

Soutenance de thèse de doctorat

Modélisation algébrique de la dynamique multi-échelles des réseaux de régulation biologique

Maxime FOLSCHETTE

MeForBio / IRCCyN / École centrale de Nantes (Nantes, France)
maxime.folschette@irccyn.ec-nantes.fr
<http://maxime.folschette.name/>

Mercredi 8 octobre 2014

Rapporteurs : Jean-Paul COMET, Professeur des universités, Université de Nice – Sophia Antipolis
Anne SIEGEL, Directrice de recherche CNRS, IRISA (CNRS & Université Rennes 1), Inria Rennes

Examineurs : Mireille RÉGNIER, Directrice de recherche Inria, École polytechnique & Université Paris-Sud 11
Denis THIEFFRY, Professeur des universités, École normale supérieure

Directeur de thèse : Olivier ROUX, Professeur des universités, École centrale de Nantes

Co-encadrant de thèse : Morgan MAGNIN, Maître de conférences, École centrale de Nantes

Une double problématique

La modélisation d'un système est la première étape vers sa compréhension



Modélisation

Analyse

Une double problématique

La modélisation d'un système est la première étape vers sa compréhension

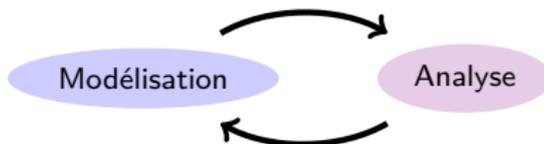


L'analyse recherchée impacte les choix de modélisation

- Les outils de modélisation doivent être adaptés aux propriétés observées

Une double problématique

La modélisation d'un système est la première étape vers sa compréhension



L'analyse recherchée impacte les choix de modélisation

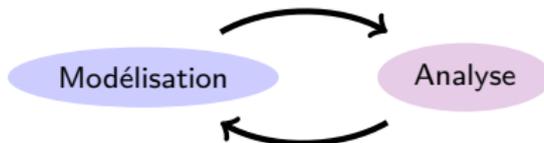
- Les outils de modélisation doivent être adaptés aux propriétés observées

Les choix de modélisation impactent les résultats de l'analyse

- Un modèle trop grossier donne peu d'informations
- Un modèle de grande taille augmente le temps d'analyse

Une double problématique

La modélisation d'un système est la première étape vers sa compréhension



L'analyse recherchée impacte les choix de modélisation

- Les outils de modélisation doivent être adaptés aux propriétés observées

Les choix de modélisation impactent les résultats de l'analyse

- Un modèle trop grossier donne peu d'informations
- Un modèle de grande taille augmente le temps d'analyse

Les étapes de modélisation et d'analyse d'un système sont indissociables

Plan de la présentation

État de l'art de la modélisation des réseaux de régulation biologique

- Modélisations discrètes asynchrones et modèle de Thomas
- Frappes de Processus standards

Plan de la présentation

État de l'art de la modélisation des réseaux de régulation biologique

- Modélisations discrètes asynchrones et modèle de Thomas
- Frappes de Processus standards

Enrichissement de la modélisation des Frappes de Processus

- Intégration de données ou de contraintes temporelles
- Éléments de Synchronisation entre les actions
 - Ajout de priorités, d'arcs neutralisants ou d'actions plurielles

Plan de la présentation

État de l'art de la modélisation des réseaux de régulation biologique

- Modélisations discrètes asynchrones et modèle de Thomas
- Frappes de Processus standards

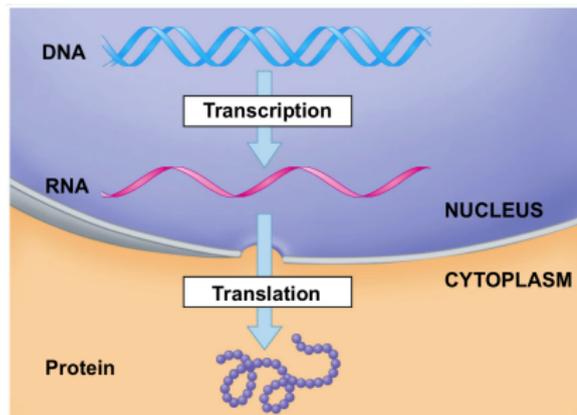
Enrichissement de la modélisation des Frappes de Processus

- Intégration de données ou de contraintes temporelles
- Éléments de Synchronisation entre les actions
 - Ajout de priorités, d'arcs neutralisants ou d'actions plurielles

Analyse des Frappes de Processus

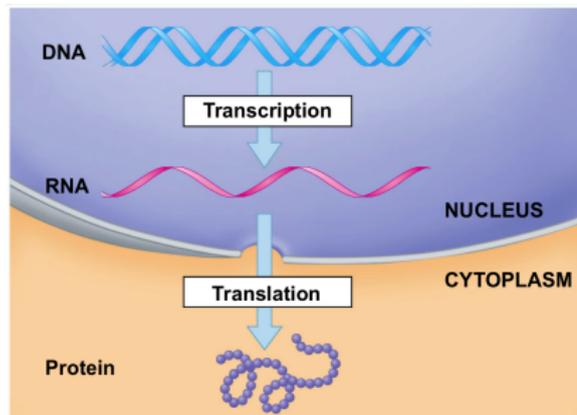
- Correction des sortes coopératives
- Analyse statique pour l'atteignabilité
- Équivalences avec d'autres formalismes

Abstractions de la représentation

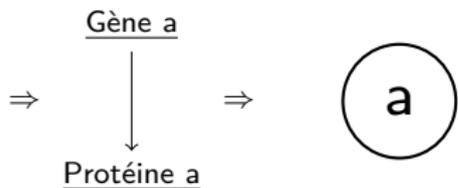


© 2012 Pearson Education, Inc.

Abstractions de la représentation

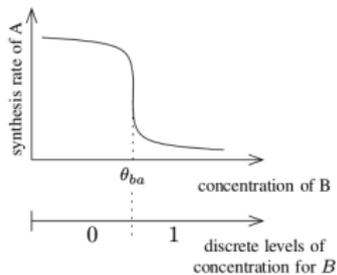


© 2012 Pearson Education, Inc.



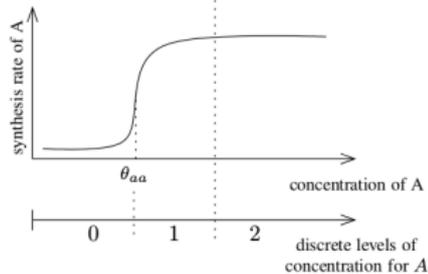
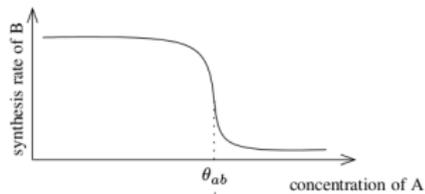
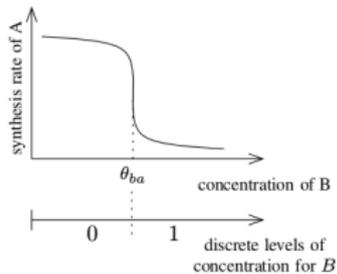
Discrétisation et asynchronisme

[Richard, Comet, Bernot (tutorial), 2008]



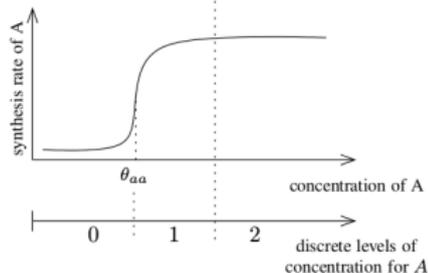
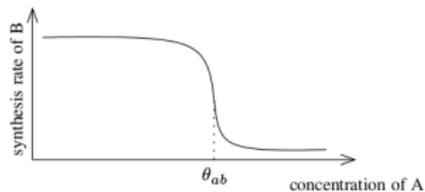
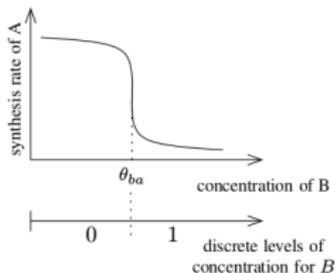
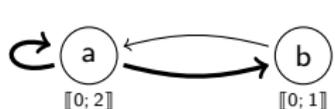
Discrétisation et asynchronisme

[Richard, Comet, Bernot (tutorial), 2008]



Discrétisation et asynchronisme

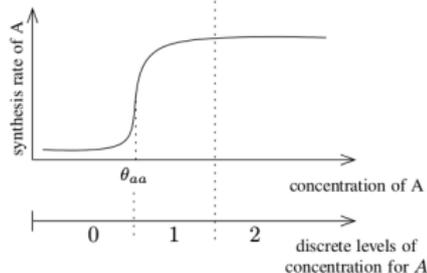
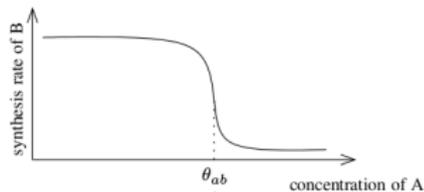
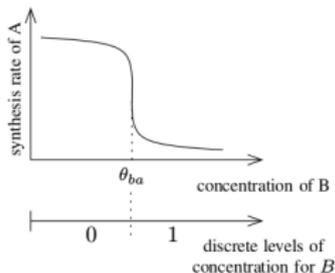
[Richard, Comet, Bernot (tutorial), 2008]



- Concentrations ou niveaux d'activité continus
 → Abstraction sous forme de seuils et de **niveaux discrets**

Discrétisation et asynchronisme

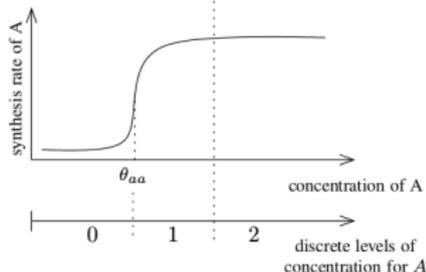
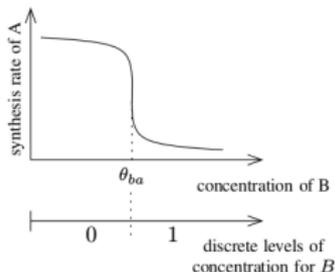
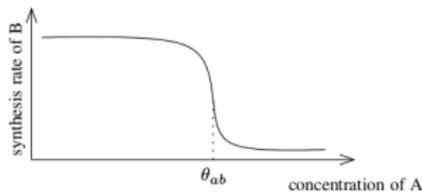
[Richard, Comet, Bernot (tutorial), 2008]



- Concentrations ou niveaux d'activité continus
→ Abstraction sous forme de seuils et de **niveaux discrets**
- Variations continues des valeurs réelles
→ Dynamique **unitaire**

Discrétisation et asynchronisme

[Richard, Comet, Bernot (tutorial), 2008]



- Concentrations ou niveaux d'activité continus
→ Abstraction sous forme de seuils et de **niveaux discrets**
- Variations continues des valeurs réelles
→ Dynamique **unitaire**
- Simultanéité de passage d'un seuil très peu probable
→ Dynamique **asynchrone**

Réseaux discrets / Modèle de Thomas

[Kauffman in *Journal of Theoretical Biology*, 1969]

[Thomas in *Journal of Theoretical Biology*, 1973]

- Un ensemble de composants $N = \{a, b, z\}$



Réseaux discrets / Modèle de Thomas

[Kauffman in *Journal of Theoretical Biology*, 1969][Thomas in *Journal of Theoretical Biology*, 1973]

- Un ensemble de composants $N = \{a, b, z\}$
- Un ensemble de niveaux d'expression pour chaque composant $z \in \mathbb{F}^z = \llbracket 0; 2 \rrbracket$
- L'ensemble des états globaux $\mathbb{F} = \mathbb{F}^a \times \mathbb{F}^b \times \mathbb{F}^z$

 $\llbracket 0; 1 \rrbracket$  $\llbracket 0; 2 \rrbracket$  $\llbracket 0; 1 \rrbracket$

Réseaux discrets / Modèle de Thomas

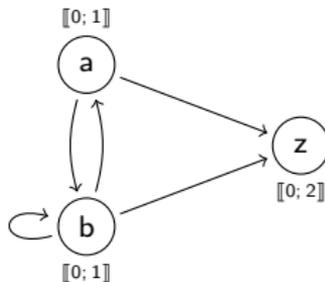
[Kauffman in *Journal of Theoretical Biology*, 1969][Thomas in *Journal of Theoretical Biology*, 1973]

- Un ensemble de composants $N = \{a, b, z\}$
- Un ensemble de niveaux d'expression pour chaque composant $z \in \mathbb{F}^z = \llbracket 0; 2 \rrbracket$
- L'ensemble des états globaux $\mathbb{F} = \mathbb{F}^a \times \mathbb{F}^b \times \mathbb{F}^z$
- Une fonction d'évolution pour chaque composant $f^z : \mathbb{F} \rightarrow \mathbb{F}^z$

b	$f^a(b)$
0	1
1	0

a	b	$f^b(a, b)$
0	0	1
0	1	1
1	0	0
1	1	1

a	b	$f^z(a, b)$
0	0	0
0	1	1
1	0	1
1	1	2



Réseaux discrets / Modèle de Thomas

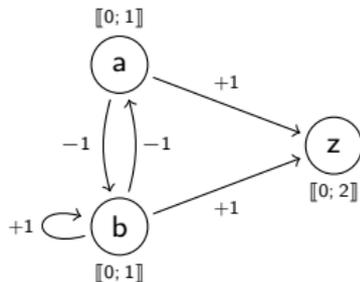
[Kauffman in *Journal of Theoretical Biology*, 1969][Thomas in *Journal of Theoretical Biology*, 1973]

- Un ensemble de composants $N = \{a, b, z\}$
- Un ensemble de niveaux d'expression pour chaque composant $z \in \mathbb{F}^z = \llbracket 0; 2 \rrbracket$
- L'ensemble des états globaux $\mathbb{F} = \mathbb{F}^a \times \mathbb{F}^b \times \mathbb{F}^z$
- Une fonction d'évolution pour chaque composant $f^z : \mathbb{F} \rightarrow \mathbb{F}^z$
- Signes et seuils sur les arcs $a \xrightarrow{+1} z$

b	$f^a(b)$
0	1
1	0

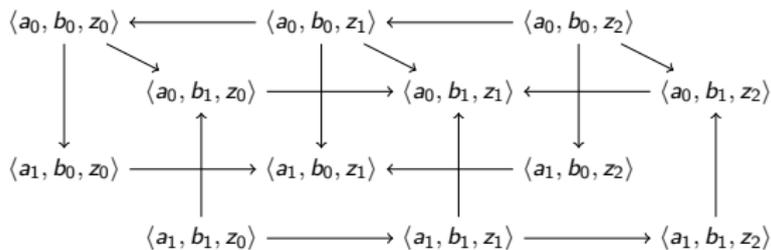
a	b	$f^b(a, b)$
0	0	1
0	1	1
1	0	0
1	1	1

a	b	$f^z(a, b)$
0	0	0
0	1	1
1	0	1
1	1	2



Analyse des modèles de Thomas

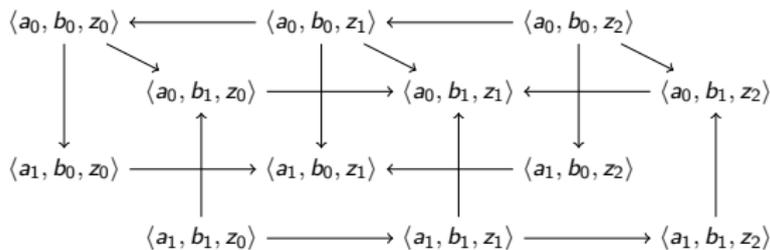
Grphe des états calculé selon une dynamique asynchrone et unitaire :



→ Taille **exponentielle** dans le nombre de composants

Analyse des modèles de Thomas

Graphe des états calculé selon une dynamique asynchrone et unitaire :



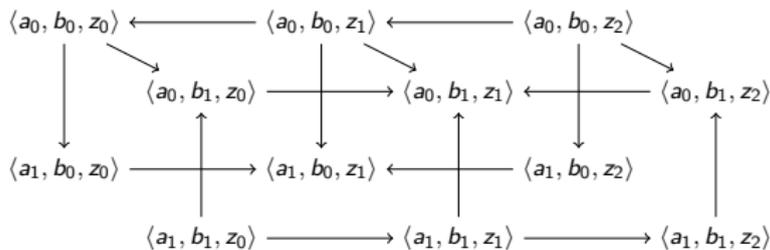
→ Taille **exponentielle** dans le nombre de composants

Travaux permettant de tracer un lien entre structure et dynamique des modèles de Thomas :

- **Conjectures de Thomas** (conditions pour oscillations ou multi-stationnarité)
 - Cas booléen : [Remy, Ruet, Thieffry in *Advances in Applied Mathematics*, 2008]
 - Cas multivalué : [Richard, Comet in *Discrete Applied Mathematics*, 2007]

Analyse des modèles de Thomas

Graphe des états calculé selon une dynamique asynchrone et unitaire :



→ Taille **exponentielle** dans le nombre de composants

Travaux permettant de tracer un lien entre structure et dynamique des modèles de Thomas :

- **Conjectures de Thomas** (conditions pour oscillations ou multi-stationnarité)
 - Cas booléen : [Remy, Ruet, Thieffry in *Advances in Applied Mathematics*, 2008]
 - Cas multivalué : [Richard, Comet in *Discrete Applied Mathematics*, 2007]

Mais les méthodes calculant l'atteignabilité nécessitent le graphe des états

Ex : Depuis l'état $(a, b, z) = (0, 0, 0)$, est-il possible d'atteindre $z = 2$?

- **Logiques temporelles**
 - CTL : [Bernot, Comet, Richard, Guespin in *Journal of Theoretical Biology*, 2004]
 - LTL : [Ito, Izumi, Hagiwara, Yonezaki in *Bioinformatics and BioEngineering*, 2010]

Les Frappes de Processus standards

[Paulevé *et al.* in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Les Frappes de Processus standards :

- Adaptées à la représentation des RRB
- Modélisation **atomique et qualitative** (niveaux discrets explicites)
- Dynamique **simple mais puissante** (forme des actions contrainte)

Les Frappes de Processus standards

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Les **Frappes de Processus standards** :

- Adaptées à la représentation des RRB
- Modélisation **atomique et qualitative** (niveaux discrets explicites)
- Dynamique **simple mais puissante** (forme des actions contrainte)

Outils développés précédemment :

- **Analyse d'atteignabilité**
- Recherche de points fixes
- Paramètres stochastiques

→ Formalisme bien adapté à l'étude des **grands réseaux de régulation**

Les Frappes de Processus standards

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Les **Frappes de Processus standards** :

- Adaptées à la représentation des RRB
- Modélisation **atomique et qualitative** (niveaux discrets explicites)
- Dynamique **simple mais puissante** (forme des actions contrainte)

Outils développés précédemment :

- **Analyse d'atteignabilité**
- Recherche de points fixes
- Paramètres stochastiques

→ Formalisme bien adapté à l'étude des **grands réseaux de régulation**

Quelques lacunes :

- Représentation inexacte des **coopérations**
- **Enrichissement possible** de l'expressivité
 - Nécessité d'adapter les outils développés

Les Frappes de Processus standards

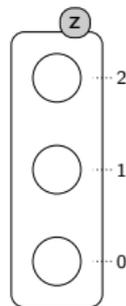
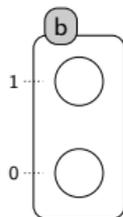
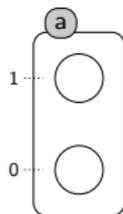
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]



Sortes : composants *a, b, z*

Les Frappes de Processus standards

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

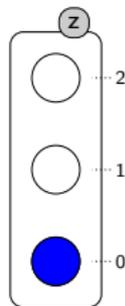
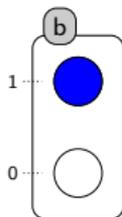
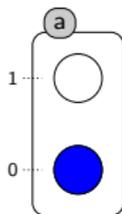


Sortes : composants a, b, z

Processus : états locaux / niveaux d'expression z_0, z_1, z_2

Les Frappes de Processus standards

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]



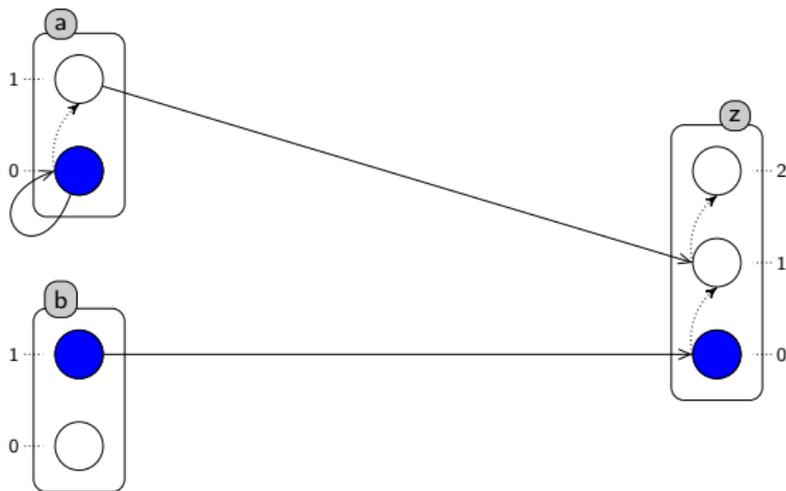
Sortes : composants a, b, z

Processus : états locaux / niveaux d'expression z_0, z_1, z_2

États : ensembles de processus actifs $\langle a_0, b_1, z_0 \rangle$

Les Frappes de Processus standards

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]



Sortes : composants a, b, z

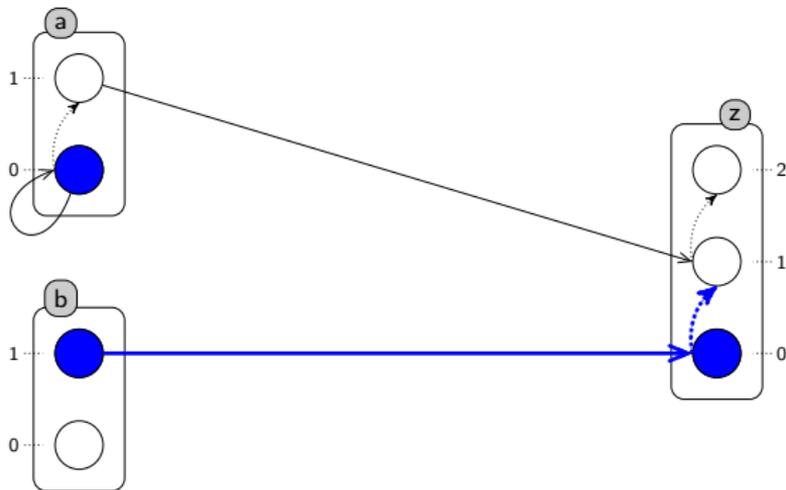
Processus : états locaux / niveaux d'expression z_0, z_1, z_2

États : ensembles de processus actifs $\langle a_0, b_1, z_0 \rangle$

Actions : dynamique $b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1, a_0 \rightarrow a_0 \uparrow a_1, a_1 \rightarrow z_1 \uparrow z_2$

Les Frappes de Processus standards

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]



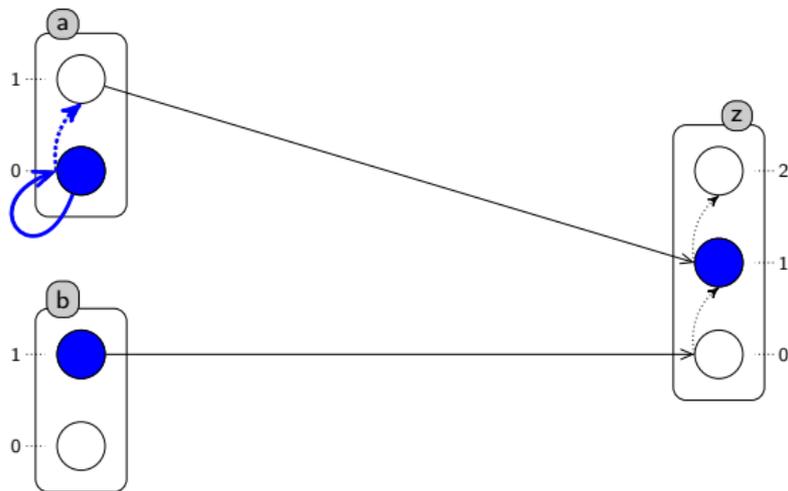
Sortes : composants a, b, z

Processus : états locaux / niveaux d'expression z_0, z_1, z_2

États : ensembles de processus actifs $\langle a_0, b_1, z_0 \rangle$

Actions : dynamique $\underline{b_1 \rightarrow z_0} \uparrow z_1, a_0 \rightarrow a_0 \uparrow a_1, a_1 \rightarrow z_1 \uparrow z_2$

Les Frappes de Processus standards

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Sortes : composants a, b, z

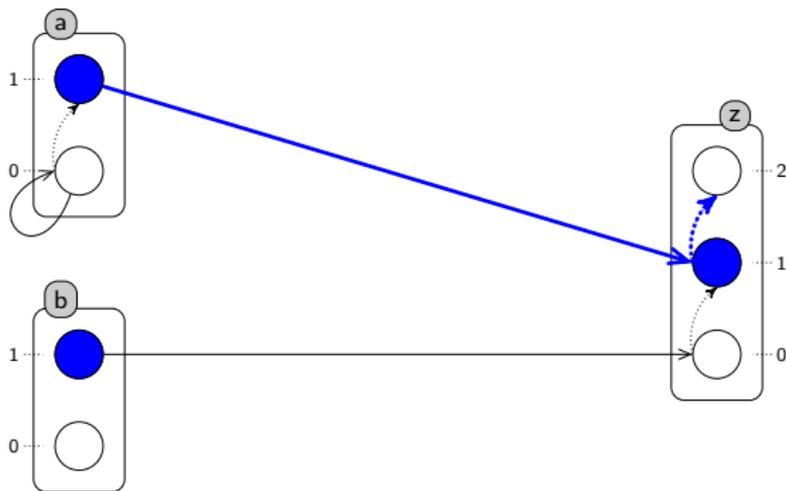
Processus : états locaux / niveaux d'expression z_0, z_1, z_2

États : ensembles de processus actifs $\langle a_0, b_1, z_1 \rangle$

Actions : dynamique $b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1, \underline{a_0 \rightarrow a_0 \uparrow a_1}, a_1 \rightarrow z_1 \uparrow z_2$

Les Frappes de Processus standards

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]



Sortes : composants a, b, z

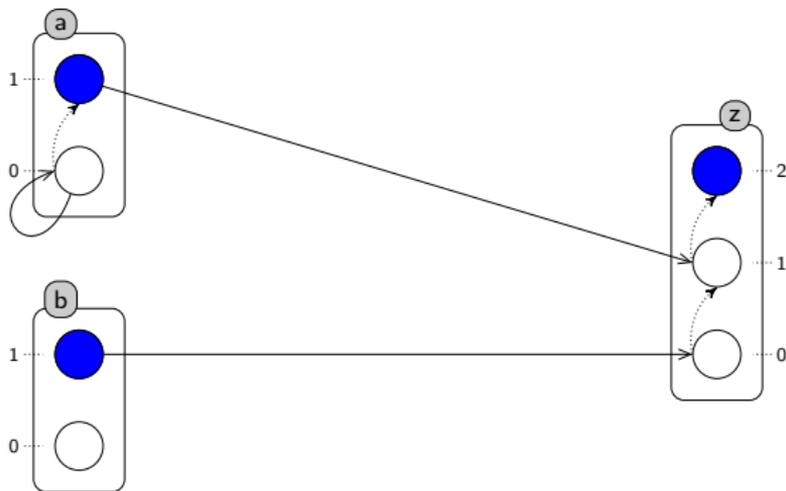
Processus : états locaux / niveaux d'expression z_0, z_1, z_2

États : ensembles de processus actifs $\langle a_1, b_1, z_1 \rangle$

Actions : dynamique $b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1, a_0 \rightarrow a_0 \uparrow a_1, \underline{a_1 \rightarrow z_1 \uparrow z_2}$

Les Frappes de Processus standards

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]



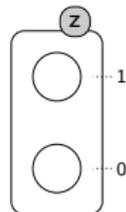
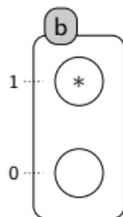
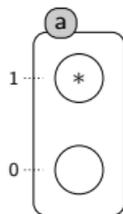
Sortes : composants a, b, z

Processus : états locaux / niveaux d'expression z_0, z_1, z_2

États : ensembles de processus actifs $\langle a_1, b_1, z_2 \rangle$

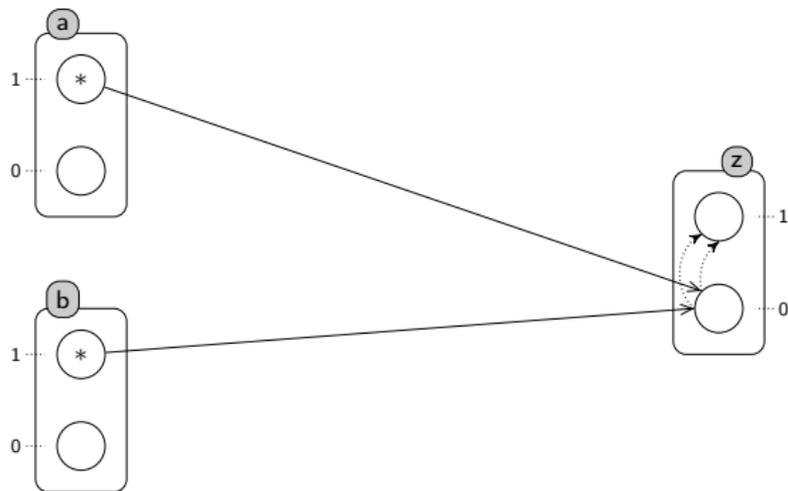
Actions : dynamique $b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1, a_0 \rightarrow a_0 \uparrow a_1, a_1 \rightarrow z_1 \uparrow z_2$

Coopérations

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

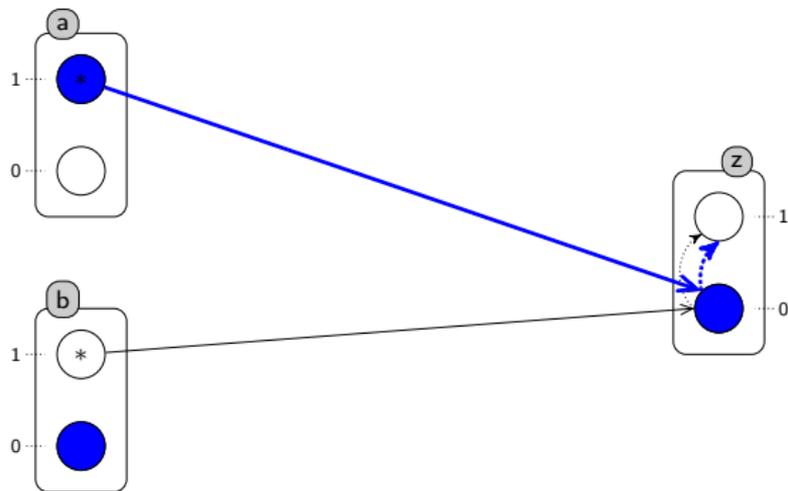
Coopération entre a_1 et b_1 : $\underline{a_1 \wedge b_1} \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

Coopérations

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

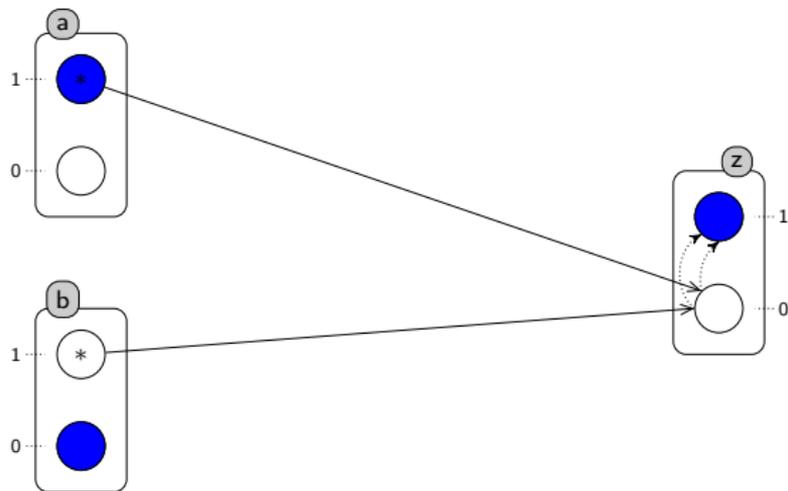
Coopération entre a_1 et b_1 : $\underline{a_1 \wedge b_1} \rightarrow z_0 \overset{*}{\curvearrowright} z_1$

Coopérations

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

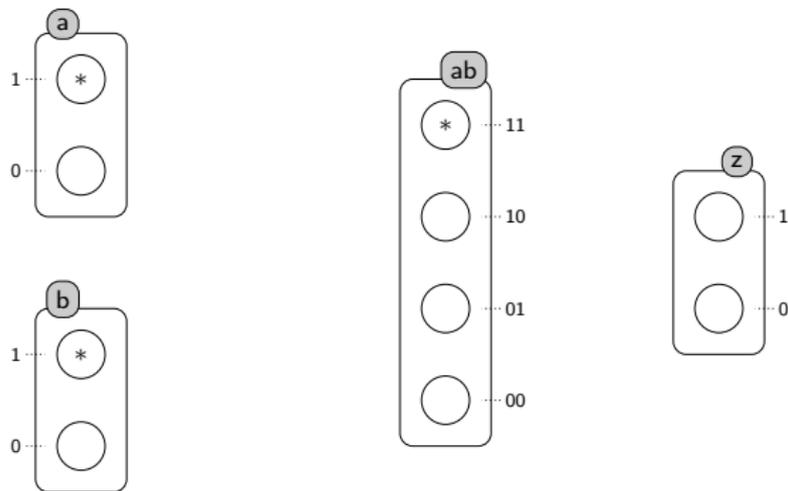
Coopération entre a_1 et b_1 : $\underline{a_1 \wedge b_1} \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

Coopérations

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $\underline{a_1 \wedge b_1} \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

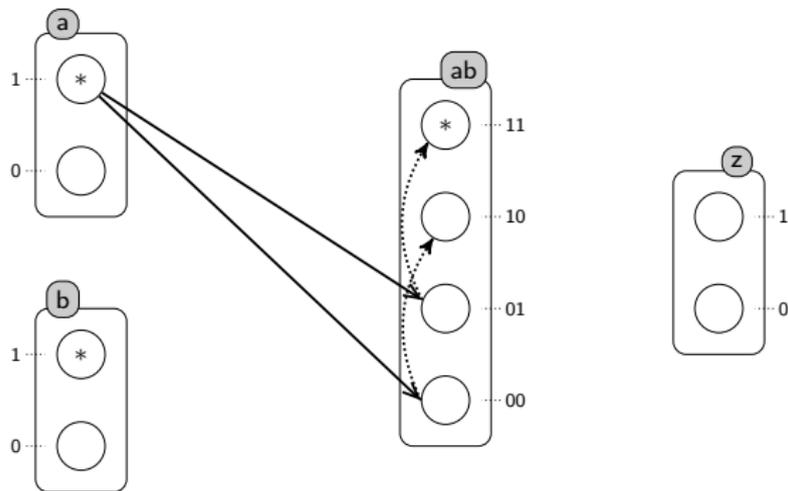
Coopérations

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $a_1 \wedge b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

Solution : une **sorte coopérative** ab pour exprimer $a_1 \wedge b_1$

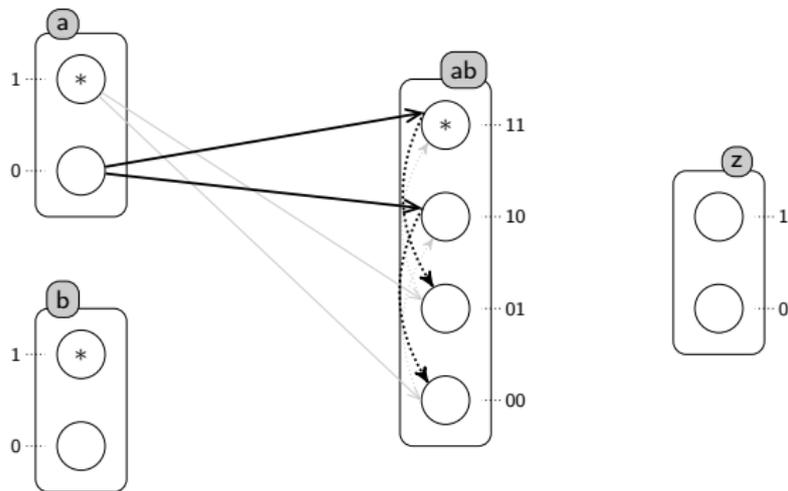
Coopérations

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $a_1 \wedge b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

Solution : une **sorte coopérative** ab pour exprimer $a_1 \wedge b_1$

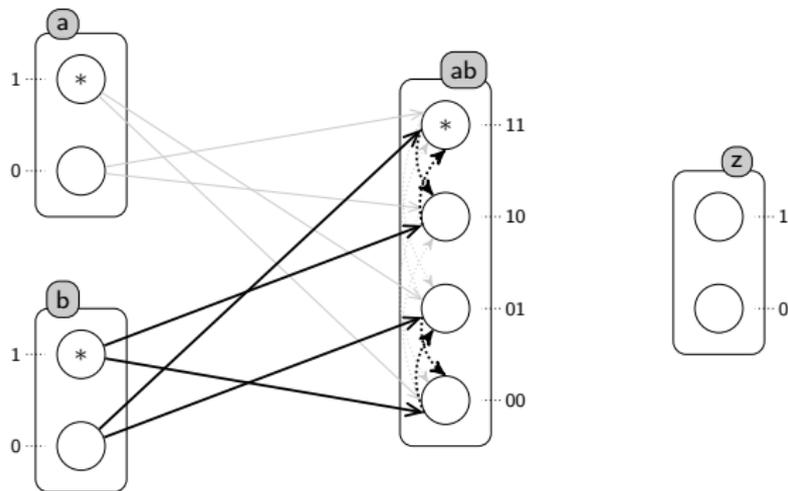
Coopérations

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $a_1 \wedge b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

Solution : une **sorte coopérative** ab pour exprimer $a_1 \wedge b_1$

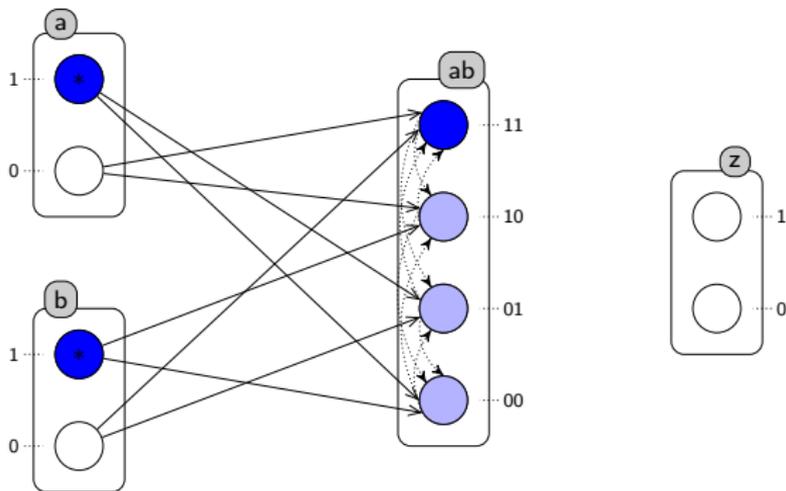
Coopérations

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $a_1 \wedge b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

Solution : une **sorte coopérative** ab pour exprimer $a_1 \wedge b_1$

Coopérations

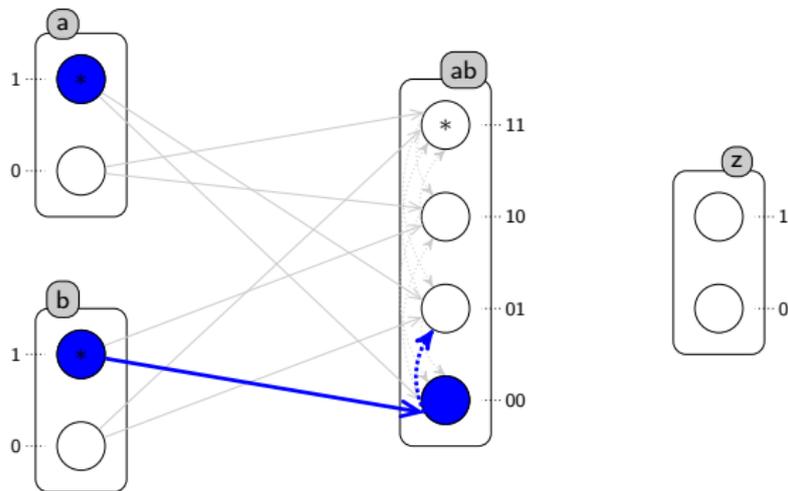
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $a_1 \wedge b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

Solution : une **sorte coopérative** ab pour exprimer $a_1 \wedge b_1$

Chaque configuration est représentée par un processus $a_1 \wedge b_1 \Rightarrow ab_{11}$

Coopérations

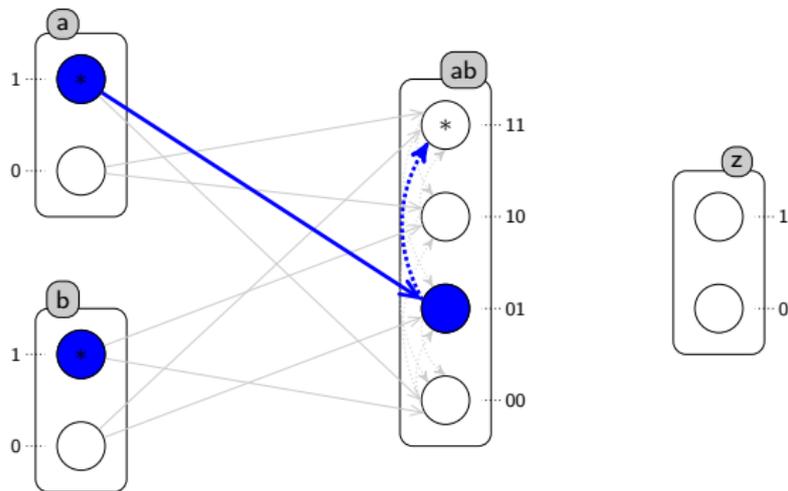
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $a_1 \wedge b_1 \rightarrow z_0 \overset{r}{\rightarrow} z_1$

Solution : une **sorte coopérative** ab pour exprimer $a_1 \wedge b_1$

Chaque configuration est représentée par un processus $a_1 \wedge b_1 \Rightarrow ab_{11}$

Coopérations

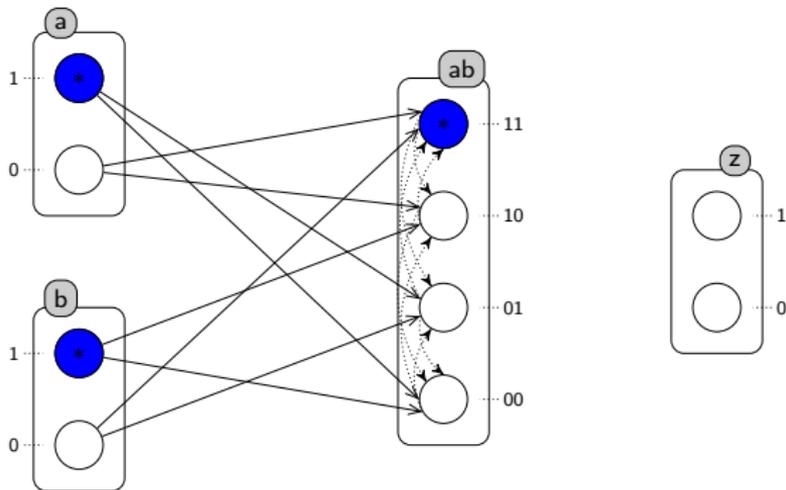
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $a_1 \wedge b_1 \rightarrow z_0 \overset{r}{\rightarrow} z_1$

Solution : une **sorte coopérative** ab pour exprimer $a_1 \wedge b_1$

Chaque configuration est représentée par un processus $a_1 \wedge b_1 \Rightarrow ab_{11}$

Coopérations

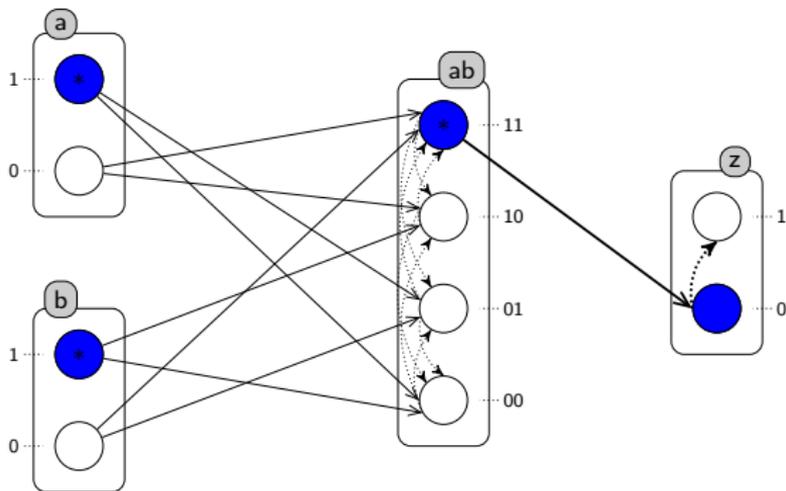
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $a_1 \wedge b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

Solution : une **sorte coopérative** ab pour exprimer $a_1 \wedge b_1$

Chaque configuration est représentée par un processus $a_1 \wedge b_1 \Rightarrow ab_{11}$

Coopérations

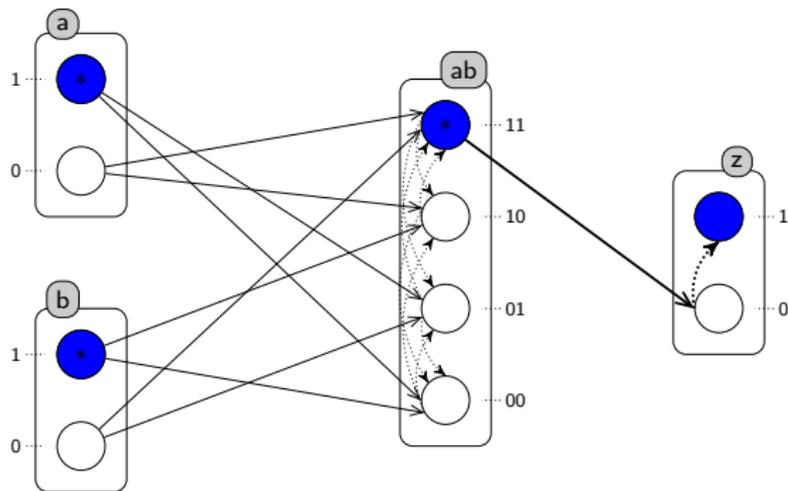
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $a_1 \wedge b_1 \rightarrow z_0 \overset{r}{\rightarrow} z_1$

Solution : une **sorte coopérative** ab pour exprimer $a_1 \wedge b_1$

Chaque configuration est représentée par un processus $a_1 \wedge b_1 \Rightarrow ab_{11}$

Coopérations

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Coopération entre a_1 et b_1 : $a_1 \wedge b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

Solution : une **sorte coopérative** ab pour exprimer $a_1 \wedge b_1$

Chaque configuration est représentée par un processus $a_1 \wedge b_1 \Rightarrow ab_{11}$

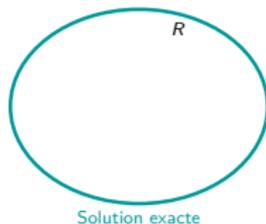
Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[Paulevé *et al.* in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Vérification des propriétés de la forme :

« Depuis un état initial s_0 , peut-on atteindre un état s_n où a_i est actif? »

Utilisation d'approximations P et Q , telles que $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



