Propriétés combinatoires et de robustesse de modèles discrets de réseaux biologiques

Sylvain Sené

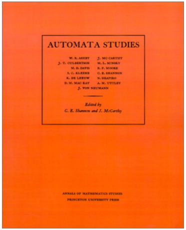
Séminaire de l'équipe *Complex Networks* du LIP6

13 mars 2013

Biologie et informatique : une vieille histoire

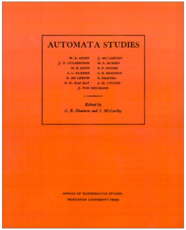
Biologie et informatique : une vieille histoire

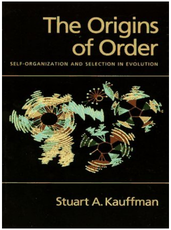
- Biologie $\longrightarrow$ Informatique :
  - McCullock & Pitts (1943) : *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity*
  - von Neumann (1966) : *Theory of self-reproducing automata*



Biologie et informatique : une vieille histoire

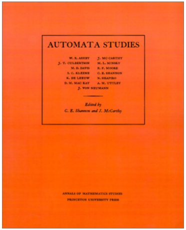
- Biologie ⟶ Informatique :
  - McCullock & Pitts (1943) : *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity*
  - von Neumann (1966) : *Theory of self-reproducing automata*
- Informatique ⟶ Biologie :
  - Kauffman (1969) : *Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets*

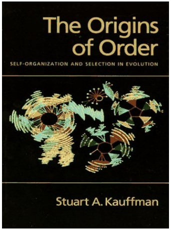


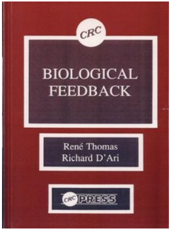


Biologie et informatique : une vieille histoire

- Biologie $\longrightarrow$ Informatique :
  - McCullock & Pitts (1943) : *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity*
  - von Neumann (1966) : *Theory of self-reproducing automata*
- Informatique $\longrightarrow$ Biologie :
  - Kauffman (1969) : *Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets*
  - Thomas (1973) : *Boolean formalization of genetic control circuits*



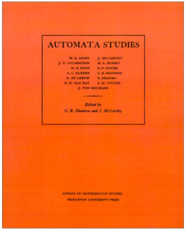


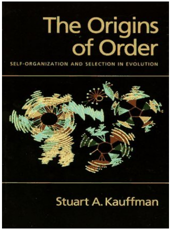


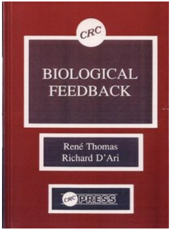
Biologie et informatique : une vieille histoire

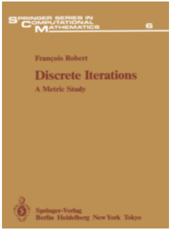
- Biologie $\longrightarrow\!\triangleright$ Informatique :
  - McCullock & Pitts (1943) : *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity*
  - von Neumann (1966) : *Theory of self-reproducing automata*

- Informatique $\longrightarrow\!\triangleright$ Biologie :
  - Kauffman (1969) : *Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets*
  - Thomas (1973) : *Boolean formalization of genetic control circuits*
  - Robert (1969) : *Blocs-H-matrices et convergence des méthodes itératives classiques par blocs*



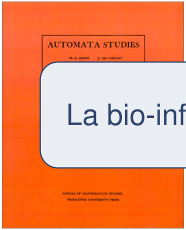


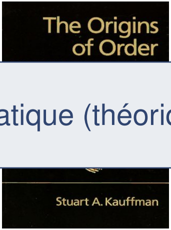


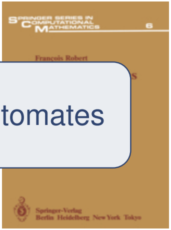


Biologie et informatique : une vieille histoire

- Biologie ⟶ Informatique :
  - McCullock & Pitts (1943) : *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity*
  - von Neumann (1966) : *Theory of self-reproducing automata*
- Informatique ⟶ Biologie :
  - Kauffman (1969) : *Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets*
  - Thomas (1973) : *Boolean formalization of genetic control circuits*
  - Robert (1969) : *Blocs-H-matrices et convergence des méthodes itératives classiques par blocs*







La bio-informatique (théorique) des réseaux d'automates

Plan de la présentation

1. Contexte et définitions
2. Combinatoire comportementale
3. Robustesse structurelle et non-monotonie
4. Temps d'attraction des réseaux XOR circulants
5. Ouvertures

Plan de la présentation

Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

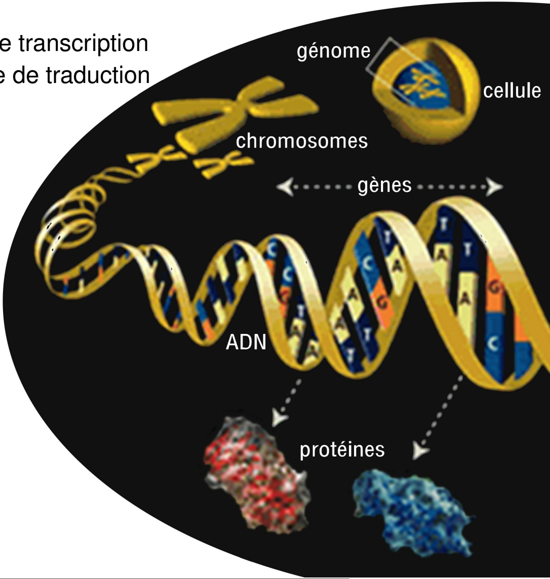
Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

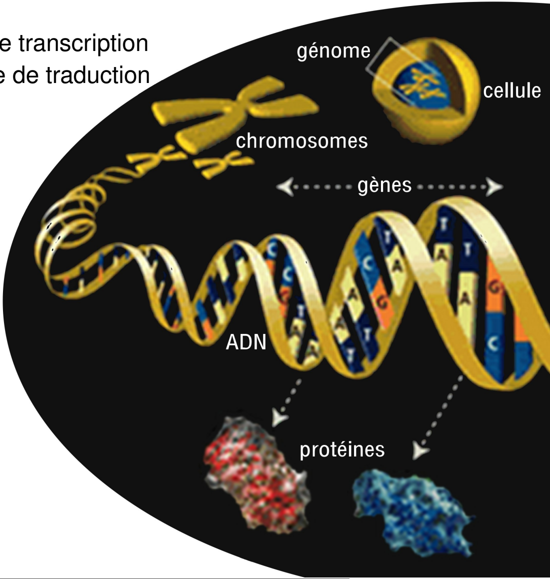
Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

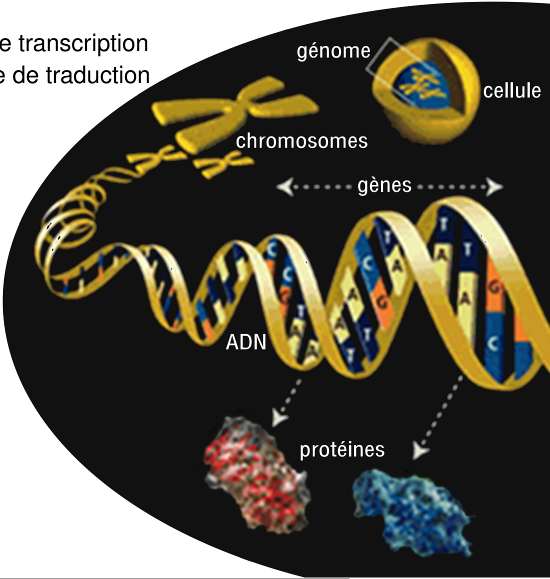
Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

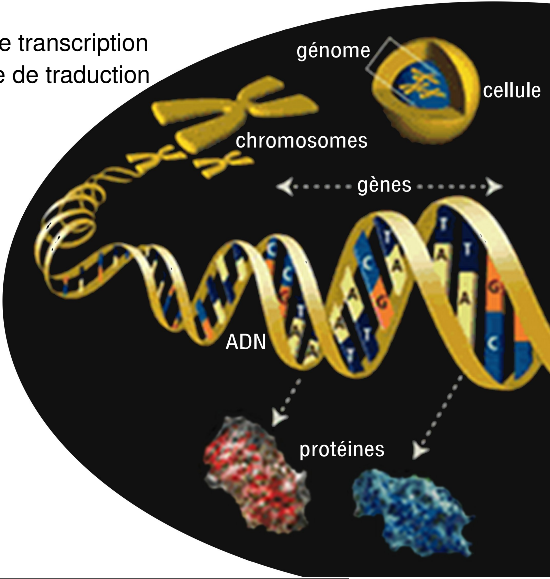
Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

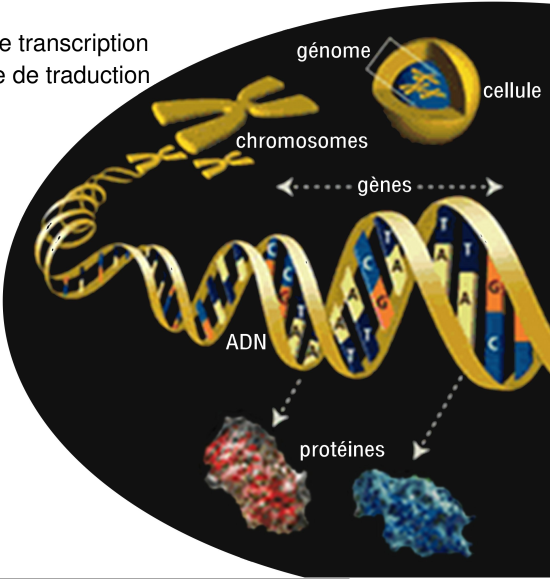
Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

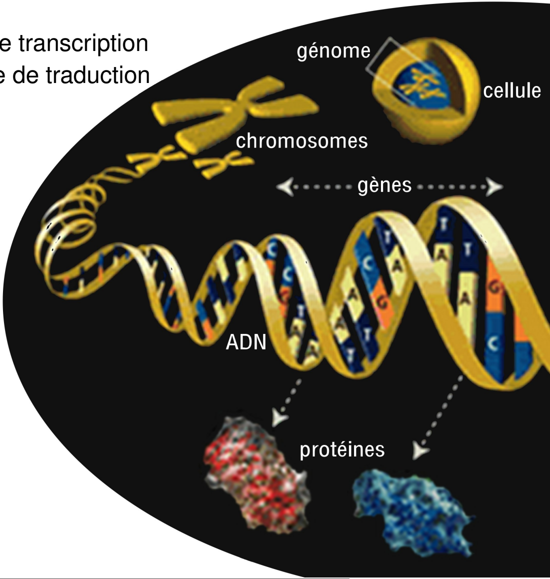
Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

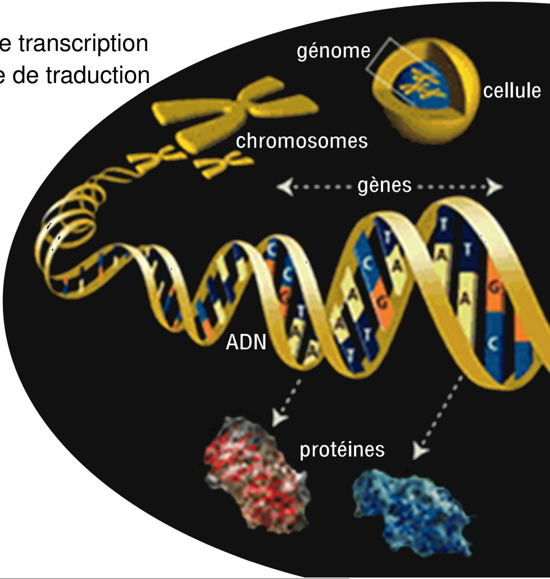
Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

