

## 3 Titres et résumés des présentations

### 3.1 Julio ARACENA

*Negative cycle and fixed points in Boolean networks*

The number of fixed points in regulatory Boolean networks is upper bounded by the size of a minimum set of vertices meeting every positive cycle of the interaction digraph. The relationship between the negative cycles and the fixed points of a Boolean network is much less understood. In this talk, I will show some results about the existence of negative cycles in regulatory Boolean networks as a necessary condition to have the maximum possible number fixed points, which depends on the structure of the interaction graph or the local activation functions of the network.

### 3.2 Georgia BARLOVATZ-MEIMON

*L'inaccessible étoile...*

Dès 1889, Stephen Paget observait, suite à l'analyse de plus de 900 rapports d'autopsie, que les métastases ne se produisaient pas de manière aléatoire. Il a alors postulé l'hypothèse, maintenant célèbre, du « Seed and Soil ». Cette hypothèse veut que certaines cellules tumorales, la semence (*seed*), éprouvent une affinité particulière pour l'environnement de certains organes, le sol (*soil*). Il prônait alors de ne pas s'intéresser à la seule graine, c'est-à-dire aux cellules cancéreuses, mais au « sol », c'est-à-dire à l'environnement. Entrevoyait-il alors l'étude du cancer comme celle d'un système complexe ?

Le concept de « micro-environnement » cellulaire n'a émergé que dans les années 1980, lorsqu'on a pris en compte les liens qu'établissent les cellules avec la matrice extra-cellulaire, en particulier pour expliquer certaines pathologies. Cette approche s'est révélée essentielle pour comprendre le comportement des cellules cancéreuses ; elles s'échappent de la tumeur primaire et migrent vers d'autres sites où elles reprennent leur multiplication et ainsi forment des néo-tumeurs. L'échappement métastatique résulte de dysfonctionnements multiples (modifications génétiques, modifications du micro-environnement, de l'adhésion cellulaire, et effets coopératifs des interactions et communications des cellules tumorales avec les cellules saines)... Mais aujourd'hui, peu d'outils thérapeutiques permettent de cibler la migration composante importante du processus métastatique. Depuis une soixantaine d'années, les avancées en biologie ont permis d'affiner à la fois la description de la génétique de la « graine » et celle des assemblages moléculaires extraordinairement divers du « sol », appelée alors matrice extra-cellulaire. En effet, autour des cellules, s'organise, au fur et à mesure du développement embryonnaire, un réseau (au sens de « maillage ») de protéines, sucres, fibres, etc. comprenant des molécules comme le collagène ou l'élastine ; mais aussi des facteurs de croissance, des hormones, des cytokines pro ou contra inflammatoires, formant un ensemble de « signaux » auxquels répondent les cellules. Outre les éléments *biochimiques*, le micro-environnement est défini également par les éléments *biologiques* qu'il contient, comme les autres cellules, locales

ou immunitaires, les *conditions physico-chimiques* comme la pression d'oxygène, l'acidité du milieu ou les variations d'osmolarité, entre autres. Enfin, les *forces mécaniques* exercées par les cellules ou celles qu'elles subissent, représentent le dernier élément de cet ensemble micro-environnemental. De plus, sa composition se diversifie dans l'*espace* et dans le *temps*, selon les tissus et les stades de développement. Les modifications de la proportion des différentes molécules participant à définir les paramètres structurels de la matrice extra-cellulaire, (qui sont eux-mêmes à l'origine de changements de nature, notamment mécanique, de cette matrice), proviennent des cellules elles-mêmes mais en retour influencent également ces cellules. Les interactions permanentes qui s'établissent entre les cellules et la matrice rendent dynamique l'ensemble cellules-matrices. Moléculairement, les différents éléments présentes dans la matrice peuvent se présenter sous diverses isoformes, ou encore, variants issus d'épissages alternatifs. Chacune de ces molécules peut subir des modifications post-traductionnelles, exister sous forme intégrale ou réduite par protéolyse ou encore, être glycosylée ou phosphorylée à des degrés différents, entraînant des amplitudes d'interactions plus ou moins importantes avec les autres protéines matricielles ou carrément des modifications de fonction. Ainsi, les séquences protéiques exposées servant à l'adhérence et la migration cellulaires, peuvent entraîner différents types d'adhérence (forces induites) et subséquentement faire jouer à la molécule matricielle plusieurs rôles différents. On ne marche pas de la même façon sur un sol glissant ou sec, accidenté ou plat...

