

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

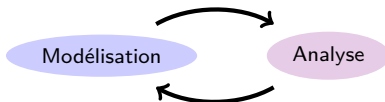


L'analyse recherchée impacte les choix de modélisation

- 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

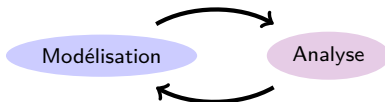
- Les outils de modélisation doivent être adaptés aux propriétés observées

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

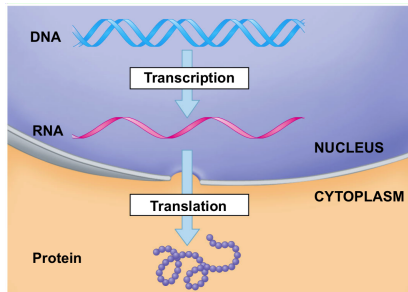
- Intégration de données ou de contraintes temporelles
- Éléments de Synchronisation entre les actions
  - Ajout de priorités, d'arcs neutralisants ou d'actions plurielles

### **Analyse** des Frappes de Processus

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

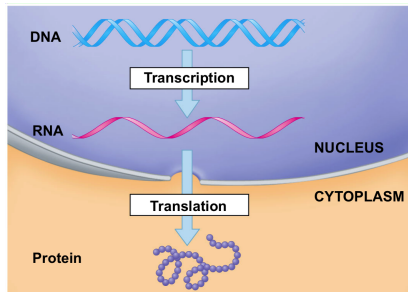


## Abstractions de la représentation

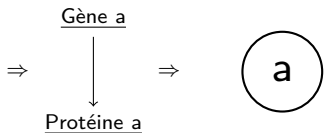


© 2012 Pearson Education, Inc.

## Abstractions de la représentation

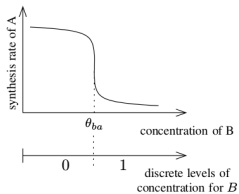


© 2012 Pearson Education, Inc.



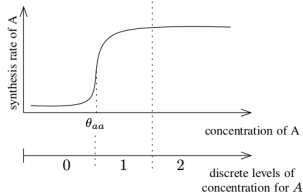
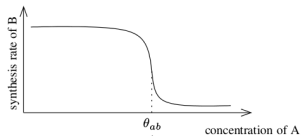
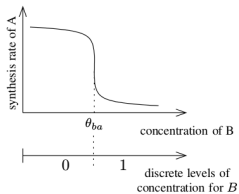
## Discrétisation et asynchronisme

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



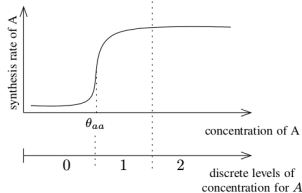
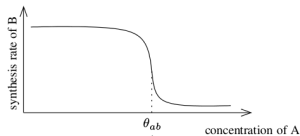
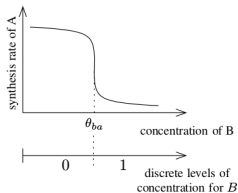
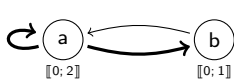
## Discrétisation et asynchronisme

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



## Discrétisation et asynchronisme

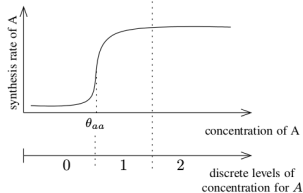
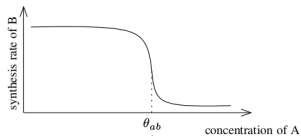
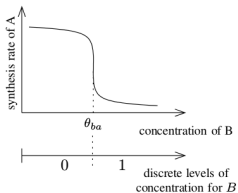
[Richard, Comet, Bernot (tutorial), 2008]



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

## Discrétisation et asynchronisme

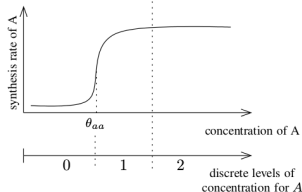
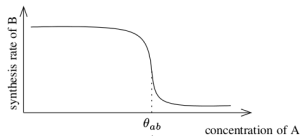
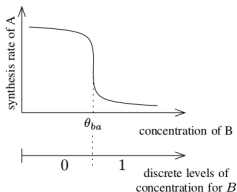
[Richard, Comet, Bernot (tutorial), 2008]



