

Conditions nécessaires pour la multistabilité dans l'approche intercellulaire

A. Crumière¹ & M. Sablik²

¹Institut de Mathématiques de Luminy, Campus de Luminy, Case 907, 13288 Marseille Cedex 9, France

²Unité de Mathématiques Pures et Appliquées, ENS Lyon, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France

Abstract

Dans les années 80, le biologiste R. Thomas a conjecturé une règle liant multistationnarité dans un système de gènes interagissant dans une seule cellule et l'existence d'un circuit positif dans le graphe d'interaction génétique. Ce résultat a été prouvé pour différents modèles, différentiels ou booléens. Ainsi on peut s'interroger sur la validité de cette règle pour un système contenant plusieurs cellules et de ce fait, avec des interactions génétiques intercellulaires. Dans ce papier, on se propose de formaliser la répartition des cellules par un réseau, *i.e.*, chaque point du réseau représente une cellule auquel est associée le niveau d'expression des n gènes contenus dans cette cellule. A l'aide de cette configuration, nous montrons que l'existence d'un circuit positif est une condition nécessaire pour une forme spécifique de multistationnarité. Nous illustrons ce théorème à travers deux exemples issus du développement de la Drosophile.

1 Introduction

Les interactions entre gènes sont contrôlées par un ensemble complexe de régulations, que les biologistes représentent souvent par des graphes. Dans ces graphes de régulation génétique, les sommets représentent les gènes, alors que les arêtes sont dirigées et représentent les effets de régulation d'un gène à un autre. Les arêtes sont munies d'un signe positive dans le cas d'une activation et négative pour une inhibition. Ce papier traite des relations entre la structure du graphe et leurs propriétés dynamiques.

Dans les années 80, le biologiste R. Thomas a énoncé la règle générale suivante: **une condition nécessaire pour la multistabilité** (*i.e.*, l'existence de plusieurs points fixes) **est la présence d'un circuit positif dans un graphe de régulation**, le signe d'un circuit étant le produit des signes de ces arêtes [12]. Ces dernières années, cette règle a été prouvée dans des formalismes différentiels [6, 10, 5, 11] et plus récemment dans des cadres discrets [7, 9, 8] mais toujours dans le cas où tous les gènes font partis d'une même cellule. Ainsi ce papier tend à étendre cette règle au cas intercellulaire, en établissant des connections entre différenciation spatiale et l'existence de circuits positifs.

Dans [3], les cellules sont fixées et localisées sur une grille infinie de dimension 1: plus simplement, chaque cellule est représentée par un entier relatif. C'est une simplification qui a l'avantage d'impliquer un formalisme basique. La communication intercellulaire est supposée être locale: un gène peut seulement interagir avec des gènes de sa propre cellule x et des cellules voisines, gauche ou droite, $x - 1$, $x + 1$. Cette supposition, qui est raisonnable biologiquement, est standard et à la base des automates cellulaires [13].

Un cas plus réaliste biologiquement a été étudié dans [2]: les cellules sont localisées sur une grille hexagonale de dimension 2. Ce choix implique qu'une cellule a 6 cellules voisines. Chaque cellule contient la même collection de gènes. Un *état* est la donnée du niveau d'expression de chaque gène dans chaque cellule à un instant fixé. La communication est toujours locale: un gène peut interagir avec des gènes de la même cellule ou des cellules voisines. Un *état stable* est un état pour lequel le niveau d'expression de chaque gène dans chaque cellule reste inchangé par la

dynamique. Un état est *périodique* s'il peut être construit à partir d'un pavé constitué d'un nombre fini d'hexagones que l'on translate afin de paver le plan. Dans ce formalisme, on obtient le théorème suivant:

Si la dynamique a deux états stables périodiques vérifiant une certaine condition, nommée *condition spatiale*, alors il existe un état s tel que le graphe de régulation associé à l'état s contient un circuit positif.

Ici, nous généralisons le modèle décrit dans les papiers cités précédemment [3, 2]. Nous étudions un réseau génétique intercellulaire: la localisation des cellules est donnée par un réseau, *i.e.*, un sous-groupe discret de \mathbb{R}^d , le niveau d'expression des gènes est multivalué, la communication intercellulaire s'étend à un voisinage quelconque. Dans ce cadre général, nous obtenons ainsi la règle de Thomas avec une condition spatiale sur les états stables. Ce modèle est alors appliqué à deux modèles: la formation de l'organe sensoriel de la Drosophile d'après un article de Alain Ghysen et René Thomas [4], puis à la segmentation de l'embryon de la Drosophile en nous appuyant sur un article de Réka Albert et Hans G.Othmer [1].

