

Analyse de systèmes dynamiques par discrétisation. Exemples d'applications en théorie des nombres et en biologie moléculaire

Anne Siegel (CNRS/IRISA, Rennes)

Habilitation à diriger les recherches

Parcours et approche générale

Jalons

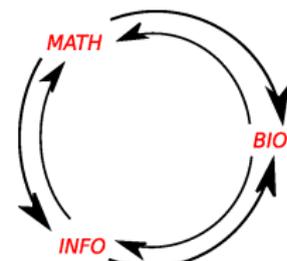
- ▷ 1997 : Magistère de mathématiques de l'ENS Lyon
- ▷ 1997 : Agrégation de mathématiques
- ▷ 2000 : Thèse de **mathématiques** (*systèmes dynamiques symboliques*)
- ▷ 2001 : Maître de conférences en **mathématiques**, IRMAR, Rennes
- ▷ 2002 : CR au CNRS en **informatique**, projet symbiose, IRISA

Deux thématiques d'interfaces

- ▷ **Math/info** Applications de systèmes dynamiques symboliques
- ▷ **Info/bio** Analyse de systèmes biomoléculaires

Une approche commune

- ▷ **Codages de systèmes dynamiques**
- ▷ **Modèles et algorithmes**



Trois exemples de dynamiques

$$\beta = \frac{1}{3} + \sqrt[3]{\frac{19}{27} + \sqrt{\frac{11}{27}}} + \sqrt[3]{\frac{19}{27} - \sqrt{\frac{11}{27}}}$$

développement de $1/4$ en base β ? période de taille 8

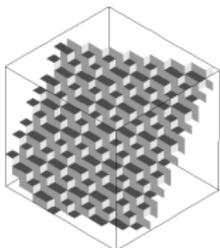
$$\frac{1}{4} = \frac{1}{\beta^3} + \frac{1}{\beta^4} + \frac{1}{\beta^{11}} + \frac{1}{\beta^{12}} + \frac{1}{\beta^{19}} + \frac{1}{\beta^{20}} + \frac{1}{\beta^{27}} + \frac{1}{\beta^{28}} \dots$$

○○○○○○○
○○○○○○○
○○○○○○○

Pour $\frac{1}{1000}$: période de taille 1240.

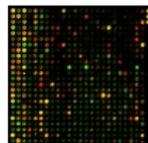
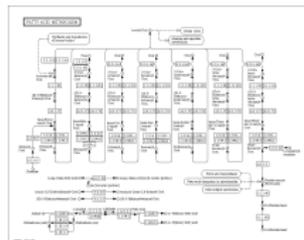
Petits rationnels de développement non périodique ?

▷ Multiplication sur un tore \mathbb{T}^1



Construire et reconnaître une approximation de plan ?

▷ Addition sur un tore \mathbb{T}^2



Pourquoi des poulets sont-ils gras ?
Utiliser des données transcriptome ?

▷ Régulation du métabolisme des acides gras

Point de vue

Abstraction + Discrétisation + Algorithmes - Données numériques
⇒ Réponses

Questions → systèmes dynamiques

- ▷ **math/info** : système bien connu
- ▷ **bio** : système mal connu

Discrétiser

- ▷ codage symbolique des **trajectoires** (math/info)
- ▷ **variations** le long d'une trajectoire (bio/info)

Questions décidables (info)

- ▷ **Graphes** et **topologie** de structures fractales (math/info)
- ▷ **Algèbre formelle** (bio/math)
- ▷ **Raisonnement** sur des ensembles discrets (bio/info)

Précision des réponses : fonction des connaissances

- ▷ **Dynamique** de moins en moins présente



Systèmes dynamiques : concepts sous-jacents

But Propriétés des trajectoires d'un système.

(régularité, stabilité, récurrence, minimalité, entropie...)

Hypothèse déterministe L'avenir d'un élément est déterminé par ses caractéristiques (**état**) et l'ensemble des forces qui agissent sur lui (**loi**).

Cadre formel

- ▷ Espace des phases : états possibles
- ▷ Temps : continu (**bio**) ou discret (**math**).
- ▷ Modèle d'action ($T : (x, t) \mapsto y$) état après un temps fixé
- ▷ Hypothèses sur T : modèle adéquat l'espace des phases (homéo sur espace topologique, difféo sur variété diff., différentiable sur e.v. (**bio**), mesure invariante sur espace mesuré(**math**) ..)

Sujets d'étude **Trajectoires** $\omega_x = \{T(x, t), t > 0\}$.

Modèles de chaos ?

Systèmes linéaires Action d'une matrice sur un **espace vectoriel euclidien**.

- ▷ **Théorie spectrale** des applications linéaires
- ▷ Dynamiques simples
- ▷ Généralisation : systèmes approximables.

Systèmes chaotiques Deux points proches mais distincts peuvent avoir des futurs complètement différents.

Exposé en deux parties : deux manières de discrétiser

Complexifier l'espace : tores (math/info) ✓ Systèmes linéaires
 ✓ Temps discret.

- ▷ **Méthode** : *codage symbolique des trajectoires*
- ▷ **Application** : numération ; plans discrets

Complexifier la dynamique : syst. non linéaires (bio) ✓ Esp. vect.
 ✓ Temps continu.

- ▷ **Biologie moléculaire** : données peu appropriées
- ▷ **Méthode** : *variations entre états stationnaires*
- ▷ **Application** : Conformité données/intuition biologiste ?

Modèles de chaos ?

Systèmes linéaires Action d'une matrice sur un **espace vectoriel euclidien**.

- ▷ **Théorie spectrale** des applications linéaires
- ▷ Dynamiques simples
- ▷ Généralisation : systèmes approximables.

Systèmes chaotiques Deux points proches mais distincts peuvent avoir des futurs complètement différents.

Exposé en deux parties : deux manières de discrétiser

Complexifier l'espace : tores (math/info) ✓ Systèmes linéaires

✓ Temps discret.

- ▷ **Méthode** : *codage symbolique des trajectoires*
- ▷ **Application** : numération ; plans discrets



Complexifier la dynamique : syst. non linéaires (bio) ✓ Esp. vect.

✓ Temps continu.

- ▷ **Biologie moléculaire** : données peu appropriées
- ▷ **Méthode** : *variations entre états stationnaires*
- ▷ **Application** : Conformité données/intuition biologiste ?

Modèles de chaos ?

Systèmes linéaires Action d'une matrice sur un **espace vectoriel euclidien**.

- ▷ **Théorie spectrale** des applications linéaires
- ▷ Dynamiques simples
- ▷ Généralisation : systèmes approximables.

Systèmes chaotiques Deux points proches mais distincts peuvent avoir des futurs complètement différents.

Exposé en deux parties : deux manières de discrétiser

Complexifier l'espace : tores (math/info) ✓ Systèmes linéaires

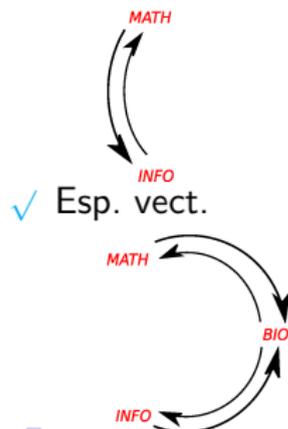
✓ Temps discret.

- ▷ **Méthode** : *codage symbolique des trajectoires*
- ▷ **Application** : numération ; plans discrets

Complexifier la dynamique : syst. non linéaires (bio)

✓ Temps continu.

- ▷ **Biologie moléculaire** : données peu appropriées
- ▷ **Méthode** : *variations entre états stationnaires*
- ▷ **Application** : Conformité données/intuition biologiste ?



Multiplier par le nombre d'or ?

Nombre d'or $\phi^2 = \phi + 1$

Numération : Ecriture glouton **en base ϕ**

$$x = \frac{a_1}{\phi} + \frac{a_2}{\phi^2} + \dots + \frac{a_n}{\phi^n} + \dots, \quad (0 \leq a_i \leq [\phi])$$

Quelle proportion de 1 dans un développement ?

Dynamique symbolique ?

- ▷ Coefs : ✓ $a_1 = [\phi x]$, $x_1 = \{\phi x\}$, ✓ $a_2 = [\phi x_1]$, $x_2 = \{\phi x_1\}, \dots$
 - ✓ Partie entière (a_1, a_2) : **coder** selon $[0, \frac{1}{\phi}[$, $[\frac{1}{\phi}, 1[$
 - ✓ Reste (x_1, x_2) : **multiplier sur un tore** $T_\phi : x \in \mathbb{T} \rightarrow \{\phi x\} \in \mathbb{T}$
- ▷ Développement de $x =$ **codage de l'orbite de x pour T_ϕ** .

Caractérisation des développements

- ▷ 1 est suivi d'un 0
- ▷ Réciproque ? $T_\phi(I_0) = I_0 \cup I_1$ $T_\phi(I_1) = I_0$
 $a_1 a_2 \dots a_n \dots$ développement ssi 11 interdit.
- ▷ Proportion de 1 : presque toujours $\frac{1}{1+\phi^2}$

Multiplier par le nombre d'or ?

$$\text{Nombre d'or } \phi^2 = \phi + 1$$

Numération : Ecriture glouton **en base ϕ**

$$x = \frac{a_1}{\phi} + \frac{a_2}{\phi^2} + \dots + \frac{a_n}{\phi^n} + \dots, \quad (0 \leq a_i \leq [\phi])$$

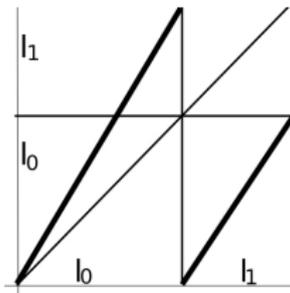
Quelle proportion de 1 dans un développement ?

Dynamique symbolique ?

- ▷ Coefs : $\checkmark a_1 = [\phi x], x_1 = \{\phi x\}, \quad \checkmark a_2 = [\phi x_1], x_2 = \{\phi x_1\}, \dots$
 - \checkmark Partie entière (a_1, a_2) : **coder** selon $[0, \frac{1}{\phi}[, [\frac{1}{\phi}, 1[$
 - \checkmark Reste (x_1, x_2) : **multiplier sur un tore** $T_\phi : x \in \mathbb{T} \rightarrow \{\phi x\} \in \mathbb{T}$
- ▷ Développement de $x =$ **codage de l'orbite de x pour T_ϕ** .

Caractérisation des développements

- ▷ 1 est suivi d'un 0
- ▷ **Réciproque ?** $T_\phi(I_0) = I_0 \cup I_1 \quad T_\phi(I_1) = I_0$
 $a_1 a_2 \dots a_n \dots$ développement ssi 11 interdit.
- ▷ Proportion de 1 : presque toujours $\frac{1}{1+\phi^2}$



Dynamique symbolique

Principes

- ▷ Partition de l'espace des phases. **Noms des trajectoires**
- ▷ Nouvelle dynamique = supprimer la première lettre.
(Avant $T_\phi(x) = \{\phi x\}$. Après codage $T_\phi(0.a_1a_2a_3\dots) = 0.a_2a_3\dots$)
- ▷ **complexité de la dynamique** : langage des codages.
- ▷ **Intérêt** : théorèmes ergodiques (si codages simples).

Bonne partition ? langage simple !

- ▷ Codages : même langage
- ▷ Deux points : codages différents (presque toujours).
- ▷ **Partition de Markov** : langage décrit par des mots interdits.
✓ Description exacte du futur d'un morceau de la partition

Existence ? (*Bowen '75*) Pour de nombreuses dynamiques (automorphismes hyperbol. tores, difféo Pseudo-Anosov surfaces)

- ▷ Non constructif : valider les propriétés ergodiques sur un élément ?

