

IA symb. pour les réseaux biol. complexes: Modèles différentiels vs Modèles discrets

GB5 BIMB – année 2023–2024



Symbolic AI for Complex Regulatory Networks (n.1)

Jean-Paul Comet (projet Bioinfo Formelle)

Université Côte d'Azur

22 novembre 2023



Pourquoi modéliser ?

- Qu'est-ce qu'un *modèle* ?
 - la référence à imiter (modèle d'un photographe, organisme modèle)
 - résultat de cette imitation = représentation d'un objet
 - → système de symboles (textuel, graphique, math., logique...)
 - un *bon* modèle = règles de composition pour aborder les conséquences de la modélisation proposée (raisonnement)
- Intégrer de nombreuses connaissances
- Abstraire pour comprendre
- Réviser des idées reçues contradictoires
- Suggérer des expériences "humides"
- Minimiser leurs coûts et leurs nombres
- Effectuer des expériences "*in silico*" qui seraient impossibles "*in vivo*" ou "*in vitro*"

Prédictivité



Les réseaux de régulation génétique

- Progrès de la génomique : rôle primordial du génome dans le fonctionnement d'un organisme
 - Protéines
 - Participent aux différentes fonctions de l'organisme
 - Transcription : ADN → ARN
 - Traduction : ARN → Protéines
 - Régulations de la synthèse des macromolécules
 - Réseau de régulation = système **complexe**
- On se donne des **règles locales**, on cherche le **comportement global**
- Une interaction : régulation positive / négative
Plus certaines connaissances : seuils d'activations
Incompatibilités d'interactions simultanées? (expertise)
 - A partir de 2 configurations différentes :
 - Différents comportements
 - Épigenèse (épi : sur, au dessus)

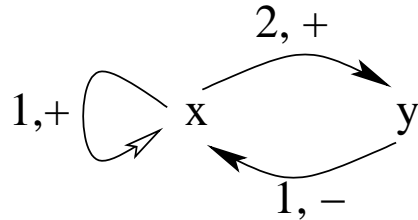


Réseaux de régulations génétiques

- Interactions entre entités d'intérêt : gènes, protéines
- Modèle moléculaire : ensemble des relations connues
 - Gènes / protéines régulatrices
 - Effets positifs / négatifs
 - La régulation post-traductionnelle est souvent omise
 - Une protéine peut avoir plusieurs cibles
 - Auto-régulation possible
- Modélisation par des graphes
 - Nœuds : entités biologiques
 - Arcs : interactions

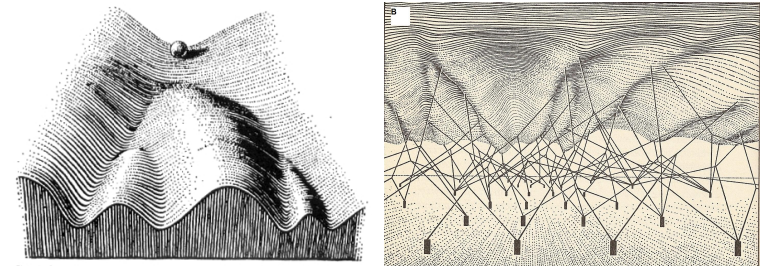


- Aspects statiques bien pris en compte (Bio. Mol.)



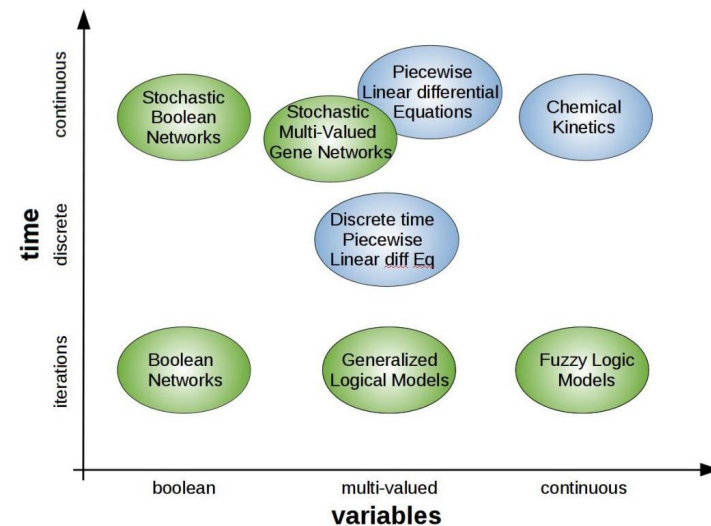
- On associe à chaque nœud une valeur numérique (concentration)
- Les évolutions temporelles du système : dynamique
- Autre voie d'étude de l'organisme

- Modèle quantique (M. Delbrück, 1935) : étude des fréquences des mutations (rayons) barrière de haute énergie séparant 2 états (mutation) d'un gène.
- Paysage épigénétique (C.H. Waddington, 1940)



- Systèmes d'équations différentielles : depuis 1960
 - système complexe et biologie (depuis 1950)
 - cinétique Biochimique (Michaelis-Menten)
 - oscillateurs & switches biologiques, équations à délais ...
- Groupe du phage (Delbrück) : raisonnement qualitatif
- Années 1970 : approche booléenne (R. Thomas)
 - chaque entité : ouverte / fermé
 - capture qualitativement la dynamique des Systèmes d'éq. Diff.
 - importance des circuits de rétro-actions (comportement du système)
 - multistationarité : circuit de rétroaction positif nécessaire
 - homéostasie : circuit de rétroaction négatif nécessaire (état d'équilibre vers lequel le système converge ou autour duquel il oscille)
- Années 1990 : approche discrète (avec tous les états stationnaires)
 - avantage : les données biologiques sont rarement quantitative

paysage d'aujourd'hui



- Un réseau de régulation : graphe orienté $G = (V, E)$
 - V : ensemble des entités biologiques d'intérêt
 - $E \subseteq V \times V$: ensemble des interactions
 - Chaque arc est étiqueté d'un signe s_{ij} ,
- On notera $G^+(v)$ (resp. $G^-(v)$) l'ensemble des successeurs (resp. prédécesseurs)

- On associe à chaque variable v une valeur $x_v \in \mathbb{R}^+$
- État du réseau : $(x_v)_{v \in V}$
- Système d'équations différentielles :

$$\frac{dx_v}{dt} = F_v(x) - \lambda_v x_v \quad \forall v \in \{1, 2, \dots, n\}$$

Avec

$$\begin{cases} \lambda_v \geq 0 & : \text{coefficient de dégradation} \\ F_v(x) & : \text{taux de synthèse de la variable } v \end{cases}$$

Le taux de synthèse est souvent **additif** :

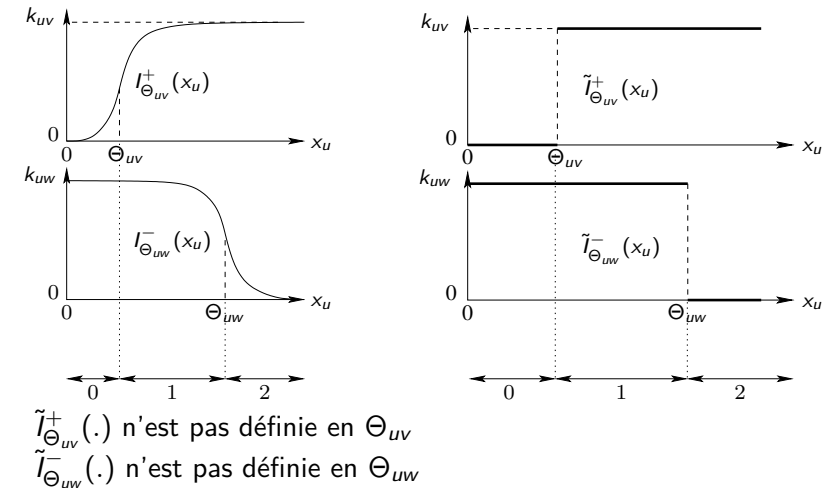
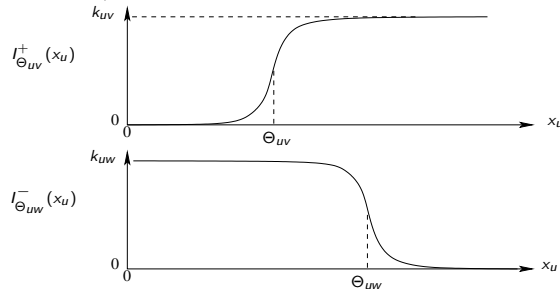
$$F_v(x) = \sum_{u \in G^-(v)} I_{\Theta_{uv}}^{\alpha_{uv}}(x_u)$$

Θ_{uv} : seuil

α_{uv} : signe de l'interaction

- Souvent, u a un effet quasi nul en dessous de Θ_{uv} et un effet saturé au dessus
- Fonction sigmoïdale (par exemple, fonction de Hill :

$$f(x) = \frac{x^n}{K + x^n}$$



- $x_u < \Theta_{uv}$, u est en trop faible quantité pour réguler v
- $x_u > \Theta_{uv}$, u est en quantité suffisante pour réguler v
- $x_u = \Theta_{uv}$, la fonction f n'est pas définie, on ne sait pas si u régule ou ne régule pas v

u participe à la synthèse de v si

- si u est un activateur de v et si $x_u > \Theta_{uv}$
- si u est un inhibiteur de v et si $x_u < \Theta_{uv}$

L'absence d'un inhibiteur = présence d'un activateur

- Notion de **Ressource** d'un gène : ensemble des régulateurs qui participent à sa synthèse

- On ordonne les seuils sortants
- Les seuils abstraits sont les rangs des seuils
- Fonction de discretisation :