2 Formalisme

2.1 Dynamique du réseau de régulation

On s'intéresse à l'étude de l'évolution d'une cellule qui comporte n gènes choisis dans un ensemble fini I . Pour le gène $i \in I$, on note $\mathcal{A}_i = [0, k_i]$ les niveaux d'expression du gène i . Un état du système est un élément $a = (a_i)_{i \in I} \in \mathcal{A} = \prod_{i \in I} \mathcal{A}_i$.

Généralement, un système biologique est constitué de différentes cellules. On peut supposer que les cellules sont réparties régulièrement et de manière discrète dans l'espace \mathbb{R}^d . On peut donc supposer qu'elles sont disposées suivant un réseau \mathbb{M} , *i.e.* un sous-groupe discret de \mathbb{R}^d muni de l'opération $+$. Chaque cellule est dans un état d'expression de l'alphabet \mathcal{A} . Un état du système est une suite d'éléments de \mathcal{A} indexée par \mathbb{M} , *i.e.* un élément de $\mathcal{A}^{\mathbb{M}}$. Pour tout $x \in \mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ et $\mathbb{U} \subset \mathbb{M}$, on note $x_{\mathbb{U}}$ la restriction de x à \mathbb{U} . De plus, pour un gène $i \in I$, on note $x_{(i,m)}$ le niveau d'expression du gène i dans la cellule m .

Le niveau d'expression d'un gène dans une cellule varie au cours du temps en fonction des niveaux d'expression des gènes dans cette cellule et dans les cellules voisines. Chaque cellule communique avec ses voisines de manière uniforme dans l'espace. Pour modéliser ce phénomène, on considère l'ensemble fini $\mathbb{V} \subset \mathbb{M}$ appelé *voisinage* et une *fonction locale* $\bar{F} : \mathcal{A}^{\mathbb{V}} \rightarrow \mathcal{A}$. La *dynamique globale* du système peut alors être donnée par l'*automate cellulaire* $F : \mathcal{A}^{\mathbb{M}} \rightarrow \mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ défini par:

$$F(x)_m = \bar{F}((x_{m+v})_{v \in \mathbb{V}}) \quad \text{pour tous } x \in \mathcal{A}^{\mathbb{M}} \text{ et } m \in \mathbb{M}.$$

L'hypothèse synchrone n'est pas biologiquement recevable. En effet, l'augmentation ou la diminution du niveau d'expression d'un gène demande un certain délai et l'hypothèse synchrone impose que tous ces délais soit identiques, ce qui est peu probable. C'est pourquoi René Thomas [12] décrit dans le cadre intracellulaire une dynamique asynchrone à partir de la fonction globale. Dans notre cas, on peut décrire la dynamique asynchrone à partir de F en définissant le *graphe de transition asynchrone* noté $GTA(F)$. L'ensemble des sommets de $GTA(F)$ est $\mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ et l'ensemble des arêtes, noté $TA(F)$, est défini par:

$$(x, y) \in TA(F) \Leftrightarrow \exists (j, m') \in I \times \mathbb{M} \text{ tel que } \begin{cases} y_{(i,m)} = x_{(i,m)} & \forall (i, m) \neq (j, m') \text{ et} \\ y_{(j,m')} = x_{(j,m')} + \text{signe}(F(x)_{(j,m')} - x_{(j,m')}) \neq x_{(j,m')} \end{cases}$$

Remarque. La principale propriété dynamique auquel nous nous intéressons ici, est la présence de points fixes, qui est indépendante du choix de la dynamique: synchrone, asynchrone ou avec délai...

Remarque. Dans [7, 9, 8], on s'intéresse au cas intracellulaire qui correspond au cas où $\mathbb{M} = \{0\}$.

2.2 Graphe d'interaction

Généralement, on observe les variations du niveau d'expression d'un gène lorsque les autres gènes interagissent avec celui-ci. Ces variations sont mise en évidence par le calcul de la Jacobienne discrète et visualisées sous la forme d'un graphe d'interaction. Il existe un formalisme dans le cas intracellulaire qui se généralise facilement au cas intercellulaire en rajoutant comme paramètre la position de la cellule sur le réseau \mathbb{M} . Dans cet article on adoptera une version simplifiée du formalisme détaillé dans [9] mais généralisé au cas intercellulaire.

