κ'_i est un paramétrage de i dans $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$, (j, s, α, i) n'est pas une interaction de $\mathcal{G}(f)$. Puisque $(j, s) \in [\mathcal{G}(f)]_i$, on en déduit que $(j, s, -\alpha, i)$ est une interaction

de $\mathcal{G}(f)$ et donc de \mathcal{G} . On arrive alors à une contradiction car $(j, s) \in \mathcal{G}_i^\alpha$. Ainsi κ_i est un paramétrage de i dans $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. On en déduit qu'il existe un paramétrage κ de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ tel que $\kappa \circ \omega = \kappa' \circ \omega'$. Alors, $\text{GTA}(f) = \text{GTA}(\kappa \circ \omega)$ est une dynamique associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. \square

Commentons ce résultat. Soit un réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. On rappelle que dans la méthode de Thomas, l'ensemble \mathcal{D} des dynamiques asynchrones associées au réseau est défini par

$$\mathcal{D} \stackrel{\text{def}}{=} \{ \text{GTA}(\kappa \circ \omega) / \kappa \in K \},$$

K étant l'ensemble des paramétrages de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$.

Le corollaire 4 nous permet de donner une formulation de l'ensemble des dynamiques associées à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ qui est entièrement basée sur la notion de dérivée discrète : cet ensemble \mathcal{D} est l'ensemble des dynamiques asynchrones $\text{GTA}(f)$, $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$, à partir desquelles on infère un graphe partiel de \mathcal{G} . Formellement :

$$\mathcal{D} = \{ \text{GTA}(f) / f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X} \text{ et } \mathcal{G}(f) \subseteq \mathcal{G} \}.$$

En pratique, calculer l'ensemble \mathcal{D} en calculant le graphe d'interactions à seuils $\mathcal{G}(f)$ de chaque application f de \mathbb{X} dans lui-même est tout à fait irréaliste. Pour accomplir cette tâche, la méthode de Thomas est bien plus adaptée. Elle permet, par l'intermédiaire de la notion paramétrage, de ne considérer qu'un sous-ensemble très réduit d'applications $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ (bien entendu, le graphe d'interactions à seuils $\mathcal{G}(f)$ associé à chacune de ses applications est, par construction, un graphe partiel de \mathcal{G}). Cependant, la formulation de \mathcal{D} en terme de dérivée met en évidence une propriété intéressante.

Si l'on considère qu'un réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ est plus petit qu'un réseau $(\mathcal{G}', \mathbb{X})$ si et seulement $\mathcal{G}' \subseteq \mathcal{G}$ alors, étant donnée une dynamique asynchrone $\text{GTA}(f)$, $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$, le réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ est le plus petit réseau permettant d'obtenir $\text{GTA}(f)$. En effet, $\text{GTA}(f)$ est bien une dynamique associée à $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$, et si elle est associée à un autre réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ alors $\mathcal{G}(f) \subseteq \mathcal{G}$. Les deux réseaux sont comparables, le premier étant plus petit que le second.

En pratique, cette notion de réseau minimal est utile. Par exemple, si l'on considère que $\text{GTA}(f)$ est une dynamique réaliste pour le réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$, il est intéressant de savoir si cette dynamique peut être obtenue avec un plus petit réseau. Il suffit alors de calculer $\mathcal{G}(f)$ et de vérifier que toutes les interactions de \mathcal{G} se retrouve dans $\mathcal{G}(f)$. Si ce n'est pas le cas, alors $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ est un plus petit réseau permettant d'obtenir la dynamique. Cela veut dire que certaines interactions de \mathcal{G} ne sont pas nécessaires pour obtenir cette dynamique et donc décrire le phénomène étudié. Généralement, on suppose que toutes les interactions de \mathcal{G} participent aux phénomènes observés. Sous cette hypothèse, l'ensemble des dynamiques à considérer est bien plus petit, puisqu'il est l'ensemble des dynamiques associées à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ qu'il n'est pas possible d'obtenir avec une partie de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Formellement, cet ensemble est défini par :

$$\{ \text{GTA}(f) / f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X} \text{ et } \mathcal{G}(f) = \mathcal{G} \},$$

ou, de manière équivalente, par :

$$\{ \text{GTA}(\kappa \circ \omega) / \kappa \in K \text{ et } \mathcal{G}(\kappa \circ \omega) = \mathcal{G} \},$$

avec K l'ensemble des paramétrages de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Dans le chapitre suivant, nous présenterons une méthode naïve permettant de calculer cet ensemble.

Remarque 31 Dans [52], étant donné un réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ tel qu'il existe au plus une interaction d'un sommet à un autre dans \mathcal{G} , et étant donné un paramétrage κ , une interaction (j, s, α, i) de \mathcal{G} est dite fonctionnelle si :

$$\exists E \in \omega_i(\mathbb{X}) \text{ tel que } E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X}) \quad \text{et} \quad \begin{cases} \kappa_i(E) < \kappa_i(E \cup (j, s)) & \text{si } \alpha = + \\ \kappa_i(E) > \kappa_i(E \cup (j, s)) & \text{si } \alpha = - . \end{cases}$$

Cette définition est assez naturelle. Cependant, d'après la proposition 3, l'existence d'un tel E est une condition nécessaire pour que (j, s, α, i) soit une interaction de $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$ qui n'est pas suffisante : il se peut que l'interaction (j, s, α, i) soit fonctionnelle au sens de [52] et qu'elle ne soit pas présente dans $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$. On peut alors obtenir la même dynamique à partir d'un graphe qui ne contient pas cette interaction. Dans ce cas, à mon sens, il est difficile de qualifier l'interaction de fonctionnelle. C'est pourquoi il me semble raisonnable de proposer la *définition générale suivante de la fonctionnalité d'une interaction* : étant donné un quelconque réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et un paramétrage κ , une interaction de \mathcal{G} est fonctionnelle si c'est une interaction de $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$. Ainsi définies, les interactions fonctionnelles sont les interactions indispensables pour obtenir la dynamique $\text{GTA}(\kappa \circ \omega)$.

4.3 Circuits positifs et négatifs

Le lien entre la dérivée discrète et la méthode de Thomas ayant été explicité, il suffit de préciser quels sont les circuits d'un graphe d'interactions à seuils pour obtenir une formulation des conjectures de Thomas dans le formalisme qui les lui a inspiré.

Définition 24 (Circuit positif et négatif d'un graphe d'interactions à seuils)

Soit un n -graphe d'interactions à seuils \mathcal{G} . Un circuit \mathcal{C} de \mathcal{G} de longueur $r \in \mathbb{N}^*$ est une séquence $((i_1, s_1, \alpha_1), \dots, (i_r, s_r, \alpha_r))$ telle que $(i_k, s_k, \alpha_k, i_{k+1})$ est un arc de \mathcal{G} pour $k = 1, \dots, r$ où i_{r+1} est identifié à i_1 par convention. Le signe de \mathcal{C} est $\prod_{k=1}^r \alpha_k$. Le circuit \mathcal{C} est élémentaire si les sommets i_1, \dots, i_r sont tous distincts.

Supposons alors que le graphe d'interactions de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ soit sans circuit positif élémentaire. Soit une quelconque dynamique $\text{GTA}(f)$ associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. D'après la proposition 4, $\mathcal{G}(f)$ est un graphe partiel de \mathcal{G} . Donc, $\mathcal{G}(f)$ est sans circuit positif élémentaire. On en déduit que $\mathcal{G}(f)$, la «version sans seuil» de $\mathcal{G}(f)$, est sans circuit positif élémentaire. Donc, d'après la version discrète de la conjecture de Thomas (cf. remarque 18 page 40), $\text{GTA}(f)$ ne peut pas admettre plusieurs composantes fortement connexes stables. On montre de même, en utilisant la version discrète de la seconde conjecture de Thomas (cf. remarque 26 page 54), que si \mathcal{G} est sans circuit négatif alors aucune dynamique associée $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ ne contient un cycle stable.

En résumé, étant donné un n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$:

1. La présence d'un circuit positif dans \mathcal{G} est une condition nécessaire pour qu'une dynamique associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ contienne plusieurs composantes fortement connexes stables et, en particulier, plusieurs états stables.
2. La présence d'un circuit négatif dans \mathcal{G} est une condition nécessaire pour qu'une dynamique associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ contienne un cycle stable.

Élisabeth Remy et ses coauteurs [54] ont démontré ces deux règles de façon indépendante dans le cas où \mathcal{G} contient au plus un arc d'un sommet à un autre (en utilisant une méthode de projection permettant de se ramener au cas booléen).

4.4 Contraintes de fonctionnalité

La présence d'un circuit positif (resp. négatif) dans $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ n'est pas une condition suffisante pour que toutes les dynamiques associées à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ contiennent plusieurs composantes fortement connexes stables (resp. des cycles stables). Peu de paramétrages κ permettent généralement d'obtenir de telles propriétés dynamiques. Se pose alors la question de savoir quelles sont les contraintes à utiliser pour obtenir de tels paramétrages.

4.4.1 États caractéristiques

Dans la littérature, certaines contraintes sur les paramètres associés à un circuit ont été *empiriquement* reconnues pour permettre au circuit sur lequel elles sont appliquées d'être «fonctionnel», c'est à dire, de «générer» plusieurs attracteurs s'il est positif ou des comportements périodiques stables s'il est négatif [66, 83, 81, 21]. En pratique, ces contraintes ont été souvent utilisées afin de faciliter la détermination de la valeur des paramètres permettant d'obtenir des dynamiques en accord avec les observations expérimentales [71, 60, 45, 58]. Dans cette sous-section, on présente succinctement ces contraintes, généralement appelées *contraintes de fonctionnalité*.

Soit un n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Les contraintes de fonctionnalité ont été introduites dans le cas où \mathcal{G} contient au plus un arc d'un sommet à un autre. On supposera donc que \mathcal{G} vérifie cette hypothèse. On supposera également que \mathcal{G} contient un circuit $\mathcal{C} = ((i_1, s_1, \alpha_1), \dots, (i_r, s_r, \alpha_r))$. Enfin, on identifiera le sommet i_{r+1} (resp. i_0) au sommet i_1 (resp. i_r).

Les contraintes permettant à \mathcal{C} d'être fonctionnel font intervenir la notion *d'état caractéristique* [66]. Intuitivement, un état caractéristique de \mathcal{C} est un état, qui n'appartient pas à \mathbb{X} , et dans lequel, pour $k = 1, \dots, r$, on ne sait pas si l'interaction de i_k à i_{k+1} est effective ou ineffective car le niveau de i_k est «entre» $s_k - 1$ et s_k . On représentera les états caractéristiques de \mathcal{C} par les n -uplets $c = (c_1, \dots, c_n)$ où :

$$\begin{cases} c_{i_k} = s_k - 1/2 & \forall k \in \{1, \dots, r\} \\ c_i \in \mathbb{X}_i & \forall i \in \{1, \dots, n\} \setminus \{i_1, \dots, i_r\}. \end{cases}$$

Les états caractéristiques, et plus généralement les états où le niveau de certaines entités i est «entre» deux entiers de \mathbb{X}_i sont appelés *états singuliers* [66]. Ils permettent de représenter les discontinuités présentes dans les systèmes d'équations différentielles linéaires par morceaux et notamment tous les états stationnaires de ces systèmes [66, 21]. Notons que leur introduction dans la dynamique asynchrone nécessite une abstraction non triviale des systèmes d'inclusions différentielles sous-jacents aux systèmes linéaires par morceaux [31, 19, 8].

Les contraintes de fonctionnalité font ensuite intervenir la notion de *stationnarité d'un état caractéristique*. Soit $f = \kappa \circ \omega$ avec κ un paramétrage du réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et ω la fonction à seuils

de ce réseau. Soit \mathbb{C} l'ensemble des états de \mathbb{X} adjacents à un état caractéristique c de \mathcal{C} :

$$\mathbb{C} = \mathbb{C}_1 \times \mathbb{C}_2 \times \cdots \times \mathbb{C}_n, \quad \begin{cases} \mathbb{C}_{i_k} = \{s_k - 1, s_k\} & \forall k \in \{1, \dots, r\} \\ \mathbb{C}_i = \{c_i\} & \forall i \in \{1, \dots, n\} \setminus \{i_1, \dots, i_r\}. \end{cases}$$

Intuitivement, lorsque le système se trouve dans l'état c , le niveau de chaque entité i évolue en direction d'un niveau cible compris entre la plus petite et la plus grande valeur prise par f_i à l'intérieur du cube \mathbb{C} . Si i est une entité du circuit alors c_i est un niveau de concentration singulier (compris entre deux entiers) et on considère que le niveau de i est «stationnaire» si :

$$\min_{x \in \mathbb{C}} f_i(x) < c_i < \max_{x \in \mathbb{C}} f_i(x).$$

Si toutes les entités du circuit ont un niveau stationnaire à l'état c , on dira que *la partie singulière de c est stationnaire*. Si une entité i n'est pas dans le circuit, alors c_i est un niveau de concentration régulier ($c_i \in \mathbb{X}_i$) et on considère que le niveau de i est «stationnaire» si :

$$\min_{x \in \mathbb{C}} f_i(x) = c_i = \max_{x \in \mathbb{C}} f_i(x).$$

Si la partie singulière de c est stationnaire, et si le niveau de chaque entité hors du circuit est stationnaire à l'état c , alors, l'état caractéristique c est stationnaire [66]. Dans ce cas, le circuit \mathcal{C} est dit fonctionnel [66, 70, 83, 81]. Les contraintes permettant à \mathcal{C} d'être fonctionnel sont donc celles qui permettent à un état caractéristique c du circuit d'être stationnaire.

4.4.2 États caractéristiques stationnaires et circuits locaux

Dans le chapitre 3, nous avons démontré que la présence d'un circuit positif dans au moins une Jacobienne $\partial f(x, \varepsilon)$ est une condition nécessaire pour la présence de plusieurs composantes fortement connexes stables dans la dynamique $\text{GTA}(f)$ (cf. corollaire 2 page 39). Dans cette sous-section, on montre que la présence d'un circuit dans une Jacobienne de f implique la stationnarité de la partie singulière d'un état caractéristique associé au circuit.

On suppose toujours que $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ est un réseau où il existe au plus un arc d'un sommet à un autre dans \mathcal{G} . On suppose également que $f = \kappa \circ \omega$, κ et ω étant respectivement un paramétrage et la fonction à seuils du réseau. Si $C = ((i_1, \alpha_1), \dots, (i_r, \alpha_r))$ est un circuit d'une Jacobienne $\partial f(x, \varepsilon)$, d'après la proposition 3, \mathcal{G} contient un circuit $\mathcal{C} = ((i_1, s_1, \alpha_1), \dots, (i_r, s_r, \alpha_r))$ avec :

$$s_k = \max(x_{i_k}, x_{i_k} + \varepsilon_{i_k}) \quad (k = 1, \dots, r).$$

Ainsi, x est un état adjacent à l'état caractéristique c de \mathcal{C} défini par :

$$\begin{cases} c_{i_k} = x_{i_k} + \varepsilon_{i_k}/2 & \forall k \in \{1, \dots, r\} \\ c_i = x_i & \forall i \in \{1, \dots, n\} \setminus \{i_1, \dots, i_r\}. \end{cases}$$

De plus, comme C est un circuit de $\partial f(x, \varepsilon)$, par définition, pour $k = 1, \dots, r$:

$$f_{i_k}(x) < c_{i_k} < f_{i_k}(x^{i_{k-1} \triangleleft \varepsilon_{i_{k-1}}}) \quad \text{ou} \quad f_{i_k}(x) > c_{i_k} > f_{i_k}(x^{i_{k-1} \triangleleft \varepsilon_{i_{k-1}}}).$$

Or, pour $k = 1, \dots, r$, $x^{i_{k-1} \triangleleft \varepsilon_{i_{k-1}}}$ est un état adjacent à c . On en déduit que la partie singulière de c est stationnaire.

Ainsi, la stationnarité de la partie singulière d'un état caractéristique associé à un circuit positif est une condition nécessaire pour la présence de plusieurs composantes fortement connexes stables. Nous avons ici une première *preuve formelle* du lien entre la stationnarité d'un état caractéristique associé à un circuit positif (qui permet la fonctionnalité de ce circuit) et la présence de plusieurs attracteurs.

Notons que la stationnarité de la partie singulière d'un état caractéristique associé à un circuit positif est une condition nécessaire pour la présence de plusieurs attracteurs qui est plus faible que la présence d'un circuit positif dans une Jacobienne de f . Autrement dit, la stationnarité de la partie singulière d'un état caractéristique associé à un circuit positif n'implique pas nécessairement la présence d'un circuit positif dans une Jacobienne de f .

4.4.3 Contraintes pour la présence de circuits locaux

Dans le cas général, *i.e.* lorsque plusieurs interactions d'un sommet à un autre sont autorisées, la présence d'un circuit positif dans une Jacobienne de f est une condition nécessaire forte pour la présence de plusieurs attracteurs. La présence d'un circuit négatif dans une Jacobienne est peut-être également nécessaire pour la présence de cycles stables (cf. remarque 27 page 54). C'est pourquoi je propose de voir les contraintes de fonctionnalité d'un circuit comme celles qui permettent à ce circuit de se retrouver localement dans une Jacobienne de f . Plus précisément :

Définition 25 Soit un quelconque n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ contenant un circuit $\mathcal{C} = ((i_1, s_1, \alpha_1), \dots, (i_r, s_r, \alpha_r))$. Soit ω la fonction à seuils de ce réseau. Soit un état $x \in \mathbb{X}$ associé au circuit, c'est à dire, tel que $x_{i_k} \in \{s_k - 1, s_k\}$ pour $k = 1, \dots, r$. Un paramétrage κ de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ permet au circuit d'être x -fonctionnel si pour $k = 1, \dots, r$:

$$\begin{cases} \kappa_{i_k}(\omega_{i_k}(x) \setminus (i_{k-1}, s_{k-1})) < s_k \leq \kappa_{i_k}(\omega_{i_k}(x) \cup (i_{k-1}, s_{k-1})) & \text{si } \alpha_{i_{k-1}} = +1 \\ \kappa_{i_k}(\omega_{i_k}(x) \setminus (i_{k-1}, s_{k-1})) \geq s_k > \kappa_{i_k}(\omega_{i_k}(x) \cup (i_{k-1}, s_{k-1})) & \text{si } \alpha_{i_{k-1}} = -1 \end{cases}$$

(i_0 est identifié à i_r).

En utilisant les notations de cette définition, on pose $f = \kappa \circ \omega$. D'après la proposition 3, il est clair que si κ permet au circuit \mathcal{C} d'être x -fonctionnel alors, pour tout $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ tels que $x_{i_k} + \varepsilon_{i_k} \in \{s_k - 1, s_k\}$, $((i_1, \alpha_1), \dots, (i_r, \alpha_r))$ est un circuit de $\partial f(x, \varepsilon)$. Inversement, toujours d'après la proposition 3, si $\partial f(x, \varepsilon)$ contient un circuit $((i_1, \alpha_1), \dots, (i_r, \alpha_r))$ alors \mathcal{G} contient un circuit $((i_1, s_1, \alpha_1), \dots, (i_r, s_r, \alpha_r))$, x est un état associé à ce circuit et κ permet à ce circuit d'être x -fonctionnel. Les conditions pour la x -fonctionnalité d'un circuit sont donc nécessaires et suffisantes pour retrouver le circuit en question dans une Jacobienne évaluée à l'état x . Autrement dit, ces conditions expriment la présence d'un circuit dans une Jacobienne en utilisant uniquement le langage de la méthode de Thomas.

Bien entendu, d'après ce qui vient d'être dit, la x -fonctionnalité d'un circuit positif est une condition nécessaire pour la présence de plusieurs attracteurs. De plus, si aucun circuit n'est x -fonctionnel alors toutes les Jacobiennes de f sont sans circuit. Donc, d'après le théorème 2 (page 43), f admet un point fixe unique ξ , et d'après le lemme du plus court chemin (page 37), pour tout $x \in \mathbb{X}$, il existe un plus court chemin de x à ξ dans $\text{GTA}(f)$.