Apport : Partition explicite + Modèles discrets \implies propriétés sur les points

Dynamique symbolique

Principes

- ▷ Partition de l'espace des phases. **Noms des trajectoires**
- ▷ Nouvelle dynamique = supprimer la première lettre.
(Avant $T_\phi(x) = \{\phi x\}$. Après codage $T_\phi(0.a_1a_2a_3\dots) = 0.a_2a_3\dots$)
- ▷ **complexité de la dynamique** : langage des codages.
- ▷ **Intérêt** : théorèmes ergodiques (si codages simples).

Bonne partition ? langage simple !

- ▷ Codages : même langage
- ▷ Deux points : codages différents (presque toujours).
- ▷ **Partition de Markov** : langage décrit par des mots interdits.
✓ Description exacte du futur d'un morceau de la partition

Existence ? (*Bowen '75*) Pour de nombreuses dynamiques (automorphismes hyperbol. tores, difféo Pseudo-Anosov surfaces)

- ▷ Non constructif : valider les propriétés ergodiques sur un élément ?

Apport : *Partition explicite + Modèles discrets \implies propriétés sur les points*

Dynamique symbolique

Principes

- ▷ Partition de l'espace des phases. **Noms des trajectoires**
- ▷ Nouvelle dynamique = supprimer la première lettre.
(Avant $T_\phi(x) = \{\phi x\}$. Après codage $T_\phi(0.a_1a_2a_3\dots) = 0.a_2a_3\dots$)
- ▷ **complexité de la dynamique** : langage des codages.
- ▷ **Intérêt** : théorèmes ergodiques (si codages simples).

Bonne partition ? langage simple !

- ▷ Codages : même langage
- ▷ Deux points : codages différents (presque toujours).
- ▷ **Partition de Markov : langage décrit par des mots interdits.**
✓ Description exacte du futur d'un morceau de la partition

Existence ? (*Bowen '75*) Pour de nombreuses dynamiques (automorphismes hyperbol. tores, difféo Pseudo-Anosov surfaces)

- ▷ Non constructif : valider les propriétés ergodiques sur un élément ?

Apport : *Partition explicite + Modèles discrets* \implies *propriétés sur les points*

Construction effective en dimension 2

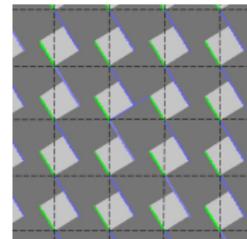
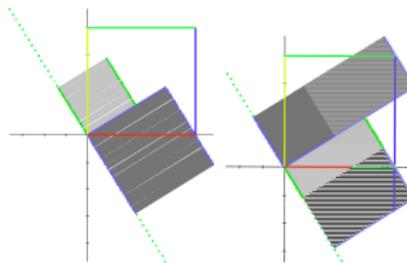
Nouvelle dynamique : multiplication par une matrice en dimension 2.

$$\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \pmod{\mathbb{Z}^2}$$

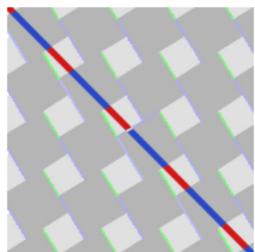
valeurs propres : $\phi, \frac{-1}{\phi}$



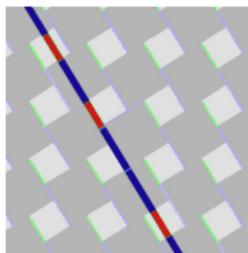
Partition de Markov



▷ **Plan** : pavage périodique



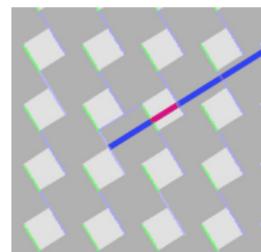
▷ **Antidiagonale** : Pavage périodique



▷ **droite contractante** :

pavage *stable par décomposition*

▷ Ecritures en base $\frac{-1}{\phi}$ sans 11.



▷ **droite dilatante** : pavage codé par une substitution

A partir de la dimension 3 : problèmes

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \pmod{\mathbb{Z}^3}$$

Partition de Markov ? Pas de bord rectangulaires (*Bowen'78*)

- ▷ Cas particulier : matrice inversible, droite dilatante, hyperplan contractant.

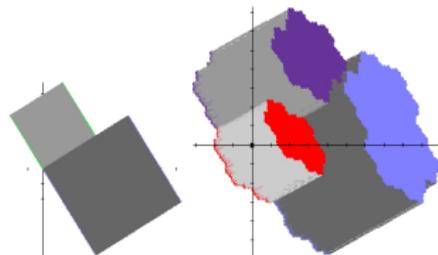
✓ valeur propre = nombre de Pisot unitaire

Construction arithmétique Points **homoclines** (*Vershik, Sidorov, Kenyon, Schmidt'95-00*)

- ▷ Deux points peuvent avoir le même codage.

Construction géométrique :

- ▷ Suspension verticale d'un fractal ?
- ▷ Inspiration : dynamique et cas bidimensionnel.
- ▷ *Topologie* \implies *codages distincts ?*



Fractal de Rauzy

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \pmod{\mathbb{Z}^3} \quad \begin{matrix} X^3 = X^2 + X + 1 \\ \beta > 1; |\alpha| < 1 \end{matrix}$$

Fractal de Rauzy ('81) développement sur \mathbb{C} en base α sans triplets de 1.

$$\mathcal{T} = \{a_0 + a_1\alpha + \dots + a_n\alpha^n + \dots, \quad a_i \in \{0, 1\} \quad a_i a_{i+1} a_{i+2} = 0\}$$

Décomposition : quels débuts ?

$\mathcal{T}_1 : a_0 = 0$ (a_1 quelconque.)

$\mathcal{T}_2 : a_0 = 1 \ a_1 = 0$ (a_2 quelconque et $a_1 = 0$)

$\mathcal{T}_3 : a_0 = 1 \ a_1 = 1$ ($a_2 = 0$ et $a_1 = 1$)

Autosimilarité

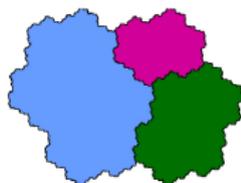
$$\mathcal{T}_1 = \alpha\mathcal{T}_1 + \alpha\mathcal{T}_2 + \alpha\mathcal{T}_3$$

$$\mathcal{T}_2 = \alpha\mathcal{T}_1 + 1$$

$$\mathcal{T}_3 = \alpha\mathcal{T}_2 + 1$$

Propriétés

▷ Pièces disjointes en mesure



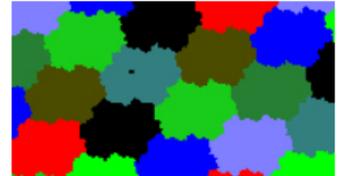
Obtenir une partition de Markov ?

Géométrie Aucun point à coordonnées entières
 \Rightarrow pavage périodique

▷ **Dynamique** Codage point fixe substitution

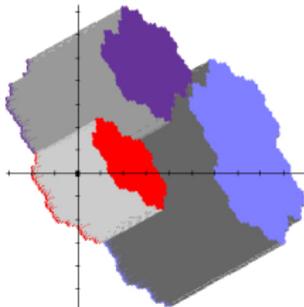
$1 \rightarrow 12, 2 \rightarrow 13, 3 \rightarrow 1$

$1 \rightarrow 12 \rightarrow 121 \rightarrow 12112 \rightarrow \dots \rightarrow 1211212112112121\dots$

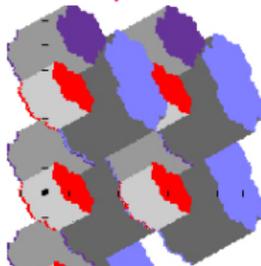


Partition de Markov

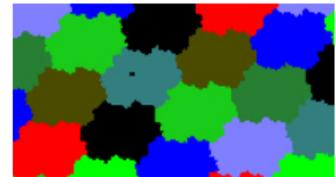
Domaine de Markov = Suspension du fractal (Ito Otsuki 92)



Domaine candidat



\mathbb{R}^3 recouvrement
périodique
partition Markov
ssi pavage



Coupe diagonale :
pavage périodique
 \Rightarrow Partition
Markov

Différentes généralisation : autosimilarité

Arithmétique (*Rauzy'81, Thurston'89, Vershik'98, Akiyama'01*)

$$\{a_0 + a_1\phi(\beta) + \dots + a_n\phi(\beta^n) + \dots\}$$

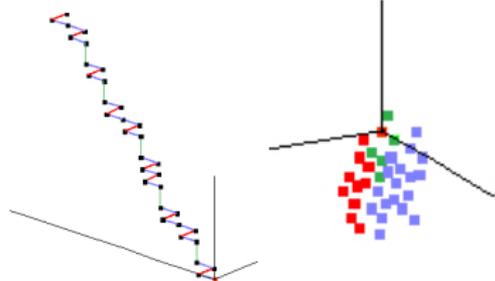
(conditions sur a_i ; fonction de β)

Nombre Pisot unitaire

↕ (*Canterini Siegel, Tr. AMS'01*) ↕
 ↕ (*Berthé Siegel, Integers'05*) ↕

Physique : coupe et projection de point fixe. (*Arnoux Ito'01*) (*Barge Kwaplisz, Ito Rao'06*)

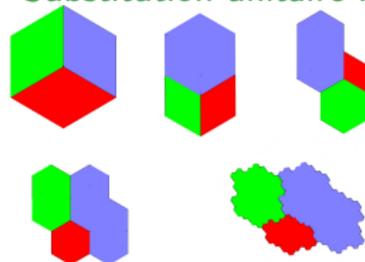
Substitution unitaire Pisot



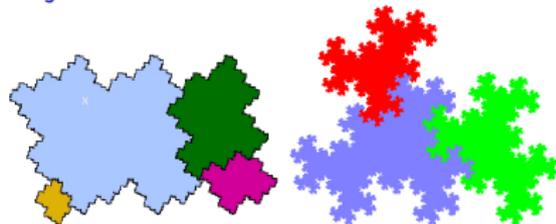
Construction pas à pas

(*Arnoux Ito Sano'01*)

Substitution unitaire Pisot



Objets autosimilaires Relations ?



▷ Cas non unitaire : p -adiques (*Siegel, Erg. Th. DS'05*)

Différentes généralisation : autosimilarité

Arithmétique (*Rauzy'81, Thurston'89, Vershik'98, Akiyama'01*)

$$\{a_0 + a_1\phi(\beta) + \dots + a_n\phi(\beta^n) + \dots\}$$

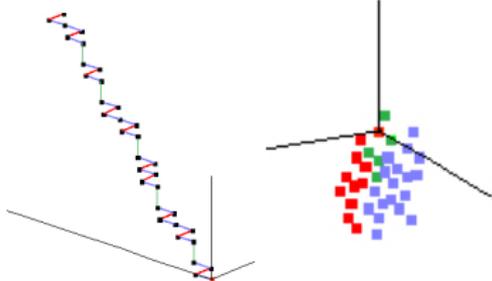
(conditions sur a_i ; fonction de β)

Nombre Pisot unitaire

↕ (*Canterini Siegel, Tr. AMS'01*) ↕
↕ (*Berthé Siegel, Integers'05*) ↕

Physique : coupe et projection de point fixe. (*Arnoux Ito'01*) (*Barge Kwaplisz, Ito Rao'06*)

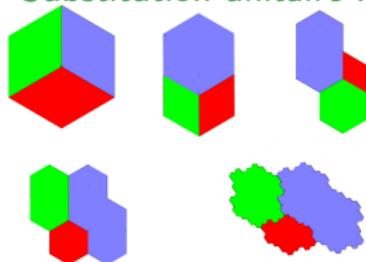
Substitution unitaire Pisot



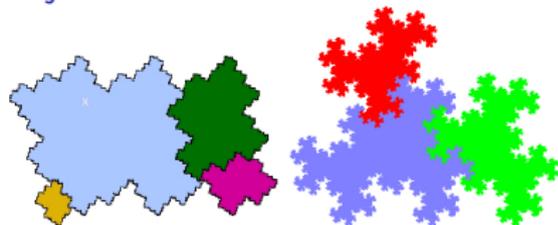
Construction pas à pas

(*Arnoux Ito Sano'01*)

Substitution unitaire Pisot



Objets autosimilaires Relations ?



