

Rôles dynamiques des circuits de régulation : de la biologie aux théorèmes

Félix Balazard

8 juillet 2012

Merci à Christophe Soulé, à Denis Thieffry et à François Béguin pour leur aide.

1 Biologie et systèmes dynamiques

Pour comprendre un phénomène biologique interne à une cellule ou à un organisme, les biologistes observent quels sont les gènes qui sont activés et dans quel ordre ils le sont. Ils arrivent ainsi à mettre en évidence des interactions entre les différents gènes et ceci de manière essentiellement qualitative. On dit ainsi qu'un gène inhibe (respectivement active) un autre gène si l'expression du premier gène bloque (respectivement favorise) l'expression du deuxième. Ceci permet de construire un graphe d'interaction, orienté et signé, dont les différents gènes sont les sommets et qui comporte une arête positive (resp. négative) du gène i au gène j si le gène i active (resp. inhibe) le gène j . La question est alors de relier la dynamique du système avec ce graphe d'interaction. Le biologiste René Thomas s'est penché sur cette question pour notamment deux sortes de dynamiques dont nous expliciterons l'intérêt biologique : la multistationnarité et les oscillations périodiques non amorties.

1.1 Motivations biologiques

Un système multistationnaire est un système qui admet plusieurs états stationnaires, c'est-à-dire plusieurs états que le système conservera une fois atteint. L'exemple fondamental de multistationnarité est la différenciation des cellules dans un organisme multicellulaire.

Chaque cellule d'un organisme multicellulaire a le même ADN. Pourtant, l'expression du génome dans un neurone du cerveau humain est très différente de celle observée dans une cellule de muscle, de poumon ou de n'importe quel autre organe. Et toutes les cellules filles (bien que les neurones ne se divisent pas) garderont la même destinée cellulaire. On voit ainsi qu'un même système (ici l'expression du génome) a plusieurs états stables qui correspondent à tous les types cellulaires du corps humain. Toutefois, la situation dépend tout de même de l'organisme. Ainsi les botanistes savent bien que certaines plantes peuvent bouturer, des cellules qui faisaient partie de la tige deviennent des racines quand on coupe la plante et qu'on la met dans de l'eau.

La différenciation serait due en grande partie à des phénomènes épigénétiques : des molécules s'attachent au squelette de l'ADN, ne modifiant pas la séquence de nucléotides mais modifiant la transcription des gènes en empêchant ou en favorisant la transcription faite par l'ARN polymérase. On sait que certaines de ces modifications sont transmises lors de la division cellulaire, ce qui tend à valider la thèse qui

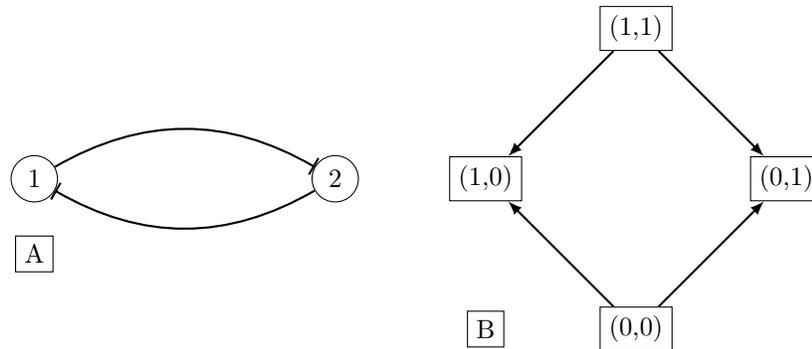


FIGURE 1 – **A.**Exemple de circuit positif. La flèche avec une extrémité plate se lit "inhibe". La flèche avec une extrémité pointue se lit "active". **B.** Dynamique booléenne asynchrone du circuit de la figure 1 A. Chaque sommet est un état du système (par exemple, $(1,0)$ correspond à une situation où seule le premier gène est exprimé). Les flèches indiquent les transitions possibles.

associe ces mécanismes à la différenciation. Ceci montre aussi que d'autres variables doivent être prises en compte.

De nombreuses recherches portent sur la possibilité d'annuler cette différenciation afin de disposer de cellules multipotentes (c'est-à-dire qui peuvent se différencier en différents types cellulaires) qui seraient très utiles à des fins thérapeutiques (prothèses en cellules du patient qui ne risque pas d'être rejeté par le système immunitaire par exemple).

Un système oscillant est un système qui passe de manière périodique par les mêmes états. L'exemple le plus important en biologie est sans conteste le cycle de division cellulaire. Une cellule issue d'une division cellulaire passera par différentes phases, dont la réplication de l'ADN, puis toutes les étapes de la mitose, avant de se diviser et que ses cellules filles recommencent un nouveau cycle.

Ce cycle est très étudié car ses dysfonctionnements entraînent la formation de cancers. Dans le cycle de la division cellulaire, il y a plusieurs points de contrôle où la division cellulaire est bloquée tant qu'une certaine condition n'est pas remplie. Par exemple, cette condition peut être le bon état de l'ADN après la réplication ou l'alignement des chromosomes le long du fuseau mitotique avant l'anaphase. Si, suite à des mutations, ces points de contrôle ne sont plus respectés, la division cellulaire va continuer mais de manière incontrôlée, menant à la formation d'une tumeur. Les mutations vont s'accumuler et le cancer va passer par plusieurs stades où il se répand dans l'organisme (on parle alors de métastase) et peut entraîner la mort du patient.

Un autre cycle important pour beaucoup de mammifères est le cycle circadien qui synchronise notre métabolisme avec l'alternance jour-nuit. Il est organisé au niveau de notre organisme et il influe sur notre forme en fonction de la luminosité. Lorsque l'on subit un décalage horaire suite à un voyage, les difficultés pour se mettre dans un rythme qui correspond au pays où l'on se trouve sont dues à l'inertie de ce cycle. On peut encore citer le cycle de menstruation chez les mammifères femelles.

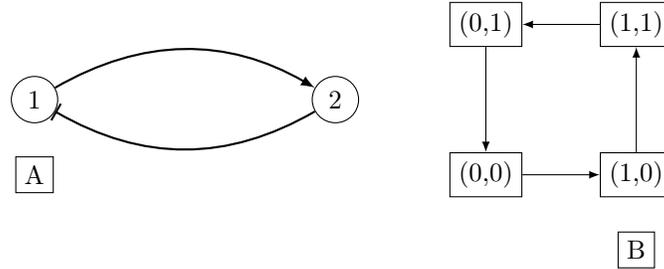


FIGURE 2 – **A.** Exemple de circuit négatif. **B.** Dynamique booléenne asynchrone du circuit de la figure 2 A.

1.2 Conjectures de Thomas

Nous introduisons maintenant une définition sur les graphes afin de pouvoir énoncer les conjectures de Thomas.

