



HAL
open science

Sur la bio-informatique des réseaux d'automates

Sylvain Sené

► **To cite this version:**

Sylvain Sené. Sur la bio-informatique des réseaux d'automates. Mathématique discrète [cs.DM]. Université d'Evry-Val d'Essonne, 2012. tel-00759287v2

HAL Id: tel-00759287

<https://theses.hal.science/tel-00759287v2>

Submitted on 11 Apr 2019

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

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

UNIVERSITÉ D'ÉVRY – VAL D'ESSONNE

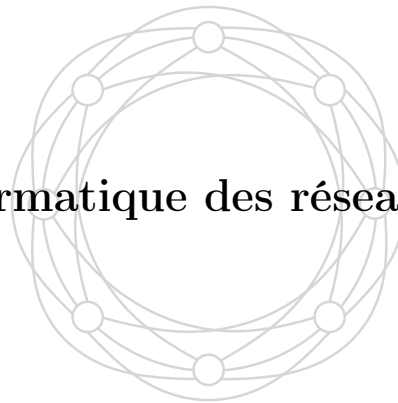
École doctorale de sciences et ingénierie

HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES
spécialité informatique

présentée par

Sylvain Sené

Sur la bio-informatique des réseaux d'automates



soutenue le 27 novembre 2012 devant le jury composé de :

M.	Alexander Bockmayr	Professeur de la <i>Freie Universität Berlin</i>
M.	Franck Delaplace	Professeur de l'Université d'Évry – val d'Essonne
M.	Alain Denise	Professeur de l'Université Paris Sud
M.	Enrico Formenti	Professeur de l'Université de Nice – Sophia Antipolis
M.	Erol Gelenbe	Professeur de l' <i>Imperial College London</i>

et de Michel Morvan et Jacques Demongeot en tant que membres invités

au vu des rapports de :

M. Alain Denise
M. Enrico Formenti
M. Erol Gelenbe

UNIVERSITÉ D'ÉVRY – VAL D'ESSONNE

École doctorale de sciences et ingénierie

HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES
spécialité informatique

présentée par

Sylvain Sené

Sur la bio-informatique des réseaux d'automates

soutenue le 27 novembre 2012 devant le jury composé de :

M.	Alexander Bockmayr	Professeur de la <i>Freie Universität Berlin</i>
M.	Franck Delaplace	Professeur de l'Université d'Évry – val d'Essonne
M.	Alain Denise	Professeur de l'Université Paris Sud – Orsay
M.	Enrico Formenti	Professeur de l'Université de Nice – Sophia Antipolis
M.	Erol Gelenbe	Professeur de l' <i>Imperial College London</i>

et de Michel Morvan et Jacques Demongeot en tant que membres invités

au vu des rapports de :

M. Alain Denise
M. Enrico Formenti
M. Erol Gelenbe

À Mathilde Noual

À Jacques Demongeot

À tous ceux à qui ces lignes donneront des idées

Au lendemain de la guerre j'étais persuadé, comme certains de mes contemporains, que les mathématiques pouvaient s'appliquer à tout. Pour des gens plus ambitieux que compétents, il était assez tentant de voir si l'on pouvait refaire avec d'autres sciences ce qui avait si bien réussi avec la physique. [...] Pourquoi la physique est-elle en si parfaite résonance avec les mathématiques, et pas la chimie, la botanique ou la biologie ? Je n'ai toujours pas trouvé la réponse. [...] En mathématiques comme ailleurs, une partie des recherches originales vient ainsi de la mise en contact de connaissances provenant de champs apparemment disparates. C'est peut-être ce que veulent dire les chantres de l'interdisciplinarité qui devraient tous se recommander de Pico della Mirandola, même s'ils savent qu'il leur est impossible d'embrasser la totalité des sciences de leur époque.

Marcel-Paul Schützenberger (Dynasteurs, 1988).

Avant-propos

Les propos de Schützenberger, présentés dans l'épigraphe de ce document, peuvent paraître âpres à l'endroit de l'interdisciplinarité. Or, l'interdisciplinarité mêlant informatique et biologie théoriques occupe une position centrale dans ce document. Je pense bien sûr qu'elle mérite que nous nous intéressions à sa valeur intrinsèque, à ce qu'elle permet d'apprendre, de déduire, de comprendre. . . Mais elle mérite aussi la critique (sous toutes ses formes, négatives comme positives). N'est-ce pas ainsi que la science est faite ? Les discussions, objections, contradictions ne sont-elles pas les piliers du cheminement des pensées scientifiques ? Ainsi, j'ai choisi de placer ces mots au début du manuscrit pour éviter toute forme de manichéisme et inviter le lecteur à la réflexion, aussi bien philosophique que scientifique, sur cette interdisciplinarité, dans l'espoir qu'il s'en forge une opinion éclairée et argumentée.

Le choix de Schützenberger pour illustrer cette entrée en matière ne tient pas du hasard. S'il est des personnes à même de discuter et d'argumenter sur le mélange des sciences informatiques et biologiques, *ce gentilhomme de la science*, d'après la formule consacrée d'André Lichnerowicz dans l'hommage à son ami disparu [Lic96], en fait sans nul doute partie. Ma communauté évoque généralement Schützenberger comme le père de l'informatique théorique française. Elle oublie très souvent de mentionner qu'il était plus que cela. Docteur en médecine en 1948, il a notamment participé à la découverte du gène à l'origine de la trisomie 21. Docteur en sciences mathématiques en 1953, il a mené de nombreuses études dans des champs des mathématiques vastes allant des probabilités et statistiques à la théorie des langages, en passant par l'algèbre et la théorie des ordres (et j'en oublie bon nombre). Il est « considéré mondialement comme le père absolu de la théorie des codes (1958) [et] n'a cessé de s'intéresser aux découvertes de la biologie moléculaire. L'étude du code génétique rejoint très tôt ses préoccupations de théoricien de problèmes de l'information. » Ainsi, bien qu'il ait préféré consacrer sa carrière aux sciences dites « dures » que sont les mathématiques et l'informatique, il est toujours resté adepte et fin connaisseur de l'intrication des disciplines, en particulier des liens entre les mathématiques (au sens large) et la biologie.

Malgré l'apparente âpreté du discours, qui tient plus selon moi de la mise en garde d'une interdisciplinarité hâtive dirigée par une ambition trop forte de synthèse, Schützenberger s'est passionné pour ces questions liant la biologie à l'informatique. Quoi de plus naturel pour lui que de vouloir comprendre les liens entre l'information fournie par le code génétique et la théorie « informatique » de l'information ? Quoi de plus naturel pour tout informaticien attiré par la biologie que de s'attacher à étudier les transmissions d'information et de vouloir en connaître les causes et les conséquences, tant au niveau génétique que neuronal ? Cela mène à un travail

profondément ancré en informatique dont l'exploitation en biologie est limité par la complexité du vivant. Plus généralement selon moi, la simple application d'une discipline à une autre a besoin d'être complétée par une réelle interdisciplinarité, fondée sur des allers-retours constants entre les disciplines. Pour aller plus loin, je suis convaincu que l'informatique et les mathématiques discrètes ont tout autant besoin de la biologie que cette dernière a besoin d'elles. La biologie fournit en effet son lot de problèmes qui prennent sens lorsque nous les ancrons dans des disciplines plus théoriques. Ces problèmes, couplés aux allers-retours inter-disciplinaires, structurent ce que j'appelle la bio-informatique théorique.

Cette thèse d'habilitation à diriger des recherches prend ses origines en informatique. Elle s'est construite progressivement au fil des années par les multiples discussions qui m'ont été offertes dans des contextes variés. En particulier, les échanges dont j'ai le plus nourri ma réflexion ont été partagés avec Jacques Demongeot qui, à l'instar de Schützenberger, possède cette (trop) rare double-compétence en biologie/médecine et en mathématiques. Ainsi, à ma modeste manière, en m'inscrivant dans la lignée de ces deux hommes, je m'appête à développer certains problèmes qui me paraissent importants dans le contexte de la bio-informatique théorique.

Sylvain Sené
17 septembre 2012

Remerciements

Quel exercice difficile que de remercier les personnes qui ont participé de près ou de loin au mûrissement de ce mémoire ! Bien sûr, la difficulté ne réside pas tant dans les remerciements à proprement parler, quoiqu'il faille trouver les mots, que dans le fait de n'oublier personne. Je préfère l'annoncer dès maintenant, la solution que j'ai choisie pour remédier à cette difficulté d'oubli est justement de l'oublier. Ainsi, je prie d'avance tous ceux qui ne se retrouveront pas dans les quelques mots qui suivent d'accepter mes plus sincères excuses (et d'oublier cet oubli).

Mes premiers remerciements ne peuvent aller qu'aux deux personnalités, et quelles personnalités, à qui cette thèse est nominalement dédiée, Mathilde Noual et Jacques Demongeot.

Jacques Demongeot est un être à part dans l'univers de la science, possédant des qualités humaines et scientifiques tout à fait incroyables, dont j'espère un jour être à la hauteur. Il est celui qui, avec Michel Morvan que j'évoquerai plus loin, m'a fait l'honneur d'accepter de diriger mon doctorat, et qui m'a ainsi permis de creuser le domaine de recherche qui se trouve au cœur de ce mémoire. Depuis les années 1970, parmi toutes les thématiques dans lesquelles il a obtenu des résultats importants (elles sont nombreuses), celle des réseaux d'automates et de la modélisation des régulations biologiques tient une place particulière. Au fil des ans, je me suis rendu compte qu'il avait ce pouvoir si particulier de passionner ses interlocuteurs sur des sujets divers et variés à la frontière des mathématiques discrètes et de la biologie. Je suis l'une de ses heureuses « victimes ». Je lui dois d'être ce que je suis professionnellement aujourd'hui, mais je lui dois bien sûr plus que cela. Notre rencontre, il y a maintenant plus de sept ans, m'a permis de découvrir puis connaître un homme d'une infinie gentillesse, qui ne cesse de se battre pour les autres en mettant trop souvent ses propres intérêts de côté. Au delà de l'homme, sur lequel il y aurait tant à dire, le scientifique m'impressionne. Aussi à l'aise avec les mathématiques qu'avec la médecine (bon, je l'accorde, il triche un peu car c'est sa formation), avec l'informatique, la physique ou encore la biologie, il a cette capacité de mêler ces disciplines pour en dégager des idées, devrais-je dire des flots d'idées, des problèmes et autres questions au combien intéressants. Je me souviens d'une conversation que nous avons eue, il y a maintenant longtemps, où il me disait son regret de voir disparaître le mot « savant » du vocabulaire scientifique. Heureusement pour nous tous, tant qu'il y aura des hommes comme Jacques, le terme gardera tout son sens et pourra peut-être, qui sait, redevenir un terme couramment usité.

Mathilde Noual, quant à elle, est un être tout aussi à part que j'ai eu la chance de rencontrer il y a sept ans (aussi) lorsqu'elle était étudiante en deuxième année de mathématiques et que j'étais en première année de doctorat. Suite à quelques

conseils (savamment prodigués par un ami doctorant, Emmanuel Agullo, et moi-même!), elle a décidé d'envoyer un dossier de candidature pour intégrer le parcours d'informatique de l'École normale supérieure de Lyon en tant qu'auditrice. Grand bien lui en a pris car elle y a été acceptée. À partir de là, nombreux sont ceux qui se sont rendus compte de ses très larges capacités, de sa grande intelligence, tant scientifique qu'humaine, de sa persévérance et de son enthousiasme aussi bien pour les questions fondamentales en mathématiques et en informatique que pour leurs applications dans des disciplines comme la biologie. La chance m'a souri à nouveau lorsqu'elle a choisi de s'intéresser de plus près au domaine de recherche qui est le mien, ce qui l'a amenée à faire son doctorat sur le thème des modes de mise à jour dans les réseaux d'automates, sous la direction d'Éric Rémila et mon encadrement. Je tiens donc à la remercier pour ce choix et pour la qualité du travail qu'elle a réalisé au cours de ces trois dernières années, qui lui a notamment valu d'être lauréate du prix 2012 de la meilleure thèse en sciences et technologies de l'information et de la communication de la fondation EADS (félicitations!). Bien sûr, ce serait malhonnête de parler des qualités professionnelles de Mathilde sans évoquer son incroyable, et si appréciable, ouverture au dialogue et au débat d'idées, son humour et sa simplicité. Je pourrais en dire beaucoup plus mais je préfère m'arrêter là...

Tout le travail présenté dans la suite (la réflexion sur le principe même de modélisation, la formalisation que je pense unificatrice des réseaux d'automates, ainsi que tous les problèmes qui sont posés et pour lesquels des résultats sont présentés) est le fruit de notre collaboration à nous trois. C'est un honneur de travailler avec vous et j'espère que cela continuera encore longtemps. Toutefois, ma plus grande joie est que mon « maître » et mon « élève » soient avant tout de véritables amis.

J'adresse bien sûr mes sincères remerciements à tous les scientifiques (officiels et invités) de renom qui ont eu l'extrême gentillesse d'accepter de participer à mon jury, malgré des agendas très remplis. Je me dis que, quand mes nièces auront grandi et que je leur parlerai de tout cela, ce sera une grande fierté que d'évoquer vos noms. En tête, je remercie très chaleureusement Alain Denise, Enrico Formenti et Erol Gelenbe, qui ont eu la lourde charge de rapporter sur mes deux centaines de pages (tout compris). Je leur suis reconnaissant des conseils et des mots d'encouragement qu'ils m'ont adressés et d'avoir su se rendre disponibles physiquement ou numériquement le jour de ma soutenance. Un grand merci à vous trois. Je remercie également Alexander Bockmayr d'avoir si rapidement accepté le rôle d'examineur de ce travail. Merci aussi, Alexander, d'accepter celui de président de jury, même si tu ne le sais pas encore au moment où j'écris ces lignes. Je dois aussi dire que la naissance de ce document s'est déroulée dans d'excellentes conditions, grâce, notamment, à Franck Delaplace. Depuis mon arrivée à l'Université d'Évry en tant que maître de conférences, Franck a toujours fait en sorte que je dispose des moyens utiles au bon développement de ma recherche. Il a aussi été un interlocuteur privilégié dans le cadre du travail sur la classification de robustesse structurelle des réseaux. Son engouement, sa pugnacité et son ouverture d'esprit en font un collaborateur avec qui il est très agréable de travailler et nous ont permis de débiter de nouvelles recherches sur le concept de modularité dans les réseaux, qui est brièvement discuté en conclusion du mémoire. Franck, ces trois années ont été fort agréables et tu y es pour beaucoup, merci. J'en viens maintenant aux deux membres invités de mon jury. Je remercie à nouveau Jacques Demongeot de m'avoir fait le plaisir d'accepter mon invitation. Enfin, quand

je pense à mon parcours depuis presque dix ans maintenant, je ne peux oublier Michel Morvan, sans qui cette aventure scientifique n'aurait pas eu la même saveur. Lorsque je suis arrivé à l'École normale supérieure de Lyon en 2004, il a accepté d'encadrer mon stage de master recherche. Il a ensuite endossé, avec Jacques, le rôle de mon directeur de thèse, ce qui m'a permis d'apprendre énormément de ses idées, de sa rigueur, de ses qualités d'écoute et de communicant. Michel, merci de m'avoir fait confiance et de me permettre de te compter parmi les membres de mon jury.

Je poursuis naturellement ces remerciements en pensant à tous les collègues qui partagent mon quotidien dans les couloirs du laboratoire Ibisc et du département informatique de l'Université d'Évry. Parmi eux, certains ont tenu des rôles particuliers. Je pense évidemment à Jean-Louis Giavitto, qui travaille à présent à l'Ircam mais qui a su m'accueillir de la meilleure façon après mon recrutement en 2009, lorsqu'il était encore directeur d'Ibisc. Mes pensées vont aussi à Georgia Barlovatz-Meimon, pour sa bonne humeur permanente et toutes les conversations sur des sujets variés, à Hanna Klaudel, pour ses conseils, sa gentillesse et le travail que nous avons fait ensemble avec les étudiants que nous avons co-encadrés. Je pense également à Serebella Cerrito, Jean-Marc Delosme et Florence d'Alché-Buc qui contribuent largement aux bons moments que je passe à Évry. Je tiens aussi à remercier Guillaume Hutzler pour avoir partagé mon bureau pendant une année. Bien sûr, ces trois années sont d'autant plus agréables qu'elles m'ont permis de rencontrer un collègue (et néanmoins ami) d'une grande intelligence et d'une grande culture, Tarek Melliti. Tarek, merci pour toutes ces bonnes conversations, scientifiques ou non, ces pauses café, ces sorties nocturnes parisiennes. Merci aussi de partager le fameux bureau 227 depuis quelques temps. Je ne peux que remercier Damien Regnault, que j'ai eu le plaisir de voir arriver à Évry un an après moi alors que nous avions tous deux fait notre doctorat ensemble au sein de l'Institut rhône-alpin des systèmes complexes. Cela nous a permis de commencer à réellement collaborer et je pense que ce n'est que le début. Au delà du travail, Damien, ta venue en région parisienne me permet de pouvoir compter un ami cher autour de moi. Bien sûr, je n'oublie pas les autres permanents, les *tech-staffeurs*, *dept-staffeurs*, personnels administratifs, doctorants... Je conclurai ce paragraphe par mes plus vifs remerciements à Saïd Mammam, actuel directeur d'Ibisc, qui a toujours su me faciliter la vie au niveau administratif, ainsi qu'à Dominique Antonicelli, la meilleure assistante de direction qui soit, à qui je souhaite une longue et excellente retraite.

C'est le moment de dire quelques mots sur l'École grenobloise des systèmes dynamiques discrets, dont je me permets de dire qu'elle a été imaginée par Noël Gastinel, fondée par François Robert (qui est certainement le premier à avoir introduit les automates cellulaires en France), et composée de gens aussi brillants qu'agréables et sympathiques comme Michel Cosnard, Eric Goles, El Houssine Snoussi, Maurice Tchuente. En dehors de Noël Gastinel, qui nous a malheureusement quittés trois ans après ma naissance, j'ai l'immense chance de les connaître tous, certains très bien, d'autres moins et je le regrette. Mais ce qui compte, c'est que tous ont finalement joué un rôle extrêmement important pour moi, bien qu'ils ne s'en rendent peut-être pas vraiment compte. Toutes leurs idées, leurs travaux, leurs résultats sont en effet les graines, qui, en germant, m'ont permis de donner naissance au travail que je livre à présent. Ils ont donc droit eux aussi à mes profonds remerciements, pour tout cela et pour le soutien qu'ils m'ont apporté ces dernières années.

Dans le domaine qui est le mien, à la limite des mathématiques discrètes, de l'informatique théorique et de la modélisation en biologie, il est évident qu'une autre École de pensée a joué un rôle significatif dans mon travail. Je pense bien entendu à celle de René Thomas. À travers ses recherches, René Thomas a su développer des idées admirables qui ont été reprises au fil des années par ses proches, comme Marcelline Kaufman, El Houssine Snoussi (qui fait d'ailleurs le lien avec l'École grenobloise évoquée plus haut), Denis Thieffry et ses collègues, Élisabeth Remy et Claudine Chaouiya. Je tiens à les remercier de n'avoir jamais été très loin ces dernières années. En particulier, Élisabeth, Claudine et El Houssine, je vous remercie pour le si inspirant atelier « Formalisme logique, apports et défis pour la modélisation de réseaux de régulation biologique » que vous avez organisé en avril 2011 à Rabat, au Maroc.

Inévitablement, mes pensées vont aussi à Gilles Bernot, Jean-Paul Comet et Adrien Richard, avec qui les relations n'ont fait que s'étoffer et se renforcer. Gilles, je te remercie pour ton accompagnement distant, certes, mais constant, et pour ton soutien sans faille. Je te dois beaucoup, je m'en rends compte. Sans oublier nos discussions scientifiques, c'est notamment toi qui, en avril dernier, a été le premier à me dire qu'il était temps de me lancer dans l'écriture de cette habilitation. Sans ce petit coup de pied amical, je n'aurais certainement pas franchi le cap de la rédaction si vite. Jean-Paul, tu es le premier de ce trio niçois que j'ai rencontré. Je me souviens, c'était à Lille en 2008. Depuis lors, tu as toujours été disponible pour moi. Merci pour ça et merci à Adrien et toi d'avoir accepté de nous suivre, Mathilde et moi, dans notre projet « secret ». Adrien, je ne t'oublie pas, bien sûr. C'est un vrai plaisir de t'avoir rencontré après mon doctorat. Les longues conversations, scientifiques ou non, arrosées ou non, que nous avons eues à Nice, Lyon, Paris et que nous avons expatriées le temps d'une semaine à Rabat au Maroc, ont elles aussi participé à mon plaisir de faire ce métier. Vous l'aurez compris, vous faites partie de ces gens que j'aimerais voir plus souvent et avec qui j'aimerais discuter de science régulièrement.

Avant de sortir du cadre professionnel, il me reste à dire un grand merci à Éric Rémila qui a accepté d'être le directeur de la thèse de Mathilde. Il lui a fait confiance et la suite lui a donné raison. Mais, ce faisant, c'est aussi à moi qu'il a indirectement donné sa confiance, tout en veillant de loin au bon déroulement général de la thèse. Il tient donc une place significative dans la production de ce mémoire.

J'en viens maintenant aux personnes qui m'ont entouré dans ma vie extra-professionnelle, comme l'on dit. Il est évident que ce tissu amical et familial mérite lui aussi mes sincères remerciements. C'est grâce à lui que j'ai réussi à prendre les bouffées d'oxygène dont j'ai eu besoin ces quatre dernières années et qui me semblent si importantes. Je rejoins entièrement Nicolas Schabanel sur ces mots qu'il a si bien dits dans son propre mémoire d'habilitation : « le processus de création reste un mystère où l'inaction joue un rôle moteur. »

Je commence donc par remercier mes amis qui viennent d'un peu partout en France, tout en taisant leur nom, car ils sont pour la plupart des personnes moins « publiques » que nous. Par ordre alphabétique, je pense à Emmanuel A., Pascal B., Amélie C. et son frère David, Jean-Philippe C., Christophe C., Julien D. (dit Grand Jules), Julien F. (dit Jean-Mich., ne me demandez pas pourquoi...), Bruno et Aurélie F., Kevin F. (dit le Kiks), Olivier F., Rémi et Carola F., Alexandra G., Nathalie G., Nicolas G. et son frère Lionel, Nicolas G. (oui, il y en a bien deux), Éric

et Jasmine L., Nicolas L., Pierre-Luc N., Tri N., Julien S. (dit Sanso) et Nicolas S.

Je clos (enfin) ces remerciements en pensant bien entendu à ma famille. Je remercie donc Xavier, mon frère, et Muriel, ma belle-sœur, pour n'être jamais très loin et pour avoir donné naissance à deux splendides petites filles, Lucile et Noémie, qui me donnent l'immense bonheur de les voir grandir et s'épanouir. Enfin, je remercie mes parents, qui ont toujours fait tout ce qui était en leur pouvoir pour que tout cela arrive.

merci à tous

Table des matières

Avant-propos	ix
Remerciements	xi
1 Ouverture – en guise d’introduction	3
2 Synergies bio-informatiques et formalisme des réseaux	9
2.1 Deux disciplines au service l’une de l’autre	10
2.1.1 La biologie au départ de l’informatique non conventionnelle . .	10
2.1.2 Une biologie en demande de méthodes informatiques	12
2.2 Modélisation bio-informatique	17
2.2.1 Sur la simplicité des réseaux d’automates booléens	17
2.2.2 Complexités au cœur de la modélisation	18
2.2.3 Va-et-vient horizontal entre réalité et théorie	19
2.3 Formalisme des réseaux d’automates booléens	22
2.3.1 État et configuration	22
2.3.2 Architecture d’un réseau	23
2.3.3 Fonction locale de transition	24
2.3.4 Mise à jour	25
2.3.5 Transition et dérivation	26
2.3.6 Stabilité et instabilité des automates	27
2.3.7 Comportement, mode de mise à jour et graphe de transition .	28
2.3.8 Systèmes de transition d’états et systèmes dynamiques discrets	31
3 Robustesse environnementale dans les réseaux booléens à seuil	35
3.1 Définitions	37
3.1.1 Réseaux (d’automates) booléens à seuil	37
3.1.2 Centre et environnement	37
3.1.3 Processus stochastique	38
3.1.4 Robustesse environnementale étudiée	39
3.2 Robustesse environnementale par l’exemple	40
3.2.1 Morphogenèse florale d’ <i>Arabidopsis thaliana</i>	40
3.2.2 Influence de la gibbérelline	41
3.2.3 Discussion	46
3.3 Abstraction aux automates cellulaires	47
3.3.1 Cadre général et historique de travail	48
3.3.2 Automates cellulaires à seuil attractifs non-linéaires sur \mathbb{Z}^2 . .	52
3.3.3 Discussion	65

4	Comportements asymptotiques de motifs « simples » d'interaction	67
4.1	Concepts de base	68
4.1.1	Définitions et notations spécifiques	68
4.1.2	Ordre, simulation, canonicité et degrés de liberté	70
4.1.3	Formule d'inversion de Möbius et indicatrice d'Euler	73
4.2	Combinatoire des cycles et double-cycles	74
4.2.1	Cycles isolés	74
4.2.2	Cycles inter-connectés tangentiellement	79
4.3	Comparaison et autres intersections	85
4.3.1	Comparaison et bornes	85
4.3.2	Intersections plus complexes	89
4.4	Discussion	90
5	Robustesse structurelle des réseaux et rôle de la non-monotonie	93
5.1	Robustesse structurelle, asynchronisme et synchronisme	94
5.1.1	La problématique par l'exemple	94
5.1.2	Graphes de transition et cycles	99
5.1.3	Divers niveaux de robustesse : une classification	104
5.2	Rôle de la non-monotonie	111
5.2.1	Motivation générale	111
5.2.2	Comportement des réseaux XOR circulants	114
6	Ouvertures – en guise de conclusion	125
6.1	Quid du temps?	126
6.1.1	Comment théoriser le temps?	127
6.1.2	Modes de mise à jour multi-échelle	128
6.2	Quid de la modularité?	130
Annexe		133
A	Réseau de Mendoza	133
B	Algorithme de calcul des probabilités de passage	134
C	Comportements asymptotiques du réseau de Mendoza	135
D	Probabilités de transformation des tissus sépale et inflorescence	136
E	Comportements asymptotiques des cycles isolés	137
F	Modularité des réseaux d'automates [DKMS12]	139
	Bibliographie personnelle	159
	Bibliographie	163
	Index	179

Chapitre 1

Ouverture – en guise d’introduction

Le vingtième siècle aura été marqué par des avancées majeures dans l’ensemble des champs propres de chacune des disciplines scientifiques considérées comme telles bien avant le début même de ce siècle, comme la physique, les mathématiques ou encore la biologie. Au delà de ces développements, grâce aux fondements proposés par Gödel, Turing et von Neumann et d’autres, ce siècle aura aussi été le témoin de l’avènement d’une nouvelle discipline, l’informatique. Sans refaire son histoire, le propos n’est pas là, il convient de souligner la particularité des questions soulevées, la spécificité des méthodes sans cesse renouvelées de cette discipline ainsi que son ouverture croissante à d’autres disciplines, en particulier à la biologie. Cette ouverture donne justement le cadre des travaux de recherche que j’ai menés ces dernières années et qui sont résumés dans cette thèse d’habilitation à diriger des recherches.

Cette thèse traite ainsi de la bio-informatique des réseaux d’automates, ou de ce pourquoi l’étude de tels réseaux est intéressante et pertinente dans les contextes informatiques et biologiques. Un réseau d’automates est un objet mathématique « minimaliste » possédant l’ensemble des propriétés utiles à la modélisation générale de réseaux d’entités en interaction. Plus précisément, un tel objet est composé d’entités qui agissent les unes sur les autres au cours d’un temps discret, en suivant des règles locales simples pré-déterminées. L’exécution d’une règle peut faire varier l’état de l’automate auquel elle est associée. Ces variations d’états sont les seuls événements considérés au sein des réseaux. Les entités peuvent donc être vues comme des unités permettant de produire en sortie le résultat d’un calcul réalisé à partir de données fournies en entrée, qui correspondent aux états des automates. Globalement, un réseau d’automates évolue au sein d’un ensemble de configurations qui sont définies par ces états à un instant donné.

Pertinence des réseaux d’automates en modélisation Malgré son apparente simplicité, ou devrais-je dire en raison, entre autres, de cette simplicité, les études fondamentales et appliquées sur les réseaux d’automates restent pertinentes. À l’heure où a clairement été mise en avant « la science des systèmes complexes » dans le paysage scientifique, il est devenu indéniable que la simplicité locale peut engendrer la complexité globale. Les automates cellulaires en sont un exemple évident. La construction d’un système d’interaction complexe ne nécessite aucunement l’implication d’entités

gouvernées par des règles d’évolution locales complexes (ou compliquées). Ces dernières amènent à l’appellation de « systèmes compliqués » qui s’opposent aux systèmes complexes, dont la définition (informelle tout du moins) semble avoir convergé à ce jour : un système complexe est un système composé d’entités en interaction soumises à des règles locales d’évolution simples, dont le comportement émergent au niveau global ne peut être expliqué par la simple connaissance du système au niveau local.

Comme l’ont écrit Delahaye et Rechenmann dans un dossier de *Pour la science* sur la modélisation informatique [DR06], « commençons par nous débarrasser d’une idée reçue : la modélisation n’est pas destinée à reproduire exactement la réalité. Seul un modèle identique au système pourrait être considéré comme une représentation exacte de ce dernier. Or, tout comme la légendaire carte à l’échelle 1/1 de Borges, un tel modèle ne peut être construit, et, tout comme cette carte, il ne présenterait aucun intérêt. En effet, l’élaboration d’un modèle est motivée par un ensemble de questions auxquelles ce modèle doit contribuer à répondre. Quel avantage à disposer d’un modèle de même complexité que son objet ? » Dans cette lignée, je pense qu’un autre intérêt notable des réseaux d’automates est qu’ils se placent à un niveau d’abstraction élevé en termes de modélisation. Ils fournissent dès lors d’importantes possibilités dans le cadre de la représentation de systèmes réels et peuvent donc être largement appliqués. Leur champ d’applications va de la physique, avec la modélisation des systèmes de particules, à la sociologie, avec la volonté grandissante de représentation des interactions sociales, en passant par la biologie et la médecine, avec le défi d’une compréhension toujours plus fine des systèmes vivants. Aussi, les résultats valides à un niveau d’abstraction élevé le restent lorsqu’on affine la granularité sous-jacente pour se « rapprocher » de la réalité des systèmes étudiés, sous réserve de garantir la consistance des nouveaux paramètres ajoutés vis à vis de la théorie choisie initialement. En conséquence, les réseaux d’automates permettent de capturer l’essence de ces systèmes, leurs propriétés de base, sans pour autant renoncer à leurs subtilités.

Les réseaux au centre du travail présenté ici sont très souvent sujets à une abstraction supplémentaire visant à donner aux automates qui les composent deux états possibles, afin qu’ils puissent être considérés comme « actifs » ou « inactifs ». Ce choix s’explique notamment par la nature des éléments biologiques considérés qui se prête particulièrement bien à l’abstraction booléenne. À titre d’exemple, un neurone est habituellement considéré comme étant excité ou non, et un gène est généralement défini comme exprimé, s’il est en phase de transcription, ou non. Notons que le choix du booléen fait l’objet d’une discussion plus approfondie dans la suite du document.

Orientation des recherches : questionnements et méthodes Le terme anglais « *network* » pour « réseau » possède un avantage non négligeable comparé à son homologue français. Il concentre en sept lettres la vocation même des lignes qui vont suivre, à savoir divulguer des connaissances acquises récemment sur la façon dont un *net works* (c’est-à-dire comment fonctionne un réseau). La vision que je souhaite donner dans ce document s’articule par conséquent autour de cette notion de fonctionnement des réseaux d’automates vus comme modèles de réseaux de régulation biologique. Plus précisément, tout en restant ancré disciplinairement en informatique théorique, sa vocation est de mettre en exergue la bio-informatique des réseaux

d'automates. Ceci est fait en montrant notamment que ces réseaux apportent des connaissances pertinentes aussi bien du point de vue des applications à biologie que de celui de la théorie informatique mathématique, et que leur étude profite ainsi aux deux disciplines. Derrière cela se cache le souhait de montrer que ces disciplines sont intriquées et qu'elles peuvent se servir l'une de l'autre pour répondre, au moins en partie, à des questions d'intérêt qui leur sont propres. Nombreuses sont les recherches ayant mis en avant des liens forts et consistants entre ces disciplines. Dans le contexte qui nous intéresse ici, à savoir celui des réseaux d'automates, les recherches fondatrices ont été menées dans les années 1940 par McCulloch et Pitts. Ces chercheurs, respectivement neurologue et logicien, ont proposé une modélisation des interactions neuronales au moyen de réseaux d'automates booléens qui, selon moi, constitue la cœur de toutes les recherches actuellement menées en modélisation discrète des réseaux de régulation biologique et ont été et sont encore une source d'inspiration de nombreux travaux théoriques.

Bien sûr, il sera aisé pour le lecteur de constater que mon travail est installé dans ce contexte depuis mon doctorat qui traitait du problème spécifique de l'influence des conditions de bord sur la dynamique de réseaux à seuil linéaires. Tout en poursuivant mon effort sur ce sujet, j'ai depuis diversifié mon activité en m'attachant à la résolution de problèmes importants posés par la biologie et naturellement inscrits en modélisation discrète. Dans cette thèse, je présente donc les travaux récents que j'ai réalisés seul et ceux menés avec mes « partenaires de recherche », et notamment Mathilde Noual, étudiante de l'École normale supérieure de Lyon dont j'ai co-encadré la thèse, avec Éric Rémila, qui a été soutenue en juin 2012. Plus précisément, depuis mon recrutement comme Maître de conférences à l'Université d'Évry – val d'Essonne en 2009, les questions qui ont suscité mon intérêt peuvent être séparées selon plusieurs axes :

- *l'environnement* – Très souvent, les réseaux d'interaction sont vus et étudiés comme étant parfaitement clos, en considérant que les entités qui les composent sont les seules représentantes de l'expressivité du système modélisé. Lorsque l'on considère des systèmes parfaitement définis à une échelle donnée, cela ne pose pas de problème majeur. Par ailleurs, selon la nature des questions posées, il va de soi que cette vision peut apporter un cadre intéressant en évitant la prise en compte d'un jeu de paramètres trop important. Toutefois, en biologie, ou plus précisément en modélisation du vivant, les niveaux d'observation sont nombreux et les éléments pouvant être classés dans un niveau spécifique tendent à communiquer avec d'autres éléments appartenant à des niveaux différents. La question de l'influence de l'environnement d'un système sur son comportement est donc fondamentale et dépasse le cadre de l'application à la biologie ;
- *les motifs « simples » d'interaction* – Les études passées concernant les réseaux d'automates vus comme modèles de la régulation biologique ont fourni une matière importante quant au rôle que jouent certains motifs d'interaction spécifiques sur la dynamique asymptotique des réseaux. En particulier, René Thomas et François Robert ont montré indépendamment que, sans la présence d'un cycle (au sens de la théorie des graphes) au sein de leur architecture, les réseaux d'automates évoluent inévitablement vers une unique configuration stable. En ce sens, ces cycles jouent un rôle que l'on peut comparer à celui d'un moteur de complexité dynamique des réseaux. La compréhension fine de

ces moteurs de complexité, étudiés de façon isolée, ainsi que des combinaisons de ces objets et de leurs interactions est un passage obligé pour mieux cerner le comportement des réseaux eux-mêmes ;

- *les modes de mise à jour* – L’un des questionnements fondamentaux dans le contexte des réseaux d’automates concerne les méthodes selon lesquelles les états des automates peuvent être recalculés au cours de l’évolution. Ce problème est fondamental car il soulève des liens forts avec la notion de temps discret, comme nous le verrons plus tard. Par ailleurs, du point de vue biologique, l’écoulement du temps est peut-être l’un des problèmes ouverts majeurs. Au niveau génétique, quelques premiers éléments ont récemment été proposés dans les recherches entreprises sur la dynamique chromatinienne mais ils ne sont que préliminaires et ne permettent pas de figer un spectre fin de mises à jour biologiquement plausibles. Ainsi, d’un point de vue plus mathématique, comprendre les conséquences du choix d’un mode de mise à jour spécifique et les sensibilités d’un réseau face à ce choix est l’une des problématiques actuelles fondamentales du domaine.
- *la non-monotonie* – Jusqu’à présent, dans le contexte de la modélisation des réseaux de régulation biologique, beaucoup de recherches ont contraint les réseaux d’automates booléens avec une hypothèse de monotonie des règles locales régissant le comportement des automates. Cette hypothèse provient de la volonté de considérer l’unicité des natures d’action des éléments biologiques les uns sur les autres. Autrement dit, si un élément en influence un second, soit il a toujours tendance à l’activer, soit il a toujours tendance à l’inhiber. La perte de l’hypothèse de monotonie locale permet alors d’aller plus loin en termes de modélisation de phénomènes biologiques et soulève également des questions mathématiques intéressantes.
- *la modularité* – L’analyse complète de l’évolution des réseaux d’automates, même simplifiés à l’extrême, pose inévitablement le problème de l’explosion combinatoire. En effet, le nombre de leurs configurations croît exponentiellement en fonction du nombre de leurs automates. Par ailleurs, biologiquement parlant, l’identification de fonctionnalités biologiques élémentaires est un champ de recherches pertinent et relativement vierge. Replacé dans le contexte des réseaux d’interaction, ce problème d’identification revient à découvrir les sous-réseaux de taille minimale qui induisent des comportements propres. L’étude de la modularité des réseaux considère ces deux problèmes de manière simultanée et vise à trouver des solutions, lorsqu’elles existent.

Le dernier point que je tiens à évoquer avant de présenter le plan du document (qui suivra *grosso modo* les différents axes de recherche venant d’être discutés) concerne les méthodes mathématiques utilisées et qui se trouvent présentées dans ce document. J’ai en tête que les problèmes sont importants mais je pense que les formalismes et les méthodes permettant de les résoudre le sont tout autant. En conséquence, dans ce document, selon le problème abordé, le lecteur se trouvera plongé dans des formalismes induisant des techniques de démonstration adaptées. Notamment, certaines méthodes sont empruntées à la théorie des processus stochastiques, d’autres à la théorie et à la combinatoire des mots, d’autres sont tout à fait habituelles en théorie des réseaux d’automates et, enfin, d’autres proviennent de la théorie des automates cellulaires.

Organisation du document Afin de définir plus précisément le socle des travaux menés, ce document commence par expliciter les synergies entre les sciences informatiques et biologique en rapport aux réseaux d'automates. Ainsi, le chapitre 2 suivant présente dans un premier temps comment la science informatique s'est inspirée de problèmes posés par la biologie pour se développer. Il poursuit en montrant comment, inversement, la biologie fait de plus en plus appel aux méthodes et à la connaissance informatiques. Ensuite, il discute plus concrètement des allers-retours entre ces deux disciplines qui sont indispensables au processus de modélisation. Enfin, il décrit les principaux concepts du « langage formel » des réseaux d'automates utilisés tout au long du document.

Le chapitre 3 présente des travaux dans la lignée de ceux menés lors de mon doctorat sur l'influence que joue l'environnement des réseaux d'automates sur leur comportement. L'environnement est ici formalisé au travers du concept de bord d'un réseau. Ce chapitre généralise le travail de mon doctorat à une famille plus large de réseaux que sont les automates cellulaires à seuil stochastiques non-linéaires. Son résultat majeur donne une condition nécessaire à l'absence de robustesse environnementale de ces réseaux. Il fournit par là une réponse partielle à un problème ouvert depuis les travaux de Ruelle sur le modèle d'Ising à la fin des années 1960. Ce chapitre met aussi en avant la notion de non-linéarité, dont l'idée générale est de permettre aux automates de coopérer et d'agir sous forme de coalitions, qui aurait pu être une thématique de recherche à part entière.

Une fois la notion d'environnement évoquée, le document se recentre sur des problématiques biologiques des réseaux de régulation étudiés comme des systèmes clos. Plus précisément, le chapitre 4 se focalise sur des sous-motifs d'interaction connus pour jouer un rôle prépondérant sur la dynamique des réseaux. Il s'attache à démontrer certaines propriétés combinatoires des réseaux réduits à des cycles isolés et à en caractériser la dynamique. Pour aller plus loin, parce que les réseaux de régulation réels sont rarement composés d'un seul cycle (ou de plusieurs isolés les uns des autres), ce chapitre s'intéresse aux comportements asymptotiques des cycles tangents. Il met ensuite en avant des éléments de comparaison de ces différents motifs et élargit informellement les résultats obtenus à des réseaux plus complexes.

Le corps de ce document se clôt par le chapitre 5. Celui-ci traite de deux problématiques : l'importance du choix du mode de mise à jour dans les études des comportements de réseaux d'une part, et le rôle tenu par la non-monotonie d'autre part. En particulier, sur la base des résultats du chapitre 4 sur les cycles isolés, il discute des deux conjectures de Thomas dans le cadre booléen. Il présente ensuite une classification des réseaux selon leur robustesse structurelle face à des variations du synchronisme des mises à jour. Certains des résultats amènent à fournir les bases d'une étude à plus long terme sur le rôle joué par la non-monotonie sur les comportements des réseaux d'automates booléens.

En guise de conclusion, plutôt que de dresser le bilan de ces années de recherche, j'ouvrirai la discussion en présentant succinctement d'autres thèmes qu'il me paraît important de développer dans des recherches futures. En premier lieu, je discuterai de la question du temps dans les réseaux d'automates (booléens), en en présentant les diverses appréhensions que l'on peut en avoir puis en faisant un pas vers le domaine applicatif que constitue la biologie. Je terminerai le document en parlant

d’un nouveau formalisme pour prendre en compte la modularité des réseaux que mes collègues évyens et moi avons développé dont les propriétés le rendent utile aussi bien en bio-informatique théorique qu’en biologie moléculaire et synthétique.

Chapitre 2

Synergies entre informatique et biologie, et formalisme des réseaux d'automates booléens

La section 2.1 est construite sur la base d'ouvrages et articles de référence du domaine, dont les principaux sont [FSRT87, Rob95, Td90, Kau93, Gun10]. Les sections 2.2 et 2.3 sont quant à elles fondées sur une réflexion présentée dans [NS12].

Là où la *bio-informatique* actuelle aborde des problèmes précis posés par la biologie (identification de séquences d'A.D.N., études de la structure des protéines...) sur la base de données relativement fiables issues des expérimentations biologiques et développe des méthodes informatiques pour y répondre (algorithmique, imagerie, statistiques...), la *bio-informatique théorique* s'attache à dégager les grandes lignes des échanges d'information et de leurs conséquences au sein de processus biologiques à large échelle (régulations, morphogenèse...) décrits par des données peu fiables, parfois absentes, dont elle s'éloigne en utilisant des abstractions élevées (modèles de calcul, systèmes dynamiques...). Plus précisément, ses problèmes caractéristiques mettent en jeu des mécanismes de traitement et de transmission de l'information intrinsèquement complexes qui sont pertinents dans les deux disciplines dans le sens où ils traduisent une réalité biologique tout en étant fondamentaux pour l'informatique. De plus, la bio-informatique théorique se place dans le contexte de la modélisation, qu'elle complète en isolant les grands principes communs de ces deux disciplines. Bien sûr, ces deux formes de bio-informatique soulèvent des problèmes informatiques pertinents et se combinent pour accroître la compréhension des mécanismes biologiques en se plaçant à des niveaux d'abstraction différents.

À l'origine, le terme bio-informatique a été introduit par Hesper et Hogeweg dans [HH70, HH78] et défini comme *l'étude des processus informatiques dans les systèmes biotiques*. Dans [Hog11], Hogeweg souligne que cette définition s'est vue restreinte à la fin des années 1980 aux seules études des méthodes informatiques pour l'analyse comparative des données génomiques mais qu'elle est en train d'être à nouveau utilisée dans sa forme originale. Le travail que je m'appête à présenter est donc à classer dans cette définition originale ré-émergente de la bio-informatique.

Il faut néanmoins mentionner qu'il est issu de travaux qui sont antérieurs à ceux de Hogeweg. Il n'a effectivement pas fallu attendre l'apparition du terme pour que la bio-informatique se développe. Il suffit de remonter au commencement de l'informatique moderne au XX^e siècle pour se rendre compte de l'influence forte qu'a eue la biologie sur les progrès des aspects théoriques de cette jeune discipline scientifique. En parallèle, la biologie était déjà une science bien établie qui a su rapidement utiliser l'essor de l'informatique pour développer des recherches tout à fait nouvelles couplant théorie et applications. L'une des intersections notables de ces deux disciplines se trouve être les réseaux d'automates. La première section de ce chapitre dresse les éléments de l'histoire mêlée de l'informatique et de la biologie autour de ces objets qui ont joué un rôle significatif à l'origine de la bio-informatique. Elle rappelle en particulier comment les pans théoriques de ces deux disciplines se sont développés, presque simultanément, pour créer la bio-informatique théorique. Se fondant sur le constat que la modélisation en biologie s'est très largement développée ces dernières années, la section 2.2 propose une discussion/réflexion sur la modélisation ancrée en bio-informatique. Enfin, la section 2.3 développe le formalisme des réseaux d'automates booléens qui sont les objets mathématiques sur lesquels se fondent les recherches présentées dans ce document.

2.1 Deux disciplines au service l'une de l'autre

Il est communément admis que la théorie des réseaux d'automates est née au cours des années 1940, en même temps que l'informatique moderne. Sa paternité est généralement attribuée à Ulam, McCulloch et Pitts ainsi qu'à von Neumann [MP43, Ula62, Neu66] qui souhaitaient développer la modélisation de phénomènes physiques et biologiques en se fondant sur les avancées contemporaines en logique et en informatique. Cependant, selon la définition des réseaux d'automates évoquée informellement dans le chapitre 1, le premier réseau d'automates à avoir été utilisé, à ma connaissance, l'a été dans le domaine de la physique dans les années 1920 par Ising pour modéliser le ferromagnétisme [Isi25], c'est-à-dire, là encore, bien avant l'apparition du terme générique. Je pense que les travaux d'Ising ne remettent pas en cause la paternité de la théorie car sa démarche diffère de celle des scientifiques des années 1940. En effet, son objectif était de concevoir un modèle *ad hoc* pour l'analyse d'un phénomène physique spécifique et son travail s'est profondément ancré dans ce contexte de par sa démarche et ses méthodes. McCulloch, Pitts et von Neumann, au contraire, ont élargi l'étude dédiée de ces objets mathématiques aux propriétés qui leur sont propres, ce qui en fait sans nul doute les précurseurs de la théorie des réseaux d'automates.

2.1.1 La biologie au départ de l'informatique non conventionnelle

Au delà de l'exploitation de la logique et de l'intégration réelle de la démarche informatique, une autre caractéristique des travaux de von Neumann et de McCulloch et Pitts est qu'ils se sont attachés les premiers à la modélisation de portions du vivant, poussés par une volonté de reproduire certains des processus des organismes réels. Ainsi, McCulloch et Pitts ont développé les *réseaux de neurones formels* pour modéliser les interactions neuronales [MP43]. Ils ont en particulier montré que la logique propositionnelle pouvait servir à représenter des événements neuronaux et que

ces réseaux pouvaient être considérés comme un modèle de calcul universel, dans une certaine mesure. Suite à cela, vers la fin des années 1940, von Neumann a introduit quant à lui les automates cellulaires afin de « comparer les automates naturels et artificiels » et d'« abstraire la structure logique de la vie » [Neu66]. von Neumann a notamment construit le premier automate cellulaire auto-reproducteur et universel. Dans ces travaux ressort clairement l'envie des auteurs de sortir des paradigmes de calcul classiques que sont les fonctions récursives de Herbrand et Gödel [Gö86], le λ -calcul de Church [Chu32, Chu36] et les machines de Turing [Tur36], et de fournir à la théorie de la calculabilité de nouveaux modèles de calcul universels, bien que non conventionnels.

Automates cellulaires

Les automates cellulaires sont des réseaux d'automates particuliers dans lesquels les automates sont disposés sur des architectures régulières et sont tous régis par une règle de transition commune. Leurs propriétés de calculabilité ont été et demeurent largement étudiées, parmi lesquelles nous retrouvons bien sûr l'universalité de l'automate auto-reproducteur de von Neumann [Neu66], celle du jeu de la vie de Conway [Gar70, BCG82] ou encore celle de l'automate cellulaire élémentaire n°110, démontré Turing universel par Cook en 2004 [Coo04]. Au delà de ces travaux sur l'expressivité calculatoire, les automates cellulaires ont tout de suite été perçus par von Neumann comme de bons outils mathématiques pour étudier les ordinateurs, et notamment le fonctionnement parallèle de ces derniers. Ils furent notamment à l'origine des architectures systoliques des ordinateurs [KL80]. Par ailleurs, ils ont aussi été au centre de nombreuses études dans le domaine des systèmes dynamiques, visant notamment à caractériser leurs comportements transitoires et asymptotiques mais aussi à comprendre la richesse de ces comportements. Dans ce contexte, les études les plus connues traitent des automates cellulaires élémentaires et les classifient en fonction de leur complexité [Wol84, Kur97].

Réseaux de neurones formels

Le travail de McCulloch et Pitts [MP43] sur les réseaux de neurones formels a également marqué l'informatique. Ils ont prouvé que les réseaux de neurones formels permettent de simuler n'importe quelle fonction booléenne. Ensuite, ces réseaux linéaires, aussi appelés réseaux d'automates booléens à seuil, ont fait l'objet de nombreuses recherches en informatique, autour de leurs propriétés sous-jacentes, du point de vue des modèles de calcul comme des systèmes de transition d'états.

Nous pouvons remarquer que les premiers travaux s'inspirant des réseaux de neurones formels ont eu pour objectif d'en clarifier la substance. Notamment, Landhal et Runge en donnent dès 1946 une formalisation algébrique, où plus précisément de leurs fonctions de transition [LR46]. Il en ressort les fonctions linéaires à seuil qui font que l'état d'un automate $i \in \{0, \dots, n-1\}$ au temps $t+1$, noté $x_i(t+1)$, dépend du poids d'interaction qui lui parvient de ses voisins à l'état 1 au temps t et de son seuil d'activation. Si le potentiel reçu atteint son seuil, $x_i(t+1)$ vaut 1, sinon 0. Suite à ce travail de formalisation, une deuxième phase de clarification a été menée par Kleene qui lui a permis d'introduire les concepts d'automate fini et de langage régulier [Kle51, Kle56]. En particulier, Kleene a montré que les langages reconnus par

les réseaux d'automates booléens à seuil finis sont réguliers. Dans [Kru54], Kruskal a donné de premiers résultats sur certains comportements de tels systèmes. Sur cette base, Huffman a montré que les comportements d'une sous-famille de réseaux d'automates booléens à seuil, les registres à décalage à rétroaction linéaire (*linear feedback shift register*), pouvaient être entièrement décrits au moyen de polynômes [Huf59]. D'autres travaux orientés sur les propriétés combinatoires de ces réseaux particuliers ont été développés à cette même période [Rio58]. Elspas, dans [Els59], a généralisé le travail d'Huffman à la classe des réseaux linéaires et donné les conditions sous lesquelles leurs comportements pouvaient être caractérisés. Plus tard, d'autres généralisations ont été introduites par des aspects combinatoires (cf. les travaux de Golomb [Gol67] sur les séquences de registres à décalage). Dans ce même contexte, Cull a développé en 1971 une méthode algébrique qui, étant donné un réseau d'automates booléens linéaire, décrit son comportement dans son intégralité, aussi bien transitoire qu'asymptotique [Cul71]. Par ailleurs, il a été le premier à établir une relation entre de tels réseaux et le modèle booléen des réseaux de régulation génétique conçu par Kauffman [Kau69b].

Parallèlement à toutes ces recherches orientées sur les fondements de l'informatique, en se fondant sur les recherches de Hebb [Heb49], Rosenblatt a introduit une simplification topologique des réseaux de neurones formels, connue sous le nom de perceptron [Ros58]. La particularité de ces réseaux est qu'ils sont dépourvus de cycles dans leur architecture. Ce modèle a permis à Rosenblatt de formaliser le concept d'apprentissage « hebbien », disant que lorsque deux neurones sont excités au même moment, ils renforcent (ou créent) le lien qui les unit. Certains développements de ce modèle ont été étudiés dans [MP69], où Minsky et Papert ont proposé un algorithme d'apprentissage permettant au perceptron de classer les motifs donnés en entrée en familles distinctes, ce qui marqua les débuts de l'ère de l'intelligence artificielle. Toutefois, dans cet ouvrage, les auteurs ont aussi démontré que le perceptron était incapable de traiter des problèmes de non-linéarité, ce qui a marqué un coup d'arrêt dans les recherches relatives à ce modèle, reprises depuis.

Tous ces travaux ont permis le développement de nombreuses méthodes informatiques, dont l'usage est encore aujourd'hui courant et dont des améliorations sont régulièrement apportées. Ceci m'amène à présent à évoquer l'influence qu'a eu l'informatique dans les recherches en biologie des systèmes.

2.1.2 Une biologie en demande de méthodes informatiques

Nous venons de voir que la biologie a finalement joué un rôle important au commencement de l'informatique moderne, en servant notamment de motivation et en fournissant des concepts fondamentaux qu'on retrouve encore aujourd'hui au cœur de la discipline. Mais qu'en est-il de la place de l'informatique en biologie ? Insistons sur le fait que la biologie dont nous parlons est celle qui concerne les systèmes d'entités biologiques en interaction, ou réseaux de régulation biologique. L'informatique y joue un rôle important non seulement dans le processus de modélisation discrète de ces réseaux mais également dans l'analyse formelle de propriétés intrinsèques des modèles en découlant. C'est justement sur ces modèles, plutôt que sur les systèmes réels directement, que les questions de robustesse peuvent effectivement être abordées. Ces dernières ne portent pas sur les caractéristiques intrinsèques des modèles mais sur

leurs propriétés lorsqu'ils sont soumis à des perturbations, lesquelles peuvent être de différentes natures.

Réseaux de régulation

La compréhension des régulations, dans leur diversité, est un problème clé posé par la biologie, toujours actuel, pour lequel celle-ci est limitée par ses méthodes de traitement habituelles. C'est le constat fait parallèlement par Kauffman et Thomas [Kau69b, Tho73], entre la fin des années 1960 et le début des années 1970, dans le cadre de la régulation génétique, sur la base des travaux de Delbrück mettant en avant les liens existant entre les types cellulaires différenciés et les attracteurs des modèles théoriques des réseaux [Del49]. La nature expérimentale des méthodes propres à la biologie ne peut apporter à elle seule de réponse à ce problème. La répétition des expériences permet l'acquisition de connaissances fines d'objets biologiques (sujettes aux défauts d'observation, à l'interprétation humaine et aux biais statistiques) pris indépendamment les uns des autres. Néanmoins, pour des raisons de complexité notamment, elle ne permet pas la mise en abîme de ces connaissances, ni la compréhension du fonctionnement des combinaisons d'effets de ces acteurs des régulations. Ainsi, Kauffman et Thomas prônent très vite que la biologie a besoin des disciplines plus théoriques pour dépasser la seule connaissance observationnelle des systèmes qu'elle étudie et qu'elle doit se diriger vers des approches plus générales et systématiques du vivant. Sans perdre la généralité du discours, puisqu'il s'agit selon moi des recherches qui illustrent le mieux les relations entre informatique et biologie théoriques, concentrons-nous à présent sur les principaux travaux qui ont défini les grandes lignes de la modélisation discrète des réseaux de régulation (notamment génétique), qui peuvent être séparées en deux écoles, celle de Kauffman et celle de Thomas et Robert (volontairement liés ici) qui se distinguent principalement par leurs approches : les méthodes de l'école de Kauffman proviennent de la physique (simulations et statistiques) tandis que celles de l'école de Thomas et Robert sont plus proches des mathématiques (analyse formelle).

Kauffman [Kau69b, Kau69a, Kau71] est le premier à avoir donné un modèle de réseaux génétiques, en s'appuyant sur les travaux issus des réseaux de neurones formels. Il s'agit d'une formalisation de la régulation dans laquelle les gènes sont les sommets de graphes construits aléatoirement et interagissent ensemble au moyen de fonctions locales de transition booléennes. La version originale du modèle repose sur deux hypothèses fortes. La première architecture les interactions entre gènes selon un graphe k -régulier. La seconde impose une évolution parfaitement synchrone. Ce modèle a permis à Kauffman d'illustrer les notions de stabilité comportementale et d'épigénèse. Par la suite, ce modèle a fait l'objet de nombreuses généralisations, en levant notamment les hypothèses de k -régularité [Kau93, Ald03] et de synchronisme parfait [HB97, Ger04b, Ger04a]. Sur les aspects théoriques, il faut relever la classification de ces réseaux présentée par Gershenson [Ger02] ainsi que la conjecture de Kauffman sur la borne supérieure du nombre d'attracteurs d'un réseau de régulation génétique « réel » qui est de l'ordre de la racine carrée du nombre de gènes qui le composent [Kau71, Kau74, Kau93]. Les développements de ce formalisme ont aussi permis son application directe à des problèmes biologiques, comme dans [Kau03] où les auteurs analysent le comportement du réseau de régulation de la levure introduit dans [LRR⁺02].

Parallèlement aux premiers travaux de Kauffman, Thomas s'oppose à l'hypothèse de synchronisme parfait et développe ce qui constitue les briques d'une autre méthode pour la modélisation des réseaux de régulation génétique [Tho73]. Sans entrer dans les détails de cette méthode (le lecteur pourra se référer à [TK01a, TK01b, BCRG04] et au chapitre 4 de la thèse de Richard [Ric06] pour en avoir une description précise), soulignons qu'elle se veut plus proche de la réalité génétique en se libérant de l'abstraction booléenne et en admettant un plus grand nombre de paramètres. Ce qui ressort de cette méthode est une formalisation de la régulation génétique dans le cadre des systèmes de transition d'états asynchrones, où les interactions entre gènes sont représentées au moyen de graphes signés (les arêtes sont étiquetées, entre autres, par + ou - selon la nature activatrice ou inhibitrice des actions représentées par les arêtes). Dès 1981, Thomas énonce deux conjectures dont les tentatives de démonstration (abouties aujourd'hui) ont créé une réelle dynamique de recherche théorique [Tho81]. La première, prouvée dans le cadre booléen [RRT05, RRT08] puis le cadre discret général [RC07], stipule que la présence d'un *cycle positif*, cycle composé d'un nombre pair d'arêtes négatives, dans l'architecture d'un réseau de régulation est nécessaire à la multi-stationnarité, c'est-à-dire à ce que ce réseau admette plusieurs configurations stables. La deuxième précise que la présence d'un *cycle négatif*, cycle contenant un nombre impair d'arêtes négatives, est une condition nécessaire pour que le réseau admette un comportement limite oscillant. Elle a été démontrée dans le cadre booléen et également donnée dans [RRT05, RRT08] ainsi que dans le cadre plus général des réseaux d'automates asynchrones [Ric10]. La méthode de Thomas a également été appliquée à de nombreuses reprises pour répondre à des problèmes biologiques comme celui de la réponse immunitaire [KT85, KUT87] ou encore celui de l'infection de la bactérie *Escherichia coli* par le phage λ [TVH75, TT95].

Enfin, on ne peut évoquer l'influence de l'informatique sur les recherches en biologie sans faire référence à Robert et à la théorie des systèmes dynamiques discrets. Ce dernier s'intéresse dès la fin des années 1960 aux réseaux d'automates (booléens ou non). Là où d'autres, comme Kauffman et Thomas font des choix « arbitraires » quant aux manières de mettre à jour les états des automates au cours du temps discret, Robert focalise ses recherches sur les modes de mise à jour afin de comprendre quelles sont leurs propriétés et leurs influences sur les comportements des réseaux [Rob69, Rob76, Rob80]. Les travaux de cette nature sont essentiels pour la biologie dans la mesure où aucun argument biologique ne permet encore de préciser comment s'organise dans le temps l'expression des gènes, et plus généralement le temps biologique. Par ailleurs, un avantage confortable des études menées par Robert, récapitulées dans [Rob86, Rob95], couplées à celles de ses collaborateurs [Dem75, GO80, CDLB83, CD85, GFSP85] est d'avoir posé des bases théoriques de l'étude des propriétés comportementales des réseaux d'automates. Il en ressort un formalisme simplifié et généralisé. Outre l'ensemble des résultats qui sont *de facto* valides dans ce formalisme, on retrouve ici un théorème de Robert précédant immédiatement les conjectures de Thomas, qui stipule que tout réseau d'automates dont l'architecture est un graphe acyclique a un comportement général trivial dans le sens où il admet asymptotiquement une unique configuration stable. Cela me permet d'en revenir aux réseaux d'automates booléens à seuil pour lesquels des résultats importants ont été découverts. Ceux de Goles traitent des propriétés comportementales de ces réseaux [GO80, GFSP85] et ceux de Hopfield mettent en emphase leur capacité de mémorisation et d'apprentissage [Hop82, Hop84]. Dans la même lignée, des

études reposant sur les propriétés de complexité ont été menées dont un résultat important, montrant que le problème de l'existence d'un point fixe dans ces réseaux est NP-complet, a été donné par Floréen et Orpononen [FO89b, Orp92]. C'est à la fin des années 1990 qu'on retrouve des applications des travaux de Robert et consort à la biologie. Ce sont Mendoza et Alvarez-Buylla qui appliquent les premiers les réseaux d'automates booléens à seuil à la modélisation de la morphogenèse florale de la plante *Arabidopsis thaliana* [MAB98]. Ils donnent des arguments biologiques au choix d'un mode de mise jour spécifique des automates appartenant à la famille des modes blocs-séquentiels (appelé séries-parallèles par Robert). Un autre exemple en est l'application à la régulation de la gastrulation chez la drosophile [AGZ⁺06].

Robustesse

La « robustesse » est un terme utilisé depuis maintenant longtemps et qui occupe une place de plus en plus importante dans la scène scientifique depuis quelques années. Cet état de fait semble aussi coïncider avec la montée en puissance de la *biologie des systèmes* [Kit02, SSS⁺04, BS07, Kit07], dont l'objectif premier est d'imbriquer les unes dans les autres plusieurs couches de la biologie au sein des modèles, et par conséquent d'y intégrer des niveaux d'abstraction distincts. Cependant, c'est un terme qui, selon son emploi, signifie des concepts différents. Présentons-en donc les différentes « définitions » pertinentes dans le cadre qui nous intéresse.

Grossièrement, le terme « robuste » signifie « qui ne change pas ». Mais la définition plus précise du concept de robustesse soulève trois questions : *sur quoi* et *par rapport à quoi* la robustesse est-elle mesurée ? *À partir de quand* dit-on d'un système qu'il est robuste ? En d'autres termes, il faut préciser quelle est la propriété (ou aspect) du réseau effectivement robuste, quelles sont les perturbations en question mais aussi de quel degré (ou niveau) de robustesse nous parlons.

À titre d'illustration, considérons un réseau R . Supposons que l'on soumette R à une perturbation p dont on mesure l'effet sur le comportement de R . Plus précisément, imaginons que p perturbe le comportement transitoire de R . Dans ce cas, si l'on s'intéresse au comportement global C_g de R , p provoque des changements. On dit donc que la propriété C_g de R n'est pas robuste par rapport à p . Si l'on se focalise uniquement sur le comportement asymptotique C_a de R , par exemple, alors la propriété C_a est robuste vis-à-vis de p . Par abus de langage, en l'absence d'ambiguïté sur la propriété, on parle également de (non-)robustesse de R . Ici, on sous-entend une robustesse exacte dans le sens où le moindre changement de la propriété considérée est perçu comme l'absence de robustesse. Toutefois, on peut aussi considérer une robustesse approchée qui dépend du degré de changement. Ainsi, dans l'exemple courant, on pourrait affiner en disant que C_g n'est robuste que si p ne modifie pas l'*issue* des comportements transitoires de R .

À présent, considérons la propriété et le degré de robustesse simplement comme des paramètres de sa définition et regardons de plus près les différentes natures de perturbation. Elles fournissent selon moi la base d'une classification pertinente de la notion de robustesse. J'identifie quatre catégories [DES08, Gun10] que l'on retrouve dans les études de modèles de systèmes d'entités en interaction, notamment dans celles proches de la biologie, et dont l'étude formelle se prête bien aux réseaux d'automates :

- la *robustesse comportementale* : les études sur ce type de robustesse visent à étudier comment les systèmes réagissent à des changements de conditions initiales. On retrouve cette robustesse dans les travaux de Kurka sur la classification des automates cellulaires [Kur97] où il utilise la sensibilité des automates aux conditions initiales pour définir formellement sa troisième classe de complexité (classe à rapprocher de celle des automates chaotiques de Wolfram). L'intérêt de ce type de robustesse est qu'il permet d'éviter de prendre en considération l'intégralité du comportement des systèmes, et donc le problème lié à l'explosion combinatoire sous-jacente, qui est souvent présent dans le cas des réseaux biologiques ;
- la *robustesse architecturale* : cette classe de robustesse vise à analyser l'action de variations temporaires ou définitives de l'architecture des modèles sur leurs comportements. Elle a été notamment au centre d'une étude sur le jeu de la vie dans laquelle les auteurs montraient l'impact de ruptures stochastiques de liens dans les voisinages des automates [FM04], et d'autres études plus générales montrant les changements de comportements suite à des perturbations de l'architecture d'automates cellulaires [CDFP09, DFP12]. En biologie, ce type de robustesse est particulièrement adapté pour mieux comprendre l'effet de certains éléments sur les régulations. Un exemple est celui des micro-A.R.N. dont l'action d'inhibition post-transcriptionnelle peut être assimilée à la rupture d'interactions existant entre des gènes au sein d'un réseau ;
- la *robustesse environnementale* : ici, l'objectif est de comprendre si le comportement des modèles est conservé quand ils sont sujets à des perturbations qui ne relèvent pas de variations internes mais de contraintes exercées depuis l'extérieur : ce type de relation entre les systèmes et leur contexte a été largement traité dans toutes les disciplines, et a récemment fait l'objet d'un ouvrage en biologie sur les interactions réciproques entre les bactéries et leur milieu [GM11]. Cette robustesse est notamment centrale dans le chapitre 3 ;
- la *robustesse structurelle* : ce dernier type de robustesse consiste à analyser l'influence de transformations fonctionnelles (à savoir associées au comportement). Des éléments (extérieurs au cadre de ce document) ont été fournis par Thom dans [Tho72, Tho75]. Dans le contexte qui nous occupe, toutes les études menées par Robert et les travaux qui en ont découlé sur les influences des modes de mises à jour s'apparentent à ce type de robustesse [Rob86, Rob95]. On peut également relever deux études récentes concernant les automates cellulaires et l'influence de l'asynchronisme sur leur comportement dynamique [Man12, DFMM12].

Il faut noter que la robustesse structurelle est directement empruntée de la théorie des systèmes dynamiques. *Ainsi, dans ce document, le terme « structure » évoque le comportement d'un réseau, tandis que le terme « architecture » se rapportent aux interactions qui le définissent.* La pertinence de ces quatre classes dépend bien sûr du contexte d'étude. Dans ce document, nous allons nous focaliser sur les robustesses environnementale et structurelle.

2.2 Modélisation bio-informatique

2.2.1 Sur la simplicité des réseaux d'automates booléens

Précisons à présent que les réseaux d'automates, d'un point de vue général, peuvent être utilisés pour modéliser tout système réel qui satisfait les trois propriétés suivantes :

- c'est un système réel composé d'entités distinctes qui interagissent les unes avec les autres ;
- chaque entité se caractérise par une quantité variable, celle qui précisément a vocation à se traduire formellement en termes d'états d'automates dans le modèle ;
- les événements subis par le système réel, tout comme les mécanismes qui en sont responsables, ne sont pas observables directement et intégralement de manière certaine. Seuls les conséquences de ces événements, à savoir des changements complètement accomplis, le sont ¹.

Ces trois propriétés imposent très peu de restrictions sur l'ensemble des systèmes modélisables par des réseaux d'automates. Ces objets théoriques sont donc des modèles génériques pour une très grande variété de systèmes réels. Dans notre contexte, depuis les travaux de McCulloch et Pitts [MP43], Kauffman [Kau69b] et Thomas [Tho73], ils ont été, outre les références données dans le chapitre 2, largement étudiés [Gol82, Tho83, TR88, Tho91, TTK95, Ara01, DAT⁺03, RMCT03, BCC⁺07, GS08, RR08, Sen08, SB08, AGMS09, Ele09, Ric09, Sie09, TC09, DKCM10, Ric11, GN12]..

Revenons sur la quantité variable des entités mentionnée dans le deuxième point ci-dessus. Pour être traduite en termes d'états d'automates, elle appelle à une toute première formalisation. Celle-ci consiste à choisir si ce qui nous intéresse dans la variation de cette quantité est de nature booléenne, discrète ou continue. À titre d'illustration, prenons l'exemple de la régulation génétique et choisissons comme quantité variable l'action d'un gène :

- si, dans l'action de ce gène, ce qui nous intéresse est son expression ou non, alors on tombe directement dans le cas booléen ;
- si ce qui nous intéresse sont les différentes manières dont le gène agit sur les autres éléments du système, alors, on peut faire correspondre un état à chacune d'elles. On tombe alors dans le cas discret qui peut être encodé dans du booléen (un automate à k états peut simplement être encodé par $\log_2(k)$) ;
- enfin, si on mesure l'action du gène par l'intermédiaire de la concentration des protéines qu'il produit, alors on tombe dans le cas continu. Cette concentration est généralement présentée sous la forme d'une fonction sigmoïdale. Pour traiter ce cas, trois méthodes habituelles existent. La première consiste à rester dans le formalisme continu. La deuxième consiste à approximer la sigmoïde en la découpant en intervalles auxquels on fait correspondre des états de façon à retomber dans le formalisme discret. La troisième consiste à

1. Ce point soulève le débat opposant les modélisations discrète et continue dont la question centrale est : « laquelle de ces propositions est vraie : 'le discret est une approximation du continu' ou 'le continu est une approximation du discret' ? » Dans le cadre de la modélisation, mon opinion sur cette question est que la deuxième semble plus juste en raison de la nature fondamentalement discrète des observations quel que soit l'instrument utilisé. Autrement dit, la modélisation continue est une sur-approximation falsifiable de la modélisation discrète.

considérer les concentrations extrémales de la sigmoïde de façon à retomber dans le cas booléen.

Cela montre qu'on peut accorder des statuts différents au booléen selon qu'on le voit comme une modélisation directe de la réalité ou comme une approximation ou un encodage d'une modélisation intrinsèquement continue ou discrète. Notons que la modélisation booléenne directe est cohérente avec le choix de se focaliser sur les changements d'états des automates plutôt que sur leurs états eux-mêmes. À titre d'illustration, si l'on compare les automates à des moteurs à explosion, l'intérêt porte plus sur le fait qu'un moteur, pris à part, passe de l'état « arrêté » à l'état « en marche » et inversement que sur la quantité d'électricité fournie par la batterie pour démarrer ou que sur celle libérée par les bougies pour provoquer l'explosion et initier le mouvement. Sous cette hypothèse, l'abstraction booléenne est nécessaire et suffisante. De plus, le discours des biologistes est généralement empreint d'éléments syntaxiques de la logique propositionnelle et il n'est pas rare d'entendre des phrases telles que : « en l'absence du répresseur α , le gène β s'exprime » ou encore « si les produits des gènes α et β forment un complexe, ce dernier favorise l'expression du gène γ alors que ces gènes tendent à inhiber son expression lorsqu'ils sont sous forme monomérique. » Ceci s'accorde de nouveau avec une modélisation directe de la réalité dans le formalisme booléen.

Par ailleurs, les réseaux d'automates booléens tirent de leur simplicité d'autres bénéfices intéressants. Ils fournissent notamment un cadre de travail aux contours clairement définis, idéal pour aborder des problèmes fondamentaux autour de la modélisation des systèmes d'entités en interaction. Certains de ces problèmes sont présentés dans ce document, à partir du chapitre 3. Étant donné la variété de leur nature, allant de la robustesse environnementale à la robustesse structurelle en passant par la caractérisation de comportements, et l'état actuel de nos connaissances, les problèmes en question ne pourraient présentement bénéficier de cadres significativement plus élaborés. Cela mènerait inévitablement à délayer les questions premières et à déstructurer le problème posé en attirant l'attention sur des problèmes annexes induits par le jeu de paramètres à considérer et non intrinsèquement inclus dans le problème initial. Pour ces problèmes, au contraire, les réseaux d'automates booléens offrent le juste nécessaire et facilitent la manipulation d'un concept minimal de causalité, qui s'enracine sur la notion de changement d'état. Leur mérite repose donc dans la fiabilité des informations qu'ils fournissent potentiellement.

2.2.2 Complexités au cœur de la modélisation

Maintenant que nous avons mis en avant la simplicité des modèles étudiés, intéressons-nous aux différents types de complexité inhérents au processus de modélisation.

Complexité réelle La première complexité à laquelle on doit faire face dans un contexte de modélisation est celle de la réalité, qui induit un trop grand nombre de paramètres. Les problèmes posés concrètement par cette complexité sont de borner le sous-système qui nous intéresse et d'y sélectionner les propriétés qui vont faire l'objet de la modélisation.

Complexité d'émergence Cette complexité est à l'origine de la définition des systèmes complexes. Elle se situe au niveau de la combinaison de propriétés locales

bien comprises ou définies et a pour conséquence l'émergence de propriétés globales délicates à expliquer et bien souvent extrêmement difficiles à prédire. Elle incarne la notion de causalité qui s'étend sur des niveaux d'abstraction différents et/ou à des échelles distinctes. On peut donc parler de « causalité montante ».

Complexité théorique La dernière complexité impliquée dans la modélisation est celle qui est habituelle en informatique, c'est-à-dire celle qui a trait à la taille et au temps de traitement des objets manipulés dans la théorie. Dans certains cas, elle intervient surtout au niveau de l'architecture des systèmes [Str01, AB02, New03]. En ce qui nous concerne, cette complexité est responsable de l'explosion combinatoire qui a lieu quand on passe de la description de l'architecture d'un réseau à celle de son comportement (un réseau composé de $n = 10$ automates possède $2^n = 1\,048\,576$ configurations).

Les complexités réelle et théorique se situent aux deux extrémités du processus de modélisation. En revanche, soulignons que la complexité d'émergence n'est ancrée spécifiquement ni d'un côté, ni de l'autre. Elle est indépendante et orthogonale au degré de formalisation des systèmes sur lesquels elle porte.

Notre démarche générale est constructive et met l'accent sur la complexité d'émergence. Elle considère la gestion de la complexité réelle, évoquée plus avant dans la section suivante, comme une étape préliminaire qui détermine le degré de précision du modèle par rapport à la portion de réalité qui nous intéresse. Autrement dit, les approximations que cette étape engendre sont acceptées. En ce sens, la complexité d'émergence est au cœur de la démarche puisqu'elle définit son objectif qui est d'identifier les grands principes de la bio-informatique théorique. À mon sens, réciproquement, le traitement de la complexité d'émergence en elle-même requiert une démarche essentiellement constructive. En effet, le fait que cette complexité incarne une causalité montante s'oppose à une démarche réductionniste.

2.2.3 Va-et-vient horizontal entre réalité et théorie

Ici, on part du principe que la formalisation du réel vise des modèles qui sont exprimés dans le formalisme des réseaux d'automates booléens. Ce formalisme fait précisément l'objet de la section suivante. L'idée générale de la section présente est de développer les différentes étapes de la partie du processus de modélisation qui se projette sur le plan horizontal reliant la réalité et la théorie.

Théorisation Les quatre premières étapes suivantes sont des étapes de *théorisation*, c'est-à-dire qu'elles visent à construire un modèle d'un système réel (ici, le terme modèle est synonyme de représentation) :

1. Au cœur de la première étape, qui repose substantiellement sur les connaissances antérieures et sur les observations des biologistes, se trouve la gestion de la complexité réelle, qui implique de borner la portion de la réalité qui nous intéresse. De façon toute aussi essentielle, cette étape réclame de définir la modélisation intrinsèque, en déterminant les questions qui la sous-tendent et les propriétés à considérer. Cela amène à distinguer les éléments de la réalité qui visent à être modélisés de ceux qui ne le sont pas initialement. Le choix d'une formalisation booléenne, discrète ou continue de la quantité variable

évoquée plus haut (cf. section 2.2.1) se situe dans cette étape. Cette dernière aboutit à une description \mathcal{M} qui en capture l'essence et qui s'exprime dans un langage intermédiaire, qui, contrairement à celui des réseaux d'automates booléens, est encore informel.