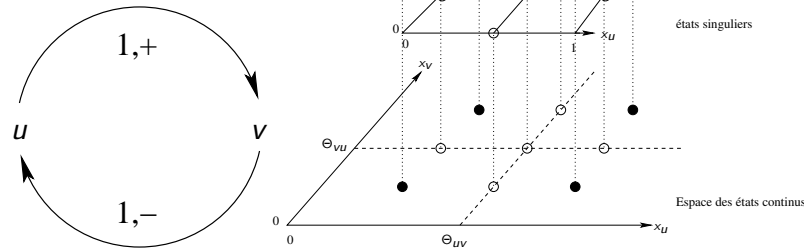
$$d_u(x_u) = \begin{cases} q & \text{si } \Theta_u^q < x_u < \Theta_u^{q+1} \\ s_u^q & \text{si } x_u = \Theta_u^q \end{cases}$$

- La fonction de discretisation est croissante
- Le taux de synthèse est alors égal à :

$$F_v(x) = k_v + \sum_{u \in \text{ressources}(v)} k_{uv}$$

- **Définition** : Un réseau de régulation qualitatif est un graphe orienté $G = (V, E)$
 - V : ensemble des entités biologiques d'intérêt
 - $E \subseteq V \times V$: ensemble des interactions
 - Chaque arc (u, v) est étiqueté par le couple $(\alpha_{uv}, q_{uv}) \in \{+, -\} \times \{0, 1, \dots, b_u\}$
 - b_u est le nombre de seuils sortants, $(|\{\Theta_{uw}, w \in G + (u)\}|)$
 - $\forall m \in \{1, \dots, b_u\}, \exists v \in G + (u)$ tel que $q_{uv} = m$
- Pour $G = (V, E)$ un RR, il existe un nombre fini de RR qualitatifs
- Dénombrement dans le cas où $i \rightarrow j_1, i \rightarrow j_2, \dots, i \rightarrow j_n$,
 - choisir $b_i \leq n$
 - associer à chaque interaction, un seuil sortant

- État quantitatif : $(x_v)_{v \in V}$ avec $x_v \in \mathbb{R}^+$
- État qualitatif : $(x_v)_{v \in V}$ avec $x_v \in \{0, 1, 2, \dots, b_v\}$
- Une variable qualitative est dite **singulière** lorsqu'elle correspond à la discretisation d'un seuil
- Elle est dite **régulière** dans le cas contraire
- Un état est dit **singulier** lorsqu'il a une coordonnée singulière



- $x \rightarrow a(x), x \rightarrow b(x), x \rightarrow c(x)$: 3 fcts continues sur $I \subset \mathbb{R}$.

Equation différentielle linéaire du 1er ordre :

$$a(x).y' + b(x).y = c(x), \quad x \in I$$

- Si on connaît une solution particulière y_0 :
 - On pose $Y = y - y_0$
 - On obtient : $a(x).Y' + b(x).Y = 0$ équation sans 2^d membre
 - on sépare alors les variables :

$$\frac{Y'}{Y} = -\frac{b(x)}{a(x)} \quad Y(x) \text{ et } a(x) \text{ non nuls}$$

- La solution générale est alors $Y = k.e^{-A(x)}$ où $A(x)$: primitive de $b(x)/a(x)$ et k : constante
 - La solution avec second membre s'obtient en ajoutant y_0 : $y = y_0 + k.e^{-A(x)}$
- La valeur de k dépend de la condition initiale

- Système d'équations indépendantes – Pour la variable x_v : $x_v' + \lambda_v x_v = \mu$

- solution particulière : $x_v(t) = \frac{\mu}{\lambda_v}$

- Solution de l'équation sans second membre $x' + \lambda_v x = 0$: $X(t) = k.e^{-\lambda_v.t}$

- Solution de l'équation avec second membre : $x(t) = \frac{\mu}{\lambda_v} + k.e^{-\lambda_v.t}$
- Calcul de k – Supposons $x(0) = x_0$

$$x_0 = \frac{\mu}{\lambda_v} + k$$

$$k = -\left(\frac{\mu}{\lambda_v} - x_0\right)$$

- Solution : $x_v(t) = \frac{\mu}{\lambda_v} - \left(\frac{\mu}{\lambda_v} - x_0\right).e^{-\lambda_v t}$

- La résolution de l'équation diff. réside dans
 - la recherche d'une primitive $A(x)$ de $b(x)/a(x)$
 - la recherche d'une solution particulière
- Méthode de la variation de la constante (Laplace)
 - Soit Y une solution de $a(x).Y' + b(x).Y = 0$ qui ne s'annule pas sur I . Cherchons une solution particulière de l'eq. avec 2^d membre de la forme :

$$y = k(x).Y(x)$$

- où $k(.)$ est une fonction à déterminer.
- Or, k est dérivable et on a : $y' = k'Y + kY'$.
- En reportant dans $a(x).y' + b(x).y = c(x)$ on obtient :

$$[a(x).Y' + b(x).Y].k + a(x).k'Y = c(x)$$

- $[a(x).Y' + b(x).Y]$ est identiquement nul
- donc $k'(x) = \frac{c(x)}{a(x).Y}$

Méthode de la variation de la constante

- La fonction k est solution de

$$k'(x) = \frac{c(x)}{a(x)} \cdot Y = \frac{c(x)}{a(x)} \cdot e^{A(x)}$$

où $A(x)$: primitive de $b(x)/a(x)$

- En notant $B(x)$ une primitive de la fonction $\frac{c(x)e^{A(x)}}{a(x)}$, l'ensemble des solutions est

$$k(x) = B(x) + C^{ste}$$

- La solution générale s'écrit alors sous la forme

$$f(x) = (B(x) + C)e^{-A(x)}$$

- Soit finalement

$$f = \exp\left(-\int \frac{b(x)}{a(x)} dx\right) \left\{ C + \int \frac{c(x)}{a(x)} \exp\left(\int \frac{b(x)}{a(x)} dx\right) dx \right\}$$

- Système d'équations indépendantes – Pour la variable x_v :

$$x'_v + \lambda_v x_v = \mu$$

- Solution de l'équation sans second membre $x' + \lambda_v x = 0$:

$$X(t) = k \cdot e^{-\lambda_v \cdot t}$$

- Solution de l'équation avec second membre

$$\begin{aligned} x(t) &= (C_1 + \mu \int e^{\lambda_v t} dt) \cdot e^{-\lambda_v \cdot t} \\ &= (C_1 + \frac{\mu}{\lambda_v} (e^{\lambda_v t} + C_2)) \cdot e^{-\lambda_v \cdot t} \\ &= \frac{\mu}{\lambda_v} + C \cdot e^{-\lambda_v \cdot t} \end{aligned}$$

- Calcul de C – Supposons $x(0) = x_0$

$$\begin{aligned} x_0 &= \frac{\mu}{\lambda_v} + C \\ C &= -\left(\frac{\mu}{\lambda_v} - x_0\right) \end{aligned}$$

- Solution : $x_v(t) = \frac{\mu}{\lambda_v} - \left(\frac{\mu}{\lambda_v} - x_0\right) \cdot e^{-\lambda_v t}$

- Solution : $x_v(t) = \frac{\mu_v}{\lambda} - \left(\frac{\mu_v}{\lambda} - x_0^v\right) \cdot e^{-\lambda t}$

- Dérivée : $x'_v(t) = (\mu_v - \lambda \cdot x_0^v) \cdot e^{-\lambda t}$

- Le signe des dérivées ne change pas au court du temps \implies trajectoires **monotones** sur chacun des axes.

- Cas particulier : $\lambda_v = \lambda, \forall v \in V$

$$\begin{aligned} \overrightarrow{v(t_1)} &= ((\mu_1 - \lambda \cdot x_0^1), (\mu_2 - \lambda \cdot x_0^2), \dots, (\mu_n - \lambda \cdot x_0^n))^t \times e^{-\lambda t_1} \\ \overrightarrow{v(t_2)} &= ((\mu_1 - \lambda \cdot x_0^1), (\mu_2 - \lambda \cdot x_0^2), \dots, (\mu_n - \lambda \cdot x_0^n))^t \times e^{-\lambda t_2} \\ &= \overrightarrow{v(t_1)} \cdot e^{-\lambda(t_2 - t_1)} \end{aligned}$$

\implies Les trajectoires sont **rectilignes**

- $i \overset{+}{\rightarrow} j$ si l'augmentation de i a une influence + sur l'évolution de j , autrement dit, l'augmentation de i entraîne l'augmentation de $\frac{dx_j(t)}{dt}$.

$$i \overset{+}{\rightarrow} j \quad \text{si} \quad \frac{\partial^2 x_j(t)}{\partial t \partial x_i} > 0$$

- $i \overset{-}{\rightarrow} j$ si l'augmentation de i a une influence - sur l'évolution de j , autrement dit, l'augmentation de i entraîne la diminution de $\frac{dx_j(t)}{dt}$.

$$i \overset{-}{\rightarrow} j \quad \text{si} \quad \frac{\partial^2 x_j(t)}{\partial t \partial x_i} < 0$$

- Pas d'interaction locale si $\frac{\partial^2 x_j(t)}{\partial t \partial x_i} = 0$
- Le graphe d'interaction local du système à l'état x :

$$J(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 x_1}{\partial t \partial x_1} & \dots & \frac{\partial^2 x_1}{\partial t \partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 x_n}{\partial t \partial x_1} & \dots & \frac{\partial^2 x_n}{\partial t \partial x_n} \end{pmatrix}$$

- Dans les états réguliers :

$$\frac{\partial^2 x_i(t)}{\partial t \partial x_i} = -\lambda_i$$

$$\frac{\partial^2 x_i(t)}{\partial t \partial x_j} = 0$$

- A la limite des états réguliers :

$$\frac{\partial^2 x_i(t)}{\partial t \partial x_j} = +\infty \quad \text{si} \quad \mu_2 > \mu_1$$

$$\frac{\partial^2 x_i(t)}{\partial t \partial x_j} = -\infty \quad \text{si} \quad \mu_2 < \mu_1$$

- La dégradation \neq une interaction (on ne la considère pas)
- Les interactions ne se voient qu'aux points de discontinuités.
- Graphe d'interaction global $\equiv \cup_{x \in \Omega} G(x)$

- Considérons un état régulier et une de ses variables x_u .
- Pour toute valeur continue du même domaine, le taux de synthèse est identique
- Le système d'éq. diff. possède une solution :
 - Si l'état initial est x^0 , la solution du système est :

$$x_v(t) = \varphi_v(x^0) - (\varphi_v(x^0) - x_v^0)e^{-\lambda_v t}$$

- Avec :

$$\varphi_v(x) = \frac{F_v(x)}{\lambda_v} = \frac{\sum_{u \in G^-(v)} \tilde{I}_{uv}^{\alpha_{uv}}(x_u)}{\lambda_v}$$

- $\varphi_v(x^0)$ joue le rôle d'attracteur
- Rq 1 : $F_v(x)$ est constant ($F_v(x) = F_v(x^0)$)
- Rq 2 : $\varphi_v(x)$ est constant au sein d'un même domaine.