- 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

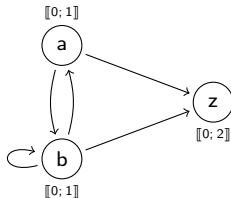
[Kauffman in *Journal of Theoretical Biology*, 1969][Thomas in *Journal of Theoretical Biology*, 1973]

- 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	<b>1</b>
1	<b>0</b>

$a$	$b$	$f^b(a, b)$
0	0	<b>1</b>
0	1	<b>1</b>
1	0	<b>0</b>
1	1	<b>1</b>

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



## Réseaux discrets / Modèle de Thomas

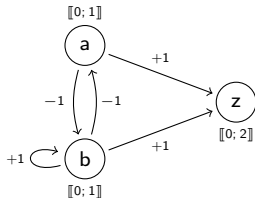
[Kauffman in *Journal of Theoretical Biology*, 1969][Thomas in *Journal of Theoretical Biology*, 1973]

- 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	<b>1</b>
1	<b>0</b>

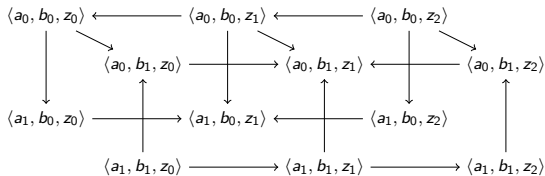
$a$	$b$	$f^b(a, b)$
0	0	<b>1</b>
0	1	<b>1</b>
1	0	<b>0</b>
1	1	<b>1</b>

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



## Analyse des modèles de Thomas

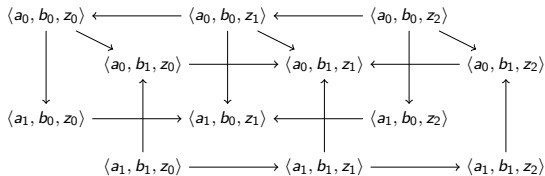
Grphe des états calculé selon une dynamique asynchrone et unitaire :



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

## Analyse des modèles de Thomas

Graphe des états calculé selon une dynamique asynchrone et unitaire :



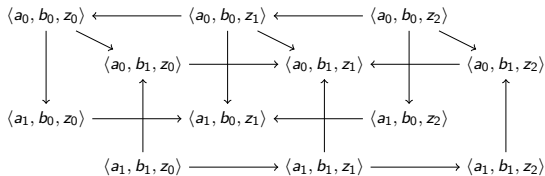
→ Taille **exponentielle** dans le nombre de composants

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

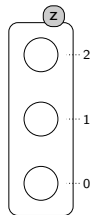
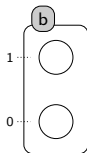
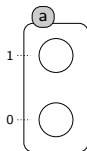
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]



**Sortes** : composants  $a, b, z$

## Les Frappes de Processus standards

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

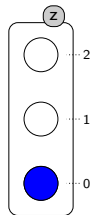
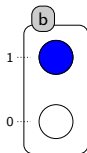
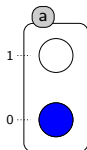


**Sortes** : composants  $a, b, z$

**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]



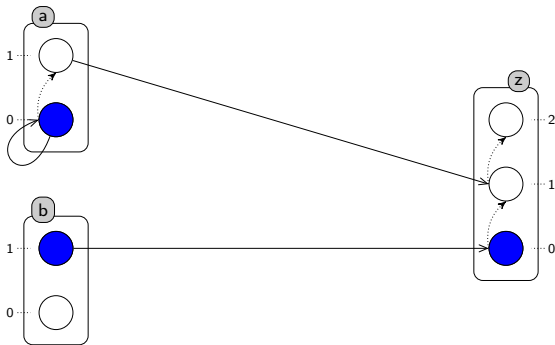
**Sortes** : composants  $a, b, z$

**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  $a, b, z$

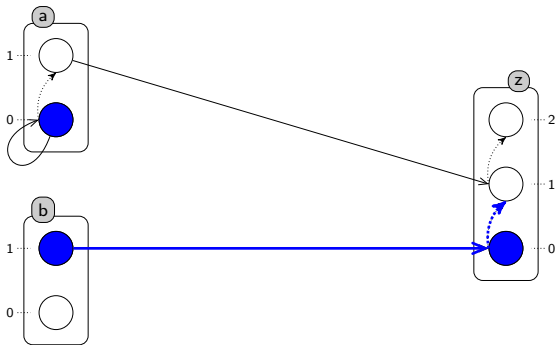
**Processus** : états locaux / niveaux d'expression  $z_0, z_1, z_2$