2. Une fois \mathcal{M} obtenue, une deuxième étape vise à la traduire en une nouvelle description \mathcal{M}' dans le langage des réseaux d'automates booléens. Cette traduction n'est pas forcément littérale. Pour qu'elle le soit, il faut que la modélisation intrinsèque soit booléenne. Autrement, cette étape implique aussi un encodage comme celui permettant de passer du discret au booléen auquel s'ajoute éventuellement une approximation (source d'une incomplétude de \mathcal{M}' par rapport à \mathcal{M}), comme dans le cas où la modélisation intrinsèque est continue (cet encodage impose un décodage dans la phase de concrétisation décrite plus loin, qui devra aussi prendre en compte l'approximation, le cas échéant). Remarquons que \mathcal{M}' est très souvent incomplète par rapport à la théorie des réseaux d'automates booléens \mathcal{T} , qui est définie par l'ensemble des axiomes et des théorèmes (ou attributs) applicables aux réseaux. Si \mathcal{M} se concentre sur le comportement d'un système, alors \mathcal{M}' ne donne pas nécessairement d'information architecturale. Nommons cette incomplétude la \mathcal{T} -incomplétude pour la distinguer de l'incomplétude mentionnée plus haut de \mathcal{M}' par rapport à \mathcal{M} (et de celle de \mathcal{M} et \mathcal{M}' par rapport à la réalité). La \mathcal{T} -incomplétude est celle qui capture, en particulier, le fait qu'il peut y avoir plusieurs causes à un même effet. L'étape suivante vise précisément à la combler.
3. Cette étape, purement théorique et automatisable, consiste à construire la liste de modèles \mathcal{M}_i cohérents avec \mathcal{M}' [BC02, CF03, FCT⁺05, CTF⁺09]. Dans ce contexte, le terme modèle est pris au sens *modèle (ou instance) de \mathcal{T}* , la théorie des réseaux d'automates booléens. Par conséquent, au contraire de \mathcal{M}' , les \mathcal{M}_i sont \mathcal{T} -complets.
4. La dernière étape de théorisation consiste à choisir un \mathcal{M}_i dans cette liste, qui est dès lors considéré comme le réseau d'automates booléens qui modélise la portion de la réalité définie à l'étape 1. En conséquence, ce \mathcal{M}_i est à la fois un modèle de la réalité et un modèle de la théorie \mathcal{T} . Le choix de \mathcal{M}_i est un exercice délicat qui peut être motivé de différentes façons. \mathcal{M}_i peut-être choisi arbitrairement. Il peut aussi être choisi pour des raisons de commodités (par exemple, il peut être l'un des modèles qui complète \mathcal{M}' de manière minimale). Enfin, ce choix peut reposer sur de nouvelles hypothèses reliant \mathcal{M}_i à la réalité qui n'ont pas encore été prises en compte dans le processus de modélisation. Justement, une partie intéressante de la phase de *concrétisation* qui va suivre consiste à s'interroger sur les conséquences de ces hypothèses.

Insistons sur le fait que, parmi ces étapes de théorisation, la réelle difficulté se situe dans les étapes 1 et 4, qui sont les seules qui induisent un travail qui pourra être remis en question. Remarquons aussi que les deux premières étapes ont naturellement mené à la construction d'une correspondance entre la réalité et la théorie. À titre d'exemple, on peut avoir choisi de *représenter* les gènes par des automates et leurs interactions par des fonctions booléennes. Dans ce cas, on *interprète* les automates comme des gènes et les fonctions booléennes comme des interactions entre gènes. Ainsi, la correspondance entre réalité et théorie est définie par deux fonctions. La

première est la fonction de représentation (évidemment partielle). La seconde est la fonction d'interprétation. Elle est aussi partielle dans le sens où il existe des portions de la théorie \mathcal{T} qui ne sont a priori pas interprétables. Tout ce qui, dans la théorie, est définitivement non interprétable vient du fait que la théorie peut dépasser les intentions initiales de la modélisation. La difficulté se situe justement dans l'identification du domaine de définition de cette fonction d'interprétation, c'est-à-dire dans la distinction entre les parties modélisantes et non-modélisantes de \mathcal{T} (ces dernières étant par exemple issues d'artefacts de la formalisation). La définition de ces deux fonctions interdit certaines associations supplémentaires entre la réalité et la théorie car tout ajout à cette correspondance doit nécessairement être fait en cohérence avec la correspondance initialement définie dans les étapes 1 et 2. Notons que le choix du modèle \mathcal{M}_i fait à l'étape 4 ne résulte pas du travail mené aux étapes 1 à 3 et qu'il ne peut pas directement être soutenu rigoureusement par la définition initiale de cette correspondance.

Concrétisation La phase de *concrétisation* réclame alors d'étudier le modèle \mathcal{M}_i . Cela passe par exemple par l'application des théorèmes de \mathcal{T} , par l'obtention de nouveaux résultats théoriques propres à \mathcal{M}_i (qui augmentent \mathcal{T}) ou par des simulations numériques. Tout comme les hypothèses avancées à l'étape 4, les nouvelles informations potentiellement produites par cette étude de \mathcal{M}_i appellent à être interprétées. Elles sont encore indépendantes de la définition initiale de la correspondance. À ce moment, trois questions sont soulevées : qu'est-ce qu'il y a déjà dans la correspondance initiale qui prend en compte ces nouveaux éléments ? si tout n'est pas pris en compte, comment augmenter la correspondance de manière à ce que ce soit le cas ? pour toutes les choses qui ne peuvent définitivement pas être prises en compte dans la correspondance pour des raisons de cohérence, quelles conclusions sur la réalité ou sur \mathcal{M} peut-on tirer ? Répondre à ces questions donne en particulier une chance de pouvoir réfuter une hypothèse avancée à l'étape 4.

Cette confrontation de \mathcal{M}_i et des résultats de son étude à la correspondance initiale ainsi que leur comparaison à la réalité (ou peut-être juste à \mathcal{M}) peuvent, tout d'abord, apporter de nouvelles connaissances sur le système réel modélisé. Elles peuvent aussi amener à la remise en question de \mathcal{M}_i . Dans ce cas, on a deux possibilités. Soit on refait l'étape 4 pour changer de modèle, soit on tente d'affiner la définition de la correspondance de manière à remédier aux défauts mis en évidence. Une difficulté de cette solution est de maintenir sa cohérence, en particulier parce qu'il peut se produire alors un changement de niveau d'abstraction qui fait intervenir de manière implicite la complexité d'émergence. Une autre remise en question, plus rare et potentiellement plus lourde de conséquence, est celle de \mathcal{M} . Elle peut amener à s'interroger sur les éléments fondamentaux définis à l'étape 1 qui sont effectivement pertinents pour la problématique de modélisation et peut aller jusqu'à entraîner une remise en cause de la modélisation intrinsèque. Ces deux remises en question induisent de mener de nouvelles expérimentations biologiques. Si ces remises en question n'appelaient aucun retour en arrière sur les étapes de la théorisation, aucune information nouvelle sur le système réel ne résulterait du processus de modélisation, si ce n'est qu'il fournit effectivement un modèle valide, pouvant dès lors être utilisé à des fins prédictives. Dans ce dernier cas, si l'objectif de modélisation était plutôt de nature explicative, il conviendrait alors de revenir à l'étape 1 afin d'affiner les

éléments fondamentaux de la théorisation, en augmentant de façon substantielle la définition de la correspondance.

Maintenant que les contours de la thématique de recherche visant à étudier et à analyser les réseaux d'automates vus comme modèles de systèmes biologiques sont esquissés, nous allons nous attacher à décrire certains éléments fondamentaux, utilisés dans ce document, du formalisme des réseaux d'automates booléens. Afin, d'obtenir une description plus fine de ce formalisme, le lecteur pourra se référer à [Nou12] qui développe des définitions unificatrices plus complètes de ces réseaux.

2.3 Formalisme des réseaux d'automates booléens

2.3.1 État et configuration

Afin d'alléger la lecture, puisque nous nous focalisons dans ce document sur les réseaux d'automates booléens, le terme « réseau(x) » sans précision leur est dédié. Aussi, sauf mention spécifique, les réseaux traités, symbolisés par \mathcal{R} dans la suite, sont de *taille* n , c'est-à-dire qu'ils sont composés de n automates qui sont par convention numérotés de 0 à $n - 1$. L'ensemble $V = \{0, \dots, n - 1\}$ désigne l'ensemble des automates des réseaux. Ces automates sont supposés avoir deux états possibles. L'ensemble binaire contenant ces états est noté $\mathbb{B} = \{0, 1\}$. Les états globaux des réseaux, auxquels nous préférons le terme *configurations* afin d'éviter toute confusion entre les visions locale et globale, sont des vecteurs de l'ensemble \mathbb{B}^n . Soit $x = (x_0, \dots, x_{n-1}) \in \mathbb{B}^n$. Si x est une configuration d'un réseau \mathcal{R} , alors son i -ième élément x_{i-1} est l'*état* de l'automate $i - 1$ de \mathcal{R} . Cette notation s'étend naturellement à n'importe quel sous-ensemble d'automates $W \subseteq V$, de manière que x_W représente la configuration du sous-réseau de \mathcal{R} induit par les automates de W , c'est-à-dire que si $W = \{\sigma(0), \dots, \sigma(|W| - 1)\}$ et que $y = x_W$, alors $\forall i \in W$, $y_i = x_{\sigma(i)}$ est l'état de $\sigma(i)$ dans x .

Précisons quelques notations qui servent dans la suite :

$$\forall x = (x_0, \dots, x_{n-1}) \in \mathbb{B}^n, \begin{cases} \forall i \in V, \bar{x}^i = (x_0, \dots, x_{i-1}, \neg x_i, x_{i+1}, \dots, x_{n-1}) \\ \forall W = W' \uplus \{i\} \subseteq V, \bar{x}^W = \overline{(\bar{x}^i)^{W'}} = \overline{(\bar{x}^{W'})^i} \\ \bar{x} = \bar{x}^V = (\neg x_0, \dots, \neg x_{n-1}) \\ \forall b \in \mathbb{B}, b^n = (b, \dots, b) \in \mathbb{B}^n \end{cases}, \quad (2.1)$$

où $E_1 \uplus E_2$ désigne l'union disjointe des ensembles E_1 et E_2 telle que $E = E_1 \uplus E_2 \iff E = (E_1 \cup E_2) \setminus (E_1 \cap E_2)$. On note aussi par $d_H(x, y)_{x, y \in \mathbb{B}^n}$ la *distance de Hamming* séparant les deux configurations x et y telle que :

$$\forall x, y \in \mathbb{B}^n, d_H(x, y) = |D(x, y)|, \quad (2.2)$$

où $D(x, y) = \{i \in V \mid x_i \neq y_i\}$. De plus, nous aurons parfois besoin de passer de valeurs booléennes de \mathbb{B} à des valeurs signées de l'ensemble $\{-1, 1\}$. Pour ce faire, nous utilisons la fonction *sign* telle que :

$$\forall b \in \mathbb{B}, \text{sign}(b) = 2 \cdot b - 1 \in \{-1, 1\}. \quad (2.3)$$

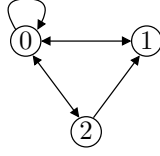


FIGURE 2.1 – Graphe d'interaction (architecture) d'un réseau de taille 3.

Trivialement, pour passer de valeurs signées à des valeurs booléennes, nous utilisons l'inverse de la fonction sign, notée bool, telle que :

$$\forall s \in \{-1, 1\}, \text{bool}(s) = \text{sign}^{-1}(s) = \frac{s+1}{2} \in \mathbb{B}. \quad (2.4)$$

Enfin, certains résultats sur les propriétés des configurations faisant appel à la théorie des mots, nous donnons des éléments de terminologie pour traiter les mots binaires. Remarquons que toute configuration $x = (x_0, \dots, x_{n-1}) \in \mathbb{B}^n$ peut être vue comme le mot binaire $x = x_0 \dots x_{n-1}$. Soit $w = w_0 \dots w_{n-1} \in \mathbb{B}^n$ un mot de longueur n . On note $w[i, j]$ le mot de longueur $j - i + 1$ défini par $w[i, j] = w_i w_{i+1} \dots w_j$. w est un *collier* de longueur n s'il est vu comme un mot circulaire de sorte que $\forall i \in \mathbb{Z}, w_i = w_{i \bmod n}$.

2.3.2 Architecture d'un réseau

Lorsqu'on décrit un *réseau* \mathcal{R} , on commence généralement par en donner son architecture. On représente alors les interactions entre ses automates sous la forme d'un graphe [Rob86, Rob95]. On se donne un graphe orienté $G = (V, A)$ dont on assimile l'ensemble des sommets V à l'ensemble des automates dans \mathcal{R} et l'ensemble $A \subseteq V \times V$ des arcs aux *interactions* entre les automates dans \mathcal{R} . Dans ce graphe, qu'on appelle le *graphe d'interaction* associé à \mathcal{R} , la présence de l'arc $(i, j) \in A$ indique que (l'état de) l'automate $i \in V$ peut influencer (celui de) l'automate $j \in V$. Pour que (i, j) appartienne à A , i n'est pas censé avoir une influence effective permanente sur j . Il suffit qu'il influence j dans au moins une configuration (cf. (2.5)).

La figure 2.1 illustre le graphe d'interaction $G = (V, A)$ d'un réseau de taille 3 dans lequel l'automate 0 est influencé par tous les automates, y compris lui-même, l'automate 1 est influencé par 0 et 2 et l'automate 2 n'est influencé que par 0.

Étant donné le graphe d'interaction $G = (V, A)$ et un automate $i \in V$ d'un réseau \mathcal{R} , l'ensemble $\mathcal{V}_i = \Gamma_G^-(i) = \{j \mid (j, i) \in A\} \subseteq V$ (resp. $\Gamma_G^+(i) = \{j \mid (i, j) \in A\} \subseteq V$) représente l'ensemble des voisins entrants (resp. sortants), ou plus simplement *voisins* de i . Le nombre de voisins entrants (resp. sortants) de i est le degré entrant (resp. sortant) de i dans G et est noté $\text{deg}_G^-(i) = |\Gamma_G^-(i)|$ (resp. $\text{deg}_G^+(i) = |\Gamma_G^+(i)|$). On parle de *chemin* de longueur p lorsqu'on se réfère à une liste ordonnée de sommets (i_0, \dots, i_p) telle que $\forall k \in \{0, \dots, p-1\}, (i_k, i_{k+1}) \in A$. Un chemin (i_0, \dots, i_p) est dit *simple* si aucun de ses sommets ne se répète, à savoir que $\forall k, l \in \{0, \dots, p\}, k \neq l, i_k \neq i_l$. Les chemins tels que $i_0 = i_p$ sont appelés des *cycles*, qui sont dits *simples* si $i_0 = i_p$. Une *composante fortement connexe* $G' = (V' \subseteq V, A' \subseteq A)$ de G est un sous-graphe de G tel que $\forall i_k, i_\ell \in V'$, il existe un chemin $\{i_k, \dots, i_\ell\}$. G' est dite *triviale* si $|V'| = 1$ et $|A'| = 0$. Par ailleurs, G' est dite *terminale* si et seulement si $\forall i_k \in V', \forall i_\ell \in V \setminus V', (i_k, i_\ell) \notin A$.

2.3.3 Fonction locale de transition

L'architecture $G = (V, A)$ d'un réseau \mathcal{R} spécifie la présence d'interactions entre ses automates de façon qu'un automate $i \in V$ ne dépend que de ses voisins $j \in \mathcal{V}_i$. Cependant, ces paramètres ne précisent ni la nature de ces interactions (activatrices, inhibitrices...) ni les conditions sous lesquelles elles existent effectivement. Pour remédier à ce manque, nous affectons à chaque automate i une *fonction locale de transition* $f_i : \mathbb{B}^n \rightarrow \mathbb{B}$ telle que :

$$\forall i \in V, \exists j \in V, \exists x \in \mathbb{B}^n, f_i(x) \neq f_i(\bar{x}^j) \iff (j, i) \in A. \quad (2.5)$$

Les fonctions locales de transition impliquent que chacun des arcs de A correspond à une interaction effective de \mathcal{R} , ce qui évite à G de contenir des arcs « superflus ». En ce sens, on dit alors que G est *minimal*. *Notons que, sauf cas particulier, nous choisissons de faire de la minimalité une hypothèse a priori dans ce document.*

De là, un *réseau d'automates booléens* \mathcal{R} de taille n est défini entièrement par un ensemble de n fonctions locales de transition. En effet, remarquons que l'information portée par cet ensemble inclut l'architecture de \mathcal{R} .

Si l'on revient au graphe d'interaction présenté dans la figure 2.1, on peut lui associer les fonctions locales de transition suivantes :

$$\begin{cases} f_0(x) = \neg x_0 \vee x_1 \wedge x_2 \\ f_1(x) = x_0 \vee x_2 \\ f_2(x) = \neg x_0 \end{cases}. \quad (2.6)$$

Monotonie, graphe signé et frustration

Soit $\mathcal{R} = \{f_i\}_{i \in V}$ un réseau. Par analogie au concept de monotonies dans le contexte des fonctions continues, une fonction locale de transition f_i est dite *localement monotone* en $j \in V$ si et seulement si, soit :

$$\forall x = (x_0, \dots, x_{n-1}) \in \mathbb{B}^n, \\ f_i(x_0, \dots, x_{j-1}, 0, x_{j+1}, \dots, x_{n-1}) \leq f_i(x_0, \dots, x_{j-1}, 1, x_{j+1}, \dots, x_{n-1}),$$

auquel cas l'arc $(j, i) \in A$ est dit *positif* (son *signe* est donné par $s(j, i) = 1$), soit :

$$\forall x = (x_0, \dots, x_{n-1}) \in \mathbb{B}^n, \\ f_i(x_0, \dots, x_{j-1}, 0, x_{j+1}, \dots, x_{n-1}) \geq f_i(x_0, \dots, x_{j-1}, 1, x_{j+1}, \dots, x_{n-1}),$$

auquel cas l'arc $(j, i) \in A$ est dit *négatif* (son signe est donné par $s(j, i) = -1$). En d'autres termes, f_i est localement monotone en j si, dans la forme normale conjonctive (ou disjonctive) de $f_i(x)$, soit seul x_j apparaît, soit seul $\neg x_j$ apparaît. La fonction f_i est dite *monotone*, si elle est localement monotone en tout $j \in V$. Dans le cas contraire, elle est dite *non-monotone*. Dans ce cas, il existe $j \in V$ tel que, dans certaines configurations, l'état de i imite celui de j et, dans certaines autres configurations, au contraire, l'état de i prend la négation de celui de j . Lorsque toutes les fonctions f_i , $i \in V$, sont monotones, \mathcal{R} est dit monotone. Dans le cas contraire, le réseau est dit *non-monotone* et nous apportons alors une précision supplémentaire. \mathcal{R} peut être *totalelement non-monotone* (avec uniquement des fonctions locales

$x = (x_0, x_1, x_2)$	$f_0(x)$	$f_1(x)$	$f_2(x)$	$F_0(x)$	$F_{\{1,2\}}(x)$
(0, 0, 0)	1	0	1	(1, 0, 0)	(0, 0, 1)
(0, 0, 1)	1	1	1	(1, 0, 1)	(0, 1, 1)
(0, 1, 0)	1	0	1	(1, 1, 0)	(0, 0, 1)
(0, 1, 1)	1	1	1	(1, 1, 1)	(0, 1, 1)
(1, 0, 0)	0	1	0	(0, 0, 0)	(1, 1, 0)
(1, 0, 1)	0	1	0	(0, 0, 1)	(1, 1, 0)
(1, 1, 0)	0	1	0	(0, 1, 0)	(1, 1, 0)
(1, 1, 1)	1	1	0	(1, 1, 1)	(1, 1, 0)

TABLEAU 2.1 – Mises à jour atomique ($F_0(x)$) et non-atomique ($F_{\{1,2\}}(x)$) du réseau défini dans (2.6).

de transition non-monotones) ou *partiellement non-monotone* (avec au moins une fonction locale de transition non-monotone). Bien que, souvent, les réseaux étudiés soient monotones, la manière dont la non-monotonie influence les réseaux est un sujet intéressant en soi dont l'étude est initiée dans la section 5.1.3 et poursuivie dans la section 5.2.

Si l'on considère à nouveau l'architecture donnée dans la figure 2.1, le réseau défini dans (2.6) est monotone. En revanche, avec cette même architecture, on peut construire des réseaux non-monotones, comme par exemple celui défini ci-dessous, qui est partiellement non-monotone :

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

où \oplus est le connecteur *ou-exclusif* (XOR) tel que $a \oplus b = (a \wedge \neg b) \vee (\neg a \wedge b)$.

Refermons cette sous-section en présentant la notion de *frustration* [Tou77, VT77, CN97]. Dans une configuration $x \in \mathbb{B}^n$, les arcs $(i, j) \in A$ tels que $\text{sign}(x_i) \cdot \text{sign}(x_j) \neq s(i, j)$ sont appelés *arcs frustrés*, dans le sens où la configuration x ne rend pas compte de l'action de i sur j . L'ensemble des arcs frustrés dans x est noté $\text{FRUS}(x)$.

2.3.4 Mise à jour

Dans une configuration, plusieurs *événements* peuvent se produire, qui correspondent à la mise à jour de l'état d'un ou plusieurs automates. Admettons que $x \in \mathbb{B}^n$ soit la configuration actuelle d'un réseau \mathcal{R} . On dit que l'automate $i \in V$ est *mis à jour* si son état passe de x_i à $f_i(x)$. Si $f_i(x) = x_i$, alors la mise à jour de i n'est pas effective dans x . Un tel événement local (même ineffectif) mène à ce qu'on appelle un « changement » de configuration au niveau global qui est décrit par la fonction $F_i : \mathbb{B}^n \rightarrow \mathbb{B}^n$ de mise à jour de i (ne pas confondre $F_i(x)$ et $F(x)_i$, cette dernière notation désignant l'état de l'automate i après application de la fonction globale de transition associée à \mathcal{R} sur x , cf. section 2.3.7) telle que :

$$\forall x \in \mathbb{B}^n, F_i(x) = (x_0, \dots, x_{i-1}, f_i(x), x_{i+1}, \dots, x_{n-1}). \quad (2.7)$$

Cet événement est *atomique* car il n'implique qu'un seul automate. Lorsqu'une mise à jour est réalisée simultanément sur plusieurs automates, l'événement est au contraire

non-atomique. Du point de vue général², la fonction de mise à jour $F_W : \mathbb{B}^n \rightarrow \mathbb{B}^n$, où $W \neq \emptyset \subseteq V$, précise le changement de configuration de \mathcal{R} suite à la mise à jour (atomique si $|W| = 1$ et non-atomique sinon) de tous les automates appartenant à W . Elle est telle que :

$$\forall x \in \mathbb{B}^n, \forall i \in V, F_W(x)_i = \begin{cases} f_i(x) & \text{si } i \in W \\ x_i & \text{sinon} \end{cases}. \quad (2.8)$$

Afin d'illustrer ces propos, nous avons étudié deux mises à jour de natures différentes sur l'ensemble des configurations du réseau défini dans (2.6). La première mise à jour est atomique et change l'état de l'automate 0. La deuxième est non-atomique et met à jour les automates 1 et 2. Le tableau 2.1 présente les résultats de ces mises à jour.

2.3.5 Transition et dérivation

Une *transition* est un couple $(x, y) \in \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n$, qui représente le changement de la configuration x à la configuration y opéré par un unique ou une série d'événements. Les transitions qui sont le résultat d'un unique événement sont dites *élémentaires*. Celles qui, au contraire, résultent d'une série d'événements sont dites *non-élémentaires*.

Considérons les transitions élémentaires de la forme $(x, y) \in \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n$. Elles correspondent à la mise à jour dans x d'un ensemble quelconque $W \neq \emptyset \subseteq V$ d'automates et sont telles que $y = F_W(x)$. Par convention, nous les représentons comme suit :

$$x \longrightarrow y, \quad x \xrightarrow{W} y \quad \text{ou encore} \quad x \xrightarrow{W} y.$$

L'ensemble des transitions élémentaires d'un réseau \mathcal{R} est défini comme :

$$T^{\text{elem}} = \bigcup \{(x, F_W(x)) \mid x \in \mathbb{B}^n, W \neq \emptyset \subseteq V\}. \quad (2.9)$$

Il existe deux sortes de transition élémentaire. Tout d'abord, on trouve les *transitions asynchrones* qui proviennent de mises à jour atomiques. Les *transitions synchrones* sont quant à elles issues de mises à jour non atomiques. Il peut parfois être utile de distinguer graphiquement ces deux types de transition, de manière plus claire qu'en utilisant $F_i(x) = x \xrightarrow{i} y$ et $F_W(x) = x \xrightarrow{W} y$, avec $|W| > 1$. Dans ce cas, on se conforme à la convention suivante. Les transitions asynchrones sont représentées par :

$$x \longrightarrow y, \quad x \xrightarrow{i} y \quad \text{ou encore} \quad x \xrightarrow{i} y,$$

tandis que les transitions synchrones par :

$$x \longrightarrow y, \quad x \xrightarrow{W} y \quad \text{ou encore} \quad x \xrightarrow{W} y.$$

Les clôtures réflexives et transitives de \longrightarrow , \xrightarrow{i} et \xrightarrow{W} sont respectivement représentées par \longrightarrow^* , \xrightarrow{i}^* and \xrightarrow{W}^* .

2. Par abus de notation, pour des raisons de clarté, nous avons : $\forall i \in V, F_i = F_{\{i\}}$.

Considérons maintenant les *transitions non-élémentaires*, $(x, y) \in \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n$ telles que $x \xrightarrow{*} y$. Elles correspondent à des séquences d'une ou plusieurs transitions élémentaires telles que :

$$x \xrightarrow{*} y \iff \exists p \in \mathbb{N}, \exists x^1, \dots, x^{p-1} \in \mathbb{B}^n, x \longrightarrow x^1 \longrightarrow \dots \longrightarrow x^{p-1} \longrightarrow y. \quad (2.10)$$

En d'autres termes, toute transition $x \xrightarrow{*} y$ correspond à une liste ordonnée d'ensembles $(W_k)_{1 \leq k \leq p}$ telle que $y = F_{W_p} \circ \dots \circ F_{W_1}(x)$ et peut être représentée par $x \xrightarrow{W_1, \dots, W_p} y$.

Les *dérivations*³ sont des listes ordonnées de transitions (élémentaires ou non) $((x^0, x^1), (x^1, x^2), \dots, (x^{p-1}, x^p))$ telles que :

$$x^0 \xrightarrow{*} x^1 \xrightarrow{*} x^2 \xrightarrow{*} \dots \xrightarrow{*} x^{p-1} \xrightarrow{*} x^p.$$

Lorsqu'elles sont composées uniquement par des transitions élémentaires, les dérivations sont dites *élémentaires*. Afin d'illustrer ces définitions et notations, considérons la dérivation suivante :

$$x^0 \xrightarrow{\{i,j\}} (x^1 = F_{\{i,j\}}(x^0)) \xrightarrow{k} (x^2 = F_k(x^1)) \xrightarrow{*} x^3 \xrightarrow{\{i-1,k\}} (x^4 = F_{\{i-1,k\}}(x^3)).$$

Elle est composée de trois transitions élémentaires, dont deux sont synchrones, (x^0, x^1) et (x^3, x^4) , une est asynchrone, (x^1, x^2) , ainsi que d'une transition non élémentaire, (x^2, x^3) , qui pourrait être décomposée en transitions élémentaires si nous connaissions la liste des mises à jour opérées pour passer de la configuration x^2 à la configuration x^3 .

2.3.6 Stabilité et instabilité des automates

Lorsqu'un automate $i \in V$ est mis à jour dans une configuration $x \in \mathbb{B}^n$, nous avons vu plus haut qu'il ne change pas forcément d'état. Ainsi, pour une configuration x , on différencie les automates qui peuvent effectivement changer d'état de ceux qui ne le peuvent pas. On appelle les premiers les *automates instables* et les seconds les *automates stables* de x [RMCT03]. Plus précisément, on définit l'ensemble $U(x)$ des *automates instables* de x comme :

$$U(x) = \{i \in V \mid f_i(x) \neq x_i\}, \quad (2.11)$$

et l'ensemble des *automates stables* de x comme :

$$\bar{U}(x) = V \setminus U(x). \quad (2.12)$$

Le concept d'instabilité d'un automate est intimement lié à celui de la frustration d'un arc. Un automate i est en effet instable dans une configuration x seulement s'il admet un arc entrant frustré. On a donc :

$$\forall x \in \mathbb{B}^n, \forall i \in V, i \in U(x) \implies \exists j \in V, (j, i) \in \text{FRUS}(x).$$

3. Dans le cadre particulier des systèmes dynamiques, le terme trajectoire est souvent utilisé. Toutefois, étant donné qu'il induit implicitement une notion de flot temporel, nous lui préférons le terme plus général de dérivation.

Le nombre d'automates instables de x (ou nombre d'instabilités de x) est noté $u(x) = |U(x)|$. Dans certains réseaux particuliers, ce nombre peut être vu comme l'énergie potentielle de x (cf. chapitre 4). De là, les configurations x d'un réseau \mathcal{R} telles que $u(x) = 0$ sont les configurations stables de \mathcal{R} . Enfin, remarquons que les transitions élémentaires $(x, y) \in \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n$ sont nécessairement telles que $D(x, y) \subseteq U(x)$ est vraie (cf. (2.2)). De plus, on a :

$$\forall x \in \mathbb{B}^n, \forall W \subseteq V, F_W(x) = F_{W \cap U(x)}(x) = \bar{x}^{W \cap U(x)}.$$

2.3.7 Comportement, mode de mise à jour et graphe de transition

De manière générale, les *modes de mise à jour*, ou modes opératoires [Rob86, Rob95], définissent une restriction de l'ensemble des mises à jour (et donc des transitions) autorisées dans l'ensemble des configurations d'un réseau. Étant donné un réseau arbitraire, le choix d'un mode de mise à jour permet ainsi de fixer un cadre à l'étude de son comportement. Cette sous-section vise à fournir les principales définitions ayant trait aux comportements des réseaux, à définir quelques-uns des modes de mise à jour classiques utilisés dans la suite et à présenter le concept de graphe de transition.

Principaux concepts relatifs aux comportements des réseaux Le *graphe de transition* d'un réseau \mathcal{R} , d'architecture $G = (V, A)$, est un graphe $\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, T)$ étiqueté ou non, selon qu'on choisit ou non d'étiqueter les transitions, où $T \subseteq \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n$ représente le sous-ensemble des transitions exécutables par \mathcal{R} . Soit $T^* \subseteq \longrightarrow^*$ la clôture réflexive et transitive de la relation T . La configuration x est *transitoire* si elle respecte :

$$\exists y \in \mathbb{B}^n, (x, y) \in T^* \wedge (y, x) \notin T^*.$$

On appelle *comportements transitoires* les dérivations impliquant des configurations transitoires. Les configurations qui ne sont pas transitoires, quant à elles, sont dites *récurrentes*. Elles induisent les composantes fortement connexes terminales de \mathcal{G} , qu'on appelle *comportements asymptotiques*. La *taille* d'un comportement asymptotique est le nombre de configurations qu'il contient. Dans le cas où il existe au moins une dérivation d'une configuration transitoire à un comportement asymptotique, à savoir qu'il existe une configuration qui est attirée par ce comportement, on appelle ce dernier un *attracteur* [CD85, DFL86, Kau93]. Notons que cette différence entre le concept de comportement asymptotique et celui d'attracteur n'a de sens ici que parce que les graphes de transition qui nous intéressent sont finis. Une configuration x qui n'admet aucun arc sortant autre qu'une boucle $(x, x) \in T$ est appelée *configuration stable*, ou point fixe, par abus de langage. Par extension, le comportement asymptotique qu'elle induit est appelé comportement stable ou point fixe. Les autres comportements asymptotiques sont appelés *oscillations stables*⁴ [Tho81]. Le *bassin d'attraction* d'un attracteur \mathcal{A} , noté $\mathcal{B}(\mathcal{A})$ est le sous-graphe de \mathcal{G} induit par l'ensemble des configurations transitoires x telles que, pour une configuration quelconque y de \mathcal{A} , $(x, y) \in T^*$.

Notons que, dans les graphes de transition présentés, afin de ne pas les surcharger, on évite parfois de représenter les transitions qui ne sont pas effectives, à savoir les

4. Selon le contexte d'étude, les termes d'*attracteurs instables* et *attracteurs cycliques* sont aussi souvent utilisés [Ric10], tout comme le terme *cycles limite* [Rob95].

boucles. Aussi, par convention, les configurations sont représentées par des sommets rectangulaires. On y distingue les configurations transitoires (en blanc), les configurations stables (en gris clair) et les oscillations stables (dont les configurations sont en gris foncé).

Modes de mise à jour et graphes de transition Commençons par préciser que, en considérant les réseaux d'automates comme des objets mathématiques évoluant au cours d'un temps discret, il est commun d'utiliser, par abus de langage, la notation $x(t)$ (resp. $x_i(t)$) pour désigner une image (ou l'image, selon le contexte) de la configuration $x = x(0)$ (resp. l'état de l'automate $i \in V$) à l'étape (de temps) $t \in \mathbb{N}$. De ce point de vue, pour déterminer les comportements possibles d'un réseau, il est nécessaire de spécifier comment les automates sont mis à jour au cours du temps. Ceci revient à définir pour ce réseau le mode de mise à jour auquel il est soumis, c'est-à-dire à organiser l'ensemble des événements à considérer, ce qui permet de donner une formalisation naturelle de l'écoulement relatif du temps discret dans le réseau. Dans ce cadre, les modes de mise à jour se distinguent selon leur appartenance à deux grandes familles, les modes indéterministes, qui font que les configurations peuvent admettre plusieurs images (pour une configuration donnée, des transitions distinctes sont possibles), et les modes déterministes, qui définissent pour chaque configuration une unique image (étant donnée une configuration, une seule transition est possible). Bien sûr, quelle que soit la famille choisie, il existe de nombreuses façons d'organiser les événements. Un aperçu substantiel des différents modes classiquement étudiés est donné dans [Nou12]. L'objectif de ce document n'étant pas l'étude de ces modes de mise à jour à proprement parler, nous allons principalement nous focaliser sur des modes de mise à jour particuliers, qui sont décrits ci-dessous. Les deux premiers appartiennent à la famille des modes indéterministes, les suivants à celle des modes déterministes.

Le point de vue le plus général que nous adoptons consiste à considérer que les configurations d'un réseau donné sont sujettes à toutes les transitions élémentaires possibles. Cela revient à ce que, dans chaque configuration, toutes les mises à jour (atomiques ou non) soient prises en compte, c'est-à-dire $|\mathcal{P}(n)| - 1 = 2^n - 1$ mises à jour, une pour chaque sous-ensemble non-vide des n automates. Plus précisément, $\forall W \neq \emptyset \subseteq V$, on définit la fonction de transition $F_W : \mathbb{B}^n \rightarrow \mathbb{B}^n$ telle que :

$$\forall x \in \mathbb{B}^n, \forall i \in V, F_W(x)_i = \begin{cases} f_i(x) & \text{si } i \in W \\ x_i & \text{sinon} \end{cases}.$$

Ce mode de mise à jour est appelé *mode de mise à jour général* et est représenté par le symbole γ . Le comportement global du réseau qu'il induit se représente par le graphe de transition $\mathcal{G}^\gamma = (\mathbb{B}^n, T^{\text{elem}})$, qu'on appelle *graphe de transition général*. Dans ce graphe, qui est généralement un multi-graphe, les arcs (à savoir les transitions) peuvent être étiquetés par les sous-ensembles W d'automates qui sont mis à jour. Pour des raisons de clarté ici, les arcs d'extrémités identiques sont représentés par un unique arc avec plusieurs étiquettes et les boucles sont parfois omises. À titre d'exemple, le graphe de transition général du réseau défini dans (2.6) est donné dans la figure 2.2.

Un deuxième mode de mise à jour sur lequel l'attention sera portée est celui qui organise les événements en considérant pour chaque configuration l'ensemble

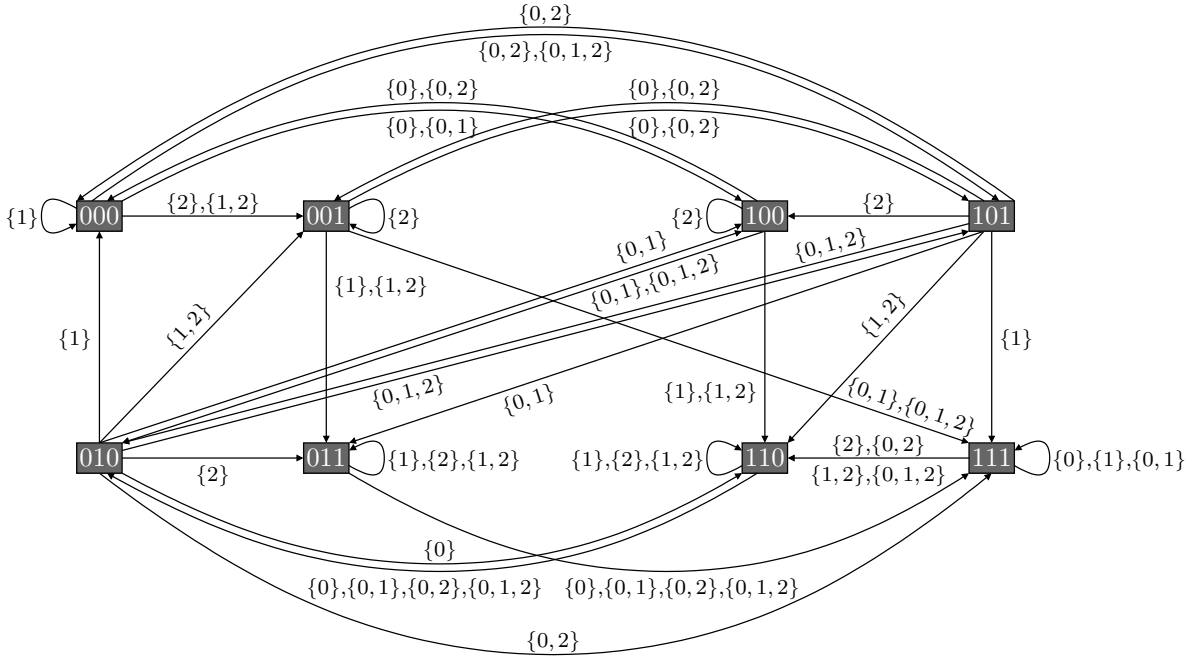


FIGURE 2.2 – Graphe de transition général du réseau défini dans (2.6).

des transitions asynchrones. Cela revient à soumettre toutes les configurations à l'ensemble des mises à jour atomiques, c'est-à-dire à prendre en compte n mises à jour. Ce mode de mise à jour est appelé le *mode de mise à jour asynchrone* et est représenté par le symbole α . Pour un réseau donné sujet au mode asynchrone, le graphe de transition $\mathcal{G}^\alpha = (\mathbb{B}^n, T^\alpha)$ qui représente son comportement global est un sous-graphe de \mathcal{G} . On l'appelle le *graphe de transition asynchrone*. Le graphe de transition asynchrone du réseau défini dans (2.6) est donné dans la figure 2.3 en tant qu'illustration. Notons que ce mode de mise à jour a été largement utilisé dans la littérature [Tho91, ST93, HB97, BCRG04, BCC⁺07, RR08, Sie09, DKCM10, Ric10].

Les deux graphes de transition présentés dans les figures 2.2 et 2.3 mettent en évidence que, lorsque le réseau \mathcal{R} défini dans (2.6) est soumis aux modes de mise à jour général et asynchrone, ses huit configurations sont récurrentes et qu'elles appartiennent à un seul et même comportement asymptotique, une oscillation stable de taille 8, qui n'est pas un attracteur.

Outre ces deux modes de mise à jour indéterministes, le document présente des études utilisant des modes de mise à jour déterministes périodiques, à savoir les modes de mise à jour blocs-séquentiels [AGMS09, DJS08, GN10], introduits sous le nom de séries-parallèles par Robert [Rob86, Rob95]. Un mode bloc-séquentiel se définit comme une *partition ordonnée*⁵ $V' = (W_0, W_1, \dots, W_{p-1})$, avec $p \in \mathbb{N}$, de l'ensemble des automates du réseau. Un tel mode définit l'ordonnement périodique qui met à jour simultanément les automates de W_0 , puis simultanément ceux de W_1, \dots , puis simultanément ceux de W_{p-1} . En d'autres termes, un mode bloc-

5. Soit E un ensemble quelconque quelconque. Un vecteur E' de sous-ensembles de E est une partition ordonnée de E si tous les éléments de E' sont non-vides et deux à deux disjoints, et que leur union recouvre E .

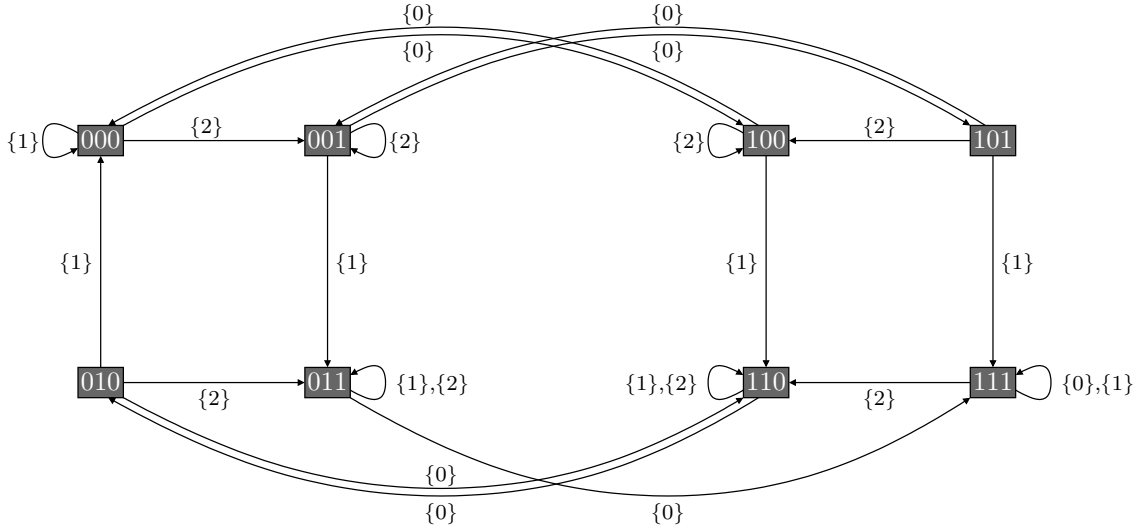


FIGURE 2.3 – Graphe de transition asynchrone du réseau défini dans (2.6).

séquentiel, représenté par le symbole δ , revient à considérer le graphe de transition $\mathcal{G}^\delta = (\mathbb{B}^n, T^\delta)$, appelé *graphe de transition bloc-séquentiel*, qui est le graphe de la fonction $F[\delta] : \mathbb{B}^n \rightarrow \mathbb{B}^n$ (c'est-à-dire que $T^\delta = \{(x, F[\delta](x)) \mid x \in \mathbb{B}^n\}$), définie par $F[\delta] = F_{W_{p-1}} \circ \dots \circ F_{W_1} \circ F_{W_0}$. $F[\delta]$ est alors appelée la *fonction globale de transition* de \mathcal{R} associée au mode de mise à jour δ .

Parmi l'ensemble des modes de mise à jour blocs-séquentiels, notre attention se portera plus particulièrement sur :

- la *mode de mise à jour parallèle* $\pi = (V)$, qui est l'unique mode bloc-séquentiel de période 1, de sorte qu'il met à jour l'ensemble des automates du réseau à chaque étape. Le graphe de transition associé est noté \mathcal{G}^π et est appelé *graphe de transition parallèle* ;
- la sous-classe des *modes de mise à jour séquentiels* de période n . Un mode de mise à jour séquentiel $\sigma = (W_t)_{t \in \mathbb{N}/n\mathbb{N}}$ met à jour les automates du réseau les uns après les autres au cours du temps. Le graphe de transition associé est \mathcal{G}^σ et est nommé *graphe de transition séquentiel*.

À titre d'exemple, la figure 2.4 présente les graphes de transition $\mathcal{G}^{[\pi]}$, $\mathcal{G}^{[\delta]}$ et $\mathcal{G}^{[\sigma]}$ du réseau \mathcal{R} défini dans 2.6 associés aux modes d'itération π , $\delta = (\{0\}, \{1, 2\})$ et $\sigma = (\{0\}, \{2\}, \{1\})$. On voit que \mathcal{R} admet dans les trois cas un unique attracteur de taille 2, qu'on appelle *cycle limite 2*.

2.3.8 Systèmes de transition d'états et systèmes dynamiques discrets

Les graphes de transition qui ont été décrits précédemment (par exemple \mathcal{G}^γ , \mathcal{G}^α , \mathcal{G}^π ...) constituent des *systèmes de transition d'états* [LS90, CW96] sur \mathbb{B}^n . Les ensembles $\mathbb{B}^n = X$ et T désignent alors respectivement l'ensemble des états et des transitions du système à proprement parler. Les systèmes associés à de tels graphes sont *contexte-indépendants* dans le sens où l'ensemble des transitions possibles dans une configuration arbitraire ne dépend pas des dérivations qui ont mené à cette configuration.

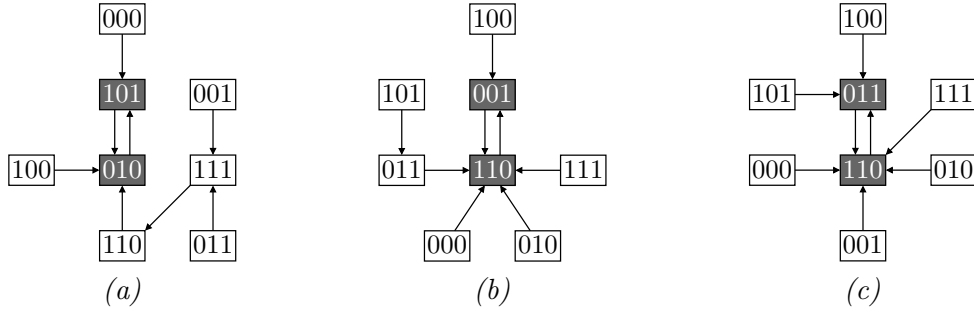


FIGURE 2.4 – Graphes de transition (a) parallèle selon π , (b) bloc-séquentiel selon $\delta = (\{0\}, \{1, 2\})$ et (c) séquentiel selon $\sigma = (\{0\}, \{2\}, \{1\})$ du réseau défini dans (2.6).

Un *système dynamique discret* sur \mathbb{B}^n est un système de transition d'état sur \mathbb{B}^n particulier. Formellement, c'est un triplet $\mathcal{D} = (X = \mathbb{B}^n, \mathbb{N}, \varphi)$, où X est l'espace des états du système (on remarquera que X est fini), \mathbb{N} représente le domaine temporel et φ est une *fonction*, dite fonction de transition, qui décrit la *dynamique* du système. Dans le cas d'un système déterministe, $\varphi : X \times \mathbb{N} \rightarrow X$ est telle que :

$$\forall x \in X, \forall t, t' \in \mathbb{N}, \quad \varphi(x, 0) = x \quad \text{et} \quad \varphi(\varphi(x, t), t') = \varphi(x, t + t').$$

$\varphi(x, t)$ représente alors l'état du système au temps t , en partant de l'état initial x au temps 0 et en suivant la dérivation induite par $\varphi(x, 1), \varphi(x(1), 1), \dots, \varphi(x(t-1), 1)$. Dans le cas d'un système stochastique, $X = (\Omega, \mathcal{A}, \mu)$ désigne une *espace probabilisé*, où Ω est l'univers, \mathcal{A} est un ensemble non-vide de parties de Ω et μ est une mesure de probabilité. Plus simplement, les configurations du système sont alors vues comme des distributions de probabilités et la fonction de transition est alors telle que $\varphi : [0, 1]^{2^n} \rightarrow [0, 1]^{2^n}$ (cf. chapitre 3).

À titre d'exemple, le comportement de tout réseau (défini au moyen de fonctions locales de transition déterministes) soumis à un mode de mise à jour bloc-séquentiel $\delta = (W_k)_{k \in \mathbb{N}/p\mathbb{N}}$ est un système dynamique discret déterministe. En effet, le graphe de transition $\mathcal{G}^\delta = (\mathbb{B}^n, T^\delta)$ définit le système dynamique discret $\mathcal{D} = (\mathbb{B}^n, \mathbb{N}, \varphi)$ où $\forall x \in \mathbb{B}^n, \forall t \in \mathbb{N}, \varphi(x, t) = F[\delta]^t(x)$. Dans ce cas, étant donné qu'un système dynamique discret est contexte-indépendant, le comportement du réseau peut être défini comme une collection de systèmes dynamiques discrets, un pour chaque composante connexe de taille maximale dans \mathcal{G}^δ . Dans ce cas, la dérivation de longueur maximale commençant en $x \in \mathbb{B}^n$ correspond au système dynamique $(O_x, \mathbb{N}, \varphi)$, où $O_x \subseteq \mathbb{B}^n$ désigne l'*orbite* de la configuration x , et où, $\forall t = k \cdot p + d \equiv d \pmod{p}, \varphi(x, t) = F_{W_d} \circ \dots \circ F_{W_0} \circ F[\delta]^k$.

Relevons enfin que lorsque le comportement du système décrit par $\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, T)$ est indéterministe (et non-stochastique), il n'y a *a priori* aucun moyen de le définir comme un système dynamique discret d'espace d'états \mathbb{B}^n (car sa définition met en jeu une relation qui n'est pas une fonction). Toutefois, il est possible de l'encoder sous la forme d'un système dynamique discret déterministe défini sur un autre espace d'états, à savoir \mathbb{B}^{2^n} . Dans ce cas, les états initiaux du système dynamique obtenu sont les 2^n vecteurs unitaires (qui encodent les configurations de \mathbb{B}^n). Et l'image d'un vecteur x de \mathbb{B}^{2^n} par la fonction de transition est le vecteur y qui, pour chaque 1 présent dans x (encodant une configuration $x' \in \mathbb{B}^n$ du système initial), contient

un 1 à l'indice y' si et seulement si y' est le code en base 10 d'une image de x' par la relation du système initial. Remarquons que ce changement d'espace d'états n'est pas sans rappeler le cas des systèmes dynamiques stochastiques. Aussi, cet encodage change quelque peu le spectre des questions initialement posées. En effet, il oriente notamment les questions dans la direction des problèmes d'accessibilité plutôt que de caractérisation. Une autre solution pour plonger un tel système dans le contexte des systèmes dynamiques discrets aurait été d'acquérir des informations supplémentaires permettant d'assigner des probabilités à chacune des transitions de T . Le graphe de transition aurait alors pu être vu comme une chaîne de Markov sur l'ensemble \mathbb{B}^n , de laquelle on aurait déduit directement le système dynamique associé (cf. section 3.1.3).

Ces quelques lignes sur les systèmes dynamiques discrets nous amènent naturellement au chapitre suivant, qui traite de la robustesse environnementale des réseaux booléens à seuil.

Chapitre 3

Robustesse environnementale dans les réseaux booléens à seuil

Les travaux présentés dans ce chapitre sont majoritairement issus de [DGM⁺10, DS11, Sen12] et contiennent une correction de la preuve relative au automates cellulaires à seuils attractifs non-linéaires, publiée dans [?].

La robustesse environnementale des réseaux représente leur capacité comportementale à résister (plus ou moins, selon le degré de robustesse entendu) à certaines perturbations qui émanent non pas des réseaux eux-mêmes mais des paramètres contextuels qui forment leur environnement, à savoir des paramètres qui ne sont pas inclus dans leur architecture propre (cf. section 2.1.2). Au delà des études théoriques dédiées, les recherches sur ce type de robustesse sont particulièrement pertinentes du point de vue de la biologie des systèmes.

En effet, comme nous l'avons vu, la biologie des systèmes (également appelée *biologie intégrative*) vise à l'étude des systèmes biologiques réels en intégrant des visions de ces systèmes à plusieurs échelles. Un exemple classique de recherche en biologie des systèmes est l'étude du rôle du processus de régulation génétique sur la morphogenèse des organismes vivants eucaryotes¹ pluri-cellulaires. Comprendre globalement le rôle de ce processus sur le développement des formes biologiques des eucaryotes pluri-cellulaires nécessite de porter l'attention sur plusieurs niveaux. Schématiquement, un individu eucaryote se développe à partir d'une unique cellule, appelée « cellule mère » et résultant de la reproduction de l'espèce. Cette cellule mère contient dans son noyau la totalité du matériel génétique de l'individu. Elle se reproduit par différents mécanismes pour donner naissance à d'autres cellules, qui possèdent exactement le même code génétique et qui se reproduisent elles-aussi. . . Au cours des reproductions successives, les cellules se spécialisent en certains *types cellulaires* grâce au mécanisme de différenciation. Lorsqu'une cellule se spécialise, sa morphologie peut changer radicalement. Ces changements morphologiques au niveau

1. Les *eucaryotes* sont les organismes vivants uni- ou pluricellulaires dont les cellules sont constituées d'un noyau, qui contient l'ensemble du matériel génétique, et de mitochondries, qui sont des micro-organismes uni-cellulaires sans noyau servant à la gestion de l'énergie de la cellule. Ils sont à opposer aux procaryotes, qui sont des organismes vivants constitués d'une unique cellule sans noyau.

cellulaire entraînent des changements morphologiques au niveau de l'individu, qui peut être vu comme une collection de cellules dans l'espace. De ce constat biologique, on déduit trois grandes questions, qui illustrent trois différents niveaux d'étude :

- en quoi le matériel génétique permet-il aux cellules de se différencier ?
- quels sont les principes inhérents à la différenciation cellulaire qui permettent les changements morphologiques des cellules reproduites ?
- comment l'arrangement spatial des cellules peut-il être déduit des changements morphologiques induits par la différenciation opérant au niveau cellulaire ?

que l'approche constructive invite à appréhender dans cet ordre (cf. section 2.2), du niveau microscopique au niveau macroscopique. Si l'on se focalise sur la première question, il convient dans un premier temps de comprendre finement les mécanismes de la régulation génétique au niveau intra-cellulaire. Cependant, la régulation génétique dans sa globalité ne se contente pas uniquement des interactions entre gènes. Elle met en œuvre des éléments comme les A.R.N. messagers, les protéines... , qui se trouve dans le noyau, mais également d'autres éléments, comme les hormones par exemple, qui agissent sur des récepteurs présents sur la membrane des cellules qui peuvent déclencher des réactions au niveau génétique dans le noyau. En conséquence, par exemple, tout en restant au niveau intra-cellulaire, il est possible d'étudier l'influence exercée par l'action d'une hormone (sur la membrane d'une cellule) sur le comportement du réseau de régulation génétique interne au noyau de cette cellule. En ce sens, l'hormone (ou son récepteur cellulaire et l'ensemble des éléments qui portent son message jusqu'au noyau) n'est pas un paramètre du réseau mais un élément contextuel de ce dernier. Elle définit donc une partie de son environnement dont il est pertinent de comprendre les conséquences sur le réseau car elle peut délivrer des messages visant à favoriser la différenciation vers certains types cellulaires plutôt que d'autres.

Au delà de ce simple exemple, la littérature sur ce thème de la robustesse environnementale montre que comprendre comment un réseau de régulation biologique réagit face à l'action du contexte qui l'entoure est une problématique importante en biologie. Pour ne citer que quelques études, particulièrement adaptées au contexte biologique qui nous intéresse, le lecteur pourra trouver dans [SE04, Her07, BS09] quelques exemples de liens que les réseaux de neurones entretiennent avec leur environnement et comment ils s'adaptent aux différents stress qu'ils en reçoivent, et dans [WWS99, LMBY⁺04, Wag05, KUKY06] des travaux montrant le rôle que l'environnement de régulation génétique peut jouer sur cette dernière, et ce à plusieurs niveaux, comme celui de la signalisation, du métabolisme, ou encore des protéines.

C'est ce type de problématique que ce chapitre aborde, dans le contexte des réseaux booléens à seuil, qui forment une sous-classe de réseaux booléens couramment appelés réseaux de neurones formels (cf. section 2.1.1). Après une section visant à donner les définitions qui lui sont propres, ce chapitre présente un exemple dans le contexte génétique montrant qu'étudier l'influence de l'environnement d'un système peut avoir des répercussions en modélisation et des applications pertinentes en biologie. Faisant ensuite un pas vers un niveau d'abstraction supérieur en portant l'attention sur les automates cellulaires, il expose brièvement un état de l'art dans ce domaine et développe un résultat spécifique intéressant, que ce soit du point de vue mathématique, physique, informatique ou biologique.

3.1 Définitions

3.1.1 Réseaux (d'automates) booléens à seuil

Les graphes d'interaction de cette famille de réseaux ont la particularité de posséder une architecture pondérée. Si l'on considère un graphe $G = (V = \{0, \dots, n-1\}, A)$ et deux automates $i, j \in V$, alors si j agit effectivement sur i , il le fait selon un certain *poids d'interaction*, noté $w_{i,j} \neq 0 \in \mathbb{R}$. Si, au contraire, i n'a aucune action sur j , le poids associé au couple (j, i) est $w_{i,j} = 0$. Cela revient à définir l'ensemble des arcs de G par $A \subseteq V \times \mathbb{R} \times V$. De plus, chaque automate i possède un seuil d'activation θ_i . Pour mettre à jour son état entre deux étapes t et $t+1$, un automate i calcule la somme des poids d'interaction parvenant de ses voisins actifs au temps t et, si cette somme atteint son seuil d'activation, l'automate s'active (son état est 1), sinon, il s'inhibe (son état est 0).

Définition 1. *Un réseau booléen à seuil est un réseau d'automates booléen tel que :*

- $A \subseteq V \times \mathbb{R} \times V$;
- les fonctions locales de transition sont données par $\forall i \in V, f_i : \mathbb{B}^n \rightarrow \mathbb{B}, f_i(x) = h(\sum_{j \in \mathcal{V}_i} w_{i,j} \cdot x_j - \theta_i)$, où $h : \mathbb{R} \rightarrow \{0, 1\}$ est la fonction de Heavyside définie par $h(y) = \begin{cases} 1 & \text{si } y \geq 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$.

La matrice $w = (w_{i,j})_{i,j \in V}$ associée à G est appelée la *matrice d'interaction*, le vecteur $\theta = (\theta_i)_{i \in V}$ est le *vecteur de seuils*, et leurs éléments sont à valeurs finies dans \mathbb{R} .

3.1.2 Centre et environnement

Nous donnons ici des définitions issues de la théorie des graphes [Har69, Ber73] des concepts de centre et d'environnement (ou bord) d'un réseau \mathcal{R} . Soit $G = (V, A)$ un graphe orienté. L'ensemble des sommets sources, ou plus simplement *sources*, de G est l'ensemble des sommets de V de degré entrant nul. L'ensemble des *puits* de G est l'ensemble des sommets de V dont le degré sortant est nul. Soient $i, j \in V$ deux sommets de G . La *métrique* de i à j , notée $d_G(i, j)$, est définie comme la longueur du plus court chemin reliant i à j si celui-ci existe et vaut $+\infty$ sinon. Le terme métrique est préféré au terme distance utilisé classiquement car la propriété $d_G(i, j) = d_G(j, i)$ n'est pas garantie dans le cas général. L'*excentricité* $\varepsilon(i)$ d'un sommet $i \in V$ est définie ici comme la métrique maximale qui le sépare de tous les autres nœuds telle que :

$$\forall i \in V, \varepsilon(i) = \begin{cases} \max_{j \in V \setminus \{i\}} (d_G(i, j) < +\infty) & \text{si } i \text{ n'est pas un puits et } \exists j \neq i, d_G(i, j) < +\infty \\ +\infty & \text{sinon} \end{cases}$$

Le *centre* \odot_G de G , composés de sommets dits *centraux*, est alors défini comme l'ensemble de ses sommets d'excentricité minimale tel que :

$$\odot_G = \{i \in V \mid \varepsilon_i = \min_{j \in V} (\varepsilon_j)\}. \quad (3.1)$$

Bien que définir l'environnement d'un graphe comme l'ensemble de ses sommets d'excentricité maximale soit pertinent du point de vue théorique, cela perd son sens quand

le graphe considéré est vu comme le graphe d'interaction associé à un réseau modélisant un système biologique réel. En effet, du point de vue de la bio-informatique théorique, à partir du moment où l'on s'est donné un réseau \mathcal{R} à étudier, l'environnement de celui-ci est un ensemble de paramètres externes qui peuvent avoir un impact sur lui mais que \mathcal{R} , en revanche, ne peut pas influencer. La notion de théorie des graphes qui s'assimile le plus naturellement à celle d'environnement dans le contexte qui nous intéresse est donc la notion de sources et de sommets à boucle dont le degré entrant vaut 1. Nous définissons donc l'*environnement* \odot_G d'un graphe G , composé de sommets dits *périphériques*, comme l'ensemble des sources de G tel que :

$$\odot_G = \{i \in V \mid (\text{deg}^-(i) = 0) \vee (\text{deg}^-(i) = 1 \wedge (i, i) \in A)\}.$$

L'ensemble de ces définitions et notations s'étendent naturellement aux réseaux.

Ajoutons que la complexité émanant du calcul de ces ensembles provient évidemment du calcul de \odot puisqu'il nécessite le calcul de tous les plus courts chemins de G pour tous les couples de sommets. Dans le cas général, ce calcul a une complexité en temps en $\mathcal{O}(|V|^3)$ (cf. algorithme de Dijkstra dans [Dij59]). Dans le cas de graphes « creux », c'est-à-dire des graphes dont le nombre d'arcs est *significativement* éloigné de n^2 , cette complexité en temps peut être réduite à $\mathcal{O}(|V|^2 \cdot \log(V) + |V| \cdot |A|)$ (cf. algorithme de Johnson dans [Joh77]). La sous-section suivante donne des définitions issues de la théorie des processus stochastiques, importantes pour les travaux présentés dans la section 3.3.

3.1.3 Processus stochastique

Informellement, une *chaîne de Markov* est une suite de variables aléatoires $\chi^0, \chi^1, \dots, \chi^{k-1}, \chi^k, \chi^{k+1}, \dots$ telles que, étant donné le moment présent t , le passé et le futur sont indépendants [Bre99]. Formellement, on écrit :

$$P(\chi^t = x^t \mid \chi^1 = x^0, \chi^2 = x^1, \dots, \chi^{t-1} = x^{t-1}) = P(\chi^t = x^t \mid \chi^{t-1} = x^{t-1}),$$

où x^0, x^1, \dots, x^t appartiennent à un ensemble X et sont les états de la chaîne de Markov. Une chaîne de Markov est dite *stationnaire* lorsque :

$$\forall x, y \in X, \forall t \in \mathbb{N}, P(\chi^{t+2} = y \mid \chi^{t+1} = x) = P(\chi^{t+1} = y \mid \chi^t = x).$$

Dans de telles chaînes de Markov, la probabilité d'effectuer la transition $x \xrightarrow{*} y$ en n étapes s'exprime par :

$$\forall t \in \mathbb{N}, \mathbf{p}_{x,y}^{(n)} = P(\chi^{t+n} = y \mid \chi^t = x),$$

d'où :

$$\forall t \in \mathbb{N}, \mathbf{p}_{x,y} = \mathbf{p}_{x,y}^{(1)} = P(\chi^{t+1} = y \mid \chi^t = x).$$

Lorsque l'espace d'état est fini, la distribution des probabilités de transition peut s'écrire sous la forme d'une matrice carrée d'ordre $|X|$, notée \mathbf{p} et appelée *matrice markovienne* (ou matrice de transition), qui est définie comme :

$$\forall x, y \in X, \forall t \in \mathbb{N}, \mathbf{p}_{x,y} = P(\chi^{t+1} = y \mid \chi^t = x) \quad \text{et} \quad \forall x \in X, \sum_{y \in X} \mathbf{p}_{x,y} = 1.$$

À partir de maintenant, restreignons-nous au cas des chaînes de Markov stationnaires et considérons-en une arbitraire. Dans ce cas, la matrice markovienne \mathbf{p} ne change pas au fil des étapes, ce qui implique que la probabilité d'effectuer une transition à la k -ième étape peut directement être obtenue en calculant \mathbf{p}^k . Par ailleurs, le vecteur de probabilités μ , dont la somme des éléments égale 1, tel que :

$$\mu = \mu \cdot \mathbf{p} \quad \text{et, similairement,} \quad \forall j \in X, \quad \mu_j = \sum_{i \in X} \mu_i \cdot \mathbf{p}_{i,j},$$

est une distribution de probabilités stationnaire de la chaîne de Markov, également appelée *mesure invariante*².

Il découle de ceci et de la fin du chapitre précédent que, lorsque le graphe de transition $\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, T)$ d'un réseau \mathcal{R} est tel qu'une probabilité $\mathbf{p}_{x,y}$ est associée à chaque transition $(x, y) \in T$ de manière que :

$$\forall x \in \mathbb{B}^n, \quad \sum_{y \in \mathbb{B}^n} \mathbf{p}_{x,y} = 1,$$

celui-ci représente une chaîne de Markov stationnaire définie sur \mathbb{B}^n , qui définit un système dynamique discret stochastique $\mathcal{D} = ([0, 1]^{2^n}, \mathbb{N}, \varphi)$. La matrice markovienne est alors la matrice \mathbf{p} d'ordre 2^n telle que $\forall x, y \in \mathbb{B}^n, \forall t \in \mathbb{N}, \mathbf{p}_{x,y} = P(x(t+1) = y \mid x(t) = x)$. Dans ce contexte, le concept de comportement asymptotique de \mathcal{R} est analogue à celui de mesure invariante de la chaîne de Markov associée.

3.1.4 Robustesse environnementale étudiée

Dans la suite de ce chapitre, nous prenons en considération deux robustesses environnementales différentes selon la nature du système étudié, mettant en jeu une même perturbation qui consiste à fixer les états d'un sous-ensemble d'automates périphériques.

Dans la section 3.2, qui donne un exemple concret d'étude de la robustesse environnementale d'un modèle de réseau de régulation génétique réel, la robustesse environnementale est définie par rapport aux paramètres suivants :

- *propriété* : la mesure effectuée porte sur la capacité des configurations à atteindre des attracteurs du réseau qui correspondent à des tissus cellulaires du système réel modélisé lorsque les états des automates qui les composent sont initialement soumis à une perturbation stochastique ;
- *degré* : « atteindre des attracteurs » est à considérer de manière relâchée. Une configuration x se transformant en y après perturbation des états de ses automates atteint l'attracteur $\mathcal{A}(y)$ si $y \in \mathcal{A}(y)$ ou si $y \in \mathcal{B}(\mathcal{A}(y))$.
- *conclusion* : le réseau soumis à une configuration environnementale est dit plus robuste que s'il est soumis à une autre configuration environnementale si ses configurations, une fois les états de leurs automates perturbés, ont plus de chances en moyenne d'atteindre des attracteurs « réalistes », à savoir des attracteurs que l'on peut associer à des tissus cellulaires du système réel modélisé.

2. En d'autres termes, dans le cas des chaînes de Markov stationnaires de matrice markovienne \mathbf{p} , une mesure invariante μ est un vecteur propre normalisé à gauche de \mathbf{p} associé à la valeur propre 1.

Cette robustesse est pertinente dans ce contexte car l'étude exhaustive des transitions de l'ensemble des configurations est possible, en raison de la petite taille du réseau considéré.

La section 3.3, quant à elle, s'abstrait de la réalité des réseaux de régulation biologique pour traiter des automates cellulaires stochastiques finis arbitrairement grand. La robustesse définie ci-dessus n'a *de facto* plus d'intérêt, en raison de l'explosion combinatoire du nombre des configurations. Par conséquent, dans cet autre contexte, la robustesse est définie comme suit :

- *propriété* : on s'intéresse à l'activité asymptotique des états des automates centraux lorsque le réseau a atteint son comportement asymptotique, selon qu'il est sujet à telle ou telle configuration environnementale. La mesure est calculée en moyenne sur un intervalle d'étapes ;
- *degré* : le degré de robustesse est exact ;
- *conclusion* : dès que des variations significatives de la mesure sont observées, on en conclut que le réseau n'est pas robuste vis à vis de son environnement.

3.2 Robustesse environnementale par l'exemple

Dans cette section sont développés quelques-uns des résultats de [DGM⁺10] obtenus sur le premier modèle de réseau de régulation génétique du développement floral de la plante *Arabidopsis thaliana*. L'intérêt qu'il faut y voir réside dans le fait qu'ils illustrent que l'étude de la robustesse environnementale sur des modèles de réseaux de régulation biologique réels peut apporter des informations d'intérêt dans le contexte de la modélisation (comme valider ou invalider contextuellement un modèle) comme dans celui de la biologie (comme expliquer un phénomène et aider au choix d'expérience).

3.2.1 Morphogenèse florale d'*Arabidopsis thaliana*

En 1998, Mendoza et Alvarez-Buylla introduisent un premier modèle, noté \mathcal{R} , fondé sur le formalisme des réseaux booléens à seuil, de la morphogenèse florale d'*Arabidopsis thaliana* [MAB98]. Sur la base d'études expérimentales menées sur la plante [BAW⁺93, SRM95, KM96], ils mettent en avant des interactions entre douze automates, chacune d'elles représentant des régulations génétiques jouant un rôle dans le développement de la fleur. Les douze automates sont donc les représentants dans le modèle des éléments biologiques prenant part au processus de développement, à savoir onze gènes et un douzième élément représentant la dimérisation des protéines produites par deux d'entre eux, servant à leur propre régulation. Plutôt que de les identifier par un numéro, nous utilisons les abréviations biologiques des éléments, ce qui facilitera la lecture. Nous trouvons ainsi parmi ces douze automates : EMF1, TFL1, LFY, AP1, CAL, LUG, UFO, BFU, AG, AP3, PI et SUP. Sur la base des paramètres du réseau (c'est-à-dire son graphe d'interaction), au moyen d'une méthode fondée sur l'algorithmique génétique visant à évaluer les valeurs *entières* des coefficients de la matrice d'interaction et du vecteur de seuil, les auteurs proposent le réseau booléen à seuil, que nous appelons réseau de Mendoza, présenté dans la figure 1 en annexe A.

L'étude exhaustive du comportement du réseau de Mendoza montre que, sous un mode de mise à jour séquentiel quelconque, le réseau admet six points fixes. En

revanche, lorsque le mode de mise à jour est parallèle, le réseau de Mendoza admet les mêmes six points fixes mais admet également 7 cycles limites, tous de période 2. Nous reviendrons sur cette particularité dans la section 5.1.1. Contentons-nous pour le moment de considérer un mode de mise à jour séquentiel arbitraire σ , à savoir celui défini par l'ordre de la liste d'automates donnée plus haut, c'est-à-dire :

$$\sigma = (\{EMF1\}, \{TFL1\}, \{LFY\}, \{AP1\}, \{CAL\}, \{LUG\}, \\ \{UFO\}, \{BFU\}, \{AG\}, \{AP3\}, \{PI\}, \{SUP\}). \quad (3.2)$$

Parmi les six points fixes (attracteurs) du réseau de Mendoza, quatre représentent les quatre tissus floraux de la plante, à savoir les sépales, pétales, carpelles³ et étamines. Cette analogie est rendue possible en analysant les automates actifs du réseau dans les attracteurs du réseau et en les comparant aux gènes effectivement exprimés dans les différents tissus floraux (qu'on connaît par expérimentations). Les deux points fixes restant correspondent, pour l'un, à un tissu de la plante qui n'est pas floral dit tissu d'inflorescence et, pour l'autre, à un tissu mutant obtainable par expérimentations. Les vecteurs booléens, ordonnés comme σ , formant ces points fixes et qu'on associe à ces tissus floraux, sont :

$$\left\{ \begin{array}{ll} 000100000000 & \sim \text{ sépale} \\ 000100010110 & \sim \text{ pétale} \\ 000000001000 & \sim \text{ carpelle} \\ 000000011110 & \sim \text{ étamine} \\ 110000000000 & \sim \text{ inflorescence} \\ 110000010110 & \sim \text{ mutant} \end{array} \right.$$

3.2.2 Influence de la gibbérelline

L'objectif de l'étude qui suit est d'étudier formellement la *robustesse du processus de reproduction* du système réel, la plante (ou plutôt la fleur), face à l'influence d'une hormone, la gibbérelline. Dans [GP99], les auteurs montrent par expérimentations que cette hormone est nécessaire pour que la plante assure un développement floral correct, notamment pour garantir sa capacité à se reproduire. La gibbérelline, notée GA, en se fixant sur la membrane des cellules, est relayée dans le noyau de la cellule par le gène RGA [SCS98], qui possède une action répressive sur les gènes AG, AP3 et PI. Plus précisément, les travaux de [YIZ⁺04] mettent en évidence que la gibbérelline agit directement sur RGA en réprimant son expression. Sur la base de ces études, afin d'intégrer l'influence de la gibbérelline dans \mathcal{R} , nous avons transformé \mathcal{R} en \mathcal{R}' (de graphe d'interaction $G' = (V', A')$) en ajoutant un automate pour représenter RGA, avec l'ensemble des interactions qu'il induit, ainsi que de nouvelles régulations⁴ mises en avant dans [ESPLAB04]. Ceci mène au réseau booléen à seuil défini dans la figure 3.1 [DGM⁺10].

3. Un carpelle est un organe reproducteur femelle d'une plante à fleur. On l'appelle généralement pistil dans le langage courant.

4. Les valeurs données aux coefficients de la matrice d'interaction sont de valeur absolue 1. Ceci vient de la volonté de prêter une plus grande attention à l'existence des interactions de \mathcal{R}' plutôt qu'à leur poids qui n'ont que peu de chances d'être réalistes.

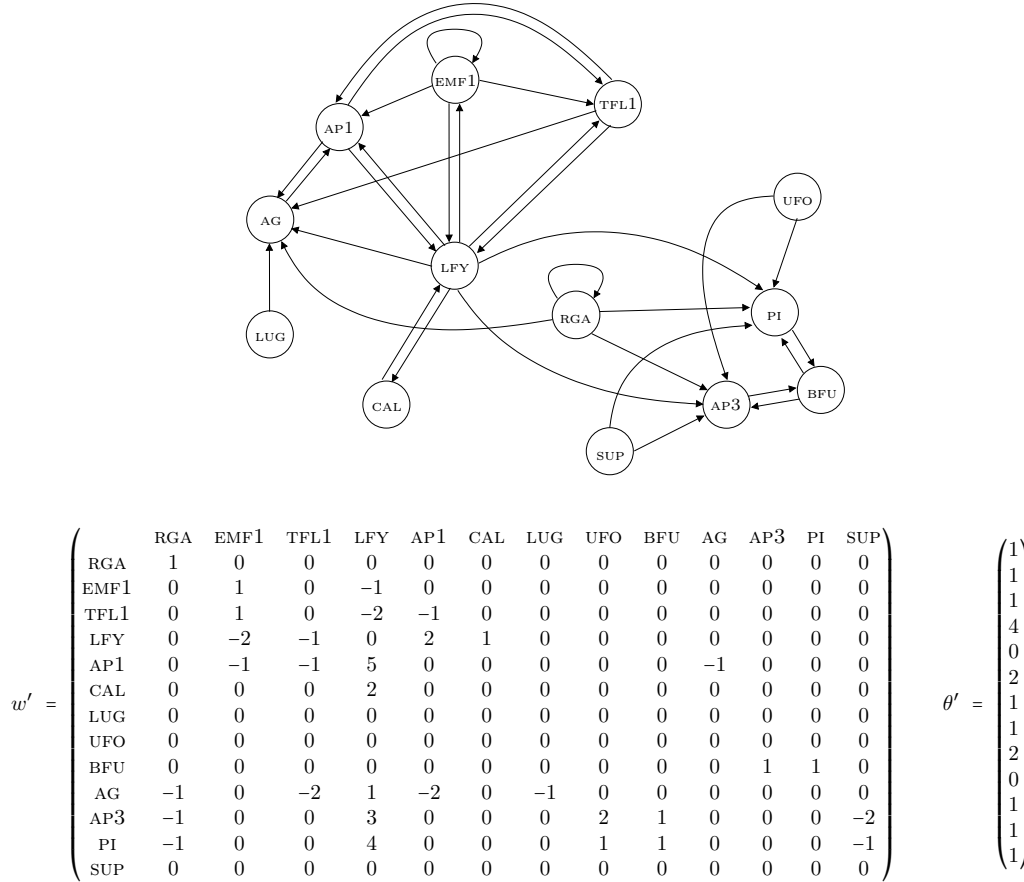


FIGURE 3.1 – Réseau booléen à seuil \mathcal{R}' (son graphe d'interaction G' , sa matrice d'interaction w' et son vecteur de seuil θ') capturant l'influence de la gibbérelline sur la morphogenèse d'*Arabidopsis thaliana*.

Par définition des réseaux booléens à seuil, \mathcal{R}' implique qu'en présence de gibbérelline, RGA est fixé à 0. En son absence, il peut prendre les états 0 et 1. La boucle positive sur RGA lui confère la capacité de rester activé en l'absence de gibbérelline. Notons aussi que RGA est un automate périphérique du réseau, dont l'environnement est $\odot_{\mathcal{R}} = \{\text{RGA}, \text{EMF1}, \text{LUG}, \text{UFO}, \text{SUP}\}$. Focalisons-nous maintenant sur l'influence de RGA sur le comportement de \mathcal{R}' , lorsque celui-ci est fixé à l'état 0 (gibbérelline présente) et lorsqu'il n'est pas fixé (gibbérelline absente). Nous nous servons des bassins d'attraction et nous arguons qu'ils sont de bons candidats pour capturer la robustesse environnementale de systèmes réels de petite taille ($n \lesssim 16$). L'étude est présentée sur la base de σ (cf. (3.2)), en commençant par mettre à jour RGA. L'analyse exhaustive des transitions séquentielles de \mathcal{R}' fait ressortir huit points fixes, tous attracteurs. Deux couples parmi eux sont tels que leurs éléments désignent les mêmes tissus cellulaires. Deux points fixes représentent le tissu sépale, deux autres le tissu inflorescence. Ils sont donc agrégés deux à deux.

