

Rapport de projet de l'UE PRJ

Guillaume LEBRETON Soufiane OMARI

Introduction:

Nous avons développé un programme permettant la visualisation de l'évolution d'un réseau de régulation de gènes. Ici le réseau de régulation de gènes sera représenté par une matrice: les lignes de la matrice représentent les régulations que subit le gène, les colonnes de la matrice représentent les régulation effectuées par le gène. Chaque gène produit une protéine, qui régule les gènes.

Lors-qu'a partir de cette matrice ont fait un produit matriciel avec les protéines présentes à un instant t , on obtient un vecteur représentant les protéines présentes à l'instant t_1 . Lorsqu'un équilibre est atteint, que le réseau produit toujours la même quantité de protéines, le génotype est déclaré stable.

Le but du programme est donc d'étudier l'évolution des génotypes, de voir quels événements peuvent affecter leur stabilité.

Avant de poursuivre la lecture de ce rapport, il est important de noter qu'il y a beaucoup d'abus de langage, notamment par rapport aux « vitesses de viabilités », ou il peut y avoir une confusion lorsque par exemple on dit qu'elle augmente ou diminue : lorsque la courbe augmente la vitesse diminue.. Il y a d'autres cas qui seront détaillés plus tard qui peuvent entraîner une confusion chez le lecteur, la mesure de gènes uniques.

Présentation du programme et de sa structure:

Structure:

Le Java étant un langage de programmation orienté objet, la structure du programme à été écrite de façon à être découpée en différents objets, à des niveaux différents. L'objet du plus bas niveau est Matrix, qui provient du module Jama. C'est un module qui n'est pas présent dans les versions standard de Java, il a donc été téléchargé sur le site officiel de Jama.

L'objet Matrix permet de réaliser des produits matriciel et de faire des prints lisibles des matrices. Cela m'a permis d'économiser du temps en évitant de devoir créer des fonctions spécifiques au traitement des matrices. Cet objet Matrix contient le génotype de l'individu et sert aussi pour les vecteurs.

Ensuite, l'objet Matrix est stocké dans un autre objet créé spécialement pour le programme, l'objet Individu. Cet objet contient donc un objet Matrix qui représente le génotype, mais il contient aussi des paramètres tels que la taille du génotype, qui représente la taille de la matrice, et la vitesse de viabilité, qui représente le nombre de tours nécessaire à la boucle calculant la viabilité d'une matrice de la déclarer viable.

Les dernier niveaux dans la hiérarchie des objets est l'objet génération, qui contient tous les individus d'une population et ses caractéristiques et de fait tous les objets du programme. C'est seulement l'objet génération qui est manipulé dans le main du programme.

Dans le main donc, on crée une génération de départ, qui va être modifiée dans une boucle dont le nombre de tour correspondra au nombre de génération successive voulues.

Il existe ensuite des méthodes pour altérer des générations, et ensuite mesurer les effets de ces altérations. Pour chaque altération, sauf pour les mutations, on créera des copies de la génération courante, par exemple les KO seront effectués sur des copies de la génération courante.

Tel qu'il est conçu le programme peut prendre en compte un grand nombre de paramètres différents, que nous n'utiliseront pas pour éviter de rendre plus complexe encore l'analyse de ses données.

Mesure effectuées :

Il existe 4 mesures de bases, qui seront ensuite appliquées aux différents types de générations (génération courante, génération de matrices ayant des KO..)

-Le taux « morts-nés » : A chaque début de génération, il faut créer la génération à partir d'une génération précédente, en recréant la matrice à partir des lignes prises chez deux parent et distribuées dans le nouvel individu. Mais pour que cet individu nouvellement créé soit admis dans la nouvelle génération il faut qu'il soit viable, donc on test sa viabilité et on compte le nombre individus rejetés. Le taux est donc égal à : $\text{nombre de rejetés} / (\text{nombre de rejetés} + \text{nombre d'admis})$.