Pour tous $x, y \in \mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ et $(i, m) \in I \times \mathbb{M}$, on définit $x^{(i,m) \triangleleft y}$ par:

$$x_{(j,n)}^{(i,m) \triangleleft y} = \begin{cases} x_{(j,n)} & \text{pour tout } (j, n) \neq (i, m) \\ x_{(i,m)} + \text{signe}(y_{(i,m)} - x_{(i,m)}) & \text{si } (j, n) = (i, m) \end{cases}$$

Pour tous $x, y \in \mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ et $(i, m), (j, n) \in I \times \mathbb{M}$, on définit la *Jacobienne discrète* de F en $x \in \mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ suivant la direction $y \in \mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ par:

- $\partial_{(i,m),(j,n)} F(x, y) = \text{signe}(y_{(j,n)} - x_{(j,n)}) \text{signe}(F(x^{(j,n) \triangleleft y})_{(i,m)} - F(x)_{(i,m)})$
si $\text{signe}(F(x)_{(i,m)} - x_{(i,m)})$ et $\text{signe}(F(x^{(j,n) \triangleleft y})_{(i,m)} - x_{(i,m)})$ sont différents,
- $\partial_{(i,m),(j,n)} F(x, y) = 0$ sinon.

Pour visualiser les différentes actions d'un gène sur un autre, on définit le *graphe de régulation* de $\partial F(x, y)$, noté $G(\partial F(x, y))$. Ce graphe a pour sommets, les gènes en chaque point du réseau (i.e. $I \times \mathbb{M}$) et possède une arête allant du gène j dans la cellule n (i.e. le sommet (j, n)), au gène i dans la cellule m (i.e. le sommet (i, m)) si $\partial_{(i,m),(j,n)} F(x, y) \neq 0$. Le signe de l'arête allant de (j, n) à (i, m) est alors celui de $\partial_{(i,m),(j,n)} F(x, y)$.

Définition. On dit que $G(\partial F(x, y))$ a un *circuit positif élémentaire* s'il existe $L \in \mathbb{N}$ et $(i_l, m_l) \in I \times \mathbb{M}$, pour tout $l \in [0, L]$, tous distincts, tels que $\prod_{l=0}^L \partial_{(i_l, m_l), (i_{l+1}, m_{l+1})} F(x, y) > 0$ avec la convention $(i_{L+1}, m_{L+1}) = (i_0, m_0)$.

2.3 Notion de stabilité

Dans cet article, on s'intéresse à une notion spécifique de stabilité par rapport à des pavés de $\mathcal{A}^{\mathbb{M}}$. Un *pavé* est un produit cartésien $\mathcal{B} = \prod_{(i,m) \in I \times \mathbb{M}} \mathcal{B}_{(i,m)}$ où chaque $\mathcal{B}_{(i,m)}$ est un intervalle de \mathcal{A}_i . Pour $x, y \in \mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ et $\mathbb{U} \subset \mathbb{M}$, le plus petit pavé contenant $x_{\mathbb{U}}$ et $y_{\mathbb{U}}$ est noté

$$\pi(x_{\mathbb{U}}, y_{\mathbb{U}}) = \prod_{(i,m) \in I \times \mathbb{U}} [\min(x_{(i,m)}, y_{(i,m)}), \max(x_{(i,m)}, y_{(i,m)})].$$

Définition. Étant donné $F : \mathcal{A}^{\mathbb{M}} \rightarrow \mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ et \mathcal{B} un pavé de $\mathcal{A}^{\mathbb{M}}$, un état $x \in \mathcal{B}$ est \mathcal{B} -stable si pour tout $y \in \mathcal{A}$ vérifiant $(x, y) \in TA(F)$, alors $y \notin \mathcal{B}$.

On remarque qu'un point $\mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ -stable est un point fixe de F , car un point fixe n'a pas de successeur dans le graphe de transition asynchrone. Ainsi, en considérant cela dans les théorèmes suivants, on retrouve le cadre de la conjecture de R. Thomas [12].

3 Conditions nécessaire de multistabilité

3.1 Le cas intracellulaire

Dans le cadre intracellulaire, la conjecture de R. Thomas a été démontrée dans différents articles. Avec notre formalisme, on peut réécrire le théorème principal obtenu par A. Richard dans [9]:

Théorème 3.1 ([9]). *Soient $F : \mathcal{A}^{\{0\}} \rightarrow \mathcal{A}^{\{0\}}$ et un pavé \mathcal{B} de \mathcal{A} . Si deux états distincts $x, y \in \mathcal{B}$ sont \mathcal{B} -stables, alors il existe $z \in \pi(x, y)$ tel que $G(\partial F(z, y))$ contient un circuit positif élémentaire.*

3.2 Le cas intercellulaire

On rappelle que \mathbb{V} est le voisinage de la fonction F . Soient $\mathbb{U}', \mathbb{U}''$ deux sous-ensembles de \mathbb{M} . On définit le sous-ensemble $\mathbb{U}' + \mathbb{U}'' = \{u' + u'' : u' \in \mathbb{U}' \text{ et } u'' \in \mathbb{U}''\}$. Pour $\mathbb{U} \subset \mathbb{M}$ fini, on note $\partial\mathbb{U} = (\mathbb{U} + \mathbb{V}) \setminus \mathbb{U}$ le bord de \mathbb{U} et $\overline{\mathbb{U}} = \mathbb{U} + \mathbb{V}$ la fermeture de \mathbb{U} par \mathbb{V} .