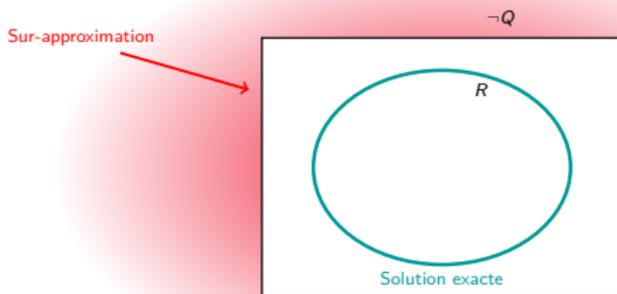
Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Vérification des propriétés de la forme :

« Depuis un état initial s_0 , peut-on atteindre un état s_n où a_i est actif ? »

Utilisation d'approximations P et Q , telles que $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



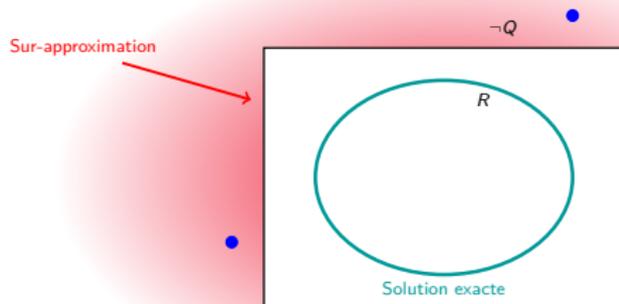
Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Vérification des propriétés de la forme :

« Depuis un état initial s_0 , peut-on atteindre un état s_n où a_i est actif ? »

Utilisation d'approximations P et Q , telles que $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



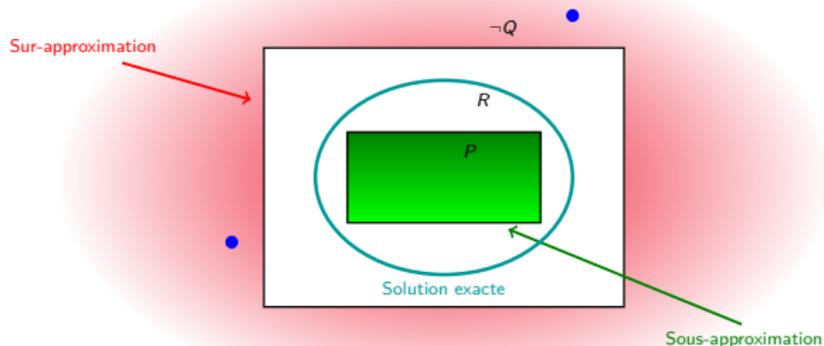
Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Vérification des propriétés de la forme :

« Depuis un état initial s_0 , peut-on atteindre un état s_n où a_i est actif ? »

Utilisation d'approximations P et Q , telles que $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



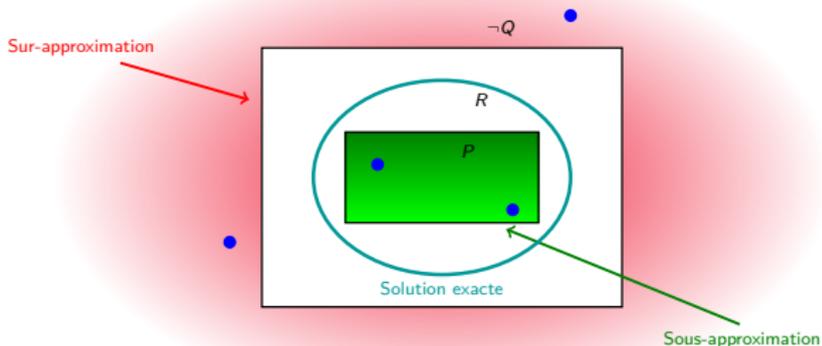
Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Vérification des propriétés de la forme :

« Depuis un état initial s_0 , peut-on atteindre un état s_n où a_i est actif ? »

Utilisation d'approximations P et Q , telles que $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



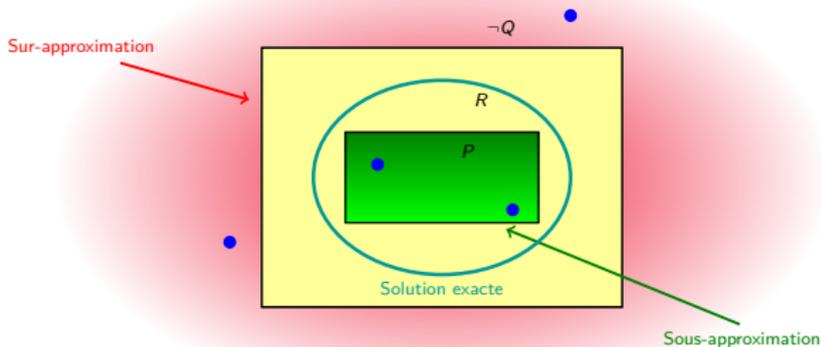
Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Vérification des propriétés de la forme :

« Depuis un état initial s_0 , peut-on atteindre un état s_n où a_i est actif ? »

Utilisation d'approximations P et Q , telles que $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



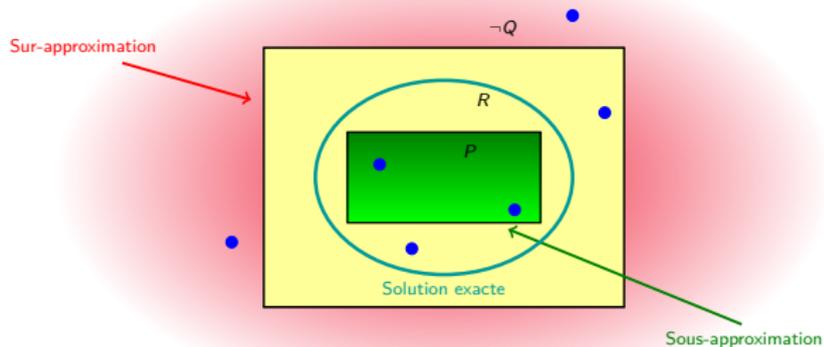
Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Vérification des propriétés de la forme :

« Depuis un état initial s_0 , peut-on atteindre un état s_n où a_i est actif ? »

Utilisation d'approximations P et Q , telles que $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



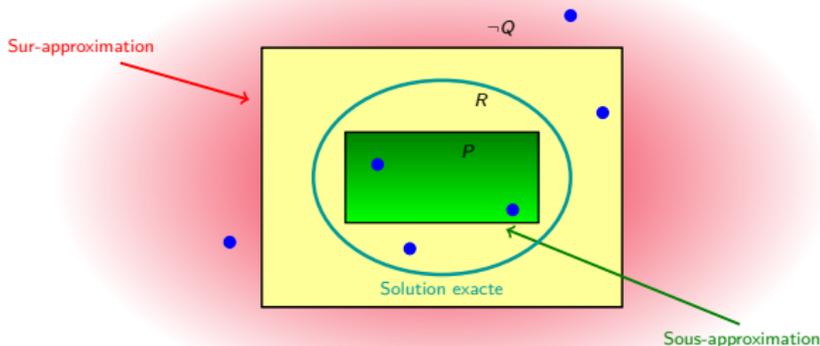
Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Vérification des propriétés de la forme :

« Depuis un état initial s_0 , peut-on atteindre un état s_n où a_i est actif ? »

Utilisation d'approximations P et Q , telles que $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$

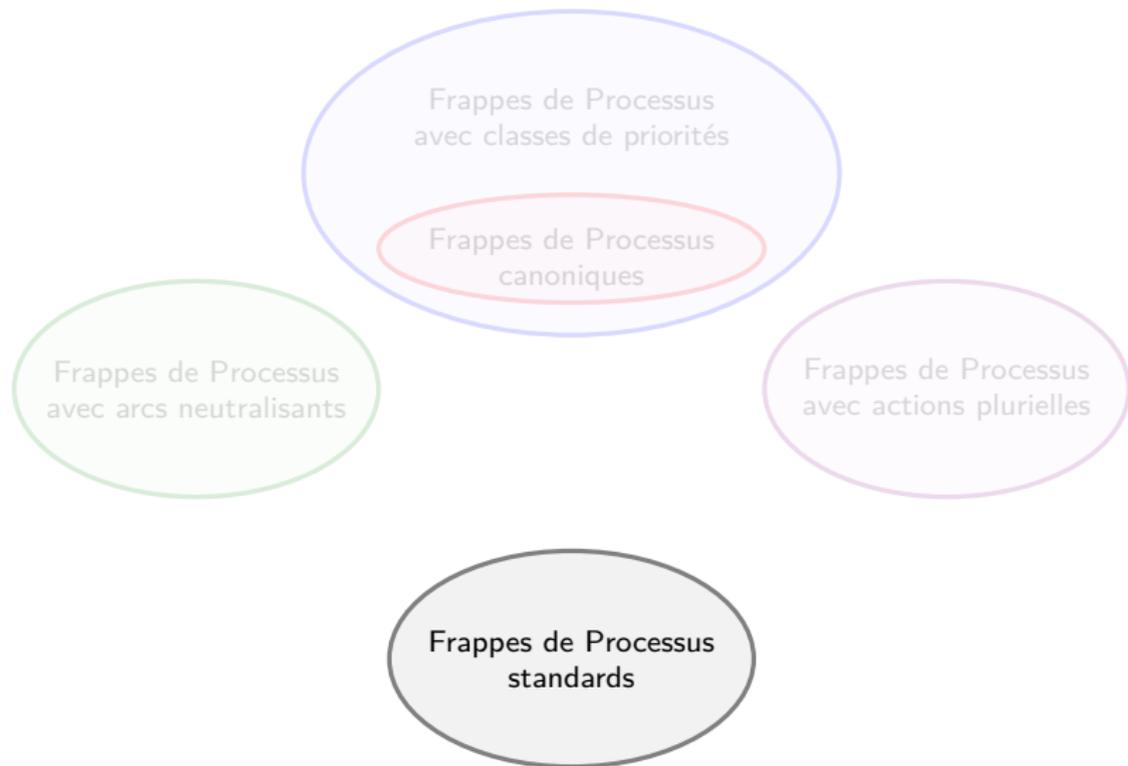


Polynomial dans le nombre de sortes

Exponentiel dans le nombre de processus de chaque sorte

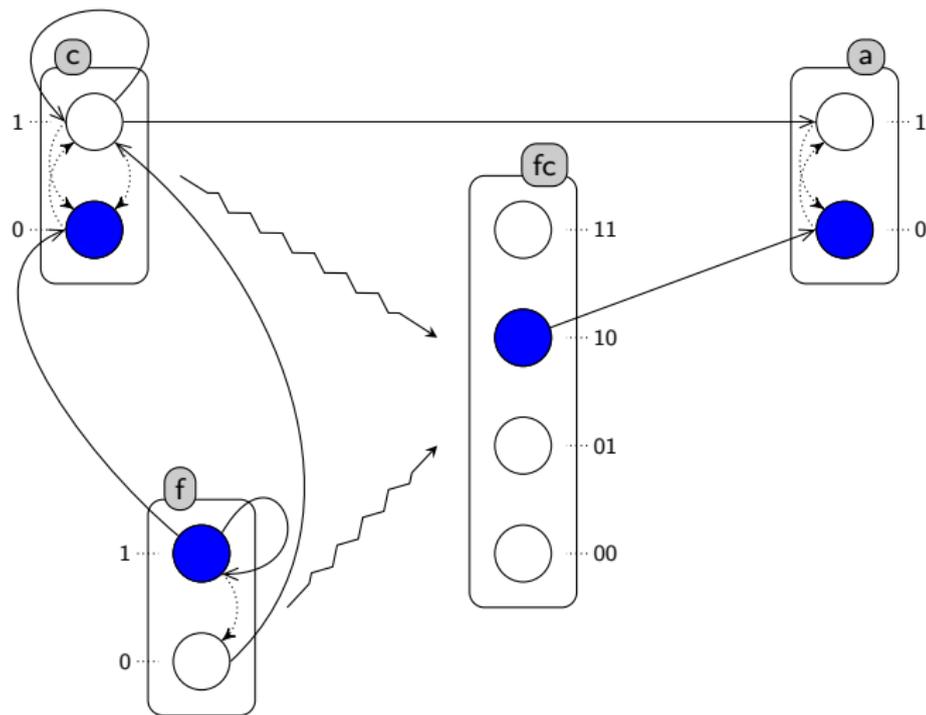
→ Efficace pour de grands modèles avec peu de niveaux d'expression

Frappes de Processus standards



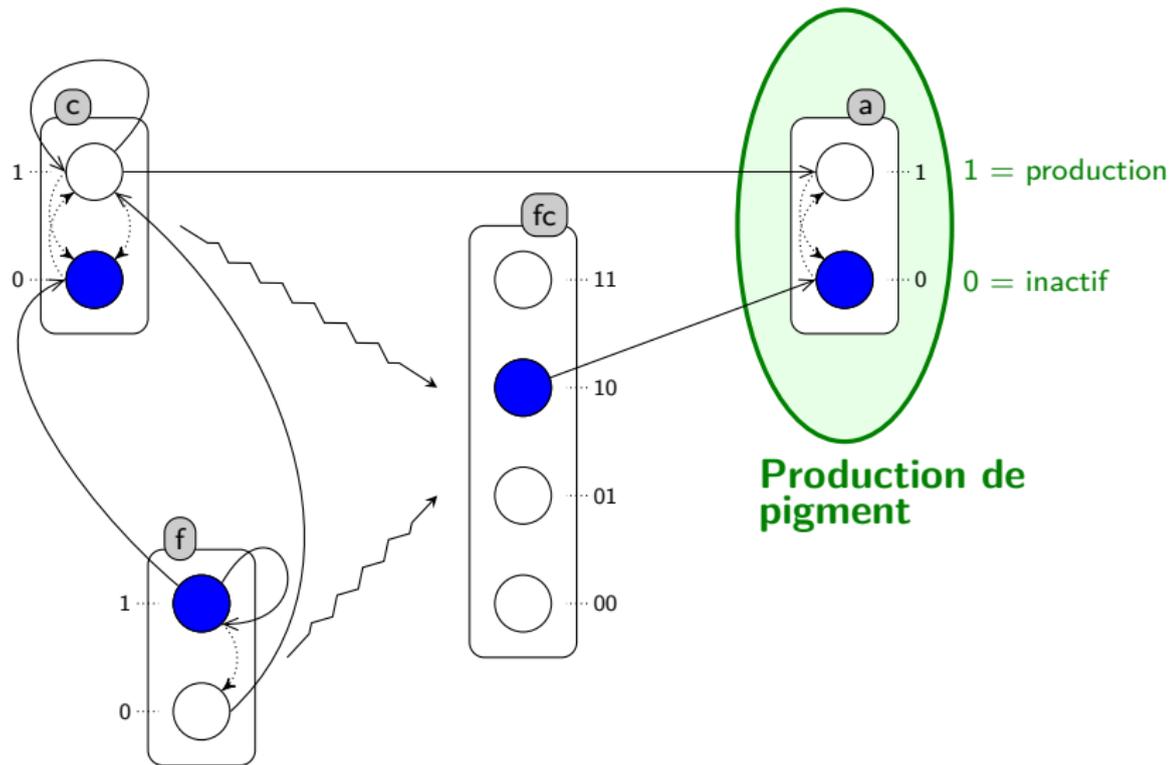
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



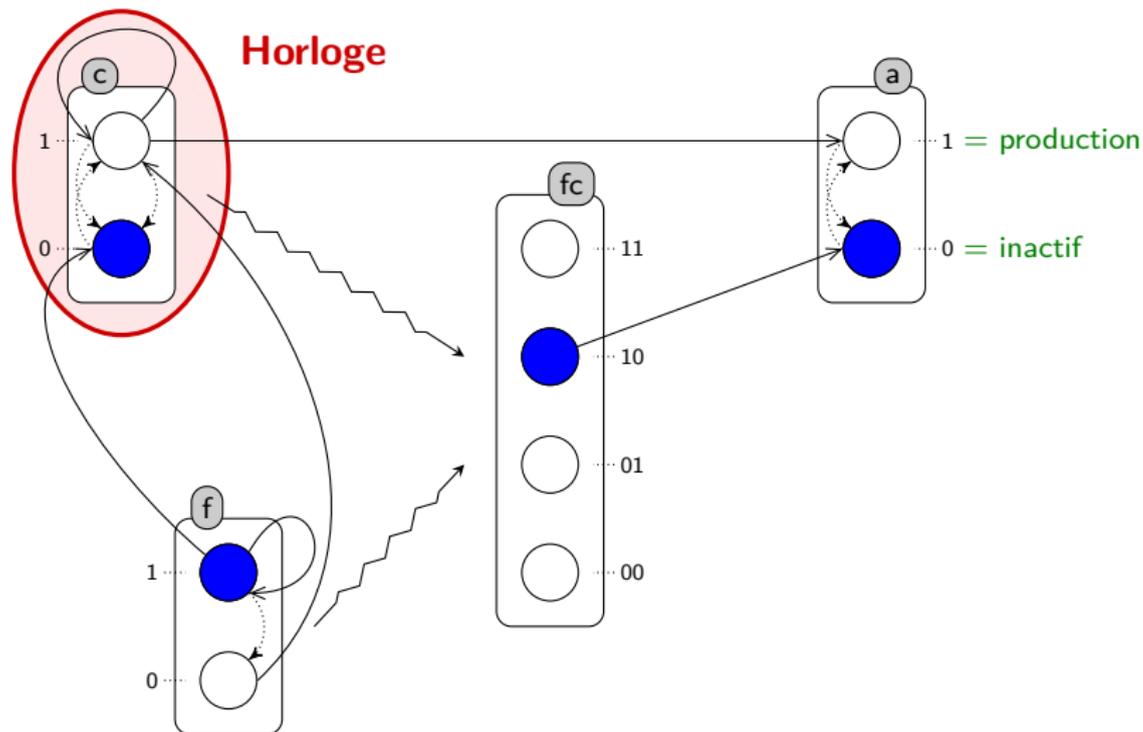
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



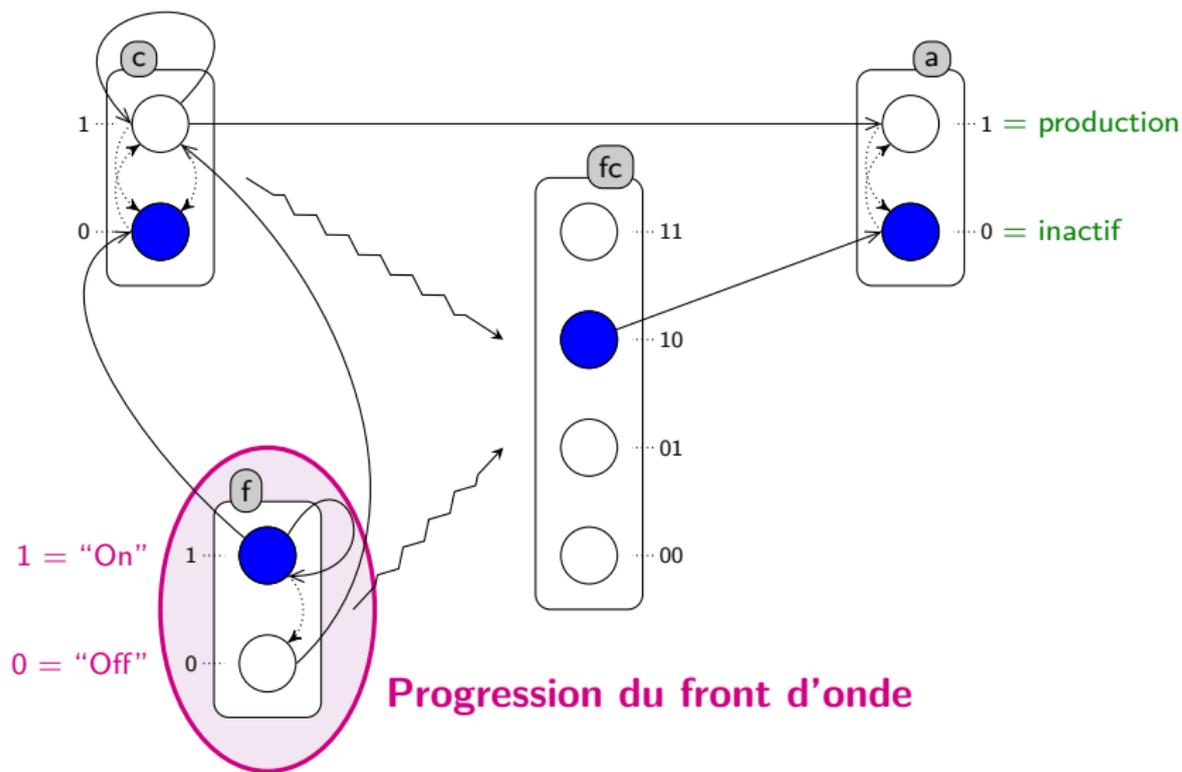
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



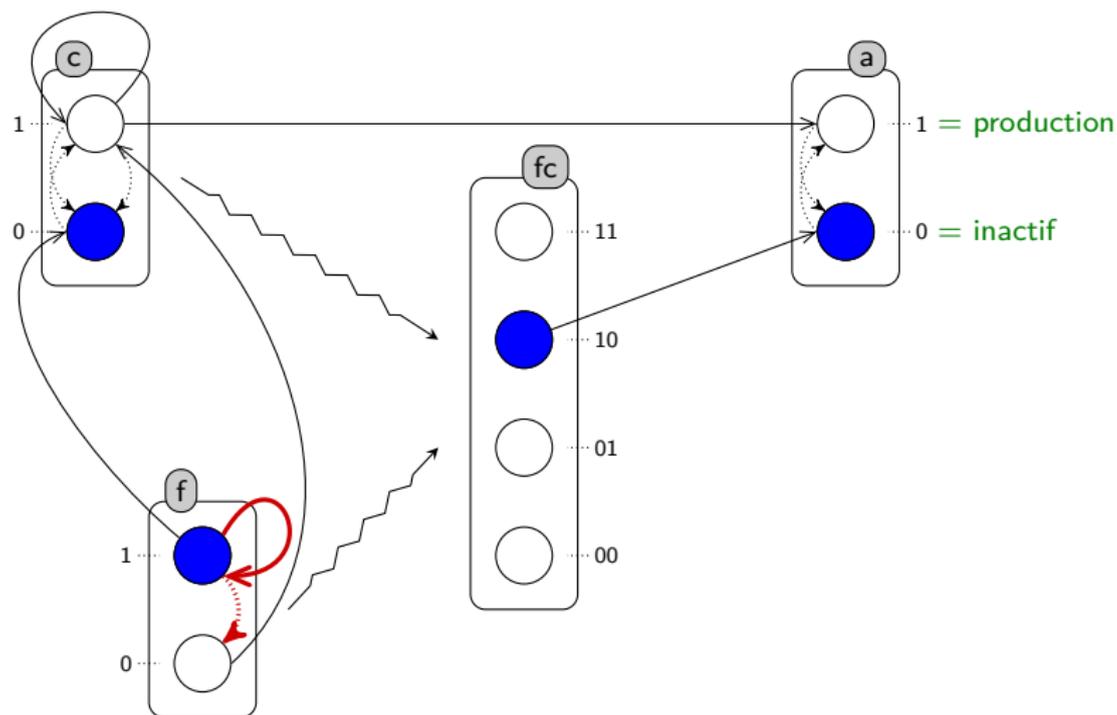
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



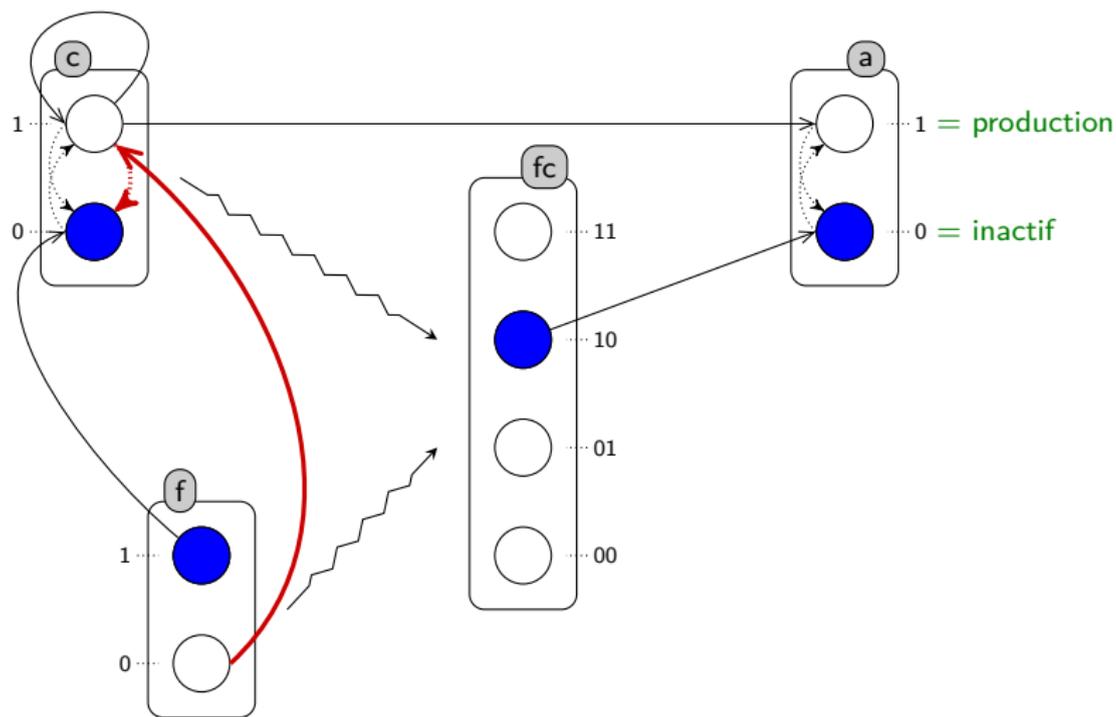
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



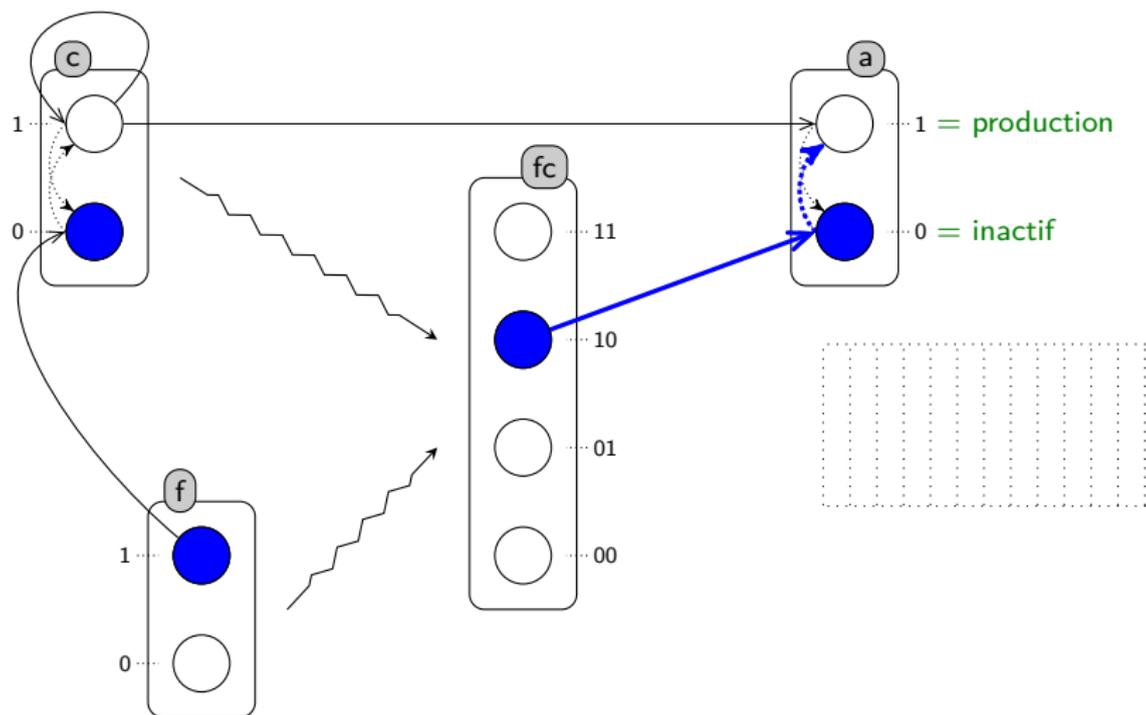
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



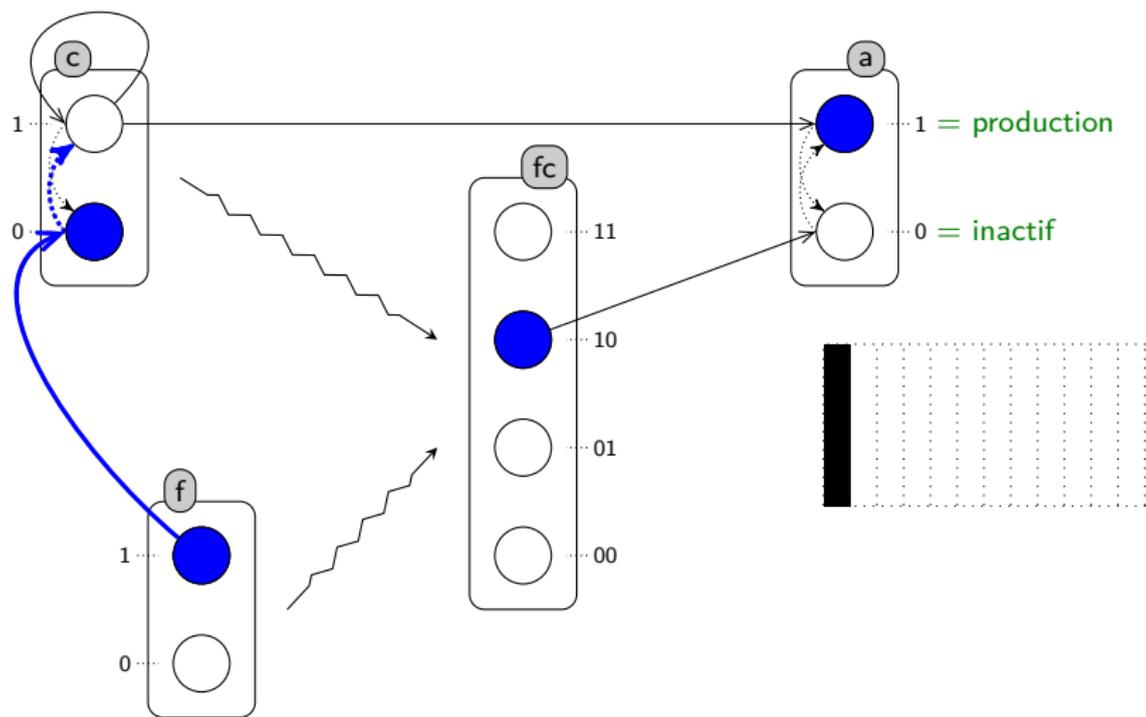
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



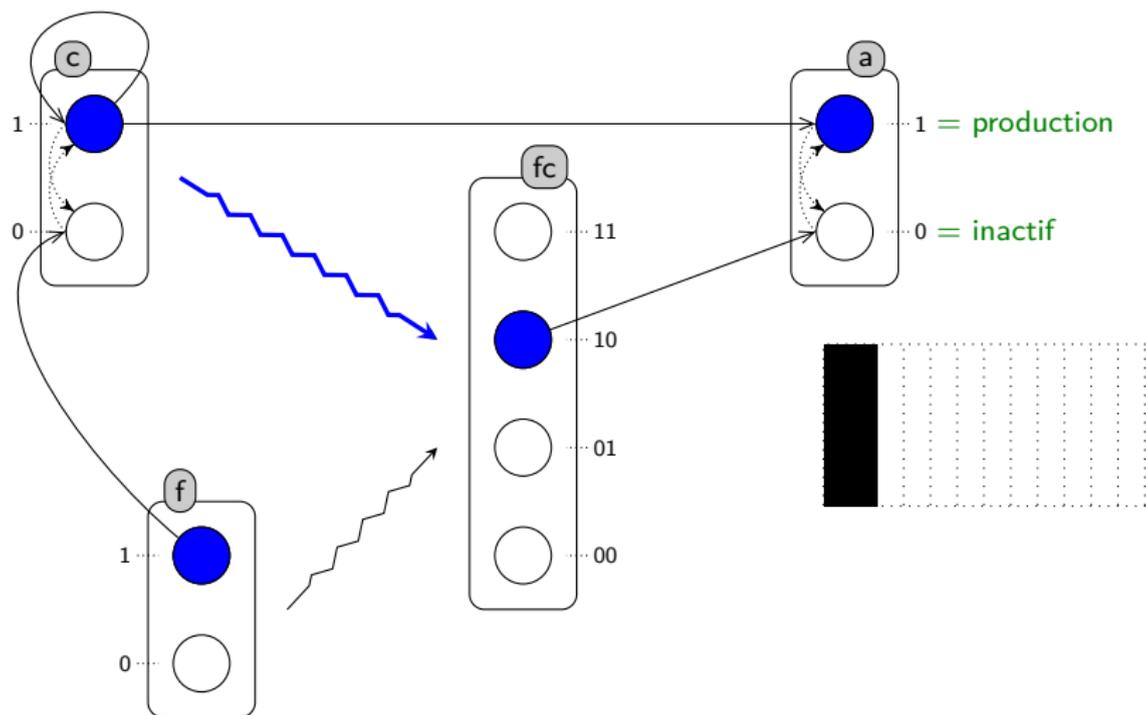
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



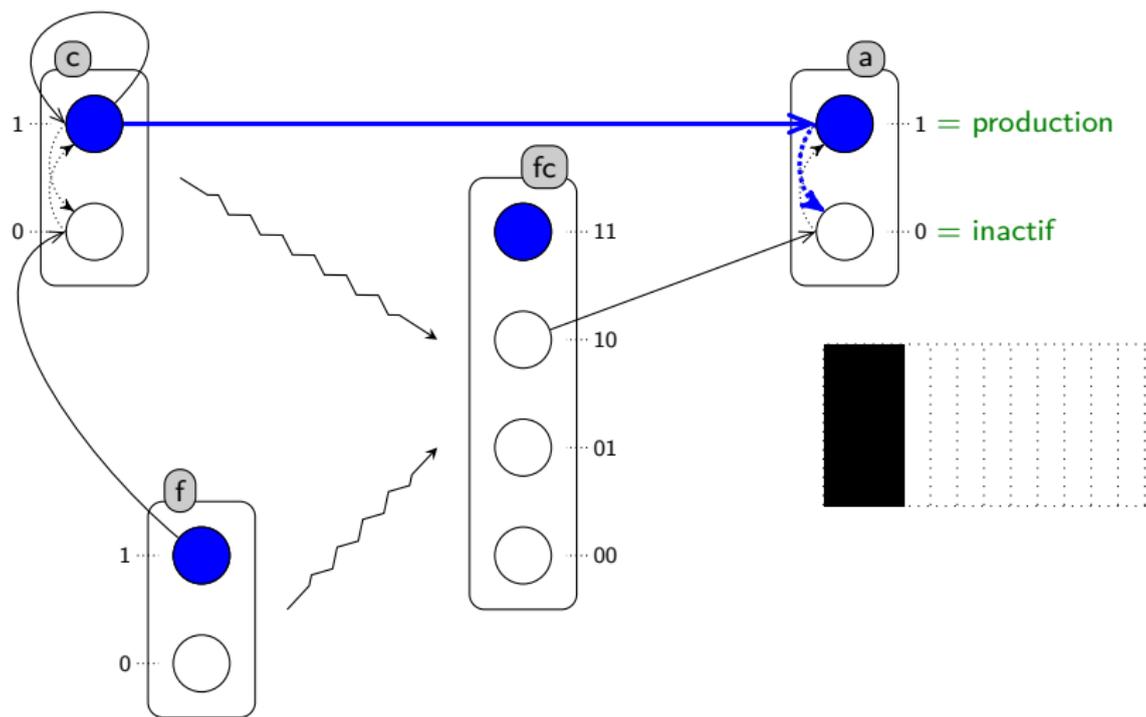
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



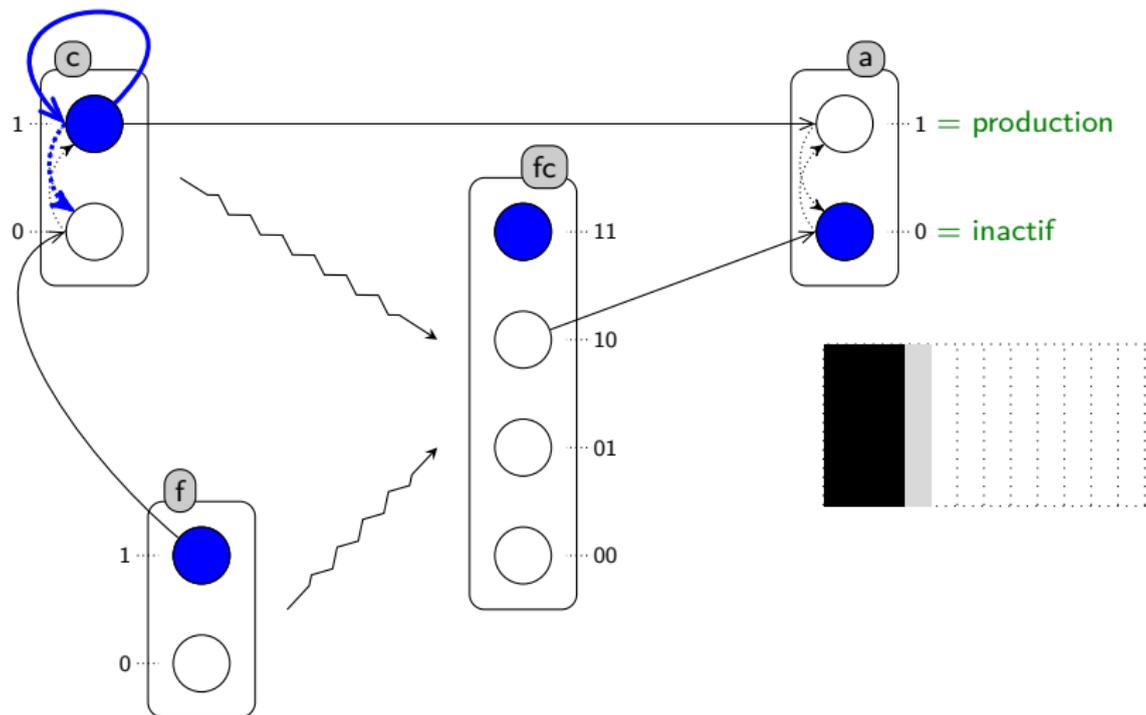
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



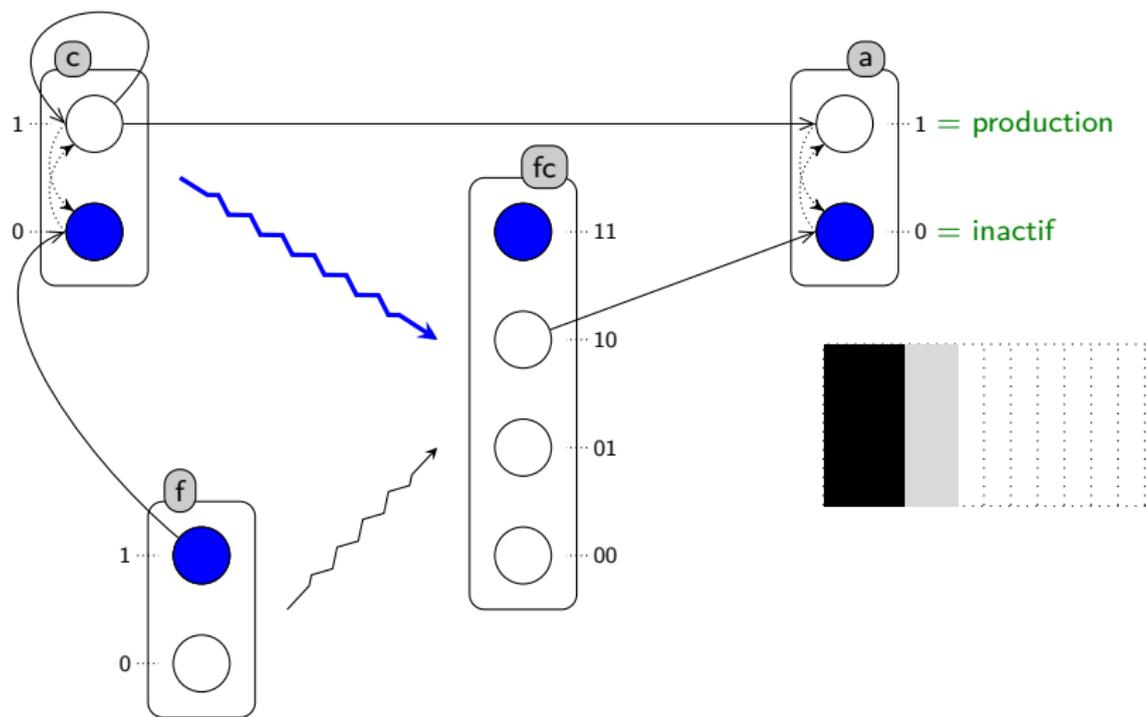
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



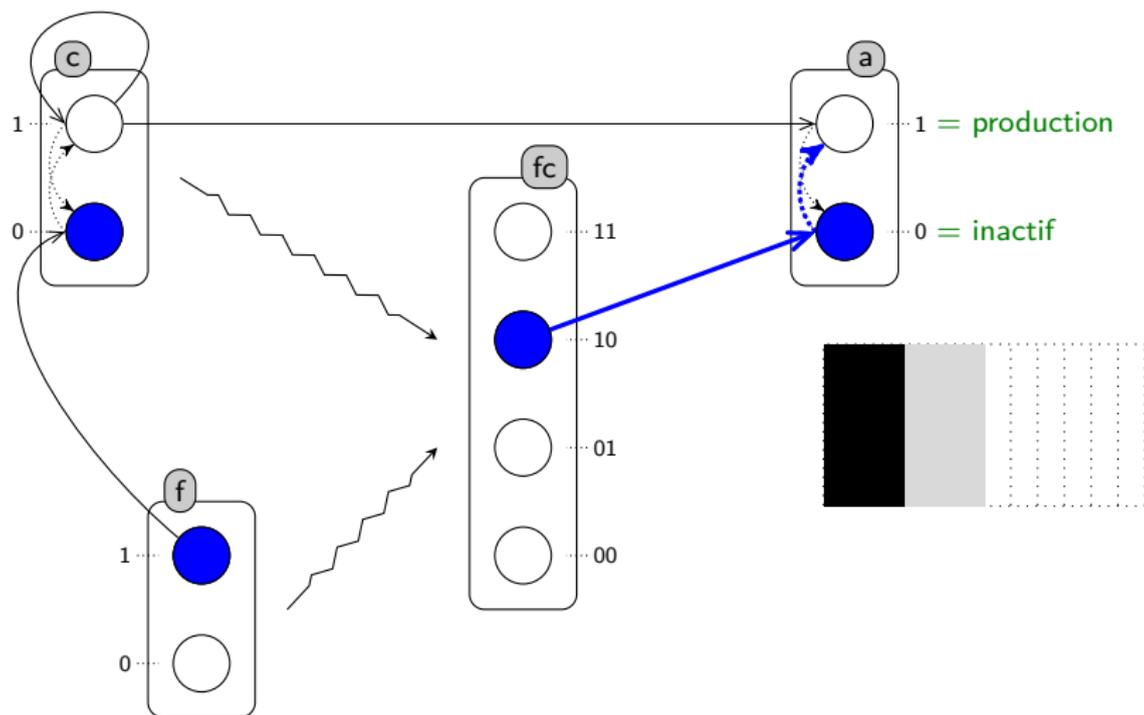
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



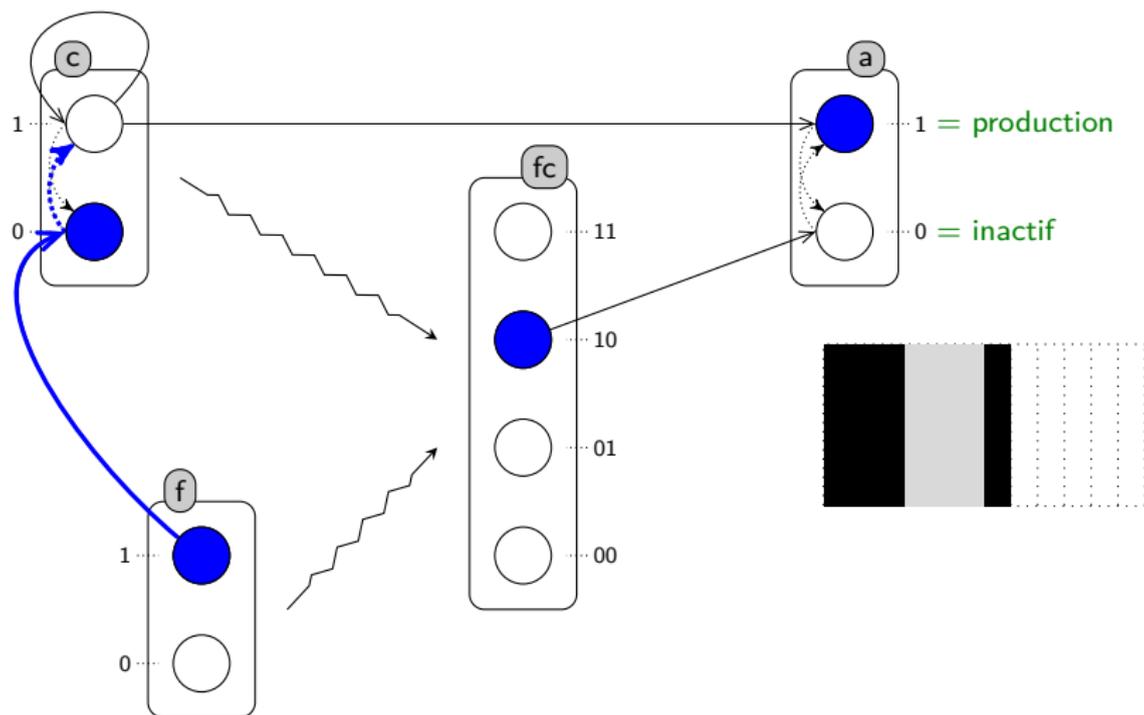
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



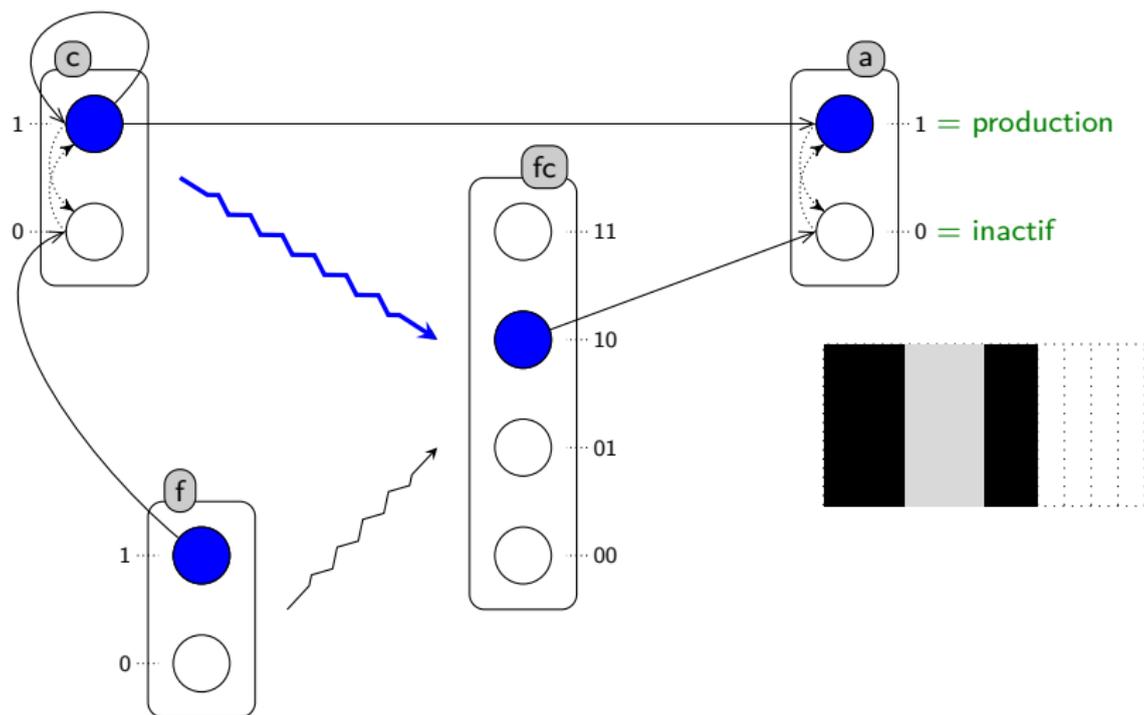
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