Définition 1 *Un circuit dans un graphe est une suite de sommets i_1, i_2, \dots, i_l tel que $\forall k \in \{1, \dots, l\}$ il existe une arête de i_k à i_{k+1} (en posant $i_{l+1} = i_1$).*

Le signe d'un circuit est le produit des signes des arêtes.

Un circuit est donc positif si il a un nombre pair d'arêtes négatives.

Ceci nous permet d'énoncer deux conjectures de Thomas, qui concernent le comportement d'un système dynamique :

Conjecture 1 (Thomas,1981) *La présence d'un circuit positif dans le graphe d'interaction est une condition nécessaire pour la multistationnarité du système dynamique.*

Conjecture 2 (Thomas,1981) *La présence d'un circuit négatif de longueur supérieur ou égal à 2 dans le graphe d'interaction est une condition nécessaire pour obtenir des oscillations périodiques non amorties.*

Pour illustrer ces conjectures, commençons par voir deux exemples dans le cas discret booléen. Chaque sommet peut être actif (il vaut alors 1) ou inactif (il vaut alors 0) et on peut passer d'un état à un autre si un sommet a besoin de changer de valeur en fonction du graphe d'interaction. Nous verrons plus en détail cela dans la section 3 dédiée à la modélisation discrète.

La figure 1A est un exemple de circuit positif. Si le sommet 1 est actif, le sommet 2 ne peut pas s'activer et on a un état stable avec 1 actif et 2 inactif, ainsi qu'un autre état stable en inversant les rôles de 1 et de 2, comme on le voit sur la figure 1 B.. Ceci illustre alors la conjecture 1. Il faut remarquer que pour cette exemple de circuit, la multistationnarité dépend du formalisme choisi, on a pas toujours multistationnarité dans le cas continu. Ce circuit de régulation est aussi présent dans des embryons où il brise la symétrie : d'un état symétrique où deux protéines sont produites par deux cellules différentes et qui s'inhibent l'une l'autre, on arrive à un état où une seule des deux protéines est exprimée et les deux cellules n'expriment plus de la même manière leur génome.

La figure 2A est un exemple de circuit négatif de longueur supérieure ou égale à 2. 1 active 2 puis 2 inhibe 1 puis 2 se désactive car 1 est éteint, 1 n'est plus inhibé et active 2, et ainsi de suite. Comme on le

voit dans la figure 2B, on obtient ainsi des oscillations périodiques à mettre en rapport avec la conjecture 2 (en fait précisée pour le cas d'une modélisation continue par ODE).

Il faut remarquer que les circuits négatifs sont aussi très souvent liés à des phénomènes d'homéostasie, propriété de systèmes qui répondent aux perturbations pour maintenir une variable constante, telle que le maintien de la température du corps aux alentours de 37 degrés, ou encore du maintien du taux de glycémie à des niveaux raisonnables.

Ces conjectures montrent l'intérêt de l'interdisciplinarité et de la richesse de l'interface mathématiques-biologie. En effet, on imagine trop souvent que la relation n'a qu'un sens, les mathématiques permettant de modéliser la biologie ce qui améliore notre compréhension de la biologie. Mais ici, c'est l'inverse qui s'est produit : face à des problèmes biologiques, les biologistes ont considéré un objet mathématique, le graphe d'interaction, sur lequel on a pu démontrer certaines propriétés mathématiques. Nous nous intéresserons dans la partie mathématiques de ce mémoire essentiellement à la multistationnarité.

2 Modélisation continue et propriétés graphiques

2.1 Formalisation dans le cas continu

La modélisation la plus naturelle dans le cadre continu d'un système dynamique est bien évidemment l'équation différentielle ordinaire. Notre système de N gènes va être représenté par un vecteur $X \in \Omega \subset \mathbb{R}^N$, avec Ω ouvert, où chaque composante X_i va quantifier l'activité du gène i , correspondant en général à la concentration de la protéine transcrite par ce gène. Ainsi il existe F qu'on supposera différentiable sur Ω à valeur dans \mathbb{R}^N et le système s'écrit :

$$\frac{dX}{dt} = F(X)$$

On peut définir un graphe d'interaction $G(x)$ en tout point $x \in \Omega$: ses sommets sont $\{1, \dots, N\}$ et si $\frac{\partial F_j}{\partial x_i}(x) > 0$ (resp. < 0), on met une arête positive (resp. négative) du sommet i au sommet j . On dira que x est la localisation de $G(x)$ dans l'espace de phase. On peut aussi définir un graphe d'interaction globale en superposant toutes les arêtes des $G(x)$ (on pourra alors avoir une arête positive et négative de i à j). Cette définition correspond bien à ce que font les biologistes quand ils construisent ce graphe : si $\frac{\partial F_j}{\partial x_i}(x) > 0$, l'activité de i favorise bien l'activité de j .

2.2 Démonstration de la conjecture de Thomas dans le cas continu

Montrer que le système ainsi défini est multistationnaire revient juste à montrer que F s'annule en plusieurs points de Ω . Le problème qui pouvait sembler de nature différentielle est ramené ainsi à un problème d'analyse dans \mathbb{R}^N . Des résultats partiels avaient été démontrés mais Soulé [8] a démontré la conjecture de Thomas dans un cadre plus général en 2003.

Théorème 1 (Soulé,2003) *Supposons que Ω soit un produit d'intervalles ouverts de \mathbb{R} . Si F a plusieurs zéros non dégénérés, alors il existe $a \in \mathbb{R}^N$ tel que $G(a)$ contienne un circuit positif.*

On dit que a est un zéro non dégénéré de F si $F(a) = 0$ et $J(F)(a)$ (la jacobienne au point a) est inversible.

L'apport essentiel de Soulé est de son propre aveu d'avoir pensé à utiliser un théorème de 1965 de Gale-Nikaido qui donne une condition suffisante pour avoir l'injectivité globale d'une application différentiable.

Ce théorème dit que si Ω est un produit d'intervalles ouverts de \mathbb{R} , que tous les mineurs principaux de $J(x)$ sont strictement positifs, alors F est globalement injective (un mineur principal de $A = (a_{i,j})$ avec i,j dans $\{1, \dots, N\}$ est le déterminant de la matrice $A_I = (a_{i,j})$ où i,j sont dans $I \subset \{1, \dots, N\}$). On peut trouver une démonstration de ce théorème dans le livre de Parthasaraty [7]. Nous allons procéder en deux étapes pour la démonstration. Nous allons d'abord voir le lien entre le graphe d'interaction et les mineurs principaux puis nous verrons que le théorème de Gale-Nikaido a besoin d'être raffiné pour conclure la démonstration.