-La « vitesse de viabilité » : Lorsque l'on teste la viabilité d'une matrice, on utilise une boucle while car on ne sait pas à l'avance en combien de tour de boucles une matrice va être déclarée viable. Cette mesure représente donc le nombre de tour de boucle effectués pour déclarer une matrice viable. Comme énoncé précédemment, ce terme de vitesse de viabilité est plus imagé que descriptif. Dans les faits, quand on parlera de vitesse de viabilité, cela fera référence aux nombre de tours de boucles effectués, et quand le nombre de tours augmente la vitesse diminue...

NOTE : Cette mesure n'a pu être appliquée pour les matrices résistantes à tous les KO en raison de la structure du programme qui n'a pas été prévue pour. (perte de cette donnée à cause des copies nécessaire pour faire le KO total)

-Le nombre de zones de régulation géniques uniques par génération : Cette mesure récupère pour tous les individus d'une génération le nombre de lignes de matrice différentes. Ainsi, si une ligne de matrice est présente dans 10 individus elle ne sera comptée qu'une seule fois.

-Le nombre de gènes uniques par génération : C'est le même principe que la mesure ci dessus, mais appliqué cette fois ci au gène, c'est à dire une ligne et la colonne correspondante, de la même manière que les KO. Cependant, pour ce modèle là cette mesure est biaisée, d'une part car l'héritabilité ne se fait que sur les lignes, et que d'autre part un gène différent a un impact sur tous les autres gènes, donc quand deux gènes sont pareil cela revient, tel que le modèle est fait, à avoir deux matrices identiques. Sauf dans le cas des mutations, qui n'a d'impact que sur un seul gène. Donc lorsqu'il y a des mutations, cette mesure représente bien les gènes uniques..

-Le nombre individus ayant subis une mutation parmi une génération.

On ne se servira pas de cet mesure, elle est juste à titre indicatif pour vérifier l'impact de la probabilité de mutation que l'on rentre.

Altérations effectuées :

-Les mutations: Lors des naissances, à chaque fois qu'un nouvel individu est créé, on peut si on le désire lui donner une probabilité, sur un élément de la matrice, qui sera redéfini aléatoirement selon la loi normale. L'individu muté ne sera ajouté à la génération que si il est viable.

-KO0: C'est le KO aléatoire, il provoque un KO sur un gène de la matrice choisit aléatoirement pour chaque individu

-KO1: C'est le Ko par coordonnées; on lui spécifie sur quel gène il doit faire le KO. Par convention ce sera toujours sur le gène 1.

-KO2: Ici le gène qui subira un KO sera le gène le plus exprimé de l'individu. (la ligne de la matrice ayant la somme la plus grande)

-KO3: Pour le gène le moins exprimé de l'individu.

-KO4: Ko sur le gène régulant le plus fortement les autres, donc la colonne ayant la plus grande somme.

-KO5: Ko sur le gène régulant le plus faiblement, même négativement.

-KOTO: Pour chaque individu, toutes les positions des gènes sont testées pour la résistance aux KO, et l'individu est déclaré viable si et seulement si il résiste à tous les KO.

Problèmes rencontrés:

Principalement, hormis les oublis, les coquilles et les étourderies, c'est la question des références de mémoire qui m'ont causé le plus de problèmes. En effet le fonctionnement de ce programme se base sur la transmission de valeur d'objets en objets. Sauf qu'en Java, les objets contiennent seulement une référence d'adresse mémoire, et que lorsque l'on copie simplement un objet, les deux objets se retrouvent à pointer vers la même case mémoire, ce qui pose de gros problèmes quant à l'existence d'une logique quelconque lorsque l'on est pas au courant. Pour remédier à ce problème, il a fallu faire de multiples instanciations, des constructeurs et des méthodes spéciales pour traiter la copie des objets. Cependant, cela a laissé des traces dans le code, avec des instanciations pas toujours évidentes qui ont été laissées telles qu'elles de peur qu'une modification replonge le programme dans le chaos.