Remarque 32 En étendant de façon naturelle la définition des états caractéristiques d'un circuit au cas général, des circuits différents peuvent admettre les mêmes états caractéristiques. En effet, si \mathcal{G} contient un circuit positif $((i_1, s_1, \alpha_1), \dots, (i_r, s_r, \alpha_r))$ et un circuit négatif $((i_1, s_1, \alpha'_1), \dots, (i_r, s_r, \alpha'_r))$ alors, comme les deux circuits admettent les mêmes sommets et les mêmes seuils, les deux circuits admettent les mêmes états caractéristiques. C'est pourquoi la définition de la fonctionnalité d'un circuit dans le cas général doit explicitement prendre en compte les signes des interactions du circuit.

Remarque 33 Supposons que \mathcal{G} contienne au plus un arc d'un sommet à un autre. D'après la section 4.4.2, si un circuit est x -fonctionnel alors la partie singulière de l'état caractéristique c du circuit tel que x est adjacent à c est stationnaire, mais la réciproque est généralement fautive. Toutefois, les conditions pour la fonctionnalité d'un circuit passant par la notion d'état caractéristique ont été initialement introduites en 1993 par Snoussi et Thomas [66] dans un cadre où un régulateur ne peut pas agir sur différentes cibles avec le même seuil :

$$\forall i, k \in \{1, \dots, n\}, \quad (j, s) \in \mathcal{G}_i \Rightarrow (j, s) \notin \mathcal{G}_k. \quad (4.3)$$

Sous cette hypothèse supplémentaire, il est possible de montrer que si la partie singulière d'un état caractéristique c d'un circuit est stationnaire alors le circuit est x -fonctionnel pour tous les états x adjacents à c . L'hypothèse (4.3) est souvent utilisée [78, 76, 66, 21]. C'est pourtant une hypothèse forte. Par exemple, si $\mathbb{X} = \{0, 1\}^n$, elle impose à chaque sommet de \mathcal{G} d'avoir au plus un successeur.

4.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons proposé une formalisation de la méthode de René Thomas dans laquelle un régulateur peut activer et/ou inhiber une cible suivant plusieurs seuils. La prise en compte de ce type de régulation rend la méthode de Thomas plus expressive en ce sens que toute dynamique asynchrone $\text{GTA}(f)$, $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$, peut être obtenue à partir d'un réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Plus précisément, nous avons montré que pour toute dynamique $\text{GTA}(f)$, $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$, il existe un plus petit réseau $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ permettant d'obtenir cette dynamique ; le graphe d'interactions à seuils $\mathcal{G}(f)$ de ce réseau étant défini de manière naturelle en utilisant la dérivée non usuelle de f . Nous avons ensuite formulé les conjectures de Thomas, que nous avons démontré dans le chapitre 3, dans ce nouveau contexte. Enfin, nous avons montré qu'il est nécessaire d'appliquer une partie des contraintes de fonctionnalité sur un circuit positif pour obtenir une dynamique contenant plusieurs attracteurs, et proposé une définition de la fonctionnalité d'un circuit dans le cas général.

Chapitre 5

Recherche de modèles par élagage

En pratique, lorsque l'on modélise la dynamique d'un réseau de régulation biologique suivant la méthode de Thomas, on commence par le représenter sous la forme d'un n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. On recherche ensuite un modèle valide, c'est à dire, une dynamique associée au réseau qui ne contredit pas les observations expérimentales. La tâche n'est pas simple. En effet, les comportements observés peuvent être relativement complexes, et il existe généralement un très grand nombre de dynamiques possibles.

Cependant, la plupart des propriétés observées peuvent s'exprimer formellement à l'aide d'une *logique temporelle* telle que la «*Computational Tree Logic*» (CTL). La *formule temporelle* obtenue peut alors être vérifiée efficacement sur une dynamique donnée à l'aide des algorithmes de «*model checking*». L'étape de la validation d'une dynamique peut donc être automatisée. Ceci nous a amené à développer un prototype de logiciel, appelé SMBioNet [6, 33], qui prend en argument un réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$, une formule de CTL, et retourne l'ensemble des dynamiques associées au réseau validant cette formule.

Cette recherche automatique de l'ensemble des dynamiques valides présente plusieurs intérêts. Premièrement, si l'ensemble retourné est vide, cela veut dire que toutes les dynamiques associées à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ contredisent les observations biologiques. Il faut alors revoir le graphe d'interactions \mathcal{G} en se demandant, par exemple, qu'elles sont les interactions ou entités biologiques additionnelles qui pourraient permettre d'obtenir les comportements observés. Deuxièmement, si l'ensemble des modèles sélectionnés est non vide, alors les propriétés communes à toutes les dynamiques, et ne correspondant pas aux propriétés connues traduite en CTL, peuvent être prises comme des prédictions. Enfin, les propriétés qui ne sont pas communes aux dynamiques sélectionnées peuvent suggérer des schémas d'expériences qui, si elles étaient réalisées, permettraient de réduire le nombre de modèles valides.

Dans ce chapitre, nous présentons la méthode utilisée par SMBioNet pour sélectionner l'ensemble des dynamiques associées à un réseau qui vérifient une formule de CTL. Cette méthode est de type «brute force» car toutes les dynamiques associées au réseau sont testées. Ensuite, nous utilisons SMBioNet pour modéliser la dynamique du système de régulation génétique contrôlant l'immunité après une infection par le bactériophage λ . Ce système a été modélisé par Denis Thieffry et René Thomas [71], et, en partant du même réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$, nous montrons qu'il est possible de sélectionner automatiquement un ensemble de 40 dynamiques satisfaisant les critères de validation utilisés par Thieffry et Thomas. Nous verrons que cet

ensemble contient la dynamique proposée par ces auteurs, ainsi d'une dynamique qui peut être obtenue à partir d'un graphe d'interactions ne contenant que deux circuits, alors que sept circuits sont présents dans le graphe d'interactions \mathcal{G} initialement considéré.

5.1 Génération des dynamiques

Soit n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et soit ω la fonction à seuils de ce réseau. La méthode utilisée pour énumérer toutes les dynamiques associées à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ est aussi de type «brute force». Grossièrement, elle consiste à énumérer tous les *paramétrages génériques* de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$, *i.e.* toutes les applications

$$\kappa = (\kappa_1, \dots, \kappa_n) : \omega(\mathbb{X}) \rightarrow \mathbb{X}, \quad \kappa_i : \omega_i(\mathbb{X}) \rightarrow \mathbb{X}_i \quad (i = 1, \dots, n),$$

pour ne retenir que les paramétrages génériques κ tels que $\text{GTA}(\kappa \circ \omega)$ est une dynamique associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Un paramétrage générique κ permettant de définir une dynamique associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ sera appelé un *paramétrage cohérent*.

Pour vérifier qu'un paramétrage générique κ est un paramétrage cohérent, il y a deux possibilités. La première consiste à vérifier si le paramétrage générique κ est un paramétrage de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ au sens de la définition 21 page 62. La seconde consiste à vérifier si le graphe d'interactions à seuils $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$ est un graphe partiel de \mathcal{G} (cf. corollaire 4 page 67). Nous verrons qu'en terme de complexité, les deux méthodes sont identiques. Cependant, avec la seconde méthode, il est possible de gérer de manière simple le problème provenant du fait que de nombreux paramétrages génériques peuvent définir la même dynamique.

5.1.1 Gestion des redondances

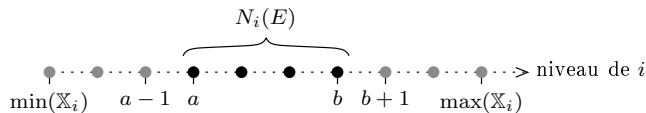
En terme d'efficacité, une telle «redondance» est problématique puisque c'est l'énumération des dynamiques qui nous préoccupe. Afin d'éviter cette redondance, nous allons réduire le domaine de variation de certains paramètres.

Notation 5 *Étant donné un n -réseau d'interactions $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ de fonction à seuils ω , pour chaque $i \in \{1, \dots, n\}$ et $E \in \omega_i(\mathbb{X})$, on notera $N_i(E)$ le sous-ensemble de \mathbb{X}_i définie par :*

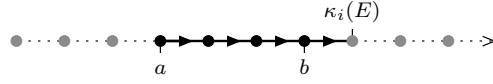
$$N_i(E) = \{x_i / x \in \mathbb{X} \text{ et } \omega_i(x) = E\}.$$

$N_i(E)$ est l'ensemble des niveaux de concentration susceptibles d'être pris par l'entité i lorsque E est l'ensemble de ses entrées effectives. C'est un intervalle de \mathbb{X}_i . Pour s'en convaincre, supposons que le système soit dans un état x tel que $\omega_i(x) = E$ qui minimise le niveau de i ($x_i = \min(N_i(E))$). Alors, jusqu'à atteindre le seuil s d'une interaction de i sur lui-même, on peut augmenter progressivement le niveau de i sans changer l'ensemble de ses entrées effectives. Si ce seuil hypothétique s n'est jamais rencontré alors on a $N_i(E) = \{x_i, x_i + 1, \dots, \max(\mathbb{X}_i)\}$, et si ce seuil s existe, on a $N_i(E) = \{x_i, x_i + 1, \dots, s - 1\}$.

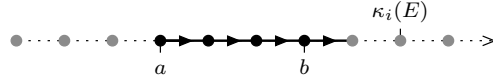
Afin de comprendre l'origine de la «redondance», supposons $N_i(E) = \{a, a + 1, \dots, b\}$ avec $\min(\mathbb{X}_i) < a - 1$ et $b + 1 < \max(\mathbb{X}_i)$. On représente la situation comme suit :



Considérons un paramétrage générique κ tel que $\kappa_i(E) = b + 1$. Lorsque E est l'ensemble des entrées effectives de i , le niveau de i est strictement inférieur au paramètre $\kappa_i(E)$. Par conséquent, le niveau de i est en augmentation :



Si on augmente d'une unité $\kappa_i(E)$ en laissant inchangée la valeur des autres paramètres, la dynamique n'est pas modifiée. En effet, le niveau de i est toujours en augmentation dès lors que l'ensemble de ses entrées effectives est E :



Plus généralement, une variation du seul paramètre $\kappa_i(E)$ entre $b + 1$ et $\max(\mathbb{X}_i)$ ne change pas la dynamique. Pour les mêmes raisons, une variation de $\kappa_i(E)$ entre $a - 1$ et $\min(\mathbb{X}_i)$ laisse également la dynamique inchangée. Par contre, une variation de $\kappa_i(E)$ entre $a - 1$ et $b + 1$ induit nécessairement une modification de la dynamique comme l'illustre la figure 5.1. Sur la base de ces observations, nous allons associer à chaque paramètre $\kappa_i(E)$ un domaine de variation qui ne contient que les niveaux de \mathbb{X}_i compris entre $\min(N_i(E)) - 1$ et $\max(N_i(E)) + 1$.

Définition 26 (ensemble minimal de paramétrages génériques)

Soit un n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ de fonction à seuils ω . L'ensemble minimal de paramétrages génériques de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ est l'ensemble des paramétrages génériques κ tels que :

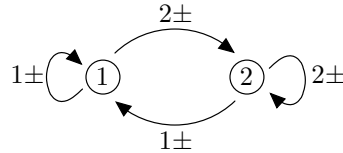
$$\forall i \in \{1, \dots, n\}, \quad \forall E \in \omega_i(\mathbb{X}), \quad \min(N_i(E)) - 1 \leq \kappa_i(E) \leq \max(N_i(E)) + 1.$$

Proposition 5 Soit un n -réseau d'interactions $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ de fonction à seuils ω . Soit K l'ensemble minimal de paramétrages génériques du réseau.

1. Pour tout paramétrage générique κ , il existe $\kappa' \in K$ tel que $\text{GTA}(\kappa \circ \omega) = \text{GTA}(\kappa' \circ \omega)$.
2. Si $\kappa, \kappa' \in K$ et $\kappa \neq \kappa'$ alors $\text{GTA}(\kappa \circ \omega) \neq \text{GTA}(\kappa' \circ \omega)$.

Notons \mathcal{D} l'ensemble des dynamiques obtenues à partir des paramétrages génériques de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. L'ensemble minimal de paramétrages génériques K permet de définir toutes les dynamiques de \mathcal{D} , et, il est de cardinalité $|\mathcal{D}|$. C'est en ce sens qu'il est minimal. De plus, pour énumérer les paramétrages de K , il suffit de faire varier chaque paramètre $\kappa_i(E)$ dans l'intervalle $\mathbb{X}_i \cap \{\min(N_i(E)) - 1, \dots, \max(N_i(E)) + 1\}$.

Exemple 26 $n = 2$, $\mathbb{X} = \{0, 1, 2\}^2$ et \mathcal{G} est donné par le diagramme suivant :



Dans cette illustration, une flèche de j à i étiquetée par $s \pm$ indique que $(j, s, +, i)$ et $(j, s, -, i)$ sont des interactions de \mathcal{G} . Sans ambiguïté possible, notons simplement 1 et 2 les entrées $(1, 1)$ et $(2, 1)$ (resp. $(1, 2)$ et $(2, 2)$) du sommet 1 (resp. 2). On a $\omega_1(\mathbb{X}) = \omega_2(\mathbb{X}) = \{\emptyset, \{1\}, \{2\}, \{1, 2\}\}$.

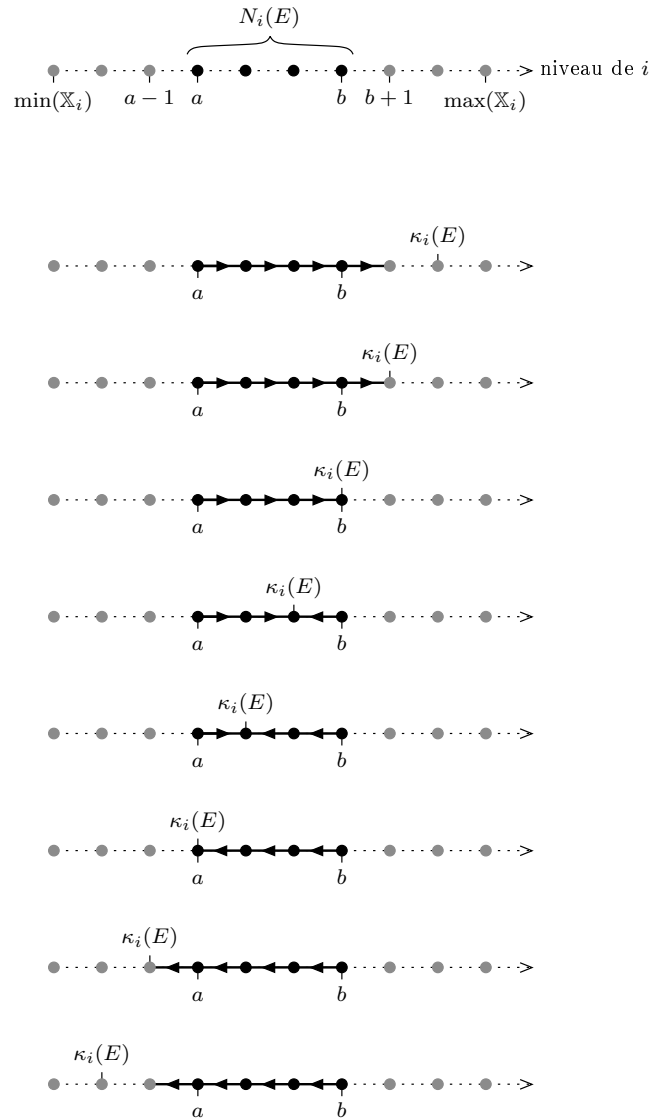


FIG. 5.1 – Une variation de $\kappa_i(E)$ entre $a-1$ et $b+1$ est nécessaire et suffisante pour modifier l'évolution du niveau de i (voir texte).

Il y a donc 8 paramètres. Comme 3 valeurs sont possibles pour chaque paramètre, on en déduit que $3^8 = 6561$ paramétrages génériques sont associés au réseau. Du fait de la présence de circuits de longueur 1, de nombreux paramétrages génériques définissent la même dynamique. En effet :

$$\begin{array}{ll} N_1(\emptyset) & = \{0\} & N_2(\emptyset) & = \{0, 1\} \\ N_1(\{1\}) & = \{1, 2\} & N_2(\{1\}) & = \{0, 1\} \\ N_1(\{2\}) & = \{0\} & N_2(\{2\}) & = \{2\} \\ N_1(\{1, 2\}) & = \{1, 2\} & N_2(\{1, 2\}) & = \{2\} \end{array}$$

Donc, dans l'ensemble minimal de paramétrages génériques de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$, 2 valeurs sont possibles pour les paramètres $\kappa_1(\emptyset)$, $\kappa_1(\{2\})$, $\kappa_2(\{2\})$ et $\kappa_2(\{1, 2\})$, et 3 valeurs sont possibles pour les autres paramètres. On en déduit que les 3^8 paramétrages génériques ne définissent que $2^4 \cdot 3^4 = 1296$ dynamiques différentes.

Remarque 34 Supposons qu'un réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ soit «pleinement signé», c'est à dire, que chaque interaction de j à i de seuil s soit à la fois positive et négative dans \mathcal{G} (comme c'est le cas pour le réseau de l'exemple précédent). Plus précisément, supposons :

$$\forall i \in \{1, \dots, n\}, \quad \mathcal{G}_i^+ \cup \mathcal{G}_i^- = \emptyset.$$

Soit K l'ensemble minimal de paramétrages génériques de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Comme il n'y a pas d'entrée «strictement positive» ou «strictement négative», chaque paramétrage de K définit une dynamique associée à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Donc, $|K|$ dynamiques sont associées au réseau, et celles-ci peuvent être énumérées en $\mathcal{O}(|K|)$.