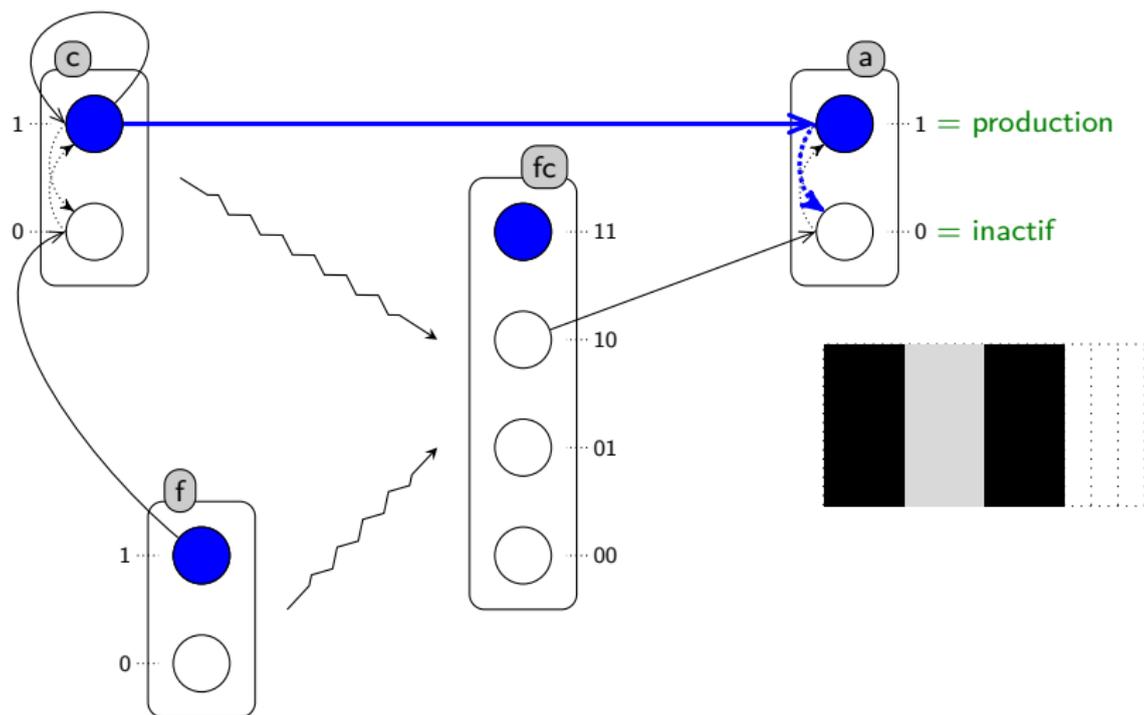
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



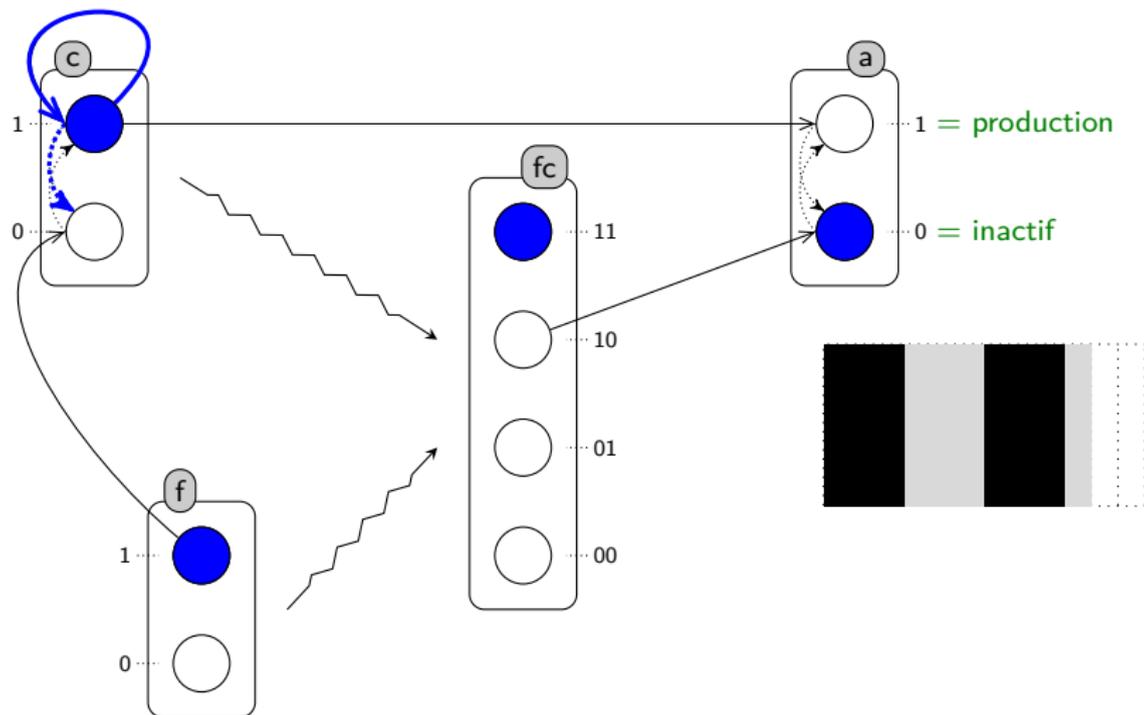
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



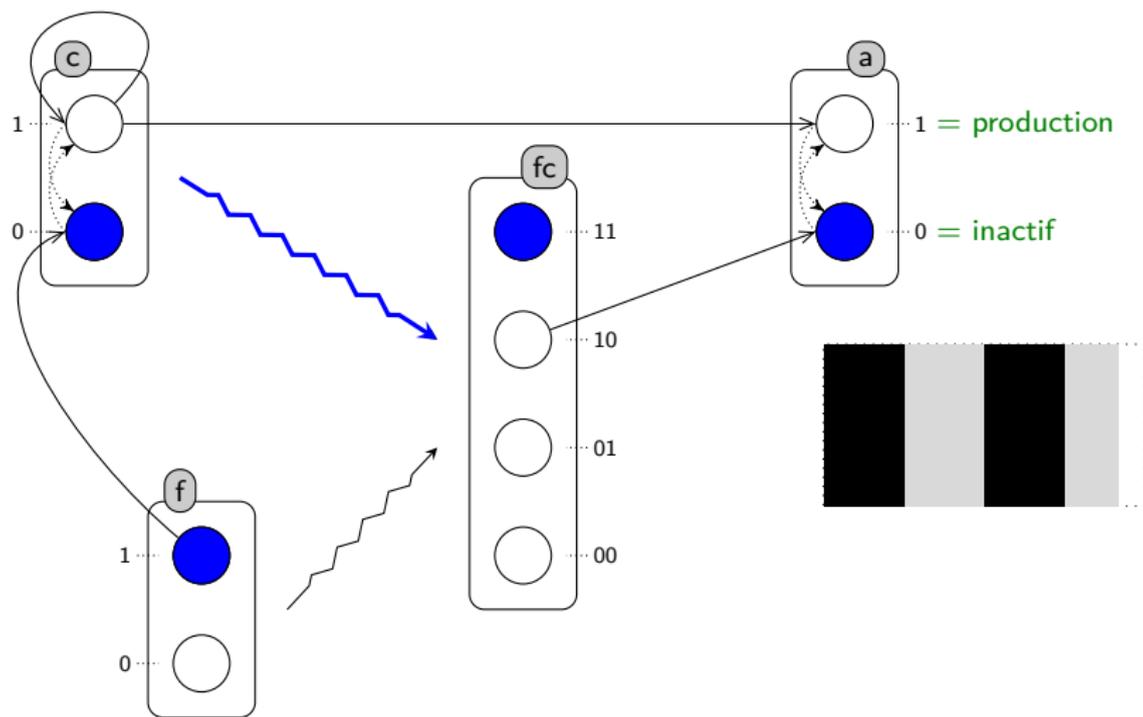
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



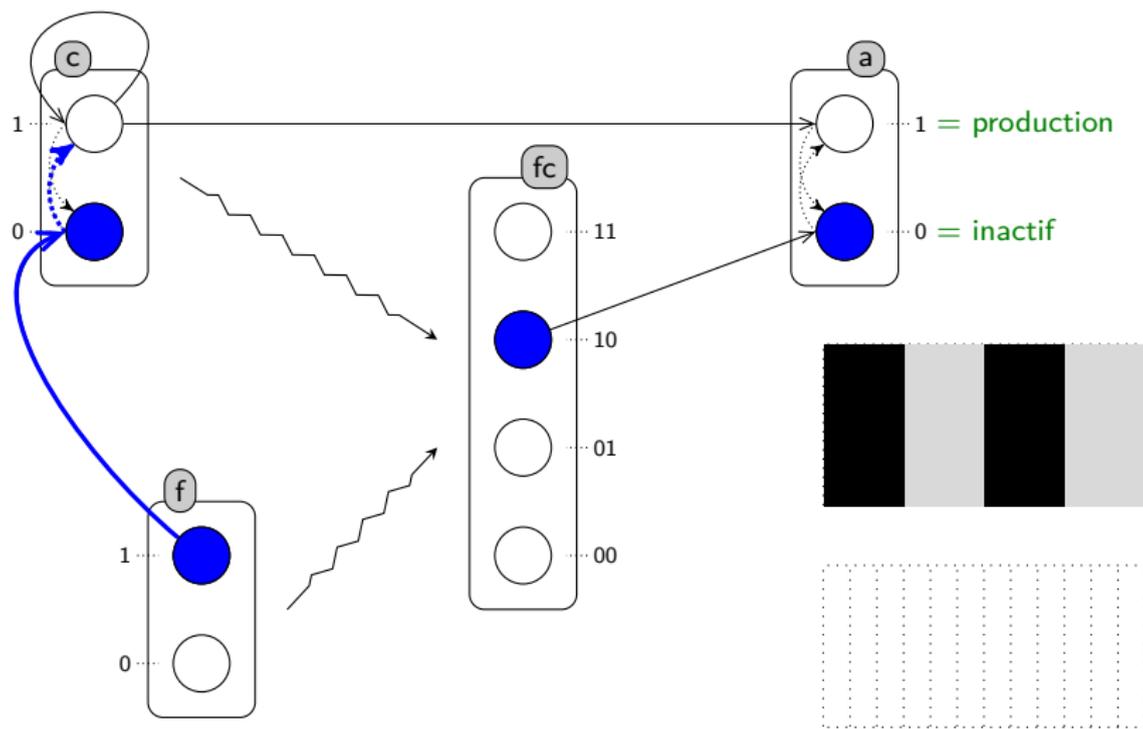
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



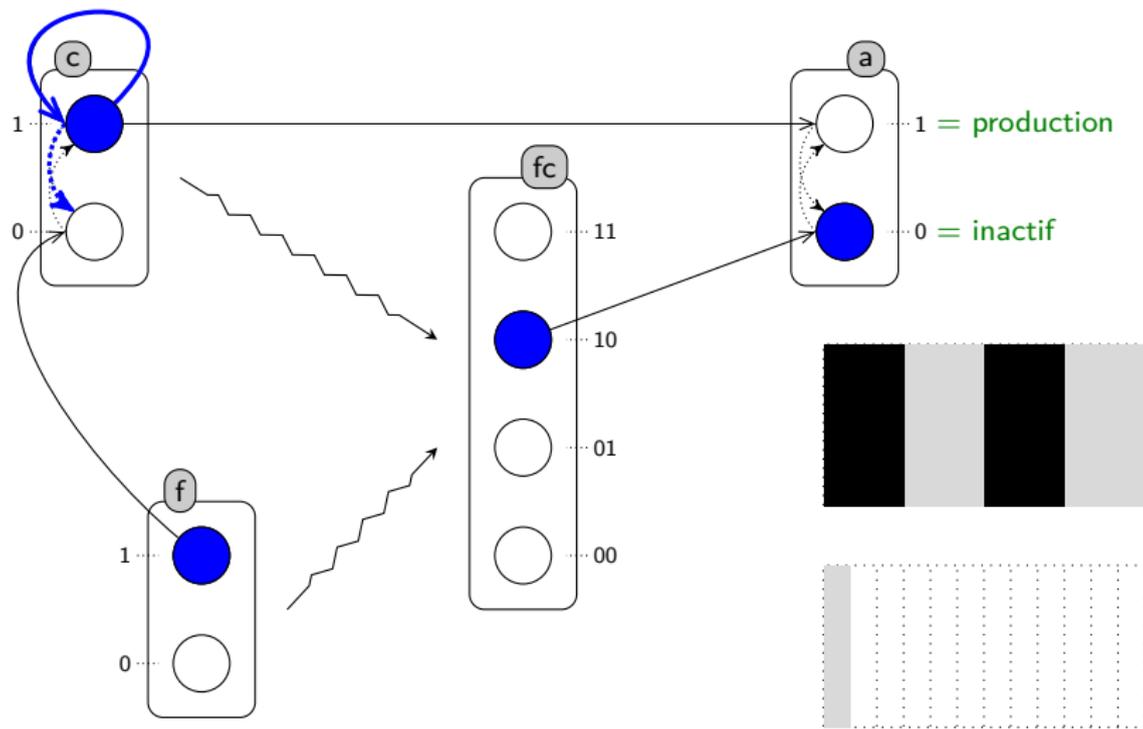
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



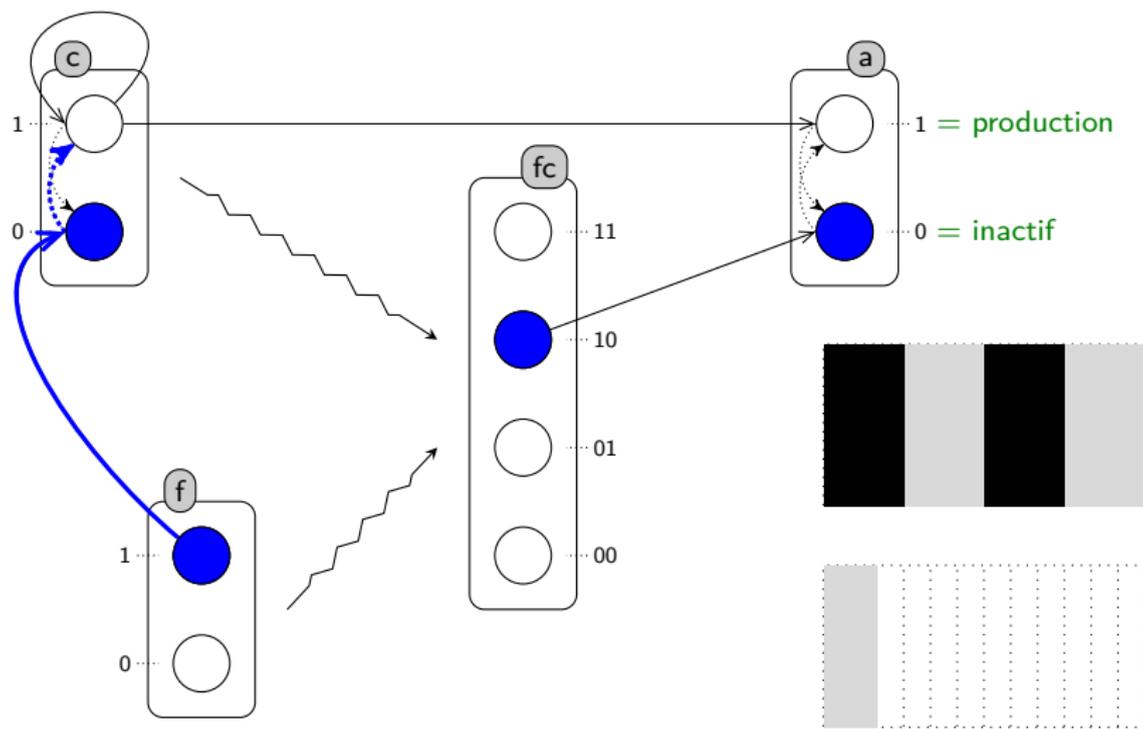
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



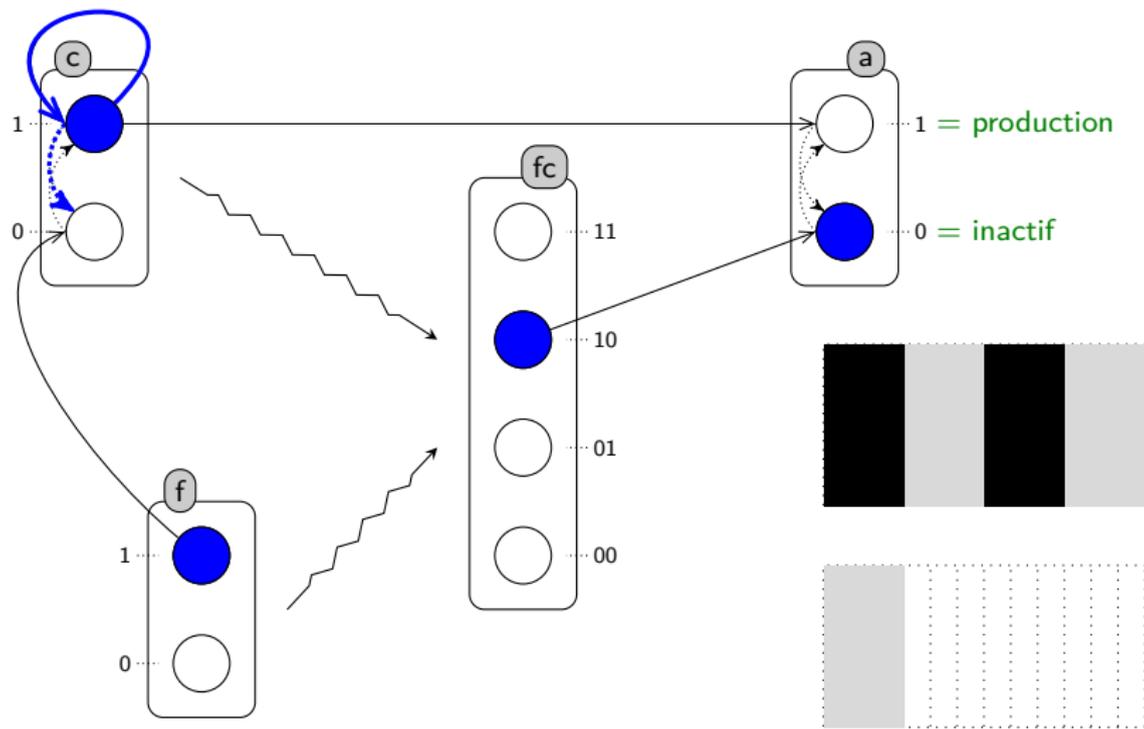
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



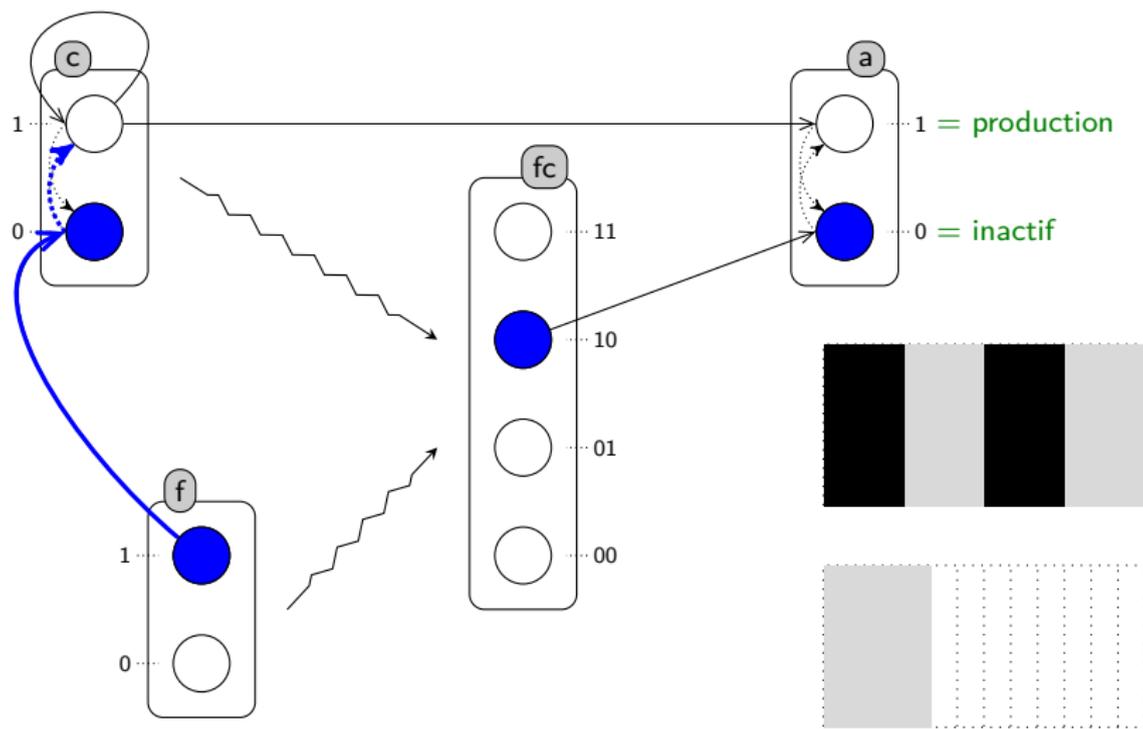
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



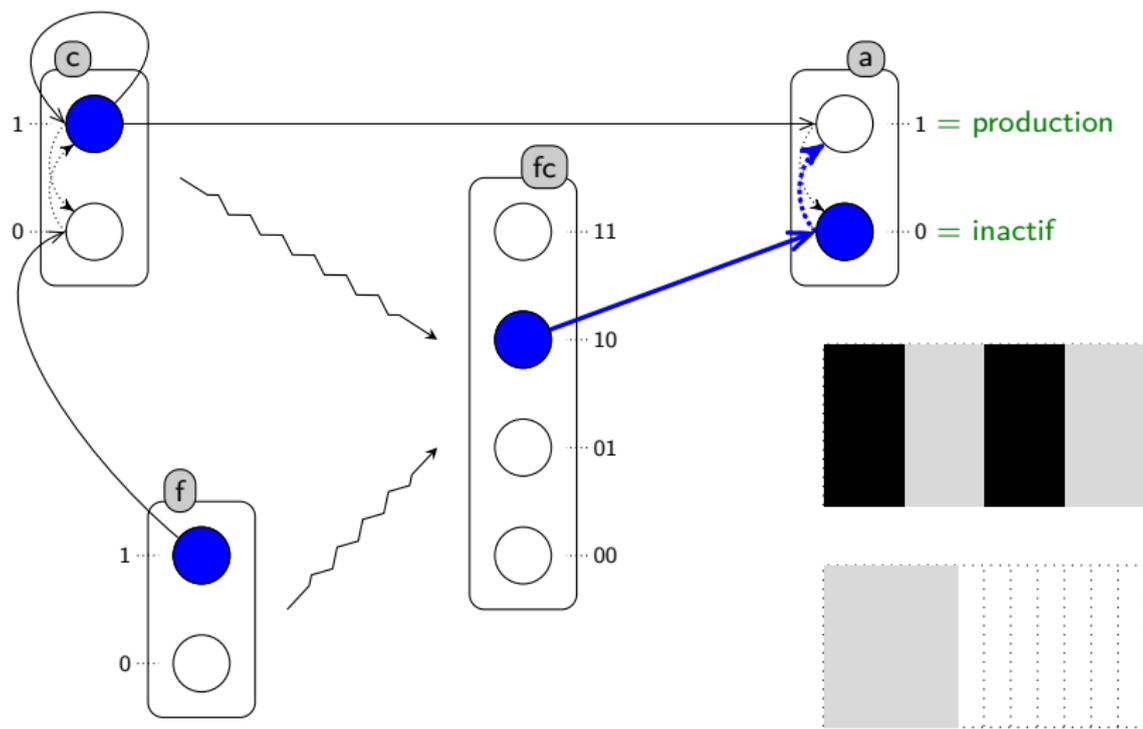
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



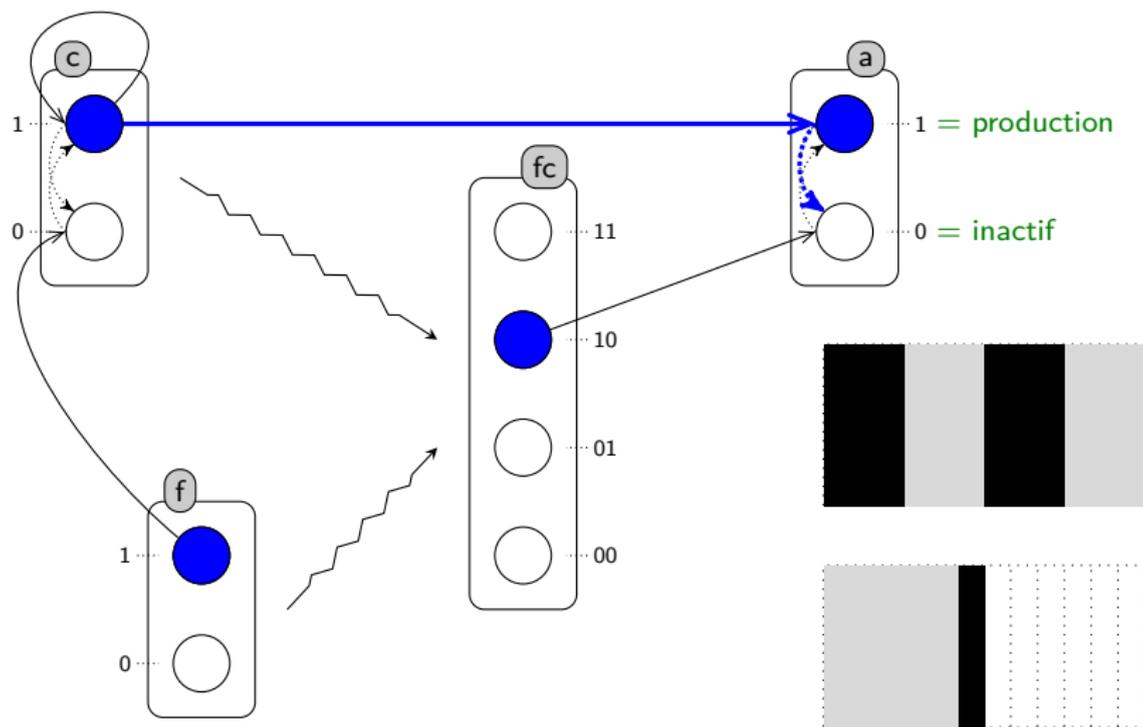
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



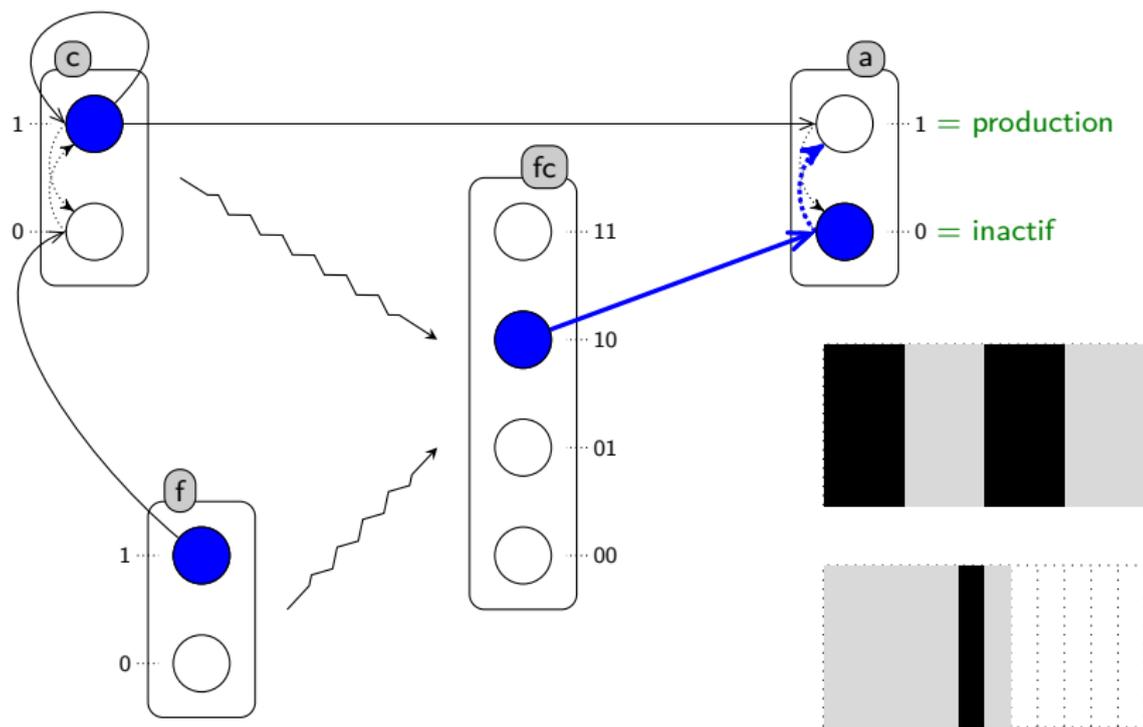
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



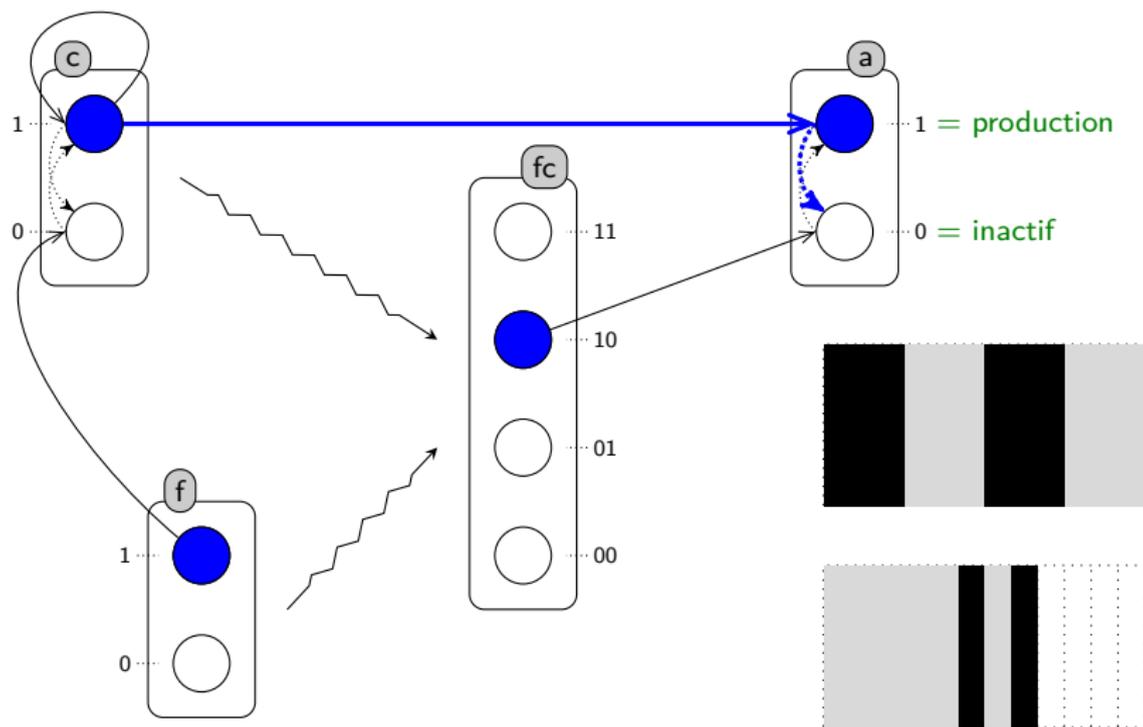
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



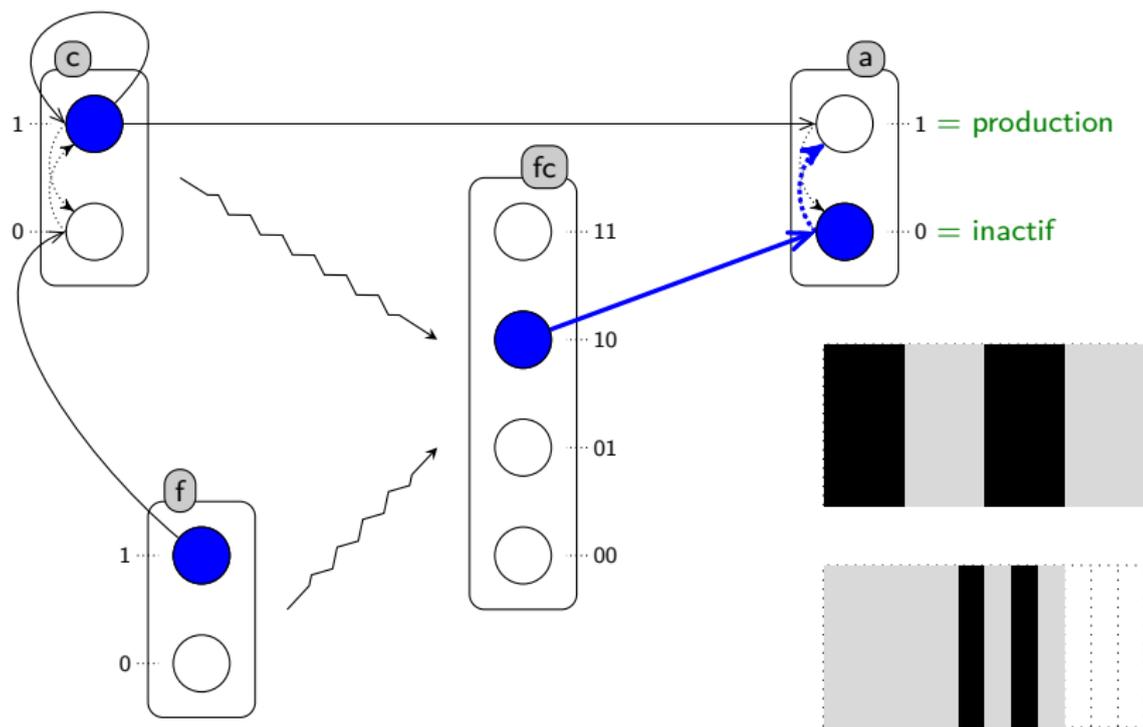
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



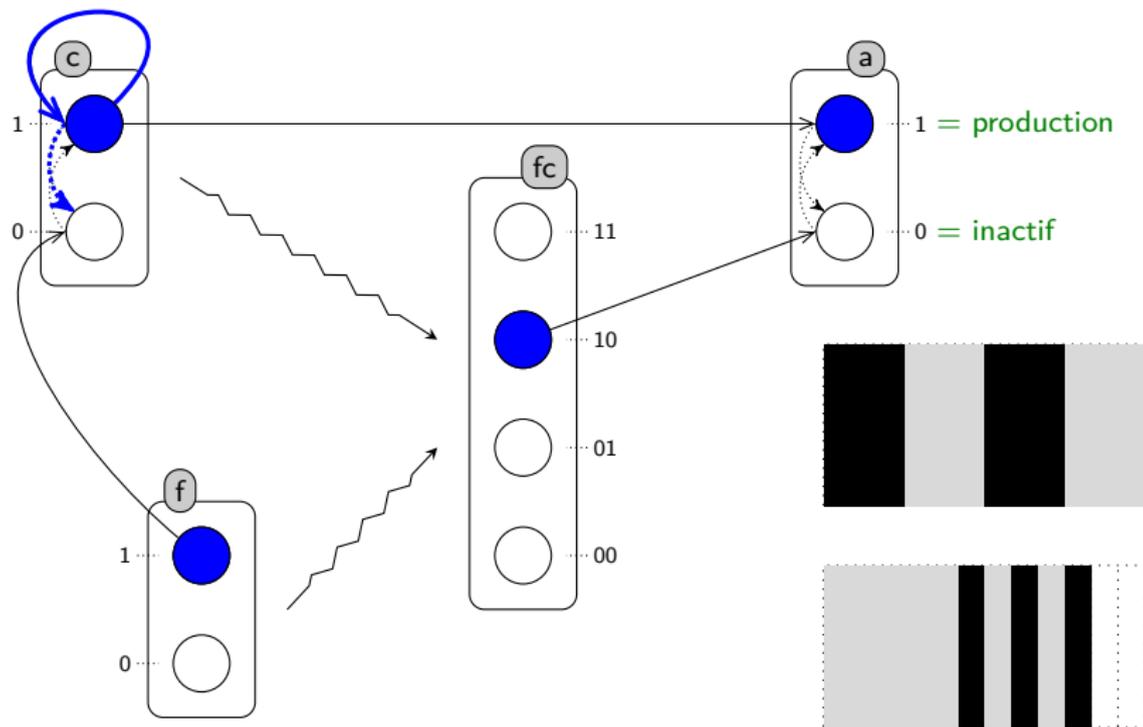
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



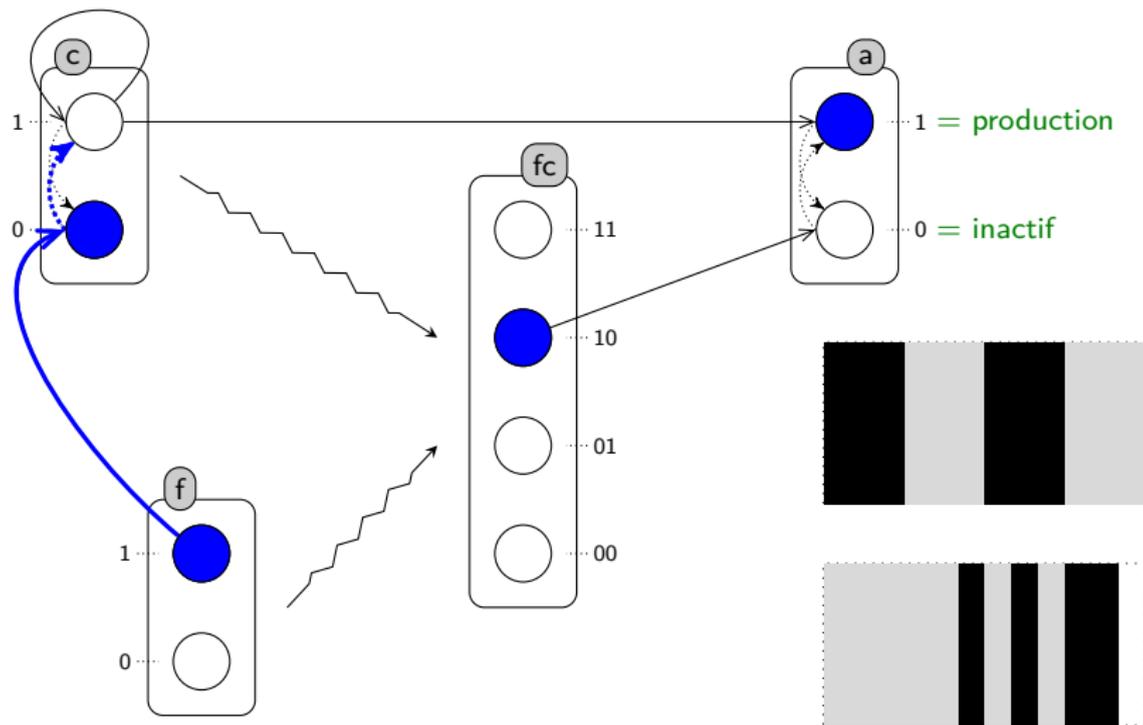
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



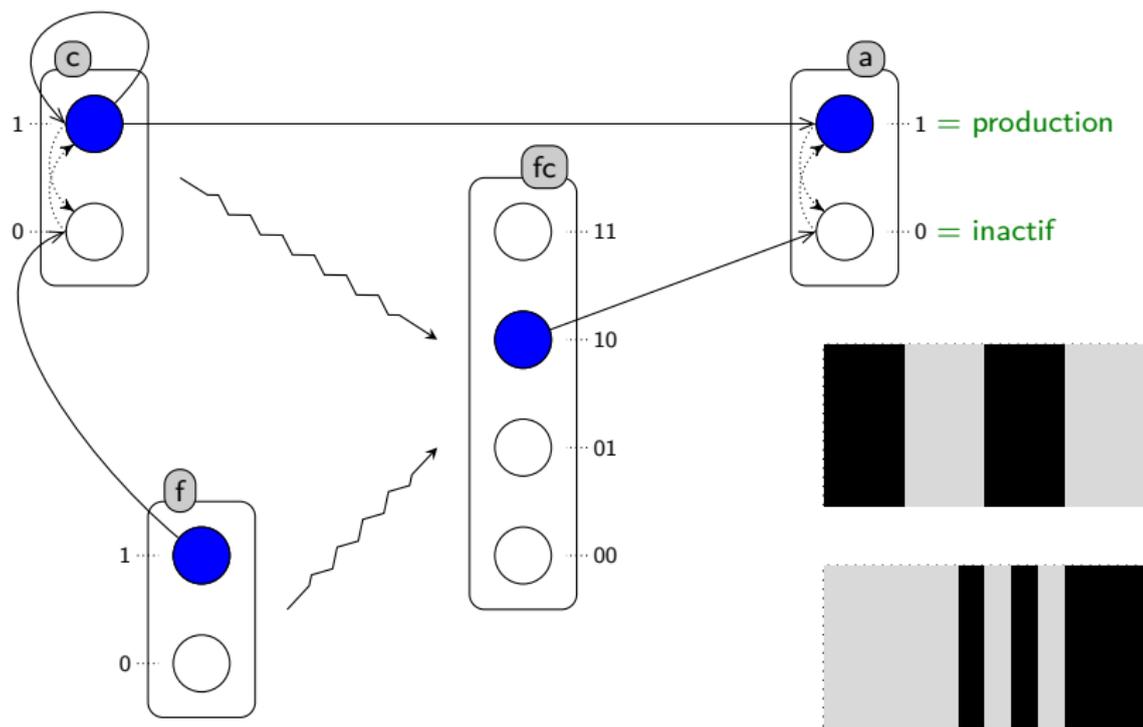
Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]

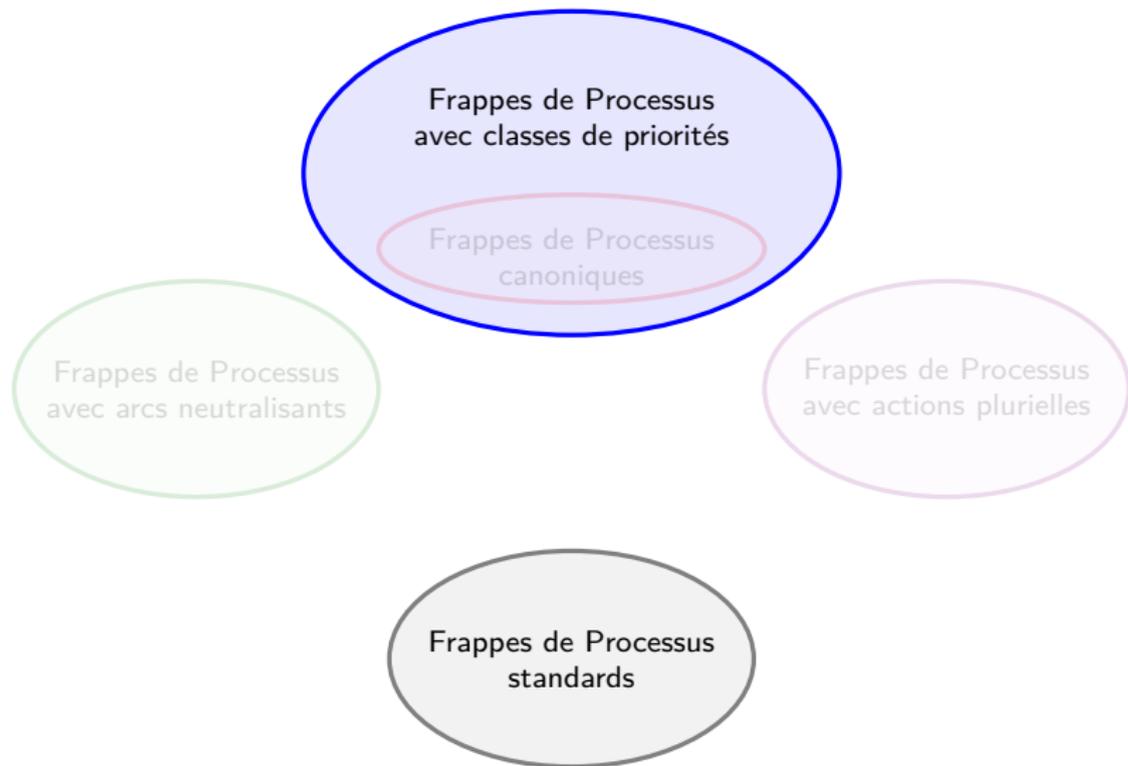


Permissivité de la dynamique standard

Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]



Frappes de Processus avec classes de priorités



Introduction de classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

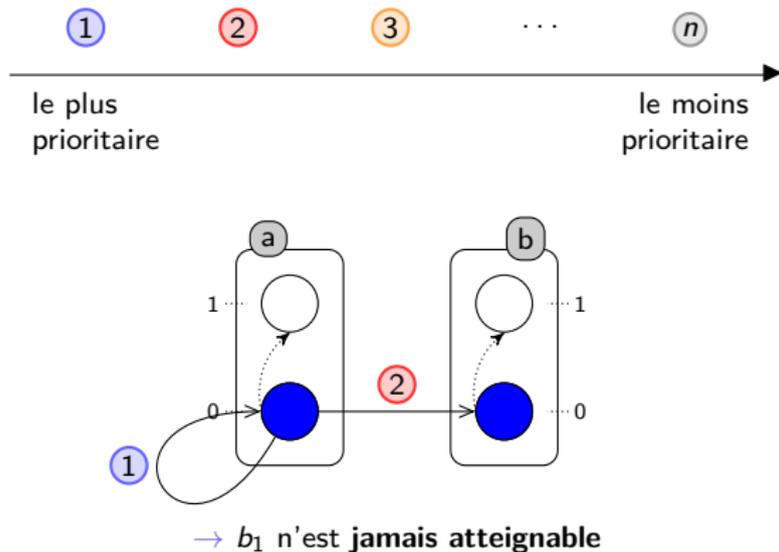
- À chaque action est associée une classe de priorité
- Une action n'est jouable que si aucune action plus prioritaire ne l'est



Introduction de classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

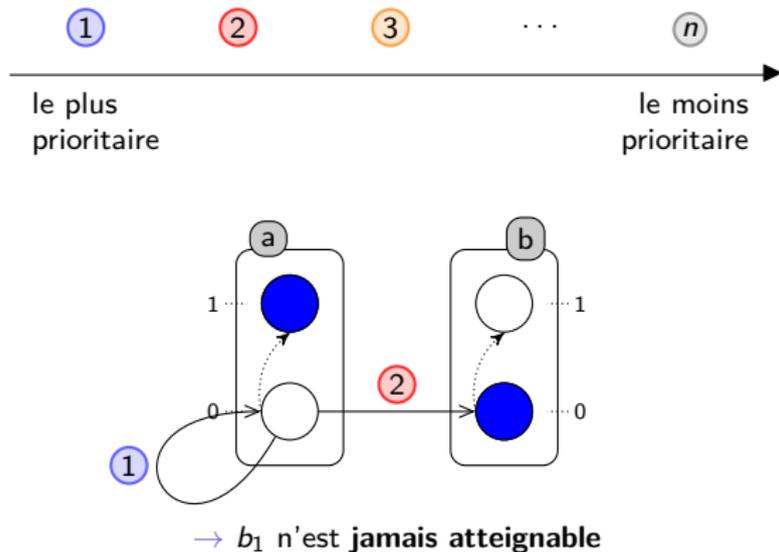
- À chaque action est associée une classe de priorité
- Une action n'est jouable que si aucune action plus prioritaire ne l'est