▷ Cas non unitaire : p -adiques (*Siegel, Erg. Th. DS'05*)

Différentes généralisation : autosimilarité

Arithmétique (*Rauzy'81, Thurston'89, Vershik'98, Akiyama'01*)

$$\{a_0 + a_1\phi(\beta) + \dots + a_n\phi(\beta^n) + \dots\}$$

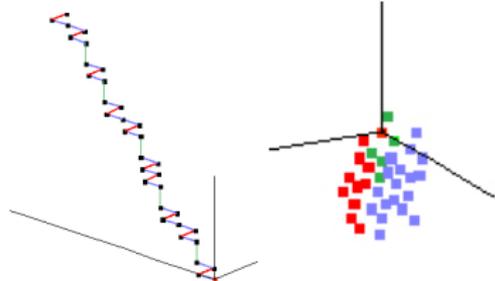
(conditions sur a_i ; fonction de β)

Nombre Pisot unitaire

↕ (*Canterini Siegel, Tr. AMS'01*) ↕
↕ (*Berthé Siegel, Integers'05*) ↕

Physique : coupe et projection de point fixe. (*Arnoux Ito'01*) (*Barge Kwaplisz, Ito Rao'06*)

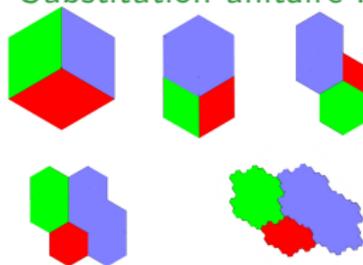
Substitution unitaire Pisot



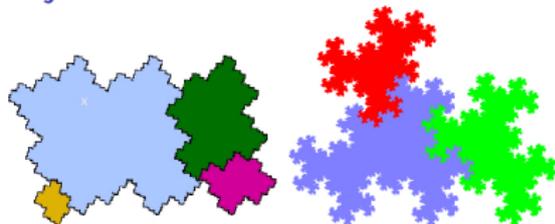
Construction pas à pas
(*Arnoux Ito Sano'01*)



Substitution unitaire Pisot

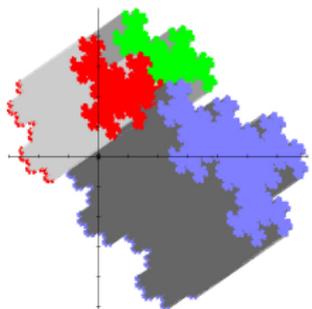


Objets autosimilaires Relations ?

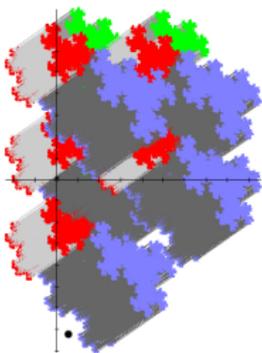


▷ Cas non unitaire : p -adiques (*Siegel, Erg. Th. DS'05*)

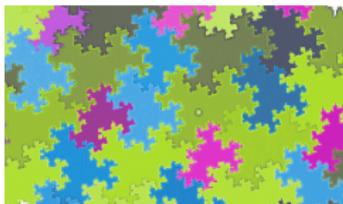
Partition de Markov ?



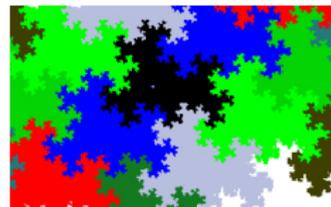
Domaine de Markov ?



\mathbb{R}^3 recouvrement périodique
partition Markov ssi pavage



Coupe contractante :
recouvrement autosimilaire
partition Markov ssi pavage (Barge Kwaplisz, Ito Rao'06)



Coupe diagonale :
recouvrement périodique
substitution = codage d'addition ssi pavage

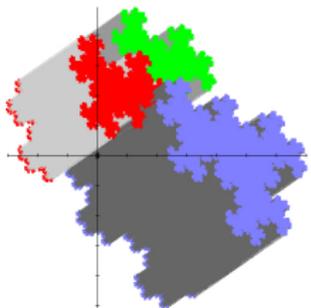
Conditions pavages autosimilaires ?

- ▷ Combinatoire (Barge et al'06)
- ▷ Arithmétique (Akiyama'02)
- ▷ Approximation frontière (Ito Sano'02)
- ▷ Intersection voisins (Ito'04, Siegel'04)

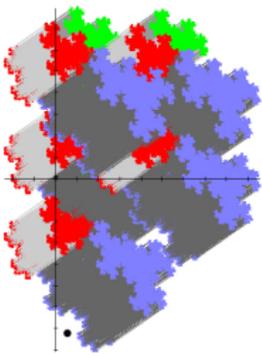
Mais...

- ▷ Pas décidables (non pavage ?)
- ▷ Pas de pavage périodique (réductible)
- ▷ Pas de non unitaire

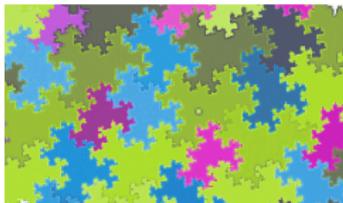
Partition de Markov ?



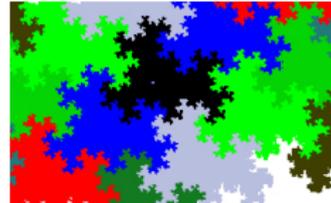
Domaine de Markov ?



\mathbb{R}^3 recouvrement périodique
partition Markov ssi pavage



Coupe contractante :
recouvrement autosimilaire
partition Markov ssi pavage (Barge Kwaplisz, Ito Rao'06)



Coupe diagonale :
recouvrement périodique
substitution = codage d'addition ssi pavage

Conditions pavages autosimilaires ?

- ▷ Combinatoire (Barge et al'06)
- ▷ Arithmétique (Akiyama'02)
- ▷ Approximation frontière (Ito Sano'02)
- ▷ Intersection voisins (Ito'04, Siegel'04)

Mais...

- ▷ Pas décidables (non pavage ?)
- ▷ Pas de pavage périodique (réductible)
- ▷ Pas de non unitaire

Modèle de la frontière \implies algorithme pavage général

Pavage : intersecter peu les voisins

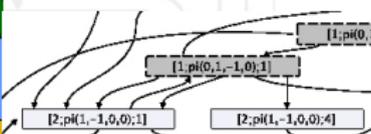
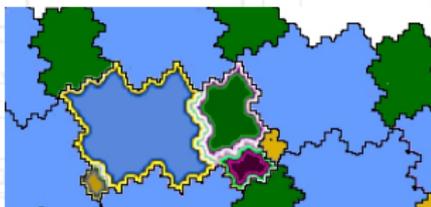
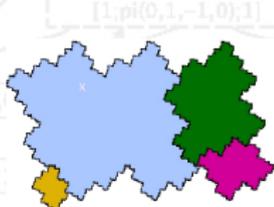
- ▷ Intersections en nombre fini :

$$(\mathcal{T}_i \cap (\mathcal{T}_j + \mathbf{v}))$$

- ▷ Une intersection non vide contient une autre intersection non vide.

Graphes de frontière

- ▷ **Sommets** positions $[i, \mathbf{v}, j]$ relatives des intersections potentiellement non vides
- ▷ **Arc** $\mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$: \mathcal{Y} apparaît dans la décomposition de \mathcal{X} ($(\mathcal{X} = (\alpha\mathcal{Y} + z) + \dots)$)



Théorème (Siegel, *Ann. Inst. Four.* '04), (Siegel Thuswaldner, *soumis* '08)

l'intersection $\mathcal{X} = \mathcal{T}_i \cap (\mathcal{T}_j + \mathbf{v})$ est non vide ssi un chemin infini part de $[i, \mathbf{v}, j]$. La tuile bleue a 8 tuiles voisines dans le recouvrement.

▷ Recouvrement (autosimilaire, périodique, réductible, non unitaire...) ssi rayon spectral petit.

✓ Décidable et implémenté

✓ Couvre tous les cas Pisot.

▷ Futur : *contre-exemple pavage / irréductible. Test intensifs*

Modèle de la frontière \implies algorithme pavage général

Pavage : intersecter peu les voisins

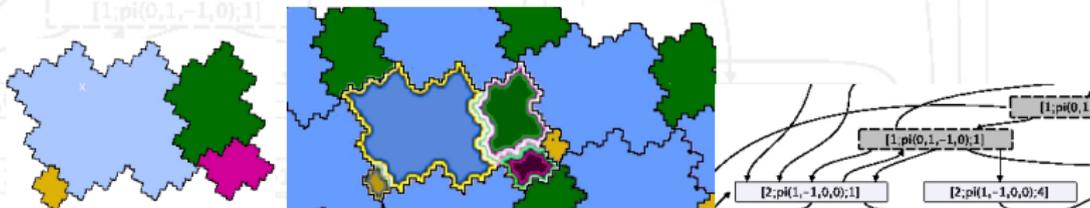
- ▷ Intersections en nombre fini :

$$(\mathcal{T}_i \cap (\mathcal{T}_j + \mathbf{v}))$$

- ▷ Une intersection non vide contient une autre intersection non vide.

Graphes de frontière

- ▷ **Sommets** positions $[i, \mathbf{v}, j]$ relatives des intersections potentiellement non vides
- ▷ **Arc** $\mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$: \mathcal{Y} apparaît dans la décomposition de \mathcal{X} ($(\mathcal{X} = (\alpha\mathcal{Y} + z) + \dots)$)



Théorème (Siegel, *Ann. Inst. Four.*'04), (Siegel Thuswaldner, *soumis*'08)

- ▷ L'intersection $\mathcal{X} = \mathcal{T}_i \cap (\mathcal{T}_j + \mathbf{v})$ est non vide ssi un chemin infini part de $[i, \mathbf{v}, j]$. La tuile bleue a 8 tuiles voisines dans le recouvrement.
- ▷ **Recouvrement** (autosimilaire, périodique, réductible, non unitaire...) ssi **rayon spectral petit**.

✓ Décidable et implémenté

✓ Couvre tous les cas Pisot.

- ▷ **Futur** : **contre-exemple** pavage / irréductible. **Test intensifs**

Partition de Markov (enfin !)

Domaine de Markov = Construction géométrique + Modèle frontière + algorithmes

Automorphismes positifs du tore, unique direction dilatante

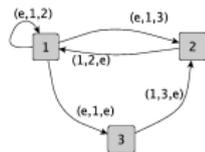
- ▷ Matrice substitution Pisot unitaire

⇒ pièce de Markov

- ▷ **Graphe de pavage** ⇒ codages distincts.

- ▷ Combinatoire explicite

$$\begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$



Automorphismes non Pisot ?

- ▷ **Pièce de Markov** : approximations successives (*Arnoux Ito Harriss Sano'08*)
- ▷ **Vérification séparation des points** ?
✓ *Futur : Nouveaux graphes de frontières ?*

Endomorphismes du tore

- ▷ Matrice **non inversible** ?
- ▷ β **non unitaire** : limite p -adique + nouvelles conditions de pavage...

Partition pour les endomorphismes du tore ?

Non unitaire : quel fractal de Rauzy ?

▷ Sans composante p -adique \implies recouvrement



▷ avec p -adiques : partition



✓ Section compatible avec l'action de la matrice ?

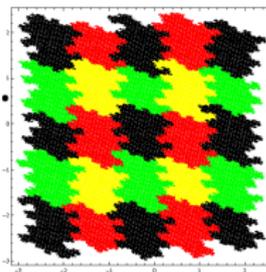
IDEE : Limite pavage p -adique \implies partition arithmétique du fractal ?