À présent, nous présentons un algorithme permettant de mesurer la propension d'un réseau à changer de comportement quand il est soumis à des perturbations d'états. Nous reviendrons ensuite sur son application à la robustesse environnementale, en recentrant le propos sur l'influence de la gibbérelline sur le développement

floral d'*Arabidopsis thaliana*.

Algorithme

L'idée générale de l'algorithme est d'étudier comment des perturbations stochastiques exercées sur les états des automates d'une configuration peuvent la transformer en une configuration d'un autre bassin d'attraction.

Soit \mathcal{R} un réseau booléen à seuil ($G = (V, A)$ est son graphe d'interaction) quelconque de taille n ⁵. Assumons que son comportement est parfaitement connu, c'est-à-dire que toutes les dérivations, les κ attracteurs et bassins d'attraction, ont déjà été extraits par simulation. Soit $\tau \in [0, 1]$ un paramètre stochastique correspondant à la probabilité uniforme d'un automate à changer d'état. τ est appelé *taux de perturbation d'état*. Soit maintenant deux configurations $x, y \in \mathbb{B}^n$ de \mathcal{R} . La probabilité que x se transforme en y , suite à une perturbation d'état de taux τ , est la probabilité $P(x \rightarrow y \mid \tau)$ que la perturbation change exactement les états des $d_{H(x,y)}$ automates $i \in V$ tels que $x_i \neq y_i$, qu'on définit comme :

$$P(x \rightarrow y \mid \tau) = \tau^{d_H(x,y)} \cdot (1 - \tau)^{n-d_H(x,y)}. \quad (3.3)$$

Étant donnés deux bassins d'attraction $\mathcal{B}(\mathcal{A}_i)$ et $\mathcal{B}(\mathcal{A}_j)$ ainsi que leurs attracteurs, \mathcal{A}_i et \mathcal{A}_j , on déduit de (3.3) la probabilité qu'une configuration arbitraire $x \in \mathcal{A}_i^* = \mathcal{B}(\mathcal{A}_i) \cup \mathcal{A}_i$ devienne une configuration quelconque de $y \in \mathcal{A}_j^* = \mathcal{B}(\mathcal{A}_j) \cup \mathcal{A}_j$:

$$\begin{aligned} P(\mathcal{A}_i^* \rightarrow \mathcal{A}_j^* \mid \tau) &= \frac{1}{|\mathcal{A}_i^*|} \cdot \sum_{x \in \mathcal{A}_i^*} \sum_{y \in \mathcal{A}_j^*} P(x \rightarrow y \mid \tau) \\ &= \frac{1}{|\mathcal{A}_i^*|} \cdot \sum_{x \in \mathcal{A}_i^*} \sum_{y \in \mathcal{A}_j^*} \tau^{d_H(x,y)} \cdot (1 - \tau)^{n-d_H(x,y)} \\ &= \frac{1}{|\mathcal{A}_i^*|} \cdot \sum_{x \in \mathcal{A}_i^*} \sum_{k \leq n} a_k(x) \cdot \tau^k \cdot (1 - \tau)^{n-k}, \quad (3.4) \end{aligned}$$

où $a_k(x)$ est le nombre de configurations $y \in \mathcal{A}_j^*$ qui sont telles que $d_H(x, y) = k$. Par abus de langage, cette probabilité s'appelle la *probabilité de passage* d'un bassin à un autre. Par assomption de connaissance exhaustive du comportement de \mathcal{R} (et donc de sa petite taille), toutes les quantités de (3.4), excepté τ , sont connues. Par conséquent, les probabilités de passage peuvent être vues directement par leur polynôme caractéristique. De (3.4), il est aisé de déduire un algorithme calculant ces polynômes (cf. algorithme 1 de l'annexe B). Cependant, un tel algorithme a une complexité en temps de $\mathcal{O}(2^{2n})$. Les limitations induites par cette complexité peuvent toutefois être dépassées par le calcul d'approximations pertinentes des polynômes. Par exemple, une méthode de Monte-Carlo peut être utilisée. Un autre moyen, déterministe cette fois, est de réduire le nombre de configurations initiales $x \in \mathcal{A}_i^*$ traitées sans que l'étude ne perde son sens du point de vue de la biologie. C'est justement le choix qui est fait ci-dessous.

5. Conceptuellement parlant, l'algorithme s'applique à tout système de transition d'état admettant des attracteurs comme comportements asymptotiques.

Résultats sur *Arabidopsis thaliana*

L'étude des bassins d'attraction des six différents points fixes, en termes de tailles et de distances relatives [DGM⁺10], montrent que les deux seuls qui changent sous l'effet de la gibbérelline sont les bassins des attracteurs correspondant aux tissus sépale (Sép.) et inflorescence (Inf.). Cette première phase permet de réduire le spectre de l'étude à ces deux tissus. Plus précisément, seuls ces tissus sont considérés comme bassins d'origine dans calcul des probabilités de passage. Dans la suite, afin de simplifier les notations, nous remplaçons celles relatives aux attracteurs par leur correspondance biologique, à savoir, par exemple, que si l'attracteur \mathcal{A}_i , $i \in \{1, \dots, 6\}$, correspond au tissu sépale, il est alors noté par Sép.. Cette notation s'étend à celles des bassins d'attraction et de l'union bassin/attracteur.

L'application telle quelle de l'algorithme 1 sur le réseau \mathcal{R}' de la morphogenèse florale d'*Arabidopsis thaliana* sous le contrôle la gibbérelline mène aux polynômes caractéristiques des probabilités de passage de Sép.* et Inf.* à tous les '·' tels que $\cdot \in \{\text{Sép.}, \text{Pét.}, \text{Car.}, \text{Éta.}, \text{Inf.}, \text{Mut.}\}$ présentés dans la figure 2 de l'annexe D. Nous n'allons pas les discuter plus avant car leur interprétation mène aux mêmes conclusions que l'adaptation que nous proposons, qui permet d'obtenir plus rapidement d'autres polynômes, qui fournissent des résultats porteurs d'un message plus clair tout en conservant la pertinence du point de vue biologique.

La morphogenèse des systèmes biologiques dépend sans aucun doute des échelles de temps dans lesquels ils se développent, en fonction de leurs propres contraintes évolutives. La morphogenèse de la fleur d'*Arabidopsis thaliana* est ainsi le résultat de l'exécution de plusieurs processus successifs de développement qui impliquent différents sous-systèmes de la plante. Ainsi, avant que la fleur se forme, la plante passe par différents stades successifs de développement, chacun menant au suivant grâce à des processus morphogénétiques complexes [SBM90, BZA⁺01]. Du point de vue mathématique, cette évolution multi-couches du système réel peut être représentée par un graphe par couche⁶. Les couches représentent des niveaux de différentes granularités. Plus précisément, une couche caractérise un certain stade du développement global de la plante au cours duquel tous les sous-systèmes (par exemple des ensembles de composantes fortement connexes) évoluent ensemble vers un comportement asymptotique. Le système dans sa globalité passe d'une couche à une autre en fonction de différentes perturbations et des interactions entre les sous-systèmes. De cette manière, l'ensemble des comportements asymptotiques des sous-systèmes d'une couche L_i servent de données d'entrée des mécanismes produisant l'ensemble des nouveaux sous-systèmes de la couche suivante, qui évolueront eux-mêmes, et ainsi de suite⁷.

Cette vision du processus évolutif justifie la simplification suivante de l'algorithme 1. Ainsi, plutôt que de calculer les polynômes caractéristiques des probabilités de passage en prenant les configurations x d'origine dans les ensembles \mathcal{A}_i^* ,

6. Un *graphe par couche* est un graphe orienté connexe où les couches L_0, \dots, L_k partitionnent les sommets et où, dans une couche, les sommets sont potentiellement connectés transitivement les uns aux autres et des arcs existent d'une couche L_i à une couche L_j , $i < j$.

7. On peut par exemple appréhender cette vision du processus de développement avec des modes de mise à jour blocs-séquentiels multi-niveaux tels que les automates d'un sous-système se mettent à jour en fonction d'un mode bloc-séquentiel spécifique, les sous-systèmes évoluent en parallèle et les couches elles-mêmes évoluent séquentiellement dans le temps.

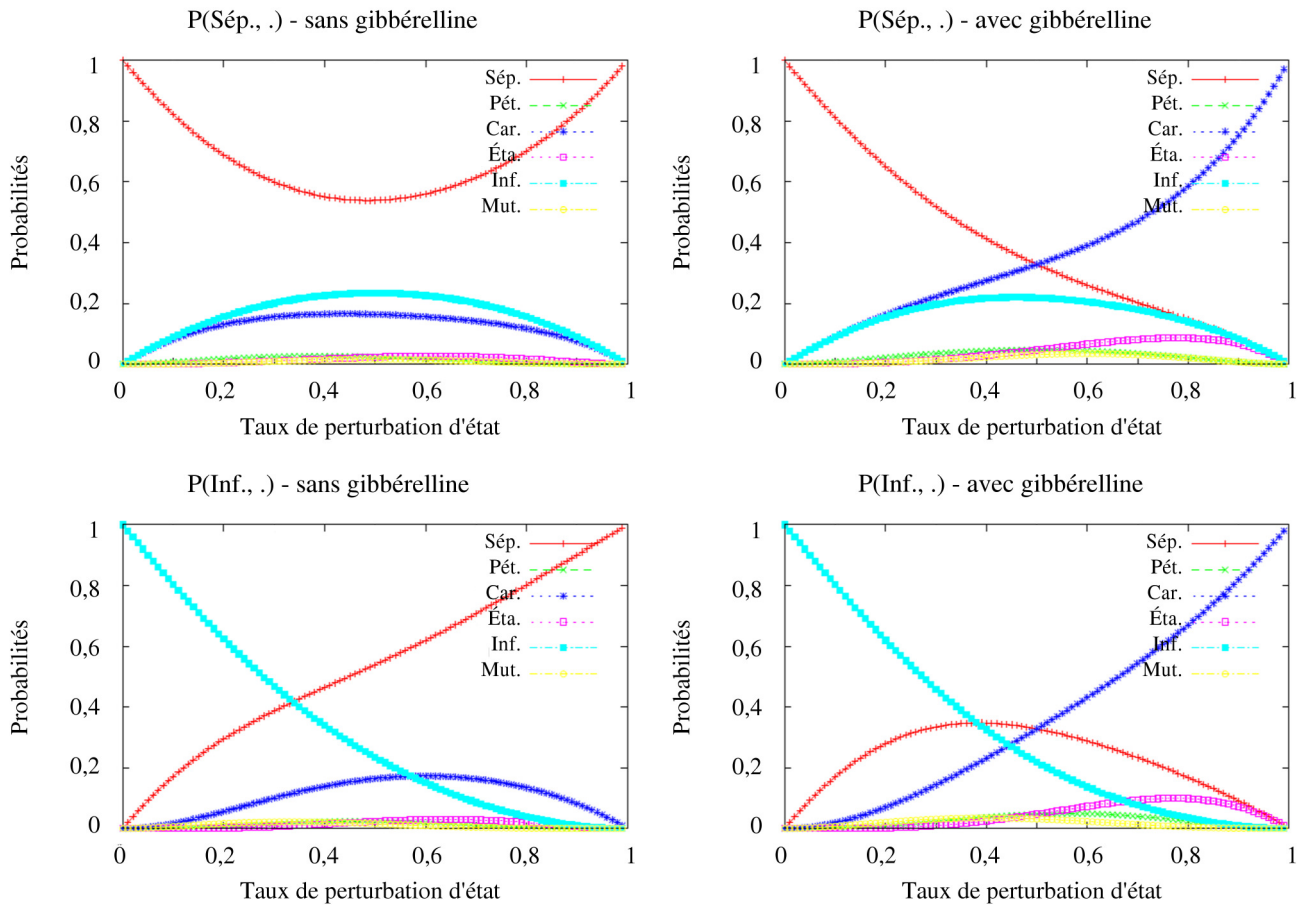


FIGURE 3.2 – Polynômes caractéristiques des probabilités $P(\mathcal{A}_i \rightarrow \mathcal{A}_j^*)$, où $\mathcal{A}_i \in \{\text{Sép.}, \text{Inf.}\}$ et $\mathcal{A}_j^* \in \{\text{Sép.}, \text{Pét.}, \text{Car.}, \text{Éta.}, \text{Inf.}, \text{Mut.}\}$. Les polynômes sont donnés en fonction de (gauche) l'absence et (droite) la présence de gibbérelline.

$1 \leq i \leq \kappa$, il est raisonnable de ne considérer que les configurations récurrentes, ce qui revient à un changement de couche dans le processus évolutif de la plante. Ce nouvel algorithme calcule alors les polynômes caractéristiques des probabilités de passage à partir d'un attracteur \mathcal{A}_i et non plus de \mathcal{A}_i^* . Bien que la complexité de l'algorithme demeure exponentielle ($\mathcal{O}(2^n)$ en moyenne), cette simplification mène à une réduction significative du temps de calcul. La figure 3.2 présente les polynômes $P(\text{Sép.}, \cdot)$ et $P(\text{Inf.}, \cdot)$ ainsi obtenus en fonction de l'absence et de la présence de gibbérelline. Concentrons-nous sur la partie haute de la figure 3.2 qui renseigne des changements opérés sur l'attracteur relatif au tissu sépale (des observations similaires, excepté celles concernant les tissus pétale et étamine, peuvent être faites en ce qui concerne l'attracteur relatif au tissu inflorescence). On y observe que les configurations perturbées qui ne restent pas attirées par lui se transforment majoritairement en configurations relatives au tissu inflorescence (resp. carpelle), en l'absence (resp. en la présence) de gibbérelline. Relevons que le polynôme $P(\text{Sép.}, \text{Inf.})$ est une borne supérieure du polynôme $P(\text{Sép.}, \text{Car.})$ en l'absence de gibbérelline. La borne est inversée en présence de l'hormone. Par ailleurs, dans ce même cas, lorsque τ augmente, *toutes* les perturbations tendent à mener à des configurations relatives au tissu

carpelle. Dans le cas contraire, les configurations restent majoritairement de même nature (c'est-à-dire restent relatives au tissu sépale), ce qui est en parfait accord avec les résultats expérimentaux de [GP99, YIZ⁺04]. En conséquence, la gibbérelline réduit la stabilité des attracteurs relatifs aux tissus sépale et inflorescence au profit du tissu carpelle. Soulevons aussi le fait que, bien que nettement inférieurs, les polynômes $P(\text{Sép.}, \text{Pét.})$ et $P(\text{Sép.}, \text{Éta.})$ sont des bornes supérieures de $P(\text{Sép.}, \text{Mut.})$ et qu'ils sont significativement plus grands en présence de gibbérelline.

Si l'on dérive de ces observations faites sur le réseau \mathcal{R}' , fondées formellement, des conclusions sur le système réel, on s'aperçoit qu'elles donnent d'intéressantes informations concernant le rôle de la gibbérelline sur la morphogenèse florale d'*Arabidopsis thaliana*. La plus importante est que, contrairement à l'absence de gibbérelline qui a tendance à favoriser le développement du tissu inflorescence, sa présence accroît grandement la capacité de la plante à produire des tissus floraux au cours de son développement. Plus précisément, les tissus floraux qui sont les plus favorisés par la gibbérelline sont ceux correspondant aux carpelles et, dans une moindre mesure, ceux correspondant aux pétales (à faibles perturbations) et aux étamines (à fortes perturbations). Du point de vue de la reproduction de la plante, ceci est particulièrement important. En effet, d'une part, les carpelles sont les organes des plantes qui contiennent les ovules, qui sont garants de sa capacité à se reproduire. En effet, si l'on considère une plante ayant terminé de se développer au terme d'un processus morphogénétique s'étant mal déroulé, faisant en sorte que les fleurs de la plante ne soient constituées que de carpelles, la plante pourra malgré tout assurer sa reproduction si un vecteur, tel que le vent, lui fait parvenir du pollen. Les étamines, quant à elles, sont les organes reproducteurs mâles de la plante. Favoriser leur développement favorise aussi la reproduction de l'espèce. Enfin, les pétales n'ont pas de rôle direct dans la reproduction des plantes. Ils jouent cependant un rôle indirect essentiel car ce sont eux qui attirent les insectes, qui sont les principaux vecteurs de pollinisation. En conclusion de cette étude d'un cas concret de robustesse environnementale des réseaux booléens à seuil, il ressort que la gibbérelline participe grandement à la robustesse de la reproduction d'*Arabidopsis thaliana*, en favorisant par sa présence la formation des trois tissus floraux jouant un rôle prépondérant dans le processus de reproduction.

3.2.3 Discussion

Les éléments présentés plus haut ont mis en évidence, par l'exemple, l'intérêt que peuvent avoir les études de la robustesse environnementale des réseaux d'automates booléens dans un contexte appliqué à la biologie. En particulier, en nous fondant sur un problème spécifique, nous avons montré que les bassins d'attraction sont des objets pertinents pour comprendre finement certaines propriétés de robustesse d'un système réel. Ici, bien sûr, la question portait sur un exemple issu de la régulation génétique. Cependant, le champ d'application du travail exposé ne se réduit pas au domaine de la génétique, conséquence directe du fait que les algorithmes présentés portent sur des modèles d'une théorie et non sur des systèmes réels. Comme nous l'avons dit plus haut, la méthode est générale et peut s'appliquer à tout système de transition d'états, sous réserve que celui-ci soit de taille suffisamment petite et qu'il admette des attracteurs comme comportements asymptotiques (elle perdrait son sens autrement). Par ailleurs, elle permet d'obtenir des conclusions potentiellement

précieuses dans un contexte de modélisation, aussi bien du point de vue théorique qu'appliqué. Les deux qui me semblent parmi les plus intéressantes sont la validation partielle d'un modèle vis à vis de la réalité ainsi que l'explication de phénomènes et l'aide au choix d'expérience.

La validation d'un modèle d'un système réel est une étape essentielle dans le processus de modélisation (cf. section 2.2). Si l'on se place au niveau des applications (plutôt qu'à celui de la théorie), la modélisation est une démarche visant à apprendre, comprendre, expliquer et même potentiellement prédire des propriétés réelles par l'intermédiaire d'objets formels les approximant. L'approche adoptée ici fournit un outil pouvant servir au processus de validation. En effet, si nous revenons sur l'exemple, l'objet de l'étude a consisté à ajouter un contexte au réseau de Mendoza sous la forme d'un nouvel automate périphérique (cf. définition page 38) et à étudier l'influence de cet automate sur le réseau. Ce faisant, nous avons montré que le réseau de Mendoza permet de capturer formellement l'importance du rôle d'une hormone particulière qui avait été soulignée par expérimentations, ce qui contribue à sa validation, qui reste néanmoins partielle. Dans la cas général, s'il s'avère que les résultats de l'application de la méthode sur un modèle quelconque en invalide la pertinence au regard de la réalité, elle fournit alors des indications sur les causes de cette invalidation, ce qui permet de cibler les paramètres invalides du modèle afin d'augmenter ou adapter la correspondance entre réalité et théorie choisie initialement. Ce problème de validation de modèle est intimement lié aux problèmes d'explication et de prédiction. Traditionnellement, les techniques provenant de la théorie des réseaux d'automates booléens [TT95, ABLM⁺03, AGZ⁺06], de la logique modale et du *model checking* [CF03, BCRG04, SB08], des réseaux de Petri [KRS11] et de la programmation logique par contraintes [BC02, FCT⁺05, ABE⁺09] sont utilisées à des fins de formalisation et d'explication d'un phénomène de régulation biologique. L'approche consistant en l'étude de la robustesse environnementale, illustrée ici, s'intègre dans cette même voie de recherche en lui donnant une dimension propre aux questions de robustesse et des outils pour y répondre, qui peuvent s'avérer utiles pour aller au delà de la nature explicative des réponses généralement fournies par la théorie en aidant notamment les biologistes à faire des choix pertinents parmi les expériences à mener.

Pour mener à bien de telles études sur la robustesse environnementale des réseaux d'automates, avant même de s'intéresser à de nouvelles applications auxquelles elles peuvent être sujettes, il nous a semblé important de faire un pas supplémentaire vers l'abstraction afin d'obtenir de nouvelles propriétés théoriques, qui pourraient être confrontées à la réalité (dans une certaine mesure).

3.3 Abstraction aux automates cellulaires

En s'abstrayant de certaines libertés, notamment architecturales, inhérentes aux réseaux, modèles de la régulation biologique, l'objectif de cette section est de faire un pas en direction de la théorie et de comprendre comment opèrent des automates périphériques sur une classe de réseaux spécifiques, les automates cellulaires, et si (et en quoi, le cas échéant) leur influence se traduit par des variations significatives des comportements asymptotiques de ces réseaux. Plus précisément, le propos se place ici dans le contexte des automates cellulaires à seuil stochastiques finis. Avant de

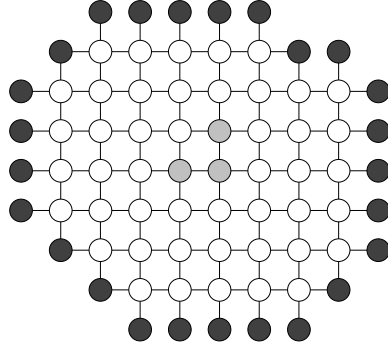


FIGURE 3.3 – Sur-réseau \mathbb{Z}^2 composé d'un automate cellulaire fini, dont le centre est représenté par les cellules en gris clair, borné par son environnement représenté par les automates en gris foncé. Notons que les boucles sont omises et que les arcs représentés le sont sans flèche car ils sont tous symétriques en raison de leur invariance par translation.

dresser un bref historique des problèmes reliés et des principaux résultats connus dans le contexte classique des réseaux linéaires, nous en donnons les caractéristiques et présentons quelques définitions et notations spécifiques au contexte. Enfin, nous développons un résultat récent qui fournit une condition nécessaire pour que les automates cellulaires à seuil stochastiques finis *non-linéaires* et *attractifs* deviennent non-robustes à l'influence de leur environnement sur \mathbb{Z}^2 .

3.3.1 Cadre général et historique de travail

Automates cellulaires finis et environnement

Un *automate cellulaire* de dimension $d \in \mathbb{N}^*$ est un réseau d'automates plongé dans un espace cellulaire, c'est-à-dire un réseau d'automates défini par la donnée d'un graphe d'interaction $G = (V, A)$, où $V = \mathbb{Z}^d$ et $A = \{(i, j) \mid \forall i, j, k \in V, (i, j) \in A \iff (i+k, j+k) \in A\}$ tel que tous les automates, appelés cellules, possèdent la même fonction locale de transition. Par définition, ce sont donc *a priori* des réseaux d'automates de taille infinie mais on peut les rendre de taille finie en fixant certaines conditions d'environnement (cf. plus bas).

Soit $d_{L_1}(i, j)$ la L_1 -distance séparant deux points i et j dans \mathbb{Z}^d telle que :

$$\forall i, j \in \mathbb{Z}^d, d_{L_1}(i, j) = \|i, j\|_1 = \sum_{k=1}^d |i_k - j_k|,$$

où i_k représente la k -ième coordonnée de i sur \mathbb{Z}^d . Considérons à présent un réseau d'automates \mathcal{A} dont le graphe d'interaction est $G = (V, A)$, où $V \subsetneq \mathbb{Z}^d$ et A est défini tel que $A = \{(i, j) \mid d_{L_1}(i, j) \leq 1\}$. Soit $\complement V$ le *complémentaire* de V dans \mathbb{Z}^d tel que $\complement V = \mathbb{Z}^d \setminus V$. Le centre $\odot_{\mathcal{A}}$ de \mathcal{A} est défini de manière similaire à (3.1). L'*environnement* $\odot_{\mathcal{A}}$ est construit de façon *ad hoc* telle que :

$$\odot_{\mathcal{A}} = \{i \in \complement V \mid \exists j \in V, d_{L_1}(i, j) = 1\},$$

La particularité de l'environnement est que l'ensemble des automates qui le com-

posent conservent leur état initial indéfiniment. Considérons maintenant le *sur-réseau* \mathcal{A}^* dont le graphe d'interaction $G^* = (V^*, A^*)$, tel que $V^* = \odot_{\mathcal{A}} \cup V$ et $A^* = \{A \cup \{(i, i), (i, j), (j, i)\} \mid i \in \odot_{\mathcal{A}}, j \in V, d_{L_1}(i, j) = 1\} \subseteq V^* \times V^*$. Le graphe d'interaction $G = (V, A)$ de \mathcal{A} est alors un *espace cellulaire fini* borné par $\odot_{\mathcal{A}}$. Si, à présent, on fixe une fonction locale de transition commune à toutes les cellules de \mathcal{A} , \mathcal{A} est un automate cellulaire fini sur \mathbb{Z}^d borné par $\odot_{\mathcal{A}}$, dont le voisinage est le voisinage de von Neumann tel que $\forall i \in V, \mathcal{V}_i \subseteq V^*$. Notons que ce n'est pas le cas de \mathcal{A}^* , dont les automates de \odot_A n'ont pas le même voisinage que les automates de \mathcal{A} . Afin d'illustrer ces définitions, la figure 3.3 présente un automate cellulaire fini sur \mathbb{Z}^d borné par son environnement.

Automates cellulaires booléens à seuil stochastiques finis

Soit \mathcal{A} un réseau booléen à seuil fini de taille n sur \mathbb{Z}^d borné par $\odot_{\mathcal{A}}$, dont le graphe d'interaction est $G = (V, A)$ est un espace cellulaire, et soit \mathcal{A}^* son sur-réseau, tel que cela a été précisé dans le paragraphe précédent. \mathcal{A}^* est un réseau booléen à seuil auquel sont associés une matrice d'interaction w d'ordre $|V^*|$, un vecteur de seuil θ de dimension $|V^*|$ et un ensemble de $|V^*|$ fonctions locales de transition (cf. définition 1), potentiellement constantes dans le cas des automates appartenant à $\odot_{\mathcal{A}}$. Notons que la définition de \mathcal{A}^* inclut celle de A .

\mathcal{A} est un *automate cellulaire booléen à seuil* si ses fonctions locales de transition sont identiques, à savoir invariantes par translation telles que la matrice d'interaction et le vecteur de seuil satisfont :

$$\forall i, i' \in V, i' = i + k, \forall j \in \mathcal{V}_i, w_{i,j} = w_{i',j+k} \quad \text{et} \quad \forall i, j \in V, \theta_i = \theta_j.$$

Dans la suite, notre attention porte sur des automates cellulaires booléens à seuil *isotropes*⁸, dont la matrice d'interaction est définie telle que :

$$\forall i \in V, \forall j, k \in \mathcal{V}_i, w_{i,j} = w_{i,k}.$$

Par ailleurs, nous qualifions de *stochastique* un réseau booléen à seuil \mathcal{A} dont les fonctions locales de transition sont telles que $\forall i \in V, \forall t \in \mathbb{N}, f_i : \mathbb{B}^n \rightarrow [0, 1]$ calcule la probabilité conditionnelle $P(x_i(t+1) = 1 \mid x(t))$ telle que :

$$f_i(x) = P(x_i(t+1) = 1 \mid x(t)) = \frac{e^{(\sum_{j \in \mathcal{V}_i} w_{i,j} \cdot x_j(t) - \theta_i) / \Gamma}}{1 + e^{(\sum_{j \in \mathcal{V}_i} w_{i,j} \cdot x_j(t) - \theta_i) / \Gamma}}, \quad (3.5)$$

où $\Gamma \in \mathbb{R}^+$ est un paramètre de température qui rend le réseau « plus ou moins probabiliste ». Lorsque Γ tend vers 0, la fonction f_i est équivalente à la fonction déterministe classique [MP43], excepté pour la valeur 0 de l'exposant de l'exponentielle, pour lequel le choix n'est pas 0 mais 0 ou 1 avec la probabilité $\frac{1}{2}$; lorsque Γ tend vers $+\infty$, la probabilité que l'état de chaque cellule du \mathcal{A} vaille 1 est $\frac{1}{2}$. Notons que, du point de vue général, la classe des réseaux d'automates à seuil stochastiques constitue une généralisation des machines de Boltzmann [AHS85, HS86] dans le contexte des réseaux d'automates booléens. Remarquons aussi que le graphe de transition de tout

8. Bien que le terme « totalisant » soit celui classiquement utilisé dans le domaine des automates cellulaires, nous lui préférons le terme « isotrope » qui est naturellement compris par une plus large communauté.

réseau booléen à seuil stochastique fini est une chaîne de Markov stationnaire dont la matrice markovienne contient des coefficients strictement positifs. Par conséquent, toute configuration $x \in \mathbb{B}^n$ admet une transition de probabilité non nulle vers toute configuration $y \in \mathbb{B}^n$. En d'autres termes, cette chaîne de Markov est irréductible et converge vers son unique mesure invariante (cf. théorème de Perron-Frobenius).

Dans la suite de ce chapitre, nous considérons sans perte de généralité que les valeurs des seuils d'activation de tous les automates des réseaux étudiés sont fixés à 0 ($\forall i \in V, \theta_i = 0$). De plus, les poids d'auto-interaction $w_{i,i}, i \in V$, participent toujours au calcul des fonctions f_i , quel que soit l'état de i . Ainsi, les fonctions locales de transition considérées sont :

$$\forall i \in V, f_i(x) = P(x_i(t+1) = 1 \mid x(t)) = \frac{e^{(w_{i,i} + \sum_{j \in \mathcal{V}_i^*} w_{i,j} \cdot x_j(t))/T}}{1 + e^{(w_{i,i} + \sum_{j \in \mathcal{V}_i^*} w_{i,j} \cdot x_j(t))/T}}, \quad (3.6)$$

où $\mathcal{V}_i^* = \mathcal{V}_i \setminus \{i\}$ représente le *voisinage strict* de i . Ajoutons enfin que la section 3.3.2 se focalise sur l'étude de *réseaux attractifs* qui satisfont $\forall i, j \in V, j \in \mathcal{V}_i^*, w_{i,j} > 0$. Dans le cas général, un réseau booléen à seuil stochastique est *attractif* si, pour chaque $i \in V$, la probabilité que i soit actif au temps $t+1 \in \mathbb{N}^*$ sachant la configuration de son voisinage strict au temps t augmente avec le nombre de ses voisins actifs dans $x_{\mathcal{V}_i^*}(t)$.

Idée générale et résultats connus

L'idée générale de l'étude qui suit vise, en mêlant analyses théoriques et empiriques, à caractériser comment de tels réseaux réagissent lorsque leur environnement exerce sur eux des actions différentes (qui peuvent par exemple être interprétées comme des stress dans les réseaux de neurones ou des régulations exogènes dans les réseaux de régulation génétique). Des études assez semblables ont été menées sur un modèle du ferromagnétisme propre à la physique, le modèle d'Ising [Isi25]. En particulier, parmi les plus connues, Ruelle a démontré, par des techniques issues de la physique statistique, que le comportement du modèle d'Ising attractif (ou ferromagnétique) est insensible aux conditions fixées sur son environnement en une dimension [Rue68] et qu'il admet, en $d > 1$ dimensions, une transition de phase au regard de l'influence de son environnement sur une demi-droite (dépendante de d) du plan de deux paramètres fonctions des poids d'auto-interaction et d'interaction de voisinage strict [Rue69]. Notons que des résultats similaires, ancrés en théorie des processus stochastiques, ont néanmoins été démontrés un peu avant par Dobrushin [Dob66]. Par ailleurs, en conservant sa vision de probabiliste, Dobrushin s'est intéressé au modèle d'Ising répulsif (ou anti-ferromagnétique) en deux dimensions et a montré l'existence d'une transition de phase dépendante de l'environnement dans le comportement du modèle dont il a présenté une *hypothétique* forme dans l'espace des phases [Dob68a, Dob68b]. L'idée qui ressort des travaux de Dobrushin consiste à étudier la dynamique du modèle d'Ising, noté \mathcal{I} , en le soumettant à des configurations fixes d'environnement différentes $\otimes_{\mathcal{I}}^{\square}$ et $\otimes_{\mathcal{I}}^{\blacksquare}$. Sur cette base, ses travaux démontrent qu'il existe certaines valeurs de poids d'interaction pour lesquelles la mesure invariante de la chaîne de Markov associée à $\mathcal{I} \cup \otimes_{\mathcal{I}}^{\square}$ projetée sur \mathcal{I} est différente de celle induite par $\mathcal{I} \cup \otimes_{\mathcal{I}}^{\blacksquare}$ projetée sur \mathcal{I} et d'autres pour lesquelles elle est identique. Les différences de mesures invariantes forment des transitions de

phase, dont la caractérisation du domaine reste un problème ouvert dans le modèle d'Ising anti-ferromagnétique.

Nous avons par le passé adapté le travail de Dobrushin aux réseaux booléens à seuil. Avant d'en rappeler les principaux résultats (issus de [Sen08]), définissons brièvement la méthode adoptée, qui se trouve au cœur de la section 3.3.2. Soient \mathcal{A} un automate cellulaire (dont l'architecture est donnée par le graphe d'interaction $G = (V, A)$) tel que ceux définis plus haut (booléen à seuil, stochastique, fini et isotrope), $\odot_{\mathcal{A}}$ son environnement et \mathcal{A}^* son sur-réseau. On définit une *instance* de l'environnement comme une sous-configuration $x_{\odot_{\mathcal{A}}}$ de \mathcal{A}^* . Soient $\odot_{\mathcal{A}}^{\square}$ et $\odot_{\mathcal{A}}^{\blacksquare}$ deux instances distinctes de l'environnement de \mathcal{A} et \mathcal{A}_{\square}^* et $\mathcal{A}_{\blacksquare}^*$ les deux instances du sur-réseau associées. Rappelons que, par le théorème de Perron-Frobenius, tout réseau booléen à seuil fini converge vers une unique mesure invariante⁹. Appelons μ (resp. μ^{\square} , μ^{\blacksquare}) la mesure invariante de \mathcal{A} (resp. de \mathcal{A}_{\square}^* , de $\mathcal{A}_{\blacksquare}^*$). On dit alors que le comportement de \mathcal{A} admet une *transition de phase* au regard de son environnement¹⁰ si et seulement si $\mu_{\mathcal{V}}^{\square} \neq \mu_{\mathcal{V}}^{\blacksquare}$. Autrement dit, en cas de transition de phase, les projections sur l'ensemble des cellules de \mathcal{A} des mesures invariantes μ^{\square} et μ^{\blacksquare} de \mathcal{A}^* , respectivement instancié par $\odot_{\mathcal{A}}^{\square}$ et $\odot_{\mathcal{A}}^{\blacksquare}$, sont différentes.

Introduisons maintenant la notion de *potentiel d'interaction*, pour laquelle des précisions sont données plus bas. À ce stade, distinguons simplement deux potentiels d'interaction différents, le potentiel de singleton $u_{0,i} = \frac{w_{i,i}}{\mathbb{T}}$ et le potentiel de couple $u_{1,i,j} = \frac{w_{i,j}}{\mathbb{T}}$, qui, lorsqu'il n'y a aucune ambiguïté, peuvent s'écrire plus simplement u_0 et u_1 . On appelle *famille* l'ensemble des automates cellulaires possédant les mêmes paramètres u_0 et u_1 . Si \mathcal{A} est un automate cellulaire fini de taille tendant vers l'infini et qu'il admet une transition de phase, alors tous les réseaux de plus petite taille appartenant à la même famille admettent également une transition de phase (notons que la réciproque n'est pas vraie) [DJS08, DS08, Sen08]. Sur cette base, on dit qu'*une famille de réseaux booléens à seuil définie par un couple (u_0, u_1) est robuste face à l'environnement si et seulement si les réseaux (finis) qui la composent dont la taille tend vers l'infini n'admettent pas de transition de phase. Inversement, ils ne sont pas robustes s'ils admettent une transition de phase.*

Dans [DJS08, DS08, Sen08], nous avons obtenu plusieurs résultats dont les principaux, de nature analytique, sont décrits dans les trois théorèmes suivants.

Théorème 1. *Soit \mathcal{R} un réseau booléen à seuil plongé dans un espace cellulaire sur \mathbb{Z}^d , $d \in \mathbb{N}^*$, et dont la matrice d'interaction est symétrique ($\forall i, j \in V$, $w_{i,j} = w_{j,i}$). L'émergence d'une transition de phase de son comportement asymptotique se produit sous les mêmes conditions pour les modes de mise à jour parallèle, séquentiels et tous les modes de mise à jour blocs-séquentiels équivalents à des modes de mise à jour blocs-parallèles¹¹ construits à partir de subdivisions successives de R en blocs creux¹².*

9. Ceci est naturellement aussi vrai pour tout réseau fini dont la taille tend vers l'infini, à savoir de taille arbitrairement grande.

10. Nous dirons simplement que le réseau admet une transition de phase.

11. À l'opposé d'un mode de mise à jour bloc-séquentiel, un mode bloc-parallèle met à jour les éléments internes aux sous-ensembles de la partition ordonnée de façon séquentielle et itère les blocs en parallèles.

12. Un sous-ensemble E d'automates est creux si et seulement si $\forall i, j \in E$, $i \neq j$, $w_{i,j} = 0$.

Théorème 2. *Les automates cellulaires booléens à seuil stochastiques finis à une dimension n'admettent pas de transition de phase au regard de leur environnement.*

Théorème 3. *Soit \mathcal{R} un automate cellulaire booléen à seuil stochastique, fini et attractif sur \mathbb{Z}^2 de taille arbitrairement grande. Si \mathcal{R} admet une transition de phase au regard de son environnement, alors \mathcal{R} respecte $u_0 + 2 \cdot u_1 = 0$.*

Afin d'obtenir la caractérisation (sans la démontrer toutefois) du domaine de transition de phase, nous avons mené une étude empirique dont les conclusions mettent en exergue que le domaine de transition de phase se situe une demi-droite d'équation $u_0 + 2 \cdot u_1 = 0$. L'un des points intéressants de ce résultat est qu'il est analogue à celui trouvé par Ruelle sur le modèle d'Ising ferromagnétique [Rue69]. D'autres études ont été menées, notamment sur les automates cellulaires répulsifs (les poids d'interaction $w_{i,j}$ sont négatifs), qui ont mené à mettre en évidence que le domaine de transition de phase se situe alors dans un large voisinage d'une demi-droite d'équation $u_0 + 2 \cdot u_1 = 0$, comme c'est le cas dans le modèle d'Ising anti-ferromagnétique [Dob68b].

L'une des caractéristiques générales de ces résultats est qu'ils portent sur des réseaux booléens à seuils définis à partir de fonctions locales de transition linéaires. Ces fonctions ne permettent de représenter que certains types particuliers d'interaction, à savoir des interactions entre couples d'automates. Afin de compléter les études passées, tout en nous rapprochant d'un peu plus près de la modélisation en biologie, nous avons ouvert le problème de la robustesse environnementale sur les automates cellulaires booléens à seuil non linéaires, qui fait l'objet de la section suivante.

3.3.2 Automates cellulaires à seuil attractifs non-linéaires sur \mathbb{Z}^2

De manière générale, dans les réseaux de régulation biologique réels, il n'est pas rare que les éléments qui les constituent se regroupent de manière à former des « coalitions » agissant en leur nom propre. On trouve de nombreux exemples mettant en évidence ces phénomènes de regroupement, qu'ils soient de nature synergétique ou compétitive. En effet, dans le contexte neuronal, des neurones peuvent s'allier dynamiquement pour mieux répondre à un stress ou transmettre une information [Fel82, XG96, Pry08]. Dans le contexte génétique, les protéines peuvent former des complexes [SM03, ABC⁺04, BPAL⁺05] (cf. BFU dans la section 3.2.1). La prise en compte de ce nouveau type d'éléments passe souvent par la transformation de l'architecture des réseaux, en intégrant au sein des graphes d'interaction de nouveaux sommets spécifiques ainsi que les arcs qu'ils induisent. Ceci a pour conséquence directe d'augmenter la taille des problèmes (c'est-à-dire le nombre d'entrées). La prise en compte de non-linéarité peut permettre d'éviter cette surcharge, en intégrant dans les automates existant la possibilité de prendre en compte, sous certaines conditions d'activation de leur voisins par exemple, des interactions ponctuelles nouvelles. Dans les automates cellulaires booléens à seuil que nous étudions ici, ce principe de non-linéarité revient à permettre aux cellules de considérer, en plus des potentiels d'interaction de singleton et de couple, des potentiels de triplet, quadruplet... Remarquons que des cas particuliers de non-linéarité ont déjà été étudiés dans le cadre de la robustesse environnementale du modèle d'Ising [WW89, Wu91, QY92]. Ces études n'ont toutefois pas été généralisées et aucun travail n'a été mené sur les réseaux booléens à seuil. Ici, nous proposons donc une généralisation des travaux précédents sur

les automates cellulaires booléens à seuil stochastiques au cas non-linéaire. En particulier, nous montrons formellement, en deux dimensions, une condition nécessaire de transition de phase dans ces réseaux, dont nous mettons ensuite en évidence le caractère suffisant empiriquement, par l'intermédiaire de simulations.

Principe de non-linéarité et matrice de projectivité

Commençons par spécifier une abréviation qui allégera la lecture. À partir de maintenant, les termes « automates cellulaires linéaires » (resp. *non-linéaires*) font référence aux automates cellulaires booléens à seuil stochastiques, finis, attractifs, isotropes et linéaires (resp. *non-linéaires*) définis précédemment (resp. qui sont définis dans les lignes qui suivent).

Potentiels d'interaction Considérons un automate cellulaire quelconque \mathcal{A} sur \mathbb{Z}^2 et son sur-réseau \mathcal{A}^* . Leurs graphes d'interaction respectifs sont $G = (V, A)$ et $G^* = (V^*, A^*)$. Nous l'avons dit, deux paramètres jouent un rôle particulier dans l'étude de \mathcal{A} , les potentiels d'interaction u_0 et u_1 . Les automates cellulaires non-linéaires sont tels que les fonctions locales de transition ne prennent pas seulement en compte ces potentiels mais y ajoutent un troisième, noté η . La fonction η (cf. plus bas) fournit les images des *potentiels d'interaction collectifs* que des cellules voisines d'une autre, $i \in V$, peuvent activer quand plusieurs d'entre elles sont à l'état 1 simultanément. Ces potentiels collectifs peuvent ainsi prendre plusieurs formes selon la configuration dans le voisinage de la cellule i . Considérons à présent que \mathcal{A} est un automate cellulaire non-linéaire, que $i \in V$ en est une cellule arbitraire, et définissons et listons l'ensemble de tous les potentiels d'interaction qui sont pris en compte par \mathcal{A} :

- l'unique *potentiel de singleton* de i est : $u_{0,i} = w_{i,i}/T$. Il rentre toujours en compte dans le calcul de f_i ;
- les quatre *potentiels de couple* possibles de i sont : $\forall j \in \mathcal{V}_i^*$, $u_{1,i,j} = w_{i,j}/T$. Ils entrent indépendamment dans le calcul de f_i lorsque les automates j sont actifs ;
- les dix *potentiels de triplet* possibles de i sont : $\forall j, \ell \in \mathcal{V}_i$, $j \neq \ell$, $u_{2,i,\{j,\ell\}} = w_{i,\{j,\ell\}}/T$. Ils sont pris en compte indépendamment quand deux voisins de i sont actifs ;
- les dix *potentiels de quadruplet* possibles de i sont : $\forall j, \ell, m \in \mathcal{V}_i$, $j \neq \ell \neq m$, $u_{3,i,\{j,\ell,m\}} = w_{i,\{j,\ell,m\}}/T$. Ils entrent indépendamment dans le calcul de f_i lorsque trois voisins de i sont actifs ;
- les cinq *potentiels de quintuplet* possibles de i sont : $\forall j, \ell, m, p \in \mathcal{V}_i$, $j \neq \ell \neq m \neq p$, $u_{4,i,\{j,\ell,m,p\}} = w_{i,\{j,\ell,m,p\}}/T$. Ils sont pris en compte indépendamment quand quatre voisins de i sont actifs ;
- l'unique *potentiel de sextuplet* de i est : $\forall i, j, \ell, m, p \in \mathcal{V}_i$, $i \neq j \neq \ell \neq m \neq p$, $u_{5,i,\{i,j,\ell,m,p\}} = w_{i,\{i,j,\ell,m,p\}}/T$. Il n'est considéré que lorsque tous les voisins de i sont actifs.

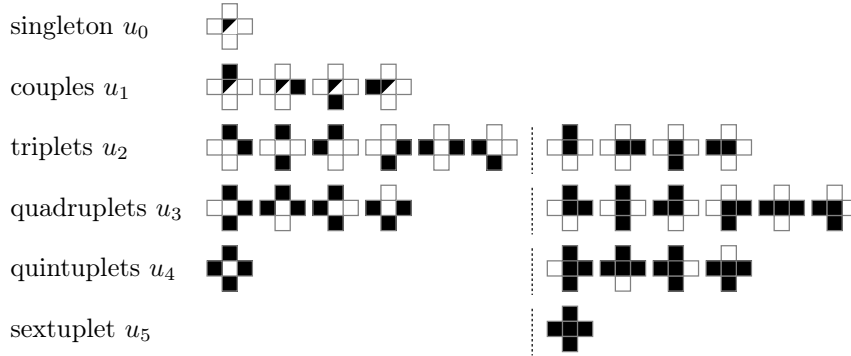


FIGURE 3.4 – Relations entre les différentes configurations possibles de voisinage d'une cellule i d'un automate cellulaire non-linéaire sur \mathbb{Z}^2 et les potentiels d'interaction qu'elles induisent. Les cellules en noir (resp. en blanc) représentent des cellules actives (resp. inactives). Dans les deux premières lignes, la cellule i est mi-noire, mi-blanche, afin de rendre explicite le fait que le potentiel de singleton est toujours comptabilisé, que la comptabilisation des potentiels de couple dans le calcul du nouvel état de i au temps $t + 1$ ne dépend pas de l'état de i au temps t mais seulement des états de ses voisins stricts au temps t . Enfin, dans les quatre dernières lignes, nous distinguons les configurations en fonction de l'état actif (à droite) ou inactif (à gauche) de l'automate i .

Dans un souci de clarté et pour donner l'intuition de ces potentiels d'interaction, notons que, par exemple, le potentiel de triplet $u_{2,i,(j,k)}$ représente le poids de l'interaction normalisée par la température T que la cellule i reçoit du groupe $\langle j, k \rangle$. En d'autres termes, il s'agit du potentiel d'interaction que le groupe formé des cellules j et k lorsqu'elles sont actives ensemble (et vu comme une nouvelle cellule virtuelle) a sur i . De plus, les potentiels d'interaction sont « cumulatifs » dans le sens où une cellule qui est sujette à un potentiel de triplet est nécessairement aussi sujette à un ou deux potentiels de couples (selon que i appartient ou non au groupe agissant sur lui-même) et à son propre potentiel de singleton. La figure 3.4 illustre ces différents potentiels d'interaction ainsi que les configurations de voisinage qui les rendent possibles. Ainsi, à la différence des automates cellulaires linéaires, les potentiels d'interaction (différents des potentiels de singleton et de couple) d'une cellule i en jeu dans les automates cellulaires non-linéaires utilisent la valeur de l'état de la cellule i . De plus, ces potentiels sont aussi invariants par translation et isotropes. On simplifie donc dès maintenant leur écriture en les notant u_0, u_1, u_2, u_3, u_4 and u_5 .

Définition des automates cellulaires non-linéaires La définition des automates cellulaires non-linéaires est directement déduite de celles des potentiels d'interaction.

Définition 2. Soit \mathcal{A} un automate cellulaire booléen à seuil de taille n sur \mathbb{Z}^2 dont le graphe d'interaction est $G = (V, A)$. Soit \mathcal{A}^* son sur-réseau associé au graphe $G^* = (V^*, A^*)$. \mathcal{A} est un automate cellulaire d'ordre k , $2 \leq k \leq 6$ si et seulement si ses fonctions locales de transition sont telles que :

$$\forall i \in V, P(x_i(t+1) = 1 \mid x(t)) = h \circ \exp \circ \omega_i(x(t)), \quad (3.7)$$

où $h(a) = \frac{a}{1+a}$ et $\omega_i(x(t)) = u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_i^*} u_1 \cdot x_j(t) + \eta_i^k(x_{\mathcal{V}_i}(t))$ est le potentiel d'interaction global reçu par i au temps t , et où $\eta_i^k(x_{\mathcal{V}_i}(t))$ est le terme non-linéaire de \mathcal{A} et correspond à la somme de potentiels non-linéaires tels que :

$$\eta_i^k(x_{\mathcal{V}_i}(t)) = \begin{cases} 0 & \text{si } k = 2 \\ \sum_{\substack{j_1, j_2 \in \mathcal{V}_i \\ j_1 \neq j_2}} u_2 \cdot x_{j_1}(t) \cdot x_{j_2}(t) & \text{si } k = 3 \\ \sum_{\substack{j_1, \dots, j_k \in \mathcal{V}_i \\ j_1 \neq \dots \neq j_k}} u_2 \cdot x_{j_1}(t) \cdot x_{j_2}(t) + \dots + u_k \cdot x_{j_1}(t) \cdot \dots \cdot x_{j_k}(t) & \text{sinon} \end{cases}.$$

Il ressort de cette définition que les automates cellulaires d'ordre 2 sont des automates cellulaires linéaires et que tous ceux d'ordre supérieur sont effectivement non-linéaires (car ils admettent un terme non-linéaire non nul). Ils sont en ce sens des machines de Boltzmann généralisées, étendues pour prendre en compte différents types de potentiels d'interaction non-linéaires. Dans le reste de ce chapitre, l'attention est portée aux automates cellulaires non-linéaires exclusivement (d'ordre $3 \leq k \leq 6$).

Matrice de projectivité Considérons un automate cellulaire non-linéaire arbitraire \mathcal{A}_∞ sur \mathbb{Z}^2 de taille n tendant vers l'infini. Soit $G_\infty = (V_\infty, A_\infty)$ son graphe d'interaction et \mathcal{A}_∞^* son sur-réseau de taille n^* associé au graphe $G_\infty^* = (V_\infty^*, A_\infty^*)$. La chaîne de Markov représentant le graphe de transition de \mathcal{A}_∞^* est quant à elle notée C_∞^* et a pour matrice markovienne \mathbf{p}_∞^* . De manière à simplifier l'analyse qui suit, nous donnons dès maintenant une nouvelle notation aux configurations en utilisant le concept de *cylindre* issu de la théorie des ensembles. Une configuration $x \in \mathbb{B}^{n^*}$ est donc notée $[K, L] \in \mathbb{B}^{n^*}$, où $(K = \{i \in V_\infty^* \mid x_i = 1\}) \cap (L = \{i \in V_\infty^* \mid x_i = 0\}) = \emptyset$.

À présent, considérons la mesure invariante μ de C_∞^* . Par définition, μ satisfait les équations de projectivité et de conditionnement suivantes. Les *équations de projectivité* sont définies comme :

$$\forall [K, L] \in \mathbb{B}^{n^*}, \forall i \in K, \mu([K, L]) + \mu([K \setminus \{i\}, L \cup \{i\}]) = \mu([K \setminus \{i\}, L]),$$

où $\mu([K, L])$ représentent la probabilité stationnaire d'observer la configuration $[K, L]$. Les *équations de conditionnement* sont, elles, données par :

$$\forall [K, L] \in \mathbb{B}^{n^*}, \forall i \in V_\infty, \mu([\{i\}, \emptyset]) = \sum_{K, L} \Phi_i(K, L) \cdot \mu([K, L]),$$

où $\mu([\{i\}, \emptyset])$ représente la probabilité stationnaire que la cellule i soit à l'état 1 et $\Phi_i(K, L)$ est la probabilité conditionnelle, donnée dans (3.7), que la cellule i soit à l'état 1 à l'étape $t+1$ sachant la configuration $[K, L]$ à l'étape t telle que :

$$\begin{aligned} \mu(x_i(t+1) = 1 \mid [K, L]) &= \Phi_i(K, L) = h \circ \exp \circ \omega_i([K, L]) \\ &= \frac{e^{u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_i^* \cap K} u_1 \cdot x_j(t) + \eta_i^k([K, L])}}{1 + e^{u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_i^* \cap K} u_1 \cdot x_j(t) + \eta_i^k([K, L])}}. \end{aligned}$$

Afin de ne pas alourdir les équations, admettons à partir de là l'abus de notation suivant : $\eta_i^k([K, L]) = \eta_i^k(K)$. Comme \mathcal{A}_∞^* est invariant par translation à environnement fixé, il admet un caractère markovien spatial qui permet de réduire l'étude de

son comportement à celle du comportement de l'automate \mathcal{A} dont le graphe d'interaction $G = (V, A)$ est le sous-graphe de G_∞^* induit par les sommets dans le voisinage \mathcal{V}_o d'une cellule centrale arbitraire o de \mathcal{A}_∞ ¹³. Considérons que les quatre cellules présentes dans le voisinage strict de o sont identifiées lexicographiquement de manière que $\mathcal{V}_o^* = \{1, 2, 3, 4\}$. Pour les besoins de l'étude, la *notion de configuration* $[K, L]$ est maintenant réduite aux cellules de \mathcal{V}_o^* , à savoir que $K, L \subseteq \mathcal{V}_o^*$, de sorte que le terme non-linéaire devienne :

$$\eta_o^k(K) = \begin{cases} 0 & \text{si } k = 2, \\ \sum_{\substack{j_1, j_2 \in \mathcal{V}_o \cap (K \cup \{o\}) \\ j_1 \neq j_2}} u_2 \cdot x_{j_1}(t) \cdot x_{j_2}(t) & \text{si } k = 3, \\ \sum_{\substack{j_1, \dots, j_k \in \mathcal{V}_o \cap (K \cup \{o\}) \\ j_1 \neq \dots \neq j_k}} u_2 \cdot x_{j_1}(t) \cdot x_{j_2}(t) + \dots + u_k \cdot x_{j_1}(t) \cdot \dots \cdot x_{j_k}(t) & \text{sinon.} \end{cases}$$

Sur cette base, nous introduisons le concept de *matrice de projectivité* positive, dont la définition est liée à l'existence de transitions de phase induites par l'influence de l'environnement.

Définition 3. Soit \mathcal{A}_∞ un automate cellulaire non-linéaire sur \mathbb{Z}^2 de taille n tendant vers l'infini et d'ordre $k \geq 3$, et \mathcal{A}_∞^* son sur-réseau. Soit \mathcal{A} la restriction de \mathcal{A}_∞^* dont le graphe d'interaction est $G = (V, A)$ tel que $V = \mathcal{V}_o = \{o, 1, 2, 3, 4\}$. La matrice de projectivité M associée à \mathcal{A} est la matrice d'ordre $2^{|\mathcal{V}_o^*|}$ dont les coefficients sont ceux du système linéaire suivant des équations de projectivité et de conditionnement dans lesquelles les inconnues sont les μ :

$$\left\{ \begin{array}{l} \mu([\{1, 2, 3, 4\}, \emptyset]) + \mu([\{2, 3, 4\}, \{1\}]) = \mu([\{2, 3, 4\}, \emptyset]) \\ \mu([\{1, 2, 3, 4\}, \emptyset]) + \mu([\{1, 3, 4\}, \{2\}]) = \mu([\{1, 3, 4\}, \emptyset]) \\ \mu([\{1, 2, 3, 4\}, \emptyset]) + \mu([\{1, 2, 4\}, \{3\}]) = \mu([\{1, 2, 4\}, \emptyset]) \\ \mu([\{1, 2, 3, 4\}, \emptyset]) + \mu([\{1, 2, 3\}, \{4\}]) = \mu([\{1, 2, 3\}, \emptyset]) \\ \mu([\{2, 3, 4\}, \{1\}]) + \mu([\{3, 4\}, \{1, 2\}]) = \mu([\{3, 4\}, \{1\}]) \\ \mu([\{2, 3, 4\}, \{1\}]) + \mu([\{2, 4\}, \{1, 3\}]) = \mu([\{2, 4\}, \{1\}]) \\ \mu([\{2, 3, 4\}, \{1\}]) + \mu([\{2, 3\}, \{1, 4\}]) = \mu([\{2, 3\}, \{1\}]) \\ \mu([\{1, 3, 4\}, \{2\}]) + \mu([\{1, 4\}, \{2, 3\}]) = \mu([\{1, 4\}, \{2\}]) \\ \mu([\{1, 3, 4\}, \{2\}]) + \mu([\{1, 3\}, \{2, 4\}]) = \mu([\{1, 3\}, \{2\}]) \\ \mu([\{1, 2, 4\}, \{3\}]) + \mu([\{1, 2\}, \{3, 4\}]) = \mu([\{1, 2\}, \{3\}]) \\ \mu([\{3, 4\}, \{1, 2\}]) + \mu([\{4\}, \{1, 2, 3\}]) = \mu([\{4\}, \{1, 2\}]) \\ \mu([\{3, 4\}, \{1, 2\}]) + \mu([\{3\}, \{1, 2, 4\}]) = \mu([\{3\}, \{1, 2\}]) \\ \mu([\{2, 4\}, \{1, 3\}]) + \mu([\{2\}, \{1, 3, 4\}]) = \mu([\{2\}, \{1, 3\}]) \\ \mu([\{1, 4\}, \{2, 3\}]) + \mu([\{1\}, \{2, 3, 4\}]) = \mu([\{1\}, \{2, 3\}]) \\ \mu([\{4\}, \{1, 2, 3\}]) + \mu([\emptyset, \{1, 2, 3, 4\}]) = \mu([\emptyset, \{1, 2, 3\}]) \\ \sum_{[K, L] \in \mathbb{B}^{|\mathcal{V}_o^*|}} \Phi_o(K, L) \cdot \mu([K, L]) = \mu([\{o\}, \emptyset]) \end{array} \right. \quad (3.8)$$

13. Ce choix d'une cellule centrale n'est pas indispensable du point de vue théorique mais il s'avère important du point de vue empirique à cause de l'impossibilité de simuler numériquement le comportement d'automates cellulaires finis de taille arbitrairement grande. Dans ce cas, se focaliser sur une cellule centrale de N_∞ est pertinent dans le sens où elle est parmi celles qui sont les plus éloignées des cellules périphériques en moyenne et est par conséquent l'une de celles qui sont les moins sensibles à l'influence de l'environnement.

On en déduit directement M :

$$M = \left(\begin{array}{c|cccc|cccccccc|cccc|c} \mathbf{1} & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mathbf{1} & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mathbf{1} & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 0 \\ \Phi_4 & & & & & & & & & & & & & & & & & & & \Phi_0 \end{array} \right), \quad (3.9)$$

où :

- $\Phi_4 = \frac{e^{u_0+4\cdot u_1+\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}}{1+e^{u_0+4\cdot u_1+\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}}$ permet de considérer les potentiels de quintuplet, voire de sextuplet dans le cas où o est actif;
- $\Phi_3 = \frac{e^{u_0+3\cdot u_1+\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*\setminus K)}}{1+e^{u_0+3\cdot u_1+\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*\setminus K)}}$, où $|K| = 1$, permet de considérer les potentiels de quadruplet, voire de quintuplet dans le cas où o est actif;
- $\Phi_2 = \frac{e^{u_0+2\cdot u_1+\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*\setminus K)}}{1+e^{u_0+2\cdot u_1+\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*\setminus K)}}$, où $|K| = 2$, permet de considérer les potentiels de triplet, voire de quadruplet dans le cas où o est actif;
- $\Phi_1 = \frac{e^{u_0+u_1+\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*\setminus K)}}{1+e^{u_0+u_1+\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*\setminus K)}}$, où $|K| = 3$, permet de considérer les potentiels de couple, voire de triplet dans le cas où o est actif et
- $\Phi_0 = \frac{e^{u_0}}{1+e^{u_0}}$ ne considère que le potentiel de singleton.

Influence de l'environnement

Pour qu'un automate cellulaire \mathcal{A}_∞ admette une transition de phase telle que définie dans la section 3.3.1, les paramètres architecturaux qui le caractérisent doivent être intimement liés [Dob66, Dob68a, Dob68b]. Au niveau local de la cellule centrale o , ce lien particulier doit se retrouver au niveau de sa probabilité stationnaire. Or, le comportement asymptotique de o est caractérisé par la matrice de projectivité M donnée dans (3.9). Par conséquent, pour qu'une transition de phase émerge du comportement asymptotique de \mathcal{A}_∞ , il est nécessaire que les équations du système linéaire présenté dans (3.8) soient linéairement dépendantes. Plus précisément, il est nécessaire qu'une dépendance linéaire existe entre les équations de projectivité et l'équation de conditionnement. *L'objet de ce qui suit est de démontrer une condition nécessaire et suffisante sur les potentiels d'interaction qui valide la nullité du déterminant de la matrice de projectivité d'un automate cellulaire non-linéaire arbitraire.*

Dans [Dem81], Demongeot a analysé certaines propriétés des champs aléatoires markoviens et a obtenu une formule générale caractérisant la nullité des déterminants des matrices de projectivité. Ce résultat est l'objet du lemme 1 suivant.

Lemme 1. *La nullité du déterminant d'une matrice de projectivité M est caractérisée par :*

$$\text{Det}M = 0 \iff \sum_{K \subseteq \mathcal{V}_o^*} (-1)^{|\mathcal{V}_o^* \setminus K|} \cdot \Phi_o(K, \mathcal{V}_o^* \setminus K) = 0.$$

Notons que le lemme précédent est plongé dans le cadre général des champs aléatoires et qu'il ne donne aucune précision à propos des paramètres architecturaux (à savoir les potentiels d'interaction) des réseaux induisant les transitions de phase. Autrement dit, il n'en ressort pas de condition architecturale nécessaire permettant d'aller en direction d'une caractérisation des familles d'automates cellulaires robustes à leur environnement. C'est pourquoi, sur sa base, nous dérivons une nouvelle caractérisation de la nullité des déterminants des matrices de projectivité, pertinente dans notre contexte.

Définition 4. *Soit \mathcal{A} un automate cellulaire non-linéaire sur \mathbb{Z}^2 , associé au graphe $G = (V, A)$, et soit i une cellule arbitraire de \mathcal{A} . Le terme non-linéaire de i , noté η_i^k , est symétrique si et seulement si :*

$$\forall K \subseteq \mathcal{V}_i^*, \eta_i^k(\mathcal{V}_i^*) = \eta_i^k(K) + \eta_i^k(\mathcal{V}_i^* \setminus K).$$

L'idée présente est de prouver que la propriété de symétrie du terme non-linéaire est nécessaire et suffisante pour que $\text{Det}M = 0$ soit satisfaite. Le choix de cette condition de symétrie provient directement de la dépendance linéaire entre les équations de projectivité et l'équation de conditionnement de (3.8) induite par la nullité de $\text{Det}M$. Plus précisément, cette dépendance linéaire signifie qu'il existe une relation particulière entre les potentiels d'interaction u qui définissent le réseau \mathcal{A} . Comme cela a été montré dans [DJS08, Sen08] dans le cadre des automates cellulaires linéaires, cette relation est une relation de « contre-balancement » entre les potentiels de singleton négatifs et les potentiels de couple positifs. À partir de ces connaissances, il semble naturel que le même type de relation de contre-balancement opère aussi dans les automates cellulaires non-linéaires. Or, la symétrie du terme non-linéaire est un moyen de construire des potentiels d'interaction non-linéaires de différentes parités de signes différents afin de favoriser l'effet de contre-balancement.

Commençons par étudier les propriétés générales d'un terme non-linéaire symétrique. Ainsi, admettons que, pour tout $K \subseteq \mathcal{V}_o^*$, le terme non-linéaire $\eta_o^k(K)$ est symétrique et vaut $-2 \cdot u_0 - \sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1 - \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K)$.

Lemme 2. *Soit \mathcal{A} un automate cellulaire non-linéaire d'ordre $k \geq 3$ dans \mathbb{Z}^2 . Soit K un sous-ensemble arbitraire de \mathcal{V}_o^* et soit $\eta_o^k(K) = -2 \cdot u_0 - \sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1 - \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K)$ le terme non-linéaire défini sur K . La propriété de symétrie du terme non-linéaire de \mathcal{A} vérifie :*

$$\forall K \subseteq \mathcal{V}_o^*, \eta_o^k(K) = \eta_o^k(\mathcal{V}_o^*) - \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K) \iff u_0 + \frac{\sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1}{2} + \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = 0. \quad (3.10)$$

Démonstration. Notons $\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*) - \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K) = \eta_{\text{sym}}$. En développant le membre

gauche de (3.10) selon la définition du terme non-linéaire, on obtient trivialement :

$$\begin{aligned}
 \forall K \subseteq \mathcal{V}_o^*, \eta_o^k(K) = \eta_{\text{sym}} &\iff -2 \cdot u_0 - \sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1 - \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K) = \eta_{\text{sym}} \\
 &\iff -2 \cdot u_0 - \sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1 = \eta_o^k(\mathcal{V}_o^*) \\
 &\iff u_0 + \frac{\sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1}{2} + \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = 0.
 \end{aligned}$$

□

Maintenant, exprimons la propriété de symétrie du terme non-linéaire au moyen des probabilités conditionnelles Φ_o .

Lemme 3. *Si \mathcal{A} est un automate cellulaire non-linéaire d'ordre $k \geq 2$ dans \mathbb{Z}^2 , alors :*

$$\forall K \subseteq \mathcal{V}_o^*, \quad u_0 + \frac{\sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1}{2} + \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = 0 \iff \Phi_o(K, \mathcal{V}_o^* \setminus K) + \Phi_o(\mathcal{V}_o^* \setminus K, K) = 1. \quad (3.11)$$

Démonstration. La preuve est réalisée directement en développant, puis en simplifiant le membre droit de (3.11). Tout d'abord, nous avons :

$$\begin{aligned}
 \forall K \subseteq \mathcal{V}_o^*, \Phi_o(K, \mathcal{V}_o^* \setminus K) + \Phi_o(\mathcal{V}_o^* \setminus K, K) &= 1 \\
 \iff \frac{e^{u_0 + \sum_{j \in K} u_1 + \eta_o^k(K)}}{1 + e^{u_0 + \sum_{j \in K} u_1 + \eta_o^k(K)}} + \frac{e^{u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_o^* \setminus K} u_1 + \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K)}}{1 + e^{u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_o^* \setminus K} u_1 + \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K)}} &= 1 \\
 \iff \frac{e^{u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_o^* \setminus K} u_1 + \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K)}}{1 + e^{u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_o^* \setminus K} u_1 + \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K)}} &= 1 - \frac{e^{u_0 + \sum_{j \in K} u_1 + \eta_o^k(K)}}{1 + e^{u_0 + \sum_{j \in K} u_1 + \eta_o^k(K)}} \\
 \iff \frac{e^{u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_o^* \setminus K} u_1 + \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K)}}{1 + e^{u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_o^* \setminus K} u_1 + \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K)}} &= \frac{e^{-u_0 - \sum_{j \in K} u_1 - \eta_o^k(K)}}{1 + e^{-u_0 - \sum_{j \in K} u_1 - \eta_o^k(K)}}.
 \end{aligned}$$

Considérons la dernière équation et procédons au changement de variable suivant : soient ν_ℓ and ν_r (resp. δ_ℓ and δ_r) les numérateurs (resp. les dénominateurs) respectifs des membres gauche et droit. De plus, soit $\kappa = e^{\sum_{j \in \mathcal{V}_o^* \setminus K} u_1 - \sum_{j \in K} u_1 - \eta_o^k(K) + \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K)}$. On a alors :

$$\begin{aligned}
 \forall K \subseteq \mathcal{V}_o^*, \Phi_o(K, \mathcal{V}_o^* \setminus K) + \Phi_o(\mathcal{V}_o^* \setminus K, K) &= 1 \\
 \iff \frac{\nu_\ell}{\delta_\ell} = \frac{\nu_r}{\delta_r} &\iff \nu_\ell \cdot \delta_r = \nu_r \cdot \delta_\ell \iff \nu_\ell + \kappa = \nu_r + \kappa \iff \nu_\ell = \nu_r \\
 \iff e^{u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_o^* \setminus K} u_1 + \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K)} &= e^{-u_0 - \sum_{j \in K} u_1 - \eta_o^k(K)} \\
 \iff u_0 + \sum_{j \in \mathcal{V}_o^* \setminus K} u_1 + \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K) &= -u_0 - \sum_{j \in K} u_1 - \eta_o^k(K) \\
 \iff \eta_o^k(K) = -2 \cdot u_0 - \sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1 - \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K).
 \end{aligned}$$

Maintenant, par hypothèse de symétrie du terme non-linéaire, on obtient :

$$\forall K \subseteq \mathcal{V}_o^*, \Phi_o(K, \mathcal{V}_o^* \setminus K) + \Phi_o(\mathcal{V}_o^* \setminus K, K) = 1 \iff \eta_o^k(K) = \eta_o^k(\mathcal{V}_o^*) - \eta_o^k(\mathcal{V}_o^* \setminus K),$$

et, par le lemme 2 :

$$\forall K \subseteq \mathcal{V}_o^*, \Phi_o(K, \mathcal{V}_o^* \setminus K) + \Phi_o(\mathcal{V}_o^* \setminus K, K) = 1 \iff u_0 + \frac{\sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1}{2} + \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = 0.$$

□

Nous venons d'obtenir tous les résultats intermédiaires pour montrer que la symétrie du terme non-linéaire est suffisante pour que le déterminant de la matrice de projectivité M soit nul. Ceci amène à la proposition 1 suivante, qui sera affinée plus tard pour obtenir une caractérisation de la condition nécessaire de transition de phase.

Proposition 1. *Soit \mathcal{A} un automate cellulaire non-linéaire sur \mathbb{Z}^2 de taille arbitrairement grande n et d'ordre $k \geq 3$. La symétrie du terme non-linéaire est une condition suffisante pour la nullité du déterminant de la matrice de projectivité M :*

$$u_0 + \frac{\sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1}{2} + \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = 0 \implies \text{Det}M = 0. \quad (3.12)$$

Démonstration. Du lemme 1 et par la parité du cardinal de \mathcal{V}_o^* (le nombre de sous-ensembles de \mathcal{V}_o^* de cardinal pair est égal à celui des sous-ensembles de cardinal impair), on a :

$$\begin{aligned} \text{Det}M = 0 &\iff \sum_{K \subseteq \mathcal{V}_o^*} (-1)^{|\mathcal{V}_o^* \setminus K|} \cdot \Phi_o(K, \mathcal{V}_o^* \setminus K) = 0 \\ &\iff \sum_{K \subseteq \mathcal{V}_o^*} (-1)^{|\mathcal{V}_o^* \setminus K|} \times \frac{1}{2} \cdot (\Phi_o(K, \mathcal{V}_o^* \setminus K) + \Phi_o(\mathcal{V}_o^* \setminus K, K)) = 0. \end{aligned} \quad (3.13)$$

À partir du lemme 3, on en déduit :

$$\sum_{K \subseteq \mathcal{V}_o^*} (-1)^{|\mathcal{V}_o^* \setminus K|} \cdot \frac{1}{2} = 0 \implies \text{Det}M = 0.$$

Remarquons que la dernière équation est satisfaite sous l'hypothèse de symétrie du terme non-linéaire de \mathcal{A} (cf. (3.11)). Par conséquent, en suivant les lemmes 1, 2 et and 3, on obtient :

$$u_0 + \frac{\sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1}{2} + \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = 0 \implies \text{Det}M = 0.$$

□

Maintenant que nous sommes parvenus à démontrer la condition suffisante, continuons en montrant dans quelle mesure la symétrie du terme non-linéaire est également nécessaire. Pour ce faire, définissons deux nouveaux éléments qui s'avèreront utiles : la symétrie des potentiels d'interaction u , appelée *condition de symétrie* (cf. définition 5), et la compensation entre les potentiels globaux, appelée *condition de compensation* (cf. définition 6).

Soit $h = h \circ \exp$ la fonction homographique de l'exponentielle (en l'occurrence une fonction sigmoïde symétrique par rapport à son point d'inflexion) définie par

$h(x) : x \mapsto \frac{e^x}{1+e^x}$. À partir de la matrice de projectivité M (cf. page 57), introduisons les quantités Q_i qui correspondent respectivement aux exposants des probabilités conditionnelles Φ_i , c'est-à-dire les potentiels globaux d'une configuration, pour $i \in \{0, \dots, 4\}$ qui doivent être pris en compte dans la formule caractérisant la nullité $\text{Det}M$ du lemme 1 :

$$\begin{aligned}
 Q_0 &= u_0, \\
 Q_1 &= u_0 + u_1 + u_2, \\
 Q_2 &= u_0 + 2u_1 + 3u_2 + u_3, \\
 Q_3 &= u_0 + 3u_1 + 6u_2 + 4u_3 + u_4, \\
 Q_4 &= u_0 + 4u_1 + 10u_2 + 10u_3 + 5u_4 + u_5.
 \end{aligned}$$

Par ailleurs, nous utiliserons la notation suivante : $\forall i \in \{0, \dots, 4\}, g(Q_i, Q_{4-i}) = h(Q_i) + h(Q_{4-i})$.

Définition 5. La condition de symétrie, fondée sur les potentiels d'interaction u est donnée par :

$$Q_0 + Q_4 = 0, Q_1 + Q_3 = 0 \text{ et } Q_2 = 0.$$

À partir de cette définition de symétrie, le lemme 4 donne une caractérisation de cette condition qui est une généralisation de la condition de transition de phase de Ruelle [Rue69] telle qu'elle apparaît dans la proposition 1.

Lemme 4. L'équivalence suivante relie la condition de symétrie aux potentiels d'interaction :

$$Q_0 + Q_4 = 0, Q_1 + Q_3 = 0 \text{ et } Q_2 = 0 \iff u_0 + \frac{\sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1}{2} + \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = 0.$$

Démonstration. Par définition, on a d'abord que $(Q_0 + Q_4)/2 = u_0 + 2u_1 + \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2}$. Il en ressort directement que $Q_0 + Q_4 = 0 \iff u_0 + 2u_1 + \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = 0$. Représentons par K_j tout sous-ensemble du voisinage strict activé de la cellule centrale de cardinal j . Par la définition 4 de la symétrie du terme non-linéaire et le lemme 2, on peut écrire :

$$3u_2 + u_3 = \eta_o^k(K_2) = \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = -u_0 - 2u_1,$$

ce qui implique que $Q_2 = 0$ et, de manière similaire :

$$7u_2 + 4u_3 + u_4 = \eta_o^k(K_1) + \eta_o^k(K_3) = \eta_o^k(\mathcal{V}_o^*) = -2u_0 - 4u_1,$$

ce qui implique que $Q_1 + Q_3 = 0$. □

Ce dernier lemme souligne l'effet de contre-balancement entre les potentiel d'interaction globaux des configurations complémentaires dans le voisinage de la cellule centrale, déjà évoqué plus haut.

Définition 6. La condition de compensation est donnée par :

$$Q_2 = \frac{Q_0 + Q_4}{2} = \frac{Q_1 + Q_3}{2}.$$

Nous utiliserons dans la suite une version affaiblie, appelée *semi-condition de compensation*, définie par : $Q_2 = \frac{Q_0+Q_4}{2}$ ou $Q_2 = \frac{Q_1+Q_3}{2}$. De là, prouvons que la condition de symétrie est suffisante à la fois pour la nullité de $\text{Det}M$ et la semi-condition de compensation.

Lemme 5. *La condition de symétrie implique la nullité de $\text{Det}M$ et la semi-condition de compensation. Formellement :*

$$Q_0 + Q_4 = 0, Q_1 + Q_3 = 0 \text{ et } Q_2 = 0 \implies Q_2 = 0, \text{Det}M = 0 \text{ et } Q_2 = \frac{Q_0 + Q_4}{2}.$$

Démonstration. Depuis la proposition 1 et le lemme 4, il est direct que la condition de symétrie est suffisante pour la nullité de $\text{Det}M$. De plus, remarquons que sous l'hypothèse de la condition de symétrie, $Q_2 = 0$ et $Q_0 + Q_4 = 0$. En conséquence, on obtien la semi-condition de compensation : $\frac{Q_0+Q_4}{2} = Q_2$. \square

Le lemme 6 ci-dessous présente une relation entre la semi-condition de compensation et la condition de compensation au regard de la nullité du déterminant de la matrice de projectivité.