Introduction de classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

- À chaque action est associée une classe de priorité
- Une action n'est jouable que si aucune action plus prioritaire ne l'est



Introduction de classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

- À chaque action est associée une classe de priorité
- Une action n'est jouable que si aucune action plus prioritaire ne l'est

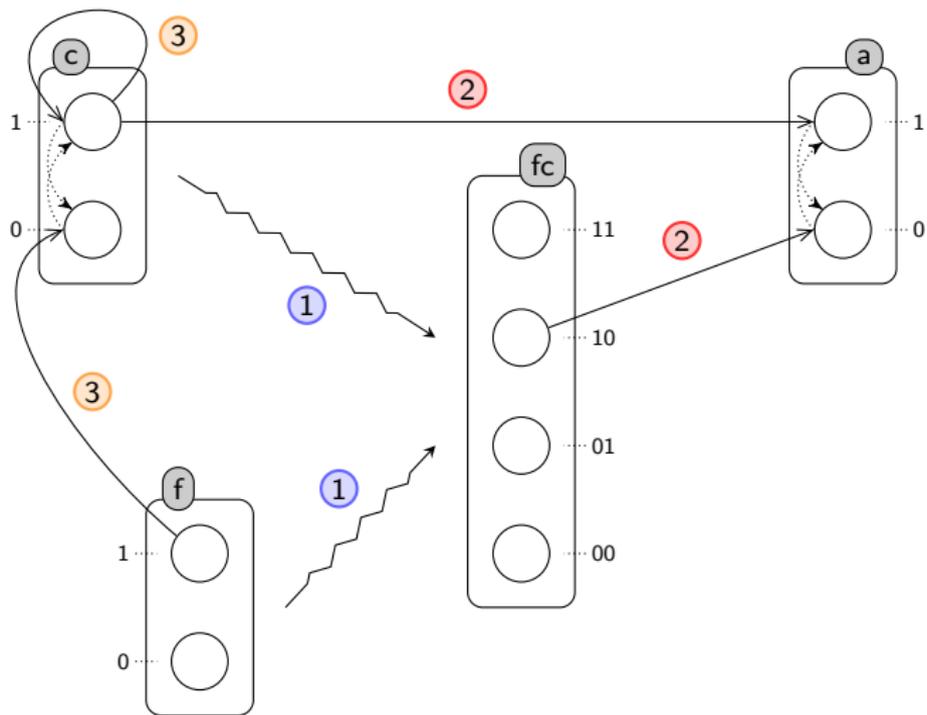


- Permet de modéliser des classes d'actions de vitesses similaires



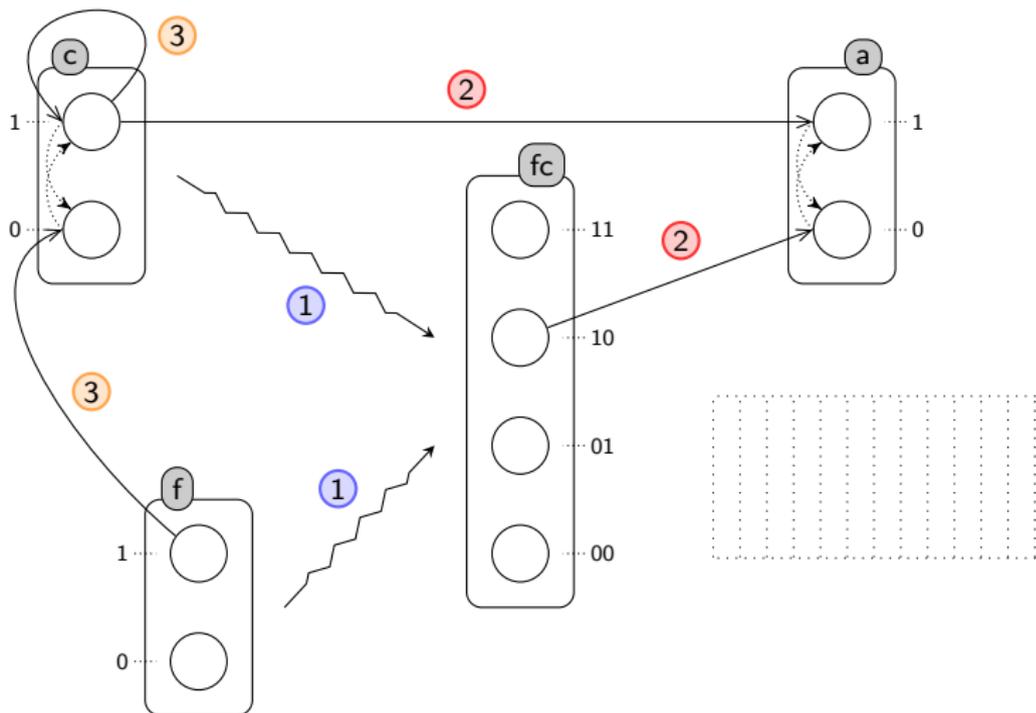
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



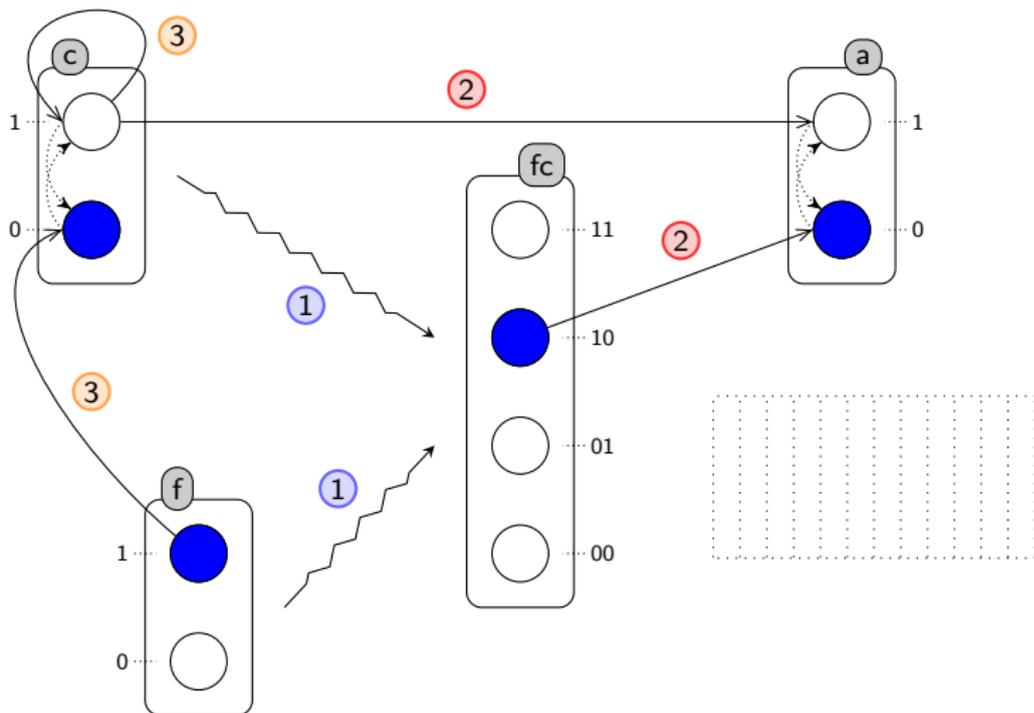
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



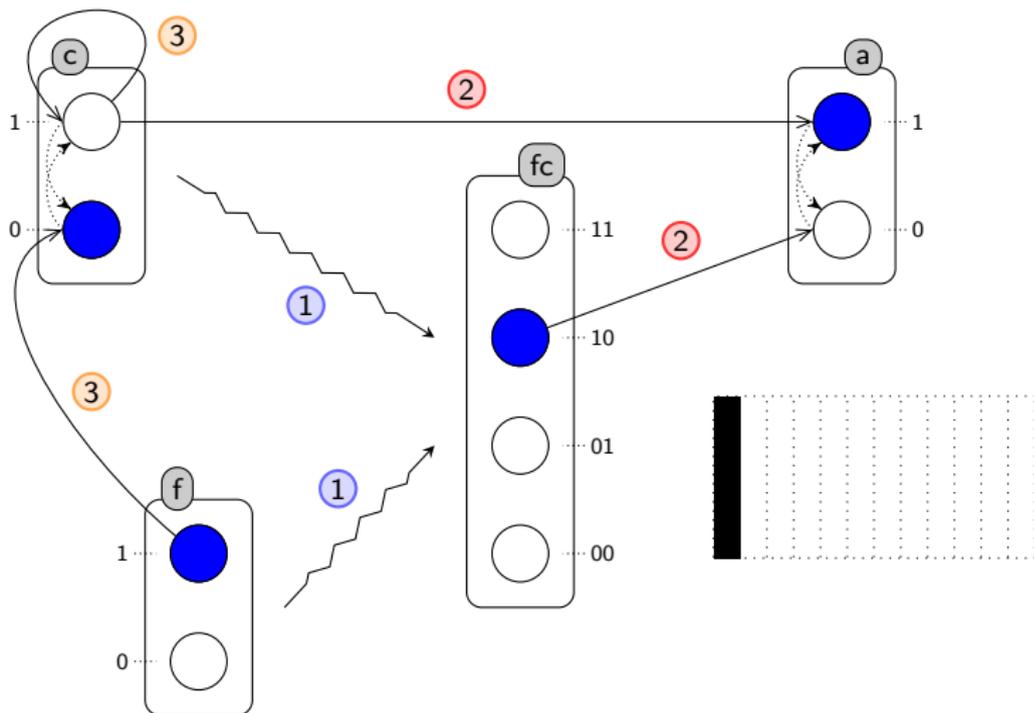
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



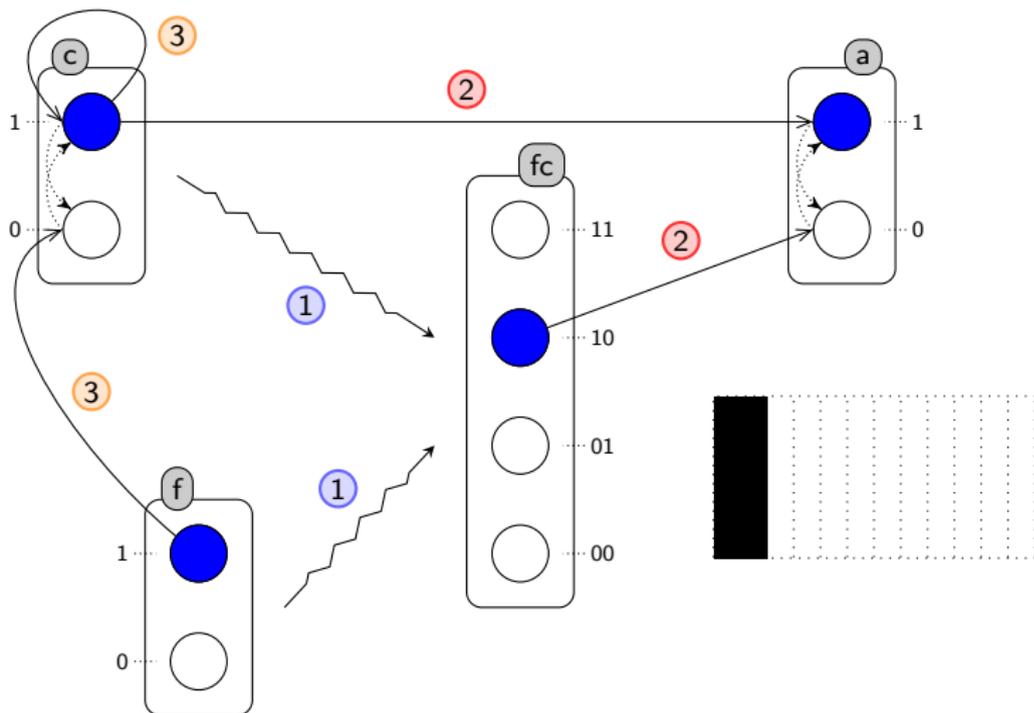
Utilisation des classes de priorités

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



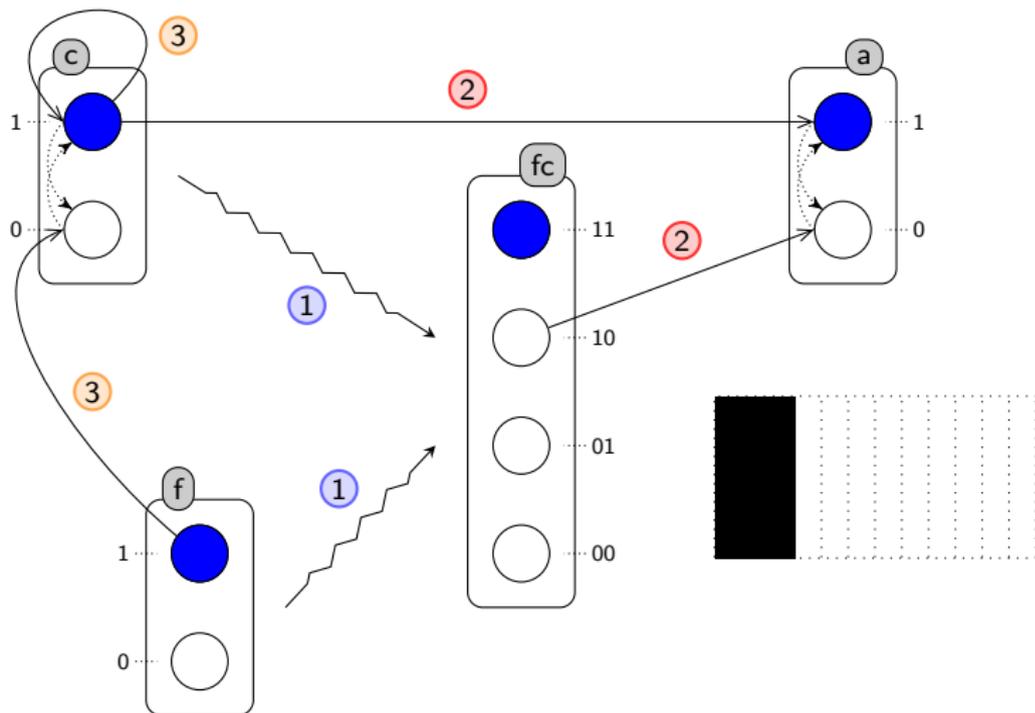
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



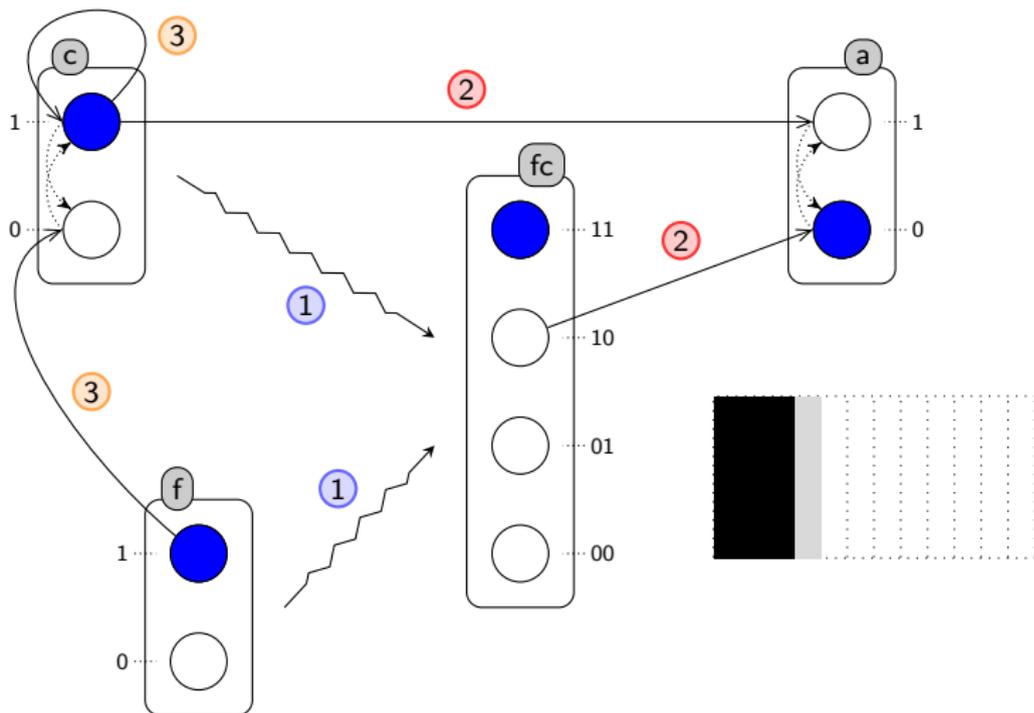
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



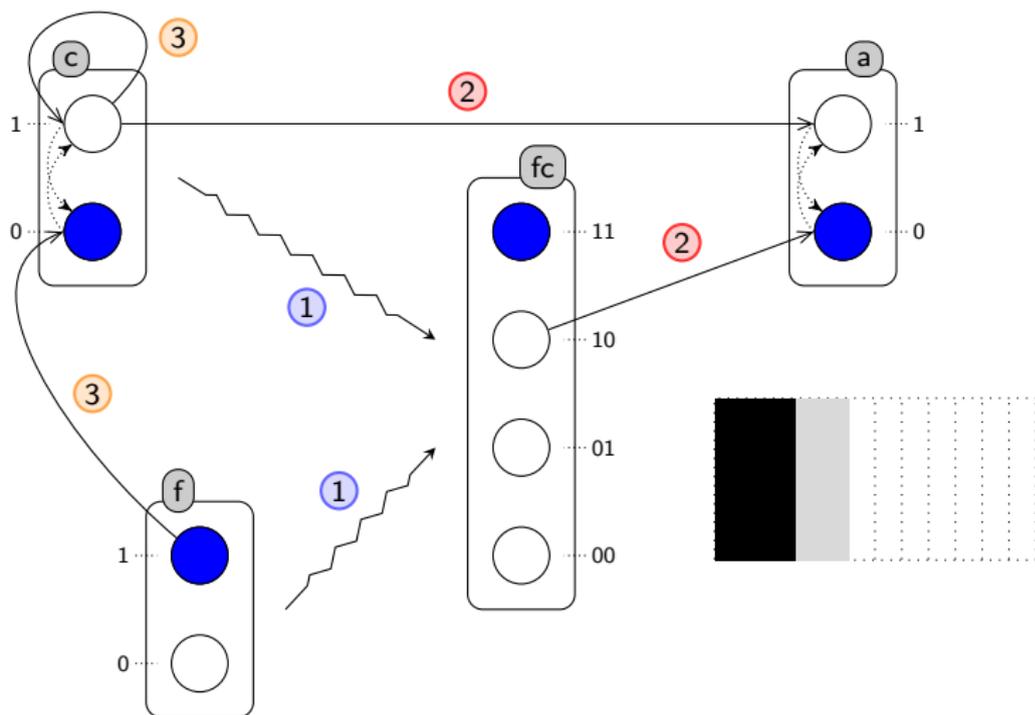
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

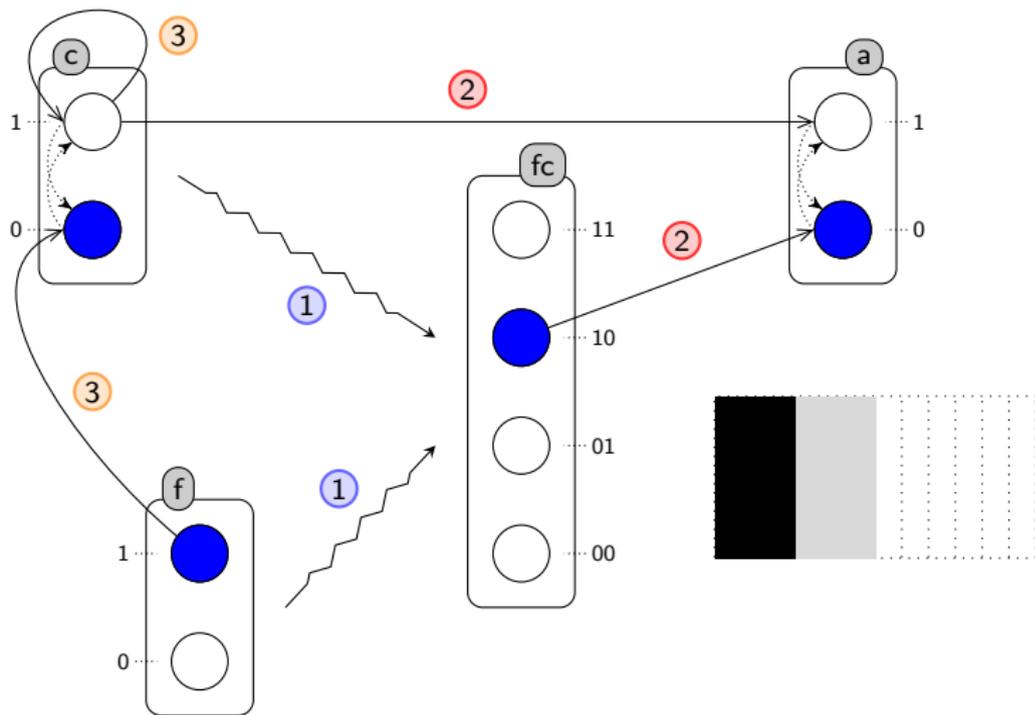


Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

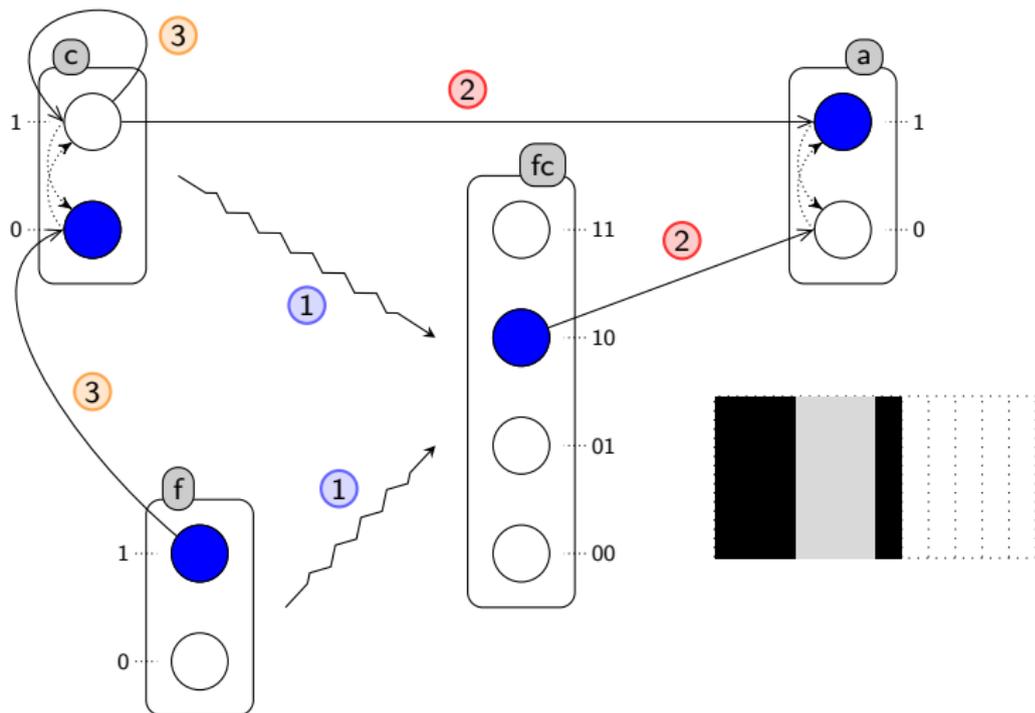


Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

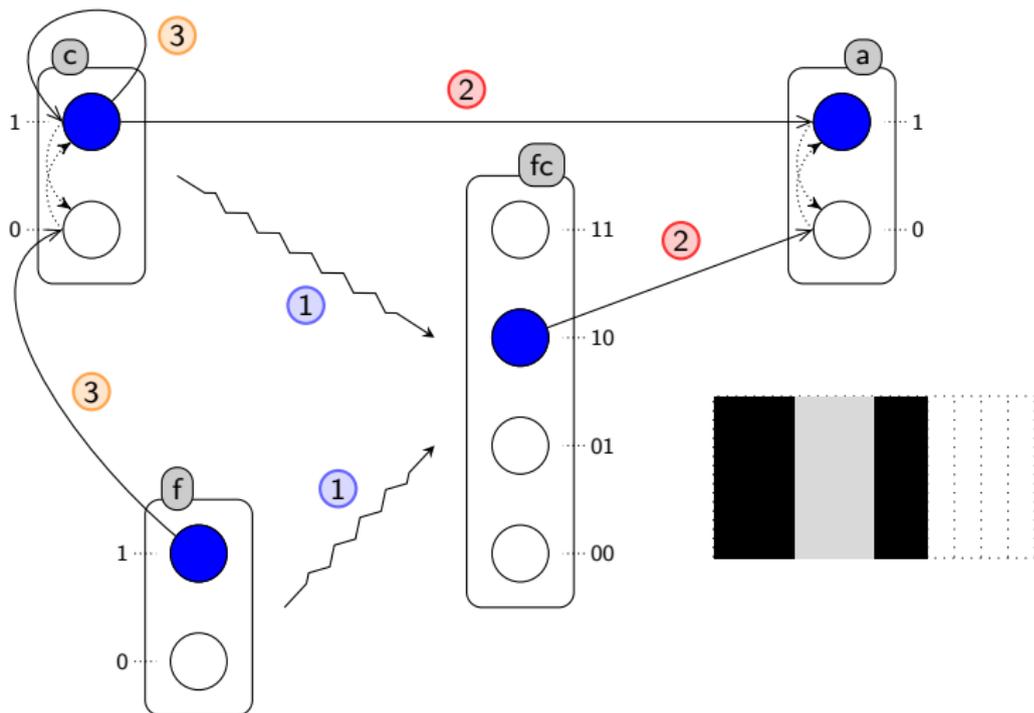
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



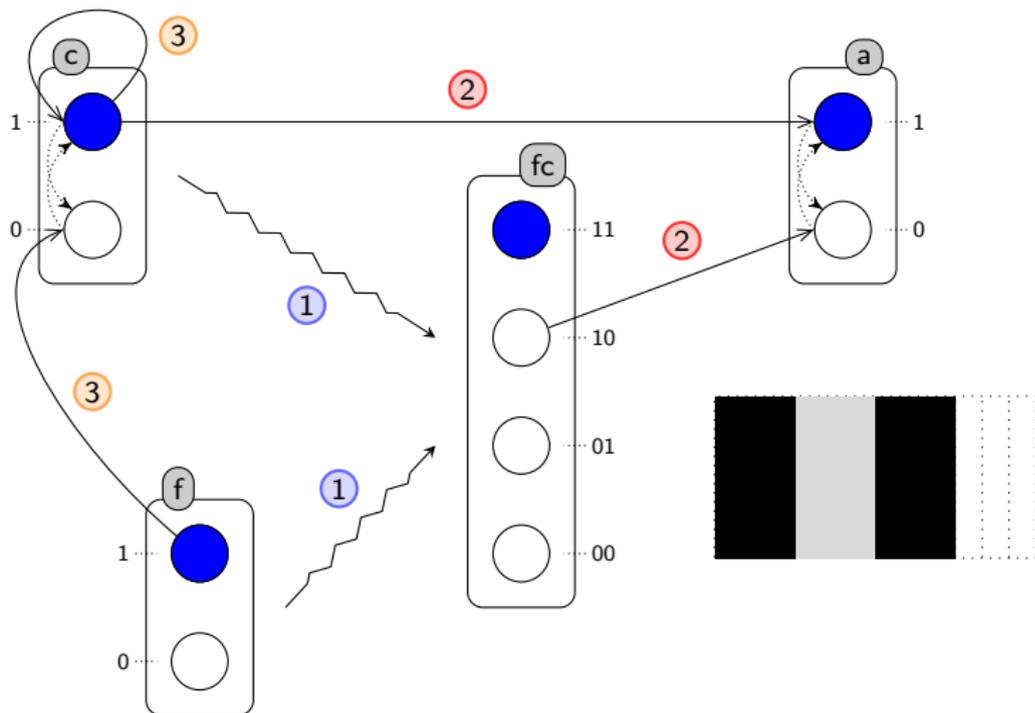
Utilisation des classes de priorités

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



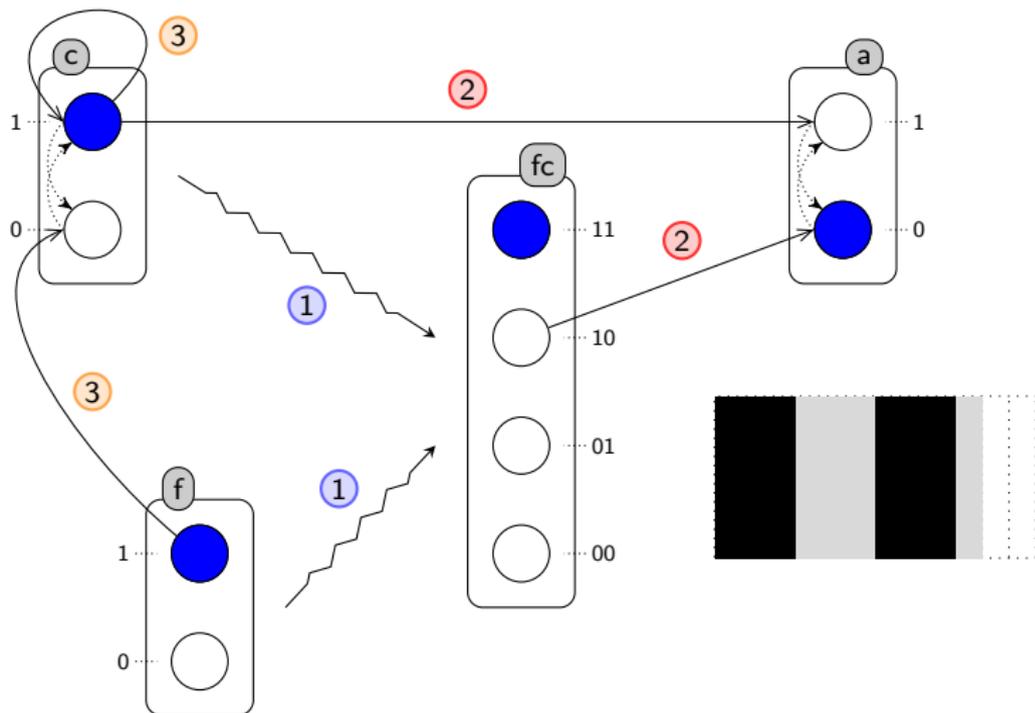
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



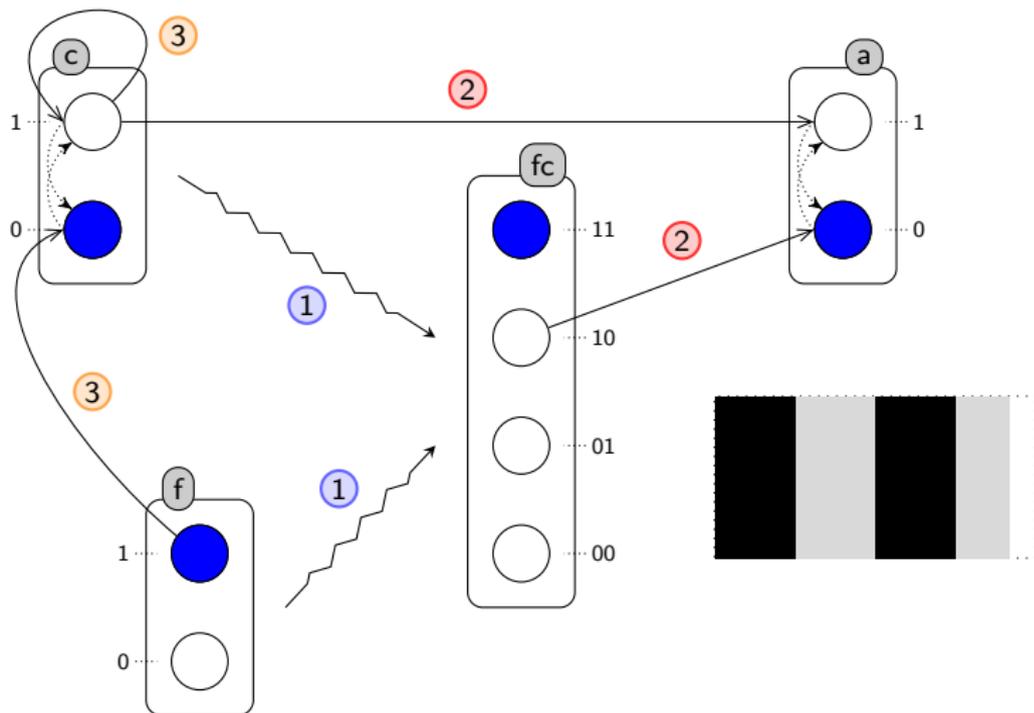
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



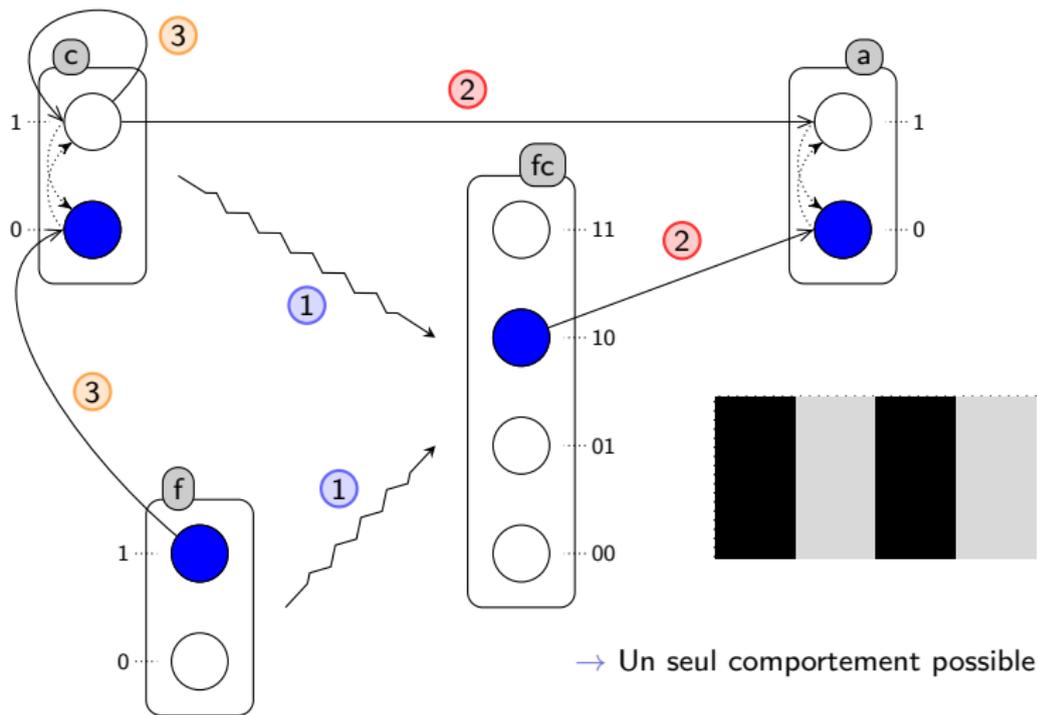
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

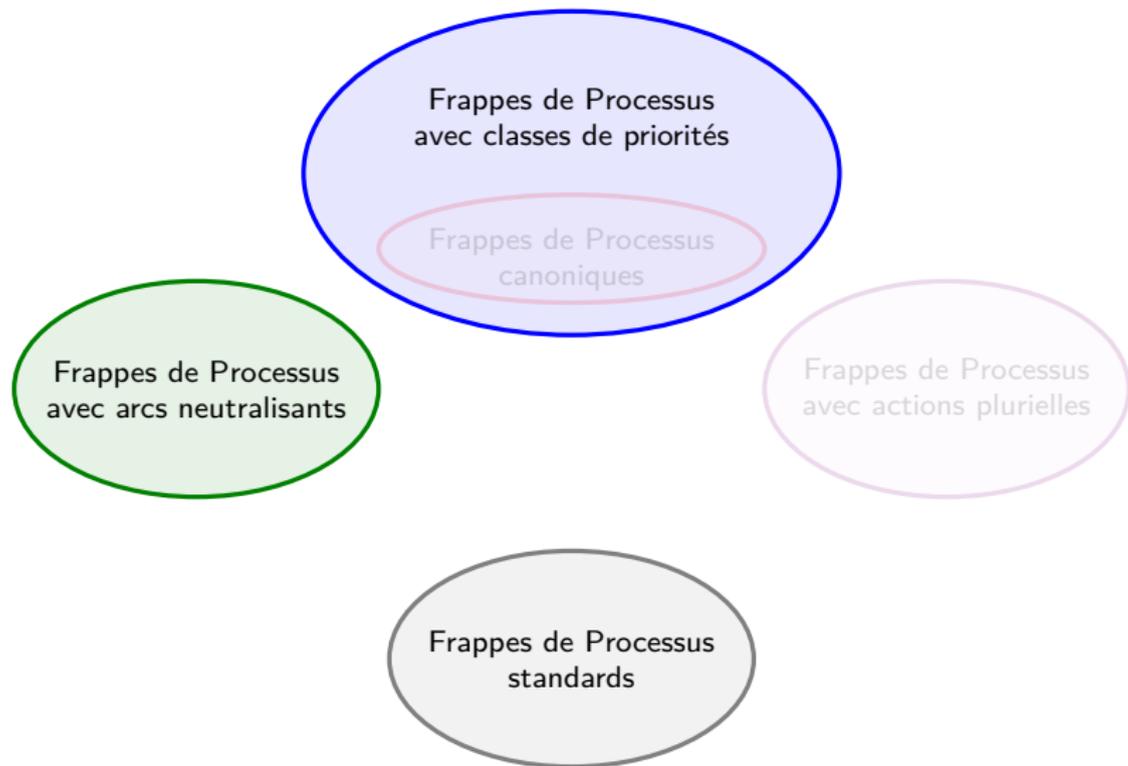


Utilisation des classes de priorités

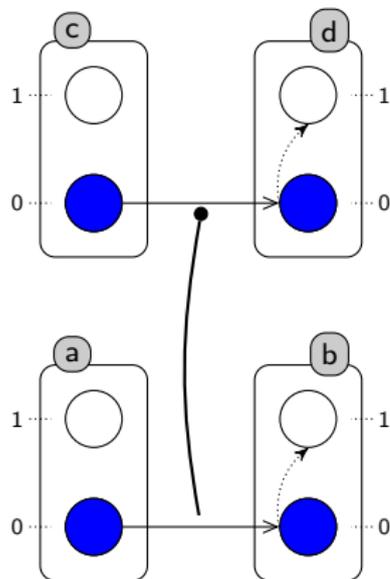
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



Frappes de Processus avec arcs neutralisants



Introduction d'arcs neutralisants



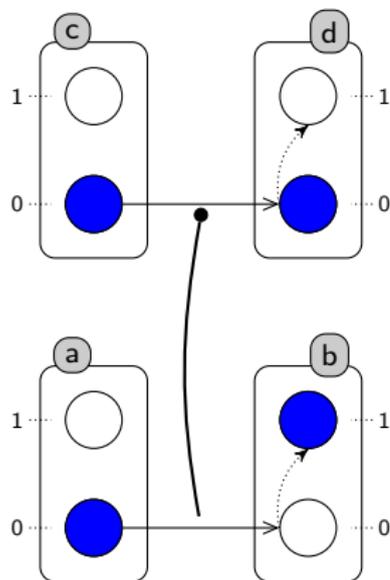
- Intégration de données temporelles concernant les temps de réaction relatifs
- Prémptions atomiques entre les actions similaires à des « priorités atomiques »

$c_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1$ ne peut être jouée **tant que**

$a_0 \rightarrow b_0 \uparrow b_1$ est jouable

$\rightarrow d_1$ est **toujours** atteint après b_1

Introduction d'arcs neutralisants



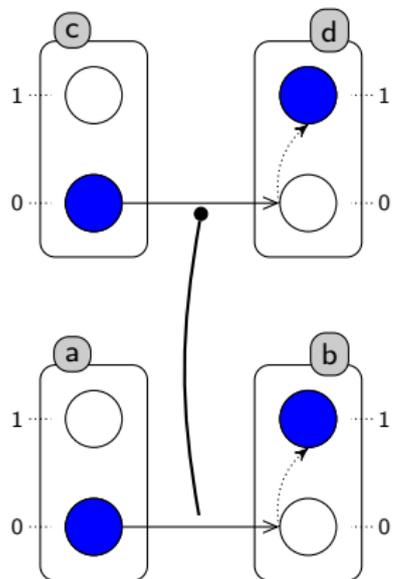
- Intégration de données temporelles concernant les temps de réaction relatifs
- Prémptions atomiques entre les actions similaires à des « priorités atomiques »

$c_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1$ ne peut être jouée **tant que**

$a_0 \rightarrow b_0 \uparrow b_1$ est jouable

→ d_1 est **toujours** atteint après b_1

Introduction d'arcs neutralisants



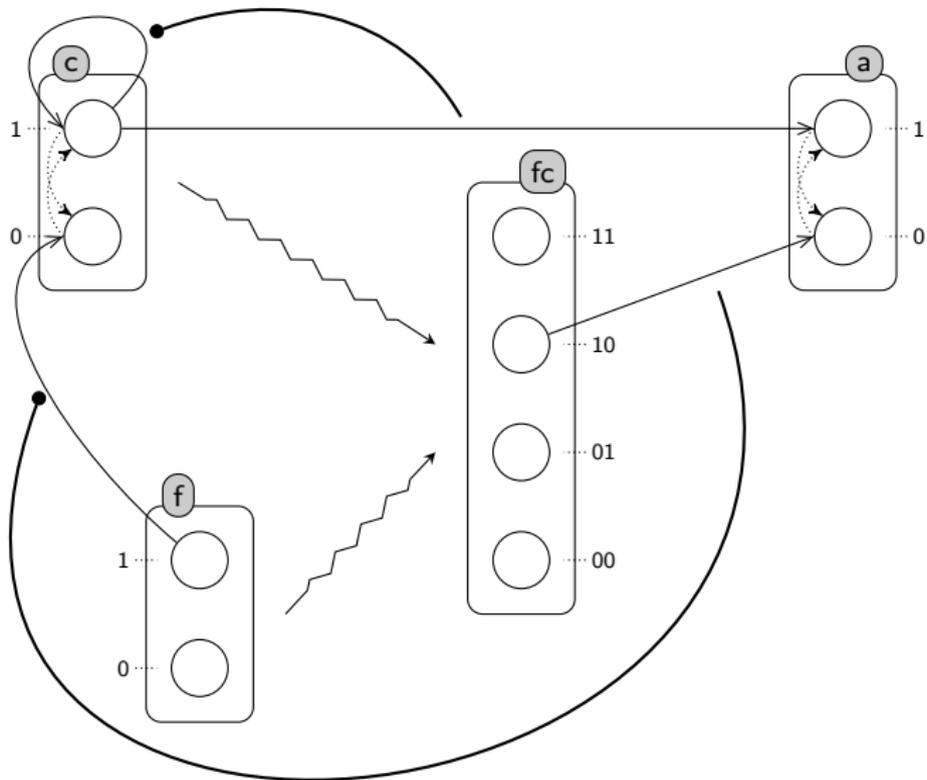
- Intégration de données temporelles concernant les temps de réaction relatifs
- Prémptions atomiques entre les actions similaires à des « priorités atomiques »

$c_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1$ ne peut être jouée **tant que**

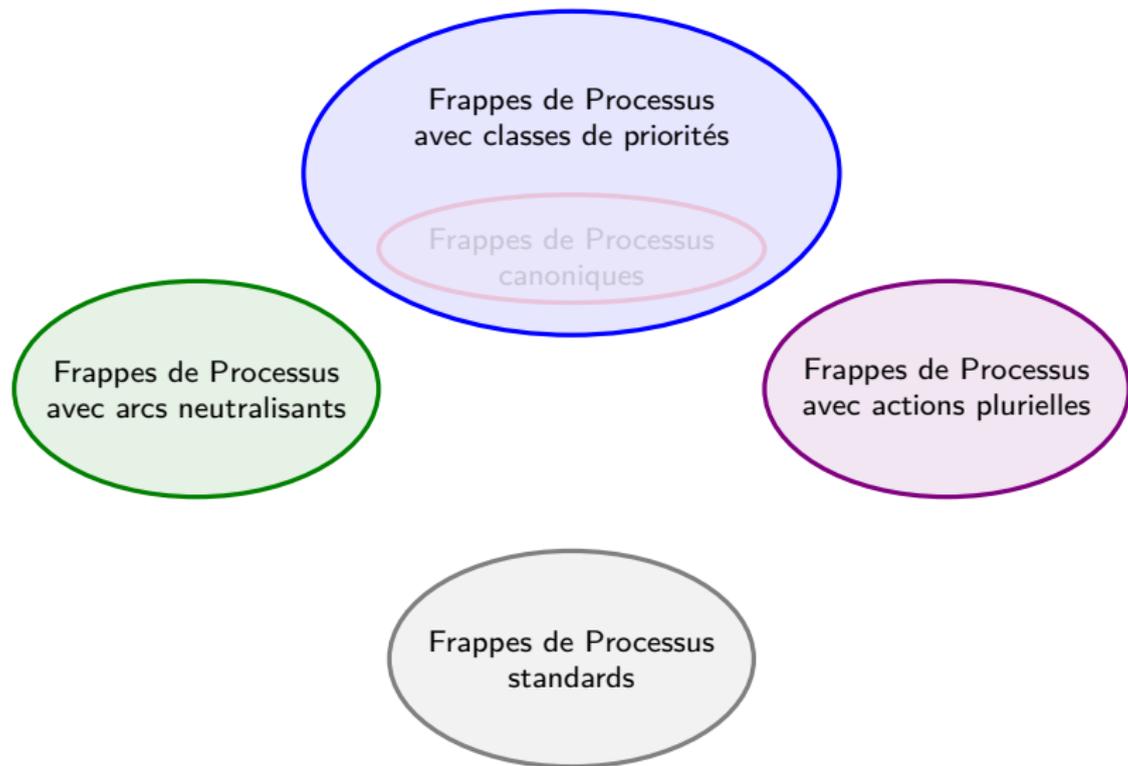
$a_0 \rightarrow b_0 \uparrow b_1$ est jouable

→ d_1 est **toujours** atteint après b_1

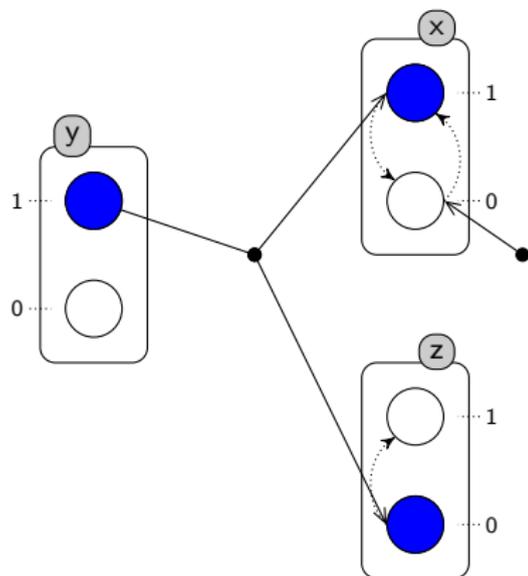
Utilisation des arcs neutralisants



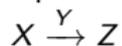
Frappes de Processus avec actions plurielles



Introduction d'actions plurielles



- Synchronisations entre les actions :
 - Présence conjointe de réactifs
 - Consommation simultanée d'éléments
 - Production simultanée
- Représentation d'équations biochimiques :



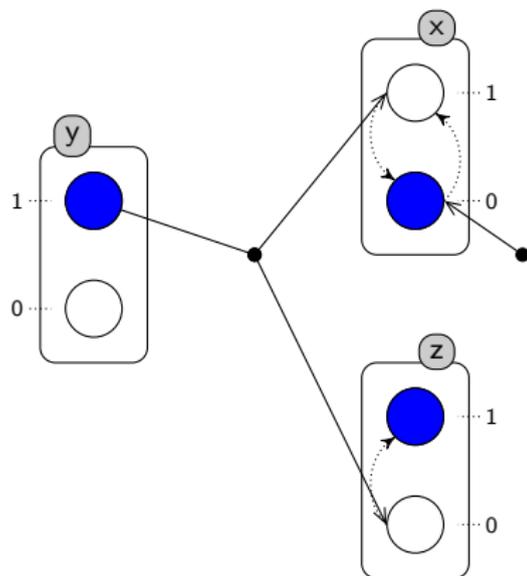
sous la forme :

$$h_2 = \{x_1, y_1, z_0\} \mapsto \{x_0, z_1\}$$

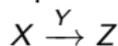
Tous les processus de A
doivent être présents pour jouer $A \mapsto B$