**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]



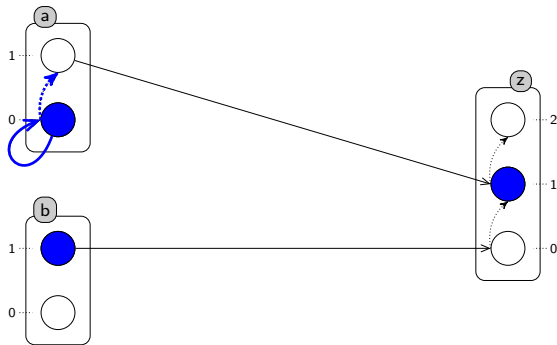
**Sortes** : composants  $a, b, z$

**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]

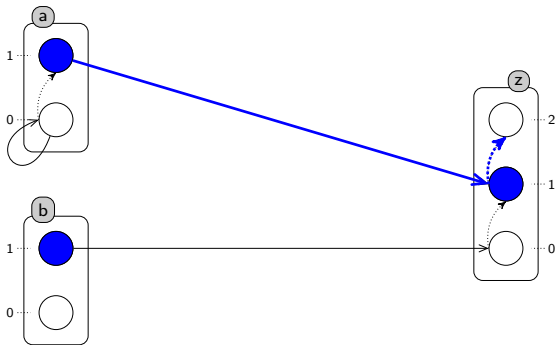
**Sortes** : composants  $a, b, z$

**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  $z_0, z_1, z_2$

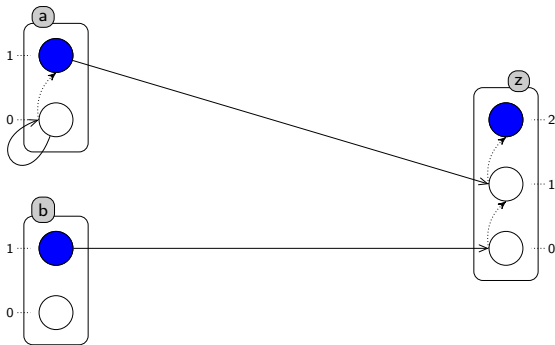
**États** : ensembles de processus actifs  $\langle a_1, b_1, z_1 \rangle$

**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]



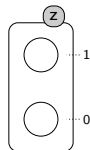
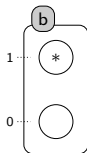
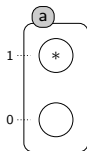
**Sortes** : composants  $a, b, z$

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

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

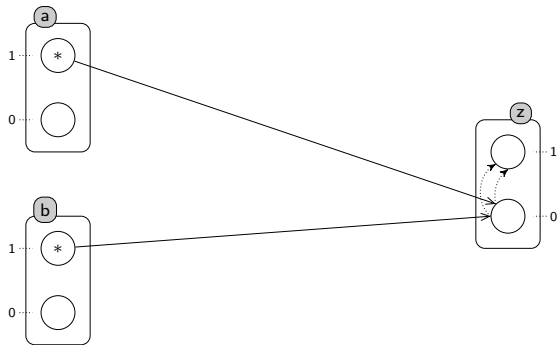
**Actions** : dynamique  $b_1 \rightarrow z_0 \uparrow z_1, a_0 \rightarrow a_0 \uparrow a_1, a_1 \rightarrow z_1 \uparrow z_2$

## Coopérations

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

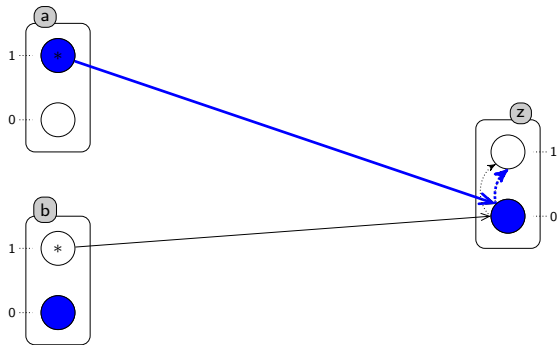
**Coopération** entre  $a_1$  et  $b_1$  :  $\underline{a_1 \wedge b_1} \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