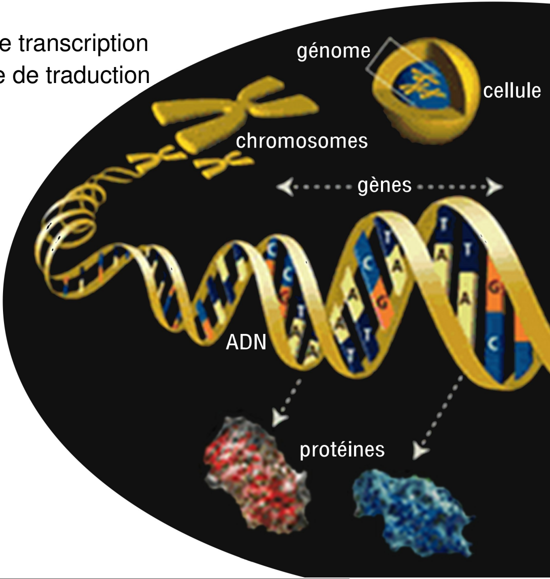


Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction



→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

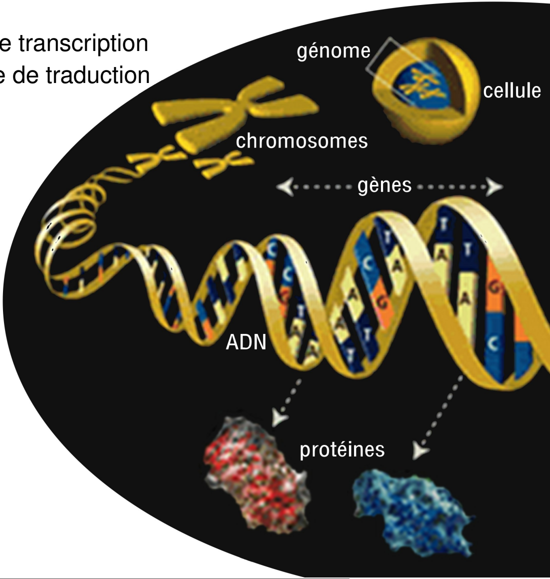
Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

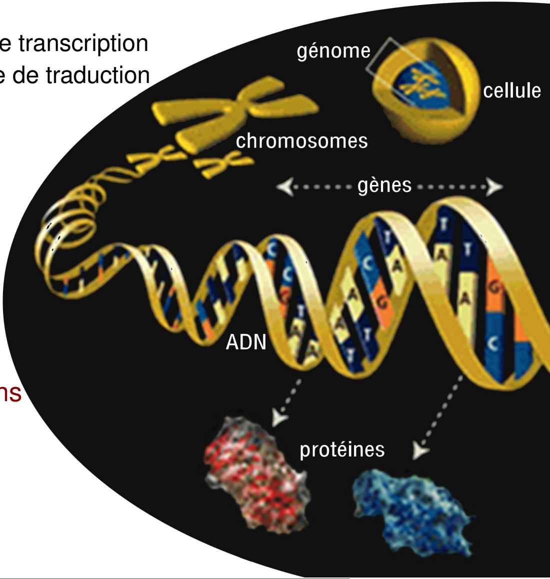
→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

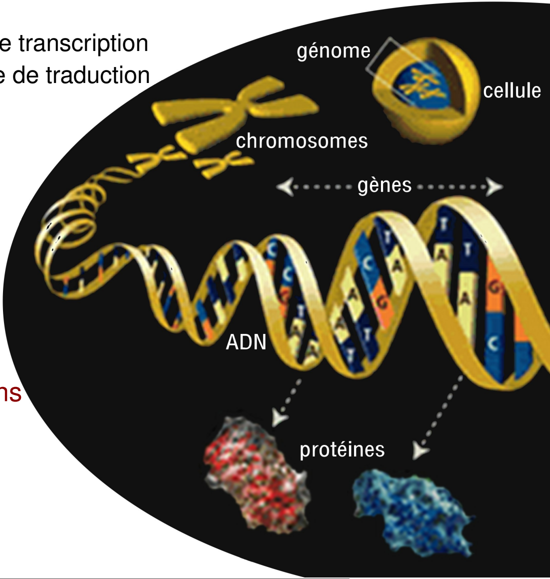
→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

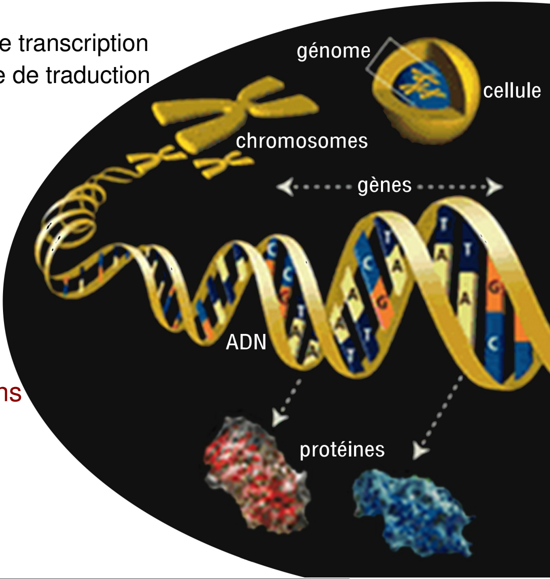
→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

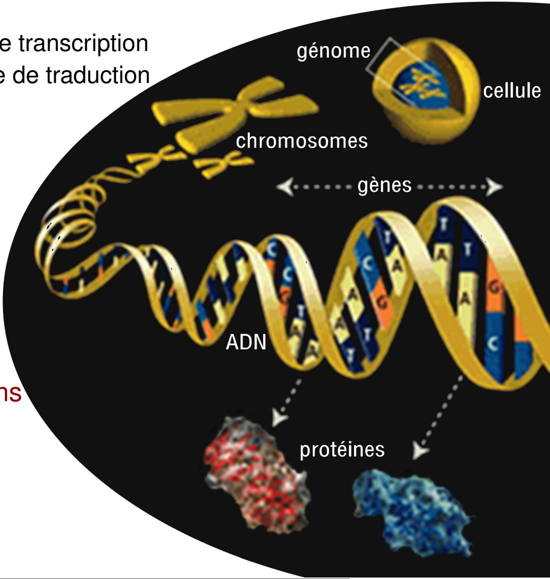
→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

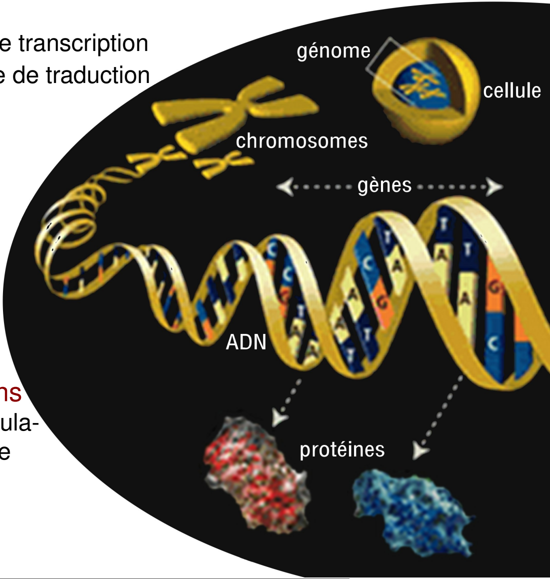
Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens

Modèles raisonnables de la régulation génétique et neuronale



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

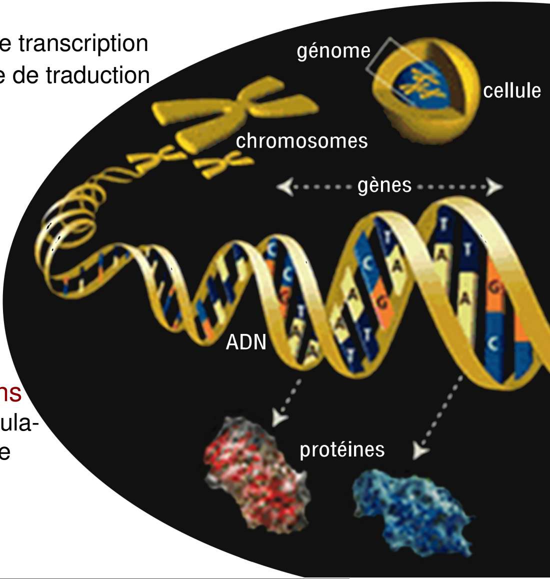
Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens

Modèles raisonnables de la régulation génétique et neuronale



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

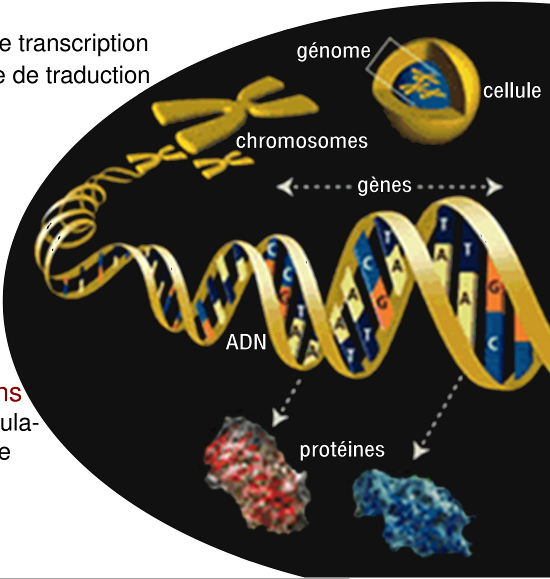
Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens

Modèles raisonnables de la régulation génétique et neuronale



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

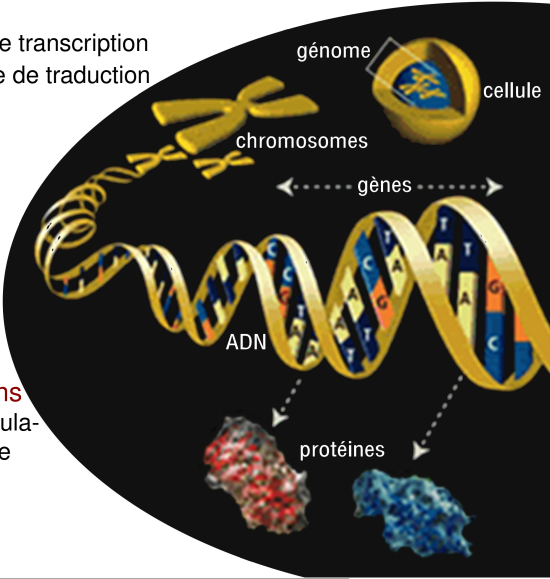
Gènes : booléenne

Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens

Modèles raisonnables de la régulation génétique et neuronale



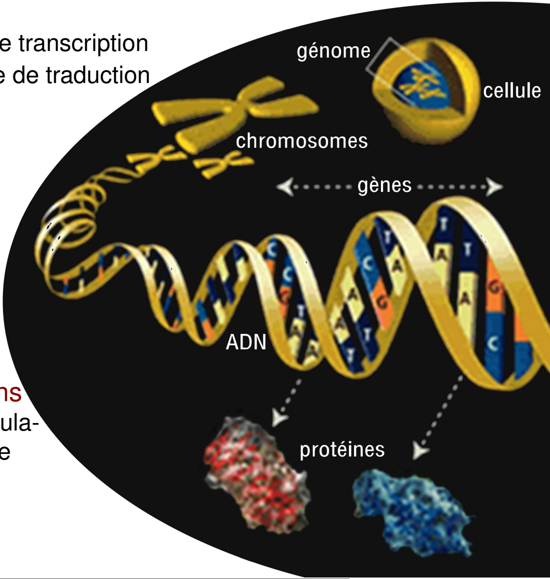
Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple
- Gènes : expression en phase de transcription
- Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »
- Gènes : booléenne
- Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens
- Modèles raisonnables de la régulation génétique et neuronale
- Haut niveau d'abstraction