Après le jeu de $A \mapsto B$,
tous les processus de B sont présents

Introduction d'actions plurielles



- Synchronisations entre les actions :
 - Présence conjointe de réactifs
 - Consommation simultanée d'éléments
 - Production simultanée
- Représentation d'équations biochimiques :



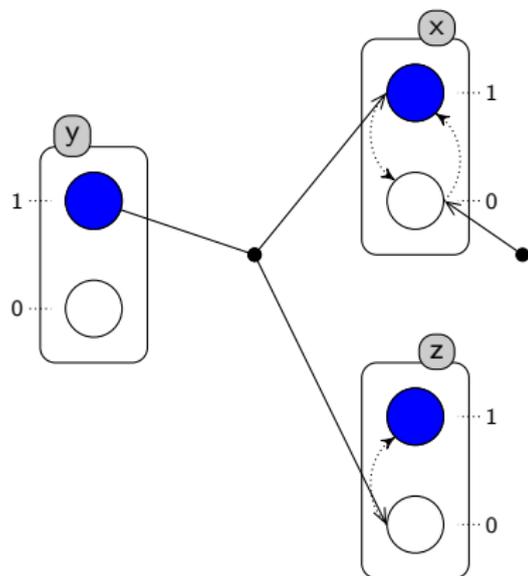
sous la forme :

$$h_2 = \{x_1, y_1, z_0\} \mapsto \{x_0, z_1\}$$

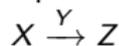
Tous les processus de A
doivent être présents pour jouer $A \mapsto B$

Après le jeu de $A \mapsto B$,
tous les processus de B sont présents

Introduction d'actions plurielles



- Synchronisations entre les actions :
 - Présence conjointe de réactifs
 - Consommation simultanée d'éléments
 - Production simultanée
- Représentation d'équations biochimiques :



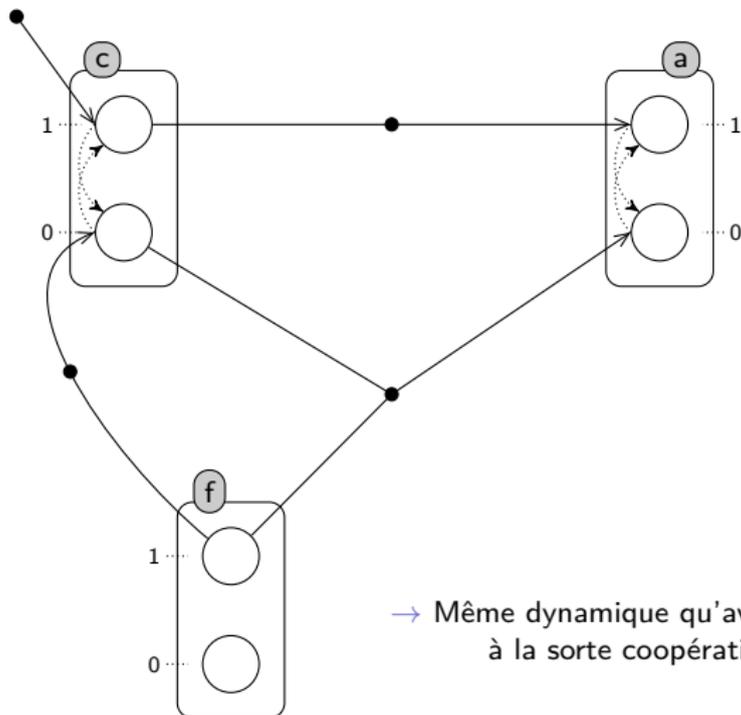
sous la forme :

$$h_2 = \{x_1, y_1, z_0\} \mapsto \{x_0, z_1\}$$

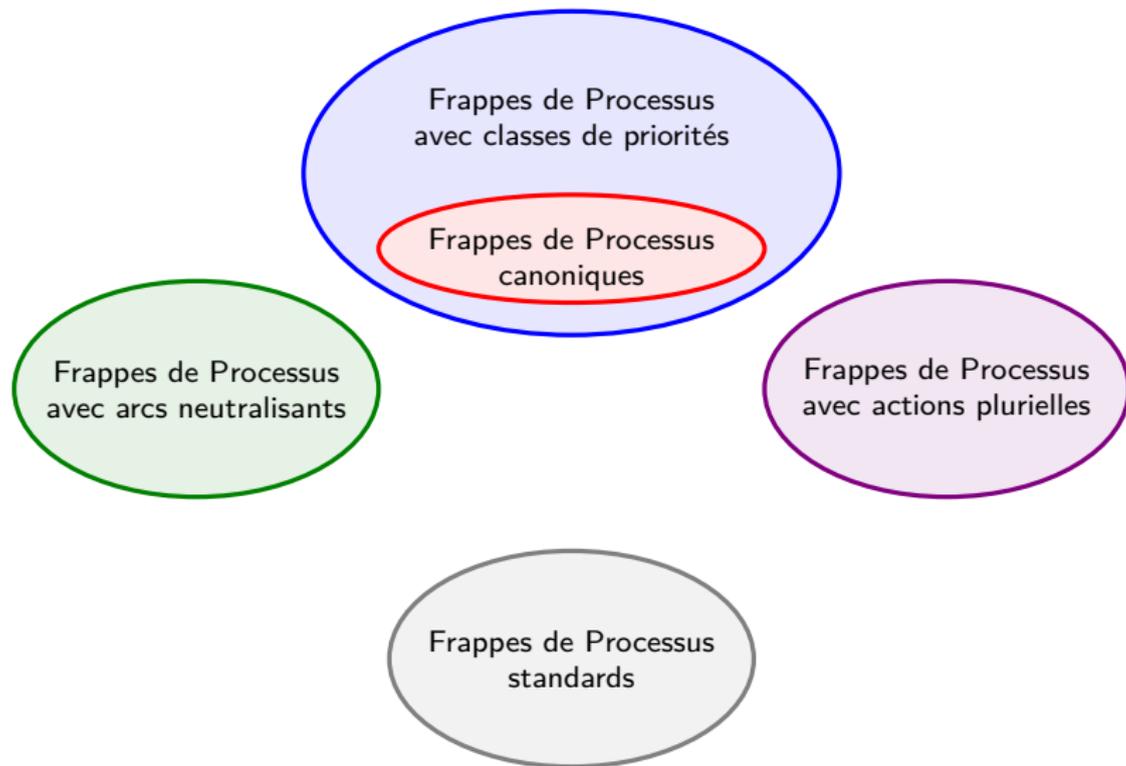
Tous les processus de A
doivent être présents pour jouer $A \mapsto B$

Après le jeu de $A \mapsto B$,
tous les processus de B sont présents

Utilisation des actions plurielles

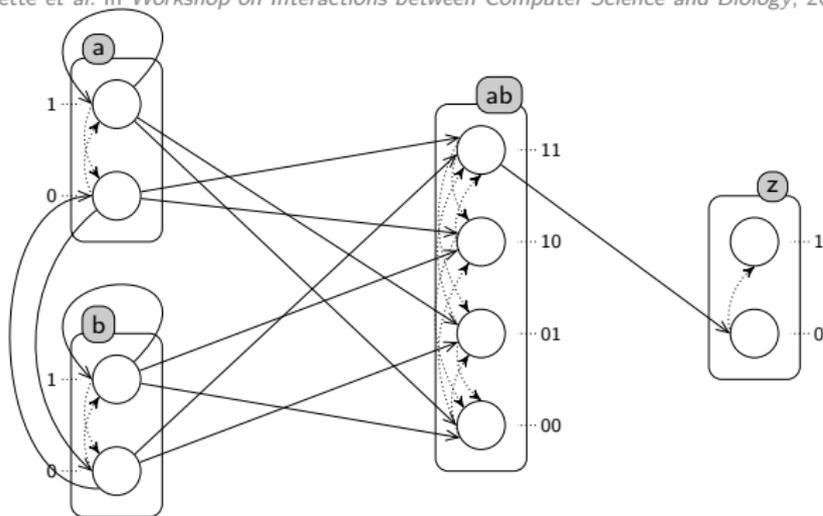


Frappes de Processus canoniques



Décalage temporel des sorties coopératives

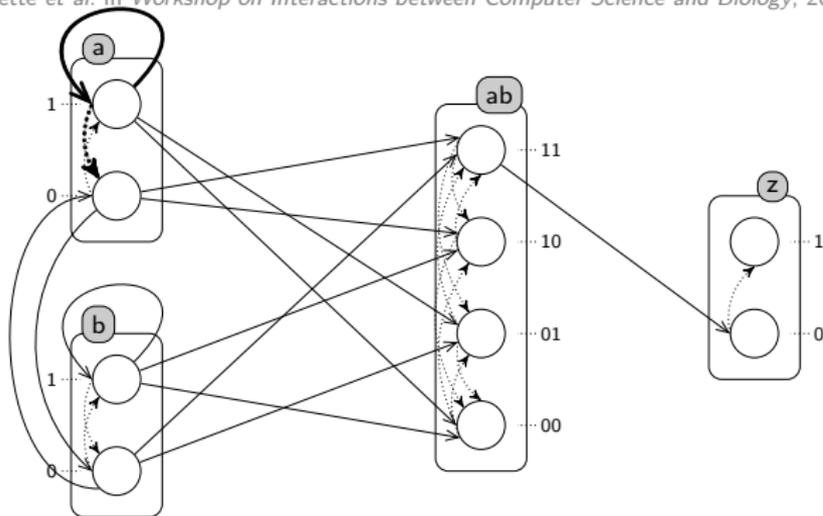
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

Décalage temporel des sorties coopératives

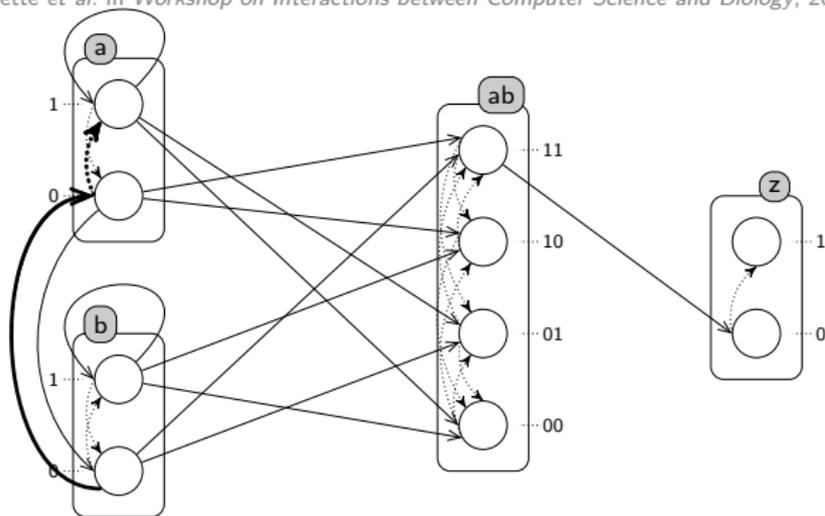
[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

Décalage temporel des sorties coopératives

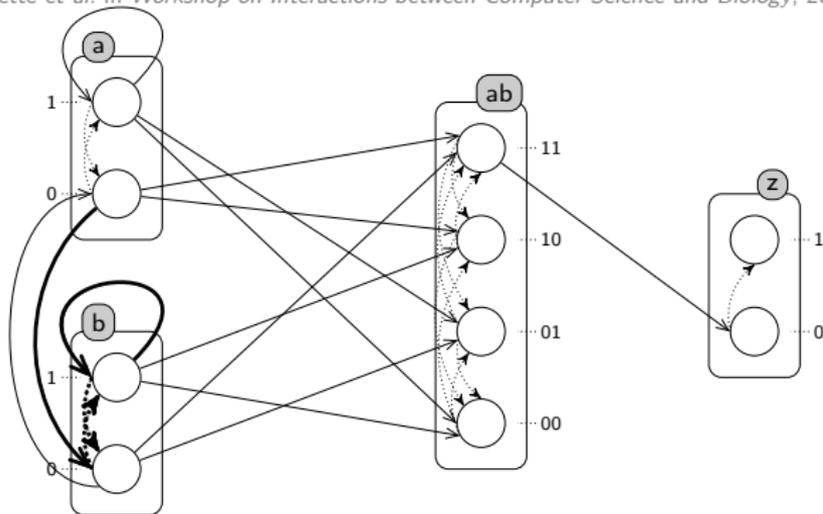
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

Décalage temporel des sorties coopératives

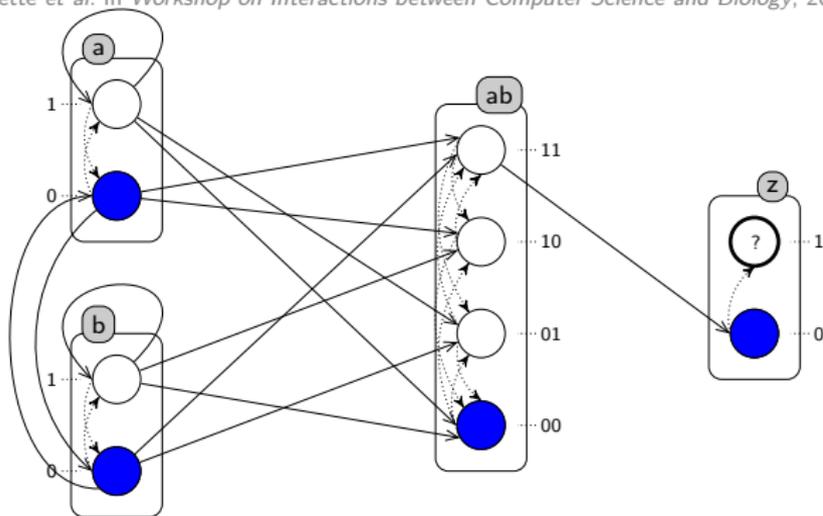
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

Décalage temporel des sorties coopératives

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

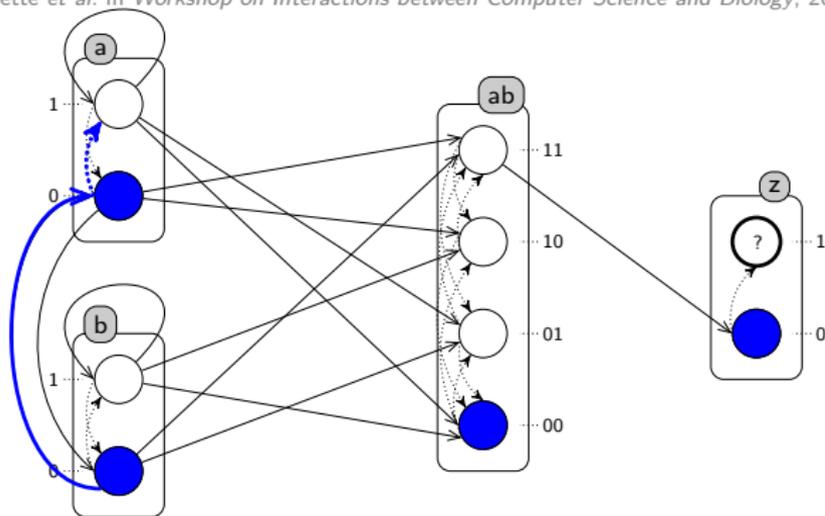


Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle$

Décalage temporel des sorties coopératives

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

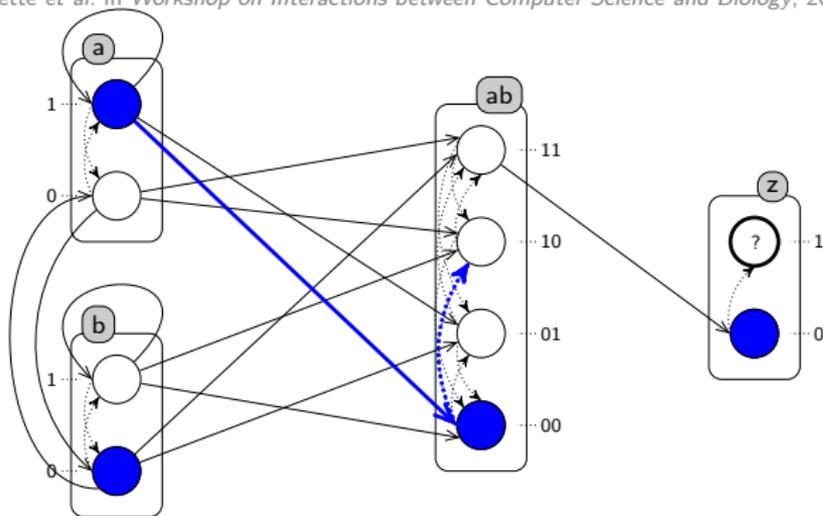


Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle$

Décalage temporel des sorties coopératives

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

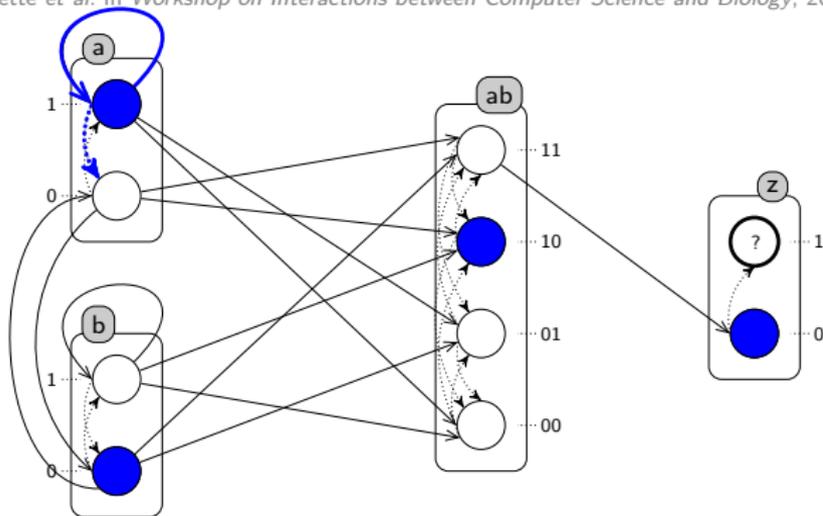


Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

$$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle$$

Décalage temporel des sorties coopératives

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

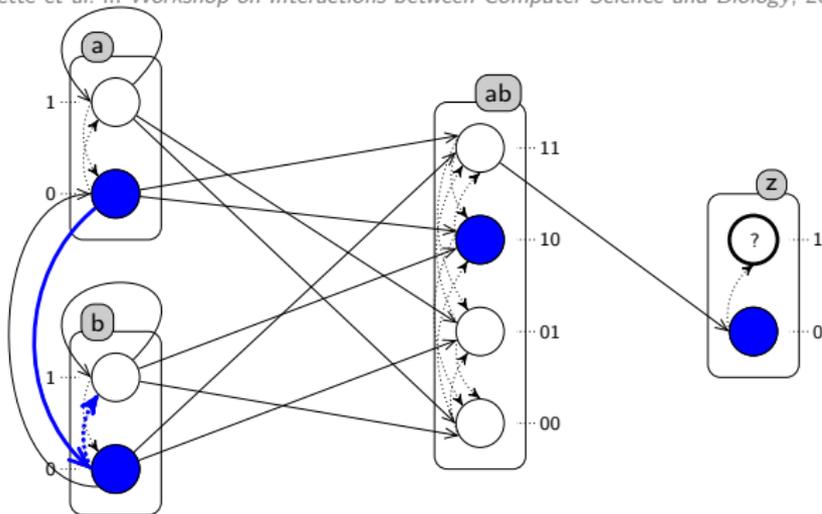


Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

$$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle$$

Décalage temporel des sorties coopératives

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

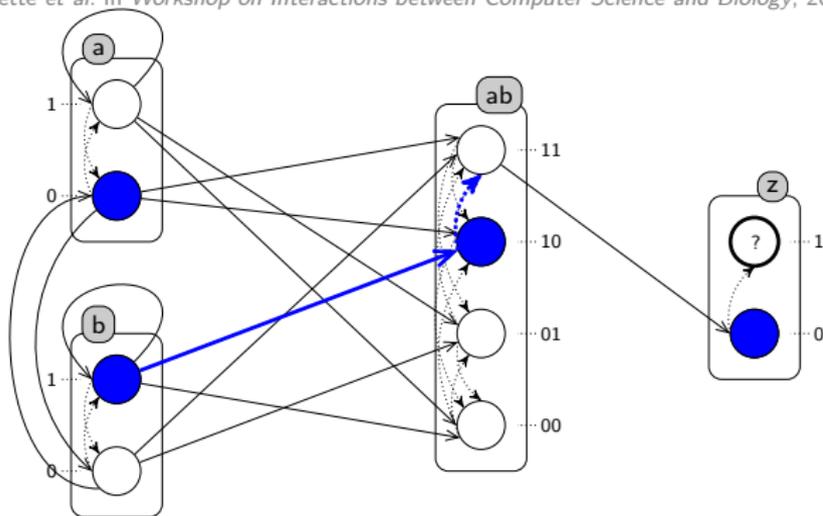


Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle$

Décalage temporel des sorties coopératives

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

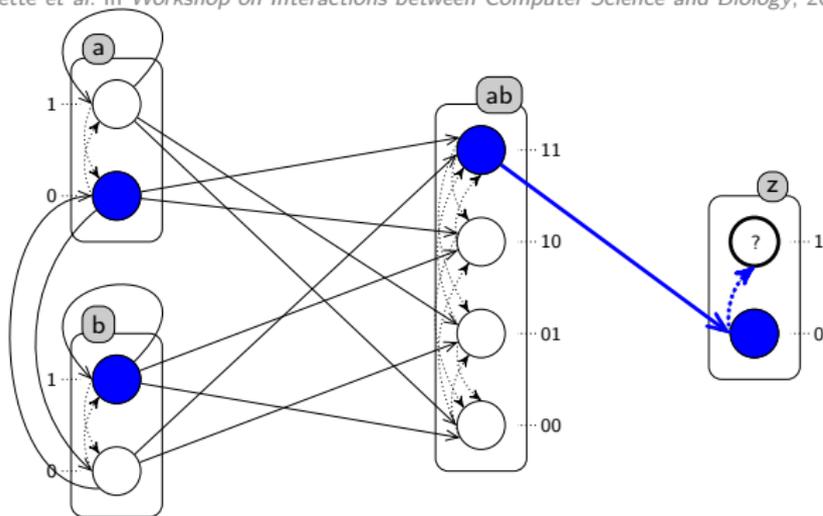


Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

$$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \\ \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{10}, z_0 \rangle$$

Décalage temporel des sorties coopératives

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

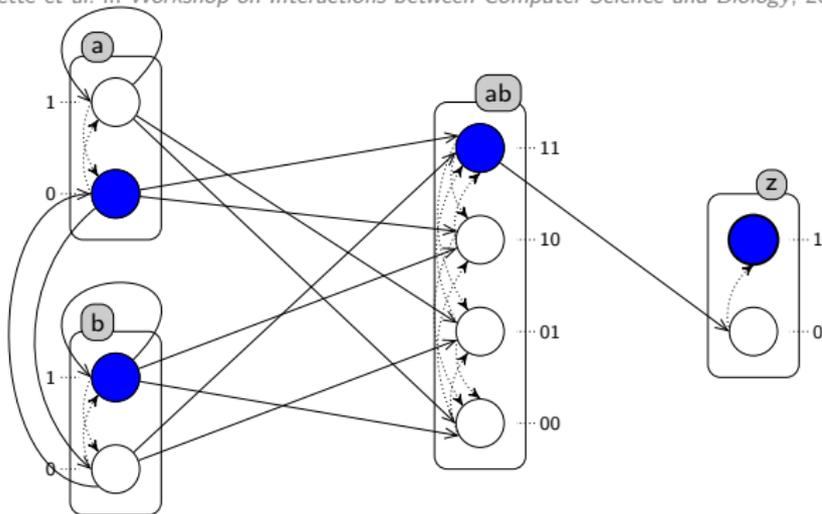


Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

$$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \\ \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{11}, z_0 \rangle$$

Décalage temporel des sorties coopératives

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



Inconvénient : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

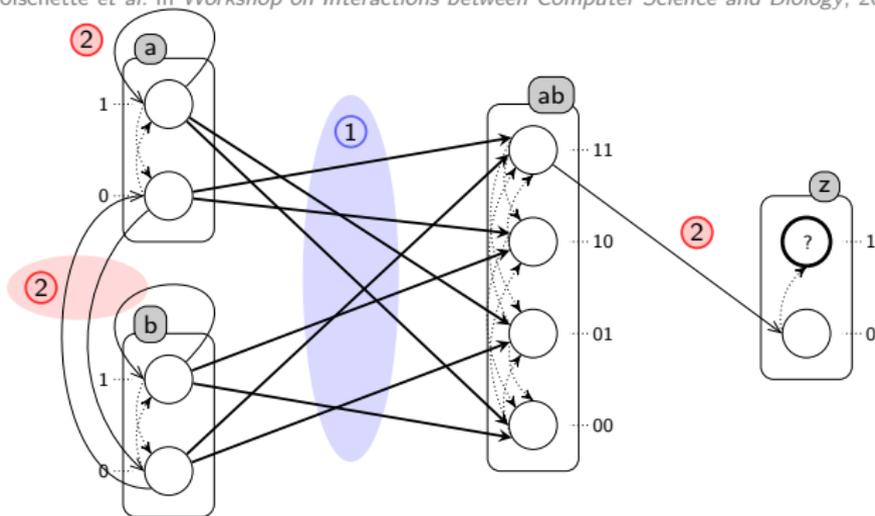
$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle$
 $\rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{11}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{11}, z_1 \rangle$

Comportement attendu : $a_1 \wedge b_1$ **simultanément** c.-à-d. « dans le même état »

Comportement obtenu : $\mathbf{P}(a_1) \wedge \mathbf{P}(b_1)$ avec \mathbf{P} = « précédemment »

Frappes de Processus canoniques

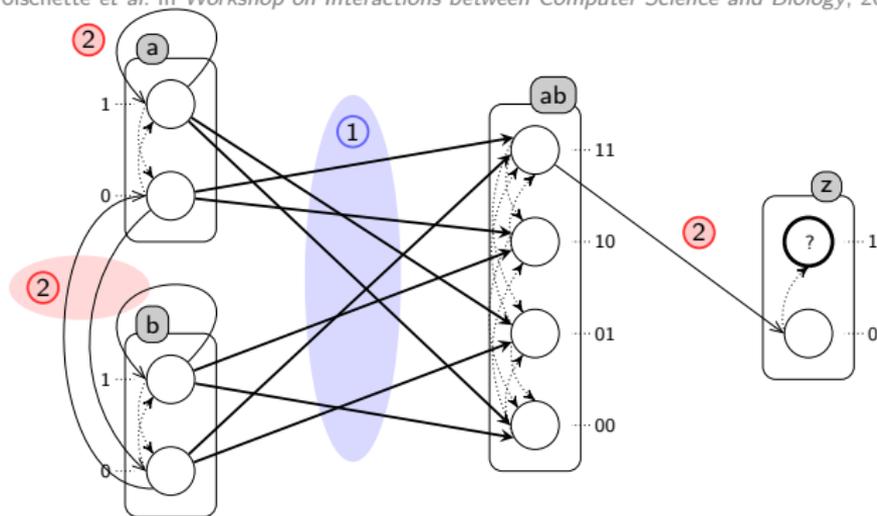
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



- Actions primaires (de mise à jour des sorties coopératives) → ①
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②
actions biologiques / avec délais / contrôlables

Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

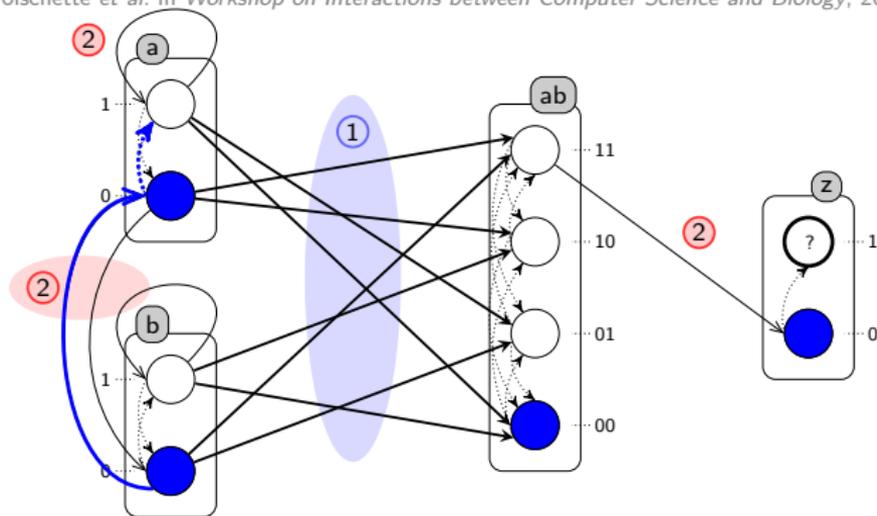


- Actions primaires (de mise à jour des sorties coopératives) → ①
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ Les sorties coopératives sont mises à jour après chaque jeu d'action secondaire

Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



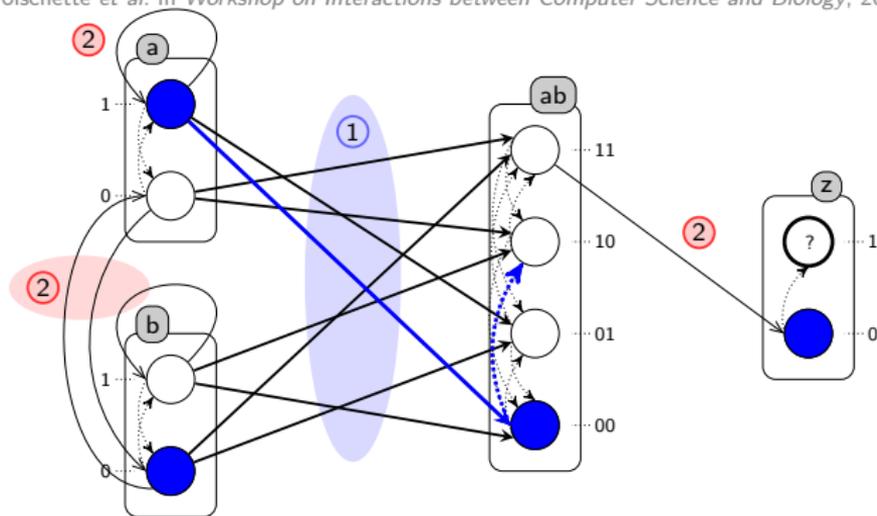
- Actions primaires (de mise à jour des sorties coopératives) → ①
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ Les sorties coopératives sont mises à jour après chaque jeu d'action secondaire

$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle$

Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

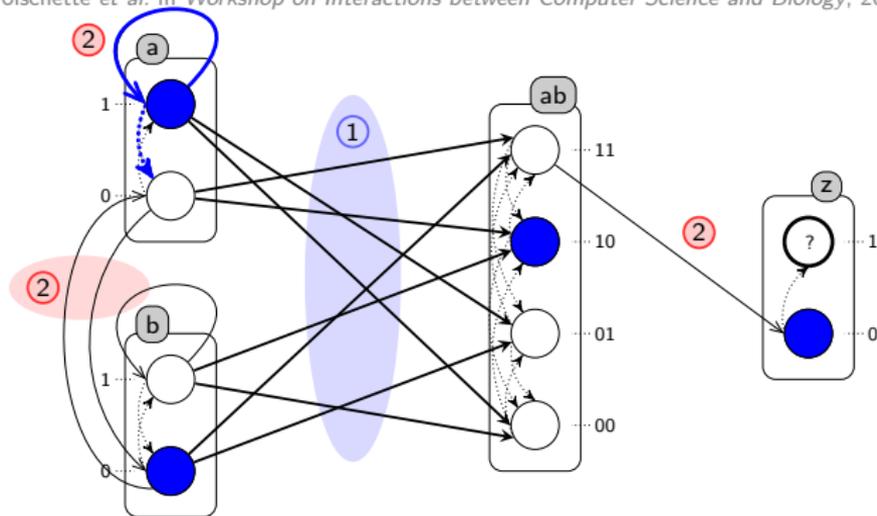


- Actions primaires (de mise à jour des sortes coopératives) → ①
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ Les sortes coopératives sont mises à jour après chaque jeu d'action secondaire

$$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle$$

Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

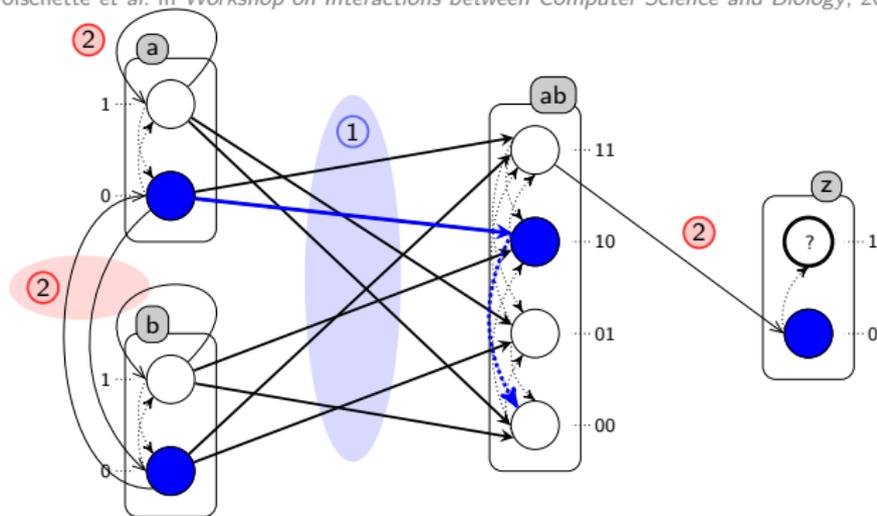
- Actions primaires (de mise à jour des sorties coopératives) → ①
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ Les sorties coopératives sont mises à jour après chaque jeu d'action secondaire

$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle$

Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



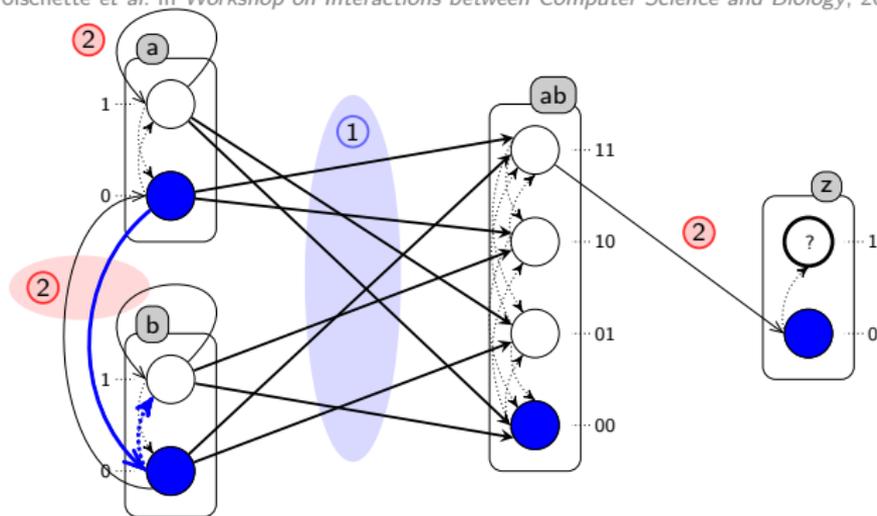
- Actions primaires (de mise à jour des sortes coopératives) → ①
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ Les sortes coopératives sont mises à jour après chaque jeu d'action secondaire

$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle$

Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

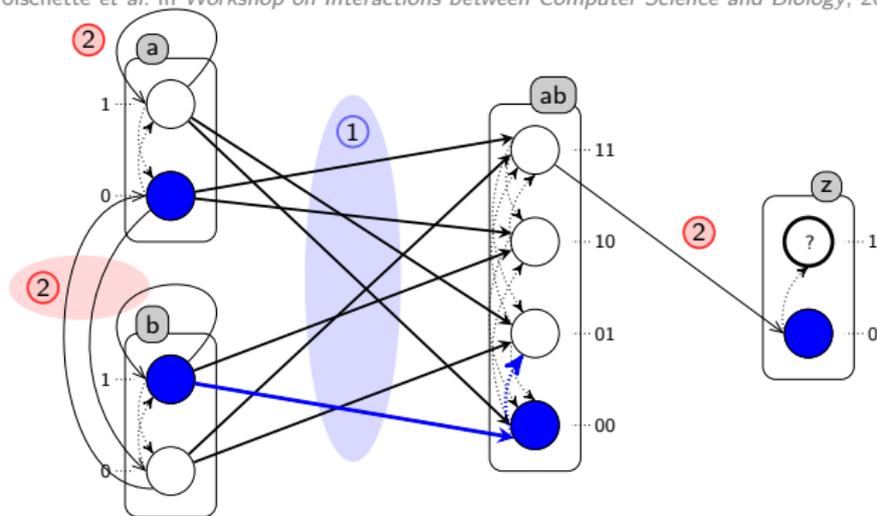


- Actions primaires (de mise à jour des sorties coopératives) → ①
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ Les sorties coopératives sont mises à jour après chaque jeu d'action secondaire

$$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \\ \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle$$

Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

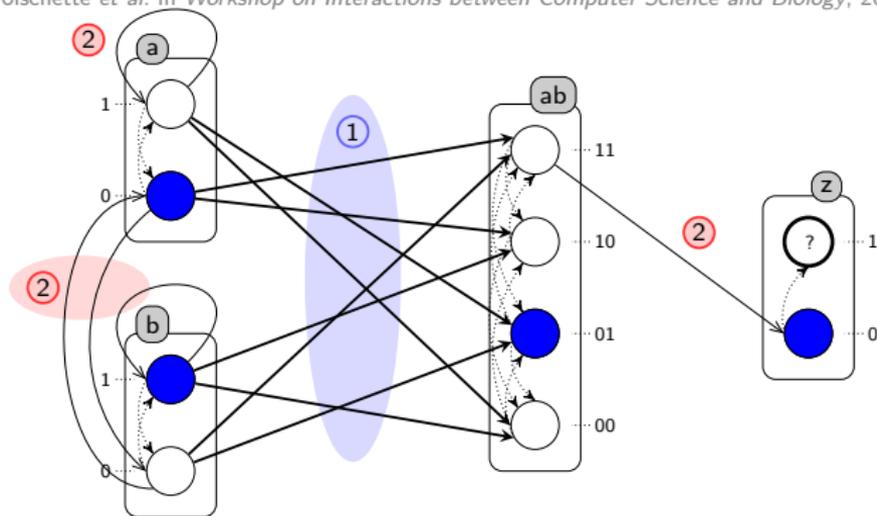
- Actions primaires (de mise à jour des sorties coopératives) → ①
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ Les sorties coopératives sont mises à jour après chaque jeu d'action secondaire

$$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \\ \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{00}, z_0 \rangle$$

Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



- Actions primaires (de mise à jour des sortes coopératives) → ①
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ Les sortes coopératives sont mises à jour après chaque jeu d'action secondaire

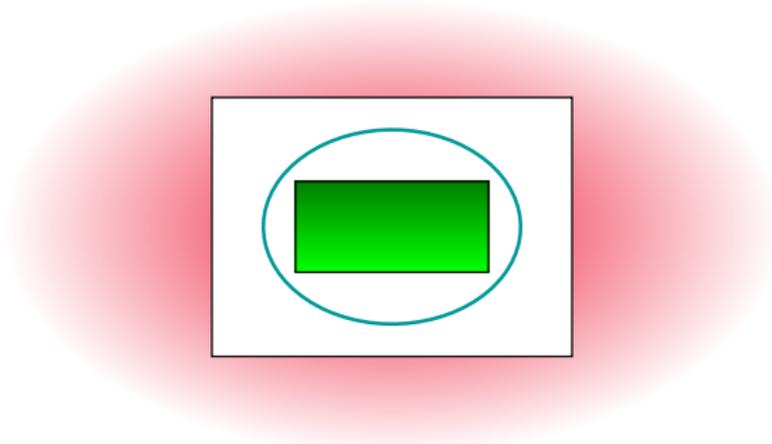
$$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \\ \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{01}, z_0 \rangle$$

Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

L'ajout de priorités restreint les dynamiques possibles (préemptions)

→ Invalidation de la sous-approximation existante

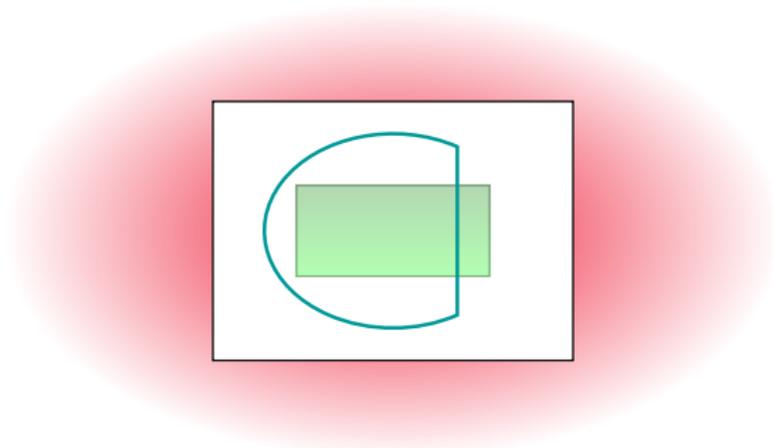


Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

L'ajout de priorités restreint les dynamiques possibles (préemptions)

→ Invalidation de la sous-approximation existante

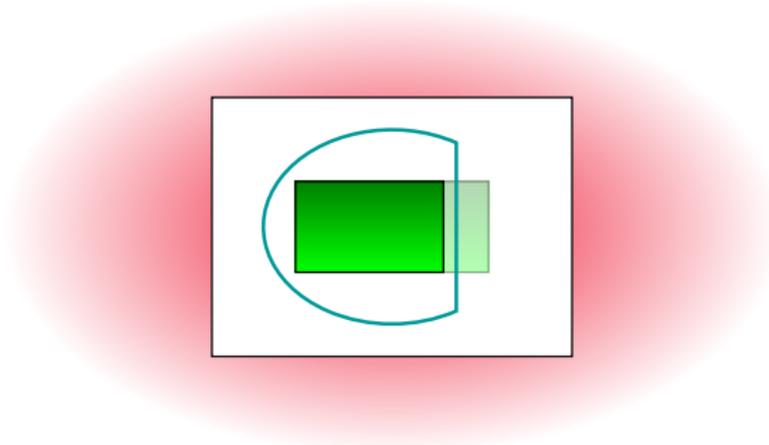


Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

L'ajout de priorités restreint les dynamiques possibles (préemptions)

→ Invalidation de la sous-approximation existante

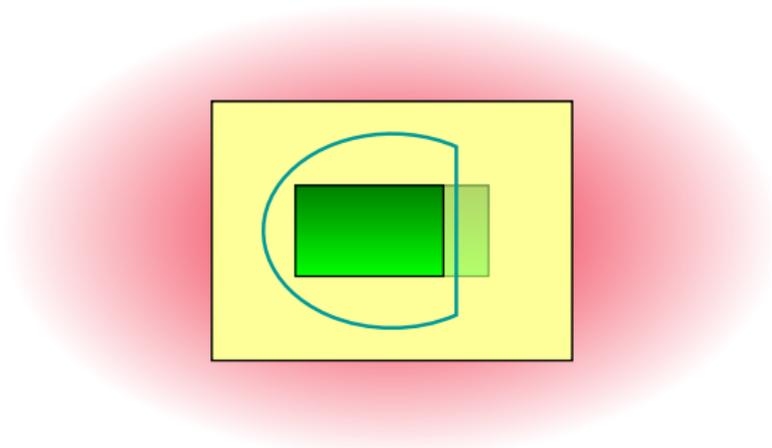


Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

L'ajout de priorités restreint les dynamiques possibles (préemptions)

→ Invalidation de la sous-approximation existante

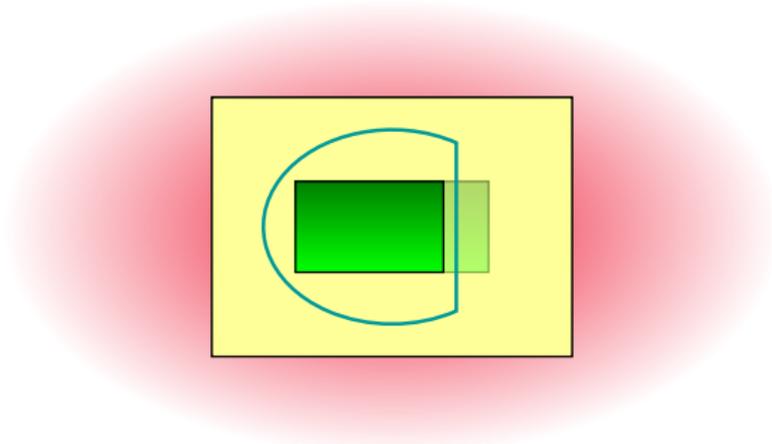


Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

L'ajout de priorités restreint les dynamiques possibles (préemptions)

→ Invalidation de la sous-approximation existante



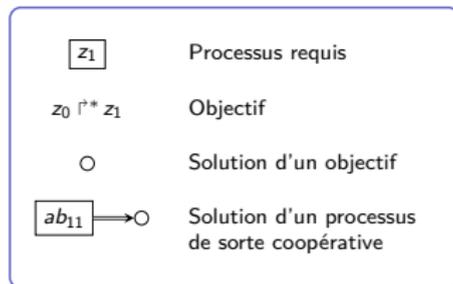
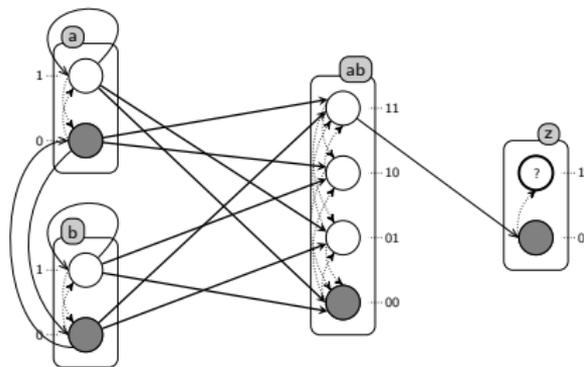
Complexité équivalente pour un formalisme plus expressif

→ Toujours efficace pour de grands modèles

→ Sous-approximation plus fine

Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

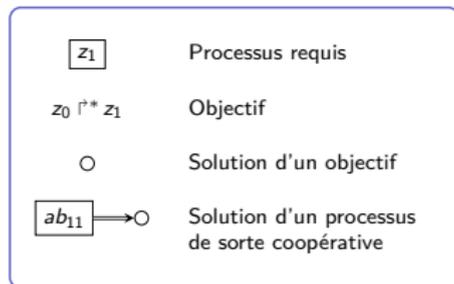
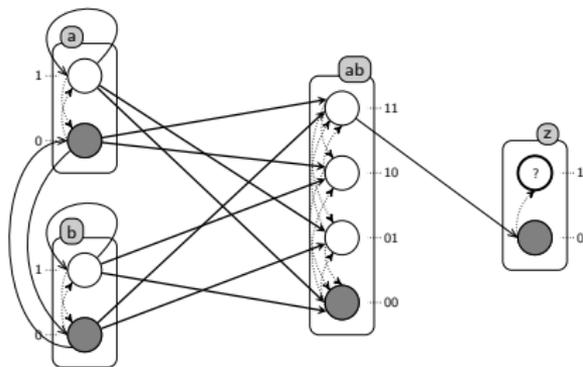
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