## Coopérations

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

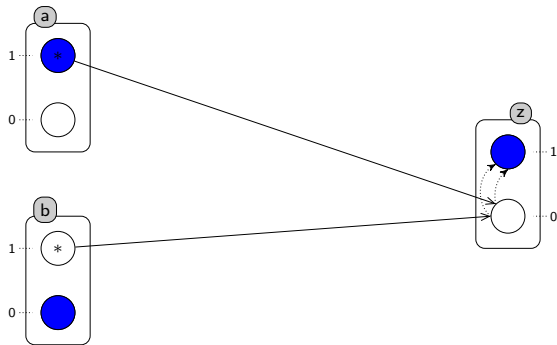
**Coopération** entre  $a_1$  et  $b_1$  :  $\underline{a_1 \wedge b_1} \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

## Coopérations

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

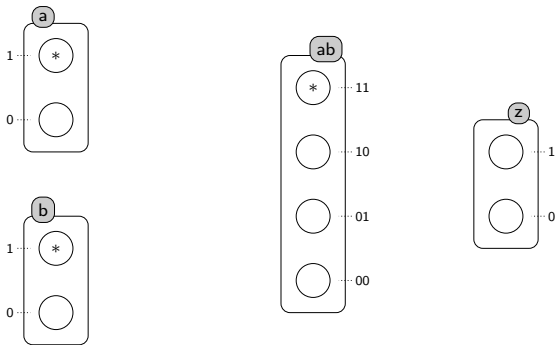
Coopération entre  $a_1$  et  $b_1$  :  $\underline{a_1 \wedge b_1} \rightarrow z_0 \uparrow z_1$

## Coopérations

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

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

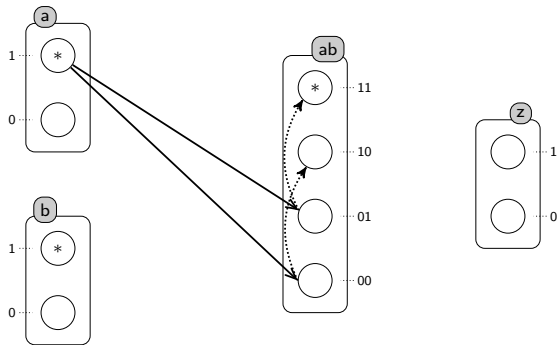
## Coopérations

[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  $a_1 \wedge b_1$

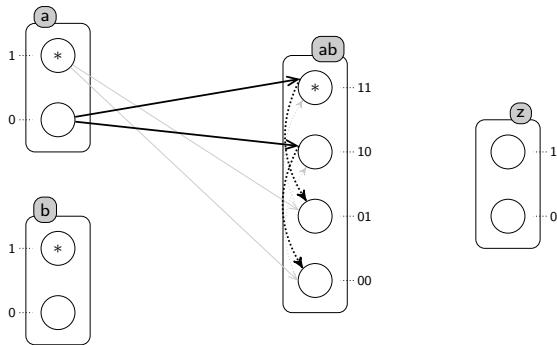
## Coopérations

[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

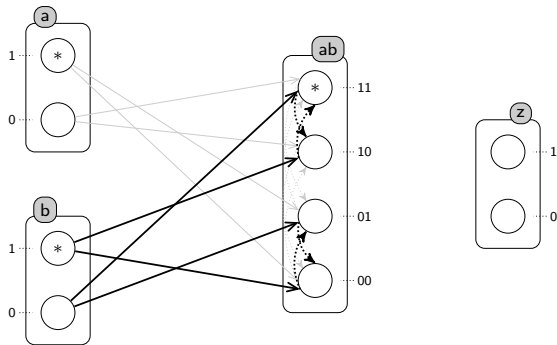
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