Résultats :

Les expériences sont réalisées au minimum trois fois pour dégager une tendance générale et ne pas se focaliser des valeurs hors normes qui pourraient apparaître aléatoirement. De plus nous prendrons en standard 1000 générations car au vu des observations sur les modélisations sans mutations il faut plus de 500 générations pour voir une stabilisation du modèle. Comme le programme peut avoir des millions de combinaisons de paramètres, nous allons limiter ces combinaisons en ne changeant que la taille des matrices et le taux de mutations. Ainsi pour toutes les expériences la population comportera 300 individus, sur 1000 générations, avec 100% de KO.

Le pas de la mesure sera de 1, c'est à dire que toutes les générations seront mesurées. Il n'y aura qu'un seul élément de la matrice muté par mutation effective, le KO par coordonnées se fera toujours sur le gène n°1, et il n'y aura qu'un seul KO simultané le individus.

-Modélisations avec absence de mutations : Pour analyser comment évoluent les individus par eux mêmes en ayant le moins de paramètres aléatoire possibles, il est nécessaire de commencer par des simulations sans mutations pour voir le comportement global et ses caractéristiques. On prendra 3 tailles de matrices, pour voir les évolutions et les comportements communs entre les 3 tailles. Les tailles choisies sont 5, 10 et 15.

*On commence donc avec une matrice de taille 5. Pour cette taille, il n'y a pas beaucoup de variabilité entre les différentes simulations pour ce qui est de la génération courante, à savoir que la forme des courbes pour le pourcentage de viabilité, la vitesse moyenne de viabilité ainsi que le nombre de gènes et de lignes uniques reste sensiblement la même. Cela s'explique par le fait que quelque soit la génération de départ, il y a une sélection qui s'effectue, et cette sélection ne retient que les individus qui :

- sont viables (très vite, à partir de la 25ème génération environ tous les individus sont viables)
- qui ont une vitesse moyenne de viabilité qui ne dépasse pas 0 (la boucle ne fait qu'un tour)

Ensuite, naturellement vu que sans mutations cette sélection est forte, il y a une forte baisse de la diversité des lignes (zone de régulation du gène) et du nombre d'individus uniques. Cela fait une courbe asymptote pour la diversité des lignes, alors que la diversité des gènes/individus descend de manière plus progressive.

Généralement, il n'y a que 5 ou 6 lignes uniques au bout de 1000 générations, et 5 ou 10 gènes uniques. Comme on en a discuté précédemment, il faut en fait diviser le nombre de gènes uniques trouvés par la taille de génotype pour trouver grosso modo le nombre d'individus uniques.

La sélection est donc tellement forte avec une matrice de 5 sans mutations que seul un ou deux individus restent à la fin de la simulation.

En revanche les courbes qui diffèrent entre les simulations sont celles qui concernent le KO. La première constatation est que les courbes des vitesses de viabilité et de pourcentage de viabilité semblent se suivre pour les KO. Si au premier abord cela peut sembler étrange, cela s'explique en fait par le fait que dans cette simulation la diversité est tellement faible que chaque KO ne s'applique qu'à quelques génotypes. Si l'un de ces génotypes change par sélection, cela va avoir un impact sur les mesures de tous les KO : le génotype va devenir viable pour certains et non viable pour d'autres.

Sur les 3 simulations effectuées avec une taille de matrice 5 seule une a aboutie à la sélection d'un génotype résistant à tous les KO, qui est au bout de 1000 génération devenu le seul génotype sélectionné, alors que dans les deux autres simulations deux génotypes restaient.

*Pour une taille de matrice 10, on peut faire les mêmes observations au niveau de la génération courante, mis à part le fait que le génotype étant plus complexe elle se stabilise un peu plus tardivement.

Pour ce qui est des mesures sur les KO, l'effet observé des courbes qui se suivent dans les matrices de taille 5 a disparu, à cause de la plus grande diversité due à la complexité du génotype : le pourcentage de viabilité de tous les KO fait une courbe asymptotique similaire à celle de la génération courante, il y a donc une sélection de matrices qui sont viables pour au moins un des KO. Par contre les matrices qui sont résistantes à tous les KO ne suivent pas cette courbe, elles sont rares et en quantité assez stable pendant un grand nombre de générations, puis peuvent très rapidement envahir toute la population, qui devient alors totalement résistante au KO, même pour les générations suivantes. On peut donc dire que quand un génotype résistant à tous les KO est créé il est fortement sélectionné, et cette force de sélection peut prendre le pas sur celle qui tend à faire diminuer la vitesse de viabilité.