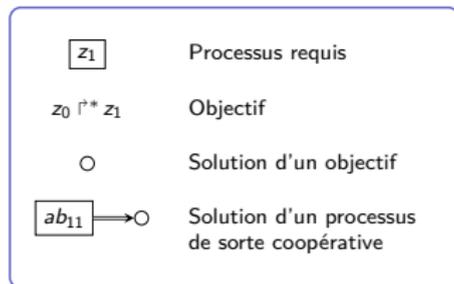
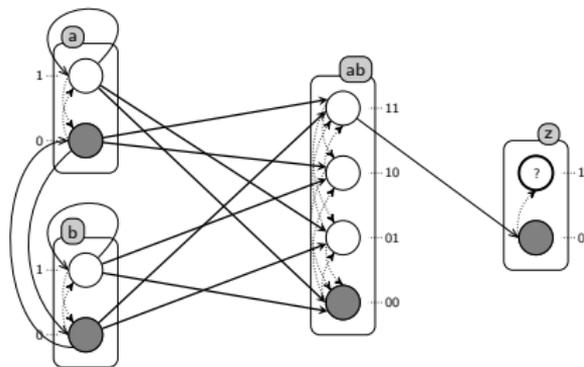
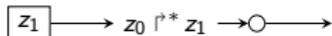
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

$$\boxed{z_1} \longrightarrow z_0 \overset{!}{\rightarrow} z_1 \longrightarrow$$



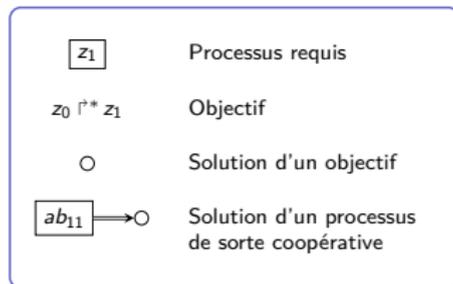
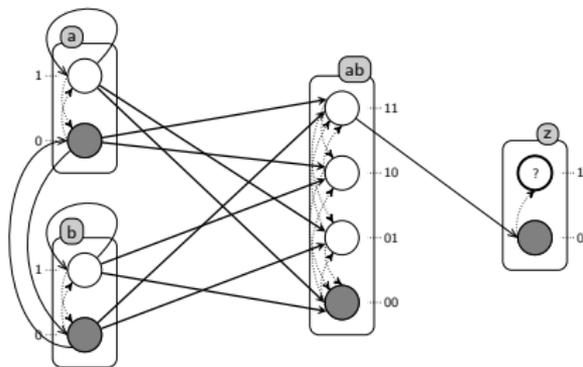
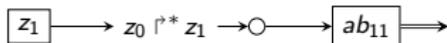
Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



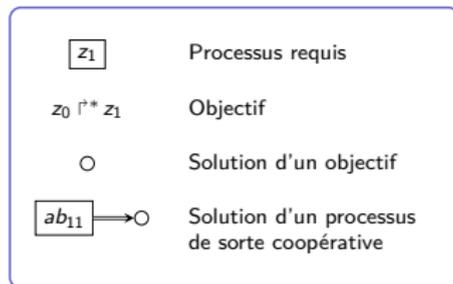
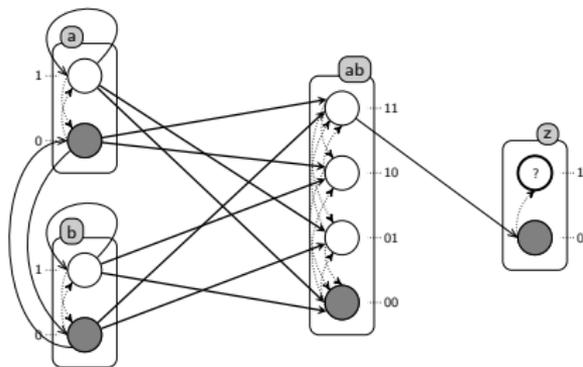
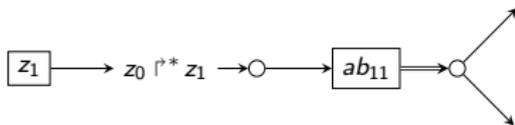
Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



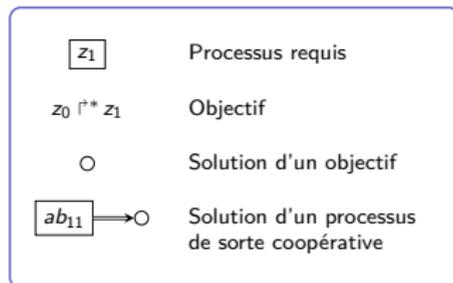
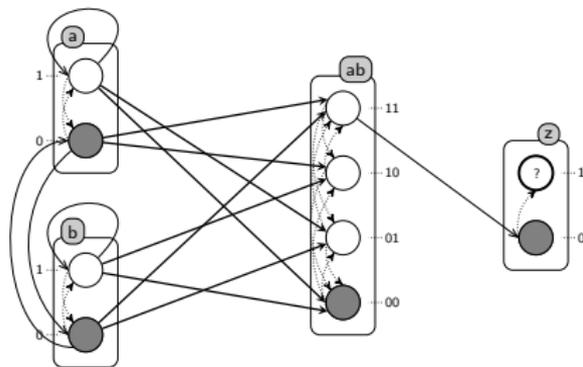
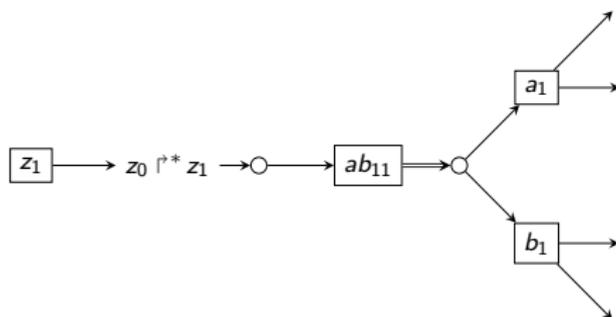
Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



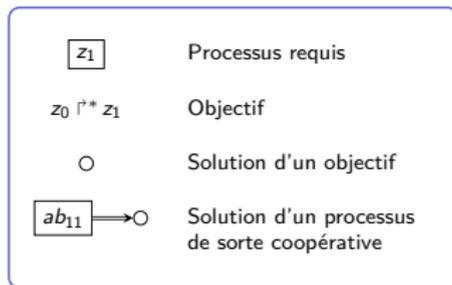
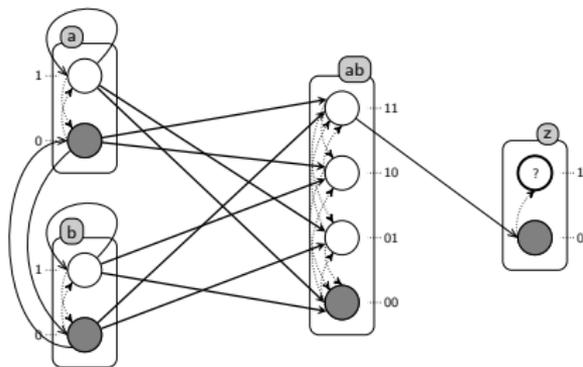
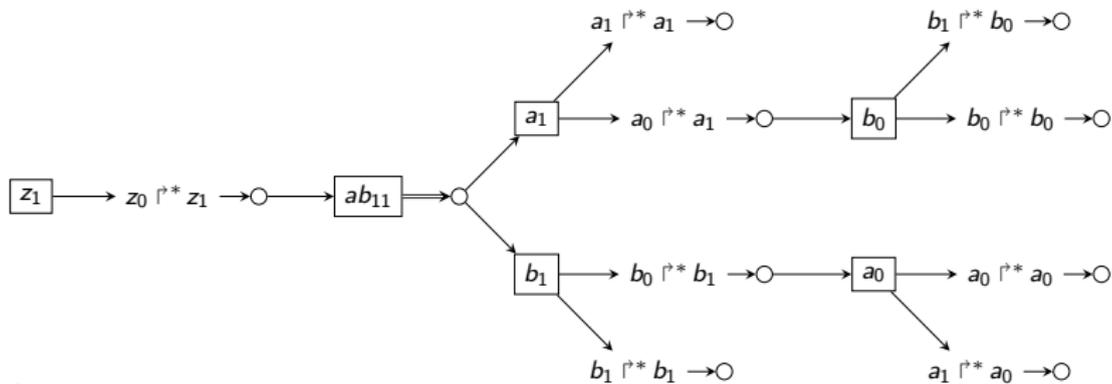
Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

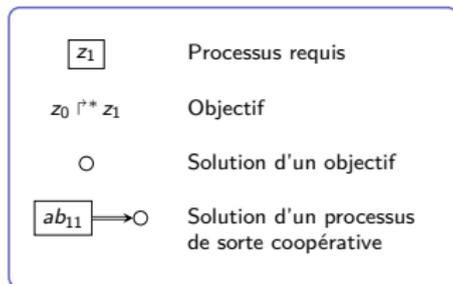
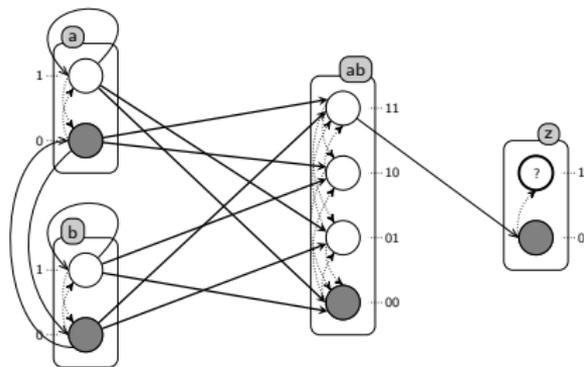
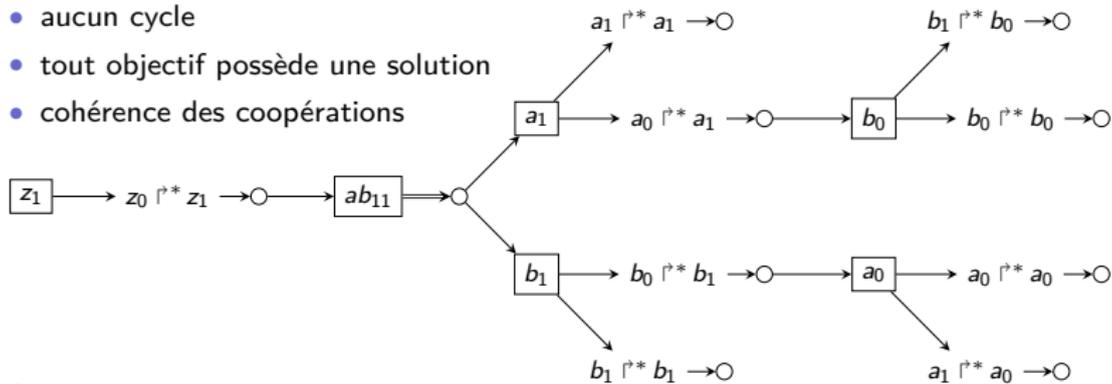


Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

Condition suffisante :

- aucun cycle
- tout objectif possède une solution
- cohérence des coopérations

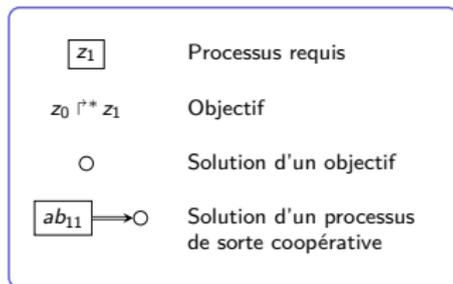
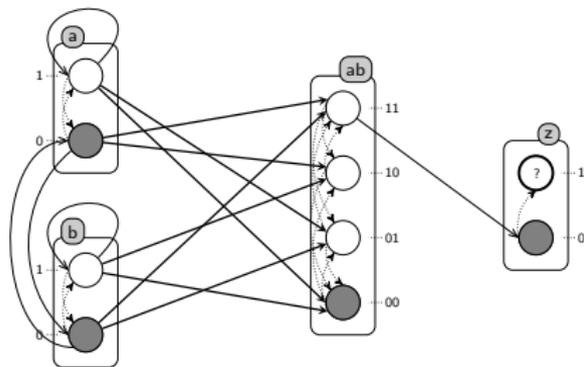
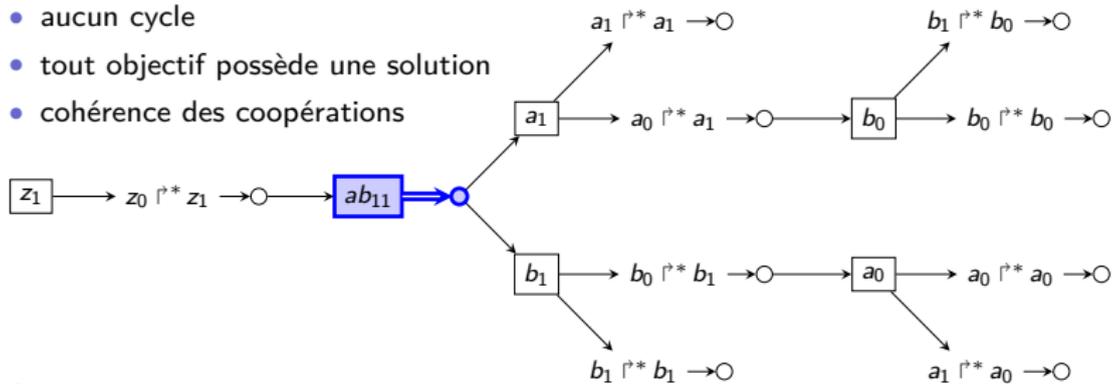


Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

Condition suffisante :

- aucun cycle
- tout objectif possède une solution
- cohérence des coopérations

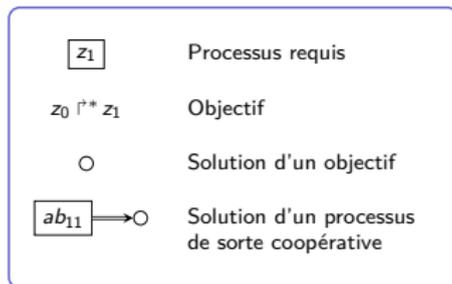
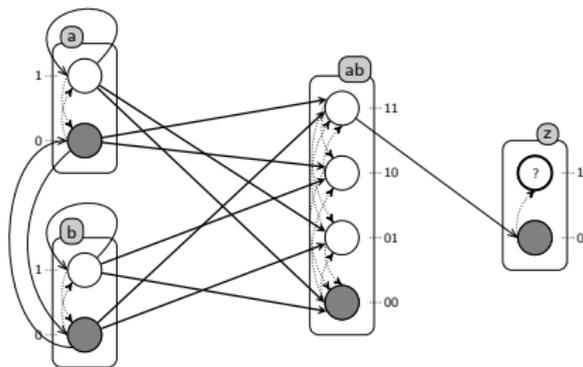
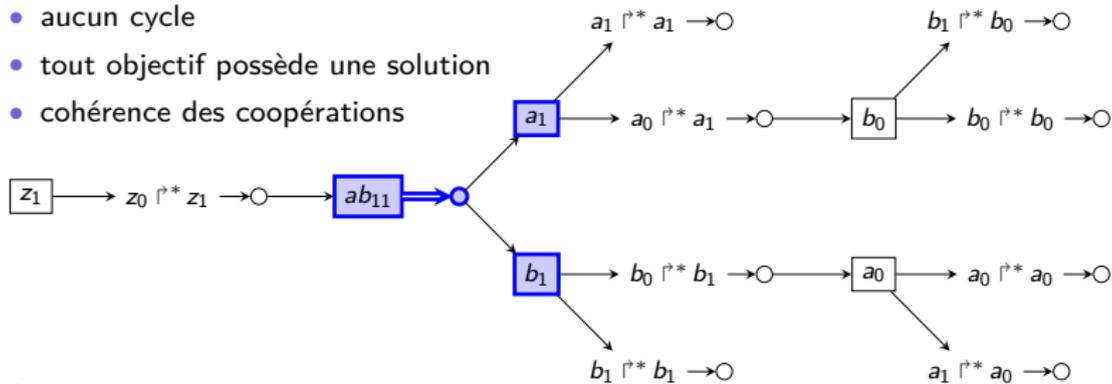


Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in Workshop on Interactions between Computer Science and Biology, 2013]

Condition suffisante :

- aucun cycle
- tout objectif possède une solution
- cohérence des coopérations

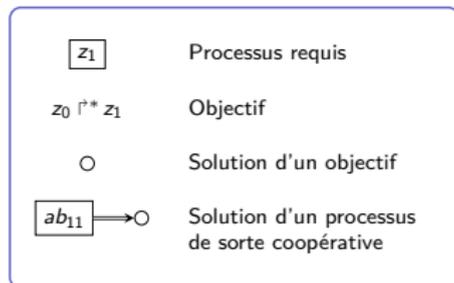
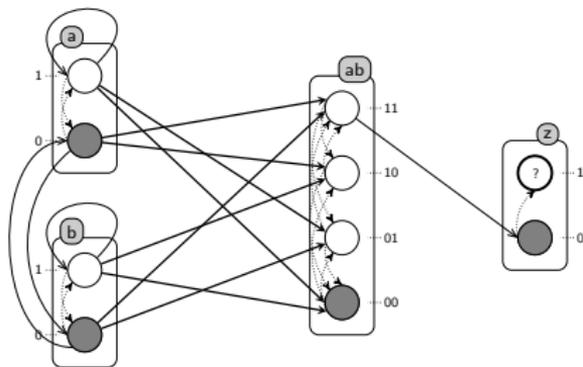
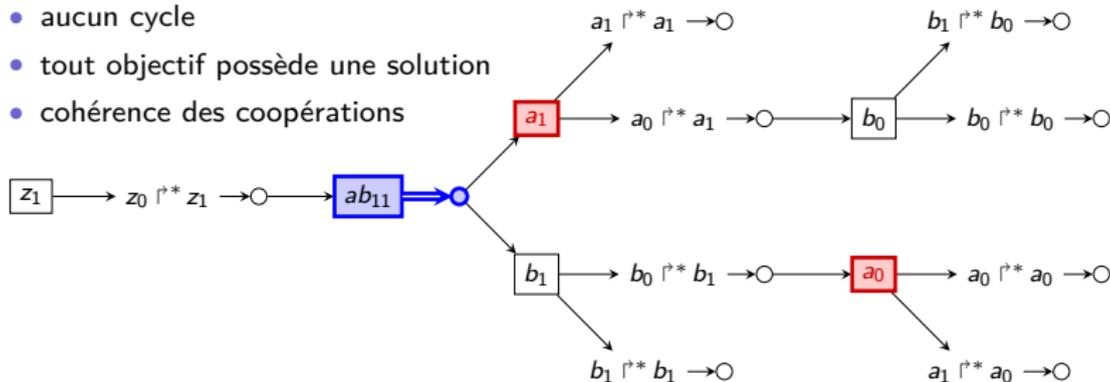


Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

Condition suffisante :

- aucun cycle
- tout objectif possède une solution
- cohérence des coopérations

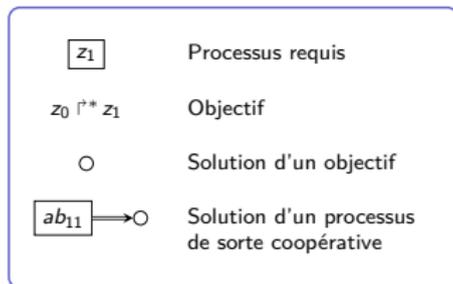
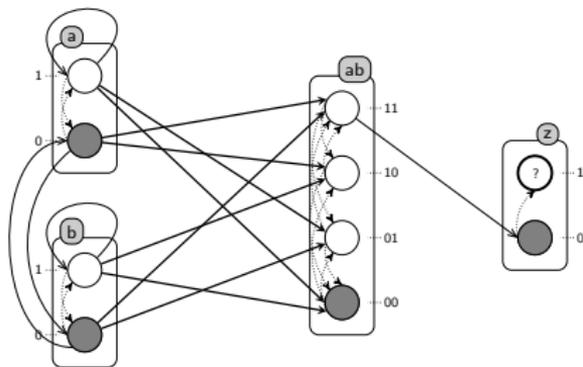
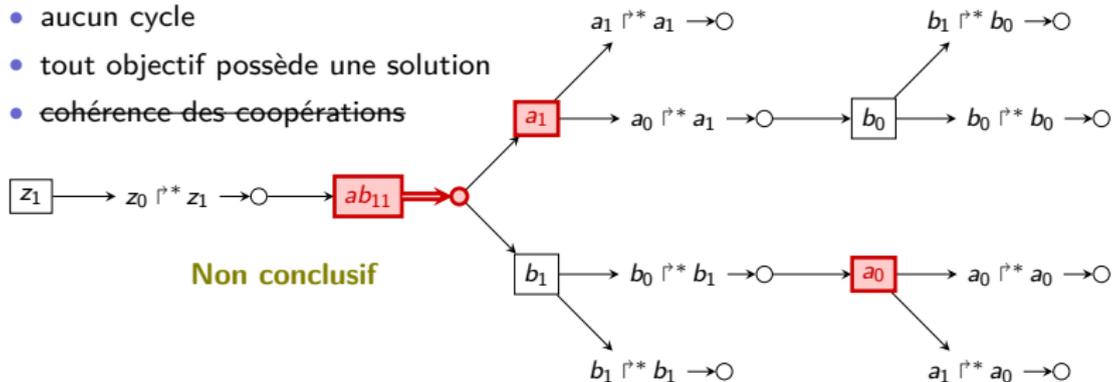


Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

Condition suffisante :

- aucun cycle
- tout objectif possède une solution
- ~~cohérence des coopérations~~



Implémentation de l'analyse statique dans PINT

Complexité :

- Construction du graphe de causalité locale :
 - Polynomiale dans le nombre de sorties
 - Exponentielle dans le nombre de processus de chaque sorte
- Analyse du graphe (condition suffisante) :
 - Polynomiale dans la taille du graphe

Implémentation de l'analyse statique dans PINT

Complexité :

- Construction du graphe de causalité locale :
 - Polynomiale dans le nombre de sortes
 - Exponentielle dans le nombre de processus de chaque sorte
- Analyse du graphe (condition suffisante) :
 - Polynomiale dans la taille du graphe

L'étude de grands réseaux devient possible :

Modèle	Sortes	Processus	Actions	États	libddd ¹	GINsim ²	PINT
egfr20	35	196	670	2^{64}		<1s	0.02s
tcrsig40	54	156	301	2^{73}		∞	0.02s
tcrsig94	133	448	1124	2^{194}	[13min - ∞]		0.03s
egfr104	193	748	2356	2^{320}			0.16s

¹ LIP6/Move [Couvreur *et al.*, *Lecture Notes in Computer Science*, 2002]

² TAGC/IGC [Chaouiya, Naldi, Thieffry, *Methods in Molecular Biology*, 2012]

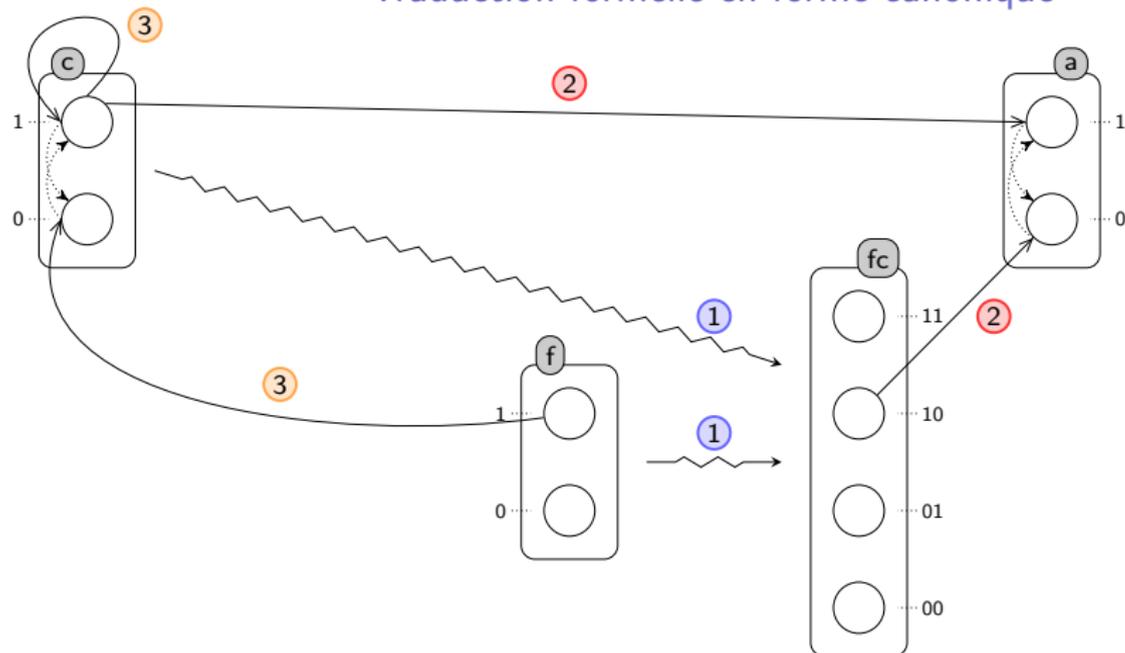
egfr20 : Récepteur de croissant épidermique (20 composants) [Sahin *et al.*, 2009]

egfr104 : Récepteur de croissant épidermique (104 composants) [Samaga *et al.*, 2009]

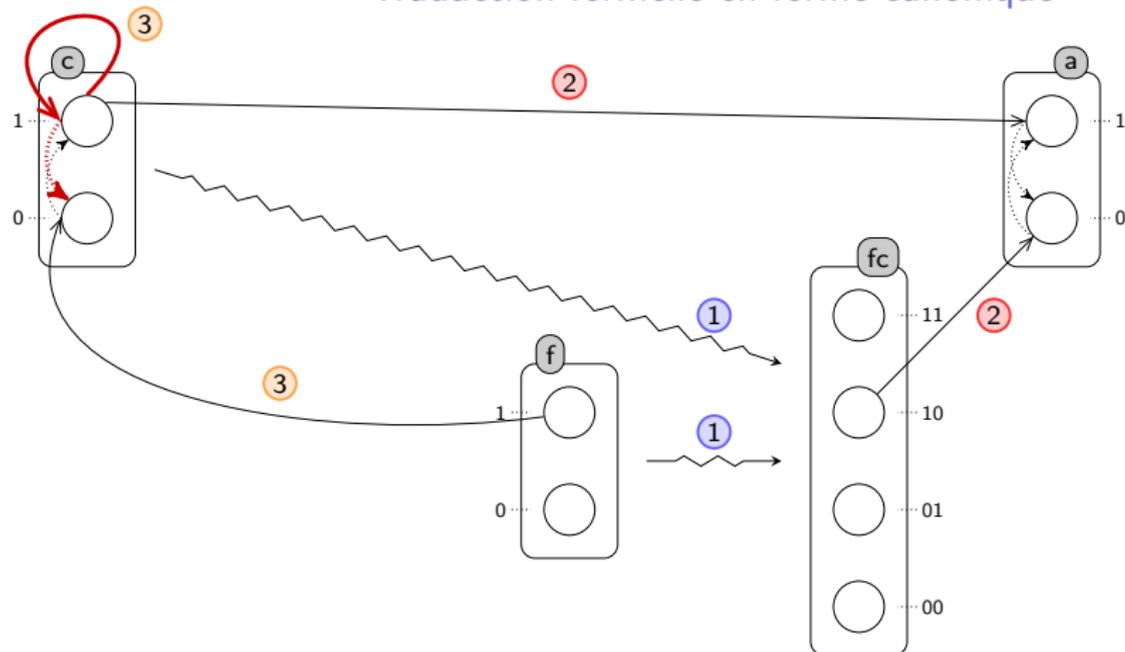
tcrsig40 : Récepteur de lymphocyte T (40 composants) [Klamt *et al.*, 2006]

tcrsig94 : Récepteur de lymphocyte T (94 composants) [Saez-Rodriguez *et al.*, 2007]

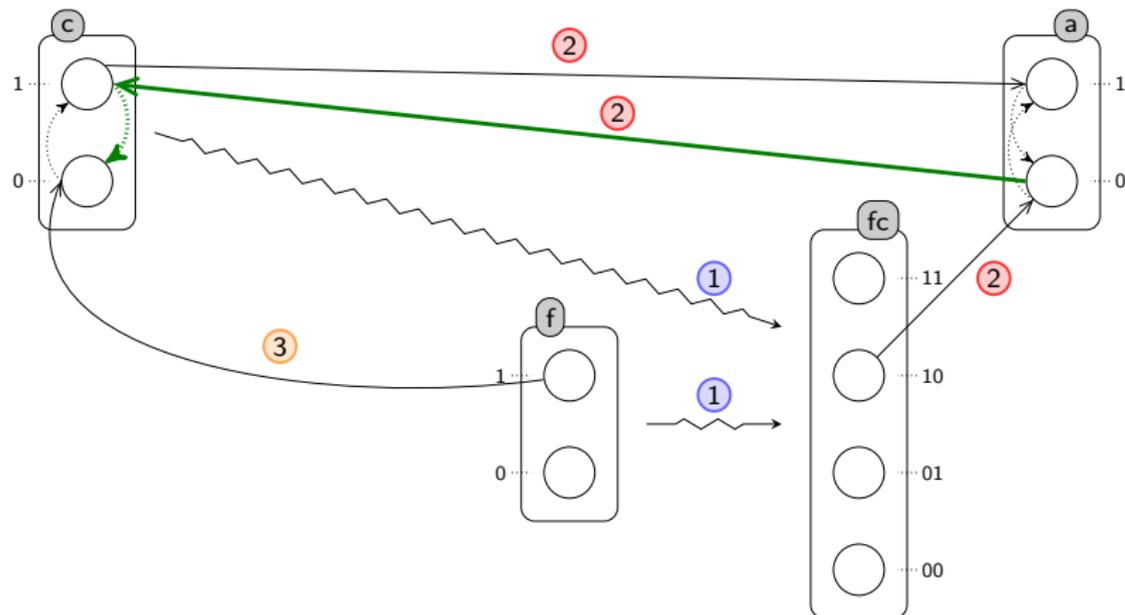
Traduction formelle en forme canonique



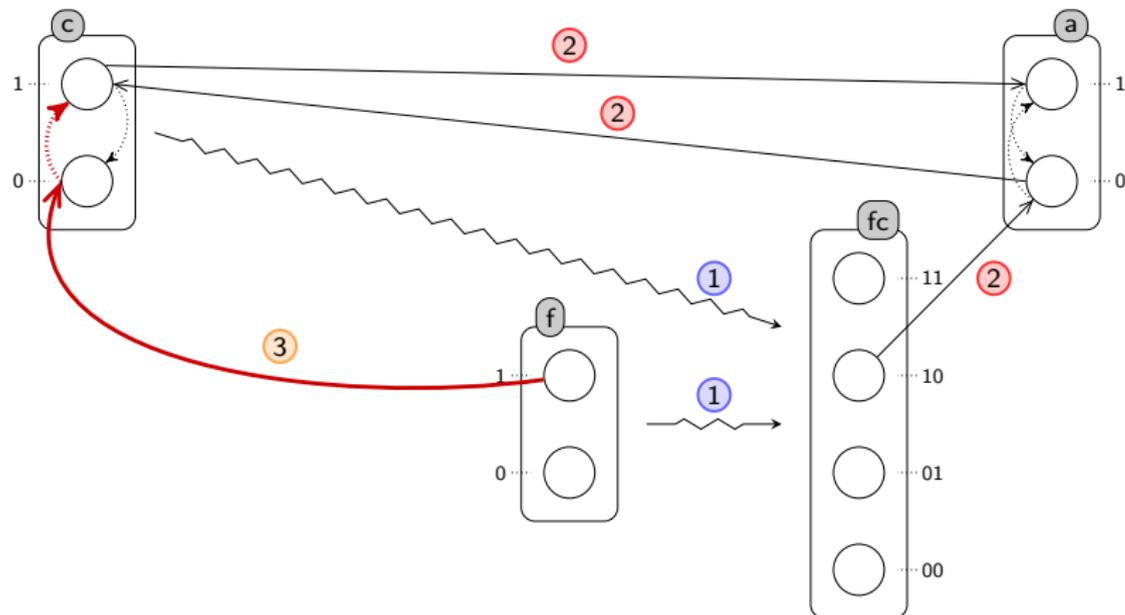
Traduction formelle en forme canonique



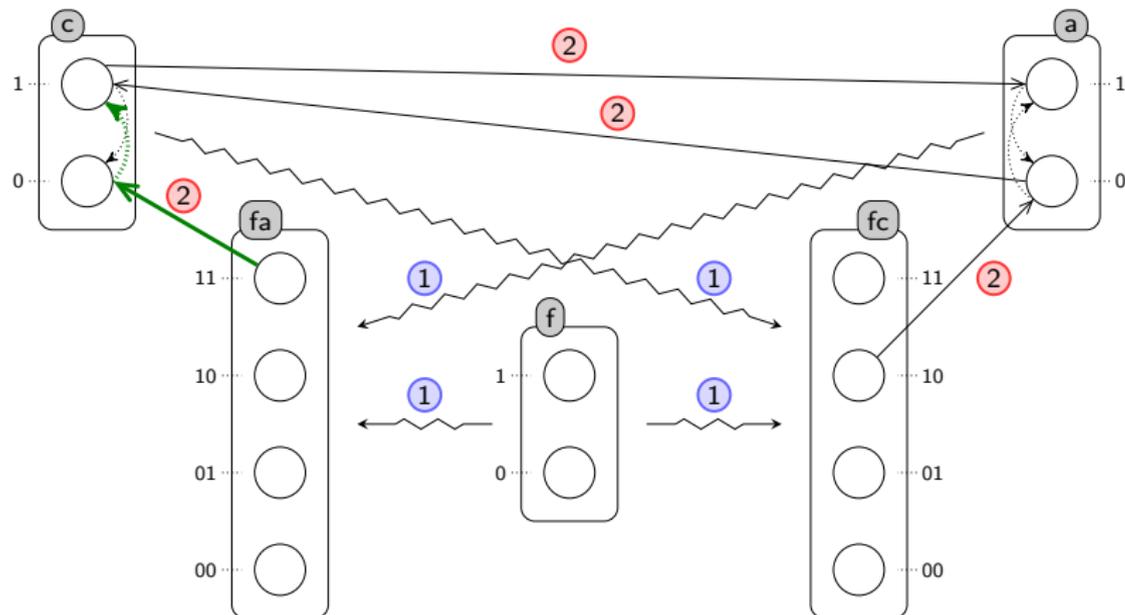
Traduction formelle en forme canonique



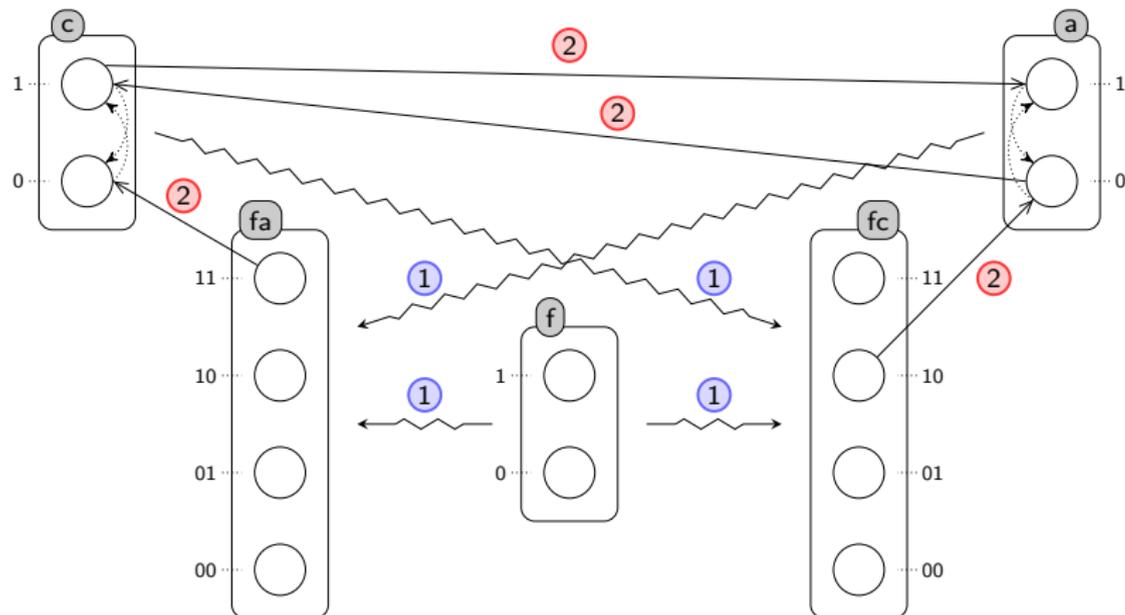
Traduction formelle en forme canonique



Traduction formelle en forme canonique



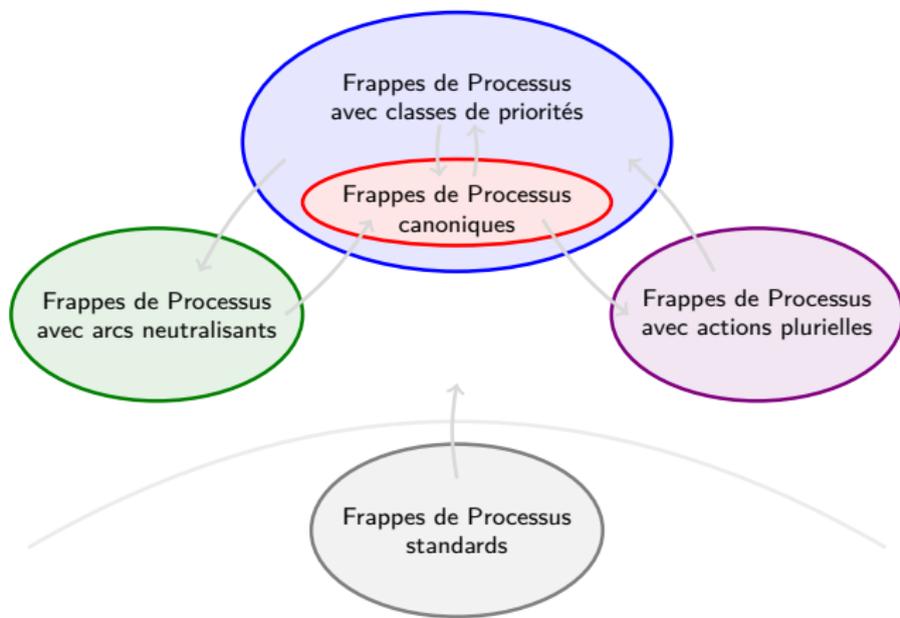
Traduction formelle en forme canonique



→ Même dynamique aux sorties coopératives supplémentaires près

→ Il est possible de calculer la forme canonique
pour toutes les extensions des Frappes de Processus

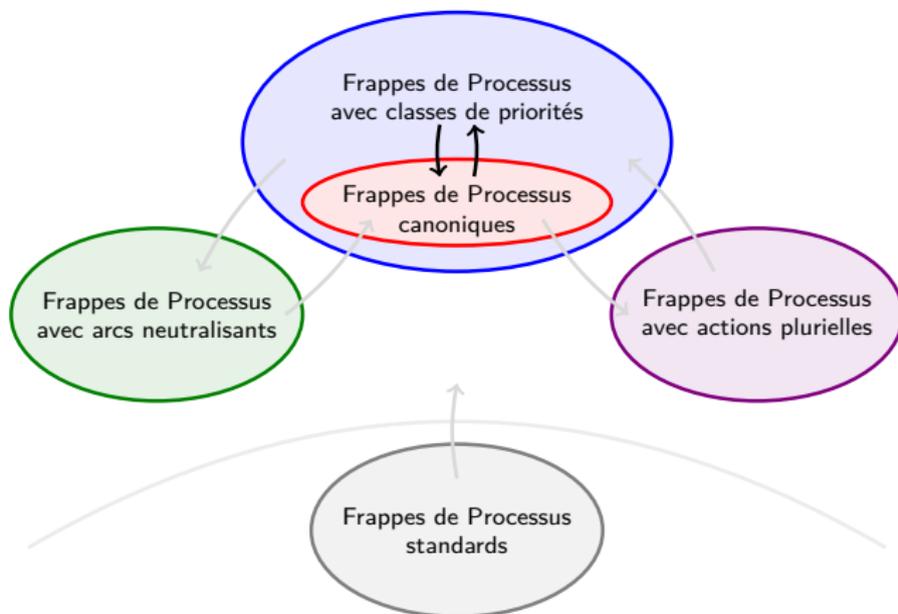
Équivalences entre les sémantiques de Frappes de Processus



Toutes les sémantiques développées sont équivalentes

- Importantes possibilités d'expression
- Au prix d'une complexité parfois exponentielle
- Toujours traduisibles en forme canonique

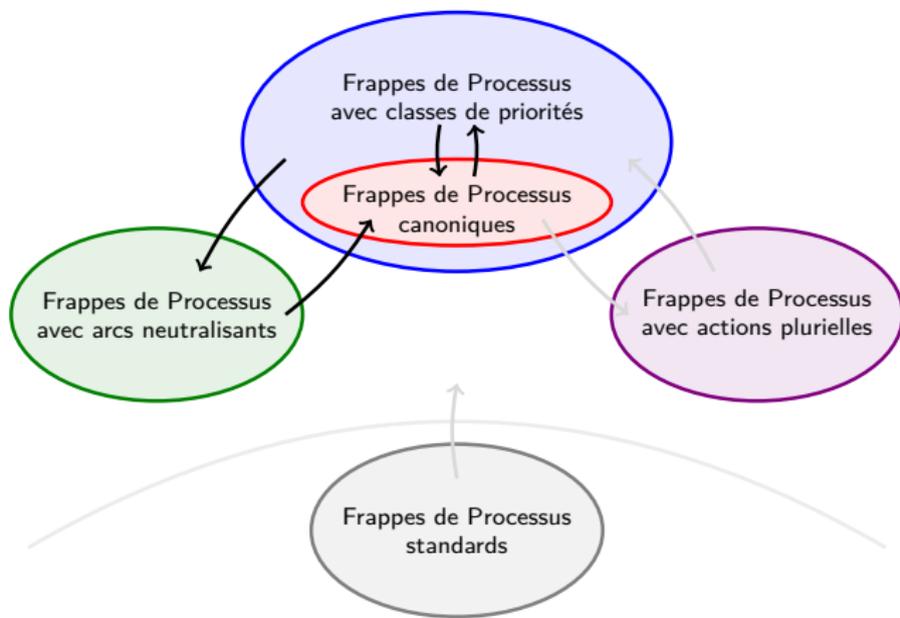
Équivalences entre les sémantiques de Frappes de Processus



Toutes les sémantiques développées sont équivalentes

- Importantes possibilités d'expression
- Au prix d'une complexité parfois exponentielle
- Toujours traduisibles en forme canonique

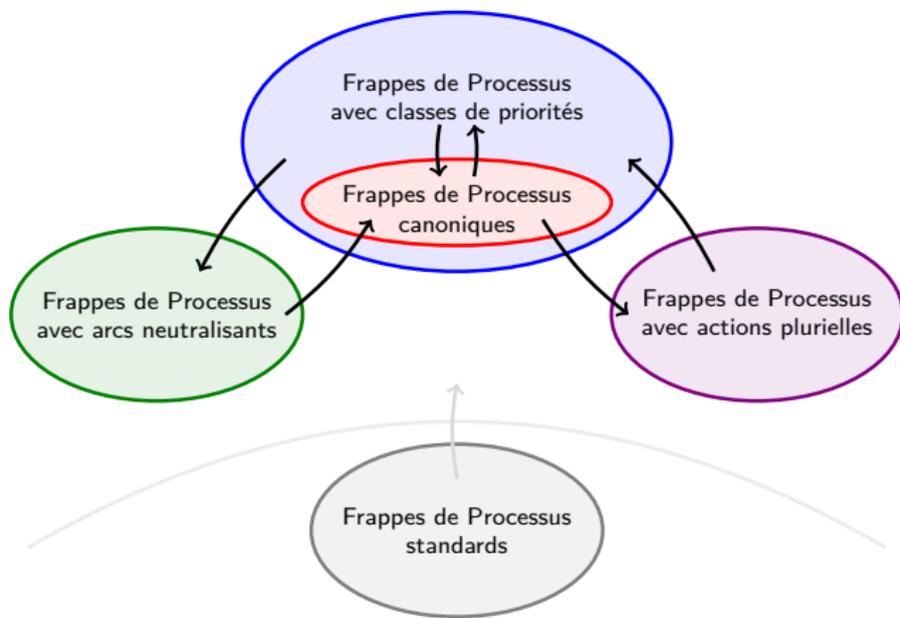
Équivalences entre les sémantiques de Frappes de Processus



Toutes les sémantiques développées sont équivalentes

- Importantes possibilités d'expression
- Au prix d'une complexité parfois exponentielle
- Toujours traduisibles en forme canonique

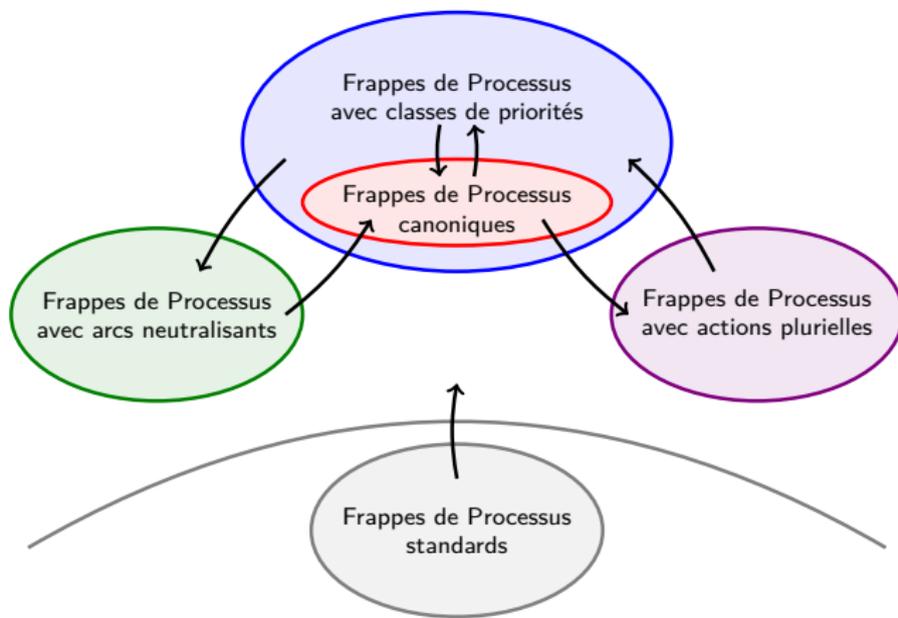
Équivalences entre les sémantiques de Frappes de Processus



Toutes les sémantiques développées sont équivalentes

- Importantes possibilités d'expression
- Au prix d'une complexité parfois exponentielle
- Toujours traduisibles en forme canonique

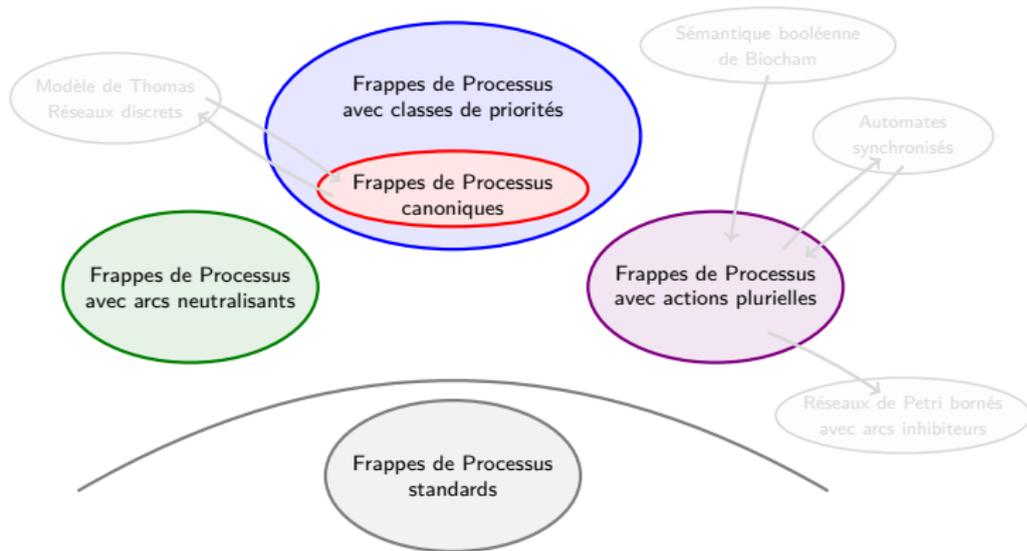
Équivalences entre les sémantiques de Frappes de Processus



Toutes les sémantiques développées sont équivalentes

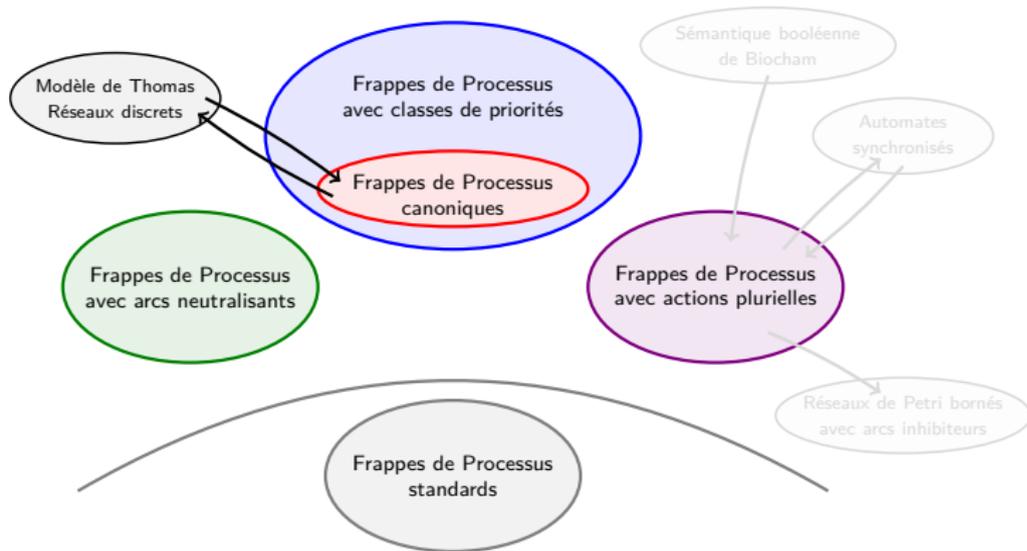
- Importantes possibilités d'expression
- Au prix d'une complexité parfois exponentielle
- Toujours traduisibles en forme canonique

Traductions depuis et vers d'autres modèles discrets



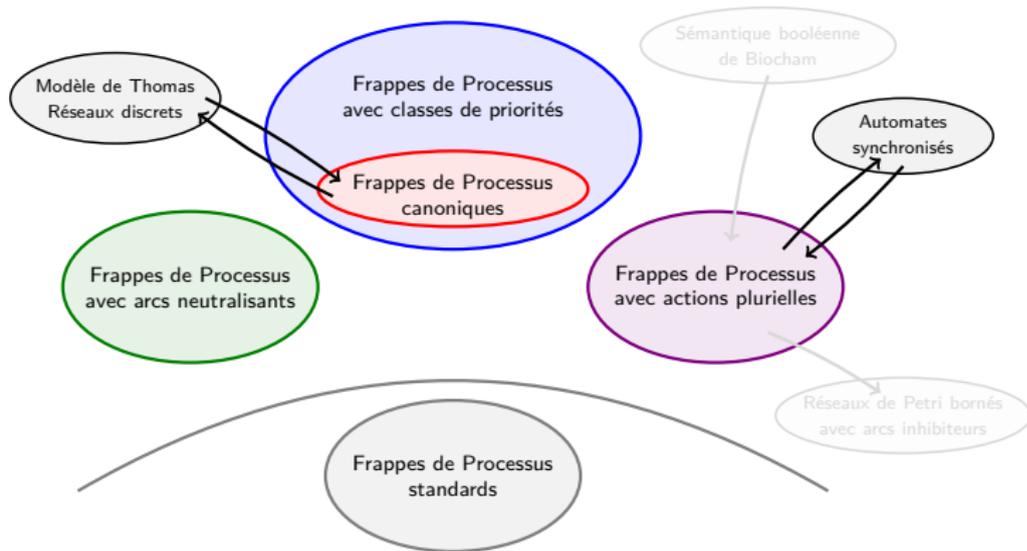
- Équivalence avec les réseaux discrets / le modèle de Thomas
- Équivalence avec les réseaux d'automates synchronisés
- Traduction vers les réseaux de Petri (bornés) avec arcs inhibiteurs
- Traduction depuis la sémantique booléenne de Biochim.

