

Analyse statique des réseaux booléens

Loïc Paulevé, Adrien Richard

► **To cite this version:**

Loïc Paulevé, Adrien Richard. Analyse statique des réseaux booléens. Emmanuel Jeandel; Laurent Vigneron. Informatique Mathématique, Une photographie en 2018, CNRS Éditions, pp.157-194, 2018, 78-2-271-11974-2. <<https://ejcim2018.sciencesconf.org/data/pages/ejcim2018.pdf>>. <hal-01753101>

HAL Id: hal-01753101

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01753101>

Submitted on 29 Mar 2018

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.



Chapitre 4

Analyse statique des réseaux booléens

Loïc Paulevé¹
Adrien Richard²

Les réseaux booléens sont des systèmes dynamiques discrets regroupant un nombre fini de variables binaires qui évoluent, dans un temps discret et par interactions mutuelles, selon une loi prédéfinie. Les interactions entre variables sont souvent sommairement décrites par un graphe dirigé : le graphe d'interaction. Les réseaux booléens sont en particulier très utilisés en biologie pour modéliser la dynamique des réseaux de neurones, de régulation génique, et des voies de signalisation cellulaire. Dans ce chapitre, nous aborderons deux approches complémentaires pour capturer des caractéristiques importantes de la dynamique des réseaux booléens par analyse statique. Nous présenterons, d'une part, une étude des points fixes par une approche combinatoire se basant sur le graphe d'interaction et, d'autre part, une étude des trajectoires par interprétation abstraite.

4.1 Introduction

Soit un ensemble de n variables binaires, indexées de 1 à n . Un réseau booléen spécifie pour chaque variable une fonction de $\{0, 1\}^n$ dans $\{0, 1\}$ qui associe à chaque configuration du réseau (valuation possible de toutes les variables) une valeur pour cette variable.

1. CNRS, LRI UMR8623, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, France
2. CNRS, I3S UMR7271, Université Nice-Sophia Antipolis, France

Partant d'une configuration initiale, l'application itérative de ces fonctions induit une évolution de la configuration du réseau. Cette évolution dépend de l'ordre et de la synchronisation de ces applications. Les séquences de configurations obtenues peuvent alors présenter des comportements périodiques et des configurations qui apparaissent de manière unique. L'ensemble des variables et leur domaine étant finis, toute application infinie des fonctions fait converger le réseau soit vers une configuration qui ne peut plus être modifiée (point fixe), soit vers une répétition d'un ensemble de configurations.

Les réseaux booléens appartiennent à la grande famille des systèmes complexes : le comportement global émergent du réseau est très difficile à prédire à partir de la spécification des fonctions locales d'évolution des composants. Ils peuvent être apparentés avec les automates cellulaires, les réseaux d'automates et les réseaux de Petri.

Les réseaux booléens sont abondamment étudiés pour la modélisation des réseaux biologiques. Historiquement cela est dû à deux raisons. D'une part, ils sont une abstraction pratique de certaines classes d'équations linéaires par morceaux, aussi très utilisées pour la modélisation des réseaux biologiques [15]. D'autre part, la vision « on/off » de l'état des variables du système s'avère adéquate pour modéliser de manière qualitative le comportement des réseaux de gènes ou de neurones. Ainsi ce type de modèle a été plébiscité par différents biologistes théoriciens dans les années 1960 [19, 20, 42]. Outre les applications en biologie, on peut également citer des applications pour la modélisation de phénomènes sociologiques [45, 16]. Côté informatique, certaines problématiques en théorie de l'information peuvent être formalisées avec les réseaux booléens, notamment le problème du codage réseau linéaire [13].

Ce chapitre porte sur l'étude de deux propriétés importantes de la dynamique des réseaux booléens : leurs points fixes (configurations ne pouvant plus évoluer) et leurs trajectoires (séquences de configurations possibles). Comme nous l'illustrerons en conclusion, ces analyses ont des applications en biologie des systèmes.

Plus particulièrement, ce chapitre se concentre sur *l'analyse statique* de ces propriétés. De manière générale, une analyse statique vise à déduire formellement certaines propriétés d'un modèle à partir de sa spécification sans exécuter ce dernier. C'est-à-dire dans notre cas, sans calculer explicitement les différentes évolutions de la configuration d'un réseau booléen.

En pratique, les analyses statiques s'appuient sur des abstractions de la spécification du modèle qui vont mettre en exergue des caractéristiques liées aux propriétés recherchées. Dans ce chapitre, nous présenterons deux

abstractions des réseaux booléens : le graphe d'interaction, qui résume les dépendances, positives et négatives, entre les variables du système et les impliquants premiers d'itérations, qui résument les changements possibles de configurations.

Le premier avantage des analyses statiques est qu'elles permettent de déduire des propriétés qui peuvent être soit trop coûteuses, soit impossibles, à calculer en exécutant simplement le modèle. Les analyses statiques permettent également de raisonner sur des familles (ou classes) de modèles. En effet, parce qu'elles s'appuient sur des abstractions, les conclusions des analyses sont identiques pour tout modèle concret partageant la même abstraction.

Plan du chapitre

Les définitions de base sont données dans la section 4.2, présentant formellement les notions de réseau booléen, d'itérations, et de graphe d'interaction.

La section 4.3 détaille le lien entre certaines propriétés du graphe d'interaction et le nombre maximum et minimum de points fixes des réseaux booléens correspondants. Ces résultats font apparaître l'importance des cycles positifs ou négatifs du graphe d'interaction, et leur façon d'être connectés les uns aux autres.

La section 4.4 montre une abstraction des transitions pour dériver des conditions nécessaires ou suffisantes pour des propriétés d'existence de trajectoires.

Les analyses statiques présentées permettent d'aborder l'étude formelle de très grands réseaux booléens, et d'établir certaines prédictions pour leur contrôle. La section 4.5 illustre ainsi quelques applications de l'analyse statique des réseaux booléens pour des problématiques actuelles en biologie des systèmes.

4.2 Définitions de base et notations

Un *réseau booléen* à n composantes est une fonction $f : \{0, 1\}^n \rightarrow \{0, 1\}^n$. On note $\mathcal{N} = \{1, \dots, n\}$. On appelle *configuration* de f un vecteur $x \in \{0, 1\}^n$. La i -ème composante de x est noté x_i . La i -ème composante de $f(x)$ est notée $f_i(x)$. Ainsi, on peut voir f_i comme une fonction de $\{0, 1\}^n$ vers $\{0, 1\}$.

Étant données deux configurations $x, y \in \{0, 1\}^n$, on note $\Delta(x, y)$ l'ensemble des composantes $i \in \mathcal{N}$ telles que $x_i \neq y_i$. Ainsi, $|\Delta(x, y)|$ est la

distance de Hamming entre x et y . On associe à l'ensemble des configurations l'ordre partiel usuel composante à composante : $x \leq y$ si et seulement si $x_i \leq y_i$ pour tout $i \in \mathcal{N}$. L'ensemble des configurations muni de cet ordre est donc un *treillis booléen*. On note $x + y$ l'addition modulo 2 composante à composante. Les composantes qui prennent la valeur 1 dans la configuration $x + y$ sont donc exactement les composantes dans $\Delta(x, y)$. On note e_i le i -ème vecteur de base : toutes les composantes sont à 0 sauf la i -ème, qui vaut 1.

Une itération est un changement de configuration x par la mise à jour d'une ou plusieurs de ses composantes en suivant $f(x)$. Trois modes de mise à jour sont classiquement considérés : le synchrone (ou parallèle), où toutes les composantes sont mises à jour ; l'asynchrone, où une seule composante est mise à jour ; et le général, où une ou plusieurs composantes sont mises à jour.

Définition 4.2.1 (Itérations). *Les itérations forment une relation binaire irréflexive $\rightarrow \subseteq \{0, 1\}^n \times \{0, 1\}^n$. Les itérations synchrones de f sont données par $ITS(f)$, asynchrones par $ITA(f)$, et générales par $ITG(f)$:*

$$ITS(f) := \{x \rightarrow f(x) \mid x \in \{0, 1\}^n, f(x) \neq x\}$$

$$ITA(f) := \{x \rightarrow y \mid x, y \in \{0, 1\}^n, x \neq y, \Delta(x, y) = \{i\}, y_i = f_i(x)\}$$

$$ITG(f) := \{x \rightarrow y \mid x, y \in \{0, 1\}^n, x \neq y, \forall i \in \Delta(x, y), y_i = f_i(x)\}$$

Par définition, $ITS(f) \subseteq ITG(f)$ et $ITA(f) \subseteq ITG(f)$. La comparaison des différents modes de mise à jour fait l'objet de nombreux travaux, par exemple [4, 23].

Définition 4.2.2 (Point fixe). *Un point fixe de f est une configuration $x \in \{0, 1\}^n$ telle que $f(x) = x$.*

Définition 4.2.3 (Attracteurs). *Un attracteur f est un ensemble minimal non-vide de configurations $X \subseteq \{0, 1\}^n$ clos par la relation d'itération $IT\Box$ choisie ($\forall x \in X, x \rightarrow y \in IT\Box(f) \Rightarrow y \in X$).*

On remarque qu'un attracteur est de la forme $X = \{x\}$ si et seulement si x est un point fixe de f .

Un *graphe signé* est un couple $G = (V, E)$ où $E \subseteq V \times V \times \{-1, 1\}$. Naturellement, V est l'ensemble des sommets, et E l'ensemble des arcs. Les arcs sont dirigés et portent un signe positif ou négatif. Notons qu'il est possible d'avoir à la fois un arc positif et un arc négatif d'un sommet sur un autre. G a un graphe non-signé sous-jacent $|G|$ obtenu en ignorant les signes de façon naturelle. Lorsque les notions en jeux n'impliquent pas les signes, on identifie G et $|G|$ sans confusion possible. On dira par exemple

que G est acyclique pour signifier que $|G|$ l'est. Les cycles et chemins de G sont vus comme des sous-graphes, et sont donc sans répétition de sommet. Le signe d'un chemin ou d'un cycle est le produit du signe de ses arcs. Ainsi, un chemin ou un cycle est *positif* s'il contient un nombre pair d'arcs négatifs, et *négatif* s'il contient un nombre impair d'arcs négatifs.

Définition 4.2.4 (Graphe d'interaction). *Le graphe d'interaction d'un réseau booléen f à n composantes est le graphe signé $G(f)$ défini comme suit : l'ensemble des sommets est \mathcal{N} , et pour tout $i, j \in \mathcal{N}$, il existe un arc positif (resp. négatif) de j sur i si et seulement s'il existe une configuration x telle que $x_j = 0$ et*

$$f_i(x + e_j) - f_i(x)$$

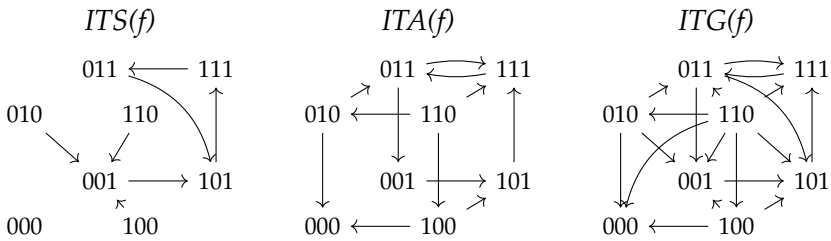
est positif (resp. négatif).

Ainsi, il y a un arc de j sur i si et seulement si f_i dépend de la j -ème variable. La version non signée du graphe d'interaction indique uniquement les dépendances, et les signes ajoutent une information supplémentaire sur la nature de ces dépendances.

Exemple 4.2.5. Soit le réseau booléens à 3 composantes suivant :

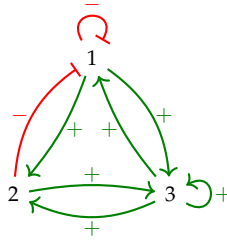
$$\begin{aligned} f_1(x) &:= x_3 \wedge (\neg x_1 \vee \neg x_2) \\ f_2(x) &:= x_3 \wedge x_1 \\ f_3(x) &:= x_1 \vee x_2 \vee x_3 \end{aligned}$$

Les itérations selon les différents modes de mise à jour considérés dans ce chapitre sont représentées ci-dessous sous forme de graphe dirigé :



Le réseau f possède 1 point fixe, 000; les itérations synchrones (ITS) possèdent en plus un attracteur composé de $\{011, 101, 111\}$; les itérations asynchrones et générales (ITA et ITG) possèdent en plus un attracteur composé de $\{001, 101, 111, 011\}$. Ces attracteurs correspondent aux composantes fortement connexes terminales des graphes respectifs.

Le graphe d'interaction $G(f)$ est le graphe dirigé suivant, où les arcs positifs sont dessinés en vert avec une étiquette $+$, et les arcs négatifs sont dessinés en rouge avec une étiquette $-$ et se terminant avec une barre.



4.3 Étude des points fixes par une approche combinatoire

Dans bien des contextes, lorsqu'un système complexe est étudié, il est bien plus facile de récolter des informations sur son graphe d'interaction que sur sa dynamique. Cette situation est très fréquente dans le contexte des réseaux de gènes : souvent, le graphe d'interaction est assez bien compris, alors que la dynamique, qui est très difficile à observer, ne l'est pas (cf. Section 4.5.1). On est donc amené à se poser la question suivante : *que peut-on dire sur la dynamique du système à partir de son graphe d'interaction seulement ?*

De nombreuses propriétés dynamiques peuvent être étudiées sous cet angle. Parmi elles, le nombre de points fixes a reçu une grande attention. Les points fixes sont robustes au mode d'itération considéré, et ont souvent des interprétations fortes en pratique. Dans le contexte des réseaux de neurones dotés d'une mémoire associative, le nombre de points fixes correspond à la taille de la mémoire. Dans le contexte des réseaux de gènes, les points fixes correspondent à des patterns stables d'expressions des gènes que l'on peut souvent assimiler à des fonctions ou types cellulaires bien déterminés (cf. Section 4.5.2).

Dans cette section, nous allons donc étudier l'influence du graphe d'interaction sur le nombre de points fixes, en présentant certains résultats de base. On se concentrera essentiellement sur le nombre maximum et minimum de points fixes pour un graphe d'interaction donné. Ce graphe d'interaction sera représenté par un graphe signé G à n sommets, notés de 1 à n , et on notera $F(G)$ l'ensemble des réseaux booléens *sur* G , c'est-à-dire, l'ensemble des réseaux booléens qui ont G pour graphe d'interaction. Nous allons donc étudier les quantités suivantes :

$$\max(G) := \max_{f \in F(G)} |\text{Fixe}(f)|$$

$$\min(G) := \min_{f \in F(G)} |\text{Fixe}(f)|$$

où $\text{Fixe}(f)$ désigne l'ensemble des points fixes de f .