Pour la vitesse de viabilité des KO il est assez difficile de conclure car à peu près tous les cas de figure sont représentés, il n'y aurait donc pas de forces qui tendraient à sélectionner une résistance aux KO sur des gènes particuliers.

Enfin, pour les matrices de taille 15, il n'y a toujours pas de différences avec les autres simulations en ce qui concerne les courbes de diversité génétique (nb de lignes et d'individus/gènes), ni pour la viabilité de la génération courante.

En revanche, pour la vitesse de viabilité, une tendance se dégage en corrélation avec le nombre de matrices résistantes à tous les KO. Si dans les précédentes simulations on voyait une sélection vers une plus grande vitesse même si il était difficile de conclure, ici on peut clairement voir que le premier critère de sélection est la vitesse car elle diminue rapidement, mais qu'elle ré augmente pour généralement atteindre un palier : en fait, la vitesse ré augmente quand les matrices deviennent résistantes à tous les KO. La sélection sur la résistance totale aux KO prend donc le pas sur la sélection de la vitesse de viabilité.

Ceci peut se comprendre quand on regarde les vitesses de viabilité des autres KO ; tandis que pour certains KO la vitesse de viabilité diminue, elle augmente très fortement pour les autres. Comme les matrices de la génération courante sont devenues résistantes à tous les KO, leur vitesse de viabilité répercute ces écarts. Pour résumer, lorsque les matrices deviennent résistantes à tous les KO, elles ne peuvent devenir en même temps toutes rapides. Lorsque l'on teste un KO, quelque part on teste une sous matrice d'une matrice. Certaines de ces sous matrices sont viables et rapides, et ce sont elles qui sont sélectionnées en premier temps. Ensuite, pour que toutes les sous matrices deviennent viables, il y a des compromis à faire qui se font au détriment de la vitesse de viabilité.

-Modélisation avec mutation à 99 %:

*Pour les matrices de taille 5, la résistance aux KO de la génération courante évolue comme dans les autres simulations très rapidement, jusqu'à atteindre un plafond qui varie légèrement à cause des

mutations. Pour la quantification des gènes et des lignes uniques, la non plus pas de grandes différences, mise à part que le « fond » de l'asymptote (lignes uniques) est remonté, à cause des mutations. Pour la vitesse de viabilité de la génération courante, elle tend rapidement vers 0 puis peut remonter ensuite ; il peut y avoir comme on l'a vu plus tôt un rapport avec la courbe des KO total. Sauf qu'ici, la courbe des KO total, si elle peut augmenter significativement, n'atteint jamais le maximum comme dans les cas où il n'y a pas de mutations, car rien qu'une seule mutation doit pouvoir rendre une matrice à tous les KO sensible. De fait, comme on a vu précédemment, il est possible que quand la courbe de vitesse augmente, c'est parce que une matrice résistante à tous les KO est en train d'être sélectionnée, mais à chaque fois détruite par des mutations...

*Pour les matrices de taille 10, on peut faire au début les mêmes observations sauf que les courbes, notamment de gènes uniques sont plus fines, et ressemblent plus à un modèle mathématique de sigmoïde pour le nombre de matrices uniques. Contrairement aux matrices de taille 5, ici pour les 3 simulations on a une baisse de « rapidité » de la génération courante puis une augmentation, associée à un pic de matrices totalement résistantes au KO un peu avant. On peut donc encore penser que les matrices résistantes ont été rendues sensibles par les mutations, mais que le reste de la matrice ont quand même été sélectionnés, alors qu'ils avaient une vitesse de viabilité plus lente.