Théorème 3.2. *Soient $F : \mathcal{A}^{\mathbb{M}} \rightarrow \mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ une fonction globale, $\mathcal{B} = \prod_{(i,m) \in I \times \mathbb{M}} \mathcal{B}_{(i,m)}$ un pavé de $\mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ et $\mathbb{U} \subset \mathbb{M}$ fini. Si $x, y \in \mathcal{B}$ sont deux points \mathcal{B} -stables qui vérifient $x_{\partial\mathbb{U}} = y_{\partial\mathbb{U}}$ et $x_{\mathbb{U}} \neq y_{\mathbb{U}}$, alors il existe $z \in \pi(x, y)$ tel que $G(\partial F(z, y))$ a un circuit positif élémentaire.*

Preuve. On définit $\widehat{F} : \mathcal{A}^{\overline{\mathbb{U}}} \rightarrow \mathcal{A}^{\overline{\mathbb{U}}}$ telle que

$$\widehat{F}((a_u)_{u \in \overline{\mathbb{U}}})_{u'} = \begin{cases} \overline{F}((a_{u'+v})_{v \in \mathbb{V}}) & \text{pour tout } u' \in \mathbb{U}, \\ F(y)_{u'} & \text{pour tout } u' \in \partial\mathbb{U}. \end{cases}$$

L'intuition est que la dynamique \widehat{F} préserve la dynamique locale de la communication intercellulaire tout en laissant stable la frontière. On vérifie facilement que $x_{\overline{\mathbb{U}}}$ et $y_{\overline{\mathbb{U}}}$ sont $\mathcal{B}_{\overline{\mathbb{U}}}$ -stables où $\mathcal{B}_{\overline{\mathbb{U}}} = \prod_{(i,m) \in I \times \overline{\mathbb{U}}} \mathcal{B}_{(i,m)}$.

En appliquant le théorème 3.1 à la dynamique intracellulaire $\widehat{F} : (\mathcal{A}^{\overline{\mathbb{U}}})^{\{0\}} \rightarrow (\mathcal{A}^{\overline{\mathbb{U}}})^{\{0\}}$, il existe $z_{\overline{\mathbb{U}}} \in \pi(x_{\overline{\mathbb{U}}}, y_{\overline{\mathbb{U}}})$ tel que $G(\partial \widehat{F}(z_{\overline{\mathbb{U}}}, y_{\overline{\mathbb{U}}}))$ ait un circuit positif. C'est à dire, il existe $L \in \mathbb{N}$ et $(i_l, m_l) \in I \times \overline{\mathbb{U}}$, pour tout $l \in [0, L]$, tous distincts, tels que

$$\prod_{l=0}^L \partial_{(i_l, m_l), (i_{l+1}, m_{l+1})} \widehat{F}(z_{\overline{\mathbb{U}}}, y_{\overline{\mathbb{U}}}) > 0 \quad \text{avec } (i_{L+1}, m_{L+1}) = (i_0, m_0).$$

Comme $x_{\partial\mathbb{U}} = y_{\partial\mathbb{U}}$ et $z_{\overline{\mathbb{U}}} \in \pi(x_{\overline{\mathbb{U}}}, y_{\overline{\mathbb{U}}})$, on a $z_{\partial\mathbb{U}} = y_{\partial\mathbb{U}}$. Ainsi $\partial_{(i,m), (j,n)} \widehat{F}(z, y) = 0$ pour tout $n \in \partial\mathbb{U}$. On en déduit que $m_l \notin \partial\mathbb{U}$ pour tout $l \in [0, L]$. On pose $z_{\mathbb{M} \setminus \mathbb{U}} = y_{\mathbb{M} \setminus \mathbb{U}}$. Comme F et \widehat{F} sont définies localement par \overline{F} , pour tous $m, n \in \mathbb{U}$ et $i, j \in I$, on en déduit que $\partial_{(i,m), (j,n)} \widehat{F}(y_{\overline{\mathbb{U}}}, z_{\overline{\mathbb{U}}}) = \partial_{(i,m), (j,n)} F(y, z)$. Le théorème en découle.

3.3 Cas des configurations périodiques

Dans [3, 2], on étudie des configurations périodiques dans l'espace.

