

Réseaux de gènes: L'approche de Stuart Kauffman

Alain Franc
UMR BioGeCo
URGV, 5 septembre 2011

Loi des grands nombres ...

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \bar{X}_n = \mu, \quad X_n = \frac{1}{n} \sum_i X_i$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{P}(\bar{X}_n = \mu) = 1$$

Physique statistique : approche à la Jaynes

Pour un système à très nombreux degrés de liberté (un gaz, par exemple)

- On définit des états microscopiques, et macroscopiques
- On se donne des contraintes sur les états macroscopiques
- L'état observé est l'état le plus probable compte tenu des contraintes

- Quand la taille est proche de l'infini, cette probabilité est égale à un (équirépartition asymptotique) : c'est une propriété générique compte tenu des contraintes
- exemple : la température d'une pièce

- enjeu : développer cette approche sur des systèmes **hétérogènes** et **hors d'équilibre**



Notion de propriété générique

Propriété sur un système aléatoire avec un très grand nombre de possibilités

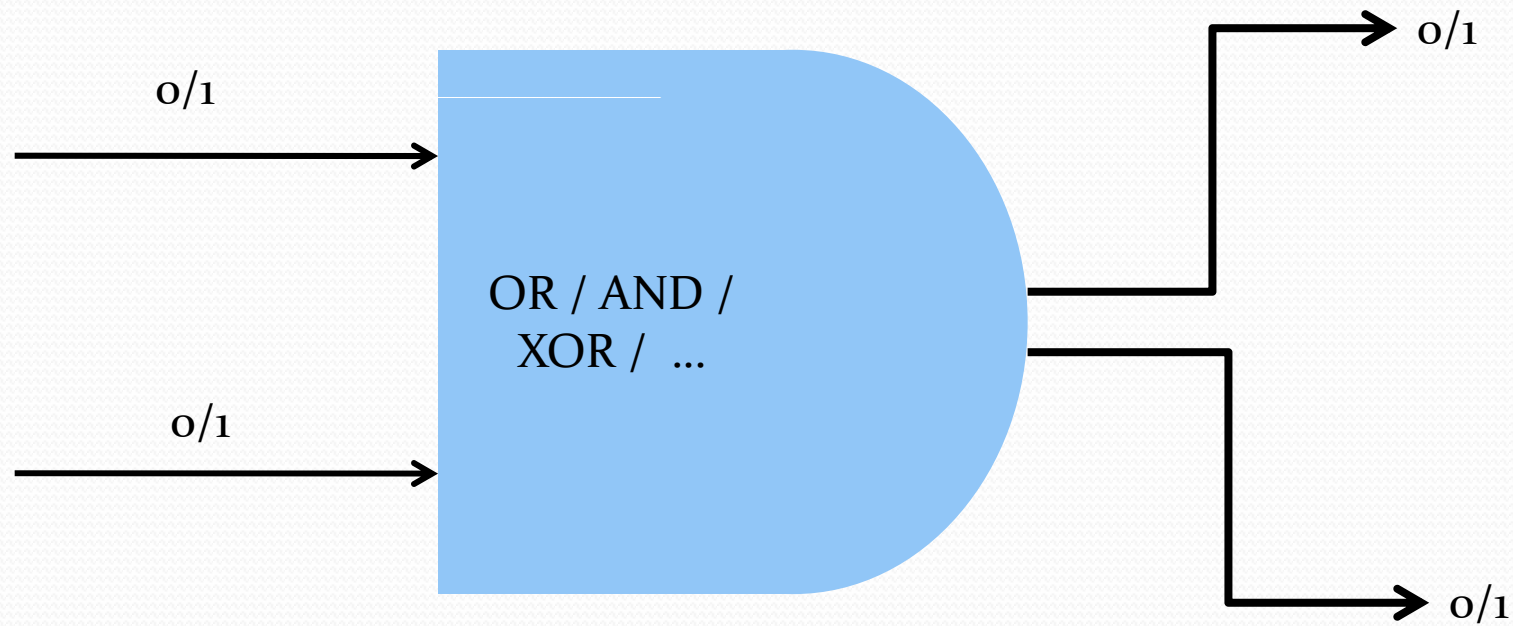
Qui est observée avec une probabilité proche de 1

Où on peut montrer qu'elle vaut un si la dimension tends vers l'infini

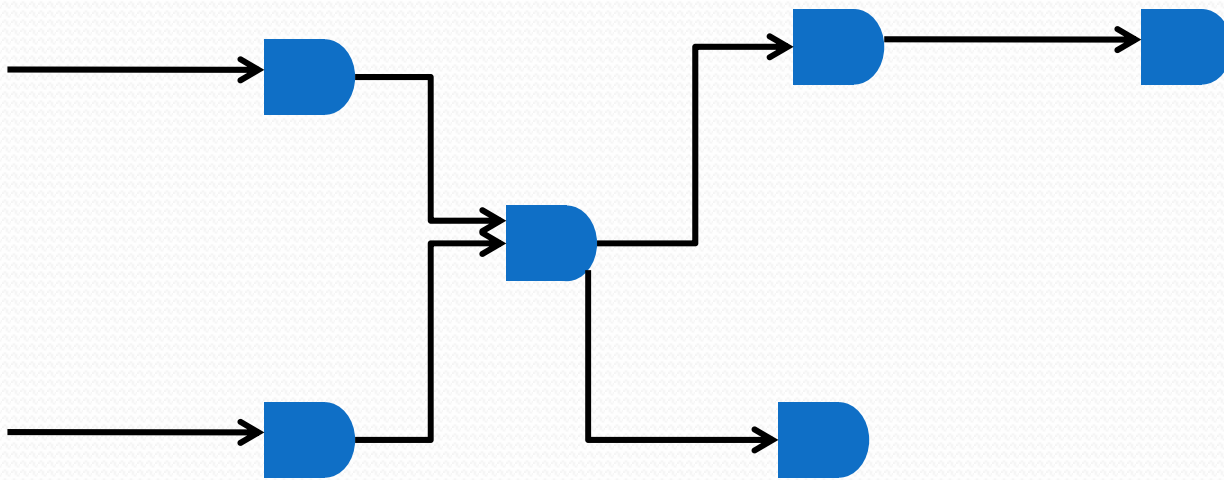
Les autres comportements sont dits « pathologiques »

(Ce sont parfois les plus intéressants ...)