Pour les matrices de tailles 15, une des simulations à la résistance totale au KO qui ne décolle pas. C'est aussi la seule des 3 simulations où la vitesse de viabilité de la génération courante stagne à 1. Néanmoins, on remarque certains cycles pour la résistance totale KO, qui augmente et redescend 2 fois. Pour une autre des simulations, la vitesse de viabilité de la génération courante marque des paliers qui semblent correspondre aux pics de résistance totale aux KO.

-Modélisation avec 20 % de mutations :

Pour les matrices 5, le seuil de lignes uniques augmente significativement, et la différence la plus importante est sur le nombre de gènes matrices uniques : la diversité ne diminue et ne varie quasiment pas, c'est linéaire. En revanche, même avec 20 % de mutations, cela n'affecte qu'infimement les taux de viabilité, que ce soit pour les KO ou la génération courante. La vitesse de viabilité de la génération courante diminue fortement pour ensuite varier beaucoup, sans toutefois dépasser la « vitesse » initiale. Au niveau des KO par contre, la vitesse est remarquablement stable, se situant autour de 1.

Concernant les matrices 10 c'est sensiblement la même chose, mis à part les courbes des KO qui sont beaucoup plus instables.

Avec les matrices 15, pas de changement majeurs, on peut voir que les mutations ont moins d'influence, ce qui est normal à cause de la taille de la matrice : un seul élément est potentiellement muté par matrices, donc plus la matrice comporte d'éléments, moins il y a relativement de mutations.

Analyse des résultats :

L'observation la plus évidente à faire c'est que, très vite et pour tous les types de simulation, le pourcentage de viabilité pour la génération courante augmente et plafonne à deux valeurs très proches du 100%, même avec 20% de mutations. Cela semble cohérent avec ce qui se passe dans la nature, les individus viables étant préférentiellement sélectionnés. Ces résultats très explicites peuvent s'expliquer par le fait que la viabilité de la génération courante est la seule force de sélection effective dans cette simulation : seuls les individus non viables de la génération courante sont éliminés de la simulation, contrairement aux individus qui subissent des KO, qui eux ne sont pas éliminés lorsqu'ils ne sont pas résistants. Pourtant, la courbe de viabilités pour les KO est aussi très semblable à celle de la génération courante, même avec des pourcentages de mutation différents.

Ensuite, un autre phénomène commun à toutes les simulations, c'est une baisse de la

diversité, plus fortement au niveau des lignes de la matrice (zone de régulation génique), puis du nombre d'individus différents. Pour le nombre de lignes des matrice, la courbe décrit une asymptote, car elle en fait plus due à un phénomène mathématique que biologique : à chaque génération, il faut deux parents pour ne faire qu'un seul fils, donc à chaque génération potentiellement la moitié des gènes est perdue, même si c'est une approximation et que la sélection des matrices viable joue aussi un rôle dans la forme de la courbe. Cependant, pour que la simulation soit plus réaliste il aurait peut être fallu un accroissement de la population au fil des générations. Les mutations ne font que relever la zone de stabilité, plus il y a de mutations et plus il y aura de lignes différentes lorsque la courbe s'est stabilisée, car chaque mutation crée une ligne qui sera différente des autres.

Pour le nombre d'individus/gènes différents, c'est beaucoup plus complexe, à cause de cette mesure qui peut être interprétée de plusieurs manières. Tout d'abord, sans mutations, la courbe aura tendance à baisser mais avec une forme de courbe différente de celle du nombre de lignes, car sans mutations cette mesure représentera le nombre d'individus différents : lorsqu'une ligne change entre deux individus, cela affecte toutes les colonnes de la matrice, et donc il n'y aura aucun des « gènes » (lignes+colonnes) commun entre les deux individus. On peut donc, lorsqu'il n'y a pas de mutations, estimer le nombre d'individus différents en divisant le nombre de gènes différents par la taille de la matrice. Donc dans le cas d'absence de mutations, cette courbe ressemble à une sigmoïde: la baisse de la diversité des individus est d'abord lente, puis s'accélère jusqu'à un maximum avant de ralentir.