Avant de commencer, nous avons besoin d'un résultat qui sera utilisé tout au long de cette section. Si G a un arc positif (resp. négatif) de j sur i on dit que j est un *activateur* (resp. *inhibiteur*) de i . On note \leq_i^G l'ordre partiel sur $\{0, 1\}^n$ défini par $x \leq_i^G y$ si et seulement si $x_j \leq y_j$ pour tout les activateurs j de i et $x_j \geq y_j$ pour tous les inhibiteurs j de i . Autrement dit $x \leq_i^G y$ si et seulement si on passe de x à y en ajoutant des activateurs de i et en retirant des inhibiteurs de i . D'après la proposition suivante, si $f \in F(G)$, alors chaque composante f_i est monotone par rapport à \leq_i^G .

Proposition 4.3.1. *Si $f \in F(G)$ alors, pour tout $i \in \mathcal{N}$ et $x, y \in \{0, 1\}^n$,*

$$x \leq_i^G y \Rightarrow f_i(x) \leq f_i(y).$$

Démonstration. Par induction sur la distance de Hamming entre x et y , notée $d(x, y)$. Le cas de base $d(x, y) = 0$ est trivial, on suppose donc que $d(x, y) > 0$. Soit $j \in \Delta(x, y)$. Si $x_j < y_j$ alors, comme $x \leq_i^G y$, G n'a pas d'arc négatif de j sur i et donc $f_i(x + e_j) \geq f_i(x)$. Comme $x + e_j \leq_i^G y$ et $d(x + e_j, y) = d(x, y) - 1$, par induction on a $f_i(x + e_j) \leq f_i(y)$, et donc $f_i(x) \leq f_i(y)$. De façon similaire, si $x_j > y_j$ alors G n'a pas d'arc positif de j sur i et donc $f_i(y + e_j) \leq f_i(y)$. Comme $x \leq_i^G y + e_j$ et $d(x, y + e_j) = d(x, y) - 1$, par induction on a $f_i(x) \leq f_i(y + e_j)$, et donc $f_i(x) \leq f_i(y)$. ■

4.3.1 Absence de cycle positif ou négatif

Nous pouvons maintenant entrer dans le vif du sujet avec l'observation de base suivante : si G est acyclique, alors tous les réseaux booléens sur G convergent en au plus n itérations (synchrone).

Théorème 4.3.2 (Robert [34, 35]). *Si G est acyclique, alors f^n (la composition de f avec elle-même n fois) est une fonction constante pour tout $f \in F(G)$.*

Démonstration. Soit $i_1 i_2 \dots i_n$ un tri topologique de G : il n'y a pas d'arc de i_l à i_k dès que $l \geq k$. Ainsi, chaque f_{i_k} ne dépend que de composantes i_l avec $l < k$. Soient x et y deux configurations quelconques. On montre, par induction sur k allant de 1 à n , que $f_{i_k}^m(x) = f_{i_k}^m(y)$ pour tout $m \geq k$, ce qui implique clairement le théorème. Comme f_{i_1} ne dépend d'aucune composante, f_{i_1} est une fonction constante et a évidemment $f_{i_1}^m(x) = f_{i_1}^m(y)$ pour tout $m \geq 1$. Soit $1 < k \leq m$. Par induction, $f_{i_l}^{m-1}(x) = f_{i_l}^{m-1}(y)$ pour tout $l < k$. Comme f_{i_k} ne dépend que de composantes i_l avec $l < k$, on en déduit que $f_{i_k}(f_{i_l}^{m-1}(x)) = f_{i_k}(f_{i_l}^{m-1}(y))$. Autrement dit, $f_{i_k}^m(x) = f_{i_k}^m(y)$, ce qui complète l'induction. ■

Exercice 4.3.3. D'après ce théorème, si G est acyclique et $f \in F(G)$, alors $ITS(f)$ est acyclique. Montrer que $ITA(f)$ et $ITG(f)$ le sont également.

Si f^k est une constante pour un certain k , alors f a évidemment un unique point fixe. On en déduit le corollaire suivant.

Corollaire 4.3.4. Si G est acyclique, alors $\min(G) = \max(G) = 1$.

La réciproque est fautive : si G est obtenu à partir d'un cycle positif et d'un cycle négatif en identifiant un sommet, alors on montre facilement que l'on a tout de même $\min(G) = \max(G) = 1$.

Le théorème suivant montre qu'il est possible d'obtenir le corollaire précédant par une approche plus fine, en faisant intervenir le signe des cycles. Il peut être vu comme une adaptation au cas booléen des deux conjectures du biologiste René Thomas. On peut attribuer ce théorème à Aracena [2] (voir aussi [3]). De nombreuses généralisations ont été proposées, en particulier dans [32, 33].

Théorème 4.3.5 (Version booléenne des conjectures de Thomas).

1. Si G n'a pas de cycle positif alors $\max(G) \leq 1$.
2. Si G n'a pas de cycle négatif alors $\min(G) \geq 1$.

Remarque 4.3.6. On peut montrer, de façon plus générale, les deux propriétés suivantes : si G n'a pas de cycle positif alors, pour tout $f \in F(G)$, $ITA(f)$ a au plus un attracteur ; si G n'a pas de cycle négatif alors, pour tout $f \in F(G)$, $ITA(f)$ n'a pas d'attracteur cyclique.

Le premier point du Théorème 4.3.5 est une conséquence immédiate du lemme suivant, qui sera réutilisé plusieurs fois dans la suite. Si U est un ensemble de sommets dans G , alors $G[U]$ désigne le sous-graphe de G induit par U (c'est-à-dire obtenu en retirant les sommets hors de U avec les arcs attachés).

Lemme 4.3.7. Si $f \in F(G)$ a deux points fixes distincts x et y , alors $G[\Delta(x, y)]$ a un cycle positif.

Démonstration. Prenons un quelconque $i \in \Delta(x, y)$. Si $x_i < y_i$ on a $f_i(x) = x_i < f_i(y) = y_i$ ce qui veut dire, d'après la proposition 4.3.1, que $y \leq_i^G x$ est faux : G a un arc positif de j sur i avec $x_j < y_j$ ou un arc négatif de j sur i avec $x_j > y_j$. G a donc un arc de j sur i de signe $y_j - x_j$. On montre de façon similaire que si $x_i > y_i$ alors G a un arc de j sur i de signe $x_j - y_j$. Ainsi, dans tous les cas, il existe un sommet j dans $\Delta(x, y)$ tel que G a un arc de j sur i de signe

$$s_{ji} := (y_j - x_j)(y_i - x_i).$$

On en déduit que $G[\Delta(x, y)]$ à un cycle $i_0 i_1 \dots i_{p-1} i_0$ où le signe de l'arc de i_k sur i_{k+1} est $s_{i_k i_{k+1}}$, où $k+1$ est calculé modulo p . Le signe du cycle est donc, en prenant encore une fois l'addition modulo p ,

$$\prod_{k=0}^{p-1} s_{i_k i_{k+1}} = \prod_{k=0}^{p-1} (y_{i_k} - x_{i_k}) \prod_{k=0}^{p-1} (y_{i_{k+1}} - x_{i_{k+1}}) = \left(\prod_{k=0}^{p-1} (y_{i_k} - x_{i_k}) \right)^2 = 1.$$

■

Pour le second point du Théorème 4.3.5 nous allons utiliser la version dirigée suivante d'un théorème très classique sur les graphes signés, le théorème d'Harary [18].

Théorème 4.3.8. *Si G est fortement connexe et sans cycle négatif, alors il existe une partition de ses sommets en deux parties A et B (l'une des deux pouvant être vide) telle qu'un arc de G est positif si et seulement si son sommet initial et son sommet terminal sont dans la même partie.*

Un réseau f est *monotone* si pour toutes configurations x et y

$$x \leq y \Rightarrow f(x) \leq f(y).$$

Il est facile de voir qu'un réseau f sur G est monotone si et seulement si G n'a que des arcs positifs. De plus, d'après le lemme suivant, si f est un réseau sur un graphe G fortement connexe et sans cycle négatif, alors chaque f est monotone à une translation près (qui ne dépend que de G).

Lemme 4.3.9. *Si G est fortement connexe et sans cycle négatif alors il existe une configuration z telle que, pour tout $f \in F(G)$, le réseau $x \mapsto h(x) := f(x + z) + z$ est monotone.*

Démonstration. Soient A et B une partition des sommets de G comme dans le Théorème 4.3.8. Soit z la configuration définie par $z_i = 1$ si $i \in A$ et $z_i = 0$ sinon. Soit i une composante et x une configuration avec $x_i = 0$. Pour montrer que h est monotone, il suffit de montrer que $h(x) \leq h(x + e_i)$. Soit j une quelconque composante. Si i et j sont dans la même partie, on a $z_i = z_j$, et comme G n'a pas d'arc négatif de i sur j on a $f_j(x + z) + z_j \leq f_j(x + z + e_i) + z_j$, et donc $h_j(x) \leq h_j(x + e_i)$. Si i et j sont dans des parties différentes, on a $z_i \neq z_j$, et comme G n'a pas d'arc positif de i sur j on a $f_j(x + z) + z_j \leq f_j(x + z + e_i) + z_j$, et donc $h_j(x) \leq h_j(x + e_i)$. ■

Lemme 4.3.10. *Si G est fortement connexe et sans cycle négatif, alors*

$$\min(G) \geq 2.$$

Démonstration. Soit $f \in F(G)$ et soit une configuration z telle que le réseau $h(x) := f(x + z) + z$ est monotone; cette configuration existe d'après le Lemme 4.3.9. Soit H le graphe d'interaction de h . Il est facile de voir que H s'obtient à partir de G en rendant positifs tous les arcs. Donc H est fortement connexe. Soit $\mathbf{0}$ le vecteur à n composantes, toutes nulles. Pour toute configuration x on a $\mathbf{0} \leq_i^H x$ (puisque \leq_i^H coïncide avec l'ordre partiel usuel \leq) et donc $h_i(\mathbf{0}) \leq h_i(x)$. On en déduit que si $h_i(\mathbf{0}) = 1$ alors h_i est une fonction constante, qui a 1 pour seule image. Mais alors i est une source de H , ce qui est faux. Donc $h_i(\mathbf{0}) = 0$ pour toute configuration i , de sorte que $h(\mathbf{0}) = \mathbf{0}$. On montre de façon similaire que $h(\mathbf{1}) = \mathbf{1}$, où $\mathbf{1}$ est le vecteur à n composantes, toutes égales à 1. On déduit alors que $\mathbf{0} + z = z$ et $\mathbf{1} + z$ (i.e. la négation de z) sont des points fixes de f . ■

Nous sommes maintenant en mesure de démontrer le second point du Théorème 4.3.5.

Démonstration du second point du Théorème 4.3.5. Par hypothèse, G est sans cycle négatif. Soit $f \in F(G)$. On montre que f admet au moins un point fixe par induction sur le nombre n de composantes. Le cas $n = 1$ étant trivial, on suppose $n > 1$. De plus, si G est fortement connexe, d'après le Lemme 4.3.10, f a au moins deux points fixes, donc on suppose que G n'est pas fortement connexe. Il existe alors une partition (I, J) des sommets en deux parties non-vides telle que G n'a pas d'arc de J à I . On suppose, sans perte de généralité, que $I = \{1, \dots, m\}$ pour un certain $1 \leq m < n$. Soit f^I le réseau booléen à m composantes défini par

$$f^I(x) = (f_1^I(x), \dots, f_m^I(x)) := (f_1(x, \mathbf{0}), \dots, f_m(x, \mathbf{0}))$$

où $\mathbf{0}$ est le vecteur contenant $n - m$ zéros. Il est facile de voir que le graphe d'interaction de f^I est inclus dans G . Il est donc sans cycle négatif et donc, par induction, f^I a un point fixe $\alpha \in \{0, 1\}^m$. Soit maintenant le réseau booléen f^J à $n - m$ composantes défini par

$$f^J(x) = (f_1^J(x), \dots, f_{n-m}^J(x)) := (f_{m+1}(\alpha, x), \dots, f_n(\alpha, x))$$

De même, le graphe d'interaction de f^J est inclus dans G et donc, par induction, f^J a un point fixe $\beta \in \{0, 1\}^{n-m}$. La configuration (α, β) est alors un point fixe de f . En effet, pour tout $i \in I$, f_i ne dépend que de composantes dans I (puisque G n'a pas d'arc de J sur I) et donc

$$f_i(\alpha, \beta) = f_i(\alpha, \mathbf{0}) = f_i^I(\alpha) = \alpha_i = x_i$$

De plus, pour tout $i \in J$ on a

$$f_i(\alpha, \beta) = f_{i-m}^J(\beta) = \beta_{i-m} = x_i.$$



4.3.2 Borne du feedback positif

Nous avons vu que le nombre de points fixes est très petit – au plus 1 – lorsque G est acyclique ou, de façon plus générale, lorsque G est sans cycle positif (c'est le premier point du Théorème 4.3.5). Il est naturel de se demander s'il existe des généralisations de la forme "si G n'est pas trop différent d'un graphe acyclique, ou d'un graphe sans cycle positif, alors le nombre de points fixes n'est pas trop grand". Ceci pose la question d'une "distance" à l'acyclicité. Plusieurs notions sont envisageables : le nombre de cycles, le nombre de sommets appartenant à un cycle, etc. Dans notre contexte, le nombre transversal, défini ci-dessous, est une mesure de la cyclicité particulièrement pertinente.

Un *Feedback Vertex Set* (FVS) est un ensemble de sommets qui intersecte tous les cycles : la suppression de ces sommets donne un graphe acyclique. De façon similaire, un *FVS positif* est un ensemble de sommet qui intersecte tous les cycles positifs : la suppression de ces sommets donne un graphe sans cycle positif. On note $\tau(G)$ la taille minimale d'un FVS et $\tau^+(G)$ la taille minimale d'un FVS positif. On appelle $\tau(G)$ et $\tau^+(G)$ le *nombre transversal* et le *nombre transversal positif* de G . On a, par exemple, $\tau(G) = 0$ dans le cas acyclique et $\tau^+(G) = 0$ lorsque tous les cycles sont négatifs. On a toujours $\tau^+(G) \leq \tau(G)$, avec évidemment égalité lorsque tous les cycles sont positifs.

On peut maintenant énoncer et démontrer la *borne du feedback positif*, qui est une simple implication du Lemme 4.3.7.