Avec notre formalisme, une configuration x est \mathbb{M}' -périodique suivant un sous-réseau \mathbb{M}' de \mathbb{M} si $x_{m+m'} = x_m$ pour tous $m \in \mathbb{M}$ et $m' \in \mathbb{M}'$. Si le sous-groupe quotient \mathbb{M}/\mathbb{M}' est fini (i.e. \mathbb{M} et \mathbb{M}' sont de même dimension), il existe des sous-ensembles finis \mathbb{U} tels que $\mathbb{U} + \mathbb{M}' = \mathbb{M}$, ces ensembles sont appelés *domaines fondamentaux*. Bien sûr, on a $\text{Card}(\mathbb{U}) = \text{Card}(\mathbb{M}/\mathbb{M}')$. Dans ce cas, les conditions sur le bord du théorème 3.2 peuvent être affaiblies.

Corollaire 3.3. Soient $F : \mathcal{A}^{\mathbb{M}} \rightarrow \mathcal{A}^{\mathbb{M}}$ une fonction globale, $\mathcal{B} = \prod_{(i,m) \in I \times \mathbb{M}} \mathcal{B}_{(i,m)}$ un pavé de $\mathcal{A}^{\mathbb{M}}$. Soient \mathbb{M}' un sous-réseau de \mathbb{M} et $\mathbb{U} \subset \mathbb{M}$ un domaine fondamental. Soit $\mathbb{C} \subset \mathbb{U}$ tel que $\partial(\mathbb{U} \setminus \mathbb{C}) \subset \mathbb{C} + \mathbb{M}'$, on dit que \mathbb{C} vérifie la condition spatiale.

Si $x, y \in \mathcal{B}$ sont deux points \mathbb{M}' -périodiques \mathcal{B} -stables qui vérifient $x_{\mathbb{C}} = y_{\mathbb{C}}$ et $x_{\mathbb{U}} \neq y_{\mathbb{U}}$, alors il existe $z \in \pi(x, y)$ tel que $\partial F(z, y)$ a un circuit positif élémentaire.

Exemple 3.1. Si $\mathbb{M} = \mathbb{Z}$, les sous-groupes de \mathbb{M} sont de la forme $n\mathbb{Z}$ avec $n \in \mathbb{N}$. On considère la dynamique globale $F : \mathcal{A}^{\mathbb{Z}} \rightarrow \mathcal{A}^{\mathbb{Z}}$ de voisinage $\mathbb{V} = \{-1, 0, 1\}$, c'est à dire, une cellule peut seulement interagir avec elle-même ou avec ses voisines immédiates, gauche ou droite. Soient $x, y \in \mathcal{A}^{\mathbb{Z}}$ deux points fixes périodiques de périodes respectives k et k' tels que $x_0 = y_0$. Les points x et y sont $\mathcal{A}^{\mathbb{Z}}$ -stables et $d\mathbb{Z}$ -périodiques, où $d = \text{pgcd}(k, k')$ est le plus grand diviseur commun de k et k' . On peut alors appliquer le corollaire 3.3 avec $\mathbb{U} = \{0, \dots, d-1\}$ et $\mathbb{C} = \{0\}$. On retrouve alors le théorème 4.1 de [3].

3.4 Effets de bord

Parfois, certains points du réseau ne sont pas habités par une cellule, c'est par exemple le cas où le système biologique est confiné dans une partie de l'espace. Dans ce cas, le théorème 3.2 reste valide. Pour le montrer, on rajoute un *état neutre* noté q à notre alphabet, on pose alors $\mathcal{A}_q = \mathcal{A} \cup \{q\}$, et on étend notre fonction locale $\overline{F} : \mathcal{A}^{\mathbb{V}} \rightarrow \mathcal{A}$ à la fonction locale $\overline{F}_q : \mathcal{A}_q^{\mathbb{V}} \rightarrow \mathcal{A}_q$ de telle sorte que:

- la restriction de \overline{F}_q à $\mathcal{A}^{\mathbb{V}}$ soit égale à \overline{F} ,
- si $v \in \mathcal{A}_q^{\mathbb{V}}$ vérifie $v_0 = q$ alors $\overline{F}_q(v) = q$, i.e. un état neutre reste neutre,
- les effets de bord sont correctement gérés, i.e. si $v \in \mathcal{A}_q^{\mathbb{V}}$ tel qu'il existe $m \in \mathbb{V} \setminus \{0\}$ vérifiant $v_m = q$ alors $\overline{F}_q(v)$ est choisi dans \mathcal{A} suivant le comportement biologique le plus naturel. Généralement, \overline{F} est *isotropique* (i.e. ne dépend pas de la position des cellules voisines). Dans ce cas là, les effets de bord sont faciles à envisager. En effet, si une cellule q apparaît dans le voisinage, celle-ci n'a aucune influence sur la cellule centrale sur laquelle on applique la fonction locale \overline{F}_q .

Les notions de Jacobienne et de stabilité s'adaptent facilement en rajoutant l'état q dans les définitions. On peut alors appliquer le théorème 3.2 à la fonction $F_q : \mathcal{A}_q^{\mathbb{M}} \rightarrow \mathcal{A}_q^{\mathbb{M}}$.