Lemme 6.

$$Q_2 = 0, \text{Det}M = 0 \text{ et } Q_2 = \frac{Q_0 + Q_4}{2} \implies Q_2 = 0 \text{ et } \frac{Q_0 + Q_4}{2} = Q_2 = \frac{Q_1 + Q_3}{2}.$$

Démonstration. Considérons l'expansion de $\text{Det}M = 0$ qui donne :

$$\begin{aligned} \text{Det}M = 0 &\implies \mathfrak{g}(Q_0, Q_4) + 6\mathfrak{h}(Q_2) - 4(\mathfrak{g}(Q_1, Q_3)) = 0 \\ &\implies (\mathfrak{g}(Q_0, Q_4) - 2\mathfrak{h}(Q_2)) - 4(\mathfrak{g}(Q_1, Q_3) - 2\mathfrak{h}(Q_2)) = 0 \\ &\implies \left(\frac{\mathfrak{g}(Q_0, Q_4)}{2} - \mathfrak{h}(Q_2)\right) - 4\left(\frac{\mathfrak{g}(Q_1, Q_3)}{2} - \mathfrak{h}(Q_2)\right) = 0 \quad (3.14) \\ &\implies \left(\frac{\mathfrak{g}(Q_0, Q_4)}{2} - \mathfrak{h}(Q_2)\right) - 4\left(\frac{\mathfrak{g}(Q_1, Q_3)}{2} - \mathfrak{h}(Q_2)\right) = 0 \end{aligned}$$

De plus, considérons l'inégalité de Jensen généralisée dans le cas d'une fonction sigmoïde f symétrique par rapport à son point d'inflexion par :

$$\text{sgn}\left(\frac{x+y}{2}\right) \times \frac{f(x) + f(y)}{2} \leq \text{sgn}\left(\frac{x+y}{2}\right) \times f\left(\frac{x+y}{2}\right),$$

l'égalité étant possible seulement si $x + y = 0$. Dans notre cas, étant donnée la nature de \mathfrak{h} , on peut appliquer la précédent inégalité et écrire :

$$\forall i \in \{0, \dots, 4\},$$

$$\text{sgn}\left(\frac{Q_i + Q_{4-i}}{2}\right) \times \frac{\mathfrak{h}(Q_i) + \mathfrak{h}(Q_{4-i})}{2} \leq \text{sgn}\left(\frac{Q_i + Q_{4-i}}{2}\right) \times \mathfrak{h}\left(\frac{Q_i + Q_{4-i}}{2}\right).$$

Or, par hypothèse de la condition de semi-compensation $\frac{Q_0+Q_4}{2} = Q_2$ et parce que $Q_2 = 0$ (en raison de la condition de symétrie), on a :

$$\frac{\mathfrak{g}(Q_0, Q_4)}{2} = \mathfrak{h}(Q_2).$$

Ainsi, en suivant l'équation 3.14, $\frac{\mathfrak{g}(Q_1, Q_3)}{2} - \mathfrak{h}(Q_2) = 0$, et puisque $Q_2 = 0$, Q_2 est le barycentre de (Q_1, Q_3) tel que $\frac{Q_1+Q_3}{2} = Q_2$. \square

Le lemme 7 montre que la condition de compensation associée à $Q_2 = 0$ implique la condition de symétrie. La démonstration est une conséquence directe de l'instanciation de $Q_2 = 0$ dans la condition de symétrie.

Lemme 7.

$$Q_2 = \frac{Q_0 + Q_4}{2} = \frac{Q_1 + Q_3}{2} \text{ et } Q_2 = 0 \implies Q_0 + Q_4 = 0, Q_1 + Q_3 = 0 \text{ et } Q_2 = 0.$$

À partir de la proposition 1 et des lemmes 4, 5, 6 et 7, on obtient le théorème 4 qui caractérise la nullité du déterminant de la matrice M , et donc la condition nécessaire attendue d'émergence de transition de phase marquant l'influence des conditions de bord.

Théorème 4.

$$\begin{aligned} Q_0 + Q_4 = 0, Q_1 + Q_3 = 0 \text{ et } Q_2 = 0 \\ \implies Q_2 = 0, \text{Det}M = 0 \text{ et } Q_2 = \frac{Q_0 + Q_4}{2} \\ \implies Q_2 = 0 \text{ et } \frac{Q_0 + Q_4}{2} = Q_2 = \frac{Q_1 + Q_3}{2} \\ \implies Q_0 + Q_4 = 0, Q_1 + Q_3 = 0 \text{ et } Q_2 = 0. \end{aligned}$$

On en tire le corollaire 1 suivant.

Corollaire 1. *Les familles non-linéaires d'ordre $k \geq 3$ sur \mathbb{Z}^2 non-robustes à l'environnement sont nécessairement situées sur la droite d'équation $u_0 + \frac{\sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1}{2} + \frac{n_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = 0$.*

Afin d'illustrer ces familles non-linéaires non-robustes à l'environnement et de tester (sans pour autant démontrer) la suffisance de la condition de non-robustesse, nous avons mené une campagne de simulations numériques. Brièvement, l'idée a été de considérer des automates cellulaires bidimensionnels plongés sur des grilles carrées, en faisant croître leur taille progressivement. La mesure effectuée, appelée *mesure de dissimilarité* et notée S , consiste à calculer asymptotiquement les différences d'activité¹⁴ de leurs cellules centrales quand ils sont sujets à des instances d'environnement différentes. Les détails du protocole de simulation sont présentés dans [DS11]. La figure 3.5 présente les résultats obtenus sur la famille des automates cellulaires non-linéaires d'ordre $k = 2$, c'est-à-dire sur la famille considérant les potentiels d'interaction jusqu'aux potentiels de triplets (des coalitions de deux cellules).

Plus précisément, les automates cellulaires considérés ont été soumis aux instances d'environnement $\odot^\square = (0, \dots, 0)$ et $\odot^\blacksquare = (1, \dots, 1)$. Ce choix d'instances provient des résultats obtenus dans [DJS08, BADS08], montrant qu'elles sont celles qui induisent une influence maximale sur le comportement des automates cellulaires attractifs. La mesure de dissimilarité a été obtenue à partir de cinq simulations du comportement asymptotique de 20 000 automates cellulaires d'ordre 2 de tailles respectives 11×11 , 37×37 and 131×131 (chaque couple de valeurs sur le plan $(0, u_1, u_2)$

14. L'activité d'une cellule sur un intervalle de temps est le nombre d'étapes au cours desquelles cette cellule est active.

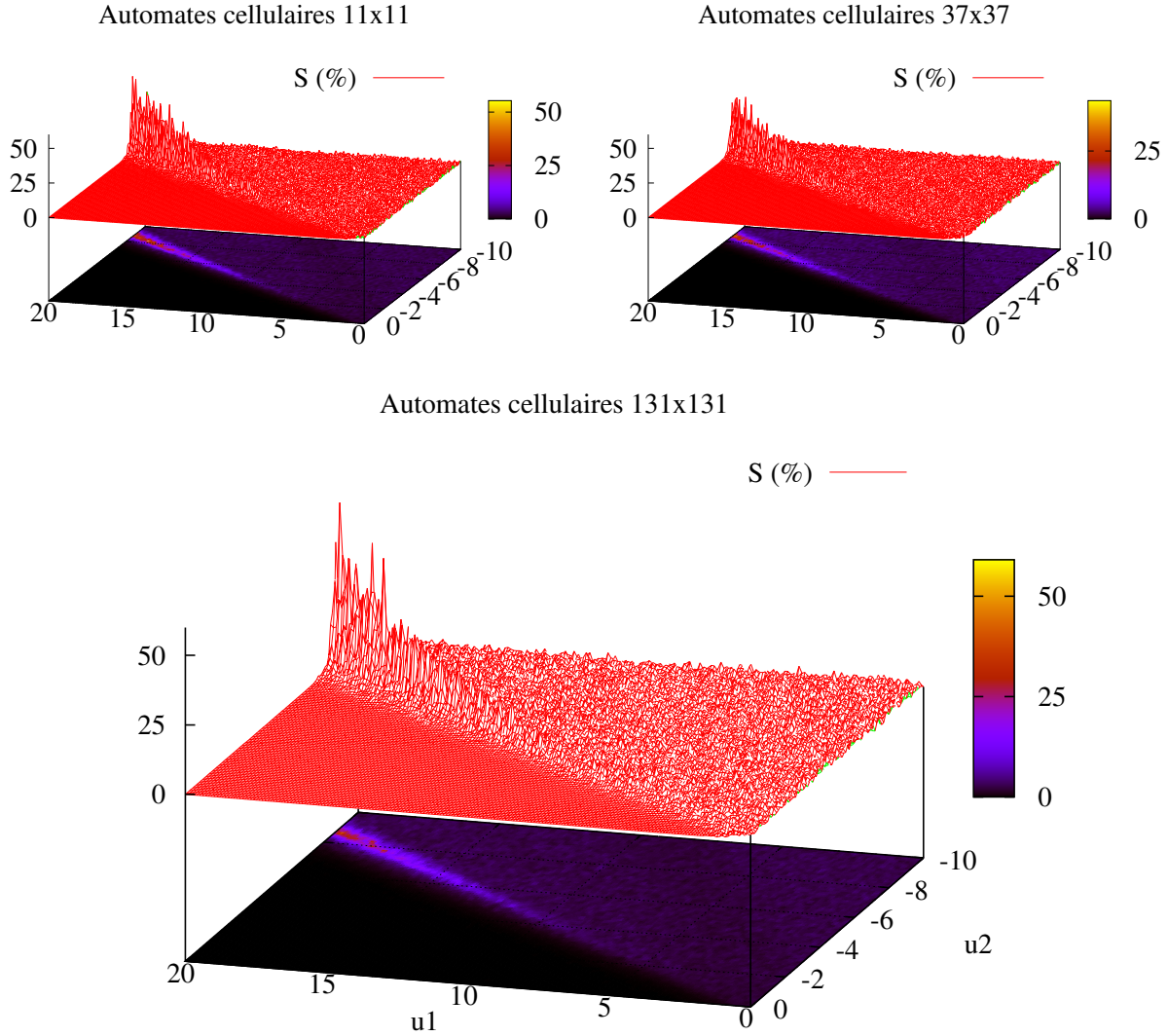


FIGURE 3.5 – Transitions de phase émergeant dans les automates cellulaires non-linéaires attractifs d'ordre 2 sur la droite d'équation $2 \cdot u_1 + 5 \cdot u_2 = 0$.

correspond à un automate cellulaire caractérisé par les paramètres $u_0 = 0$, $0 \leq u_1 \leq 20$ et $-10 \leq u_2 \leq 0$ avec un pas de variation égal à $(0,1)$. Les tailles choisies permettent d'obtenir des résultats sur des automates cellulaires à trois ordres de grandeur distincts, ce qui rend pertinents les résultats. En particulier, pour chaque taille, les mesures de dissimilarité qui sont strictement positives (significativement) se situe sur la droite d'équation $2 \cdot u_1 + 5 \cdot u_2 = 0$, ce qui correspond exactement à l'équation obtenue théoriquement. En effet, la condition de Ruelle généralisée pour la nullité de $\text{Det}M$ est :

$$\begin{aligned}
 u_0 + \frac{\sum_{j \in \mathcal{V}_o^*} u_1}{2} + \frac{\eta_o^k(\mathcal{V}_o^*)}{2} = 0 &\iff u_0 + \frac{4 \cdot u_1}{2} + \frac{\binom{5}{2} \cdot u_2}{2} = 0 \\
 &\iff u_0 + 2 \cdot u_1 + 5 \cdot u_2 = 0,
 \end{aligned}$$

ce qui donne $2 \cdot u_1 + 5 \cdot u_2 = 0$ comme illustrée sur la figure 3.5 quand $u_0 = 0$. Par

ailleurs, en considérant les potentiels d'interaction globaux Q_0 et Q_4 , sur lesquels on applique les conditions de symétrie et de compensation détaillées plus haut and la nullité de u_0 , u_3 , u_4 et u_5 , on obtient bien $2 \cdot u_1 + 5 \cdot u_2 = 0$.

En conséquence, les résultats obtenus par simulation mettent en évidence que l'équation paramétrique de nullité du déterminant des matrices de projectivité est également une condition suffisante de transition de phase qui caractérise les familles d'automates cellulaires non-linéaires non-robustes à leur environnement. En effet, bien qu'il existe sur la droite $2 \cdot u_1 + 5 \cdot u_2 = 0$ (réduite au plan des réseaux attractifs) des valeurs de paramètres où la mesure de dissimilarité est faible, cette droite marque clairement une frontière entre deux zones de l'espace des phases. La première se caractérise par une mesure de dissimilarité nulle, la seconde par une mesure de dissimilarité bruitée non-nulle qui n'est cependant pas suffisamment éloignée de 0 pour pouvoir considérer que les réseaux y appartenant sont non-robustes à l'influence de l'environnement.

3.3.3 Discussion

Dans cette section, nous avons traité le problème de l'influence de l'environnement sur le comportement d'une classe d'automates cellulaires particuliers, soumis à des contraintes relativement fortes. En particulier, nous avons généralisé des résultats existant, en passant du contexte linéaire au non-linéaire, qui nous a permis de nous libérer de l'hypothèse de l'indépendance aux auto-interactions (prises en compte dans le terme non-linéaire) sur laquelle se fondaient tous les résultats dans ce domaine. Par ailleurs, les techniques utilisées sont d'autant plus pertinentes qu'elles permettent d'atteindre l'objectif sans pour autant amasser les niveaux de difficultés.

Les questions d'ordre théorique qui restent ouvertes, ou qui ont été soulevées par cette étude, sont nombreuses. Tout d'abord, en soi, le problème de la caractérisation du domaine de robustesse environnementale des automates cellulaires non-linéaires étudiés reste un problème ouvert bien que, dans le cas, attractif, le problème ait déjà bien avancé. Le cas des automates cellulaires répulsifs, dans lesquels les poids d'interaction de voisinage strict sont négatifs, reste non traité pour le moment. Il n'est par ailleurs pas encore résolu dans le cas linéaire. Par conséquent, il faudrait commencer par là avant de plonger dans le contexte non-linéaire. Cependant, il semble que la question la plus pertinente réside dans un rapprochement progressif de la réalité biologique. Il est certain que les automates cellulaires possèdent des avantages indiscutables pour mener ce genre d'étude. Mais se libérer pas à pas des contraintes qu'ils imposent pourrait permettre d'obtenir de nouvelles intuitions dans le contexte biologique. Pour avancer de façon raisonnable, la contrainte qui semble être la première à devoir être levée est celle l'invariance par translation fonctionnelle (en conservant l'invariance par translation). L'idée serait de faire que les potentiels d'interaction u soient non seulement des fonctions des poids d'interaction mais également de la distance des automates auxquels ils correspondent par rapport au centre du réseau. Un autre aspect théorique qui ouvre des perspectives intéressantes est la perte de la contrainte de synchronisme parfait imposée par le mode de mise à jour parallèle. Il s'agit d'un moyen de combiner en une même étude les robustesses environnementale et structurelle. En d'autres termes, les résultats obtenus sont-ils valides (au moins partiellement) dans d'autres modes? À l'heure actuelle, seules des simulations ont été entreprises dans le cas de réseaux linéaires. Les résultats soulignent l'existence

de transitions de phase mais leurs domaines de définition changent. Un autre pas en direction de la biologie, toujours ancré autour de la robustesse environnementale des systèmes, consisterait à exhiber ce qu'il advient des résultats connus lorsque les réseaux étudiés sont soumis à des perturbations stochastiques de leur topologie. Cela reviendrait à analyser de concert la robustesse environnementale et architecturale des réseaux. Bien sûr, étant données les difficultés inhérentes à l'étude de la robustesse environnementale en soi, combiner les types de robustesse dans une même étude théorique est à voir comme un projet à long terme mais c'est une étape obligée si l'on veut à terme obtenir des résultats généraux applicables à la réalité des systèmes de régulation biologique.

Du point de vue applicatif, ces résultats démontrent que l'information transmise par l'environnement dans un réseau réussit à être diffusée dans tous les automates, même quand la taille du réseau tend vers l'infini. Cela suggère que l'environnement joue un rôle significatif dans tous les systèmes, pas uniquement dans ceux qui sont réguliers (à partir du moment où ils sont connexes). Par conséquent, toute étude dans un contexte de modélisation devrait s'attacher à comprendre l'influence de l'environnement sur le système avant de changer de niveau d'abstraction. Dans le cas contraire, il se pourrait que des résultats contradictoires soient retrouvés à des niveaux d'abstraction différents. Ce travail pourrait également avoir des applications presque directes dans les contextes classiques de mémoire associative et d'apprentissage [MP69, Hop82], où des environnements variables pourraient permettre de perturber ou faciliter ces deux phases de mémorisation et de restitution par le calcul. Il serait par conséquent intéressant d'identifier les environnements propices et ceux qui tendent à empêcher le système de faire les associations attendues. De plus, bien sûr, la question de la non-linéarité en elle-même est abordée. Comme nous l'avons évoqué, elle offre un moyen d'intégrer les coalitions synergétiques et compétitives dans les réseaux à moindre coût, dans le sens où elles évitent l'augmentation de la taille des entrées des problèmes, qui est un paramètre majeur dès lors que l'on s'intéresse à des problèmes de caractérisation de comportements de réseaux de régulation. Ici, dans le contexte de réseaux d'automates modèles de réseaux de régulation « réels », préciser formellement les conditions dans lesquelles l'utilisation de fonctions non-linéaires en remplacement de l'ajout d'automates dans l'architecture des réseaux pourrait s'avérer tout à fait bénéfique pour la communauté de bio-informatique théorique.

L'ensemble des résultats présentés dans ce chapitre montre ainsi l'importance du rôle de l'environnement sur le comportement des réseaux booléens à seuil. L'environnement des réseaux n'est cependant pas le seul élément qui agit directement sur le comportement des réseaux. En effet, la présence de cycles d'interaction au sein de leurs graphes d'interaction joue également un rôle déterminant, notamment sur leur comportement asymptotique. Sans parler de robustesse dans ce contexte, on sait depuis les travaux de Thomas et de Robert [Tho81, Rob86, Td90, Rob95] que ces cycles sont les principaux responsables de la capacité des réseaux à admettre plusieurs comportements asymptotiques stables et à osciller asymptotiquement, ce qui en fait des éléments d'intérêt de tout premier plan. Le chapitre qui vient s'intéresse à ces cycles ainsi qu'à leurs intersections, en s'attachant notamment à leurs propriétés combinatoires.

Chapitre 4

Comportements asymptotiques de motifs « simples » d'interaction

Les résultats présentés dans ce chapitre sont tirés de [DNS10, DENS11, DEN⁺11, DNS12] et ont été donnés dans le chapitre 2 la thèse de doctorat de Mathilde Noual [Nou12], disponible sur <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00726560>. En conséquence, les démonstrations les plus longues ne sont pas présentées dans ce document, afin de ne pas le surcharger.

Les cycles d'automates booléens sont des objets mathématiques qui se trouvent, depuis une trentaine d'années maintenant, au centre de nombreuses recherches en bio-informatique théorique. Parmi les plus marquantes sur le sujet, on retrouve celles de Thomas [Tho81, TR88, Td90] et Robert [Rob86, Rob95], qui ont mis en avant l'importance de ces motifs d'interaction sur les comportements des réseaux, qu'ils soient vus comme des objets purement théoriques ou comme des modèles de la régulation biologique. Dans ses travaux, Robert a montré un premier résultat, qui précise qu'un réseau d'automates sans cycle possède un comportement trivial. En d'autres termes, tous les réseaux dont le graphe d'interaction est un graphe acyclique admet un unique comportement asymptotique, à savoir une configuration stable. La preuve de ce résultat s'obtient facilement en utilisant par exemple une récurrence sur les profondeurs successives des automates en partant des sources, et en montrant qu'à chaque profondeur, les automates sources fixent le comportement des automates de la profondeur suivante. Tous les automates se retrouvent donc asymptotiquement à un état fixé. Les travaux de Thomas ont quant à eux mis en évidence des comportements plus fins induits par la présence des cycles, sous l'hypothèse d'un mode de mise à jour asynchrone. Ils ont notamment souligné sous forme de conjectures que les cycles positifs (resp. négatifs) sont nécessairement présents dans les graphes d'interaction des réseaux admettant plusieurs comportements asymptotiques stables (resp. des oscillations stables). Suite à cela, de nombreuses études se sont consacrées à la démonstration de plus en plus générale de ces conjectures dans des cadres divers, comme le continu [PMO98, Gou98, Sno98, CD02a, CD02b, Sou03] et le discret [ABLM⁺03, DAT⁺03, RC07, RRT08, RR08, Ric10, Ric11]. Un point intéressant est que la deuxième conjecture de Thomas n'est pas valide dans tous les modes de

mise à jour. En effet, un réseau contenant uniquement des cycles positifs peut admettre des oscillations stables lorsqu'il suit un mode de mise à jour bloc-séquentiel par exemple, comme nous allons le voir dans ce chapitre. Au delà de ces conjectures, des questions connexes ont suscité l'intérêt comme celles liées à la caractérisation combinatoire des comportements asymptotiques [ADG04b, ADG04a, Ara08, Ric09, JLA10, VCL11]. Étant donnée la difficulté des problèmes sous-jacents dans le cadre général, les résultats obtenus donnent des bornes de ces nombres.

Dans ce chapitre, en nous fondant sur le mode de mise à jour parallèle¹, nous prenons les cycles comme objets d'étude à part entière et donnons une caractérisation combinatoire complète des comportements qui peuvent émerger dans le cadre booléen. Nous élargissons l'étude à leurs intersections tangentes et montrons qu'elles tendent à diminuer le nombre des comportements asymptotiques provoqués par la présence de cycles isolés. Avant de conclure, nous présentons des éléments de comparaison entre ces objets et donnons quelques éléments informels sur les intersections de cycles plus complexes.

4.1 Concepts de base

Cette section fournit les principales définitions et notations propres aux cycles d'automates booléens sur lesquelles se fonde ce chapitre. On y retrouve en particulier des définitions dans la lignée de celles présentées dans la section 2.3, ainsi que des concepts nouveaux, comme l'ordre d'un réseau, la simulation (théorique) entre réseaux, la canonicité ou les degrés de liberté. Elle se termine par la définition de certains éléments classiques de combinatoire.

4.1.1 Définitions et notations spécifiques

Architecture Tout graphe $C_n = (V, A)$ tel que celui de la figure 4.1 (a) est appelé *cycle* de longueur n . Dans ces graphes particuliers, l'ensemble des sommets est assimilé à $\mathbb{Z}/n\mathbb{Z}$, de manière que $\forall i, j \in V, i + j = (i + j) \bmod n$. L'ensemble des arcs A est alors défini par $A = \{(i, i + 1) \mid i \in V = \mathbb{Z}/n\mathbb{Z}\}$. Par ailleurs, tout graphe $D_{\ell, r} = (V, A)$ de la même forme que celui présenté dans la figure 4.1 (b) est appelé *double-cycle*. Un tel graphe contient $|V| = n = \ell + r - 1$ sommets et est construit sur la base de deux cycles $C_\ell = (V_\ell, A_\ell)$ et $C_r = (V_r, A_r)$, tels que $V_\ell = \mathbb{Z}/\ell\mathbb{Z}$ et $V_r = \{0\} \cup \{\ell - 1 + i \mid i \neq 0 \in \mathbb{Z}/r\mathbb{Z}\}$, qui se tangentent en le sommet 0. On note aussi $D_{\ell, r} = C_\ell \times C_r$ et on appelle C_ℓ et C_r les sous-cycles de $D_{\ell, r}$ (ces noms sont étendus aux cycles booléens – cf. plus bas).

Fonction locale de transition Un réseau (d'automates booléens) \mathcal{C} (resp. \mathcal{D}) dont l'architecture est un cycle (resp. un double-cycle) est appelé un *cycle booléen* (resp. un *double-cycle booléen*). Dans un cycle booléen, on a :

$$\forall i \in \mathbb{Z}/n\mathbb{Z}, f_i \in \{\text{id}, \text{neg}\},$$

où $\text{id} : b \in \mathbb{B} \mapsto b$ et $\text{neg} : b \in \mathbb{B} \mapsto -b$. En effet, les seules fonctions locales de transition possibles dans ce cas sont les fonctions booléennes d'arité 1. Les fonctions locales de

1. Ce choix sera brièvement discuté à la fin du chapitre. Le lecteur pourra trouver de plus amples informations à ce sujet dans [Rob95, Nou12].

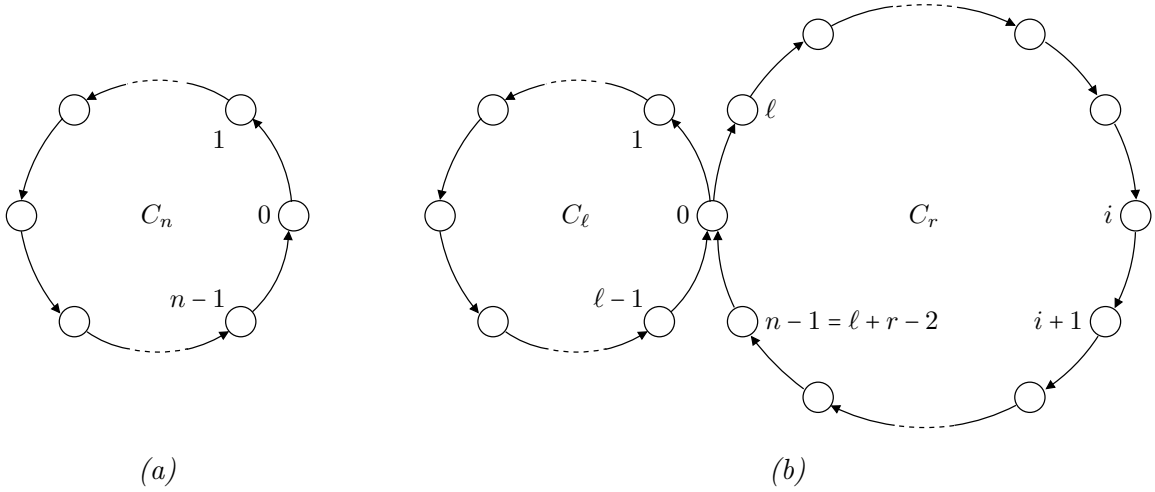


FIGURE 4.1 – (a) Un cycle $C_n = (V, A) = (\mathbb{Z}/n\mathbb{Z}, \{(i, i+1) \mid i \in V = \mathbb{Z}/n\mathbb{Z}\})$ et (b) un double-cycle $D_{\ell,r} = C_\ell \times C_r$.

transition des double-cycles booléens respectent également cette règle, excepté celle de l'automate 0 qui est d'arité 2 (nous revenons sur ce point dans le paragraphe suivant).

Monotonie et graphe signé Par hypothèse de minimalité des réseaux, l'état d'un automate $i \in V$ de G ayant un unique voisin ne peut pas être constant. La fonction locale de transition d'un tel automate est donc nécessairement monotone. Soit $P = \{i_0, i_1, \dots, i_p\}$ un chemin dans G . Le *signe* de P est donné par $s(P) = \prod_{0 \leq k < p} s(i_k, i_{k+1})$ et on parle de *chemin positif* (resp. *négatif*) si $s(P) = +1$ (resp. $s(P) = -1$). Autrement dit, un chemin est positif (resp. négatif) s'il contient un nombre pair (resp. impair) d'arcs négatifs. Si P est sans intersection, c'est-à-dire que $\forall 0 < k \leq p, \deg_G^-(i_k) = 1$ et $\forall 0 \leq k < p, \deg_G^+(i_k) = 1$, on dit que P est un *chemin isolé* (cf. figure 4.2). Pour de tels chemins, nous utilisons la notation suivante :

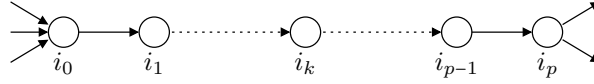
$$f[p, i] = f_p \circ f_{p-1} \circ \dots \circ f_i. \quad (4.1)$$

Afin d'illustrer ces notions, reprenons une nouvelle fois comme exemple les cycles et double-cycles. Tout d'abord, remarquons qu'un réseau $\mathcal{C} = \{f_i\}_{i \in \mathbb{Z}}$ dont l'architecture C_n définit un chemin isolé positif (resp. négatif) de longueur n est un *cycle booléen positif* (resp. *négatif*) et est symbolisé par \mathcal{C}_n^+ (resp. \mathcal{C}_n^-). Il satisfait notamment les deux propriétés suivantes :

$$\forall i \in \mathbb{Z}, f[i, i+1] = \text{id (resp. neg)} \quad \text{et} \quad s(\mathcal{C}) = s(C_n) = +1 \text{ (resp. } -1). \quad (4.2)$$

Si l'on souhaite qu'un réseau \mathcal{D} , d'architecture $D_{\ell,r}$, soit monotone, il est nécessaire de signer les arcs $(\ell-1, 0)$ et $(n-1, 0)$. Ce faisant, on définit respectivement le *signe gauche* et le *signe droit* tels que $s = s(C_\ell) \in \{-, +\}$ et $s' = s(C_r) \in \{-, +\}$. On utilise alors $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$ pour décrire les trois types de double-cycles : les *double-cycles positifs* $\mathcal{D}_{\ell,r}^{+,+}$, les *double-cycles négatifs* $\mathcal{D}_{\ell,r}^{-,-}$ et les *double-cycles mixtes* $\mathcal{D}_{\ell,r}^{-,+}$. Dès lors, il n'existe que deux fonctions locales de transition possibles pour l'automate 0 :

$$f_0(x_{\ell-1}, x_{n-1}) = f_0^\ell(x_{\ell-1}) \diamond f_0^r(x_{n-1}) \quad (4.3)$$


 FIGURE 4.2 – Un chemin isolé arbitraire de longueur p .

où $\diamond \in \{\vee, \wedge\}$ et où, en notant $\text{bool}_j^i : x_j \mapsto \text{bool}(s(j, i) \cdot \text{sign}(x_j))$, $f_0^\ell = \text{bool}_{\ell-1}^0$, $f_0^r = \text{bool}_{n-1}^0 \in \{\text{id}, \text{neg}\}$. Bien que l'automate 0 n'appartienne dans ce cas à aucun chemin isolé, par analogie à l'équation 4.1, on définit :

$$f[i, j]^\ell = \begin{cases} f[i, j] & \text{si } i \geq j \in V^\ell \\ f_i \circ f_{i-1} \circ \dots \circ f_0^\ell \circ f_{\ell-1} \circ \dots \circ f_j & \text{si } i < j \in V^\ell \end{cases}, \quad (4.4)$$

et

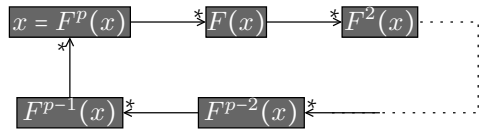
$$f[i, j]^r = \begin{cases} f[i, j] & \text{si } i \geq j \in V^r \\ f_i \circ f_{i-1} \circ \dots \circ f_0^r \circ f_{n-1} \circ \dots \circ f_j & \text{si } i < j \in V^r \end{cases}. \quad (4.5)$$

Enfin, remarquons que $s = - \iff \forall i \in V^\ell, f[i, i+1]^\ell = \text{neg}$ et que $s' = - \iff \forall i \in V^r, f[i, i+1]^r = \text{neg}$.

4.1.2 Ordre, simulation, canonicité et degrés de liberté

Ordre d'un réseau

Dans la suite, nous utilisons le terme *système* (d'un réseau) pour spécifier « un réseau se comportant selon un graphe de transition \mathcal{G} donné spécifique ». Dans un réseau (et le système qui lui est associé) soumis à un mode de mise à jour déterministe, les comportements asymptotiques sont des cycles simples de longueur p . Dans ce cas précis, on préférera le terme *période* pour évoquer la longueur d'un cycle. Les points fixes (resp. cycles limites) sont donc des comportements asymptotiques de période $p = 1$ (resp. $p \geq 2$). Tout comportement asymptotique a la forme suivante :



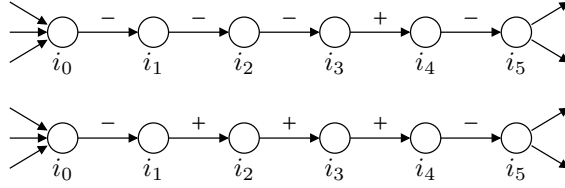
Étant donné un comportement asymptotique de période p , on dit que tous les multiples de p sont aussi des périodes. Ainsi, si $x \in \mathbb{B}^n$ est une configuration récurrente appartenant à un comportement asymptotique de période p d'un réseau de taille n , on dit que p est la période de x et de toute autre configuration y telle que $y = F^t(x)$, $t \in \mathbb{N}$. Dans le schéma ci-dessus, p est appelée la *période minimale* du comportement asymptotique. On note :

$$\mathcal{X}(p) = \{x \in \mathbb{B}^n \mid x = F^p(x)\} \quad (4.6)$$

l'ensemble des configurations de période p et

$$\mathbf{X}(p) = |\mathcal{X}(p)| \quad (4.7)$$

leur nombre. Ainsi, tout entier p tel que $\mathbf{X}(p) \geq 1$ est une période du système étudié et toute période minimale d'une configuration est une *période minimale du système*.

FIGURE 4.3 – Deux chemins isolés de longueur 5 équivalents selon \approx .

Le plus petit entier ω qui est une période commune à toutes les configurations récurrentes est l'*ordre* du système. Par conséquent, l'ensemble de toutes les configurations récurrentes du système est $\mathcal{X} = \mathcal{X}(\omega)$ de cardinal $\mathbf{X}(\omega)$. Nous disons que l'*ordre est atteint s'il est la période minimale d'au moins une configuration*. Ainsi, si $\omega = 1$, alors il est forcément atteint et tous les comportements asymptotiques du système sont des points fixes. Si $\omega \geq 1$, alors le système admet des cycles limites.

Soit $\varphi : \mathcal{X} \times \mathbb{N}/\omega\mathbb{N} \rightarrow \mathcal{X}$ la fonction telle que $\varphi(x, t) = x(t) = x(t \bmod \omega)$. Selon φ , l'orbite O_x induit le comportement asymptotique de période minimale $|O_x|$ qui contient x dans le graphe de transition. L'ordre d'un système s'exprime en fonction des orbites des configurations récurrentes de la manière suivante :

$$\omega = \text{PPCM}(\{|O_x| \mid x \in \mathcal{X}\}).$$

Simulation

Ici, on introduit les relations qui ont trait au concept de simulation (théorique) entre réseaux.

Définition 7. Soient \mathcal{R} et \mathcal{R}' deux réseaux distincts de tailles respectives n et n' , dont $G = (V, A)$ et $G' = (V', A')$ sont les graphes d'interaction. \mathcal{R} simule \mathcal{R}' , ce qu'on note $\mathcal{R} \triangleright \mathcal{R}'$, si et seulement si le graphe de transition étiqueté $\mathcal{G}' = (\mathbb{B}^{n'}, T')$ de \mathcal{R}' est isomorphe à un sous-graphe étiqueté $\mathcal{G} = (\mathbb{B}^n, T)$ de \mathcal{R} , à savoir :

$$\mathcal{R} \triangleright \mathcal{R}' \iff$$

$$\exists \phi : \mathbb{B}^{n'} \rightarrow \mathbb{B}^n, \forall W \subseteq V', \forall x \in \mathbb{B}^{n'}, x \xrightarrow{W} y \in T' \implies \phi(x) \xrightarrow{W} \phi(y) \in T.$$

La relation de *bisimulation* est la clôture symétrique de la simulation et est notée par \bowtie . On étend naturellement ces définitions aux comportements asymptotiques. Soit $\mathcal{G}_{\text{asyp.}}$ et $\mathcal{G}'_{\text{asyp.}}$ les sous-graphes respectifs de \mathcal{G} et \mathcal{G}' induits par leurs configurations récurrentes. On dit que \mathcal{R} *simule asymptotiquement* \mathcal{R}' , et notons $\mathcal{R} \triangleright_{\text{asyp.}} \mathcal{R}'$ si $\mathcal{G}'_{\text{asyp.}}$ est isomorphe à un sous-graphe de $\mathcal{G}_{\text{asyp.}}$. On note $\bowtie_{\text{asyp.}}$ la clôture symétrique de $\triangleright_{\text{asyp.}}$, qu'on appelle *bisimulation asymptotique*.

Canonicité

Considérons deux réseaux \mathcal{R} et \mathcal{R}' qui ont les mêmes architectures (c'est-à-dire les mêmes graphes d'interaction), mais qui diffèrent possiblement sur la place et le nombre des arcs négatifs dans leurs chemins isolés sans différer sur les signes des chemins isolés de longueur maximale. Dans ce cas, on dit que \mathcal{R} et \mathcal{R}' sont *équivalents* et l'on écrit $\mathcal{R} \approx \mathcal{R}'$ (cf. figure 4.3). Dans [Nou12], Noual démontre le

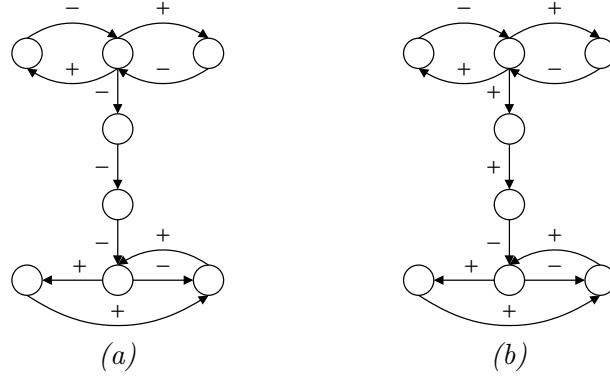


FIGURE 4.4 – Exemple de deux réseaux équivalents selon \approx . Celui de (a) n'est pas canonique. Celui de (b) l'est.

lemme 8 suivant, qui fait le lien entre la notion d'équivalence entre deux réseaux selon \approx et leur capacité à se bisimuler. En d'autres termes, deux réseaux équivalents selon \approx se comportent de manière identique localement, excepté certains automates qui se trouvent sur des chemins isolés et qui n'ont par conséquent aucun impact en dehors de ce chemin.

Lemme 8. Soit \mathcal{R} et \mathcal{R}' deux réseaux. Alors :

$$\mathcal{R} \approx \mathcal{R}' \implies \mathcal{R} \bowtie \mathcal{R}'.$$

À partir de la relation \approx , nous dérivons la notion de canonicité. La figure 4.4 fournit un exemple afin d'illustrer cette notion.

Définition 8. Un réseau \mathcal{R} est canonique si tous ses chemins isolés de longueur maximale $P = (i_0, \dots, i_k, \dots, i_\ell)$ possèdent un unique signe négatif, qui se trouve sur le dernier arc, tel que :

$$\forall 0 < k < \ell, s(i_{k-1}, i_k) = +1 \quad \text{et} \quad s(i_{\ell-1}, i_\ell) = s(P).$$

Degrés de liberté

Dans la suite du document, nous faisons référence aux *degrés de liberté* des réseaux. Le concept de degrés de liberté permet de considérer la capacité d'un réseau à se comporter différemment. Nous nous contentons ici de comprendre les degrés de liberté d'un réseau comme le nombre de comportements asymptotiques différents qu'il peut atteindre. Cette notion est assez proche de la notion plus locale d'instabilité des configurations en ce sens qu'elle est l'analogue au niveau du réseau de $u(x) = |U(x)|$ qui se place au niveau des configurations. Par ailleurs, notons que si un système associé à un réseau possède un certain degré de liberté d , alors le réseau a nécessairement un degré de liberté au moins égal.

Évidemment, cette notion de degrés de liberté mériterait un réel travail que nous n'avons pour le moment que commencé à aborder. Avant de penser à considérer les comportements transitoires, un grand nombre de critères pourraient être pris en compte au niveau asymptotique pour affiner la mesure. Pèle-mêle, on peut penser

à la possibilité de cycler, au nombre de tailles (périodes) différentes des comportements asymptotiques, aux probabilités de ne rencontrer que peu souvent telle ou telle configuration (dans le cas de systèmes dynamiques stochastiques), à la capacité de cycler avec de grandes périodes (dans le cas des systèmes dynamiques déterministes), induisant de nombreux automates qui deviennent instables successivement et qui transmettent leur instabilité de proche en proche. . .

4.1.3 Formule d'inversion de Möbius et indicatrice d'Euler

Considérons la fonction $\mathbb{1} : n \in \mathbb{N} \mapsto 1$ ainsi que la *convolution de Dirichlet*, notée \star [Apo76]. \star est l'opérateur binaire qui, étant données deux fonctions f et g , se définit comme :

$$f \star g : n \in \mathbb{N}^* \mapsto \sum_{p|n} f(p) \cdot g(n/p).$$

L'ensemble des fonctions arithmétiques avec l'addition point à point et la convolution de Dirichlet est un anneau commutatif. L'identité par la multiplication de cet anneau est la fonction $\delta : \mathbb{N}^* \rightarrow \mathbb{N}^*$, définie par $\delta(1) = 1$ and $\forall n > 1, \delta(n) = 0$.

L'inverse de la fonction $\mathbb{1}$ pour la convolution de Dirichlet est la fonction de Möbius μ , définie par :

$$\mu : n \in \mathbb{N}^* \mapsto \begin{cases} 0 & \text{si } n \text{ est sans facteur carré parfait} \\ 1 & \text{si } n > 0 \text{ a un nombre pair de facteurs premiers} \\ -1 & \text{si } n > 0 \text{ a un nombre impair de facteurs premiers} \end{cases}.$$

Si $n = \prod_{i=0}^k p_i$, où les p_i sont des nombres premiers distincts, alors $\mu(n) = (-1)^k$. Dans notre contexte, cette fonction présente de l'intérêt au travers de la *formule d'inversion de Möbius* qui est obtenue à partir de $\mathbb{1} \star \mu = \delta$ et qui est satisfaite par toutes les fonctions f et g :

$$g = f \star \mathbb{1} \implies f = g \star \mu.$$

En d'autres termes, on écrit :

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

Une autre fonction qui nous est utile dans la suite est l'*indicatrice d'Euler*, notée ϕ . Étant donné un entier $n \in \mathbb{N}^*$, elle lui associe le nombre d'entiers strictement positifs inférieurs ou égaux à n et premiers avec n , c'est-à-dire :

$$\phi(n) = |\{m \in \mathbb{N}^* \mid m \leq n \text{ et } m \text{ est premier avec } n\}|.$$

Il existe une relation entre la fonction de Möbius et l'indicatrice d'Euler. En effet, comme ϕ satisfait $\forall n \in \mathbb{N}^*, n = \phi \star \mathbb{1}(n)$, elle respecte $\phi = \mu \star \text{id}$, où $\text{id} : n \in \mathbb{N}^* \mapsto n$.

En termes de combinatoire, le comportement asymptotique d'un système dynamique déterministe peut être décrit par quatre quantités [PW01b] liées les unes aux autres, qui sont données ci-dessous. Considérons que p est un diviseur de l'ordre ω du système et la fonction $\text{inv} : n \in \mathbb{N}^* \rightarrow 1/n$. On a alors :

— Le nombre $X(p)$ de configurations de période p est :

$$X = \tilde{X} \star \mathbb{1}, \quad (4.8)$$

— Le nombre $\tilde{X}(p)$ de configurations de période minimale p est :

$$\tilde{X} = X \star \mu, \quad (4.9)$$

— Le nombre $A(p) = \tilde{X}(p)/p$ de comportements asymptotiques de période p est :

$$A = \text{inv}(X \star \mu), \quad (4.10)$$

— Le nombre $T(p)$ de comportements asymptotiques dont la période divise p est :

$$T = A \star \mathbb{1} = \text{inv}(X \star \phi). \quad (4.11)$$

Les deux dernières équations correspondent à des formules bien connues dans le cadre des mots de Lyndon et des colliers [GKP89, Rus03, BP07]. Notons également que la dernière est satisfaite car inv se distribue sur \star . En conséquence de ces équations, de (4.8) à (4.11), et des relations particulières qui les lient, il suffit de calculer X pour qu'en découlent les valeurs de \tilde{X} , A et T .

4.2 Combinatoire des cycles et double-cycles

L'objet de cette section est de présenter l'ensemble des résultats menant à la caractérisation combinatoire des comportements asymptotiques des cycles et double-cycles. Plus précisément, cette section détaille les résultats sur leurs périodes, leurs périodes minimales, leurs ordres, leurs configurations récurrentes ainsi que leurs nombres pour chaque période. Y sont aussi présentés des résultats mettant en avant des relations de simulation entre ces objets. L'ensemble des résultats prenant place en combinatoire des mots, les notations utilisées le sont donc en conséquence et les configurations sont notées par le mot binaire correspondant (cf. section 2.3.1).

4.2.1 Cycles isolés

L'idée générale de cette section repose sur le principe que, dans un cycle soumis au mode de mise à jour parallèle, à chaque instant, l'information contenue par un automate se décale d'un cran dans le sens du cycle, en étant potentiellement sujette à transformation si elle transite par un arc négatif. Comme le précise implicitement le lemme 8 et la définition 8, l'étude va se focaliser sur les deux cycles canoniques \mathcal{C}^+ et \mathcal{C}^- qui sont les représentants des deux familles de cycles existantes, les cycles positifs et négatifs (cf. figure 4.5).

Lorsqu'on appréhende les configurations des cycles booléens comme des colliers binaires (ou plus simplement colliers), la fonction globale de transition $F = F[\pi]$ d'un cycle positif agit en effectuant des rotations sur les configurations. Ainsi, $\forall x \in \mathbb{B}^n$, $F(x) = x_{n-1} x[0, n-2]$ (cf. section 2.3.1 pour les notations). Pour ce qui concerne, les cycles négatifs, on a $\forall x \in \mathbb{B}^n$, $F(x) = \neg x_{n-1} x[0, n-2]$. Comme cela a été évoqué dans [DNS12], le comportement de ces cycles est en relation directe avec celui des registres à décalage à rétroaction linéaire (ou *shift register machines* [Gol67]) et celui des colliers et des mots de Lyndon [Luc91, Mac92, Lyn54, MKS66, Lot83, GKP89,

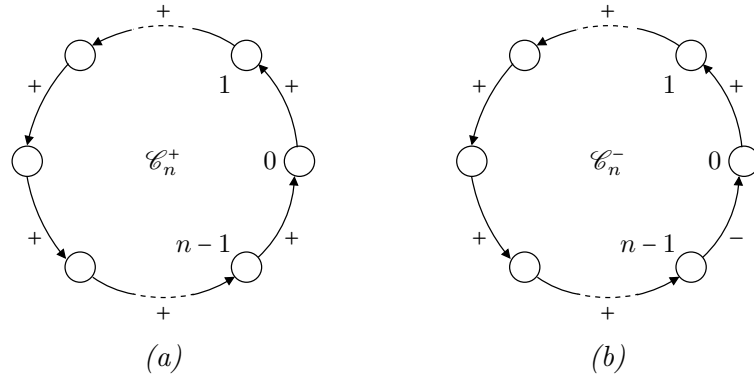


FIGURE 4.5 – Les deux cycles booléens canoniques (a) positif et (b) négatif qui ne diffèrent qu’au niveau du signe de l’arc $(n-1, 0)$, tous les autres arcs étant positifs.

Rus03, BP07]. Les résultats présentés ici peuvent ainsi être dérivés, pour la plupart, des résultats connus dans ces contextes. Toutefois, au delà des preuves qui diffèrent significativement, ils apparaissent ici dans le contexte des réseaux d’automates booléens et permettent de donner des intuitions intéressantes sur les double-cycles, qui ouvrent des problèmes liés aux colliers à séquences interdites.

Le lemme 9 suivant caractérise les périodes des cycles positifs et négatifs, et étend un résultat démontré dans [FSGW82].

Lemme 9. *Toutes les configurations d’un cycle booléen \mathcal{C} sont :*

- récurrentes,
- de période n si $\mathcal{C} = \mathcal{C}^+$ est positif,
- de période $2n$ si $\mathcal{C} = \mathcal{C}^-$ est négatif. Plus précisément, toute période p d’un cycle négatif divise $2n$ sans diviser n , c’est-à-dire que $n = q \cdot \frac{p}{2}$, avec q impair.

Démonstration. Chaque configuration $x = x(0) \in \mathbb{B}^n$ d’un cycle $\mathcal{C} = \mathcal{C}^s$ respecte :

$$\begin{aligned}
 \forall i \in V = \mathbb{Z}/n\mathbb{Z}, \quad x_i(2n) &= f_i(x_{i-1}(2n-1)) \\
 &= f[i, i-t+1](x_{i-t}(2n-t)), \quad \forall 1 \leq t \leq n \\
 &= f[i, i+1](x_i(n)) \\
 &= f[i, i+1] \circ f[i, i+1](x_i(0)) \\
 &= x_i(0).
 \end{aligned}$$

Dans le cas où $s = +$, $f[i, i+1] = \text{id}$ donc $x_i(2n) = x_i(n) = x_i(0)$ et x est de période n . Dans le cas où $s = -$, $f[i, i+1] = \text{neg}$ donc $x_i(2n) = -x_i(n) = -x_i(0) = x_i(0)$ et x a pour période $2n$ et sa période minimale p divise $2n$ sans diviser n . Par conséquent, $\exists q \in \mathbb{N}$, $n = q \cdot \frac{p}{2}$, $\frac{q}{2} \notin \mathbb{N}$. \square

Le lemme 10 caractérise les configurations qui appartiennent aux comportements asymptotiques de période p .

Lemme 10. *Soient $p \in \mathbb{N}$ un diviseur de $n = q \cdot p \in \mathbb{N}$ et $x = x(0) \in \mathbb{B}^n$ une configuration d’un cycle booléen \mathcal{C}_n^s . Considérons le collier $w \in \mathbb{B}^p$ de longueur p tel que $\forall i \in \mathbb{N}$, $w_i = w_{i \bmod p} = x_{i \bmod p}$. Alors, si $s = +$, $x \in \mathcal{X}^+(p) \iff x = w^q \iff \forall t \in$*

\mathbb{N} , $x_0(t) = w_{-t}$. Autrement, si $s = -$, $x \in \mathcal{X}^-(2p) \iff x = z^{(q-1)/2}w$, $z = w\bar{w} \in \mathbb{B}^{2p} \iff \forall t \in \mathbb{N}$, $x_0(t) = z_{-t}$.

Démonstration. Commençons avec $s = +$. Dans ce cas, $p = \frac{n}{q}$ est une période de \mathcal{C}_n^+ et l'on a :

$$\begin{aligned} x \in \mathcal{X}_n^+(p) &\implies \forall i \in V, i = kp + j \equiv j \pmod{p}, \\ &x_i = x_i(kp) = f[i, i - kp + 1](x_{i-kp}(0)) = x_{i-kp}(0) = x_j = w_j \\ &\implies x = w^q \\ &\implies \forall t' \in \mathbb{N}, t' \equiv t \pmod{n}, \\ &x_0(t') = x_0(t) = f[0, n - t + 1](x_{n-t}(0)) = x_{n-t} = w_{n-t} = w_{-t'}. \end{aligned}$$

Par récurrence sur k , on peut montrer que la dernière propriété implique que $\forall i = kp + j \in V, i \equiv j \pmod{p}$, $x_i(p) = x_0(p - j) = w_j = x_0(-j) = x_i(0)$, et donc que $x \in \mathcal{X}_n^+(p)$.

Considérons à présent $s = -$. Dans ce cas, $2p = 2\frac{n}{q}$ est une période de \mathcal{C}_n^- et, puisque $q = \frac{n}{p}$ est impair et donc $n + p \equiv 0 \pmod{2p}$, on a :

$$\begin{aligned} x \in \mathcal{X}_n^-(2p) &\implies \forall i \in V, i = 2kp + j \equiv j \pmod{2p}, \\ &x_i = x_i(2kp) = f[i, i - 2kp + 1](x_j(0)) = x_j \\ &= \begin{cases} w_j & \text{si } j < p \\ x_j(n + p) = -x_j(p) = -x_{j-p} = -w_{j-p} & \text{sinon} \end{cases} \\ &\implies x = z^{(q-1)/2}w, \quad z = w\bar{w} \in \mathbb{B}^{2p} \\ &\implies \forall t' \in \mathbb{N}, t' \equiv t \pmod{2n}, \\ &x_0(t') = x_0(t) = \begin{cases} -x_{n-t}(0) = -z_{p-t} = z_{-t} = z_{-t'} & \text{si } t < n \\ -x_0(t - n) = -x_{2n-t}(0) = z_{-t} = z_{-t'} & \text{sinon} \end{cases}. \end{aligned}$$

On peut alors montrer par récurrence sur k , en suivant l'idée du cas où $s = +$, que la dernière propriété implique $x \in \mathcal{X}_n^-(2p)$. \square

Corollaire 2. *L'ordre d'un cycle \mathcal{C}^s , qui vaut n si $s = +$ et $2n$ si $s = -$, est atteint.*

Démonstration. Considérons la configuration $x = 10^{n-1}$ de $\mathcal{X}_n^+ = \mathbb{B}^n$. Puisqu'il n'existe pas de $w \in \mathbb{B}^{n/q}$, $q > 1$, tel que $x = w^q$, le lemme 10 implique que, $\forall q > 1$, $x \notin \mathcal{X}_n^+(n/q)$. La période minimale de x est donc n et l'ordre est atteint par \mathcal{C}_n^+ .

Le même raisonnement s'applique sur la configuration $y = 1^n$ de $\mathcal{X}_n^- = \mathbb{B}^n$ et l'on montre que $\forall q > 1$, $y \notin \mathcal{X}_n^-(2n/q)$. La période minimale de y est donc $2n$ et l'ordre est atteint par \mathcal{C}_n^- . \square

Revenons à présent sur le concept de simulation entre réseaux, afin d'introduire des notations spécifiques à l'utilisation du mode de mise à jour parallèle. On étend naturellement les relations \triangleright , \triangleright , \bowtie et $|\bowtie|$ au contexte parallèle au moyen des notations \blacktriangleright , \blacktriangleright , \blacktriangleright et $|\blacktriangleright|$, respectivement. Considérons deux réseaux \mathcal{R} et \mathcal{R}' associés à leurs graphes de transition \mathcal{G}^π et \mathcal{G}'^π . Lorsque le sous-graphe de \mathcal{G}'^π induit par ses configurations de période p est isomorphe à un sous-graphe de \mathcal{G}^π , on écrit $\mathcal{R} \blacktriangleright^p \mathcal{R}'$. On associe le symbole \blacktriangleright^p à la clôture symétrique de \blacktriangleright^p . Notons que $\mathcal{R} \blacktriangleright^p \mathcal{R}' \implies \mathbf{X}(p) \geq \mathbf{X}'(p)$ et que $\mathcal{R} \blacktriangleright^p \mathcal{R}' \implies \mathbf{X}(p) = \mathbf{X}'(p)$. En ce qui concerne

l'ordre, nous utilisons $\blacktriangleright^\omega = \blacktriangleright$ et $\blacktriangleleft^\omega = \blacktriangleleft$. Ceci nous amène au lemme 11, qui précise des relations de simulation entre cycles.

Lemme 11. *Les cycles booléens de même signe se bisimulent au regard de leurs configurations de même période. De plus, un cycle booléen positif du double de la taille d'un cycle booléen négatif simule asymptotiquement ce dernier. On a donc :*

$$\forall n, n' \in \mathbb{N}, \forall s \in \{-, +\}, \forall p \mid \text{PGCD}(n, n'), \mathcal{C}_n^s \blacktriangleleft^p \mathcal{C}_{n'}^s \text{ et } \mathcal{C}_{2n}^+ \blacktriangleright \mathcal{C}_n^-.$$

Démonstration. Considérons deux cycles $\mathcal{C} = \mathcal{C}_n^s$ et $\mathcal{C}' = \mathcal{C}_{n'}^s$ ainsi que leurs fonctions globales de transition respectives F et F' . Pour chaque diviseur k de $\text{PGCD}(n, n')$, soit :

$$\psi_k : \begin{cases} \mathbb{B}^n & \rightarrow \mathbb{B}^{n'} \\ x & \mapsto x[0, k-1]^{n'/k} \end{cases} \quad (4.12)$$

D'après le lemme 10, ψ_k associe aux configurations de période p de \mathcal{C} des configurations de période p de \mathcal{C}' , où $p = k$ si $s = +$ et $p = 2k$ si $s = -$. ψ_k conserve ainsi le fait que p soit une période des deux cycles. Pour tout k et p de ce type et toute $x = w^{n/k} \in \mathcal{X}_n^s(p)$, en considérant $u = w_{k-1} w[0, k-2] \in \mathbb{B}^k$ si $s = +$ et $u = -w_{k-1} w[0, k-2]$ si $s = -$, on a :

$$\begin{array}{ccc} x = w^{n/k} & \xrightarrow{F} & F(x) = u^{n/k} \\ \downarrow \psi_k & & \downarrow \psi_k \\ \psi_k(x) = w^{m/k} & \xrightarrow{F'} & F'(\psi_k(x)) = u^{m/k} = \psi_k(F(x)) \end{array}$$

Donc $\mathcal{C} \blacktriangleleft^p \mathcal{C}'$.

On montre la deuxième partie du lemme en utilisant le lemme 10 sur un cycle canonique négatif \mathcal{C}_n^- et un cycle non-canonique positif \mathcal{C}_{2n}^+ admettant deux arcs négatifs, $(n-1, n)$ et $(2n-1, 0)$. \square

Corollaire 3. *Le nombre de configurations qui ont pour période n'importe quel diviseur $p \in \mathbb{N}$ de l'ordre ω d'un cycle \mathcal{C}_n^s est :*

$$|\mathcal{X}_n^s(p)| = \begin{cases} |\mathcal{X}_p^+(p)| = X^+(p) = 2^p & \text{si } s = + \\ X_n^-(p) = -(p|n) \cdot 2^{\frac{p}{2}} & \text{si } s = - \end{cases},$$

où $-(p|n) = 0$ si p divise n et 1 sinon.

L'ensemble de ces résultats est illustré par les quatre cycles donnés dans la figure 4.6 ainsi que par les deux tableaux 2 et 3 de l'annexe E, qui fournissent des résultats de simulation numérique des comportements des cycles positifs et négatifs de différentes tailles. Depuis l'ensemble des résultats présentés plus haut, grâce aux éléments de combinatoire présentés dans la section 4.1.3, on obtient le théorème suivant.

Théorème 5. *L'ordre ω , les nombres $X(p)$ et $\tilde{X}(p)$ des configurations de période (minimale) p , où $X(\omega)$ représente le nombre total de configurations récurrentes, ainsi que le nombre $A(p)$ de comportements asymptotiques de période p et le nombre T total de comportements asymptotiques des cycles isolés positifs et négatifs sont donnés dans le tableau 4.1.*

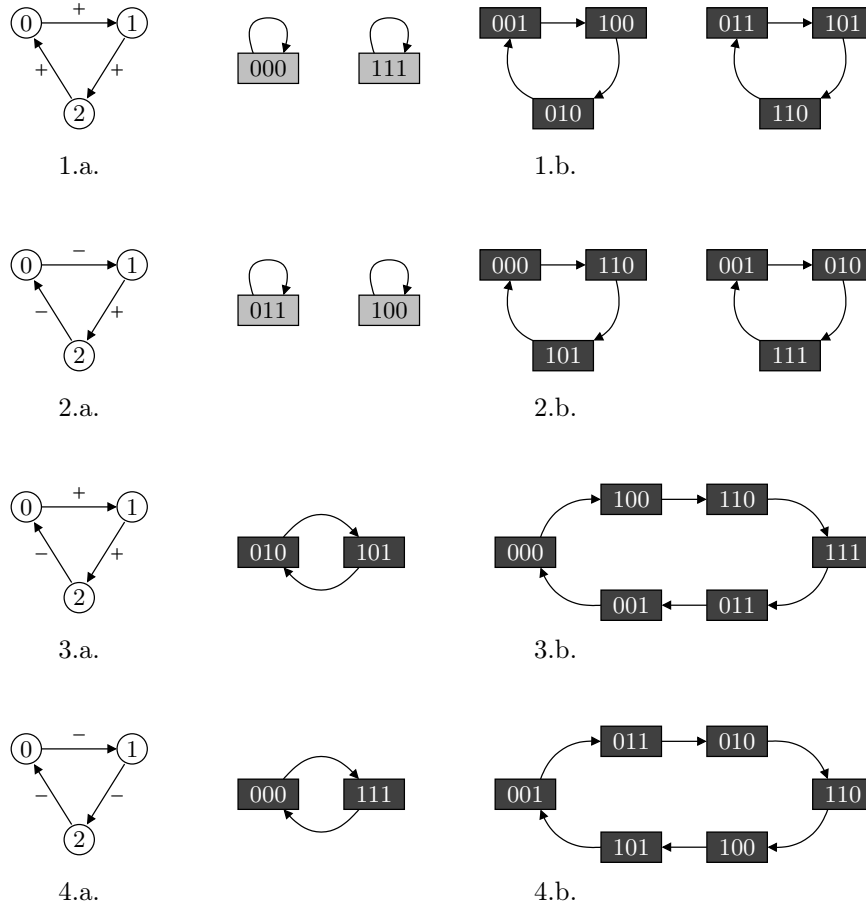


FIGURE 4.6 – Les figures numérotées avec les étiquettes a. représentent les graphes d'interaction de quatre cycles booléens de taille 3. Les deux premiers sont positifs, les deux derniers négatifs. Celles numérotées avec les étiquettes b. correspondent à leurs graphes de transition parallèles respectifs.

Démonstration. Le corollaire 2 donne ω , le corollaire 3 détermine $X(p)$. Le reste est déduit des équations (4.8) à (4.11). Pour le cas des cycles négatifs, il convient de noter que $p|2n = pq$ implique que $\forall d \in \mathbb{N}, (d|p \wedge \neg(d|n)) \iff (d|p \wedge \frac{2n}{d} \text{ est impair}) \iff d' = \frac{p}{d}|p \wedge d' \text{ est impair}$. \square

Ce théorème montre en particulier que le nombre de comportements asymptotiques des cycles, positifs comme négatifs, évolue exponentiellement en fonction de leur taille. Ce résultat est en contradiction avec les résultats théoriques et empiriques que l'on retrouve dans [Kau93, ABLM⁺03, Ele09], qui stipulent que le nombre de comportements asymptotiques des réseaux de régulation biologiques réels est faible (en $\mathcal{O}(\sqrt{n})$ selon Kauffman). Plusieurs raisons peuvent être avancées et pourraient être valides pour expliquer cette différence. Entre autres, si l'on considère les réseaux de régulation réels comme des réseaux aléatoires, les chances qu'ils soient composés de cycles de grande taille sont presque nulles [DBAE⁺09]. Par conséquent, la taille des comportements asymptotiques engendrés par de tels réseaux reste faible au regard de la taille des réseaux. Un autre argument porte sur le mode de mise à jour. Dans cette étude, le mode de mise à jour parallèle joue un rôle important sur la

	Cycles positifs $\mathcal{R} = \mathcal{C}_n^+$	Cycles négatifs $\mathcal{R} = \mathcal{C}_n^-$
Ordre ω	n	$2n$
Nombre de configurations de période p , $p \omega$	$X^+(p) = 2^p$	$X_n^-(p) = -(p n) \cdot 2^{\frac{p}{2}}$
Nombre de configurations de période minimale p , $p \omega$	$\tilde{X}^+(p) = \sum_{d p} \mu\left(\frac{p}{d}\right) \cdot 2^d$ $= \text{OEIS A27375}(p)$	$\tilde{X}_n^-(p) = \sum_{k p \text{ impair}} \mu(k) \cdot 2^{\frac{p}{2k}}$
Nombre de comportements asymptotiques de période p , $p \omega$	$A^+(p) = \frac{\tilde{X}^+(p)}{p}$ $= \text{OEIS A1037}(p)$	$A_n^-(p) = \frac{\tilde{X}_n^-(p)}{p}$ $= \text{OEIS A48}\left(\frac{p}{2}\right)$
Nombre total de comportements asymptotiques	$T^+(n) = \frac{1}{n} \sum_{d n} \phi\left(\frac{n}{d}\right) \cdot 2^d$ $= \text{OEIS A31}(n)$	$T^-(2n) = \frac{1}{2n} \sum_{k 2n \text{ impair}} \phi(k) \cdot 2^{\frac{n}{2k}}$ $= \text{OEIS A16}(n)$

TABLEAU 4.1 – Description combinatoire des comportements asymptotiques des cycles positifs et négatifs, où $-(p|m)$ vaut 0 si p divise m et 1 sinon.

capacité des cycles à posséder un degré de liberté important. Sans entrer dans les détails, en se fondant sur les travaux de Robert [Rob86, Rob95], Goles et Noual ont démontré dans [GN10] que tout cycle d’une taille donnée soumis à un mode de mise à jour bloc-séquentiel peut être transformé en un cycle de plus petite taille soumis à π agissant en aval sur des automates, et ce sans aucune perte d’information concernant les comportements asymptotiques (remarquons alors que l’étude présentée ici est généralisable à tous les modes blocs-séquentiels). Enfin, un dernier argument est celui qui nous paraît le plus intéressant et qui constitue le cœur de la section qui suit. Selon des travaux issus de la physique statistique [Str01, AB02, New03], les réseaux de régulation réels semblent être sujets à des paramètres particuliers de type petit-monde. Ainsi, notamment, leurs graphes d’interaction admettent généralement un fort coefficient d’inter-connectivité locale. Ceci implique notamment que les probabilités d’avoir un nombre significatif de cycles inter-connectés sont grandes.

4.2.2 Cycles inter-connectés tangentiellement

La connaissance du fonctionnement des cycles isolés ne permet pas de tirer des conclusions sur celui des réseaux en toute généralité. Ici, nous abordons la question des capacités comportementales de deux cycles lorsqu’ils s’intersectent tangentiellement (cf. section 4.1.1). Sur ces réseaux particuliers, que nous appelons double-cycles, nous fournissons des résultats de même nature que ceux obtenus sur les cycles isolés et caractérisons ainsi leurs comportements asymptotiques du point de vue combinatoire. Pour ce faire, nous nous focalisons sur les double-cycles canoniques : les double-cycles positifs, mixtes et négatifs, respectivement représentés dans la figure 4.7 (a), (b) et (c). Plus précisément, nous ne nous intéressons ici qu’aux double-cycles canoniques

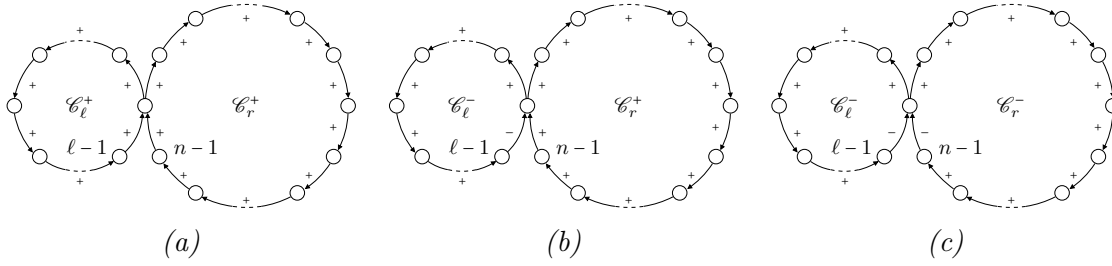


FIGURE 4.7 – Représentation des double-cycles canoniques des trois différents types : (a) un double-cycle positif $\mathcal{D}_{\ell,r}^{+,+}$, (b) un double-cycle mixte $\mathcal{D}_{\ell,r}^{-,+}$ et (c) un double-cycle négatif $\mathcal{D}_{\ell,r}^{-,-}$.

monotones dont la fonction locale de transition de l'automate 0 est telle que $\diamond = \vee$ (cf. (4.3)). Le choix de cette fonction est fait sans perte de généralité dans le cas des double-cycles monotones. En effet, un tel double-cycle $\mathcal{D} = \{f_i\}_{i \in \{0, \dots, n-1\}}$ est bisimulé par le double-cycle $\mathcal{D}' = \{f'_i : x \mapsto \neg f_i(x)\}_{i \in \{0, \dots, n-1\}}$ dont la fonction locale de transition est telle que $\diamond = \wedge$. Par ailleurs, notons que, dans le cas des double-cycles mixtes, nous nous concentrons, là encore sans perte de généralité, sur ceux dont le cycle gauche (resp. droit) est de signe négatif (resp. positif).

Ajoutons aux notations existantes celle qui suit :

$$\forall i \in V, \quad i^{\tilde{Y}} = \begin{cases} 0 & \text{si } i \in V^\ell \\ \ell - 1 & \text{si } i \in V^r \end{cases} \quad \text{et} \quad i^\dagger = i - i^{\tilde{Y}}. \quad (4.13)$$

L'intérêt de cette notation est que considérer i^\dagger plutôt que $i = i^{\tilde{Y}} + i^\dagger$ permet de voir les automates indépendamment du côté gauche ($i = i^\dagger \in V^\ell$) ou droit ($i = (\ell - 1) + i^\dagger \in V^r$) auquel ils appartiennent. L'idée générale des résultats qui suivent repose sur le fait que, là encore, l'état d'un automate à une certaine étape peut être calculé à partir des états d'autres automates à des étapes antérieures. Cependant, la difficulté supplémentaire réside dans l'intersection en l'automate 0 qui fait que l'information apportée par le cycle de gauche entre en collision avec celle apportée par le cycle de droit. Notamment, si, pour toute configuration $x \in \mathbb{B}^n$ et tout automate $i \in V$, $x(-i^\dagger)$ existe (c'est-à-dire que $\exists y \in \mathbb{B}^n, F^{i^\dagger}(y) = x$), alors l'état de i peut s'exprimer en fonction d'un état antérieur de l'automate 0, tel que :

$$x_i = x_i(0) = f[i, 1](x_0(-i^\dagger)) = x_0(-i^\dagger). \quad (4.14)$$

Pour toute configuration x telle que $x(-\max(\ell, r))$ existe, l'état $x_0 = x_0(0)$ peut s'exprimer en fonction de deux de ses précédents états aux étapes $-\ell$ et $-r$ de la manière suivante :

$$\begin{aligned} x_0 &= f_0^\ell(x_{\ell-1}(-1)) \vee f_0^r(x_{n-1}(-1)) \\ &= f[0, 1]^\ell(x_0(-\ell)) \vee f[n-1, 0]^r(x_0(-r)) \\ &= f_0^\ell(x_0(-\ell)) \vee f_0^r(x_{n-1}(x_0(-r))). \end{aligned} \quad (4.15)$$

Remarquons que toutes les configurations récurrentes satisfont (4.14) et (4.15) puisque $x(-t) = x(\omega - t)$. Il en est de même pour toute configuration $x(t) \in \mathbb{B}^n$, pour toutes les étapes $t \geq \max(\ell, r)$.

Le lemme 12 suivant caractérise les périodes des double-cycles.

Lemme 12. *Les périodes p d'un double-cycle $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$ divisent les longueurs des cycles positifs sans diviser celles des cycles négatifs, s'il y en a².*

Démonstration. Pour commencer, il est nécessaire de relier le comportement de l'automate tangent 0 au comportement du reste du double-cycle $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$ car, dès que celui-ci commence à cycler, tous les autres automates font de même. En effet, comme $\forall i \in V, \forall t \geq i^\dagger, x_i(t + k \cdot d) = x_0(t + k \cdot d - i^\dagger) = x_0(t - i^\dagger) = x_i(t)$, on a :

$$\begin{aligned} \exists d \in \mathbb{N}, \forall t \in \mathbb{N}, \forall k \in \mathbb{N}, x_0(t) &= x_0(t + k \cdot d) \\ \implies \forall t \geq \max(\ell, r), \forall k \in \mathbb{N}, x(t) &= x(t + k \cdot d). \end{aligned} \quad (4.16)$$

À présent, considérons une configuration arbitraire $x = x(0) \in \mathbb{B}^n$ de $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$. Elle respecte :

$$x_0(\ell) = f_0^\ell(x_{\ell-1}(\ell-1)) \vee f_0^r(x_{n-1}(\ell-1)) = f_0^\ell(x_0(0)) \vee f_0^r(x_{n-1}(\ell-1)). \quad (4.17)$$

Considérons le cas où $s = +$. Cela implique que $f_0^\ell = \text{id}$. Par conséquent, selon (4.17), on a : $\forall x \in \mathbb{B}^n, x_0 = 1 \implies \forall k \geq 0, x_0(k\ell) = 1$. De plus, si x est une configuration récurrente de période p et que $x_0 = 0 \neq x_0(\ell) = 1$, alors, avec $k = p \geq 1$, cela implique que $0 = x_0 = x_0(\ell \cdot p) = x_0(\ell) = 1$. Cette contradiction démontre que si $s = +$, alors $x_0 = x_0(\ell)$ pour toute configuration récurrente x . D'après (4.16), on déduit que les périodes d'un double-cycle $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$ divisent la longueur de ces sous-cycles positifs et que, si $s = s' = +$, elles divisent PGCD(ℓ, r) ainsi que la longueur $\ell + r$ du cycle positif couvrant.

Considérons maintenant le cas où $s = -$. Cela implique que $f_0^\ell = \text{neg}$. Si x est une configuration récurrente de période $p > 1$, alors $\forall t \in \mathbb{N}, x(t)$ l'est aussi et il existe aussi un $t \in \mathbb{N}$ tel que $x_0(t) = 0$. Pour ce t , d'après (4.17), $x_0(t + \ell) = 1$ est vérifié. Ainsi, la période de $x(t)$, et donc de x ne peut pas diviser ℓ . Par conséquent, les périodes des double-cycles ne divisent pas les longueurs de leurs sous-cycles négatifs. De plus, si $s = - \neq s' = +$, une période $p > 1$ divise r sans diviser ℓ . Dans ce cas, p ne divise pas la longueur $\ell + r$ du cycle négatif couvrant.

Si $s = s' = -$ et que $r \geq \ell$, alors $\forall t \geq r - \ell$, on a :

$$\begin{aligned} x_0(t + \ell + r) &= \neg x_0(t + r) \vee \neg x_0(t + \ell) \\ &= \neg(\neg x_0(t + r - \ell) \vee \neg x_0(t)) \vee \neg(\neg x_0(t) \vee \neg x_0(t - r + \ell)) \\ &= x_0(t) \wedge (x_0(t + r - \ell) \vee x_0(t - r + \ell)). \end{aligned}$$

Ainsi, soit $x_0(t) = 0$, ce qui implique que $x_0(t + \ell + r) = 0$, soit, dans le cas où $x(t)$ est une configuration récurrente, $x_0(t) = 1$ et $x_0(t + \ell + r) = 1$. Par conséquent, si $x(t)$ est récurrente, alors $x_0(t + \ell + r) = x_0(t)$. D'après (4.16), on déduit que les périodes des cycles doublement négatifs divisent $\ell + r$, à savoir la longueur du cycle positif couvrant. \square

Lemme 13. *Les périodes d'un double-cycle $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$ sont soit inférieures ou égales à $\max(\ell, r)$, soit, égales à $\ell + r$, ce qui n'est possible que si $s = s' = -$ ou si $(s = s' = +) \wedge (\ell = r)$.*

2. Il y a nécessairement au moins un cycle positif dans un double-cycle. Étant donné un double-cycle négatif $\mathcal{D}_{\ell,r}^{-,-}$, le cycle couvrant de longueur n est positif.

Démonstration. Si $s = s' = +$ ou si $s \neq s'$, alors le lemme 13 est une conséquence directe du lemme 12. Soit $p > \ell \geq r$ la période d'un double-cycle négatif $\mathcal{D}_{\ell,r}^{-,-}$. D'après le lemme 12, $\exists k \in \mathbb{N}^*$, $2\ell \geq \ell + r = kp > k\ell$. Cela implique que $k = 1$ et que $p = \ell + r$. \square

Corollaire 4. *L'ordre d'un double-cycle n'est jamais plus grand que celui de son plus grand sous-cycle positif et que celui de son plus grand sous-cycle.*

Introduisons maintenant l'ensemble $\mathcal{W}^d(p)$ des colliers de taille $p \geq d$, en relation avec les signes $s, s' \in \{-, +\}$ des sous-cycles d'un double-cycle $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$ et un entier $d \in \mathbb{N}$, tel que :

$$\begin{aligned} \mathcal{W}^d(p) &= \{w \in \mathbb{B}^p \mid \forall u, u' \in \mathbb{B}^{d-1}, \\ &\quad (s, s') \neq (+, +) \implies 0u0 \text{ n'est pas un facteur de } w \text{ et} \quad (4.18) \\ &\quad (s, s') = (-, -) \implies 1u1u'1 \text{ n'est pas un facteur de } w\}. \end{aligned}$$

Le lemme 14 suivant caractérise les configurations récurrentes de période p des double-cycles en utilisant les colliers de longueur p .

Lemme 14. *Soit $x \in \mathbb{B}^n$ une configuration d'un double-cycle $\mathcal{D} = \mathcal{D}_{\ell,p}^{s,s'}$. Pour chaque diviseur p de l'ordre de \mathcal{D} , le collier $w \in \mathbb{B}^p$ tel que $\forall j < p$, $w_j = x_0(p-j)$ satisfait :*

$$x \in \mathcal{X}(p) \iff w \in \mathcal{W}^d(p) \text{ et } \begin{cases} x^\ell = w^q w[0, d-1] \\ x^r = w^{q'} w[0, d'-1] \end{cases},$$

où $\ell = qp + d \equiv d \pmod{p}$ et $r = q'p + d' \equiv d' \pmod{p}$.

La preuve (cf. [Nou12]) repose sur le fait que la fonction globale de transition d'un double-cycle canonique ne fait que décaler les états des automates, excepté potentiellement autour de l'intersection en l'automate 0. Cette remarque mène à l'expression d'une configuration arbitraire x en utilisant les sous-configurations x^ℓ et x^r ainsi qu'un mot $w \in \mathbb{B}^p$, avec $p < n$. Ensuite, la prise en compte de (4.15) et le lemme 12 permettent de préciser les conditions que doivent respecter les configurations de période p . Une fois ces conditions spécifiées, le lemme 14 suit de la relation existant entre ces conditions et la définition de $\mathcal{W}^d(p)$.

Le lemme 15 suivant caractérise les ordres des double-cycles ainsi que leurs configurations de période minimale.