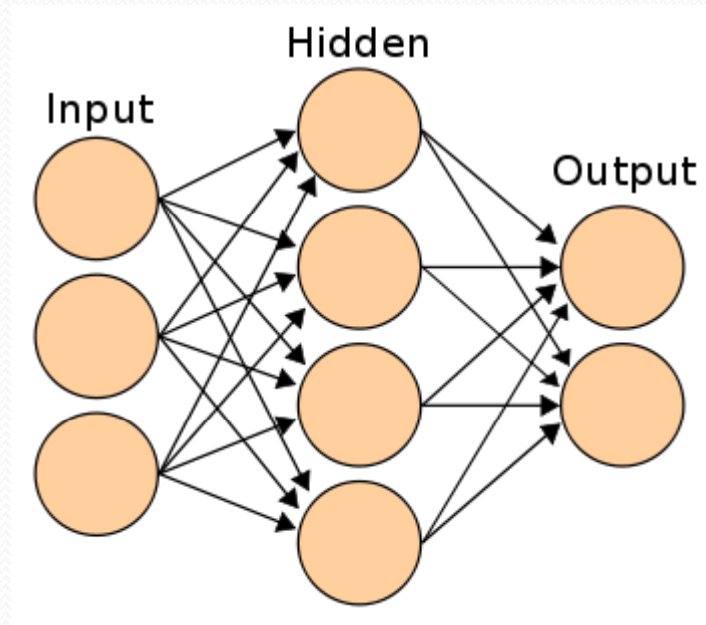
Un automate booléen



Réseaux d'Automates Booléens (RAB)



Réseaux Neuronaux



$$i \in \{1, n\}$$

$$x_i \in \{0, 1\}$$

$$x = (x_1, \dots, x_n) \in \Omega := \{0, 1\}^n$$

$$|\Omega| = N = 2^n$$

$$\begin{cases} f : \Omega \longrightarrow \Omega \\ x \longrightarrow f(x) \end{cases}$$

$$x(t+1) = f(x(t))$$

Attracteurs

$N = 2^n$ états

Attracteurs

points fixes

$$x^* = f(x^*)$$

périodes courtes

$$x(t + T) = x(t), \quad T \sim n^\alpha$$

périodes longues

$$x(t + T) = x(t), \quad T \sim e^{\alpha n}$$



Hypothèse de S. Kauffman

- 1) Propriété générique des réseaux de régulation :
 - les attracteurs sont à période courte
 - et en petit nombre

- 2) Le réglage des paramètres pour ce faire est le fruit de l'évolution



Quelques questions de S.K.

1 – Est-ce que la stabilité métabolique requiert un réglage fin des réseaux de régulation ?

2 – Si oui, comment ont-ils été sélectionnés par l'évolution ?

3 – OU: existe-t-il une stabilité macroscopique, une propriété générique pour des réseaux aléatoires booléens ?

4 – résultats :

les RAB ont une stabilité comparable à celle des réseaux métaboliques
il existe peu d'attracteurs
avec des périodes courtes

Qui mènent à une autre question

..?

- 1 – Est-ce que la stabilité métabolique requiert un réglage fin des réseaux de régulation ?
- 2 – Si oui, comment ont-ils été sélectionnés par l'évolution ?
- 3 – OU: existe-t-il une stabilité macroscopique, une propriété générique pour des réseaux aléatoires booléens ?
- 4 – résultats :
 - les RAB ont une stabilité comparable à celle des réseaux métaboliques
 - il existe peu d'attracteurs
 - avec des périodes courtes
- 5 – Choix entre spécificité fine et propriétés génériques
- 6 – Mais comment associer généricité et diversité ?