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

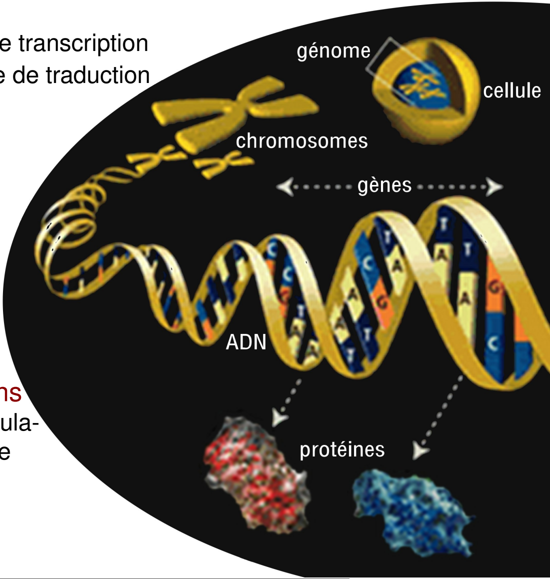
Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens

Modèles raisonnables de la régulation génétique et neuronale

Haut niveau d'abstraction



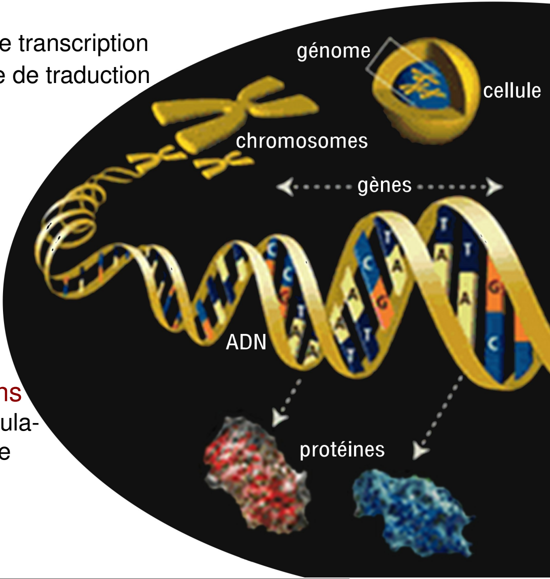
Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple
  Gènes : expression en phase de transcription
  Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »
  Gènes : booléenne
  Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens
  Modèles raisonnables de la régulation génétique et neuronale
  Haut niveau d'abstraction



Régulation et réseaux d'automates

→ Exemple

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

→ Nature des « objets »

Gènes : booléenne

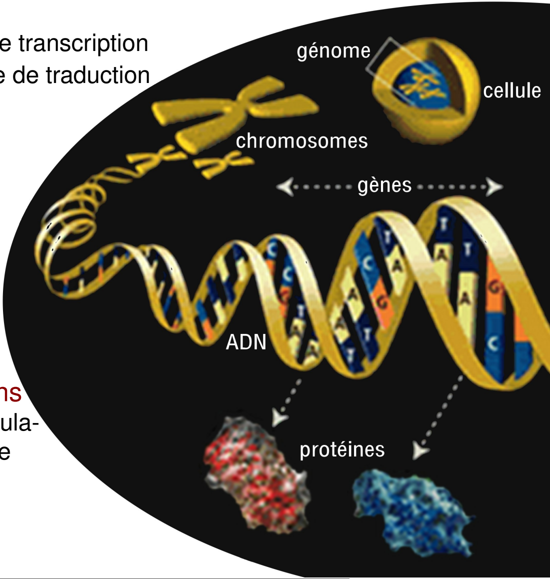
Protéines : continue

→ Fonctionnement en réseau

→ Réseaux d'automates booléens

Modèles raisonnables de la régulation génétique et neuronale

Haut niveau d'abstraction



Régulation et réseaux d'automates

→ **Exemple**

Gènes : expression en phase de transcription

Protéines : production en phase de traduction

→ **Nature des « objets »**

Gènes : booléenne

Protéines : continue

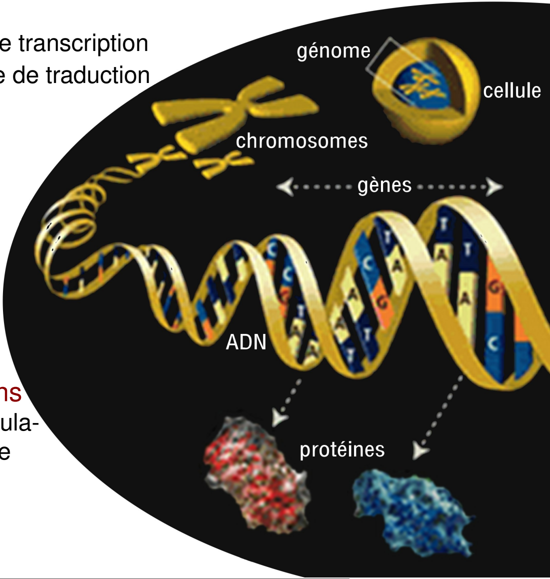
→ **Fonctionnement en réseau**

→ **Réseaux d'automates booléens**

Modèles raisonnables de la régulation génétique et neuronale

Haut niveau d'abstraction

Approche qualitative

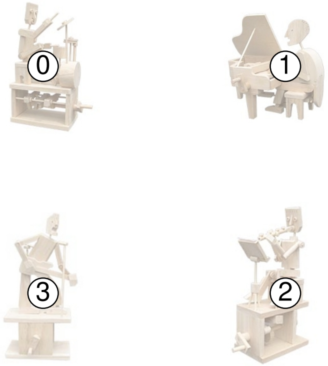


Automates et configurations

Les automates

$V = \{0, \ldots, n-1\}$: ensemble de n automates

Automates et configurations



Les automates

$V = \{0, \ldots, n-1\}$: ensemble de n automates

Automates et configurations

0   1

$x_0 = 1$
$\approx$ actif

3   2

$x_2 = 0$
$\approx$ inactif

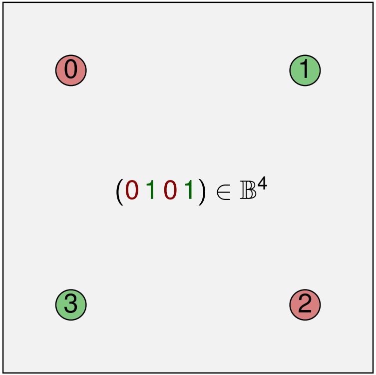
Leur état (booléen)