(Berthé Siegel Surer Thuswaldner, en cours)

▷ Recouvrement : tuiles infinies

✓ Nouvelles conditions de pavage

▷ Modèles : nouveaux systèmes de numération (shift-radix-systems)

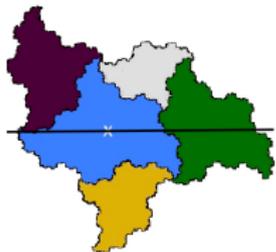
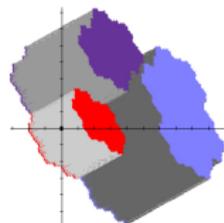


Connaissance partition \implies résultats fins

$$x = u_{-n_0}\beta^{n_0} + u_{-n_0+1}\beta^{n_0-1} + \dots + u_0 + \frac{u_1}{\beta} + \dots + \frac{u_n}{\beta^n} + \dots \quad (\beta \text{ Pisot})$$

Extension naturelle et purement périodiques

- ▷ Pièce = extension naturelle de T_β ; respecte $\mathbb{Z}[\beta]$
- ▷ **Théorème Galois** dev. x pur. pér. ssi ses conjugués sont dans la pièce (Ito Rao'05) (*Berthé Siegel, JNT'08*)



Rationnels purement périodique : bord spirale

(*Adamczewski Frougny Siegel Steiner, en cours*)

- ▷ β cubique unitaire à conjugué complexe

$$\implies \mathbb{R}^- \cap \text{fractal} = 0 \text{ ou irrationnel}$$

(plus petit Pisot 0.6666666666086... (*Akiyama'05*))

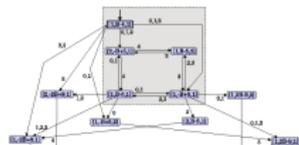
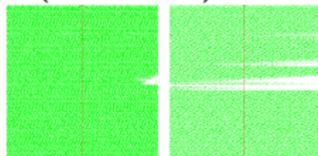
- ▷ En dessous, rationnels pur. pér. étend (*Schmidt'80*)

Non unitaire : graphe frontière p -adique

(*Akiyama Barat Berthé Siegel, Monas. Math. 2008*)

Quand a-t-on des rationnels non périodiques ?

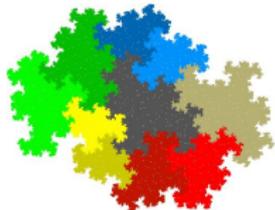
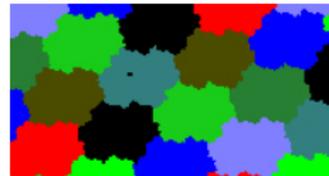
- ▷ $\beta = 2 + \sqrt{7}$: Partout (y compris près de zéro)
- ▷ $\beta = 5 + 2\sqrt{7}$: exactement à partir de $(7 - \sqrt{7})/12$



Application dynamique : codages d'additions

Pavages périodiques : additions sur tore \mathbb{T}^2 .

- ▷ (Rauzy'81) L'addition de α sur $\mathbb{C} \bmod \mathbb{Z} + i\mathbb{Z}$ est codée par la substitution de Tribonacci.
- ▷ Conditions ergodiques : système substitutif à spectre purement discret ?
 - ✓ Substitutions candidates !
- ▷ Vérification ? **Approches constructives / graphes de pavages**



Applications

- ▷ Exemples non unitaires (Siegel, *Erg Th Dyn Sys*'05)
- ▷ Lamination attractive d'automorphismes de groupe libre (Arnoux Berthé Hilion Siegel, *Ann. Inst. Four.*'06)

Conjecture S-adique :

Addition tore \implies codée par une composition de substitutions

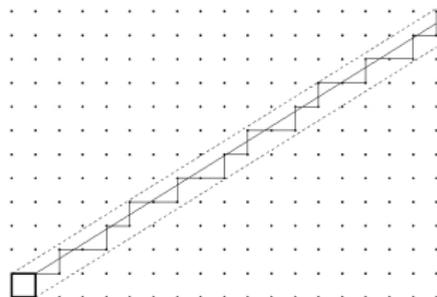
- ▷ Tore \mathbb{T}^1 : vrai (Hedlund Morse'41)
 - ✓ Approximations de droites.
- ▷ Tore \mathbb{T}^2 : dérivés de fractals ?
 - ✓ plans discrets ?

Droites discrètes / additions

Droite discrète? **Points entiers** les plus proches de $y = \beta x + \rho$.

Codage

- ▷ horizontale : 0. verticale : 1
- ▷ **Dynamique** $u_n = 0$ ssi $\{n\beta + \rho\} \in [0, 1 - \rho[$.
Trajectoire de ρ par addition de β



Recodage

droite discrète \leftarrow substitution (autre droite discrète)

Application (Morse Hedlund, 1940)

- ▷ codage droite \leftarrow fraction continues (β, ρ) + deux substitutions
(langage = $\sigma_0^{a_1-1} \sigma_1^{a_2} \sigma_0^{a_3} \dots \sigma_0^{a_{2n+1}}(0)$)
- ▷ Identification de droites discrètes en $\mathcal{O}(\log n)$.

Plans discrets Faces de cube traversant un plan

(Reveilles'92)

Généraliser dimension 1?

- ▷ **Fractions continues** : multiples algo. **Lequel choisir?**
- ▷ **(Dé)substitution multidimensionnelle?** Dualité

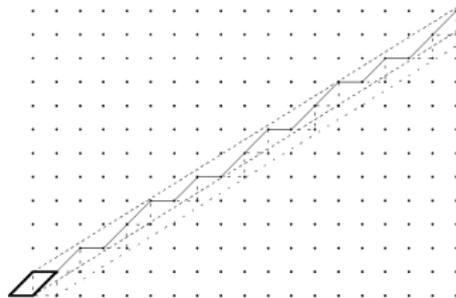
(Arnoux Ito Sano'01) (Berthé Fernique'07)

Droites discrètes / additions

Droite discrète? **Points entiers** les plus proches de $y = \beta x + \rho$.

Codage

- ▷ horizontale : 0. verticale : 1
- ▷ **Dynamique** $u_n = 0$ ssi $\{n\beta + \rho\} \in [0, 1 - \rho[$.
Trajectoire de ρ par addition de β



Recodage

droite discrète \leftarrow substitution (autre droite discrète)

Application (Morse Hedlund, 1940)

- ▷ codage droite \leftarrow fraction continues (β, ρ) + deux substitutions
(langage = $\sigma_0^{a_1-1} \sigma_1^{a_2} \sigma_0^{a_3} \dots \sigma_0^{a_{2n+1}}(0)$)
- ▷ Identification de droites discrètes en $\mathcal{O}(\log n)$.

Plans discrets Faces de cube traversant un plan

(Reveilles'92)

Généraliser dimension 1?

- ▷ **Fractions continues** : multiples algo. **Lequel choisir?**
- ▷ **(Dé)substitution multidimensionnelle?** Dualité

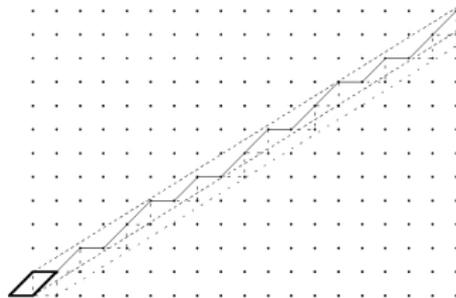
(Arnoux Ito Sano'01) (Berthé Fernique'07)

Droites discrètes / additions

Droite discrète? **Points entiers** les plus proches de $y = \beta x + \rho$.

Codage

- ▷ horizontale : 0. verticale : 1
- ▷ **Dynamique** $u_n = 0$ ssi $\{n\beta + \rho\} \in [0, 1 - \rho[$.
Trajectoire de ρ par addition de β

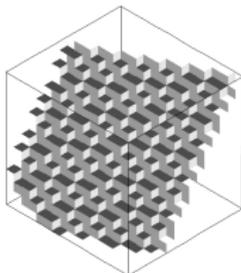


Recodage

droite discrète \leftarrow substitution (autre droite discrète)

Application (Morse Hedlund, 1940)

- ▷ codage droite \leftarrow fraction continues (β, ρ) + deux substitutions
(langage = $\sigma_0^{a_1-1} \sigma_1^{a_2} \sigma_0^{a_3} \dots \sigma_0^{a_{2n+1}}(0)$)
- ▷ Identification de droites discrètes en $\mathcal{O}(\log n)$.



Plans discrets Faces de cube traversant un plan

(Reveilles'92)

Généraliser dimension 1 ?

- ▷ **Fractions continues** : multiples algo. **Lequel choisir ?**
- ▷ **(Dé)substitution multidimensionnelle ? Dualité**

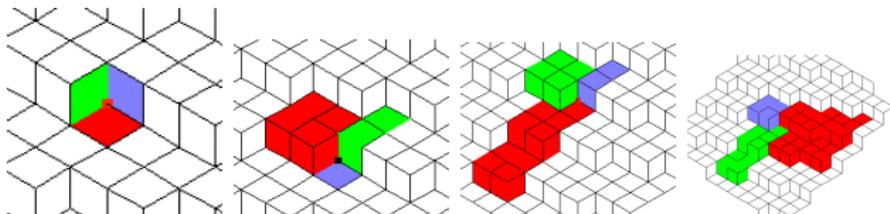
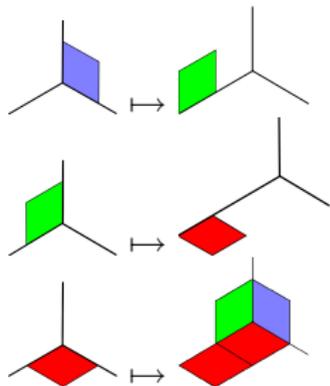
(Arnoux Ito Sano'01) (Berthé Fernique'07)

Plans discrets \rightarrow additions ?

$$\underbrace{\mathbf{x} = \mathbf{M}_1 \mathbf{M}_2 \dots \mathbf{M}_n \mathbf{x}_n}_{\text{fraction continue}} \Rightarrow \underbrace{\Sigma_1 \dots \Sigma_n}_{\text{subt. multidim cube}} \underbrace{(\mathcal{U})}_{\text{unité}} \subset \underbrace{\Gamma_{\mathbf{x}}}_{\text{plan discret } \perp \mathbf{x}}$$

Engendrer tout un plan ?

- ▷ cas Pisot motif fini (*Berthé Siegel Thuswaldner, CUP'09*)
 - ✓ Règles locales de placement (*Arnoux Berthé Siegel, TCS'04*)
- ▷ cas général ? (*Ito Otsuki, 1993*)
 - ✓ *L'image d'un anneau est un anneau ?*
 - Oui si on respecte les règles locales (*Berthé Bourdon Siegel, en cours*)

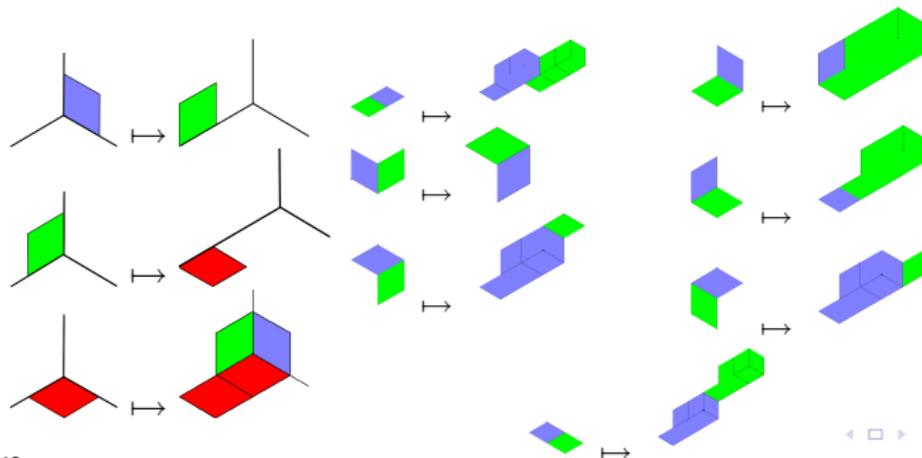


Plans discrets \rightarrow additions ?

$$\underbrace{x = M_1 M_2 \dots M_n x_n}_{\text{fraction continue}} \implies \underbrace{\Sigma_1 \dots \Sigma_n}_{\text{subt. multidim cube}} \underbrace{(U)}_{\text{unité}} \subset \underbrace{\Gamma_x}_{\text{plan discret} \perp x}$$

Engendrer tout un plan ?