5.1.2 Gestion des signes

Soit K l'ensemble minimal de paramétrages génériques d'un réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Comme nous l'avons dit au début de cette section, pour vérifier si un paramétrage $\kappa \in K$ est un paramétrage cohérent, on peut soit vérifier si κ respecte les contraintes imposées par les signes des interactions de \mathcal{G} , soit vérifier si $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$ est un graphe partiel de \mathcal{G} (cf. corollaire 4 page 67). Cependant, il est possible que κ soit un paramétrage cohérent sans pour autant être un paramétrage de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. Ainsi, pour vérifier qu'un paramétrage générique $\kappa \in K$ est cohérent, nous allons vérifier que $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$ est un graphe partiel de \mathcal{G} . Nous utiliserons pour cela la proposition suivante :

Proposition 6 Soit un n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ de fonction à seuils ω . Soient K l'ensemble minimal de paramétrages génériques de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et $\kappa \in K$. $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$ contient une interaction (j, s, α, i) si et seulement si $(j, s) \in \mathcal{G}_i$ et, pour au moins un $E \in \omega_i(\mathbb{X})$ tel que $E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X})$, on a :

1. si $j = i$:

$$\begin{cases} \kappa_i(E) < s \leq \kappa_i(E \cup (i, s)) & \text{si } \alpha = +1 \\ \kappa_i(E) \geq s > \kappa_i(E \cup (i, s)) & \text{si } \alpha = -1 \end{cases}$$

2. si $j \neq i$:

$$\begin{cases} \kappa_i(E) < \kappa_i(E \cup (j, s)) & \text{si } \alpha = +1 \\ \kappa_i(E) > \kappa_i(E \cup (j, s)) & \text{si } \alpha = -1 \end{cases}$$

Preuve. On pose $f = \kappa \circ \omega$. (\Rightarrow) Supposons que (j, s, α, i) soit une interaction de $\mathcal{G}(f)$. Alors, il existe $x \in \mathbb{X}$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ tels que $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = \alpha$. Donc, d'après la proposition 3, (j, s, α, i) est une interaction de \mathcal{G} de seuil $s = \max(x_j, x_j + \varepsilon_j)$ et

$$\begin{cases} \kappa_i(\omega_i(x) \setminus (j, s)) < s' \leq \kappa_i(\omega_i(x) \cup (j, s)) & \text{si } \alpha = +1 \\ \kappa_i(\omega_i(x) \setminus (j, s)) \geq s' > \kappa_i(\omega_i(x) \cup (j, s)) & \text{si } \alpha = -1 \end{cases}$$

avec $s' = \max(x_i, x_i + \varepsilon_i)$. Il suffit de poser $E = \omega_i(x) \setminus \{(j, s)\}$ pour obtenir les inégalités de la proposition. (\Leftarrow) Supposons $(i, s) \in \mathcal{G}_i$ et, pour $E \in \omega_i(\mathbb{X})$ tel que $E \cup (i, s) \in \omega_i(\mathbb{X})$, supposons :

$$\kappa_i(E) < s \leq \kappa_i(E \cup (i, s)).$$

Soit un état x tel que $x_j = s - 1$ et $\omega_i(x) = E$ (il en existe forcément un). Alors, d'après la proposition 3, $\partial f_{ii}(x, \varepsilon) = +1$ pour tout $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ tel que $\varepsilon_i = +1$ donc $(i, s, +, i)$ est une interaction de $\mathcal{G}(f)$. On montre de même que $(i, s, -, i)$ est une interaction de $\mathcal{G}(f)$ si $\kappa_i(E) \geq s > \kappa_i(E \cup (i, s))$. Finalement, supposons $(j, s) \in \mathcal{G}_i$, $j \neq i$, et, pour $E \in \omega_i(\mathbb{X})$ tel que $E \cup (i, s) \in \omega_i(\mathbb{X})$, supposons :

$$\kappa_i(E) < \kappa_i(E \cup (j, s)).$$

Comme $j \neq i$ on a $N_i(E) = N_i(E \cup (j, s))$. Comme $k \in K$, on en déduit $\kappa_i(E) \in N_i(E)$ ou $\kappa_i(E \cup (j, s)) \in N_i(E)$. Supposons $\kappa_i(E) \in N_i(E)$. Alors, il existe nécessairement un état x tel que $\omega_i(x) = E$, $x_i = \kappa_i(E)$ et $x_j = s - 1$. Donc, on a $\kappa_i(E) < x_i + 1 \leq \kappa_i(E \cup (j, s))$. On déduit alors de la proposition 3 que $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = +1$ pour tout $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ tel que $\varepsilon_i = \varepsilon_j = +1$. De même, si $\kappa_i(E \cup (j, s)) \in N_i(E)$ alors, il existe nécessairement un état x tel que $\omega_i(x) = E \cup (j, s)$, $x_i = \kappa_i(E \cup (j, s))$ et $x_j = s$. Donc, on a $\kappa_i(E) < x_i \leq \kappa_i(E \cup (j, s))$ et d'après la proposition 3, $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = +1$ pour tout $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ tel que $\varepsilon_i = \varepsilon_j = -1$. Dans les deux cas, $(j, s, +, i)$ est une interaction de $\mathcal{G}(f)$. On montre de même que $(j, s, -, i)$ est une interaction de $\mathcal{G}(f)$ si $\kappa_i(E) > \kappa_i(E \cup (j, s))$. \square

Remarque 35 Soit une entrée $(j, s) \in \mathcal{G}_i$, $j \neq i$, et un paramétrage générique κ de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. En règle générale, l'existence d'un $E \in \omega_i(\mathbb{X})$ tel que $E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X})$ et $\alpha \cdot \kappa_i(E) < \alpha \cdot \kappa_i(E \cup (j, s))$, $\alpha \in \{-1, +1\}$, n'est pas une condition suffisante pour que (j, s, α, i) soit une interaction de $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$ (cf. remarque 31 page 69). Cette condition devient suffisante si $\kappa_i(E) \in N_i(E)$ ou $\kappa_i(E \cup (j, s)) \in N_i(E)$, comme c'est le cas si κ est dans l'ensemble minimal de paramétrages génériques de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$.

Du point de vue de la complexité, pour vérifier qu'un paramétrage générique $\kappa \in K$ est un paramétrage de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ (cf. définition 21), il faut, pour tout $i \in \{1, \dots, n\}$, $(j, s) \in \mathcal{G}_i^+ \cup \mathcal{G}_i^-$ et $E \in \omega_i(\mathbb{X})$ tel que $E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X})$, comparer $\kappa_i(E)$ et $\kappa_i(E \cup (j, s))$. D'après la proposition précédente, pour calculer $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$, il suffit, pour tout $i \in \{1, \dots, n\}$, $(j, s) \in \mathcal{G}_i$ et $E \in \omega_i(\mathbb{X})$ tel que $E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X})$, de comparer $\kappa_i(E)$ et $\kappa_i(E \cup (j, s))$. Donc, si $\mathcal{G}_i^+ \cup \mathcal{G}_i^- = \mathcal{G}_i$ pour $i = 1, \dots, n$, il y a autant de comparaisons à faire dans les deux cas. Notons qu'en calculant $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$, on vérifie que $\text{GTA}(\kappa \circ \omega)$ est une dynamique de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$, et on dispose en même temps du plus petit réseau susceptible de produire cette dynamique (cf. corollaire 4 page 67).

Dans le pire des cas, le nombre de comparaisons à faire pour vérifier si $\kappa \in K$ est un paramétrage de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ ou pour calculer $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$ est :

$$\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n |\mathcal{G}_i| \cdot |\omega_i(\mathbb{X})| \quad (|\omega_i(\mathbb{X})| \leq 2^{|\mathcal{G}_i|}).$$

En effet, supposons $(j, s) \in \mathcal{G}_i$. S'il n'existe pas d'entrée de la forme (j, s') avec $s' \neq s$, alors pour tout $E \in \omega_i(\mathbb{X})$ tel que $(j, s) \notin E$, on a $E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X})$. Donc, pour l'entrée (j, s) , $|\omega_i(\mathbb{X})|/2$ comparaisons sont à faire. Par contre, s'il existe $(j, s') \in \mathcal{G}_i$ avec, par exemple, $s' < s$, alors le nombre de comparaisons pour (j, s) diminue. En effet, pour que $E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X})$, il est nécessaire d'avoir $(j, s') \in E$ ce qui n'est pas toujours le cas.

5.2 Logique temporelle et model checking

Nous disposons d'une méthode naïve permettant d'énumérer l'ensemble des dynamiques associées à un réseau d'interactions à seuils. Généralement, cet ensemble est très grand et peu de dynamiques s'accordent avec les faits biologiques connus. L'usage des logiques temporelles et du model checking permet d'automatiser la sélection de ces dynamiques valides [6]. Sommairement, les logiques temporelles permettent au modélisateur de traduire formellement les observations expérimentales portant sur le comportement du système. Les algorithmes de model checking, particulièrement optimisés [22, 44, 36], sont alors employés afin de vérifier automatiquement si une dynamique vérifie les propriétés spécifiées par le modélisateur.

De nombreuses logiques temporelles ont été proposées [22]. Nous nous concentrerons sur la *Computational Tree Logic* (CTL) [15, 22, 36], qui est certainement l'une des plus utilisées. C'est une logique simple et particulièrement bien adaptée à la formalisation des propriétés dynamiques des systèmes de transitions finis indéterministes tels que les graphes de transitions asynchrones associés à un réseau. Elle permet notamment d'exprimer des propriétés du type «depuis cet état, il est *possible* que le système passe par un état possédant telle propriété». Dans le contexte biologique qui est le notre, nous verrons qu'il est essentiel de pouvoir exprimer des «possibilités dans le futur», notamment lorsque des phénomènes de différenciation sont modélisés. Les logiques dites linéaires, comme la *Linear Temporal Logic* (LTL) [23], ne permettent pas d'exprimer ces possibilités et sont mieux adaptées à la formulation des propriétés des systèmes de transitions déterministes.

5.2.1 Syntaxe et sémantique de la Computational Tree Logic

Les systèmes de transitions finis considérés en CTL sont des *structures de Kripke*. Une telle structure est un triplet $(S, \rightarrow, \mathcal{L})$ où S est un ensemble fini d'états, où $\rightarrow \subseteq S \times S$ est une relation de transition totale (*i.e.* dans le graphe orienté (S, \rightarrow) , chaque sommet a au moins un successeur), et où \mathcal{L} est une application qui associe à chaque état $s \in S$, l'ensemble $\mathcal{L}(s)$ des *propositions atomiques* vraies dans l'état s . On note généralement AP l'ensemble des propositions vraies dans au moins un état. La sémantique de la structure est donnée par l'ensemble de ses trajectoires (parfois appelées chemins ou exécutions) *i.e.* l'ensemble des séquences (s_0, s_1, \dots) telles que $s_i \rightarrow s_{i+1}$ pour tout $i \in \mathbb{N}$.

À partir des propositions atomiques, les opérateurs logiques de CTL permettent d'élaborer des formules qui s'interprètent sur l'ensemble des trajectoires $\rho(s)$ partant d'un état $s \in S$ ¹. On distingue les opérateurs logiques habituels, les *quantificateurs de chemins universels et existentiels*, notés respectivement **A** et **E**, et les *opérateurs temporels* **X**, **F**, **G** et **U**. Précisément, la syntaxe des formules de CTL est définie de façon inductive par :

¹On représente généralement $\rho(s)$ par un arbre de racine s , d'où l'appellation *Computational Tree Logic*.

1. les propositions atomiques de AP sont des formules de CTL ;
2. si ϕ et ψ sont des formules de CTL alors $\neg\phi$, $\phi \wedge \psi$, $\phi \vee \psi$, $\phi \Rightarrow \psi$, $\mathbf{AX}\phi$, $\mathbf{EX}\phi$, $\mathbf{AF}\phi$, $\mathbf{EF}\phi$, $\mathbf{AG}\phi$, $\mathbf{EG}\phi$, $\mathbf{A}[\phi\mathbf{U}\psi]$ et $\mathbf{E}[\phi\mathbf{U}\psi]$ le sont également.

La sémantique de CTL, *i.e.* la relation de satisfaction \models entre un état $s \in S$ et les formules de CTL, est inductivement définie par :

$$\begin{array}{ll}
s \models p & \iff p \in \mathcal{L}(s) \\
s \models \neg\phi & \iff s \not\models \phi \\
s \models \phi \wedge \psi & \iff s \models \phi \text{ et } s \models \psi \\
s \models \phi \vee \psi & \iff s \models \phi \text{ ou } s \models \psi \\
s \models \phi \Rightarrow \psi & \iff s \not\models \phi \text{ ou } s \models \psi \\
s \models \mathbf{AX}\phi & \iff \forall (s_0, s_1, \dots) \in \rho(s), s_1 \models \phi \\
s \models \mathbf{EX}\phi & \iff \exists (s_0, s_1, \dots) \in \rho(s), s_1 \models \phi \\
s \models \mathbf{AF}\phi & \iff \forall (s_0, s_1, \dots) \in \rho(s), \exists i \geq 0, s_i \models \phi \\
s \models \mathbf{EF}\phi & \iff \exists (s_0, s_1, \dots) \in \rho(s), \exists i \geq 0, s_i \models \phi \\
s \models \mathbf{AG}\phi & \iff \forall (s_0, s_1, \dots) \in \rho(s), \forall i \geq 0, s_i \models \phi \\
s \models \mathbf{EG}\phi & \iff \exists (s_0, s_1, \dots) \in \rho(s), \forall i \geq 0, s_i \models \phi \\
s \models \mathbf{A}[\phi\mathbf{U}\psi] & \iff \forall (s_0, s_1, \dots) \in \rho(s), \exists j \geq 0, s_j \models \psi \text{ et } s_i \models \phi \forall i < j \\
s \models \mathbf{E}[\phi\mathbf{U}\psi] & \iff \exists (s_0, s_1, \dots) \in \rho(s), \exists j \geq 0, s_j \models \psi \text{ et } s_i \models \phi \forall i < j
\end{array}$$

Si $s \models \phi$, on dit que s satisfait (valide, ou vérifie) la formule ϕ , et si $s \models \phi$ pour tout $s \in S$, on dit que la structure de Kripke considérée satisfait la formule ϕ .

Intuitivement, \mathbf{X} est l'opérateur «neXt» : la formule $\mathbf{AX}\phi$ (resp. $\mathbf{EX}\phi_1$) est vérifiée par s si ϕ est vérifiée par tout (resp. au moins un) successeur de s . \mathbf{F} est l'opérateur «Futur» : la formule $\mathbf{AF}\phi$ (resp. $\mathbf{EF}\phi_1$) est vérifiée par s si tout (resp. au moins un) chemin partant de s amène à un état où ϕ est vérifiée. \mathbf{G} est l'opérateur «Globaly» : la formule $\mathbf{AG}\phi$ (resp. $\mathbf{EG}\phi_1$) est vérifiée par s si tout (resp. au moins un) chemin partant de s ne passe que par des états où ϕ est vérifiée. \mathbf{U} est l'opérateur «Until» : la formule $\mathbf{A}[\phi_1\mathbf{U}\phi_2]$ (resp. $\mathbf{E}[\phi_1\mathbf{U}\phi_2]$) est vérifiée par s si tout (resp. au moins un) chemin partant de s ne passe que par des états où ϕ est vérifiée avant d'atteindre un état où ψ l'est. Nous donnerons des exemples de formules de CTL dans la section suivante.

5.2.2 Exemples

Bien entendu, dans notre cas, l'ensemble des états S est un espace fini à n dimensions \mathbb{X} et l'ensemble des trajectoires possibles est donné par le graphe de transitions asynchrone $\text{GTA}(f)$ d'une application $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$. Cependant l'ensemble $\text{TA}(f)$ des transitions du graphe n'est pas identifiable à une relation de transition totale : les points fixes de f (et eux seuls) n'ont pas de successeur dans $\text{GTA}(f)$. Toutefois, en ajoutant à $\text{TA}(f)$ l'ensemble des couples (x, x) tels que x est un point fixe de f , on obtient, sans changer la dynamique, une relation totale. Pour faire d'un graphe de transitions asynchrone une structure de Kripke, il suffit donc de prendre en compte cette subtilité et d'associer à chaque état $x \in \mathbb{X}$ un ensemble $\mathcal{L}(x)$ de propositions atomiques vraies dans cet état. Pour tout $x \in \mathbb{X}$, on se contentera des propositions atomiques suivantes :

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}(x) = & \{ \mathbf{x}_i \sim l \mid i \in \{1, \dots, n\}, \sim \in \{=, <, >, \leq, \geq\}, l \in \mathbb{X}_i \text{ et } x_i \sim l \} \cup \\
& \{ \mathbf{x}_i \sim \mathbf{x}_j \mid i, j \in \{1, \dots, n\}, \sim \in \{=, <, >, \leq, \geq\}, \text{ et } x_i \sim x_j \} \cup \\
& \{ \mathbf{x}_i \sim \mathbf{f}_i \mid i \in \{1, \dots, n\}, \sim \in \{=, <, >, \leq, \geq\} \text{ et } x_i \sim f_i(x) \}
\end{aligned}$$

L'interprétation de \mathcal{L} est évidente. Par exemple, la proposition atomique $\mathbf{x}_i = l$ est vraie dans tous les états où le niveau de l'entité i est l , et la proposition atomique $\mathbf{x}_i = \mathbf{f}_i$ est vraie dans tous les états où le niveau de i est stable.

Nous pouvons maintenant donner des exemples de formules CTL. Pour tout $x \in \mathbb{X}$, on notera $state(x)$ la formule

$$\mathbf{x}_1 = x_1 \wedge \cdots \wedge \mathbf{x}_n = x_n$$

qui n'est vérifiée que par l'état x . On notera aussi $steady$ la formule

$$\mathbf{x}_1 = \mathbf{f}_1 \wedge \cdots \wedge \mathbf{x}_n = \mathbf{f}_n$$

qui n'est vérifiée que par les états stables. Les propriétés fréquemment traduites en CTL concernent l'atteignabilité d'un état ou d'une propriété. On utilise pour cela l'opérateur **EF**. Par exemple, la formule

$$state(x) \Rightarrow (\mathbf{EF}(steady \wedge \mathbf{x}_i < 1) \wedge \mathbf{EF}(steady \wedge \mathbf{x}_i > 1))$$

se traduit par «depuis l'état x , il est possible d'atteindre un état stable où le niveau de i est strictement inférieur à 1 et un autre état stable où le niveau de i est strictement supérieur à 1». Ce type de formule permet de décrire les phénomènes de différenciation où depuis un état initial représentant le système non différencié, plusieurs états stables sont généralement atteignables [83, 45]. L'opérateur **AF** permet d'exprimer des propriétés inévitables. Par exemple :

$$state(x) \Rightarrow \mathbf{AF}((state(y) \vee state(z)) \wedge \mathbf{AF}(state(x))).$$

est vraie si toutes les trajectoires qui partent de l'état x passent par l'état y ou l'état z avant de revenir en x . De telles «étapes obligatoires» peuvent constituer des cibles privilégiées pour éventuellement modifier le comportement du système. L'opérateur **AG** permet d'exprimer des invariants. La formule

$$state(x) \Rightarrow \mathbf{AG}(\mathbf{x}_i < \mathbf{x}_j)$$

est vraie si, depuis l'état x , quoi qu'il arrive, le niveau de i sera inférieur au niveau de j . Les opérateurs **EU** et **AU** permettent de décrire des enchaînements de propriétés. Par exemple,

$$state(x) \Rightarrow \mathbf{E}[(\mathbf{x}_i < \mathbf{f}_i)\mathbf{U}(\mathbf{E}[(\mathbf{x}_i = \mathbf{f}_i)\mathbf{U}(\mathbf{x}_i > \mathbf{f}_i)])]$$

se traduit par «depuis l'état x , il existe un futur où le niveau de i augmente puis diminue». La formule

$$(\mathbf{x}_j = 0) \Rightarrow \mathbf{A}[(\mathbf{x}_j = 0 \wedge \mathbf{x}_i \geq \mathbf{f}_i)\mathbf{U}(\mathbf{x}_i = 0)]$$

indique que lorsque le niveau de j est nul, celui de i finira par l'être aussi, et tant qu'il ne l'est pas, le niveau de j reste nul et celui de i diminue (ou, plus précisément, ne peut pas augmenter). Ce type de formule peut être utilisée pour décrire qualitativement des données cinétiques obtenues par des techniques de puces à ADN [5, 1].

De manière générale, la CTL est une logique permettant d'exprimer naturellement des propriétés dynamiques très diverses. Les données biologiques concernant le comportement des systèmes de régulation étant généralement qualitatives, la CTL semble parfaitement bien adaptée à leurs formalisations. Indiquons l'existence de logiques plus expressives, comme le μ -calcul [42], aussi utilisé dans le contexte des réseaux de régulation [1], dont l'usage est cependant plus délicat.

5.3 SMBioNet

Nous avons développé un prototype de logiciel en java, appelé SMBioNet ^{2,3} [6, 33], qui prend en entrée un n -réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$, une formule de CTL, et retourne l'ensemble des dynamiques associées au réseau qui vérifient la formule. L'énumération des dynamiques est faite suivant l'approche de la section 5.1 et la confrontation systématique des dynamiques avec la formule de CTL est réalisée avec le model checker NuSMV [12, 11].

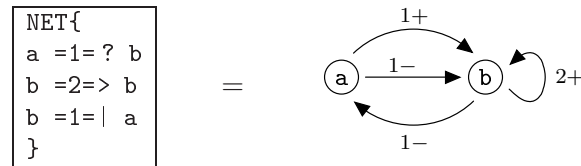
Une restriction cependant : dans le graphe d'interactions à seuils \mathcal{G} , un régulateur ne peut pas agir sur une même cible suivant différents seuils : on ne peut pas avoir une interaction (j, s, α, i) et une interaction (j, s', α', i) avec $s \neq s'$. Le formalisme implanté reste néanmoins légèrement plus général que celui de Thomas en ce sens qu'un régulateur peut agir positivement ou négativement sur une même cible suivant le contexte (l'importance de la prise en compte de ce type d'interaction a été soulignée dans la section 4.1.5 page 65). Une réécriture très partielle du logiciel devrait permettre de traiter tout type de réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$.

5.3.1 Entrée

SMBioNet prend en argument un fichier contenant la description d'un réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$. La syntaxe est simple. Par exemple :

1. l'expression $\mathbf{a} =1= ? \mathbf{b}$ indique qu'il existe une interaction positive et négative de seuil 1 de l'entité \mathbf{a} à l'entité \mathbf{b} . La première entité *peut* réguler positivement ou négativement la seconde entité.
2. l'expression $\mathbf{b} =2=> \mathbf{b}$ indique qu'il existe une unique interaction de \mathbf{b} sur lui-même et que celle-ci est positive et de seuil 2. L'entité \mathbf{b} *peut* avoir une influence positive sur elle-même mais ne peut pas avoir une influence négative sur elle-même.
3. l'expression $\mathbf{b} =1=| \mathbf{a}$ indique qu'il existe une unique interaction de \mathbf{b} à \mathbf{a} et que celle-ci est négative et de seuil 1. L'entité \mathbf{b} *peut* avoir une influence négative sur \mathbf{a} et ne peut pas avoir une influence positive sur \mathbf{a} .