$$\forall i \in V,\ x_i \in \mathbb{B} = \{0, 1\}$$

Automates et configurations

Les configurations

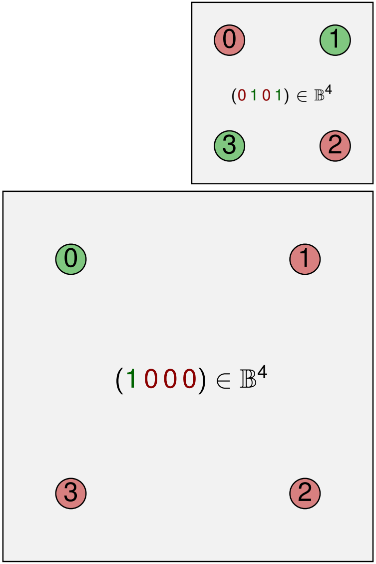
$x \in \mathbb{B}^n$



Automates et configurations

Les configurations

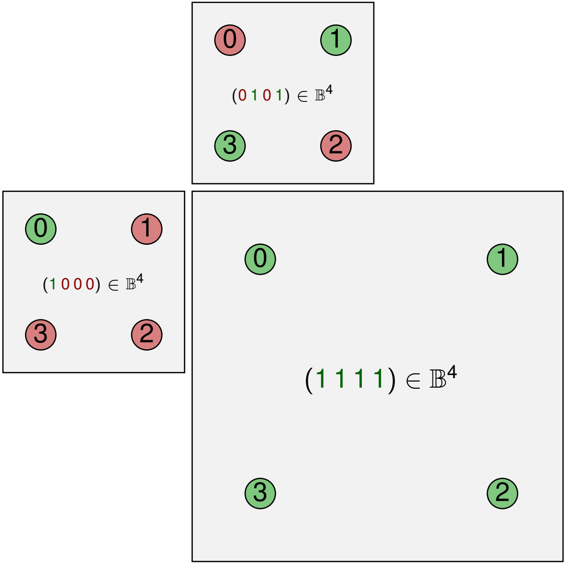
$x \in \mathbb{B}^n$



Automates et configurations

Les configurations

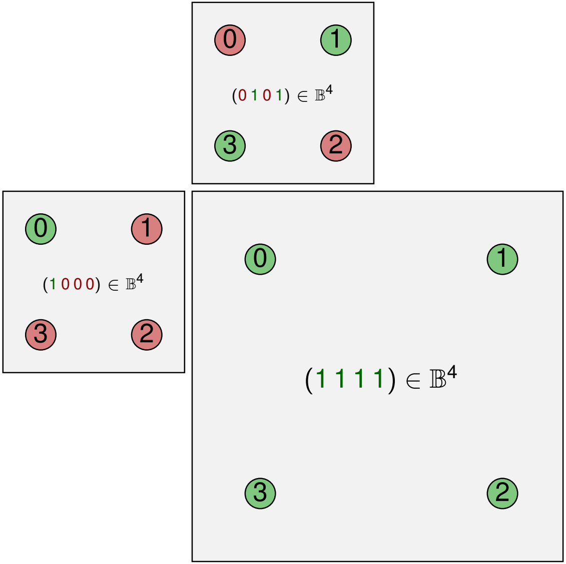
$x \in \mathbb{B}^n$



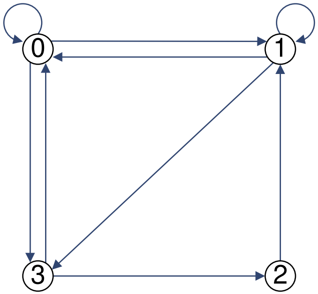
Automates et configurations

Les configurations

$x \in \mathbb{B}^n$



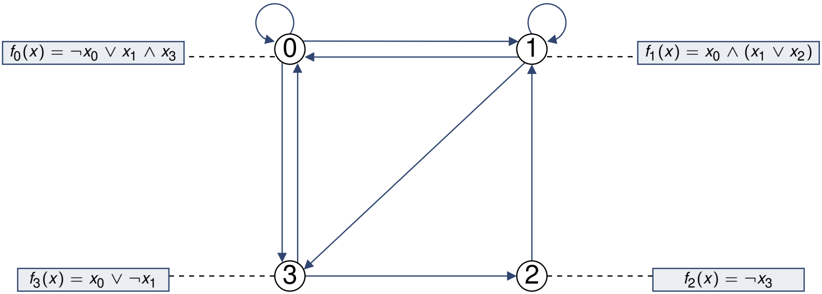
Interactions entre automates



L' *architecture* $G = (V, A)$ du réseau – le *graphe d'interaction*

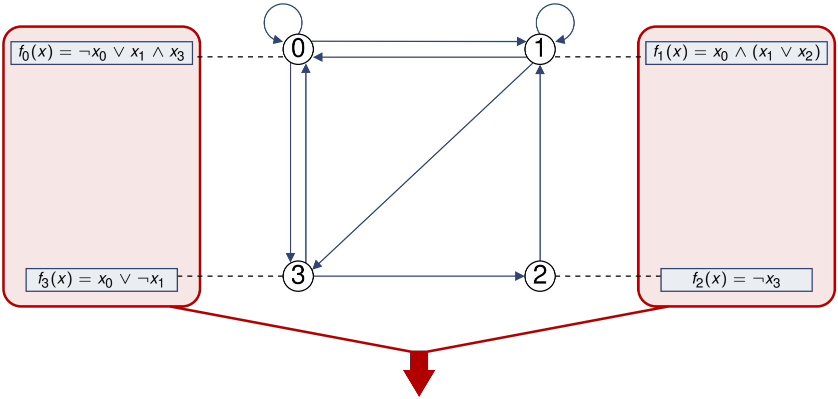
$$A \subseteq V \times V$$

Interactions entre automates



Les *fonctions locales de transition*

Réseau d’automates

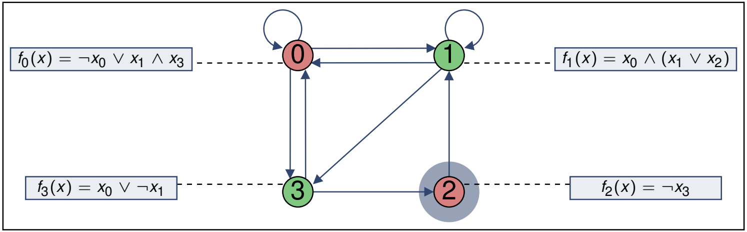


Le *réseau* $N = \{f_i \mid i \in V\}$

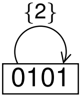
défini comme l’ensemble des *n* fonctions locales de transition

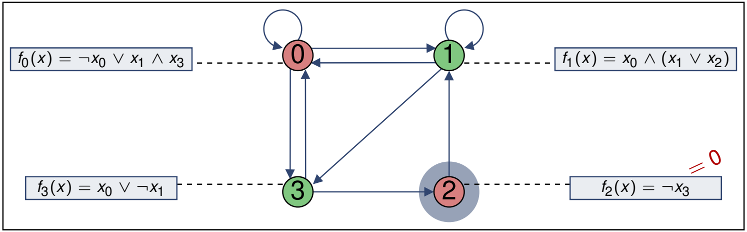
Mise à jour des automates

0101

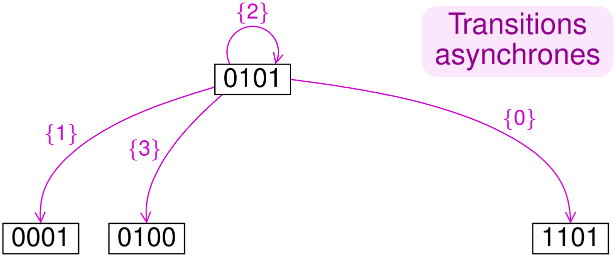


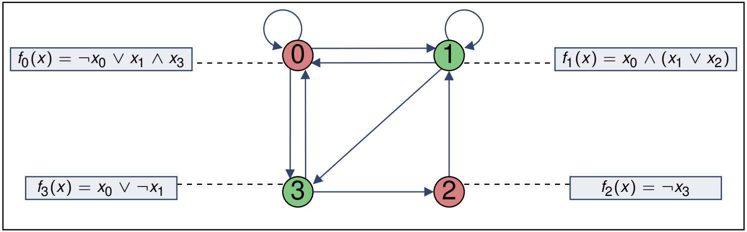
Mise à jour des automates



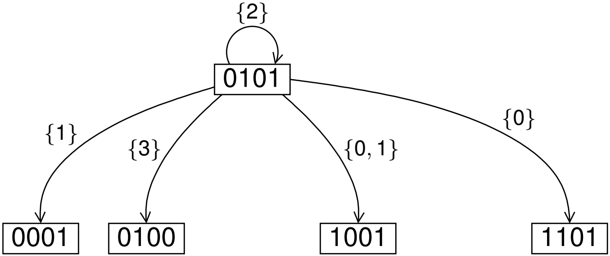


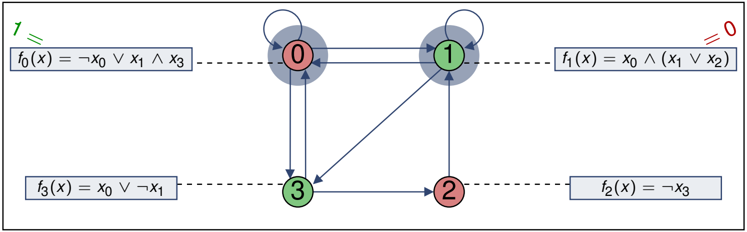
Mise à jour des automates





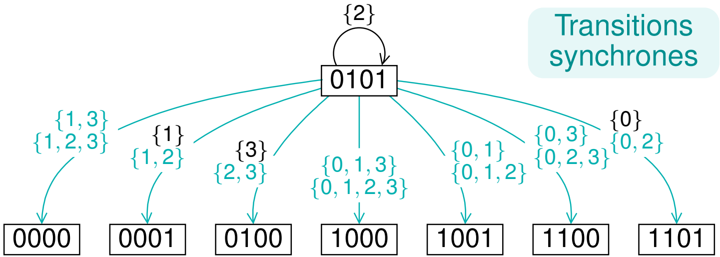
Mise à jour des automates

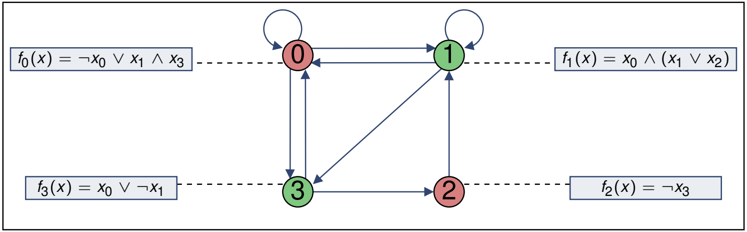




Mise à jour des automates

Transitions synchrones





Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour	le comportement du réseau

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour définit le comportement du réseau

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour définit le comportement du réseau

Comportement d’un réseau d’automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

$\boxed{\text{Le mode de mise à jour \textbf{définit} le comportement du réseau}}$

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$

Comportement d’un réseau d’automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d’un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

$\boxed{\text{Le mode de mise à jour } \textbf{définit} \text{ le comportement du réseau}}$

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

$\boxed{\text{Le mode de mise à jour } \textbf{définit} \text{ le comportement du réseau}}$

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$

Comportement d’un réseau d’automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d’un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

$\boxed{\text{Le mode de mise à jour } \textbf{définit} \text{ le comportement du réseau}}$

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$

Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

$\boxed{\text{Le mode de mise à jour } \textbf{définit} \text{ le comportement du réseau}}$

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$

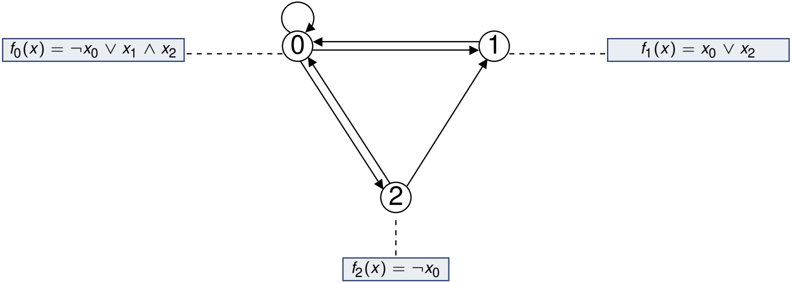
Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$



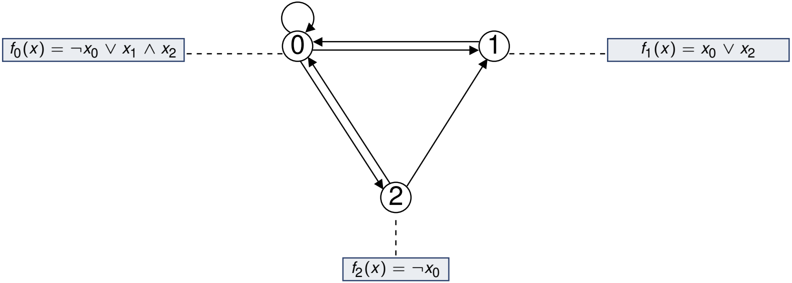
Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$



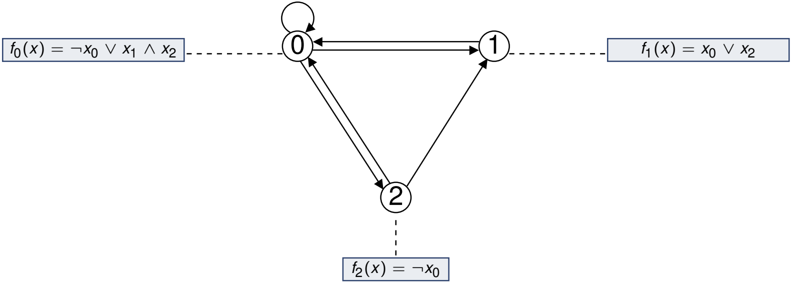
Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$



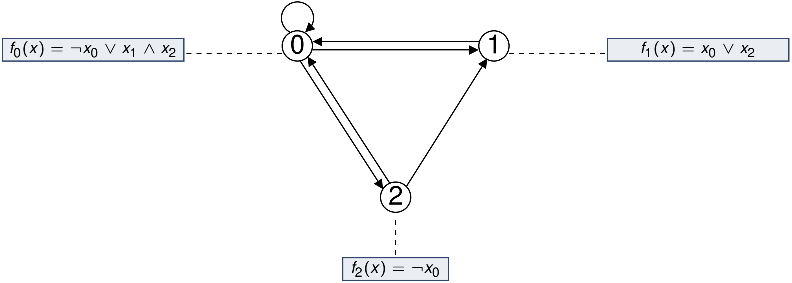
Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$



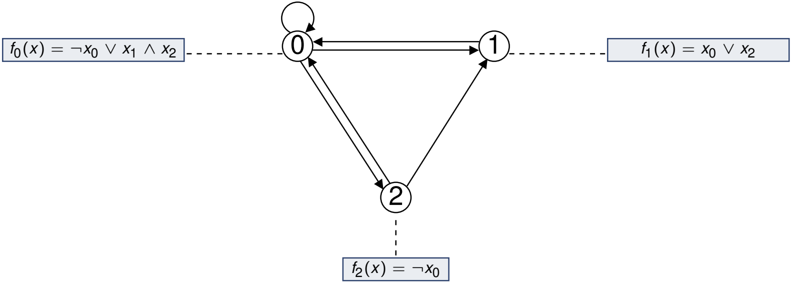
Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$