Opéron-lactose et régulation

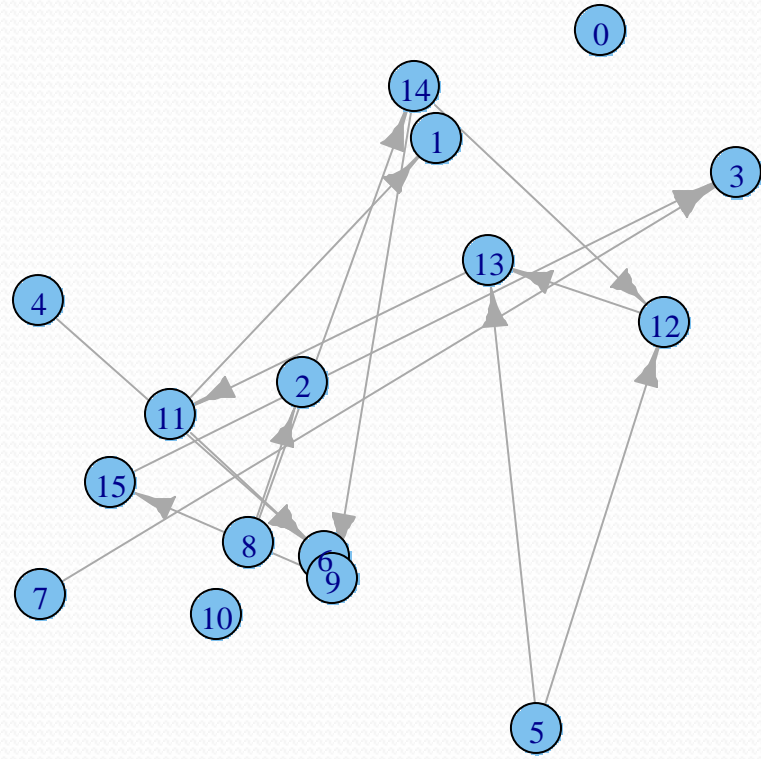
Jacob & Monod, 1961

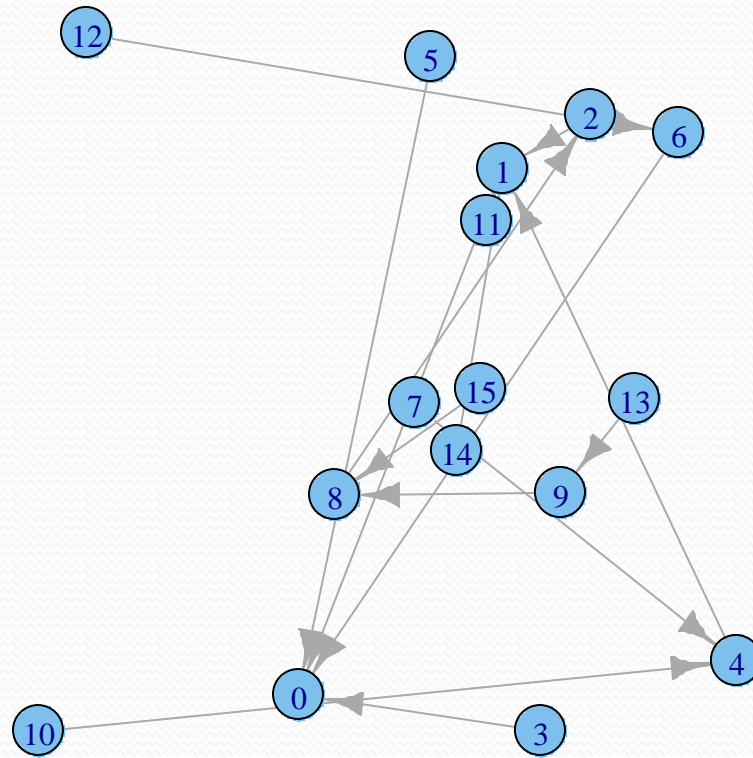
3 gène de réponse à la présence de lactose dans *E. coli*

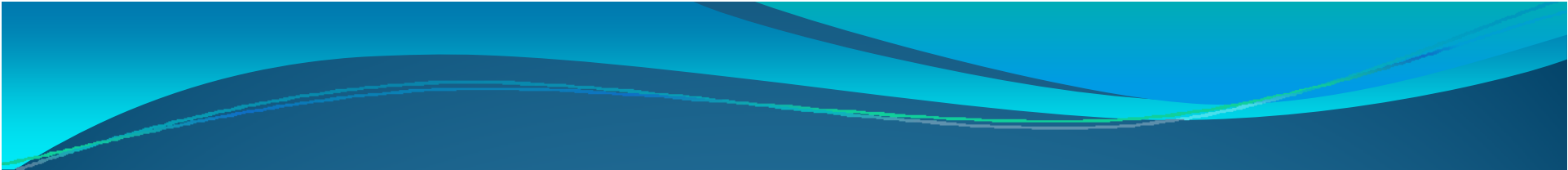
∃ Répresseur (protéine) produit par le *I* gène qui se lie au site « opéron » qui empêche le déclenchement de la RNA polymérase par le promoteur

En l'absence de lactose, les gènes *lac* ne sont pas exprimés

En présence de lactose, l'allolactose se lie au répresseur, qui ne peut plus se lier au site opéron, et le promoteur est actif.







Graphes à fonctions aléatoires



Connectivité aléatoire

La topologie du réseau est aléatoire

Les fonctions de chaque automate sont choisies aléatoirement

La topologie ne varie pas dans le temps

Les réponses de chaque automate ne varient pas dans le temps

S. Kauffman – 1970 – Behaviour of randomly constructed genetic nets:
Binary elements nets – in *Towards a theoretical biology*, 3. Waddington (Ed.),
Aldine Publishing Company – Chicago. pp.18-37.

Règle d'évolution

input	input 2						
0	0	→	0	0	0	0	...
0	1	→	0	0	0	0	...
1	0	→	0	0	1	1	...
1	1	→	0	1	0	1	...