Exemple 3.2. Soit $\overline{F} : \mathcal{A} \rightarrow \mathcal{A}$ telle que $\overline{F}((a_v)_{v \in \mathbb{V}}) = f(a_0, (\max\{a_{(i,v)} : v \in \mathbb{V} \setminus \{0\}\})_{i \in I})$ où $f : \mathcal{A} \times \mathcal{A} \rightarrow \mathcal{A}$ est une fonction. Biologiquement, cela correspond au cas où le niveau d'expression d'un gène dans une cellule est influencé par les niveaux d'expressions des gènes dans cette cellule ainsi que les niveaux maximum d'expressions de chaque gène dans les cellules voisines. Dans ce cas là, lorsque \overline{F}_q rencontre une cellule q , tout se passe comme si le niveau d'expression est à 0.

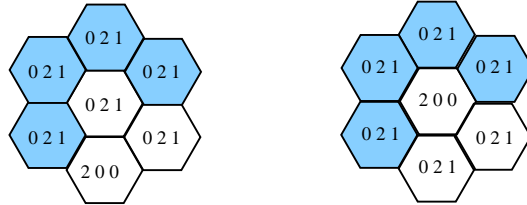
4 Exemples d'applications

Dans cette section on va voir comme notre formalisme s'applique à des exemples concrets.

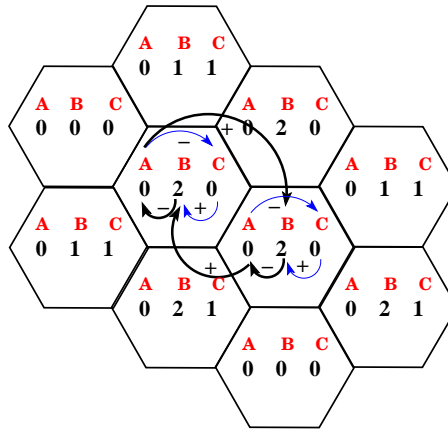
4.1 Formation des organes sensoriels de la Drosophile

Dans [2], on étudie le réseau de régulation aboutissant à la formation de l'organe sensoriel de la drosophile. Une approche logique a été proposée par A. Ghysen et R. Thomas dans [4]. La formation de cette organe dépend de 4 types de gènes: gènes proneuraux notés A , gènes "neurogenic" notés B , gènes "cell cycle" notés C et les gènes "prepattern" considérés comme de simples

entrées. Nous ne considérons pas tous les paramètres, seul le niveau d'expression maximum du gène A dans les six cellules voisines et les niveaux d'expression des gènes contenus dans la cellule étudiée sont pris en compte. Avec cette hypothèse, on obtient deux états stables périodiques suivant un réseau hexagonal, on renvoie à [2] pour plus de détails. Le domaine fondamental considéré est un hexagone formé de sept cellules et la partie \mathbb{C} du corollaire 3.3 correspond à la partie colorée dans la figure suivante. La figure suivante représente les niveaux d'expressions des gènes dans le domaine fondamental pour les deux états stables, on remarque que les niveaux d'expression sont les mêmes pour les cellules de la partie \mathbb{C} .



D'après le théorème, il existe un état tel que le graphe de régulation associé à cet état contient un circuit positif élémentaire:



4.2 Segmentation de l'embryon de la Drosophile

Nous modélisons ici le réseau de régulation contrôlant la segmentation de l'embryon de la Drosophile. La segmentation chez la Drosophile se fait en plusieurs stades, grâce à plusieurs classes de gènes.

A l'un de ces stades, l'expression des gènes de la segmentation chez la Drosophile est initiée par un prepattern de gènes "pair-rule". Ces gènes sont sous le contrôle direct des gènes "gap", qui sont des gènes zygotiques. Le domaine d'expression des gènes "pair-rule" se caractérise par la présence de bandes alternées disposées selon l'axe antéro-postérieur. Ces bandes définissent les futurs segments métamériques de l'animal. Les gènes "pair-rule" agissent sur une nouvelle catégorie de gènes, les gènes de polarité segmentaire. Leur expression est responsable de la spécification des parties antérieures et postérieures de chaque segment de l'animal.



Le réseau de régulation que nous allons étudier est constitué de 8 gènes: *englailed* (EN), *wingless* (WG), *hedgehog* (HH), *patched* (PTC), *smoothened* (SMO), *sloppy paired* (SLP), *cubitus interruptus activator* (CIA), *cubitus interruptus repressor* (CIR). Ainsi $I = \{EN, WG, HH, PTC,$

SMO, SLP, CIA, CIR}. Chaque gène a deux niveaux d'expression, ainsi $\mathcal{A}_i = \{0, 1\}$ pour tout $i \in I$ et donc $\mathcal{A} = \{0, 1\}^I$.