**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  $a_1 \wedge b_1$



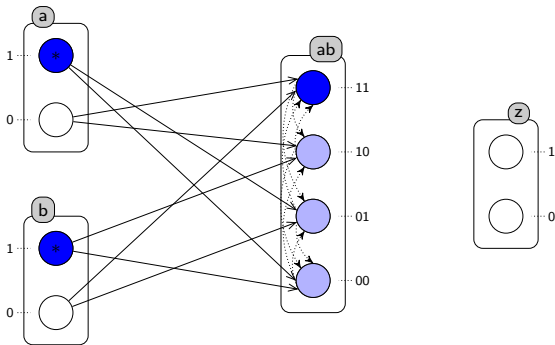
## Coopérations

[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

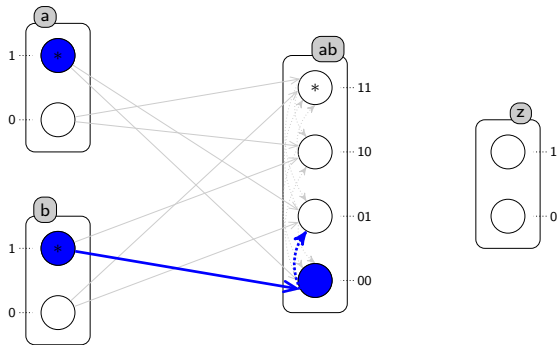
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

**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

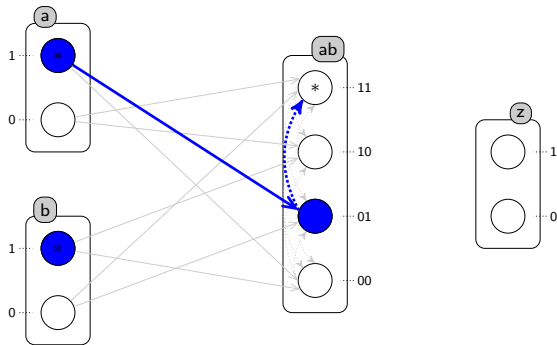
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

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

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

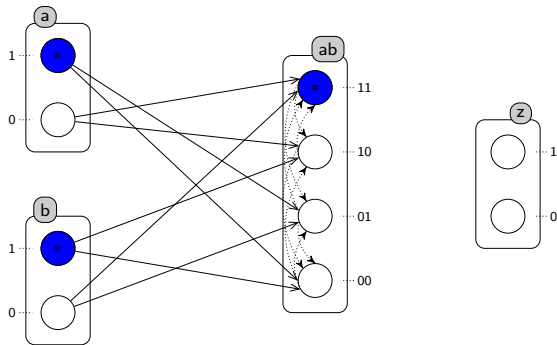
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

**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

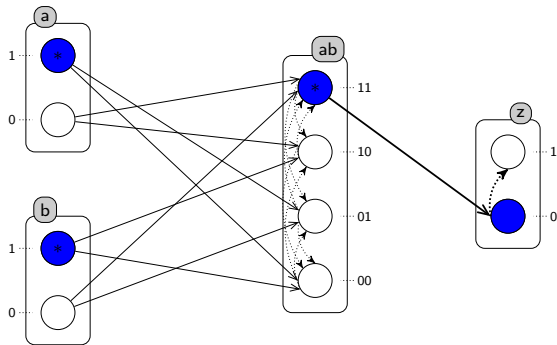
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

**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  $a_1 \wedge b_1 \Rightarrow ab_{11}$

## Coopérations

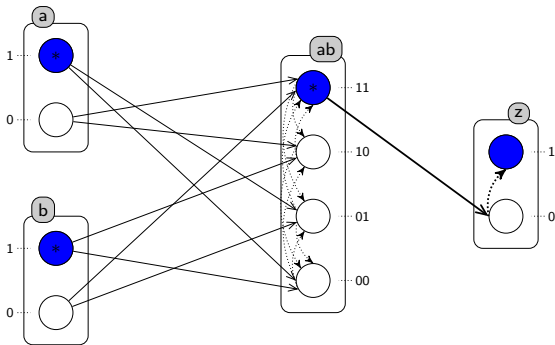
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]

**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  $a_1 \wedge b_1 \Rightarrow ab_{11}$

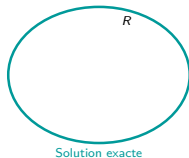
## Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[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  $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$





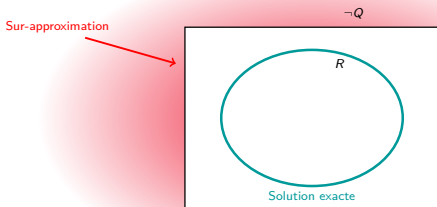
## Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[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  $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