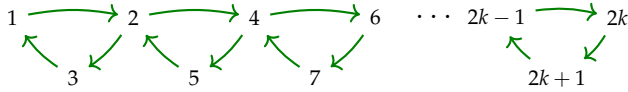
Théorème 4.3.11 (Aracena [2]).

$$\max(G) \leq 2^{\tau^+(G)}.$$

Démonstration. Soient I un FVS de G de taille $\tau^+(G)$ et $f \in F(G)$. Soient x et y deux points fixes distincts de f . D'après le Lemme 4.3.7, $G[\Delta(x, y)]$ a un cycle positif, et donc $\Delta(x, y)$ intersecte I . Cela signifie que la restriction x_I de x sur I est différente de la restriction de y_I de y sur I . Nous avons donc montré que l'opération de restriction $x \mapsto x_I$ est une injection de $\text{Fixe}(f)$ dans l'ensemble $\{0, 1\}^I$, qui est de taille $2^{\tau^+(G)}$. On a donc évidemment $|\text{Fixe}(f)| \leq 2^{\tau^+(G)}$. ■

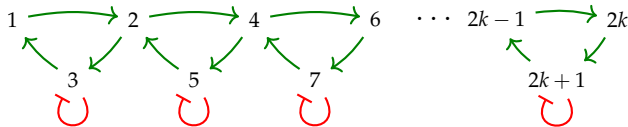
Remarque 4.3.12. On peut montrer, plus généralement, que pour tout $f \in F(G)$, $\text{ITA}(f)$ a au plus $2^{\tau(G)}$ attracteurs.

Cette borne est très perfectible. Pour s'en rendre compte, considérons le graphe G_k décrit dans la figure ci-dessous : il correspond à une chaîne de k cycles de longueur 3 et contient $n = 2k + 1$ sommets. De plus, tous les arcs sont positifs.



Il est facile de voir que $\tau(G_k) = \tau^+(G_k) = \lfloor \frac{k}{2} \rfloor$. Un exercice un peu plus délicat consiste à montrer que $\max(G)$ est égal au nombre d'ensembles indépendants maximaux que G possède (un ensemble indépendant de G est un ensemble U de sommets tel que $G[U]$ n'a pas d'arc), de sorte que $\max(G) = P(k)$ où $P(k)$ est le nombre de Padovan défini récursivement par $P(0) = P(1) = P(2) = 1$ et $P(k) = P(k-2) + P(k-3)$. Il est connu que $P(k)$ est l'entier le plus proche de p^{k-1}/s où $p = 1.3247\dots$ est le nombre plastique, et $s = 1.0453\dots$ l'unique racine réelle de $s^3 - 2s^2 + 23s - 23 = 0$ (le nombre plastique joue pour la suite de Padovan le même rôle que le nombre d'or pour la suite de Fibonacci). On a donc, pour k suffisamment grand, $\max(G_k) \geq 2^{k/2.5}$. Ceci montre que la borne du feedback positif, $\max(G_k) \leq 2^{\lfloor k/2 \rfloor}$, est assez précise dans ce cas.

Considérons maintenant le graphe d'interaction G'_k obtenu à partir de G_k en ajoutant une boucle négative sur chaque maillon de la chaîne, comme illustré ci-dessous.



On a encore $\tau(G'_k) = \tau^+(G'_k) = \lfloor \frac{k}{2} \rfloor$, la borne du feedback positif est donc la même. Elle est cependant très mauvaise, car il est possible de montrer que $\max(G'_k) = 1$ pour tout $k \geq 1$. On voit donc ici que l'ajout de cycles négatifs réduit drastiquement le nombre de points fixes. La borne du feedback positif, qui ignore les cycles négatifs, devient alors mauvaise.

On en vient à se demander si l'on peut améliorer la borne en prenant en compte les cycles négatifs. C'est un problème subtil, car les cycles négatifs ont une influence très variable sur le nombre de points fixes. Dans certaines situations, ils ont tendance à être néfastes pour la présence de nombreux points fixes ; l'exemple ci-dessus l'illustre. Mais dans d'autres situations, les cycles négatifs sont bénéfiques pour la présence de nombreux points fixes : l'exemple des cliques positives et négatives, étudiées ci-dessous, illustre bien ce phénomène.

4.3.3 Clique positive et négative

On note K_n^+ la clique positive à n sommets : il y a un arc positif de i à j si et seulement si $i \neq j$, et il n'y a pas d'arc négatif. La clique négative K_n^- est définie de façon similaire : il y a un arc négatif de i à j si et seulement si $i \neq j$, et il n'y a pas d'arc positif. Le nombre transversal et le nombre transversal positif valent $n - 1$ dans les deux cas. Pour la clique positive comme négative, la borne du feedback positif est donc 2^{n-1} . On peut cependant faire beaucoup mieux :

Théorème 4.3.13 (Gadouleau-Richard-Riis [14]).

$$\frac{\binom{n}{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor}}{n} \leq \max(K_n^+) \leq \frac{2^{n+1}}{n+2} \leq \max(K_n^-) = \binom{n}{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor}.$$

Ce théorème est intéressant de deux points de vue.

Premièrement, on déduit de ce résultat que pour tout entier k fixé, si n est suffisamment grand, alors $\max(K_{n+k}^+) < \max(K_n^-)$. Ainsi, K_n^- permet la présence de plus de points fixes que K_{n+k}^+ alors qu'il possède moins de cycles positifs et a un nombre transversal positif plus petit ($n - 1$ contre $n + k - 1$). On voit donc ici que les cycles négatifs de K_n^- (qui correspondent aux cycles de longueur impaire), absents dans K_{n+k}^+ , sont favorables à la présence de nombreux points fixes, comme annoncé à la fin de la section précédente.

Deuxièmement, la preuve de ce théorème fait appel aux trois théorèmes suivants ; les deux premiers ont été établis dans le contexte des codes correcteurs d'erreurs en théorie de l'information, et le troisième est le bien connu lemme de Sperner en théorie des ensembles. Ceci montre que l'étude du nombre de points fixes nécessite diverses techniques, et qu'elle est connectée à d'autres domaines à la frontière entre les mathématiques et l'informatique. On appelle *poids* d'une configuration x , et on note $|x|$, le nombre de composantes i telles que $x_i = 1$. Pour $1 \leq w \leq n$ on note $B(n, w)$ l'ensemble des configurations de $\{0, 1\}^n$ de poids w .

Théorème 4.3.14 (Borne de Graham et Sloane [17]). *Soit $1 \leq w \leq n$. Il existe un sous-ensemble $A \subseteq B(n, w)$ tel que deux configurations distinctes de A diffèrent en au moins 4 composantes, et*

$$|A| \geq \frac{\binom{n}{w}}{n}.$$

Théorème 4.3.15 (Borne de Varshamov [44]). *Soit $1 \leq d \leq n$, et soit un sous-ensemble $A \subseteq \{0, 1\}^n$ tel que, pour toutes configurations x et y distinctes de*

A , il existe au moins d composantes i telles que $x_i > y_i$ ou d composantes i telles que $x_i < y_i$. Alors

$$|A| \leq \frac{2^{n+1}}{\sum_{k=0}^{d-1} \binom{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor}{k} + \binom{\lceil \frac{n}{2} \rceil}{k}}.$$

Théorème 4.3.16 (Lemme de Sperner [37]). *Si A est une antichaîne de $\{0, 1\}^n$ (deux configurations distinctes de A sont toujours incomparables), alors*

$$|A| \leq \binom{n}{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor}.$$

Démonstration de la première inégalité du Théorème 4.3.13. Soit $w := \lfloor n/2 \rfloor$ et $R := \binom{n}{w}/n$. Si $R \leq 2$ alors la conclusion est évidente (et elle découle du Lemme 4.3.10). On suppose donc que $R \geq 3$ ce qui implique $n \geq 6$. Soit $A \subseteq B(n, w)$ tel que deux configurations distinctes de A diffèrent en au moins 4 composantes et $|A| \geq R$; un tel ensemble existe d'après la Borne de Graham et Sloane. Si x est une configuration et i une composante, alors $x^{i1} := x$ si $x_i = 1$ et $x^{i1} := x + e_i$ si $x_i = 0$. Ainsi, x^{i1} est obtenu en plaçant un 1 sur la i ème composante de x . On définit x^{i0} de façon similaire.

Considérons le réseau booléen f à n composantes défini par

$$f_i(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x^{i1} \in A \text{ ou si } |x^{i1}| > w \text{ et } x^{i0} \notin A, \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

pour toute composante i . Il est facile de voir que toutes les configurations de A sont des points fixes et que f_i ne dépend pas de la composante i . Ainsi, le graphe d'interaction G de f n'a pas de boucle.

Montrons que f est monotone. Supposons, par contradiction, qu'il existe deux configurations x et y et une composante i telles que $x \leq y$ et $f_i(x) > f_i(y)$. On a donc $|x| < |y|$. Comme f_i ne dépend pas de la composante i on peut supposer, sans perte de généralité, que $x_i = y_i = 1$. Si $|x^{i1}| > w$ alors $|y^{i1}| > w + 1$ et donc $|y^{i0}| > w$ d'où $y^{i0} \notin A$. Mais alors $f_i(y) = 1$, ce qui est faux. On en déduit que $|x^{i1}| \leq w$ et comme $f_i(x) = 1$ cela implique $x^{i1} \in A$. Donc $|y^{i1}| > w$. Si $y^{i0} \in A$ on a $|y^{i1}| = w + 1 = |x^{i1}| + 1$, donc il existe une composante $j \neq i$ telle que $y^{i1} = x^{i1} + e_j$. Mais alors $y^{i0} = x + e_j + e_i$ et $x^{i1} = x$ sont deux éléments de A qui ne diffèrent qu'en deux composantes seulement, ce qui contredit le choix de A . On a donc $y^{i0} \notin A$ d'où $f_i(y) = 0$, ce qui est faux. f est donc monotone.

Ainsi, tous les arcs de G sont positifs, et pour montrer que $G = K_n^+$ il suffit de montrer que pour toutes composantes distinctes i et j , G a un arc de j sur i . Soit X l'ensemble des configurations x de poids w telles que $x_i < x_j$, $x \notin A$ et $x + e_i + e_j \notin A$. Montrons que $X \neq \emptyset$. En effet, il existe

une configuration x de poids w telle que $x_i < x_j$ et $x \notin A$. Supposons que $x + e_i + e_j \in A$. Soient trois composantes k, l, m , distinctes entre elles et distinctes de i et j , telles que $x_k < x_l = x_m$; ces composantes existent car $n \geq 6$ et $w = \lfloor n/2 \rfloor$. On a $x + e_i + e_j + e_k + e_l \notin A$ et $x + e_i + e_j + e_k + e_m \notin A$. Comme $x + e_k + e_l$ et $x + e_k + e_m$ ne diffèrent qu'en deux composantes seulement, l'une de ces deux configurations au moins n'est pas dans A , et donc l'une de ces deux configurations au moins est dans X . Ainsi, $X \neq \emptyset$. Soit donc $x \in X$. On a $|x^{i1}| = |x| + 1 = w + 1$ et $x^{i0} = x \notin A$ donc $f_i(x) = 1$. De plus $(x + e_j)^{i1} = x + e_i + e_j$ n'est pas dans A et est de poids w , donc $f_i(x + e_j) = 0$. G a donc bien un arc de j sur i . ■

Démonstration de la seconde inégalité du Théorème 4.3.13. On montre, plus généralement, que si G est un graphe d'interaction qui n'a que des arcs positifs et aucune boucle, alors $\max(G) \leq 2^{n+1}/n + 2$. Soit $f \in F(G)$ et soient x et y deux points fixes distincts de f . Si $f_i(x) = x_i < y_i = f_i(y)$ alors, d'après la Proposition 4.3.1, $y \leq_i^G x$ est faux, et donc G a un arc de j sur i avec $x_j < y_j$, et $j \neq i$ puisque G n'a pas de boucle. On montre de façon similaire, si $f_i(x) = x_i > y_i = f_i(y)$ alors il existe $j \neq i$ tel que $x_j > y_j$. Donc pour tous points fixes distincts x et y il existe au moins 2 composantes i telles que $x_i < y_i$ ou au moins 2 composantes i telles que $x_i > y_i$. On déduit alors de la Borne de Varshamov, appliquée au cas $d = 2$, que

$$|\text{Fixe}(f)| \leq \frac{2^{n+1}}{\sum_{k=0}^1 \binom{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor}{k} + \binom{\lceil \frac{n}{2} \rceil}{k}} = \frac{2^{n+1}}{n+2}.$$

■

Démonstration de l'égalité dans le Théorème 4.3.13. Soit G un graphe d'interaction qui n'a que des arcs négatifs. Soit $f \in F(G)$ et soient $x, y \in \text{Fixe}(f)$. Si $x \leq y$ alors, comme tous les arcs sont négatifs, on a $f(x) \geq f(y)$ et comme x et y sont fixes on obtient $x \geq y$, de sorte que $x = y$. Ainsi, deux points fixes sont comparables si et seulement si ils sont égaux, ce qui signifie que $\text{Fixe}(f)$ est une antichaîne. D'après le Lemme de Sperner, on a donc $\max(G) \leq \binom{n}{\lfloor n/2 \rfloor}$, et en particulier, $\max(K_n^-) \leq \binom{n}{\lfloor n/2 \rfloor}$.

On montre maintenant l'inégalité inverse. Soit f le réseau booléen à n composantes défini par $f_i(x) = 1$ si et seulement si il existe au moins $n/2$ composantes $j \neq i$ telles que $x_j = 0$ ($i = 1, \dots, n$). Il est facile de voir que $f \in F(K_n^-)$ et que toutes les configurations de poids $\lfloor n/2 \rfloor$ sont des points fixes. Donc $\max(K_n^-) \geq |\text{Fixe}(f)| \geq \binom{n}{\lfloor n/2 \rfloor}$. ■

Exercice 4.3.17. L'étude de $\min(K_n^+)$ et $\min(K_n^-)$ est bien plus simple, et l'exercice consiste à montrer que l'on a : $\min(K_n^+) = 2$ pour tout $n \geq 2$; $\min(K_n^-) = 1$ pour $2 \leq n \leq 3$; et $\min(K_n^-) = 0$ pour tout $n \geq 4$.

4.3.4 Influence des cycles disjoints dans le cas monotone

Nous avons vu que la borne du feedback positif est perfectible car elle ne prend pas en compte les cycles négatifs, dont l'influence sur le nombre maximum de points fixes est difficile à cerner. Mais la borne du feedback positif est-elle au moins bonne lorsque tous les cycles sont positifs? Nous allons montrer que ce n'est pas le cas. Nous avons pour cela besoin d'un paramètre de graphe supplémentaire.

Étant donné un graphe d'interaction G , on note $\nu(G)$ la taille maximale d'un ensemble de cycles deux à deux disjoints (c'est-à-dire ne partageant aucun sommet). On note également $\nu^+(G)$ la taille maximale d'un ensemble de cycles positifs deux à deux disjoints. On a, évidemment, $\nu(G) = \nu^+(G)$ si tous les cycles sont positifs, et $\nu(G) = 0$ si et seulement si G est acyclique. De plus, $\nu^+(G) \leq \nu(G) \leq \tau(G)$ et $\nu^+(G) \leq \tau^+(G) \leq \tau(G)$. On dit que deux cycles C et C' sont *indépendants* s'ils sont disjoints et s'il n'y a aucun arc de C à C' et aucun arc de C' à C .