- On a $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \varphi_v(x^0), \forall v \in V$
- Tous les états du domaine évoluent vers le même état constant :

$$\Phi(x^0) = (\varphi_v(x^0))_{v \in V}$$

appelé **point focal, attracteur, image, cible...**

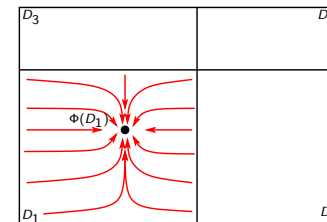
- 2 cas possibles :
 - $\Phi(x^0)$ appartient au même domaine, $\Phi(x^0)$ correspond à un état continu stationnaire,
 - Toutes les trajectoires tendent vers $\Phi(x^0)$
 - $\Phi(x^0)$ n'appartient pas au même domaine
 - Les trajectoires se dirigent dans la direction de $\Phi(x^0)$
 - Une fois hors du domaine, le point focal change.
 - $\Phi(x^0)$ ne sera peut-être jamais atteint
 - Calcul de temps d'attente dans l'état régulier

- On a $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \varphi_v(x^0), \forall v \in V$
- Tous les états du domaine évoluent vers le même état constant :

$$\Phi(x^0) = (\varphi_v(x^0))_{v \in V}$$

appelé **point focal, attracteur, image, cible...**

- 2 cas possibles :



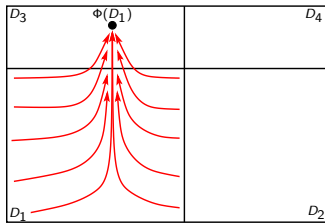
Le point focal est dans le domaine **courant**
Les trajectoires ne sortent pas du domaine :
 \Rightarrow pas de sortie

- On a $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \varphi_v(x^0), \forall v \in V$
- Tous les états du domaine évoluent vers le même état constant :

$$\Phi(x^0) = (\varphi_v(x^0))_{v \in V}$$

appelé **point focal, attracteur, image, cible...**

- 2 cas possibles :



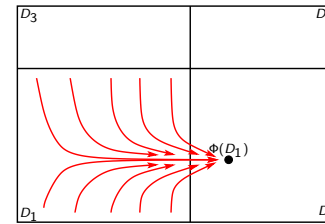
Le point focal est dans le domaine D_3 .
Les trajectoires sortent du domaine :
 \Rightarrow vers le nord

- On a $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \varphi_v(x^0), \forall v \in V$
- Tous les états du domaine évoluent vers le même état constant :

$$\Phi(x^0) = (\varphi_v(x^0))_{v \in V}$$

appelé **point focal, attracteur, image, cible...**

- 2 cas possibles :



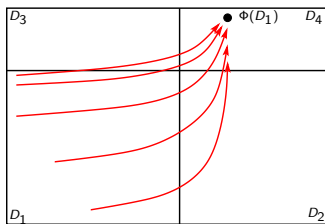
Le point focal est dans le domaine D_2 .
Les trajectoires sortent du domaine :
 \Rightarrow vers l'est

- On a $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \varphi_v(x^0), \forall v \in V$
- Tous les états du domaine évoluent vers le même état constant :

$$\Phi(x^0) = (\varphi_v(x^0))_{v \in V}$$

appelé **point focal, attracteur, image, cible...**

- 2 cas possibles :

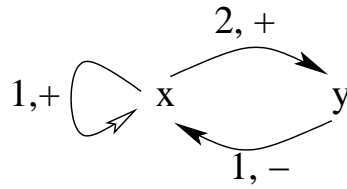


Le point focal est dans le domaine D_4 .
Les trajectoires sortent du domaine :
 \Rightarrow vers l'est
 \Rightarrow vers le nord

- Graphe d'états synchrone :
 - À partir d'un état, on passe directement à son point focal
 - Chaque point focal $\varphi_v(x^0)$ ne dépend que des prédécesseurs de $v =$ l'ens des prédécesseurs qui l'aide à s'exprimer
 - $R(v, x^0) =$ l'ens des prédécesseurs qui l'aide à s'exprimer
 - Paramétrisation : $\varphi_v(x^0) = K_{v, R(v, x^0)}$
 - Table de transition :

x				X			
x_1	x_2	...	x_n	X_1	X_2	...	X_n
0	0	...	0	$X_1(x)$	$X_2(x)$...	$X_n(x)$
0	0	...	1	$X_1(x)$	$X_2(x)$...	$X_n(x)$
0	1	...	0	$X_1(x)$	$X_2(x)$...	$X_n(x)$

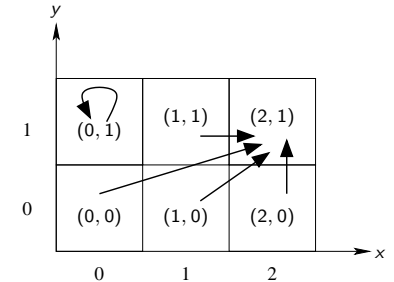
où $X_1((0, 1, 0, \dots, 0)) = \varphi_{x_1}((0, 1, 0, \dots, 0)) = K_{x_1, R(x_1, (0, 1, \dots, 0))}$



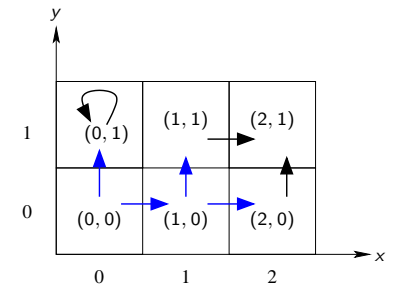
Niveau basal : K_x K_y
 x aide : $K_{x,x}$ $K_{y,x}$
 y absent aide : $K_{x,y}$
 les deux : $K_{x,xy}$

(x, y)	points focaux
(0, 0)	($K_{x,y}$, K_y)
(0, 1)	(K_x , K_y)
(1, 0)	($K_{x,xy}$, K_y)
(1, 1)	($K_{x,x}$, K_y)
(2, 0)	($K_{x,xy}$, $K_{y,x}$)
(2, 1)	($K_{x,x}$, $K_{y,x}$)

(x, y)	points focaux
(0, 0)	($K_{x,y}$, K_y) = (2, 1)
(0, 1)	(K_x , K_y) = (0, 1)
(1, 0)	($K_{x,xy}$, K_y) = (2, 1)
(1, 1)	($K_{x,x}$, K_y) = (2, 1)
(2, 0)	($K_{x,xy}$, $K_{y,x}$) = (2, 1)
(2, 1)	($K_{x,x}$, $K_{y,x}$) = (2, 1)



"Désynchronisation" par unité de distance Manhattan →



- Soit un modèle discret M . Il existe des modèles continus **cohérents** avec M **ssi les contraintes de Snoussi sont respectées**

$$K_{u,w} \leq K_{u,w'}, \text{ pour tout } u \text{ et tous } w, w' \text{ tels que } w \subseteq w'$$

- Preuve :

$$d \left(\left(k_v + \sum_{u \in \text{ressources}(v)} k_{uv} \right) / \lambda \right) = K_{u, \text{ressources}(v)}$$

Les k_i sont tous positifs.

La fonction de discrétisation est croissante.

Donc les K doivent satisfaire les contraintes Snoussi.

- **Prop. 1 : les états stables réguliers sont les mêmes**

- S'il existe un modèle continu tq $x \in D(q)$ est un état stationnaire stable, alors l'état régulier associé est stationnaire stable dans le modèle discret.
- Si q est un état régulier stable, alors pour tout modèle continu, il existe un état stationnaire stable dans le domaine régulier associé à l'état qualitatif q .

- **Preuve :**

- un état $x \in D(q)$ est stable **ssi** $x_v = \varphi_v(q)$ pour tout $v \in V$. Cela implique $d_v(x_v) = d_v(\varphi_v(q)) \Rightarrow q_v = K_{v, \omega_v(q)}$. Ainsi q est stable.
- Si $q \in Q$ est stable, alors $q_v = K_{v, \omega_v(q)} = d_v(\varphi_v(q))$ pour tout $v \in V$. Ainsi, $\varphi_v(q) \in D_v(q_v)$ pour tout $v \in V$ et par conséquent, $\varphi(q) \in D(q)$ est un état stationnaire stable.

Proposition 2 : cohérences des transitions

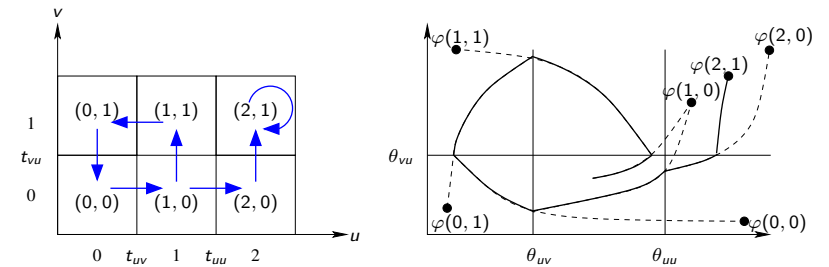
- Soit un modèle continu tq une trajectoire partant de $D(q)$ atteint l'hyperplan séparant $D(q)$ d'un domaine adjacent $D(q')$, alors $q \rightarrow q'$ est une transition du modèle discret asynchrone.
- Soit un modèle discret. Il existe des modèles continus tq pour tout successeur q' de q du modèle discret, il y a une trajectoire qui atteint à partir de $D(q)$ l'hyperplan séparant $D(q)$ d'un autre domaine $D(q')$.