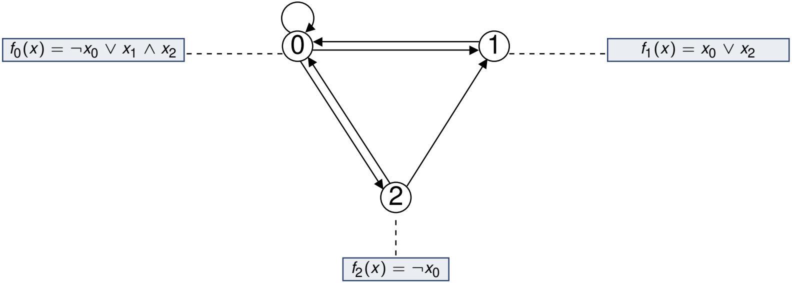
Comportement d'un réseau d'automates

Modes de mise à jour – MMJ

Le mode de mise à jour **définit** le comportement du réseau

Le comportement d'un réseau est décrit par un graphe de transition

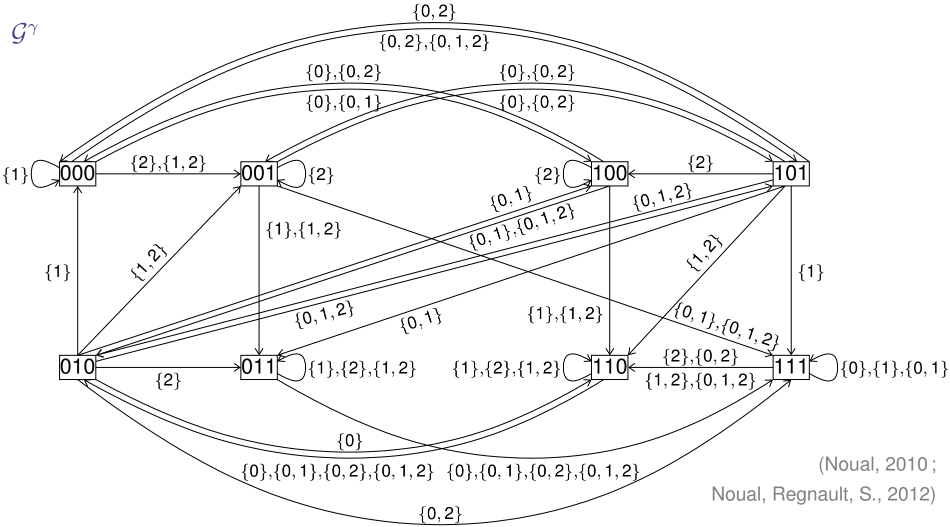
$$\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n)$$



Comportement d'un réseau d'automates

MMJ général

$\mathcal{G}^{\gamma}$

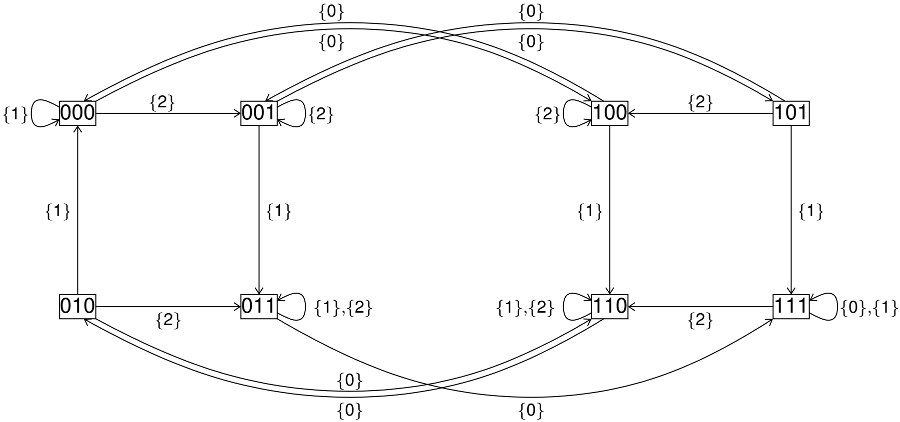


(Noual, 2010 ;
Noual, Regnault, S., 2012)

Comportement d'un réseau d'automates

MMJ asynchrone

$\mathcal{G}^{\alpha}$

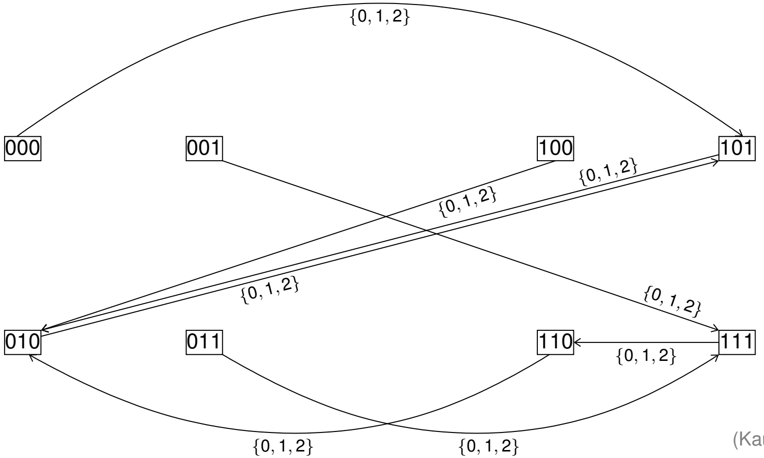


(Thomas, 1973 ; Thomas, 1991)

Comportement d'un réseau d'automates

MMJ parallèle

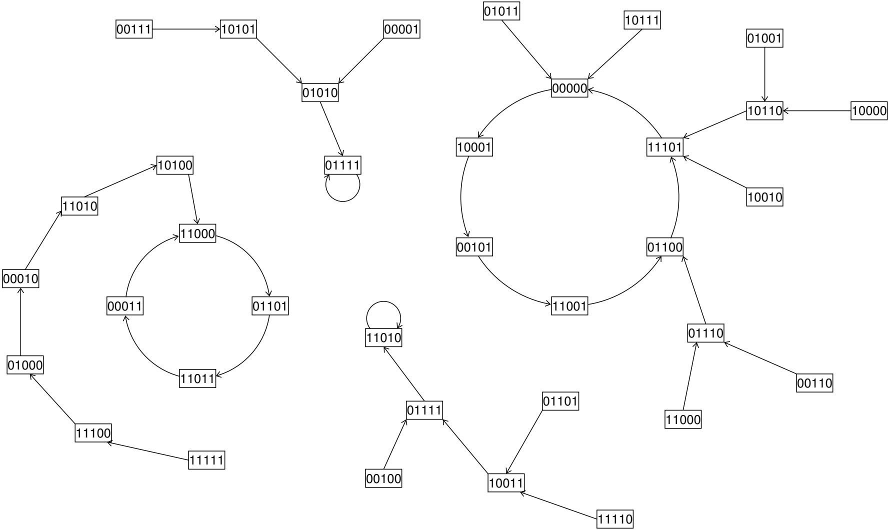
$\mathcal{G}^\pi$



(Kauffman, 1969 ; Robert, 1969 ; Robert, 1986)

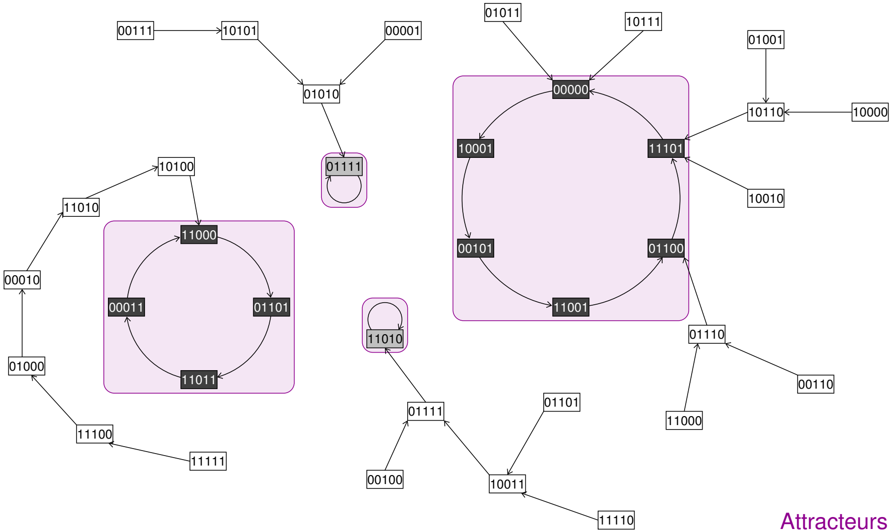
Comportement d'un réseau d'automates

Autres définitions



Comportement d'un réseau d'automates

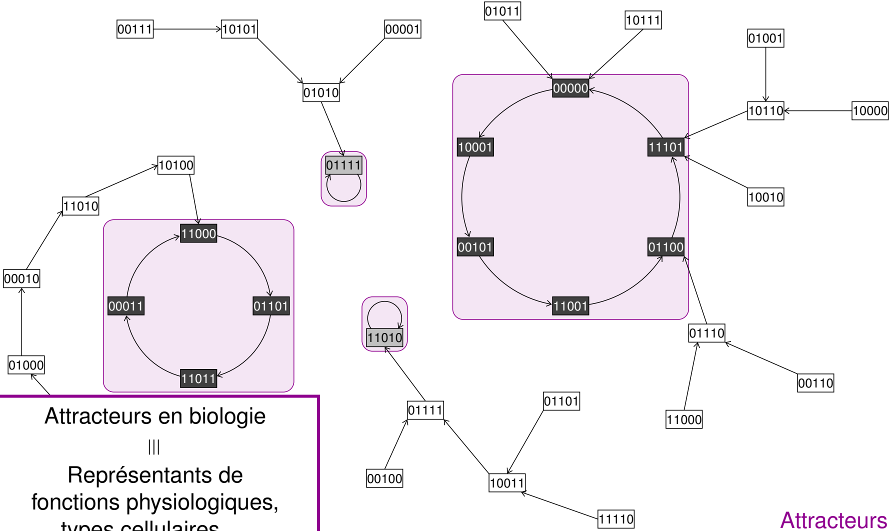
Autres définitions



Attracteurs

Comportement d'un réseau d'automates

Autres définitions



Attracteurs en biologie

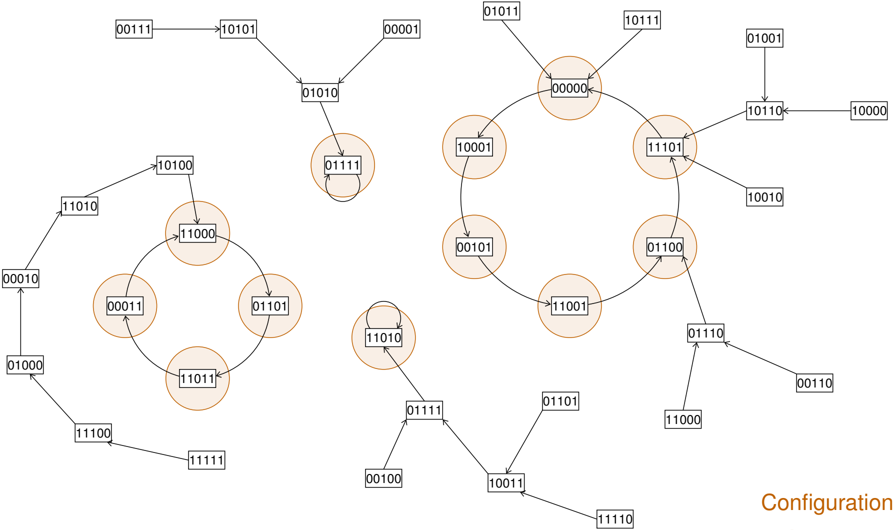
≡

Représentants de fonctions physiologiques, types cellulaires. . .