Lemme 4.3.18. *Si $f \in F(G)$ et $\text{Fixe}(f)$ a une chaîne de $k + 1$ points fixes, alors*

$$\nu(G) \geq k.$$

Démonstration. Soit $x^1 \leq x^2 \leq \dots \leq x^{k+1}$ une telle chaîne. D'après le Lemme 4.3.7, $G[\Delta(x^l, x^{l+1})]$ a un cycle pour tout $1 \leq l \leq k$, que l'on note C^l . Comme les k ensembles $\Delta(x^1, x^2), \Delta(x^2, x^3), \dots, \Delta(x^k, x^{k+1})$ sont disjoints deux à deux, les cycles C^1, \dots, C^k sont disjoints, et donc $\nu(G) \geq k$. ■

Lemme 4.3.19. *Si G est sans arc négatif, de degré entrant maximal au plus 2, et n'a pas deux cycles indépendants, alors*

$$\max(G) \leq \nu(G) + 1.$$

Démonstration. Soit $f \in F(G)$. On note N_i les voisins entrants de i dans G . Comme le degré entrant de i est au plus 2, et que tous les arcs sont positifs, on a soit $f_i(x) = \min(\{x_j : j \in N_i\} \cup \{1\})$ soit $f_i(x) = \max(\{x_j : j \in N_i\} \cup \{0\})$. Dans le premier cas, on dit que i est de type ET et dans le second cas on dit que i est de type OU.

Supposons, afin d'obtenir une contradiction, que x et y sont deux points fixes incomparables de f . Soit I l'ensemble des composantes i telles que $x_i < y_i$, et J l'ensemble des composantes i telles que $x_i > y_i$. Comme x et y sont incomparables I et J ne sont pas vides. Si $i \in I$ alors $f_i(x) = x_i < y_i = f_i(y)$ donc $y \leq_i^G x$ est faux : G a un arc de j sur i avec $x_j < y_j$. Donc le degré entrant minimal $G[I]$ est au moins 1. Donc $G[I]$ a un cycle C^I . On montre de même que $G[J]$ a un cycle C^J . Soit $i \in I$. Si i est de

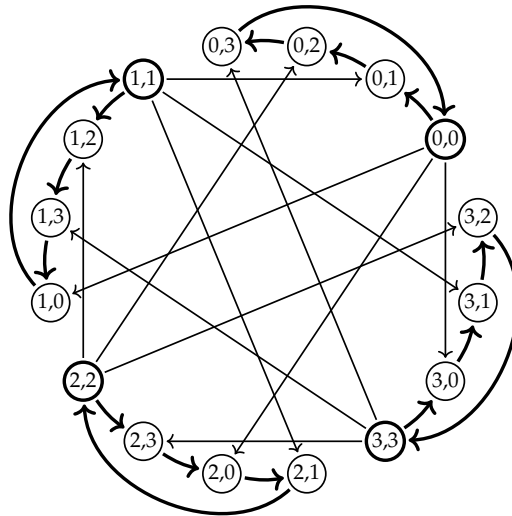


FIGURE 4.1 – K_4^*

type ET, comme $f_i(y) = 1$ on a $y_j = 1$ pour tout $j \in N_i$ et donc G n'a pas d'arc de J sur i . Si i est de type OU, comme $f_i(x) = 0$ on a $x_j = 0$ pour tout $j \in N_i$ et donc G n'a pas d'arc de J sur i . On en déduit que G n'a pas d'arc de J sur I , et on montre de même que G n'a pas d'arc de I sur J . Les cycles C^I et C^J sont donc indépendants, une contradiction.

Donc les points fixes de f sont deux à deux comparables. Autrement dit, $\text{Fixe}(f)$ est une chaîne, et d'après le Lemme 4.3.18 on a $|\text{Fixe}(f)| \leq v + 1$. ■

Théorème 4.3.20 (Aracena-Richard-Salinas [5]). *Pour tout $k \geq 1$, il existe un graphe d'interaction G fortement connexe ne possédant que des arcs positifs tel que*

$$\max(G) - 1 \leq \nu(G) = \tau(G) = k.$$

Démonstration. Soit $I = \{0, \dots, k - 1\}$. Soit K_k^* le graphe d'interaction défini comme suit : l'ensemble des sommets est l'ensemble $I \times I$; pour tout $i, j \in I$ il existe un arc positif de (i, j) à $(i, j + 1)$, avec une addition modulo k ; pour tout $i, j \in I$, si $i \neq j$ alors il existe un arc positif de (i, i) sur (j, i) . Le graphe K_4^* est illustré dans le Figure 4.1. On montre sans difficulté que $\nu(K_k^*) = \tau(K_k^*) = k$ et que K_k^* n'a pas deux cycles indépendants. Ainsi, d'après le Lemme 4.3.19, on a $\max(K_k^*) \leq k + 1$. ■

On voit donc que la borne du feedback positif est très perfectible même lorsque tous les arcs sont positifs. Est-il donc possible de l'améliorer dans ce cas ? C'est en effet possible, en utilisant le Lemme 4.3.18, le célèbre théorème de Knaster-Tarski, et la généralisation suivante bien connue du Lemme de Sperner établie par Erdős (on retrouve le Lemme de Sperner en prenant $k = 2$).

Théorème 4.3.21 (Knaster-Tarski [21, 41]). *Si f est un réseau booléen monotone alors $|\text{Fixe}(f)|$ est un treillis non-vide.*

Théorème 4.3.22 (Erdős [10]). *Si $A \subseteq \{0, 1\}^n$ est sans chaîne de taille $k + 1$ alors $|A|$ est au plus la somme des k plus grands coefficients binomiaux d'ordre n :*

$$|A| \leq \sum_{l=\lfloor \frac{n-k+1}{2} \rfloor}^{\lfloor \frac{n+k-1}{2} \rfloor} \binom{n}{l}.$$

Théorème 4.3.23 (Aracena-Richard-Salinas [5]). *Si G n'a que des arcs positifs, alors $\max(G)$ est au plus 2 plus la somme des $v(G) - 1$ plus grands coefficients binomiaux d'ordre $\tau(G)$:*

$$\max(G) \leq 2 + \sum_{l=\lfloor \frac{n-v(G)+2}{2} \rfloor}^{\lfloor \frac{n+v(G)-2}{2} \rfloor} \binom{\tau(G)}{l}.$$

Démonstration. Soit $f \in F(G)$ et soit I un FVS de taille $\tau(G)$. Nous allons montrer que

$$\forall x, y \in \text{Fixe}(f), \quad x \leq y \iff x_I \leq y_I. \quad (4.1)$$

Il suffit évidemment de montrer que $x_I \leq y_I$ implique $x \leq y$, puisque l'autre direction est triviale. Soit i_1, \dots, i_k un tri topologique de $G - I$. On pose $I^0 := I$ et $I^l := I \cup \{i_1, \dots, i_l\}$ pour tout $1 \leq l \leq k$. On montre, par induction sur l allant de 0 à k que $x_{I^l} \leq y_{I^l}$. Le cas de base $l = 0$ est donné par hypothèse, donc on suppose $l \geq 1$. Comme f_{i_l} ne dépend que de composantes j dans I^{l-1} , comme $x_{I^{l-1}} \leq y_{I^{l-1}}$ par induction, et comme f est monotone, on a $f_{i_l}(x) \leq f_{i_l}(y)$. Comme x et y sont fixes on obtient $x_{i_l} \leq y_{i_l}$ et donc $x_{I^l} \leq y_{I^l}$ ce qui complète l'induction.

Soit

$$A := \{x_I : x \in \text{Fixe}(f)\}.$$

D'après (4.1), A est un ensemble partiellement ordonné isomorphe à $\text{Fixe}(f)$. Ainsi, d'après le théorème de Tarski, A est un treillis non-vide, et d'après le Lemme 4.3.18, A n'a pas de chaîne de taille $v(G) + 1$. Comme

A est un treillis, il possède un unique élément minimal a^- et un unique élément maximal a^+ . Il est clair que toutes les chaînes de taille maximale de A contiennent à la fois a^- et a^+ . Donc $A' = A \setminus \{a^-, a^+\}$ n'a pas de chaîne de taille $\nu(G) - 1$. Comme $A' \subseteq \{0, 1\}^I$, d'après le Théorème 4.3.22, $|A'| = |A| - 2$ est au plus la somme des $\nu(G) - 1$ plus grands coefficients binomiaux d'ordre $|I| = \tau(G)$. ■

Notons $\beta(G)$ la borne du théorème précédent. Il est facile de voir que $\beta(G) \leq 2^{\tau(G)}$ et que l'égalité est atteinte si et seulement si $\nu(G) = \tau(G)$, et donc si $\max(G) = 2^\tau$ alors $\nu(G) = \tau(G)$. En fait, l'écart entre $\beta(G)$ et 2^τ est d'autant plus grand que l'écart entre $\nu(G)$ et $\tau(G)$ est important. Il est cependant difficile de démontrer l'existence de graphes qui réalisent un écart important entre $\nu(G)$ et $\tau(G)$. Le meilleur résultat dans cette direction est dû à Seymour [36] : pour tout n , il existe un graphe G à n sommets tel que $\tau(G)/\nu(G) \geq \frac{1}{30} \log \nu(G)$. (Notons que pour le graphe complet dirigé K_n , qui possède $n^2 - n$ arcs et aucune boucle, on a seulement $\tau(K_n)/\nu(K_n) \geq 2$.) Par ailleurs, on sait que pour $\nu(G)$ fixé, $\tau(G)$ ne peut pas être arbitrairement grand (la preuve est très complexe) :

Théorème 4.3.24 (Reed-Robertson-Seymour-Thomas [30]). *Il existe une fonction $h : \mathbb{N} \rightarrow \mathbb{N}$ telle que, pour tout graphe G ,*

$$\tau(G) \leq h(\nu(G)).$$

On en déduit que, pour tout graphe d'interaction G , il est possible de borner $\max(G)$ en fonction des cycles disjoints seulement :

$$\max(G) \leq 2^{\tau^+(G)} \leq 2^{\tau(G)} \leq 2^{h(\nu(G))}.$$

Peut-on borner $\max(G)$ en fonction des cycles *positifs* uniquement? Il semblerait malheureusement qu'il n'existe pas de fonction $h^+ : \mathbb{N} \rightarrow \mathbb{N}$ telle que $\tau^+(G) \leq h^+(\nu^+(G))$... mais cela n'empêche pas nécessairement l'existence d'une fonction h^+ telle que $\max(G) \leq 2^{h^+(\nu^+(G))}$ pour tout graphe d'interaction G !

4.4 Étude des trajectoires par interprétation abstraite

Une trajectoire π est une séquence finie d'itérations de f suivant le mode de mise à jour choisi. On note $|\pi|$ la longueur de cette séquence ; la i -ème itération est donnée par π_i . Nécessairement, $\forall i \in \{1, \dots, |\pi| - 1\}$, si $\pi_i = x \rightarrow y$, alors il existe $z \in \{0, 1\}^n$ tel que $\pi_{i+1} = y \rightarrow z$.

L'étude des trajectoires se heurte à un problème combinatoire dû au nombre exponentiel (en n , le nombre de composantes du réseau) d'itérations possibles. Cette section présente une approche par interprétation abstraite pour raisonner sur ces trajectoires.

Cette section présente tout d'abord une abstraction des itérations par leurs impliquants premiers (4.4.1) pour calculer une sur-approximation des itérations accessibles depuis un ensemble de configurations $X \subseteq \{0, 1\}^n$ (4.4.2). Nous présentons ces abstractions en suivant un cadre classique de l'interprétation abstraite, reposant sur des correspondances de Galois entre les domaines concrets (itérations) et abstraits (impliquants premiers) et une sémantique de point fixe.

Lorsque l'étude des trajectoires est focalisée sur l'accessibilité d'une itération ou d'une configuration particulière, nous pouvons définir la notion de *trajectoire causalement minimale* (4.4.3). Nous montrons que l'ensemble des itérations formant les trajectoires causalement minimales peut être capturé efficacement par cette abstraction.

Enfin, en s'appuyant sur une représentation sous forme de graphe des impliquants premiers d'itération, nous pouvons également caractériser un sous-ensemble des trajectoires possibles (4.4.4).

Nous concluons cette section en discutant de quelques généralisations possibles de cette approche (4.4.5).

Notations supplémentaires Dans cette section, nous utilisons des formules propositionnelles, notées entre crochets, pour exprimer des contraintes sur les configurations du réseau. Ces formules sont uniquement des conjonctions de littéraux portant sur la valeur des composantes d'une configuration, dénotée par la variable v . Ainsi, étant donné $i \in \mathcal{N}$ et $b \in \{0, 1\}$, la formule $[v_i = b]$ est vraie si et seulement si la valeur de la composante i de la configuration est b . Une conjonction C est un ensemble de littéraux de la forme $[v_i = b]$ où $i \in \mathcal{N}$ et $b \in \{0, 1\}$. Étant donné $x \in \{0, 1\}^n$, nous notons $C(x)$ son évaluation pour la configuration x :

$$C(x) \Leftrightarrow \forall [v_i = b] \in C, x_i = b .$$

Étant donnée une fonction λ d'un ensemble vers un ensemble, on note $\text{lfp } \lambda$ son plus petit point fixe au sens de l'inclusion \subseteq ; dans cette section il sera toujours unique. Étant donné un ensemble X , on note $\text{lfp}_X \lambda$ son plus petit point fixe incluant X ; dans cette section il sera toujours unique.

Exemples suivis Dans cette section, nous illustrerons les résultats sur deux réseaux différents à 4 composantes.

$$f_1(x) := \neg x_2$$

$$f_2(x) := x_1 \wedge \neg x_3$$

$$f_3(x) := x_1$$

$$f_4(x) := x_2$$

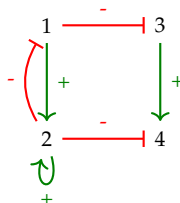
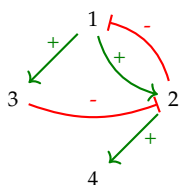
$$g_1(x) := \neg x_2$$

$$g_2(x) := x_1 \vee x_2$$

$$g_3(x) := \neg x_1$$

$$g_4(x) := \neg x_2 \wedge x_3$$

Leurs graphes d'interaction sont les suivants :



4.4.1 Abstraction des itérations

L'ensemble des itérations est de taille exponentielle en n , quel que soit le mode de mise à jour choisi. Cependant, on peut remarquer que l'application d'une même fonction peut générer un grand nombre d'itérations. Prenons par exemple un réseau à $n > 2$ composantes pour lequel $f_1(x) = x_2$. À partir de toute configuration x où $x_1 = 0$ et $x_2 = 1$, il existe une itération asynchrone vers la même configuration sauf pour la composante 1 qui vaut 1. Il existe ainsi 2^{n-2} itérations différentes représentant la seule application de f_1 pour augmenter la valeur de la composante 1.