Par contre, dès que l'on introduit des mutations, qui sont ponctuelles et qui donc n'impactent pas la totalité de la matrice, on ne peut plus estimer le nombre d'individus différents à partir de cette mesure : en effet, sur deux matrices identiques sauf sur un élément, seul un gène de la matrice mutée ne sera pas en commun avec l'autre matrice. La mesure représentera donc uniquement la diversité des « gènes », c'est à dire leur zone de régulations et leur influence sur les autres gènes. La forme de la courbe sera donc impactée par les mutations, par la diversité des lignes et des individus.

En ce qui concerne la vitesse de viabilité de la génération courante, dans tous les cas elle diminue fortement (la courbe diminue, en vrai la vitesse augmente) et très rapidement, ensuite elle peut se stabiliser ou bien remonter, mais jamais au dessus de la valeur de départ. Ce phénomène est le fruit d'une sélection passive, car un individu lent peut être parfaitement viable. Cependant, tous les individus étant initialisés avec un même phénotype composé de 1, les génotypes conduisant au phénotype composés dès le départ sont tous viables, alors que ceux conduisant à un autre génotype ont plus de chance d'être éliminés. Il y a donc une convergence vers un phénotype unique, le même que celui avec lequel on initialise les génotypes, sauf dans le cas où une matrice résistante à tous les KO est créée, ce que nous allons voir.

D'après les observations précédentes, pour les vitesses de viabilité de KO, il est difficile de conclure par rapport à un type de KO qui serait avantageux ou non, car comme la plus part du temps la simulation converge vers un génotype particulier, chaque type de KO va concerner un gène de ce génotype particulier, et donc les résultats seront différents d'une simulation à l'autre, en fonction du génotype prépondérant qui va en émerger. La seule chose commune avec toutes les simulations que l'on peut observer, c'est que dans les premières générations, les matrices résistantes sont d'abord très rapidement viables puis deviennent de plus en plus lentes jusqu'à un pic, qui retombe. Ce qui est exactement l'inverse de la génération courante. C'est expliqué par le fait que la vitesse de viabilité est mesurée chez les individus viables ; or si ce nombre d'individus viables est constant chez la génération courante, pour les KO seule une poignée de matrices est viable, la taille d'échantillon n'est donc pas la même. Donc, les premières matrices résistantes au KO sont viables rapidement, car elles sont plus issues du hasard que de la sélection, et lorsque, dans la génération courante, la viabilité atteint son plafond, la vitesse de viabilité des KO atteint son pic de lenteur : ce n'est qu'une fois la population composée de matrices viables qu'une force de sélection tendra à faire augmenter la vitesse de viabilité sur les KO.

Pour terminer, la courbe la plus intéressante est celle du pourcentage de matrices résistantes à tous les KO. C'est à la fois les matrices qui sont sélectionnées les plus fortement une fois qu'elles sont présentes en nombre suffisant dans une population, et aussi celles qui perdent le plus facilement leur résistance au KO dès qu'il y a une mutation. De plus, ces matrices lorsqu'elles sont présentes en grand nombres, diminuent la vitesse de viabilité de la génération courante. On peut, dès lors supposer que lorsqu'il y a des mutation et que la vitesse de viabilité de la génération courante baisse (la courbe augmente), c'est qu'il y a sélection sous jacente de matrices résistantes au KO, mais qui se font détruire par des mutations.

Interprétations biologiques :

A vue de ces résultats, on peut émettre quelques théories :

Comme dans la plupart des systèmes, il y a un équilibre qui se crée dans le sens d'une diminution de la complexité, ainsi sans mutations la population est composée d'individus qui sont quasiment tous identiques.

Cela peut paraître paradoxal, à l'heure où on prône la biodiversité, et sachant que c'est la diversité qui est le moteur de l'évolution. Cependant, lorsque l'on prend le problème à l'envers, c'est bien par là quasi identité entre les génomes de chaque individu qu'une espèce peut exister. Même entre les espèces plus ou moins proches il y a des grands pourcentages de similarité, plus de 99% entre l'homme et le singe par exemple.