Attracteurs

Comportement d'un réseau d'automates

Autres définitions

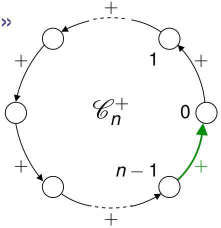


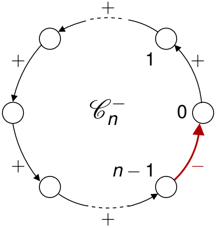
Configurations récurrentes

Plan de la présentation

Cycles

Cycles « isolés »





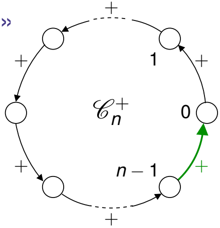
Pourquoi?

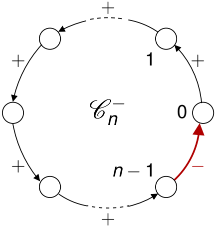
$\rightarrow$ *Importance des cycles sur le comportement des réseaux :*

1. *(Robert, 1986) Tout réseau d'automates sans cycle admet pour unique attracteur une configuration stable.*
2. *(Thomas, 1981 ; Richard, 2007 ; Remy et al., 2008) La présence d'un cycle positif est nécessaire à la multi-stationnarité.*
3. *(Thomas, 1981 ; Remy et al., 2008 ; Richard, 2010) La présence d'un cycle négatif est nécessaire à l'existence d'oscillations stables.*

Cycles

Cycles « isolés »





Pourquoi?

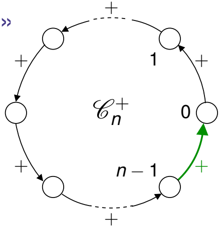
→ *Importan*

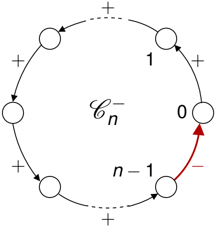
1. *(Robert,* … *r unique attracte*
2. *(Thomas* … *un cycle positif e*
3. *(Thomas* … *un cycle négatif*

Importance de compter
les attracteurs
en biologie

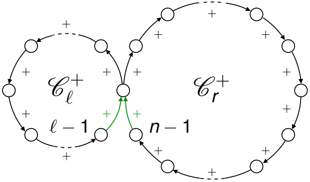
Cycles

Cycles « isolés »



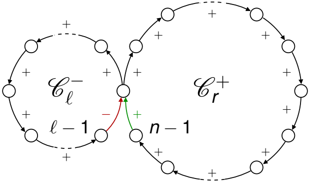


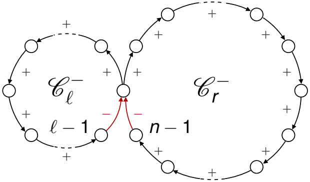
« Double-cycles »



$\mathscr{D}_{\ell,r}^{+,+}$

$\mathscr{D}_{\ell,r}^{-,+}$





$\mathscr{D}_{\ell,r}^{-,-}$

Résultats sous le MMJ parallèle

(Demongeot, Noual, S., 2012 ; Noual, 2012 ; S., 2012)

Théorème

Réseau $\mathscr{R}$	$\mathscr{C}_n^+$ | $\mathscr{D}_{\ell,r}^{+,+}$ PGCD$(\ell, r) = n$	$\mathscr{C}_n^-$	$\mathscr{D}_{\ell,r}^{-,+}$	$\mathscr{D}_{\ell,r}^{-,-}$
Ordre $\omega \in \mathbb{N}$ de $\mathscr{R}$	n	$2n$	r	$\ell + r$ sauf cas particuliers
Nombre de configurations de période $p\|\omega$	2^p	$\neg(p\|n) \cdot 2^{\frac{p}{2}}$	$\neg(p\|\ell) \cdot \mathtt{L}(\frac{p}{\Delta_p})^{\Delta_p}$	$\neg(p\|\Delta) \cdot \mathtt{P}(\frac{p}{\Delta_p})^{\Delta_p}$
Nombre d'attracteurs de période $p\|\omega$	$\frac{1}{p} \sum_{d\|p} \mu\left(\frac{p}{d}\right) \cdot 2^d$	$\frac{1}{p} \sum_{k\|p \text{ impair}} \mu(k) \cdot 2^{\frac{p}{2k}}$	$\frac{1}{p} \sum_{\substack{d\|p \\ \neg(d\|\ell)}} \mu\left(\frac{p}{d}\right) \cdot \mathtt{L}(\frac{d}{\Delta_d})^{\Delta_d}$	$\frac{1}{p} \sum_{\substack{d\|p \\ \neg(d\|\Delta)}} \mu\left(\frac{p}{d}\right) \cdot \mathtt{P}(\frac{d}{\Delta_d})^{\Delta_d}$
Nombre total d'attracteurs	$\frac{1}{n} \sum_{d\|n} \phi\left(\frac{n}{d}\right) \cdot 2^d$	$\frac{1}{2n} \sum_{k\|2n \text{ impair}} \phi(k) \cdot 2^{\frac{n}{2k}}$	$\frac{1}{r} \sum_{\substack{d\|r \\ \neg(d\|\ell)}} \phi\left(\frac{r}{d}\right) \cdot \mathtt{L}(\frac{d}{\Delta_d})^{\Delta_d}$	$\frac{1}{n} \sum_{\substack{d\|n \\ \neg(d\|\Delta)}} \phi\left(\frac{n}{d}\right) \cdot \mathtt{P}(\frac{d}{\Delta_d})^{\Delta_d}$

→ Inversion de Möbius : $\forall n \in \mathbb{N}^*,\ g(n) = \sum_{p|n} f(p) \implies f(n) = \sum_{p|n} g(p) \cdot \mu(n/p)$

→ Indicatrice d'Euler : $\phi(n) = |\{m \in \mathbb{N}^* \mid m \leq n \text{ et } m \text{ est premier avec } n\}|$

→ $\mathtt{L}$(n) (resp. $\mathtt{P}$(n)), nombre de colliers de taille n sans 00 (resp. sans 00 ni 111)

Résultats sous le MMJ parallèle

(Demongeot, Noual, S., 2012 ; Noual, 2012 ; S., 2012)

Théorème

Réseau $\mathscr{R}$	$\mathscr{C}_n^+$ | $\mathscr{D}_{\ell,r}^{+,+}$ PGCD$(\ell, r) = n$	$\mathscr{C}_n^-$	$\mathscr{D}_{\ell,r}^{-,+}$	$\mathscr{D}_{\ell,r}^{-,-}$
Ordre $\omega \in \mathbb{N}$ *de* $\mathscr{R}$	n	$2n$	r	$\ell + r$ *sauf cas particuliers*
Nombre total d'attracteurs	$T^+ = T^{+,+}$	$T^- \leq \frac{T^+}{2^{\omega/2-1}}$	$T^{-,+} \leq \frac{\sqrt{3}^\omega}{2^{\omega-1}} \cdot T^+$	$T^{-,-} \leq \frac{3^{\frac{\omega}{3}}}{2^{\omega-1}} \cdot T^+$

Proposition

Tout cycle positif $\mathscr{C}_\omega^+$ *de taille et d'ordre* ω *peut simuler le comportement asymptotique de tout cycle isolé et de tout double-cycle de même ordre.*

Quelques contradictions ! mais rien de grave…

Fait

Sous le MMJ parallèle, les cycles isolés et les double-cycles admettent un nombre exponentiel d'attracteurs.

En contradiction avec :

$\rightarrow$ la conjecture de la racine carrée de Kauffman.

$\longrightarrow$ Un début de réponse : le nombre d'attracteurs des double-cycles est « drastiquement » plus petit que celui des cycles isolés.

Conjecture

$\nearrow\!\!\nearrow$ *intersections de cycles*

$\longrightarrow$ $\searrow\!\!\searrow$ *instabilités locales*

$\longrightarrow$ $\searrow\!\!\searrow$ *instabilités globales*

$\longrightarrow$ $\searrow\!\!\searrow$ *nombre d'attracteurs*

$\longrightarrow$ $\searrow\!\!\searrow$ *sensibilité au synchronisme*

Quelques contradictions ! mais rien de grave. . .

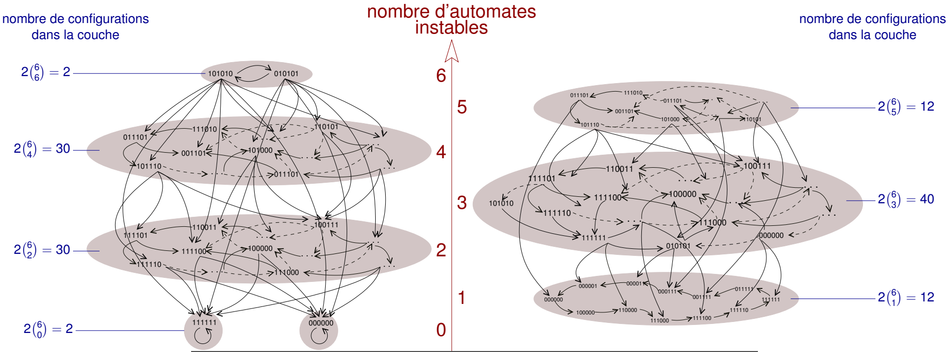
Fait

Les cycles positifs admettent des oscillations stables.

En contradiction avec :

$\rightarrow$ la deuxième « conjecture » de Thomas sur les cycles négatifs.

$\longrightarrow$ Raison : le MMJ parallèle.



Plan de la présentation

Robustesse face aux changements de MMJ

Question

Comment se déroulent les régulations dans les réseaux génétiques « réels » ?

Parmi les questions les plus importantes en biologie

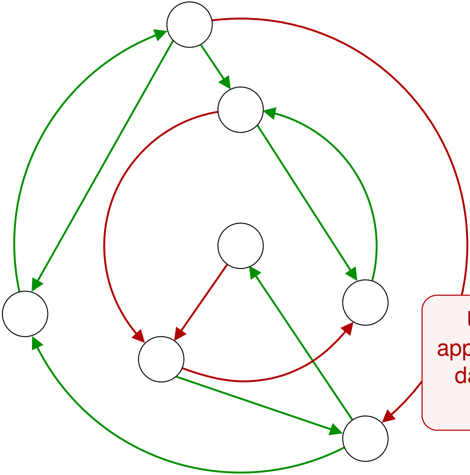
→ *Aucune réponse à l'heure actuelle*

→ *Quelques pistes avec la dynamique chromatinienne (Hanse & Ausio, 1992 ; Ehrenhofer-Murray, 2004 ; Benecke, 2006)*

Informations insuffisantes ⟶ étudier des MMJ distincts et comprendre leur influence : asynchronisme vs. synchronisme et parallélisme vs. séquentialité (Goles & Salinas, 2008)

Non-monotonie

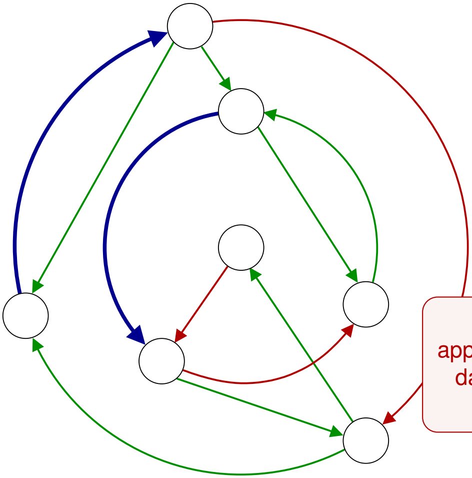
Traditionnellement…



Un littéral ne peut pas apparaître avec sa négation dans une fonction locale de transition