La diversité des composants de cette matrice extra-cellulaire, ensemble hétérogène aux interactions possibles innombrables, se complexifie encore par l'existence des différents « conformères » des molécules en présence : molécules semblables mais dont la conformation peut être active, inactive, découvrant une palette d'interactions possibles. Ajoutés à cela, le nombre et la nature des cellules, leur morphologie et donc leur potentiel mode d'adhésion, leur état mécanique, « l'ambiance » physicochimique locale, l'expression de récepteurs cellulaires variables en nature, en nombre, en affinité, en avidité ou en organisation spatiale. Les méthodes de biologie expérimentale, malgré les progrès réalisés en cultures de cellules, dans la découverte des cellules souches, ne permettent pas d'aborder facilement cette diversité et son caractère multi-échelles.

Dans une démarche expérimentale, nous avons mis en évidence une protéine du micro-environnement cancéreux (PAI-1) qui pourrait contrôler les changements de comportements de cellules qui entrent en interaction avec elle. PAI-1 promeut des modifications morphologiques (*blebbing*) associées à la migration amœboïde. Or, ce type de migration est considéré aujourd'hui comme « caractéristique des métastases ». Ceci suggère que la « rencontre » d'une cellule cancéreuse avec un environnement de PAI-1, (ici le conformère matriciel actif) pourrait représenter une condition favorable à l'échappement métastatique.

Dans une démarche de modélisation, nous nous sommes intéressés au dépôt de cette protéine autour d'une cellule qui se divise puis forme un amas de plusieurs centaines de cellules. La modélisation a conforté notre intuition expérimentale ; les variations possibles du dépôt de la protéine, auxquelles sont confrontées des cellules de la périphérie, peuvent aller de 1 à 500 dès qu'on dépasse la centaine

de cellules.

De retour à l'expérimentation, nous avons tenté d'en comprendre l'effet sur le comportement cellulaire, en particulier sur les capacités migratoires des cellules cancéreuses ; en gardant en mémoire que celles-ci, associées à un nouveau cycle de multiplication, peuvent conduire à la formation de métastases. La boucle d'interactions activée par des cellules tumorales mises en présence de cette protéine micro-environnementale s'ajoute aux boucles multiples et complexes décrites au niveau intracellulaire.

L'identification des points critiques dans ces comportements pourrait-elle nous permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ?

Pourrions-nous entrevoir un outil moléculaire « anti-migratoire » qui, associé aux outils existants s'opposant à la multiplication cellulaire, renforcerait la thérapeutique ? Les éléments du micro-environnement en interaction constituent une dynamique qui peut être définie comme un système complexe ; sommes-nous pour autant capables d'en tirer des lois de comportements valables dans un « macro environnement » ou celles qui pourraient mener à un diagnostic ou une thérapeutique efficace ?

Pris en exemple, divers travaux fondamentaux ou appliqués, expérimentaux ou théoriques, biologiques ou cliniques, montrent que la simplicité, concept novateur proposé par Jacques Demongeot, qu'on peut comprendre comme « l'émergence de nouvelles fonctionnalités, issues des interactions entre sous-systèmes (ou modules) d'un système complexe », constitue encore l'inaccessible étoile dans la quête infinie de la prédiction en matière de cancer... C'est précisément cette étoile qu'il faut s'attacher à suivre !

### 3.3 Florian BRIDOUX

*On the cost of simulating a parallel Boolean automata networks by a block-sequential one*

In this presentation, we study Boolean automata networks (BANs). A given BAN can be associated with several dynamics, depending on the schedule (*i.e.* the order) we choose to update its automata. In this presentation, we consider all block-sequential update schedules : we group automata into blocks, and we update all automata of a block at once, and iterate the blocks sequentially. For the last 15 years, people have studied the influence of the update schedules on the dynamics of a BAN. Here, we do the opposite. We want to determine the minimum number  $\kappa$  of additional automata that a BAN associated with a given block-sequential update schedule needs to simulate a given BAN with a parallel update schedule. To solve this problem, we introduce a graph that we call NECC graph built from the BAN and the update schedule. We show the relation between  $\kappa$  and the chromatic number of the NECC graph. Thanks to this NECC graph, we bound  $\kappa$  in the worst case between  $n/2$  and  $2n/3 + 2$  ( $n$  being the size of the BAN simulated) and we conjecture that this number equals  $n/2$ . We support this conjecture with two results: the clique number of a NECC graph is always less than or equal to  $n/2$  and, for the subclass of bijective BANs,  $\kappa$  is always less than or equal to  $n/2 + 1$ .