$$n = 2^{2^k} \quad k = 2 \quad \implies \quad n = 2^4 = 16$$



Résultats génériques

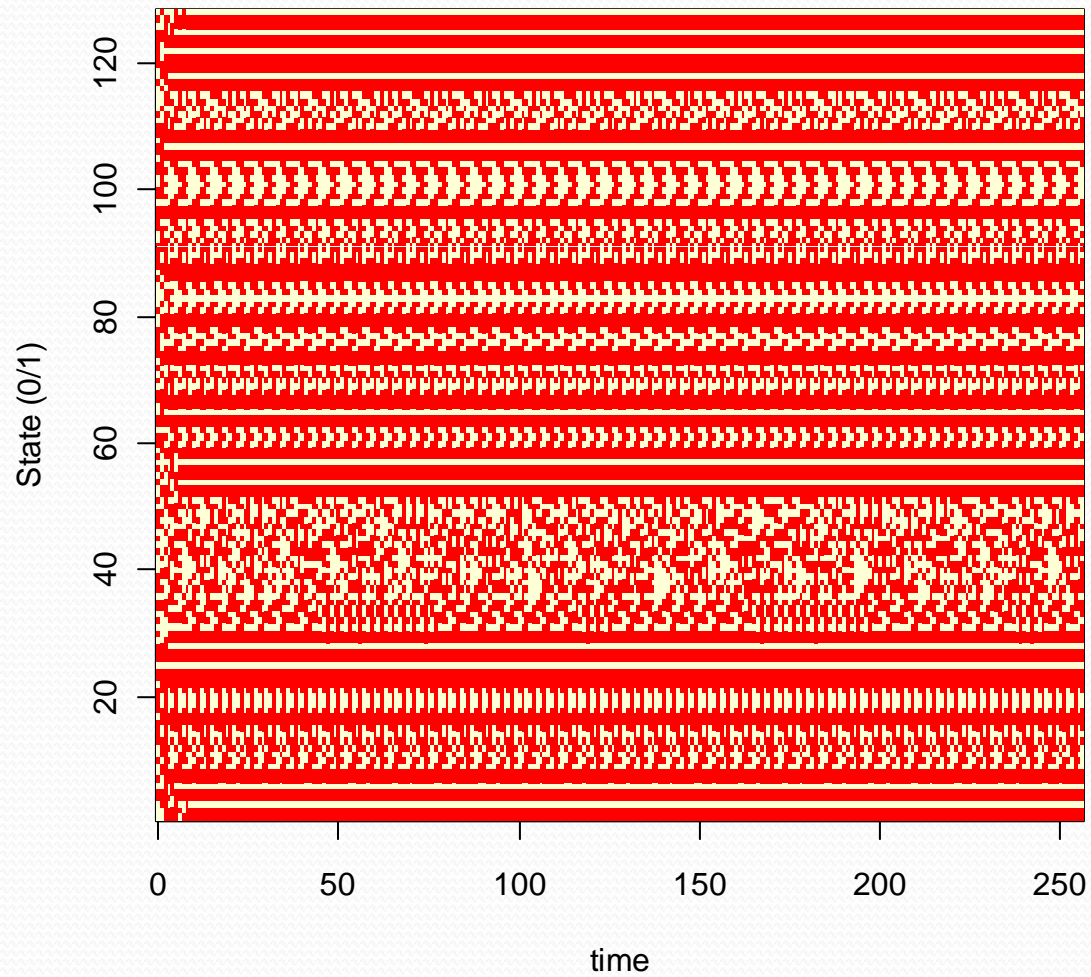
Pour $k = 2$

La période moyenne varie comme $n^{1/2}$

Le nombre d'attracteurs varie comme $n^{1/2}$

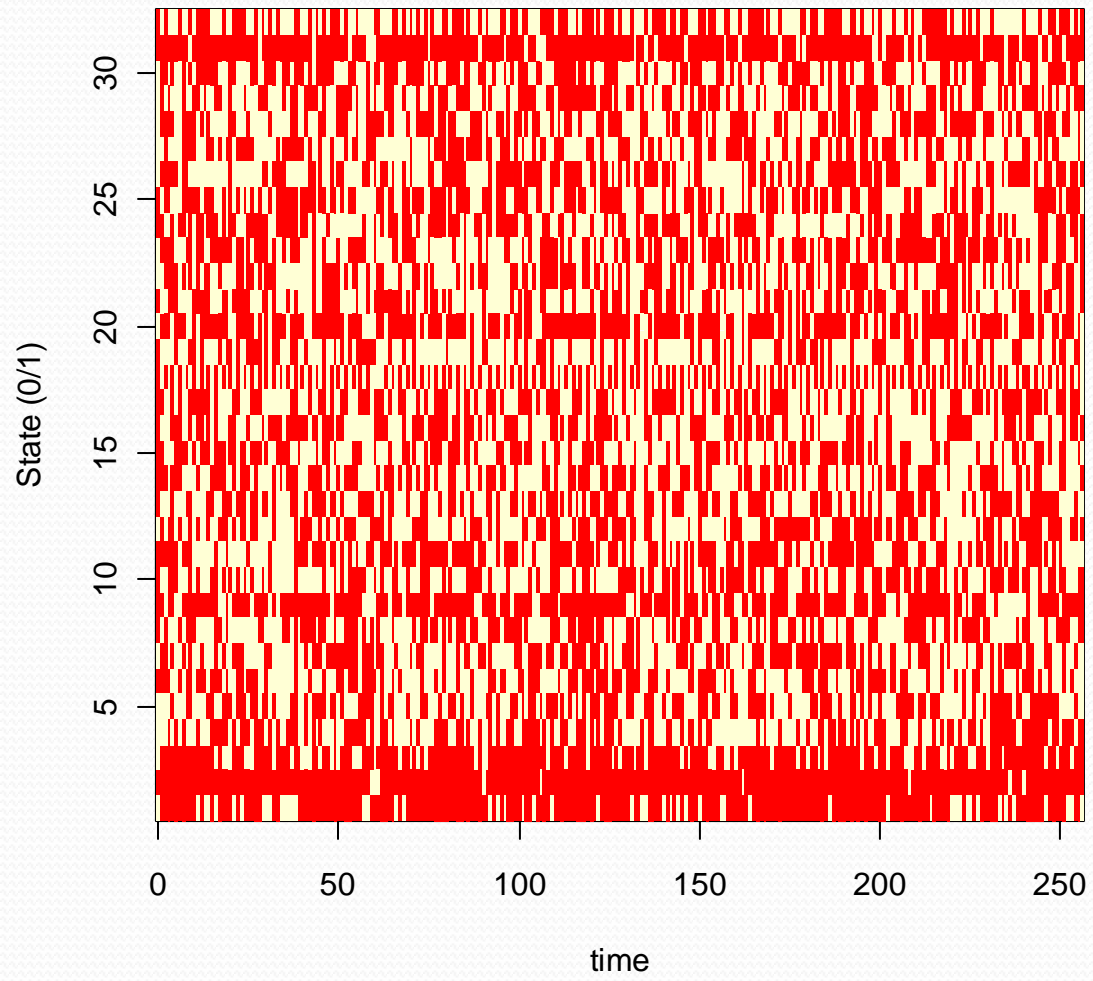
Rappel : nbre possible, à explorer = 2^n