Preuve :

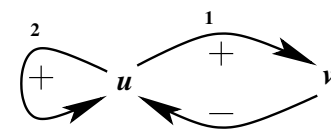
- 1ère partie : il n'y a qu'une seule variable qui change entre q et q' . La construction du graphe asynchrone prend en compte le fait que le point focal est de l'autre coté de l'hyperplan.
- 2ème partie : soient modèle continu tq $\forall u \in V, \lambda_u = \lambda$ et un état initial $x^0 \in D(q)$. La trajectoire partant de x^0 est linéaire. Soit q' un successeur de q . On a $\varphi(q) \notin D(q)$. Choisissons un point x^1 de la bordure de $D(q)$ appartenant à l'hyperplan entre $D(q)$ et $D(q')$ et dont une seule variable est sur un seuil. Traçons la droite passant par x^1 et $\varphi(q)$. La trajectoire partant d'un point de cette droite qui appartient à $D(q)$, atteint x^1 .

• Ainsi :

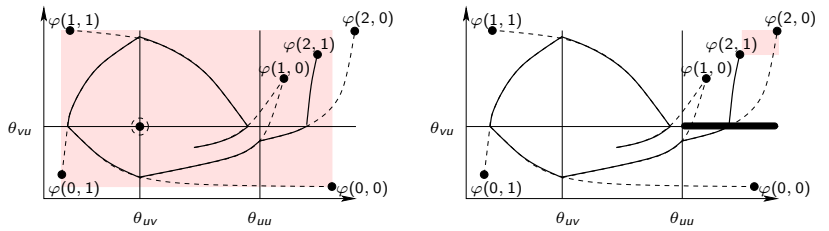
- Tous les états stationnaires réguliers sont représentés
- Toutes les traces de systèmes continus sont présentes
- Réciproque fausse (une trajectoire discrète ne correspond pas forcément à une trajectoire continue)
- Infinité de modèles continus \Rightarrow nombre fini de modèles discrets



- À un état singulier, le syst. d'éq. diff. n'est pas défini.
- Son point focal est compris dans la zone définie par les points focaux des états réguliers adjacents
- **Définition** : un état singulier sera **stationnaire** s'il est compris dans cette zone. \Rightarrow Les variables régulières doivent être stables
- Calcul en $O(2 \# \text{variables singulières}) = O(2 \# \text{variables})$
- Si tous les seuils sortants sont différents, et si Snoussi,
 - chaque variable singulière est ressource singulière d'au plus une autre variable.
 - On regarde donc les « image max » et « image min » correspondant aux états réguliers avec (et sans) ces ressources incertaines
 - Calcul en $O(\# \text{variables singulières}) = O(\# \text{variables})$

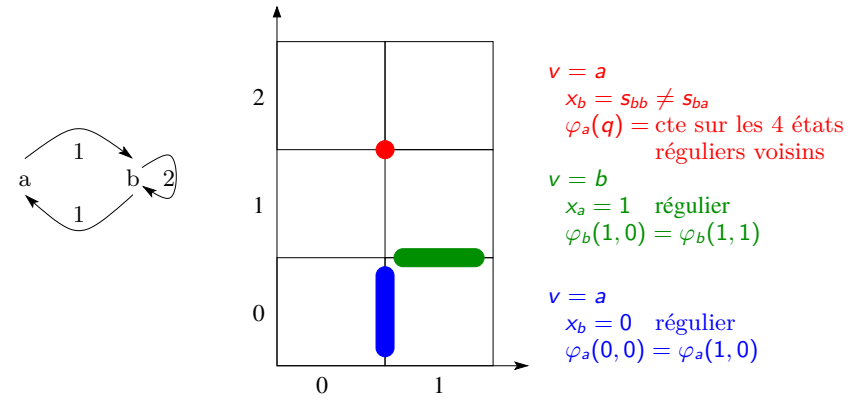


(x, y)	points focaux	
(0, 0)	$(K_{u,v} = 2, K_v = 0)$	
(0, 1)	$(K_u = 0, K_v = 0)$	
(1, 0)	$(K_{u,v} = 2, K_{v,u} = 1)$	
(1, 1)	$(K_u = 0, K_{v,u} = 1)$	
(2, 0)	$(K_{u,uv} = 2, K_{v,u} = 1)$	
(2, 1)	$(K_{u,u} = 2, K_{v,u} = 1)$	



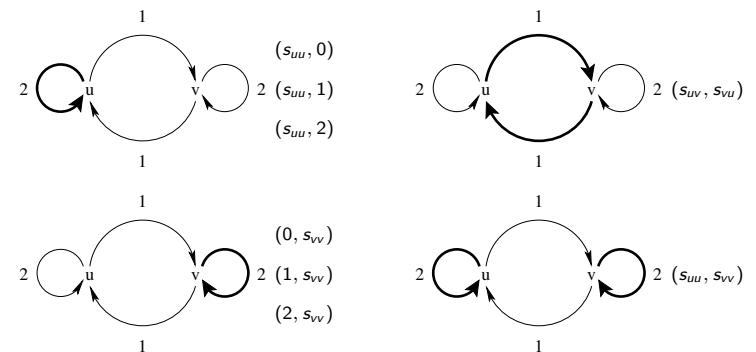
- Proposition 3 :** Soit x un état singulier et v une variable. Si pour tout $u \in G^-(v)$, $x_u \neq \theta_{uv}$, alors $\varphi_v(q)$ est constant pour tout état régulier voisin q .
« Etant donné un état qualitatif q , si tous les prédécesseurs de la variable v ne sont pas sur leurs seuils d'activation sur v , la composante v du point focal est constante pour tous les états qualitatifs voisins de q »
- Preuve :**
 Pour tout $u \in G^-(v)$, on a
 - x_u régulier ou alors
 - $x_u = \theta_{uv'} \neq \theta_{uv}$ avec $v' \in G^+(u)$
 - 1er cas :** $\forall q$ état régulier voisin de x , on a $q_u = x_u$ (Cf page précédente à droite). La régulation de $u \rightarrow v$ ne change pas.
 - 2ème cas :** pour tout q, q' états réguliers voisins de x , q_u et q'_u appartiennent à $\{\theta_{uv'} - 1, \theta_{uv'}\}$ et $\theta_{uv'} \neq \theta_{uv}$. q_u et q'_u sont du même côté de θ_{uv} .
 En conséquence, pour tout (q, q') de $N(x)$, on a $\omega_v(q) = \omega_v(q')$ ce qui implique $\varphi_v(q) = \varphi_v(q')$.

- Exemple d'utilisation de la propriété 3



- Circuits positifs / négatifs :**
 - Un circuit est **positif** si chaque élément du circuit a une influence, directe ou indirecte, positive sur lui-même.
 - Un circuit est **négatif** si chaque élément du circuit a une influence, directe ou indirecte, négative sur lui-même.
 - Lemme :**
 - un circuit est positif s'il contient un *nombre pair* d'interactions négatives,
 - il est négatif sinon
- Un circuit est **fonctionnel** s'il engendre la multistationnarité (circuits positifs) ou l'homéostasie (circuits négatifs).
 - Influence des circuits négatifs :
 - Oscillation (amortie ou non) de chacune des variables \implies **Homéostasie**
 - Influence des circuits positifs :
 - Si au dessus du seuil, on y reste
 - Si en dessous, on y reste \implies **Multistationnarité**

- Un état singulier est **caractéristique** d'un circuit si
 - Les composantes régulières sont les variables hors du circuit
 - Les composantes singulières
 - sont les variables du circuits
 - chaque variable singulière est sur le seuil de l'interaction sur son successeur dans le circuit



● **Proposition 4 :**

Un état singulier stationnaire est caractéristique d'un circuit.

● **Preuve.**

Soit x un état singulier et soit $S = \{v \text{ singulière}\}$. Si x est stationnaire, on a **pour tout** $v \in S$:

$$\min_{q \in N(x)} \varphi_v(q) < x_v < \max_{q \in N(x)} \varphi_v(q)$$

D'après la proposition 3, si pour tout $u \in G^-(v)$ on a $x_u \neq \theta_{uv}$ alors

$$\min_{q \in N(x)} \varphi_v(q) = \max_{q \in N(x)} \varphi_v(q)$$

et x n'est pas stationnaire.

Ainsi v a au moins un prédécesseur u tq $x_u = \theta_{uv}$, et ainsi $u \in S$. De plus, comme $\theta_{uv'} \neq \theta_{uv}$ pour tout $v' \in G^+(u)$, le successeur v de u est le seul tq $x_u = \theta_{uv}$. Chaque variable v de S a ainsi un unique prédécesseur u dans S tq $x_u = \theta_{uv}$.

● **Proposition 5 :**

Soit G un graphe de régulation contenant un circuit $C = v_1, \dots, v_n$. Considérons un modèle et un état caractéristique x de C .