Dans cette section, nous proposons d'étudier une abstraction des itérations qui considère les conditions minimales sur une configuration pour les changements de valeurs induits par l'itération.

Définition 4.4.1 (Impliquant premier d'itération). *Étant donné une itération $x \rightarrow y$ et $i \in \mathcal{N}$ où $x_i \neq y_i$, la conjonction $C \subseteq \{[v_j = x_j] \mid j \in \mathcal{N}\}$ est un impliquant premier de l'itération $x \rightarrow y$ par i si et seulement si*

$$\forall z \in \{0, 1\}^n, z_i = x_i \wedge C(z) \Rightarrow f_i(z) = y_i$$

et C est minimal. On note $\langle v_i : x_i \rightsquigarrow y_i, C \rangle$ un tel impliquant premier d'itération.

Ainsi, $\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle$ se lit : pour changer la valeur a à b de la composante i , il est suffisant qu'une configuration $x \in \{0, 1\}^n$ où $x_i = a$ vérifie $C(x)$. Remarquons que le cardinalité de C est au plus le degré entrant de i dans le graphe d'interaction $G(f)$.

Nous pouvons alors définir une fonction d'abstraction α qui associe à un ensemble d'itérations leurs impliquants premiers :

Définition 4.4.2 (Abstraction des itérations). *Étant donné un ensemble d'itérations $T \subseteq \{0, 1\}^n \times \{0, 1\}^n$,*

$$\alpha(T) := \{ \langle v_i : x_i \rightsquigarrow y_i, C \rangle \mid i \in \mathcal{N}, x \rightarrow y \in T, x_i \neq y_i, \\ C \text{ est un impliquant premier de } x \rightarrow y \text{ par } i \} .$$

La fonction de concrétisation qui associe un ensemble d'impliquants premiers d'itération à un ensemble d'itérations suivant le mode de mise à jour général peut se définir comme suit :

Définition 4.4.3 (Concrétisation des impliquants premiers d'itération). *Étant donné un ensemble P d'impliquants premiers d'itération,*

$$\gamma(P) := \{ x \rightarrow y \mid x, y \in \{0, 1\}^n, x \neq y, \alpha(\{x \rightarrow y\}) \subseteq P \} .$$

Cette concrétisation assure que les itérations générées ne révèlent pas d'impliquants premiers d'itération autres que P (condition $\alpha(\{x \rightarrow y\}) \subseteq P$). Nous pouvons illustrer cet effet sur le petit exemple suivant : prenons un réseau avec 3 composantes, où $f_1(x) := x_2 \vee x_3$, et $P = \{ \langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle \}$. Une définition alternative pourrait générer toute itération $x \rightarrow y$ telle que $x_1 = 0 \wedge x_2 = 1$, ce qui donnerait 2 itérations concrètes : $010 \rightarrow 110$ et $011 \rightarrow 110$. Or, l'abstraction de cette dernière itération révèle l'impliquant premier d'itération $\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 1] \rangle$. Avec la définition proposée, on obtient bien $\gamma(P) = \{010 \rightarrow 110\}$.

Les fonctions *monotones* α et γ forment une *correspondance de Galois* entre les ensembles d'itérations et les ensembles d'impliquants premiers d'itération, en considérant la relation d'ordre \subseteq d'inclusion entre ensembles.

Définition 4.4.4 (Correspondance de Galois). *Soient (A, \sqsubseteq_A) et (B, \sqsubseteq_B) deux ensembles partiellement ordonnés. Les fonctions $\alpha : A \rightarrow B$ et $\gamma : B \rightarrow A$ forment une correspondance de Galois si et seulement si α et γ sont monotones, $\forall a \in A, a \sqsubseteq_A \gamma(\alpha(a))$, et $\forall b \in B, \alpha(\gamma(b)) \sqsubseteq_B b$.*

Propriété 4.4.5 (Correspondance de Galois). *Pour tout ensemble d'itérations $T \subseteq IT \square(f)$, $T \subseteq \gamma(\alpha(T))$, et pour tout ensemble P d'impliquants premiers d'itération, $\alpha(\gamma(P)) \subseteq P$.*

Démonstration. ($T \subseteq \gamma(\alpha(T))$) Soit une itération $x \rightarrow y \in T$. Pour chaque $i \in \mathcal{N}$ tel que $x_i \neq y_i$ il existe un moins un impliquant premier d'itération

$\langle v_i : x_i \rightsquigarrow y_i, C \rangle$ où $C(x)$ et donc appartenant à $\alpha(T)$. Ainsi, $x \rightarrow y \in \gamma(\alpha(T))$.

($\alpha(\gamma(P)) \subseteq P$) On remarque que pour tout $T = \{x \rightarrow y\} \cup T'$, $\alpha(T) = \alpha(\{x \rightarrow y\}) \cup \alpha(T')$. La définition de γ s'assure que pour tout $x \rightarrow y \in \gamma(P)$, on a $\alpha(\{x \rightarrow y\}) \subseteq P$. ■

Une propriété équivalente est que $\alpha(T) \subseteq P \Leftrightarrow T \subseteq \gamma(P)$.

Une correspondance de Galois est une manière de formaliser le lien entre un domaine concret (les itérations) et abstrait (leurs impliquants premier). La composition $\gamma \circ \alpha$ est dite *extensive*, et garantit que l'abstraction est correcte car sa concrétisation retrouve bien les éléments initiaux. La composition $\alpha \circ \gamma$ est dite *réductive* et indique que la concrétisation ne perd pas en précision vis-à-vis de l'abstraction.

On peut remarquer une propriété un peu plus forte : $\alpha(\gamma(P)) = P$. En effet, pour tout impliquant premier d'itération $\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle$, il existe au moins un x tel que $x_i = a \wedge C(x)$, ainsi $\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(\gamma(P))$. Les fonctions α et γ forment donc une *insertion de Galois*.

Étant donné un réseau booléen f , l'ensemble complet de ses impliquants premiers d'itération peut être défini directement, sans passer par les ensembles explicites d'itération. En effet, $\langle v_i : 1 - b \rightsquigarrow b, C \rangle$ est un impliquant premier d'itération si et seulement si $[v_i = 1 - b \wedge C]$ est un impliquant premier (IP) de $[f_i(v) = b]$.

Définition 4.4.6. *L'abstraction d'un réseau booléen f en impliquants premiers d'itération est définie par*

$$\alpha(f) := \{ \langle v_i : 0 \rightsquigarrow 1, C \rangle \mid i \in \mathcal{N}, [v_i = 0 \wedge C] \text{ IP de } [f_i(v) = 1] \} \\ \cup \{ \langle v_i : 1 \rightsquigarrow 0, C \rangle \mid i \in \mathcal{N}, [v_i = 1 \wedge C] \text{ IP de } [f_i(v) = 0] \} .$$

La propriété suivante souligne que $\alpha(f)$ est complet, et que le mode de mise à jour n'influe pas sur le résultat de l'abstraction :

Propriété 4.4.7. $\alpha(f) = \alpha(ITG(f)) = \alpha(ITA(f)) = \alpha(ITS(f))$.

L'intérêt principal de ce domaine abstrait est sa taille comparée aux ensembles d'itérations : $|ITS(f)| \in O(2^n)$; $|ITA(f)| \in O(n \cdot 2^n)$; $|ITG(f)| \in O(2^n \cdot (2^n - 1))$. Le nombre d'impliquants premiers d'itération, et donc d'impliquants premiers, est exponentiel suivant le nombre de termes. Si une composante du réseau a d régulateurs (degré entrant dans le graphe d'interaction), alors elle a au plus 2^d impliquants premiers d'itération. Ainsi $|\alpha(f)| \in O(n \cdot 2^d)$ dans le cas général. Si les f_i sont monotones, alors la borne se raffine à $\binom{d}{\lfloor d/2 \rfloor}$. Cette abstraction est donc intéressante si d est bien plus petit que n .

Exemple 4.4.8. Prenons le réseau exemple f à 4 composantes défini page 21, où notamment $f_2(x) := x_1 \wedge \neg x_3$ et $f_3(x) = x_1$. Nous obtenons $|ITS(f)| = 15$, $|ITA(f)| = 32$, $|ITG(f)| = 59$. Soit l'itération $1000 \rightarrow 1110 \in ITG(f)$:

$$\alpha(\{1000 \rightarrow 1110\}) = \{\langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1], [v_3 = 0]\} \rangle, \\ \langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1]\} \rangle\} .$$

De manière similaire,

$$\alpha(\{0100 \rightarrow 0000\}) = \{\langle v_2 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_1 = 0]\} \rangle\} .$$

Appliqué directement à f , $|\alpha(f)| = 9$, avec en particulier les impliquants premiers d'itération pour la désactivation de 2 : $\langle v_2 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_1 = 0]\} \rangle$ et $\langle v_2 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_3 = 1]\} \rangle$.

Appliqué au réseau exemple g , où notamment $g_2(x) := x_1 \vee x_2$, le seul impliquant premier d'itération pour 2 est pour son activation : $\langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1]\} \rangle$, sa désactivation étant impossible.

Abstraction des configurations Dans les analyses qui suivent, nous allons également avoir besoin de définir la relation d'abstraction entre un ensemble de configurations et un ensemble de littéraux.

L'abstraction consiste simplement à lister tous les littéraux correspondant aux valeurs des composantes des configurations données ; et la concrétisation consiste à générer toutes les configurations formées uniquement par ces littéraux.

Définition 4.4.9. Étant donné un ensemble de configurations $X \subseteq \{0, 1\}^n$,

$$\hat{\alpha}(X) := \{[v_i = x_i] \mid i \in \mathcal{N}, x \in X\} .$$

Définition 4.4.10. Étant donné un ensemble L de littéraux,

$$\hat{\gamma}(L) := \{x \in \{0, 1\}^n \mid \forall i \in \mathcal{N}, [v_i = x_i] \in L\} .$$

Les opérateurs ainsi définis forment une correspondance de Galois entre les ensembles de configurations et les ensembles de littéraux, toujours en considérant la relation d'ordre \subseteq d'inclusion entre ensembles.

Propriété 4.4.11 (Correspondance de Galois). Pour tout ensemble de configurations $X \subseteq \{0, 1\}^n$, $X \subseteq \hat{\gamma}(\hat{\alpha}(X))$, et pour tout ensemble L de littéraux, $\hat{\alpha}(\hat{\gamma}(L)) \subseteq L$.

Exemple 4.4.12.

$$\hat{\alpha}(\{0100, 1100\}) = \{[v_1 = 0], [v_1 = 1], [v_2 = 1], [v_3 = 0], [v_4 = 0]\} \\ \hat{\gamma}(\hat{\alpha}(\{0100, 1100\})) = \{0100, 1000, 1100\}$$

4.4.2 Sur-approximation des trajectoires

Partant d'un ensemble de configurations $X \subseteq \{0,1\}^n$, nous nous intéressons à l'ensemble des trajectoires possibles partant de n'importe quelle configuration de X . Cet ensemble est infini s'il existe des répétitions possibles.

Une représentation plus compacte de cet ensemble de trajectoires est tout simplement l'ensemble des itérations qui les composent. Cet ensemble est fini (c'est un sous-ensemble du mode choisi, ici nous choisissons le mode général) et permet de reconstruire toutes les trajectoires possibles.

Nous définissons $A_X(T)$ la fonction qui ajoute à l'ensemble d'itérations T les itérations de $ITG(f)$ qui peuvent poursuivre une trajectoire composée uniquement des itérations T . Pour cela, nous collectons l'ensemble des configurations atteintes avec une itération de T ($\phi(T)$), et nous ajoutons toutes les itérations partant soit de X , soit de cet ensemble.

Définition 4.4.13. *Étant donné un ensemble d'itérations $T \subseteq ITG(f)$,*

$$A_X(T) := T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid z \in X \cup \phi(T)\}$$

où

$$\phi(T) := \{y \mid x \rightarrow y \in T\} .$$

En appliquant cette fonction récursivement à partir de l'ensemble vide, c'est-à-dire $(A_X \circ A_X \circ \dots \circ A_X)(\emptyset)$, on obtient l'ensemble des itérations formant exactement l'ensemble des trajectoires possibles depuis X . Comme il n'existe qu'un nombre fini d'itérations et que A_X est monotone, la récursion de A_X converge toujours vers un point fixe. De plus, par le théorème du point fixe de Kleene [38], on remarque que ce point fixe est le plus petit point fixe de A_X , noté $\text{lfp } A_X$.

Propriété 4.4.14. *Étant donné $X \subseteq \{0,1\}^n$, $x \rightarrow y \in \text{lfp } A_X$ si et seulement si il existe une trajectoire π d'itérations parmi $ITG(f)$ depuis $x \in X$ où il existe $p \in \{1, \dots, |\pi|\}$ avec $\pi_p = x \rightarrow y$.*

Comme discuté dans la sous-section précédente, calculer A_X est coûteux car il existe un nombre exponentiel (en n) d'itérations. Nous cherchons donc à calculer le pendant abstrait de $\text{lfp } A_X$, c'est-à-dire $\alpha(\text{lfp } A_X)$, où le domaine est plus petit.

L'idée est la suivante : nous allons définir une version abstraite de A_X qui, au lieu de prendre en argument un ensemble d'itérations, prend en argument un ensemble d'impliquants premiers d'itération, et va calculer une extension de cet ensemble de manière similaire.

Étant donné un ensemble de littéraux L , la fonction $A_L^\#(P)$ collecte les impliquants premiers d'itération $\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle$ où pour chaque littéral $[v_j = d] \in C$, soit $[v_j = d] \in L$, soit il existe un impliquant premier d'itération dans P de la forme $\langle v_j : e \rightsquigarrow d, C' \rangle$.

Définition 4.4.15. *Étant donné un ensemble d'impliquants premiers d'itération P ,*

$$A_L^\#(P) := P \cup \{ \langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(f) \mid C \cup \{ [v_j = a] \} \subseteq L \cup \phi^\#(P) \}$$

où

$$\phi^\#(P) := \{ [v_i = b] \mid \exists \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P \}$$

Comme pour A_X , on remarque que le plus petit point fixe de $A_L^\#$ correspond au point fixe obtenu par son itération successive appliquée initialement à l'ensemble vide.

Pour démontrer que cette fonction $A_L^\#$ permet de calculer une abstraction du plus petit point fixe de A_X , nous montrons que, avec $L = \hat{\alpha}(X)$, le résultat de $A_L^\#(P)$ inclut le résultat de $\alpha(A_X(\gamma(P)))$.