Nous allons utiliser la formule développée du déterminant qui est parfois présentée comme ayant peu d'applications au-delà de montrer que le déterminant est un polynôme en les coefficients de la matrice. Nous allons voir que cette formule se lie facilement au graphe d'interaction que nous définissons pour une matrice carrée par analogie avec le cas précédent, où la matrice correspondante était la jacobienne. Pour A la matrice $N \times N$ des $a_{i,j}$ le graphe d'interaction $G(A)$ a N sommets et il y a une arête de j vers i si $a_{i,j} \neq 0$, dotée du même signe que $a_{i,j}$. Rappelons maintenant la formule du déterminant appliquée à A_I avec $I \subset \{1, \dots, N\}$:

$$\det(A_I) = \sum_{\sigma \in \Sigma_I} \epsilon(\sigma) \prod_{i \in I} a_{i, \sigma(i)}$$

où Σ_I est l'ensemble des permutations de I et ϵ est la signature. On pose pour $\sigma \in \Sigma_I$:

$$a(\sigma) = \epsilon(\sigma) \prod_{i \in I} a_{i, \sigma(i)}$$

On sait que I se décompose en k orbites disjointes de σ ($I = \amalg_{\alpha} I_{\alpha}$) et que $\sigma = \sigma_1 \circ \dots \circ \sigma_k$. où σ_{α} est une permutation cyclique de support I_{α} . A chaque permutation cyclique σ_{α} , on peut associer un cycle $C(\sigma_{\alpha})$ dans le graphe d'interaction (ce cycle a pour support I_{α} , l'orbite de σ_{α} , a comme arêtes les couples $(\sigma(i), i)$ avec pour signe, le signe de $a_{i, \sigma(i)}$). Ainsi à une permutation, on peut associer une réunion de cycles $C(\sigma)$ dans le graphe d'interaction qui fait intervenir tous les sommets. Ceci nous pousse à introduire une nouvelle notion :

Définition 2 *Un noyau est une réunion disjointe de circuits qui font intervenir tous les sommets du graphe. Le signe d'un noyau est $(-1)^{p+1}$ où p est le nombre de circuits positifs dans le noyau.*

Cette définition et le lemme suivant sont dûs à Eisenfeld et De Lisi dans [5]. On remarque que si un noyau est positif, il contient au moins un circuit positif. La définition du signe est expliquée par le lemme suivant :

Lemme 1 *Soit $I \subset \{1, \dots, N\}$ et $\sigma \in \Sigma_I$ telle que $a(\sigma) \neq 0$. On a alors :*

$$\text{sgn}(C(\sigma)) = \text{sgn}(a(\sigma))(-1)^{|I|+1}$$

Démonstration On a $\epsilon(\sigma) = \prod_{\alpha} \epsilon(\sigma_{\alpha})$ et $I = \amalg_{\alpha} I_{\alpha}$ ainsi

$$a(\sigma) = \prod_{\alpha} a(\sigma_{\alpha})$$

Pour chaque α comme σ_{α} est cyclique, on a $\epsilon(\sigma_{\alpha}) = (-1)^{|I_{\alpha}|+1}$. Le signe de $C(\sigma_{\alpha})$ est le même que celui de $\prod_{i \in I_{\alpha}} a_{i, \sigma(i)}$. Si $C(\sigma_{\alpha})$ est positif, $\text{sgn}(a(\sigma_{\alpha})) = (-1)^{|I_{\alpha}|+1}$. Si $C(\sigma_{\alpha})$ est négatif, alors $\text{sgn}(a(\sigma_{\alpha})) = (-1)^{|I_{\alpha}|}$ ainsi

$$\text{sgn}(a_{\sigma}) = (-1)^p (-1)^{|I|}$$

où p est le nombre de circuits positifs de $C(\sigma)$. Le lemme se déduit alors de la définition du signe d'un noyau.

□

Ce lemme va nous permettre de démontrer un autre lemme qui conclura la première partie de la démonstration.

Lemme 2 *Soit A matrice carrée de taille N et $I \subset \{1, \dots, N\}$. Si $\det(-A_I)$ est strictement négatif alors il existe un noyau positif dans $G(A)$ de support I , et donc en particulier un circuit positif*

On sait que $\det(-A_I) = (-1)^{|I|} \det(A_I)$ et donc par le lemme 1, il vient

$$\det(-A_I) = - \sum_{\sigma \in \Sigma_I} \text{sgn}(C(\sigma)) |a(\sigma)|$$

et si $\det(-A_I)$ est négatif alors au moins un terme de la somme est positif, ce qui conclut la démonstration du lemme.

□

Nous savons maintenant qu'il suffit de montrer qu'un des mineurs principaux de $J(-F)(a)$ est strictement négatif pour montrer que le graphe d'interaction de F en a contient un circuit positif. Si on suppose que F a plusieurs zéros non dégénérés, la contraposée du théorème nous dit seulement qu'il existe $a \in \Omega$ tel qu'un des mineurs principaux de $J(-F)(a)$ soit négatif ou nul. Ce n'est pas suffisant pour conclure.

Supposons alors que pour tout $a \in \Omega$, tous les mineurs principaux de $J(-F)(a)$ soient positifs ou nuls et montrons que $-F$ a au plus un zéro non dégénéré. Considérons $\phi_\lambda(x) = -F(x) + \lambda x$ pour $\lambda > 0$ et $x \in \Omega$, on a $J(\phi_\lambda)(x) = J(-F)(x) + \text{Diag}(\lambda, \dots, \lambda)$. On obtient une formule pour les mineurs principaux du jacobien de ϕ_λ en fonction des mineurs principaux du jacobien de $-F$ en distribuant dans la formule du déterminant :

$$\det(J(\phi_\lambda)(x)_I) = \sum_{J \subset I} \det(J(-F)(x)_J) \lambda^{|I|-|J|}$$

Comme tous les mineurs principaux de $J(-F)(a)$ sont positifs ou nuls, $\forall I \subset \{1, \dots, N\}$, $\det(J(\phi_\lambda)(x)_I) \geq \lambda^{|I|} > 0$. D'après le théorème de Gale-Nikaido, ϕ_λ est donc injective sur Ω .

La démonstration suivante est inspirée de la deuxième preuve du théorème 4 de la partie IV du livre de Parthasarathy p.35 [7] qui est attribuée à Mas-Colell. Soulé dans [8] s'était inspiré de la première preuve qui fait intervenir la théorie du degré.

Supposons par l'absurde que F a deux zéros non dégénérés, a et b . Soit U_a et U_b voisinages ouverts respectivement de a et de b tels que $U_a \cap U_b = \emptyset$ et soit $\psi(x, \epsilon) = -F(x) + \epsilon x$, on a $\frac{\partial \psi}{\partial x}(a, 0) = J(-F)(a)$ inversible et on peut donc appliquer le théorème des fonctions implicites : $\exists x_a$ qui envoie un voisinage de 0 dans U_a (avec $x_a(0) = a$) et qui vérifie pour tout ϵ assez petit

$$\psi(x_a(\epsilon), \epsilon) = -F(x_a(\epsilon)) + \epsilon x_a(\epsilon) = 0$$

et de même on a x_b qui vérifie

$$\psi(x_b(\epsilon), \epsilon) = -F(x_b(\epsilon)) + \epsilon x_b(\epsilon) = 0$$

Mais ceci contredit l'injectivité de ϕ_ϵ car $x_a(\epsilon) \neq x_b(\epsilon)$ (il faut prendre ϵ assez petit et positif).