Lemme 15. *L'ordre d'un double-cycle $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$ vaut :*

$$\omega = \begin{cases} \Delta & \text{si } (s, s') = (+, +) \\ r & \text{si } (s, s') = (-, +) \\ \frac{\ell+r}{2} = 2\Delta & \text{si } (s, s') = (-, -) \text{ et } K = 4 \\ \ell + r & \text{si } (s, s') = (-, -) \text{ et } K \neq 4 \end{cases},$$

où $\Delta = \text{PGCD}(\ell, r)$ et $\ell + r = K\Delta$. De plus, tout diviseur p de l'ordre ω est une période minimale de $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$, sauf si $(s, s') = (-, -)$, auquel cas ce n'est pas vrai si $p = 6\Delta_p = 6$ ou si $p = 4\Delta_p$ (où $\Delta_p = \text{PGCD}(\Delta, p)$). Ainsi, l'ordre ω de $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$ est nécessairement atteint excepté si $(s, s') = (-, -)$ et que $\omega = \ell + r = 6$.

La preuve (cf. [Nou12]) consiste à exhiber des mots apériodiques $w \in \mathcal{W}^d(p)$ afin de caractériser les configurations de période minimale p en accord avec le lemme 14 pour chaque type de double-cycle canonique (c'est-à-dire chaque composition de signes de sous-cycles). Illustrons le message de ce lemme sur un exemple simple. Pour ce faire, considérons le double-cycle $\mathcal{D}_{3,3}^{-,-}$. Son ordre est donné par la dernière ligne de l'équation du lemme et vaut $\omega = 3 + 3 = 6$. Cet exemple est choisi car il montre que des double-cycles négatifs existent tels que l'ordre est atteint. En effet, $\mathcal{D}_{3,3}^{-,-}$ admet des configurations récurrentes de période minimale $p = 6 = 2\Delta$ (6 d'entre elles appartiennent à un même comportement asymptotique de période 6) car $\Delta_6 = \Delta = 3 \neq 1$. *Ce qu'il faut retenir ici est donc que, dans les double-cycles, l'ordre est presque toujours atteint.*

Corollaire 5. *Les double-cycles sont liés aux cycles isolés par les relations de simulation suivantes :*

$$\mathcal{C}_{\text{PGCD}(\ell,r)}^+ \blacktriangleright \mathcal{D}_{\ell,r}^{+,+}, \quad \mathcal{C}_r^+ \blacktriangleright \mathcal{D}_{\ell,r}^{-,+}, \quad \mathcal{C}_{\ell+r}^+ \blacktriangleright \mathcal{D}_{\ell,r}^{-,-} \quad \text{et} \quad \mathcal{C}_\ell^s \blacktriangleright \mathcal{D}_{\ell,\ell}^{s,s}.$$

Démonstration. La preuve utilise les notations du lemme 14. Ainsi, $\forall w \in \mathbb{B}^p$, on définit la configuration $x = w^{(n)} \in \mathbb{B}^n$ d'un double-cycle $\mathcal{D}_{\ell,r}^{s,s'}$ telle que :

$$x = w^{(n)} \implies \left((x^\ell = w^q w[0, d-1]) \wedge (x^r = w^{q'} w[0, d'-1]) \right). \quad (4.19)$$

On étend ensuite cette définition aux cycles isolés de manière que, lorsque x est censée être une configuration d'un cycle de taille $n = qp + d \equiv d \pmod{p}$ plutôt que celle d'un double-cycle, elle satisfait $x = w^{(n)} = w^q w[0, d-1] \in \mathbb{B}^n$. De cette manière, avec les lemmes 10 et 14, toutes les configurations $x \in \mathcal{X}(p)$ de période (minimale) p peuvent être écrites $x = w^{(n)}$ pour certains mots (apériodiques) $w \in \mathbb{B}^p$ (appartenant à $\mathcal{W}^d(p)$ dans le cas des double-cycles). Pour deux réseaux \mathcal{R} et \mathcal{R}' de tailles respectives n et n' , on définit alors $\psi_p : x \in \mathbb{B}^n \mapsto x[0, p-1]^{(n')} \in \mathbb{B}^{n'}$. Cette fonction associe à une configuration $w^{(n)} \in \mathbb{B}^n$ de \mathcal{R} une configuration $w^{(n')} \in \mathbb{B}^{n'}$ de \mathcal{R}' pour n'importe quel $w \in \mathbb{B}^p$. Le corollaire 5 peut alors être prouvé de façon analogue au lemme 11 en utilisant ψ_p afin de montrer que $\mathcal{R}' \blacktriangleright \mathcal{R}$. \square

À présent, nous donnons quelques éléments sur les suites de Lucas [Rib96, PW01a] et de Perrin [AS82] qui permettent de compter le nombre de configurations récurrentes.

La suite de Lucas $(L(n))_{n \in \mathbb{N}^*}$ (OEIS A204) est définie par :

$$\begin{cases} L(1) = 1 \\ L(2) = 3 \\ L(n) = L(n-1) + L(n-2), \quad \forall n > 2 \end{cases}, \quad (4.20)$$

et compte le nombre de colliers de taille n sans le facteur 00, c'est-à-dire (cf. (4.18)) :

$$L(n) = |\mathcal{W}^1(n)| \text{ dans le cas où } (s, s') = (-, +). \quad (4.21)$$

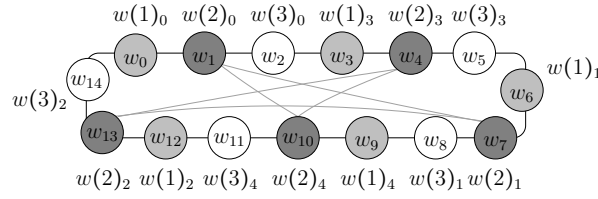


FIGURE 4.8 – Un collier $w \in \mathbb{B}^p$, avec $p = 15$, représenté comme une imbrication de $\Delta_p = \gcd(6, p) = 3$ sous-mots $w(1)$, $w(2)$ et $w(3)$ de taille $\frac{p}{\Delta_p} = 5$. Ces trois sous-mots correspondent respectivement aux sommets gris clair, gris foncé et blancs.

La suite de Perrin $(P(n))_{n \in \mathbb{N}}$ (OEIS A1608) est définie par :

$$\begin{cases} P(0) = 3 \\ P(1) = 0 \\ P(2) = 2 \\ P(n) = P(n-2) + P(n-3), \quad \forall n > 2 \end{cases}, \quad (4.22)$$

et compte le nombre de colliers de taille n sans les facteurs 00 et 111 [Nou12], c'est-à-dire (cf. (4.18)) :

$$P(n) = |\mathcal{W}^1(n)| \text{ dans le cas où } (s, s') = (-, -). \quad (4.23)$$

Lemme 16. Pour tout diviseur p de l'ordre ω d'un double-cycle $\mathcal{D} = \mathcal{D}_{\ell, r}^{s, s'}$, le nombre de configurations de période p de \mathcal{D} est :

$$|\mathcal{X}_\omega(p)| = \begin{cases} X^{+,+}(p) = 2^p \\ X_{\ell}^{-,+}(p) = L\left(\frac{p}{\Delta_p}\right)^{\Delta_p} \\ X_{\Delta}^{-,-}(p) = P\left(\frac{p}{\Delta_p}\right)^{\Delta_p} \end{cases},$$

où $\Delta = \text{PGCD}(\ell, r)$ et $\Delta_p = \text{PGCD}(p, \ell) = \text{PGCD}(p, \Delta)$. En particulier, \mathcal{D} admet autant de points fixes qu'il a de sous-cycles positifs.

Démonstration. Par le lemme 14, on sait que le nombre de configurations de période p est égal à $|\mathcal{W}^d(p)|$. Commençons par montrer le dernier énoncé du lemme. Le nombre de points fixes est donc donné par $|\mathcal{W}^d(1)|$. Si $(s, s') = (+, +)$, alors, $\mathcal{W}^d(p) = \mathbb{B}^p$ et $\mathcal{W}^d(1) = \{0^{(n)}, 1^{(n)}\}$. Dans le cas d'un double-cycle mixte, tel que $(s, s') = (-, +)$, alors $\mathcal{W}^d(1) = \{1^{(n)}\}$. Enfin, dans le cas où $(s, s') = (-, -)$ alors $\mathcal{W}^d(1) = \emptyset$. Donc un double-cycle admet autant de points fixes qu'il a de sous-cycles positifs.

Considérons maintenant que $p > 1$. Tout collier $w \in \mathbb{B}^p$ peut être écrit comme une imbrication d'un certain nombre a de sous-mots $w(1), w(2), \dots, w(a)$ de taille $m = \frac{p}{a}$ tels que $\forall j \leq a$, $w(j)_0 = w_j$ et $\forall i < m$, $w(j)_i = w_{i'+d}$ si $w(j)_{i-1} = w_{i'}$ (cf. Figure 4.8). Par conséquent, $m \times d = k \times p$ est valide pour un certain entier minimal k , c'est-à-dire $m \times d = \text{PPCM}(d, p) = \frac{dp}{\text{PGCD}(d, p)}$. Ainsi, tout collier $w \in \mathbb{B}^p$ peut être écrit comme une imbrication de $a = \Delta_p$ sous-mots de longueur $m = \frac{p}{\Delta_p}$.

Si $w \in \mathcal{W}^d(p)$, alors chacun des sous-mots $w(j)$, avec $j \leq \Delta_p$, appartient à $\mathcal{W}^1(m)$. Ainsi, si $(s, s') = (-, +)$, par la suite de Lucas (cf. (4.21)), on obtient $|\mathcal{W}^1(m)| = L(m)$ et donc $|\mathcal{W}^d(p)| = |\mathcal{W}^1(m)|^{\Delta_p}$. De même, si $(s, s') = (-, -)$, par la suite de Perrin (cf. (4.23)), on a $|\mathcal{W}^1(m)| = P(m)$ et donc $|\mathcal{W}^d(p)| = |\mathcal{W}^1(m)|^{\Delta_p}$. \square

	Double-cycles positifs $\mathcal{R} = \mathcal{D}_{\ell,r}^{+,+}$	Double-cycles mixtes $\mathcal{R} = \mathcal{D}_{\ell,r}^{-,+}$	Double-cycles négatifs $\mathcal{R} = \mathcal{D}_{\ell,r}^{-,-}$
Ordre ω	Δ	r	$\begin{cases} \frac{\ell+r}{2} & \text{si } \frac{\ell+r}{\Delta} = 4 \\ \ell+r & \text{sinon} \end{cases}$
Nombre de configurations de période p , $p \omega$	$X^+(p)$	$X_{\ell}^{-,+}(p) = -(p \ell) \cdot L(\frac{p}{\Delta_p})^{\Delta_p}$	$X_{\Delta}^{-,-}(p) = -(p \Delta) \cdot P(\frac{p}{\Delta_p})^{\Delta_p}$
Nombre de configurations de période minimale p , $p \omega$	$\tilde{X}^+(p)$	$\tilde{X}_{\ell}^{-,+}(p) = \sum_{\substack{d p \\ -(d \ell)}} \mu\left(\frac{p}{d}\right) \cdot L\left(\frac{d}{\Delta_d}\right)^{\Delta_d}$	$\tilde{X}_{\Delta}^{-,-}(p) = \sum_{\substack{d p \\ -(d \Delta)}} \mu\left(\frac{p}{d}\right) \cdot P\left(\frac{d}{\Delta_d}\right)^{\Delta_d}$
Nombre de comportements asymptotiques de période p , $p \omega$	$A^+(p)$	$A_{\ell}^{-,+}(p) = \frac{\tilde{X}_{\ell}^{-,+}(p)}{p}$	$A_{\Delta}^{-,-}(p) = \frac{\tilde{X}_{\Delta}^{-,-}(p)}{p}$
Nombre total de comportements asymptotiques	$T^+(\Delta)$	$T_{\ell}^{-,+}(r) = \frac{1}{r} \sum_{\substack{d r \\ -(d \ell)}} \phi\left(\frac{r}{d}\right) \cdot L\left(\frac{d}{\Delta_d}\right)^{\Delta_d}$	$T_{\Delta}^{-,-}(n) = \frac{1}{n} \sum_{\substack{d n \\ -(d \Delta)}} \phi\left(\frac{n}{d}\right) \cdot P\left(\frac{d}{\Delta_d}\right)^{\Delta_d}$

TABLEAU 4.2 – Description combinatoire des comportements asymptotiques des double-cycles positifs, mixtes et négatifs, où $-(p|m)$ vaut 0 si p divise m et 1 sinon.

On déduit de l'ensemble de ces résultats le théorème 6, qui donne la caractérisation combinatoire des double-cycles soumis au mode de mise à jour parallèle.

Théorème 6. *L'ordre ω , les nombres $X(p)$ et $\tilde{X}(p)$ des configurations de période (minimale) p , où $X(\omega)$ représente le nombre total de configurations récurrentes, ainsi que le nombre $A(p)$ de comportements asymptotiques de période p et le nombre T total de comportements asymptotiques des double-cycles positifs, mixtes et négatifs sont donnés dans le tableau 4.2.*

4.3 Comparaison et autres intersections

4.3.1 Comparaison et bornes

Maintenant que la caractérisation combinatoire des comportements asymptotiques des cycles et double-cycles est connue, afin d'acquérir une compréhension plus fine des comportements de réseaux arbitraires qui les contiennent, il convient de comparer les comportements asymptotiques de ces motifs simples d'interaction. Une première étape de comparaison se trouve dans le lemme 11 et le corollaire 5, qui nous donne des précisions sur la manière dont les cycles et double-cycles peuvent se simuler. Par ailleurs, les dernières remarques de la fin de la section 4.2.1 mettent en évidence la nature exponentielle du degré de liberté des cycles, qui n'est pas en accord avec les études précédemment réalisées [Kau93, ABLM⁺03, Ele09]. Un argument

		POSITIF																		
$\ell \backslash r$		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	$T_{\ell}^{-}(2\ell)$
NÉGATIF	1	1	2	2	3	3	5	5	8	10	15	19	31	41	64	94	143	211	329	1
	2		1	2	3	3	4	5	8	10	14	19	31	41	63	94	143	211	328	1
	3			1	3	3	6	5	8	8	15	19	33	41	64	91	143	211	332	2
	4				1	3	4	5	11	10	14	19	24	41	63	94	156	211	328	2
	5					1	5	5	8	10	26	19	31	41	64	70	143	211	329	4
	6						1	5	8	8	14	19	63	41	63	91	143	211	232	6
	7							1	8	10	15	19	31	41	158	94	143	211	329	10
	8								1	10	14	19	24	41	63	94	411	211	328	16
	9									1	15	19	33	41	64	91	143	211	1098	30
	10										1	19	31	41	63	70	143	211	328	52
	11											1	31	41	64	94	143	211	329	94
	12												1	41	63	91	156	211	232	172
	13													1	64	94	143	211	329	316
	14														1	94	143	211	328	586
	15															1	143	211	332	1096
	16																1	211	328	2048
	17																	1	329	3856
	18																			1
$T^{+}(r)$		2	3	4	6	8	14	20	36	60	108	188	352	632	1182	2192	4116	7712	14602	

TABLEAU 4.3 – Nombre total de comportements asymptotiques $T^{-,+}$ d'un double-cycle mixte $\mathcal{D}^{-,+}$ dans la case (ℓ, r) si $\ell \leq r$. Sinon, si $\ell > r$, alors $T^{-,+} = T_{\Delta, r}^{-,+}$ (cf. section 4.2.2), où $\Delta = \text{PGCD}(\ell, r)$). La dernière colonne et la dernière ligne rappellent respectivement le nombre total de comportements périodiques des cycles isolés \mathcal{C}_{ℓ}^{-} et \mathcal{C}_r^{+} .

d'explication de ces différences que nous mettons en avant ici est que les intersections de cycles participent fortement à la diminution des comportements asymptotiques possibles des réseaux. Sur la base de cette idée, cette section vise à comparer les degrés de liberté des cycles à ceux des double-cycles. Plus précisément, cela revient à comparer $T^{+}(n)$ et $T_n^{-}(2n)$ aux quantités $T^{+}(\Delta)$, $T_{\ell}^{-,+}(r)$ et $T_{\Delta}^{-,-}(\ell + r)$.

Considérons un réseau \mathcal{R} d'ordre ω , tel que $\mathcal{R} = \mathcal{C}_n^s$ ou $\mathcal{R} = \mathcal{D}_{\ell, r}^{s, s'}$. Soit p un diviseur de ω . Notons également $Q \in \{X, \tilde{X}, A, T\}$ l'une des quatre quantités définies dans les équations 4.8 à 4.11. Le corollaire 5 permet d'écrire :

$$Q_{\ell, r}^{+,+}(p) = Q^{+}(p), \quad X_{\ell, r}^{-,+}(p) \leq X^{+}(p), \quad X_{\ell, r}^{-,-}(p) \leq X^{+}(p) \quad \text{et} \quad Q_{\ell, \ell}^{s, s}(p) = Q_{\ell}^s(p)$$

Toutefois, le nombre de configurations récurrentes d'un double-cycle, $X_{\ell, r}^{s, s'}(p)$ peut être borné plus finement en fonction de X^{+} et X_n^{-} , les nombres de configurations récurrentes respectifs des cycles isolés positifs et négatifs (cf. corollaire 3). C'est ce que montre le lemme 17, en se fondant sur les résultats précédents ainsi que sur le lien de la suite de Lucas avec le *nombre d'or* [Rib96], noté $\varrho = (1 + \sqrt{5})/2$ (racine de $x^2 - x - 1 = 0$) et celui de la suite de Perrin avec le *nombre plastique* [VdL60], noté $\xi = \sqrt[3]{\frac{1}{2} + \frac{1}{6}\sqrt{\frac{23}{3}}} + \sqrt[3]{\frac{1}{2} - \frac{1}{6}\sqrt{\frac{23}{3}}}$ (racine de $x^3 - x - 1 = 0$).

Le lemme 17 donne des bornes des nombres de configurations récurrentes des double-cycles mixtes et négatifs. Le cas des double-cycles positifs n'est pas traité ici car il se rapporte directement aux cycles positifs.

NÉGATIF

$\ell \backslash r$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	$T_{\ell}^{-}(2\ell)$
1	1																1
2	1	1															1
3	1	1	2														2
4	1	2	1	2													2
5	2	1	2	2	4												4
6	1	1	3	3	2	6											6
7	2	2	3	2	4	3	10										10
8	2	3	2	8	3	4	6	16									16
9	3	2	2	3	5	9	7	7	30								30
10	2	4	3	4	17	7	7	10	11	52							52
11	4	3	5	6	7	7	11	11	16	19	94						94
12	3	4	9	2	7	42	11	33	17	23	28	172					172
13	5	6	7	7	11	11	16	19	24	28	39	46	316				316
14	6	7	7	10	11	17	105	23	28	38	46	60	75	586			586
15	7	7	10	11	4	17	24	28	44	125	60	66	97				1096
16	7	10	11	33	19	23	28	46	60	75	88						2048
17	11	11	16	19	24	28	39	46	60	75	97						3856
18	11	17	17	23	28	6	46	60	729	96							7286
19	16	19	24	28	39	46	60	75	97								13798
20	19	23	28	32	125	60	75	88									26216
21	24	28	44	46	60	66	10										49940
22	28	38	46	60	75	96											95326
23	39	46	60	75	97												182362
24	46	60	66	88													349536
25	60	75	97														671092
26	75	96															1290556
27	97																2485534

$\omega = \ell + r$ premier
 ω pair
 ω impair

$\ell = r$
 $\Delta = \frac{\omega}{2}$

$\ell = \frac{3}{2}r$
 $\Delta = \frac{\omega}{5}$

$\ell = 2r$
 $\Delta = \frac{\omega}{3}$

$\ell = 4r$
 $\Delta = \frac{\omega}{5}$

TABLEAU 4.4 – Nombre total de comportements asymptotiques $T^{-,-}$ des double-cycles négatifs $\mathcal{D}^{-,-}$. La dernière colonne rappelle le nombre total de comportements asymptotiques des cycles négatifs \mathcal{C}_{ℓ}^{-} .

Lemme 17. *Pour tout diviseur $p = K_p \Delta_p$ ($\Delta_p = \text{PGCD}(\ell, r, p)$) de l'ordre d'un double-cycle $\mathcal{D}_{\ell, r}^{s, s'}$, le nombre de configurations de période p est borné par :*

$$\begin{aligned}
 \varrho^p &\sim X_{\ell, r}^{-,+}(p) \leq \sqrt{3^p} \\
 \xi^p &\sim X_{\ell, r}^{-,-}(p) \leq \begin{cases} 3^{\frac{p}{3}} & \text{si } K_p = 3 \\ \sqrt{2^p} & \text{sinon} \end{cases}
 \end{aligned}$$

Laissons de côté quelques rares exceptions pour lesquelles l'ordre n'est pas atteint (cf. lemme 15) et concentrons-nous sur les double-cycles pour lesquels l'ordre est atteint vaut $\omega = r$ si $(s, s') = (-, +)$ et $\omega = \ell + r$ if $(s, s') = (-, -)$. Grâce au lemme 17 et à sa démonstration [Nou12], il est à présent possible de donner des explications informelles quant aux résultats présentés dans les tableaux 4.3 et 4.4, en étendant les expressions concernant X à T (cf. théorème 7).

En ce qui concerne les double-cycles mixtes, on peut montrer que si p est impair, alors $X^{-,+}(p)$ est maximal quand Δ_p est minimal (c'est-à-dire quand $\Delta_p = 1$). À l'inverse, si p est pair, $X^{-,+}(p)$ est maximal quand Δ_p l'est aussi (c'est-à-dire quand $\Delta_p = \frac{p}{2}$). Lorsque la période est égale à l'ordre, cela confirme les résultats du tableau 4.3. Dans le cas des double-cycles négatifs, en considérant que $\ell \geq r$, le lemme précédent suggère que $X^{-,-}(\omega)$ est maximal lorsque l'ordre est maximal mais aussi que $X^{-,-}(\omega)$ est encore supérieur quand $K_{\omega} = K = 3$.

Cela nous amène au théorème 7 suivant qui met en avant que la grande majorité des configurations récurrentes des double-cycles ont $p = \omega$ pour période minimale, de manière que $T(\omega) = \Theta(X(\omega)/\omega)$. Soit $T(\omega)$ le nombre total de comportements asymptotiques d'un réseau \mathcal{R} qui est soit un cycle, soit un double-cycle, d'ordre ω . Les théorèmes 5 et 6, avec le lemme 17, impliquent que, avec $K = \frac{\ell+r}{\text{PGCD}(\ell,r)}$:

$$T(\omega) \leq \frac{(\phi \star Y)(\omega)}{\omega}, \quad (4.24)$$

où :

$$\forall p \in \mathbb{N}, Y(p) = a^p, \quad a = \begin{cases} 2 & \text{si } \mathcal{R} = \mathcal{C}_n^+ \text{ ou } \mathcal{R} = \mathcal{D}_{\ell,r}^{+,+} \\ \sqrt{3} & \text{si } \mathcal{R} = \mathcal{D}_{\ell,r}^{-,+} \\ \sqrt{2} & \text{si } \mathcal{R} = \mathcal{C}_n^- \text{ ou } (\mathcal{D}_{\ell,r}^{-,-} \wedge \neg(3|K)) \\ \sqrt[3]{3} & \text{si } \mathcal{R} = (\mathcal{D}_{\ell,r}^{-,-} \wedge (3|K)) \end{cases}.$$

De plus, notons que T est forcément plus grand que si toutes les configurations récurrentes avaient la plus grande période minimale possible, c'est-à-dire l'ordre ω . À l'inverse, T est forcément plus petit que si toutes les configurations récurrentes avaient la plus petite période minimale possible, c'est-à-dire si elles étaient toutes des points fixes. Par conséquent, on a :

$$\frac{X(\omega)}{\omega} \leq T(\omega) \leq X(\omega).$$

Pour les cycles isolés, une borne supérieure plus fine peut être trouvée car il existe une fonction injective des colliers apériodiques de longueur ω à des colliers apériodiques de longueur $p < \omega$ of ω [Rio62]. L'idée du théorème suivant (cf. [Nou12] pour sa démonstration) est de généraliser cela aux double-cycles, en trouvant une fonction injective $\psi : \mathbb{B}^p \rightarrow \mathbb{B}^\omega$ associant des mots apériodiques de $\mathcal{W}(\omega)$ (caractérisant des configurations de période minimale ω) aux mots apériodiques de $\mathcal{W}(p)$ (caractérisant les configurations de période minimale p , cf. lemme 14).

Théorème 7. *Soit \mathcal{R} un réseau d'ordre ω . Si \mathcal{R} est un cycle ou un double-cycle tel que \mathcal{R} n'est ni $\mathcal{D}_{5,1}^{-,-}$ ni $\mathcal{D}_{1,5}^{-,-}$, alors son nombre total de comportements asymptotiques $T(\omega)$ est borné par son nombre total de configurations récurrentes $X(\omega)$ tel que :*

$$\frac{X(\omega)}{\omega} \leq T(\omega) \leq 2 \cdot \frac{X(\omega)}{\omega},$$

ce qui signifie que la valeur des périodes des comportements asymptotiques de \mathcal{R} est très grande :

$$\sum_{p|\omega} p \cdot \frac{A(p)}{T(\omega)} = \frac{X(\omega)}{T(\omega)} \geq \frac{\omega}{2}.$$

Si $\mathcal{R} \in \{\mathcal{D}_{5,1}^{-,-}, \mathcal{D}_{1,5}^{-,-}\}$, alors $\omega = 6$, $X(6) = 5$ et $T(6) = 2$.

Par conséquent, la grande majorité des configurations récurrentes ont la plus grande période minimale possible. Cela est peut-être en lien avec l'instabilité des automates dans ces configurations. En effet, les comportements asymptotiques de très grande taille sont composés de configurations récurrentes avec un très faible nombre d'automates pouvant changer en même temps et sont tels que les instabilités

sont lentes à couvrir une période. Enfin, on déduit de ce théorème et des résultats précédents des comparaisons plus fines entre le nombre total des comportements périodiques des cycles positifs et des quatre autres types de cycles et double-cycles, qui sont résumées dans le corollaire 6.

Corollaire 6. *Soit \mathcal{R} un réseau et $T_\omega^+ = T_\omega^+(\omega)$ le nombre total de comportements asymptotiques de \mathcal{C}_ω^+ . Alors :*

$$\left\{ \begin{array}{ll} T_\omega^-(2\omega) \leq \frac{1}{2} T_\omega^+ & \text{si } \mathcal{R} = \mathcal{C}_\omega^- \\ T_{\ell,r}^{+,+}(\omega) = T_\omega^+ & \text{si } \mathcal{R} = \mathcal{D}_{\ell,r}^{+,+}, \text{ tel que } \Delta = \omega \\ T_{\ell,r}^{-,+}(\omega) \leq 2 \left(\frac{\sqrt{3}}{2}\right)^\omega T_\omega^+ & \text{si } \mathcal{R} = \mathcal{D}_{\ell,\omega}^{-,+} \\ T_{\ell,r}^{,-}(\omega) \leq 2 \left(\frac{3\sqrt{3}}{2}\right)^\omega T_\omega^+ & \text{si } \mathcal{R} = \mathcal{D}_{\ell,r}^{,-}, \text{ tel que } \ell + r = \omega \wedge K = 3 \\ T_{\ell,r}^{,-}(\omega) \leq 2 \left(\frac{\sqrt{2}}{2}\right)^\omega T_\omega^+ & \text{si } \mathcal{R} = \mathcal{D}_{\ell,r}^{,-} \text{ tel que } \ell + r = \omega \vee K \neq 3 \end{array} \right. ,$$

où $\Delta = \text{PGCD}(\ell, r)$ and $\ell + r = K\Delta$.

4.3.2 Intersections plus complexes

Avant de refermer ce chapitre en en discutant les principales perspectives, nous considérons brièvement le cas des intersections de cycles plus complexes pour lesquelles les bornes obtenues dans la section précédente restent valides. Ceci mène à la validation de l'argument disant que les intersections de cycles permettent de réduire de façon conséquente les degré de liberté des cycles isolés. En ce sens, ces intersections, dont on retrouve de nombreux exemples dans les réseaux de régulation biologiques réels (cf. [DEN⁺11] pour des exemples dans le cadre des réseaux immunitaires) participent au fonctionnement « raisonnable » des réseaux.

Voyons donc de nouvelles manières dont deux cycles peuvent s'intersecter. Plus précisément, permettons à deux cycles de « communiquer » sans pour autant que l'information se rejoigne et coïncide en un seul automate. Soit $\mathcal{R}_1 = \{f_i\}$ le réseau dont le graphe d'interaction $G_1 = (V_1, A_1)$ est donné en haut à gauche de la figure 4.9. Admettons que l'opérateur \diamond de la fonction f_a appartienne à $\{\vee, \wedge\}$, comme c'est le cas des double-cycles que nous avons étudiés. De la même façon, soit $\mathcal{R}_2 = \{g_i\}$ le réseau associé au graphe d'interaction $G_2 = (V_2, A_2)$ donné en haut à droite de la figure 4.9. Ici, l'automate a est également sujet à l'opérateur $\diamond_a \in \{\vee, \wedge\}$, tout comme c'est le cas de l'automate b , dont la fonction locale de transition est alors définie comme $g_b : (x_{c_\ell}, x_{c_r}) \in \mathbb{B}^2 \mapsto g_b^\ell(x_{c_\ell}) \diamond g_b^r(x_{c_r})$, $\diamond \in \{\vee, \wedge\}$.

Considérons à présent les réseaux \mathcal{R}'_1 et \mathcal{R}'_2 dont les architectures $G'_1 = (V'_1, A'_1)$ et $G'_2 = (V'_2, A'_2)$ sont respectivement données au bas de la figure 4.9. Ces deux réseaux sont tels que chacun de leurs chemins signés représente un chemin signé du réseau initial correspondant, \mathcal{R}_1 ou \mathcal{R}_2 selon le cas. Ces deux réseaux sont définis de manière analogue, à savoir :

$$\forall i \in V'_k, k \in \{1, 2\}, \left\{ \begin{array}{ll} f'_i = f_i \text{ et } g'_i = g_i & \text{si } i \neq b \\ f'_{b_\ell} = f'_{b_r} = f_b & \text{dans le cas de } \mathcal{R}'_1 \\ g'_{b_\ell} = g'_b \text{ et } g'_{b_r} = g'_b & \text{dans le cas de } \mathcal{R}'_2 \end{array} \right. .$$

Définissons la fonction ψ_f (resp. ψ_g) qui associe à chaque configuration de \mathcal{R}_1 (resp. de \mathcal{R}_2) une configuration de \mathcal{R}'_1 (resp. de \mathcal{R}'_2) de manière que, $\forall x, \forall i \neq$

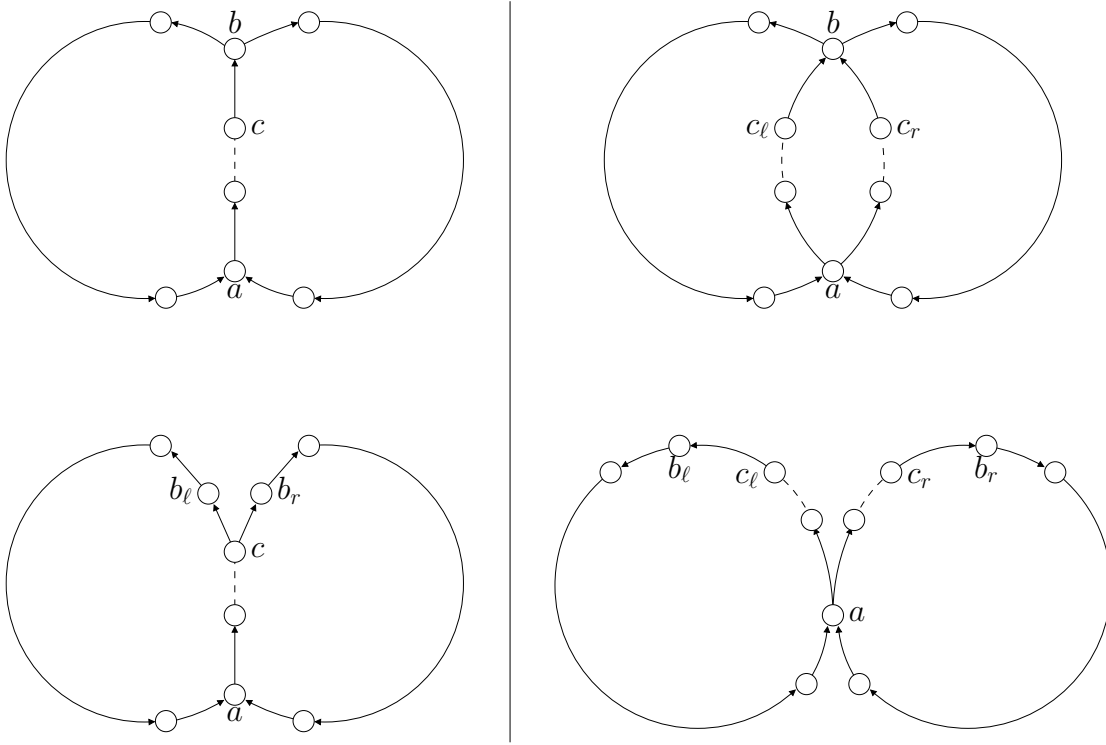


FIGURE 4.9 – (haut) Architectures des réseaux \mathcal{R}_1 , à gauche, et \mathcal{R}_2 , à droite ; (bas) architectures des réseaux \mathcal{R}'_1 , à gauche, et \mathcal{R}'_2 , à droite.

$b_\ell, b_r, \psi_f(x)_i = x_i$ (resp. $\psi_g(x)_i = x_i$) et $\psi_f(x)_{b_\ell} = \psi_f(x)_{b_r} = x_b$ (resp. $\psi_g(x)_{b_\ell} = \psi_g(x)_{b_r} = x_b$). Il est alors aisé de voir que $F'(\psi(x)) = \psi(F(x))$ (resp. $G'(\psi(x)) = \psi(G(x))$). Par conséquent, le réseau \mathcal{R}'_1 simule \mathcal{R}_1 ($\mathcal{R}'_1 \blacktriangleright \mathcal{R}_1$). De même, $\mathcal{R}'_2 \blacktriangleright \mathcal{R}_2$. Ceci vient du fait que $\forall x, \psi_{i \in \{f, g\}}(x)_{b_\ell} = \psi_{i \in \{f, g\}}(x)_{b_r}$. Avec une récurrence sur la longueur du chemin de a à b , on obtient :

$$\exists \mathcal{D}_1, \mathcal{D}_2, \mathcal{D}_1 \blacktriangleright \mathcal{R}'_1 \blacktriangleright \mathcal{R}_1 \text{ et } \mathcal{D}_2 = \mathcal{R}'_2 \blacktriangleright \mathcal{R}_2. \quad (4.25)$$

Comme $\psi(\mathcal{X}_{\mathcal{R}_k}(p)) \subseteq \mathcal{X}_{\mathcal{R}'_k}(p)$, $k \in \{1, 2\}$, les bornes supérieures données dans la théorie 7 restent valides pour ces autres types d'intersection de cycles assez simples. Plus précisément, des cycles qui s'intersectent sur une plus large partie de leurs graphes d'interaction ont moins de comportements asymptotiques que les cycles et double-cycles. Ceci mérite évidemment une étude plus fine mais donne déjà une intuition sur les effets des intersections sur les degrés de liberté d'un réseau arbitraire. Pour aller plus loin, une récurrence sur le nombre et la taille des « chemins d'intersection » permet d'étendre ce résultat informel à des réseaux plus généraux tels que celui présenté dans la figure 4.10.

4.4 Discussion

Dans l'optique de mieux comprendre comment fonctionnent les réseaux d'automates booléens, et par conséquent les réseaux d'interaction qu'ils permettent de modéliser, ce chapitre s'est focalisé sur la combinatoire des cycles.

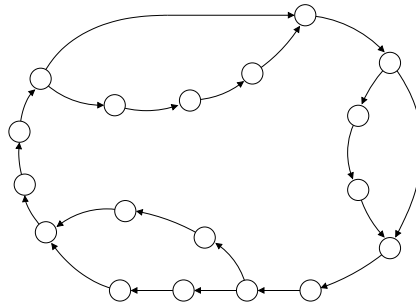


FIGURE 4.10 – Réseau admettant des intersections de cycles plus générales.

Bien sûr, du point de vue des réseaux justement vus comme modèles de systèmes réels, l'hypothèse du mode de mise à jour parallèle qui a été imposée peut sembler être une restriction trop grande. Toutefois, la simplicité qui lui est inhérente permet de mener à bien des études non triviales qu'il serait difficile de développer dans un cadre général. Par ailleurs, le fait qu'il transforme, à chaque étape, l'énergie potentielle (c'est-à-dire la capacité des automates à changer d'état) en énergie cinétique (c'est-à-dire l'effectivité des changements d'état) permet de se libérer de la question des mises à jour elles-mêmes pour s'intéresser de plus près aux architectures des réseaux et à ce qu'elles induisent sur leur comportement. C'est notamment ce qui a été fait dans ce chapitre et qui nous a permis de montrer des propriétés qui tiennent plus de la forme des graphes d'interaction que de la manière dont les éléments de ces graphes sont « ordonnancés » dans le temps. En effet, si l'on considère le cas des double-cycles, et plus généralement des intersections de cycles, leur forme elle-même est à l'origine du fait qu'ils fonctionnent ensemble et mettent en commun, au niveau de certains de leurs automates, l'information qui est calculée *a priori* indépendamment dans chacun d'eux (tout du moins au démarrage de leur exécution). Par ailleurs, rappelons que les travaux de [Rob86, Rob95] mettent en évidence que les réseaux soumis à un mode de mise à jour bloc-séquentiel arbitraire peuvent être transformés sans perte d'information en réseaux, en général plus simples, dont les automates agissent en parallèle. En particulier, dans le cas des cycles, il a été montré que, suite à une telle transformation, le comportement du réseau résultat est lui-même entièrement décidé par un cycle plus petit. Pour ces raisons, le mode parallèle s'avère ne pas être une si grande restriction, du vue théorique en tout cas.

Revenons maintenant à ce qui est central dans ce chapitre. Il s'est attaché à montrer que les interactions entre cycles, au travers d'intersections tangentes, réduit de manière significative leur capacité à se comporter différemment asymptotiquement. Cette réduction des degrés de liberté des cycles à proprement parler est même drastique car elle est de facteur exponentiel. L'idée générale qui ressort ici se trouve évoquée succinctement dans la section précédente et met en avant que, dans les réseaux en général, plus on force les cycles à interagir les uns avec les autres, plus la diminution des degrés de liberté du réseau est forte. Cette vision nouvelle s'oppose à celle des travaux qui s'attachent à compter les comportements asymptotiques en multipliant ceux des cycles qu'ils contiennent [ADG04b]. Pour aller plus loin, les relations qui ont été établies entre les cycles isolés et les double-cycles laissent penser que les comportements de réseaux admettant des intersections de cycles dans leur graphe d'interaction peuvent être simulés par des réseaux composés de moins de cycles. Plus

simplement, on peut raisonnablement retenir l'idée qu'un réseau arbitraire peut être simulé par un réseau plus simple, qui aurait par conséquent des degrés de liberté plus grands.

Cette idée mène naturellement à celle d'une hiérarchie de réseaux, dont les niveaux regrouperaient les réseaux d'architectures comparables, dans le sens où leurs graphes d'interactions seraient des compositions similaires de sous-structures cycliques de même taille ayant des degrés de complexité d'émergence analogues. Ainsi, en référence aux relations de simulation précédemment introduites, plus on monterait dans la hiérarchie, plus les réseaux seraient aptes à en simuler d'autres, qui seraient alors en dessous dans la hiérarchie. Cette vision pourrait permettre, en termes de modélisation, de s'abstraire sous certaines conditions qui restent à préciser de certains détails des réseaux à étudier en remplaçant, dans leurs architectures, des parties par d'autres situées en amont dans la hiérarchie, qui seraient donc capables de les simuler. Du point de vue de la biologie, en particulier de la génétique, comme cela a été évoqué dans [DEN⁺11], cette hiérarchie pourrait être liée à la phylogénie des réseaux, c'est-à-dire la manière dont les réseaux de régulation génétique ont évolué au cours du temps pour satisfaire des contraintes auxquelles les organismes étaient soumis. Dans ce cadre, la formation d'intersections de cycles pourrait venir de la nécessité des réseaux à se spécialiser (c'est-à-dire réduire leurs degrés de liberté) pour répondre à des contraintes spécifiques, venant de l'environnement par exemple.

Pour poursuivre dans la direction d'une compréhension plus fine des capacités comportementales des réseaux, nous allons nous focaliser, dans le chapitre suivant, sur la robustesse structurelle des réseaux. En partant de l'idée que, du point de vue biologique, le parallélisme est certainement trop « grossier » (il donne généralement aux réseaux une capacité trop grande à agir différemment), nous allons donner des précisions sur ce qu'entraînent les variations de synchronisme. Cette étude autour de la robustesse structurelle des réseaux nous mènera également à nous poser la question de l'influence de la non-monotonie dans les réseaux.

Chapitre 5

Robustesse structurelle des réseaux et rôle de la non-monotonie

Le contenu de ce chapitre repose en grande partie sur les travaux présentés dans [DGM⁺10, NRS12a, NRS12b, Nou12].

Les comportements transitoires et asymptotiques d'un réseau dépendent très souvent fortement du mode de mise à jour qu'on lui affecte. En effet, bien que les configurations stables soient conservées d'un mode à l'autre [Rob86, Rob95], l'existence et la nature des oscillations stables sont soumises à la manière dont les automates exécutent leur fonction locale de transition. Par essence, donc, ces oscillations stables dépendent de la relation globale de transition (qui est une fonction dans le cas des systèmes dynamiques) du réseau. D'un point de vue théorique, les études visant à comprendre et comparer l'influence des modes de mise à jour sur le comportement des réseaux présentent de l'intérêt. C'est par ailleurs ce qui ressort de la littérature, qui recense depuis environ dix ans de nombreux travaux soulignant le fort impact de ces modes [Ele04, GS08, AGMS09, Ele09, GN10, AFMN11]. Cette question du rôle des modes de mise à jour est en réalité d'autant plus pertinente que l'on considère les réseaux comme modèles de la régulation biologique. En effet, quelle que soit la nature de la régulation en question, il n'existe à ce jour aucun résultat précisant comment les changements d'état des entités sont organisés au niveau biologique. Ainsi, outre le fait que le mode de mise à jour parallèle semble être éloigné de la réalité, pour la simple raison que la probabilité qu'une « horloge » fasse que tout se déroule de manière parfaitement synchrone semble nulle, aucun argument fondé ne permet définitivement d'adopter un mode, voire une famille de modes, pour son (ou leur) « réalisme ».

Les problèmes qui sous-tendent ces questions du rôle des modes de mise à jour sont à ranger dans la catégorie des problèmes de robustesse structurelle (cf. section 2.1.2). En effet, l'étude du comportement d'un réseau arbitraire, défini par l'ensemble de ses fonctions locales de transition, face à des variations de son mode de mise à jour revient à étudier le réseau en changeant la relation de transition globale (qui cor-

respond à la définition même de la notion de robustesse structurelle¹ telle que l'avait définie Thom [Tho72, Tho75]). Ce chapitre aborde, dans une première section, certaines des questions de la robustesse structurelle des réseaux dans le cadre général des systèmes de transition d'états (déterministes ou non). En particulier, nous présentons les travaux menés sur les graphes de transition généraux, qui peuvent apporter des indications précieuses sur le fonctionnement, dit « réaliste », des réseaux de régulation. Notamment, nous donnons une caractérisation des graphes de transition généraux des cycles qui permet d'élargir le domaine de validité des conjectures de Thomas. Par ailleurs, en nous reposant sur des études menées et détaillées dans [Nou12], nous proposons une classification des réseaux en fonction de leur robustesse face à l'ajout de synchronisme. Cette classification nous mènera naturellement à présenter, dans la section 5.2, une étude préliminaire récente sur l'influence de la non-monotonie dans les réseaux d'automates booléens, dont la pertinence biologique sera argumentée.

Avant d'entrer dans des aspects plus théoriques traitant de l'apport des graphes de transition généraux dans le cas des cycles puis menant à une classification des réseaux en fonction de leur robustesse intrinsèque au synchronisme, nous proposons une entrée en matière fondée sur un modèle de système de régulation réel, en présentant certains aspects de la problématique sur l'exemple de réseau de régulation génétique déjà utilisé au chapitre 3, le réseau de Mendoza.

5.1 Robustesse structurelle, asynchronisme et synchronisme

5.1.1 La problématique par l'exemple

L'étude du réseau de la morphogenèse florale d'*Arabidopsis thaliana* (ou réseau de Mendoza) telle qu'elle a été menée dans le chapitre 3 était fondée sur les modes de mise à jour blocs-séquentiels. En particulier, certains résultats ont été obtenus par simulation dans le passé montrant que ce réseau admettait uniquement six points fixes, sous certains modes, auxquels s'ajoutaient des cycles limites de période 2, sous d'autres modes (cf. tableau 1 de l'annexe C). La première partie de cette sous-section vise à expliquer les raisons de ces variations, en faisant notamment le lien avec des résultats connus de Goles [GO80, Gol82, FSGW83]. L'idée générale est fondée sur le concept de minimisation de réseau (cf. (2.5) au chapitre 2 et plus bas), qui permet d'obtenir un autre réseau possédant les mêmes caractéristiques asymptotiques que le réseau initial. Dans la seconde partie, en nous focalisant sur ce nouveau réseau (minimal), nous fournissons une explication (informelle) des raisons pour lesquelles les oscillations stables émanant de certains modes ne sont pas « réalistes ».

Minimisation du réseau de Mendoza

Commençons par rappeler deux résultats, obtenus par Goles au début des années 1980 et résumés dans [GM90], sur les comportements asymptotiques des réseaux booléens à seuil.

1. Pour rappel, le terme « structure » utilisé ici correspond au comportement d'un système, c'est-à-dire à son graphe de transition et non à son graphe d'interaction, pour lequel nous parlons d'architecture.

Théorème 8. Soit $\mathcal{R} = \{f_i\} = (w, \theta)$ un réseau booléen à seuil soumis à un mode de mise à jour bloc-séquentiel. Si la matrice d'interaction w est symétrique, telle que $\forall i, j \in V, w_{i,j} = w_{j,i}$, alors la période de ces comportements asymptotiques est inférieure (ou égale) à 2.

Théorème 9. Si la matrice d'interaction est symétrique et telle que sa diagonale ne contient pas de coefficient négatif, alors la période de ses comportements asymptotiques vaut 1 pour tous les modes de mise à jour séquentiels.

Nous utilisons à présent ces théorèmes pour caractériser les périodes possibles des attracteurs du réseau de Mendoza (cf. annexe A), lorsque celui-ci est soumis à un mode de mise à jour bloc-séquentiel arbitraire. Nous montrons dans la proposition 2 qu'il est possible de réduire ce dernier, de manière à ce qu'il ne soit composé que d'interactions effectives, ce qui n'est pas le cas du réseau original. La conséquence de cette minimisation est l'obtention d'un réseau dont la construction garantit notamment la conservation des comportements asymptotiques du réseau de Mendoza. La démonstration repose sur l'analyse des fonctions locales de transition à seuil de chaque automate du réseau original.

Proposition 2. Pour tous les modes de mise à jour blocs-séquentiels, le réseau de Mendoza n'admet que des comportements asymptotiques de taille maximale 2.

Démonstration. Soit \mathcal{R} le réseau de Mendoza (cf. figure 1 de l'annexe A). Nous montrons qu'il existe un réseau $\tilde{\mathcal{R}}$, construit en minimisant \mathcal{R} , tel qu'ils se bisimulent asymptotiquement, c'est-à-dire que $\mathcal{R} \approx \tilde{\mathcal{R}}$.

Montrons tout d'abord que les états de plusieurs automates de \mathcal{R} restent fixés après quelques mises à jour. Tout d'abord, remarquons que les automates LUG, UFO et SUP sont des sources ($\mathcal{V}_{\text{LUG}} = \mathcal{V}_{\text{UFO}} = \mathcal{V}_{\text{SUP}} = \emptyset$) et que leurs seuils d'activation valent 1. Donc, dès qu'ils effectuent leur première mise à jour, on a :

$$x_{\text{LUG}}(t) = x_{\text{UFO}}(t) = x_{\text{SUP}}(t) = h(0 - 1) = 0.$$

De plus, l'auto-activation de EMF1 et l'absence de toute autre interaction sur cet automate ($\mathcal{V}_{\text{EMF1}} = \{\text{EMF1}\}$) assure que son état reste constant et est égal à sa valeur initiale. On a donc, une fois sa première mise à jour réalisée :

$$x_{\text{EMF1}}(t) = h(x_{\text{EMF1}}(t-1) - 1) = x_{\text{EMF1}}(t-1) = x_{\text{EMF1}}(0).$$

De même, si l'on considère l'automate LFY, on remarque que :

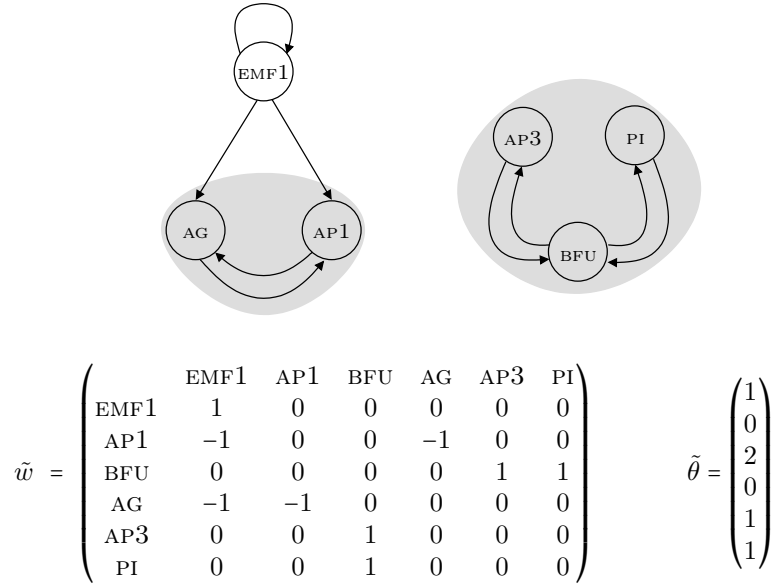
$$x_{\text{LFY}}(t) = h(-2 \cdot x_{\text{EMF1}}(t-1) - x_{\text{TFL1}}(t-1) + 2 \cdot x_{\text{AP1}}(t-1) + x_{\text{CAL}}(t-1) - 4) = 0,$$

ce qui implique que son état demeure fixé à 0 dès que sa première mise à jour a effectivement eu lieu. Prenons maintenant l'automate CAL. Le seul automate qui agit sur lui est LFY, dont on vient de montrer qu'il se fixait à l'état 0 à partir de $t = 1$. Donc, une fois qu'il exécute une mise à jour après l'une de LFY, on a :

$$x_{\text{CAL}}(t) = h(2 \cdot x_{\text{LFY}}(t-1) - 2) = h(0 - 2) = 0.$$

De même, l'état de TFL1 dépend uniquement des états des automates EMF1 et LFY, dont les états demeurent tous deux fixés de façon certaine après leurs premières mises à jour respectives. Donc, très rapidement :

$$x_{\text{TFL1}}(t) = h(x_{\text{EMF1}}(t-1) - 2 \cdot x_{\text{LFY}}(t-1) - 1) = h(x_{\text{EMF1}}(0) - 1) = x_{\text{EMF1}}(0).$$

FIGURE 5.1 – Réseau minimal $\tilde{\mathcal{R}}$ induit par le réseau de Mendoza.

Par conséquent, les sept automates LUG, UFO, SUP, EMF1, LFY, CAL et TFL1 n'agissent pas directement sur le comportement de \mathcal{R} . Autrement dit, ils servent uniquement de déclencheurs du comportement du réseau et leur impact s'arrête de manière certaine rapidement, à savoir au terme de deux mises à jour de tous les automates dans le pire cas.

À l'inverse, les cinq automates restants, AG, AP1, PI, AP3 et BFU jouent un rôle central et sont les « moteurs » du comportement de \mathcal{R} .

Les automates AG et AP1 interagissent l'un avec l'autre et dépendent d'autres automates dont l'état demeurent fixé après un certain nombre de mises à jour. Ainsi :

$$\begin{aligned} x_{\text{AG}}(t) &= h(-2 \cdot x_{\text{TFL1}}(t-1) + x_{\text{LFY}}(t-1) - 2 \cdot x_{\text{AP1}}(t-1) - x_{\text{LUG}}(t-1)) \\ &= h(-2 \cdot x_{\text{EMF1}}(0) - 2 \cdot x_{\text{AP1}}(t-1)) \\ &= h(x_{-\text{EMF1}}(0) - x_{\text{AP1}}(t-1)) \end{aligned}$$

et :

$$\begin{aligned} x_{\text{AP1}}(t) &= h(-x_{\text{EMF1}}(t-1) + 5 \cdot x_{\text{LFY}}(t-1) - x_{\text{AG}}(t-1)) \\ &= h(-x_{\text{EMF1}}(0) - x_{\text{AG}}(t-1)). \end{aligned}$$

En conséquence, l'ensemble $\{\text{AP1}, \text{AG}\}$ forme une composante fortement connexe de $\tilde{\mathcal{R}}$. Avec des arguments similaires pour les automates AP3, PI et BFU, à une certaine étape, on obtient :

$$\begin{aligned} x_{\text{AP3}}(t) &= h(x_{\text{BFU}}(t-1) - 1), \\ x_{\text{PI}}(t) &= h(x_{\text{BFU}}(t-1) - 1), \end{aligned}$$

et :

$$x_{\text{BFU}}(t) = h(x_{\text{AP3}}(t-1) + x_{\text{PI}}(t-1) - 2).$$

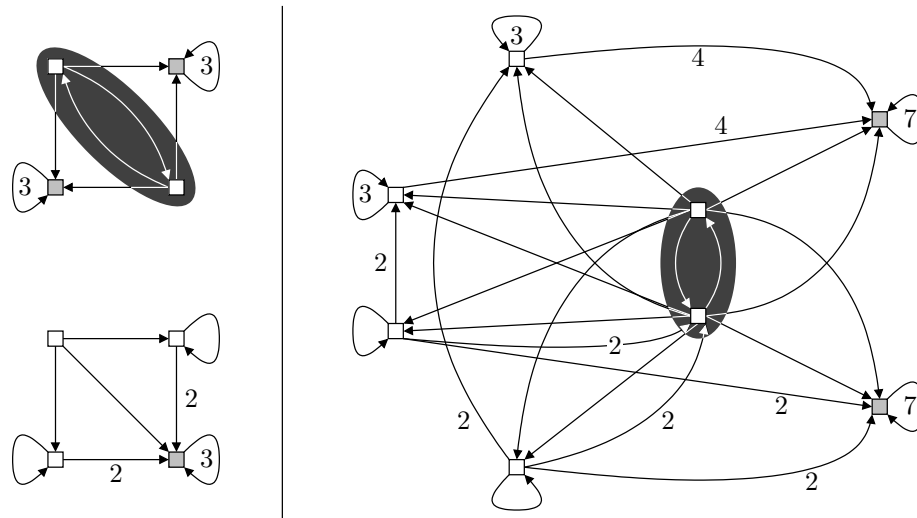


FIGURE 5.2 – Graphes de transition généraux des deux composantes fortement connexes de $\tilde{\mathcal{R}}$: (gauche) celui de la composante $\{AP1, AG\}$, lorsque l’automate EMF1 est respectivement fixé à 0 (haut) et à 1 (en bas) ; (droite) celui de la composante $\{AP3, BFU, PI\}$. Les étiquettes présentes des arêtes correspondent au nombre de transitions élémentaires auquel l’arc correspond.

Ainsi, l’ensemble $\{AP3, BFU, PI\}$ forme une autre composante fortement connexe de $\tilde{\mathcal{R}}$. En respectant l’ensemble des contraintes des équations données ci-dessus, vérifiant la minimalité et l’effectivité de toutes les interactions, on construit le réseau $\tilde{\mathcal{R}}$, qui est donné dans la figure 5.1 et qui possède, par construction, les mêmes comportements asymptotiques que \mathcal{R} , aux automates manquant près qui ne sont que des copies d’automates existant à états asymptotiques fixés selon les équations précédentes. Ainsi, sous réserve d’augmenter $\tilde{\mathcal{R}}$ avec les automates et interactions tels que préconisés dans les équations précédentes, on a, par abus de langage, $\tilde{\mathcal{R}} \bowtie \mathcal{R}$. Enfin, comme les comportements asymptotiques de \mathcal{R} dépendent seulement des automates appartenant aux deux composantes fortement connexes *symétriques* $\{AP1, AG\}$ et $\{AP3, BFU, PI\}$ dont les diagonales des matrices d’interaction sont non-négatives, les conditions d’application des théorèmes 8 et 9 sont vérifiées sur $\tilde{\mathcal{R}}$ et, par construction, sur \mathcal{R} également. \square

Approche comportementale générale

Sur la base de ce nouveau réseau $\tilde{\mathcal{R}}$, nous avons étudié le phénomène d’apparition des oscillations stables d’un point de vue plus général, afin d’évaluer la crédibilité de leur existence réelle. Pour ce faire, en nous focalisant uniquement sur les deux composantes fortement connexes de $\tilde{\mathcal{R}}$, qui sont celles induisant ses variations comportementales asymptotiques, nous nous sommes intéressés aux capacités du réseau à produire des oscillations stables dans l’absolu.

Les graphes de transition généraux (cf. section 2.3.7) permettent d’obtenir la représentation la plus complète des potentialités comportementales d’un réseau. Ceux correspondant aux composantes fortement connexes $\{AP1, AG\}$ et $\{AP3, BFU, PI\}$ sont

présentés dans la figure 5.2. On nomme $\mathcal{G}_1^\gamma = (\mathbb{B}^3, T_1^\gamma)$ celui de $\{\text{AP1,AG}\}$ ² et $\mathcal{G}_2^\gamma = (\mathbb{B}^3, T_2^\gamma)$ celui de $\{\text{AP3,BFU,PI}\}$. L'objectif ici n'est pas de fournir une analyse formelle du comportement de $\tilde{\mathcal{R}}$ mais plutôt de développer l'intuition qui défend le fait que les oscillations stables, induites notamment par le mode de mise à jour parallèle, sont fortement improbables dans le cas de la morphogenèse florale d'*Arabidopsis thaliana*.

Pour toutes les configurations x de ces composantes, on utilise les notations suivantes : $\forall X \subseteq \mathbb{B}^n, \forall \ell \in \{1, 2\}, \text{CX} = \mathbb{B}^n \setminus X, \text{deg}^+(X) = |T_\ell^\gamma \cap (X \times \text{CX})|$ et $\text{deg}^-(X) = |T_\ell^\gamma \cap (\text{CX} \times X)|$. Soient maintenant $R(X) = \frac{1}{\text{deg}^+(X)}$ et $L(X) = \frac{\text{deg}^-(X)}{|T_\ell^\gamma|}$. Ces deux quantités représentent respectivement les niveaux globaux de *stabilité* et d'*accessibilité* de X , de façon extrêmement simplifiée. Si l'on regarde les graphes \mathcal{G}_1^γ et \mathcal{G}_2^γ , deux types de motifs d'intérêt apparaissent : des configurations stables, qui représentent les portions de point fixe (de $\tilde{\mathcal{R}}$ et donc de \mathcal{R}) restreintes aux automates des composantes, et des cycles (au sein des ellipses grisées de la figure 5.2) qui ne sont pas des oscillations stables car il existe des transitions qui en sortent. Or, ces cycles, justement, sont ceux qui sont à l'origine de l'apparition des oscillations stables de \mathcal{R} dans certains modes de mise à jour. Les quantités $R(X)$ et $L(X)$ permettent de voir aisément que, dans les deux cas, les niveaux de stabilité et d'accessibilité des points fixes sont significativement plus grands que ceux des cycles. Plus simplement, cela indique que, dans \mathcal{R} , les points fixes sont significativement plus probables dans le sens où beaucoup plus de transitions élémentaires permettent d'y accéder et aucune ne permet d'en sortir. Pour ce qui est des cycles, on observe le phénomène opposé. Non seulement très peu de transitions élémentaires permettent d'y accéder mais les chances (en utilisant une loi de probabilité uniforme) d'en sortir sont très grandes, ce qui réduit drastiquement les probabilités du réseau d'évoluer et de se « stabiliser » sur une oscillation, en démarrant son exécution à partir d'une configuration arbitraire. Dans cet exemple précis de la morphogenèse florale d'*Arabidopsis thaliana*, ces éléments vont dans le sens que les chances que la fleur de la plante admette des régimes oscillants sont extrêmement faibles, ce qui est validé biologiquement par expérimentations.

Cet exemple simple montre, même par l'intuition, que les études sur la robustesse structurelle de ce type peuvent être pertinentes du point de vue biologique afin de valider ou d'invalider certaines hypothèses. Il met en avant que, dans certains cas, en particulier lorsque les propriétés d'un réseau sont bien connues de celui qui l'analyse, les questions inhérentes à la robustesse structurelle peuvent être abordées de manière plus sûre et efficace sans contraindre le comportement à tel ou tel mode de mise à jour. Les graphes de transition généraux tirent alors leur intérêt du fait qu'ils intègrent toute l'information comportementale fondamentale (ils contiennent l'ensemble de toutes les transitions élémentaires). Leur utilisation est toutefois très dépendante de la taille des réseaux. En effet, pour un réseau de taille n , le graphe de transition général associé est de la forme $\mathcal{G}^\gamma = (\mathbb{B}^n, T^\gamma)$, où l'ensemble des transitions T^γ est tel que $|T^\gamma| = 2^n \cdot (2^n - 1)$. Malgré cette limite, leur exhaustivité en fait des objets qui permettent d'étudier plus avant les relations existant entre les différents modes de mise à jour et la notion de temps.

Dans ce contexte, afin de mettre en exergue l'intérêt que l'on prête à ces graphes

2. L'ensemble des configurations considéré est 3 car il est utile de distinguer le cas où EMF1 est inactif de celui où il est actif.

de transition spécifiques, nous poursuivons en analysant leur apport vis à vis des cycles (isolés), tels qu'on les a définis dans le chapitre 4.

5.1.2 Graphes de transition et cycles

Dans la section 4.2.1, nous avons montré que les cycles isolés soumis au mode de mise à jour parallèle admettent des oscillations stables, quel que soit leur signe. En particulier, nous avons vus que les degrés de liberté des cycles positifs sont environ deux fois supérieurs à ceux des cycles négatifs. Comme nous l'avons dit, ce résultat montre que la deuxième *conjecture de Thomas* [Tho81], prouvée dans le cadre asynchrone [PMO98, Gou98, Sno98, RRT08, Ric11], est fautive du point de vue général. Cependant, cette conjecture porte un message intéressant du point de vue de la biologie, dans le sens notamment où, ce qui est confirmé mathématiquement est que les comportements asymptotiques des cycles négatifs sont inévitablement des oscillations et que seuls les cycles positifs permettent aux réseaux d'admettre plusieurs points fixes et donc d'assurer l'homéostasie³ multiple [Ber65]. Ainsi, afin de lever certaines ambiguïtés que les mathématiques peuvent suggérer en biologie, nous caractérisons dans cette section les graphes de transition généraux des cycles positifs et négatifs. Cette caractérisation nous mène notamment à montrer que, dès lors qu'on étudie les comportements des cycles au moyen de transitions élémentaires, les cycles positifs ne peuvent admettre que des points fixes, ce qui donne par extension un cadre de validité plus général à la deuxième conjecture de Thomas.

Tout d'abord, par définition de la relation de bisimulation \bowtie , des graphes de transition généraux et du concept de canonicité (cf. définition 8 page 72), les graphes de transition généraux de deux cycles arbitraires de même signe et de même taille sont isomorphes. Cela signifie, entre autres, que pour toute configuration $x \in \mathbb{B}^n$, ils préservent le nombre d'automates instables $u(x)$. Par ailleurs, en utilisant une fonction $\psi : x \in \mathbb{B}^n \mapsto xx \in \mathbb{B}^{2n}$, on peut montrer qu'un cycle positif de taille $2n$ simule un cycle négatif de taille n . Ce résultat est décrit dans le lemme 18 suivant.

Lemme 18. *Il existe un isomorphisme entre le graphe de transition général $\mathcal{G}_{\mathcal{C}_n^-}$ d'un cycle négatif de taille n et un sous-graphe du graphe de transition général $\mathcal{G}_{\mathcal{C}_{2n}^+}$ d'un cycle positif de taille $2n$, qui associe à toute configuration $x \in \mathbb{B}^n$ de \mathcal{C}_n^- une configuration $y \in \mathbb{B}^{2n}$ de \mathcal{C}_{2n}^+ tel que $u(y) = 2u(x)$. Ainsi, $\mathcal{C}_{2n}^+ \triangleright \mathcal{C}_n^-$.*

Par ailleurs, dans [RMCT03], les auteurs démontrent certaines propriétés des ensembles d'automates instables selon les signes des cycles. Nous retrouvons ces résultats dans le lemme 19 et en donnons une preuve plus simple.

Lemme 19. *Soit $u_{min} = \min(u(x))_{x \in \mathbb{B}^n}$ et $u_{max} = \max(u(x))_{x \in \mathbb{B}^n}$. Un cycle positif quelconque \mathcal{C}_n^+ vérifie :*

$$u(x) \equiv 0 \pmod{2}, \quad u_{min} = 0 \quad \text{et} \quad u_{max} = \begin{cases} n & \text{si } n \equiv 0 \pmod{2} \\ n-1 & \text{si } n \equiv 1 \pmod{2} \end{cases}.$$

Un cycle négatif \mathcal{C}_n^- vérifie :

$$u(x) \equiv 1 \pmod{2}, \quad u_{min} = 1 \quad \text{et} \quad u_{max} = \begin{cases} n-1 & \text{si } n \equiv 0 \pmod{2} \\ n & \text{si } n \equiv 1 \pmod{2} \end{cases}.$$

3. L'homéostasie est le concept, initialement présenté par Bernard dans le cadre de la biologie et de la médecine, pour définir la capacité d'un système réel à conserver un équilibre comportemental.

Démonstration. Considérons un cycle quelconque \mathcal{C}_n^s dont le graphe d'interaction est $C_n = (V, A)$. Dans chacune de ses configurations $x \in \mathbb{B}^n$, l'ensemble $U(x) \subseteq V$ des automates instables et l'ensemble $\text{FRUS}(x) \subseteq A$ sont liés et sont tels que :

$$\forall x \in \mathbb{B}^n, U(x) = \{i \in V \mid (i-1, i) \in \text{FRUS}(x)\}.$$

Par ailleurs, le signe s de \mathcal{C}_n^s et le nombre d'automates instables sont eux aussi reliés par :

$$\begin{aligned} s &= \prod_{i \in \mathbb{Z}/n\mathbb{Z}} s(i, i+1) = \prod_{i \in \mathbb{Z}/n\mathbb{Z}} s(i, i+1) \cdot \left(\prod_{i \in \mathbb{Z}/n\mathbb{Z}} \text{sign}(x_i) \cdot \text{sign}(x_{i+1}) \right) \\ &= \prod_{i \in \mathbb{Z}/n\mathbb{Z}} s(i, i+1) \cdot \text{sign}(x_i) \cdot \text{sign}(x_{i+1}) = \prod_{i \in \bar{U}(x)} 1 \cdot \prod_{i \in U(x)} -1 \\ &= (-1)^{u(x)}. \end{aligned}$$

Puisque les cycles positifs admettent des points fixes, on a $u_{\min} = 0$. À l'inverse, les cycles négatifs n'admettent pas de point fixe. Si l'on considère les cycles négatifs canoniques, les configurations a^n , avec $a \in \mathbb{B}$, sont telles que leur automate 0 est instable. Donc $u_{\min} = u(a^n) = 1$. Enfin, quel que soit le signe de \mathcal{C}_n^s , les configurations qui contiennent le plus d'automates instables sont $(01)^{\frac{n}{2}}$ (si n est impair) et $1(01)^{\frac{n-1}{2}}$ (si n est pair). Et, dans le cas de \mathcal{C}_n^+ est composé uniquement d'arcs négatifs si n est pair (resp. sauf un si n est impair), alors $u_{\max} = n$ (resp. $u_{\max} = n-1$). Enfin, dans le cas de \mathcal{C}_n^- est composé uniquement d'arcs négatifs si n est impair (resp. sauf un si n est pair), alors $u_{\max} = n$ (resp. $u_{\max} = n-1$). \square

Sur la base de ces deux lemmes, on obtient la proposition suivante, qui caractérise les graphes de transitions généraux de tout cycle positif ou négatif de taille arbitraire.

Proposition 3. *Pour toute configuration $x, x', y, y' \in \mathbb{B}^n$ d'un cycle \mathcal{C}_n^s respectant $u_{\min} \leq u(y) = u(y') < u(x) = u(x') \leq u_{\max}$, on a :*

$$x \overset{*}{\longleftarrow} x' \overset{*}{\longrightarrow} y \overset{*}{\longleftarrow} y'.$$

En revanche, $\forall z \in X_u(x)$, $y \overset{}{\longrightarrow} z$ est faux, où X_m est l'ensemble des configurations comportant m automates instables tel que $\forall m \in \mathbb{N}$, $X_m = \{x \mid u(x) = m\} \subseteq \mathbb{B}^n$. Par conséquent, le graphe de transition général de \mathcal{C}_n^s est un graphe par couche (cf. note au bas de la page 44) composé de $\lceil \frac{n}{2} \rceil$ couches. Pour $0 \leq k < \lceil \frac{n}{2} \rceil$ et pour $u = 2k$ si $s = +$ et $u = 2k+1$ si $s = -$, alors la couche L_k est une composante fortement connexe induite par X_u , contenant $2 \cdot \binom{n}{u}$ configurations x dans lesquels $u(x) = u$ automates sont instables.*

Démonstration. Considérons le cycle positif canonique $\mathcal{C} = \mathcal{C}_n^+$. Puisque les configurations de \mathcal{C} sont des colliers binaires, toute configuration $x \in \mathbb{B}^n$ de \mathcal{C} peut s'écrire sous la forme d'une suite de groupes de b consécutifs et de $-b$ consécutifs, avec $b \in \mathbb{B}$, qui alternent. Ainsi, on a :

$$\forall x \in \mathbb{B}^n, x = (-b)^{i_0} b^{n_0} (-b)^{n_1} \dots b^{n_{m-2}} (-b)^{n_{m-1}-i_0}, \quad (5.1)$$

où i_0 représente le premier automate du premier groupe b^{n_0} rempli de b et où $\sum_{0 \leq k < m} n_k = n$. Considérons maintenant le nombre $u(x)$ d'automates instables dans

x . Il est évident que $u(x)$ est égal au nombre m de groupes différents dans x selon l'écriture proposée. De plus l'ensemble $U(x)$ des automates instables est défini comme $U(x) = \{i \mid x_i \neq x_{i-1}\} = \{i_k \mid k < m\}$. En d'autres termes, il s'agit de l'ensemble de tous les premiers automates $i_k = i_0 + \sum_{0 < \ell < k} n_\ell$ de chacun des groupes \mathbf{G}_k distincts de x tels que $\mathbf{G}_k = \{i_k, i_{k+1}, \dots, i_{k+n_k-1}\}$, avec $k \in \{0, \dots, m\}$. Ainsi, l'ensemble \mathbf{X}_m (défini dans l'énoncé de la proposition 3) des configurations comportant m automates instables a pour cardinal⁴ :

$$|\mathbf{X}_m| = 2 \cdot \binom{n}{m}. \quad (5.2)$$

Lorsqu'une transition élémentaire $x \xrightarrow{W} y$, $W \subseteq V$, est réalisée, les groupes ne peuvent changer qu'à leurs frontières. Si l'on considère deux groupes \mathbf{G}_{k-1} et \mathbf{G}_k , le seul changement qui peut effectivement se produire est lorsque l'automate i_k est mis à jour, auquel cas \mathbf{G}_k le perd et \mathbf{G}_{k-1} le gagne. Et on en déduit directement que y ne peut avoir plus de groupes que x , c'est-à-dire que $u(y) \leq u(x)$. Du point de vue plus général, en considérant des successions de transitions élémentaires, on a :

$$\forall x, y \in \mathbb{B}^n, x \xrightarrow{*} y \implies u(y) \leq u(x). \quad (5.3)$$

Cela indique que le nombre d'instabilités $u(\cdot)$ peut être vu comme l'énergie potentielle du réseau.

À présent, montrons que, dans le graphe de transition général \mathcal{G} de \mathcal{C} , toute configuration $x \in \mathbb{B}^n$ écrite selon (5.1) telle que $u(x) = m$ est fortement connectée à la configuration $\mathbf{x}^{(m)}$, dans laquelle tous les groupes de x ont été « réduits » à une taille égale à 1, sauf le premier qui a été « étendu » à la taille $r = n - (m - 1)$, telle que :

$$\mathbf{x}^{(m)} = 0^r (10)^{\frac{m}{2}-1} 1 \in \mathbb{B}^n. \quad (5.4)$$

Soit $F = F_V = F[\pi]$, et notons :

$$\tilde{x} = \begin{cases} F^{n-i_0}(x) = 0^{n_0} 1^{n_1} \dots 0^{n_{m-2}} 1^{n_{m-1}} \in \mathbb{B}^n & \text{si } b = 0 \\ F^{n_{m-1}}(x) = 0^{n_{m-1}} 1^{n_0} \dots 0^{n_{m-3}} 1^{n_{m-2}} \in \mathbb{B}^n & \text{si } b = 1 \end{cases}$$

Par définition des transitions élémentaires et puisque $F^{n-i_0} = (F^{i_0})^{-1}$ est inversible, x and \tilde{x} sont fortement connectées dans \mathcal{G} . Ainsi, on a :

$$\forall x \in \mathbb{B}^n, x \xrightarrow{*} \tilde{x}. \quad (5.5)$$

De plus, $\forall k < m$, $n_k \geq 2$, notons $R_k = F_{n_k-2} \circ \dots \circ F_{n_{k-1}+1} \circ F_{n_{k-1}}$ la fonction qui, appliquée sur \tilde{x} , réduit son k -ième groupe à la taille 1 et étend le $(k-1)$ -ième groupe à la taille $n_{k-1} + n_k - 1$ tel que, avec $a = k \bmod 2$ si $b = 0$ et $a = k - 1 \bmod 2$ sinon :

$$R_k(\tilde{x}) = \left\{ \begin{array}{c} 0^{n_0} 1^{n_1} \\ 0^{n_{m-1}} 1^{n_0} \end{array} \right\} \dots \underbrace{a^{n_{k-1}+n_k-1}}_{\text{nouveau } \mathbf{G}_{k-1}} \quad \underbrace{\neg a}_{\text{nouveau } \mathbf{G}_k} \quad \underbrace{a^{n_{k+1}}}_{\mathbf{G}_{k+1}} \dots \left\{ \begin{array}{c} 0^{n_{m-2}} 1^{n_{m-1}} \\ 0^{n_{m-3}} 1^{n_{m-2}} \end{array} \right\}.$$

Soit maintenant $\bar{R}_k = R_{k-1} \circ \dots \circ R_1 \circ R_0 \circ R_{m-1} \circ \dots \circ R_{k+1}$ de manière que $R_k = (\bar{R}_k R_k \bar{R}_k)^{-1}$ est également inversible. On a donc :

$$\forall x \in \mathbb{B}^n, \tilde{x} \xrightarrow{*} R_k(\tilde{x}). \quad (5.6)$$

4. La multiplication par 2 vient simplement du fait du choix de b à 0 ou à 1.

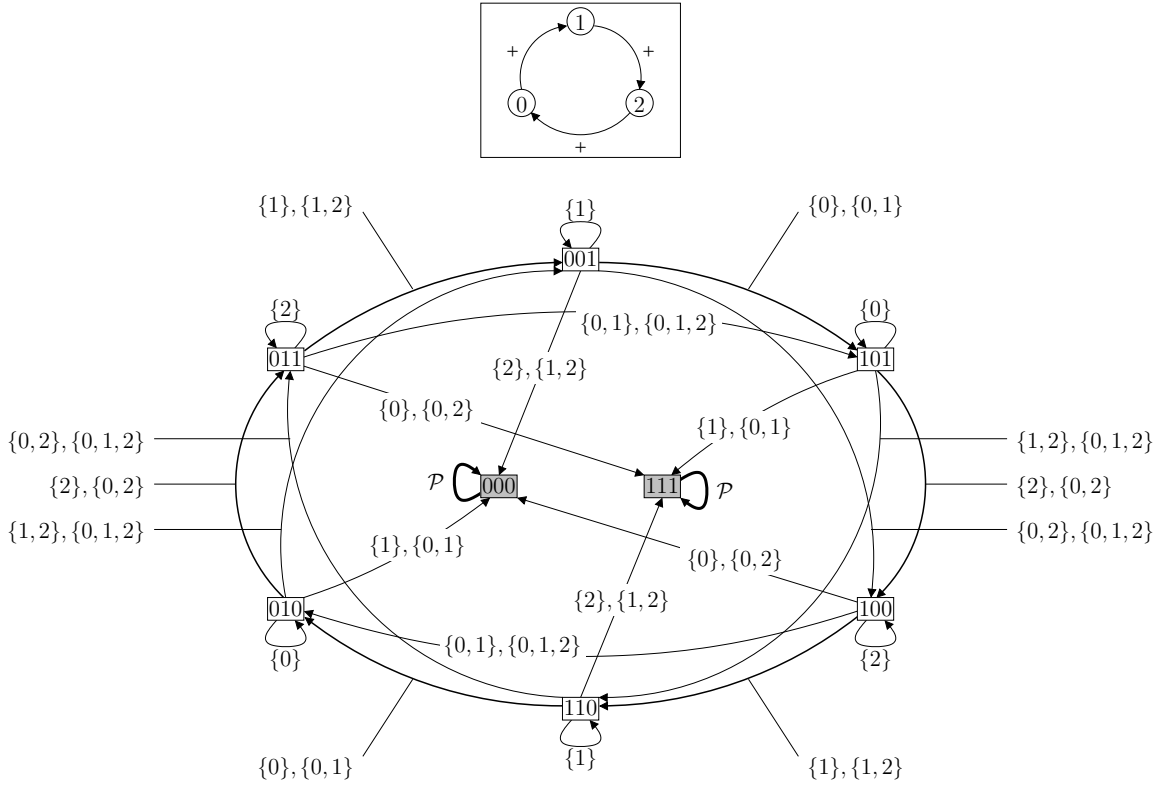


FIGURE 5.3 – Graphe de transition général du cycle positif canonique \mathcal{C}_3^+ dont l'architecture est rappelée dans l'encadré, et où $\mathcal{P} = \mathcal{P}(V) \setminus \emptyset$.