Avec ces trois expressions, nous avons défini le graphe d'interactions à seuils suivant :



Par défaut, le niveau de chaque entité est compris entre le plus petit «seuil sortant» de cette entité diminué d'une unité et le plus grand seuil sortant de cette entité. Ainsi, avec le fichier précédent, le niveau de \mathbf{a} est compris entre 0 et 1, et celui de \mathbf{b} entre 0 et 2. Pour indiquer que le niveau de \mathbf{a} est, par exemple, compris entre 0 et 2 il suffit d'ajouter $\mathbf{a}:0..2$.

Conformément à ce qui a été dit dans la section 5.1, pour énumérer les dynamiques associées au réseau, SMBioNet calcule, pour chaque paramétrage κ de l'ensemble minimal de paramétrages associé au réseau, le graphe d'interactions minimal $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$ permettant d'obtenir

²«Selection of Models of Biological Networks».

³<http://smbionet.lami.univ-evry.fr>

la dynamique $\text{GTA}(\kappa \circ \omega)$ (ω est la fonction à seuils du réseau). Si $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$ est un graphe partiel de \mathcal{G} alors la dynamique est associée au réseau.

Cette approche permet à l'utilisateur d'indiquer les interactions «fonctionnelles» du réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$, *i.e.* les interactions qu'il pense indispensables pour expliquer le phénomène observé et qui doivent donc se retrouver dans les graphes d'interactions minimaux calculés. Plus précisément, l'ensemble des interactions «fonctionnelles» spécifiées par l'utilisateur forme un second graphe d'interactions \mathcal{G}' qui est un graphe partiel de \mathcal{G} . Alors, une dynamique $\text{GTA}(\kappa \circ \omega)$ sera effectivement confrontée à la formule de CTL si $\mathcal{G}' \subseteq \mathcal{G}(\kappa \circ \omega) \subseteq \mathcal{G}$. Bien entendu, si toutes les interactions de \mathcal{G} sont spécifiées «fonctionnelles» alors $\mathcal{G}' = \mathcal{G}$ et les dynamiques considérées sont celles qui ne peuvent pas être obtenues avec une partie de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ (cf. section 4.2 page 68). Chaque dynamique confrontée à la formule de CTL reflète alors la totalité du réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$.

Ainsi, en plus des trois expressions précédentes permettant de définir \mathcal{G} , d'autres sont possibles et permettent de définir \mathcal{G}' et \mathcal{G} en même temps :

1. l'expression $\mathbf{a} =1=>|\ast \mathbf{b}$ indique qu'il existe une interaction positive et négative de seuil 1 de \mathbf{a} sur \mathbf{b} et que ces deux interactions sont «fonctionnelles» (*i.e.* appartiennent à \mathcal{G}'). Dans les dynamiques considérées la première entité \mathbf{a} *effectivement* un effet positif ou négatif sur la seconde entité suivant le contexte.
2. l'expression $\mathbf{a} =1=>\ast \mathbf{b}$ (resp. $\mathbf{a} =1=|\ast \mathbf{b}$) a le même sens que l'expression précédente si ce n'est que seule l'interaction positive (resp. négative) est spécifiée fonctionnelle. Dans les dynamiques considérées la première entité \mathbf{a} *effectivement* un effet positif (resp. négatif) sur la seconde entité et *peut* avoir un effet négatif (resp. positif) sur cette entité.
3. l'expression $\mathbf{a} =1=>>\ast \mathbf{b}$ (resp. $\mathbf{a} =1=||\ast \mathbf{b}$) indique qu'il existe une unique interaction de \mathbf{a} sur \mathbf{b} et que celle-ci est positive (resp. négative), de seuil 1 et fonctionnelle. La première entité \mathbf{a} *effectivement* un effet positif (resp. négatif) sur la seconde et ne peut pas avoir un effet négatif (resp. positif) sur cette entité.

Ainsi, pour indiquer que toutes les interactions du réseau donné en exemple ci-dessus sont fonctionnelles, il suffit d'écrire :

```
NET{
a =1=>|\ast b
b =2=>>\ast b
b =1=||\ast a
}
```

Notons également que l'utilisateur peut réduire «à la main» le domaine de variation des paramètres du réseaux, ou fixer la valeur de certains paramètres. Par exemple, en ajoutant :

```
PARAM{
K_a : 0
K_b+a : 0..1
}
```

l'utilisateur indique que le paramètre $\kappa_{\mathbf{a}}(\emptyset)$ est nul et que le paramètre $\kappa_{\mathbf{b}}(\{\mathbf{a}, 1\})$ est compris entre 0 et 1. Enfin, l'utilisateur peut écrire une formule CTL avec la syntaxe NuSMV. Par exemple, si l'on veut sélectionner les dynamiques pour lesquels le niveau de \mathbf{b} peut rester définitivement à 2 lorsque qu'il est égal à 2, il faut compléter le fichier d'entrée avec :

```
CTL{
"b=2 -> EF(AG(b=2))"
}
```

Les propositions atomiques qu'il est possible d'utiliser sont celles données dans la section 5.2.2.

5.3.2 Export vers NuSMV

Comme le formalisme utilisé est relativement simple, il se traduit très bien dans le langage du model checker NuSMV, si bien que pour chaque paramétrage générique κ tel que $\mathcal{G}' \subseteq \mathcal{G}(\kappa \circ \omega) \subseteq \mathcal{G}$, le calcul du graphe de transitions asynchrone est réalisé par le logiciel NuSMV et non par SMBioNet. Autrement dit, on ne donne à NuSMV que les règles d'évolution du système et non le graphe de transitions asynchrone. Ceci permet de profiter de toute la puissance des diagrammes de décisions binaires utilisés par NuSMV pour lutter contre l'explosion du nombre d'états. *Il est donc possible de vérifier des propriétés sur des systèmes de taille très importante* bien que dans ce cas, comme l'énumération de toutes les dynamique est impossible, une grande majorité des paramètres doivent être fixés par l'utilisateur. Par exemple, pour un circuit comprenant 100 variables booléennes, la vérification d'une formule telle que $\text{EF}(\text{steady})$ sur une dynamique associée au circuit, et comprenant donc 2^{100} états, ne prend que 2 ou 3 secondes ⁴.

Le logiciel GNA ⁵, développé par Hidde de Jong et ses coauteurs [18, 19, 2, 3, 4, 5, 1], est également dédié à la simulation et à l'analyse de la dynamique qualitative des réseaux de régulation génétique, et offre la possibilité de vérifier des formules temporelles exprimées en CTL ou en μ -calcul. Le formalisme utilisé est basé sur une abstraction des systèmes d'inclusions différentielles (ces systèmes permettent de résoudre certains problèmes dus aux discontinuités présentes dans les systèmes linéaires par morceaux). Ce formalisme est plus sophistiqué que celui que nous utilisons, mais il est aussi bien plus difficile à traduire dans le langage NuSMV. C'est pourquoi le fichier transmis à NuSMV par GNA contient la description complète de la dynamique [1]. Si 2^{100} états sont possibles alors le fichier doit contenir aux moins 2^{100} instructions ce qui rend la vérification impossible.

5.3.3 Sortie

Pour chaque paramétrage générique κ tel que $\mathcal{G}' \subseteq \mathcal{G}(\kappa \circ \omega) \subseteq \mathcal{G}$ et définissant une dynamique qui vérifie la formule de CTL, l'utilisateur peut disposer du graphe de transitions asynchrone $\text{GTA}(\kappa \circ \omega)$ (qui est calculé par SMBioNet après la vérification par model checking), et du graphe d'interactions minimal $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$ permettant d'obtenir cette dynamique. Dans l'annexe B, un exemple de fichier d'entrée, de fichier transmis à NuSMV, et de fichier de sortie est donné.

5.4 Exemple : contrôle de l'immunité chez le phage λ

Les mécanismes de régulation de la réplication du virus λ , qui est un bactériophage tempéré, sont sans doutes les mieux connus à l'heure actuelle. Une synthèse des données disponibles sur ces mécanismes est donnée dans [50]. C'est d'ailleurs en étudiant le réseau contrôlant la réplication du phage λ que René Thomas mit au point son approche logique [72, 84, 79, 74, 73]. Dans cette section, on reprend un modèle du contrôle de l'immunité chez le phage lambda proposé par Denis Thieffry et René Thomas [71]. En partant du même réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$,

⁴avec un processeur à 1,7Ghz et 256Mo de mémoire vive.

⁵«Genetic Network Analyser».

nous montrons qu'il est possible de sélectionner automatiquement un ensemble de dynamiques satisfaisant les critères de validation utilisés par Thieffry et Thomas.

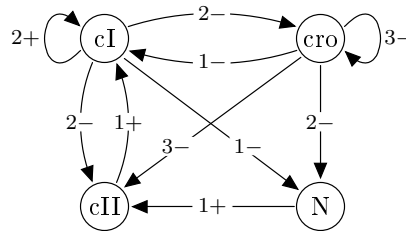
5.4.1 Brève introduction biologique

Lorsque qu'un phage λ , ou plus généralement un phage tempéré, infecte une bactérie, deux mécanismes de réplication sont possibles. Le premier est le cycle lytique et le second le cycle lysogénique (voir figure 5.2). Le cycle lytique aboutit à la mort de la cellule hôte et à la libération des phages fabriqués à l'intérieur de celle-ci. Chacun des phages peut alors infecter une cellule saine, de sorte que quelques cycles lytiques pourraient en principe suffire à détruire toute une population en quelques heures. La destruction de toutes les bactéries, dont les virus sont dépendants, n'a pas lieu car certains virus, au lieu de détruire leurs cellules hôtes, coexistent avec elles en les protégeant : c'est ce qu'on appelle la lysogénéisation. L'ADN viral s'introduit dans le chromosome bactérien et exprime un répresseur, la protéine cI dans le cas du phage λ , qui bloque l'expression de tous les autres gènes viraux (et par conséquent, bloque le déroulement du cycle lytique). Comme le génome viral est répliqué en même temps de le génome bactérien à chaque division cellulaire, et comme l'expression du répresseur immunise la bactérie envers d'autres infections par le même virus, cette situation est profitable aux deux espèces : on parle de symbiose. Lorsque l'ADN viral quitte le génome bactérien cette symbiose s'interrompt : de nouveaux virus sont produits et la cellule bactérienne est détruite. C'est habituellement un facteur environnemental, tel qu'une irradiation ou la présence de certaines substances chimiques, qui est à l'origine de la reprise du cycle lytique.

5.4.2 Graphe d'interactions à seuils

Le «choix» entre le cycle lytique et lysogénique est très similaire au phénomène de différenciation, en ce sens qu'un virus, infectant des cellules apparemment identiques, peut se comporter de deux manières totalement différentes. Ce choix dépend notamment de l'expression du gène cI, indispensable à l'établissement de l'immunité.

Les régulateurs principaux de cI sont cI lui-même et trois autres protéines virales : cro, cII et N. La dynamique qualitative du système de régulation formé par ces quatre entités a été modélisée par Denis Thieffry et René Thomas [71] en utilisant comme point de départ le réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ où \mathcal{G} est donné par la figure suivante :



et où \mathbb{X} est défini par :

$$\mathbb{X} = \mathbb{X}_{cI} \times \mathbb{X}_{cro} \times \mathbb{X}_{cII} \times \mathbb{X}_N \quad \text{avec} \quad \begin{cases} \mathbb{X}_{cI} = \{0, 1, 2\} \\ \mathbb{X}_{cro} = \{0, 1, 2, 3\} \\ \mathbb{X}_{cII} = \{0, 1\} \\ \mathbb{X}_N = \{0, 1\} \end{cases}$$

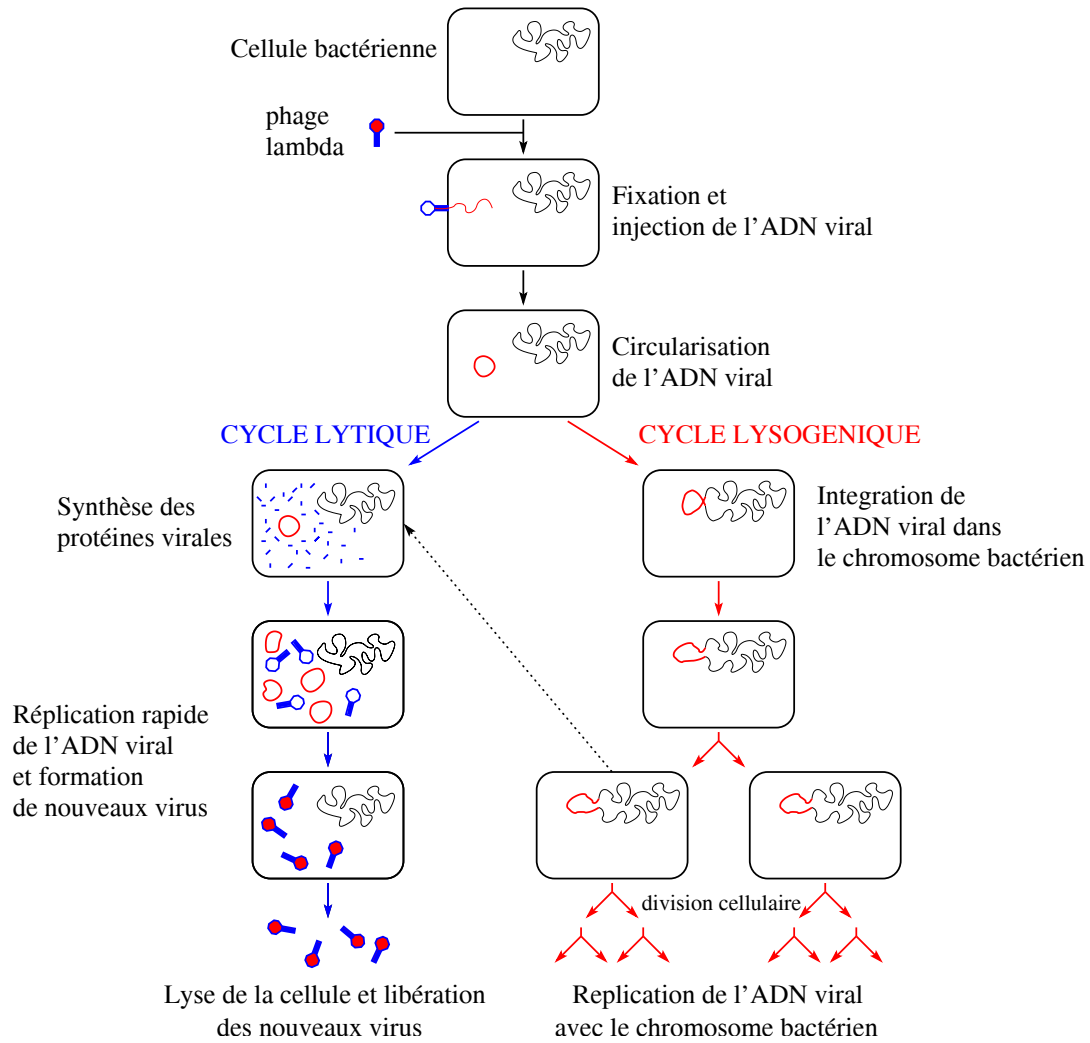


FIG. 5.2 – Cycles de répllication lytique et lysogénique du phage λ .

La structure du réseau est relativement complexe. Par exemple, la protéine cI, dont le rôle est capital, appartient à 2 circuits négatifs et 4 circuits positifs. Dès lors, il est très difficile de se faire une idée sur la façon dont le système évolue.

5.4.3 Formule temporelle

Pour modéliser la dynamique du réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ nous allons utiliser l'approche exhaustive par model checking. Nous allons traduire en CTL les connaissances principales concernant le comportement du système qui ont été utilisées par Thierry et Thomas pour élaborer leur modèle.

Lorsque l'ADN viral est injecté dans une cellule saine, les protéines virales n'existent pas encore. On supposera donc que $(0, 0, 0, 0)$ est l'état initial. En CTL, cet état est caractérisé par la formule *init* suivant :

$$init : \quad (\mathbf{x}_{cI} = 0 \wedge \mathbf{x}_{cro} = 0 \wedge \mathbf{x}_{cII} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0)$$

On interprète ensuite le «choix» entre la réponse lytique et lysogénique, que l'on considère irréversible sans changement des conditions environnementales, par la présence de deux «attracteurs» atteignables depuis l'état initial.

La réponse lytique est caractérisée par une forte concentration en cro, l'inhibiteur principal de cI, et par une absence des protéines cI, cII et N. Plus précisément, comme le suggère la boucle négative sur cro de seuil 3, nous allons supposer que cro oscille de façon stable entre le niveau 2 et 3 lors de la réponse lytique. Ainsi, cette réponse sera représentée par un cycle stable passant par les états $(0, 2, 0, 0)$ et $(0, 3, 0, 0)$. En CTL, la présence de ce cycle stable s'exprime par la formule *att_lytique* suivante :

$$\begin{aligned} lytique^- : & \quad (\mathbf{x}_{cI} = 0 \wedge \mathbf{x}_{cro} = 2 \wedge \mathbf{x}_{cII} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0) \\ lytique^+ : & \quad (\mathbf{x}_{cI} = 0 \wedge \mathbf{x}_{cro} = 3 \wedge \mathbf{x}_{cII} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0) \\ att_lytique : & \quad (lytique^- \Rightarrow \mathbf{AX}(lytique^+)) \wedge (lytique^+ \Rightarrow \mathbf{AX}(lytique^-)) \end{aligned}$$

La réponse lysogénique est caractérisée par une forte concentration en cI et par une absence des autres protéines. Nous allons donc supposer que l'attracteur correspondant à cette réponse est l'état stable $(2, 0, 0, 0)$. En CTL, la stabilité de cet état s'exprime par la formule *att_lyso* suivante :

$$\begin{aligned} lyso : & \quad (\mathbf{x}_{cI} = 2 \wedge \mathbf{x}_{cro} = 0 \wedge \mathbf{x}_{cII} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0) \\ att_lyso : & \quad lyso \Rightarrow \mathbf{AX}(lyso) \end{aligned}$$

Enfin, il faut préciser que les deux «attracteurs» sont atteignables depuis l'état initial avec la formule *choix* suivante :

$$\begin{aligned} lytique : & \quad lytique^- \vee lytique^+ \\ choix : & \quad init \Rightarrow (\mathbf{EF}(lytique) \wedge \mathbf{EF}(lyso)). \end{aligned}$$

En résumé, nous allons nous intéresser aux dynamiques associées au réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ vérifiant la formule *obs* suivante :

$$obs : \quad choix \wedge att_lytique \wedge att_lyso$$

Remarque 36 La formule att_lyso est vérifiée par une dynamique $GTA(\kappa \circ \omega)$ associée au réseau si et seulement si $x = (2, 0, 0, 0)$ est stable *i.e.* si et seulement si :

$$\begin{cases} \kappa_{cI}(\omega_{cI}(x)) = \kappa_{cI}(\{cI\}) = 2 \\ \kappa_{cro}(\omega_{cro}(x)) = \kappa_{cro}(\{cI\}) = 0 \\ \kappa_{cII}(\omega_{cII}(x)) = \kappa_{cII}(\{cI\}) = 0 \\ \kappa_N(\omega_N(x)) = \kappa_N(\{cI\}) = 0 \end{cases}$$

(Le seuil des entrées effectives n'est pas précisé puisqu'il existe au plus une interaction d'un sommet à un autre dans le graphe \mathcal{G} .) Il suffit donc de fixer la valeur de 4 paramètres pour n'obtenir que des dynamiques vérifiant att_lyso . D'une part, ceci diminue grandement le nombre de paramétrages à générer et d'autre part, la vérification de att_lyso par model checking devient inutile. De même, la formule $att_lytique$ est vérifiée par une dynamique $GTA(\kappa \circ \omega)$ associée au réseau si et seulement s'il existe un cycle stable passant par $x = (0, 2, 0, 0)$ et $y = (0, 3, 0, 0)$ *i.e.* si et seulement si :

$$\begin{cases} \kappa_{cI}(\omega_{cI}(x)) = \kappa_{cI}(\{cro\}) = 0 \\ \kappa_{cro}(\omega_{cro}(x)) = \kappa_{cro}(\emptyset) = 3 \\ \kappa_{cII}(\omega_{cII}(x)) = \kappa_{cII}(\emptyset) = 0 \\ \kappa_N(\omega_N(x)) = \kappa_N(\{cro\}) = 0 \end{cases} \quad \text{et} \quad \begin{cases} \kappa_{cI}(\omega_{cI}(y)) = \kappa_{cI}(\{cro\}) = 0 \\ \kappa_{cro}(\omega_{cro}(y)) = \kappa_{cro}(\{cro\}) \leq 2 \\ \kappa_{cII}(\omega_{cII}(y)) = \kappa_{cII}(\{cro\}) = 0 \\ \kappa_N(\omega_N(y)) = \kappa_N(\{cro\}) = 0 \end{cases}$$

Les valeurs possibles pour $\kappa_{cro}(\{cro\})$ dans l'ensemble minimal de paramétrages génériques associé au réseau sont 2 et 3. Il suffit donc de fixer la valeur de 6 paramètres pour n'obtenir que des dynamiques vérifiant $att_lytique$. Il y a donc 10 paramètres à fixer pour que toutes les dynamiques vérifient $att_lytique \wedge att_lyso$. Cependant, pour emprunter cette démarche, il faut être familier avec les notions de fonction à seuils et de paramètre logique. Ces notions ne sont pas nécessaires avec l'approche utilisant la logique temporelle et le model checking. Notre but étant de mettre en évidence la convivialité de cette approche, aucun paramètre ne sera fixé.