### 3.4 Jean-Paul COMET

#### *Réductions symboliques pour les modèles de réseaux génétiques*

L'exposé se focalise sur le cadre de modélisation discrète de René Thomas pour les réseaux génétiques, et plus particulièrement sur la méthode de réduction de ces réseaux d'abord introduite par Aurélien Naldi. Cette réduction peut être faite lorsque les paramètres du réseau sont connus, et mène à un réseau comportant moins de composantes mais préservant certaines propriétés comportementales. Dans cet exposé, on montre que l'utilisation des multiplexes permet de coder les opérations de ces réductions, menant à une réduction « symbolique » dont la description est indépendante des paramètres. Autrement dit, la connaissance des paramètres du réseau réduit peut être vue comme une contrainte sur les paramètres du réseau initial, limitant ainsi l'espace de recherche des paramètres. D'autre part, on peut aussi définir une généralisation de la réduction par suppression d'une variable : lorsqu'une variable s'auto-régule à un certain seuil, on peut tout de même agréger deux niveaux voisins de cette variable du moment que ces deux niveaux n'encadrent pas un seuil d'auto-régulation. Cette réduction de l'espace des états préserve aussi certaines propriétés comportementales.

### 3.5 Jacques DEMONGEOT

#### *Complexity and robustness in non-coding genome*

The problem of complexity and robustness both for anatomy (sequences) and physiology (regulation networks) of the non-coding genome constitutes a real challenge in population dynamics and in evolutionary biology. The problem is highly generic and independent of the population considered (human, animals, bacterias, viruses...). We will give some examples of nucleic acids interacting through direct nucleic binding with small or cyclic RNAs acting on mRNAs or tRNAs as translation factors or through protein complexes expressed by genes and linked to DNA as transcription factors.

The sequences as well as the networks made from these nucleic acids (considered respectively as interaction graph nodes and regulation architectures) are complex objects, but exhibit simple emergent asymptotic behaviours, when time tends to infinity, called phylogenetic attractors, leaving some relics from the initial conditions of their evolutionary dynamics. We show that the quantity called attractor entropy plays a crucial role in the study of the complexity and robustness of the non-coding genomes. We will give some examples of use of this attractor entropy in the evolution of the small or cyclic RNA world.

### 3.6 Maximilien GADOULEAU

#### *Rang et nombre de points périodiques des systèmes dynamiques finis*

Un système dynamique fini (FDS) est un réseau d'entités qui interagissent au cours du temps. Chaque entité a un état parmi  $q$  possibles, pour  $q \geq 2$  donné, qui varie en fonction du temps et des états d'autres entités. Un FDS avec  $q = 2$

est donc un réseau booléen. L'un des problèmes majeurs de l'étude des réseaux booléens, et plus généralement des FDS, est d'étudier la dynamique du réseau en fonction de son graphe d'interaction. Par exemple, le nombre de points fixes a été le fruit de nombreux travaux. Ici, nous étudions le rang (*i.e.* le nombre d'images) et le nombre de points périodiques des FDS en fonction de leur graphe d'interaction. Nous déterminons notamment leur maximum pour tout graphe et tout  $q \geq 3$ , le cas booléen étant assez particulier...

### 3.7 Eric GOLES

*Discrete models of "social interactions"*

We present majority or voting local decision over undirected graphs. We study the dynamics as well as some complexity facts and applications to the Schelling and Sakoda's models of social interactions.

### 3.8 Tarek MELLITI

*Cycle patterns*

Because interaction networks occupy more and more space in our current life (social networks) and in our understanding of living systems (biological regulation networks), it seems necessary to develop the knowledge regarding them. By using Boolean automata networks as models of interaction networks, we present new results about the influence of cycles on their dynamics. Cycles in the architecture of boolean networks are known to be the primary engine of dynamical complexity. First we recall previous results on characterization of the dynamics of asynchronous Boolean automata networks composed of  $k$ -cycles that intersect at one automaton (flower). We also recall the formalism inspired by algorithms to define long sequences of updates, which allows a more efficient description of their dynamics. Then we go further by presenting new and more complex motifs (i) generalizing the previous result to a chain of  $k$ -cycles where each pair of cycle intersect in a single automaton (ii)  $k$ -cycles sharing a common chain of automaton (iii)  $k$ -cycles intersecting in two automaton. This results proof the efficiency of the algorithmic formalism and also shows the particularity of the of the intersection part on the cycles behaviors. We also conclude about the invariance of the effect of cycle parity on cycles behaviors.

### 3.9 Loïc PAULEVÉ

*Dynamique transitoire et reprogrammation des réseaux booléens*

En me fondant sur une analyse de la causalité des transitions dans les réseaux d'automates, je détaillerai quelques résultats récents autour de la réduction de modèle préservant la dynamique transitoire, et de l'identification de transitions responsables de pertes de capacités du système. Je terminerai mon exposé en présentant des travaux en cours sur la prédiction de perturbations pour déclencher un changement d'attracteur dans les réseaux booléens.