Ainsi si pour tout a dans Ω tous les mineurs principaux de $J(-F)(a)$ sont positifs ou nuls, alors $-F$ a au plus un zéro non dégénéré. Par contraposée, si F a plusieurs zéros non dégénérés, il existe un a tel que $J(-F)(a)$ ait un mineur principal strictement négatif et donc tel que $G(a)$ contienne un circuit positif.

□

2.3 Conjecture de Kaufman

Dans le même article [8] de 2003, Soulé remarque plusieurs symétries dans le problème. Si F a plusieurs zéros non-dégénérés, alors ce sera encore vrai si on ajoute un moins devant certaines coordonnées ou si on en échange certaines. Cependant ces transformations ne laissent pas invariant le graphe d'interaction. En particulier, avoir un circuit positif comme dans le théorème 1 n'est pas invariant par ces transformations. C'est l'intérêt de la conjecture de Kaufman qui donne une condition nécessaire de multistationnarité qui est invariante par ces transformations.

Explicitons ces transformations. Soit $I \subset \{1, \dots, N\}$, appelons τ_I l'application qui à $F = (F_1, \dots, F_N)$ associe $\tau_I F$ avec $\tau_I F_i = -F_i$ si $i \in I$ et $\tau_I F_i = F_i$ sinon. Soit $\sigma \in \Sigma_N$, l'application qui à $F = (F_1, \dots, F_N)$ associe $\sigma F = (F_{\sigma^{-1}(1)}, \dots, F_{\sigma^{-1}(N)})$. Pour une matrice A , on définit $\tau_I A$ qui est obtenu à partir de A en mettant des $-$ sur les lignes d'indice $i \in I$. On définit aussi σA comme le produit de la matrice de permutation de σ et de A (la matrice de σ est $(\delta_{i, \sigma(j)})$) (on obtient A en permutant les lignes selon σ^{-1}). Pour un graphe G à N sommets, on définit $\tau_I G$ qui est obtenu à partir de G en changeant le signe de toutes les arêtes qui se terminent en un $i \in I$. On définit σG en remplaçant chaque arête $j \rightarrow i$ par une arête $j \rightarrow \sigma(i)$ du même signe.

On a clairement : $G(\tau_I A) = \tau_I G(A)$, $G(\sigma A) = \sigma G(A)$, $J(\tau_I F) = \tau_I J(F)$, $J(\sigma F) = \sigma J(F)$. On introduit maintenant une définition nécessaire à la conjecture de Kaufman.

Définition 3 *Un noyau (ou un circuit) est appelé variable si l'une de ses arêtes change de signe selon la localisation dans l'espace de phase.*

Conjecture 3 (Kaufman, 2001) *La multistationnarité nécessite la présence d'un noyau variable ou la présence de deux noyaux de signes opposés.*

Cette conjecture n'est pas vraie en toute généralité. Un contre-exemple est explicité dans Kaufman et al. [6] dont est très largement inspiré cette sous-section. Il faut ajouter une condition.

Soit \mathcal{F} l'ensemble des fonctions de Ω dans \mathbb{R} de la forme $\pm \prod_{i \in I} \frac{\partial F_i}{\partial x_{\phi(i)}}$ où I est un sous-ensemble quelconque de $\{1, \dots, N\}$ et ϕ est une application injective quelconque de I dans $\{1, \dots, N\}$. On considère la condition suivante :

(C) : Étant donné deux fonctions f et g dans \mathcal{F} avec f non identiquement nulle et g strictement positive quelque part dans Ω , alors il existe $x \in \mathbb{R}^N$ tel que $f(x) \neq 0$ et $g(x) > 0$.

Cette condition n'est pas trop restrictive et permet d'écartier des cas pathologiques. Si on suppose les fonctions de \mathcal{F} analytiques réelles, la condition est bien vérifiée.

Théorème 2 *Soit F différentiable qui a deux zéros non-dégénérés et qui vérifie la condition (C), alors (a) il existe $a \in \Omega$ tel que $G(a)$ a deux noyaux de signes opposés ou (b) G a un noyau variable.*

Démonstration Commençons par montrer comme annoncé que ce théorème est invariant par τ_I et σ . Si $I = \{i\}$, on a juste changé le signe de toutes les arêtes qui arrivent en i ce qui revient à changer le signe de tous les circuits qui font intervenir i , et donc à changer le signe de tous les noyaux. Si on avait (a) pour F , les deux noyaux vont échanger leurs signes pour $\tau_{\{i\}} F$ et on aura encore (a). Si on avait (b), on l'a encore. On passe à I quelconque en itérant. Pour montrer l'invariance par σ , nous avons besoin du lemme suivant établi par Soulé dans [8].

Lemme 3 *Soient G un graphe orienté signé à N sommets, C un noyau et $\sigma \in \Sigma_N$. L'image de C dans σG est encore un noyau, de signe $\epsilon(\sigma) \text{sgn}(C)$.*

En tant que réunion d'arêtes σC est bien défini dans σG . Pour montrer le lemme, il suffit de considérer que σ est une transposition de i et de j (car les transpositions engendrent Σ_N).

Supposons d'abord que i et j sont dans un même circuit C_1 de C . Les autres circuits sont alors fixés par σ . L'image de C_1 est alors composé de deux circuits disjoints. Quitte à renuméroter, on peut supposer que les sommets de C_1 sont $1, 2, \dots, i, \dots, j, \dots, m$. Dans σC , $i - 1$ est envoyé sur $\sigma(i) = j$ et $j - 1$ est envoyé sur $\sigma(j) = i$ et $\sigma C = D_1 \amalg D_2$ où D_1 est le circuit de sommets $1, 2, \dots, i - 1, j, \dots, m$ et D_2 est de sommets $j - 1, i, \dots, j - 2$.

On remarque qu'on a $C = \sigma D_1 \amalg \sigma D_2$, ainsi en échangeant les rôles de C et σC , on couvre le cas où i et j ne sont pas dans la même orbite.

De plus, si C_1 a un nombre pair d'arêtes négatives, les nombres d'arêtes négatives de D_1 et de D_2 auront la même parité, on passera donc d'un circuit positif à deux ou zéros circuit positif. Et si C_1 a un nombre impair d'arêtes négatives, les nombres d'arêtes négatives de D_1 et de D_2 auront des parités différentes, on passera donc d'un circuit négatif à un circuit positif et un circuit négatif. Ainsi, $\text{sgn}(\sigma C) = -\text{sgn}(C)$. Ce qui montre le lemme par multiplicativité de la signature. □

Une fois qu'on a ce lemme, il est clair que F vérifie (a) (resp. (b)) si et seulement si σF vérifie (a) (resp. (b)).