Les cellules sont disposées suivant le réseau \mathbb{Z} . Pour tout $x \in \mathcal{A}^{\mathbb{Z}}$, la formation biologique des cellules impose que $x_{(SLP,m)} = 1$ si $m = 1$ ou $2 \pmod 4$ et 0 sinon. Pour les autres gènes, chaque cellule communique uniquement avec ces voisins de droite et de gauche, i.e. $\mathbb{V} = \{-1, 0, 1\}$. La dynamique, issue de [1], est donnée par

$$\bar{F}(a, b, c) = f(b, \max(a_{HH}, c_{HH}), \max(a_{WG}, c_{WG})),$$

où $f : \mathcal{A} \times \mathcal{A}_{HH} \times \mathcal{A}_{WG} \rightarrow \mathcal{A}$ est définie pour tout $(b, \max_{HH}, \max_{WG}) \in \mathcal{A} \times \mathcal{A}_{HH} \times \mathcal{A}_{WG}$ par les formules logiques suivantes:

$$f(b, \max_{HH}, \max_{WG})_{WG} = (b_{CIA} \wedge b_{SLP} \wedge \neg b_{CIR}) \vee (b_{WG} \wedge (b_{CIA} \vee b_{SLP}) \wedge \neg b_{CIR})$$

$$f(b, \max_{HH}, \max_{WG})_{EN} = \max_{WG} \wedge \neg b_{SLP}$$

$$f(b, \max_{HH}, \max_{WG})_{HH} = b_{EN} \wedge \neg b_{CIR}$$

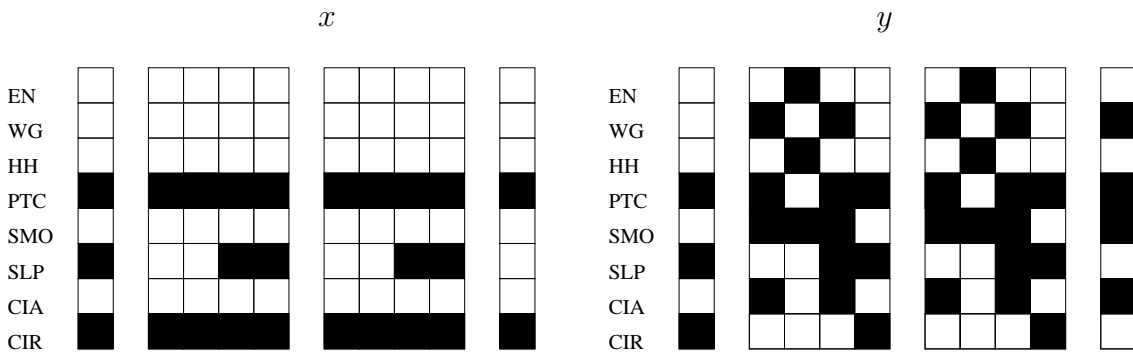
$$f(b, \max_{HH}, \max_{WG})_{PTC} = (b_{CIA} \wedge \neg b_{EN} \wedge \neg b_{CIR}) \vee (b_{PTC} \wedge \neg \max_{HH})$$

$$f(b, \max_{HH}, \max_{WG})_{SMO} = \neg b_{PTC} \vee \max_{HH}$$

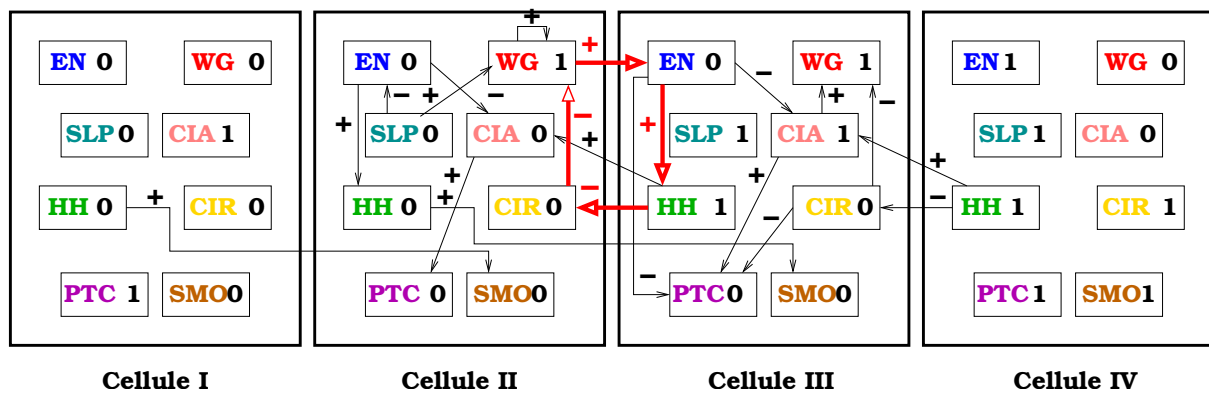
$$f(b, \max_{HH}, \max_{WG})_{CIA} = \neg b_{EN} \wedge (b_{SMO} \vee \max_{HH})$$

$$f(b, \max_{HH}, \max_{WG})_{CIR} = \neg b_{EN} \wedge \neg b_{SMO} \wedge \neg \max_{HH}$$