Réseau INCA



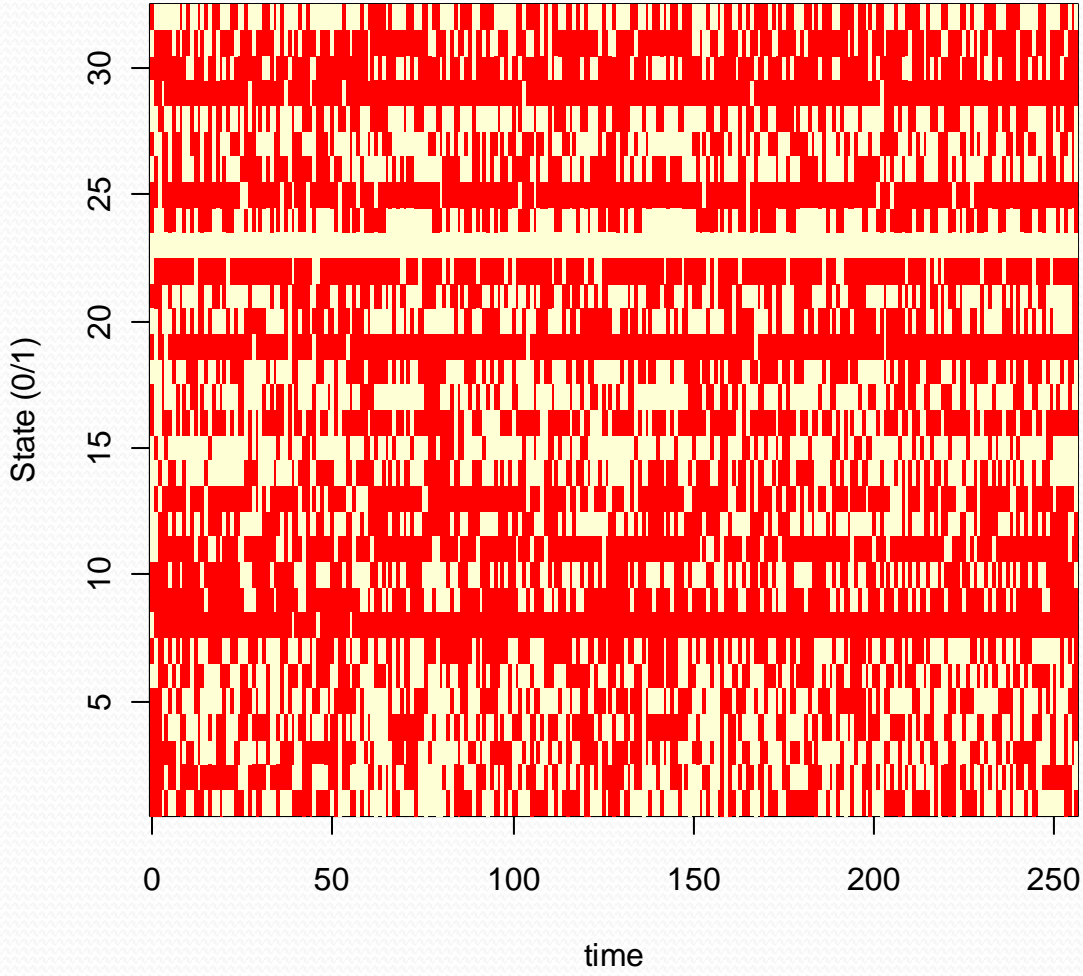


alpha = 0.8



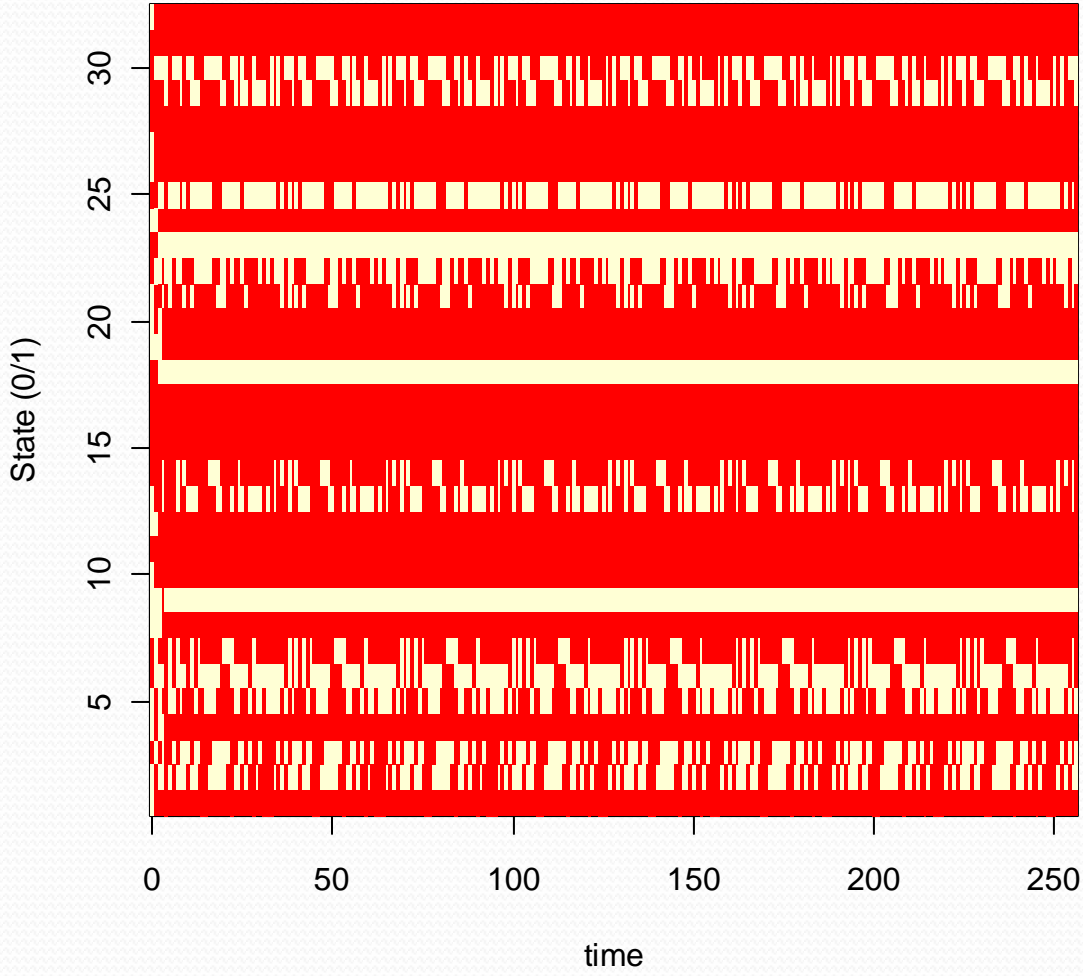


$\alpha = 0.6$





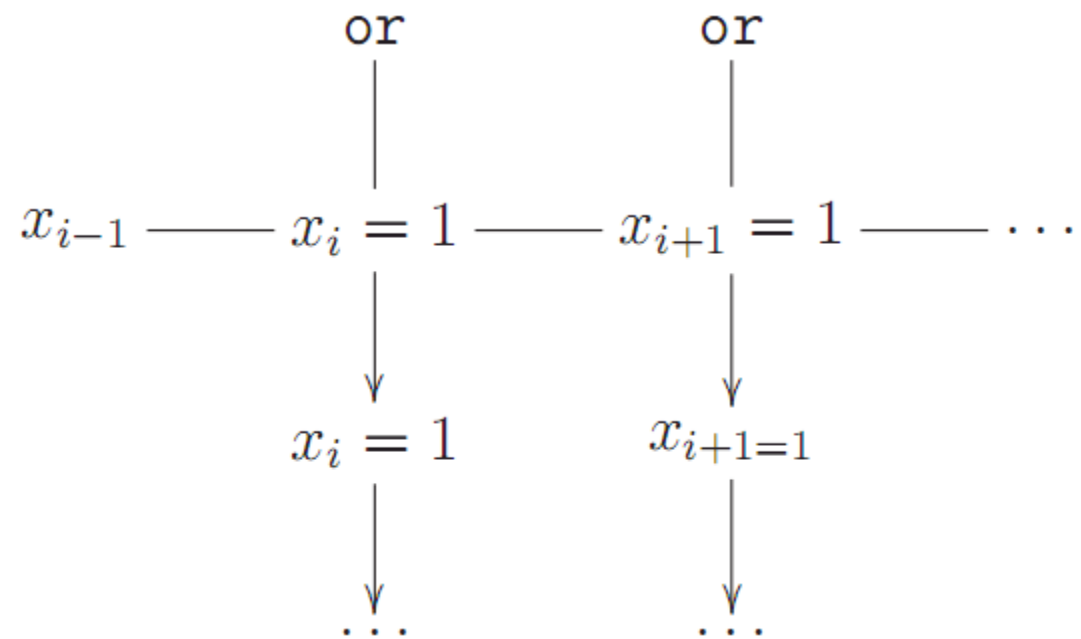
$\alpha = 0.4$