De là, en alternant les dérivations de la forme (5.5) et (5.6), on obtient bien :

$$x \overset{*}{\longleftarrow} \overset{*}{\longrightarrow} x^{(m)}. \quad (5.7)$$

Pour terminer, soit, $\forall 0 \leq d \leq \frac{m}{2}$, $W_d = \{r + 2k \mid 0 \leq k < d\} \subseteq V$ l'ensemble des d premiers automates à l'état 1 dans $x^{(m)}$. Alors on a :

$$\begin{cases} d < \frac{m}{2} \implies x^{(m)} \xrightarrow{W_d} F_{W_d}(x^{(m)}) = 0^{r+d} (10)^{\frac{m}{2}-1-d} 1 = x^{(m-2d)} \\ d = \frac{m}{2} \implies x^{(m)} \xrightarrow{W_d} F_{W_d}(x) = 0^n = x^{(0)} \end{cases}. \quad (5.8)$$

On peut directement étendre ce raisonnement aux cycles négatifs grâce au lemme 18. La proposition est alors démontrée par application du lemme 19. \square

Afin d'illustrer cette proposition, les graphes de transition généraux des cycles canoniques positif et négatif de taille 3 sont respectivement présentés dans les figures 5.3 et 5.4. On y retrouve des graphes comportant deux couches L_0 et L_1 . Dans le cas positif, le couche L_1 contient les deux points fixes 000 et 111. Dans le cas négatif, la couche L_1 , contient les six configurations qui composent l'attracteur cyclique stable de [RRT08], qui est le cycle limite de période maximale d'ordre $\omega = 2 \times 3$ lorsque le cycle est soumis au mode de mise à jour parallèle π . Notons que ces propriétés sont toujours vérifiées, quelle que soit la valeur de n .

Finalement, dans le cas des cycles, le nombre $u(\cdot)$ d'instabilités des configurations définit leur énergie potentielle ainsi que l'organisation en couches des graphes

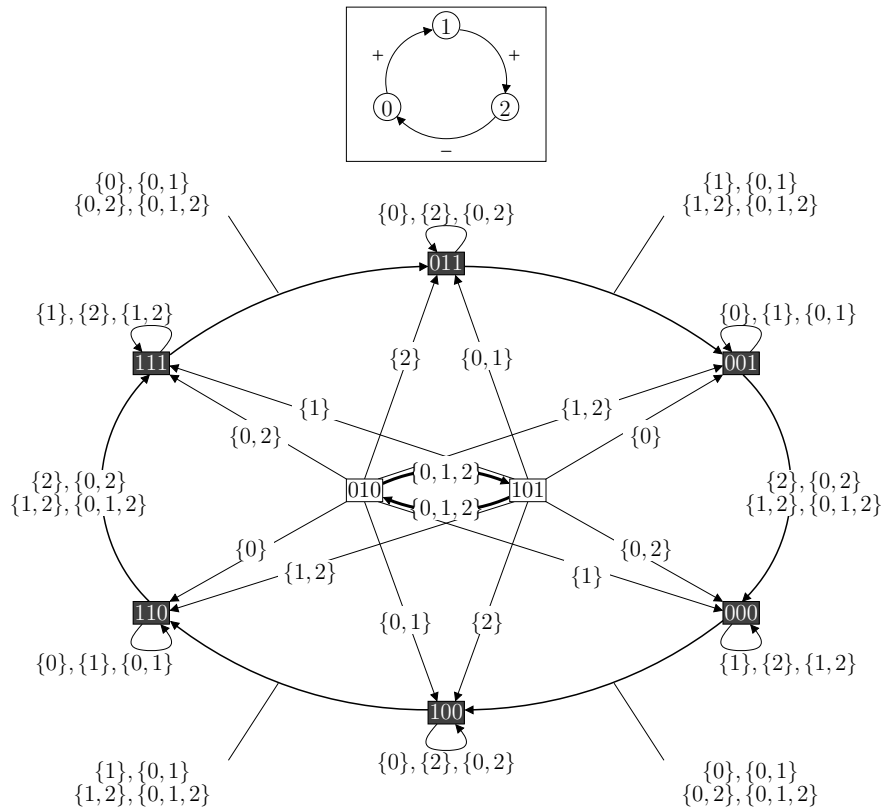


FIGURE 5.4 – Graphe de transition général du cycle positif canonique \mathcal{C}_3^+ dont l'architecture est rappelée dans l'encadré.

de transition généraux. En effet, moins il y a d'automates instables dans une configuration, plus celle-ci est proche d'un comportement asymptotique. Par conséquent, les problèmes de complexité inhérents au calcul du comportement asymptotique d'un réseau [FO89b, FO89a, Flo92, Orp92, BHM⁺01, Tos06] qui sont difficiles dans le cas général deviennent « faciles » dans le cas des cycles puisqu'il suffit de compter les instabilités locales pour connaître le nombre de mises à jour à exécuter pour atteindre le comportement asymptotique le plus stable, même quand le cycle est soumis à des perturbations de son mode de mise à jour. Le nombre d'instabilités fournit donc énormément d'information du point de vue général et fournit dans le cas de réseaux particuliers comme les cycles presque toute l'information. Il nous permet notamment d'étendre le domaine de validité des conjectures de Thomas, et plus particulièrement celle portant sur les cycles négatifs. En effet, les comportements asymptotiques (réellement) stables des cycles positifs sont les deux points fixes qu'ils admettent, les autres comportements apparaissant stables sous certains modes de mise à jour pouvant perdre leur stabilité dès que des perturbations sont réalisées sur les mises à jour. En particulier, dès que l'on ne considère que des modes de mise à jour fondés sur des transitions élémentaires, les seuls comportements stables de tels cycles sont ses points fixes. En ce qui concerne les cycles négatifs, ils ont les plus grandes chances d'atteindre une unique oscillation stable de taille maximale sous l'hypothèse d'élémentarité des transitions.

Par ailleurs, si l'on reprend les graphes de transition généraux des cycles cano-

niques donnés dans les figures 5.3 et 5.4, on s'aperçoit que le synchronisme total (correspondant au mode de mise à jour parallèle) empêche les configurations d'atteindre des configurations d'une autre couche et empêche ainsi le réseau de se rapprocher de son comportement asymptotique le plus stable théoriquement. Seules des transitions non totalement synchrones le permettent. Or, nous avons dit précédemment que le mode de mise à jour parallèle est un mode de référence du point de vue théorique, en raison de sa simplicité et du fait qu'il traduise l'énergie potentielle de configurations en énergie cinétique (toutes les instabilités sont effectivement prises en compte), ce qui signifie qu'il met en exergue des comportements qui sont réellement atteignables du point de vue mathématique. Cependant, du point de vue applicatif, l'expressivité qu'il fournit peut parfois tenir de la sur-expressivité qui engendre l'émergence de comportements asymptotiques irréalistes (comme cela a été vu dans le cadre du réseau de Mendoza). Du point de vue biologique, il semble que la traduction d'une « énergie potentielle » en « énergie cinétique » ne soit pas nécessairement ce que la nature choisit pour faire évoluer les systèmes réels⁵. En conséquence, cela réouvre naturellement la question du temps biologique, ou de l'ordonnancement biologique s'il existe, mais cette question reste pour le moment sans réponse malgré les récentes avancées sur le rôle de la chromatine dans le contexte de la régulation génétique [HA92, EM04, Ben06] qui mettent en avant que la réalité se trouve à mi-chemin entre le synchronisme parfait et la désynchronisation totale.

Tout en gardant comme objet d'étude central les graphes de transition généraux, la suite de ce chapitre s'intéresse justement aux liens et aux différences entre ces visions distinctes des systèmes. Plus précisément, nous y proposons une classification des réseaux vis à vis de leur robustesse face à l'ajout de synchronisme.

5.1.3 Divers niveaux de robustesse : une classification

Cette section vise à donner des clés pour mieux comprendre comment des réseaux plus généraux voient leurs comportements changer lorsqu'ils sont soumis à des variations de synchronisme. Nous nous focalisons ici sur les réseaux dont les graphes de transition sont des systèmes de transition d'états indéterministes. Plus précisément, nous étudions les différences existant entre les graphes de transition asynchrones et généraux de réseaux arbitraires. L'idée générale sous-jacente à ce travail part d'une question que nous nous sommes posée et qui peut être résumée informellement de la manière suivante : étant donné un réseau arbitraire \mathcal{R} dont on connaît le graphe de transition asynchrone, l'ajout de synchronisme peut-il changer drastiquement les comportements asymptotiques de \mathcal{R} , ou ne fait-il que créer des raccourcis des transitions asynchrones ? En d'autres termes, *étant donné \mathcal{R} , ses comportements asymptotiques asynchrones sont-ils conservés lorsque \mathcal{R} est soumis au mode de mise à jour général ? Si la réponse est négative, quels sont les changements qui peuvent intervenir ?*

5. Cette phrase peut sembler un peu forte a priori. En effet, si l'on considère l'exemple d'*Arabidopsis thaliana*, comme nous l'avons longuement évoqué, il se peut que le modèle étudié ne permette pas de considérer toutes les dimensions du problème et qu'il existe ainsi une dimension mettant en évidence cette transformation d'énergie.

Éléments de base

Dans [Nou12], il est montré qu'en toute généralité, la réponse à cette question est négative pour les réseaux monotones. Il existe en effet des réseaux monotones particuliers pour lesquels l'ajout de synchronisme provoque plus que des raccourcis de transitions asynchrones, et peut amener à des changements drastiques de comportements asymptotiques. Nous ne donnons pas ici les détails de cette étude mais en présentons les grandes lignes, qui nous ont permis d'aboutir à une classification relativement fine de la robustesse structurelle élémentaire des réseaux face aux variations de synchronisme. Pour ce faire, commençons par introduire les notions utiles de cycles frustrés et de transitions séquentialisables.

Soit $\mathcal{R} = \{f_i\}_{i \in V}$ un réseau monotone de taille n et de paramètres $G = (V, A)$. Considérons-en un graphe de transition $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}$ indéterministe comportant uniquement des transitions élémentaires restreintes aux transitions effectives $x \xrightarrow{W} y$ ($W \subseteq V$) telles que les étiquettes W sont minimales, à savoir que $W = D(x, y) = \{i \mid x_i \neq y_i\}$. Si une configuration $x \in \mathbb{B}^n$ est telle que $A = \text{FRUS}(x)$, alors \mathcal{R} est dit *frustré* en x . De plus, si tous les automates de x sont instables, à savoir $U(x) = V$, on dit qu'ils sont *critiquement frustrés* dans x . On dit également d'un réseau qu'il est *critiquement frustrable* s'il existe une configuration de \mathbb{B}^n dans laquelle tous ses automates sont critiquement frustrés. On peut restreindre cette définition à un cycle pour obtenir la notion de *cycle critiquement frustrable*. Notons que, par le lemme 19, un cycle critiquement frustrable est nécessairement soit un cycle positif de longueur pair, soit un cycle négatif de longueur impair. Considérons maintenant les deux graphes de transition $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\alpha$ et $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\gamma$. Soit $x \xrightarrow{W} y$ une transition effective de $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\gamma$ telle que $|W| > 1$. Elle est dite *séquentialisable* s'il existe dans $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\alpha$ une succession de transitions telle que $x \xrightarrow{*} y$. Au contraire, elle est dite *non-séquentialisable* si elle ne raccourcit aucune dérivation asynchrone.

Ces définitions permettent d'obtenir la proposition 4 suivante (dont la preuve est présentée dans [Nou12]), qui établit une condition nécessaire à l'existence de transitions non-séquentialisables, en faisant un lien avec le concept de cycle critiquement frustrable.

Proposition 4. *Si \mathcal{R} ne contient pas de cycle critiquement frustrable de taille m , alors toutes les transitions synchrones qui changent les états de moins de m automates sont séquentialisables.*

Une conséquence directe de cette proposition est que *l'existence d'un cycle critiquement frustrable dans l'architecture de \mathcal{R} est une condition nécessaire à l'existence de transitions synchrones non-séquentialisables.*

Classification

Sur les bases de ces premiers éléments, en nous focalisant sur la notion de transition non-séquentialisable, nous pouvons déduire un certain nombre de propriétés générales à tous les réseaux.

Soit \mathcal{R} un réseau de taille n et ses graphes de transition $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\alpha = (\mathbb{B}^n, T^\alpha)$ et $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\gamma = (\mathbb{B}^n, T^\gamma)$. Soient $x, y \in \mathbb{B}^n$ deux de ses configurations. Clairement, si toutes les transitions synchrones de T^γ sont séquentialisables, alors l'ajout de synchronisme

ne change rien au comportement global de \mathcal{R} , si ce n'est qu'il permet de créer des raccourcis dans les dérivations asynchrones de manière que certaines configurations peuvent atteindre plus rapidement leurs comportements asymptotiques respectifs. Par conséquent, à partir de maintenant, considérons que \mathcal{R} admet au moins une transition non-séquentialisable et focalisons-nous sur l'effet que peut avoir une de ces transitions, que nous identifions par $(x, y) \in T^\gamma$.

Pour toute configuration $z \in \mathbb{B}^n$, on définit \mathcal{A}_z^α (resp. \mathcal{A}_z^γ) comme l'ensemble des comportements asymptotiques dans $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\alpha$ (resp. dans $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\gamma$) atteints par z , ou auquel z appartient. On note aussi par $\mathcal{L}^\alpha = \cup_{z \in \mathbb{B}^n} \mathcal{A}_z^\alpha$ (resp. $\mathcal{L}^\gamma = \cup_{z \in \mathbb{B}^n} \mathcal{A}_z^\gamma$) l'ensemble de tous les comportements asymptotiques de \mathcal{G}^α (resp. de \mathcal{G}^γ). En raison de l'existence de la transition (x, y) (par hypothèse) dans $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\gamma$, tout comportement asymptotique qui peut être atteint par y peut également l'être par x . Par conséquent, $\mathcal{A}_y^\gamma \subseteq \mathcal{A}_x^\gamma$. À l'inverse, dans \mathcal{G}^α , puisqu'il n'y a pas de dérivation de x à y ($(x, y) \in T^\gamma$ est non-séquentialisable), les comportements asymptotiques atteints par y ne peuvent pas être strictement inclus dans ceux de x , c'est-à-dire que $\mathcal{A}_y^\alpha \not\subseteq \mathcal{A}_x^\alpha$ est impossible. En effet, trois possibilités peuvent se présenter :

- soit y est transitoire et les seuls attracteurs qu'elle peut atteindre sont exactement ceux qui peuvent être atteints par x , c'est-à-dire tels que $\mathcal{A}_y^\alpha = \mathcal{A}_x^\alpha$;
- soit y transitoire et elle peut atteindre des comportements asymptotiques qui diffèrent de ceux de x tels que $\mathcal{A}_y^\alpha \setminus \mathcal{A}_x^\alpha \neq \emptyset$ (c'est par exemple potentiellement le cas si $y \xrightarrow{*} x \in T^\alpha$) ;
- soit y est récurrente et, puisqu'il n'existe pas de dérivation de x vers y , il n'y en a pas non plus de y vers x et donc $\mathcal{A}_x^\alpha \cap \mathcal{A}_y^\alpha = \emptyset$.

Les deux dernières possibilités impliquent que $\mathcal{A}_y^\alpha \not\subseteq \mathcal{A}_x^\alpha$.

De ces trois possibilités, nous dérivons les cas 2, 3 et 4 de la liste ci-dessous, qui récapitule toutes les situations possibles engendrées par le passage de $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\alpha$ à $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^\gamma$ induisant l'existence de la transition non-séquentialisable (x, y) :

1. x est transitoire dans \mathcal{G}^α . Par conséquent, l'ensemble de tous les comportements asymptotiques demeure inchangé tel que $\mathcal{L}^\alpha = \mathcal{L}^\gamma$. Toutes les configurations $z \in \mathbb{B}^n$ qui peuvent être dérivées en x (y compris x) dans \mathcal{G}^α , restent des configurations transitoires. Elles gagnent toutefois la possibilité d'atteindre les comportements asymptotiques de $\mathcal{A}_y^\alpha \setminus \mathcal{A}_x^\alpha$. En d'autres termes, $\mathcal{A}_y^\alpha = \mathcal{A}_y^\gamma$ et $\mathcal{A}_x^\alpha \subseteq \mathcal{A}_x^\gamma \implies \mathcal{A}_x^\gamma = \mathcal{A}_x^\alpha \cup \mathcal{A}_y^\alpha$;
2. x est une configuration récurrente, y ne l'est pas et $\mathcal{A}_y^\alpha = \mathcal{A}_x^\alpha$. Par conséquent, toute configuration $z \in \mathbb{B}^n$ sur une dérivation partant de y (y compris y) vers \mathcal{A}_x^α devient récurrente et appartient donc à \mathcal{A}_x^γ . Ainsi, \mathcal{A}_x^α « grandit » pour devenir \mathcal{A}_x^γ ;
3. x est récurrente, y ne l'est pas et $\mathcal{A}_y^\alpha \setminus \mathcal{A}_x^\alpha \neq \emptyset$. x perd alors sa propriété récurrente, ce qui implique un changement de l'ensemble de tous les comportements asymptotiques qui perd \mathcal{A}_x^α . On a donc : $\mathcal{A}_x^\gamma = \mathcal{A}_y^\alpha = \mathcal{A}_y^\gamma$ et $\mathcal{L}^\gamma = \mathcal{L}^\alpha \setminus \mathcal{A}_x^\alpha$;
4. les deux configurations x et y sont récurrentes dans \mathcal{G}^α . Le comportement asymptotique \mathcal{A}_x^α « se vide » alors dans \mathcal{A}_y^α . Plus précisément, $\forall z \in \mathcal{A}_x^\alpha$, z devient transitoire et est telle que $\mathcal{A}_z^\alpha = \mathcal{A}_x^\alpha \not\subseteq \mathcal{A}_z^\gamma = \mathcal{A}_y^\gamma$, ce qui implique également la perte du comportement asymptotique \mathcal{A}_x^α .

Les quatre cas présentés ci-dessus suggèrent entre trois et quatre niveaux de robustesse au synchronisme, selon la vision qu'on en a (cf. définition 9). En effet, dans

les quatre classes (ou types) de robustesse proposées ci-dessous, bien que les classes 1° et 1• soient de natures différentes, leur importance relative est discutable et nous ne préférons pas les ordonner dans l'absolu. En effet, selon le point de vue adopté, à savoir si les questions qui nous intéressent concernent plus les comportements transitoires qu'asymptotiques ou inversement, on peut les ordonner différemment. Ceci nous pousse à identifier ces deux classes en un seul et même niveau de la classification suivante (les cas 1 et 2 précédents amènent respectivement aux classes 1° et 1• tandis que les cas 3 et 4 mènent tous deux à la classe 2).

Définition 9. *Soit \mathcal{R} un réseau. La robustesse structurelle au synchronisme (ou plus simplement robustesse au synchronisme) de \mathcal{R} peut être de :*

- TYPE 0 : \mathcal{R} est (parfaitement) robuste. Les transitions synchrones créent des raccourcis de transitions asynchrones, ce qui peut permettre d'atteindre plus rapidement un comportement asymptotique. L'ajout de synchronisme ne change pas les comportements asymptotiques ;
- TYPE 1° : \mathcal{R} est peu robuste dans le sens où l'ajout de synchronisme augmente les degrés de liberté de certaines configurations transitoires qui peuvent ainsi atteindre un plus grand nombre de comportements asymptotiques (qui restent inchangés) ;
- TYPE 1• : \mathcal{R} est peu robuste. L'ajout de synchronisme fait que certaines configurations transitoires en asynchrone deviennent récurrentes, ce qui a pour effet d'accroître la taille de certains comportements asymptotiques (nécessairement instables).
- TYPE 2 : \mathcal{R} est non-robuste car l'ajout de synchronisme provoque la destruction de comportements asymptotiques asynchrones.

La définition 9, telle qu'elle est donnée, évoque (par omission) que les types de robustesse au synchronisme 1°, 1• et 2 donnés ne sont pas exclusifs. En effet, l'ajout de synchronisme dans les réseaux peut faire en sorte qu'ils soient de types (de robustesse) différents, en conséquence de l'action de plusieurs transitions non-séquentialisables distinctes. Par ailleurs, outre la classe 0, qui regroupe les réseaux robustes, il est utile de remarquer que les classes 1° et 1• se distinguent significativement de la classe 2. En effet, dans ces classes intermédiaires, le passage du graphe de transition asynchrone au général ne provoque que des altérations « positives » de l'ensemble des configurations récurrentes du réseau, puisque soit il ne change pas, soit il croît. De plus, les degrés de liberté du réseau restent les mêmes. Seuls les réseaux de type 2 se caractérisent par la perte de degrés de liberté qui entraîne une diminution du nombre de leur configurations récurrentes. D'un point de vue purement mathématique, cette particularité invite clairement à être étudiée de près. Du point de vue des applications à la biologie, ce sont finalement les représentants de réseaux qui se placent à l'opposé du spectre évoqué précédemment, qui mettaient en avant que le synchronisme (et plus particulièrement le synchronisme parfait) faisait généralement augmenter le nombre de comportements asymptotiques, ce qui rendait sa validation biologique délicate. Ici, nous nous plaçons bien dans le cas opposé parce que l'action du synchronisme réduit le nombre de comportements asymptotiques de ces réseaux. Ainsi, ces réseaux particuliers, notamment ceux de petites tailles, ont des chances d'être présents comme sous-motifs de réseaux de régulation réels car ils mêlent synchronisme partiel et non-explosion combinatoire des degrés de liberté.

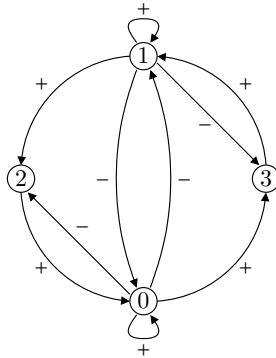


FIGURE 5.5 – Graphe d’interaction signé d’un réseau monotone de robustesse au synchronisme de type 2.

Exemple de réseau monotone non-robuste

Tout réseau de type 1[•] ou 2 admet nécessairement un cycle critique ment frustrable, des automates en dehors de ce cycle ainsi qu’un cycle négatif [Nou12]. Sur la base de ce résultat, afin d’illustrer les classes de la définition 9, nous avons construit un réseau monotone de type 2 de taille (minimale) 4 dont l’architecture est donnée dans la figure 5.5. Ce réseau est défini par :

$$\begin{cases} f_0(x) = x_2 \vee (x_0 \wedge \neg x_1) \\ f_1(x) = x_3 \vee (\neg x_0 \wedge x_1) \\ f_2(x) = \neg x_0 \wedge x_1 \\ f_3(x) = x_0 \wedge \neg x_1 \end{cases} \quad (5.9)$$

Notons la présence dans le graphe d’interaction de la figure 5.5 d’un cycle critique ment frustrable positif de longueur 2 entre les automates 0 et 1. Par simulation, nous obtenons les graphes de transition asynchrone et général respectivement présentés dans la figure 5.6. Dans ces graphes, on remarque que lorsque les automates 0 et 1 sont tous deux à l’état $x_0 = x_1 = 1$ et que les automates 2 et 3 sont tous deux à l’état $x_2 = x_3 = 0$, la mise à jour simultanée de 0 et de 1 ne peut être imitée par l’utilisation de transitions atomiques. Pour aller plus loin, la transition synchrone $1100 \xrightarrow{\{0,1\}} 0000$ est non-séquentialisable et provoque la perte d’un comportement asymptotique dans le passage du graphe de transition asynchrone au général, ce qui montre que le réseau construit est bien de type 2. Ce qui est remarquable dans ce réseau précédent est sa définition elle-même. Bien qu’elle soit fondée entièrement sur des fonctions monotones, elle utilise quatre fonctions locales de transition monotones qui permettent d’imiter globalement l’action de deux fonctions locales de transition totalement non-monotones. Cette remarque est expliquée ci-dessous de façon informelle et met en exergue une intuition qui pourrait mener à des recherches intéressantes, qui est par ailleurs à l’origine de la transition effectuée dans ce chapitre entre la robustesse au synchronisme et le rôle de la non-monotonie (cf. section 5.2).

Considérons les quatre fonctions locales de transition de (5.9). L’idée est de regrouper les automates de manière à faire émerger de la non-monotonie. Ici, le regroupement se fait par composition deux à deux des fonctions locales de transition. Le choix des fonctions à composer relève du fait général qu’un chemin isolé

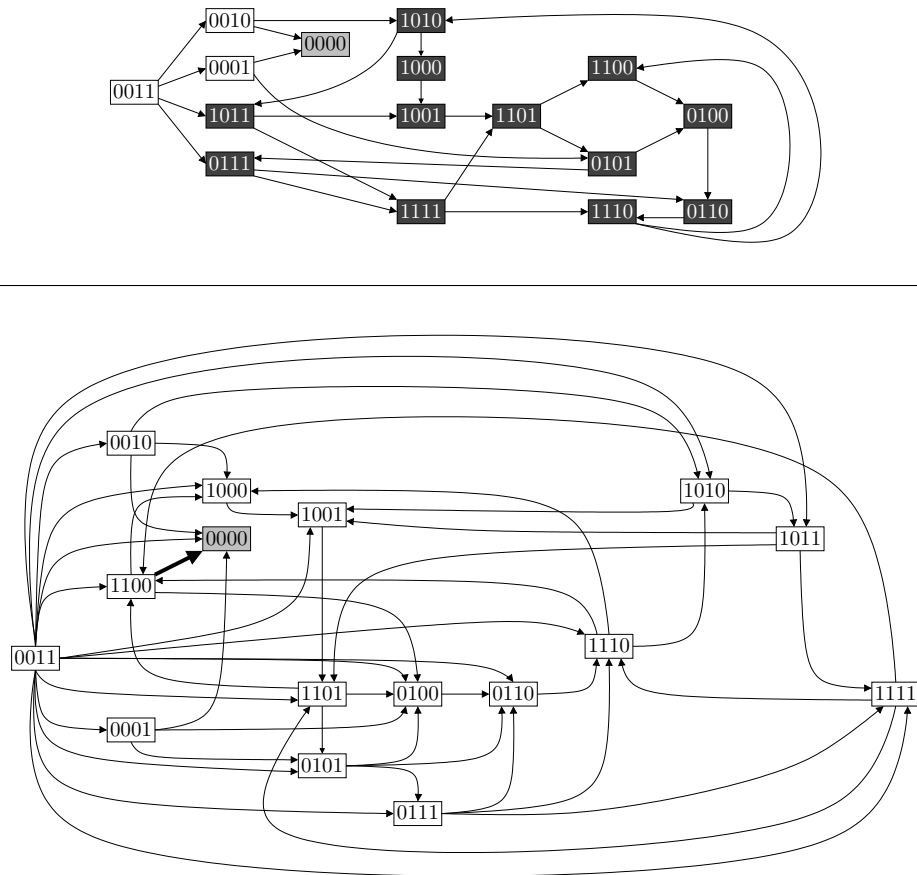


FIGURE 5.6 – Graphes de transition (*haut*) asynchrone et (*bas*) général du réseau défini par (5.9).

$(i_0, i_1, \dots, i_{k-1}, i_k)$ peut être réduit à l'arc (i_0, i_k) signé par le signe du chemin, en composant successivement la fonction de i_{k-1} dans celle de i_k , puis celle de i_{k-2} avec la nouvelle version de $i_k \dots$, sans que cela ne change le comportement de i_k car le même message lui parvient de i_0 , seuls les intermédiaires ont été enlevés. Dans le graphe d'interaction de la figure 5.5 toutefois, on ne trouve pas de chemin isolé. Considérons le chemin $(1, 2, 0)$. Celui-ci n'est pas isolé car il existe un arc négatif de 0 à 2. La suppression de 2 par composition de sa fonction avec celle de 0 nécessite par conséquent de prendre en compte le cycle négatif entre 0 et 2, ce qui se traduit par la création d'une boucle négative sur 0. On peut faire de même pour le chemin $(0, 3, 1)$, ce qui se traduit par la création d'une boucle négative sur 1. On obtient alors un graphe d'interaction composé de deux automates, 0 et 1, possédant chacun deux boucles de signes différents et agissant l'un sur l'autre par l'intermédiaire de deux arcs de signes opposés, ce qui induit la non-monotonie par définition. Le processus de réduction par composition de fonctions tel qu'il vient d'être expliqué est représenté dans la figure 5.7. En termes des fonctions elles-mêmes, cette opération

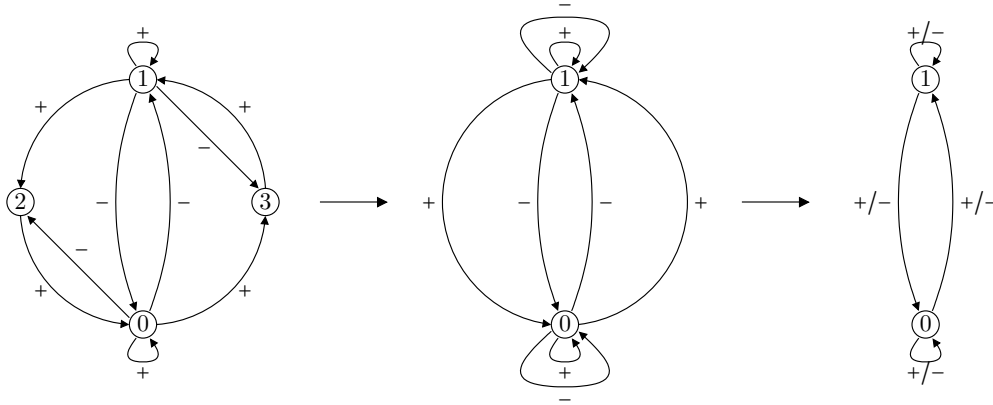


FIGURE 5.7 – Réduction du graphe d'interaction signé du réseau de (5.9) faisant apparaître la non-monotonie.

de réduction, symbolisée par $\stackrel{\text{réd.}}{\equiv}$, suit le processus suivant :

$$\begin{cases} f_0(x) = x_2 \vee (x_0 \wedge \neg x_1) \\ f_1(x) = x_3 \vee (\neg x_0 \wedge x_1) \\ f_2(x) = \neg x_0 \wedge x_1 \\ f_3(x) = x_0 \wedge \neg x_1 \end{cases} \stackrel{\text{réd.}}{\equiv} \begin{cases} f'_0(x) = f_0 \circ f_2(x) = (\neg x_0 \wedge x_1) \vee (x_0 \wedge \neg x_1) \\ f'_1(x) = f_1 \circ f_3(x) = (x_0 \wedge \neg x_1) \vee (\neg x_0 \wedge x_1) \end{cases}$$

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

où \oplus désigne le connecteur « ou exclusif », ou XOR. Le réseau ainsi obtenu est un réseau de taille 2 totalement non-monotone. Il conserve la propriété d'être non-robuste de type 2 vis-à-vis du synchronisme et est évidemment l'un des réseaux de taille minimale à vérifier cette propriété (nous en reparlerons dans la section suivante). Cette opération de réduction par composition de fonctions soulève des questions intéressantes du point de vue théorique. S'il fallait en garder une, le problème sous-jacent viserait à comprendre dans quelle mesure les réseaux monotones de type 2 induisent implicitement de la non-monotonie, quelle est la nature de cette non-monotonie implicite (totale ou partielle), et si cette dernière est toujours explicitable par réduction.

La première partie de cette section a souligné l'existence d'une forme de criticalité des mises à jour qui abaissent brutalement et de façon non-réversible le nombre d'instabilités locales. Cette criticalité soulève de nombreuses questions sur les liens qui existent entre ces instabilités locales et les comportements asymptotiques dans des réseaux plus généraux que les cycles booléens. Rappelons à ce sujet que Robert évoque des questions assez similaires dans [Rob86, Rob95]. Il met notamment en évidence trois phénomènes fréquents liés aux variations de modes de mise à jour blocs-séquentiels qu'il appelle l'« éclatement », le « gonflement » et le « tassement » des bassins d'attraction. Dans sa deuxième partie, cette section a mis en avant l'existence de classes de robustesse structurelle au synchronisme, qui méritent encore d'être affinées. Par ailleurs, le dernier exemple présenté pour illustrer la notion de classe de robustesse souligne que la non-monotonie tient possiblement un rôle particulier,

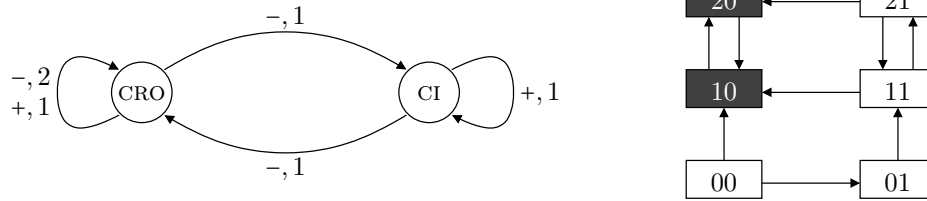


FIGURE 5.8 – Modèle de la régulation génétique relative aux cycles lysogénique et lytique du phage λ à haute température.

si ce n'est important, au sein de la classe des réseaux de type 2, En nous plaçant à mi-chemin entre mathématiques et biologie, nous proposons, dans la la section à venir, une première analyse de l'influence de la non-monotonie dans les réseaux.

5.2 Rôle de la non-monotonie

Bien que la non-monotonie ait fait l'objet de nombreuses études théoriques comme celles sur les réseaux linéaires [Els59, Cul71, Sno80], ou encore celles sur les automates cellulaires [Mar94, Tol05], elle n'a jamais été considérée *per se* dans des contextes propres à la bio-informatique théorique. Cette section a pour but de présenter de premiers travaux que nous avons menés dans ce cadre et présentent des résultats récents qui esquissent le cadre d'une thématique de recherche sur laquelle nous pensons poursuivre nos efforts à plus long terme.

5.2.1 Motivation générale

Du point de vue applicatif

Pour mettre en avant l'importance de ne pas négliger la non-monotonie en modélisation discrète des réseaux de régulation biologique, nous présentons ici un exemple simple, issu de la biologie moléculaire. Pour ce faire, rappelons l'un des principes fondamentaux en matière de régulation génétique, qui établit qu'un gène est une portion de l'A.D.N. qui est *transcrite* (grâce à l'ouverture de la chromatine) en A.R.N. messager (le gène est alors dit exprimé) qui est lui-même *traduit* en une ou plusieurs protéines, que l'on appelle couramment les *produits* des gènes. Plus précisément, tant qu'un gène reste exprimé, les protéines qui lui sont associées sont produites et leur concentration augmente. Cette concentration protéique diminue par dégradation progressive lorsque le gène devient inhibé. Ces protéines ont la capacité d'influencer les opérations de transcription et de traduction et sont les *media* par lesquels les gènes peuvent interagir les uns avec les autres. L'effet d'une protéine dépend de sa concentration dans la cellule. Ainsi, si un gène g_j influence l'expression d'un gène g_i par l'un de ses produits p , alors, il peut le faire différemment selon la concentration de p dans la cellule, ce qui induit de la non-monotonie dans une modélisation à l'aide des réseaux d'automates booléens.

Afin d'illustrer ces propos, considérons l'infection de la bactérie *Escherichia coli* par le phage λ [Led50]. Les régulations génétiques qui permettent au phage λ d'entrer

dans ses cycles lysogénique et lytique⁶ impliquent principalement deux gènes, le gène CRO et le gène CI. À haute température [EBPJ70, TT95], CRO s'influence lui-même et la nature de cette influence est différente selon la concentration de la protéine p_{CRO} qu'il produit. Plus précisément, prenons comme référence le modèle de la régulation génétique du phage λ proposé dans [TT95]. Tout d'abord, remarquons que ce modèle est un réseau d'automates soumis au mode de mise à jour asynchrone et qui n'est pas booléen car l'état de CRO peut prendre trois valeurs dans $\{0, 1, 2\}$ tandis que CI, lui, est booléen. Les règles d'interaction dans le modèle sont les suivantes : (i) CRO est globalement inhibé par CI et par lui-même lorsque son état est maximal (égal à 2), c'est-à-dire lorsque sa protéine est présente en forte concentration dans la cellule ; (ii) CI est inhibé à la fois par Cro et lui-même. Les auteurs ont montré que, à haute température et ce quel que soit l'état de CI, l'état de CRO va de l'état 0 à l'état 1 (qui correspond à son expression dite basale), de l'état 1 à l'état 2 (qui correspond nécessairement à une auto-activation de CRO car, sinon, CI à l'état 1 inhiberait CRO en le faisant passer de l'état 1 à l'état 0 ; plus précisément, cela implique que l'auto-activation de CRO est plus forte que son inhibition provoquée par CI) et de l'état 2 à l'état 1 (qui correspond à l'auto-inhibition de CRO). La figure 5.8 illustre le graphe d'interaction étiqueté ainsi que le graphe de transition asynchrone du modèle proposé par les auteurs de [TT95] qui respecte le comportement évoqué à haute température. Précisons que ce graphe est issu du formalisme adopté par Thomas : les étiquettes sur les arcs représentent les signes des interactions et les niveaux d'expression à partir desquels ces interactions s'appliquent. Un tel comportement montre que la nature de l'auto-interaction de CRO est double : c'est à la fois une auto-activation et une auto-inhibition. Or, dans un réseau booléen, la seule façon permettant de représenter sur CRO une auto-activation (une boucle positive lui permettant de rester dans l'état actif) *et* une auto-inhibition (une boucle négative qui lui permet de changer d'état), sans pour autant augmenter la taille du réseau, est d'utiliser une boucle booléenne doublement signée. Or, une telle dualité dans la nature de l'influence d'un gène sur un autre correspond précisément à la notion formelle de non-monotonie locale définie à la page 24.

Du point de vue théorique

Dans la lignée des travaux sur la classification de robustesse structurelle présentée dans la section précédente, nous donnons dans la proposition 5, la caractérisation des réseaux de type 2 de taille minimale et montrons qu'ils entretiennent une relation particulière avec le concept de non-monotonie.

Proposition 5. *Les réseaux de taille minimale qui appartiennent à la classe 2 de robustesse structurelle sont totalement non-monotones.*

Démonstration. Soient \mathcal{R} un réseau et $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^{\alpha}$ et $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^{\gamma}$ ses graphes de transition asynchrone et général, respectivement. Comme nous l'avons expliqué dans la section précédente, pour que \mathcal{R} ne soit pas robuste au synchronisme, $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^{\gamma}$ doit contenir au moins une transition non-séquentialisable. Montrons les conditions qui doivent être satisfaites par $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^{\gamma}$ pour que \mathcal{R} soit de type 2 et de taille minimale. Tout d'abord, la taille de \mathcal{R}

6. Le cycle lysogénique du phage λ correspond à l'étape où son génome est inséré dans celui de la bactérie. Le cycle lytique est l'étape à partir de laquelle le génome du phage se réplique, entraînant la mort de la bactérie.

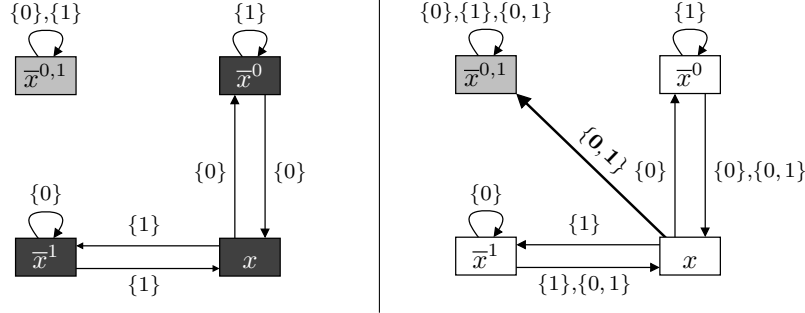
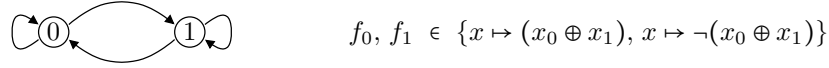
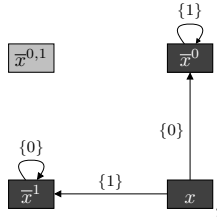


FIGURE 5.9 – (haut) Graphe d’interaction et définition des quatre réseaux de taille minimale de niveau 2 de robustesse au synchronisme ; (bas) leurs graphes de transition génériques (gauche) asynchrone et (droite) général.

doit être au moins égale à 2 pour que le concept de synchronisme ait un sens. S’il est de taille 2, alors, pour que $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^{\gamma}$ ait une transition non-séquentialisable, il faut impérativement qu’il contienne le sous-graphe générique (avec des transitions asynchrones seulement) de la forme suivante :



où, pour rappel, $\bar{x}^{i,j} = \bar{x}^{\{i,j\}} = \bar{x}^{i,j}$ (cf. (2.1) de la section 2.3.1). Ce sous-graphe est le plus petit nécessaire à $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^{\gamma}$ pour avoir une transition non-séquentialisable $x \longrightarrow \bar{x}^{i,j}$. Il est facile de voir qu’il ne peut y avoir qu’une seule transition synchrone non-séquentialisable dans $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^{\gamma}$. De plus, afin de garantir que \mathcal{R} soit de type 2, étant donné que les points fixes sont conservés d’un mode de mise à jour à l’autre, la transition synchrone $x \longrightarrow \bar{x}^{i,j}$ doit nécessairement partir d’un ensemble de configurations appartenant à une oscillation stable. Or, il n’y a qu’une seule manière de créer une oscillation stable asynchrone dans le sous-graphe donné plus haut. Elle consiste à ajouter les transitions $\bar{x}^i \longrightarrow x$ et $\bar{x}^j \longrightarrow x$. Sur cette base, pour que la transition non-séquentialisable fasse qu’un comportement asymptotique « se vide » dans un autre, la configuration $\bar{x}^{i,j}$ doit être un point fixe de \mathcal{R} . En effet, si ce n’est pas le cas et que $\bar{x}^{i,j}$ précède l’oscillation stable, l’ajout de synchronisme maintient forcément les configurations récurrentes asynchrones. Donc, puisque $\bar{x}^{i,j}$ est un point fixe, l’ajout de la transition $x \longrightarrow \bar{x}^{i,j}$ fait que $\bar{x}^{i,j}$ devient l’unique comportement asymptotique dans $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^{\gamma}$. Par conséquent, $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}^{\gamma}$ doit avoir la forme présentée dans la figure 5.9 (en bas à droite). Seules deux fonctions locales de transition sont alors possibles. Si, dans la configuration x ci-dessus, $x_0 = 1$, alors, $f_0(x) : x \mapsto x_0 \oplus x_1$. Si $x_0 = 0$, alors $f_0(x) : x \mapsto \neg(x_0 \oplus x_1)$. La fonction f_1 est définie de manière analogue. En conclusion, il existe quatre réseaux de taille minimale satisfaisant les propriétés

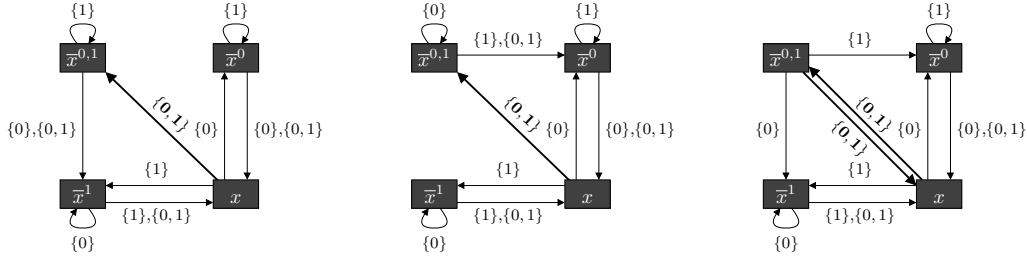


FIGURE 5.10 – Graphes génériques de transition généraux des réseaux de plus petite taille appartenant à la classe 1^\bullet de robustesse au synchronisme.

de la proposition. Ils sont de taille 2, sont définis par les fonctions locales de transition f_0 et f_1 qui sont soit $x \mapsto x_0 \oplus x_1$ soit $x \mapsto \neg(x_0 \oplus x_1)$, et sont par conséquent totalement non-monotones. \square

Remarquons que parmi ces quatre réseaux, ceux définis par :

$$\begin{cases} f_0(x) = x_0 \oplus x_1 \\ f_1(x) = \neg(x_0 \oplus x_1) \end{cases} \quad \text{et} \quad \begin{cases} f_0(x) = \neg(x_0 \oplus x_1) \\ f_1(x) = x_0 \oplus x_1 \end{cases} \quad (5.10)$$

sont isomorphes, ce qui fait que trois sont réellement différents. Remarquons également que, bien sûr, le réseau non-monotone mis en évidence lors de la réduction du réseau défini dans (5.9) à la section précédente est bien retrouvé ici. Ce résultat met en relation la non-robustesse structurelle et la non-monotonie. En effet, les plus petits motifs d'interaction qui présentent des singularités comportementales fortes vis à vis de l'ajout du synchronisme sont des réseaux totalement non-monotones. Il est par ailleurs facile de voir que la robustesse structurelle de type 2 s'applique aux réseaux totalement non-monotones de plus grande taille. Enfin, pour aller plus loin tout en reproduisant le même schéma de preuve, on peut caractériser les réseaux de plus petite taille qui appartiennent à la classe 1^\bullet . Il en existe douze en tout et sont également de taille 2. Parmi ces douze, cinq sont isomorphes deux à deux, ce qui fait qu'on peut raisonnablement considérer qu'il en existe sept différents dont les graphes génériques de transition généraux sont illustrés dans la figure 5.10. La particularité, ici encore, est que parmi ces sept, les quatre qui correspondent aux deux premiers graphes de transition de la figure 5.10 sont partiellement non-monotones (les trois restant étant monotones). Ces résultats, combinés à la méthode de réduction qui permet de passer de graphes monotones de type 2 à des graphes non-monotones, confirme l'influence de la non-monotonie sur les singularités comportementales des réseaux vis-à-vis du synchronisme. Par ailleurs, ces réseaux non-monotones sont en lien direct avec la notion cycle critique frustrable puisqu'ils intègrent le concept en un minimum d'espace (c'est-à-dire en utilisant un nombre minimal d'automates).

5.2.2 Comportement des réseaux XOR circulants

Afin de développer l'intuition à propos du comportement de réseaux non-monotones plus généraux, nous proposons ici une étude portant sur une famille spécifique de réseaux qui n'est pas trop large, et dont font partie les quatre réseaux de taille minimale de type 2 présentés plus haut. Plus précisément, nous nous intéressons dans cette section aux comportements des réseaux k -XOR circulants, qui possèdent toutes

les caractéristiques pour admettre des comportements complexes, comme nous le verrons plus tard. Notons que le travail qui suit se place dans la lignée de précédentes analyses dans le contexte des automates cellulaires. Ainsi, le lecteur pourra se référer à [GH86] où les auteurs démontrent algébriquement des propriétés dynamiques d'automates cellulaires additifs et à [Man98] qui présente des résultats algorithmiques d'inversion de matrices circulantes. Il trouvera néanmoins des différences significatives dans les approches choisies et les questions posées, les résultats présentés ici utilisant des techniques de preuve qui ne sont pas purement algébriques, et, surtout, se focalisant sur la question du temps de convergence (cf. plus bas) de tels réseaux.

Contexte et définitions

Une matrice \mathcal{C} d'ordre n dont la i -ième ligne \mathcal{C}_i ($i < n$) est une permutation circulaire à droite de pas i de la première ligne \mathcal{C}_0 de manière que \mathcal{C} a la forme suivante :

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

est une *matrice circulante*. Pour tout entier $k \geq 2$, un *réseau k -XOR circulant* \mathcal{R} , de taille $n \geq k$ et de graphe d'interaction $G = (V, A)$, est un réseau qui vérifie les quatre propriétés suivantes :

- (1) la matrice d'adjacence \mathcal{C} de G , appelée *matrice d'interaction*, est une matrice circulante ;
- (2) chaque ligne \mathcal{C}_i de cette matrice contient exactement k coefficients non nuls (égaux à 1) ;
- (3) $\mathcal{C}_{0,n-1} = c_{n-1} = 1$;
- (4) la fonction locale de transition de chaque automate i est une fonction XOR telle que $\forall x \in \mathbb{B}^n$, $f_i(x) = \bigoplus_{j \in V} \mathcal{C}_{i,j} \cdot x_j = \sum_{j \in V} \mathcal{C}_{i,j} \cdot x_j \pmod{2}$.

Pour sa simplicité de mise en œuvre notamment, l'étude est fondée sur l'utilisation du mode de mise à jour parallèle. Cela se traduit par le fait que si $x = x(t) \in \mathbb{B}^n$ est la configuration à l'étape t , alors la configuration à l'étape $t + 1$ égale $x(t + 1) = F(x) = \mathcal{C} \cdot x$ (où les opérations sont effectuées modulo 2). F est ainsi une fonction linéaire [Els59, Cul71, Tol05] et, par conséquent, un réseau XOR circulant est entièrement défini par sa matrice d'interaction, et donc son architecture (cf. figure 5.11 pour des exemples de réseaux XOR circulants).

Notons que, par le point (3) de leur définition, les réseaux k -XOR circulants ont dans leur graphe d'interaction un cycle hamiltonien. Lorsque les automates sont numérotés comme le suggère cette définition, ce cycle est composé de l'ensemble des arcs $\{(i, i + 1 \pmod{n}) \mid i \in V\} \subseteq A$. Plus généralement, on peut montrer que chaque coefficient non nul $c_j = \mathcal{C}_{0,j}$ de la matrice d'interaction \mathcal{C} induit $\text{PGCD}(n, j)$ cycles indépendants de longueur $\frac{n}{\text{PGCD}(n, j)}$ dans le graphe d'interaction. La présence de ces cycles, du point de vue de la biologie, est un argument en faveur de l'étude de ces réseaux car ils fournissent les conditions nécessaires à l'émergence de comportements intéressants et non-triviaux (cf. les conjectures de Thomas et le théorème de Robert).

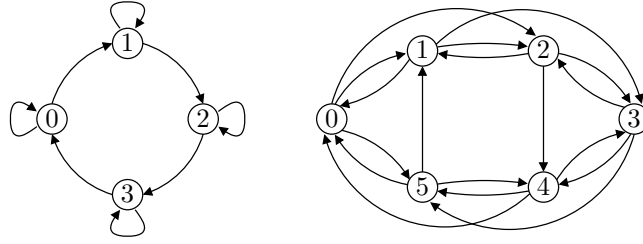


FIGURE 5.11 – (gauche) Un réseau 2-XOR circulant de taille 4 et (droite) un réseau 3-XOR circulant de taille 6.

Une caractéristique intéressante du point de vue formel est qu'un réseau k -XOR circulant \mathcal{R} peut être vu comme un automate cellulaire. En effet, \mathcal{R} peut être modélisé par un automate cellulaire fini périodique⁷ à une dimension dont les n cellules sont assimilées aux n automates de \mathcal{R} et qui satisfait les propriétés qui suivent. Le voisinage \mathcal{V}_i d'une cellule $i \in V$ est égal au voisinage de l'automate i de \mathcal{R} tel que $\mathcal{V}_i = \{j \in V \mid (j, i) \in A\}$. En raison de la propriété d'invariance par translation topologique, on peut noter plus simplement \mathcal{V} sans que cela ne prête à confusion. La fonction commune à toutes les cellules est $\delta : \mathbb{B}^{|\mathcal{V}|} \rightarrow \mathbb{B}$ de l'automate cellulaire est similaire aux fonctions locales de transition de \mathcal{R} et est définie par $\delta((x_\ell)_{\ell \in \mathcal{V}}) = \bigoplus_{\ell \in \mathcal{V}} x_\ell$. Nous faisons, dans la suite, une utilisation particulière de cette formalisation car elle nous permet d'utiliser des outils propres aux automates cellulaires. Notamment, si $x = x(0) \in \mathbb{B}^n$ est une configuration de \mathcal{R} , on considère le *diagramme espace-temps* correspondant, à savoir la grille $\mathbb{B}^n \times \mathbb{N}$ dont la ligne $t \in \mathbb{N}$ représente $x(t)$. La *trace* d'une cellule i correspond alors à la colonne i de cette grille, c'est-à-dire à la séquence $(x_i(t))_{t \in \mathbb{N}}$. De plus, pour une configuration arbitraire x et une cellule i , $R_i(x)$ représente la configuration vérifiant $\forall j \in V, R_i(x)_j = x_{2i-j \bmod n}$ et est appelée la *réflexion de x* (ou configuration réfléchie de x) *par rapport à i* . On écrit $\tilde{\mathcal{R}}$ pour évoquer la *réflexion de \mathcal{R}* , à savoir le réseau k -XOR circulant dont la matrice d'interaction est ${}^t\mathcal{C}$. Dans la suite, sauf mention contraire, on étend les notations de la section 2.3.2 pour distinguer le voisinage entrant du voisinage sortant et l'on note $\mathcal{V}_i^- = \mathcal{V}_i = \Gamma_G^-(i)$ et $\mathcal{V}_i^+ = \Gamma_G^+(i)$. Par extension, on note également $\tilde{\mathcal{V}}_i^-$ et $\tilde{\mathcal{V}}_i^+$ les voisinages entrant et sortant de i dans la réflexion de \mathcal{R} . Trivialement, pour n'importe quelles cellules i et j , on a $j \in \mathcal{V}_i^- \iff j \in \tilde{\mathcal{V}}_i^+$. \tilde{F} représente la fonction globale de transition de $\tilde{\mathcal{R}}$ si F représente celle de \mathcal{R} . Notons que \tilde{F} est la réflexion de la fonction globale de transition de \mathcal{R} . Par défaut, sauf si \mathcal{R} est la réflexion d'un autre réseau k -XOR circulant, ses cellules sont supposées être numérotées comme cela a été suggéré auparavant, de 0 à $n-1$, de telle sorte que $c_{n-1} = \mathcal{C}_{0, n-1} = 1$. Ainsi, comme le chemin $(0, 1, \dots, n-1, 0)$ définit un cycle hamiltonien dans le graphe d'interaction G , le chemin $(0, n-1, \dots, 1, 0)$ définit un cycle hamiltonien dans \tilde{G} , qui est le graphe d'interaction de $\tilde{\mathcal{R}}$.

La proposition 6 liste quelques propriétés de base des réseaux k -XOR circulants qui découlent directement des définitions des fonctions XOR d'arité k et des matrices circulantes.

Proposition 6.

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

7. Le sous-ensemble des cellules se referme sur lui-même de manière à former un anneau.

Chaque réseau k -XOR circulant de taille n vérifie les propriétés suivantes :

2. La configuration $(0, \dots, 0)$ est une configuration stable.
3. La configuration $(1, \dots, 1)$ précède $(0, \dots, 0)$ si k est pair et est une configuration stable si k est impair.
4. Soit y une permutation circulaire d'une configuration $x \in \mathbb{B}^n$. Les dérivations successives de x sont isomorphes à celles y .

Dans la partie qui suit, nous présentons de premiers résultats dans la direction d'une caractérisation des comportements de ces réseaux. En particulier, ces résultats portent en majorité sur leur *temps de convergence*, le temps de convergence d'une configuration $x \in \mathbb{B}^n$ étant défini comme la longueur de la dérivation qui atteint la première configuration récurrente depuis x . En d'autres termes, le temps de convergence maximal, dans notre contexte, est la longueur du chemin le plus long menant à un comportement asymptotique dans le graphe de transition parallèle \mathcal{G}^π .

Convergence

Dans tout ce qui suit, sauf mention explicite, les automates (ou cellules) sont toujours considérés modulo la taille n du réseau considéré afin de ne pas surcharger les équations. Nous considérons également qu'un réseau \mathcal{R} est associé au graphe d'interaction $G = (V, A)$ et que sa fonction globale de transition est notée F .

Réseaux k -XOR circulants Ici, nous nous concentrons sur le cas général des réseaux k -XOR circulants, c'est-à-dire quel que soit k , et présentons certaines de leurs propriétés comportementales.

Nous définissons pour commencer le *masque d'un automate* $i \in V$ à l'étape t , que nous notons $M_i(t)$, comme l'ensemble des automates actifs dans la configuration $\tilde{F}^t(\bar{0}^i)$. Le lemme 20 suivant montre que l'état d'un automate à une étape donnée peut être calculé à partir de l'état des automates de son masque à l'étape 0.

Lemme 20. *Soit \mathcal{R} un réseau k -XOR circulant de taille n . Alors \mathcal{R} vérifie :*

$$\forall x(0) \in \mathbb{B}^n, \forall t \in \mathbb{N}, x_i(t) = \bigoplus_{j \in M_i(t)} x_j(0).$$

Démonstration. La preuve se fait par récurrence sur $t \in \mathbb{N}$.

Pour $t = 0$, $M_i(0) = \{i\}$ est vérifié par définition de la configuration $\bar{0}^i$. Donc, $\forall x(0) \in \mathbb{B}^n$, $x_i(0) = \bigoplus_{j \in M_i(0)} x_j(0)$.

Maintenant, supposons que $\forall x(0) \in \mathbb{B}^n$, $x_i(t) = \bigoplus_{j \in M_i(t)} x_j(0)$ et considérons la configuration initiale $y(0) \in \mathbb{B}^n$.

Puisque $y(t+1) = F^{t+1}(y(0)) = F^t(y(1))$, l'hypothèse de récurrence appliquée à la configuration $x(0) = y(1)$ amène à :

$$y_i(t+1) = \bigoplus_{j \in M_i(t)} y_j(1).$$

Par définition, $\forall j \in V$, $y_j(1) = f_j(y(0)) = \bigoplus_{\ell \in \mathcal{V}_j^-} y_\ell(0) = \bigoplus_{\ell \in \tilde{\mathcal{V}}_j^+} y_\ell(0)$. Donc, comme le connecteur XOR est commutatif et associatif, on a :

$$\begin{aligned} y_i(t+1) &= \bigoplus_{j \in M_i(t)} \left(\bigoplus_{\ell \in \tilde{\mathcal{V}}_j^+} y_\ell(0) \right) \\ &= \bigoplus_{\{\ell \text{ t.q. } |\tilde{\mathcal{V}}_\ell^- \cap M_i(t)| \equiv 1 \pmod{2}\}} y_\ell(0). \end{aligned}$$

À présent, remarquons que, par définition, $\forall t \in \mathbb{N}$, $\tilde{F}(\bar{0}^{M_i(t)}) = \bar{0}^{M_i(t+1)}$. Alors, $\forall \ell \in V$, $\bar{0}_\ell^{M_i(t+1)} = 1$ si et seulement si $|\tilde{\mathcal{V}}_\ell^- \cap M_i(t)| \equiv 1 \pmod{2}$. De là, on déduit que $y_i(t+1) = \bigoplus_{j \in M_i(t+1)} y_j(0)$ et, donc, que $\forall t \in \mathbb{N}$, $x_i(t) = \bigoplus_{j \in M_i(t)} x_j(0)$. \square

Le lemme suivant présente un lien entre un réseau et son réfléchi.

Lemme 21. *Soit \mathcal{R} un réseau k -XOR circulant de taille n . Alors, pour tout automate i et toute configuration $x \in \mathbb{B}^n$, on a :*

$$\tilde{F}(R_i(x)) = R_i(F(x)).$$

Démonstration. Pour tout automate j , le réseau \mathcal{R} vérifie :

$$\begin{aligned} \tilde{F}(R_i(x))_j &= \bigoplus_{\ell \in \tilde{\mathcal{V}}_j^-} (R_i(x))_\ell = \bigoplus_{\ell \in \tilde{\mathcal{V}}_j^-} x_{2i-\ell} \\ &= \bigoplus_{\{\ell \text{ t.q. } 2i-\ell \in \tilde{\mathcal{V}}_j^-\}} x_\ell \\ &= \bigoplus_{\{\ell \text{ t.q. } j \in \mathcal{V}_{2i-\ell}^-\}} x_\ell. \end{aligned}$$

Or, si $j \in \mathcal{V}_{2i-\ell}^-$, alors tous les automates $a, a' \in V$ tels que $a - a' = j - (2i - \ell)$ sont tels que $a \in \mathcal{V}_{a'}^-$. En particulier, si l'automate $j \in \mathcal{V}_{2i-\ell}^-$, alors $\ell \in \mathcal{V}_{2i-j}^-$. Par conséquent, on a :

$$\bigoplus_{\{\ell \text{ t.q. } j \in \mathcal{V}_{2i-\ell}^-\}} x_\ell = \bigoplus_{\ell \in \mathcal{V}_{2i-j}^-} x_\ell = F(x)_{2i-j} = (R_i(F(x)))_j,$$

et le lemme 21 suit. \square

La proposition 7 suit logiquement le lemme précédent en se focalisant sur les diagrammes espace-temps.

Proposition 7. *Soit \mathcal{R} un réseau k -XOR circulant de taille n . Pour chaque automate i , et pour la configuration initiale $x(0) = \bar{0}^i$, la propriété suivante est vérifiée :*

$$\forall t \in \mathbb{N}, \tilde{F}^t(x(0)) = R_i(x(t)).$$

Démonstration. Raisonnons par récurrence sur t .

Soit $t = 0$. La propriété $\tilde{F}^t(x(0)) = R_i(x(t))$ est vraie parce que $x(0) = \bar{0}^i$.

Supposons la propriété vraie pour t .

Alors, nous avons : $\tilde{F}^{t+1}(x(0)) = \tilde{F}(\tilde{F}^t(x(0))) = \tilde{F}(R_i(x(t)))$. Par le lemme 21, on obtient directement, $\tilde{F}(R_i(x(t))) = R_i(F(x(t))) = R_i(x(t+1))$, qui est le résultat attendu. \square

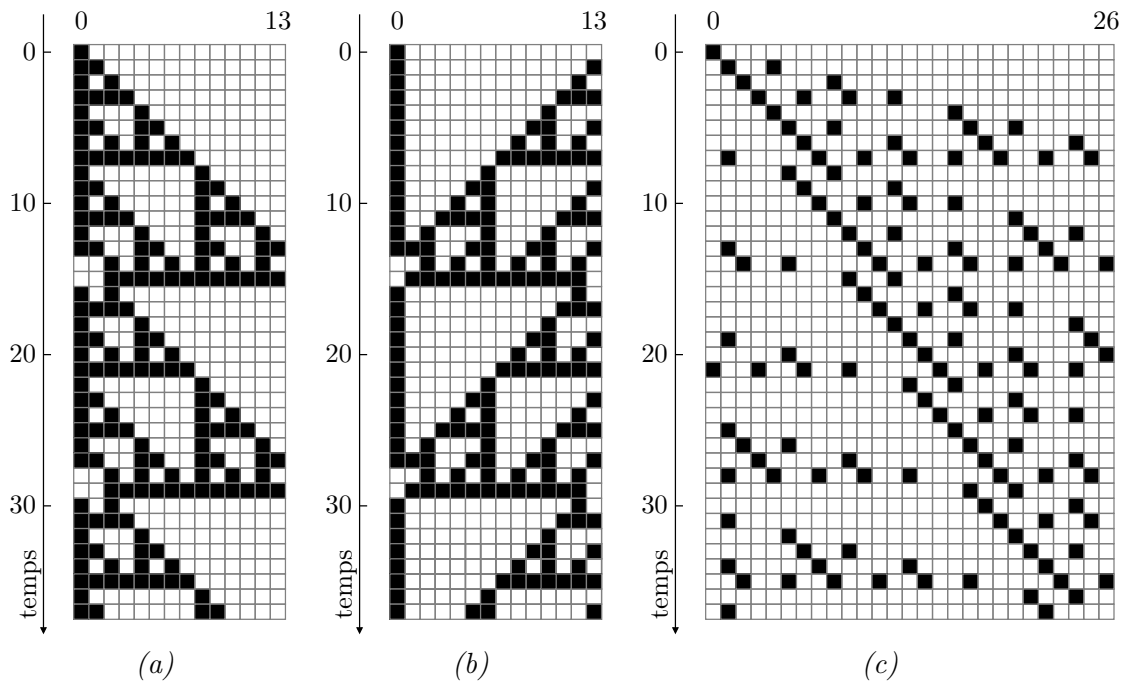


FIGURE 5.12 – Diagramme espace-temps (a) d'un réseau 2-XOR circulant de taille 14 et de pas d'interaction $s = 0$ (cf. page 120), (b) de son réseau réfléchi et (c) d'un réseau 2-XOR circulant de taille 27 et de pas d'interaction 4.

Ce résultat vient du fait que F et \tilde{F} sont les fonctions globales de transition de deux réseaux k -XOR circulants qui sont isomorphes par définition (cf. figure 5.12). La proposition 7 implique que, pour tout automate i , le diagramme espace-temps de $(\bar{0}^i(t))_{t \in \mathbb{N}}$ est le diagramme espace-temps réfléchi de $(\bar{0}^{M_i(t)})_{t \in \mathbb{N}}$ par rapport à i et est lié à la trace de l'automate i . Par conséquent, en définissant la *densité* comme la proportion de ces automates à l'état 1, les configurations de densité $\frac{1}{n}$ donnent des informations sur le comportement global de \mathcal{R} . Cela est notamment dû au fait que ces configurations sont des vecteurs unitaires et au principe de superposition des fonctions linéaires. La proposition 8 ci-dessous, en se fondant sur ces configurations, caractérise entre autres le temps de convergence de ces réseaux.

Proposition 8. *Soit \mathcal{R} un réseau k -XOR circulant de taille n . Le temps de convergence maximal est atteint par les configurations de densité $\frac{1}{n}$. De plus, soit p_* la période des comportements asymptotiques atteints par les configurations de densité $\frac{1}{n}$. Alors, pour toute configuration $x \in \mathbb{B}^n$, la période du comportement asymptotique qui lui est associé est un diviseur de p_* .*

Démonstration. Toutes les configurations de densité $\frac{1}{n}$ sont des permutations circulaires les unes des autres. Par conséquent, par la proposition 6.4, leurs graphes de transition sont isomorphes. Ils atteignent donc leur comportement asymptotique de période p_* en un nombre d'étapes t_* identique.

Maintenant, considérons une configuration arbitraire x et i un automate. Par la proposition 7, le diagramme espace-temps de $(\bar{0}^{M_i(t)})_{t \in \mathbb{N}}$ est le réfléchi de celui de $(\bar{0}^i(t))_{t \in \mathbb{N}}$ par rapport à i . Donc le diagramme espace-temps de $(\bar{0}^{M_i(t)})_{t \in \mathbb{N}}$ atteint son

comportement asymptotique de période p_* en t_* étapes. Cela indique que, $\forall i \in V$, la trace de l'automate i a p_* pour période et entre dans son cycle limite dans le pire cas en t_* . Par conséquent, les dérivations faites depuis x mènent à un comportement asymptotique dont la période divise p_* en au plus t_* étapes. \square

Réseaux 2-XOR circulants Sortons maintenant du cadre général et intéressons-nous aux réseaux 2-XOR circulants de taille arbitraire n en portant particulièrement notre attention sur les diagrammes espace-temps des configurations de densité $\frac{1}{n}$. Pour de tels réseaux, nous définissons le *pas d'interaction* comme le plus petit entier $s \neq 1 < n$ tel que $\forall i \in V, (i, i+s) \in A$. La figure 5.12 (a) et (b) illustre, comme attendu, que lorsque $s = 0$, le diagramme espace-temps est le triangle de Sierpinski. Pour d'autres valeurs de s , les diagrammes espace-temps sont des triangles de Sierpinski déformés. Ces observations amènent au prochain lemme, qui est utilisé dans la suite pour analyser les réseaux 2-XOR circulants de taille une puissance de deux, c'est-à-dire $n = 2^p$, $p \in \mathbb{N}^*$, et de pas d'interaction $s = 0$.

Lemme 22. *Si \mathcal{R} est un réseau 2-XOR circulant de taille n et de pas d'interaction $s = 0$, alors :*

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

Démonstration. La preuve se fait par récurrence sur q .

Soit $i \in V$ un automate quelconque et soit q égal à 1 initialement. Clairement, on a :

$$\begin{aligned} x_i(2) &= x_{(i-1)}(1) \oplus x_i(1) \\ &= x_{(i-2)}(0) \oplus x_{(i-1)}(0) \oplus x_{(i-1)}(0) \oplus x_i(0) \\ &= x_{(i-2)}(0) \oplus x_i(0). \end{aligned}$$

Ainsi, la propriété est vraie initialement.

Supposons que, pour $q \in \mathbb{N}$, $x_i(2^q) = x_{(i-2^q)}(0) \oplus x_i(0)$ soit vérifiée.

Considérons les états suivants :

$$\begin{aligned} a &= x_i(0), & b &= x_{(i-2^{q-1})}(0), & c &= x_{(i-2^q)}(0), \\ d &= x_i(2^{q-1}), & e &= x_{(i-2^{q-1})}(2^{q-1}) & \text{et} & f = x_i(2^q). \end{aligned}$$

Alors, par l'hypothèse de récurrence, pour $q+1$, on a $d = a \oplus b$, $e = b \oplus c$ et $f = d \oplus e$. On en déduit que $f = d \oplus e = (a \oplus b) \oplus (b \oplus c) = a \oplus c$. Par conséquent, on a bien :

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

ce qui est le résultat attendu. \square

Réseaux 2-XOR circulants de taille 2^p Dans ce paragraphe, on restreint un peu plus l'étude en se focalisant sur les réseaux 2-XOR circulants dont les tailles sont des puissances de 2, telles que $n = 2^p$, où $p \in \mathbb{N}^*$.

Soit $x = (x_0, \dots, x_{n-1}) \in \mathbb{B}^n$ une configuration. x peut être vue comme la concaténation de deux vecteurs de taille $\frac{n}{2}$ tels que $x = (x', x'')$, où $x' = (x_0, \dots, x_{\frac{n}{2}-1})$ et

$x'' = (x_{\frac{n}{2}}, \dots, x_{n-1})$. x' et x'' sont appelés les *demi-configurations* de x . Soit $\delta_r(x)$ la quantité définie récursivement comme :

$$\delta_r(x = (x', x'')) = \begin{cases} 0 & \text{si } x' \neq x'' \\ \delta & \text{si } (x' = x'') \wedge (\delta_r(x') = \delta - 1) \end{cases}.$$

On appelle $\delta_r(x)$ le *degré de répétition* de la configuration x ⁸. x est appelée *configuration répétée* quand $x = (x', x')$. Les résultats qui suivent donne des précisions sur les temps de convergence de ces réseaux.

Proposition 9. *Soit \mathcal{R} un réseau 2-XOR circulant de taille $n = 2^p$, $p \in \mathbb{N}^*$, dont le pas d'interaction est s . Les configurations $x \in \mathbb{B}^n$ dont le degré de répétition est $\delta_r(x) \geq \log_2(n) - 1$ convergent vers $(0, \dots, 0)$ en deux étapes au maximum.*

Démonstration. Remarquons que, puisque \mathcal{R} est un réseau 2-XOR circulant network de taille $n = 2^p$, $p \in \mathbb{N}^*$, il existe seulement quatre configurations répétées dont le degré n'est pas inférieur à $\log_2(n) - 1$, à savoir $(0, 1, \dots, 0, 1)$, la configuration duale $(1, 0, \dots, 1, 0)$ ainsi que $(1, \dots, 1)$ et sa duale $(0, \dots, 0)$. Considérons les deux parités distinctes du pas d'interaction s indépendamment. De plus, considérons que $x(t)$ est soit $(0, 1, \dots, 0, 1)$ soit $(1, 0, \dots, 1, 0)$. Si s est pair, alors, par hypothèse sur $x(t)$:

$$\forall i \in V, x_{(i+s)}(t+1) = x_i(t) \oplus x_{(i+s-1)}(t) = 1.$$

Sinon, si s est impair, alors :

$$\forall i \in V, x_{(i+s)}(t+1) = x_i(t) \oplus x_{(i+s-1)}(t) = 0. \quad (5.11)$$

En suivant les propositions 6.2 et 6.3, on obtient le résultat attendu. \square

Considérons maintenant le cas des réseaux 2-XOR circulants de taille $n = 2^p$ et de pas d'interaction $s = 0$.

Théorème 10. *Soit \mathcal{R} un réseau 2-XOR circulant de taille $n = 2^p$, $p \in \mathbb{N}^*$, et de pas d'interaction 0. Le seul comportement asymptotique de \mathcal{R} est le point fixe $(0, \dots, 0)$ et chaque configuration converge vers lui en n étapes au maximum.*

Démonstration. Puisque $n = 2^p$, par le lemme 22, on écrit directement :

$$\forall i \in V, x_i(n) = x_i(0) \oplus x_{i+n}(0) = x_i(0) \oplus x_i(0) = 0.$$

Par conséquent, toute configuration $x \in \mathbb{B}^n$ converge vers le point fixe $(0, \dots, 0)$ en au plus n étapes. \square

Les deux résultats qui suivent traitent de configurations spécifiques, pour lesquelles nous avons trouvé le temps de convergence exact, en l'occurrence maximal.

Lemme 23. *Soit \mathcal{R} et \mathcal{R}' deux réseaux 2-XOR circulants de tailles respectives $n = 2^{p+1}$ and $n' = 2^p$, $p \in \mathbb{N}^*$, et de pas d'interaction 0. Soit x' une configuration de taille 2^p et $x = (x', x')$ une configuration répétée de taille 2^{p+1} . Alors, $\forall t \in \mathbb{N}$, $x(t) = (x'(t), x'(t))$.*

8. La complexité en temps du calcul de $\delta_r(x)$ est en $\mathcal{O}(n)$.

Démonstration. Soit $x \in \mathbb{B}^n$ une configuration répétée arbitraire de \mathcal{R} . Par récurrence sur t , on montre que $\forall t \in \mathbb{N}$, $x(t) = (x'(t), x'(t))$.

Soit $G' = (V', A')$ le graphe d'interaction de \mathcal{R}' . Par hypothèse, le lemme est vrai pour $t = 0$.

Supposons que $x(t) = (x'(t), x'(t))$ pour $t \in \mathbb{N}$ et que $\forall i \in V$, $x_i(t+1) = x_{(i-1)}(t) \oplus x_i(t)$.

On a donc :

$$\begin{aligned} x_i(t+1) &= x_{(i-1)}(t) \oplus x_i(t) \\ &= x_{(i-1+2^p)}(t) \oplus x_{(i+2^p)}(t) = x_{(i+2^p)}(t+1). \end{aligned}$$

Par conséquent, $x(t+1)$ est aussi une configuration répétée et vérifie, pour tout $i \in V'$:

$$\begin{aligned} x_i(t+1) &= x_{(i-1) \bmod n'}(t) \oplus x_i(t) \\ &= x'_{(i-1) \bmod n'}(t) \oplus x'_i(t) = x'_i(t+1). \end{aligned}$$

On a donc bien : $\forall t \in \mathbb{N}$, $x(t+1) = (x'(t+1), x'(t+1))$. □

Théorème 11. *Soit \mathcal{R} un réseau 2-XOR circulant de taille $n = 2^p$, $p \in \mathbb{N}^*$, et de pas d'interaction 0. Toute configuration x telle que $n \cdot d(x) \equiv 1 \pmod{2}$ converge en n étapes exactement.*

Démonstration. On procède par récurrence sur p .

Si $p = 1$, d'après les propositions 6.3 and 9, les configurations dont le degré de répétition est $\delta_r(x) = \log_2(n) - 1$ convergent en deux étapes. La base de la récurrence est donc vérifiée.

Considérons l'hypothèse de récurrence suivante : pour $p = q$, chaque configuration x telle que $2^q \cdot d(x) \equiv 1 \pmod{2}$ converge en 2^q étapes.

Supposons que $p = q+1$ et considérons un réseau 2-XOR circulant \mathcal{R} de taille $n = 2^{q+1}$ et de pas d'interaction 0. Soit x une configuration de taille 2^{q+1} telle que $n \cdot d(x) \equiv 1 \pmod{2}$. Après 2^q étapes :

- $x(2^q)$ est une configuration répétée de la forme $x(2^q) = (x'(2^q), x'(2^q))$. En effet, par le lemme 22, $\forall i \in \{0, \dots, 2^q - 1\}$, $x_i(2^q) = x_i(0) \oplus x_{(i+2^q)}(0)$. Par conséquent, $\forall i \in \{0, \dots, 2^q - 1\}$, $x_i(2^q) = x_{(i+2^{q+1})}(0) \oplus x_{(i+2^q)}(0) = x_{(i+2^q)}(2^q)$.
- x' a un nombre impair de 1. D'après le lemme 22 et la propriété ci-dessus, puisque $\forall i \in \{0, \dots, 2^q - 1\}$, $x'_i(2^q) = x_i(2^q) = x_i(0) + x_{(i+2^q)}(0)$, chaque automate de $x(0)$ influence exactement un automate de x' . Si $x'_i(2^q) = 0$, alors les états de chacun des automates de $x(0)$ qui influencent $x'_i(2^q)$ doivent avoir la même parité. Si $x'_i(2^q) = 1$, alors ils doivent avoir des parités différentes. Puisqu'il y a un nombre impair de 1 dans $x(0)$, il y a un nombre impair de 1 dans $x'(2^q)$.