5.4.4 Paramétrages sélectionnés

Dans un premier temps, nous allons sélectionner l'ensemble des dynamiques $GTA(\kappa \circ \omega)$ associées aux réseaux qui vérifient obs et qui reflètent toutes les interactions du réseau (*i.e.* telles que $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega) = \mathcal{G}$). Sous cette hypothèse, en transmettant $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et la formule obs à SMBioNet :

1. plus de 339 millions de paramétrages génériques κ sont énumérés,
2. 151200 paramétrages définissent une dynamique associée au réseau,
3. 3600 paramétrages définissent une dynamique qui reflète la totalité du réseau,
4. et parmi les 3600 dynamiques testées, 38 vérifient la formule obs .

Cette sélection prend 6 minutes et 35 secondes ⁶.

La table 5.1 donne les valeurs prises par les paramètres dans l'ensemble des 38 paramétrages génériques retournés. Parmi les 24 paramètres associés au réseau, 18 ont une valeur constante et sont donc entièrement déterminés par la confrontation avec la formule obs . Précisément, 10 paramètres sont fixés par la formule $att_lytique \wedge att_lyso$ (cf. remarque 36) et les 8

⁶avec un processeur à 1,7Ghz et 256Mo de mémoire vive.

$\kappa_{cI}(\emptyset)$	= 0, 1 ou 2		
$\kappa_{cI}(\{cI\})$	= [2]		
$\kappa_{cI}(\{cro\})$	= [0]	$\kappa_{cro}(\emptyset)$	= [3]
$\kappa_{cI}(\{cII\})$	= [[2]]	$\kappa_{cro}(\{cI\})$	= [0]
$\kappa_{cI}(\{cI, cro\})$	= (0), 1 ou 2	$\kappa_{cro}(\{cro\})$	= (0), (1) ou [2]
$\kappa_{cI}(\{cI, cII\})$	= [[2]]	$\kappa_{cro}(\{cI, cro\})$	= (0), (1) ou [[2]]
$\kappa_{cI}(\{cro, cII\})$	= 0, 1 ou 2		
$\kappa_{cI}(\{cI, cro, cII\})$	= (0), 1 ou 2		
$\kappa_{cII}(\emptyset)$	= [0]		
$\kappa_{cII}(\{cI\})$	= [0]		
$\kappa_{cII}(\{cro\})$	= [0]	$\kappa_N(\emptyset)$	= [[1]]
$\kappa_{cII}(\{N\})$	= [[1]]	$\kappa_N(\{cI\})$	= [0]
$\kappa_{cII}(\{cI, cro\})$	= [[0]]	$\kappa_N(\{cro\})$	= [0]
$\kappa_{cII}(\{cI, N\})$	= 0 ou 1	$\kappa_N(\{cI, cro\})$	= [[0]]
$\kappa_{cII}(\{cro, N\})$	= 0 ou 1		
$\kappa_{cII}(\{cI, cro, N\})$	= [[0]]		

TAB. 5.1 – Valeurs prises par les paramètres dans l'ensemble des 38 paramétrages génériques sélectionnés. Les valeurs entre crochets simples sont déterminées par la formule *att_lytique* \wedge *att_lyso*. Les valeurs entre crochets doubles sont déterminées par la formule *choix*. Les valeurs avec une typographie épaisse sont celles du paramétrage proposé par Thieffry et Thomas. Enfin, les valeurs entre parenthèses sont celles qui n'appartiennent pas au domaine de variation du paramètre correspondant dans l'ensemble minimal de paramétrages génériques. Par exemple, dans le paramétrage de Thieffry et Thomas on a $\kappa_{cro}(\{cI, cro\}) = 0$ mais on peut obtenir la même dynamique avec $\kappa_{cro}(\{cI, cro\}) = 1$ ou $\kappa_{cro}(\{cI, cro\}) = 2$.

autres sont fixés par la formule *choix*. On remarquera que la sélection suivant la formule *obs* permet de fixer la valeur de tous les paramètres associés à *cro* et *N*. Remarquons également que pour chaque paramètre, la valeur proposée par Thieffry et Thomas est retrouvée. Cependant, le paramétrage de Thieffry et Thomas, que l'on notera κ^* , définit une dynamique qui n'appartient pas à l'ensemble des dynamiques sélectionnées. En effet, l'interaction de *cI* sur lui-même n'est pas présente dans $\mathcal{G}(\kappa^* \circ \omega)$:

$$\begin{aligned}
\kappa_{cI}^*(\emptyset) &= \kappa_{cI}^*(\{cI\}) &= 2 \\
\kappa_{cI}^*(\{cro\}) &= \kappa_{cI}^*(\{cI, cro\}) &= 0 \\
\kappa_{cI}^*(\{cII\}) &= \kappa_{cI}^*(\{cI, cII\}) &= 2 \\
\kappa_{cI}^*(\{cro, cII\}) &= \kappa_{cI}^*(\{cI, cro, cII\}) &= 2
\end{aligned}$$

Nous reviendrons sur les dynamiques que l'on peut obtenir avec une partie de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ à la fin de cette section.

Chemins

La figure 5.3 donne l'ensemble des chemins partant de l'état $(0, 0, 0, 0)$ qui peuvent être déduits des 18 paramètres fixés. Ces chemins sont donc présents dans les 38 dynamiques sélectionnées ainsi quand dans la dynamique proposée par Thieffry et Thomas. Les chemins menant à l'état lysogénique ou aux états lytiques, mis en évidence par Thieffry et Thomas du fait de

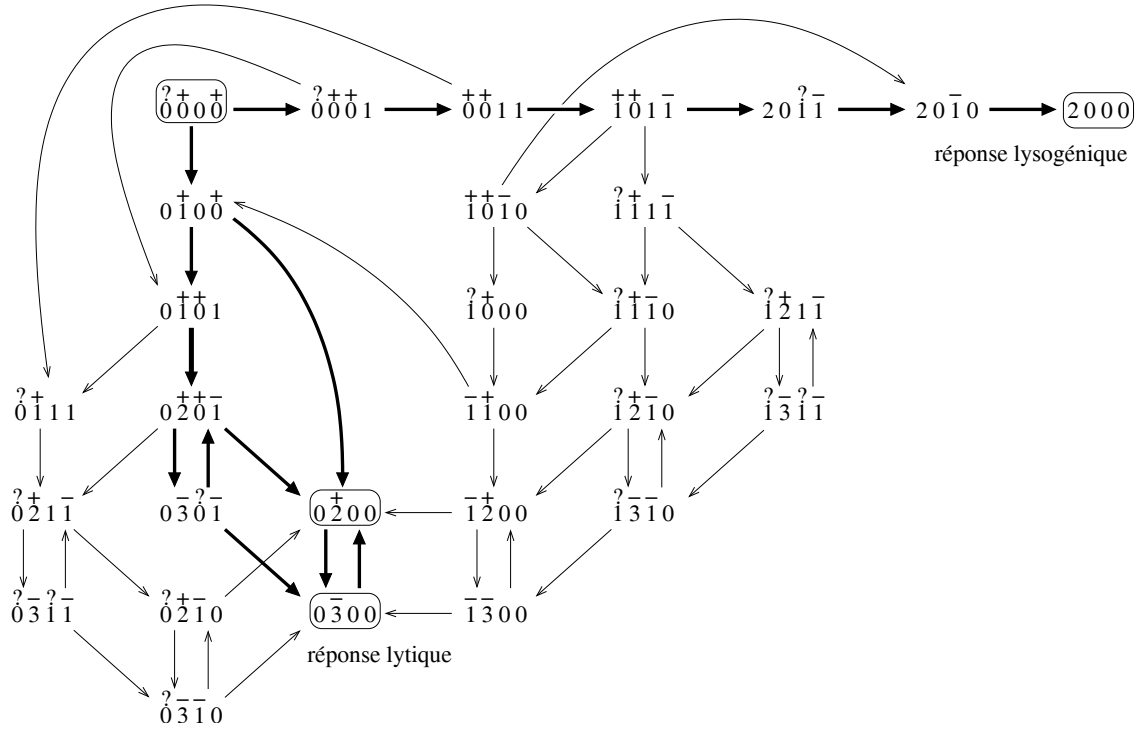


FIG. 5.3 – Ensemble des chemins partant de l'état $(0,0,0,0)$ communs aux 38 dynamiques sélectionnées. Ces chemins sont également présents dans la dynamique proposée par Thieffry et Thomas. Les chemins composés des flèches épaisses sont les chemins « biologiquement réalistes » présentés par Thieffry et Thomas.

leur réalisme, sont présents dans les 38 dynamiques. Bien entendu, les deux « attracteurs » attendus sont aussi présents. Il est plus étonnant de constater que malgré la présence de 4 circuits positifs dans le graphe \mathcal{G} , toutes les dynamiques sélectionnées ne contiennent que ces deux « attracteurs ». En effet, la formule

$$EF(\text{lytique} \vee \text{lyso})$$

est vérifiée par les 38 dynamiques ^{7,8}. Cette formule est également vérifiée par la dynamique proposée par Thieffry et Thomas.

Mutants

Afin d'éprouver leur modèle, Thieffry et Thomas ont « simulé » la présence de mutations « *knockout* » sur certains gènes et confronté les résultats obtenus avec des résultats expérimentaux déjà publiés. La concordance entre les prédictions théoriques réalisées avec leur modèle et les observations expérimentales est qualitativement très bonne [71].

⁷Cette vérification est réalisée par SMBioNet à partir du fichier de sortie contenant les 38 paramétrages sélectionnés (il n'est pas nécessaire d'énumérer de nouveau les 339 millions de paramétrages génériques).

⁸Si la formule est fautive alors il existe un état à partir duquel il n'est pas possible d'atteindre un des états lytiques ou l'état lysogénique. Comme depuis tout état il existe un chemin menant à un attracteur, cela veut dire qu'il existe un troisième attracteur.

mutations	composantes fortement connexes stables
cI^-	$\{(0, 2, 0, 0), (0, 3, 0, 0)\}$
cro^-	$\{(2, 0, 0, 0)\}$
cII^-	$\{(2, 0, 0, 0)\}$ et $\{(0, 2, 0, 0), (0, 3, 0, 0)\}$
N^-	$\{(2, 0, 0, 0)\}$ et $\{(0, 2, 0, 0), (0, 3, 0, 0)\}$
cII^-N^-	$\{(2, 0, 0, 0)\}$ et $\{(0, 2, 0, 0), (0, 3, 0, 0)\}$
cro^-N^-	$\{(2, 0, 0, 0)\}$
cro^-cII^-	$\{(2, 0, 0, 0)\}$
$cro^-cII^-N^-$	$\{(2, 0, 0, 0)\}$

TAB. 5.2 – Composantes fortement connexes stables dans les dynamiques obtenues, à partir du modèle de Thieffry et Thomas, en reproduisant certaines mutations [71].

La dynamique du système lorsque certains gènes sont mutés est modélisée par la dynamique décrite à l'intérieur du plan où le niveau de concentration des protéines synthétisées par les gènes mutés est nul. Suivant cette hypothèse, il est possible de prédire les «attracteurs» vers lesquels le système peut évoluer lorsque certains gènes sont mutés.

Les résultats obtenus par Thieffry et Thomas avec leur modèle sont donnés dans la table 5.2. Pour chaque mutation, les «attracteurs» présents correspondent au cycle stable $\rho = [(0, 2, 0, 0), (0, 3, 0, 0)]$ ou à l'état stable $\xi = (2, 0, 0, 0)$ (ce qui n'est pas évident *a priori*). De plus, les attracteurs présents sont toujours atteignables depuis l'état initial $(0, 0, 0, 0)$. Ceci permet d'interpréter la table 5.2 comme suit :

1. pour le mutant cI^- , seule la réponse lytique est possible ;
2. pour les mutants cro^- , cro^-N^- , cro^-cI^- et $cro^-cI^-N^-$, seule la réponse lysogénique est possible ;
3. pour les mutants cII^- , N^- et cI^-N^- , les deux réponses sont possibles.

Toujours en utilisant la logique temporelle, nous allons vérifier si les dynamiques sélectionnées permettent de faire les mêmes prédictions.

Pour le mutant cI^- , d'après le modèle de Thieffry et Thomas, l'unique «attracteur» est le cycle stable ρ . Comme ce cycle stable est présent dans les 38 dynamiques et qu'il est contenu dans le plan $x_{cI} = 0$, ρ est un cycle stable dans les 38 dynamiques cI^- . Comme les 38 dynamiques vérifient la formule

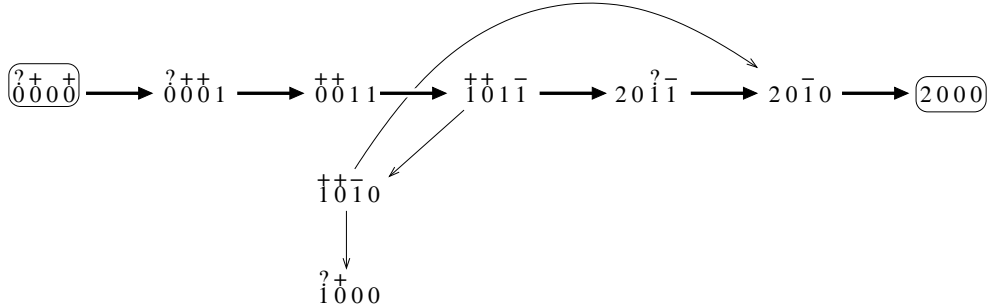
$$(x_{cI} = 0) \Rightarrow E[(x_{cI} = 0)U(\textit{lytique})]$$

on en déduit que ρ est l'unique «attracteur» dans les 38 dynamiques cI^- . En effet, lorsque l'état du système est dans le plan $x_{cI} = 0$, il existe toujours un chemin permettant d'atteindre le cycle stable ρ sans quitter le plan. En particulier, dans les 38 dynamiques cI^- , il existe un chemin de l'état initial au cycle ρ .

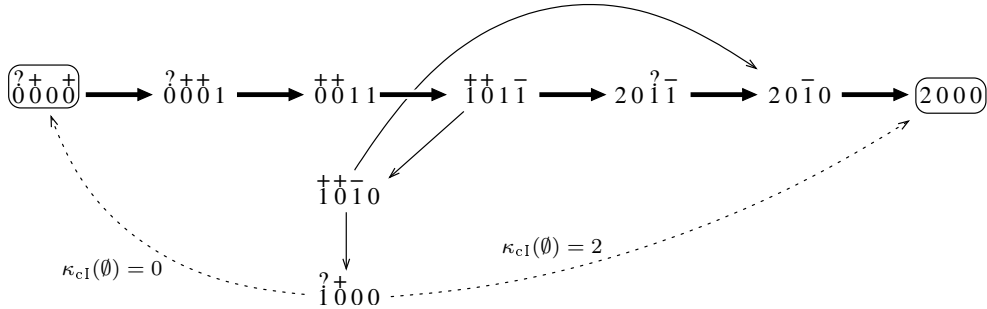
Pour le mutant cro^- , l'unique «attracteur» attendu est l'état stable $\xi = (2, 0, 0, 0)$. Comme ξ appartient au plan $x_{cro} = 0$, et comme ξ est stable dans 38 dynamiques, ξ est un état stable dans les 38 dynamiques cro^- . Pour vérifier qu'il n'existe pas d'autre attracteur, il suffit de tester la formule

$$(x_{cro} = 0) \Rightarrow E[(x_{cro} = 0)U(\textit{lyso})]$$

sur les 38 dynamiques. Seules 22 dynamiques vérifient cette formule. On les obtient à partir des paramétrages pour lesquels $\kappa_{cI}(\emptyset) = 0$ ou $\kappa_{cI}(\emptyset) = 2$. Ceci peut se voir avec la figure 5.3. D'après cette figure, les chemins communs aux 38 dynamiques partant de l'état initial et contenus dans le plan $x_{cro} = 0$ sont les suivants :



A l'état $\xi' = (1, 0, 0, 0)$, le niveau cible de cI est donné par le paramètre $\kappa_{cI}(\emptyset)$. Dans l'ensemble des paramétrages sélectionnés, ce paramètre peut prendre les valeurs 0, 1 et 2 (cf. table 5.1). Comme $\xi'_{cI} = 1$, l'état ξ' est un état stable de toutes les dynamiques cro^- obtenues à partir d'un paramétrage où $\kappa_{cI}(\emptyset) = 1$. Pour ces dynamiques, la formule précédente n'est donc pas vérifiée. Notons que pour toutes les dynamiques obtenues à partir des paramétrages où $\kappa_{cI}(\emptyset) \neq 1$, il existe bien un chemin de ξ' à $\xi = (2, 0, 0, 0)$ ne passant que par des états du plan $x_{cro} = 0$:



Également, notons que dans le paramétrage de Thieffry et Thomas on a $\kappa_{cI}(\emptyset) = 2$.

Suivant le même principe, pour vérifier si ξ est l'unique état stable dans les 38 dynamiques cro^-N^- , cro^-cI^- et $cro^-cI^-N^-$, il suffit de tester les formules suivantes :

$$\begin{aligned} cro^-N^- : & \quad (\mathbf{x}_{cro} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0) \Rightarrow \mathbf{E}[(\mathbf{x}_{cro} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0)\mathbf{U}(lyso)] \\ cro^-cI^- : & \quad (\mathbf{x}_{cro} = 0 \wedge \mathbf{x}_{cI} = 0) \Rightarrow \mathbf{E}[(\mathbf{x}_{cro} = 0 \wedge \mathbf{x}_{cI} = 0)\mathbf{U}(lyso)] \\ cro^-cI^-N^- : & \quad (\mathbf{x}_{cro} = 0 \wedge \mathbf{x}_{cI} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0) \Rightarrow \mathbf{E}[(\mathbf{x}_{cro} = 0 \wedge \mathbf{x}_{cI} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0)\mathbf{U}(lyso)] \end{aligned}$$

Il s'avère que parmi les 38 dynamiques, 8 vérifient les trois formules alors que les 30 autres ne vérifient aucune des trois formules. Les 8 dynamiques sont obtenues à partir des 8 paramétrages tels que $\kappa_{cI}(\emptyset) = 2$. Notons que $(0, 0, 0, 0) \rightarrow (1, 0, 0, 0) \rightarrow (2, 0, 0, 0)$ est un chemin (contenu dans le plan $x_{cro} = x_{cI} = x_N = 0$) si et seulement si $\kappa_{cI}(\emptyset) = 2$.