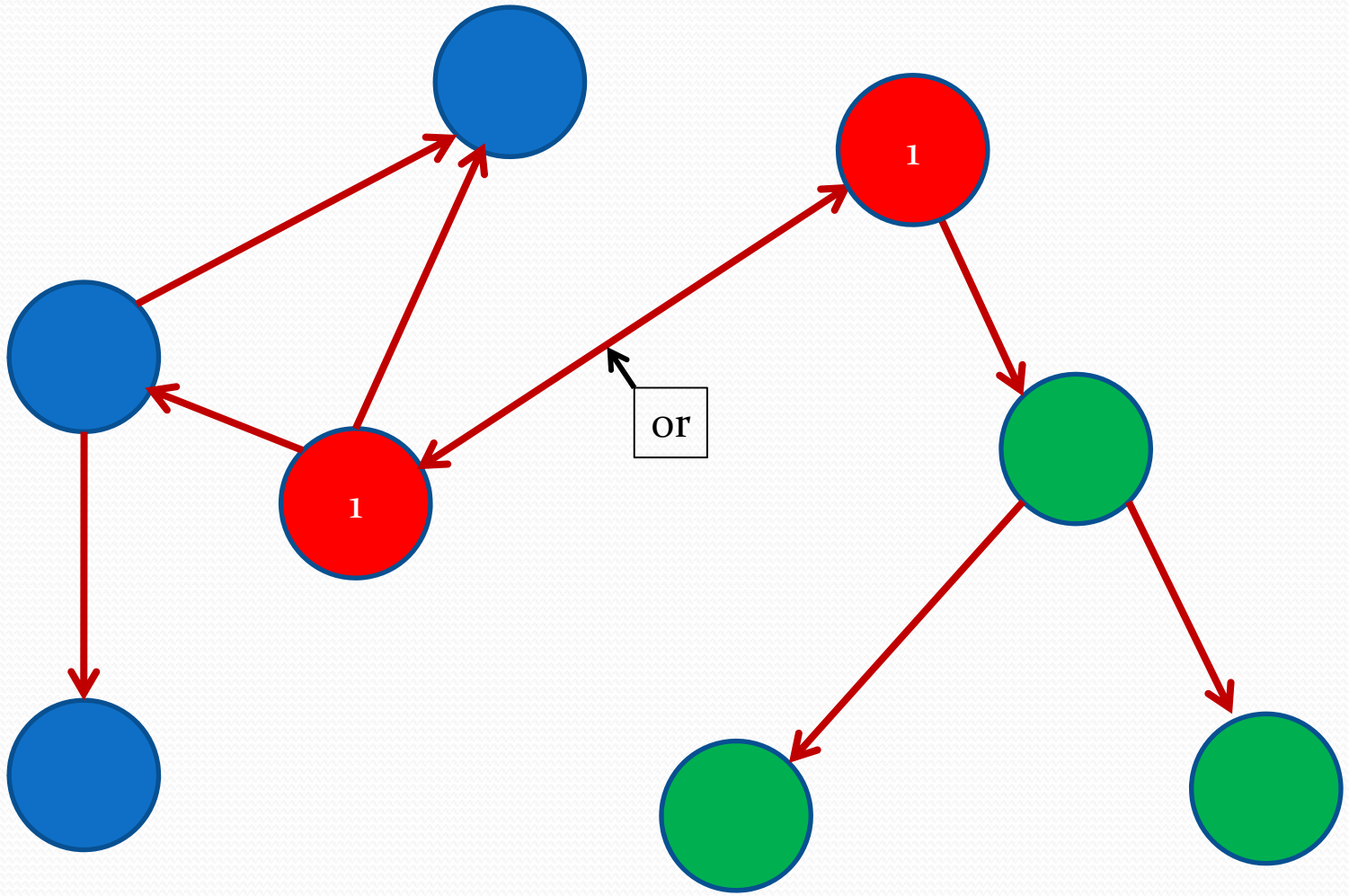




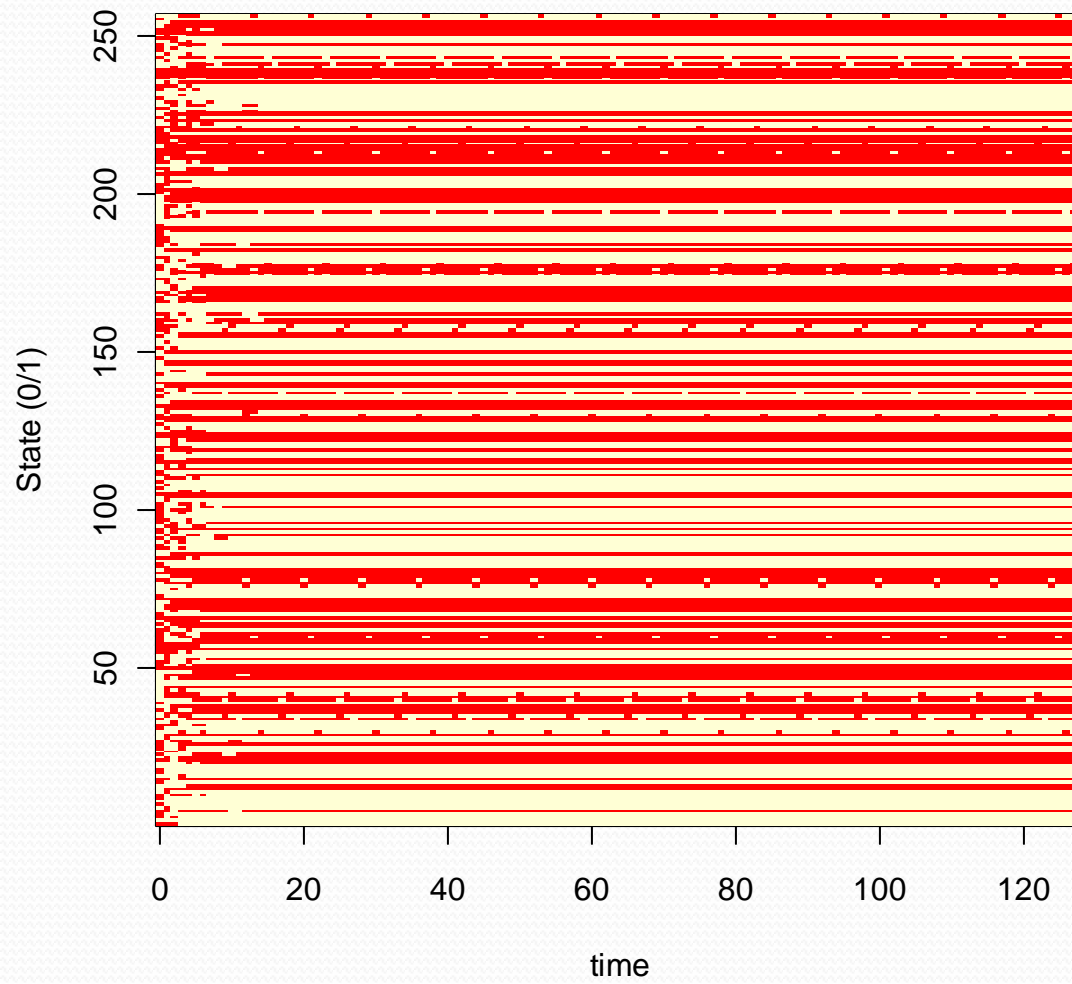
Pas de mystères ...

Pas de mystères ...

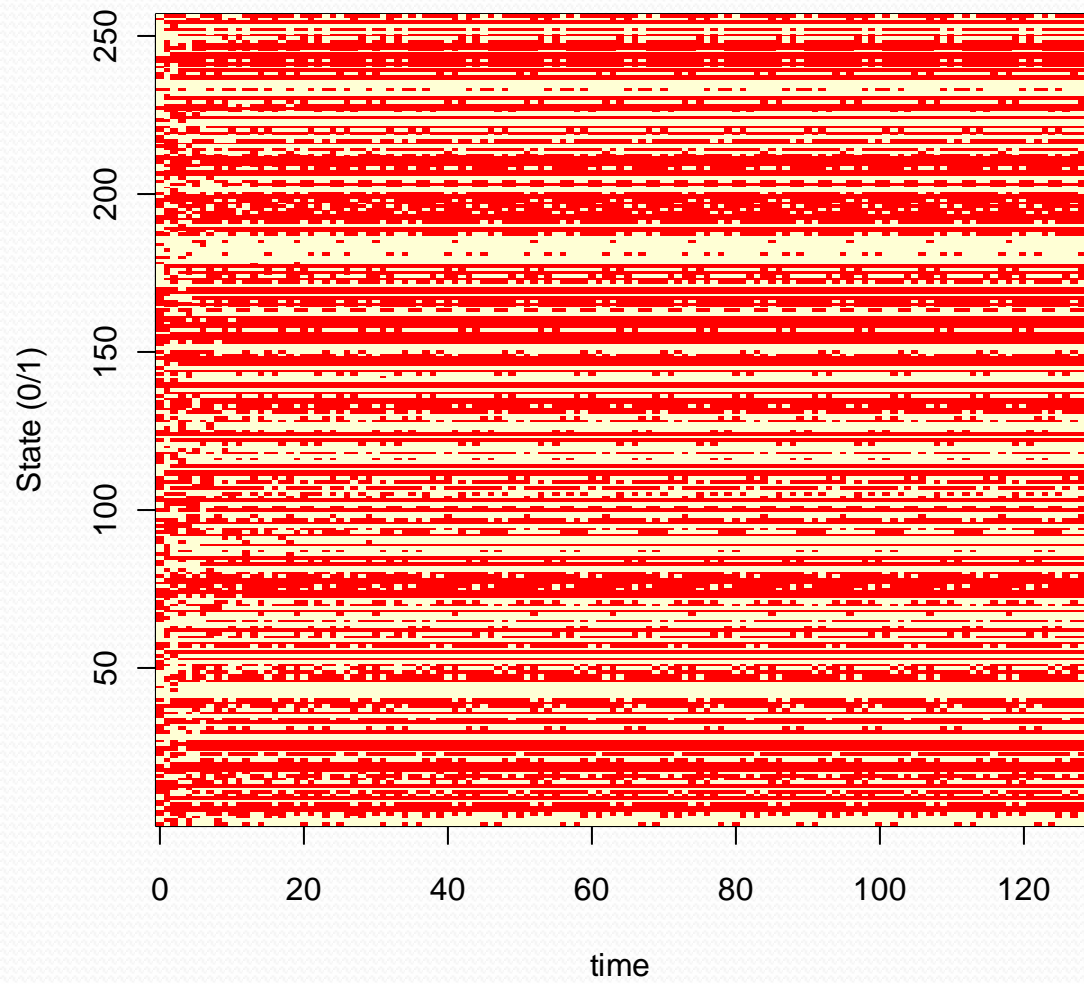




Stuart Kauffman model



Stuart Kauffman model



The background is a solid blue gradient. At the top, there are several wavy, overlapping lines in various shades of blue and cyan, creating a sense of movement or a horizon line. The text is centered in the middle of the frame.