Traductions depuis et vers d'autres modèles discrets



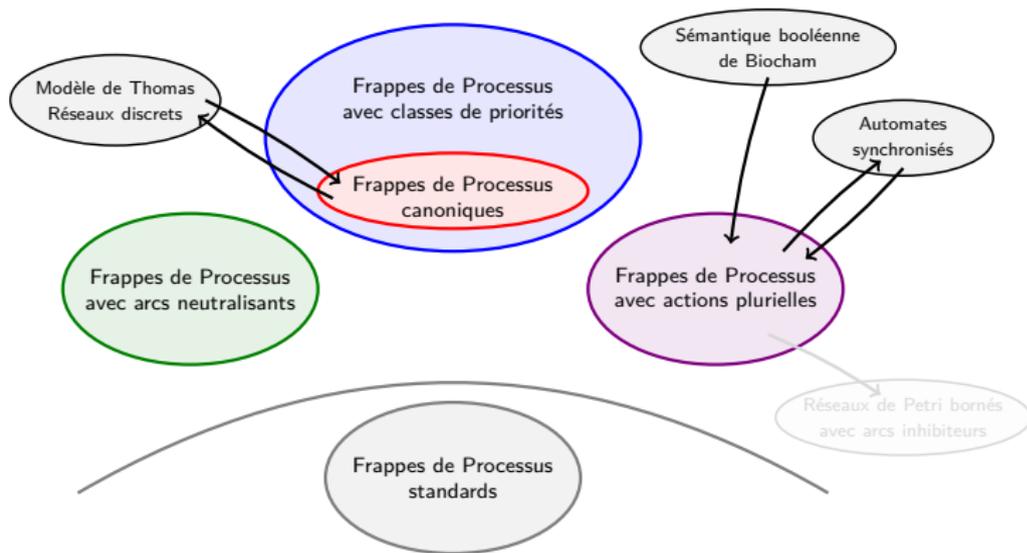
- Équivalence avec les réseaux discrets / le modèle de Thomas
- Équivalence avec les réseaux d'automates synchronisés
- Traduction vers les réseaux de Petri (bornés) avec arcs inhibiteurs
- Traduction depuis la sémantique booléenne de Biochim.

Traductions depuis et vers d'autres modèles discrets



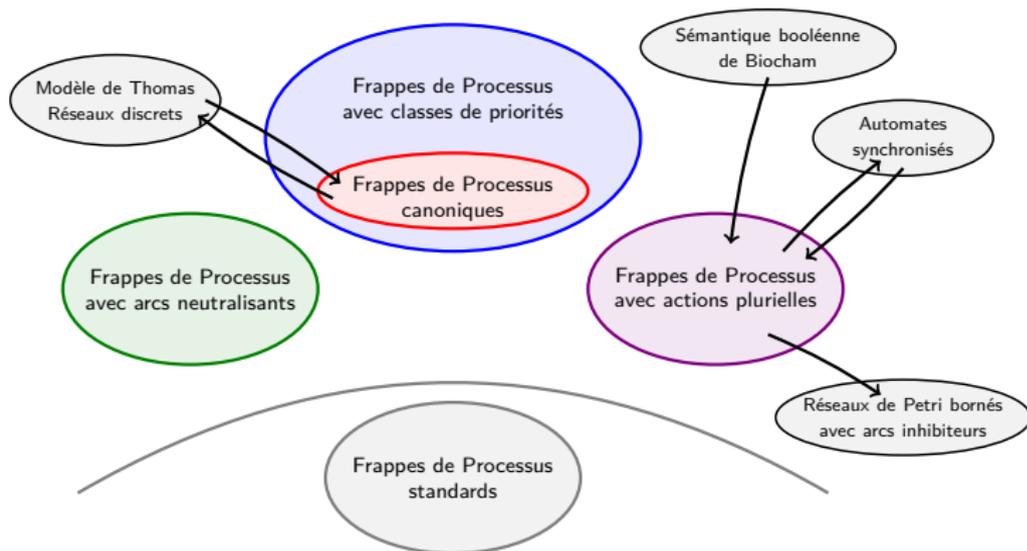
- Équivalence avec les réseaux discrets / le modèle de Thomas
- Équivalence avec les réseaux d'automates synchronisés
- Traduction vers les réseaux de Petri (bornés) avec arcs inhibiteurs
- Traduction depuis la sémantique booléenne de Biochim.

Traductions depuis et vers d'autres modèles discrets



- Équivalence avec les réseaux discrets / le modèle de Thomas
- Équivalence avec les réseaux d'automates synchronisés
- Traduction vers les réseaux de Petri (bornés) avec arcs inhibiteurs
- Traduction depuis la sémantique booléenne de Biochim.

Traductions depuis et vers d'autres modèles discrets



- Équivalence avec les réseaux discrets / le modèle de Thomas
- Équivalence avec les réseaux d'automates synchronisés
- Traduction vers les réseaux de Petri (bornés) avec arcs inhibiteurs
- Traduction depuis la sémantique booléenne de Biochim.

Traduction en modèle de Thomas

[Folschette *et al.* in *Computational Methods in Systems Biology*, 2012]

- Inférence du graphe des interactions, puis des paramètres
- Analyse exhaustive de la dynamique locale pour chaque régulateur
- Possibilité d'énumérer toutes les paramétrisations compatibles avec la dynamique

Complexité :

Linéaire dans le nombre de composants

Exponentielle dans le nombre de régulateurs de chaque composant

Traduction en modèle de Thomas

[Folschette *et al.* in *Computational Methods in Systems Biology*, 2012]

- Inférence du graphe des interactions, puis des paramètres
- Analyse exhaustive de la dynamique locale pour chaque régulateur
- Possibilité d'énumérer toutes les paramétrisations compatibles avec la dynamique

Complexité :

Linéaire dans le nombre de composants

Exponentielle dans le nombre de régulateurs de chaque composant

Nom	Modèles			Inférence du GI		Inférence des paramètres	
	Sortes	Processus	Actions	Temps	Arcs	Temps	Paramètres
egfr20	22	152	399	1s	50	1s	191
tcrsig40	14	156	301	1s	54	1s	143
tcrsig94	39	448	1124	13s	169	∞	$2 \cdot 10^9$
egfr104	89	748	2356	4min	241	1min 30s	$1 \cdot 10^6 / 2 \cdot 10^6$

egfr20 : Récepteur de croissant épidermique (20 composants) [Sahin *et al.*, 2009]

egfr104 : Récepteur de croissant épidermique (104 composants) [Samaga *et al.*, 2009]

tcrsig40 : Récepteur de lymphocyte T (40 composants) [Klamt *et al.*, 2006]

tcrsig94 : Récepteur de lymphocyte T (94 composants) [Saez-Rodriguez *et al.*, 2007]

Conclusion générale

Les Frappes de Processus standard permettent une **représentation atomique** des réseaux de régulation biologique :

- Analyse statique efficace existante
- Mais problèmes de décalage temporel
- Limites de modélisation

Extensions des Frappes de Processus pour augmenter l'expressivité :

- Correction du décalage temporel → expressivité strictement plus forte
- Possibilité de simuler des paramètres temporels
- Nouveaux liens avec d'autres formalismes (Thomas, RdP, etc.)

Élargissement de l'**analyse statique** à la forme canonique :

- Analyse efficace de propriétés dynamiques
- Applicable aux différentes extensions au prix d'une traduction
- Nouveau type de propriétés : activation simultanée

Ouvertures et perspectives

Pistes d'**exploitation** :

- Modélisation et analyse de bases de données complètes
- Étude de comportements incontrôlables, de perturbations ponctuelles
- Recherche de propriétés intéressantes (attracteurs, oscillations...)

Enrichissement de l'**analyse statique** :

- Raffinement pour réduire l'ensemble des cas non-conclusifs
- Utilisation de méthodes dérivées utilisant le graphe de causalité locale
- Développement de nouvelles propriétés (logiques temporelles, compteurs...)

Enrichissement des **capacités de représentation** :

- Classes de priorités dynamiques
- Actions gardées ou portes logiques complexes
- Outils de vérification et correction (logique de Hoare)

Collaborations

Participation au projet **ANR blanc BioTempo** (mars 2011 – novembre 2014) :

« Représentations à l'aide de langage, de temps et de modèles hybrides
pour l'analyse de modèles incomplets en biologie moléculaire »

Tâche 3 : Introduction de synchronisations
et de données chronométriques dans les modèles chronologiques

Stage doctoral de 3 mois (mars – mai 2012) :
National Institute of Informatics (Tokyo, Japon)
Invité dans l'équipe de **Katsumi Inoue**

« Raisonnement automatisé et recherche d'hypothèses
pour la biologie des systèmes »

Partenariat organisé par AtlanSTIC
participation financière de Centrale Initiatives

Contributions personnelles

Chapitre de livre :

- Paulevé, Chancellor, **Folschette**, Magnin, Roux :
Analyzing Large Network Dynamics with Process Hitting,
Logical Modeling of Biological Systems, août 2014

Conférences et workshops :

- **Folschette**, Paulevé, Magnin, Roux :
Under-approximation of reachability in multivalued asynchronous networks,
CS2Bio'13, *Electronic Notes in Theoretical Computer Science*, Vol. 299, 2013
sélectionné pour un numéro spécial de *Theoretical Computer Science*
- **Folschette**, Paulevé, Inoue, Magnin, Roux :
Concretizing the process hitting into biological regulatory networks,
CMSB'12, *Lecture Notes in Computer Science*, 2012
- **Folschette**, Paulevé, Inoue, Magnin, Roux :
Abducing Biological Regulatory Networks from Process Hitting models,
ECML-PKDD'12 / LDSSB'12, 2012

Soumissions de journaux en cours :

- **Folschette**, Paulevé, Magnin, Roux :
Sufficient Conditions for Reachability in Automata Networks with Priorities,
soumis à un numéro spécial de *Theoretical Computer Science*
- **Folschette**, Paulevé, Inoue, Magnin, Roux :
Constructing Biological Regulatory Networks from Process Hitting models,
en cours de révision pour *Theoretical Computer Science*
- Paulevé, **Folschette**, Magnin, Roux :
Analyses statiques de la dynamique des réseaux d'automates indéterministes,
soumis à un numéro spécial de *Technique et Science Informatiques*



Merci pour votre attention

Bibliographie

- Adrien Richard, Jean-Paul Comet, Gilles Bernot. [R. Thomas' logical method](#), 2008. Invité à *Tutorials on modelling methods and tools : Modelling a genetic switch and Metabolic Networks*, Spring School on Modelling Complex Biological Systems in the Context of Genomics.
- Stuart A. Kauffman. [Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets](#). *Journal of Theoretical Biology*, 22(3), pages 437–467, 1969.
- René Thomas. [Boolean formalization of genetic control circuits](#). *Journal of Theoretical Biology*, 42(3), pages 563–585, 1973.
- Élisabeth Remy, Paul Ruet and Denis Thiéffry. [Graphic requirements for multistability and attractive cycles in a boolean dynamical framework](#). *Advances in Applied Mathematics*, 41(3), pages 335–350, Elsevier, 2008.
- Adrien Richard, Jean-Paul Comet. [Necessary conditions for multistationarity in discrete dynamical systems](#). *Discrete Applied Mathematics*, 155(18), pages 2403–2413, 2007.
- Gilles Bernot, Jean-Paul Comet, Adrien Richard and Janine Guespin. [Application of formal methods to biological regulatory networks : extending Thomas' asynchronous logical approach with temporal logic](#). *Journal of Theoretical Biology*, 229(3), pages 339–347, Elsevier, 2004.
- Sohei Ito, Naoko Izumi, Shigeki Hagihara and Naoki Yonezaki. [Qualitative analysis of gene regulatory networks by satisfiability checking of Linear Temporal Logic](#). In 2010 IEEE International Conference on *Bioinformatics and BioEngineering*, pages 232–237, IEEE, 2010.

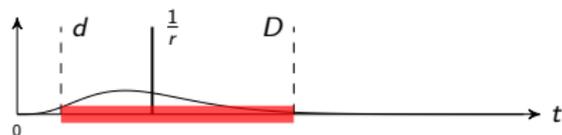
Bibliographie

- Loïc Paulevé, Morgan Magnin, Olivier Roux. [Refining dynamics of gene regulatory networks in a stochastic \$\pi\$ -calculus framework](#). In Corrado Priami, Ralph-Johan Back, Ion Petre, and Erik de Vink, editors : Transactions on Computational Systems Biology XIII, *Lecture Notes in Computer Science* 6575, pages 171–191, 2011.
- Loïc Paulevé, Morgan Magnin, Olivier Roux. [Static analysis of biological regulatory networks dynamics using abstract interpretation](#). *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012.
- Paul François, Vincent Hakim, Eric D Siggia. [Deriving structure from evolution : metazoan segmentation](#). *Molecular Systems Biology*, 3(1), 2007.
- Özgür Sahin *et al.* [Modeling ERBB receptor-regulated G1/S transition to find novel targets for de novo trastuzumab resistance](#). *BMC Systems Biology*, 3(1), 2009.
- Regina Samaga *et al.* [The Logic of EGFR/ErbB Signaling : Theoretical Properties and Analysis of High-Throughput Data](#). *PLoS Computational Biology*, 5(8), 2009.
- Steffen Klamt *et al.* [A methodology for the structural and functional analysis of signaling and regulatory networks](#). *BMC Bioinformatics*, 7(1), 2006.
- Julio Saez-Rodriguez *et al.* [A Logical Model Provides Insights into T Cell Receptor Signaling](#). *PLoS Computational Biology*, 3(8), 2007.

Paramètres stochastiques

[Paulevé *et al.* in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

- Introduction de propriétés temporelles
- Paramètres stochastiques (r, sa) équivalents à un **intervalle de tir** [$d; D$]

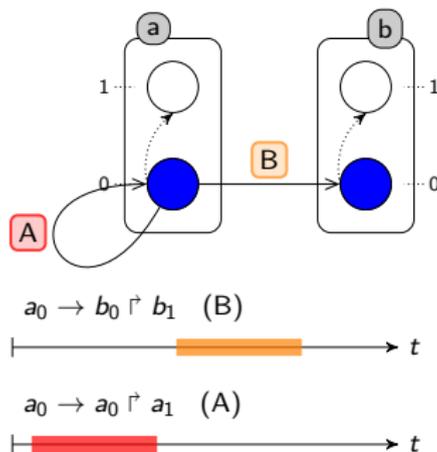
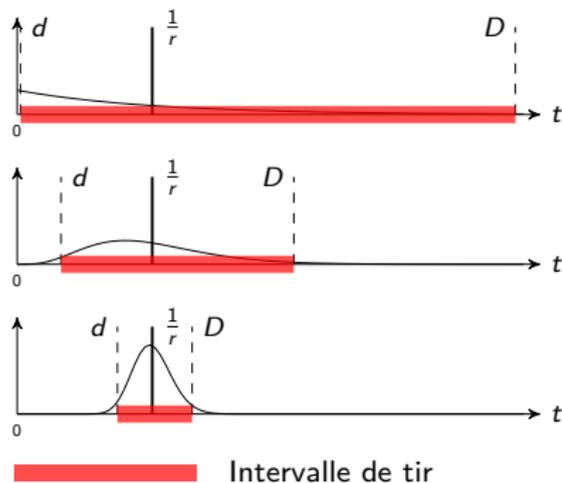


 Intervalle de tir

Paramètres stochastiques

[Paulevé *et al.* in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

- Introduction de propriétés temporelles
- Paramètres stochastiques (r, sa) équivalents à un **intervalle de tir** $[d; D]$

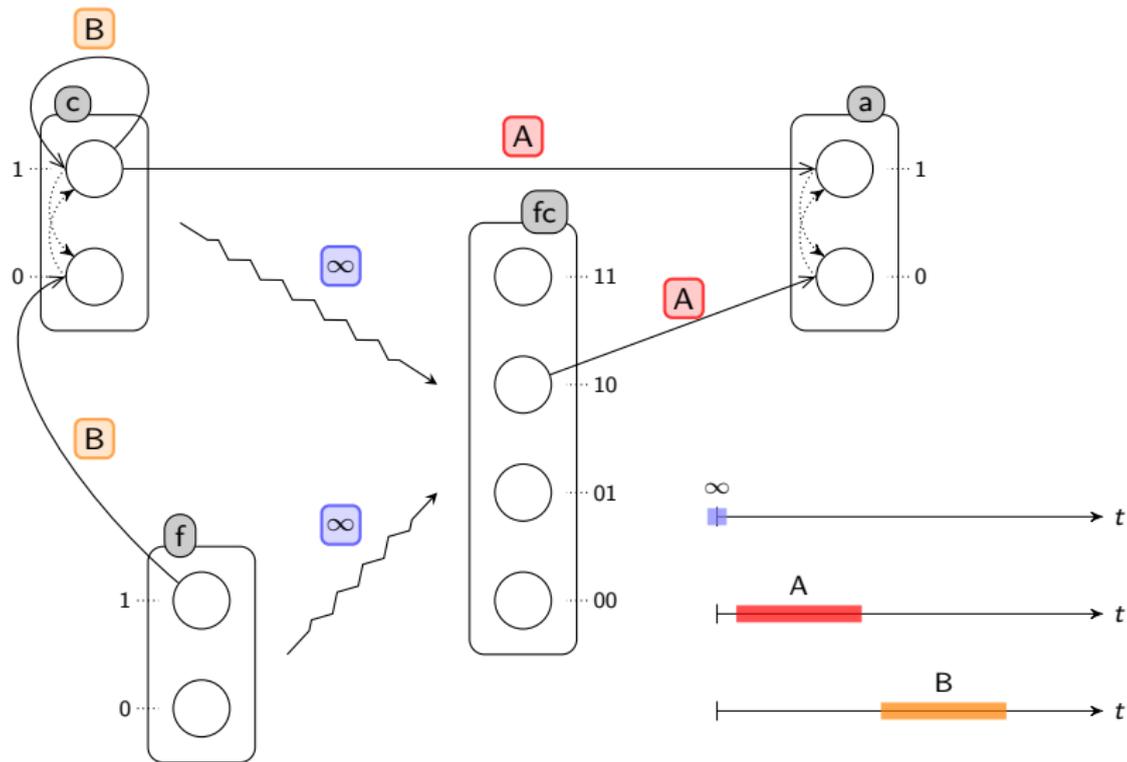


→ **Probabilité très faible d'atteindre b_1**

- Simulation → non formel
- *Model-checking* → forte complexité pour une précision acceptable

Utilisation de paramètres stochastiques

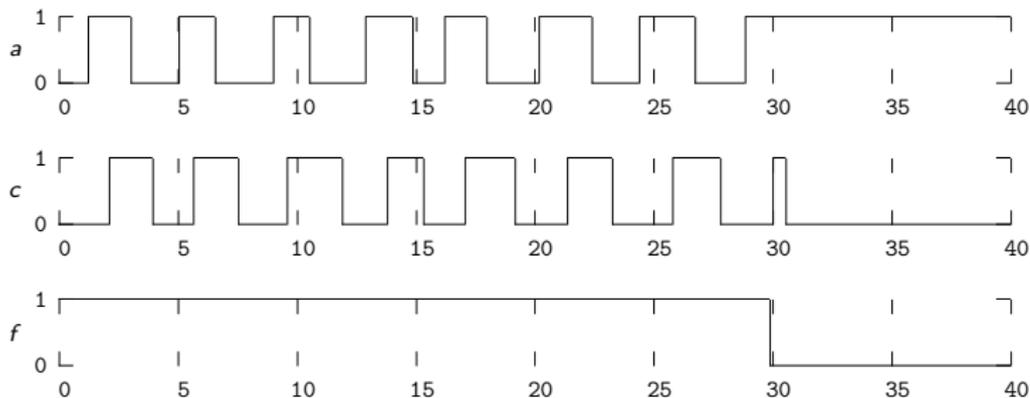
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]



Temporal Simulation

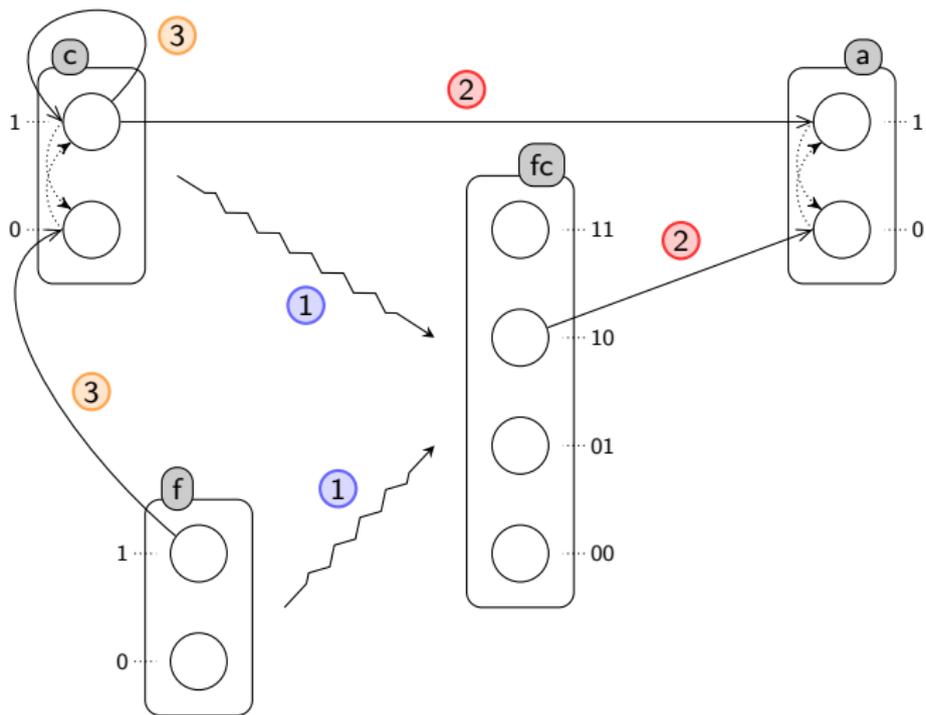
[Paulevé (PhD thesis), 2011]

- Simulation with stochastic parameters :

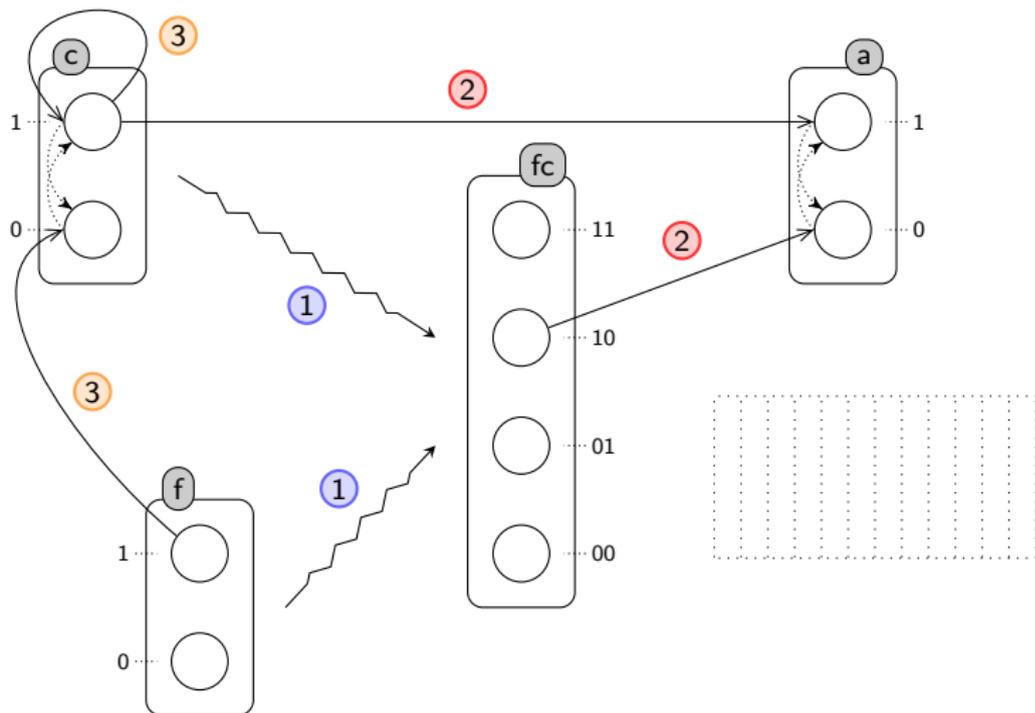


- Other possible analysis : stochastic model checkers (PRISM)
 - But combinatoric explosion : PRISM fails for more than 5 components

Utilisation des classes de priorités

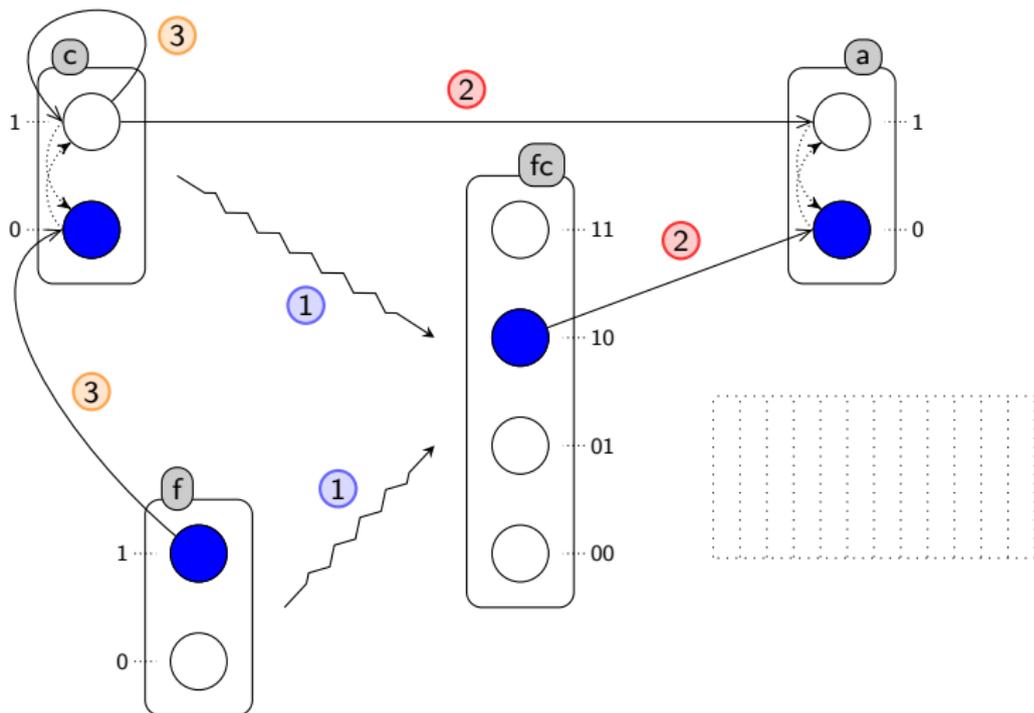
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

Utilisation des classes de priorités

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

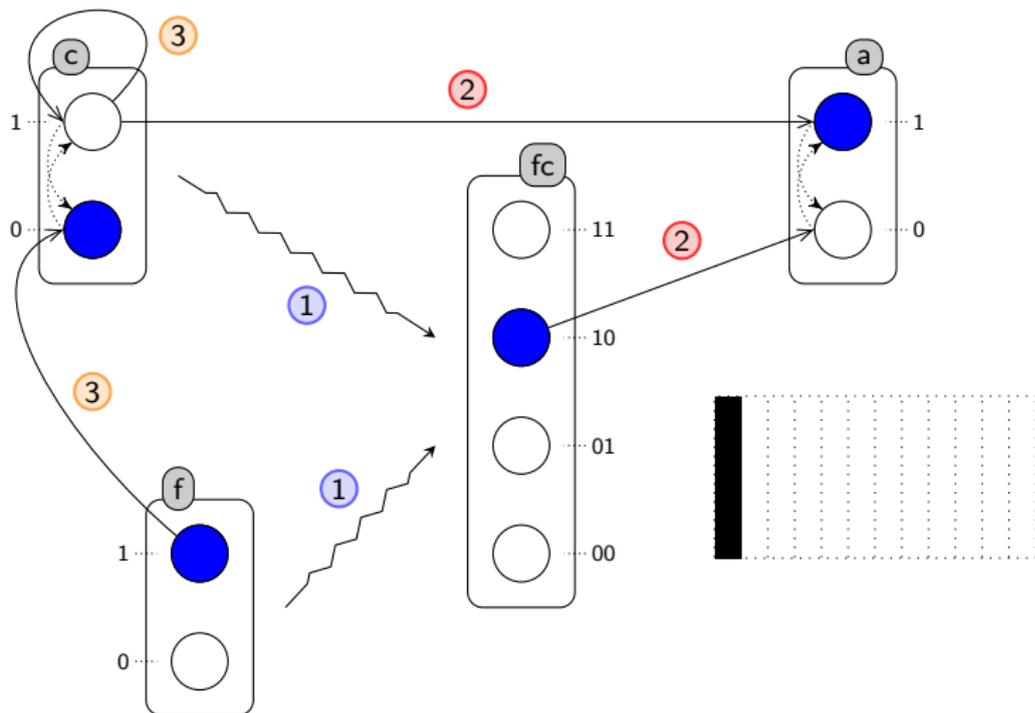
Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

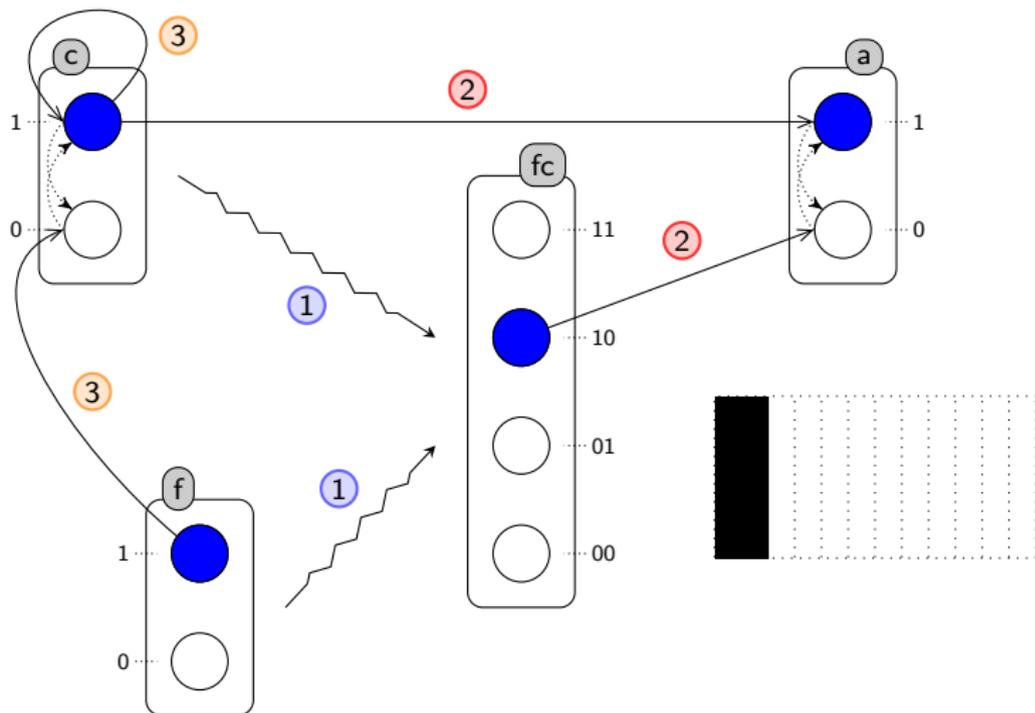


Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

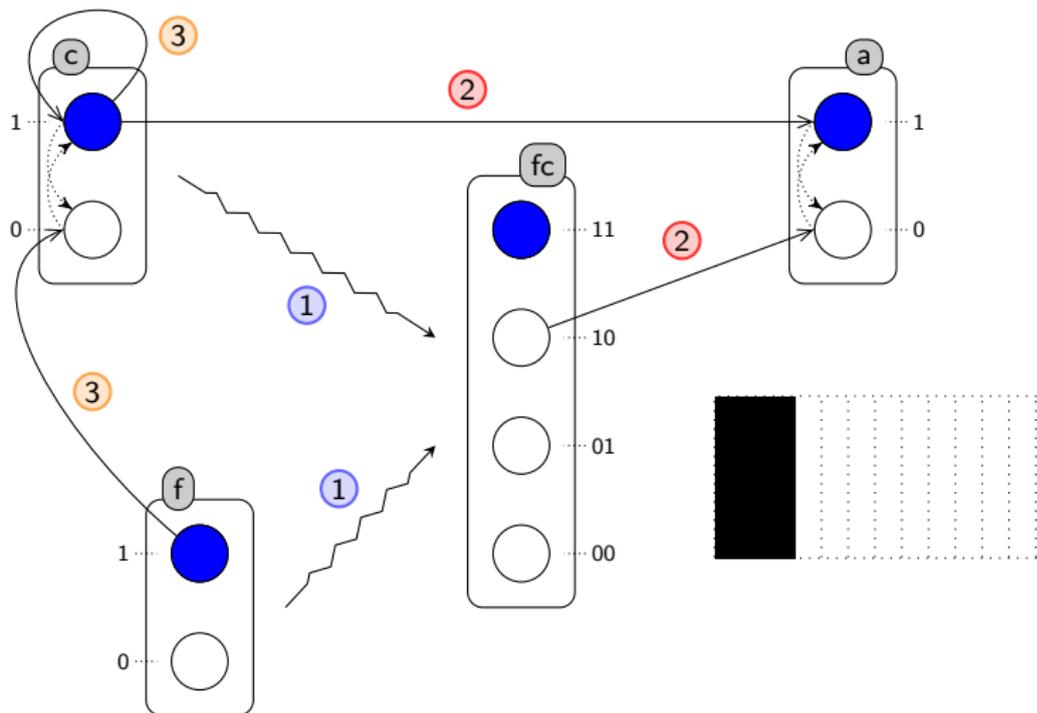


Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

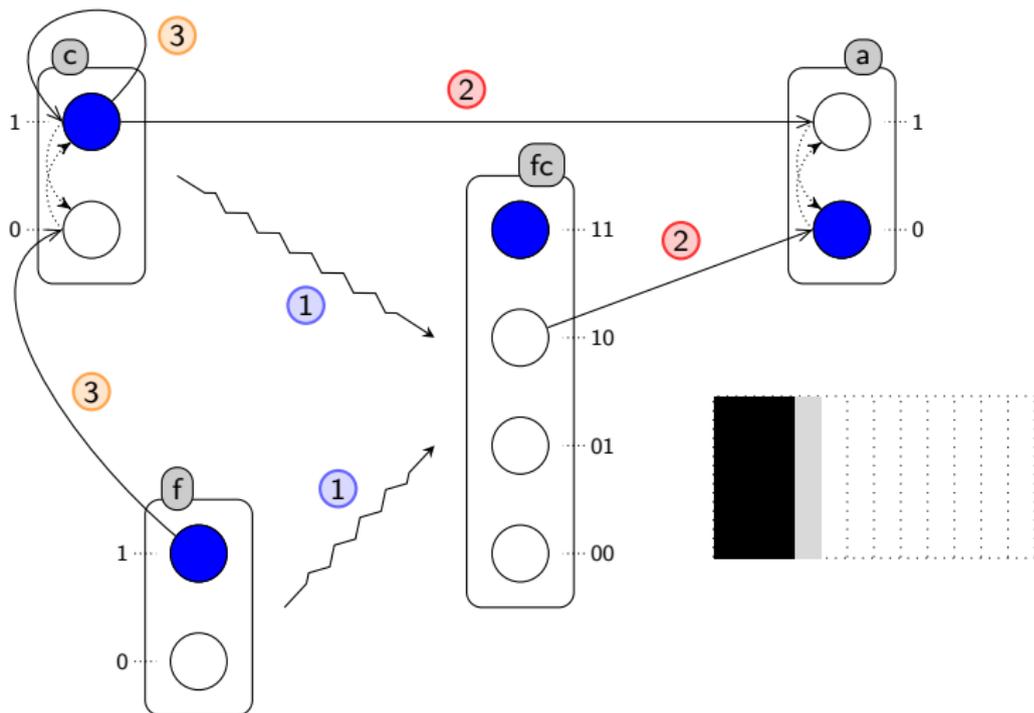
Utilisation des classes de priorités

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

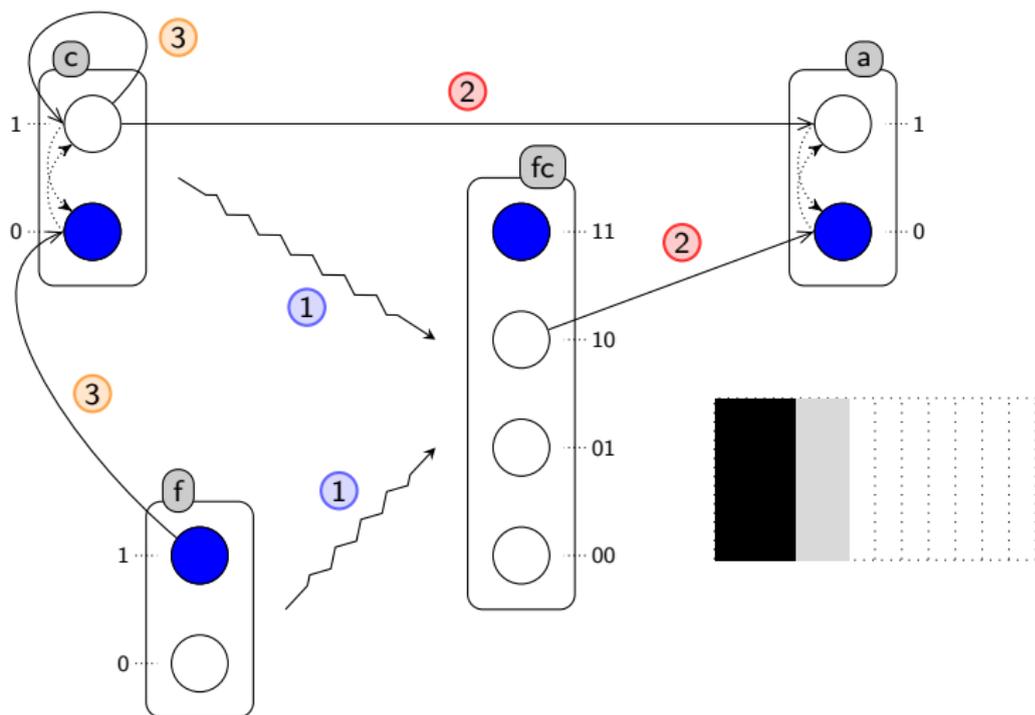


Utilisation des classes de priorités

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

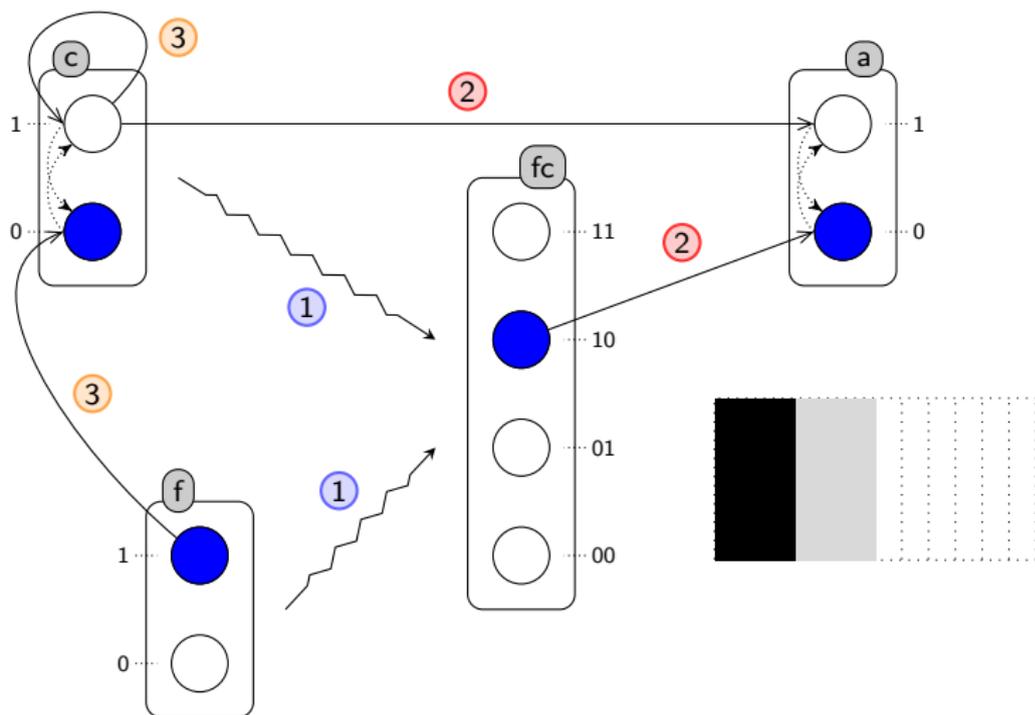


Utilisation des classes de priorités

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

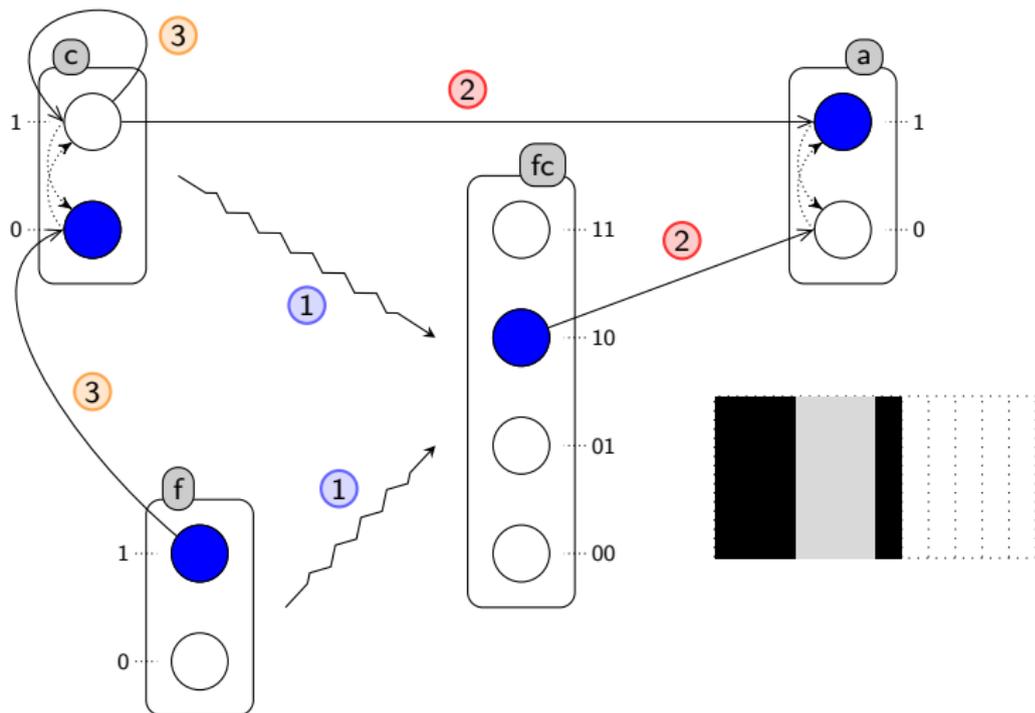
Utilisation des classes de priorités

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

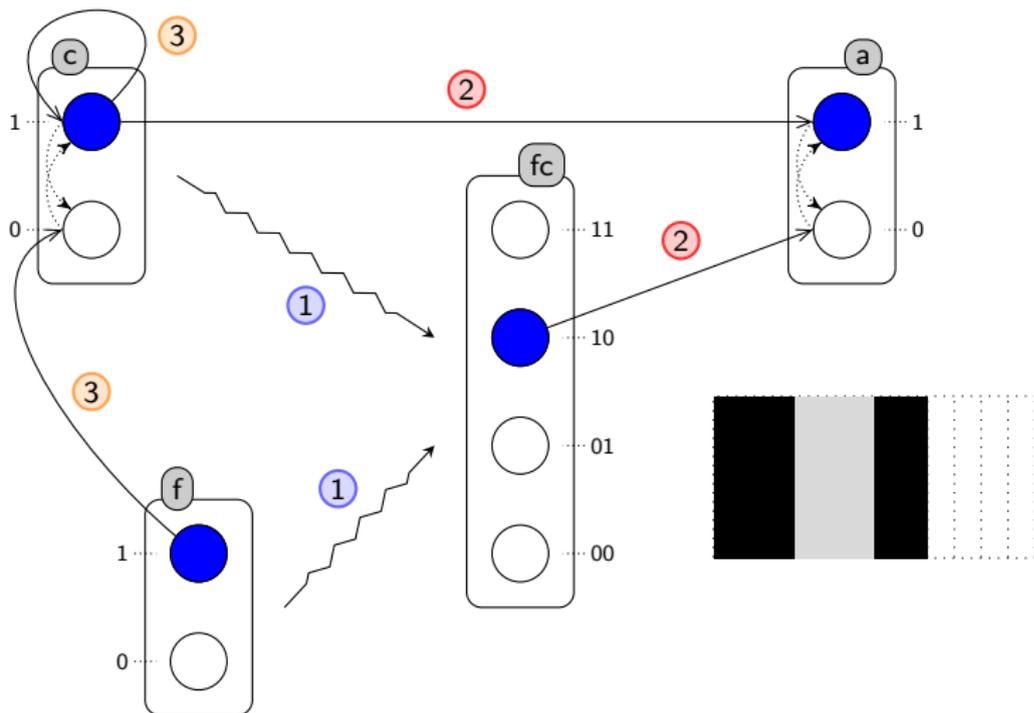


Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

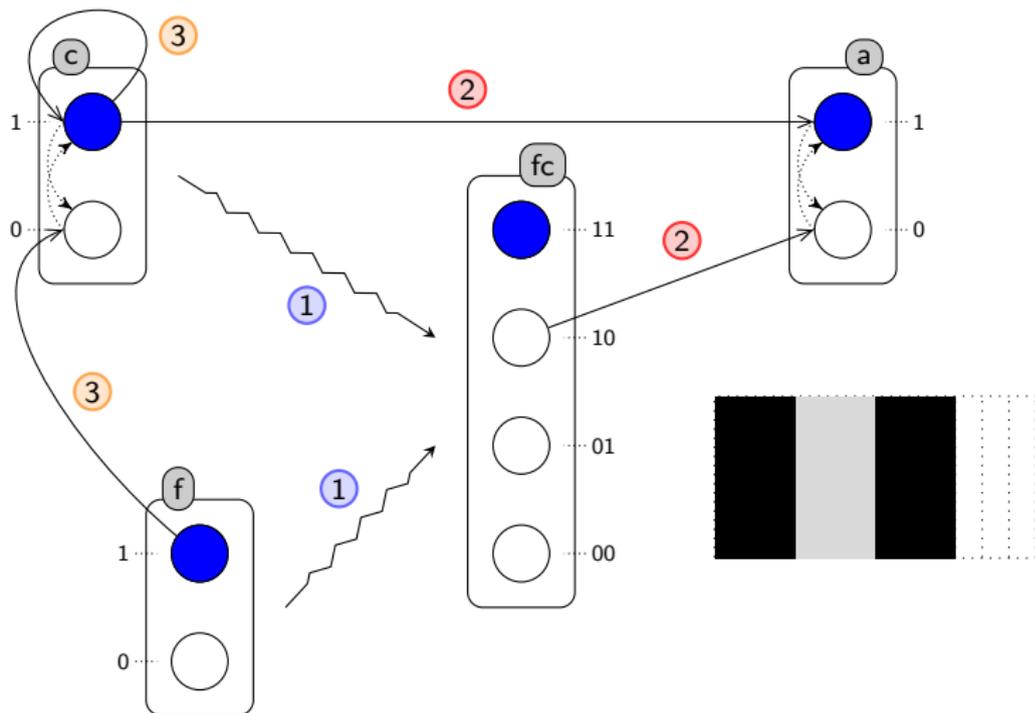


Utilisation des classes de priorités

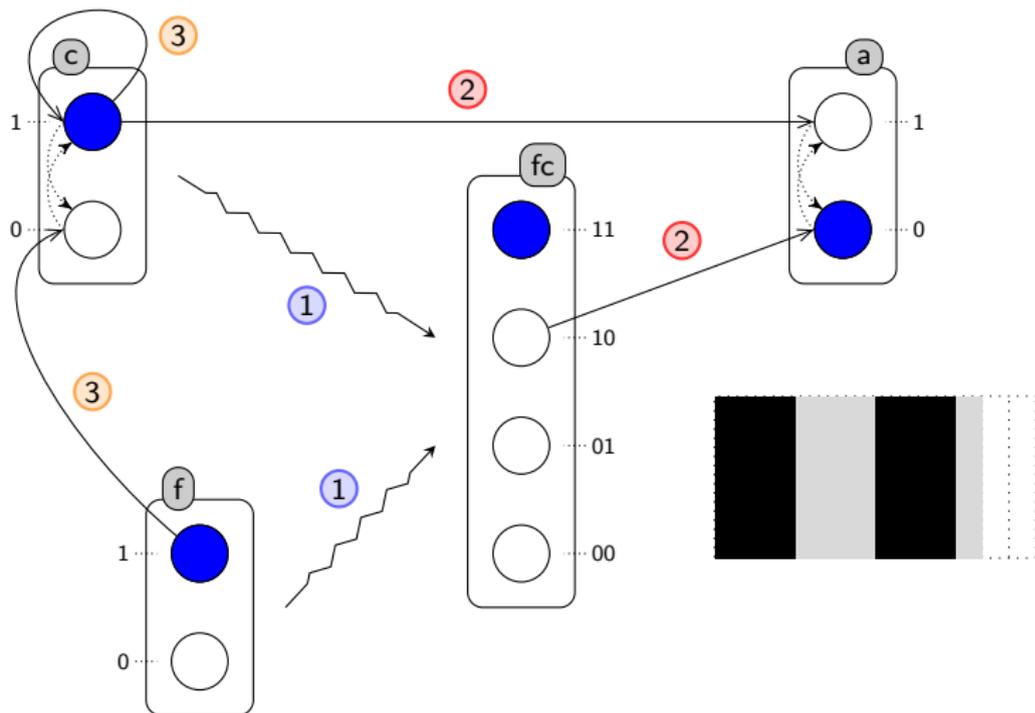
[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