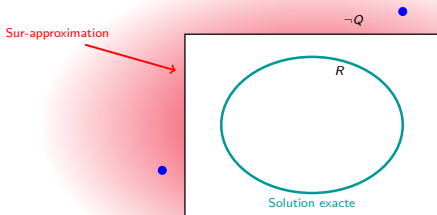
## Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[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  $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



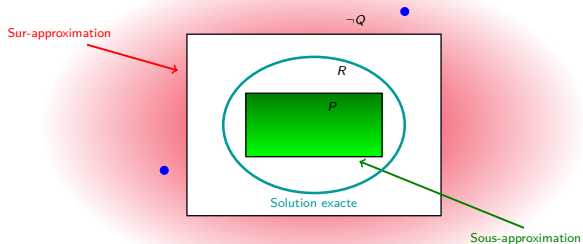
## Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[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  $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



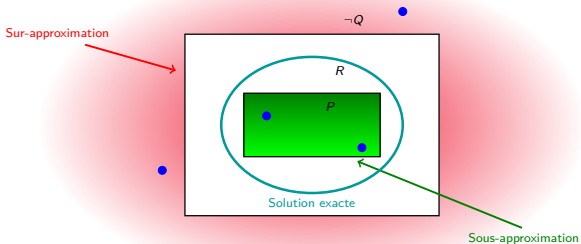
## Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[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  $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



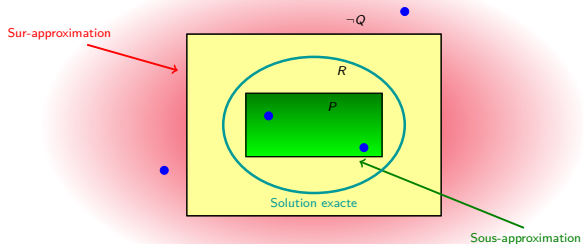
## Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[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  $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



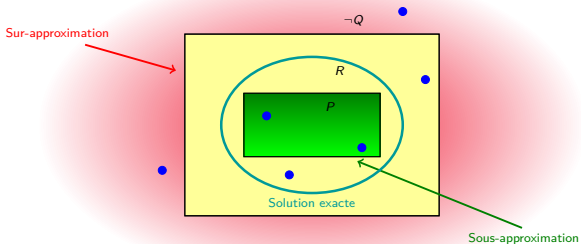
## Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[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  $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$



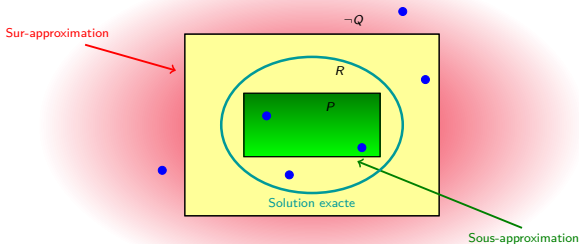
## Approximations de l'analyse d'atteignabilité

[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  $P \Rightarrow R \Rightarrow Q$