Soit $q \in N(x)$. Si x est stationnaire, alors on a :

$$\begin{cases} K_{v_i, \omega_{v_i}}(q) = q_{v_i} & \text{pour tout } v_i \notin C \\ K_{v_i, \omega_{v_i}}(q) \setminus \{v_{i-1}\} < \theta_{v_i, v_{i+1}} \leq K_{v_i, \omega_{v_i}}(q) \cup \{v_{i-1}\} & \text{pour tout } i \in \{1, \dots, n\} \end{cases}$$

● **Proposition 6 :**

Soient G un graphe de régulation, un circuit $C = v_1, \dots, v_n$ et un état caractéristique q de C . Si un modèle discret $M(G)$ satisfait les contraintes de Snoussi et si

$$\begin{cases} K_{v_i, \omega_{v_i}}(q) = q_{v_i} & \text{pour tout } v_i \notin C \\ K_{v_i, \omega_{v_i}}(q) \setminus \{v_{i-1}\} < \theta_{v_i, v_{i+1}} \leq K_{v_i, \omega_{v_i}}(q) \cup \{v_{i-1}\} & \text{pour tout } i \in \{1, \dots, n\} \end{cases}$$

alors, pour tout modèle continu de $M(G)$, il existe un unique état caractéristique stationnaire x de C tq

$$d_u(x_u) = q_u \text{ pour tout } u \notin C.$$

● On sait que le système est multi-stationnaire / homéostatique

- Utilisation du **Théorème** : Un circuit est fonctionnel si un de ces états caractéristiques est stationnaire
- Utilisation du **Propriété 4** : parmi les états singuliers, seuls les états caractéristiques peuvent être stationnaires.
- Ne considerer que les paramétrages qui mènent à une dynamique ayant un état caractéristique (d'un circuit du bon signe) stationnaire

● Si on connaît un état caractéristique stationnaire :

Utilisation du **Propriété 5** : contraintes sur les paramètres

● Accélération de la recherche des pts focaux : **Propriété 3.**

● **Propriétés :**

- Condition nécessaire pour avoir multistationnarité : un circuit positif est fonctionnel
- m circuits positifs fonctionnels génèrent $3m$ états stationnaires dont $2m$ ne sont pas des états caractéristiques

● Etats adjacents d'un état caractéristique :

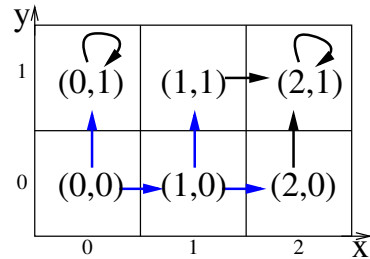
- État adjacent minimal : chaque variable du circuit n'est pas ressource de son successeur dans le circuit
- État adjacent maximal : chaque variable du circuit est ressource de son successeur dans le circuit

● Le circuit C est fonctionnel s'il existe un état caractéristique inclus dans le domaine défini par les points focaux des états adjacents min et max

Tous ces théorèmes ne sont valables que sous contraintes de seuils sortants distincts 2 à 2

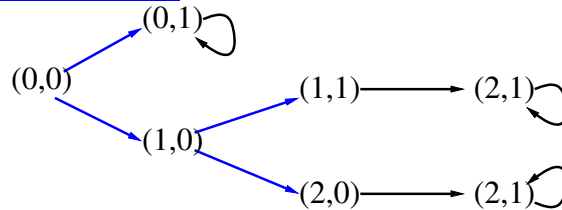
Que faire si on veut relâcher cette contrainte ?

Utiliser d'autres informations pour contraindre les dynamiques possibles.



As many possible state graphs as possible parameter sets... (huge number)

... from each initial state :

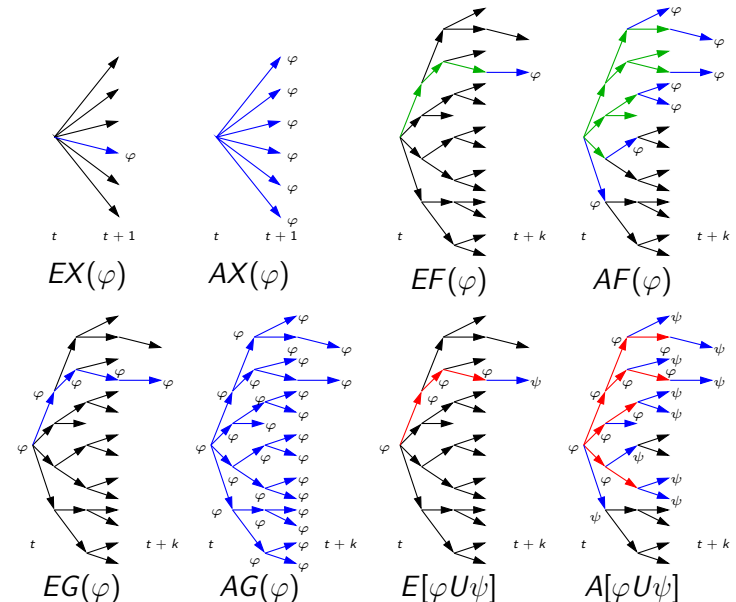


- **Atoms** = comparaisons : $(x = 2), (y > 0) \dots$
- **Logical Connectives** = $(\varphi_1 \wedge \varphi_2), (\varphi_1 \Rightarrow \varphi_2) \dots$
- **Temporal modalités** = made de 2 characters :

first character	second character
A = for All path choices	X = neXt state
E = there Exists a choice	F = for some future state
	G = for all future state (Globally)
	U = Until

- **Examples :**
- **AX** ($y=1$) : the concentration level of y belongs to the interval 1 in all states directly following the considered initial state.
- **EG** ($x=0$) : there exists at least one path from the considered initial state where x always belongs to its lower interval.

- **neXt state :**
- $EX\varphi$: φ can be satisfied in a next state
- $AX\varphi$: φ is always satisfied in the next states
- **eventually in the Future :**
- $EF\varphi$: φ can be satisfied in the future
- $AF\varphi$: φ will be satisfied at some state in the future
- **Globally :**
- $EG\varphi$: φ can be an invariant in the future
- $AG\varphi$: φ is necessarily an invariant in the future
- **Until :**
- $E[\psi U \varphi]$: there exist a path where ψ is satisfied until a state where φ is satisfied
- $A[\psi U \varphi]$: ψ is always satisfied until some state where φ is satisfied



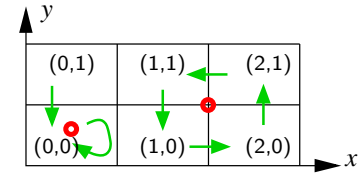
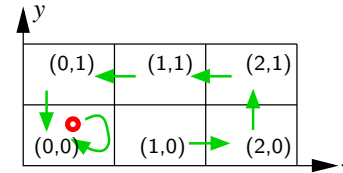
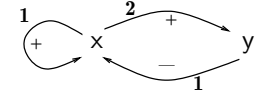
Soit s_0 un état. la sémantique de CTL est définie inductivement :

- $s_0 \models \top$ et $s_0 \not\models \perp$ $\forall p \in AP, s_0 \models p$ ssi $p \in L(s_0)$,
- $s_0 \models \neg \varphi$ ssi $s_0 \not\models \varphi$,
- $s_0 \models \varphi_1 \wedge \varphi_2$ (resp. $\varphi_1 \vee \varphi_2$) ssi $s_0 \models \varphi_1$ et (resp. ou) $s_0 \models \varphi_2$,
- $s_0 \models \varphi_1 \Rightarrow \varphi_2$ ssi $s_0 \not\models \varphi_1$ ou $s_0 \models \varphi_2$,
- $s_0 \models \varphi_1 \Leftrightarrow \varphi_2$ ssi $s_0 \models (\varphi_1 \Rightarrow \varphi_2) \wedge (\varphi_2 \Rightarrow \varphi_1)$,
- $s_0 \models AX\varphi$ ssi pour tous les successeurs s_1 de s_0 , on a $s_1 \models \varphi$,
- $s_0 \models EX\varphi$ ssi il existe un successeur s_1 de s_0 tel que $s_1 \models \varphi$,
- $s_0 \models AG\varphi$ ssi $\forall s_i$ de tout chemin $s_0 s_1 \dots s_i \dots$, on a $s_i \models \varphi$,
- $s_0 \models EG\varphi$ ssi \exists un chemin $s_0 s_1 \dots s_i \dots$, tq $\forall s_i$, on a $s_i \models \varphi$,
- $s_0 \models AF\varphi$ ssi \forall chemin $s_0 s_1 \dots s_i \dots$, $\exists j$ tq $s_j \models \varphi$,
- $s_0 \models EF\varphi$ ssi \exists un chemin $s_0 s_1 \dots s_i \dots$, $\exists j$ tq $s_j \models \varphi$,
- $s_0 \models A[\varphi_1 U \varphi_2]$ ssi \forall chemin $s_0 s_1 \dots s_i \dots$, $\exists j$ tq $s_j \models \varphi_2$, et $\forall i < j, s_i \models \varphi_1$,
- $s_0 \models E[\varphi_1 U \varphi_2]$ ssi \exists chemin $s_0 s_1 \dots s_i \dots$, $\exists j$ tq $s_j \models \varphi_2$, et $\forall i < j, s_i \models \varphi_1$

Common properties :

“functionality” of a sub-graph
Special role of “feedback loops”

- positive : *multistationnarity* (even number of —)
- negative : *homeostasy* (odd number of —)



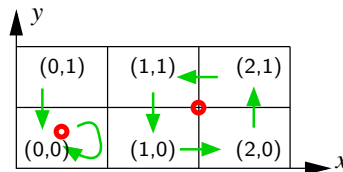
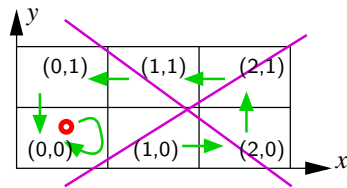
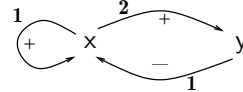
$$\text{Characteristic properties : } \begin{cases} (x = 2) \implies AG(\neg(x = 0)) \\ (x = 0) \implies AG(\neg(x = 2)) \end{cases}$$

They express “the positive feedback loop is functional”
(satisfaction of these formulas relies on the parameters $K...$)

Common properties :

“functionality” of a sub-graph
Special role of “feedback loops”

- positive : *multistationnarity* (even number of —)
- negative : *homeostasy* (odd number of —)



$$\text{Characteristic properties : } \begin{cases} (x = 2) \implies AG(\neg(x = 0)) \\ (x = 0) \implies AG(\neg(x = 2)) \end{cases}$$

They express “the positive feedback loop is functional”
(satisfaction of these formulas relies on the parameters $K...$)

- Efficiently computes all the states of a state graph which satisfy a given formula : $\{ \eta \mid M \models_{\eta} \varphi \}$.
- Efficiently select the models which globally satisfy a given formula.