On peut donc faire le parallèle avec les simulations : chaque simulation va aboutir à un nombre assez réduit de génotypes, selon le pourcentage de mutation, mais ce ou ces génotypes seront très différents d'une simulation à l'autre. Ainsi les humains sont semblables génétiquement entre eux, les chênes aussi, mais les humains et les chênes sont en revanche génétiquement assez différents.

Il y a des forces de sélection qui se créent, à partir de la force de sélection que l'on a introduite : la seule force de sélection « active » de ce système est le fait que l'on élimine les génotypes instables.

De cette unique force de sélection active, d'autres que l'on appellera passives vont émerger. Pour ce qui est de la sélection des individus viables, cela se passe comme dans la nature, les individus non viables sont éliminés et leur gènes ne seront pas présents dans les générations futures.

Toutes fois, certaines combinaisons de gènes hérités de parents viables peuvent aboutir à des individus non viables, mais leur fréquence deviendra de plus en plus faible à mesure que les générations s'écoulent, car les gènes présents dans ces combinaisons non viables seront défavorisés par rapport aux gènes qui donnent des individus viables quelque soit les gènes présents à côté d'eux.

Cela peut se comparer aux allèles porteurs de maladies chez les humains : les allèles, souvent récessifs, porteurs de maladies graves sont présents dans des fréquences extrêmement faibles.

Pour ce qui est de la vitesse de viabilité, là encore dans les systèmes naturels il y a une sélection vers la stabilité, les génotypes produisant donc directement le phénotype d'initialisation seront donc ici les phénotypes les plus stables, et ayant la vitesse maximale. En revanche, lorsqu'on introduit un génotype particulièrement résistant, il peut être sélectionné en dépit de sa stabilité ; c'est ce qui se passe avec les matrices résistantes à tous les KO, qui peuvent avoir un phénotype différent de celui avec lequel elles sont initialisées. On peut là encore faire un éventuel parallèle avec une situation naturelle, où des gènes, des mutations introduites récemment peuvent conduire à un phénotype relativement instable, mais qui sera quand même sélectionné grâce à l'avantage évolutif qu'il procure.

Enfin, il y a la résistance au KO qui est sélectionnée, et cela se produit quasiment aussi rapidement que les matrices qui sont viables : en fait quand une matrice est viable, il y a de fortes chances qu'elle soit déjà suffisamment stable pour qu'elle soit résistante à au moins un des KO possibles.

C'est aussi le cas dans les systèmes naturels : la majorité des mutations délétères, si elles induisent une maladie, un phénotype incomplet, donnent quand même un individu qui sera viable, dans le sens où il pourra survivre après la naissance. Mais il pourrait ne pas être viables si la mutation touchait un gène essentiel.

Or comme on l'a vu, il existe des génotype qui peuvent être résistants au KO de chacun de leur gènes. Dans ce cas là, la disparition d'un gène n'affecte pas la stabilité du phénotype, les gènes sont donc en quelque sorte indépendants les uns des autres, un peu comme lorsqu'il existe deux copies d'un gène dans un génome, si l'un est inactivée l'autre prend le relais.

Il faut encore noter que la configuration des matrices totalement résistantes au KO n'est généralement pas celle qui aboutissent le plus rapidement au phénotype stable, probablement parce qu'il est plus rare voir impossible d'avoir une matrice totalement résistante au KO qui produit le phénotype uniquement composé de 1.

Pour conclure on peut qu'il y a plusieurs forces de sélection se chevauchent et se succèdent, avec une hiérarchie entre elles. En premier lieu les matrices qui sont viables sont sélectionnées, puis ensuite sont sélectionnées celles qui sont le plus rapidement viables, notamment celle qui produisent le phénotype avec lequel elles ont été initialisées. Enfin, il y a une sélection des matrices qui sont entièrement résistantes au KO, qui sont elles sélectionnées indépendamment du fait qu'elles soit rapidement viables ou non, et donc de fait cette sélection prend le pas sur celle qui tend à sélectionner les matrices les plus rapides, c'est pourquoi on observe souvent une hausse de la courbe de la vitesse de viabilités au bout d'un certain nombre de générations.