Maintenant, on peut aborder la recherche d'états stables. Comme le motif est un ruban de 4 cellules qui se reproduit un certain nombre de fois, il suffit de trouver les états stables formés de 4 cellules, en supposant que le voisin de gauche (resp. droite) de la cellule I (resp. IV) est la cellule IV (resp. I). Donc on obtient un système de 32 équations à 32 variables à résoudre. Pour des raisons de simplification de notation, on notera par la suite SLP_m , le niveau d'expression du gène sloppy paire dans la cellule $m \in \mathbb{Z}$. Nous savons déjà que $SLP_1 = 0$, $SLP_2 = 0$, $SLP_3 = 1$ et $SLP_4 = 1$ car le niveau d'expression du gène sloppy pairé ne dépend que de la place de la cellule. Par application des règles booléennes, on montre que les états stables ne dépendent que du niveau d'expression des gènes wingless (WG) et patched (PTC), ainsi on peut donner le niveau d'expression des 5 autres gènes en fonction de ces deux gènes, wingless et patched. Il ne reste plus qu'à résoudre un système de 8 équations à 8 inconnues. Grâce à une étude par cas, on trouve 10 solutions, dont deux états stables, x et y , avec une particularité: ils ont une cellule commune (cellule IV). La figure suivante représente 10 cellules consécutives des états x et y . Chaque barre verticale représente une cellule où chaque carré représente un gène. Ce carré est noir dans le cas où le niveau d'expression du gène en question est à 1, sinon le niveau d'expression est à 0.



Ainsi, la dynamique admet deux points fixes $4\mathbb{Z}$ -périodique qui ne sont pas dans la même orbite et ont une cellule commune: la quatrième cellule. Par le théorème 3.2, il existe un état z tel que le graphe de régulation associé a un circuit positif. La période de cet état est représentée ci-dessous avec un circuit positif.



References

- [1] R. Albert and H-G. Othmer. The topology of the regulatory interactions predicts the expression pattern of the segment polarity genes in *Drosophila melanogaster*. arXiv:q-bio/0311019v1 [q-bio.MN], 2003
- [2] A. Crumière. Positive circuits and two-dimensional spatial differentiation: Application to the formation of sense organs in *Drosophila*. *Proceedings of IPCAT*, Oxford 2007.
- [3] A. Crumière and P. Ruet. Spatial differentiation and positive circuits in a discrete framework. *Proceedings of DCM (Workshop of ICALP)*, Wrocław 2006.
- [4] A. Ghysen and R. Thomas. The formation of sense organs in *Drosophila*: a logical approach. In , 25:802–807, 2003.
- [5] J.-L. Gouzé. Positive and negative circuits in dynamical systems. *Journal of Biological Systems*, 6:11–15, 1998.
- [6] E. Plahte, T. Mestl, and S. W. Omholt. Feedback loops, stability and multistationarity in dynamical systems. *Journal Biological Systems*, 3:409–413, 1995.
- [7] É. Remy, P. Ruet, and D. Thieffry. Graphic requirements for multistability and attractive cycles in a Boolean dynamical framework. *Under review*, 2005. Prépublication Institut de Mathématiques de Luminy 2005-08. Available at <http://iml.univ-mrs.fr/~ruet/papiers.html>.
- [8] É. Remy, P. Ruet, and D. Thieffry. Positive or negative regulatory circuit inference from multilevel dynamics. In *Positive Systems: Theory and Applications*, Springer LNCIS 341:263–270, 2006.
- [9] A. Richard. Modèle formel pour les réseaux de régulation génétique et influence des circuits de rétroaction. *PhD Thesis*, 2006.
- [10] E. H. Snoussi. Necessary conditions for multistationarity and stable periodicity. *Journal of Biological Systems*, 6:3–9, 1998.
- [11] C. Soulé. Graphic requirements for multistationarity. *ComPlexUs*, 1:123–133, 2003.
- [12] R. Thomas. On the relation between the logical structure of systems and their ability to generate multiple steady states and sustained oscillations. In *Series in Synergetics*, volume 9, pages 180–193. Springer, 1981.
- [13] J. von Neumann. *Theory of self-reproducing automata*. University of Illinois Press, 1966.