Intéressons nous finalement aux mutants cII^- , N^- et cII^-N^- pour lesquels les deux «attracteurs» attendus sont le cycle stable ρ et l'état stable ξ . Pour vérifier si ξ et ρ sont les

seuls «attracteurs» présents dans les 38 dynamiques cII^- , N^- et cII^-N^- , il suffit de tester les formules :

$$\begin{aligned} cII^- &: & (\mathbf{x}_{cII} = 0) &\Rightarrow \mathbf{E}[(\mathbf{x}_{cII} = 0)\mathbf{U}(\textit{lytique} \vee \textit{lyso})] \\ N^- &: & (\mathbf{x}_N = 0) &\Rightarrow \mathbf{E}[(\mathbf{x}_N = 0)\mathbf{U}(\textit{lytique} \vee \textit{lyso})] \\ cII^-N^- &: & (\mathbf{x}_{cII} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0) &\Rightarrow \mathbf{E}[(\mathbf{x}_{cII} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0)\mathbf{U}(\textit{lytique} \vee \textit{lyso})] \end{aligned}$$

Celles-ci sont vérifiées par les 38 dynamiques. Cependant, il faut aussi vérifier que ρ et ξ sont atteignables depuis l'état initial avec les formules suivantes :

$$\begin{aligned} cII^- &: \quad \textit{init} \Rightarrow (\mathbf{E}[(\mathbf{x}_{cII} = 0)\mathbf{U}(\textit{lytique})] \wedge \mathbf{E}[(\mathbf{x}_{cII} = 0)\mathbf{U}(\textit{lyso})]) \\ N^- &: \quad \textit{init} \Rightarrow (\mathbf{E}[(\mathbf{x}_N = 0)\mathbf{U}(\textit{lytique})] \wedge \mathbf{E}[(\mathbf{x}_N = 0)\mathbf{U}(\textit{lyso})]) \\ cII^-N^- &: \quad \textit{init} \Rightarrow (\mathbf{E}[(\mathbf{x}_{cII} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0)\mathbf{U}(\textit{lytique})] \wedge \mathbf{E}[(\mathbf{x}_{cII} = 0 \wedge \mathbf{x}_N = 0)\mathbf{U}(\textit{lyso})]) \end{aligned}$$

De nouveau, les 8 dynamiques issues des paramétrages où $\kappa_{cI}(\emptyset) = 2$ sont les seules qui vérifient les trois formules.

On en déduit qu'à partir de ces 8 dynamiques, on obtient, pour toutes les combinaisons de mutations considérées, les mêmes prédictions que celles obtenues à partir de la dynamique proposée par Thieffry et Thomas.

5.4.5 Modèle minimal

Le modèle de Thieffry et Thomas a été élaboré en traduisant certaines connaissances biologiques en termes de contraintes sur les paramètres, en utilisant certaines hypothèses, et, en utilisant des contraintes permettant au circuit négatif sur *cro* et au circuit positif de longueur 2 passant par *cI* et *cro* d'être «fonctionnel» (cf. [71, 83] et section 4.4).

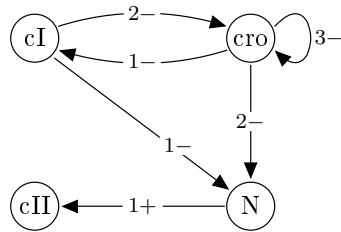
Ici, en utilisant uniquement la logique temporelle, nous avons sélectionné 8 dynamiques contenant les chemins «biologiquement réalistes» du modèle de Thieffry et Thomas (cf. figure 5.3), et permettant de faire les mêmes prédictions sur le comportement des mutants. D'autre part, ces 8 dynamiques reflètent la totalité des interactions du réseau $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$.

Dans le modèle de Thieffry et Thomas les interactions ne jouent pas toutes un rôle. Ceci nous amène à nous demander qu'elles sont les interactions indispensables pour obtenir une dynamique vérifiant l'ensemble des spécifications. Pour répondre à cette question, il suffit de transmettre à SMBioNet le triplet $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ et la formule *spec* correspondant à la conjonction :

1. de la formule *obs*,
2. de la formule $\mathbf{EF}(\textit{lytique} \vee \textit{lyso})$,
3. des 11 formules caractérisant le comportement des mutants,
4. et de la formule *path* exprimant la présence des chemins «biologiquement réalistes» mis en évidence dans la figure 5.3.

Alors, parmi les 151 200 dynamiques associées à $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$, 40 vérifient la formule *spec*. Bien évidemment, dans ces 40 dynamiques, on retrouve celle proposée par Thieffry et Thomas ainsi que les 8 dynamiques précédemment sélectionnées.

Le graphe d'interactions à seuils \mathcal{G}' ci-dessous est, pour chaque dynamique $\text{GTA}(\kappa \circ \omega)$ parmi les 40 sélectionnées, un graphe partiel de $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega)$:



De plus, il existe une dynamique $\text{GTA}(\kappa \circ \omega)$ telle que $\mathcal{G}(\kappa \circ \omega) = \mathcal{G}'$. Ainsi, $(\mathcal{G}', \mathbb{X})$ est la plus petite partie de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ permettant d'obtenir une dynamique vérifiant *spec*. On en déduit que parmi les sept circuits initialement présents dans \mathcal{G} , seuls deux circuits sont nécessaires pour obtenir une dynamique vérifiant *spec*. Bien entendu, le circuit positif passant par cI et cro permet d'obtenir les attracteurs correspondant aux réponses lytique et lysogénique, et le circuit négatif sur cro permet l'oscillation de cro durant la réponse lytique.

Il est également remarquable que seulement une dynamique $\text{GTA}(\kappa \circ \omega)$ parmi les 40 sélectionnées soit telle que $\text{GTA}(\kappa \circ \omega) = \mathcal{G}'$. Autrement dit, il existe une unique dynamique associée à $(\mathcal{G}', \mathbb{X})$ vérifiant *spec* (dans l'ensemble des 1620 dynamiques possibles pour $(\mathcal{G}', \mathbb{X})$). Pour obtenir cette dynamique, il faut et il suffit que les paramètres associés à $(\mathcal{G}', \mathbb{X})$ vérifient les contraintes suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \kappa_{cI}(\emptyset) = 2 \\ \kappa_{cI}(\{cro\}) = 0 \end{array} \right. \left\{ \begin{array}{l} \kappa_{cro}(\emptyset) = 3 \\ \kappa_{cro}(\{cI\}) = 0 \\ \kappa_{cro}(\{cro\}) \leq 2 \\ \kappa_{cro}(\{cI, cro\}) \leq 2 \end{array} \right. \left\{ \begin{array}{l} \kappa_{cII}(\emptyset) = 0 \\ \kappa_{cII}(\{N\}) = 1 \end{array} \right. \left\{ \begin{array}{l} \kappa_N(\emptyset) = 1 \\ \kappa_N(\{cI\}) = 0 \\ \kappa_N(\{cro\}) = 0 \\ \kappa_N(\{cI, cro\}) = 0 \end{array} \right.$$

Notons que le nombre de paramètres est, dans ce cas, deux fois moins important.

Troisième partie

Conclusion et annexes

Chapitre 6

Conclusion

Dans la première partie de cette thèse, nous avons introduit un modèle discret général pour les réseaux de régulation génétique. L'ensemble \mathbb{X} des états possibles d'un réseau regroupant n gènes est représenté par le produit de n intervalles finis d'entiers, et la dynamique du réseau est décrite par le graphe de transitions asynchrone d'une application f de \mathbb{X} dans lui-même (section 2.1). Afin de définir le graphe d'interactions du réseau à partir de sa dynamique, nous avons ensuite introduit une dérivée (ou Jacobienne) discrète non usuelle ∂f ne dépendant que de la dynamique asynchrone de f (section 2.2). Alors, en représentant chaque Jacobienne de f sous la forme d'un graphe d'interactions local, nous avons pu définir de façon naturelle le graphe d'interactions (global) du réseau comme la superposition de tous les graphes locaux. Jusqu'alors, ce modèle discret, basé sur la notion de dérivée, n'avait été proposé que dans le cas booléen [53].

Nous avons ensuite étudié le lien entre les graphes d'interactions locaux et les propriétés dynamiques d'un réseau modélisé par f . Le premier résultat obtenu, le lemme du plus court chemin, donne une condition suffisante pour la présence, dans la dynamique asynchrone de f , d'un plus court chemin entre deux états donnés (cette condition porte, entre autre, sur l'absence de circuit positif dans les graphes d'interactions évalués «entres» ces deux états) (section 3.3). Ce lemme nous a été fort utile. D'une part, il nous a permis de démontrer une version discrète de la première conjecture de Thomas. Le résultat est le suivant : la présence d'un circuit positif un au moins un graphe d'interactions local de f est une condition nécessaire pour que la dynamique asynchrone de f contiennent plusieurs attracteurs, et en particulier, pour que f admette plusieurs points fixes (section 3.4). D'autre part, le lemme du plus court chemin nous a permis de généraliser au cas discret un théorème de point fixe récemment démontré par Shih et Dong dans le cas booléen [61] (et présenté par ces auteurs comme l'analogue booléen de la conjecture Jacobienne) : l'absence de circuit dans tous les graphes locaux de f est une condition suffisante pour que f admette un point fixe unique (section 3.5). Nous avons enfin prouvé une version discrète de la seconde conjecture de Thomas : la présence d'un circuit négatif dans le graphe d'interactions global de f est une condition nécessaire pour la présence de cycles stables dans la dynamique asynchrone de f (section 3.6). En établissant des versions discrètes de trois conjectures récemment démontrées dans le cas booléen [53, 61], nous avons ainsi mis en évidence que la dérivée discrète non usuel que nous avons introduite est particulièrement bien adaptée à la formulation et à l'étude des propriétés dynamiques d'un réseau modélisé par f .

Dans la seconde partie de cette thèse, nous avons proposé une formalisation générale de la méthode de Thomas (section 4.1). Celle-ci consiste à associer à un graphe d'interactions donné un ensemble de paramètres modélisant les forces d'interactions et permettant de définir un ensemble fini d'applications discrètes f . Ces applications décrivent les dynamiques asynchrones possibles pour le graphe d'interactions considéré. La dérivée discrète non usuelle, utilisée pour établir les résultats théoriques évoqués plus haut, c'est avérée être tout à fait cohérente avec la méthode de Thomas. En effet, nous avons démontré qu'une dynamique asynchrone donnée peut être obtenue avec un graphe d'interactions \mathcal{G} pour certaines valeurs de paramètres si et seulement si le graphe d'interactions que l'on infère avec la dérivée non usuel à partir de cette dynamique est un graphe partiel de \mathcal{G} (section 4.2). Nous avons alors pu interpréter les versions discrètes des conjectures de Thomas dans le langage de la méthode de Thomas (section 4.3), et obtenir certains résultats concernant les contraintes pour la fonctionnalité d'un circuit (ces contraintes ont été introduites par Snoussi et Thomas [66] et portent sur la valeur des paramètres associés aux interactions d'un circuit). Principalement, nous avons prouvé qu'il est nécessaire d'appliquer une partie des contraintes de fonctionnalité sur un circuit positif pour obtenir une dynamique contenant plusieurs attracteurs (section 4.4).

La notion de paramètre permet de calculer bien plus rapidement l'ensemble des dynamiques associées à un graphe d'interactions donné que la notion de dérivée discrète. Ceci nous a amené à proposer une méthode, implantée dans le logiciel SMBioNet, permettant la sélection automatique de l'ensemble des dynamiques associées à un graphe d'interactions qui ne contredisent pas les observations expérimentales (sections 5.1, 5.2 et 5.3). Nous avons pour cela utilisé des techniques de model checking : les observations expérimentales sont traduites en une formule de CTL qui est efficacement testée sur toutes les dynamiques associées au graphe. Nous avons montré l'intérêt de cette sélection automatique de l'ensemble des dynamiques valides sur un exemple classique extrait de la littérature (section 5.4).

Plusieurs perspectives s'ouvrent à l'issue de ce travail de thèse.

Les résultats concernant la seconde conjecture de Thomas sont relativement faibles et pourraient être approfondis. Seule la présence d'un circuit négatif dans une *union* de graphes d'interactions locaux a pu être démontrée comme étant nécessaire pour la présence d'un cycle stable dans la dynamique asynchrone de f . Bien que les conditions permettant la présence d'un tel cycle soient très fortes, nous n'avons pas pu démontrer qu'elles impliquent la présence d'un circuit négatif dans seulement *un* graphe local. Pourtant, l'absence de contre exemple et les résultats obtenus sur la première conjecture pourraient le laisser supposer. D'autre part, il serait intéressant de rechercher des conditions nécessaires pour la présence d'une composante fortement connexe stable ne se réduisant pas à un point fixe ou à un cycle, car de telles composantes permettent de décrire des comportements oscillatoires aperiodiques. Un moyen d'y parvenir pourrait consister à étudier l'union des graphes locaux évalués à l'intérieur d'une telle composante. Par ailleurs, de nombreux théorèmes de convergence (locale ou globale) vers un point fixe ou un cycle stable ont été démontrés dans le cas booléen (synchrone ou asynchrone) en utilisant la dérivée de François Robert, et notamment par cet auteur [56, 57]. Il serait intéressant de savoir si ces résultats peuvent se généraliser au cas discret grâce à la dérivée que nous avons introduite.

Le prototype de logiciel d'aide à la modélisation que nous avons développé laisse égale-

ment entrevoir plusieurs perspectives. On rappelle que celui-ci prend en argument un réseau d'interactions à seuils, une formule de CTL, et énumère toutes les dynamiques associées au réseau pour ne retourner que celles qui valident la formule. La méthode utilisée pour énumérer les dynamiques est très peu optimisée car, en général, les dynamiques énumérées ne sont pas toutes associées au réseau. La mise aux points d'un algorithme permettant d'énumérer uniquement les dynamiques associées à un réseau est une direction relativement évidente de travail futur. Cependant, comme le nombre de dynamiques associées à un réseau augmente exponentiellement avec la taille de celui-ci, l'énumération des dynamiques ne restera réalisable que pour des réseaux de petite taille. Une alternative à cette énumération pourrait consister à développer des méthodes permettant de déduire l'ensemble des dynamiques qui valident une formule de CTL directement à partir de cette formule. Des résultats récents et prometteurs ont été donnés dans cette direction par Corblin *et al.* [25, 16] en utilisant la programmation logique par contraintes.

Annexe A

Preuve du théorème 4

Soit $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ avec \mathbb{X} un espace fini à n dimensions. Dans toute cette section, ω désignera la fonction à seuils du réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$. Nous voulons montrer que $\text{GTA}(f)$ est une dynamique de $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ c'est à dire, qu'il existe un paramétrage κ de $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ tel que $\text{GTA}(f) = \text{GTA}(\kappa \circ \omega)$. Ceci revient à dire qu'il existe un paramétrage κ de $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ tel que les applications f et $\kappa \circ \omega$ sont équivalentes, ou encore, tel que :

$$\forall x \in \mathbb{X}, \quad \forall i \in \{1, \dots, n\}, \quad f'_i(x) \stackrel{\text{def}}{=} \text{signe}(f_i(x) - x_i) = \text{signe}(\kappa_i(\omega_i(x)) - x_i). \quad (\text{A.1})$$

Ainsi, le problème se décompose : il suffit de montrer que pour chaque $i \in \{1, \dots, n\}$ il existe un paramétrage κ_i de i dans $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ qui vérifie l'égalité ci-dessus.

Soit un quelconque $i \in \{1, \dots, n\}$. On notera K_i l'ensemble des applications $\kappa_i : \omega_i(\mathbb{X}) \rightarrow \mathbb{X}_i$ vérifiant (A.1). Nous commencerons par montrer que K_i est non vide et nous montrerons ensuite qu'il contient un paramétrage de i dans $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$.

A.1 Première étape

Pour montrer que K_i est non vide, il suffit de se donner une quelconque combinaison d'entrées effectives $E \in \omega_i(\mathbb{X})$, de poser

$$\mathbb{E} = \{x / x \in \mathbb{X} \text{ et } \omega_i(x) = E\},$$

et de montrer qu'il existe nécessairement un niveau de concentration $\kappa_i(E) \in \mathbb{X}_i$ tel que :

$$\forall x \in \mathbb{E}, \quad \text{signe}(f_i(x) - x_i) = \text{signe}(\kappa_i(E) - x_i).$$

Cette égalité indique que lorsque l'état x du système est dans \mathbb{E} , et donc lorsque E est l'ensemble des entrées effectives de i , le niveau de i «converge» vers $\kappa_i(E)$: il existe une transition de x à $x^{i \triangleleft +1}$ si et seulement si $x_i < \kappa_i(E)$, et il existe une transition de x à $x^{i \triangleleft -1}$ si et seulement si $x_i > \kappa_i(E)$.

Notons que l'ensemble \mathbb{E} des antécédents de E par ω_i est un pavé de \mathbb{X} . En effet, pour tout $j \in \{1, \dots, n\}$, posons $\mathbb{E}_j = \{x_j / x \in \mathbb{E}\}$. Supposons que le système soit dans un état x de \mathbb{E} qui minimise le niveau de j , c'est à dire tel que $x_j = \min(\mathbb{E}_j)$. Alors, jusqu'à atteindre le seuil s d'une interaction de j sur i , on peut augmenter progressivement le niveau de j sans changer

l'ensemble des entrées effectives de i . Si ce seuil hypothétique s n'est jamais rencontré alors on a $\mathbb{E}_j = \{x_j, x_j + 1, \dots, \max(\mathbb{X}_j)\}$, et si ce seuil s existe, on a $\mathbb{E}_j = \{x_j, x_j + 1, \dots, s - 1\}$. Ainsi, chaque \mathbb{E}_j est un intervalle de \mathbb{X}_j et $\mathbb{E} = \mathbb{E}_1 \times \dots \times \mathbb{E}_n$.

À l'intérieur de \mathbb{E} , l'existence d'une constante $\kappa_i(E)$ vers laquelle le niveau de i évolue découle du fait que *la i ème ligne des Jacobiennes de f évaluées à l'intérieur de \mathbb{E} est nulle*. Plus précisément :

$$\forall x \in \mathbb{X}, \forall j \in \{1, \dots, n\}, \forall \varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x) \text{ tel que } x_j + \varepsilon_j \in \mathbb{E}_j, \quad \partial f_{ij}(x, \varepsilon) = 0. \quad (\text{A.2})$$

En effet, comme $x_j + \varepsilon_j \in \mathbb{E}_j$, $x^{j \triangleleft \varepsilon_j} \in \mathbb{E}$ donc $\omega_i(x) = \omega_i(x^{j \triangleleft \varepsilon_j})$ donc il n'existe pas d'interaction de j à i de seuil $s = \max(x_j, x_j + \varepsilon_j)$ dans $\mathcal{G}(f)$ et d'après la proposition 3, $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = 0$. Ainsi, l'évolution du niveau de i ne dépend pas du niveau des autres entités lorsque le système est dans \mathbb{E} .