Et maintenant ?

Random Boolean network models and the yeast transcriptional network

Stuart Kauffman*, Carsten Peterson^{†‡}, Björn Samuelsson[†], and Carl Troein[†]

*Department of Cell Biology and Physiology, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM 87131; and [†]Complex Systems Division, Department of Theoretical Physics, Lund University, Sölvegatan 14A, S-223 62 Lund, Sweden

Communicated by Philip W. Anderson, Princeton University, Princeton, NJ, October 6, 2003 (received for review June 30, 2003)

The recently measured yeast transcriptional network is analyzed in terms of simplified Boolean network models, with the aim of determining feasible rule structures, given the requirement of stable solutions of the generated Boolean networks. We find that, for ensembles of generated models, those with canalizing Boolean rules are remarkably stable, whereas those with random Boolean rules are only marginally stable. Furthermore, substantial parts of the generated networks are frozen, in the sense that they reach the same state, regardless of initial state. Thus, our ensemble approach suggests that the yeast network shows highly ordered dynamics.

genetic networks | dynamical systems

The regulatory network for *Saccharomyces cerevisiae* was recently measured (1) for 106 of the 141 known transcription

structures (3), where nonnegligible parts of the networks are frozen to fixed final states regardless of the initial conditions. Also, we investigate the consequences of rewiring the network while retaining the local properties; the number of inputs and outputs for each node (6).

To accomplish the above, some tools and techniques were developed and used. To include more interactions besides those in the $P_{th} = 0.001$ network (1), we investigated how network properties, local and global, change as P_{th} is increased. We found a transition slightly above $P_{th} = 0.005$, indicating the onset of noise in the form of biologically irrelevant inferred connections. In ref. 5, extensive literature studies revealed that, for eukaryotes, the rules seem to be canalizing. We developed a convenient method to generate a distribution of canalizing rules, that fit well with the list of rules presented by Harris *et al.* (5).



Available online at www.sciencedirect.com



Journal of Theoretical Biology 246 (2007) 449–460

Journal of
Theoretical
Biology

www.elsevier.com/locate/yjtbi

Why a simple model of genetic regulatory networks describes the distribution of avalanches in gene expression data

R. Serra^{a,*}, M. Villani^a, A. Graudenzi^a, S.A. Kauffman^b

^a*Dipartimento di scienze sociali, cognitive e quantitative, Università di Modena e Reggio Emilia, Via Allegri 9, 42100 Reggio Emilia, Italy*

^b*Institute for Biocomplexity and Informatics, University of Calgary, 2500 University Dr. NW, Calgary, Alta., Canada T2N 1N4*

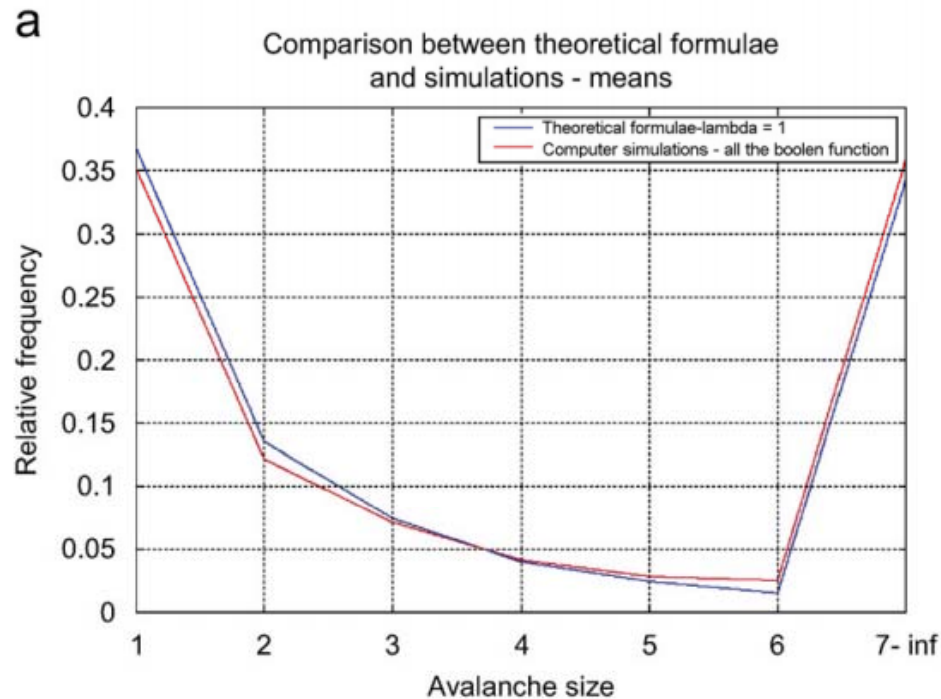
Received 25 June 2006; received in revised form 25 October 2006; accepted 16 January 2007

Available online 24 January 2007

Abstract

Knock-out et avalanches

- 1 – les règles des Automates ne sont pas distribuées uniformément, mais il y a excès de réponses canalisantes : typiquement fonction or
- 2 – Peut-on faire des expériences de *knock-out* dans les RAB ? Oui
- 3 – Une avalanche est la taille de la perturbation induite par une expérience



Débat analogue

Assemblage des communautés : stabilité et grandes matrices aléatoires
(May, 1972).

Un génome comme assemblage de gènes,
une communauté comme assemblage d'espèces

$$i \in \{1, n\}$$

$$\forall i \in \{1, n\}, \quad \frac{dx_i}{dt} = x_i \left(r_i + \sum_j \alpha_{ij} x_j \right)$$

Modèle neutre de May

$$\mathbb{P}(\alpha_{ij} \neq 0) = \gamma \quad \alpha_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma)$$

$$\sigma \sqrt{\gamma n} < 1$$