Intensively used :

- to find the set of **all** possible discrete parameter values
- to check models under construction w.r.t. **known behaviours** (one often gets an empty set of parameter values!)
- and to prove the **consistency** of a biological **hypothesis**

Computes all the states of a discrete state graph that satisfy a given formula : $\{ \eta \mid M \models_{\eta} \varphi \}$.

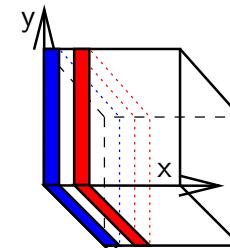
Idea 1 : work on the state graph instead of the path trees.

Idea 2 : check first the atoms of φ and then check the connectives of φ with a bottom-up computation strategy.

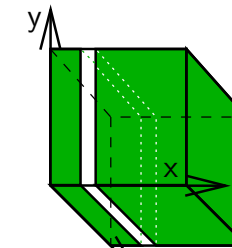
Idea 3 : (computational optimization) group some cases together using BDDs (Binary Decision Diagrams).

Example : $(x = 0) \implies AG(\neg(x = 2))$

Obsession : travel the state graph as less as possible



$x=0$ $x=2$



$\neg(x = 2)$

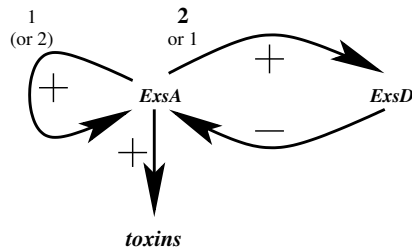
and

$AG(\neg(x = 2))$?

... one should **travel all** the paths from any green box and check if successive boxes are green : *too many boxes to visit.*

Trick : $AG(\neg(x = 2))$ is equivalent to $\neg EF(x = 2)$

start from the red boxes and follow the transitions backward.



- 2 possible stable states :
 - $(EXsA = 2) \implies AX AF(EXsA = 2)$
 - $(EXsA = 0) \implies AG(\neg(EXsA = 2))$
- **Question 1, consistency** : proved by Model checking 8 models among 648, automatically extracted.
- **Question 2, and in vivo?**

Les formules sont valides ou invalides par rapport à un ensemble de traces données partant d'un état donné

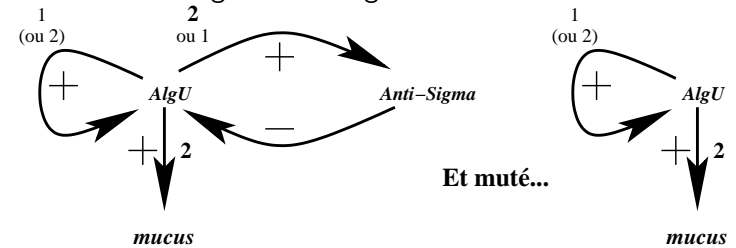
Elles peuvent être confrontées

- à l'ensemble des traces possibles du modèle théorique
- à l'ensemble des expériences connues

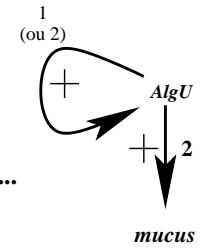
\implies Elles font donc le lien entre modèles et objets biologiques

- Modification de phénotype, terminologie :
 - **modification génétique** : héritable et non réversible (mutation)
 - **modification épigénétique** : héritable mais réversible
 - **Adaptation** : non héritable et réversible
- **Les questions biologiques** :
 - La cytotoxicité (et/ou la mucoïdie) chez la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* est-elle de nature épigénétique ?
 - [→ mucoviscidose]

pseudomonas aeruginosa sauvage :



Et muté...

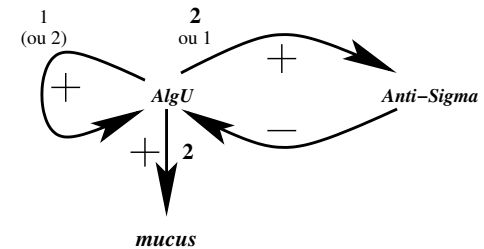


Hypothèse épigénétique (i.e. sans mutation)

- Le cycle positif est fonctionnel malgré le cycle négatif, avec un état non mucoïde et l'autre mucoïde
- Un signal extérieur (produit par le poumon malade) pourrait éventuellement faire passer AlgU de l'état bas à l'état haut
- La pression de sélection favorise *ultérieurement* les mutants en milieu mucoïdeux ⇒ Nouvelles perspectives de thérapie

- **Question 2 = valider in vivo la stabilité des deux états**
- **Etat non mucoïde** : $(AlgU = 0) \Rightarrow AG(AlgU < 2)$
Une bactérie ayant son niveau basal de AlgU de deviendra pas mucoïde spontanément : validé au quotidien
- **Etat mucoïde** : $(AlgU = 2) \Rightarrow AX AF(AlgU = 2)$
- Hypothèse de travail :
On peut porter AlgU à saturation, pas le mesurer
- Plan d'expérience : *pulse de AlgU puis après une phase transitoire, tester si la production de mucus persiste* (\Leftrightarrow vérifier une hystérésis)
- **On peut générer les plans d'expérience automatiquement**

- $AlgU = 2$ n'est pas directement vérifiable mais $mucus = 1$ l'est



- Lemme : $AG(AlgU = 2) \Leftrightarrow AF AG(mucus = 1)$
- (... preuve par ordinateur ...)

→ **Expérimenter** : $(AlgU = 2) \Rightarrow AF AG(mucus = 1)$

$A \Rightarrow B$	Vrai	Faux
Vrai	vrai	faux
Faux	vrai	vrai

Karl Popper :
Valider = tenter de réfuter
Donc A faux ne sert à rien
Donc commencer par un pulse...

Le pulse permet d'atteindre l'état initial AlgU = 2.
Sinon, il aurait fallu établir un **lemme** :
 $(AlgU = 2) \Leftrightarrow (\text{qqchose atteignable})$

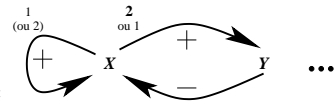
Forme générale d'un test :
 $(\text{qqchose atteignable}) \Rightarrow (\text{qqchose observable})$

Problème similaire = un logiciel répond-il à sa spécification ?
Infinité de scénarii de tests possibles, en sélectionnant des révélateurs

Solution = découper en domaines de scénarii
Comportements supposés "uniformes" au sein d'un domaine

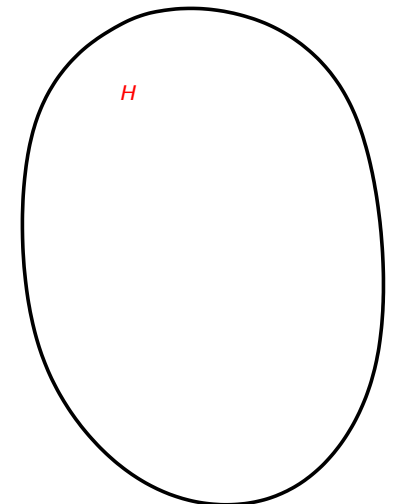
- Le **dépliage** de formule sert à découper les domaines
- Approche **probabiliste** : on déplie peu, peu de domaines (mais gros), tirage probabiliste de nombreux tests dans chaque domaine.
- Approche **déterministe** : on déplie beaucoup, domaines petits, choix d'un seul test par domaine.

99% des bugs sont détectables automatiquement

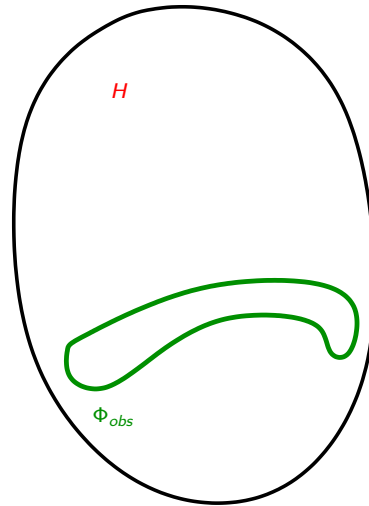


- $\Phi = \{\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n\}$ et $M =$
- Ensemble des formules conséquences de l'hypothèse :**
 $Th(H) = \{\psi \mid \Phi, M \models \psi\}$
- Formules observables :** Φ_{obs}
 $\{\psi \mid \psi \text{ de la forme "atteignable"} \Rightarrow \text{"observable"}\}$
- Problème :** $\Phi_{obs} \cap Th(H)$ est infini
→ Choisir des "révélateurs" dans $\Phi_{obs} \cap Th(H)$
- P. aeruginosa :** coup de chance, il existe 2 formules observables
 $\psi_1, \psi_2 \in \Phi_{obs} \cap Th(H)$ telles que $\{\psi_1, \psi_2\} \models \Phi$
- Solution générale informatique :** les techniques de dépliage (\simeq raisonnement pas cas) devrait permettre d'explicitier les hypothèses faites lorsqu'on se limite à un nombre fixé d'expériences.