D'après le lemme 23, $x(2^q)$ se comporte exactement comme $x'(2^q)$. De plus, par l'hypothèse de récurrence, x' converge exactement en 2^q étapes. Par conséquent, x converge en $n = 2^{q+1}$ étapes exactement. □

Dans la lignée de l'importance suggérée de la non-monotonie dans les travaux de la section précédente sur la classification de la robustesse structurelle au synchronisme, nous avons dans cette section attaché de l'importance à cette propriété de non-monotonie en tant que telle. Les travaux (prospectifs) menés dans ce contexte marquent le commencement d'une voie de recherche intéressante en bio-informatique théorique. En effet, comme nous l'avons déjà évoqué, l'intégration de motifs non-monotones au sein des réseaux offrent la possibilité de donner à ces réseaux des singularités comportementales biologiquement crédibles en utilisant un minimum d'automates, ce qui est essentiel étant donné la nature exponentielle des problèmes traités. Par ailleurs, les travaux menés sur les réseaux circulants donnent de bonnes bases à des travaux futurs visant à élargir la compréhension qu'on a de l'influence de la non-monotonie. Mettre l'accent sur les comportements transitoires plutôt qu'asymptotiques, en s'intéressant notamment aux temps de convergence, soulève des questions d'une nature différente de celles que nous nous étions posées jusqu'à présent. Dans ce contexte, des études visant à généraliser les résultats déjà obtenus vont être menées en suivant principalement deux axes. Le premier axe est la suite logique des travaux entrepris jusque là. Il consiste à étendre les résultats et à obtenir d'autres propriétés sur les réseaux XOR circulants généraux. Ensuite, l'idée est de lever les contraintes des fonctions XOR en se dirigeant progressivement vers des réseaux circulants partiellement non-monotones. Le deuxième axe, quant à lui, vise à établir un lien plus fin entre les deux dernières sections de ce chapitre. L'objectif, en particulier, est de caractériser à quelle(s) classe(s) de robustesse ces réseaux ainsi que leurs généralisations successives appartiennent.

Ces trois derniers chapitres ont présenté une partie significative des recherches engagées ces dernières années autour des thèmes qui me paraissent encore parmi les plus intéressants en bio-informatique théorique : la robustesse environnementale, la robustesse structurelle des réseaux et le rôle de certains motifs architecturaux (comme les cycles et leurs intersections) et de certaines propriétés fonctionnelles (comme la non-monotonie) sur leur comportement. Le chapitre qui vient a été volontairement construit en évitant de lui donner la forme « conclusion et perspectives » (cela a été fait tout au long du document). Son objectif est ainsi d'amener le lecteur à refermer cette grosse centaine de pages en s'arrêtant sur des ouvertures scientifiques qui sont les conséquences du travail réalisé.

Chapitre 6

Ouvertures – en guise de conclusion

Les travaux présentés dans les précédents chapitres ont suggéré, sans pour autant s’y dédier, quelques problématiques inhérentes à la modélisation des systèmes de régulation biologique réels. Ainsi, tout au long de ce document, nous n’avons eu de cesse d’évoquer les modes de mise à jour, en en choisissant un dans certains cas précis (très souvent le mode parallèle, par ailleurs, en raison des facilités conceptuelles qui le caractérisent), en parlant des différences de comportements des réseaux d’automates booléens quand ils sont sujets à des changements dans la façon dont leurs composants exécutent leurs fonctions locales de transition. Si l’on considère ces modes de mise à jour comme des moyens de représentation des relations que les automates entretiennent avec le *temps*, on ouvre la porte à d’innombrables questions sur la nature et la prise en compte du temps. Ces questions sont naturellement pertinentes dans le contexte de la bio-informatique théorique, dans la mesure où les réponses qu’on pourrait apporter dans ce contexte permettraient possiblement d’augmenter la connaissance de la manière dont s’écoule le temps aux différentes échelles des organismes vivants. Par ailleurs, l’un des autres sujets qui est resté implicite et qui occupe pourtant une place grandissante en biologie, et dans toutes les autres disciplines œuvrant à accroître la compréhension qu’on a du vivant, est celui de la *modularité* des réseaux. On voit depuis plusieurs années, en effet, de plus en plus de littérature sur ce thème. Cependant, la modularité des réseaux peut être appréhendée différemment selon le sens qu’on donne au mot « module » et le point de vue qu’on adopte. En traitant des motifs particuliers comme nous l’avons fait, avec les cycles, les double-cycles et les réseaux circulants par exemple, et en ayant acquis une connaissance assez fine de ce qu’ils apportent de spécifique aux réseaux dans lesquels ils se trouvent, on est à même de se questionner sur leur nature biologique modulaire, sous réserve d’avoir au préalable donné une définition pertinente de la modularité vis à vis du contexte. Une grande partie de la difficulté réside évidemment dans la dernière partie de cette dernière phrase : qu’est-ce qu’une bonne définition du concept de modularité dans les réseaux de régulation, susceptible d’être utile en biologie ?

L’idée de cet ultime chapitre est donc d’ouvrir une discussion autour de ces deux concepts, le temps et la modularité, en présentant une partie des réflexions qui nous ont animés, mes « partenaires de recherche » et moi. La volonté de faire que ce chapitre se substitue à une conclusion pousse à le rendre court. Il est donc utile de

noter qu'il se rapporte :

- à [NS12], dont une version préliminaire est disponible [NS11], pour la discussion sur le temps¹ et
- à [DKMS12], dont la dernière version est donnée en annexe F, pour la discussion sur la modularité,

qui permettent d'obtenir plus de détails.

6.1 Quid du temps ?

Lorsqu'un système d'interaction réel \mathcal{S} est modélisé par un réseau d'automates \mathcal{R} (booléen ou non), en suivant la méthode proposée dans la section 2.2.3, on considère *de facto* qu'on peut associer un état de \mathcal{S} à une configuration de \mathcal{R} , potentiellement à un encodage/décodage près. La vision naturelle qu'on a de \mathcal{S} est que ses entités interagissent les unes avec les autres *au cours du temps*. Par conséquent, le concept même d'une transition depuis une configuration x vers une configuration y dans \mathcal{R} intègre implicitement une notion de temps qui place x avant y . On fait donc logiquement une association sous-entendue entre la notion de dérivations dans le graphe de transition $\mathcal{G}_{\mathcal{R}}$ et la notion intuitive de « flot temporel » dans \mathcal{S} . Cependant, selon le mode de mise à jour choisi, la considération du temps n'a pas la même signification. Plus précisément, à partir des éléments qui poussent à choisir un certain modèle \mathcal{M}_i de \mathcal{R} à l'étape 4 du processus de théorisation pour étudier le comportement de ce dernier, on définit la manière de considérer le temps. En choisissant \mathcal{M}_i on associe notamment à \mathcal{R} le mode de mise à jour auquel il est soumis. Selon le mode de mise à jour adopté, l'organisation des mises à jour des automates par rapport au temps est différente. Par conséquent, l'association transition/temps ne peut être appréhendée de la même façon et il se peut que le concept même de flot temporel qu'on lui prête soit incohérent par rapport à la correspondance entre réalité et théorie définie initialement par les fonctions de représentation et d'interprétation [NS12]. Cette difficulté, inhérente aux relations que les modes de mise à jour entretiennent avec le temps, peut mener, dans certains cas, à des interprétations erronées des résultats obtenus au cours de la phase de concrétisation, ce qui engage la validité de la modélisation dans son intégralité. Nous ne sommes pas à ce jour en mesure de donner des solutions qui permettraient d'éviter infailliblement ce type d'erreur. Toutefois, ce document a mis en évidence, par exemple, des différences significatives entre les modes de mise à jour asynchrone et général d'un côté, et les modes de mise à jour blocs-séquentiels de l'autre. En effet, là où les premiers se placent dans le contexte général des systèmes de transition d'états indéterministes (non-stochastiques) sur \mathbb{B}^n , les seconds sous-tendent le concept de systèmes dynamiques discrets sur \mathbb{B}^n (cf. section 2.3.8) et impliquent *a priori* une prise en considération du temps différente.

Dans cette section, nous listons les diverses façons possibles de considérer le temps et à quels types de questions elles appellent à répondre, discutons de ce que les modes de mise à jour peuvent apporter de concret dans l'étude des réseaux, puis présentons le concept de mode de mise à jour multi-échelles, qui semble particulièrement intéressant au niveau des applications.

1. D'autres remarques et points de vue que je partage sur ce thème du temps sont discutés à la fin de [Nou12].

6.1.1 Comment théoriser le temps ?

Modélisation du concept de *durée* Lorsqu'on étudie les réseaux d'automates sous le paradigme des systèmes dynamiques, on leur associe des graphes de transition qui sont soit déterministes, soit stochastiques, c'est-à-dire complétés avec une mesure de probabilité qui permet de pondérer chacune de leurs transitions (cf. section 2.3.8). Dans le cas général, de tels systèmes induisent un domaine de temps \mathcal{T} qui est continu ou discret (dans ce document, nous avons fait le choix $\mathcal{T} = \mathbb{N}$). Sous ce paradigme, l'abstraction naturelle que l'on a du temps réel est intrinsèquement présente, les dérivations pouvant être vues comme des trajectoires modélisant le flot temporel.

Dans le cas discret $\mathcal{T} = \mathbb{N}$, ceci n'est possible que si les dérivations sont considérées comme représentant des suites de transitions élémentaires de même durée (qui correspondent précisément à une discrétisation du temps réel). Or, cette vision peut être perçue comme irréaliste. C'est pourquoi certaines études augmentent le concept de transition en lui ajoutant celui de durée, de sorte que les transitions puissent être associées à des durées distinctes. Elles sont alors étiquetées par la quantité de temps qu'elles sont supposées durer ou, plus précisément, par la durée du (ou des) événement(s) qu'elles sont censées représenter [BCRG04, KT85, SB08, Tho83]. En plus des questions des paragraphes suivants traitant de points de vue plus généraux, qui restent pertinentes dans ce cadre, ce choix visant à modéliser le concept de durée d'un flot temporel soulève un jeu de questions théoriques qui lui sont spécifiques, parmi lesquelles : combien de temps un réseau met-il pour atteindre un comportement asymptotique dans le meilleur cas, dans le pire cas ou encore en moyenne ?, quelle est la probabilité que le réseau passe asymptotiquement par telle ou telle configuration ?...

Cependant, intégrer au sein d'un formalisme fondamentalement discret, dans le sens où les événements considérés le sont, la notion de temps réel (au travers des durées) qui est essentiellement continue, pose un problème extrêmement difficile à résoudre. En particulier, dans [NS12], nous montrons comment ce problème mène naturellement, voire nécessairement, à préférer le paradigme continu au paradigme discret. Afin d'éviter ce problème, et ainsi ne pas conférer au discret plus de capacités qu'il n'en a tout en conservant ses avantages intrinsèques, les paragraphes suivants montrent qu'on peut choisir de modéliser le temps autrement.

Modélisation du concept de *précédence* Une deuxième façon de comprendre le temps, lorsqu'on se focalise sur les systèmes dynamiques discrets, consiste à ne plus considérer les trajectoires comme des témoins de durées d'un flot temporel mais comme des représentantes d'une relation de précédence (elles ne sont alors rien d'autres que des suites d'événements sans durée). Dans ce cas, si les transitions $x \xrightarrow{*} y$ et $x' \xrightarrow{*} y'$ sont toutes deux réalisables à un même instant, alors, cette vision permet de donner du sens au fait que $x \xrightarrow{*} y$ puisse durer plus longtemps que $x' \xrightarrow{*} y'$, sous certaines conditions, et qu'à l'inverse, $x' \xrightarrow{*} y'$ puisse durer plus longtemps que $x \xrightarrow{*} y$, sous d'autres conditions. Ainsi, les différents comportements d'un réseau d'automates peuvent se dérouler à différentes échelles de temps sans que de nouvelles informations ne soient précisées pour les distinguer. Le temps modélisé s'éloigne alors un peu de la notion de temps réel pour devenir un *temps logique*, qui nécessite moins de connaissance sur les transitions entre états du système réel modélisé. Les transitions et dérivations ne sont alors que des suites d'événe-

ments qui se succèdent qui n'intègrent pas la notion de durée. En conséquence, le temps qu'elles prennent ne peut pas être mesuré, seul le nombre d'événements peut l'être. Les questions typiques dans ce contexte sont les suivantes : combien d'étapes un réseau met-il pour atteindre un comportement asymptotique ?, tel comportement peut-il être observé après tel événement ?...

Modélisation du concept de *causalité* La dernière vision que l'on peut avoir du temps revient à voir les comportements des réseaux comme des systèmes de transition d'états indéterministes, que l'on peut appeler également des systèmes causaux. Cette vision s'abstrait entièrement de la notion de temps, que ce soit celle de durée ou de précédence. En d'autres termes, elle ne fait aucune association entre l'idée intuitive qu'on a du temps et les caractéristiques théoriques qui découlent de la formalisation. Il n'y a en effet aucun lien entre le concept de durée et les systèmes de transition d'états tels que définis dans la section 2.3.8. Ces systèmes n'intègrent pas non plus dans leur définition, directement en tout cas, le concept de précédence. En effet, lorsque plusieurs transitions $x \xrightarrow{*} y^{(k)}$, avec $k \in \mathbb{N}$, sont possibles depuis la configuration $x \in \mathbb{B}^n$, alors aucune des $y^{(k)}$ n'est *la* configuration qui est effectivement atteinte par x . Chacune d'elles est le résultat d'un (parmi plusieurs autant réalisables les uns que les autres) événement qui peut se réaliser ou non selon un intervalle de temps et une probabilité inconnus. La notion de moment est alors remplacée par celle de possibilité et le concept de durée par celui de relation entre causes et conséquence. En conséquence, toutes les questions liées à la notion de temps perdent leur sens dans ce contexte. Seules celles ayant trait aux relations causales entre configurations sont pertinentes. Pour aller plus loin, bien que les questions inhérentes à la détermination d'un graphe de transition indéterministe aient un sens dans le cadre des systèmes dynamiques, elles n'en ont pas dans celui, plus général, des systèmes de transition d'états, dans lesquels les transitions ne fournissent pas d'autres renseignements que leur simple existence. Les seules questions type, cohérentes dans ce contexte, sont des questions d'existence ou d'accessibilité (plutôt que des questions de caractérisation, comme c'était le cas dans les paragraphes précédents) : cette transition est-elle possible ?, une configuration qui vérifie telles propriétés est-elle atteignable depuis telle configuration ?...

Sans préciser à nouveau les liens (qui viennent d'être clarifiés et qui ont été évoqués implicitement dans les chapitres précédents) que les modes de mise à jour entretiennent avec le temps, nous discutons dans la sous-section suivante la notion de mode de mise à jour multi-échelle, qui semble à ce jour particulièrement pertinente pour les applications, en particulier génétiques.

6.1.2 Modes de mise à jour multi-échelle

Au cours du processus de modélisation d'un système réel dans sa globalité (incluant la prise en compte d'échelles différentes), et même dans ce qui a été appelé le va-et-vient horizontal dans la section 2.2, le choix d'un modèle de réseau impose des questionnements sur la manière d'organiser le temps, c'est-à-dire le choix du (ou des) mode(s) de mise à jour à considérer. Les raisons d'un tel choix peuvent être de natures différentes qui peuvent être de l'ordre de la commodité, du *pouvoir d'expressivité* mathématique ou biologique qui s'en dégage (nous avons par exemple

vu que le mode parallèle donnait souvent aux réseaux une expressivité mathématique supérieure à celle observée dans la réalité)...ou encore par habitude. Ainsi, et en raison du manque d'informations relatives au temps émanant des recherches en biologie jusqu'à présent, ce choix se fonde inévitablement sur des arguments ancrés dans la théorie. Cela a permis aux études de bio-informatique théorique menées jusqu'à maintenant de trouver nombre de résultats intéressants qui ont augmenté significativement la compréhension qu'on a des systèmes biologiques. Par ailleurs, les expérimentations biologiques à court et moyen terme n'ont que peu de chances d'aboutir à une connaissance suffisamment détaillée dans ce domaine pour ne pas continuer à étudier l'influence des différents types de modes de mise à jour d'un point de vue théorique. Pour autant, nous en avons fait état dans la section 5.1, des recherches récentes en biologie moléculaire, en particulier sur le rôle de la chromatine sur la régulation génétique [HA92, EM04, Ben06], poussent à appréhender le temps biologique au moyen de nouveaux modes de mise à jour, les modes de mise à jour multi-échelles, dont nous présentons l'idée générale dans le paragraphe suivant, et qui seront sans nul doute aux cœur de futures recherches.

La chromatine est la structure dynamique qui englobe l'A.D.N. dans le noyau des cellules. Elle a pour rôle de s'ouvrir et de se fermer pour laisser des facteurs de transcription se fixer sur l'A.D.N., ce qui est à la base même de l'expression des gènes. Ce fonctionnement laisse penser qu'à l'échelle des réseaux de régulation génétique, l'expression des gènes peut être vue par paquets et suggère donc une forme de synchronisme. Dans [DEN⁺11], nous avons présenté un nouveau type de mode d'itération afin de prendre en considération l'effet de la chromatine [KS03, Ben06, LV06, Fos09], qui est un système épigénétique médian dont les modifications dynamiques de la structure impliquent des gènes dédiés (appelés conceptuellement « dychros ») qui agissent en suivant un temps différent et indépendant des interactions génétiques des réseaux fonctionnels. Afin de prendre en compte le *temps chromatinien*, ce nouveau mode de mise à jour intègre les dychros dans les réseaux en leur donnant un statut spécifique, permettant notamment de les identifier. L'idée générale est de faire que lorsqu'un dychro est inhibé, par les interactions qu'il a avec d'autres dychros, tous les gènes qui dépendent de lui s'inhibent automatiquement après un temps de latence capturant le temps de fermeture de la portion de chromatine associée, et restent ainsi inactifs jusqu'à ce qu'il redevienne exprimé. Cette vision nécessite de donner la priorité aux dychros par rapport aux gènes fonctionnels. Pour ce faire, la méthode consiste à introduire un paradigme multi-échelle dont nous développons succinctement l'idée. Considérons un réseau \mathcal{R} tel que son graphe d'interaction G est constitué de k sous-ensembles distincts G_1, G_2, \dots, G_k des automates de \mathcal{R} . \mathcal{R} , qui représente une régulation génétique fonctionnelle, est ainsi formé des sous-réseaux \mathcal{R}_k tels que les automates d'un même sous-réseau sont associés à des gènes fonctionnels, connus pour être exprimés de façon synchrone par la dynamique chromatinienne. Considérons à présent un réseau \mathcal{U} de taille k , soumis à un mode de mise à jour bloc-séquentiel, dont le graphe d'interaction G^u est tel que chacun de ses automates $i \in \{0, \dots, k\}$ représente le dychro en charge d'autoriser (ou d'empêcher) l'expression des automates de \mathcal{R}_i ainsi que leur régulation. Dans ce contexte, \mathcal{U} peut être vu comme un réseau de régulation en amont de \mathcal{R} qui en gouverne l'évolution. Plus précisément, le processus de régulation de \mathcal{R}_i passe en phase active uniquement lorsque i est actif dans \mathcal{U} et tous les automates de \mathcal{R}_i s'inactivent (après un certain temps de latence) quand l'état de i vaut 0. Ce paradigme se rapproche du bloc-séquentiel, à ceci

près que la régulation synchrone au sein des sous-réseaux fonctionnels \mathcal{R}_i ne suit pas un schéma séquentiel pré-déterminé mais dépend de la régulation chromatinienne.

Afin de refermer ce document, nous abordons la question de la modularité des réseaux en présentant l'idée directrice ainsi que certaines des perspectives de recherche d'un travail récent réalisé en collaboration avec mes collègues évyens.

6.2 Quid de la modularité ?

Les travaux présentés dans ce document ont mis en évidence l'importance des relations que peuvent avoir certains sous-motifs paramétriques spécifiques sur le comportement des réseaux d'automates booléens. Du point de vue biologique, cela souligne que la variété des fonctions biologiques (qui peuvent être rapprochées des comportements asymptotiques des modèles étudiés) est certainement intimement liée à la présence de sous-réseaux de régulation connectés les uns aux autres de façon à ce qu'ils se retrouvent intégrés au sein de réseaux plus grands, à des échelles biologiques possiblement différentes. La découverte de tels sous-réseaux, responsables de l'émergence de comportements particuliers induisant l'existence de fonctionnalités globales intrinsèques des organismes vivants, fait partie des préoccupations majeures de la bio-informatique théorique [Mon70].

Motivations De manière générale, l'étude des fonctions biologiques complexes repose sur leur décomposition en sous-fonctions qui identifient certains des comportements basiques conduisant, par leurs combinaisons, à ceux de la fonction globale. Dans le contexte des réseaux, chacune des sous-fonctions (biologiques) est caractérisée par un sous-ensemble des fonctions locales de transition et peut donc être associée à un sous-graphe du graphe d'interaction. Avec cette approche, le réseau original peut être vu de façon modulaire, où la modularité établit les liens entre les différents sous-réseaux (appelés modules) et les sous-fonctions qui leur sont associées. À titre d'exemple, la décomposition par réduction du réseau de Mendoza a permis de mettre en valeur l'existence de deux composantes fortement connexes ayant des comportements propres qui, par leur intrication, permettent de reproduire le comportement global du réseau proprement dit (cf. section 5.1.1).

L'identification des modules est pertinente en soi d'un point de vue formel car elle permet de mieux comprendre le fonctionnement des réseaux dans leur intégralité en offrant une subdivision en sous-expressions de leur capacité d'expression générale. Par ailleurs, dans la mesure où il s'avère possible d'obtenir une décomposition en modules partiellement indépendants les uns des autres (c'est-à-dire sans dépendance circulaire), cette identification autorise potentiellement un gain significatif en termes de calculs et de simulations numériques des comportements des réseaux. En effet, si l'on considère un réseau de taille 21, *a priori*, le calcul exhaustif de son comportement nécessite de considérer les $2^{21} = 2\,097\,152$ configurations. Or, si l'on parvient à obtenir, par exemple, une décomposition modulaire de ce même réseau en sept modules de trois automates, de sorte que les modules forment une partition de l'ensemble des automates, alors le calcul demandera seulement de considérer $7 \times 2^3 = 56$ configurations, au facteur près d'une potentielle dépendance unidirectionnelle qui viserait à prendre en compte certains *inputs* dans certains modules. Ainsi, sans réduire la complexité exponentielle intrinsèque des problèmes à proprement parler, une

telle décomposition peut permettre de gagner un facteur exponentiel sur la taille des problèmes à traiter.

Du point de vue des applications en biologie, on constate une demande de plus en plus grande dans ce domaine. Dans le contexte de la biologie des systèmes, les modules peuvent donner aux biologistes des informations importantes pour mener des analyses ciblées sur certaines sous-fonctions pour lesquelles il n'existe aucune méthode expérimentale générique de découverte [HHLM99, IGH01, Hoo03]. La demande est encore plus forte dans le domaine relativement récent de la biologie synthétique. La biologie synthétique est un domaine de recherche à la frontière de la biologie et de l'ingénierie (chimique, physique, informatique) dont la principale orientation est la conception et la création de nouveaux systèmes biologiques, sur la base de l'assemblage d'éléments *synthétisés* à partir de la connaissance existante. Ces éléments de synthèse sont souvent appelés « *biobricks* » et peuvent aisément être rapprochés de la notion de module, conceptuellement parlant. Leur assemblage étant à la base de l'existence du domaine, la compréhension de ce qui peut être vu comme un module ou non et la manière dont ils peuvent se greffer tout en garantissant certaines propriétés fondamentales de sûreté sont indispensables [BS05, PW09, Kha10].

Deux approches classiques différentes La littérature soulève deux approches de la modularité de la régulation, une première fondée sur les architectures des réseaux d'interaction (c'est-à-dire les graphes d'interaction), une seconde sur la structure des systèmes de transition d'états sous-jacents.

En réalité, la très grande majorité des études menées jusqu'à aujourd'hui s'est attachée, par la première approche dite *statique*, à identifier des sous-réseaux d'interaction spécifiques, en argumentant sur le principe que certaines topologies, par essence, sont plus à même d'admettre une forte correspondance avec la réalité des fonctions biologiques [GKBC04] ou qu'elles sont naturellement fortement présentes dans la réalité [RG03], en mettant en avant un biais statistique dans les réseaux complexes [AB02, New03]. Par ailleurs, dans ce contexte, les cliques [SM03] et plus généralement les composantes fortement connexes semblent par défaut jouer le rôle de modules, ce qui semble somme toute assez naturel. D'autres motifs plus particuliers, comme ceux présentés par Alon dans [MSOI⁺02, Alo03], semblent jouer le rôle de composants basiques (certains étaient déjà bien connus comme les régulateurs et les *feed-forward* incohérents) et sont ainsi très généralement considérés comme modules du point de vue statique des graphes d'interaction.

Dans le cadre de l'approche dite *dynamique*, les études se sont fondées sur l'hypothèse que les profils d'expression biologique fournissent des intuitions fortes sur les relations entre les régulateurs. Les modules peuvent alors être révélés à partir des corrélations existant entre les éléments. À titre d'exemple, en utilisant des données d'expression génétique de la levure, des travaux ont inféré des modules en fonction des co-régulations et des conditions sous lesquelles se passent les régulations [BJGL⁺03, SSR⁺03]. Ces études soulignent notamment que la découverte d'une organisation modulaire dans les réseaux est liée aux régulations entre les éléments au cours du temps et par conséquent aux dynamiques d'expression [TR99].

Une autre approche Nous pensons, avec d'autres [BT09, Sie09], que l'étude de la modularité ne peut pas se contenter d'être menée en suivant l'une ou l'autre de ces

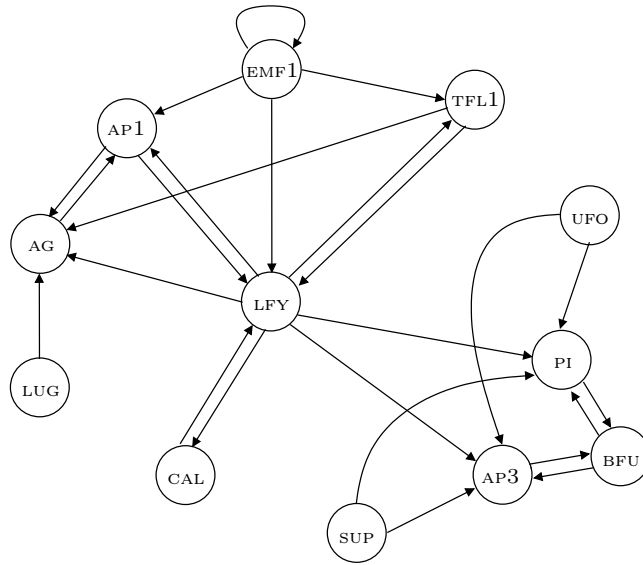
deux approches de façon exclusive et qu'elle nécessite de relier les aspects statiques et dynamiques des réseaux de régulation. Dans [DKMS12], en nous fondant sur le mode de mise à jour asynchrone, nous proposons un nouveau formalisme pour traiter analytiquement le concept d'*organisation modulaire*. Sans entrer dans les détails (présentés dans l'annexe F), l'idée générale est de considérer une telle organisation comme une partition (partiellement ou totalement) ordonnée de l'ensemble des automates (avec leurs sous-graphes d'interaction induits) associée à une opération de composition de telle sorte que la composition des comportements locaux des modules égale le comportement global du réseau. Nous voyons donc la modularité comme liée à une propriété d'invariance du comportement asymptotique des modules lorsqu'ils sont sujets à des perturbations provenant de modules situés plus haut dans la hiérarchie imposée par la partition ordonnée (ce qui fait émerger, notons, la notion de robustesse environnementale modulaire).

En termes plus précis, étant donné un réseau \mathcal{R} , la méthode développée vise à trouver une partition ordonnée P des automates remplissant certaines conditions. P doit être telle que l'exécution d'une opération de composition (adaptée au concept de comportement asymptotique) appliquée aux configurations récurrentes restreintes aux éléments de P , selon l'ordre de P , résulte en l'obtention de l'ensemble de toutes les configurations récurrentes de \mathcal{R} lui-même. Si une telle partition P existe, alors elle est une organisation modulaire de \mathcal{R} . Avec ce formalisme, nous avons montré que tout tri topologique de l'ensemble des composantes fortement connexes d'un réseau est une organisation modulaire, ce qui reste cohérent avec les études passées. Par ailleurs, sur la base de ce nouveau formalisme, nous avons développé un algorithme de calcul modulaire et incrémental des comportements asymptotiques des réseaux. Mais ce qui est plus intéressant est que, sous certaines conditions (dans la grande majorité des cas, en fait), les composantes fortement connexes peuvent elles-mêmes être décomposées en modules plus petits.

Nous n'avons pour le moment pas obtenu de caractérisation des propriétés architecturales des réseaux fortement connexes qui sont décomposables par le formalisme proposé. C'est l'une des perspectives théoriques que nous avons commencé à aborder. Sans avoir obtenu de résultat abouti pour le moment, étant donné que, lorsque tous les cycles d'une composante fortement connexe sont positifs, on peut montrer que celle-ci est décomposable, il est raisonnable de penser que la non-décomposabilité des réseaux est intimement liée à la présence de cycles négatifs. L'intuition de ce résultat est que les cycles négatifs induisent des oscillations. Par conséquent, ils rendent dépendants les comportements locaux de chacun des automates les composant. Plus précisément, cette dépendance étant circulaire, elle empêche de définir une partition ordonnée vérifiant les conditions de l'opération de composition. Sur la base de l'intuition, il semble qu'une condition nécessaire de non-décomposabilité d'un réseau fortement connexe soit que chacun de ses automates induise un cycle négatif. Il existe des exemples simples montrant que cette condition n'est pas une condition suffisante. D'autres perspectives issues de ce travail sont naturellement tournées vers sa généralisation à d'autres modes de mise à jour et son application à des systèmes de régulation biologique réels.

Annexe

A Réseau de Mendoza



$$w = \begin{pmatrix} & \text{EMF1} & \text{TFL1} & \text{LFY} & \text{AP1} & \text{CAL} & \text{LUG} & \text{UFO} & \text{BFU} & \text{AG} & \text{AP3} & \text{PI} & \text{SUP} \\ \text{EMF1} & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \text{TFL1} & 1 & 0 & -2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \text{LFY} & -2 & -1 & 0 & 2 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \text{AP1} & -1 & 0 & 5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ \text{CAL} & 0 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \text{LUG} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \text{UFO} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \text{BFU} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ \text{AG} & 0 & -2 & 1 & -2 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \text{AP3} & 0 & 0 & 3 & 0 & 0 & 0 & 2 & 1 & 0 & 0 & 0 & -2 \\ \text{PI} & 0 & 0 & 4 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & -1 \\ \text{SUP} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \theta = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 4 \\ 0 \\ 2 \\ 1 \\ 1 \\ 2 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

FIGURE 1 – Graphe d’interaction, matrice d’interaction et vecteur de seuil du réseau de Mendoza pour le contrôle de la morphogenèse florale d’*Arabidopsis thaliana*. Pour le confort de lecture, à chaque ligne et colonne de la matrice d’interaction est ajouté l’identifiant de l’automate auquel elle correspond.

B Algorithme de calcul des probabilités de passage

Algorithme 1 : Algorithme qui écrit sous forme explicite les polynômes caractéristiques (dont l'inconnue est le taux de perturbation d'état τ) des probabilités de passage d'un bassin d'attraction à un autre.

Données :

- a : matrice à trois dimensions. (L'objectif est de remplir cette matrice de manière que l'élément $a_{i,j,k}$ corresponde au coefficient de degré k du polynôme caractéristique de la probabilité de passage $P(\mathcal{A}_i^* \rightarrow \mathcal{A}_j^*)$, avec $1 \leq i, j \leq \kappa$ et $0 \leq k \leq n$.) ;
- \mathcal{A}_i^* : union $\mathcal{B}(\mathcal{A}_i) \cup \mathcal{A}_i$.

```

// INITIALISATION: affectation de la valeur 0 à tous les coefficients de la matrice a.
1 pour i de 1 à  $\kappa$  faire
2   pour j de 1 à  $\kappa$  faire
3     pour k de 0 à n faire
4        $a_{i,j,k} \leftarrow 0$ 
5     fin
6   fin
7 fin

// CALCUL:
8 pour i de 1 à  $\kappa$  faire
9   pour chaque  $x \in \mathcal{A}_i^*$  faire
10    pour j de 1 à  $\kappa$  faire
11      pour chaque  $y \in \mathcal{A}_j^*$  faire
12         $k \leftarrow d_H(x, y)$ 
13         $a_{i,j,k} \leftarrow a_{i,j,k} + 1$ 
14      fin
15    fin
16  fin
17 fin

// POST-TRAITEMENT: les polynômes caractéristiques sont dérivés du calcul et écrits
explicitement dans un fichier de sortie fres (par exemple).
18 pour i de 1 à  $\kappa$  faire
19   pour j de 1 à  $\kappa$  faire
20     écrire(fres, «  $P(\mathcal{A}_i^* \rightarrow \mathcal{A}_j^*) = 1/|\mathcal{A}_i^*| \cdot (a_{i,j,0} \cdot \tau^0 \cdot (1-\tau)^{n+})$  »)
21     pour k de 1 à n-1 faire
22       écrire(fres, «  $a_{i,j,k} \cdot \tau^k \cdot (1-\tau)^{n-k}$  »)
23     fin
24     écrire(fres, «  $a_{i,j,n} \cdot \tau^n \cdot (1-\tau)^0$  »)
25   fin
26 fin

```

La complexité en temps de cet algorithme, portée entièrement par la phase de calcul (de la ligne 8 à la ligne 17), est de $\mathcal{O}(|\mathbb{B}^n| \cdot |\mathbb{B}^n|) = (2^{2n})$ car, pour tout couple (ordonné) $(\mathcal{A}_i^*, \mathcal{A}_j^*)$ d'attracteurs associés à leur bassin d'attraction, il parcourt l'ensemble des configurations de chaque élément du couple. Il ne peut donc être utilisé raisonnablement que sur des réseaux de petite taille, tels que $n \lesssim 16$.

C Comportements asymptotiques du réseau de Mendoza

Attracteurs	Séquentiel	Parallèle	Types cellulaires
Point fixe 1	000100000000	000100000000	Sép.
Point fixe 2	000100010110	000100010110	Pét.
Point fixe 3	000000001000	000000001000	Car.
Point fixe 4	000000011110	000000011110	Éta.
Point fixe 5	110000000000	110000000000	Inf.
Point fixe 6	110000010110	110000010110	Mut.
Cycle limite 1	–	000100010000 - 000100000110	–
Cycle limite 2	–	000000000000 - 000100001000	–
Cycle limite 3	–	000000010000 - 000100001110	–
Cycle limite 4	–	000000000110 - 000100011000	–
Cycle limite 5	–	000000010110 - 000100011110	–
Cycle limite 6	–	000000001110 - 000000011000	–
Cycle limite 7	–	110000000110 - 110000010000	–

TABLEAU 1 – Attracteurs du réseau de Mendoza lorsqu'il est soumis aux modes d'itération séquentiels et parallèle et types cellulaires auxquels ils correspondent. Les configurations sont données en classant les automates dans l'ordre suivant : EMF1, TFL1, LFY, AP1, CAL, LUG, UFO,BFU, AG, AP3, PI, SUP.

D Probabilités de transformation des tissus sépale et inflorescence

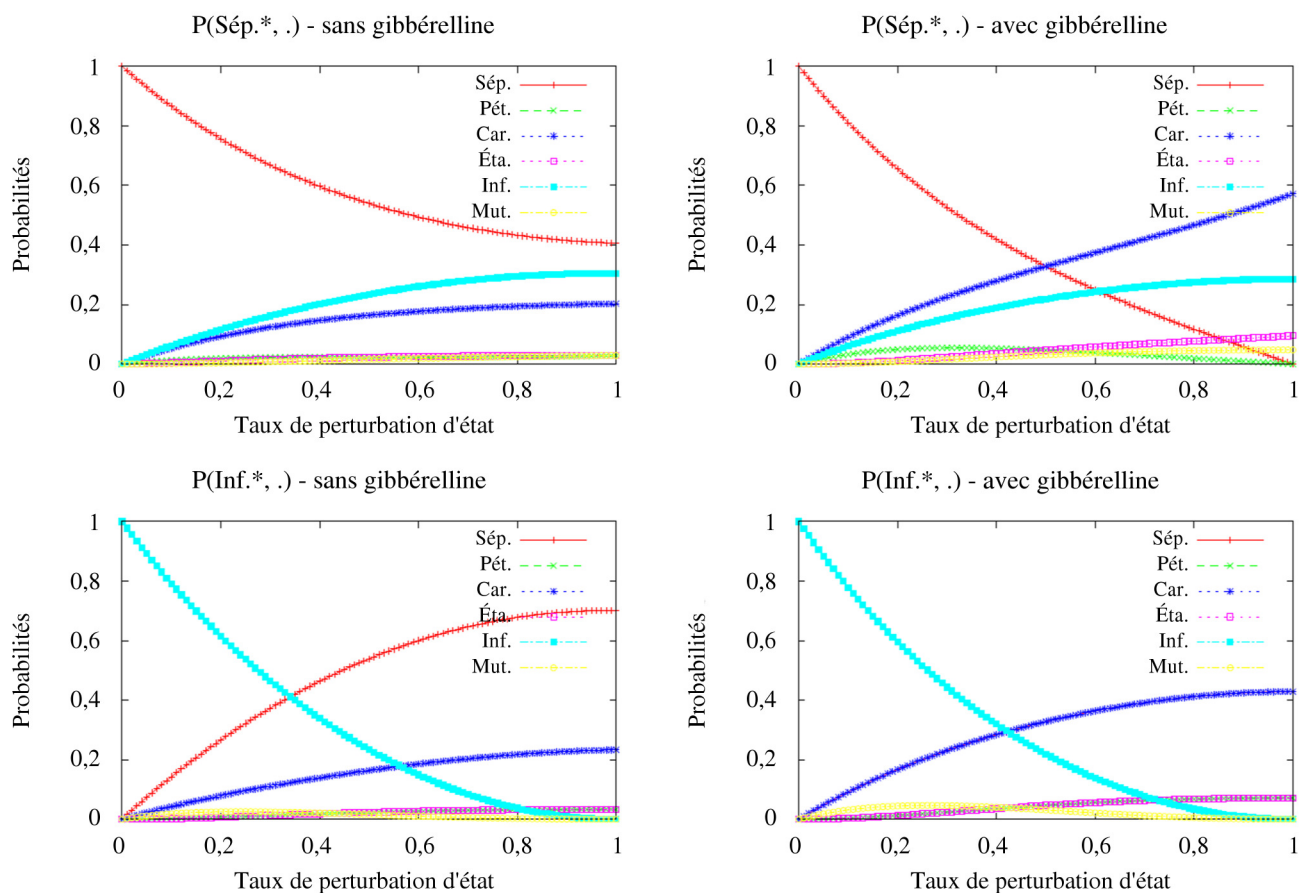


FIGURE 2 – Polynômes caractéristiques des probabilités $P(\mathcal{A}_i^* \rightarrow \mathcal{A}_j^*)$, où $\mathcal{A}_i^* \in \{\text{Sép.}^*, \text{Inf.}^*\}$ et $\mathcal{A}_j^* \in \{\text{Sép.}^*, \text{Pét.}^*, \text{Car.}^*, \text{Éta.}^*, \text{Inf.}^*, \text{Mut.}^*\}$. Les polynômes sont donnés en fonction de (gauche) l'absence et (droite) la présence de gibbérelline.

E Comportements asymptotiques des cycles isolés

$p \backslash n$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	21	22
1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
3	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	2	-
4	-	-	-	3	-	-	-	3	-	-	-	3	-	-
5	-	-	-	-	6	-	-	-	-	6	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	9	-	-
7	-	-	-	-	-	-	18	-	-	-	-	-	18	-
8	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	56	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	186	-	-	186
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	335	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99858	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	190557
T^+	2	3	4	6	8	14	20	36	60	108	188	352	99880	190746

TABLEAU 2 – Comportement des cycles positifs. La case de coordonnées (p, n) donne le nombre $A^+(p)$ de comportements asymptotiques différents de \mathcal{C}^+ (le signe $-$ équivaut à 0). La dernière ligne donne le nombre total de comportements asymptotiques $T^+(n)$.

$p \backslash n$	1	2	3	4	5	6	7	8	15	16	17	18	21	22
2	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
4	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
6	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
8	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	3	-	-	-	3	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	5	-	-
14	-	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	9	-
16	-	-	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	1091	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2048	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3855	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7280	-	-
42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	49929	-
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	95325
T^-	1	1	2	2	4	6	10	16	1096	2048	3856	7286	49940	95326

TABLEAU 3 – Comportement des cycles négatifs. La case de coordonnées (p, n) donne le nombre $A^-(p)$ de comportements asymptotiques différents de \mathcal{C}^- (le signe $-$ équivaut à 0). La dernière ligne donne le nombre total de comportements asymptotiques $T^-(n)$.

Comme cela a été montré dans les lemmes 9 et 11, tous les nombres qui apparaissent sur une même ligne des tableaux 2 et 3 précédents sont identiques. De plus, la première ligne du tableau 2 confirme que tous les cycles positifs admettent deux points fixes. Celle du tableau 3 montre que les cycles négatifs n'admettent que de cycles limites. Ces résultats rappellent ceux de [ABLM⁺03] où les cycles positifs sont caractérisés par cette propriété, qui est utilisée pour montrer que les réseaux booléens à seuil ne contenant que des cycles négatifs n'admettent pas de points fixes. D'autres cas sont intéressants. Par exemple, quand $n = 2^k$, comme 1 est l'unique diviseur impair de n , les cycles négatifs \mathcal{C}_n^- n'ont qu'une seule période, égale à leur ordre $\omega = 2n$. Ainsi, $\mathbf{A}_{2n}^- = \mathbf{T}_n^- = 2^{n-k-1}$. De plus, si n est premier, étant donné que $\mu(n) = -1$, un cycle positif \mathcal{C}_n^+ admet deux types de comportements asymptotiques, des points fixes et des cycles limites de période maximale $p = \omega$, et donc $\mathbf{T}_n^+ = 2 + \mathbf{A}_n^+$ où $\mathbf{A}_n^+ = \frac{2\mu(n)+2^n\mu(1)}{n} = \frac{2^n-2}{n}$.

F Modularité des réseaux d'automates [DKMS12]

Analysis of modular organisation of interaction networks based on asymptotic dynamics*

Franck Delaplace^{1,**}, Hanna Klaudel¹,
Tarek Melliti¹, and Sylvain Sené^{1,2}

¹ Université d'Evry – Val d'Essonne, IBISC, EA 4526, 91000 Evry, France

² Institut rhône-alpin des systèmes complexes, IXXI, 69007 Lyon, France

Abstract. This paper investigates questions related to modularity in biological interaction networks. We develop a discrete theoretical framework based on the analysis of the asymptotic dynamics of biological interaction networks. More precisely, we exhibit formal conditions under which agents of interaction networks can be grouped into modules, forming a *modular organisation*. Our main result is that the conventional decomposition into strongly connected components fulfills the formal conditions of being a modular organisation. We also propose a modular and incremental algorithm for an efficient equilibria computation. Furthermore, we point out that our framework enables a finer analysis providing a decomposition in elementary modules, possibly smaller than strongly connected components.

Keywords: modularity, interaction networks, discrete dynamics, equilibria.

1 Introduction

The analysis of the relations between the *structure* of a biological system and the *related biological functions* that identify specific states describing particular behaviours is among the most challenging problems [1] at the frontier of theoretical computer science and biology. Let us introduce an illustration of these structure/function relations. On the one hand, gene regulation may be structured into a directed graph, called the *interaction graph*, from which a dynamics is computed. On the other hand, the *attractors* (*i.e.*, stable configurations and/or sustained oscillations) of such a dynamics identify the functions of the system. For instance, for the bacteriophage λ , the reciprocal regulations between genes Cro and cI induce two biological functions, namely the lysis and the lysogeny [2,3,4], each corresponding to a distinct attractor.

* This work is supported by the project SYMBIOTIC of French National Agency for Research, ANR BLAN-0307-01.

** Corresponding author: franck.delaplace@ibisc.univ-evry.fr.

Generally, studying complex biological functions relies on their decomposition into sub-functions identifying some basic behaviours. Each sub-function is supported by a part of the structure. In the context of gene regulation, this part corresponds to a sub-graph of the interaction graph. Thus, the whole system can be viewed in a modular way, where modularity establishes the link between the parts and their related sub-functions. The module composition refers to a structural composition as well as a dynamical one.

In the literature, methods related to module discovery in interaction networks are generally based on both the analysis of the network structures (a field close to graph theory) and the study of their associated dynamics [5]. *Structural analysis* identifies sub-networks with specific topological properties motivated either by a correspondence between topology and functionality [6,7] or by the existence of statistical biases with respect to random networks [8]. Specific topologies like cliques [9], or more generally strongly connected components (SCCs) are commonly used to reveal modules by structural analysis. Particular motifs [10,11] may also be interpreted as modules viewed as basic components. They represent over-represented biological sub-networks with respect to random ones. Moreover, *dynamical analysis* lays on the hypothesis that expression profiles provide insights on the relations between regulators, modules being possibly revealed from correlations between the expressions of biological agents. For instance, using yeast gene expression data, the authors of [12,13] inferred modules from co-regulated genes and the condition under which the regulation occurs. As a consequence, the discovery of a modular organisation in biological interaction networks is closely related to the influence of agents on one another and needs to investigate their expression dynamics [14,15].

In [16,17,18], the authors point out the need to relate structure and function to deal with modular organisations. The objective of this article is to define formally the notion of *modular organisation* as a list of modules together with a composition operation so that the dynamics of the module composition meets the global dynamics of the system. Indeed, modularity is somehow related to an invariance property of module asymptotic dynamics against regulatory perturbations of other modules [19], which supports the idea of viewing the global dynamics as the composition of the module's dynamics. Thus, using a discrete model of biological interaction networks [20,21], we propose an approach that analyses the conditions of module formation and characterises the relations between the global behaviour of a network and the local behaviours of its components. We

show under which conditions interaction networks can be divided into modules. As main results, we propose a modular and incremental algorithm to compute equilibria and we show that the conventional structural decomposition into strongly connected components fulfils the formal conditions of being a modular organisation. Furthermore, we show that our framework enables a finer analysis providing a decomposition in elementary modules, possibly smaller than strongly connected components.

The paper is structured as follows: First, Section 2 introduces the main definitions and notations used throughout the paper. Section 3 presents the central notion of a modular organisation of a network along with its structural and dynamical properties. Section 4 defines elementary modular organisation and the conditions leading to obtain it. Some concluding remarks and perspectives are provided in Section 5.

2 The interaction network and its associated dynamics

This section introduces the discrete based asynchronous dynamics, modelling the dynamics of biological networks.

Relation. First, we introduce basic notations. Let $\rightarrow \subseteq S \times S$ be a binary relation on a set S , given $s, s' \in S$ and $S' \subseteq S$, we denote by $s \rightarrow s'$ the fact that $(s, s') \in \rightarrow$, by $(s \rightarrow) \triangleq \{s' \mid s \rightarrow s'\}$ the image of s by \rightarrow , and by $(S' \rightarrow)$ its generalisation to the state set S' . Similarly, we denote by $(\rightarrow s)$ and $(\rightarrow S')$ the corresponding preimages. The composition of two binary relations will be denoted by $\rightarrow \circ \rightarrow'$ and the reflexive and transitive closure by $\rightarrow^* = \bigcup_{i \in \mathbb{N}} \rightarrow^i$, with \rightarrow^0 as the identity relation.

States and operations on states. Given a set $A = \{a_1, \dots, a_n\}$ of agents of interest, each $a_i \in A$ has a *local state*, denoted by s_{a_i} , taking values in some nonempty finite set S_{a_i} . In the examples, all S_{a_i} are Boolean sets $\{0, 1\}$, but the proposed framework is not restricted to it. A *state* of A (or a configuration) is defined as a vector $s \in S$ associating to each $a_i \in A$ a value in S_{a_i} , where $S \triangleq S_{a_1} \times \dots \times S_{a_n}$ is the set of all possible states. For any $X \subseteq A$ and $s \in S$, we denote by $s|_X$ the restriction of s to the agents in X , and by $s|_X^X$ the completion of s by all the values of agents in X ; these notations extend to sets of states naturally. For example, the completion of the state $s_{a_2} = 0$ by the set of agents $\{a_1, a_3\}$ is $s_{a_2}|^{\{a_1, a_3\}} = \{000, 001, 100, 101\}$, and the restriction of $s = 101$, $s \in S_{a_1} \times S_{a_2} \times S_{a_3}$, on $\{a_2\}$ is 0. The X -equivalence defines an

equivalence relation on states with regard to the state restriction on the agent set X .

Definition 1. *Two states $s_1, s_2 \in S$ are said to be X -equivalent and denoted by $s_1 \sim_X s_2$, for some $X \subseteq A$, if and only if $s_1|_X = s_2|_X$, i.e., if they cannot be distinguished in $S|_X$.*

Evolution and asynchronous dynamics. An *evolution* is a relation on states \rightarrow . Each $s \rightarrow s'$ is a transition meaning that s evolves to s' by \rightarrow . Thus, the *global evolution* of η can be represented by a directed graph $\mathcal{G} = (S, \rightarrow)$ called the *state graph*. In this work, we pay particular attention to *local evolutions*, since each agent $a \in A$ has its own evolution \rightarrow_a . The collection of all these local evolutions results in the *asynchronous* view of the global evolution of η , i.e., $\rightarrow = \bigcup_{a \in A} \rightarrow_a$.

Definition 2. *The asynchronous dynamics (or dynamics for short) of a network η is the triple $(A, S, (\rightarrow_a)_{a \in A})$, where A is a set of agents, S is a set of states, and for each $a \in A$, $\rightarrow_a \subseteq S \times S$ is a total or empty relation characterising the evolution of agent a such that for any $s \rightarrow_a s'$, either $s = s'$ or s differs from s' only on the a -th component.*

Interaction network and interaction graph. We are now in a position to introduce formally the *interaction network* as a family of functions $\eta = \{\eta_a\}_{a \in A}$, such that each $\eta_a : S \rightarrow S_a$ defines the next state $\eta_a(s)$ with respect to the asynchronous evolution of a from s . Network η allows to deduce a directed *interaction graph* $G \triangleq (A, \rightarrow)$ such that $a_i \rightarrow a_j$ if a_i occurs in the definition of η_{a_j} . When \rightarrow_a is empty for some a (i.e., the local state of a remains invariant), then a plays the role of an *input*, which means that no other agents of A influence it (i.e., there are no arcs towards a in G), see Figure 1.

Orbit and equilibrium. Given a set $S' \subseteq S$, we introduce the following notions:

- an *orbit* of S' , $\Omega(S')$, is the set of states comprising S' and all the states reachable from S' by \rightarrow ;
- an *equilibrium* $e \in S$ is a state reachable infinitely often by \rightarrow ; $\Psi(S')$ denotes the set of equilibria reachable from S' ;
- an *attractor* is a set of equilibria $E \subseteq S$ such that $\forall e \in E: \Psi(\{e\}) = E$. In a state graph, an attractor is the set of states comprised in one terminal strongly connected component³ that can be of two kinds:

³ Recall that, in a terminal strongly connected component each path starting from a vertex of the component remains in this component.

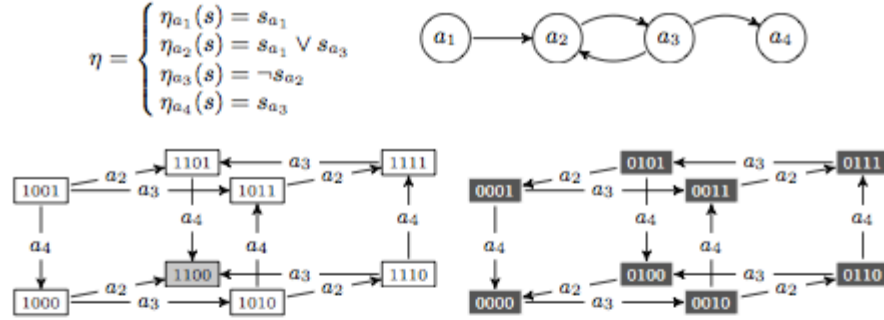


Fig. 1. An interaction network η (top left), its graphical representation (top right), and the state graph \mathcal{G} of η composed of two disconnected components (bottom). \mathcal{G} represents the dynamics of η for each state $s \in \{0,1\}^4$, in which by convention, self loops are omitted, stable states are depicted in gray while limit sets are in black.

- a *stable state* is a singleton $E \subseteq S$;
- a *limit set* is an attractor E such that $|E| > 1$.

Moreover, the restriction of \rightarrow to $X \subseteq A$ is defined as: $\rightarrow_X = \bigcup_{a \in X} \rightarrow_a$. Orbits and equilibria are determined by two operators having two arguments, an agent set and a state set.

Definition 3. The orbit operator Ω and the equilibrium operator Ψ , are defined as follows for $X \subseteq A$ and $S' \subseteq S$:

- $\Omega_X(S') = (S' \rightarrow_X^*)$;
- $\Psi_X(S') = \{s \in \Omega_X(S') \mid \forall s' \in S : s \rightarrow_X^* s' \implies s' \rightarrow_X^* s\}$.

The equilibrium operator Ψ_X is idempotent, upper-continuous and monotone (see Proposition 2 in Appendix).

The example in Figure 1 illustrates the dynamics of an interaction network. It is defined by η , each η_a being the local transition function of agent a . Given a state s , the evolution $s \rightarrow_a s'$ means that s' is obtained by applying η_a to s , i.e., $s \rightarrow_a s' \triangleq s'_a = \eta_a(s) \wedge (\forall a' \in A \setminus \{a\} : s'_{a'} = s_{a'})$. Let us remark that:

- the *orbit* of $\{1111\}$ is $\Omega(\{1111\}) = \{1111, 1101, 1100\}$;
- 1100 is an *equilibrium*, as well as 0101 and 0010 are;
- the set of equilibria reachable from 0000 is $\{0xyz \mid x, y, z \in \{0,1\}\}$;
- two attractors exist: a stable state $\{1100\}$ and a limit set $\Psi(\{0000\})$.

Regulation. The regulation is a sub-relation of the interaction specifying a dynamics-based dependence between two agents. Agent a_k *regulates*



Fig. 2. An interaction network, its state graph and the corresponding regulation graph.

agent a_ℓ , if at least one modification of a state of a_ℓ requires a modification of a state of a_k .

Definition 4. an interaction, $a_k \rightarrow a_\ell$ is a regulation if and only if there exist two states $s, s' \in S$ such that $(s \sim_{A \setminus \{a_k\}} s') \wedge ((s \rightarrow_{a_\ell}) \not\sim_{a_\ell} (s' \rightarrow_{a_\ell}))$. By extension, given $X_i, X_j \subseteq A$, $X_i \rightarrow X_j$ if and only if $\exists a_k \in X_i, \exists a_\ell \in X_j : a_k \rightarrow a_\ell$.

It may arise that the graph of interaction differs from the graph of regulation because the interaction depends on the syntactic definition of a network whereas the regulation relies on a property of the dynamics. In Figure 1, the sets of regulators of agents a_1, a_2, a_3 and a_4 are respectively $\{a_1\}$, $\{a_1, a_3\}$, $\{a_2\}$ and $\{a_3\}$. Notice also that there are the following relations on sets of agents: $\{a_1, a_2\} \rightarrow \{a_3, a_4\}$, $\{a_3\} \rightarrow \{a_2, a_4\}$ and $\{a_1\} \rightarrow \{a_2, a_3\} \rightarrow \{a_4\}$. Another example of a regulation graph is given in Figure 2 (right). It shows that interaction (a_1, a_2) in the interaction network is actually not a regulation because no modification of a_1 influences the state of a_2 . All other interactions are effective, meaning that the underlying regulation graph contains all interactions from the network but (a_1, a_2) .

3 Composition of equilibria

In this section, a relation between the equilibria of an interaction network and that of its parts is presented. It allows to consider a modular view of the system in which each part is seen as a *module*, *i.e.*, a subset of agents. It means that modules, which influence each other, reveal the underlying *biological functions* materialised by their equilibria.

3.1 Modular organisation

Our objective is to find a decomposition of the set of agents A into modules, *i.e.*, a partition⁴ of A , together with a composition operator \circ of the

⁴ A *partition* of a set A is a set of nonempty disjoint subsets of A which covers A .

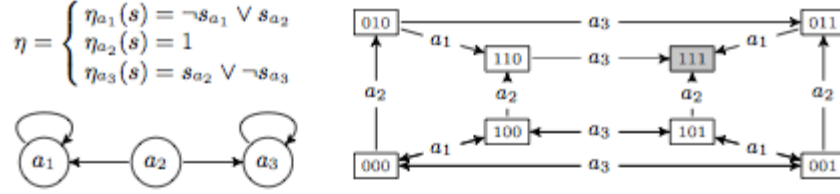


Fig. 3. An interaction network and its state graph.

equilibria of these modules, allowing to retrieve the global equilibria of the network. Finding an adequate operator \circ is a challenging question. Basically, a modular organisation (X_1, \dots, X_m) should satisfy the following equation characterizing the composition of the module equilibria:

$$\Psi_{X_1} \circ \dots \circ \Psi_{X_m} = \Psi_{\bigcup_{i=1}^m X_i}. \quad (1)$$

One can easily see that, in general, taking $\circ = \cup$ for example is not a solution. If we consider the interaction network in Figure 3 and a partition into two parts $\{a_1, a_2\}$ and $\{a_3\}$, then the corresponding sets of equilibria are respectively $\{110, 111\}$ and $\{000, 001, 100, 101, 011, 111\}$, while the set of global equilibria is $\{111\}$, which is not the union of the previous ones. However, one may see that, for the same parts, the computation of the equilibria of $\{a_3\}$ from the equilibria of $\{a_1, a_2\}$, gives the expected property $\Psi_{\{a_3\}} \circ \Psi_{\{a_1, a_2\}} = \Psi_{\{a_1, a_2, a_3\}}$, whereas $\Psi_{\{a_1, a_2\}} \circ \Psi_{\{a_3\}} \neq \Psi_{\{a_1, a_2, a_3\}}$. This suggests that the order in which parts are taken into account plays an important role in the definition of the composition operator. Unfortunately, in general none of the usual operators such as \cup , \cap and \circ can be used as the modular composition operator as one can check in the following network: $\{\eta_{a_1}(s) = s_{a_1} \wedge \neg s_{a_3}, \eta_{a_2}(s) = s_{a_2} \wedge \neg s_{a_3}, \eta_{a_3}(s) = s_{a_2}\}$, while a modular decomposition exists: $\{a_1\}$ followed by $\{a_2, a_3\}$.

Thus, we will focus on an *ordered partition* $\pi = (X_1, \dots, X_m)$ of A , *i.e.*, a partition of A provided with a strict total order and represented by a sequence, called a *modular organisation*, preserving (1). Furthermore, we would like to be able to “fold” contiguous modules in π in order to deal with them as with a single module⁵, while preserving the result of the composition of equilibria. As a consequence, we require a modular organisation to support *folding* and to be such that the composition operator \circ is associative according to the order in π .

In order to form a modular organisation, the modules and their order in π should satisfy some conditions related to their dynamics. Intuitively, two

⁵ The folding of modules corresponds to the union of these modules.

disjoint sets of agents X_i and X_j , $i < j$, can be modules in π , either if they do not regulate each other, or if X_i regulates X_j . In both cases, we can remark that the equilibria of X_i should embed the asymptotic evolution of X_j , which leads to encompass the equilibria of X_j in the equilibria of X_i . These conditions are expressed by the *modularity relation* (M -relation).

Definition 5. *The M -relation $\rightsquigarrow \subseteq \mathcal{P}(A) \times \mathcal{P}(A)$ is defined as:*

$$X_i \rightsquigarrow X_j \triangleq \forall S' \subseteq S : (\Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_i \cup X_j}(S')) \rightarrow_{X_j} \subseteq (\Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_i \cup X_j}(S')).$$

Some fundamental properties of the M -relation can be found in Proposition 3 of the Appendix. In this context, a modular organisation can be defined as follows.

Definition 6. *A modular organisation (X_1, \dots, X_m) is an ordered partition of A such that for all $1 < i \leq m$: $(\bigcup_{j=1}^{i-1} X_j) \rightsquigarrow X_i$.*

From Definition 6, Proposition 1 states that being a modular organisation is preserved by any folding of its contiguous parts⁶.

Proposition 1. *Let $\pi = (X_1, \dots, X_m)$ be a modular organisation. For all $1 \leq i \leq j \leq m$, $(X_1, \dots, X_{i-1}, \bigcup_{k=i}^j X_k, X_{j+1}, \dots, X_m)$ is a modular organisation.*

In the literature [6,10,11], modules are frequently assimilated to SCCs of interaction networks. Although these works focus on structural arguments only, it turns out that they are compatible with Definition 6. Indeed, any topological order⁷ of SCCs is actually a modular organisation. Notice that, a topological order on the quotient graph of SCCs always exist since the graph is acyclic. For instance, $(\{a_1\}, \{a_2, a_3\}, \{a_4\})$ is a modular organisation of the interaction network presented in Figure 1. In what follows, we present an approach addressing formally this aspect. As a result, we show that, in particular, the structural decomposition in SCCs makes sense and may be improved by a deeper analysis leading to the decomposition of SCCs in elementary modules (see Section 4), potentially smaller than those coming from SCCs.

3.2 Regulation and modularity relation

The regulation and the M -relation are related, as shown below.

Lemma 1. *For any X_i, X_j subsets of A : $\neg(X_j \rightarrow X_i) \implies X_i \rightsquigarrow X_j$.*

⁶ Proofs are in Appendix.

⁷ A topological order is a total order obtained by topological sorting.

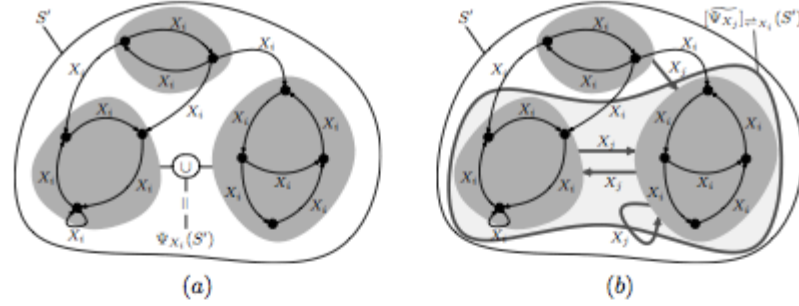


Fig. 4. Successive steps leading to the definition of the composition operator \oslash . The SCCs defined for \rightarrow_{X_i} are in gray (a). The two terminal SCCs at the bottom correspond to attractors of \rightarrow_{X_i} (a). The equilibria $\Psi_{X_i \cup X_j}(S')$ is computed from \rightarrow_{X_j} (bold X_j arrows) on these attractors (b).

According to Definition 6, Theorem 1 provides a connection between structural properties of a regulation graph and the corresponding modular organisations (possibly reduced to a single module).

Theorem 1. *Any topological order of the SCC quotient graph of a regulation graph is a modular organisation.*

3.3 Composition operator

In this section, we present the successive steps leading to the definition of the composition operator \oslash . From (1), \oslash is a binary operator that applies on the equilibria of parts X_i and X_j of π , with $i < j$. Thus, its definition is based on the attractors of \rightarrow_{X_i} which correspond to terminal nodes (terminal SCCs) of the SCC quotient graph of \rightarrow_{X_i} , namely \mathcal{G}/\equiv_{X_i} , where \equiv_{X_i} is the equivalence relation identifying states belonging to the same SCC and defined as $s \equiv_{X_i} s' \triangleq (s \rightarrow_{X_i}^* s') \wedge (s' \rightarrow_{X_i}^* s)$. For any $S' \subseteq S$, an attractor of \rightarrow_{X_i} coincides with $[s]_{\equiv_{X_i}} \subseteq \Psi_{X_i}(S')$ (see Figure 4.a). Moreover, for all $S' \subseteq S$, we denote by:

- $[S']_{\equiv_{X_i}} = \{[s]_{\equiv_{X_i}} \mid s \in S'\}$ the set of equivalence classes of \equiv_{X_i} in S' ;
- $[s]_{\equiv_{X_i}} [\rightarrow_{X_j}]_{\equiv_{X_i}} [s']_{\equiv_{X_i}} \triangleq \exists s \in [s]_{\equiv_{X_i}}, \exists s' \in [s']_{\equiv_{X_i}} : s \rightarrow_{X_j} s'$ the evolution by agents of X_j on these equivalence classes.

We define an operator $[\widetilde{\Psi}_{X_j}]_{\equiv_{X_i}}$, similar to the equilibria operator, computing the set of equilibria of $[\rightarrow_{X_j}]_{\equiv_{X_i}}$ in \mathcal{G}/\equiv_{X_i} (see Figure 4.b and Section 3.4 for the algorithm) as follows:

$$[\widetilde{\Psi}_{X_j}]_{\equiv_{X_i}}(S') \triangleq \{[s]_{\equiv_{X_i}} \in [S']_{\equiv_{X_i}} \mid (([s]_{\equiv_{X_i}} [\rightarrow_{X_j}]_{\equiv_{X_i}}^*) \subseteq [S']_{\equiv_{X_i}}) \wedge \forall [s']_{\equiv_{X_i}} \in [S]_{\equiv_{X_i}} : [s]_{\equiv_{X_i}} [\rightarrow_{X_j}]_{\equiv_{X_i}}^* [s']_{\equiv_{X_i}} \implies [s']_{\equiv_{X_i}} [\rightarrow_{X_j}]_{\equiv_{X_i}}^* [s]_{\equiv_{X_i}}\}.$$

Operator \circledast is thus defined as:

$$\Psi_{X_i} \circledast \Psi_{X_j} \triangleq \text{Flat} \circ [\widetilde{\Psi_{X_j}}]_{=X_i} \circ \Psi_{X_i}, \quad (2)$$

where, for any set $E \subseteq \mathcal{P}(S)$, $\text{Flat}(E) = \bigcup_{e \in E} e$ flattens the set. Thus, if applied to a set of attractors, Flat gives the underlying set of equilibria. For example, $\text{Flat}(\{\{00, 01\}, \{10\}\}) = \{00, 01, 10\}$. As a result, one can see that \circledast does compute the set of states belonging to the attractors of X_i which are also the equilibria of \rightarrow_{X_j} .

Lemma 2 below shows that the global equilibria of $X_i \cup X_j$ are obtained using the composition $\Psi_{X_i} \circledast \Psi_{X_j}$.

Lemma 2. *For all X_i, X_j disjoint subsets of A :*

$$X_i \rightsquigarrow X_j \implies \forall S' \subseteq S : \Psi_{X_i \cup X_j}(S') = (\Psi_{X_i} \circledast \Psi_{X_j}) \circ \Omega_{X_i \cup X_j}(S').$$

As a main result, the computation of global equilibria of an interaction network can be obtained modularly (Theorem 2).

Theorem 2. *Let $A' = \bigcup_{i=1}^m X_i \subseteq A$ be a set of agents, if (X_1, \dots, X_m) is a modular organisation then we have:*

$$\Psi_{A'} = (\Psi_{X_1} \circledast \dots \circledast \Psi_{X_m}) \circ \Omega_{A'}.$$

3.4 Modular and incremental computation of equilibria

Modularity allows an incremental and efficient computation of the equilibria avoiding the generation of the complete state space S . The algorithm presented in Figure 5 is an application of Theorem 2 introducing incremental processing based on the fact that the evolution of an agent only depends on the current states of its regulators. Indeed, the equilibria of a set of agents X in a state space $S|_{X \cup Y}$ where X and Y are disjoint sets and $X \cup Y$ contains the regulators $R_X = (\rightarrow X)$ of X , can be computed from the restriction to $X \cup R_X$ completed by $Y \setminus R_X$. In other words, the equilibria computation operator and the completion operator commute for an appropriate selection of sets of agents, as shown by the following lemma.

Lemma 3. $\Psi_X(S|_{X \cup Y}) = \Psi_X(S|_{X \cup R_X}) \Big|_{Y \setminus R_X}$,
with $R_X = (\rightarrow X)$, $R_X \subseteq X \cup Y$ and $X \cap Y = \emptyset$.

Each step of the algorithm is seen as the computation of equilibria for the following modular organisation (X, X_i) where $X = X_1 \cup \dots \cup X_{i-1}$ is the

folding of the modules preceding X_i in the initial modular organisation and corresponds to the following equation:

$$\Psi_{X \cup X_i}(S) = \text{Flat} \left(\left[\widetilde{\Psi_{X_i}} \right]_{=X} \left(\Psi_X(S|_{X \cup R_X})|^{X_i \setminus R_X} \right) \right). \quad (3)$$

The algorithm of Figure 5 is divided in two parts: PART I corresponding to the completion of states by X_i , and PART II corresponding to the computation of the attractors taking into account \rightarrow_{X_i} . In PART I the attractors are duplicated by completing their state values while preserving the structure of attractors. PART II is divided into two subparts. PART II.1 computes the quotient graph with attractors as vertices and the quotiented evolution by X_i as arcs. Notice that some attractors are removed during this step. Indeed, from some states belonging to attractors, \rightarrow_{X_i} may reach states located outside the attractors set. By definition of the M -relation (Definition 5), they cannot be considered as equilibria and are not included. The remaining set of attractors, called the *core*, is used in PART II.2 to compute the equilibria as the terminal SCCs of the core graph. Since TermSCCs returns a set of “attractors of attractors”, they are finally flattened to retrieve the structure of a set of equilibria.

The complexity of the algorithm in the product of the maximal number of equilibria by the number of agents is exponential in general. It is however linear for acyclic regulatory graphs. Let α_i be the number of equilibria computed at step i , and N the set of newly introduced agents. The computation time is bounded by $k \cdot \sum_{i=1}^m \alpha_i \cdot 2^{|N|}$, for $k \in \mathbb{N}$. The exponential time corresponds to the computation of the completion and of the quotient graph. $|N|$ is bounded by β , the number of agents in the greatest SCC, under the assumption that all modular organisations are subdivisions of topological orders of the SCC quotient graphs. Indeed, in the modular organisation the regulators of X_i always precede X_i unless they are also regulated by X_i . Hence, the computation time is bounded by $k \cdot 2^\beta \cdot m \cdot \alpha$ where α stands for the maximal number of equilibria for all steps, leading to a complexity in $\mathcal{O}(2^\beta \cdot m \cdot \alpha)$.

In the worst case, notably corresponding to a regulatory graph reduced to a single SCC, the complexity is the same as the brute-force algorithm computing equilibria from the whole state graph (*i.e.*, $\pi = \{A\}, \beta = |A|$). The algorithm is more efficient in practice. In particular, for networks whose interaction graph is acyclic, each module corresponds to a single agent ($\beta = 1$) leading to a complexity in $\mathcal{O}(|A| \cdot \alpha)$ with $\alpha \leq 2^{\Delta_0}$ where Δ_0 is the number of all input agents having no regulators but possibly themselves. Hence, for regulatory path-graphs, the algorithm is linear in the number of agents because $\Delta_0 = 1$.

Input: (X_1, \dots, X_m) a modular organisation of A .
Result: the set of equilibria, $\Psi_A(S)$.
Function: TermSCCs (\mathcal{G}) computes the set of terminal strongly connected components of a graph \mathcal{G} .

Variables:

- A' : set of agents already processed;
- R_{X_i} : regulators of X_i ;
- N : set of new agents;
- $\tilde{\psi}, \tilde{\psi}_{tmp}$: set of attractors;
- \mathcal{G} : quotient graph with attractors as vertices.

States are encoded by words, with ϵ as the empty word.

```

// initialisation
A' =  $\emptyset$ ;
 $\tilde{\psi} = \{\{\epsilon\}\}$ ;
for i = 1 to m do
PART I | // Extension of attractor states
        |  $R_{X_i} = (\rightarrow X_i)$ ; // regulators of  $X_i$ 
        |  $N = (X_i \cup R_{X_i}) \setminus A'$ ; // new agents for evolution computation
        |  $\tilde{\psi}_{tmp} = \emptyset$ ;
        | foreach Att  $\in \tilde{\psi}$  do
        | | // structure preserving completion of attractors ;
        | | foreach  $s_N \in S|_N$  do  $\tilde{\psi}_{tmp} = \tilde{\psi}_{tmp} \cup \{\{s \mid s|_{A'} \in Att \wedge s|_N = s_N\}\}$ ;
        | end
        |  $\tilde{\psi} = \tilde{\psi}_{tmp}$ ;
PART II | // Attractors computation
PART II.1 | // Quotient graph computation with attractors as vertices
        |  $\tilde{\psi}_{tmp} = \emptyset$ ;
        | foreach Att  $\in \tilde{\psi}$  do
        | | // computation of the core of attractors ;
        | | if  $(Att[\rightarrow_{X_i}]_{\neq A'}^*) \subseteq \tilde{\psi}$  then  $\tilde{\psi}_{tmp} = \tilde{\psi}_{tmp} \cup \{Att\}$ ;
        | end
        |  $\mathcal{G} = (\tilde{\psi}_{tmp}, [\rightarrow_{X_i}]_{\neq A'})$ ; // quotient graph of  $\rightarrow_{X_i}$  defined on the core
        |  $\tilde{\psi}_{\mathcal{G}} = \text{TermSCCs}(\mathcal{G})$ ; // equilibria computation on  $\mathcal{G}$ 
PART II.2 | // Computation of the set of attractors for  $X_1, \dots, X_i$ 
        |  $\tilde{\psi} = \emptyset$ ;
        | foreach Att  $\in \tilde{\psi}_{\mathcal{G}}$  do  $\tilde{\psi} = \tilde{\psi} \cup \{\text{Flat}(Att)\}$ ; // flatten each attractor  $\rightarrow \tilde{\psi}$ 
        |  $A' = A' \cup X_i$ ;
    end
return Flat( $\tilde{\psi}$ ); // flatten the attractor set  $\rightarrow$  equilibria set

```

Fig. 5. Algorithm of modular and incremental computation of equilibria

A modular organisation based on SCCs is computed by first identifying the quotient graph of SCCs and then obtaining a topological order, whose complexity is in $\mathcal{O}(|A|^2)$.

4 Elementary modular organisation

Informally, a module is *elementary* if it is not separable, *i.e.*, if the equilibria of each of its agents depend entirely on the equilibria of all the others. For instance, consider negative circuits that lead to asymptotic sustained oscillations [21]. In such regulation patterns, the equilibria of an agent cannot be encompassed into that of the others because, in order to reach its own equilibria, each agent evolves from the equilibria of all the others.

In this context, a modular organisation provided by some topological orders of the SCC quotient graph (see Theorem 1) does not always provide an elementary decomposition.

Figure 6 depicts an interaction network η composed of three agents a_1 , a_2 and a_3 with the associated strongly connected regulation graph. Its underlying state graph shows that the global dynamics of η leads to two attractors, stable state $\{111\}$ and limit set $\{000, 100, 101, 001\}$. It is easy to see that $\{a_2\} \rightsquigarrow \{a_1, a_3\}$ and that this M -relation is (obviously) preserved by folding, because there are only two modules. Hence, ordered partition $(\{a_2\}, \{a_1, a_3\})$ is a modular organisation of η . However, separa-

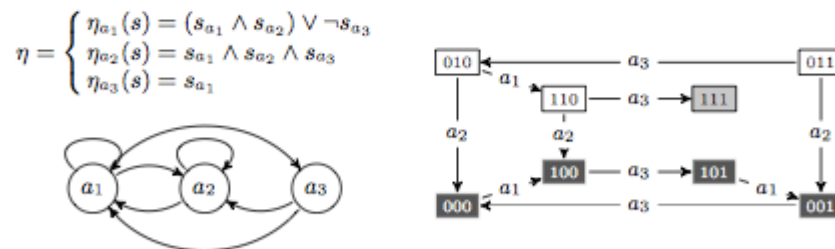


Fig. 6. A separable network with modular organisation $(\{a_2\}, \{a_1, a_3\})$.

bility is not possible in general as illustrated in Figure 7. Indeed, starting from modular organisation $\pi = (\{a_1\}, \{a_2, a_3\})$ obtained from the SCCs, the separation of $\{a_2, a_3\}$ should lead to one of the ordered partitions $\pi' = (\{a_1\}, \{a_2\}, \{a_3\})$ and $\pi'' = (\{a_1\}, \{a_3\}, \{a_2\})$. The condition for π' to be a modular organisation is that $\{a_1, a_2\} \rightsquigarrow \{a_3\}$, *i.e.*, the evolution

by a_3 from the equilibria of $\{a_1, a_2\}$ has to be included in the equilibria of $\{a_1, a_2\}$. We can observe that the attractors for $\{a_1, a_2\}$ are $\{001, 101\}$ and $\{010, 110\}$, while the evolution by a_3 from either 101 or 110 leaves the attractors of $\{a_1, a_2\}$, which means that π' is not a modular organisation. As a consequence, $\{a_2, a_3\}$ cannot be separated. Indeed, here, although agents a_2 and a_3 are together M -related and thus can be separated *a priori*, they cannot be in the context of agent a_1 . The same reasoning applies for π'' .