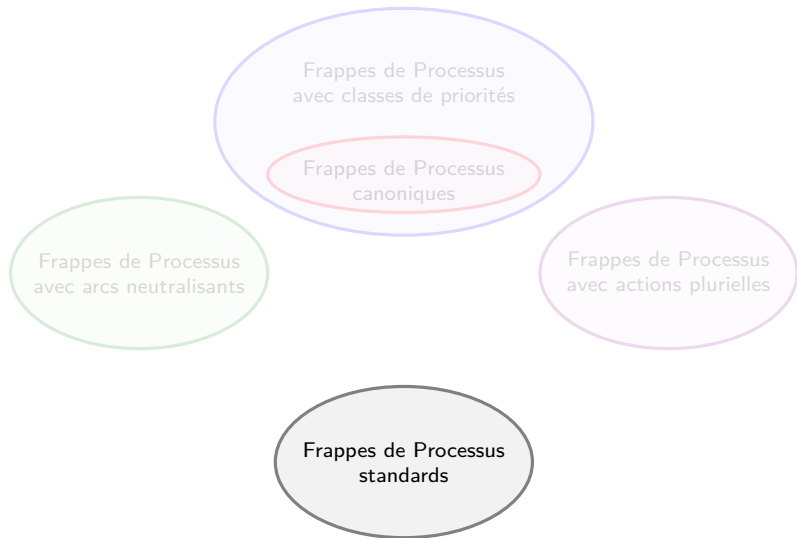


Polynomial dans le nombre de sortes

Exponentiel dans le nombre de processus de chaque sorte

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

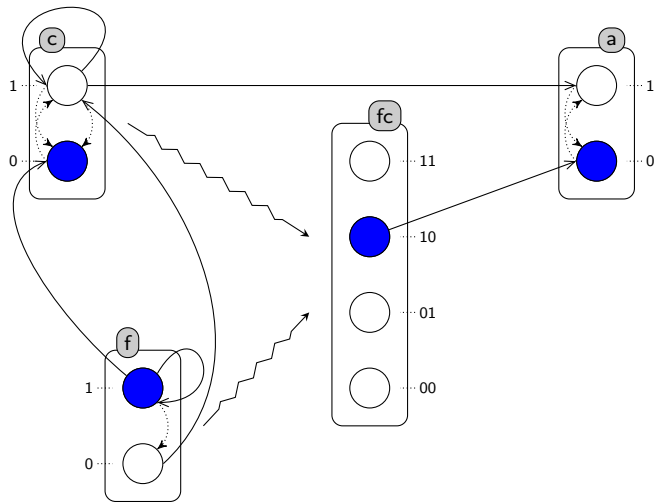
## Frappes de Processus standards





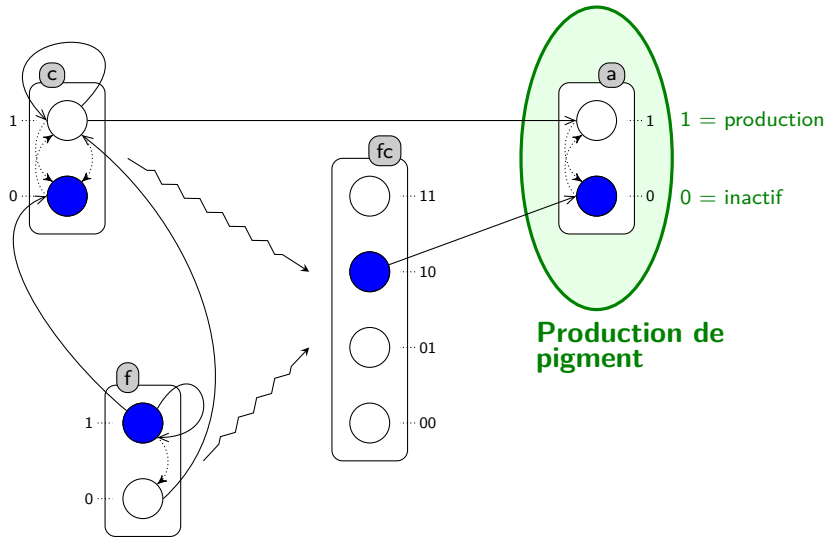
## Permissivité de la dynamique standard

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



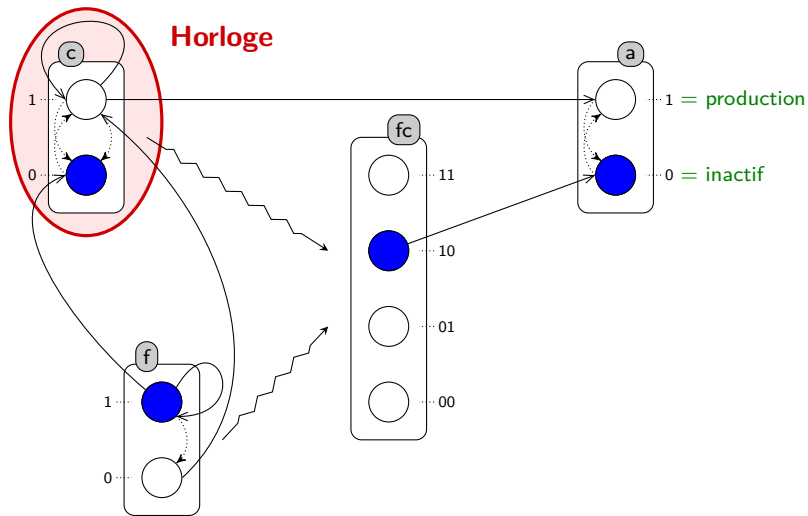
## Permissivité de la dynamique standard