Lemme 4.4.16. $\alpha(A_X(\gamma(P))) \subseteq A_{\hat{\alpha}(X)}^\#(P)$

Démonstration. Soit $z \rightarrow y \in A_X(\gamma(P))$. Si $z \in X$, on vérifie $\forall \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(\{z \rightarrow y\})$, $C \subseteq \hat{\alpha}(X)$ et donc $\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in A_{\hat{\alpha}(X_0)}^\#(P)$. Si $z \in \phi(T)$, nécessairement $\hat{\alpha}(\{z\}) \subseteq \hat{\alpha}(\{x\}) \cup \phi^\#(P)$. Ainsi, $\forall \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(\{z \rightarrow y\})$, $C \subseteq \hat{\alpha}(X) \cup \phi^\#(P)$, et donc $\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in A_{\hat{\alpha}(X_0)}^\#(P)$. ■

Cette propriété nous assure ainsi que les itérations successives de $A_L^\#$ calculent un sur-ensemble de l'abstraction des itérations successives de A_X , comme illustré par la figure 4.2. On obtient alors le théorème suivant sur l'approximation du point fixe de A_X :

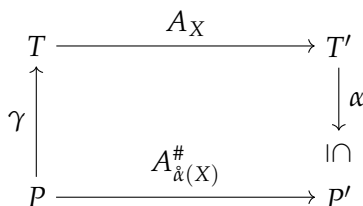
Théorème 4.4.17. *Étant donné un ensemble de configurations $X \subseteq \{0, 1\}^n$,*

$$\alpha(\text{lfp } A_X) \subseteq \text{lfp } A_{\hat{\alpha}(X)}^\#$$

Cette abstraction permet de donner une condition nécessaire pour des propriétés d'accessibilité depuis X , par exemple :

- il existe une trajectoire depuis X contenant l'itération $x \rightarrow y$ seulement si $\alpha(\{x \rightarrow y\}) \subseteq \text{lfp } A_{\hat{\alpha}(X)}^\#$;
- il existe une trajectoire menant à une configuration satisfaisant une conjonction de littéraux C seulement si $C \subseteq \hat{\alpha}(X) \cup \phi^\#(\text{lfp } A_{\hat{\alpha}(X)}^\#)$.

Ces propriétés se vérifient en un temps linéaire avec la taille de $\alpha(f)$.

FIGURE 4.2 – Schéma de l'abstraction de A_X par $A_{\hat{\alpha}(X)}^\#$

Exemple 4.4.18. Prenons le réseau exemple g à 4 composantes défini page 21. Avec $X_1 = \{0101\}$, nous obtenons

$$\text{lfp } A_{\hat{\alpha}(X_1)}^\# = \{ \langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 0]\} \rangle, \langle v_4 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_2 = 1]\} \rangle \}$$

Avec $X_2 = \{1000\}$, nous obtenons

$$\begin{aligned}
 \text{lfp } A_{\hat{\alpha}(X_2)}^\# = \alpha(g) = & \{ \langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1]\} \rangle, \\
 & \langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_2 = 0]\} \rangle, \langle v_1 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_2 = 1]\} \rangle, \\
 & \langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 0]\} \rangle, \langle v_3 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_1 = 1]\} \rangle, \\
 & \langle v_4 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_2 = 0], [v_3 = 1]\} \rangle, \\
 & \langle v_4 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_2 = 1]\} \rangle, \langle v_4 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_3 = 0]\} \rangle \}
 \end{aligned}$$

Ce dernier exemple montre l'effet de sur-approximation apporté par notre abstraction : il n'existe aucune trajectoire permettant d'activer 4 depuis 1000, cependant l'abstraction du point fixe contient bien l'abstraction d'une itération activant 4.

4.4.3 Raffinement pour les trajectoires causalement minimales

L'étude des trajectoires dans les réseaux booléens est souvent motivée par l'étude de l'atteinte d'une valeur b pour une composante i en particulier : par exemple l'activation d'un gène ou d'un facteur de transcription connu comme important. Dans ce cas de figure, nous pouvons nous intéresser à l'ensemble des trajectoires menant à toute configuration satisfaisant le littéral $[v_i = b]$, et par exemple observer des points communs entre toutes ces trajectoires (points de passage obligés, etc.).

Plus précisément, nous nous intéressons aux trajectoires *causalement minimales* pour l'atteinte de $[v_i = b]$, c'est-à-dire aux trajectoires *acycliques* où chaque mise à jour de composante dépend soit d'une itération précédente, soit de la configuration initiale.

Définition 4.4.19 (Trajectoire causalement minimale). *Une trajectoire π est causalement minimale pour $[v_i = b]$ depuis x_0 si et seulement s'il n'existe pas*

de trajectoire $\omega \neq \pi$, $|\omega| \leq |\pi|$, depuis x_0 vers z telle que $z_i = b$ et telle qu'il existe une injection $\sigma : \{1, \dots, |\omega|\} \rightarrow \{1, \dots, |\pi|\}$ vérifiant $\forall p, q \in \{1, \dots, |\omega|\}, p < q \Leftrightarrow \sigma(p) < \sigma(q)$ et, avec $\omega^p = x \rightarrow y$ et $\pi^{\sigma(p)} = x' \rightarrow y'$, $\Delta(x, y) \subseteq \Delta(x', y')$.

Ces trajectoires font ainsi appel à un ensemble minimal de mises à jour pour atteindre $[v_i = b]$: toute autre trajectoire utilise un sur-ensemble de ces mises à jour. On remarque que l'ensemble des trajectoires causalement minimales est fini.

Exemple 4.4.20. Prenons le réseau exemple f à 4 composantes défini page 21, pour lequel nous nous intéressons aux trajectoires causalement minimales pour l'atteinte de $[v_4 = 1]$ depuis la configuration 1000.

La trajectoire acyclique $\pi = (1000 \rightarrow 1100; 1100 \rightarrow 1110; 1110 \rightarrow 1111)$ n'est pas minimale car il existe une trajectoire $\omega = (1000 \rightarrow 1100; 1100 \rightarrow 1101)$ avec l'injection $\sigma = \{1 \mapsto 1; 2 \mapsto 3\}$ telle que $\Delta(\omega_1) = \Delta(\pi_1)$ et $\Delta(\omega_2) = \Delta(\pi_3)$. La trajectoire ω est quant à elle l'unique trajectoire minimale.

À l'aide de notre abstraction par impliquants premiers d'itération, nous pouvons calculer une sur-approximation des itérations formant les trajectoires causalement minimales.

Commençons par observer que s'il existe $x \in X$ tel que $x_i \neq b$, alors une trajectoire atteignant $[v_i = b]$ depuis x va forcément utiliser une itération modifiant la valeur de la composante i de $1 - b$ vers b . D'après notre résultat de la sous-section précédente, cette itération appartient à l'ensemble $P = \{\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \text{lfp } A_{\hat{\alpha}(X)}^\#\}$.

L'idée est alors d'ajouter à cet ensemble P les impliquants premiers d'itération qui sont nécessaires pour pouvoir appliquer les itérations abstraites par P : étant donné un impliquant premier d'itération $\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P$, pour chaque littéral $[v_j = d] \in C$, s'il existe une configuration $x \in X$ où $x_j \neq d$ ($x_j = 1 - d$), ou s'il existe un autre impliquant premier d'itération dans P qui nécessite $[v_j = 1 - d]$, alors nous ajoutons tout impliquant premier d'itération $\langle v_j : 1 - d \rightsquigarrow d, C' \rangle \in \text{lfp } A_L^\#$. Ce processus est alors répété jusqu'à son point fixe.

Définition 4.4.21 (Clôture minimale par causalité). Étant donné un ensemble de configurations $X \subseteq \{0, 1\}^n$ et un ensemble d'impliquants premiers d'itération $P \subseteq \text{lfp } A_{\hat{\alpha}(X)}^\#, \text{lfp } \nabla_{\hat{\alpha}(X)}^\#$ est la clôture minimale par causalité de P depuis X où

$$\begin{aligned} \nabla_L^\#(P) := P \cup \{ & \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \text{lfp } A_L^\# \\ & \mid [v_i = b] \in \mu^\#(P), [v_i = a] \in L \cup \mu^\#(P) \} \end{aligned}$$

où

$$\mu^\#(P) := \bigcup \{ C \mid \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P \}$$

Le calcul de $\text{lfp}_P \nabla_{\hat{\alpha}(X)}^\#$ est de complexité linéaire avec la taille de $\alpha(f)$.

L'ensemble obtenu forme alors une sur-approximation des itérations formant les trajectoires causalement minimales :

Théorème 4.4.22. *Toute trajectoire de $ITG(f)$ causalement minimale pour l'atteinte de $[v_i = b]$ depuis une configuration de X utilise seulement des itérations de $\gamma(\text{lfp}_P \nabla_{\hat{\alpha}(X)}^\#)$ où $P = \{\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \text{lfp} A_{\hat{\alpha}(X)}^\#\}$.*

Une preuve possible, que nous ne détaillerons pas ici, est donnée dans [26], et démontre que si une trajectoire utilise une itération n'appartenant pas à l'ensemble $\gamma(\text{lfp}_P \nabla_{\hat{\alpha}(X)}^\#)$, alors elle n'est pas causalement minimale.

Exemple 4.4.23. *Prenons le réseau exemple f à 4 composantes défini page 21, pour lequel nous nous intéressons aux trajectoires causalement minimales pour l'atteinte de $[v_4 = 1]$ depuis la configuration 1000. On remarque que $\text{lfp} A_{\hat{\alpha}(X)}^\# = \alpha(f)$ avec $X = \{1000\}$. Avec $P = \{\langle v_4 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_2 = 1]\} \rangle\}$, nous obtenons le raffinement suivant :*

$$\text{lfp}_P \nabla_{\hat{\alpha}(X)}^\# = \{\langle v_4 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_2 = 1]\} \rangle, \langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1]\} \rangle\}$$

4.4.4 Sous-approximation des trajectoires en asynchrone

Les deux résultats précédents produisent une sur-approximation des trajectoires. Ces analyses sont utiles pour donner des conditions nécessaires à l'existence de trajectoires, et pour raisonner sur leur ensemble.

Dans cette sous-section, nous abordons la question d'une sous-approximation des trajectoires asynchrones, c'est-à-dire de conditions suffisantes à l'existence de trajectoires concrètes formées par $ITA(f)$.

L'approche que nous présentons utilise toujours l'abstraction par impliquants premiers d'itération, et montre que lorsqu'un ensemble de tels impliquants satisfait une certaine propriété, alors cela garantit l'existence de trajectoires qui peuvent être reconstruites à partir de l'abstraction.

Un ingrédient important de cette sous-approximation est la mise en avant de *relations de dépendance* entre les impliquants premiers d'itération : si $\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle$ et $\langle v_j : d \rightsquigarrow e, C' \rangle$ sont tels que $[v_j = e] \in C$, alors la résolution du premier impliquant peut dépendre du second. Ces relations se modélisent sous la forme d'un graphe dirigé, c'est-à-dire une relation binaire entre les impliquants premiers d'itération.

Définition 4.4.24. *Étant donné un ensemble P d'impliquants premiers d'itération, $E(P) \subseteq P^2$ est la relation binaire suivante :*

$$E(P) := \{(\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle, \langle v_j : d \rightsquigarrow e, C' \rangle) \in P^2 \mid [v_j = e] \in C\}$$

Pour tout élément $p \in P$, $\Lambda_{E(P)}(p)$ est l'ensemble des éléments en relation avec p dans la clôture transitive de $E(P)$:

$$\Lambda_{E(P)}(p) := \text{lfp} (Q \mapsto Q \cup \{q' \mid (q, q') \in E(P), p = q \vee q \in Q\})$$

On dit que $E(P)$ est acyclique si $\forall p \in P, p \notin \Lambda_{E(P)}(p)$.

Dans le cas où $E(P)$ est acyclique, pour tout $p \in P$, on note $M(p)$ l'ensemble des impliquants présents sur tous les chemins entre toutes les racines de p et p (dans le cas où $E(P)$ est un arbre, $M(p)$ est tout simplement l'ensemble des ancêtres de p). Intuitivement, les impliquants dans $M(p)$ sont les responsables, indépendamment et à eux seuls, de la dépendance envers p .

Définition 4.4.25. *Étant donné un ensemble P d'impliquants premiers d'itération tel que $E(P)$ est acyclique, pour tout $p \in P$,*

$$M(p) := \{p\} \cup \bigcap_{q:(q,p) \in E(P)} M(q)$$

Le théorème suivant donne une condition suffisante pour qu'un ensemble P d'impliquants premiers d'itération puisse se concrétiser en une trajectoire à partir d'une configuration $x \in \{0, 1\}^n$ donnée. La première condition s'assure de l'acyclicité des relations dans P , ce qui permet un raisonnement par induction. La seconde condition s'assure que pour tout impliquant d'itération $p = \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle$, pour tout littéral $[v_j = d] \in C$, si $x_j \neq d$ ou s'il existe un impliquant hors $M(p)$ de la forme $\langle v_j : d \rightsquigarrow 1 - d, D \rangle$, alors il doit exister au sein de P un impliquant pour une itération permettant d'atteindre la valeur d de la composante j , autrement dit, il doit exister $\langle v_j : 1 - d \rightsquigarrow d, C' \rangle \in P$. Enfin, la troisième condition s'assure qu'il existe un ordre entre les littéraux de C de telle sorte que les dépendances d'un littéral ne contredisent pas les littéraux inférieurs.

Théorème 4.4.26. *Soient $x \in \{0, 1\}^n$ une configuration et $P \subseteq \alpha(f)$ un ensemble d'impliquants premiers d'itération qui satisfait les propriétés suivantes :*

1. $E(P)$ est acyclique ;
2. $\forall p = \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P,$
 $\forall [v_j = d] \in C, (x_j \neq d \vee [v_j = 1 - d] \in \phi^\#(P \setminus M(p)))$
 $\Rightarrow \exists \langle v_j : 1 - d \rightsquigarrow d, C' \rangle \in P;$
3. $\forall \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P,$ la clôture transitive de la relation binaire $\preceq \subseteq C^2$ définie par

$$\begin{aligned}
[v_j = d] \preceq [v_k = e] &\stackrel{\Delta}{\Leftrightarrow} (j = k \wedge d = e) \\
\forall \exists p = \langle v_j : 1 - d \rightsquigarrow d, C' \rangle &\in P, \\
q = \langle v_k : e \rightsquigarrow 1 - e, C'' \rangle &\in P : q \in \Lambda_{E(P)}(p)
\end{aligned}$$

est une relation d'ordre.

Pour tout $\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P$, il existe une séquence d'itérations asynchrones de x à une configuration $y \in \{0, 1\}^n$ telle que $y_i = b$ et $\forall [v_j = d] \in C : i \neq j, y_j = d$.