### 3.10 **Élisabeth REMY**

*Des systèmes dynamiques discrets pour les réseaux de régulation génétique*

Le cadre de cet exposé est la modélisation discrète logique pour les réseaux de régulation génétique. Dans un premier temps, nous verrons comment des outils de combinatoire et d'action de groupes permettent de décrypter les propriétés dynamiques liées à certains motifs topologiques. En effet, les réseaux de régulation biologiques sont représentés par des graphes orientés signés, et les circuits de ces graphes sont connus pour jouer un rôle important dans la dynamique, voire même être nécessaires pour créer des comportements complexes comme de la différenciation cellulaire ou de l'homéostasie. Ensuite, nous illustrerons la puissance prédictive de la méthode logique au travers d'une application sur l'étude des mutations dans le cancer de vessie.

### 3.11 **Adrien RICHARD**

*Cycles limites dans les réseaux booléens non-expansifs*

Soit  $f$  un réseau booléen synchrone à  $n$  composantes, c'est-à-dire une fonction de l'hypercube de dimension  $n$  dans lui-même, et soit  $G(f)$  son graphe d'interaction. On dit que  $f$  est non-expansive (ou lipschitzienne) si  $f(x)$  et  $f(y)$  diffèrent d'au plus une composante dès que  $x$  et  $y$  diffèrent d'au plus une composante. Les bijections non-expansives, à savoir les isométries, sont bien connues : elles correspondent exactement aux réseaux booléens dont le graphe d'interaction est une union disjointe de cycles.

Dans cet exposé, on montre que si  $f$  est non-expansive, alors il existe une unique isométrie  $h$  telle que  $G(h)$  est un sous-graphe de  $G(f)$  et telle que tous les cycles limites de  $f$  sont des cycles limite de  $h$ . Comme la structure des cycles limites de  $h$  est bien comprise, cela permet d'obtenir une borne supérieure sur le nombre de cycles limites de  $f$  de chaque longueur, en fonction des cycles disjoints de  $G(f)$  seulement.

### 3.12 **Lilian SALINAS**

*Enumeration and extension of non-equivalent block-sequential update schedules in Boolean networks*

The dynamical behavior of a Boolean network, and in particular the set of limit cycles, is very sensitive against changes in the update schedule. In Aracena et al. (2009) equivalence classes of block-sequential update schedules in Boolean networks, that yield exactly the same dynamical behavior of the network, were defined according to a certain label function on the arcs of the interaction digraph defined for each scheme. Thus, the interaction digraph so labeled (update digraph) encodes the equivalent schemes.

In this talk, we present the problem of enumerating all non-equivalent block-sequential update schedules of a given Boolean network. First, we show that it is an intractable problem in general. To solve it, we present an algorithm, polynomial in the size of the solution, which determines the set of update digraphs of a

Boolean network. This algorithm also works in the case where there is a partial knowledge about the relative order of the updating of the states of the nodes. Finally, we show some applications of the algorithm to determine update schedules that preserve certain dynamical properties of a Boolean network.

### 3.13 Nicolas SCHABANEL

*Folding Turing is hard but feasible*

We introduce and study the computational power of Oritatami, a theoretical model to explore greedy molecular folding, by which the molecule begins to fold before waiting the end of its production. This model is inspired by our recent experimental work demonstrating the construction of shapes at the nanoscale by folding an RNA molecule during its transcription from an engineered sequence of synthetic DNA. While predicting the most likely conformation is known to be NP-complete in other models, Oritatami sequences fold optimally in linear time. Although our model uses only a small subset of the mechanisms known to be involved in molecular folding, we show that it is capable of efficient universal computation, implying that any extension of this model will have this property as well. We develop several general design techniques for programming these molecules. Our main result in this direction is an algorithm in time linear in the sequence length, that finds a rule for folding the sequence deterministically into a prescribed set of shapes depending of its environment. This shows the corresponding problem is fixed-parameter tractable although we proved it is NP-complete in the number of possible environments. This algorithm was used effectively to design several key steps of our constructions.

### 3.14 Anne SIEGEL

*Identification of logical models for signaling pathways : towards a systems biology loop*

Logic models of signaling pathways are a promising way of building effective in silico functional models of a cell. The automated learning of Boolean logic models describing signaling pathways can be achieved by training to phosphoproteomics data. This data is unavoidably subject to noise. As a result, the learning process results in a family of feasible logical networks rather than in a single model. This family is composed of logic models proposing different internal wirings for the system, implying that the logical predictions from this family may suffer a significant level of variability leading to uncertainty. In this talk we will survey how combinatorial optimization methods based on recent logic programming paradigm allow for enumerating, controlling and discriminating the family of logical explaining data. Together, these approaches enable a robust understanding of the system response.