- ▷ cas Pisot motif fini (*Berthé Siegel Thuswaldner, CUP'09*)
 - ✓ Règles locales de placement (*Arnoux Berthé Siegel, TCS'04*)
- ▷ cas général ? (*Ito Otsuki, 1993*)
 - ✓ L'image d'un anneau est un anneau ?
 - Oui si on respecte les règles locales (*Berthé Bourdon Siegel, en cours*)

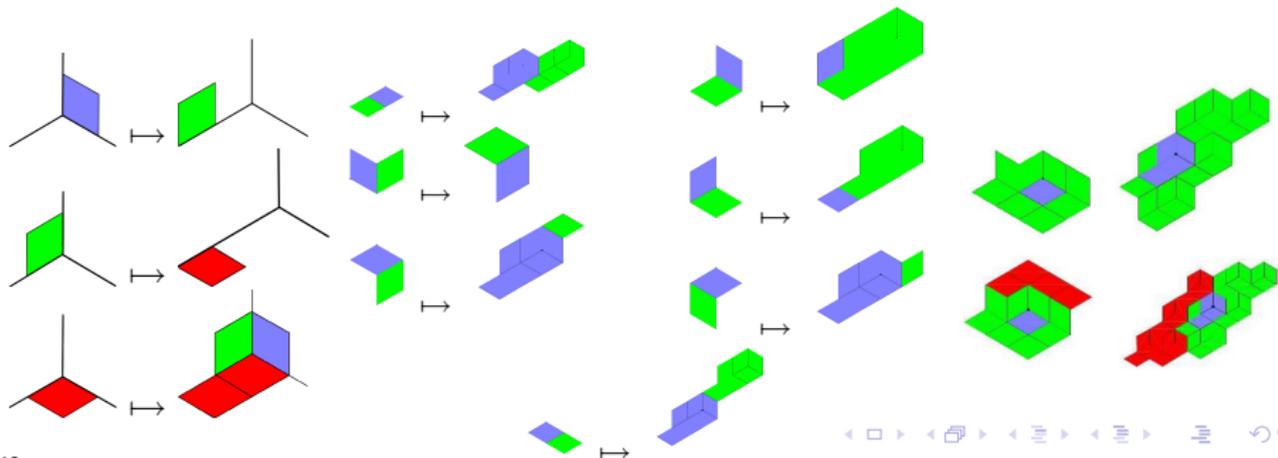


Plans discrets \rightarrow additions ?

$$\underbrace{x = M_1 M_2 \dots M_n x_n}_{\text{fraction continue}} \implies \underbrace{\Sigma_1 \dots \Sigma_n}_{\text{subt. multidim cube}} \underbrace{(U)}_{\text{unité}} \subset \underbrace{\Gamma_x}_{\text{plan discret} \perp x}$$

Engendrer tout un plan ?

- ▷ cas **Pisot** motif fini (*Berthé Siegel Thuswaldner, CUP'09*)
 - ✓ Règles locales de placement (*Arnoux Berthé Siegel, TCS'04*)
- ▷ cas **général** ? (*Ito Otsuki, 1993*)
 - ✓ L'image d'un anneau est un anneau ?
 - Oui si on respecte les règles locales (*Berthé Bourdon Siegel, en cours*)



Plans discrets \rightarrow additions ?

$$\underbrace{x = M_1 M_2 \dots M_n x_n}_{\text{fraction continue}} \implies \underbrace{\Sigma_1 \dots \Sigma_n}_{\text{subt. multidim cube}} \underbrace{(U)}_{\text{unité}} \subset \underbrace{\Gamma_x}_{\text{plan discret } \perp x}$$

Engendrer tout un plan ?

- ▷ cas **Pisot** motif fini (*Berthé Siegel Thuswaldner, CUP'09*)
 - ✓ Règles locales de placement (*Arnoux Berthé Siegel, TCS'04*)
- ▷ cas **général** ? (*Ito Otsuki, 1993*)
 - ✓ *L'image d'un anneau est un anneau ?*
 - Oui si on respecte les règles locales (*Berthé Bourdon Siegel, en cours*)

Perspectives : codages d'additions

- ▷ Graphe développements \rightarrow plan complet à partir du cube unité (en cours)
- ▷ Subt. Arnoux-Rauzy périodiques : additions ?
- ▷ Addition quelconque : codage par composition substitution ?

Sélection algo fractions continues ?

- ▷ Engendrer les plans à quotients partiels bornés ?
- ▷ Motifs homogènes : connexité ?

Substitutions et topologie

Engendrement plans discrets

- ▶ Pièces homogènes **Connexité? Simple connexité?**
- ▶ A partir du cube unité (*Berthé Siegel, Integers'05*) 0 point intérieur

Arithmétique

- ▶ Développements purement périodique (*Ito Rao'05*) **Segment**
- ▶ Développements finis en base β (*Akiyama'04*) 0 point intérieur
(*Siegel Thuswaldner, soumis'08*) (*Akiyama Barat Berthé Siegel, Monas. Math.'08*)
- ▶ Approximations simultanées (*Hubert Messaoudi'06*) Boule dans le fractal

Dynamique

- ▶ Partition génératrice (*Bowen'98*) Connexité
- ▶ Invariants d'automorphismes du groupe libre? Connexité

Espaces de pavages

- ▶ Invariant par conjugaison (*Barge Kwaplitz'08*) Points de coupures
- ▶ Calculs de cohomologie (*Sadun'08*) Intersections entre tuiles

Représentation de relation algébrique

- ▶ Objet mathématique lié à $\beta^3 = \beta^2 + \beta + 1$
⇒ représentation dans le fractal de Rauzy.
- ▶ **Propriétés arithmétiques / dynamiques**
⇒ **propriétés topologiques des tuiles**

Substitutions et topologie

Engendrement plans discrets

- ▷ Pièces homogènes **Connexité? Simple connexité?**
- ▷ A partir du cube unité (*Berthé Siegel, Integers'05*) **0 point intérieur**

Arithmétique

- ▷ Développements purement périodique (*Ito Rao'05*) **Segment**
- ▷ Développements finis en base β (*Akiyama'04*) **0 point intérieur**
(*Siegel Thuswaldner, soumis'08*) (*Akiyama Barat Berthé Siegel, Monas. Math.'08*)
- ▷ Approximations simultanées (*Hubert Messaoudi'06*) **Boule dans le fractal**

Dynamique

- ▷ Partition génératrice (*Bowen'98*) **Connexité**
- ▷ Invariants d'automorphismes du groupe libre? **Connexité**

Espaces de pavages

- ▷ Invariant par conjugaison (*Barge Kwaplitz'08*) **Points de coupures**
- ▷ Calculs de cohomologie (*Sadun'08*) **Intersections entre tuiles**

Représentation de relation algébrique

- ▷ Objet mathématique lié à $\beta^3 = \beta^2 + \beta + 1$
 \implies représentation dans le fractal de Rauzy.

- ▷ **Propriétés arithmétiques / dynamiques**

\implies **propriétés topologiques des tuiles**

Substitutions et topologie

Engendrement plans discrets

- ▷ Pièces homogènes **Connexité? Simple connexité?**
- ▷ A partir du cube unité (*Berthé Siegel, Integers'05*) **0 point intérieur**

Arithmétique

- ▷ Développements purement périodique (*Ito Rao'05*) **Segment**
- ▷ Développements finis en base β (*Akiyama'04*) **0 point intérieur**
(*Siegel Thuswaldner, soumis'08*) (*Akiyama Barat Berthé Siegel, Monas. Math.'08*)
- ▷ Approximations simultanées (*Hubert Messaoudi'06*) **Boule dans le fractal**

Dynamique

- ▷ Partition génératrice (*Bowen'98*) **Connexité**
- ▷ Invariants d'automorphismes du groupe libre? **Connexité**

Espaces de pavages

- ▷ Invariant par conjugaison (*Barge Kwaplitz'08*) **Points de coupures**
- ▷ Calculs de cohomologie (*Sadun'08*) **Intersections entre tuiles**

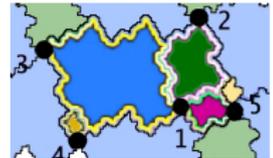
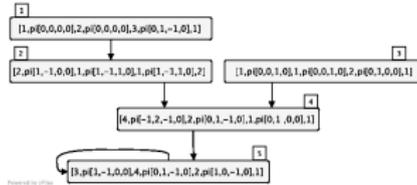
Représentation de relation algébrique

- ▷ Objet mathématique lié à $\beta^3 = \beta^2 + \beta + 1$
 \implies représentation dans le fractal de Rauzy.
- ▷ **Propriétés arithmétiques / dynamiques**
 \implies **propriétés topologiques des tuiles**

Graphes de frontière et topologie

Dérivés des graphes de frontières (*Siegel Thuswaldner, soumis'08*)

- ▷ Points doubles
- ▷ Points triples
- ▷ **Points quadruples**
- ▷ Intersection entre morceaux frontière



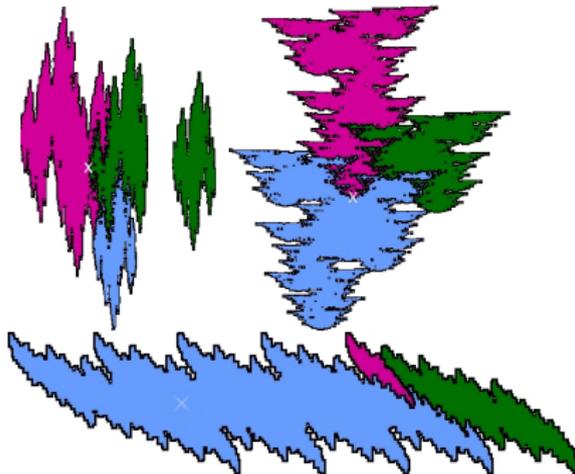
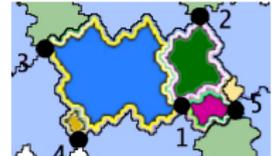
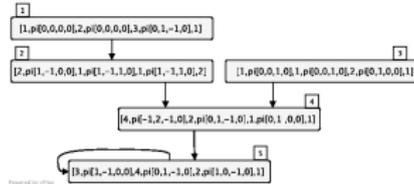
Propriétés caractérisables

- ▷ Dimension frontière
- ▷ 0 point intérieur
- ▷ Connexité
- ▷ **Frontière = cercle** (graphe de connexité de la frontière + points triples)
- ▷ **Groupe fondamental non trivial** (\mathbb{R}^2) points triples + quadruples + combinatoire

Graphes de frontière et topologie

Dérivés des graphes de frontières (*Siegel Thuswaldner, soumis'08*)

- ▷ Points doubles
- ▷ Points triples
- ▷ **Points quadruples**
- ▷ Intersection entre morceaux frontière



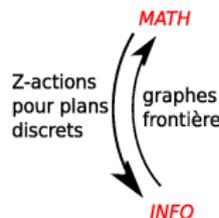
Propriétés caractérisables

- ▷ Dimension frontière
- ▷ 0 point intérieur
- ▷ Connexité
- ▷ **Frontière = cercle** (graphe de connexité de la frontière + points triples)
- ▷ **Groupe fondamental non trivial** (\mathbb{R}^2) points triples + quadruples + combinatoire

Conclusion (maths/info)...