Non-monotonie

mais la régulation est plus complexe



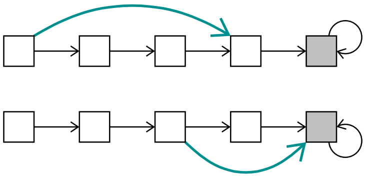
Un littéral peut apparaître avec sa négation dans une fonction locale de transition

Robustesse des réseaux au synchronisme

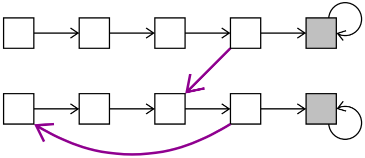
Une classification

Deux types de transitions synchrones

les séquentialisables



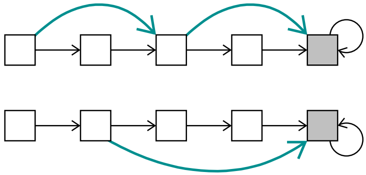
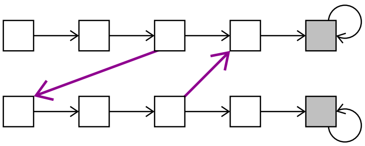
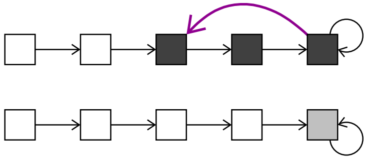
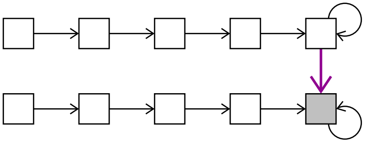
les non-séquentialisables



(Noual, Regnault, S., 2012)

Robustesse des réseaux au synchronisme

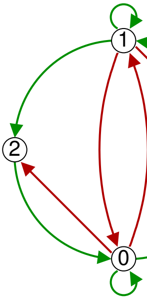
Une classification

Classe 0 Robustesse parfaite	Classe 1° Robustesse moyenne
	
Classe 1$^\bullet$ **Robustesse moyenne**	**Classe 2** **Robustesse nulle**
	

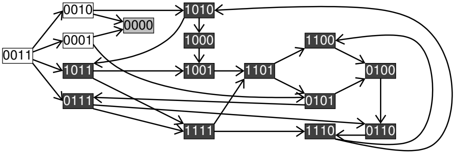
(Noual, Regnault, S., 2012)

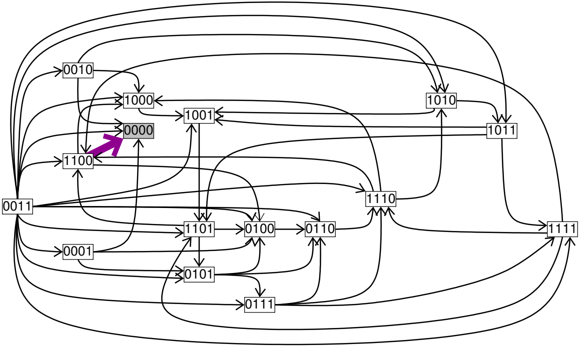
Réseaux de classe 2

Un exemple monotone



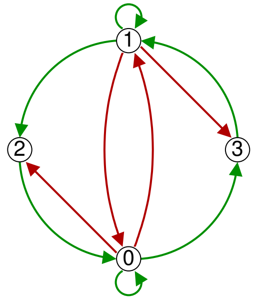
$$
\left\{
\begin{array}{lcl}
f_0(x) & = & x_2 \vee (x_0 \wedge \neg x_1) \\
f_1(x) & = & x_3 \vee (\neg x_0 \wedge x_1) \\
f_2(x) & = & \neg x_0 \wedge x_1 \\
f_3(x) & = & x_0 \wedge \neg x_1
\end{array}
\right.
$$





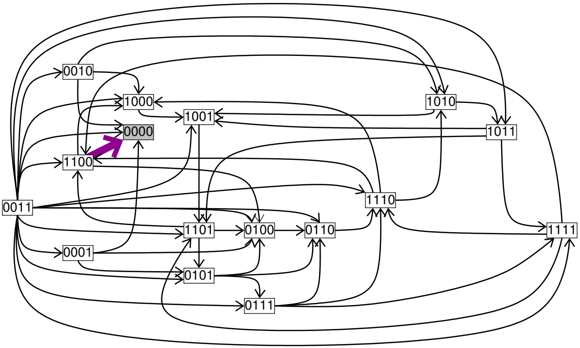
Réseaux de classe 2

Un exemple monotone



$$\begin{cases} f_0(x) & = & x_2 \vee (x_0 \wedge \neg x_1) \\ f_1(x) & = & x_3 \vee (\neg x_0 \wedge x_1) \\ f_2(x) & = & \neg x_0 \wedge x_1 \\ f_3(x) & = & x_0 \wedge \neg x_1 \end{cases}$$

Un réseau implicitement non-monotone

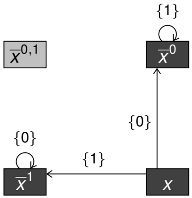


Question

Existe-t-il de plus petits réseaux non-robustes au synchronisme ?

Proposition

(Noual, Regnault, S., 2012) Les réseaux de plus petite taille qui sont de classe 2 *sont parfaitement non-monotones.*



Réseaux de classe 2

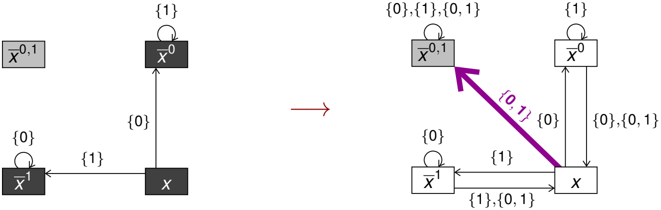
Relation avec la non-monotonie

Question

Existe-t-il de plus petits réseaux non-robustes au synchronisme ?

Proposition

(Noual, Regnault, S., 2012) Les réseaux de plus petite taille qui sont de classe 2 sont parfaitement non-monotones.

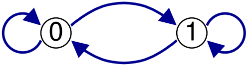


Question

Existe-t-il de plus petits réseaux non-robustes au synchronisme ?

Proposition

(Noual, Regnault, S., 2012) *Les réseaux de plus petite taille qui sont de classe 2 sont parfaitement non-monotones.*



$$f_0,\ f_1\ \in\ \{x \mapsto (x_0 \oplus x_1),\ x \mapsto \neg(x_0 \oplus x_1)\}$$

Plan de la présentation

Réseaux XOR circulants

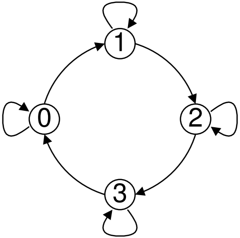
- Matrices d'adjacence circulantes :

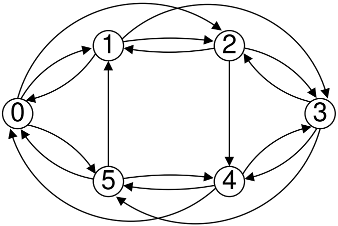
$$\mathcal{C} = \begin{pmatrix} c_0 & c_1 & c_2 & \dots & c_{n-1} \\ c_{n-1} & c_0 & c_1 & \dots & c_{n-2} \\ c_{n-2} & c_{n-1} & c_0 & \dots & c_{n-3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ c_1 & c_2 & c_3 & \dots & c_0 \end{pmatrix}$$

- La fonction locale de transition f_i de chaque automate i d'un réseau k-XOR circulant (où $k = \sum_{i=0}^{n-1} c_i$) est :

$$\forall x \in \{0,1\}^n,\ f_i(x) = \bigoplus_{j \in V} \mathcal{C}_{i,j} \cdot x_j = \sum_{j \in V} \mathcal{C}_{i,j} \cdot x_j \ [2]$$

Exemples

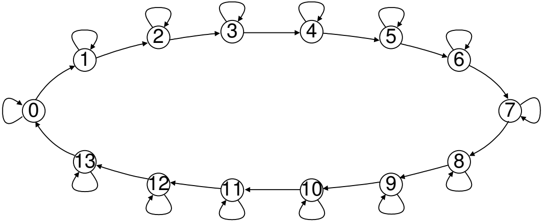


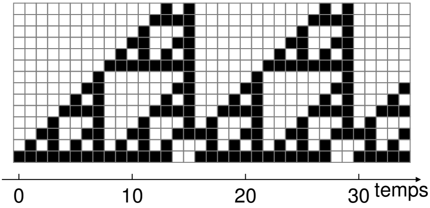


$$\begin{cases} f_0(x) & = & x_0 \oplus x_3 \\ f_1(x) & = & x_0 \oplus x_1 \\ f_2(x) & = & x_1 \oplus x_2 \\ f_3(x) & = & x_2 \oplus x_3 \end{cases}$$

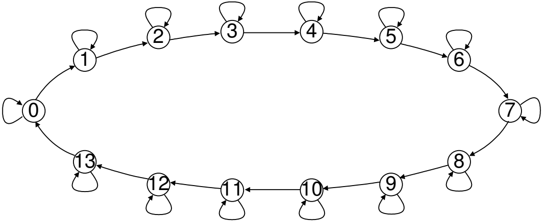
$$\begin{cases} f_0(x) & = & x_1 \oplus x_4 \oplus x_5 \\ f_1(x) & = & x_0 \oplus x_2 \oplus x_5 \\ f_2(x) & = & x_0 \oplus x_1 \oplus x_3 \\ f_3(x) & = & x_1 \oplus x_2 \oplus x_4 \\ f_4(x) & = & x_2 \oplus x_3 \oplus x_5 \\ f_5(x) & = & x_0 \oplus x_3 \oplus x_4 \end{cases}$$

Propriétés de base





Propriétés de base



Proposition

(Noual, Regnault, S., 2012)

1. *Le nombre de réseaux k-XOR circulants de taille n égale $\binom{k-1}{n-1}$.*

Tout réseau k-XOR circulant de taille n satisfait :

2. $(0, \ldots, 0)$ *est une configuration stable.*
3. $(1, \ldots, 1)$ *est soit antécédent de* $(0, \ldots, 0)$ *(si k est pair) soit une configuration stable (si k est impair).*
4. *La trajectoire d'une configuration x est isomorphe à celle de toute configuration y qui est une permutation circulaire de x.*

Réseaux k-XOR circulants, $k \leq n$

Théorème

(Noual, Regnault, S., 2012) Soit N un réseau k-XOR circulant de taille n. Le temps de convergence maximum est atteint par les configurations de densité $\frac{1}{n}$. Soit p_* la période des attracteurs atteints par ces configurations. Pour toute configuration x, la période de ses attracteurs divise p_*.