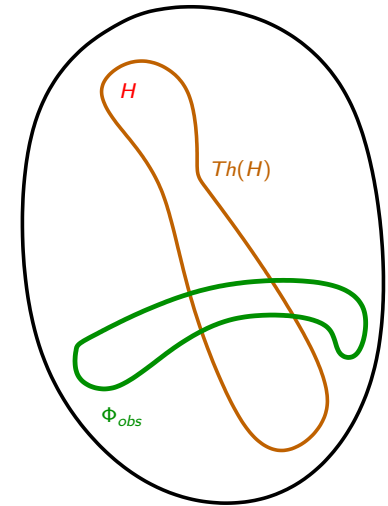
- H : hypothèse**



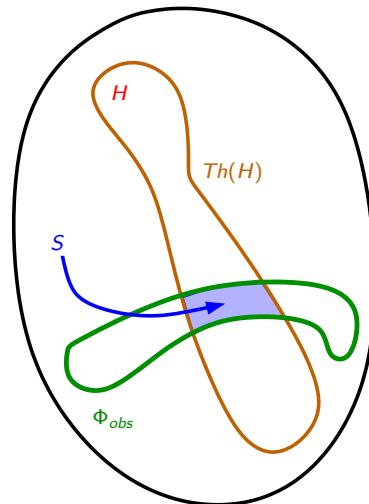
- H : hypothèse
- Φ_{obs} : expériences possibles



- H : hypothèse
- Φ_{obs} : expériences possibles
- $Th(H)$: conséquences logiques de H

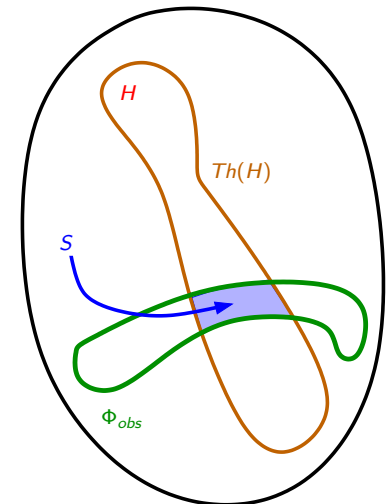


- H : hypothèse
- Φ_{obs} : expériences possibles
- $Th(H)$: conséquences logiques de H
- S : expériences en relation avec H



- H : hypothèse
- Φ_{obs} : expériences possibles
- $Th(H)$: conséquences logiques de H
- S : expériences en relation avec H

Réfutabilité : $S \Rightarrow H$



Sélection de plans d'expériences

- H : hypothèse
- Φ_{obs} : expériences possibles
- $Th(H)$: conséquences logiques de H
- S : expériences en relation avec H

Réfutabilité : $S \Rightarrow H$

Ensemble S infini...
Choix des expériences dans S ?
... optimisations

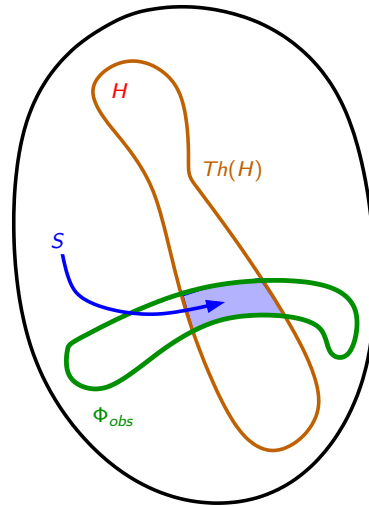


Schéma général de la modélisation des RRB

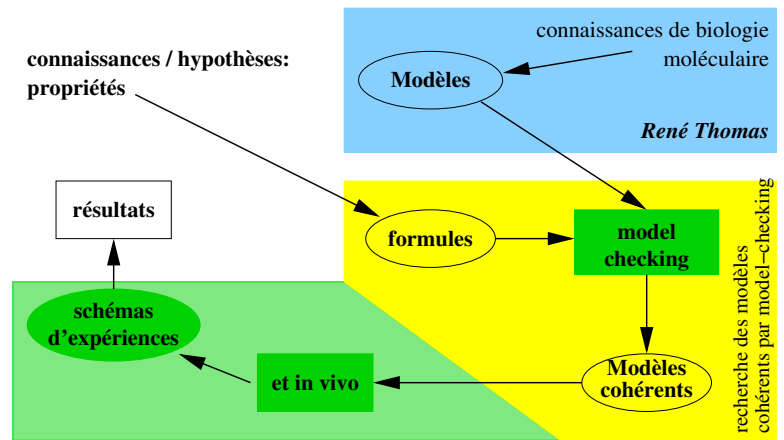


Schéma général de la modélisation des RRB

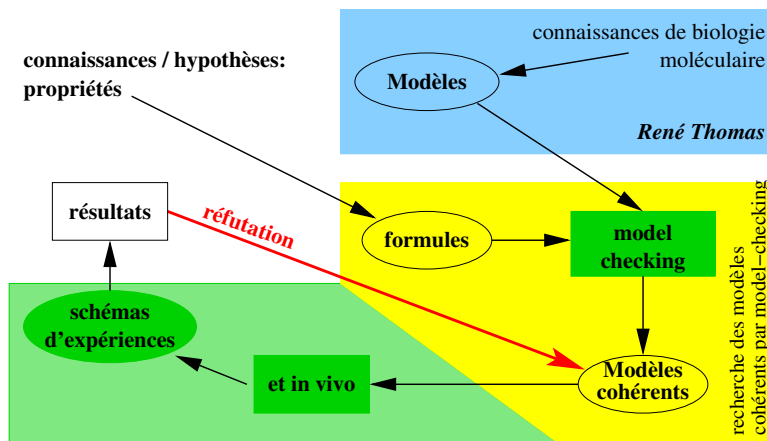
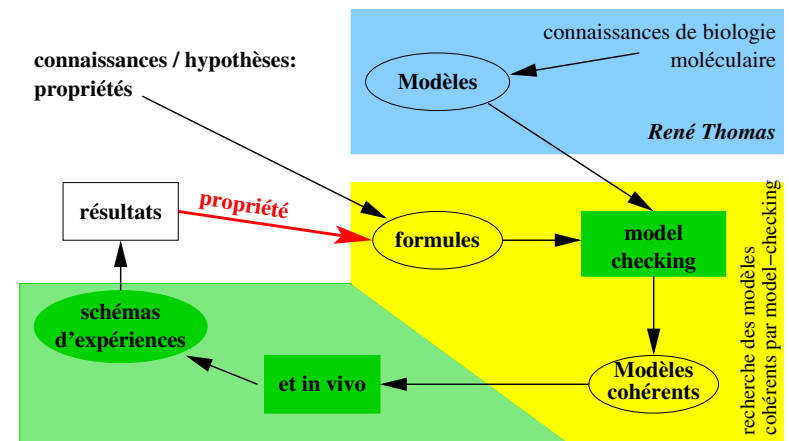
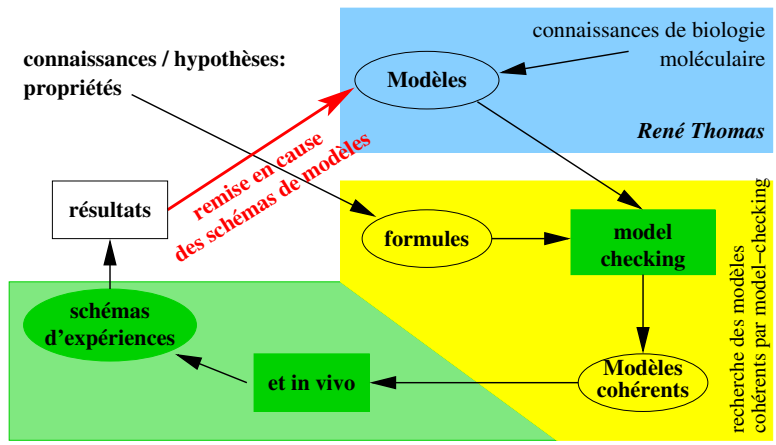


Schéma général de la modélisation des RRB





- On se donne un ensemble de modèles
- On se donne un ensemble d'expériences possibles (sous forme de formules)
- Questions :
 - Quelle est l'expérience à faire pour réduire l'ensemble des modèles cohérents ? (modèles équiprobables / non équiprobables)
 - Idem pour n expériences (ordre, arbre de décision) ?
 - Idem avec coût ?

- $M = \{M_1, M_2, \dots, M_m\}$ et $F = \{F_1, F_2, \dots, F_f\}$

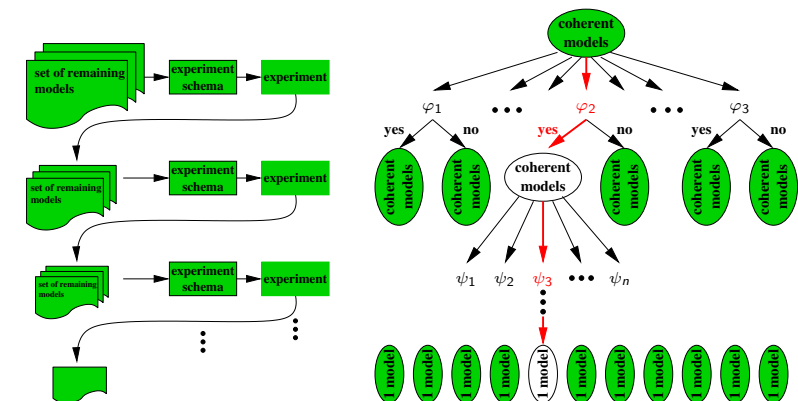
	F_1	F_2	...	F_f
M_1	1	1	...	0
M_2	1	0	...	0
...
M_m	0	1	...	0

par model checking :

- Si les modèles sont équi probables, on implémente F_i qui équilibre
les 2 ensembles : $E_i = \{M_j | M_j \models F_i\}$ et $\bar{E}_i = \{M_j | M_j \not\models F_i\}$
- Sinon, F_i qui équilibre
les 2 probabilités : $p(\{M_j | M_j \models F_i\})$ et $p(\{M_j | M_j \not\models F_i\})$