On sait que $J(F)$ est inversible en au moins deux points (les zéros). Soit alors a tel que $\det(J(F)(a)) \neq 0$, en particulier un des termes est non nul et il existe σ tel que

$$\prod_{i=1}^N \frac{\partial F_i}{\partial x_{\sigma(i)}}(a) \neq 0$$

En posant $\tilde{F} = \sigma F$, on a :

$$\prod_{i=1}^N \frac{\partial \tilde{F}_i}{\partial x_i}(a) \neq 0$$

En changeant éventuellement certains signes, on se ramène au cas où il existe a tel que $\forall i \in \{1, \dots, N\}$, $\frac{\partial \tilde{F}_i}{\partial x_i}(a) < 0$. Chaque sommet i a alors une arête négative e_i partant de i et revenant vers i et $\prod_{i=1}^N e_i$ est un noyau négatif en a .

D'après le théorème 1, il existe un c tel qu'il y ait un circuit positif C dans $G(c)$. En d'autre termes, il existe $I \subset \{1, \dots, N\}$ et σ permutation cyclique de I tel que

$$\prod_{i \in I} \frac{\partial \tilde{F}_i}{\partial x_{\sigma(i)}}(c) > 0$$

Soit $g(x) = \prod_{i \in I} \frac{\partial \tilde{F}_i}{\partial x_{\sigma(i)}}(x)$ et $f(x) = \prod_{i=1}^n \frac{\partial \tilde{F}_i}{\partial x_{\sigma(i)}}(x)$. D'après la condition (C), il existe d tel que $g(d) > 0$ et $f(d) \neq 0$. Les arêtes e_i sont donc encore définies mais elles ne sont plus négatives à priori. Si l'une de ses arêtes est positive alors le noyau $\prod_{i=1}^N e_i$ est variable et on a (b). Sinon $\prod_{i=1}^N e_i$ est un noyau négatif et $C \amalg \prod_{i \in \{1, \dots, N\} - I} e_i$ est un noyau positif, en d tous les deux, et on a (a). □

3 Modélisation discrète

L'intérêt de la modélisation discrète par rapport au continu est de correspondre aux informations essentiellement qualitatives qu'obtiennent les biologistes. Nous verrons la démonstration dans le cadre booléen de la conjecture sur la multistationarité de Thomas proposée par Remy et al.[3]. Nous considérons ensuite des modèles discrets à plusieurs niveaux à la suite de Richard et Comet [2] ou Richard dans [1]. Dans ce cadre, nous obtiendrons un résultat de majoration du nombre de points fixes (cf [1]).

3.1 Formalisation dans le cas discret booléen

Établissons quelques notations. Pour $x \in \{0, 1\}$, on définit \bar{x} par $\bar{0} = 1$ et $\bar{1} = 0$. Pour $x \in \{0, 1\}^N, I \subset \{1, \dots, N\}$, on définit \bar{x}^I par

$$(\bar{x}^I)_i = \begin{cases} \bar{x}_i & \text{si } i \in I, \\ x_i & \text{sinon.} \end{cases}$$

On note $\bar{x}^i = \bar{x}^{\{i\}}$. On définit la distance de Hamming $d(x, y)$ qui est le nombre de $i \in \{1, \dots, N\}$ tel que $x_i \neq y_i$.

On se donne $f : \{0, 1\}^N \rightarrow \{0, 1\}^N$. On dit alors que x peut mener à y si $d(x, y) = 1$, ce qui veut dire qu'il existe un unique i tel que $x_i \neq y_i$, et si pour ce i , $f_i(x) = y_i$ (on a $y = \bar{x}^i$). Plus précisément, on définit $\Gamma(f)$, le graphe orienté dont les sommets sont $\{0, 1\}^N$ et qui a une arête de x à y si $d(x, y) = 1$ et $f_i(x) = y_i$. On appelle ce graphe, le graphe de transition asynchrone d'état. Par exemple, le f qui correspond au graphe $\Gamma(f)$ de la figure 1 B. est $f((x_1, x_2)) = (\bar{x}_2, \bar{x}_1)$.

Soit maintenant la jacobienne discrète signée en x qui est une matrice de taille N définie par

$$J(x)_{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{si } f_i(\bar{x}^j) \neq f_i(x) \text{ et } x_j = f_i(x) \\ -1 & \text{si } f_i(\bar{x}^j) \neq f_i(x) \text{ et } x_j \neq f_i(x) \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Cette définition est bien l'analogue de la jacobienne du cas continu. La j -ème variable influe sur la i -ème si un changement en j change la cible de la i -ème composante. Pour comprendre la répartition des signes, on regarde ce qui se passe pour les deux valeurs de x_j . Si $x_j = 0 = f_i(x)$, alors $f_i(\bar{x}^j) = 1$ et l'activation de la j -ème composante favorise celle de la i -ème. Si $x_j = 1 = f_i(x)$, alors $f_i(\bar{x}^j) = 0$ et l'inactivation de la j -ème composante favorise celle de la i -ème. Un raisonnement analogue justifie de même le cas négatif. Dans le cas discret à plusieurs niveaux, la définition du jacobien discret est un peu moins immédiate (cf [2] et la sous-section 3.3).

On associe alors à $J(x)$, son graphe d'interaction $G(x)$ défini exactement comme précédemment.

3.2 Démonstration de la conjecture de Thomas dans le cas discret

On définit encore pour $I \subset \{1, \dots, N\}$ de cardinal k un I -circuit comme étant un circuit dont tous les sommets sont dans I . Pour $x \in \{0, 1\}^N$, on définit

$$x[I] = \{y \in \{0, 1\}^N \text{ tel que } \forall j \notin I, x_j = y_j\}$$

$x[I]$ est un sous-espace de dimension k de $\{0, 1\}^N = \mathbb{F}_2^N$. On dit que $x[I]$ est un I -sous cube ou un k -sous cube. Si κ est un I -sous cube, on dit que x est un κ -point fixe si $\forall i \in I, f_i(x) = x_i$.

Théorème 3 Soit $f : \{0, 1\}^N \rightarrow \{0, 1\}^N$. Si f a au moins deux points fixes, alors il existe $x \in \{0, 1\}^N$ tel que $G(x)$ contienne un circuit positif.

Démonstration Pour arriver à ce résultat nous passons par un lemme :

Lemme 4 Soit $f : \{0, 1\}^N \rightarrow \{0, 1\}^N$ et $I \subset \{1, \dots, N\}$. Si il existe un I -sous cube κ tel que f a au moins deux κ -points fixes, alors il existe $x \in \{0, 1\}^N$ tel que $G(x)$ contienne un I -circuit positif.