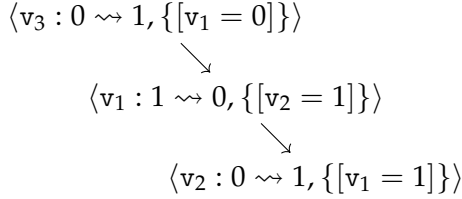
Démonstration. Par induction. *Cas de base.* Si P est un singleton, $P = \{\langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle\}$, alors nécessairement, $\forall [v_j = d] \in C, x_j = d$. Ainsi, il existe une trajectoire composée d'une seule itération pour chaque itération dans $\gamma(P)$ (qui n'est jamais vide).

Induction. $E(P)$ étant acyclique, on choisit $p = \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P$ tel qu'il n'existe aucun $q \in P$ avec $(q, p) \in E(P)$ (p est une racine). L'ensemble $P \setminus \{p\}$ satisfait les conditions du théorème, et par hypothèse d'induction, $\forall q = \langle v_j : d \rightsquigarrow e, C' \rangle \in P, p \neq q$, il existe une trajectoire de x vers une configuration y où $y_j = e$. D'après la condition 3 du théorème, il existe un ordre \preceq entre les littéraux C . On note ainsi $C = \{C_1, \dots, C_t\}$ ces littéraux avec $\forall r, s \in \{1, \dots, t\}, r \leq s \Leftrightarrow C_r \preceq C_s$. Partant avec $C_1 = [v_j = d]$, soit $x_j = d$, soit, par la condition 2 du théorème, il existe $q^1 = \langle v_j : 1 - d \rightsquigarrow d, C' \rangle \in P$ et par hypothèse d'induction, il existe une trajectoire depuis x menant à une configuration z^1 vérifiant $[v_j = d]$. Cette trajectoire utilise uniquement des itérations de $T^1 = \gamma(\Lambda_{E(P)}(q^1))$. Avec $C_2 = [v_k = e]$, si $z_k^1 \neq e$, nous pouvons appliquer le même raisonnement pour l'existence de $q^2 = \langle v_k : 1 - e \rightsquigarrow e, C'' \rangle \in P$ et d'une trajectoire depuis z^1 vers une configuration z^2 vérifiant $[v_k = e]$ et utilisant uniquement des itérations de $T^2 = \gamma(\Lambda_{E(P)}(q^2))$. De plus, comme $C_1 \preceq C_2$, nous avons la garantie qu'aucune itération de T^2 ne modifie la composante j , ainsi, z^2 vérifie également $[v_j = d]$. Ce raisonnement est itéré jusqu'à C_t . La trajectoire ainsi obtenue arrive dans une configuration z^t telle que $C(z^t)$. Cette trajectoire peut alors être étendue avec l'itération correspondante dans $\gamma(\{p\})$ pour obtenir une configuration y où $y_i = b$ et $\forall [v_j = d] \in C, y_j = d$. ■

Étant donné un ensemble P d'impliquants premiers d'itération, vérifier si P satisfait les conditions du théorème de sous-approximation s'effectue en temps linéaire en la taille de P . Étant donné un impliquant premier d'itération p , trouver s'il existe un ensemble P contenant p et vérifiant les conditions du théorème peut se formuler comme un problème de satisfaction de contraintes booléennes (SAT), où les variables sont les littéraux $[v_j = d]$ impliqués dans la résolution de p , et leurs valeurs sont les différents impliquants premiers d'itération de la forme $\langle v_j : 1 - d \rightsquigarrow d, C' \rangle$.

Exemple 4.4.27. Prenons le réseau exemple g à 4 composantes défini page 21.

L'ensemble $P_1 \subseteq \alpha(g)$, dont $E(P_1)$ est représenté ci-dessous satisfait les critères du théorème de sous-approximation depuis $x = 1000$

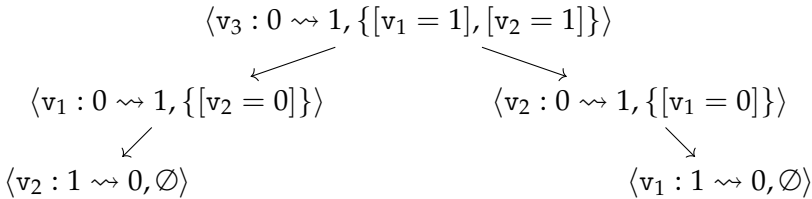


On remarque qu'aucun impliquant d'itération pour $v_1 : 0 \rightsquigarrow 1$ n'est présent malgré l'impliquant $p = \langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1]\} \rangle$ car $M(p) = P_1$, ainsi la condition 2 est bien satisfaite. En appliquant le raisonnement par induction, nous pouvons construire à partir de P_1 la trajectoire $(1000 \rightarrow 1100; 1100 \rightarrow 0100; 0100 \rightarrow 0110)$.

On cherche maintenant à construire $P_2 \subseteq \alpha(b)$ tel que $\langle v_4 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_2 = 0], [v_3 = 1]\} \rangle \in P_2$. Nécessairement $P_1 \subseteq P_2$ (condition 2). Ainsi, il est nécessaire d'avoir un impliquant pour une itération de la forme $v_2 : 1 \rightsquigarrow 0$ dû à la présence de $\langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1]\} \rangle$ (condition 2), or il n'existe pas de tel impliquant. Ainsi, notre sous-approximation ne permet pas de conclure sur l'existence d'une trajectoire depuis x pour activer la composante 4.

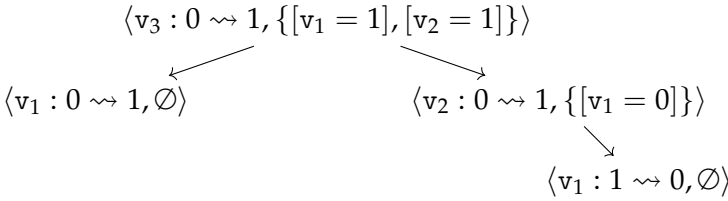
Nous illustrons la condition 3 sur deux autres exemples.

Exemple 4.4.28. Prenons le réseau booléen f' à 3 composantes défini par $f'_1(x) := \neg x_1 \wedge \neg x_2$, $f'_2(x) := \neg x_1 \wedge \neg x_2$, et $f'_3(x) = x_1 \wedge x_2$; et cherchons $P \subseteq \alpha(f')$ contenant $\langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1], [v_2 = 1]\} \rangle$ vérifiant les conditions du théorème depuis la configuration 000. En appliquant la condition 2, nous obtenons l'ensemble suivant P , dont nous représentons $E(P)$:



Or la condition 3 n'est pas vérifiée : en effet, $[v_1 = 1] \preceq [v_2 = 1]$ par la branche gauche de l'arbre ci-dessus; et $[v_2 = 1] \preceq [v_1 = 1]$ par sa branche droite. Ainsi \preceq n'est pas une relation d'ordre; donc P ne satisfait pas la condition 3. Et en effet : il n'existe aucune trajectoire asynchrone permettant d'atteindre une configuration dont la composante 3 vaut 1.

Exemple 4.4.29. Prenons le réseau booléen g' à 3 composantes défini par $g'_1(x) := \neg x_1$, $g'_2(x) := \neg x_1$, $g'_3(x) := x_1 \wedge x_2$; et cherchons $P \subseteq \alpha(g')$ contenant $\langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1], [v_2 = 1]\} \rangle$ vérifiant les conditions du théorème depuis la configuration 000. En appliquant la condition 2, nous obtenons l'ensemble suivant P' , dont nous représentons $E(P')$:



La condition 3 est ici vérifiée car le seul couple non réflexif de \preceq est $[v_2 = 1] \preceq [v_1 = 1]$; ainsi \preceq est une relation d'ordre qui indique l'ordre dans lequel les itérations doivent être effectuées : d'abord activer 2, puis 1, pour pouvoir activer 3, l'activation de 1 ne modifiant pas la valeur de la composante 2. Nous pouvons ainsi construire la trajectoire concrète suivante : (000 \rightarrow 010; 010 \rightarrow 011; 011 \rightarrow 111).

4.4.5 Discussion

Propriétés des trajectoires Les deux derniers résultats portent sur l'étude de trajectoires dont la finalité est l'accessibilité d'une configuration où une composante (i) a une valeur donnée (b). On remarque que cette spécification permet également de considérer des configurations partielles et des séquences de configurations partielles en s'autorisant à rajouter des variables dans notre système. Ainsi, pour étudier les trajectoires amenant à toute configuration $x \in \{0, 1\}^n$ vérifiant $C(x)$, où C est une conjonction de littéraux, on ajoute au réseau une composante $m = n + 1$ telle que $f_m(x) = 1 \Leftrightarrow C(x)$; et on applique les résultats précédents avec $i = m$ et $b = 1$. Pour étudier les trajectoires passant d'abord par une configuration vérifiant C_1 , puis C_2 on ajoute deux composantes $m_1 = n + 1$ et $m_2 = n + 2$ au réseau avec $f_{m_1}(x) = 1 \Leftrightarrow C_1(x)$ et $f_{m_2}(x) = 1 \Leftrightarrow x_{m_1} = 1 \wedge C_2(x)$; et on applique les résultats précédents avec $i = m_2$ et $b = 1$ (en considérant ces nouvelles composantes à la valeur 0 initialement).

Généralisations L'interprétation abstraite définie dans cette section peut se généraliser aux réseaux discrets où le domaine des variables est fini et discret, mais pas forcément binaire. Elle se généralise également aux réseaux d'automates et réseaux de Petri 1-bornés où, au lieu de spécifier des fonctions déterministes pour calculer les mises à jour, sont définies directement les conditions pour les changements de valeurs des composantes

des configurations [28, 12, 26]. Ainsi, pour ces derniers formalismes, le calcul des impliquants d'itération n'est pas nécessaire, car ils sont donnés explicitement dans la spécification du modèle. On peut en effet remarquer que l'aspect *premier* des impliquants d'itération est une considération d'optimalité pour l'interprétation abstraite définie : les résultats tiennent toujours dans le cas où des impliquants d'itération non minimaux sont utilisés, tant que leur ensemble forme une couverture complète des conditions d'itération.

En pratique Le principal avantage de cette interprétation abstraite est le passage d'un ensemble d'itérations de taille exponentielle selon le nombre de composantes du réseau à l'ensemble de leurs impliquants premiers de complexité exponentielle selon le nombre de régulateurs de chaque composante. Pour les réseaux biologiques, le nombre de régulateurs est généralement bien plus petit que le nombre de composantes. Quand des réseaux comprennent plusieurs centaines, voire milliers de composantes, le nombre maximum de régulateurs par composante est au pire de l'ordre de la dizaine. De plus, les fonctions booléennes sont généralement monotones (un régulateur est soit un inhibiteur, soit un activateur, mais rarement les deux), et ont souvent une forme proche de disjonctions entre la présence des activateurs, conjugué avec l'absence des inhibiteurs. Ainsi, le nombre d'impliquants premiers d'itération est bien en deçà de la borne maximale de 2^d ou $\binom{d}{\lfloor d/2 \rfloor}$ dans le cas monotone, où d est le degré entrant des sommets dans le graphe d'interaction.

La vérification de l'existence de trajectoires est très difficile en pratique dans les grands réseaux booléens, à cause de l'explosion combinatoire des itérations possibles. D'ailleurs, le problème de l'atteignabilité est PSPACE-complet pour les réseaux booléens avec les itérations asynchrones. L'interprétation abstraite présentée ici a rendu possible l'analyse de réseaux de taille jusqu'alors inabordable par les outils classiques de *model checking*. Pour de nombreux réseaux, les sur- et sous-approximations présentées ici s'avèrent souvent suffisantes pour conclure formellement sur l'existence ou absence de trajectoires [29, 12, 25].

Hormis la vérification de l'existence de certaines trajectoires, notre interprétation abstraite permet de spécifier des problèmes de contrôle sous la forme de problèmes SAT sur un nombre de variables restreint, et donc applicables à l'analyse de réseaux de grande taille. Nous pouvons par exemple citer l'identification de points communs entre toutes les trajectoires menant à un ensemble de configurations donné (*cut sets*) [27]; l'identification de mutations (composantes forcées à une valeur donnée) pour contrôler l'ac-

cessibilité d'un ensemble de configurations [25]; ou encore l'identification d'itérations responsables de la perte d'accessibilité de configurations [11].

4.5 Quelques applications en biologie des systèmes

Outre leur apport sur la compréhension fondamentale des systèmes dynamiques complexes, une part importante des résultats théoriques sur les réseaux booléens aide à produire des méthodes formelles et efficaces pour l'étude des modèles de réseaux biologiques. Nous présentons brièvement dans cette section quelques-unes de ces méthodes.

4.5.1 Identification de réseaux booléens

En biologie, il n'y a pas de code source (ni même de binaire) disponible à partir duquel un modèle formel peut être automatiquement dérivé, ou intensivement comparé. Les modèles de réseaux biologiques sont élaborés à partir de la connaissance très partielle sur les interactions entre les molécules étudiées issue de la lecture d'articles scientifiques ou de bases de données, elles-mêmes peuplées suite à la lecture d'articles.

Pour la majorité des applications en biologie, la connaissance actuelle ne permet pas de spécifier complètement un réseau booléen. En pratique, les modélisations partent souvent du graphe d'interaction. Ce dernier rassemble toutes les interactions découvertes expérimentalement entre les variables choisies du système. Mais les fonctions booléennes sous-jacentes sont rarement connues. Par exemple, dans le cas où il serait connu que deux variables influencent directement et positivement la valeur d'une troisième variable, il est rarement connu si l'influence est additive (disjonction) ou multiplicative (conjonction). Pour parfaire l'incertitude du modéleur, le graphe d'interaction peut être incomplet (interactions inconnues), et mélange souvent des interactions découvertes dans des types cellulaires et conditions expérimentales très différents (souris, éléphant, humain, ...).

L'identification de réseaux booléens est ainsi un problème récurrent et épineux pour les applications en biologie des systèmes. L'objectif est alors, étant donné un graphe d'interaction \mathcal{G} d'identifier le ou les réseaux booléens f tels que $G(f) \subseteq \mathcal{G}$ et qui vérifient des contraintes sur ses points fixes, et des contraintes sur ses trajectoires. Ces contraintes peuvent être issues de connaissances générales sur le système, ou de données expérimentales mesurant l'activité des gènes dans un état stationnaire (point fixe), ou mesurant l'expression de gènes ou protéines au cours du temps (trajectoires).

Le problème majeur de l'identification de réseaux réside dans la grande combinatoire des modèles possibles et dans la complexité de la vérification des propriétés recherchées. Si une variable est directement influencée par d variables, il y a grossièrement 2^{2^d} fonctions booléennes possibles (pour les fonctions monotones, cela correspond au *Dedekind number*, inconnu pour $d > 8$).