Lemme 10 *Pour tout $x, y \in \mathbb{E}$, si $x_i = y_i$ alors $f'_i(x) = f'_i(y)$.*

Preuve. On raisonne par induction sur la distance Manhattan d :

$$\forall x, y \in \mathbb{E}, \quad d(x, y) = \sum_{j=1}^n |x_j - y_j|.$$

Soient $x, y \in \mathbb{E}$ tels que $x_i = y_i$. Si $d(x, y) = 0$ alors il n'y a rien à démontrer. Si $d(x, y) = r > 0$, on suppose que le lemme est vrai pour tout $x', y' \in \mathbb{E}$ tel que $d(x', y') < r$. Comme $d(x, y) > 0$ et $x_i = y_i$, il existe $j \neq i$ tel que $x_j \neq y_j$. Sans perte de généralité, on supposera $x_j < y_j$. Soit $z = x^{j \triangleleft +1}$. Comme $z \in \mathbb{P}$ et $d(z, y) = r - 1$, par hypothèse d'induction, $f'_i(z) = f'_i(y)$. Ainsi, il suffit de montrer que $f'_i(x) = f'_i(z)$. Supposons par contradiction $f'_i(x) \neq f'_i(z)$. Si $f'_i(x) \neq 0$, alors

$$f_i(x^{j \triangleleft +1}) = f_i(z) \leq z_i = x_i < f_i(x) \quad \text{ou} \quad f_i(x) < x_i = z_i \leq f_i(z) = f_i(x^{j \triangleleft +1}).$$

Donc, pour tout $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ tel que $\varepsilon_j = +1$ et $\varepsilon_i = f'_i(x)$, on a $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) \neq 0$ ce qui contredit (A.2). Si $f'_i(x) = 0$ alors

$$f_i(z) < z_i = x_i = f_i(x) = f_i(z^{j \triangleleft -1}) \quad \text{ou} \quad f_i(z^{j \triangleleft -1}) = f_i(x) = x_i = z_i < f_i(z).$$

Donc, pour tout $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(z)$ tel que $\varepsilon_j = -1$ et $\varepsilon_i = f'_i(z)$, on a $\partial f_{ij}(z, \varepsilon) \neq 0$ ce qui contredit de nouveau (A.2). Donc, $f'_i(x) = f'_i(z) = f'_i(y)$. \square

Lemme 11 *Il existe $\kappa_i(E) \in \mathbb{X}_i$ tel que $\forall x \in \mathbb{E}$, $f'_i(x) = \text{signe}(\kappa_i(E) - x_i)$.*

Preuve. Soit $z \in \mathbb{E}$ et :

$$\tilde{\mathbb{E}} = \{z_1\} \times \dots \times \{z_{i-1}\} \times \mathbb{E}_i \times \{z_{i+1}\} \times \dots \times \{z_n\}.$$

$\tilde{\mathbb{E}}$ est un pavé inclus dans \mathbb{E} dont la seule dimension est i . Pour tout $x \in \tilde{\mathbb{E}}$ et $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ tel que $x_i + \varepsilon_i \in \mathbb{E}_i$, d'après (A.2), on a $\partial f_{ii}(x, \varepsilon) = 0$. Donc, d'après du lemme 7 page 45, $\tilde{\mathbb{E}}$ contient un unique état ξ qui est $\tilde{\mathbb{E}}$ -stable, et d'après le lemme du plus court chemin (page 37), depuis tout $x \in \tilde{\mathbb{E}}$ il existe un plus court chemin de x à ξ dans $\text{GTA}(f)$. Donc, pour tout

$x \in \tilde{\mathbb{E}}$, si $x_i < \xi_i$ alors $(x, x^{i \triangleleft + 1}) \in \text{TA}(f)$ donc $f'_i(x) = \text{signe}(\xi_i - x_i)$ et, si $\xi_i < x_i$, alors $(x, x^{i \triangleleft - 1}) \in \text{TA}(f)$ donc $f'_i(x) = \text{signe}(\xi_i - x_i)$. En résumé :

$$\forall x \in \tilde{\mathbb{E}} \setminus \{\xi\}, \quad f'_i(x) = \text{signe}(\xi_i - x_i). \quad (\text{A.3})$$

Supposons $\xi_i < f_i(\xi)$. Alors, $(\xi, \xi^{i \triangleleft + 1}) \in \text{TA}(f)$ et comme ξ est $\tilde{\mathbb{E}}$ -stable, $\xi^{i \triangleleft + 1} \notin \tilde{\mathbb{E}}$. On en déduit $\xi_i = \max(\mathbb{E}_i)$. Donc, pour tout $x \in \tilde{\mathbb{E}} \setminus \{\xi\}$, $x_i < \xi_i$. On montre de même que si $f_i(\xi) < \xi_i$ alors $\xi_i < x_i$ pour tout $x \in \tilde{\mathbb{E}} \setminus \{\xi\}$. On déduit de ce qui précède et de (A.3) :

$$\forall x \in \tilde{\mathbb{E}}, \quad f'_i(x) = \text{signe}(f_i(\xi) - x_i). \quad (\text{A.4})$$

Soit un quelconque $x \in \mathbb{E}$. Par définition de $\tilde{\mathbb{E}}$, il existe $y \in \tilde{\mathbb{E}}$ tel que $x_i = y_i$. Donc, en utilisant le lemme 10 et (A.4), on a :

$$f'_i(x) = f'_i(y) = \text{signe}(f_i(\xi) - y_i) = \text{signe}(f_i(\xi) - x_i).$$

Il suffit donc de poser $\kappa_i(E) = f_i(\xi)$ pour obtenir le lemme. \square

A.2 Seconde étape

Nous avons montré que K_i est non vide. Cependant, pour qu'une application κ_i de K_i soit un paramétrage de i dans $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$, il faut que κ_i respecte les contraintes imposées par les signes des interactions de sommet final i dans $\mathcal{G}(f)$ (cf. définition 21 page 62).

Pour chaque $\kappa_i \in K_i$, on note $\text{err}(\kappa_i)$ l'ensemble des quadruples (j, s, α, E) tels que :

$$(j, s) \in [\mathcal{G}(f)]_i^\alpha, \quad E \in \omega_i(\mathbb{X}), \quad E \cup (j, s) \in \omega_i(\mathbb{X}) \quad \text{et} \quad \alpha \cdot \kappa_i(E) > \alpha \cdot \kappa_i(E \cup (j, s)).$$

Par définition, κ_i est un paramétrage de i dans $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ si et seulement si $\text{err}(\kappa_i) = \emptyset$. Dans le lemme suivant, on montre que les «erreurs» de κ_i ne peuvent venir que des auto-interactions de i . Autrement dit, on montre que toutes les applications de K_i respectent les contraintes imposées par les interactions de sommet final i et de sommet initial $j \neq i$.

Lemme 12 *Pour tout $\kappa_i \in K_i$, si $(j, s, \alpha, E) \in \text{err}(\kappa_i)$ alors $j = i$.*

Preuve. Par contradiction, supposons $(j, s, \alpha, E) \in \text{err}(\kappa_i)$ et $i \neq j$. Soit $\mathbb{E} = \mathbb{E}_1 \times \cdots \times \mathbb{E}_n$ le pavé formé par l'ensemble des antécédents de E par ω_i et soit $\mathbb{E}' = \mathbb{E}'_1 \times \cdots \times \mathbb{E}'_n$ le pavé formé par l'ensemble des antécédents de $E' = E \cup (j, s)$ par ω_i . Comme $j \neq i$, on a $\mathbb{E}_i = \mathbb{E}'_i$. Supposons $\alpha = -1$ la démonstration étant analogue dans le cas opposé. Alors :

$$\kappa_i(E) < \kappa_i(E').$$

Comme $j \neq i$, si $\kappa_i(E) \in \mathbb{E}_i$ alors il existe $x \in \mathbb{E}$ tel que $x_i = \kappa_i(E)$ et $x^{j \triangleleft + 1} \in \mathbb{E}'$. Avec un tel x :

$$\kappa_i(\omega(x)) \leq x_i = (x^{j \triangleleft + 1})_i < \kappa_i(\omega_i(x^{j \triangleleft + 1})). \quad (\text{A.5})$$

Comme $\kappa_i \in K_i$, on en déduit :

$$f_i(x) \leq x_i < f_i(x^{j \triangleleft + 1}).$$

Donc, pour tout $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ tel que $\varepsilon_i = \varepsilon_j = +1$, on a $\partial f_{ij}(x, \varepsilon) = +1$. Comme $x_j + 1 = s$, on déduit que $(j, s, +, i)$ est une interaction de $\mathcal{G}(f)$ ce qui est faux (car $(j, s) \in [\mathcal{G}(f)]_i^-$). On obtient la même contradiction dans le cas où $\kappa_i(E') \in \mathbb{E}'_i = \mathbb{E}_i$. Finalement, si $\kappa_i(E) \notin \mathbb{E}_i$ et $\kappa_i(E') \notin \mathbb{E}_i$ alors,

$$\kappa_i(E) < \min(\mathbb{E}_i) \leq \max(\mathbb{E}_i) < \kappa_i(E').$$

Par conséquent, pour tout $x \in \mathbb{E}$ tel que $x^{j \triangleleft +1} \in \mathbb{E}'$ on retrouve l'inégalité (A.5) qui est contradictoire. On en déduit que i est bien égal à j . \square

Donc, si i n'a pas d'entrée (i, s) telle que $(i, s) \in [\mathcal{G}(f)]_i^\alpha$, $\alpha \in \{-1, +1\}$, alors toutes les applications de K_i sont des paramétrages de i dans $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$. Afin de montrer que K_i contient un paramétrage dans le cas général, nous allons montrer qu'à partir d'une application $\kappa_i \in K_i$ telle que $err(\kappa_i) \neq \emptyset$, il est toujours possible de trouver une application $\kappa'_i \in K_i$ pour laquelle les «erreurs» sont moins nombreuses.

Lemme 13 *Si $\kappa_i \in K_i$ et $err(\kappa_i) \neq \emptyset$ alors il existe $\kappa'_i \in K_i$ telle que $err(\kappa'_i) \subset err(\kappa_i)$.*

Preuve. On suppose donc $\kappa_i \in K_i$ et $err(\kappa_i) \neq \emptyset$. D'après le lemme 12, $err(\kappa_i)$ contient un élément de la forme (i, s, α, E) . On supposera $\alpha = +1$, la démonstration étant similaire dans le cas opposé. Alors :

$$\kappa_i(E') < \kappa_i(E) \quad \text{avec} \quad E' = E \cup (i, s).$$

On commence par montrer qu'il n'est pas possible d'avoir $\kappa_i(E') < s \leq \kappa_i(E)$. Soit un état $x \in \mathbb{X}$ tel que $\omega_i(x) = E$ et $x_i = s - 1$. Avec un tel x , on a $\omega_i(x^{i \triangleleft +1}) = E'$. Donc, si $\kappa_i(E') < s \leq \kappa_i(E)$ alors

$$\kappa_i(\omega_i(x^{i \triangleleft +1})) \leq x_i < (x^{i \triangleleft +1})_i \leq \kappa_i(\omega_i(x))$$

et comme $\kappa_i \in K_i$, on a :

$$f_i(x^{i \triangleleft +1}) \leq x_i < f_i(x).$$

Donc pour tout $\varepsilon \in V_{\mathbb{X}}(x)$ tel que $\varepsilon_i = +1$, on a $\partial f_{ii}(x, \varepsilon) = -1$. On en déduit que $(i, s, -, i)$ est une interaction de $\mathcal{G}(f)$ ce qui est faux car nous avons supposé que $\alpha = +1$ et donc que $(i, s) \in [\mathcal{G}(f)]_i^+$. Par conséquent, on a bien :

$$\kappa_i(E') < \kappa_i(E) < s \quad \text{ou} \quad s \leq \kappa_i(E') < \kappa_i(E).$$

Supposons $s \leq \kappa_i(E') < \kappa_i(E)$. Afin d'obtenir une application $\kappa'_i \in K_i$ tel que $err(\kappa'_i) \subset err(\kappa_i)$ à partir de κ_i , nous allons modifier l'image de E par κ_i ainsi que l'image de certaines combinaisons d'entrées effectives de $\omega_i(\mathbb{X})$. Notons I l'ensemble des entrées de i dans $\mathcal{G}(f)$ de sommet i :

$$I = \{(i, s) / (i, s) \in [\mathcal{G}(f)]_i\}.$$

On pose :

$$N = \{U / U \in \omega_i(\mathbb{X}), E \setminus I \subseteq U \subseteq E \text{ et } \kappa_i(E') \leq \kappa_i(U) \leq \kappa_i(E)\}$$

et on considère l'application $\kappa'_i : \omega_i(\mathbb{X}) \rightarrow \mathbb{X}_i$ définie par :

$$\forall U \in \omega_i(\mathbb{X}), \quad \kappa'_i(U) = \begin{cases} \kappa_i(E') & \text{si } U \in N \\ \kappa_i(U) & \text{sinon.} \end{cases}$$

Montrons que $\kappa'_i \in K_i$. Si $\kappa'_i \notin K_i$ alors il existe $x \in \mathbb{X}$ tel que :

$$\text{signe}(\kappa'_i(\omega_i(x)) - x_i) \neq \text{signe}(\kappa_i(\omega_i(x)) - x_i) \quad (\text{A.6})$$

On en déduit $\omega_i(x) \in N$ d'où :

$$s \leq \kappa'_i(\omega_i(x)) = \kappa_i(E') \leq \kappa_i(\omega_i(x)).$$

Or, comme $(i, s) \notin E$ et $\omega_i(x) \subseteq E$, on a $x_i < s$. Donc :

$$x_i < \kappa'_i(\omega_i(x)) \leq \kappa_i(\omega_i(x))$$

ce qui contredit (A.6). Donc, $\kappa'_i \in K_i$. Montrons finalement $\text{err}(\kappa'_i) \subset \text{err}(\kappa_i)$. Comme $E \in N$, on a $\kappa'_i(E) = \kappa_i(E')$ et comme $E' \notin N$, on a $\kappa'_i(E') = \kappa_i(E')$. Donc $\kappa'_i(E) = \kappa_i(E')$. Par conséquent, $(i, s, +, E)$, qui est une «erreur» pour κ_i n'est pas une «erreur» pour κ'_i : $(i, s, +, E) \notin \text{err}(\kappa'_i)$. Il suffit donc de montrer $\text{err}(\kappa') \subseteq \text{err}(\kappa)$. Supposons $(i, s', \alpha', U) \in \text{err}(\kappa')$. On pose $U' = U \cup (i, s')$. Comme $\kappa'_i(U) \neq \kappa'_i(U')$ on a $U \notin N$ ou $U' \notin N$. On procède au cas par cas :

1. Si $U \notin N$ et $U' \notin N$ alors $\kappa'_i(U) = \kappa_i(U)$ et $\kappa'_i(U') = \kappa_i(U')$ donc $(i, s', \alpha', U) \in \text{err}(\kappa_i)$.
2. Supposons $U \notin N$ et $U' \in N$. On a :

$$\kappa'_i(U') = \kappa_i(E') \leq \kappa_i(U') \leq \kappa_i(E).$$

De plus, comme $E \setminus I \subseteq U \subset U' \subseteq E$ et $U \notin N$:

$$\kappa_i(U) = \kappa'_i(U) < \kappa_i(E') \quad \text{ou} \quad \kappa_i(E) < \kappa'_i(U) = \kappa_i(U).$$

Donc, si $\kappa'_i(U) < \kappa'_i(U')$, on a $\kappa_i(U) < \kappa_i(U')$, et si $\kappa'_i(U') < \kappa'_i(U)$ on a $\kappa_i(U') < \kappa_i(U)$. On en déduit $(i, s', \alpha', U) \in \text{err}(\kappa_i)$.

3. Supposons finalement $U \in N$ et $U' \notin N$. Si $U = E$ alors $U' = E'$ donc $\kappa'_i(U) = \kappa_i(E') = \kappa_i(U')$ ce qui est faux. Donc, $E \setminus I \subseteq U \subset U' \subseteq E$ et on montre comme dans le point précédent que $(i, s', \alpha', U) \in \text{err}(\kappa_i)$.

Donc $\text{err}(\kappa'_i)$ est bien un strict sous-ensemble de $\text{err}(\kappa_i)$.

Si $\kappa_i(E') < \kappa_i(E) < s$ alors on pose

$$N = \{U / U \in \omega_i(\mathbb{X}), E' \subseteq U \subseteq E' \cup I \text{ et } \kappa_i(E') \leq \kappa_i(U) \leq \kappa_i(E)\}$$

et on considère l'application $\kappa'_i : \omega_i(\mathbb{X}) \rightarrow \mathbb{X}_i$ définie par

$$\forall U \in \omega_i(\mathbb{X}), \quad \kappa'_i(U) = \begin{cases} \kappa_i(E) & \text{si } U \in N \\ \kappa_i(U) & \text{sinon.} \end{cases}$$

En raisonnant comme précédemment, on montre $\kappa'_i \in K_i$ puis $\text{err}(\kappa'_i) \subset \text{err}(\kappa_i)$. \square

Comme K_i est non vide, on déduit de ce lemme qu'il existe une application $\kappa_i \in K_i$ tel que $\text{err}(\kappa_i) = \emptyset$. Cette application κ_i est alors un paramétrage de i dans $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$.

Ainsi, pour $i = 1, \dots, n$, il existe un paramétrage κ_i de i dans $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$ tel que :

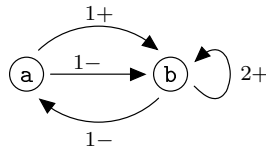
$$\forall x \in \mathbb{X}, \quad f'_i(x) = \text{signe}(f_i(x) - x_i) = \text{signe}(\kappa_i(\omega_i(x)) - x_i).$$

Donc $\kappa = (\kappa_1, \dots, \kappa_n)$ est un paramétrage de $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ tel que $\text{GTA}(f) = \text{GTA}(\kappa \circ \omega)$. On en déduit que $\text{GTA}(f)$ est bien une dynamique de $(\mathcal{G}(f), \mathbb{X})$, d'où le théorème 4.

Annexe B

Exemples de fichiers

On s'intéresse à la dynamique du 2-réseau d'interactions à seuils $(\mathcal{G}, \mathbb{X})$ où $\mathbb{X} = \{0, 1\} \times \{0, 1, 2\}$ et où \mathcal{G} est donné par :



Plus précisément, on voudrait savoir s'il existe une dynamique $GTA(f)$ associée à ce réseau qui reflète toutes les interactions du réseau (*i.e.* telle que $\mathcal{G}(f) = \mathcal{G}$) et telle que le niveau de **b** puisse rester définitivement à 2 après avoir pris cette valeur 2. On écrit le fichier suivant :

```
NET{
a =1=>|* b
b =2=>>* b
b =1=||* a
}

CTL{
"b=2 -> EF(AG(b=2))"
}
```

Le fichier de sortie produit par SMBioNet est le suivant :

```
### SMBioNet OUTPUT GENERATED WITH THE COMMAND LINE
### SMBioNet -g -p -s smallEx.net

### NET AND SPECIFICATIONS

NET
{
  #gene a and its targets
  a : 0..1
  a =1=>|* b
  #gene b and its targets
  b : 0..2
  b =1=||* a
  b =2=>>* b
}
```

```

PARA
{
  #parameters of gene a
  K_a   : 0..1
  K_a+b : 0..1
  #parameters of gene b
  K_b   : 0..2
  K_b+a : 0..2
  K_b+b : 1..2
  K_b+a+b : 1..2
}

CTL
{
  "(b=2 -> EF(AG(b=2)))"
}

### SELECTION AMONG 144 GENERATED MODELS

MODEL "49"

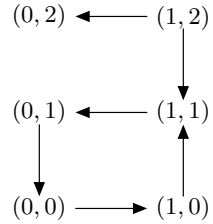
# #state transition graph
# a b (id state) --> (id 1st next state) (id 2nd next state) ...
# 0+ 0 (0) --> (1)
# 1 0+ (1) --> (3)
# 0 1- (2) --> (0)
# 1- 1 (3) --> (2)
# 0 2 (4) -->
# 1- 2- (5) --> (4) (3)
#
# #parameters of gene a
# K_a   = 1
# K_a+b = 0
# #parameters of gene b
# K_b   = 0
# K_b+a = 1
# K_b+b = 2
# K_b+a+b <= 1
#
# #signs of the regulations from a
# a ==>|* b
# #signs of the regulations from b
# b ==||* a
# b ==>>* b

### 2/144 MODELS SELECTED FOR SIGNS
### 1/2 MODELS SELECTED FOR SIGNS + CTL
### TIME : 01s

```

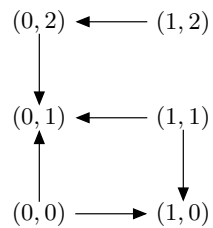
La partie NET AND SPECIFICATIONS reprend les informations du fichier d'entrée et indique les niveaux de concentrations associés aux entités par défaut. On y trouve également le domaine de variation des paramètres dans l'ensemble minimal de paramétrages génériques. La partie

SELECTION AMONG 144 GENERATED MODELS contient la description des dynamiques associées aux réseaux qui vérifient les spécifications. Ici, il n'y en a qu'une. Elle est décrite sous la forme d'une table. Graphiquement :



On voit que le niveau de **b** peut effectivement rester définitivement à 2 après avoir pris la valeur 2. Les paramétrages génériques permettant d'obtenir cette dynamique sont ensuite indiqués. Le réseau d'interactions minimal pour la dynamique est finalement donné. Suivant nos spécifications, il est bien égal au réseau d'entrée.