Le théorème découle du lemme appliqué à $I = \{0, 1\}^N$. On a même quelque chose d'un peu plus précis : si f a deux points fixes a et b avec $a = \bar{b}^I$, alors il existe un x tel que $G(x)$ contienne un I -circuit positif.

□

Démonstration du lemme Procédons par récurrence sur k le cardinal de I . Pour $k = 1$, $\kappa = \{x, \bar{x}^i\}$ pour un certain x et un certain i a deux éléments qui sont donc des κ -points fixes de f et on a $f_i(x) = x_i \neq \bar{x}_i = f_i(\bar{x}_i)$ et $G(x)$ a une arête positive de i vers i qui constitue un circuit positif.

Supposons le résultat vrai $\forall r \in \{1, \dots, k\}$. Supposons aussi que $\forall x \in \{0, 1\}^N$ $G(x)$ n'a pas de circuit positif et que f a deux κ -points fixes a et b . Distinguons deux cas :

Si $d(a, b) = r \leq k$, soit J de cardinal k tel que $a = \bar{b}^J$. a et b appartiennent alors à $a[J]$ qui est un r -sous cube et donc par hypothèse de récurrence il existe x tel que $G(x)$ contienne un J -circuit positif qui est donc un I -circuit positif, ce qui est absurde.

Si $d(a, b) = k + 1$, on a $b = \bar{a}^I$. Pour tout $i \in I$, $\bar{b}^i \in \kappa_i = a[I \setminus \{i\}]$ qui est un k -sous cube. Pour tout x , $G(x)$ n'a pas de $I \setminus \{i\}$ -circuit positif et par hypothèse de récurrence \bar{b}^i n'est pas un κ_i -point fixe et il existe $j \in I \setminus \{i\}$ tel que $f_j(\bar{b}^i) \neq (\bar{b}^i)_j$. De plus, $(\bar{b}^i)_j = b_j$ car $i \neq j$, et $b_j = f_j(b)$ car b est un κ -point fixe donc $f_j(\bar{b}^i) \neq f_j(b)$ et $J(b)_{j,i} = \pm 1$. Donc la sous matrice principale d'indices dans I extraite de $J(b)$ n'a pas de colonne de zéro. Ceci implique que $G(b)$ a un I -circuit $C = (i_1, \dots, i_l, i_1)$ où les $i_p \in I$ (la colonne 1 a un élément non nul en j_2 donc $G(b)$ a une arête de 1 à j_2 , et dans la colonne j_2 , il y a un élément non nul et on retombe au bout d'un moment sur une colonne déjà visitée qu'on appelle i_1 . On obtient bien un circuit.) Par définition de la Jacobienne, on a alors

$$\begin{aligned} b_{i_2} &= f_{i_2}(b) = \sigma_1(b_{i_1}) \\ &\vdots \\ b_{i_l} &= f_{i_l}(b) = \sigma_{l-1}(b_{i_{l-1}}) \\ b_{i_1} &= f_{i_1}(b) = \sigma_l(b_{i_l}) \end{aligned}$$

où σ_m est l'identité si l'arête de i_m à i_{m+1} est positive est l'application $\sigma = \bar{}$ si l'arête est négative. Par hypothèse le circuit C est négatif et il y a un nombre impair q d'arêtes négatives et $b_{i_1} = (\sigma_l \circ \dots \circ \sigma_1)(b_{i_1}) = \sigma^q(b_{i_1}) = \bar{b}_{i_1}$. Absurde.

□

Cette démonstration par récurrence est tout à fait adaptée au formalisme discret mais elle n'est pas autant satisfaisante intellectuellement que la démonstration dans le cas continu, qui révèle le lien fondamental entre les mineurs principaux de la jacobienne et le graphe d'interaction. La récurrence bien souvent permet de démontrer sans mettre forcément en exergue les concepts qui permettent de comprendre un phénomène.

3.3 Formalisation dans le cas discret multiniveaux

Soit $X = \prod_{i=1}^N X_i$ où les X_i sont des intervalles finis d'entiers de cardinal supérieur ou égal à 2. Comme dans le cas discret booléen, on considère une application f de X dans X . Nous définissons de manière analogue le graphe de transition asynchrone d'état. $\Gamma(f)$ a pour sommets X et a une arête de x à y si il existe un $i \in \{1, \dots, N\}$ tel que

$$y = x + e^i \text{ et } x_i < f_i(x) \text{ ou } y = x - e^i \text{ et } x_i > f_i(x)$$

où $e_j^i = \delta_{i,j}$.

On généralise la notion de point fixe par la notion d'attracteur :

Définition 4 *Un ensemble absorbant A est un ensemble non vide de X tel que $\forall x \in A$ si (x, y) est une arête de $\Gamma(f)$ alors $y \in A$. Un attracteur est un ensemble absorbant minimal pour l'inclusion.*

C'est bien une généralisation de la notion de point fixe car si x est un point fixe, $\{x\}$ est un attracteur. Il existe toujours au moins un attracteur car X est un ensemble absorbant. On note aussi que, de chaque point, il existe un chemin qui mène à un attracteur, qu'un attracteur est connexe et que les attracteurs sont disjoints.

On veut maintenant définir la notion de dérivée discrète dans le cas multiniveaux. Soit X' l'ensemble des (x, v) tels que $x \in X$, $v \in \{-1, 1\}^N$ et $x + v \in X$. Une approche naïve est de définir pour $(x, v) \in X'$ la dérivée partielle de f_i par rapport à la j -ème variable dans la direction v

$$f'_{ij}(x, v) = v_j(f_i(x + v_j e^j) - f_i(x))$$

Cependant cette définition n'est pas satisfaisante car f_i peut varier sans influencer sur la dynamique de la i -ème variable. Prenons le cas le plus simple pour illustrer cela avec $X = \{0, 1\} \times \{0, 1, 2\}$ et supposons que $f(0, 0) = (0, 1)$ et $f(1, 0) = (0, 2)$ alors $f'_{21}((0, 0), (1, 1)) = 1$ mais la i -ème composante ne va pas changer de dynamique pour autant, car elle peut avoir tendance à augmenter. On veut prendre en compte uniquement les cas où il y a changement de direction. On définit alors la dérivée partielle avec seuil de f_i par rapport à la j -ème variable dans la direction v par

$$f'_{ij}(x, v) = \begin{cases} v_j(f_i(x + v_j e^j) - f_i(x)) & \text{si } f_i(x + v_j e^j) \text{ et } f_i(x) \text{ sont des deux côtés de } x_i + \frac{v_i}{2} \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

On définit alors pour $(x, v) \in X'$, la jacobienne et le graphe d'interaction noté $G_f(x, v)$. On définit aussi le graphe d'interaction globale G_f .

3.4 Un majoration du nombre d'attracteurs

On a besoin de ces deux définitions pour pouvoir énoncer le résultat de cette sous-section dû à Richard dans [1].