Bases de l'édifice

- ▷ Fractal → représentation géométrique d'un objet algébrique
 - ▷ Topologie du fractal → Graphes et algorithmes.
- ⇒ *Propriétés fines des développements*



Cadre limité ?

dynamique symbolique + algorithmes + topologie ⇒ informations

Hypothèses ▷ dynamique bien connue ▷ temps discret.

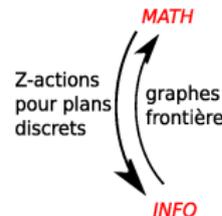
Edifice à construire

- ▷ Additions, plan discret et conjecture S -adique
- ▷ Partitions pour endomorphismes.
- ▷ Nouvelles propriétés topologiques
 - ✓ auto-affine \cap droite = spirale → arithmétique
 - ✓ Points asymptotiques espaces pavages → invariant espace pavage
 - ✓ Points de coupure locaux → invariants groupes libres
 - ✓ Boules du fractal → meilleures approximations

Conclusion (maths/info)...

Bases de l'édifice

- ▷ Fractal → représentation géométrique d'un objet algébrique
 - ▷ Topologie du fractal → Graphes et algorithmes.
- ⇒ *Propriétés fines des développements*



Cadre limité ?

dynamique symbolique + algorithmes + topologie ⇒ informations

Hypothèses ▷ dynamique bien connue ▷ temps discret.

Edifice à construire

- ▷ Additions, plan discret et conjecture S -adique
- ▷ Partitions pour endomorphismes.
- ▷ Nouvelles propriétés topologiques
 - ✓ auto-affine \cap droite = spirale → arithmétique
 - ✓ Points asymptotiques espaces pavages → invariant espace pavage
 - ✓ Points de coupure locaux → invariants groupes libres
 - ✓ Boules du fractal → meilleures approximations

Applications en biologie ?

Dans la vraie vie ?

- ▷ Temps continu ▷ Espaces euclidiens
- ▷ Modèles **différentiels** : $\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{X}, \mathbf{P})$.
 - ✓ Lois **F** : **paramètres inconnus** *modèles non linéaires !*
 - ✓ Observations peu fiables ; **massives**.

Prédire le futur en biologie ? (malgré fiabilité)

- ▷ **Bio. végétale, écologie** estimations + simulations.
- ▷ **Biochimie** Structure "affine"
 - ✓ Géométrie invariants : équilibres
 - ✓ Analyse convexe : sensibilité.

Biologie moléculaire et dynamique ?

- ▷ Passage **contrôlé** de l' ADN aux protéines.
- ▷ *Production molécule \Leftarrow concentration des autres molécules*

Applications en biologie ?

Dans la vraie vie ?

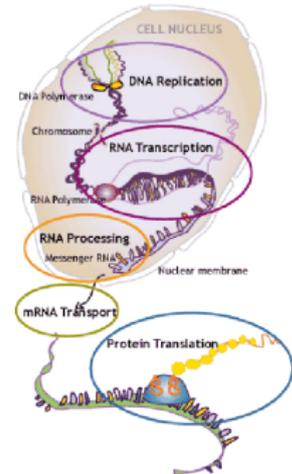
- ▷ Temps continu
- ▷ Espaces euclidiens
- ▷ Modèles **différentiels** : $\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{X}, \mathbf{P})$.
 - ✓ Lois **F** : **paramètres inconnus** *modèles non linéaires!*
 - ✓ Observations peu fiables; **massives**.

Prédire le futur en biologie ? (malgré fiabilité)

- ▷ **Bio. végétale, écologie** estimations + simulations.
- ▷ **Biochimie** Structure "affine"
 - ✓ Géométrie invariants : équilibres
 - ✓ Analyse convexe : sensibilité.

Biologie moléculaire et dynamique ?

- ▷ Passage **contrôlé** de l' ADN aux protéines.
- ▷ *Production molécule* \Leftarrow *concentration des autres molécules*



Modélisation ?

Spécificités

- ▷ Modèles pour régulations (action de masse, Hill...)
 - ✓ Connaissances non structurées
- ▷ Obs. **massives** (puces), **qualitatives** et peu temporelles
- ▷ Systèmes difficilement perturbables.

Approches discrètes

- ▷ **Discrétiser** : linéaires par morceaux (*De Jong et al.'04*) logiques multivalués (*Thieffry et al.'04*)
 - ✓ Dynamique symbolique complexe (*Farcot'06*)
 - ✓ Surapproximation markovienne non déterministe (≤ 20 produits).
 - ✓ Analyse logiques temporelles. Etude de circuits.
- ▷ **Requêtes** : Présence de molécules. Langages ad-hoc. (*Fages, Danos...*)

Approches continues **Invariants** (graphes réactions ou interactions)

- ▷ **Règle de Thomas**('81) : multistationnarité.
 - ✓ Th. Gale-Nikaido (*Soulé'06*)
- ▷ **Signes de déterminants** : attracteurs ; stabilité.
 - ✓ **Réduction entrée-sortie** systèmes monotones (*Sontag'05*)

Modélisation ?

Spécificités

- ▷ Modèles pour régulations (action de masse, Hill...)
 - ✓ Connaissances non structurées
- ▷ Obs. **massives** (puces), **qualitatives** et peu temporelles
- ▷ Systèmes difficilement perturbables.

Approches discrètes

- ▷ **Discrétiser** : linéaires par morceaux (*De Jong et al.'04*) logiques multivalués (*Thieffry et al.'04*)
 - ✓ Dynamique symbolique complexe (*Farcot'06*)
 - ✓ Surapproximation markovienne non déterministe (≤ 20 produits).
 - ✓ Analyse logiques temporelles. Etude de circuits.
- ▷ **Requêtes** : Présence de molécules. Langages ad-hoc. (*Fages, Danos...*)

Approches continues **Invariants** (graphes réactions ou interactions)

- ▷ **Règle de Thomas**('81) : multistationnarité.
 - ✓ Th. Gale-Nikaido (*Soulé'06*)
- ▷ **Signes de déterminants** : attracteurs ; stabilité.
 - ✓ **Réduction entrée-sortie** systèmes monotones (*Sontag'05*)

Priorité au métabolisme

(Radulescu Siegel Pecou Lagarrigue, en cours)

Modèle : Graphe de réaction

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{X}, \mathbf{p}) = \sum_i^r \nu_i R_i(\mathbf{X}, \mathbf{p})$$

Signes des dérivés des flux : $\frac{dR_i}{d\mathbf{X}_j}$

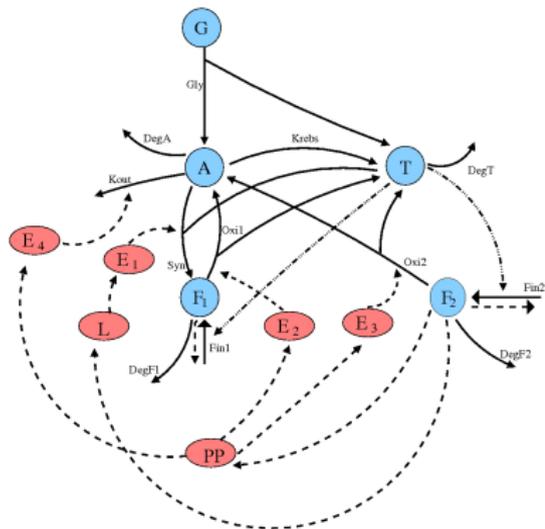
Méthode Réduction de variables par étude de déterminants.

▷ Comparaison états stationnaires.

Résultats

▷ Unique état stationnaire : condition biologiquement raisonnable.

▷ Rôle des régulations génétiques : renforcer l'effet tampon.



(régulations génétiques \implies variations d'ATP plus lisses)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dA}{dt} = \text{Gly}(G, T) + n_1 \text{Oxi1}(F_1, T, E_2) + n_2 \text{Oxi2}(F_2, T, E_3) \\ \quad - \text{Krebs}(A, T) - \text{Kout}(A, E_4) - n_1 \text{Syn}(A, T, E_1) - \delta_A A \\ \frac{dF_1}{dt} = \text{Syn}(A, T, E_1) - \text{Oxi1}(F_1, T, E_2) + \text{Fin1}(F_1, T) - \delta_{F_1} F_1 \\ \frac{dF_2}{dt} = -\text{Oxi2}(F_2, T, E_3) + \text{Fin2}(F_2, T) - \delta_{F_2} F_2 \\ \frac{dT}{dt} = \alpha_G \text{Gly}(G, T) + \alpha_K \text{Krebs}(A, T) + \alpha_{O1} \text{Oxi1}(F_1, T, E_2) \\ \quad + \alpha_{O2} \text{Oxi2}(F_2, T, E_3) - \alpha_S \text{Syn}(A, T, E_1) - \text{DegT}(T) \\ \frac{dPP}{dt} = \tilde{\Psi}_1(F_2) - \delta_{PP} PP \\ \frac{dL}{dt} = \tilde{\Psi}_2(F_2) - \delta_L L \end{array} \right.$$

$\frac{dR_i}{dX_j}$	Gly	Krebs	Kout	Syn	Oxi1	Oxi2	Fin1	Fin2	DegT	$\tilde{\Psi}_1$	$\tilde{\Psi}_2$	$\tilde{\Psi}_3$	$\tilde{\Psi}_4$	$\tilde{\Psi}_5$	$\tilde{\Psi}_6$
A	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F ₁	0	0	0	0	+	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0
F ₂	0	0	0	0	0	+	0	-	0	+	-	0	0	0	0
T	-	-	0	+	-	-	-	-	+	0	0	0	0	0	0
PP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
L	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
E ₁	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Les désaturases sont-elles fondamentales ?

(Blavy et al, JOBIM, 2008)

Jeûne souris mutées PPAR

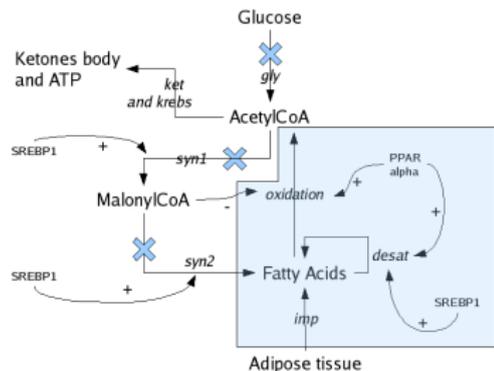
- ▶ Oxydation non régulée
- ▶ Données temporelles : acides gras et transcriptôme.

Ajustement

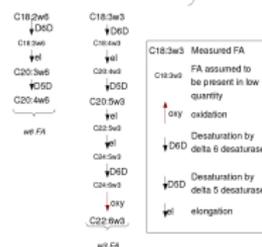
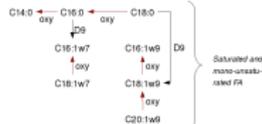
- ▶ Rejet ajustement \implies raffiner modèle.
- ✓ Transformations entre acides gras

Conclusion

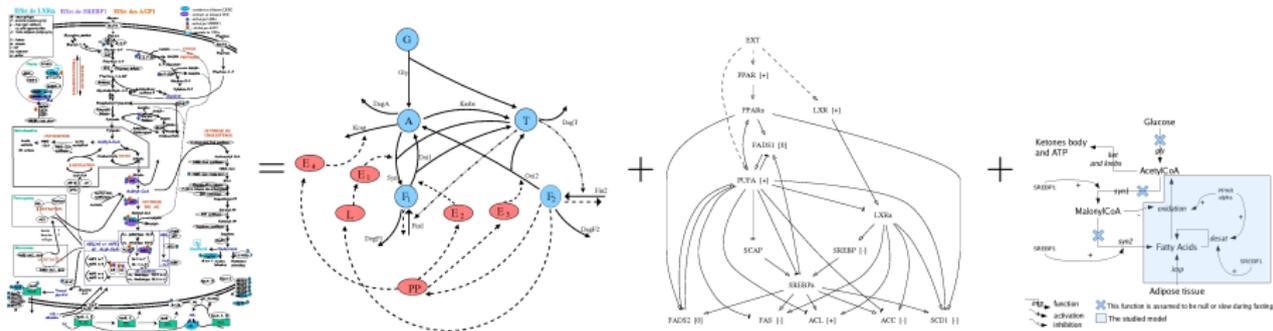
- ▶ **Désaturases** Manque une régulation.
- ✓ Confirmation biologique (PCR Quantitative, Toulouse)
- ▶ **Régulation métabolisme \rightarrow transcriptionnel** négligeable.