En fait, on cherche à minimiser $E[\text{Taille de l'ensemble après exp.}]$

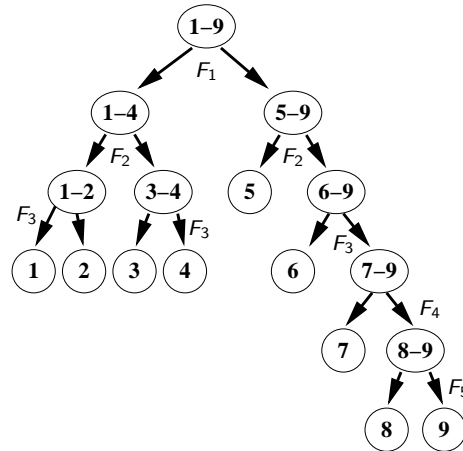
- $\min(|E_i| \times |E_i| + |\bar{E}_i| \times |\bar{E}_i|) = \min(|E_i|^2 + (N - |E_i|)^2)$
- $\min(N^2 - 2N|E_i| + 2|E_i|^2)$
- minimum en $N/2$



Choisir une stratégie complète (2)

- La stratégie précédente ne donne pas l'arbre de profondeur minimale.
- Ex : 9 modèles ; 5 formules, hauteur min = $\log_2(9) = 4$

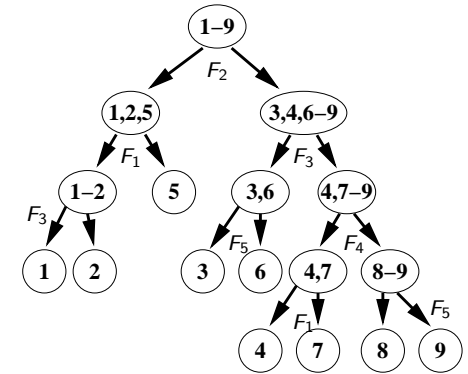
	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅
M ₁	1	1	1	0	0
M ₂	1	1	0	1	1
M ₃	1	0	1	0	1
M ₄	1	0	0	1	0
M ₅	0	1	0	0	0
M ₆	0	0	1	0	0
M ₇	0	0	0	1	0
M ₈	0	0	0	0	1
M ₉	0	0	0	0	0
	4/5	3/6	3/6	3/6	3/6



Merci à S. Vial pour cet exemple

Choisir une stratégie complète (3)

	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅
M ₁	1	1	1	0	0
M ₂	1	1	0	1	1
M ₃	1	0	1	0	1
M ₄	1	0	0	1	0
M ₅	0	1	0	0	0
M ₆	0	0	1	0	0
M ₇	0	0	0	1	0
M ₈	0	0	0	0	1
M ₉	0	0	0	0	0
	4/5	3/6	3/6	3/6	3/6



Choix d'un arbre de décision optimal = problème NP-complet (réduction au problème 3-DM, L. Hyafil et R.L. Rivest [1975])

Choisir une stratégie complète (4)

	Temporal formulas	Coherent models
1	$x = 0 \Rightarrow AXAF(x = 0)$	1, 3, 6, 7, 8, 9, 10
2	$x = 2 \Rightarrow AXAF(x = 2)$	1, 2, 3, 4, 5, 7, 10
3	$x = 1 \Rightarrow AXAF(x = 0)$	1, 3
4	$x = 1 \Rightarrow AXAF(x = 2)$	7, 10
5	$y = 0 \Rightarrow AXAF(y = 0)$	1, 2, 3, 6, 1, 2, 3, 6

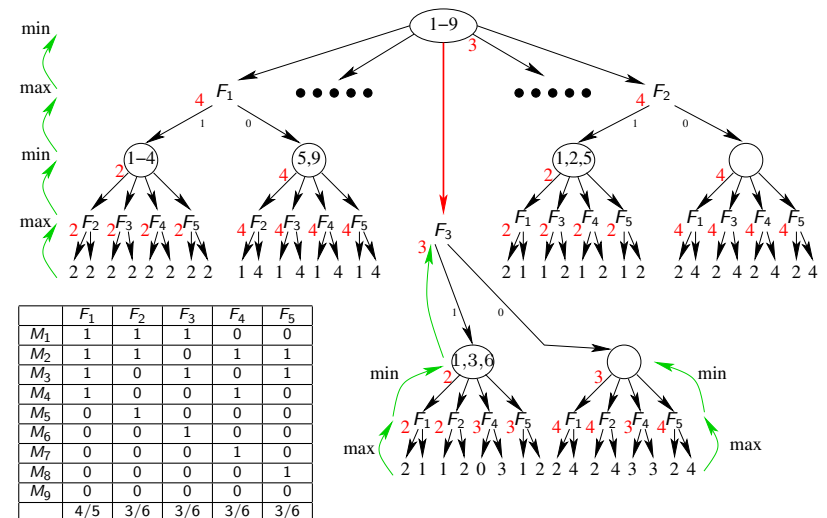
Si on ne veut ni :

- choisir une formule discriminante au hasard
- choisir une formule facile à implémenter *in vivo* (coûts)
- ajuster ce choix suivant l'intuition
- choisir la formule qui coupe au mieux M

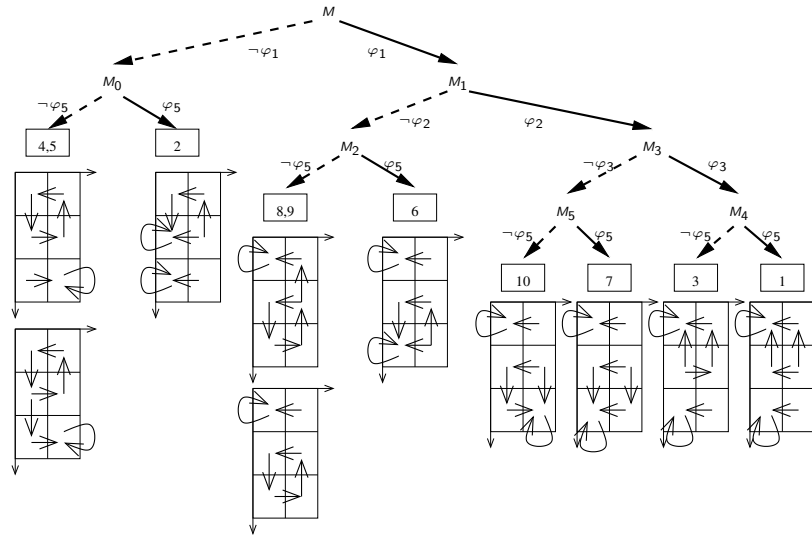
Utilisation de l'algorithme min-max pour optimiser le choix :

- déterminer les formules observables
- limiter la profondeur des arbres (ici, prof = 3)
- chercher l'arbre pour lequel le coût est minimal

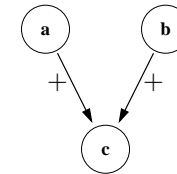
Choisir une stratégie complète (4-b)



	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅
M ₁	1	1	1	0	0
M ₂	1	1	0	1	1
M ₃	1	0	1	0	1
M ₄	1	0	0	1	0
M ₅	0	1	0	0	0
M ₆	0	0	1	0	0
M ₇	0	0	0	1	0
M ₈	0	0	0	0	1
M ₉	0	0	0	0	0
	4/5	3/6	3/6	3/6	3/6



● Signes et paramètres



$$\begin{aligned} K_c &= 1 \\ K_{c,a} &= 0 \\ K_{c,b} &= 2 \\ K_{c,ab} &= 1 \end{aligned}$$



Actions positives de b

$$\begin{aligned} K_c &= 1 \\ K_{c,a} &= 0 \\ K_{c,b} &= 2 \\ K_{c,ab} &= 1 \end{aligned}$$



Actions négatives de a

Lien entre les signes et les paramètres

- Système d'éq. diff. $\frac{dx_3}{dt} = (k + k_1 \cdot \mathbf{1}_{x_1 \rightarrow x_3} + k_2 \cdot \mathbf{1}_{x_2 \rightarrow x_3}) - \lambda \times x_3$

- Discretisation :
 - si ni x_1 ni x_2 n'agit sur x_3 : $d(k)$ K_{x_3}
 - si seul x_1 agit sur x_3 : $d(k + k_1)$ K_{x_3, x_1}
 - si seul x_2 agit sur x_3 : $d(k + k_2)$ K_{x_3, x_2}
 - si x_1 et x_2 agissent sur x_3 : $d(k + k_1 + k_2)$ $K_{x_3, x_1 x_2}$

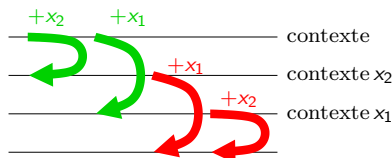
- Somme de nombres positifs : Conditions de Snoussi :

$$\forall a \in \forall G^-(x), \forall \omega \subseteq G^-(x), K_{x,\omega} \leq K_{x,\omega \cup \{a\}}$$

Partout, l'ajout d'une ressource ne peut pas faire diminuer l'attracteur

- Conséquence : le XOR n'est pas possible

x_1	x_2	$X_3 = x_1 \text{ XOR } x_2$
0	0	$K_{x_3} = 0$
0	1	$K_{x_3, x_2} = 1$
1	0	$K_{x_3, x_1} = 1$
1	1	$K_{x_3, x_1 x_2} = 0$



- Partout, l'ajout d'une ressource ne peut pas faire diminuer l'attracteur
- Il existe une configuration où l'ajout d'une ressource crée une augmentation de l'attracteur

$$\forall a \in \forall G^-(x), \exists \omega \subseteq G^-(x), K_{x,\omega} < K_{x,\omega \cup \{a\}}$$

- Le signe devient donc une contrainte sur les paramètres.
- Notation : $+_{obs}$, $-_{obs}$ à distinguer de $+_{snoussi}$, $-_{snoussi}$