Définition 5 *Un ensemble de rétroaction positive est un ensemble $I \subset \{1, \dots, N\}$ tel que chaque circuit positif ait un sommet dans I .*

Définition 6 *Soit \mathcal{G} une application de X' dans l'ensemble des graphes d'interactions. Pour chaque $i \in \{1, \dots, N\}$, on note $T_i(\mathcal{G})$ l'ensemble des réels t tels que i appartienne à un circuit positif de $\mathcal{G}(x, v)$ pour un certain $(x, v) \in X'$ avec $t = x + \frac{v_i}{2}$.*

Théorème 4 Si I est un ensemble de rétroaction positive de $G_f(x, v)$ pour tout $(x, v) \in X'$, alors le nombre d'attracteurs dans $\Gamma(f)$ est au plus

$$\prod_{i \in I} (|T_i(G_f)| + 1)$$

Démonstration. On raisonne par récurrence sur le cardinal de I un ensemble de rétroaction positive.

Si $I = \emptyset$, il n'y a pas de circuit positif dans $G(x, v)$ pour tout $(x, v) \in X'$ et, d'après la conjecture de Thomas démontrée dans le cas discret multiniveaux dans [2], il y a au plus un attracteur et le résultat est vrai.

Supposons que $I \neq \emptyset$ et que pour tout \tilde{f} de X dans X si \tilde{I} , sous-ensemble strict de I , est un ensemble de rétroaction positive de $G_{\tilde{f}}(x, v)$ pour tout $(x, v) \in X'$, alors le nombre d'attracteurs dans $\Gamma(\tilde{f})$ est au plus $\prod_{i \in \tilde{I}} (|T_i(G_{\tilde{f}})| + 1)$.

Supposons que $1 \in I$. Soit P la partition de X_1 dont les éléments sont les intervalles d'entiers entre les seuils (ou entre un seuil et une extrémité de X_1). On a $|P| = |T_1(G_f)| + 1$.

Soit $Y \in P$. On définit \tilde{f} par $\tilde{f}_i = f_i$ pour $i \neq 1$ et par

$$\forall x \in X, \tilde{f}_1(x) = \begin{cases} \min(Y) & \text{si } f_1(x) < \min(Y) \\ f_1(x) & \text{si } f_1(x) \in Y \\ \max(Y) & \text{si } f_1(x) > \max(Y) \end{cases}$$

Alors pour tout $x, y \in X$,

$$\tilde{f}_i(x) < \tilde{f}_i(y) \Rightarrow f_i(x) \leq \tilde{f}_i(x) < \tilde{f}_i(y) \leq f_i(y)$$

Il suffit de le vérifier pour le cas $i = 1$. Or on a :

$$\begin{aligned} \tilde{f}_1(x) < \tilde{f}_1(y) &\Rightarrow \tilde{f}_1(x) < \max(Y) \Rightarrow f_1(x) \leq \tilde{f}_1(x) \\ \tilde{f}_1(x) < \tilde{f}_1(y) &\Rightarrow \min(Y) < \tilde{f}_1(y) \Leftrightarrow \tilde{f}_1(y) \leq f_1(y) \end{aligned}$$

Cette implication nous permet de montrer que pour tout $(x, v) \in X'$ $G_{\tilde{f}}(x, v)$ est un sous-graphe de $G_f(x, v)$. En effet, si on a une arête de j vers i dans $G_{\tilde{f}}(x, v)$, $\tilde{f}_i(x)$ et $\tilde{f}_i(x + v_j e^j)$ sont des deux côtés de $x_i + \frac{v_i}{2}$ et donc $f_i(x)$ et $f_i(x + v_j e^j)$ sont des deux côtés de $x_i + \frac{v_i}{2}$ et on a une arête de même signe dans $G_f(x, v)$. On en déduit que $T_i(G_{\tilde{f}}) \subset T_i(G_f)$ pour tout i .

$G_{\tilde{f}}(x, v)$ n'a pas de circuit positif passant par 1 (c'est pour cela qu'on a construit \tilde{f}). Soit sinon $(x, v) \in X'$ tel que $G_{\tilde{f}}(x, v)$ ait un circuit positif passant par 1. Soit j le sommet précédant 1 dans le circuit et $t = x_1 + \frac{v_1}{2}$. On a $t \in T_1(G_{\tilde{f}}) \subset T_1(G_f)$. Puis par construction de \tilde{f} , $\tilde{f}_1(x)$ et $\tilde{f}_1(x + v_j e^j)$ sont d'un même côté de t et il n'y a pas d'arêtes de j vers 1.

Soit $\tilde{\mathbb{A}}$ l'ensemble des attracteurs de $\Gamma(\tilde{f})$ et soit $\tilde{I} = I \setminus \{1\}$. On sait que I est un ensemble de rétroaction positive de $G_{\tilde{f}}(x, v)$ pour tout $(x, v) \in X'$ et on vient de montrer que 1 est superflu dans cet ensemble. Ainsi \tilde{I} est un ensemble de rétroaction positive de $G_{\tilde{f}}(x, v)$ pour tout $(x, v) \in X'$, et par hypothèse de récurrence, on a :

$$|\tilde{\mathbb{A}}| \leq \prod_{i \in \tilde{I}} (|T_i(G_{\tilde{f}})| + 1)$$

Soit maintenant \mathbb{A} l'ensemble des attracteurs de $\Gamma(f)$, et soit \mathbb{A}_Y l'ensemble des $A \in \mathbb{A}$ tel qu'il existe $x \in A$ avec $x_1 \in Y$.

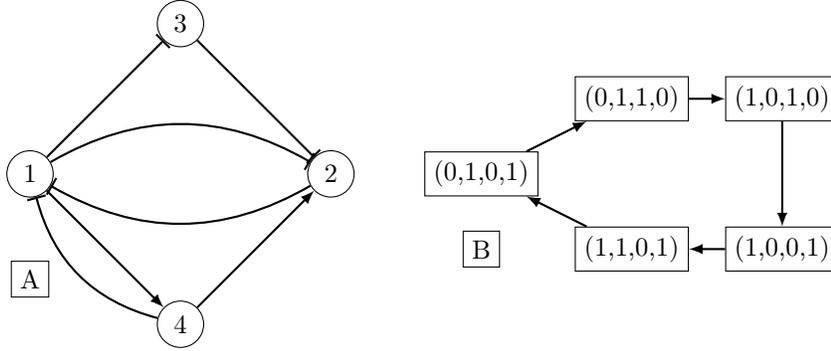


FIGURE 3 – A. Ce graphe établi dans [4] capture l’essentiel de la dynamique de la division cellulaire de la levure. B. Dynamique de l’unique attracteur de ce graphe.