$\xrightarrow{\text{imp}}$ function activation
 $\xrightarrow{-}$ inhibition
 X This function is assumed to be null or slow during fasting
 □ The studied model

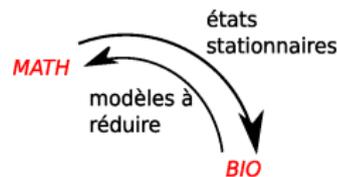


Etudes de modèles biologiques non paramétrés



Statique + Méthodes formelles + Abstraction variable

- ▷ **Unicité** des états stationnaires
- ▷ Rôle doubles **régulations**
- ▷ Rôle boucles positives



Notion de contradiction ??

Construction et étude de modèle

Données omiques

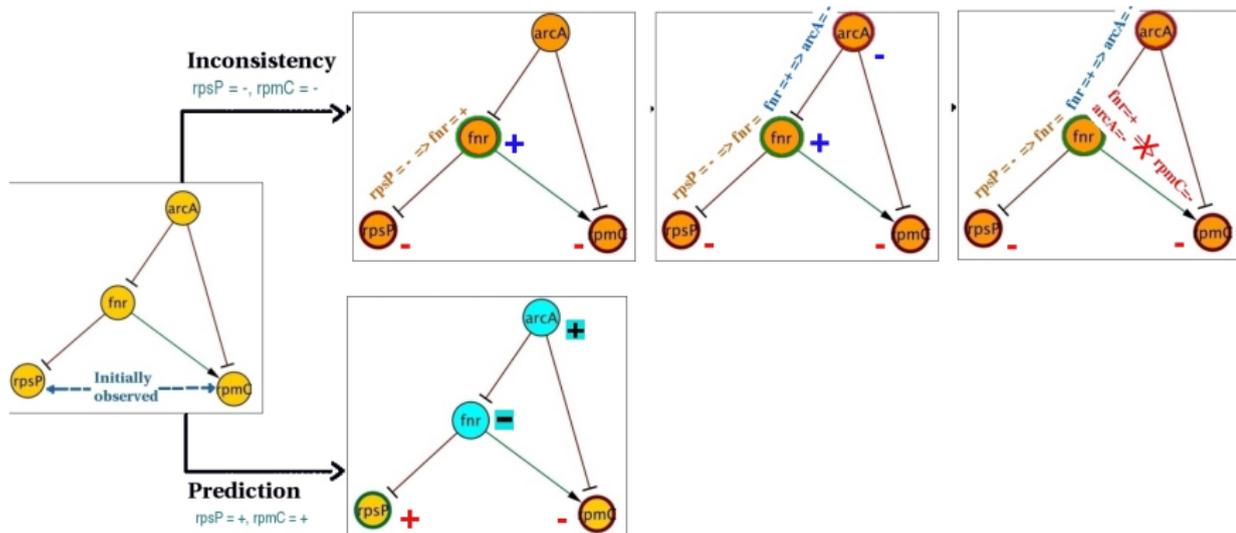
- ▷ Biologistes : demandent de l'aide...
- ▷ Statistiques : il faut des modèles pour analyser les données.
- ▷ Connaissances sur les réseaux grande-échelle : hétérogènes
 - ✓ Littérature. peu structurées
 - ✓ Inférence : non consensuelles

Guider les analyses en intégrant l'intuition du biologiste ?

Formaliser l'intuition ?

- ▷ Raisonnement automatiques ?
- ▷ Version simplifiée du th. de réponse linéaire à une influence
 - ✓ Intuition dans un cadre statique.
- ▷ *On ne fait plus de dynamique... mais on s'en inspire*

Règle de cohérence : intuition



Conclusion

- ▷ **Incohérence** : Pas de valeur possible dans $\{+, -\}$ pour *arcA*, *fnr*
- ▷ **Prediction** : Valeurs fixées de *arcA* et *fnr* par observations

Questions biologiques

- ▷ Connaissances expliquent observations ?
- ▷ Comportement induit par une perturbation ?

Informatique

- ▷ Diagnostic
- ▷ Prédiction

Règle intuitive

Intuition La variation d'un élément doit être qualitativement expliquée par la variation d'au moins un prédécesseur dans le graphe d'influence.

▷ **Règle causale** dynamique booléenne (Kauffman, 1980), abandonnée

Domaine de validité : *statique!* (Siegel Radulescu et al, Biosystems, 2006)

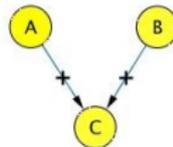
- ▷ Réponse linéaire à un signal pour de grandes variations
- ▷ Hypothèses biologiquement raisonnables
- ▷ Résultat modulaire.
- ▷ Valable en logique multivaluée

$$\text{signe}(\Delta X_{(i)}) \simeq \sum_{k \neq i, k \rightarrow i} \text{signe} \left(\frac{\partial F_{X_{(i)}}}{\partial X_{(k)}} \right) \times \text{signe}(\Delta X_{(k)}).$$

Les signes des variations **entre deux états stationnaires** suite à un **stress** vérifient la relation dès que

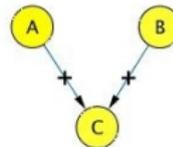
1. Rétro-régulation négative (dégradation)
2. Sommet interne
3. Le système active la production d'une molécule quand elle est absente.
4. Les régulations ne changent pas de signe.

Expression Data		
Product	Effect	Sign
A	upregulated	+
B	upregulated	+



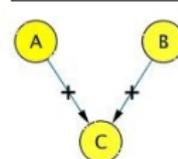
Expression prediction		
Product	Effect	Sign
C	upregulated	+

Expression Data		
Product	Effect	Sign
A	upregulated	+
B	downregulated	-



Expression prediction		
Product	Effect	Sign
C	unknown	?

Expression Data		
Product	Effect	Sign
A	upregulated	+
B	upregulated	+
C	downregulated	-



INCONSISTENCY

Règle intuitive

Intuition La variation d'un élément doit être qualitativement expliquée par la variation d'au moins un prédécesseur dans le graphe d'influence.

▷ **Règle causale** dynamique booléenne (Kauffman, 1980), abandonnée

Domaine de validité : *statique!* (Siegel Radulescu et al, Biosystems, 2006)

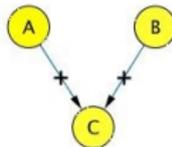
- ▷ Réponse linéaire à un signal pour de grandes variations
- ▷ Hypothèses biologiquement raisonnables
- ▷ Résultat modulaire.
- ▷ Valable en logique multivaluée

$$\text{signe}(\Delta X_{(i)}) \simeq \sum_{k \neq i, k \rightarrow i} \text{signe} \left(\frac{\partial F_{X_{(i)}}}{\partial X_{(k)}} \right) \times \text{signe}(\Delta X_{(k)}).$$

Les signes des variations **entre deux états stationnaires** suite à un **stress** vérifient la relation dès que

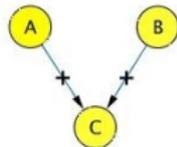
1. Rétro-régulation négative (dégradation)
2. Sommet interne
3. Le système active la production d'une molécule quand elle est absente.
4. Les régulations ne changent pas de signe.

Expression Data		
Product	Effect	Sign
A	upregulated	+
B	upregulated	+



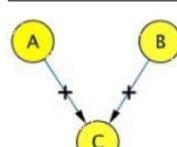
Expression prediction		
Product	Effect	Sign
C	upregulated	+

Expression Data		
Product	Effect	Sign
A	upregulated	+
B	downregulated	-



Expression prediction		
Product	Effect	Sign
C	unknown	?

Expression Data		
Product	Effect	Sign
A	upregulated	+
B	upregulated	+
C	downregulated	-



INCONSISTENCY

Intuition \implies équations dans algèbre finie

Contrainte classique

- ▷ action $B \rightarrow A : S_{B,A} \in \{+, -\}$
- ▷ variation après un stress : $x_A \in \{0, +, -\}$
- ▷ A ne rétro-agit pas positivement

$$x_A \approx \sum_{B \rightarrow A, B \neq A} S_{B,A} x_B$$

Perturbations génétiques Formules adaptables

(*Veber Guziolowski et al, BMC bioinfo'08*).

Formation de complexes Le plus faible gagne !

(*Guziolowski Gruel Radulescu Siegel, CIBB'08*)

$$x_{[AB]} \approx \min\{x_A, x_B\}$$

- ▷ Influe sur les prédictions (E. Coli : 0.01% à 30% de prédictions)

Post-transcriptionnel En cours (*Guziolowski Blachon*)

- ▷ Sarcome d'Ewing : contraint énormément le système.

Algèbre de signes

? si on ne sait rien

+	+	-	?	0
+	+	?	?	+
-	?	-	?	-
?	?	?	?	?
0	+	-	?	0

×	+	-	?	0
+	+	-	?	0
-	-	+	?	0
?	?	?	?	0
0	0	0	0	0

≈	+	-	?	0
+	V	F	V	V
-	F	V	V	V
?	V	V	V	V
0	V	V	V	V

Cohérence : formalisation

Système qualitatif

- ▶ Graphe d'influence signé $\{+, -, ?\}$.
- ▶ 1 sommet + 1 xp \rightarrow 1 équation

Cohérence ?

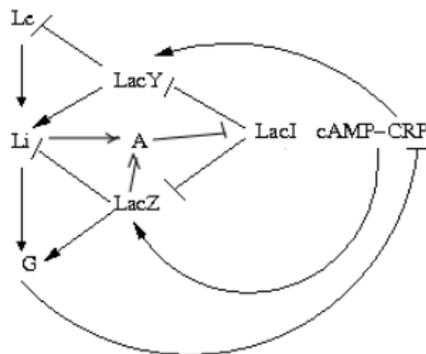
Obs. \rightarrow solution du système dans $\{+, -\}$.

- ▶ Cohérence globale indépendante du nombre d'xp

(*Veber Le Borgne et al, Complex US'05*)

Autre cohérence ?

- ▶ Locale (*Guterriez'03, Covert'03*)
- ▶ Par chemins (*Ideker'05*)
- ▶ Beaucoup d'xp



$$\left\{ \begin{array}{l} \text{LacI} \approx -A \\ A \approx \text{LacZ} \\ \text{LacZ} \approx \text{cAMP} - \text{LacI} \\ \text{Li} \approx \text{Le} + \text{LacY} - \text{LacZ} \\ G \approx \text{Li} + \text{LacZ} \\ \text{cAMP} \approx -G \\ \text{LacY} \approx \text{cAMP} - \text{LacI} \end{array} \right.$$

Prédiction Invariants dans toutes les solutions.

Diagnostic : sous-système d'équation incohérent et minimal.