La fin du fichier nous informe que seuls deux paramétrages, parmi les 144 énumérés, définissent une dynamique qui reflète la totalité du réseau. Seules ces deux dynamiques ont été confrontées à la formule de CTL. La dynamique qui a été rejetée par la formule est la suivante :



Voici le fichier qui a été transmis à NuSMV pour tester la première dynamique :

```
---- NuSMV input generated by SMBioNet ----
```

```
MODULE main
```

```
VAR
```

```
a : 0..1 ;
```

```
b : 0..2 ;
```

```
DEFINE
```

```
F_a :=
```

```
case
```

```
  b >= 1 : 0 ; -- K_a+b
```

```
  1 : 1 ;      -- K_a
```

```
esac ;
```

```
F_b :=
```

```
case
```

```
  a >= 1 & b >= 2 : 1 ; -- K_b+a+b
```

```
  b >= 2 : 2 ;          -- K_b+b
```

```
  a >= 1 : 1 ;         -- K_b+a
```

```
  1 : 0 ;              -- K_b
```

```

    esac ;

ASSIGN

next(a) :=
  case
    a = F_a : a ;
    a > F_a : {a - 1 , a} ;
    a < F_a : {a , a + 1} ;
  esac ;

next(b) :=
  case
    b = F_b : b ;
    b > F_b : {b - 1 , b} ;
    b < F_b : {b , b + 1} ;
  esac ;

TRANS

(a = F_a & b = F_b) |
(a != next(a) & b = next(b)) |
(a = next(a) & b != next(b))

SPEC

b=2 -> EF(AG(b=2))

```

Dans la partie **VAR**, on déclare les variables **a** et **b**. Dans la partie **DEFINE**, on définit le niveau cible de **a** et **b**, respectivement **F_a** et **F_b**, en fonction de l'état du système et du paramétrage considéré. Dans la partie **ASSIGNE**, on définit les règles d'évolution du système maintenant bien connues : une variable peut augmenter (resp. peut diminuer, reste à la même valeur) lorsqu'elle est inférieure (resp. supérieure, égale) à son niveau cible. Enfin, on précise dans la partie **TRANS** que : Soit le système est dans un état stable (**a = F_a & b = F_b**), soit il y a exactement une variable qui évolue.

Bibliographie

- [1] G. Batt. *Validation de modèles qualitatifs de réseaux de régulation génique : une méthode basée sur des techniques de vérification formelle*. PhD thesis, Université Joseph Fourier - Grenoble 1, 2006.
- [2] G. Batt, H. Bergamini, H. de Jong, H. Garavel, and R. Mateescu. Model checking genetic regulatory networks using gna and cadp. In S. Graf and L. Mounier, editors, *Eleventh International SPIN Workshop on Model Checking Software*, volume 2989 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 158–163. Springer, 2004.
- [3] G. Batt, R. Casey, H. de Jong, J. Geiselmann, J.-L. Gouzé, M. Page, D. Ropers, T. Sari, and D. Schneider. *Mathematical and Computational Methods in Biology*, chapter Qualitative analysis of the dynamics of genetic regulatory networks using piecewise-linear models. Hermann, 2005.
- [4] G. Batt, D. Ropers, H. de Jong, J. Geiselmann, R. Mateescu, M. Page, and D. Schneider. Analysis and verification of qualitative models of genetic regulatory networks : A model-checking approach. In L.P. Kaelbling, editor, *Proceedings of the Nineteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI-05)*, pages 370–375, San Francisco.
- [5] G. Batt, D. Ropers, H. de Jong, J. Geiselmann, R. Mateescu, M. Page, and D. Schneider. Validation of qualitative models of genetic regulatory networks by model checking : analysis of the nutritional stress response in *Esherichia Coli*. *Bioinformatics*, 21 :119–128, 2005.
- [6] G. Bernot, J.-P. Comet, A. Richard, and J. Guespin. A fruitful application of formal methods to biological regulatory networks : Extending Thomas’ asynchronous logical approach with temporal logic. *J. Theor. Biol.*, 229(3) :339–347, 2004.
- [7] C. Calzone, N. Chabrier-Rivier, F. Fages, and S. Soliman. Machine learning biochemical networks from temporal logic properties. *To appear in Transactions on Computational Systems Biology*, 2006.
- [8] R. Casey, H. de Jong, and J.-L. Gouzé. Piecewise-linear models of genetic regulatory networks : equilibria and their stability. Technical Report RR-5353, INRIA, 2004.
- [9] C. Chaouiya, E. Remy, B. Mossé, and D. Thieffry. Qualitative analysis of regulatory graphs : a computational tool based on a discrete formal framework. In L. Benvenuti, A. De Santis, and L. Farina, editors, *Positive Systems*, volume 294 of *Lecture Notes in Control and Information Sciences*, pages 119–126. Springer-Verlag, 2003.
- [10] J. L. Cherry and F. R. Adler. How to make a biological switch. *J. Theor. Biol.*, (203) :117–133, 2000.
- [11] A. Cimatti, E. Clarke, E. Giunchiglia, F. Giunchiglia, M. Pistore, and M. Roven. NuSMV2 : An Open Source Tool for Symbolic Model Checking. In *International Conference on Computer-Aided Verification (CAV 2002)*, 2002.

- [12] A. Cimatti, E. Clarke, F. Giunchiglia, and M. Roveri. NuSMV : a reimplementa- tion of SMV. In *Proceeding of the International Workshop on Software Tools for Technology Transfer (STTT-98)*, BRICS Notes Series, NS-98-4, pages 25–31, 1998.
- [13] O. Cinquin and J. Demongeot. Positive and negative feedback : striking a balance between necessary antagonists. *J. Theor. Biol.*, 216(2) :229–241, 2002.
- [14] O. Cinquin and J. Demongeot. Roles of positive and negative feedback in biological systems. *C.R.Biol.*, 325(11) :1085–1095, 2002.
- [15] E.M. Clarke, E.A. Emerson, and A.P. Sistla. Automatic verification of finite-state concur- rent systems using temporal logic specifications. *ACM Transactions On Programming Languages And Systems*, 8(2) :244–263, 1986.
- [16] F. Corblin, E. Fanchon, and L. Trilling. Modélisation de réseaux biologiques discrets en programmation logique par contraintes. *TSI*, 2006. accepted.
- [17] H. de Jong. Modeling and simulation of genetic regulatory systems : a literature review. *Journal of Computational Biology*, 9(1) :67–103., 2002.
- [18] H. De Jong, J. Geiselmann, C. Hernandez, and M. Page. Genetic network analyzer : qualitative simulation of genetic regulatory networks. *Bioinformatics*, 19(3) :336–44., 2003.
- [19] H. de Jong, J.-L. Gouzé, C. Hernandez, M. Page, S. Tewfik, and J. Geiselmann. Qualitative simulation of genetic regulatory networks using piecewise-linear models. *Bull. Math. Biol.*, 66(2) :301–340, 2004.
- [20] M. Delbrück. Unités biologiques douées de continuité génétique. In *Colloq. Int C.N.R.S.*, number 8, pages 33–35, 1949.
- [21] V. Delvoo. Identification of All Steady States in Large Networks by Logical Analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 65 :1025–1051, 2003.
- [22] E.A. Emerson. *Handbook of theoretical computer science, Volume B : formal models and semantics*, chapter Temporal and modal logic, pages 995–1072. MIT Press, 1990.
- [23] E.A. Emerson and J.Y. Halpern. “sometimes” and “not never” revisited : On branching versus linear time temporal logic. *Journal of the ACM*, 33(1) :151–178, January 1986.
- [24] F. Fages, S. Soliman, and N. Chabrier-Rivier. Modelling and querying interaction net- works in the biochemical abstract machine BIOCHAM. *Journal of Biological Physics and Chemistry*, 4(2) :64–73, 2004.
- [25] E. Fanchon, F. Corblin, L. Trilling, B. Hermant, and D. Gulino. Modeling the molecular network controlling adhesion between human endothelial cells : inference and simulation using constraint logic programming. In V. Danos and V. Schachter, editors, *Computational Methods in Systems Biology*, volume 3082 of *Lectures Notes in Bioinformatics*, pages 104–118. Springer, 2004.
- [26] E. Farcot. *Étude d’une classe d’équations différentielles affines par morceaux modélisant des réseaux de régulation biologique*. PhD thesis, INPG, 2005.
- [27] L. Glass. Combinatorial and topological methods in nonlinear chemical kinetics. *J. Chem. Phys.*, 63 :1325–1335, 1975.
- [28] L. Glass and S.A. Kauffman. Co-operative, spacial localization and oscillatory cellular dynamics. *J. Theor. Biol.*, 34 :219–237, 1972.

- [29] L. Glass and S.A. Kauffman. The logical analysis of continuous non linear biochemical control networks. *J. Theor. Biol.*, 39(1) :103–129, 1973.
- [30] A.G. Gonzales, A. Naldi, L. Sánchez, D. Thieffry, and C. Chaouiya. GINsim : a software suite for the qualitative modelling, simulation and analysis of regulatory networks. *Biosystems*, 84(2) :91–100, 2006.
- [31] J.-L. Gouzé and S. Tewfik. A class of piecewise linear differential equations arising in biological models. *Dynamical Syst.*, 17 :299–316, 2003.
- [32] J.L. Gouzé. Positive and negative circuits in dynamical systems. *Journal of Biological Systems*, 6 :11–15, 1998.
- [33] J. Guespin-Michel, G. Bernot, J.-P. Comet, A. Mérieau, A. Richard, C. Hulen, and B. Polack. Epigenesis and dynamic similarity in two regulatory networks in *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Biotheoretica*, 52(4) :379–390, 2004.
- [34] J. Hasty, D. McMillen, F. Issacs, and J.J. Collins. Computational studies of gene regulatory networks : *in numero* molecular biology. *Nature Review Genetics*, 2(4) :268–279, 2001.
- [35] M. Heiner, I. Koch, and J. Wil. Model validation of biological pathways using petri-nets - demonstrated for apoptosis. *BioSystems*, 75 :15–28, 2004.
- [36] M. Huth and M. Ryan. *Logic in Computer Science : Modelling and reasoning about systems*. Cambridge University Press, 2000.
- [37] F. Jacob and J. Monod. On the regulation of gene activity. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, 3 :318, 1961.
- [38] S. A. Kauffman. Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *J. Theor. Biol.*, 22 :437–469, 1969.
- [39] M. Kaufman and R. Thomas. Model analysis of the bases of multistationarity in the humoral immune response. *J. Theor. Biol.*, 129(2) :141–62, 1987.
- [40] M. Kaufman, J. Urbain, and R. Thomas. Towards a logical analysis of the immune response. *J. Theor. Biol.*, 114(4) :527–61, 1985.
- [41] H. Kitano. Systems biology : a brief overview. *Science*, 295(5560) :1662–4, 2002.
- [42] O. Kupferman, M.Y. Vardi, and P. Wolper. An automata-theoretic approach to branching-time model checking. *Journal of the ACM*, 47(2) :312–360, 2000.
- [43] D.J. Lockhart and E.A. Winzeler. Genomics, gene expression and DNA arrays. *nature*, 405(6788) :827–836, 2000.
- [44] K. McMillan. *Symbolic Model Checking*. Kluwer Academic Publishers, 1993.
- [45] L. Mendoza, D. Thieffry, and E.R. Alvarez-Buylla. Genetic control of flower morphogenesis in *Arabidopsis thaliana* : a logical analysis. *Bioinformatics*, 15(7-8) :593–606, 1999.
- [46] J. Monod, J. Wyman, and J.-P. Changeux. On the nature of allosteric transitions. *Journal of Molecular Biology*, 12 :88–118, 1965.
- [47] E. Muraille, D. Thieffry, O. Leo, and M. Kaufman. Toxicity and neuroendocrine regulation of the immune response : a model analysis. *J. Theor. Biol.*, 183(3) :285–305, 1996.
- [48] S. Ogden, D. Haggerty, C. M. Stoner, D. Kolodrubetz, and R. Schleif. The *Escherichia coli* L-Arabinose Operon : Binding Sites of the Regulatory Proteins and a Mechanism of Positive and Negative Regulation. *PNAS*, 77(6) :3346–3350, 1980.

- [49] E. Plathe, T. Mestl, and S.W. Omholt. Feedback loops, stability and multistationarity in dynamical systems. *Journal of Biological Systems*, 3 :569–577, 1995.
- [50] M. Ptashne. *A Genetic Switch : Phage λ and Higher Organisms*. Cell Press & Blackwell Science, 2nd edition, 1992.
- [51] E. Remy, B. Mossé, C. Chaouiya, and D. Thieffry. A description of dynamical graphs associated to elementary regulatory circuits. In *Bioinformatics*, volume 19 suppl. 2, pages 172–178, 2003.
- [52] E. Remy, P. Ruet, L. Mendoza, D. Thieffry, and C. Chaouiya. From logical regulatory graphs to standard petri nets : dynamical roles and functionality of feedback circuits. In *2nd Workshop on Concurrent Models in Molecular Biology*, Electronic Notes in Theor. Comp. Sci. Elsevier, 2004.
- [53] E. Remy, P. Ruet, and D. Thieffry. Graphics Requirement for Multistability and Attractive Cycles in a Boolean Dynamical Framework. 2005.
- [54] E. Remy, P. Ruet, and D. Thieffry. Positive or negative regulatory circuit inference from multilevel dynamics. In *Positive systems : theory and applications*, 2006.
- [55] A. Richard and J.-P. Comet. Necessary conditions for multistationarity in discrete dynamical systems. Technical report, Université d'Évry, 2005.
- [56] F. Robert. *Discrete iterations : a metric study*, volume 6 of *Series in Computational Mathematics*. Springer, 1986.
- [57] F. Robert. *Les systèmes dynamiques discrets*, volume 19 of *Mathématiques et Applications*. Springer, 1995.
- [58] L. Sánchez and D. Thieffry. A logical analysis of the drosophila gap-gene system. *J. Theor. Biol.*, 211(2) :115–141, 2001.
- [59] L. Sánchez and D. Thieffry. Segmenting the fly embryo : a logical analysis of the pair-rule cross-regulatory module. *J. Theor. Biol.*, 224 :517–537, 2003.
- [60] L. Sánchez, J. van Helden, and D. Thieffry. Establishment of the dorso-ventral pattern during embryonic development of drosophila melanogaster : a logical analysis. *J. Theor. Biol.*, 189(4) :377–389, 1997.
- [61] M.-H. Shih and J.-L. Dong. A combinatorial analogue of the jacobian problem in automata networks. *Advances in Applied Mathematics*, 34 :30–46, 2005.
- [62] M.-H. Shih and J.-L. Ho. Solution of the Boolean Markus-Yamabe problem. *Advances in Applied Mathematics*, 22 :60–102, 1999.
- [63] P. Smolen, B.A. Baxter, and J.H. Byrne. Modeling transcriptional control in gene networks : Methods, recent results, and future directions. *Bulletin of Mathematical Biology*, 62(2) :247–292, 2000.
- [64] E.H. Snoussi. Qualitative dynamics of a piecewise-linear differential equations : a discrete mapping approach. *Dynamics and stability of Systems*, 4 :189–207, 1989.
- [65] E.H. Snoussi. Necessary conditions for multistationarity and stable periodicity. *Journal of Biological Systems*, 6 :3–9, 1998.
- [66] E.H. Snoussi and R. Thomas. Logical identification of all steady states : the concept of feedback loop characteristic states. *Bull. Math. Biol.*, 55(5) :973–991, 1993.
- [67] C. Soulé. Graphical requirements for multistationarity. *ComplexUs*, 1 :123–133, 2003.

- [68] C. Soulé. Mathematical approaches to differentiation and gene regulation. Technical report, IHES, 2005.
- [69] M. Sugita. Functional analysis of chemical systems *in vivo* using a logical circuit equivalent : II. The idea of a molecular automaton. *J. Theor. Biol.*, 4 :179–192, 1963.
- [70] D. Thieffry, M. Colet, and R. Thomas. Formalisation of regulatory networks : a logical method and its automatization. *Math. Model. Sci. Comput.*, 2 :144–151, 1993.
- [71] D. Thieffry and R. Thomas. Dynamical behaviour of biological regulatory networks - II. immunity control in bacteriophage lambda. *Bull. Math. Biol.*, 57(2) :277–297, 1995.
- [72] R. Thomas. Boolean formalization of genetic control circuits. *J. Theor. Biol.*, 42 :563–585, 1973.
- [73] R. Thomas, editor. *Kinetic logic : a boolean approach to the analysis of complex regulatory systems*, volume 29 of *Lecture Notes in Biomathematics*. Springer, 1979.
- [74] R. Thomas. Some biological examples. *Lecture Notes in Biomathematics*, 29 :354–401, 1979.
- [75] R. Thomas. On the relation between the logical structure of systems and their ability to generate multiple steady states and sustained oscillations. In *Series in Synergetics*, volume 9, pages 180–193. Springer, 1981.
- [76] R. Thomas. Regulatory networks seen as asynchronous automata : A logical description. *J. Theor. Biol.*, 153 :1–23, 1991.
- [77] R. Thomas. Laws for the dynamics of regulatory networks. *Int. J. Dev. Biol.*, 42(3) :479–85, 1998.
- [78] R. Thomas and R. d’Ari. *Biological Feedback*. CRC Press, 1990.
- [79] R. Thomas, A.M. Gathoye, and L. Lambert. A complex control circuit. regulation of immunity in temperate bacteriophages. *Eur. J. Biochem.*, 71(1) :211–227, 1976.
- [80] R. Thomas and M. Kaufman. Multistationarity, the basis of cell differentiation and memory. I. structural conditions of multistationarity and other nontrivial behavior. *Chaos*, 11 :170–179, 2001.
- [81] R. Thomas and M. Kaufman. Multistationarity, the basis of cell differentiation and memory. II. Logical analysis of regulatory networks in terms of feedback circuits. *Chaos*, 11 :180–195, 2001.
- [82] R. Thomas and D. Thieffry. Les boucles de rétroaction, rouages des réseaux de régulation biologiques. *Médecine/Science*, 2 :189–197, 1995.
- [83] R. Thomas, D. Thieffry, and M. Kaufman. Dynamical behaviour of biological regulatory networks - I. biological role of feedback loops an practical use of the concept of the loop-characteristic state. *Bulletin Mathematical Biology*, 57(2) :247–276, 1995.
- [84] R. Thomas and P. van Ham. Analyse formelle de circuits de régulation génétique : le contrôle de l’immunité chez les bactériophages lambdaïdes. *Biochimie*, 56 :1529–1547, 1974.
- [85] C. H. Waddington. The genetic control of development. In *Symp. Soc. Exp. Biol.*, number 2, pages 145–154, 1949.
- [86] O. Wolkenhauer. Systems biology : the reincarnation of systems theory applied in biology ? *Brief Bioinform.*, 2(3) :258–70, 2001.
- [87] G. Yagil and E. Yagil. On the relation between effector concentration and the rate of induced enzyme synthesis. *Biophysics Journal*, 11 :11–27, 1971.

Index

- G , 23
- $G(J)$, 23
- $G(f)$, 25
- $I(x, y)$, 35
- $V_{\mathbb{X}}(x)$, 20
- $V_{\mathbb{X}}(x, y)$, 35
- \mathcal{G} , 60
- $\mathcal{G}(f)$, 66
- \mathbb{P} , 34
- \mathbb{P} -stabilité, 35
- \mathbb{X} , 13
- $\partial f(x, \varepsilon)$, 21
- $\partial f(x, y)$, 35
- ε , 20
- $\text{GTA}(f)$, 14
- ω , 61
- $\pi(x, y)$, 34
- $\text{TA}(f)$, 14
- $df(x, \varepsilon)$, 20
- f' , 14
- $x^{i \triangleleft \pm 1}$, 14

- chemin, 15
- circuit positif et négatif, 30, 69
- composante fortement connexe stable, 17
- cycle, 15
- cycle stable, 15

- dérivée discrète non usuelle, 21
- dérivée discrète usuelle, 20

- entrée, 60
- espace fini à n dimensions, 13
- état, 13
- état stable, 14

- fonction à seuils, 61
- fonctions équivalentes, 15

- graphe d'interactions, 23
- graphe d'interactions à seuils, 60, 66

- graphe d'interactions d'une Jacobienne, 23
- graphe d'interactions global, 25
- graphe de transitions asynchrone, 14
- graphe partiel, 25
- graphes d'interactions locaux, 25

- Jacobienne discrète non usuelle, 21
- Jacobienne discrète usuelle, 20

- niveau cible, 13
- niveau de concentration, 13

- paramétrage, 62
- pavé, 34
- plus court chemin, 34

- réseau d'interactions à seuils, 61
- réseaux d'interactions minimal, 66

- stabilité relative à un pavé, 35

- trajectoire, 15
- transition, 14

- union de graphes d'interactions, 25

- vecteur de variations élémentaires, 20