Montrons que $\forall A \in \mathbb{A}_Y$, il existe $\tilde{A} \in \tilde{\mathbb{A}}$ tel que $\tilde{A} \subset A$. Prenons $A \in \mathbb{A}_Y$ et soit \tilde{A} l’ensemble des $x \in A$ tel que $x_1 \in Y$. \tilde{A} est un ensemble absorbant de $\Gamma(\tilde{f})$. En effet, soit (x, y) une arête de $\Gamma(\tilde{f})$. Sans perte de généralité, on a $y = x + e^i$ et $x_i < \tilde{f}_i(x)$ pour un certain i . Si $i \neq 1$ alors $y_1 = x_1 \in Y$ et $\tilde{f}_i(x) = f_i(x)$ donc (x, y) est une arête de $\Gamma(f)$. Donc $y \in A$ et $y \in \tilde{A}$. Si $i = 1$, $x_1 < y_1 \leq \tilde{f}_1(x)$ et $y_1 \in Y$. De plus, $\min(Y) \leq x_1 < \tilde{f}_1(x)$ donc $x_1 < \tilde{f}_1(x) \leq f_1(x)$ donc (x, y) est une arête de Γf , $y \in A$ et $y \in \tilde{A}$. Ainsi il existe un attracteur \tilde{A} de $\Gamma(\tilde{f})$ tel que $\tilde{A} \subset A \subset A$.

On peut donc définir une application $H : \mathbb{A}_Y \rightarrow \tilde{\mathbb{A}}$ qui à A associe $\tilde{A} = H(A) \subset A$. Comme les attracteurs de $\Gamma(f)$ sont disjoints, les éléments de \mathbb{A}_Y sont disjoints et donc leur image aussi ($H(A) \subset A$). H est donc une injection et $|\mathbb{A}_Y| \leq |\tilde{\mathbb{A}}|$ et donc $|\mathbb{A}_Y| \leq \prod_{i \in I} (|T_i(G_f)| + 1)$. En sommant alors sur tous les $Y \in P$, comme les \mathbb{A}_Y forment une partition de \mathbb{A} , on obtient

$$|\mathbb{A}| \leq \prod_{i \in I} (|T_i(G_f)| + 1)$$

Ce qui conclut la récurrence. □

On peut déduire du résultat un corollaire immédiat : si I est un ensemble de rétroaction positive, alors $|\mathbb{A}| \leq \prod_{i \in I} |X_i|$.

Ce genre de résultats est assez spécifique au cas discret, il n’y a pas d’analogie dans le cas continu.

4 Discussion

Le cas discret est relativement différent du cas continu. Les outils utilisés dans les démonstrations sont moins puissants que dans le cas continu mais la finitude permet d’avoir des raisonnements par récurrence. On obtient de plus des résultats assez particuliers dans le cas discret comme on l’a vu en 3.4.

Nous avons aussi vu comment la démarche des biologistes a nourri des réflexions mathématiques. Les résultats démontrés ici ne sont cependant pas forcément d’un grand intérêt pratique. On peut bien sûr écarter la possibilité d’avoir multistationarité si le graphe d’interaction ne vérifie pas l’une des conditions

nécessaires. Mais dans un système biologique complexe susceptible d'être étudié par des biologistes, N peut être grand et ces conditions ont de grandes chances d'être vérifiées.

Pour voir un peu mieux quels sont les problèmes qui se posent dans la pratique nous allons nous intéresser à l'article [4] de D.J. Irons qui présente un modèle booléen du cycle cellulaire de la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Le formalisme y est un peu différent car on considère une mise à jour synchrone des états et plus asynchrone comme précédemment. Le cycle cellulaire de la levure est différent de celui des mammifères, par exemple, car la division cellulaire se fait par bourgeonnement. Un bourgeon se forme progressivement au lieu d'avoir une division en deux de la cellule lors de la télophase. C'est un organisme modèle intéressant pour la modélisation car il est très bien documenté.

Irons prend en compte 18 espèces chimiques ou événements qui totalise 31 interactions. Ces interactions jouent le rôle que f a dans la section 2. Un algorithme permet de trouver l'unique attracteur du système. Irons étudie alors les conséquences de mutations invalidantes afin de faire apparaître les différents points de contrôle (si le cycle est bloqué dans un certain état dû à l'invalidation de la protéine mutée) et aussi les protéines sans lesquelles le cycle a lieu mais par un autre chemin. Ces différents chemins permettent de réduire le modèle en sous-systèmes, des ensembles de sommets qui se comportent essentiellement de la même manière. On arrive ainsi à simplifier de manière extrême le cycle de la division cellulaire, jusqu'à arriver à la figure 3A, dont la dynamique est explicitée en 3B. De 18 sommets, on arrive à 4; des 31 interactions, on passe à 7.

Dans ce graphe, on peut compter 1 circuit positif et 3 circuits négatifs. On voit ainsi qu'avoir un circuit positif n'est qu'une condition nécessaire et pas suffisante pour avoir multistationarité. Le circuit positif entre 1 et 2 permet en quelque sorte de faire passer l'activité du sommet 3 au sommet 4. L'activation de 1 correspond au bourgeonnement et à la mitose, l'inactivation de 2 correspond à la réplication de l'ADN. L'inhibition de 2 par 3 et 1 correspond à une phosphorylation (ajout d'un groupement phosphate), l'activation de 4 par 1 correspond aussi à une phosphorylation qui a lieu après la mitose.

L'intérêt de tels modélisations est de mettre en évidence certains phénomènes. Ainsi, cet article démontre que la mitose est très précisément régulée, plus que la réplication de l'ADN. Ceci se voit au nombre de points de contrôles qu'on y trouve.

Références

- [1] A.Richard. Positive circuits and maximal number of fixed points in discrete dynamical systems. *Discrete applied mathematics*, 157 :3281–3288, 2009.
- [2] J.-P. Comet A.Richard. Necessary conditions for multistationarity in discrete dynamical systems. *Discrete applied mathematics*, 155 :2403–2413, 2007.
- [3] E. Remy D. Thieffry, P. Ruet. Graphic requirements for multistability and attractive cycles in a boolean dynamical framework. *Advances in applied Mathematics*, 41 :335–350, 2008.
- [4] D.J. Irons. Logical analysis of the budding yeast cell cycle. *Journal of Theoretical Biology*, 257 :543–549, 2009.
- [5] C. De Lisi J. Eisenfield. On conditions for qualitative instability of regulatory circuits with application to immunological control loops. *Mathematics and Computers in Biomedical Applications*, pages 39–53, 1985.
- [6] R. Thomas M.Kaufman, C. Soule. A new necessary condition on interaction graphs for multistationarity. *Journal of Theoretical Biology*, 248 :675–685, 2007.

- [7] T. Parthasarathy. *On global univalence theorems*, volume 977 of *Lecture Notes in Mathematics*. Springer-Verlag, Berlin, 1983.
- [8] C. Soule. Graphic requirements for multistationarity. *ComplexUs*, 1 :123–133, 2003.