Hence, the separation condition of a module X_i in π is not local to this module but depends on the module "context", that is the global equilibria (*i.e.*, $\Psi_{\bigcup_{k=1}^{i-1} X_k}$) of the modules that precede. Deciding the separability of X_i into X_i^1 and X_i^2 implies checking two conditions: $\bigcup_{k=1}^{i-1} X_k \rightsquigarrow X_i^1$ and $\bigcup_{k=1}^{i-1} X_k \cup X_i^1 \rightsquigarrow X_i^2$. Of course, the complexity of the underlying computation is exponential in the size of π and also depends on the position of X_i in π . Nevertheless, brute-force computation may be used in practice for small interaction networks (of about 15 agents). A more efficient method allowing to go beyond this limitation is, for the moment, an open question.

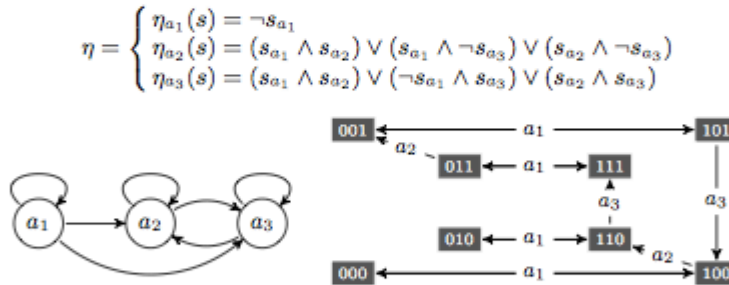


Fig. 7. Example of non-separability of $\{a_2, a_3\}$ in $\pi = (\{a_1\}, \{a_2, a_3\})$.

5 Conclusion

We developed a formal framework for the analysis of the modularity in interaction networks assuming asymptotic dynamics of modules and enabling their composition. We exhibited modularity conditions governing the composition of modules and an efficient computation method such that the global equilibria of interaction networks are obtained from the local ones, leading to an efficient algorithm. Moreover, we confirmed that

usual assumptions identifying modules with SCCs have a strong motivation coming from theory.

The next step should be identifying a characteristic property for finding elementary modular organisations. Then, since this work provides a rigorous setting for studying other questions around modularity. For example, a success factor of synthetic biology is to ensure the safety of modular design [22] which in our theoretical framework is guaranteed by construction through the concept of modular organisation. Also, questions related to robustness and evolution could be tackled thanks to the modular knowledge of interaction networks.

References

1. Monod, J.: Chance and necessity: an essay on the natural philosophy of modern biology. Knopf (1970)
2. Delbrück, M., ed.: Viruses, California Institute of Technology (1950)
3. Lederberg, E.M., Lederberg, J.: Genetic studies of lysogenicity in *Escherichia coli*. *Genetics* **38** (1953) 51–64
4. Jacob, F., Monod, J.: Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology* **3** (1961) 318–356
5. Qi, Y., Ge, H.: Modularity and dynamics of cellular networks. *PLoS Computational Biology* **2** (2006) e174
6. Gagneur, J., Krause, R., Bouwmeester, T., et al.: Modular decomposition of protein-protein interaction networks. *Genome Biology* **5** (2004) R57
7. Chaouiya, C., Kludel, H., Pommereau, F.: A modular, qualitative modeling of regulatory networks using Petri nets. In: *Modeling in systems biology: the Petri nets approach*. Springer (2011) 253–279
8. Rives, A.W., Galitski, T.: Modular organization of cellular networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **100** (2003) 1128–1133
9. Spirin, V., Mirny, L.A.: Protein complexes and functional modules in molecular networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **100** (2003) 12123–12128
10. Milo, R., Shen-Orr, S., Itzkovitz, S., et al.: Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science* **298** (2002) 824–827
11. Alon, U.: Biological networks: The tinkerer as an engineer. *Science* **301** (2003) 1866–1867
12. Bar-Joseph, Z., Gerber, G.K., Lee, T.I., et al.: Computational discovery of gene modules and regulatory networks. *Nature biotechnology* **21** (2003) 1337–1342
13. Segal, E., Shapira, M., Regev, A., et al.: Module networks: discovering regulatory modules and their condition specific regulators from gene expression data. *Nature genetics* **34** (2003) 166–176
14. Thieffry, D., Romero, D.: The modularity of biological regulatory networks. *Biosystems* **50** (1999) 49–59
15. Han, J.D.J.: Understanding biological functions through molecular networks. *Cell Research* **18** (2008) 224–237
16. Siebert, H.: Dynamical and structural modularity of discrete regulatory networks. In: *Proceedings of CompMod*. Volume 6 of *Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science*, Open Publishing Association (2009) 109–124

17. Delaplace, F., Klaudel, H., Cartier-Michaud, A.: Discrete causal model view of biological networks. In: Proceedings of CMSB, ACM (2010) 4–13
18. Demongeot, J., Goles, E., Morvan, M., et al.: Attraction basins as gauges of robustness against boundary conditions in biological complex systems. PLoS One **5** (2010) e11793
19. Bernot, G., Tahi, F.: Behaviour preservation of a biological regulatory network when embedded into a larger network. Fundamenta Informaticae **91** (2009) 463–485
20. Thomas, R.: Boolean formalisation of genetic control circuits. Journal of Theoretical Biology **42** (1973) 563–585
21. Thomas, R.: On the relation between the logical structure of systems and their ability to generate multiple steady states or sustained oscillations. In: Numerical methods in the study of critical phenomena. Volume 9 of Springer Series in Synergetics. Springer (1981) 180–193
22. Purnick, P.E.M., Weiss, R.: The second wave of synthetic biology: from modules to systems. Nature Reviews Molecular Cell Biology **10** (2009) 410–422

Appendix

Proposition 2 (Properties of Ψ). *Let $\langle A, S, (\rightarrow_a)_{a \in A} \rangle$ be an asynchronous dynamics and $X \subseteq A$ be a subset of agents. Ψ_X has the following properties, for all sets S', S'' subsets of states:*

- a. *Idempotency:* $\Psi_X \circ \Psi_X(S') = \Psi_X(\Psi_X(S')) = \Psi_X(S')$;
- b. *Upper-continuity:* $\Psi_X(S' \cup S'') = \Psi_X(S') \cup \Psi_X(S'')$;
- c. *Monotony (order-preserving):* $S' \subseteq S'' \implies \Psi_X(S') \subseteq \Psi_X(S'')$.

Proof (Proposition 2). Let $Eq_X(s)$ be the predicate meaning that s is an equilibrium for \rightarrow_X .

- a. By expanding $\Psi_X(\Psi_X(S'))$, we have:

$$\begin{aligned} \Psi_X(\Psi_X(S')) &= \{s \in \Omega_X(\Psi_X(S')) \mid Eq_X(s)\} \\ &= \{s \in \Psi_X(S') \mid Eq_X(s)\} \\ &= \Psi_X(S'). \end{aligned}$$

- b. By definition, $\Psi_X(S' \cup S'') = \{s \in \Omega_X(S' \cup S'') \mid Eq_X(s)\}$, where $\Omega_X(S' \cup S'') = (S' \cup S'') \rightarrow_X^*$. Since \rightarrow_X^* is upper-continuous on the lattice of state sets, we have:

$$\begin{aligned} \Psi_X(S' \cup S'') &= \{s \in \Omega_X(S') \cup \Omega_X(S'') \mid Eq_X(s)\} \\ &= \{s \in \Omega_X(S') \mid Eq_X(s)\} \cup \{s \in \Omega_X(S'') \mid Eq_X(s)\} \\ &= \Psi_X(S') \cup \Psi_X(S''). \end{aligned}$$

- c. An upper-continuous function is monotone. □

Proposition 3 (Properties of the modularity relation). *Let S' be a subset of S . For all X_i, X_j subsets of A , we have the following properties:*

1. $X_i \rightsquigarrow X_j \iff \Psi_{X_i \cup X_j}(S') \subseteq (\Psi_{X_i} \circ \Omega_{X_i \cup X_j}(S'))$;
2. $X_i \rightsquigarrow X_j \iff \Psi_{X_i \cup X_j}(S') = \Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$.

Proof. 1. (\Rightarrow) Let $S' \subseteq S$, $s \in \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$ and $s \notin \Psi_{X_i}(\Omega_{X_i \cup X_j}(S'))$, and $s' \in \Psi_{X_i}(\Omega_{X_i \cup X_j}(\{s\}))$. By definition of equilibrium, $s' \rightarrow_{X_i \cup X_j}^* s$. Now, we have:

- $\forall s'' \in (s' \rightarrow_{X_i}) : s'' \in \Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_i \cup X_j}(\{s'\})$, by definition of equilibria;
- $\forall s'' \in (s' \rightarrow_{X_j}) : s'' \in \Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_i \cup X_j}(\{s'\})$, by definition of \rightsquigarrow .

As a consequence, $s' \not\rightarrow_{X_i \cup X_j}^* s$, which leads to a contradiction.

(\Leftarrow) Let $S' \subseteq S$, $s \in \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$, and $\Psi_{X_i \cup X_j}(S') \subseteq \Psi_{X_i}(\Omega_{X_i \cup X_j}(S'))$. Then, by hypothesis, we have:

$$\forall s'' \in (s \rightarrow_{X_j}) : s'' \in \Psi_{X_i \cup X_j}(S') \wedge s'' \in \Psi_{X_i}(\Omega_{X_i \cup X_j}(S')),$$

which means that $s, s'' \in \Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$. Thus, $X_i \rightsquigarrow X_j$.

2. From Proposition 3.1 and since $\Psi_{X_i \cup X_j}(S') = \Omega_{X_i \cup X_j}(\Psi_{X_i \cup X_j}(S'))$. \square

Proof (Proposition 1). Let $\pi = (X_1, \dots, X_{i-1}, X_i, X_{i+1}, \dots, X_m)$ be a modular organisation and let $X = \bigcup_{k=1}^{i-1} X_k$. We want to show that $(X_1, \dots, X_{i-1}, X_i \cup X_{i+1}, \dots, X_m)$ is a modular organisation. By definition 6, we have:

$$(X \cup X_i) \rightsquigarrow X_{i+1} \tag{4}$$

and:

$$X \rightsquigarrow X_i. \tag{5}$$

We want to show that: $(4) \wedge (5) \implies X \rightsquigarrow (X_i \cup X_{i+1})$. First, by Proposition 3.2, we can write:

$$\Psi_{X \cup X_i} \circ \Psi_{X \cup X_i \cup X_{i+1}} = \Psi_{X \cup X_i \cup X_{i+1}} \text{ by (4),} \tag{6}$$

$$\Psi_X \circ \Psi_{X \cup X_i} = \Psi_{X \cup X_i} \text{ by (5).} \tag{7}$$

Thus:

$$\begin{aligned} \Psi_X \circ \Psi_{X \cup X_i \cup X_{i+1}} &= \Psi_X \circ (\Psi_{X \cup X_i} \circ \Psi_{X \cup X_i \cup X_{i+1}}) \text{ by (6)} \\ &= (\Psi_X \circ \Psi_{X \cup X_i}) \circ \Psi_{X \cup X_i \cup X_{i+1}} \\ &= \Psi_{X \cup X_i} \circ \Psi_{X \cup X_i \cup X_{i+1}} \text{ by (7)} \\ &= \Psi_{X \cup X_i \cup X_{i+1}} \text{ by (6),} \end{aligned}$$

which is the expected result. From Proposition 3.2, we can deduce that: $X \rightsquigarrow (X_i \cup X_{i+1})$. Iteratively, we show that $X \rightsquigarrow \bigcup_{k=i}^j X_k$. As a result, $(X_1, \dots, X_{i-1}, \bigcup_{k=i}^j X_k, X_{j+1}, \dots, X_m)$ is a modular organisation. \square

Proof (Lemma 1). By Definition 4, for any $X_i, X_j \subseteq A$ and for any $s, s' \in S$, we have $\neg(X_j \rightarrow X_i) \wedge (s \sim_{A \setminus X_j} s') \implies (s \rightarrow_{X_i} \sim_{X_i} (s' \rightarrow_{X_i}))$. This property is obviously preserved at equilibria. Indeed, for any $s, s' \in S$, we have $\neg(X_j \rightarrow X_i) \wedge (s \sim_{A \setminus X_j} s') \implies \Psi_{X_i}(s) \sim_{X_i} \Psi_{X_i}(s')$. Thus, the restrictions $\Psi_{X_i}(s)$ and $\Psi_{X_i}(s')$ to X_i are identical. Then, the evolution by X_j from the equilibria of X_i remains in the equilibria of X_i . Hence, we get that $\neg(X_j \rightarrow X_i) \implies X_i \rightsquigarrow X_j$. \square

Proof (Theorem 1). Observe that, in the SCC quotient graph G of a regulation graph, $X_i \rightarrow X_j$ always implies that $\neg(X_j \rightarrow X_i)$, because of the acyclicity of G . Thus, folding contiguous modules with respect to any topological order preserves the absence of regulation. As a consequence, if (X_1, \dots, X_m) is a topological order of G , for all $i, j \in \mathbb{N}$ such that $1 \leq i \leq j \leq m$, we have $\neg(X_j \rightarrow X_i)$, and by Lemma 1, $X_i \rightsquigarrow X_j$. \square

Proof (Lemma 2). Let $X_i, X_j \subseteq A$ such that $X_i \rightsquigarrow X_j$ and S' a subset of S .

(\subseteq) First, let us show $\Psi_{X_i \cup X_j}(S') \subseteq (\Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_j}) \circ \Omega_{X_i \cup X_j}(S')$. From Proposition 3.2, we know that $\Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_i \cup X_j}(S') = \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$. Thus, $\forall s \in \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$, we have $[s]_{=X_i} \subseteq \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$. Similarly, an evolution by $X_i \cup X_j$ from an attractor of X_i remain in the same attractor except potentially with evolutions by X_j . We have then, for all $s, s' \in \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$:

$$[s]_{=X_i} [\rightarrow_{X_i \cup X_j}]_{=X_i}^* [s']_{=X_i} \iff ([s]_{=X_i} [\rightarrow_{X_j}]_{=X_i}^* [s']_{=X_i}) \vee ([s]_{=X_i} = [s']_{=X_i}).$$

Now, since both s and s' belong to attractors of $X_i \cup X_j$ (by hypothesis), if there exists an evolution by X_j from $[s]_{=X_i}$ to $[s']_{=X_i}$, there exists obviously another path labelled by X_j from $[s']_{=X_i}$ to $[s]_{=X_i}$. Hence, for all $s, s' \in \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$, we have:

$$([s]_{=X_i} [\rightarrow_{X_j}]_{=X_i}^* [s']_{=X_i}) = ([s]_{=X_i} [\rightarrow_{X_i \cup X_j}]_{=X_i}^* [s']_{=X_i}) \implies ([s']_{=X_i} [\rightarrow_{X_i \cup X_j}]_{=X_i}^* [s]_{=X_i}) = ([s']_{=X_i} [\rightarrow_{X_j}]_{=X_i}^* [s]_{=X_i}).$$

As a result, we have $[s]_{=X_i} \in [\widetilde{\Psi}_{X_j}]_{=X_i}(\Psi_{X_i \cup X_j}(S'))$, for all $s \in \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$. Moreover, since from Proposition 2, operator $[\widetilde{\Psi}_{X_j}]_{=X_i}(S')$ is monotone and since $\Psi_{X_i \cup X_j}(S') \subseteq \Omega_{X_i \cup X_j}(S')$, for all $s \in \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$, we can write that $[s]_{=X_i} \in [\widetilde{\Psi}_{X_j}]_{=X_i}(\Omega_{X_i \cup X_j}(S'))$. Now, since $s \in [s]_{=X_i}, \forall s \in \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$, we have $s \in \text{Flat} \circ [\widetilde{\Psi}_{X_j}]_{=X_i}(\Omega_{X_i \cup X_j}(S'))$. From (2) and Proposition 3.2,

we can write:

$$\begin{aligned}\Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_j} \circ \Omega_{X_i \cup X_j}(S') &= \text{Flat} \circ [\widetilde{\Psi_{X_j}}]_{=X_i} \circ \Psi_{X_i} \circ \Omega_{X_i \cup X_j}(S') \\ &= \text{Flat} \circ [\widetilde{\Psi_{X_j}}]_{=X_i} \circ \Omega_{X_i \cup X_j}(S').\end{aligned}$$

Hence, for all $s \in \Psi_{X \cup Y}(S')$, we have: $s \in \Psi_X \circ \Psi_Y \circ \Omega_{X \cup Y}(S')$, which corresponds to the following inclusion:

$$\Psi_{X \cup Y}(S') \subseteq \Psi_X \circ \Psi_Y \circ \Omega_{X \cup Y}(S').$$

(\supseteq) Now, let us show $(\Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_j}) \circ \Omega_{X_i \cup X_j}(S') \subseteq \Psi_{X_i \cup X_j}(S')$. To do so, let us consider a state $s \in (\Psi_{X_i} \circ \Psi_{X_j}) \circ \Omega_{X_i \cup X_j}(S')$. From (2) and Proposition 3.2, we have $[s]_{=X_i} \in [\Psi_{X_j}]_{=X_i} \circ [\Psi_{X_i} \circ \Omega_{X_i \cup X_j}(S')]_{=X_i}$. Now, consider $[[s]_{=X_i}]_{=X_j}$. By definition of attractors, for all $s_1, s_2 \in \text{Flat} \circ \text{Flat}([s]_{=X_i}]_{=X_j})$, we have $s_1 \xrightarrow{*}_{X_i \cup X_j} s_2$. This means that $[[s]_{=X_i}]_{=X_j} = [s]_{=X_i \cup X_j}$ and, as a consequence, that $s \in \Psi_{X \cup Y}(S')$. As a result, the inclusion $(\Psi_X \circ \Psi_Y) \circ \Omega_{X \cup Y}(S') \subseteq \Psi_{X \cup Y}(S')$ holds. \square

Proof (Theorem 2). This proof is made directly by induction on the modular organisation, using Definition 6 and Lemma 2. Since $\pi = (X_1, \dots, X_m)$ is a modular organisation, it is folding preserving and $\bigcup_{i=1}^{m-1} X_i \rightsquigarrow X_m$. Then, using (2) and Lemma 2, we have:

$$\begin{aligned}\Psi_{A'} &= (\Psi_{\bigcup_{i=1}^{m-1} X_i} \circ \Psi_{X_m}) \circ \Omega_{A'} \\ &= \text{Flat} \circ [\widetilde{\Psi_{X_m}}]_{=\bigcup_{i=1}^{m-1} X_i} \circ \Psi_{\bigcup_{i=1}^{m-1} X_i} \circ \Omega_{A'} \\ &= \text{Flat} \circ [\widetilde{\Psi_{X_m}}]_{=\bigcup_{i=1}^{m-1} X_i} \circ (\Psi_{\bigcup_{i=1}^{m-2} X_i} \circ \Psi_{X_{m-1}}) \circ \Omega_{\bigcup_{i=1}^{m-1} X_i} \circ \Omega_{A'} \\ &= \text{Flat} \circ [\widetilde{\Psi_{X_m}}]_{=\bigcup_{i=1}^{m-1} X_i} \circ (\Psi_{\bigcup_{i=1}^{m-2} X_i} \circ \Psi_{X_{m-1}}) \circ \Omega_{A'} \\ &= \text{Flat} \circ [\widetilde{\Psi_{X_m}}]_{=\bigcup_{i=1}^{m-1} X_i} \circ [\widetilde{\Psi_{X_{m-1}}}]_{=\bigcup_{i=1}^{m-2} X_i} \circ \Psi_{\bigcup_{i=1}^{m-2} X_i} \circ \Omega_{A'} \\ &= \dots \\ &= \text{Flat} \circ [\widetilde{\Psi_{X_m}}]_{=\bigcup_{i=1}^{m-1} X_i} \circ \dots \circ [\widetilde{\Psi_{X_2}}]_{=X_1} \circ \Psi_{X_1} \circ \Omega_{A'}.\end{aligned}$$

As a result, we obtain: $\Psi_{A'}(S') = (\Psi_{X_1} \circ \dots \circ \Psi_{X_m}) \circ \Omega_{A'}(S')$, which is the expected result. \square

Proof (Lemma 3). The evolution is governed by the values of the regulators and the evolution concerns the states of agents of X only. Under the assumptions that X and Y are two disjoint sets and that $R_X \subseteq X \cup Y$,

the following property holds by definition of the evolution: $\forall s_1, s_2 \in S|_{X \cup Y}: (s_1 \rightarrow_X s_2) \iff (s_1|_{X \cup R_X} \rightarrow_X s_2|_{X \cup R_X} \wedge s_1|_{Y \setminus R_X} = s_2|_{Y \setminus R_X})$. This property extends to the transitive closure by induction:

$$\forall s_1, s_2 \in S|_{X \cup Y}: \\ (s_1 \rightarrow_X^* s_2) \iff (s_1|_{X \cup R_X} \rightarrow_X^* s_2|_{X \cup R_X} \wedge s_1|_{Y \setminus R_X} = s_2|_{Y \setminus R_X}). \quad (8)$$

First we prove that:

$$\forall s \in S|_{X \cup Y}: s \in \Psi_X(S|_{X \cup Y}) \iff s|_{X \cup R_X} \in \Psi_X(S|_{X \cup R_X}).$$

Let $s \in \Psi_X(S|_{X \cup Y})$. By definition of the equilibrium operator (Definition 3), s complies with the following equivalent property:

$$\iff \forall s' \in S|_{X \cup Y}: s \rightarrow_X^* s' \implies s' \rightarrow_X^* s.$$

By application of Equation 8, we derive:

$$\iff \forall s' \in S|_{X \cup Y}: (s|_{Y \setminus R_X} = s'|_{Y \setminus R_X}) \implies \\ (s|_{X \cup R_X} \rightarrow_X^* s'|_{X \cup R_X} \implies s'|_{X \cup R_X} \rightarrow_X^* s|_{X \cup R_X}).$$

Since $s \rightarrow_X^* s'$ insures that $s|_{X \cup R_X} = s'|_{X \cup R_X}$, by Equation 8, we simplify and obtain:

$$\iff \forall s' \in S|_{X \cup Y}: s|_{X \cup R_X} \rightarrow_X^* s'|_{X \cup R_X} \implies s'|_{X \cup R_X} \rightarrow_X^* s|_{X \cup R_X}.$$

By definition of the equilibrium operator, this equivalently leads to:

$$\iff s|_{X \cup R_X} \in \Psi_X(S|_{X \cup R_X}).$$

Now, by definition of the completion, any state s complies with the following property: $s \in (s|_{X \cup R_X})|^{Y \setminus R_X}$. Since $s|_{X \cup R_X} \in \Psi_X(S|_{X \cup R_X})$, we deduce that $s \in \Psi_X(S|_{X \cup R_X})|^{Y \setminus R_X}$. Hence, we conclude that:

$$\forall s \in S|_{X \cup Y}: s \in \Psi_X(S|_{X \cup Y}) \iff s \in \Psi_X(S|_{X \cup R_X})|^{Y \setminus R_X}.$$

□

Bibliographie personnelle

Revue internationale

9. M. Noul, D. Regnault et S. Sené : About non-monotony in Boolean automata networks. *Theoretical Computer Science*, 2012. À paraître.
8. J. Demongeot, M. Noul et S. Sené : Combinatorics of Boolean automata circuits dynamics. *Discrete Applied Mathematics*, 160:398-415, 2012.
7. J. Demongeot, A. Elena, M. Noul, S. Sené et F. Thuderoz : "Immunetworks", intersecting circuits and dynamics. *Journal of Theoretical Biology*, 280:18-33, 2011.
6. J. Demongeot, E. Goles, M. Morvan, M. Noul et S. Sené : Attraction basins as gauges of the robustness against boundary conditions in biological complex systems. *PLoS One*, 5:e11793, 2010.
5. J. Demongeot, E. Drouet, A. Elena, A. Moreira, Y. Rechoum et S. Sené : Micro-RNAs: viral genome and robustness of gene expression in the host. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 367:4941-4965, 2009.
4. J. Demongeot, H. Ben Amor, A. Elena, P. Gillois, M. Noul et S. Sené : Robustness in regulatory interaction networks. A generic approach with applications at different levels: physiologic, metabolic and genetic. *International Journal of Molecular Sciences*, 10:4437-4473, 2009.
3. J. Demongeot, C. Jézéquel et S. Sené : Boundary conditions and phase transitions in neural networks. Theoretical results. *Neural Networks*, 21:971-979, 2008.
2. J. Demongeot et S. Sené : Boundary conditions and phase transitions in neural networks. Simulation results. *Neural Networks*, 21:962-970, 2008.
1. J. Demongeot, A. Elena et S. Sené : Robustness in regulatory networks: a multidisciplinary approach. *Acta Biotheoretica*, 56:27-49, 2008.

Communications internationales avec actes et comité de lecture

11. M. Noul, D. Regnault et S. Sené : Boolean networks synchronism sensitivity and XOR circulant networks convergence time. In *Full Papers Proceedings of Automata*, volume 90 de *Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science*, pages 37-52. Open Publishing Association, 2012.

10. S. Sené : A necessary condition for boundary sensitivity of attractive non-linear stochastic cellular automata in \mathbb{Z}^2 . In Exploratory Papers Proceedings of Automata, I3S/RR-2012-04-FR, pages 1-10, 2012.
9. F. Delaplace, H. Klaudel, T. Melliti et S. Sené : Analysis of modular organisation of interaction networks based on asymptotic dynamics. In Proceedings of CMSB, volume 7605 de Lecture Notes in Computer Science, pages 148-165. Springer, 2012.
8. J. Demongeot et S. Sené : The singular power of the environment on stochastic nonlinear threshold Boolean automata networks. In Proceedings of CMSB, pages 55-64. ACM Press, 2011.
7. J. Demongeot, A. Elena, M. Noual et S. Sené : Random Boolean networks and attractors of their intersecting circuits. In Proceedings of WAINA, pages 41-50. IEEE Computer Society, 2011.
6. J. Demongeot, M. Noual et S. Sené : On the number of attractors of positive and negative Boolean automata circuits. In Proceedings of WAINA, pages 782-789. IEEE Computer Society, 2010.
5. J. Demongeot, E. Goles et S. Sené : Loss of linearity and symmetrisation in regulatory networks. In Proceedings of WAINA, pages 908-913. IEEE Computer Society, 2009.
4. H. Ben Amor, J. Demongeot et S. Sené : Structural sensitivity of neural and genetic networks. In Proceedings of MICAI, volume 5317 de Lecture Notes in Computer Science, pages 973-986. Springer, 2008.
3. J. Demongeot, M. Morvan et S. Sené : Robustness of dynamical systems attraction basins against state perturbations: theoretical protocol and application in systems biology. In Proceedings of CISIS, pages 675-681, IEEE Computer Society, 2008.
2. J. Demongeot, M. Morvan et S. Sené : Impact of fixed boundary conditions on the basins of attraction in the flower's morphogenesis of *Arabidopsis thaliana*. In Proceedings of AINAW, pages 782-789, IEEE Computer Society, 2008.
1. M. Morvan et S. Sené. A distributed trust diffusion protocol for ad hoc networks. In Proceedings of ICWMC, pages 87-92, IEEE Computer Society, 2006.

Publications nationales avec actes et comité de lecture

1. J. Demongeot, M. Morvan et S. Sené : Fixed boundaries influence in biological networks: from theory to application. In Proceedings of JOBIM, pages 111-116, 2008.

Thèse

- S. Sené : Influence des conditions de bord dans les réseaux d'automates booléens à seuil et application à la biologie. Thèse de doctorat, Université Grenoble 1 – Joseph Fourier & École normale supérieure de Lyon, 2008.

Rapports de recherche

6. M. Noual, D. Regnault et S. Sené : Non-monotony and Boolean automata networks. Rapport technique, École normale supérieure de Lyon & Université d'Évry — val d'Essonne, 2011. arXiv:1111.4552.
5. F. Delaplace, H. Klaudel, T. Melliti et S. Sené : Modular organisation of interaction networks based on asymptotic dynamics. Rapport technique, Université d'Évry – val d'Essonne, 2011. arXiv:1111.2313.
4. M. Noual et S. Sené : Towards a theory of modelling with Boolean automata networks – I. Theorisation and observations. Rapport technique, École normale supérieure de Lyon & Université d'Évry – val d'Essonne, 2011. arXiv:1111.2077.
3. J. Demongeot et S. Sené : Nonlinear threshold Boolean automata networks and phase transitions. Rapport technique, Université d'Évry – val d'Essonne, 2010. arXiv:1011.4675.
2. J. Demongeot, M. Noual et S. Sené : On the number of attractors of Boolean automata circuits. Rapport technique, École normale supérieure de Lyon, 2010. hal-00424722.
1. M. Morvan et S. Sené : A distributed trust diffusion protocol for ad hoc networks. Rapport technique, École normale supérieure de Lyon, 2009. arXiv:0901.3199.

Bibliographie

- [AB02] R. ALBERT et A. L. BARABÁSI : Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of Modern Physics*, 74:47–97, 2002.
- [ABC⁺04] P. ALOY, B. BÖTTCHER, H. CEULEMANS, C. LEUTWEIN, C. MELLWIG, S. FISCHER, A.-C. GAVIN, P. BORK, G. SUPERTI-FURGA, L. SERRANO et R. B. RUSSELL : Structure-based assembly of protein complexes in yeast. *Science*, 303:2026–2029, 2004.
- [ABE⁺09] J. AHMAD, J. BOURDON, D. EVEILLARD, J. FROMENTIN, O. ROUX et C. SINOQUET : Temporal constraints of a gene regulatory network: refining a qualitative simulation. *Biosystems*, 98:149–159, 2009.
- [ABLM⁺03] J. ARACENA, S. BEN LAMINE, O. MERMET, O. COHEN et J. DEMONGEOT : Mathematical modeling in genetic networks: relationships between the genetic expression and both chromosomic breakage and positive circuits. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 33:825–834, 2003.
- [ADG04a] J. ARACENA, J. DEMONGEOT et E. GOLES : Fixed points and maximal independent sets in AND–OR networks. *Discrete Applied Mathematics*, 138:277–288, 2004.
- [ADG04b] J. ARACENA, J. DEMONGEOT et E. GOLES : Positive and negative circuits in discrete neural networks. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 15:77–83, 2004.
- [AFMN11] J. ARACENA, É. FANCHON, M. MONTALVA et M. NOUAL : Combinatorics on update digraphs in Boolean networks. *Discrete Applied Mathematics*, 159:401–409, 2011.
- [AGMS09] J. ARACENA, E. GOLES, A. MOREIRA et L. SALINAS : On the robustness of update schedules in Boolean networks. *Biosystems*, 2009.
- [AGZ⁺06] J. ARACENA, M. GONZÁLEZ, A. ZUÑIGA, M. A. MENDEZ et V. CAMBIAZO : Regulatory network for cell shape changes during drosophila ventral furrow formation. *Journal of Theoretical Biology*, 239:49–62, 2006.
- [AHS85] D. H. ACKLEY, G. E. HINTON et T. J. SEJNOWSKI : A learning algorithm for Boltzmann machines. *Cognitive science*, 9:147–169, 1985.
- [Ald03] M. ALDANA : Boolean dynamics of networks with scale-free topology. *Physica D*, 185:45–66, 2003.
- [Alo03] U. ALON : Biological networks: The tinkerer as an engineer. *Science*, 301:1866–1867, 2003.

- [Apo76] T. M. APOSTOL : *Introduction to analytic number theory*. Springer-Verlag, 1976.
- [Ara01] J. ARACENA : *Discrete mathematics models associated to biological systems. Application to the genetic regulatory networks*. Thèse de doctorat, Université Grenoble 1 – Joseph Fourier, 2001.
- [Ara08] J. ARACENA : Maximum number of fixed points in regulatory Boolean networks. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70:1398–1409, 2008.
- [AS82] W. ADAMS et D. SHANKS : Strong primality tests that are not sufficient. *Mathematics of Computation*, 39:255–300, 1982.
- [BADS08] H. BEN AMOR, J. DEMONGEOT et S. SENÉ : Structural sensitivity of neural and genetic networks. In *Proceedings of MICAI*, volume 5317 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 973–986. Springer, 2008.
- [BAW⁺93] J. L. BOWMAN, J. ALVAREZ, D. WEIGEL, E. M. MEYEROWITZ et D. R. SMYTH : Control of flower development in *Arabidopsis thaliana* by APETALA1 and interacting genes. *Development*, 119:721–743, 1993.
- [BC02] A. BOCKMAYR et A. COURTOIS : Using hybrid concurrent constraint programming to model dynamic biological systems. In *Proceedings of ICLP*, volume 2401 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 85–99. Springer, 2002.
- [BCC⁺07] G. BERNOT, F. CASSEZ, J.-P. COMET, F. DELAPLACE, C. MÜLLER et O. ROUX : Semantics of biological regulatory networks. In *Proceedings of BioConcur 2003*, volume 180 de *Electronic Notes in Computer Science*, pages 3–14. Elsevier, 2007.
- [BCG82] E. R. BERLEKAMP, J. H. CONWAY et R. K. GUY : *Winning ways for your mathematical plays*. Academic Press, 1982.
- [BCRG04] G. BERNOT, J.-P. COMET, A. RICHARD et J. GUESPIN : A fruitful application of formal methods to biological regulatory networks: extending Thomas’ asynchronous logical approach with temporal logic. *Journal of Theoretical Biology*, 229:339–347, 2004.
- [Ben06] A. BENECKE : Chromatin code, local non-equilibrium dynamics, and the emergence of transcription regulatory programs. *The European Physical Journal E: Soft Matter and Biological Physics*, 19:353–366, 2006.
- [Ber65] C. BERNARD : *Introduction à l’étude de la médecine expérimentale*. J. P. Baillièrè et fils, 1865.
- [Ber73] C. BERGE : *Graphes et hypergraphes*. Dunod, 1973.
- [BHM⁺01] C. L. BARRETT, H. B. HUNT, M. V. MARATHE, S. S. RAVI, D. J. ROSENKRANTZ, R. E. STEARNS et P. T. TOSIC : Gardens of Eden and fixed points in sequential dynamical systems. In *Proceedings of AA DM-CCG*, pages 95–110. DMTCS, 2001.
- [BJGL⁺03] Z. BAR-JOSEPH, G. K. GERBER, T. I. LEE, N. J. RINALDI, J. Y. YOO, F. ROBERT, D. B. GORDON, E. FRAENKEL, T. S. JAAKKOLA, R. A. YOUNG et D. K. GIFFORD : Computational discovery of gene modules and regulatory networks. *Nature Biotechnology*, 21:1337–1342, 2003.

- [BP07] J. BERSTEL et D. PERRIN : The origins of combinatorics on words. *European Journal of Combinatorics*, 28:996–1022, 2007.
- [BPAL⁺05] G. BUTLAND, J. M. PEREGRIN-ALVAREZ, J. LI, W. YANG, X. YANG, V. CANADIEN, A. STAROSTINE, D. RICHARDS, B. BEATTIE, N. KROGAN, M. DAVEY, J. PARKINSON, J. GREENBLATT et A. EMILI : Interaction network containing conserved and essential protein complexes in *Escherichia coli*. *Nature*, 433:531–537, 2005.
- [Bre99] P. BREMAUD : *Markov chains: Gibbs fields, Monte Carlo simulations and queues*. Springer, 1999.
- [BS05] S. A. BENNER et S. M. SISMOUR : Synthetic biology. *Nature Reviews Genetics*, 6:533–543, 2005.
- [BS07] N. BARKAI et B.-Z. SHILO : Variability and robustness in biomolecular systems. *Molecular Cell*, 28:755–760, 2007.
- [BS09] M. P. BUTLER et R. SILVER : Basis of robustness and resilience in the suprachiasmatic nucleus: individual neurons form nodes in circuits that cycle daily. *Journal of Biological Rhythms*, 24:340–352, 2009.
- [BT09] G. BERNOT et F. TAHI : Behaviour preservation of a biological regulatory network when embedded into a larger network. *Fundamenta Informaticae*, 91:463–485, 2009.
- [BZA⁺01] D. C. BOYES, A. M. ZAYED, R. ASCENZI, A. J. MCCASKILL, N. E. HOFFMAN, K. R. DAVIS et J. GÖRLACH : Growth stage based phenotypic analysis of *Arabidopsis*: a model for high throughput functional genomics in plants. *The Plant Cell*, 13:1499–1510, 2001.
- [CD85] M. COSNARD et J. DEMONGEOT : On the definitions of attractors. In *Iteration theory and its functional equations*, volume 1163 de *Lecture Notes in Mathematics*, pages 23–31. Springer, 1985.
- [CD02a] O. CINQUIN et J. DEMONGEOT : Positive and negative feedback: striking a balance between necessary antagonists. *Journal of Theoretical Biology*, 216:229–241, 2002.
- [CD02b] O. CINQUIN et J. DEMONGEOT : Roles of positive and negative feedback in biological systems. *Comptes-Rendus Biologies*, 325:1085–1095, 2002.
- [CDFP09] G. CATTANEO, A. DENNUNZIO, E. FORMENTI et J. PROVILLARD : Non-uniform cellular automata. In *Proceedings of LATA*, volume 5457 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 302–313. Springer, 2009.
- [CDLB83] M. COSNARD, J. DEMONGEOT et A. LE BRETON, éditeurs. *Rhythms in biology and other fields of application*, volume 49 de *Lecture Notes in Biomathematics*. Springer, 1983.
- [CF03] N. CHABRIER et F. FAGES : Symbolic model checking of biochemical networks. In *Proceedings of CMSB*, volume 2602 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 149–162. Springer, 2003.
- [Chu32] A. CHURCH : A set of postulates for the foundation of logic. *Annals of Mathematics*, 33:346–366, 1932.
- [Chu36] A. CHURCH : An unsolvable problem of elementary number theory. *American Journal of Mathematics*, 58:345–363, 1936.

- [CN97] P. COMBE et H. NENCKA : Frustration and overblocking on graphs. *Mathematical and Computer Modelling*, 26:307–309, 1997.
- [Coo04] M. COOK : Universality in elementary cellular automata. *Complex Systems*, 15:1–40, 2004.
- [CTF⁺09] F. CORBLIN, S. TRIPODI, É. FRANCHON, D. ROPERS et L. TRILLING : A declarative constraint-based method for analyzing discrete genetic regulatory networks. *Biosystems*, 98:91–104, 2009.
- [Cul71] P. CULL : Linear analysis of switching nets. *Biological Cybernetics*, 8:31–39, 1971.
- [CW96] E. M. CLARKE et J. M. WING : Formal methods: state of the art and future directions. *ACM Computing Surveys*, 28:626–643, 1996.
- [DAT⁺03] J. DEMONGEOT, J. ARACENA, F. THUDEROZ, T.-P. BAUM et O. COHEN : Genetic regulation networks: circuits, regulons and attractors. *Comptes Rendus Biologies*, 326:171–188, 2003.
- [DBAE⁺09] J. DEMONGEOT, H. BEN AMOR, A. ELENA, P. GILLOIS, M. NOUAL et S. SENÉ : Robustness in regulatory interaction networks. A generic approach with applications at different levels: physiologic, metabolic and genetic. *International Journal of Molecular Sciences*, 10:4437–4473, 2009.
- [Del49] M. DELBRÜCK : Génétique du bactériophage. In *Unités biologiques douées de continuité génétique*, volume 8 de *Colloques internationaux du CNRS*, pages 91–103, 1949.
- [Dem75] J. DEMONGEOT : *Au sujet de quelques modèles stochastiques appliqués à la biologie*. Thèse de doctorat, Université scientifique et médicale de Grenoble, 1975.
- [Dem81] J. DEMONGEOT : Asymptotic inference for Markov random fields on \mathbb{Z}^d . In *Numerical methods in the study of critical phenomena*, volume 9 de *Springer Series in Synergetics*, pages 254–267. Springer, 1981.
- [DEN⁺11] J. DEMONGEOT, A. ELENA, M. NOUAL, S. SENÉ et F. THUDEROZ : "Immunetworks", intersecting circuits and dynamics. *Journal of Theoretical Biology*, 280:18–33, 2011.
- [DENS11] J. DEMONGEOT, A. ELENA, M. NOUAL et S. SENÉ : Random Boolean networks and attractors of their intersecting circuits. In *Proceedings of WAINA*, pages 41–50. IEEE Computer Society, 2011.
- [DES08] J. DEMONGEOT, A. ELENA et S. SENÉ : Robustness in regulatory networks: a multi-disciplinary approach. *Acta Biotheoretica*, 56:27–49, 2008.
- [DFL86] S. DINER, D. FRAGUE et G. LOCHAK, éditeurs. *Dynamical systems – a renewal of mechanism: centennial of Georges David Birkhoff*. World Scientific, 1986.
- [DFMM12] A. DENNUNZIO, E. FORMENTI, L. MANZONI et G. MAURI : *m*-Asynchronous cellular automata. In *Proceedings of ACRI*, volume 7495 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 653–662. Springer, 2012.

- [DFP12] A. DENNUNZIO, E. FORMENTI et J. PROVILLARD : Non-uniform cellular automata: classes, dynamics, and decidability. *Information and Computation*, 215:32–46, 2012.
- [DGM⁺10] J. DEMONGEOT, E. GOLES, M. MORVAN, M. NOUAL et S. SENÉ : Attraction basins as gauges of the robustness against boundary conditions in biological complex systems. *PLoS One*, 5:e11793, 2010.
- [Dij59] E. W. DIJKSTRA : A note on two problems in connexion with graphs. *Numerische Mathematik*, 1:269–271, 1959.
- [DJS08] J. DEMONGEOT, C. JÉZÉQUEL et S. SENÉ : Boundary conditions and phase transitions in neural networks. Theoretical results. *Neural Networks*, 21:971–979, 2008.
- [DKCM10] F. DELAPLACE, K. KLAUDEL et A. CARTIER-MICHAUD : Discrete causal model view of biological networks. In *Proceedings of CMSB*, pages 4–13. ACM Press, 2010.
- [DKMS12] F. DELAPLACE, H. KLAUDEL, T. MELLITI et S. SENÉ : Analysis of modular organisation of interaction networks based on asymptotic dynamics. In *Proceedings of CMSB*, volume 7605 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 148–165. Springer, 2012.
- [DNS10] J. DEMONGEOT, M. NOUAL et S. SENÉ : On the number of attractors of positive and negative Boolean automata circuits. In *Proceedings of WAINA*, pages 782–789. IEEE Computer Society, 2010.
- [DNS12] J. DEMONGEOT, M. NOUAL et S. SENÉ : Combinatorics of Boolean automata circuits dynamics. *Discrete Applied Mathematics*, 160:398–415, 2012.
- [Dob66] R. L. DOBRUSHIN : Existence of phase transitions in models of a lattice gas. In *Proceedings of the fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probabilities*, pages 73–87, 1966.
- [Dob68a] R. L. DOBRUSHIN : Gibbsian random fields for lattice systems with pairwise interactions. *Functional Analysis and its Applications*, 2:292–301, 1968.
- [Dob68b] R. L. DOBRUSHIN : The problem of uniqueness of a Gibbsian random field and the problem of phase transitions. *Functional Analysis and its Applications*, 2:302–312, 1968.
- [DR06] J.-P. DELAHAYE et F. RECHENMAN : La simulation par ordinateur change-t-elle les sciences? *Dossier Pour la Science*, 52:2–6, 2006.
- [DS08] J. DEMONGEOT et S. SENÉ : Boundary conditions and phase transitions in neural networks. Simulation results. *Neural Networks*, 21:962–970, 2008.
- [DS11] J. DEMONGEOT et S. SENÉ : The singular power of the environment on stochastic nonlinear threshold Boolean automata networks. In *Proceedings of CMSB*, pages 55–64. ACM Press, 2011.
- [EBPJ70] H. EISEN, P. BRACHET, L. PEREIRA DA SILVA et F. JACOB : Regulation of repressor expression in λ . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 66:855–862, 1970.

- [Ele04] A. ELENA : Algorithme pour la simulation dynamique des réseaux de régulation génétique. Mémoire de D.E.A., Université Grenoble 1 – Joseph Fourier, 2004.
- [Ele09] A. ELENA : *Robustesse des réseaux d'automates booléens à seuil aux modes d'itération. Application à la modélisation des réseaux de régulation génétique*. Thèse de doctorat, Université Grenoble 1 – Joseph Fourier, 2009.
- [Els59] B. ELSPAS : The theory of autonomous linear sequential networks. *IRE Transactions on Circuit Theory*, 6:45–60, 1959.
- [EM04] A. E. EHRENHOFER-MURRAY : Chromatin dynamics at DNA replication, transcription and repair. *European Journal of Biochemistry*, 271:2335–2349, 2004.
- [ESPLAB04] C. ESPINOSA-SOTO, P. PADILLA-LONGORIA et E. R. ALVAREZ-BUYLLA : A gene regulatory network model for cell-fate determination during *Arabidopsis thaliana* flower development that is robust and recovers experimental gene expression profiles. *The Plant Cell*, 16:2923–2939, 2004.
- [FCT⁺05] E. FANCHON, F. CORBLIN, L. TRILLING, B. HERMANT et D. GULINO : Modeling the molecular network controlling adhesion between human endothelial cells: inference and simulation using constraint logic programming. In *Proceedings of CMSB*, volume 3082 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 104–118. Springer, 2005.
- [Fel82] J. A. FELDMAN : Dynamic connections in neural networks. *Biological Cybernetics*, 46:27–39, 1982.
- [Flo92] P. FLORÉEN : *Computational complexity problems in neural associative memories*. Thèse de doctorat, University of Helsinki, 1992.
- [FM04] N. FATÈS et M. MORVAN : Perturbing the topology of the game of life increases its robustness to asynchrony. In *Proceedings of ACRI*, volume 3305 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 111–120. Springer, 2004.
- [FO89a] P. FLORÉEN et P. ORPONEN : Counting stable states and sizes of attraction domains in Hopfield nets is hard. In *Proceedings of IJCNN*, pages 395–399. IEEE Computer Society, 1989.
- [FO89b] P. FLORÉEN et P. ORPONEN : On the computational complexity of analyzing Hopfield nets. *Complex Systems*, 3:577–587, 1989.
- [Fos09] A. FOSSEY : Epigenetics: beyond genes. *Southern Forests: a Journal of Forest Science*, 71:121–124, 2009.
- [FSGW82] F. FOGELMAN-SOULIÉ, E. GOLES et G. WEISBUCH : Specific roles of different Boolean mappings in random networks. *Bulletin of Mathematical Biology*, 44:715–730, 1982.
- [FSGW83] F. FOGELMAN-SOULIÉ, E. GOLES et G. WEISBUCH : Transient length in sequential iteration of threshold functions. *Discrete Applied Mathematics*, 6:95–98, 1983.
- [FSRT87] F. FOGELMAN SOULIÉ, Y. ROBERT et M. TCHUENTE, éditeurs. *Automata networks in computer science: theory and applications*. Nonlinear Science: Theory and Applications. Manchester University Press, 1987.

- [Gar70] M. GARDNER : Mathematical games – the fantastic combinations of John Conway’s new solitaire game "Life". *Scientific American*, 223: 120–123, 1970.
- [Ger02] C. GERSHENSON : Classification of random Boolean networks. *In Proceedings of Artificial Life*, pages 1–8. MIT Press, 2002.
- [Ger04a] C. GERSHENSON : Introduction to random Boolean networks. *In Proceedings of Workshop and Tutorial of Artificial Life*, pages 160–173. MIT Press, 2004.
- [Ger04b] C. GERSHENSON : Updating schemes in random Boolean networks: do they really matter? *In Proceedings of Artificial Life*, pages 238–243. MIT Press, 2004.
- [GFSP85] E. GOLES, F. FOGELMAN-SOULIÉ et D. PELLEGRIN : Decreasing energy functions as a tool for studying threshold networks. *Discrete Applied Mathematics*, 12:261–277, 1985.
- [GH86] P. H. GUAN et Y. HE : Exact result for deterministic cellular automata with additive rules. *Journal of Statistical Physics*, 43:463–478, 1986.
- [GKBC04] J. GAGNEUR, R. KRAUSE, T. BOUWMEESTER et G. CASARI : Modular decomposition of protein-protein interaction networks. *Genome Biology*, 5:R57, 2004.
- [GKP89] R. L. GRAHAM, D. E. KNUTH et O. PATASHNIK : *Concrete mathematics : a foundation for computer science*. Addison-Wesley, 1989.
- [GM90] E. GOLES et S. MARTÍNEZ : *Neural and automata networks: dynamical behavior and applications*, volume 58 de *Mathematics and Its Applications*. Kluwer Academic Publishers, 1990.
- [GM11] J. GUESPIN-MICHEL : *Les bactéries, leur monde et nous : vers une biologie intégrative et dynamique*. Dunod, 2011.
- [GN10] E. GOLES et M. NOUAL : Block-sequential update schedules and Boolean automata circuits. *In Proceedings of Automata*, pages 41–50. DMTCS, 2010.
- [GN12] E. GOLES et M. NOUAL : Disjunctive networks and update schedules. *Advances in Applied Mathematics*, 48:646–662, 2012.
- [GO80] E. GOLES et J. OLIVOS : Comportement itératif des fonctions à multiseuil. *Information and Control*, 45:300–313, 1980.
- [Gol67] S. W. GOLOMB : *Shift register sequences*. Holden-Day Inc., 1967.
- [Gol82] E. GOLES : Fixed point behavior of threshold functions on a finite set. *SIAM Journal on Algebraic and Discrete Methods*, 3:529–531, 1982.
- [Gou98] J.-L. GOUZÉ : Positive and negative circuits in dynamical systems. *Journal of Biological Systems*, 6:11–15, 1998.
- [GP99] N. GOTO et R. P. PHARIS : Role of gibberellins in the development of floral organs of the gibberellin-deficient mutant, GA1-1, of *Arabidopsis thaliana*. *Canadian Journal of Botany*, 77:944–954, 1999.
- [GS08] E. GOLES et L. SALINAS : Comparison between parallel and serial dynamics of Boolean networks. *Theoretical Computer Science*, 396: 247–253, 2008.

- [Gun10] J. GUNAWARDENA : *Elements of computational systems biology*, chapitre Models in systems biology: the parameter problem and the meanings of robustness. Wiley, 2010.
- [Gö86] K. F. GÖDEL : *Kurt Gödel collected works*, volume I – Publications 1929-1936, chapitre On undecidable propositions of formal mathematical systems, pages 346–372. Oxford University Press, 1986.
- [HA92] J. C. HANSE et J. AUSIO : Chromatin dynamics and the modulation of genetic activity. *Trends in Biochemical Sciences*, 17:187–191, 1992.
- [Har69] F. HARARY : *Graph theory*. Addison-Wesley, 1969.
- [HB97] I. HARVEY et T. BOSSOMAIER : Time out of joint: attractors in asynchronous random Boolean networks. *In Proceedings of ECAL*, pages 67–75. MIT Press, 1997.
- [Heb49] D. O. HEBB : *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. Wiley, 1949.
- [Her07] E. D. HERZOG : Neurons and networks in daily rhythms. *Nature Reviews Neuroscience*, 8:790–802, 2007.
- [HH70] B. HESPER et P. HOGEWEG : Bioinformatica: een werkconcept. *Kameleon*, 1:18–29, 1970.
- [HH78] P. HOGEWEG et B. HESPER : Interactive instruction on population interactions. *Computers in Biology and Medicine*, 8:319–327, 1978.
- [HHLM99] L. H. HARTWELL, J. J. HOPFIELD, S. LEIBLER et A. W. MURRAY : From molecular to modular cell biology. *Nature*, 402:C47–C52, 1999.
- [Hog11] P. HOGEWEG : The roots of bioinformatics in theoretical biology. *PLoS Computational Biology*, 7:e1002021, 2011.
- [Hoo03] L. HOOD : Systems biology: integrating technology, biology, and computation. *Mechanisms of Ageing and Development*, 124:9–16, 2003.
- [Hop82] J. J. HOPFIELD : Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 79:2554–2558, 1982.
- [Hop84] J. J. HOPFIELD : Neurons with graded response have collective computational properties like those of two-state neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 81:3088–3092, 1984.
- [HS86] G. E. HINTON et T. J. SEJNOWSKI : *Parallel distributed processing: explorations in the microstructure of cognition*, volume 1, chapitre Learning and relearning in Boltzmann machines, pages 282–317. MIT Press, 1986.
- [Huf59] D. A. HUFFMAN : Canonical forms for information-lossless finite-state logical machines. *IRE Transactions on Information Theory*, 5:41–59, 1959.
- [IGH01] I. IDEKER, T. GALISTKI et L. HOOD : A new approach to decoding life: systems biology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2:343–372, 2001.
- [Isi25] E. ISING : Beitrag zur theorie des ferromagnetismus. *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei*, 31:253–258, 1925.

- [JLA10] A. S. JARRAH, R. LAUBENBACHER et Veliz-Cuba A. : The dynamics of conjunctive and disjunctive Boolean network models. *Bulletin of Mathematical Biology*, 72:1425–1447, 2010.
- [Joh77] D. B. JOHNSON : Efficient algorithms for shortest paths in sparse networks. *Journal of the ACM*, 24:1–13, 1977.
- [Kau69a] S. A. KAUFFMAN : Homeostasis and differentiation in random genetic control networks. *Nature*, 224:177–178, 1969.
- [Kau69b] S. A. KAUFFMAN : Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *Journal of Theoretical Biology*, 22:437–467, 1969.
- [Kau71] S. A. KAUFFMAN : *Current topics in developmental biology*, volume 6, chapitre Gene regulation networks: A theory for their global structures and behaviors, pages 145–181. Elsevier, 1971.
- [Kau74] S. A. KAUFFMAN : The large scale structure and dynamics of gene control circuits: an ensemble approach. *Journal of Theoretical Biology*, 44:167–190, 1974.
- [Kau93] S. A. KAUFFMAN : *Origins of order: self-organization and selection in evolution*. Oxford University Press, 1993.
- [Kau03] KAUFFMAN, S. A. AND PETERSON, C. AND SAMUELSSON, B. AND TROEIN, C. : Random Boolean network models and the yeast transcriptional network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 100:14796–14799, 2003.
- [Kha10] KHALIL, A. S. AND COLLINS, J. J. : Synthetic biology: applications come of age. *Nature Reviews Genetics*, 2010.
- [Kit02] H. KITANO : Computational systems biology. *Nature*, 240:206–210, 2002.
- [Kit07] H. KITANO : Towards a theory of biological robustness. *Molecular Systems Biology*, 3:137, 2007.
- [KL80] H. T. KUNG et C. E. LEISERSON : *Introduction to VLSI systems*, chapitre Algorithms for VLSI processor arrays. Addison-Wesley, 1980.
- [Kle51] S. C. KLEENE : Representation of events in nerve nets and finite automata. Project RAND RM–704, US Air Force, 1951.
- [Kle56] S. C. KLEENE : *Automata studies*, volume 34 de *Annals of Mathematics Studies*, chapitre Representation of events in nerve nets and finite automata, pages 3–41. Princeton University Press, 1956.
- [KM96] B. A. KRIZEK et E. M. MEYEROWITZ : The *Arabidopsis* homeotic genes APETALATA3 and PISTILLATA are sufficient to provide the B class organ identity function. *Development*, 122:11–22, 1996.
- [KRS11] I. KOCH, W. REISIG et F. SCHREIBER, éditeurs. *Modeling in systems biology: the Petri net approach*. Springer, 2011.
- [Kru54] M. D. KRUSKAL : The expected number of components under a random mapping function. *The American Mathematical Monthly*, 61:392–397, 1954.

- [KS03] I. M. KULIĆ et H. SCHIESSEL : Chromatin dynamics: nucleosomes go mobile through twist defects. *Physical Review Letters*, 91:148103, 2003.
- [KT85] M. KAUFMAN et R. THOMAS : Towards a logical analysis of the immune response. *Journal of Theoretical Biology*, 114:527–561, 1985.
- [KUKY06] A. KASHIWAGI, I. URABE, K. KANEKO et T. YOMO : Adaptive response of a gene network to environmental changes by fitness-induced attractor selection. *PLoS One*, 1:e49, 2006.
- [Kur97] P. KURKA : Languages, equicontinuity and attractors in cellular automata. *Ergodic Theory and Dynamical Systems*, 1997.
- [KUT87] M. KAUFMAN, J. URBAIN et R. THOMAS : Model analysis of the basis of multistationarity in the humoral immune response. *Journal of Theoretical Biology*, 129:141–162, 1987.
- [Led50] E. M. LEDERBERG : Lysogenicity in *Escherichia coli* strain K-12. *Microbial Genetics Bulletin*, 1:5–9, 1950.
- [Lic96] A. LICHNEROWICZ : Hommage à M. P. Schützenberger. *La Recherche*, 201:9, 1996.
- [LMBY⁺04] N. M. LUSCOMBE, M. MADAN BABU, H. YU, M. SNYDER, S. A. TEICHMANN et M. GERSTEIN : Genomic analysis of regulatory network dynamics reveals large topological changes. *Nature*, 431:308–312, 2004.
- [Lot83] M. LOTHAIRE : *Combinatorics on words*. Addison-Wesley, 1983.
- [LR46] H. D. LANDAHL et R. RUNGE : Outline of a matrix calculus for neural nets. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 8:75–81, 1946.
- [LRR⁺02] T. I. LEE, N. J. RINALDI, F. ROBERT, D. T. ODOM, Z. BAR-JOSEPH, G. K. GERBER, Hannett N. M., C. T. HARBISON, C. M. THOMPSON, I. SIMON, J. ZEITLINGER, E. G. JENNINGS, H. L. MURRAY, D. B. GORDON, B. REN, J. J. WYRICK, J. B. TAGNE, T. L. VOLKERT, E. FRAENKEL, D. K. GIFFORD et R. A. YOUNG : Transcriptional regulatory networks in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*, 298:799–804, 2002.
- [LS90] S. S. LAM et A. U. SHANKAR : A relational notation for state transition systems. *IEEE Transactions on Software Engineering*, 16:755–775, 1990.
- [Luc91] É. LUCAS : *Le calcul des nombres entiers. Le calcul des nombres rationnels. La divisibilité arithmétique*. Gauthier-Villars, 1891.
- [LV06] A. LESNE et J.-M. VICTOR : Chromatin fiber functional organization: some plausible models. *European Physical Journal E: Soft Matter and Biological Physics*, 19:279–290, 2006.
- [Lyn54] R. C. LYNDON : On Burnside’s problem. *Transactions of the American Mathematical Society*, 77:202–215, 1954.
- [MAB98] L. MENDOZA et E. R. ALVAREZ-BUYLLA : Dynamics of the genetic regulatory network for *Arabidopsis thaliana* flower morphogenesis. *Journal of Theoretical Biology*, 193:307–319, 1998.

- [Mac92] P. A. MACMAHON : Application of a theory of permutations in circular procession to the theory of numbers. *Proceedings of the London Mathematical Society*, 23:305–313, 1892.
- [Man98] L. MANZINI, G. ans Margara : Attractors of d -dimensional linear cellular automata. In *Proceedings of STACS*, volume 1373 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 128–138. Springer, 1998.
- [Man12] L. MANZONI : Asynchronous cellular automata and dynamical properties. *Natural Computing*, 11:269–276, 2012.
- [Mar94] B. MARTIN : Inherent generation of fractals by cellular automata. *Complex Sytems*, 8:347–366, 1994.
- [MKS66] W. MAGNUS, A. KARASS et D. SOLITAR : *Combinatorial group theory: presentation of groups in terms of generators and relations*. Interscience Publishers, 1966.
- [Mon70] J. MONOD : *Chance and necessity: an essay on the natural philosophy of modern biology*. Knopf, 1970.
- [MP43] W. S. MCCULLOCH et W. PITTS : A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Journal of Mathematical Biophysics*, 5:115–133, 1943.
- [MP69] M. MINSKY et S. PAPERT : *Perceptrons: an introduction to computational geometry*. MIT Press, 1969.
- [MSOI⁺02] R. MILO, S. SHEN-ORR, S. ITZKOVITZ, N. KASHTAN, D. CHKLOVSKII et U. ALON : Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science*, 298:824–827, 2002.
- [Neu66] J. von NEUMANN : *Theory of self-reproducing automata*. University of Illinois Press, 1966.
- [New03] M. E. J. NEWMAN : The structure and function of complex networks. *SIAM Review*, 45:167–256, 2003.
- [Nou12] M. NOUAL : *Updating automata networks*. Thèse de doctorat, École normale supérieure de Lyon, 2012. Accessible à l'adresse <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00726560>.
- [NRS12a] M. NOUAL, D. REGNAULT et S. SENÉ : About non-monotony in Boolean automata networks. *Theoretical Computer Science*, 2012. À paraître.
- [NRS12b] M. NOUAL, D. REGNAULT et S. SENÉ : Boolean networks synchronism sensitivity and XOR circulant networks convergence time. In *Full Papers Proceedings of Automata*, volume 90 de *Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science*, pages 37–52. Open Publishing Association, 2012.
- [NS11] M. NOUAL et S. SENÉ : Towards a theory of modelling with Boolean automata networks - I. Theorisation and observations. Rapport technique, École normale supérieure de Lyon & Université d'Évry – val d'Essonne, 2011. arXiv :1111.2077.
- [NS12] M. NOUAL et S. SENÉ : Towards a theory of modelling with Boolean automata networks – I. Theorisation and observations. 2012. Soumis.

- [Orp92] P. ORPONEN : Neural networks and complexity theory. In *Proceedings of MFCS*, volume 629 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 50–61. Springer, 1992.
- [PMO98] E. PLAhte, T. MESTL et S. W. OMHOLT : A methodological basis for description and analysis of systems with complex switch-like interactions. *Journal of Mathematical Biology*, 36:321–348, 1998.
- [Pry08] M. PRYZEK : Neuronal groups and interrelations. In *Proceedings of IMCSIT*, pages 221–227. IEEE Computer Society, 2008.
- [PW01a] Y. PURI et T. WARD : A dynamical property unique to the Lucas sequence. *The Fibonacci Quarterly*, 39:398–402, 2001.
- [PW01b] Y. PURI et T. WARD : Arithmetic and growth of periodic orbits. *Journal of Integer Sequences*, 4:01.2.1, 2001.
- [PW09] P. E. M. PURNICK et R. WEISS : The second wave of synthetic biology: from modules to systems. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10: 410–422, 2009.
- [QY92] Y. QIN et Z. R. YANG : Critical dynamics of the kinetic Ising model with triplet interaction on Sierpinski-gasket-type fractals. *Physical Review B*, 46:11284–11289, 1992.
- [RC07] A. RICHARD et J.-P. COMET : Necessary conditions for multistationarity in discrete dynamical systems. *Discrete Applied Mathematics*, 155:2403–2413, 2007.
- [RG03] A. W. RIVES et T. GALITSKI : Modular organization of cellular networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 100:1128–1133, 2003.
- [Rib96] P. RIBENBOIM : *The new book of prime number records*. Springer-Verlag, 1996.
- [Ric06] A. RICHARD : *Modèle formel pour les réseaux de régulation génétique & influence des circuits de rétroaction*. Thèse de doctorat, Université d'Évry – Val d'Essonne, 2006.
- [Ric09] A. RICHARD : Positive circuits and maximal number of fixed points in discrete dynamical systems. *Discrete Applied Mathematics*, 157:3281–3288, 2009.
- [Ric10] A. RICHARD : Negative circuits and sustained oscillations in asynchronous automata networks. *Advances in Applied Mathematics*, 44:378–392, 2010.
- [Ric11] A. RICHARD : Local negative circuits and fixed points in non-expansive Boolean networks. *Discrete Applied Mathematics*, 159:1085–1093, 2011.
- [Rio58] J. RIORDAN : *Introduction to combinatorial analysis*. Wiley, 1958.
- [Rio62] J. RIORDAN : *An introduction to combinatorial analysis*. Princeton University Press, 1962.
- [RMCT03] É. REMY, B. MOSSÉ, C. CHAOUYIA et D. THIEFFRY : A description of dynamical graphs associated to elementary regulatory circuits. *Bioinformatics*, 19:ii172–ii178, 2003.

- [Rob69] F. ROBERT : Blocs-H-matrices et convergence des méthodes itératives classiques par blocs. *Linear Algebra and its Applications*, 2:223–265, 1969.
- [Rob76] F. ROBERT : Contraction en norme vectorielle : convergence d’itérations chaotiques pour des équations non linéaires de point fixe à plusieurs variables. *Linear Algebra and its Applications*, 13:19–35, 1976.
- [Rob80] F. ROBERT : Itérations sur des ensembles finis et automates cellulaires contractants. *Linear Algebra and its Applications*, 29:393–412, 1980.
- [Rob86] F. ROBERT : *Discrete iterations: a metric study*, volume 6 de *Springer Series in Computational Mathematics*. Springer, 1986.
- [Rob95] F. ROBERT : *Les systèmes dynamiques discrets*, volume 19 de *Mathématiques & Applications*. Springer, 1995.
- [Ros58] F. ROSENBLATT : The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review*, 65:386–408, 1958.
- [RR08] É. REMY et P. RUET : From minimal signed circuits to the dynamics of Boolean regulatory networks. *Bioinformatics*, 24:i220–i226, 2008.
- [RRT05] É. REMY, P. RUET et D. THIEFFRY : Graphic requirements for multistability and attractive cycles in a Boolean dynamical framework. Rapport technique, Institut de mathématiques de Luminy, 2005.
- [RRT08] É. REMY, P. RUET et D. THIEFFRY : Graphic requirements for multistability and attractive cycles in a Boolean dynamical framework. *Advances in Applied Mathematics*, 41:335–350, 2008.
- [Rue68] D. RUELLE : Statistical mechanics of a one-dimensional lattice gas. *Communications in Mathematical Physics*, 9:267–278, 1968.
- [Rue69] D. RUELLE : *Statistical mechanics: rigorous results*. W. A. Benjamin, 1969.
- [Rus03] F. RUSKEY : Combinatorial generation. Book preliminary working draft, 2003.
- [SB08] H. SIEBERT et A. BOCKMAYR : Temporal constraints in the logical analysis of regulatory networks. *Theoretical Computer Science*, 391:258–275, 2008.
- [SBM90] D. R. SMYTH, J. L. BOWMAN et E. M. MEYEROWITZ : Early flower development in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, 2:755–767, 1990.
- [SCS98] A. L. SILVERSTONE, C. N. CIAMPAGLIO et T. SUN : The *Arabidopsis* RGA gene encodes a transcriptional regulator repressing the gibberellin signal transduction pathway. *The Plant Cell*, 10:155–169, 1998.
- [SE04] A. K. SETH et G. M. EDELMAN : Environment and behavior influence the complexity of evolved neural networks. *Adaptive Behavior*, 12:5–20, 2004.
- [Sen08] S. SENÉ : *Influence des conditions de bord dans les réseaux d’automates booléens à seuil et application à la biologie*. Thèse de doctorat, Université Grenoble 1 – Joseph Fourier & École normale supérieure de Lyon, 2008.

- [Sen12] S. SENÉ : A necessary condition for boundary sensitivity of attractive non-linear stochastic cellular automata in \mathbb{Z}^2 . In *Exploratory Papers Proceedings of Automata, I3S/RR-2012-04-FR*, pages 1–10, 2012.
- [Sie09] H. SIEBERT : Dynamical and structural modularity of discrete regulatory networks. In *Proceedings of COMPMOD*, volume 6 de *Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science*, pages 109–124, 2009.
- [SM03] V. SPIRIN et L. A. MIRNY : Protein complexes and functional modules in molecular networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 100:12123–12128, 2003.
- [Sno80] E. H. SNOUSSI : *Structure et comportement itératif de certains modèles discrets*. Thèse de doctorat, Université scientifique et médicale de Grenoble & Institut national polytechnique de Grenoble, 1980.
- [Sno98] E. H. SNOUSSI : Necessary conditions for multistationarity and stable periodicity. *Journal of Biological Systems*, 6:3–9, 1998.
- [Sou03] C. SOULÉ : Graphic requirements for multistationarity. *Complexus*, 1:123–133, 2003.
- [SRM95] L. E. SIEBURTH, M. P. RUNNING et E. M. MEYEROWITZ : Genetic separation of third and fourth whorl function of AGAMOUS. *Plant Cell*, 7:1249–1258, 1995.
- [SSR⁺03] E. SEGAL, M. SHAPIRA, D. REGEV, A. Pe’er, D. BOTSTEIN, D. KOLLER et N. FRIEDMAN : Module networks: discovering regulatory modules and their condition specific regulators from gene expression data. *Nature Genetics*, 34:166–176, 2003.
- [SSS⁺04] J. STELLING, U. SAUER, Z. SZALLAS, F. J. DOYLE III et J. DOYLE : Robustness of cellular functions. *Cell*, 118:675–685, 2004.
- [ST93] E. H. SNOUSSI et R. THOMAS : Logical identification of all steady states: the concept of feedback loop characteristic states. *Bulletin of Mathematical Biology*, 55:973–991, 1993.
- [Str01] S. H. STROGATZ : Exploring complex networks. *Nature*, 410:268–276, 2001.
- [TC09] L. TOURNIER et M. CHAVES : Uncovering operational interactions in genetic networks using asynchronous Boolean dynamics. *Journal of Theoretical Biology*, 260:196–209, 2009.
- [Td90] R. THOMAS et R. D’ARI : *Biological feedback*. CRC Press, 1990.
- [Tho72] R. THOM : *Stabilité structurelle et morphogenèse : vers une théorie générale des modèles*. Interéditions, 1972.
- [Tho73] R. THOMAS : Boolean formalization of genetic control circuits. *Journal of Theoretical Biology*, 42:563–585, 1973.
- [Tho75] R. THOM : *Structural stability and morphogenesis*. W. A. Benjamin, 1975.
- [Tho81] R. THOMAS : On the relation between the logical structure of systems and their ability to generate multiple steady states or sustained oscillations. In *Numerical methods in the study of critical phenomena*, volume 9 de *Springer Series in Synergetics*, pages 180–193. Springer, 1981.

- [Tho83] R. THOMAS : Logical vs. continuous description of systems comprising feedback loops: the relation between time delays and parameters. *Studies in Physical and Theoretical Chemistry*, 28:307–321, 1983.
- [Tho91] R. THOMAS : Regulatory networks seen as asynchronous automata: a logical description. *Journal of Theoretical Biology*, 1991.
- [TK01a] R. THOMAS et M. KAUFMAN : Multistationarity, the basis of cell differentiation and memory. I. Structural conditions of multistationarity and other nontrivial behavior. *Chaos*, 11:170–179, 2001.
- [TK01b] R. THOMAS et 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.
- [Tol05] R. A. H. TOLEDO : Linear finite dynamical systems. *Communications in Algebra*, 33:2977–2989, 2005.
- [Tos06] P. TOSIC : Computational complexity of some enumeration problems about uniformly sparse Boolean network automata. *In Proceedings of ECCS*, 2006.
- [Tou77] G. TOULOUSE : Theory of the frustration effect in spin glasses. I. *Communications on Physics*, 2:115–19, 1977.
- [TR88] R. THOMAS et J. RICHELLE : Positive feedback loops and multistationarity. *Discrete Applied Mathematics*, 19:381–396, 1988.
- [TR99] D. THIEFFRY et D. ROMERO : The modularity of biological regulatory networks. *Biosystems*, 50:49–59, 1999.
- [TT95] D. THIEFFRY et R. THOMAS : Dynamical behaviour of biological regulatory networks – II. Immunity control in bacteriophage lambda. *Bulletin of Mathematical Biology*, 57:277–297, 1995.
- [TTK95] R. THOMAS, D. THIEFFRY et M. KAUFMAN : Dynamical behaviour of biological regulatory networks – I. Biological role of feedback loops and practical use of the concept of the loop-characteristic state. *Bulletin of Mathematical Biology*, 57:247–276, 1995.
- [Tur36] A. M. TURING : On computable numbers, with an application to the entscheidungsproblem. *Proceedings of the London Mathematical Society*, 2:230–265, 1936.
- [TVH75] R. THOMAS et P. VAN HAM : Analyse formelle de circuits de régulation génétique : le contrôle de l’immunité chez les bactériophages lambdaïdes. *Biochimie*, 56:1529–1547, 1975.
- [Ula62] S. ULAM : On some mathematical problems connected with patterns of growth and figures. *In Proceedings of Symposia in Applied Mathematics*, volume 14, pages 215–224. American Mathematical Society, 1962.
- [VCL11] A. VELIZ-CUBA et R. LAUBENBACHER : On the computation of fixed points in Boolean networks. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 39:145–153, 2011.
- [VdL60] H. Van der LAAN : *Le nombre plastique, quinze leçons sur l’ordonnance architectonique*. E.J. Brill, 1960.

- [VT77] J. VANNIMENUS et G. TOULOUSE : Theory of the frustration effect in spin glasses. II. Ising spins on a square lattice. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 10:L537–L542, 1977.
- [Wag05] A. WAGNER : *Robustness and evolvability in living systems*. Princeton University Press, 2005.
- [Wol84] S. WOLFRAM : Universality and complexity in cellular automata. *Physica D*, 10:1–35, 1984.
- [Wu91] F. Y. WU : Rigorous results on the triangular Ising model with pair and triplet interactions. *Physics Letters A*, 153:73–75, 1991.
- [WW89] X. N. WU et F. Y. WU : Exact results for lattice models with pair and triplet interactions. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 22:L1031, 1989.
- [WWS99] D. C. WEAVER, C. T. WORKMAN et G. D. STORMO : Modeling regulatory networks with weight matrices. In *Proceedings of PSB*, pages 112–123. World Scientific Press, 1999.
- [XG96] J. XING et G. L. GERSTEIN : Networks with lateral connectivity. II. Development of neuronal grouping and corresponding receptive field changes. *Journal of neurophysiology*, 75:200–216, 1996.
- [YIZ⁺04] H. YU, T. ITO, Y. ZHAO, J. PENG, P. KUMAR et E. M. MEYEROWITZ : Floral homeotic genes are targets of gibberellin signaling in flower development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 101:7827–7838, 2004.

Sur la bio-informatique des réseaux d'automates

On the bioinformatics of automata networks

Sylvain Sené

Résumé Ce travail présente des contributions théoriques et appliquées dans le contexte des systèmes dynamiques discrets vus comme modèles des réseaux de régulation biologique. En mettant en avant le fait qu'accroître les connaissances du vivant nécessite aujourd'hui de mieux comprendre les propriétés mathématiques qui le régissent, il développe diverses réflexions menées en bio-informatique théorique en se fondant sur le formalisme des réseaux d'automates, notamment booléens. Les trois principaux thèmes abordés sur ces réseaux sont la robustesse environnementale, la combinatoire comportementale et la robustesse structurelle. La robustesse environnementale est notamment évoquée à travers une étude de la manière dont les réseaux d'automates réagissent face à l'influence de conditions de bord fixées (on y retrouve une généralisation au cas non-linéaire d'un résultat connu dans le domaine des automates cellulaires). La combinatoire comportementale est quant à elle abordée par les cycles d'interaction dont on connaît l'importance sur la dynamique des réseaux. Pour ces motifs particuliers et leurs intersections sont présentées des caractérisations combinatoires de leur comportement asymptotique en parallèle, qui font ensuite l'objet de comparaisons. Enfin, le thème de la robustesse structurelle est traité au travers du concept de graphe de transition général, qui a mené à mettre en évidence tous les comportements possibles des cycles d'interaction, à donner une classification de la robustesse des réseaux vis-à-vis de leur asynchronisme/synchronisme, de laquelle se sont imposées des études plus précises sur le rôle de la non-monotonie dans ces réseaux.

Mots-clés Bio-informatique théorique, réseaux d'automates, systèmes dynamiques discrets, robustesse environnementale, combinatoire comportementale, robustesse structurelle et non-monotonie.

Abstract This work presents both theoretical and applied contributions in the field of discrete dynamical systems regarded as models of biological regulation networks. It puts forward the idea that to increase our comprehension of the living now requires a better understanding of the fundamental principles that govern it and that can be captured mathematically. With this baseline, the present thesis establishes and develops several theoretical bioinformatics reflections on the grounds of the formalism of automata networks – especially Boolean. The three main themes it discusses are environmental robustness, behavioral combinatorics and structural robustness. Environmental robustness is approached through a study of how automata networks behave under the influence of fixed boundary conditions (in this setting, we give a generalisation to the non-linear case of a result known in the area of cellular automata). Behavioural combinatorics groups together in this document some in-depth investigations of interaction cycles, that is, structural motifs that are well known to play an important role in the dynamics of networks. We derive combinatorial characterisations as well as comparisons of the asymptotic behaviours in parallel of these cycles when they are isolated and when they interact through intersections. Finally, structural robustness is discussed using general transition graphs. With these, we propose in particular a formal general description of all possible behaviours of interaction cycles. We also establish a classification of networks robustness towards synchronism (in the changes they undergo) which leads to further analyses of non-monotony in automata interactions and the impact it has on a network global behaviour.

Keywords Theoretical bioinformatics, automata networks, discrete dynamical systems, environmental robustness, behavioural combinatorics, structural robustness and non-monotony.