Idée de la preuve

Montrer que :

- $\forall i \in V, \forall x \in \{0,1\}^n,\ \widetilde{F}(R_i(x)) = R_i(F(x))$
- $\forall i \in V, x(0) = \overline{0}^i, \forall t \in \mathbb{N},\ \widetilde{F}^t(x(0)) = R_i(x(t))$

$\longrightarrow \forall x \in \{0,1\}^n, \forall i \in V, \forall t \in \mathbb{N},$

$\overline{0}^i(t)$ atteint son attracteur de p_* en t_* étapes

Chaque automate $i \in V$ atteint son comportement asymptotique de période p_* en au plus t_* étapes

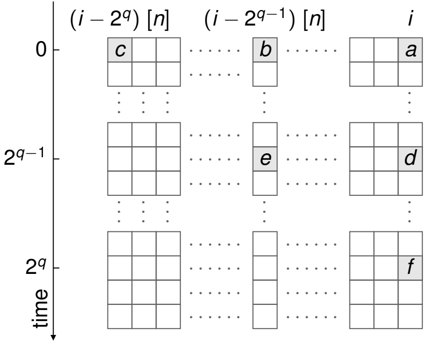
Réseaux 2-XOR circulants

Lemme

(Noual, Regnault, S., 2012) *Soit N un réseau 2-XOR circulant de taille n avec boucles.*

$$\forall i \in V, \forall q \in \mathbb{N},\ x_i(2^q) = x_{(i-2^q)\ [n]}(0) \oplus x_i(0)$$

Idée de la preuve



Réseaux 2-XOR circulants de taille 2^q

Théorème

(Noual, Regnault, S., 2012) *Soit N un réseau 2-XOR circulant avec boucles de taille $n = 2^q$, $q \in \mathbb{N}^*$. Toute configuration x converge vers $(0, \ldots, 0)$ en au plus n étapes.*

Idée de la preuve

Considérons une configuration initiale de taille 2^q (16 ici)

10100011	01011000	au temps 0
10100011	01011000	
$\oplus$01011000	$\oplus$10100011	
11111011	11111011	au temps 8

après 2^{q-1} étapes, la configuration est répétée

11111011	11111011	au temps 8
00001100	00001100	au temps 9

et une configuration répétée reste répétée

Réseaux 2-XOR circulants de taille 2^q

Théorème

(Noual, Regnault, S., 2012) Soit N un réseau 2-XOR circulant avec boucles de taille $n = 2^q$, $q \in \mathbb{N}^*$. Toute configuration x converge vers $(0, \ldots, 0)$ en au plus n étapes.

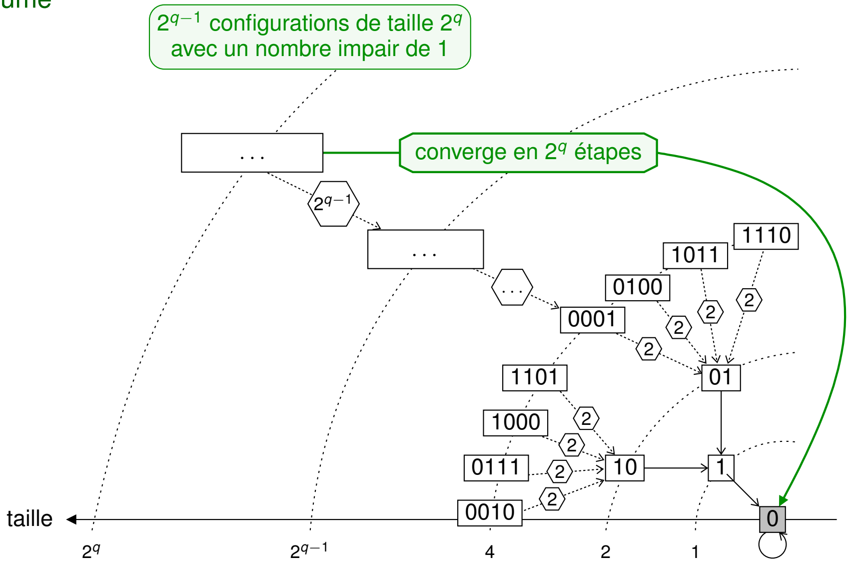
Idée de la preuve

Donc, l'évolution d'une configuration de taille 2^q (ici $q = 4$) suit

1010001101011000	au temps 0
11111011 11111011	au temps 8
0100 0100 0100 0100	au temps $8 + 4$
01 01 01 01 01 01 01 01	au temps $8 + 4 + 2$
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	au temps $8 + 4 + 2 + 1$
0000000000000000	au temps $8 + 4 + 2 + 1 + 1 = 16$

Réseaux 2-XOR circulants de taille 2^q

Résumé



Plan de la présentation

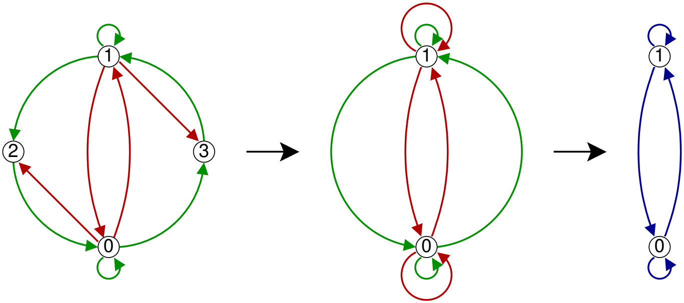
Robustesse structurelle et non-monotonie

Les réseaux de classe 2 codent-ils tous la non-monotonie ?

$$\begin{cases} f_0(x) = x_2 \vee (x_0 \wedge \neg x_1) \\ f_1(x) = x_3 \vee (\neg x_0 \wedge x_1) \\ f_2(x) = \neg x_0 \wedge x_1 \\ f_3(x) = x_0 \wedge \neg x_1 \end{cases}$$

$$\overset{\text{réd.}}{\equiv} \begin{cases} f'_0(x) = f_0 \circ f_2(x) = (\neg x_0 \wedge x_1) \vee (x_0 \wedge \neg x_1) \\ f'_1(x) = f_1 \circ f_3(x) = (x_0 \wedge \neg x_1) \vee (\neg x_0 \wedge x_1) \end{cases}$$

$$\overset{\text{réd.}}{\equiv} \begin{cases} f'_0(x) = x_0 \oplus x_1 \\ f'_1(x) = x_0 \oplus x_1 \end{cases}$$



Combinatoire comportementale

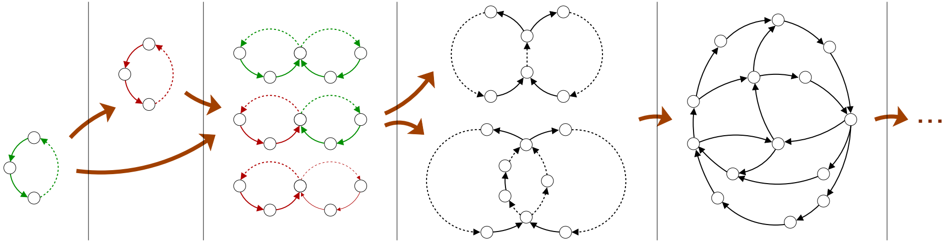
VERS UNE HIÉRARCHIE DES RÉSEAUX

Fait

Les cycles peuvent simuler asymptotiquement des double-cycles et les double-cycles peuvent simuler des intersections de cycles plus complexes.

Question

Existe-t-il une hiérarchie des réseaux fondée sur la relation de simulation ?



Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot

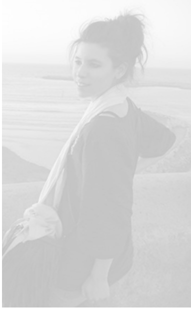
M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot



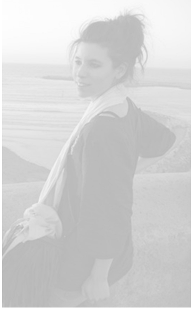
M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot



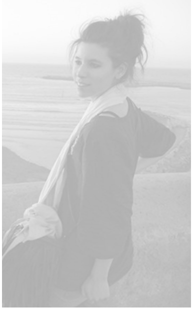
M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot



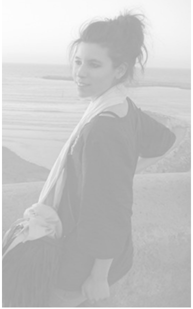
M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot



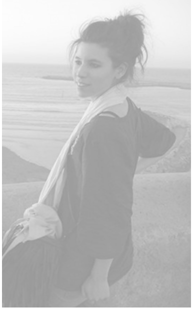
M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot



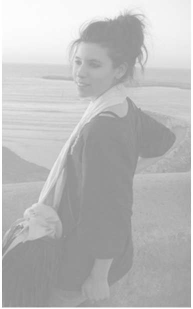
M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

J. Demongeot

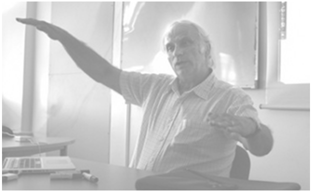


M. Noual

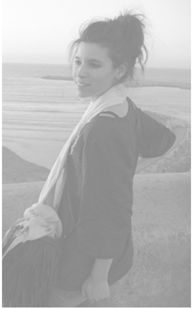
D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



J. Demongeot

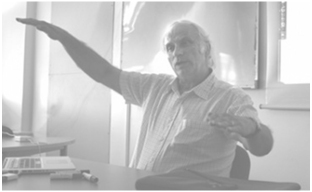


M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



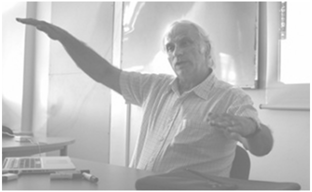
J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

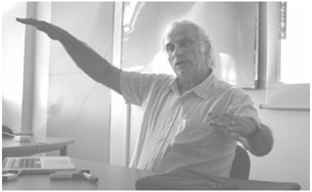

J. Demongeot


M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



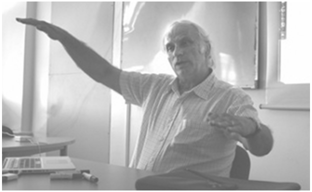
J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



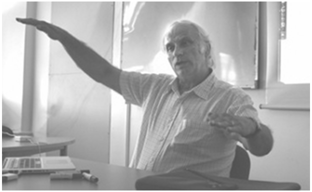
J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



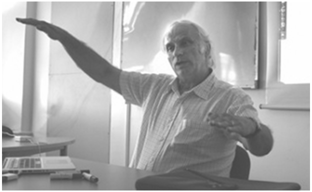
J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



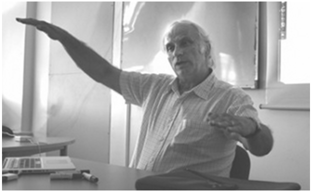
J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



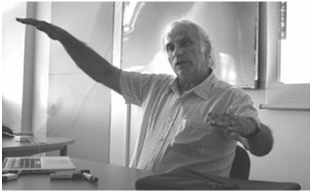
J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

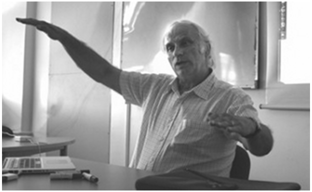

J. Demongeot


M. Noual


D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



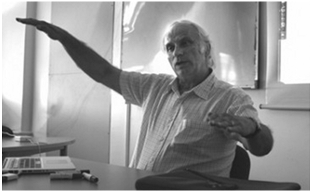
J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations

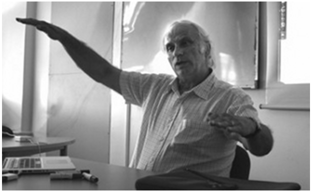

J. Demongeot


M. Noual


D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



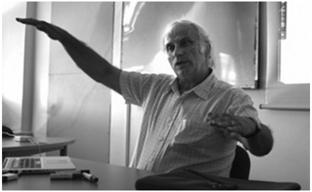
J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



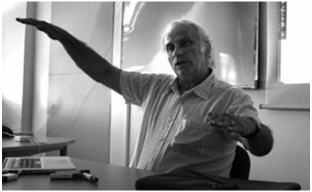
J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault

Merci à vous pour votre attention

et merci à eux
pour ces collaborations



J. Demongeot

M. Noual

D. Regnault