Calculs effectifs : schéma de validation

Enumération des solutions

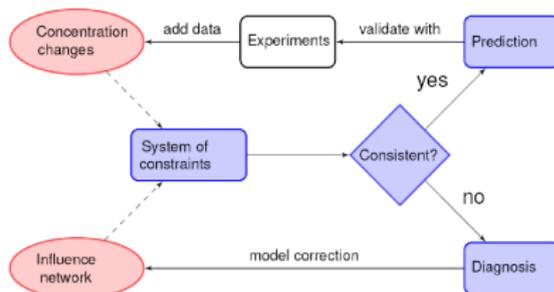
- ▷ Réduction à un système équivalent
- ▷ Représentation des solutions par des diagrammes de décision.
- ▷ Implémentation (*Le Borgne Veber'07*)
- ▷ Plugin cytoscape (*Bourdé Guziolowski en cours'08*)

Recherche d'au moins une solution

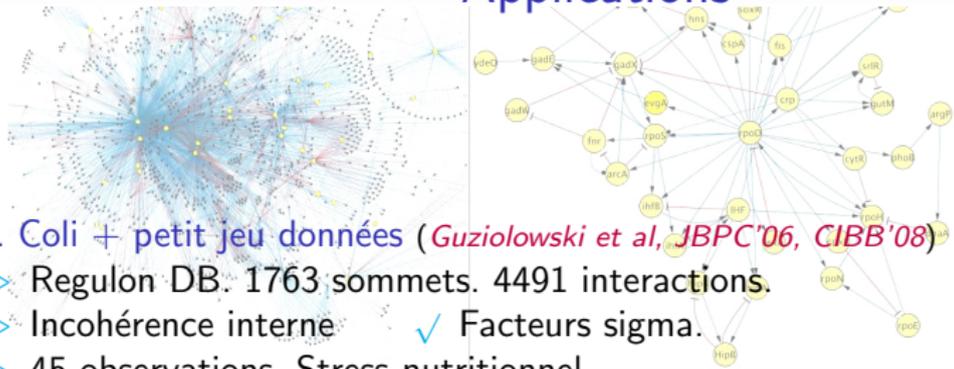
- ▷ Programmation par ensembles-réponses (*Veber'08*)
expressivité des programmes prolog et puissance des algos SAT
- ▷ Collab. avec Postdam.

Complémentarité

- ▷ BDD : Assouplir conditions de compatibilité
- ▷ ASP : Pas de réduction préalable.



Applications



E. Coli + petit jeu données (*Guziolowski et al, JBPC'06, CIBB'08*)

- ▷ Regulon DB. 1763 sommets. 4491 interactions.
- ▷ Incohérence interne ✓ Facteurs sigma.
- ▷ 45 observations, Stress nutritionnel.
 - ✓ Incohérence IHF
 - ✓ Incohérence Appy
 - ✓ Validation par transcriptôme (80%).
 - ✓ formation de complexes.
 - ✓ signal

E. Coli + grand jeu données (*Guziolowski et al, en cours*)

- ▷ **Incohérence globale** 61 conditions xp ; 31 cohérentes ; 12,62% réseau.
- ▷ **Mesure robustesse** Comparer prédictions jeu partiel/jeu total
 - ✓ stress nutritionnel (90% de consensus) > anaérobie,
 - température (80%)

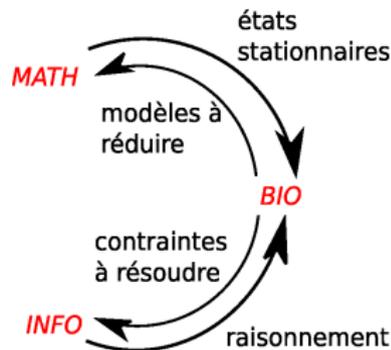
Conclusion (bio/info)

Déplacements états stationnaires → **contraintes** sur signes.

- ▷ **Localiser incohérences**
- ▷ **Prédire variations**
- ▷ **Robustesse** d'un réseau
- ▷ **Rôle de régulateur** (*Veber et al, BMC bioinfo'08*)
 - ✓ Résultats consensuels plutôt qu'optimum locaux
 - ✓ Redondance pour gérer le bruit
- ▷ **Nombre d'xp** pour une inférence
 - ✓ Une quinzaine de stress suffisent

Méthodes

- ▷ Oublier la dynamique.
- ▷ Résolution efficace : BDD, ensembles-réponses.



Perspective Complexifier les règles et les requêtes

- ▷ **Raisonnement expérimentateur** → des contraintes
 - ✓ Domaine de validité? Limiter les contre-intuitions
- ▷ **Applications**
 - ✓ Sarcome Ewing (CGH)
 - ✓ Engaissement (eQTL/QTL)

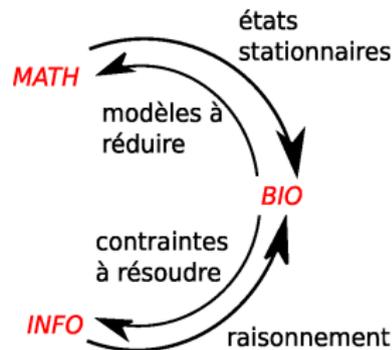
Conclusion (bio/info)

Déplacements états stationnaires → **contraintes** sur signes.

- ▷ **Localiser incohérences**
- ▷ **Prédire variations**
- ▷ **Robustesse** d'un réseau
- ▷ **Rôle de régulateur** (*Veber et al, BMC bioinfo'08*)
 - ✓ Résultats consensuels plutôt qu'optimum locaux
 - ✓ Redondance pour gérer le bruit
- ▷ **Nombre d'xp** pour une inférence
 - ✓ Une quinzaine de stress suffisent

Méthodes

- ▷ Oublier la dynamique.
- ▷ Résolution efficace : BDD, ensembles-réponses.



Perspective Complexifier les règles et les requêtes

- ▷ **Raisonnement expérimentateur** → des contraintes
 - ✓ Domaine de validité? Limiter les contre-intuitions
- ▷ **Applications**
 - ✓ Sarcome Ewing (CGH)
 - ✓ Engaissement (eQTL/QTL)

Plan expérimentaux et aide au raisonnement

Plan expérimental ? *Sélection d'expérimentations*

- ▷ **Résultats inférence réseau** (*Ideker et al, 2005*)
- ▷ **Biologie synthétique** (*Batt et al, 2007*)
- ▷ **Robot scientist** : boucle expérimentations/raisonnement (*King et al, 2001*)
- ▷ **Plateformes** : expérimentations automatiques, obs. grossières.

Comment choisir ? Fonction attentes des expérimentateurs...

Valider le niveau de description ?

- ▷ Bloquer influences
- ▷ Perturbation intéressante ? *perturbation maximale*
- ▷ Validation *indépendante* d'un protocole initial ? *pouvoir de validation*

Contrôler le système

- ▷ Inverser le fonctionnement ? *Identifier les lieux de compétition*
- ▷ Induire un phénotype ? *sélection des produits contrôlés*

Fonctionnement du système

- ▷ Expliquer un phénotype ? *système générateur*
- ▷ Origine commune de profils ? *cohérence biologique*
- ▷ Contraindre le comportement ? *pouvoir de prédiction*

Preuve des raisonnements ? Nouveaux problèmes pour les informaticiens

Plan expérimentaux et aide au raisonnement

Plan expérimental ? *Sélection d'expérimentations*

- ▷ **Résultats inférence réseau** (*Ideker et al, 2005*)
- ▷ **Biologie synthétique** (*Batt et al, 2007*)
- ▷ **Robot scientist** : boucle expérimentations/raisonnement (*King et al, 2001*)
- ▷ **Plateformes** : expérimentations automatiques, obs. grossières.

Comment choisir ? Fonction attentes des expérimentateurs...

Valider le niveau de description ?

- ▷ Bloquer influences
- ▷ Perturbation intéressante ? **perturbation maximale**
- ▷ Validation *indépendante* d'un protocole initial ? **pouvoir de validation**

Contrôler le système

- ▷ Inverser le fonctionnement ? **Identifier les lieux de compétition**
- ▷ Induire un phénotype ? **sélection des produits contrôlés**

Fonctionnement du système

- ▷ Expliquer un phénotype ? **système générateur**
- ▷ Origine commune de profils ? **cohérence biologique**
- ▷ Contraindre le comportement ? **pouvoir de prédiction**

Preuve des raisonnements ? Nouveaux problèmes pour les informaticiens...

Plan expérimentaux et aide au raisonnement

Plan expérimental ? *Sélection d'expérimentations*

- ▷ Résultats inférence réseau (*Ideker et al, 2005*)
- ▷ Biologie synthétique (*Batt et al, 2007*)
- ▷ Robot scientist : boucle expérimentations/raisonnement (*King et al, 2001*)
- ▷ Plateformes : expérimentations automatiques, obs. grossières.

Comment choisir ? Fonction attentes des expérimentateurs...

Valider le niveau de description ?

- ▷ Bloquer influences
- ▷ Perturbation intéressante ? perturbation maximale
- ▷ Validation indépendante d'un protocole initial ? pouvoir de validation

Contrôler le système

- ▷ Inverser le fonctionnement ? Identifier les lieux de compétition
- ▷ Induire un phénotype ? sélection des produits contrôlés

Fonctionnement du système

- ▷ Expliquer un phénotype ? système générateur
- ▷ Origine commune de profils ? cohérence biologique
- ▷ Contraindre le comportement ? pouvoir de prédiction

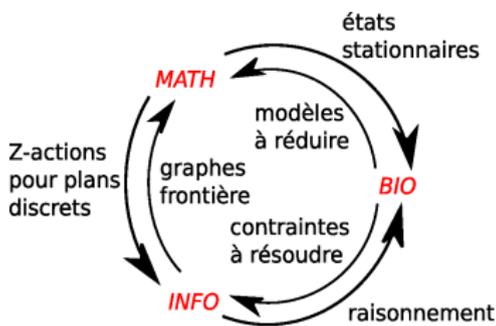
Preuve des raisonnements ? Nouveaux problèmes pour les informaticiens...

Résumé

Discrétisation et algorithmes : Réponse à des questions *dynamiques*, sans données numériques.

Applications traitées

- ▷ Partition de Markov
- ▷ Théorie des nombres via topologie
- ▷ Comportement d'un système biologique sans données
- ▷ Cohérence modèles/données



Le futur ? Creuser les couplages interdisciplinaires

▷ Math/Info

- ✓ Géométrie discrète / Codage d'additions (S-adique)
- ✓ Graphes / Topologie / arithmétique et invariants
- ✓ Modèles pavages p -adiques / Markov \rightarrow endomorphismes

▷ Bio/Info

- ✓ Plans expérimentaux / Programmation ensembles-réponses
- ✓ Diffusion bio / Schéma de preuve
- ✓ Prédictions non numériques / Réduction statique de modèles

Merci à beaucoup de monde

- ▶ **Symbiose** → ambiance et professionnalisme
- ▶ **L'Irisa** → dynamisme
- ▶ Les **biologistes** (S. Lagarrigue, F. Gondret, J. Van Milgen, N. Théret, ...) → immense domaine à défricher.
- ▶ Les **informaticiens** (M. Le Borgne, P. Veber, J. Nicolas, W. Steiner...) → méandres de l'informatique.
- ▶ Les **mathématiciens** de France et d'ailleurs (V. Berthé, P. Arnoux, B. Adamczewski, A. Hilion, J. Thuswaldner, S. Ito, S. Akiyama, ...) → tant de choses à comprendre.
- ▶ Les **biosystémiciens** (O. Radulescu, C. Guziolowski, P. Blavy, S. Blachon) → aventure humaine...
- ▶ Le **jury** → lecture HDR et futures questions...

Abstraction + Discrétisation + Algorithmes - Données numériques ⇒ Prédictions

- ▶ **Publications** 15 revues (9 maths, 6 info/bio). 4 actes de conf. 2 chap. livre. 1 édition livre.
- ▶ **Communications** 18 conférences. 10 colloques. 24 séminaires.
- ▶ **Projets math/info** ACI Interface Math, ANR JC, ANR blanc.
bio/info ACI IMPBio, ANR Biosys, ARC.
- ▶ **International** (math/info) Chili, Japon (PHC Sakura), Autriche (PHC Amadeus).
- ▶ **Encadrement** (bio/info) 1 thèse, 2 thèses co-encadrées, 5 Master2.
- ▶ **Animation** Séminaire bioinfo, journées thématiques, 5 ateliers pavages, 3 ateliers bioinfo, 2 conférences, cogestion programme ACI.
- ▶ **Enseignements** M2 bioinfo, Licence math., Ecole sys. dyn.
- ▶ **Vulgarisation** revues, fêtes sciences...