Les analyses statiques des réseaux permettent alors de restreindre efficacement cet espace de recherche en apportant des contraintes supplémentaires comme la présence de certains cycles, ou des conditions nécessaires pour l'existence de trajectoires. Les méthodes les plus efficaces actuellement combinent analyses statiques et problèmes de satisfaction de contraintes booléennes (SAT) ou apparentés, comme l'Answer Set Programming [8, 24].

Le sujet de l'identification de réseau est un domaine de recherche très actif où se mêlent intelligence artificielle, apprentissage automatique, et méthodes formelles, et où beaucoup de progrès restent à accomplir. Notre domaine manque également cruellement de méthodes permettant de raisonner sur des familles de modèles : en effet, il est extrêmement rare qu'un unique réseau booléen vérifie les propriétés demandées. En pratique, ce sont souvent des milliers ou millions de modèles possibles, non distinguables expérimentalement. Or peu d'approches permettent actuellement de traiter formellement ces ensembles de modèles.

4.5.2 Reprogrammation cellulaire

Au fil de ses divisions, et en fonction de l'environnement, une cellule pluripotente (par exemple une cellule souche) peut se spécialiser en différents types de cellules (peau, graisse, os, ...). Ces différenciations s'observent aussi au niveau de l'expression de certains gènes, qui ne vont être exprimés que dans certains sous-types cellulaires. Pendant longtemps, il était supposé qu'une fois une cellule différenciée, elle ne peut pas revenir en arrière et se transformer en un autre type de cellule. Mais des expériences récentes ont montré qu'il était possible de changer le type de certaines cellules, en déstabilisant son réseau de gènes, pour transformer par exemple de la peau en neurone, ou de la graisse en os [39, 43, 40]. On parle alors de dé-différenciation (retour à un état pluripotent) et de trans-différenciation (changement de type cellulaire). La figure 4.3 illustre ces processus.

De nombreux travaux portent actuellement sur l'étude de la *reprogrammation cellulaire* à l'aide des réseaux booléens [1, 6, 46, 7]. L'objectif est de prédire automatiquement des perturbations à appliquer à la cellule pour provoquer un changement de type. Ces perturbations sont typiquement des mutations de certains gènes, afin de bloquer ou de forcer leur expression.

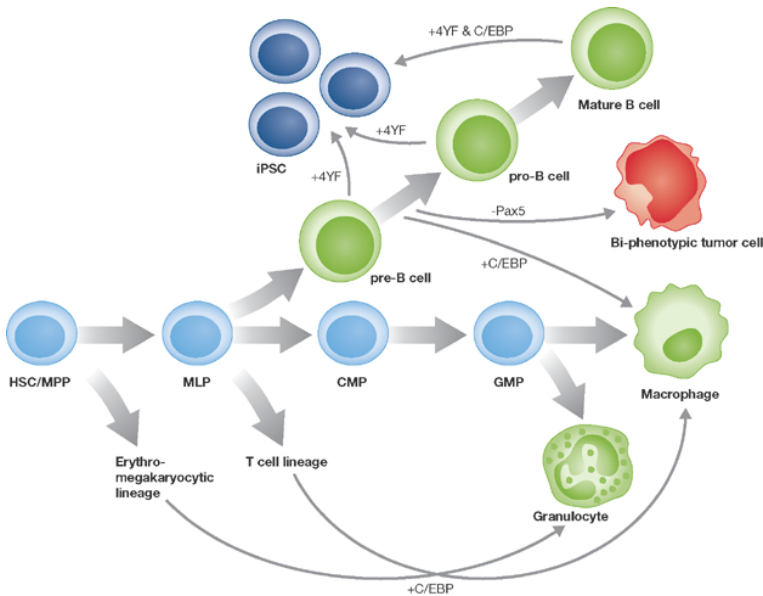


FIGURE 4.3 – Représentation schématique des différenciations cellulaires au cours d'une partie de l'hématopoïèse (processus de production des cellules sanguine), et quelques mécanismes de reprogrammation connus via l'action de facteurs de transcriptions indiqués sur les arcs ; iPSC : cellules souches induites (dé-différenciation). Reproduit depuis [31].

Une des hypothèses utilisées est que les états différenciés stables de la cellule correspondent à des points fixes (ou plus généralement à des attracteurs cycliques) du réseau booléen associé. La reprogrammation des réseaux booléens revient alors à trouver les perturbations à appliquer à un point fixe pour rendre possible l'existence d'une trajectoire vers un point fixe différent.

Les réseaux booléens utilisés pour les problématiques de reprogrammation sont généralement de très grande taille, allant de plusieurs dizaines à plusieurs centaines, voire milliers de variables. La prédiction de perturbations pour la reprogrammation pose ici un problème combinatoire du nombre de perturbations candidates à tester.

Les analyses statiques permettent alors de restreindre l'espace de recherche des perturbations candidates, que ce soit d'un point de vue formel pour éviter d'étudier des candidats qui ne peuvent pas provoquer une reprogrammation [22]; ou d'un point de vue pratique pour guider la recherche d'une solution possible. Par exemple, dans [9], les auteurs exploitent les cycles positifs du graphe d'interaction pour prédire certaines

perturbations pour provoquer un changement de point fixe. Des travaux en cours utilisent également les abstractions des trajectoires pour déduire, à l'aide de résolution de problèmes SAT, les perturbations nécessaires pour atteindre un état ciblé.

Remerciements. Une partie des résultats présentés ont été obtenus en collaboration avec Julio Aracena et Lilian Salinas (Universidad de Concepción, Chile) et Maximilien Gadouleau (Durham University, UK) sur le nombre de points fixes dans les réseaux booléens ; Morgan Magnin, Olivier Roux et Maxime Folschette (LS2N, Nantes) sur les abstractions des trajectoires ; Carito Guziolowski (LS2N, Nantes), Max Ostrowski (Potsdam University), Anne Siegel (IRISA, Rennes) sur les aspects d'identification de réseaux ; Antonio del Sol, Sascha Zickenrott (LCSB Luxembourg), Laurence Calzone, Andrei Zinovyev (Institut Curie), Stefan Haar et Hugues Mandon (Inria Saclay/LSV, Cachan) sur les aspects de reprogrammation cellulaire.

Bibliographie

- [1] W. Abou-Jaoudé, P. T. Monteiro, A. Naldi, M. Grandclaudon, V. Soumelis, C. Chaouiya, and D. Thieffry. Model checking to assess t-helper cell plasticity. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2, 2015.
- [2] J. Aracena. Maximum number of fixed points in regulatory Boolean networks. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70(5):1398–1409, 2008.
- [3] J. Aracena, J. Demongeot, and E. Goles. Positive and negative circuits in discrete neural networks. *IEEE Transactions of Neural Networks*, 15:77–83, 2004.
- [4] J. Aracena, E. Goles, A. Moreira, and L. Salinas. On the robustness of update schedules in Boolean networks. *Biosystems*, 97(1):1 – 8, 2009.
- [5] J. Aracena, A. Richard, and L. Salinas. Number of fixed points and disjoint cycles in monotone boolean networks. *SIAM Journal on Discrete Mathematics*, 31(3):1702–1725, 2017.
- [6] D. P. A. Cohen, L. Martignetti, S. Robine, E. Barillot, A. Zinovyev, and L. Calzone. Mathematical modelling of molecular pathways enabling tumour cell invasion and migration. *PLoS Comput Biol*, 11(11):e1004571, Nov 2015.
- [7] S. Collombet, C. van Oevelen, J. L. Sardina Ortega, W. Abou-Jaoudé, B. Di Stefano, M. Thomas-Chollier, T. Graf, and D. Thieffry. Logical modeling of lymphoid and myeloid cell specification and transdifferentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(23):5792–5799, 2017.
- [8] F. Corblin, E. Fanchon, L. Trilling, C. Chaouiya, and D. Thieffry. *Automatic Inference of Regulatory and Dynamical Properties from Incomplete Gene Interaction and Expression Data*, pages 25–30. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2012.
- [9] I. Crespo, T. M. Perumal, W. Jurkowski, and A. del Sol. Detecting cellular reprogramming determinants by differential stability analysis of gene regulatory networks. *BMC Syst Biol*, 7(1):140, 2013.

- [10] P. Erdős. On a lemma of littlewood and offord. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 51(12):898–902, 1945.
- [11] L. F. Fitime, O. Roux, C. Guziolowski, and L. Paulevé. Identification of bifurcation transitions in biological regulatory networks using Answer-Set Programming. *Algorithms for Molecular Biology*, 12(1):19, 2017.
- [12] M. Folschette, L. Paulevé, M. Magnin, and O. Roux. Sufficient conditions for reachability in automata networks with priorities. *Theoretical Computer Science*, 608, Part 1, From Computer Science to Biology and Back:66 – 83, 2015.
- [13] M. Gadouleau, A. Richard, and E. Fanchon. Reduction and fixed points of boolean networks and linear network coding solvability. *IEEE Transactions on Information Theory*, 62(5):2504–2519, 2016.
- [14] M. Gadouleau, A. Richard, and S. Riis. Fixed points of Boolean networks, guessing graphs, and coding theory. *SIAM Journal on Discrete Mathematics*, 29(4):2312–2335, 2015.
- [15] L. Glass and S. Kauffman. Logical analysis of continuous, non-linear biochemical control networks. *Journal of Theoretical Biology*, 39(1):103–129, 1973.
- [16] E. Goles and L. Gómez. Combinatorial game associated to the one dimensional schelling’s model of social segregation. *Natural Computing*, Mar 2017.
- [17] R. Graham and N. Sloane. Lower bounds for constant weight codes. *IEEE Transactions on Information Theory*, 26(1):37–43, 1980.
- [18] F. Harary. On the notion of balance of a signed graph. *The Michigan Mathematical Journal*, 2(2):143–146, 1953.
- [19] F. Jacob and J. Monod. On the regulation of gene activity. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 26:193–211, 1961.
- [20] S. A. Kauffman. Metabolic stability and epigenesis in randomly connected nets. *Journal of Theoretical Biology*, 22:437–467, 1969.
- [21] B. Knaster and A. Tarski. Un théoreme sur les fonctions d’ensembles. *Ann. Soc. Polon. Math*, 6(133):2013134, 1928.
- [22] H. Mandon, S. Haar, and L. Paulevé. Relationship between the Reprogramming Determinants of Boolean Networks and their Interaction Graph. In E. Cinquemani and A. Donzé, editors, *Hybrid Systems Biology: 5th International Workshop, HSB 2016, Grenoble, France, October 20-21, 2016, Proceedings*, volume 9957 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 113–127. Springer International Publishing, 2016.

- [23] M. Noual and S. Sené. Synchronism versus asynchronism in monotonic boolean automata networks. *Natural Computing*, Jan 2017.
- [24] M. Ostrowski, L. Paulevé, T. Schaub, A. Siegel, and C. Guziolowski. Boolean network identification from perturbation time series data combining dynamics abstraction and logic programming. *Biosystems*, 149:139 – 153, 2016.
- [25] L. Paulevé. Pint: a static analyzer for transient dynamics of qualitative networks with IPython interface. In *CMSB 2017 - 15th conference on Computational Methods for Systems Biology*, volume 10545 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 309–316. Springer International Publishing, 2017.
- [26] L. Paulevé. Reduction of Qualitative Models of Biological Networks for Transient Dynamics Analysis. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2017. In press.
- [27] L. Paulevé, G. Andrieux, and H. Koepl. Under-approximating cut sets for reachability in large scale automata networks. In N. Sharygina and H. Veith, editors, *Computer Aided Verification*, volume 8044 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 69–84. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2013.
- [28] L. Paulevé, M. Folschette, M. Magnin, and O. Roux. Analyses statiques de la dynamique des réseaux d’automates indéterministes. *Technique et Science Informatiques (TSI)*, 34(4):463–484, 2015.
- [29] L. Paulevé, M. Magnin, and O. Roux. Static analysis of biological regulatory networks dynamics using abstract interpretation. *Mathematical Structures in Computer Science*, 22(04):651–685, 2012.
- [30] B. Reed, N. Robertson, P. Seymour, and R. Thomas. Packing directed circuits. *Combinatorica*, 16(4):535–554, 1996.
- [31] G. Regalo and A. Leutz. Hacking cell differentiation: transcriptional rerouting in reprogramming, lineage infidelity and metaplasia. *EMBO Molecular Medicine*, 5(8):1154–1164, 2013.
- [32] E. Remy, P. Ruet, and D. Thiéffry. Graphic requirements for multistability and attractive cycles in a Boolean dynamical framework. *Advances in Applied Mathematics*, 41(3):335 – 350, 2008.
- [33] A. Richard. Negative circuits and sustained oscillations in asynchronous automata networks. *Advances in Applied Mathematics*, 44(4):378 – 392, 2010.
- [34] F. Robert. Iterations sur des ensembles finis et automates cellulaires contractants. *Linear Algebra and its Applications*, 29:393–412, 1980.

- [35] F. Robert. *Discrete iterations: a metric study*, volume 6 of *Series in Computational Mathematics*. Springer, 1986.
- [36] P. D. Seymour. Packing directed circuits fractionally. *Combinatorica*, 15(2):281–288, 1995.
- [37] E. Sperner. Ein satz über untermengen einer endlichen menge. *Mathematische Zeitschrift*, 27(1):544–548, 1928.
- [38] V. Stoltenberg-Hansen, I. Lindström, and E. R. Griffor. *Mathematical Theory of Domains*. Cambridge Tracts in Theoretical Computer Science. Cambridge University Press, 1994.
- [39] K. Takahashi, K. Tanabe, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda, and S. Yamanaka. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131:861–872, Nov. 2007.
- [40] K. Takahashi and S. Yamanaka. A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 17(3):183–193, Feb 2016.
- [41] A. Tarski. A lattice-theoretical fixpoint theorem and its applications. *Pacific journal of Mathematics*, 5(2):285–309, 1955.
- [42] R. Thomas. Boolean formalization of genetic control circuits. *Journal of Theoretical Biology*, 42(3):563 – 585, 1973.
- [43] Y. Tokuzawa, K. Yagi, Y. Yamashita, Y. Nakachi, I. Nikaido, H. Bono, Y. Ninomiya, Y. Kanesaki-Yatsuka, M. Akita, H. Motegi, and et al. Id4, a new candidate gene for senile osteoporosis, acts as a molecular switch promoting osteoblast differentiation. *PLoS Genet*, 6(7):e1001019, Jul 2010.
- [44] R. Varshamov. Some features of linear codes that correct asymmetric errors. In *Soviet Physics Doklady*, volume 9, page 538, 1965.
- [45] J. Vera and E. Goles. Automata networks for memory loss effects in the formation of linguistic conventions. *Cognitive Computation*, 8(3):462–466, Jun 2016.
- [46] J. G. T. Zañudo and R. Albert. Cell fate reprogramming by control of intracellular network dynamics. *PLOS Computational Biology*, 11(4):1–24, 04 2015.