Utilisation des classes de priorités

[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

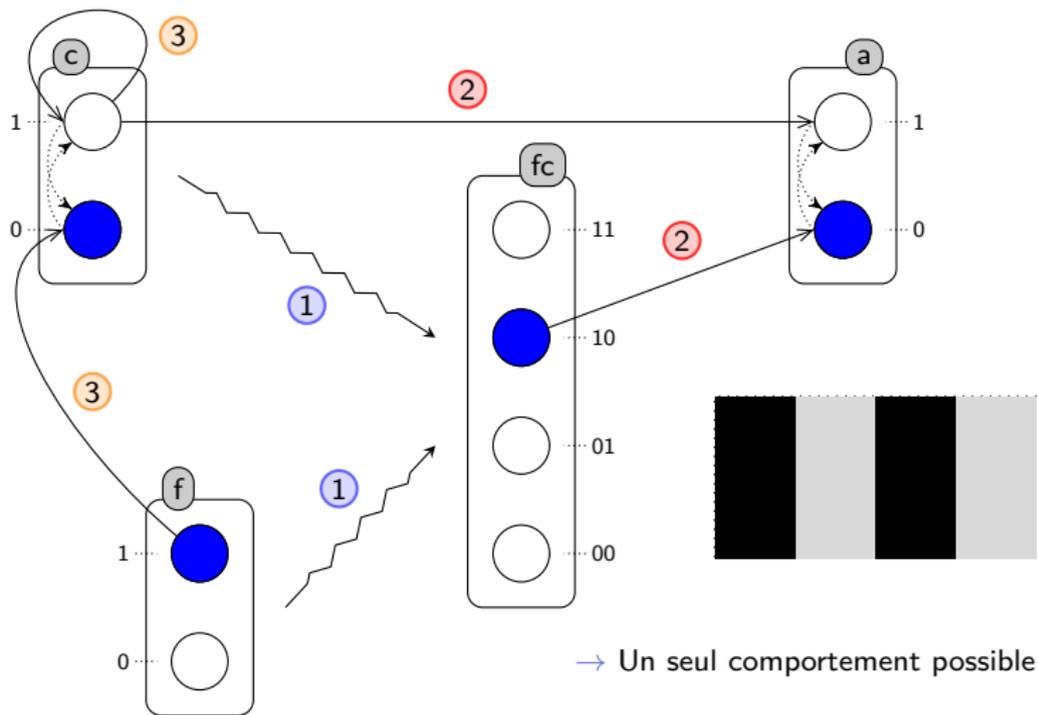


Utilisation des classes de priorités

[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

Utilisation des classes de priorités

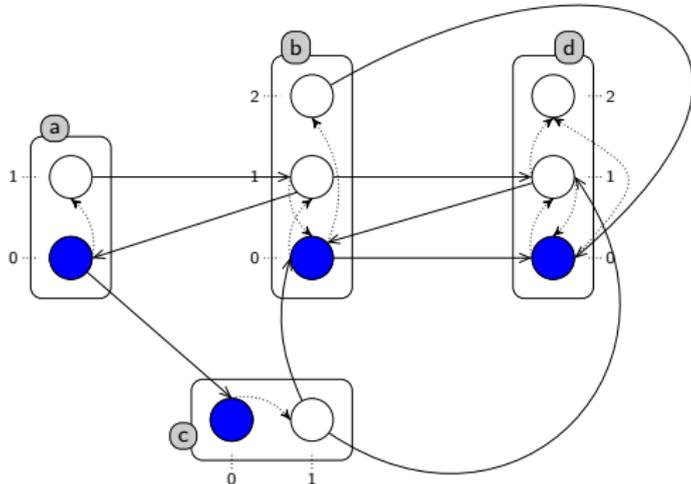
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



Static analysis : successive reachability

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Successive reachability of processes :



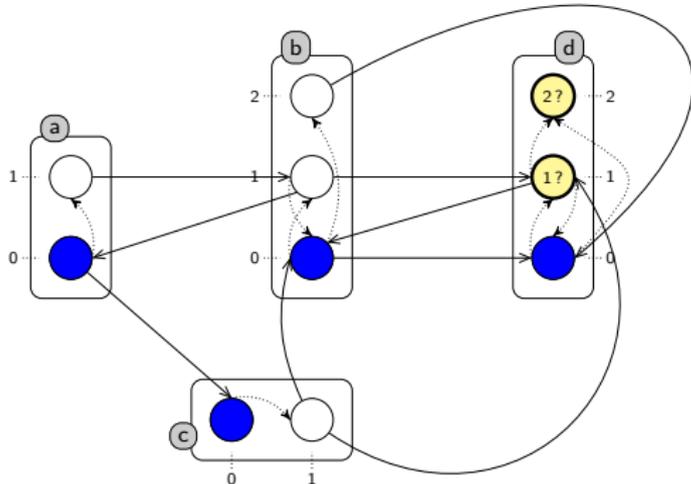
• Initial state

$\langle a_1, b_0, c_0, d_0 \rangle$

Static analysis : successive reachability

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Successive reachability of processes :



- Initial state
- Objectives

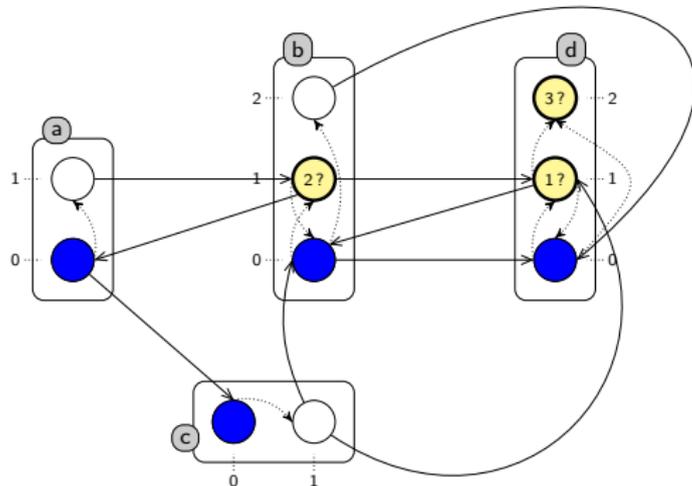
$$\langle a_1, b_0, c_0, d_0 \rangle$$

$$[\uparrow d_1 :: \uparrow d_2]$$

Static analysis : successive reachability

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Successive reachability of processes :



- Initial state

$\langle a_1, b_0, c_0, d_0 \rangle$

- Objectives

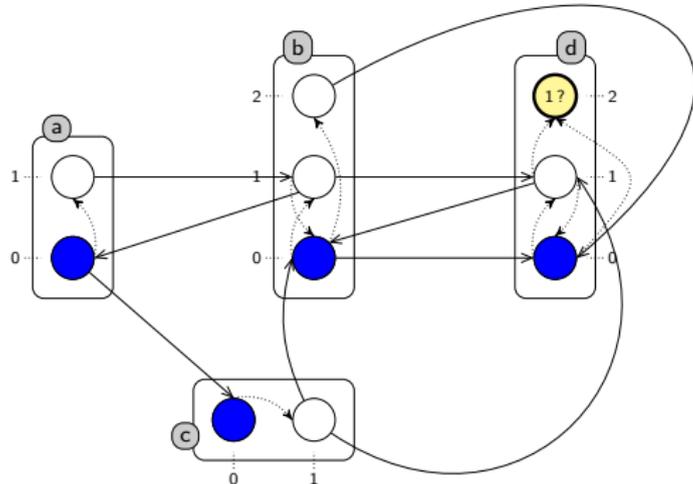
$[\uparrow d_1 :: \uparrow d_2]$

$[\uparrow d_1 :: \uparrow b_1 :: \uparrow d_2]$

Static analysis : successive reachability

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Successive reachability of processes :



- Initial state
- Objectives

$$\langle a_1, b_0, c_0, d_0 \rangle$$

$$[\uparrow d_1 :: \uparrow d_2]$$

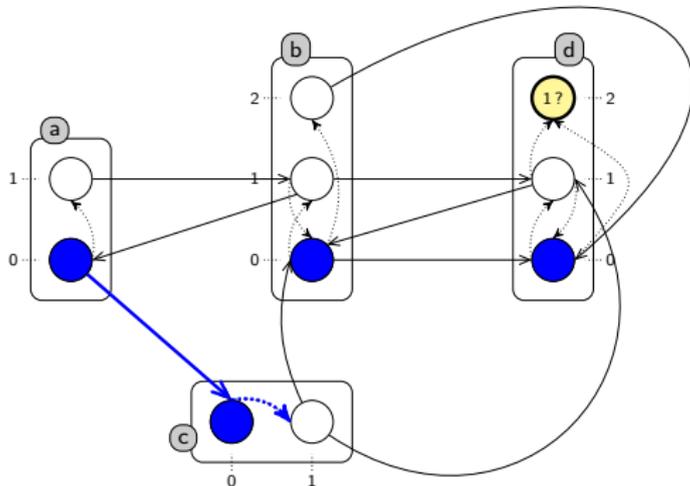
$$[\uparrow d_1 :: \uparrow b_1 :: \uparrow d_2]$$

$$[\uparrow d_2]$$

Static analysis : successive reachability

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Successive reachability of processes :



- Initial state

$$\langle a_1, b_0, c_0, d_0 \rangle$$

- Objectives

$$[\uparrow d_1 :: \uparrow d_2]$$

$$[\uparrow d_1 :: \uparrow b_1 :: \uparrow d_2]$$

$$[\uparrow d_2]$$

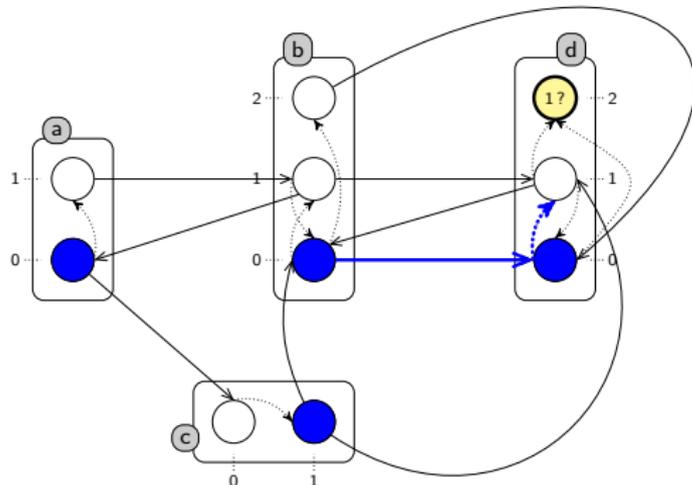
→ Concretization of the objective = scenario

$$\underline{a_0 \rightarrow c_0} \uparrow c_1 :: b_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1 :: c_1 \rightarrow b_0 \uparrow b_1 :: b_1 \rightarrow d_1 \uparrow d_2$$

Static analysis : successive reachability

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Successive reachability of processes :



- Initial state
- Objectives

$$\langle a_1, b_0, c_0, d_0 \rangle$$

$$[\uparrow d_1 :: \uparrow d_2]$$

$$[\uparrow d_1 :: \uparrow b_1 :: \uparrow d_2]$$

$$[\uparrow d_2]$$

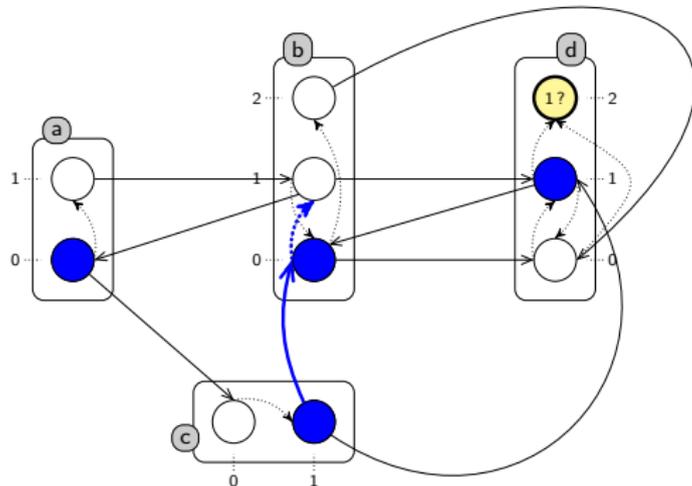
→ Concretization of the objective = scenario

$$a_0 \rightarrow c_0 \uparrow c_1 :: \underline{b_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1} :: c_1 \rightarrow b_0 \uparrow b_1 :: b_1 \rightarrow d_1 \uparrow d_2$$

Static analysis : successive reachability

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Successive reachability of processes :



- Initial state
- Objectives

$$\langle a_1, b_0, c_0, d_0 \rangle$$

$$[\uparrow d_1 :: \uparrow d_2]$$

$$[\uparrow d_1 :: \uparrow b_1 :: \uparrow d_2]$$

$$[\uparrow d_2]$$

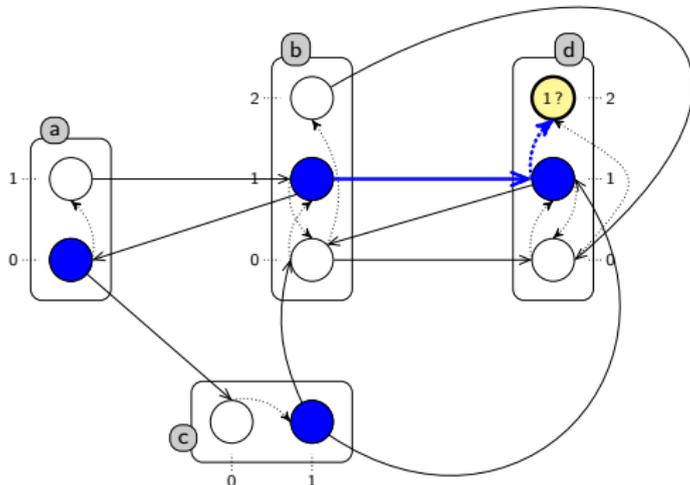
→ Concretization of the objective = scenario

$$a_0 \rightarrow c_0 \uparrow c_1 :: b_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1 :: \underline{c_1 \rightarrow b_0 \uparrow b_1} :: b_1 \rightarrow d_1 \uparrow d_2$$

Static analysis : successive reachability

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Successive reachability of processes :



- Initial state

$\langle a_1, b_0, c_0, d_0 \rangle$

- Objectives

$[\uparrow d_1 :: \uparrow d_2]$

$[\uparrow d_1 :: \uparrow b_1 :: \uparrow d_2]$

$[\uparrow d_2]$

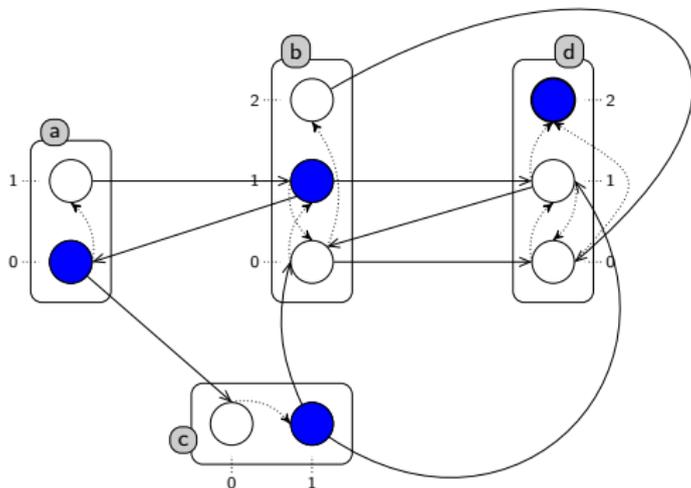
→ Concretization of the objective = scenario

$a_0 \rightarrow c_0 \uparrow c_1 :: b_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1 :: c_1 \rightarrow b_0 \uparrow b_1 :: \underline{b_1 \rightarrow d_1 \uparrow d_2}$

Static analysis : successive reachability

[Paulevé et al. in *Mathematical Structures in Computer Science*, 2012]

Successive reachability of processes :



- Initial state
- Objectives

$$\langle a_1, b_0, c_0, d_0 \rangle$$

$$[\uparrow d_1 :: \uparrow d_2]$$

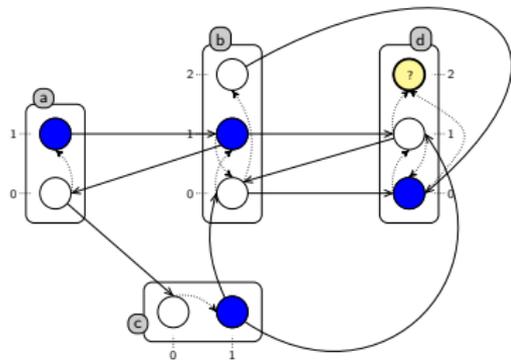
$$[\uparrow d_1 :: \uparrow b_1 :: \uparrow d_2]$$

$$[\uparrow d_2]$$

→ Concretization of the objective = scenario

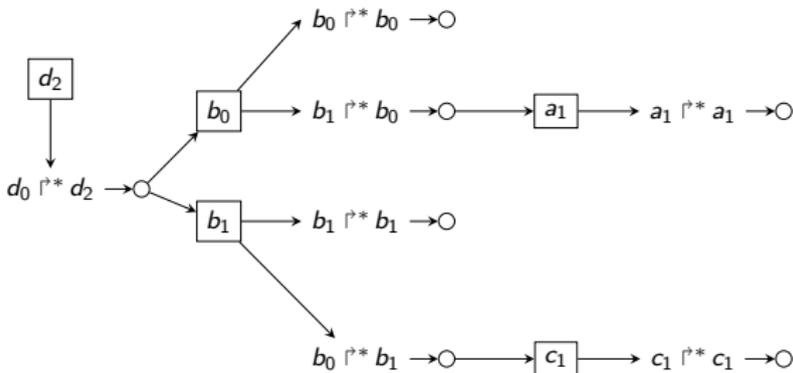
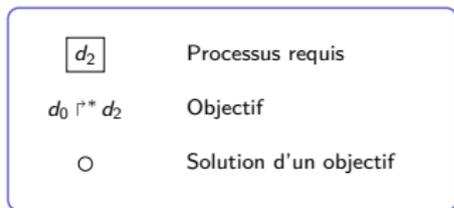
$$a_0 \rightarrow c_0 \uparrow c_1 :: b_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1 :: c_1 \rightarrow b_0 \uparrow b_1 :: b_1 \rightarrow d_1 \uparrow d_2$$

Under-approximation

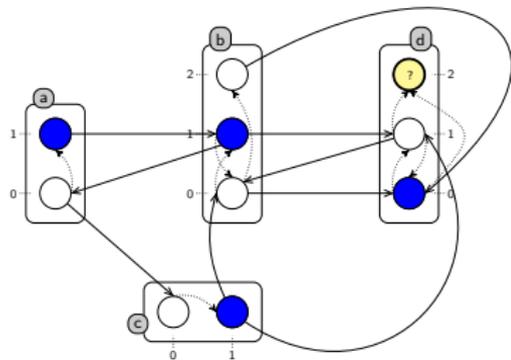


Sufficient condition :

- no cycle
- each objective has a solution



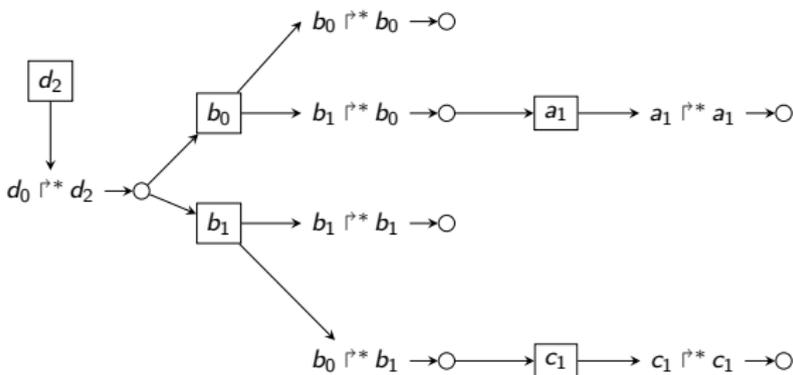
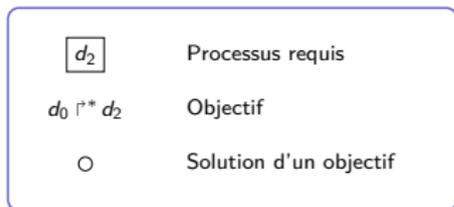
Under-approximation



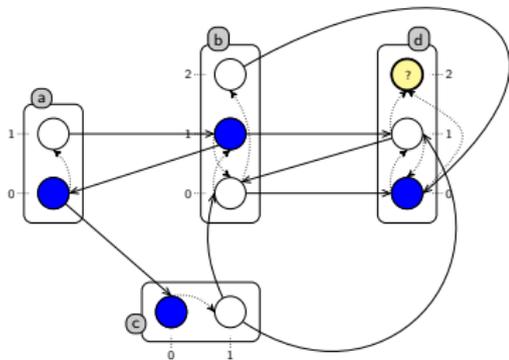
Sufficient condition :

- no cycle
- each objective has a solution

***R* is true**

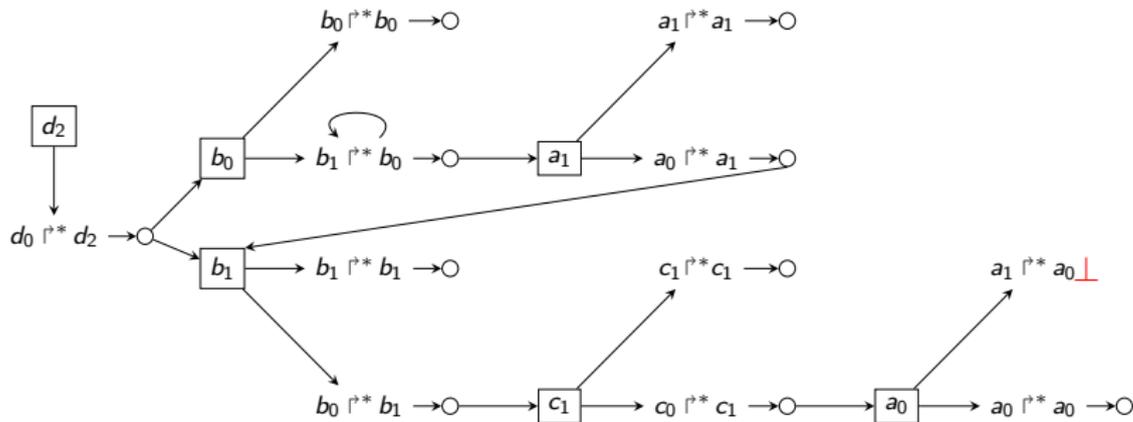


Under-approximation

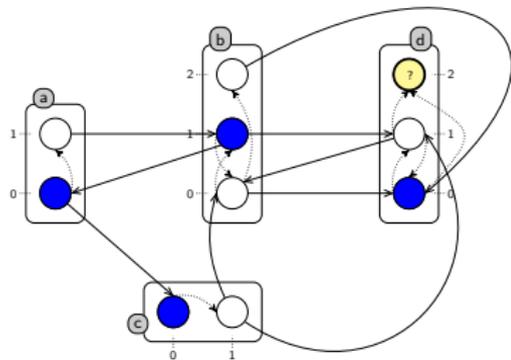


Sufficient condition :

- no cycle
- each objective has a solution



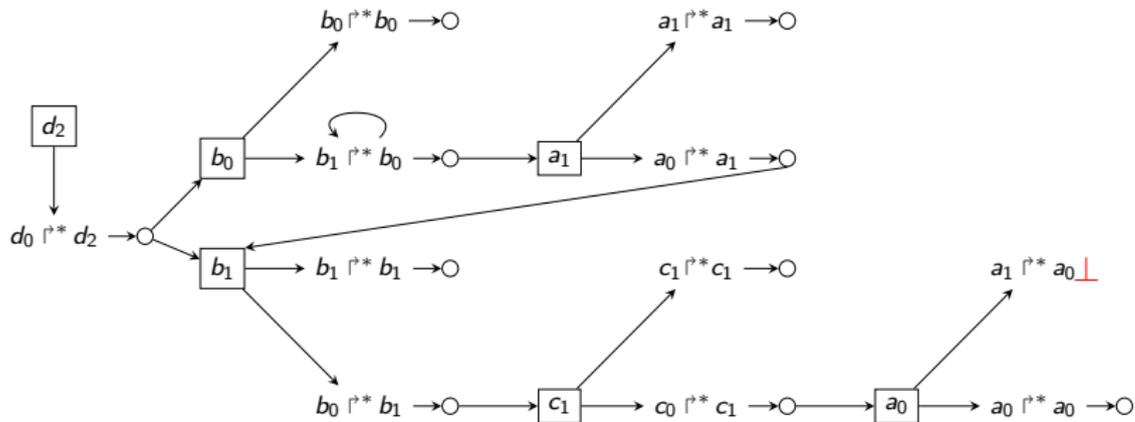
Under-approximation



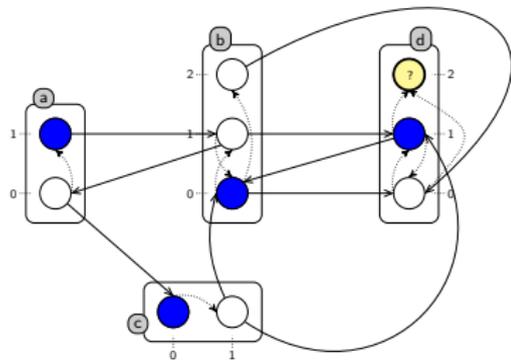
Sufficient condition :

- no cycle
- each objective has a solution

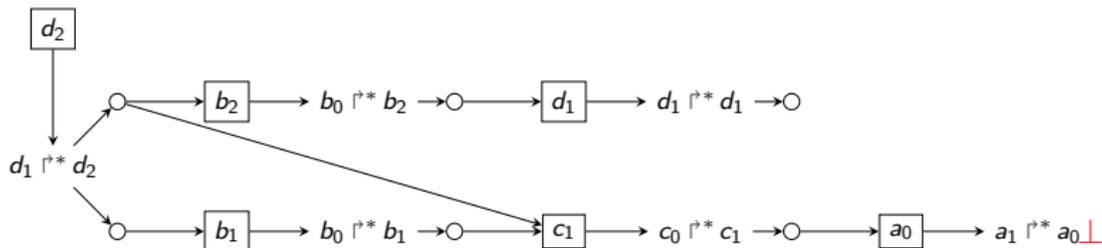
Inconclusive



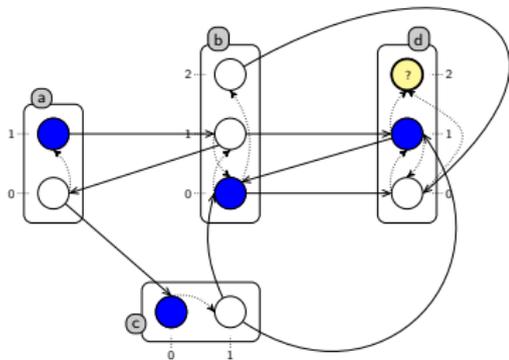
Over-approximation



Necessary condition :



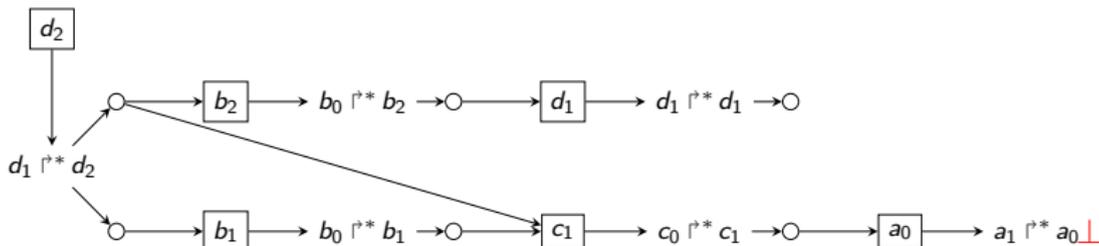
Over-approximation



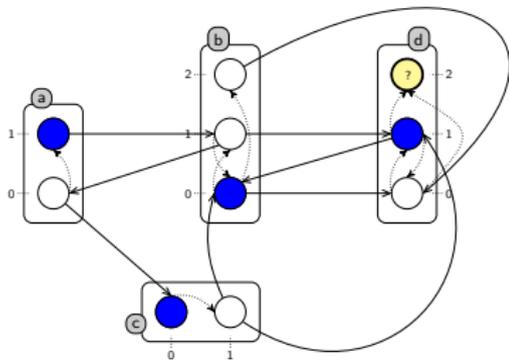
Necessary condition :

There exists a traversal with no cycle

- objective → follow one solution
- solution → follow all processes
- process → follow all objectives



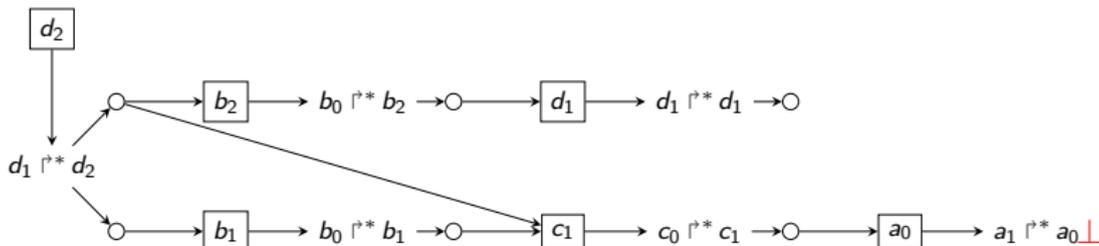
Over-approximation



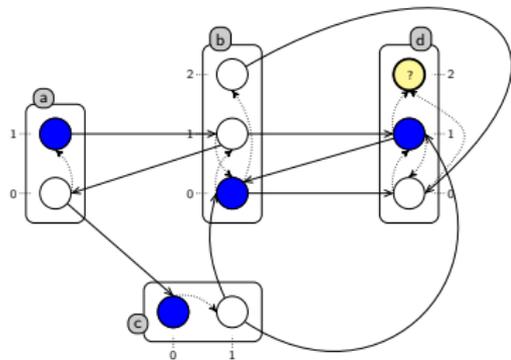
Necessary condition :

There exists a traversal with no cycle

- objective → follow one solution
- solution → follow all processes
- process → follow all objectives



Over-approximation

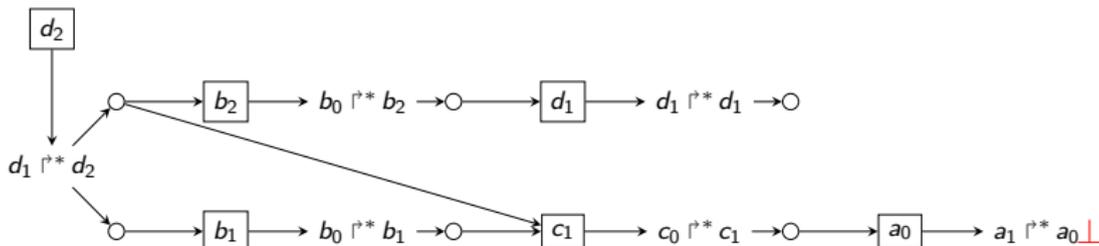


Necessary condition :

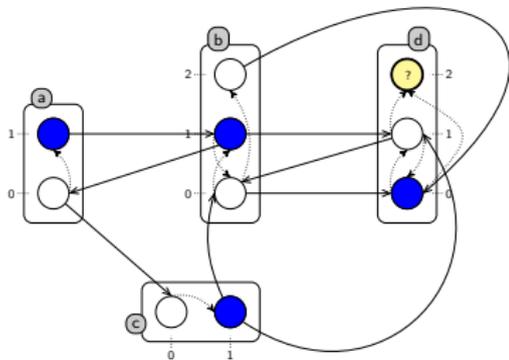
There exists a traversal with no cycle

- objective → follow one solution
- solution → follow all processes
- process → follow all objectives

R is false



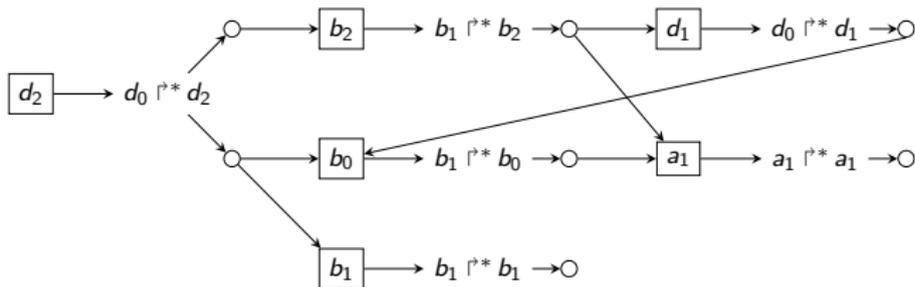
Over-approximation



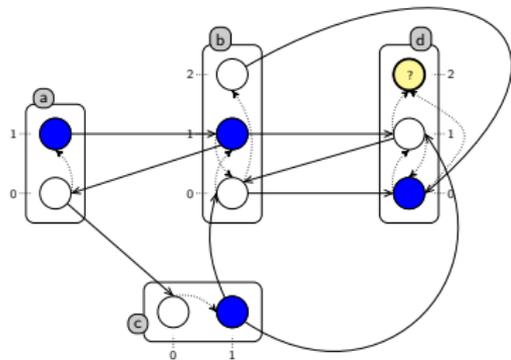
Necessary condition :

There exists a traversal with no cycle

- objective → follow one solution
- solution → follow all processes
- process → follow all objectives



Over-approximation

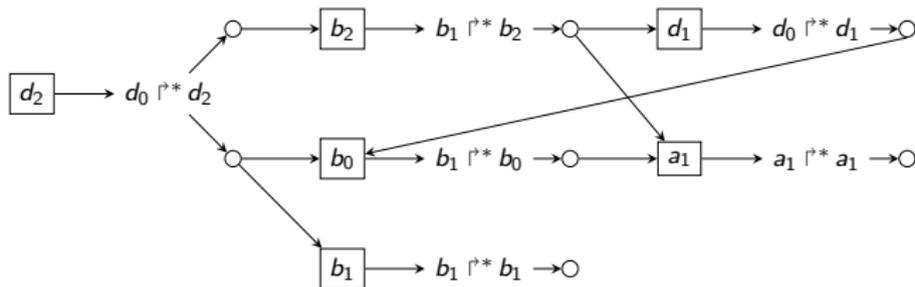


Necessary condition :

There exists a traversal with no cycle

- objective → follow one solution
- solution → follow all processes
- process → follow all objectives

Inconclusive

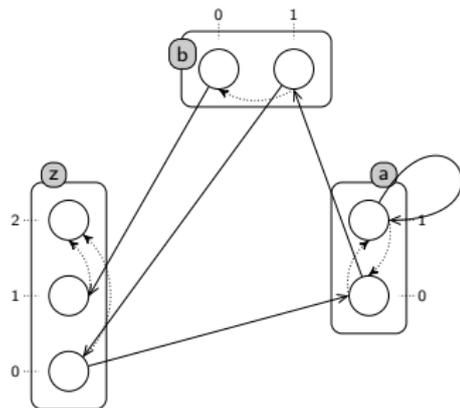


Static Analysis : Fixed Points

[Paulevé *et al.* in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Fixed point = state where no action can be fired

→ avoid couples of processes bounded by an action

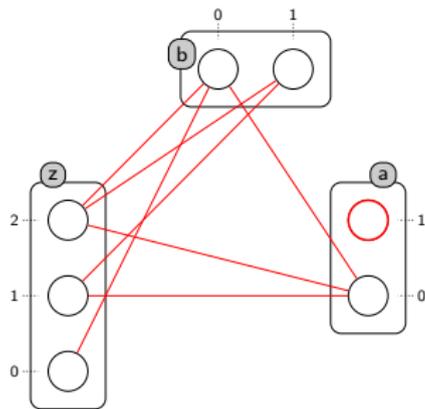
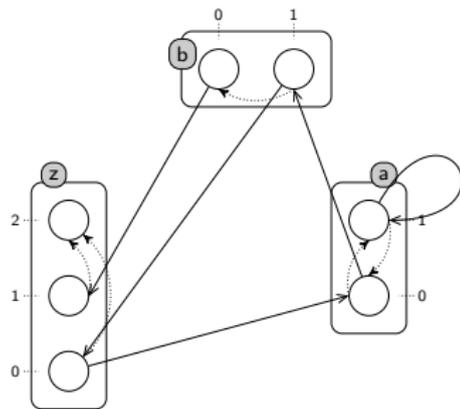


Static Analysis : Fixed Points

[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Fixed point = state where no action can be fired

- avoid couples of processes bounded by an action
- Hitless Graph

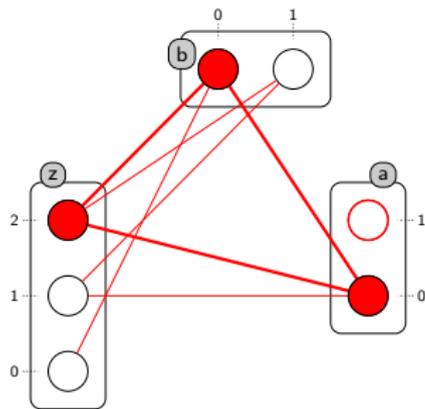
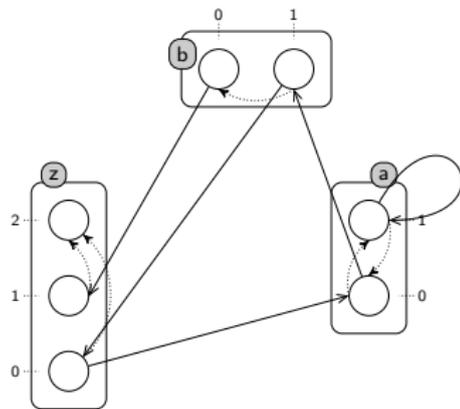


Static Analysis : Fixed Points

[Paulevé *et al.* in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Fixed point = state where no action can be fired

- avoid couples of processes bounded by an action
- Hitless Graph → **n-cliques** = fixed points

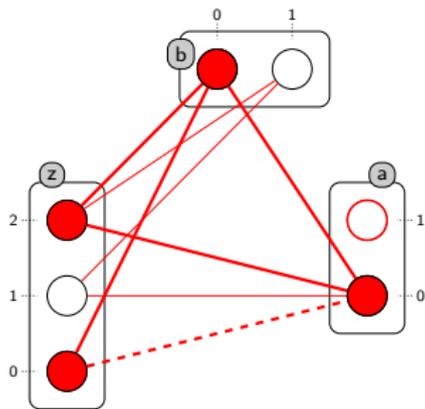
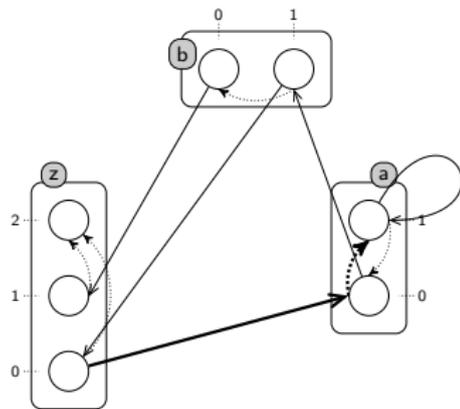


Static Analysis : Fixed Points

[Paulevé *et al.* in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Fixed point = state where no action can be fired

- avoid couples of processes bounded by an action
- Hitless Graph → **n-cliques** = fixed points

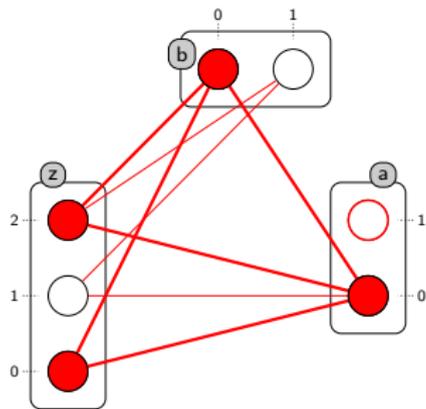
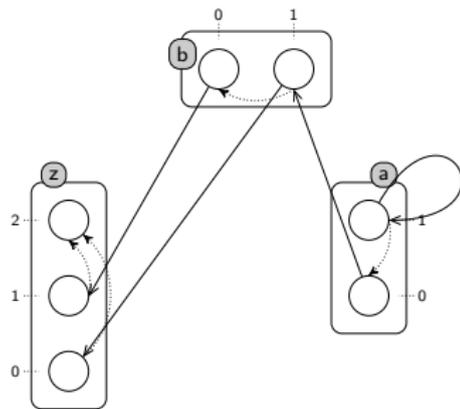


Static Analysis : Fixed Points

[Paulevé *et al.* in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Fixed point = state where no action can be fired

- avoid couples of processes bounded by an action
- Hitless Graph → **n-cliques** = fixed points

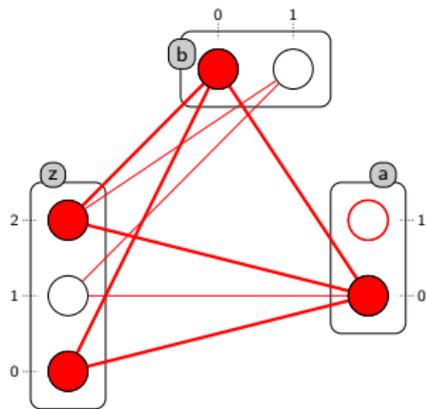
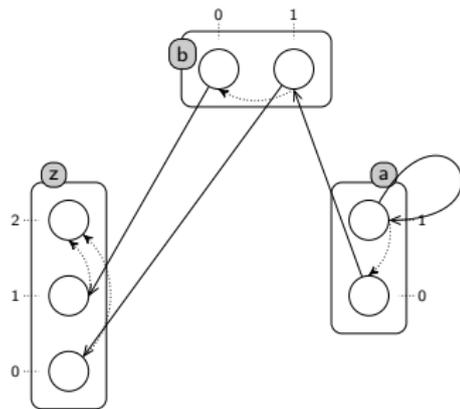


Static Analysis : Fixed Points

[Paulevé *et al.* in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

Fixed point = state where no action can be fired

- avoid couples of processes bounded by an action
- Hitless Graph → **n-cliques** = fixed points



Exponential complexity w.r.t. the number of sorts