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



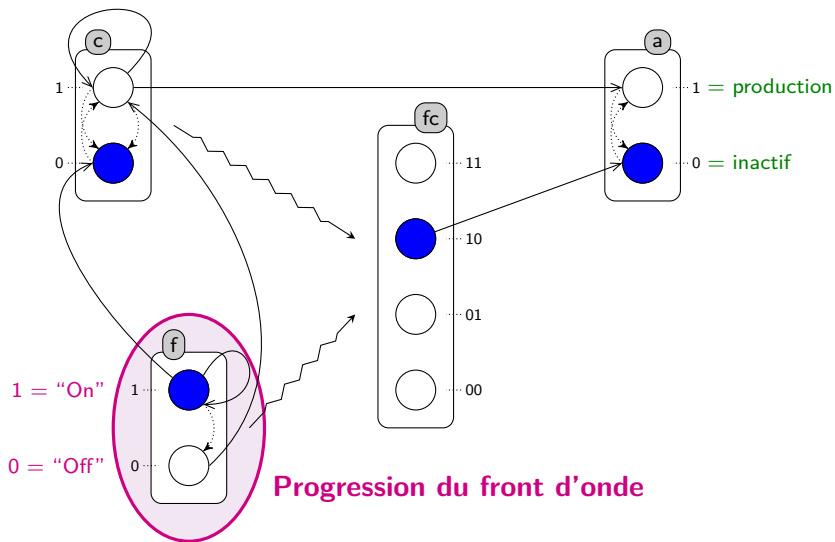
## Permissivité de la dynamique standard

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



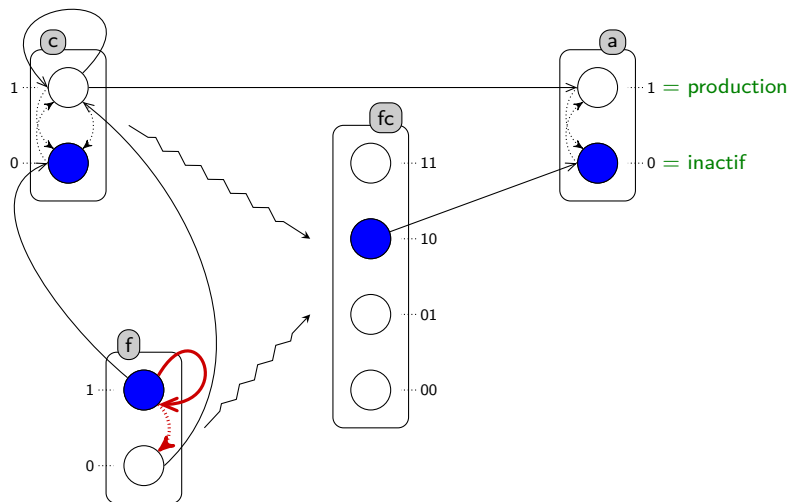
## Permissivité de la dynamique standard

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



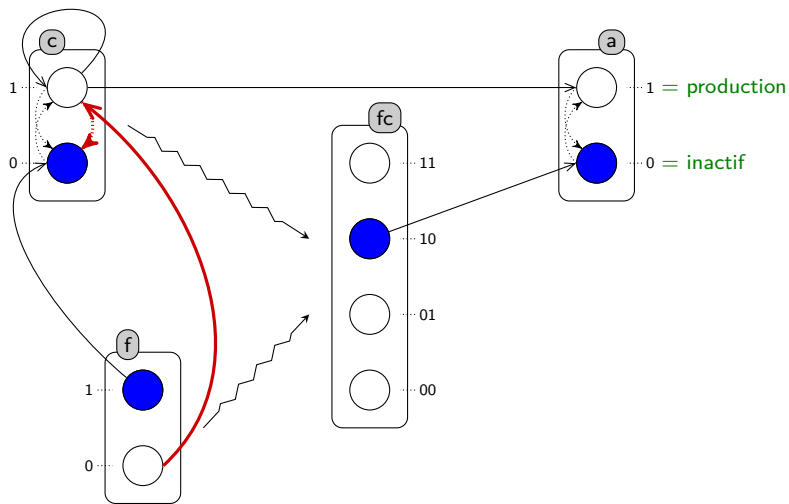
## Permissivité de la dynamique standard

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



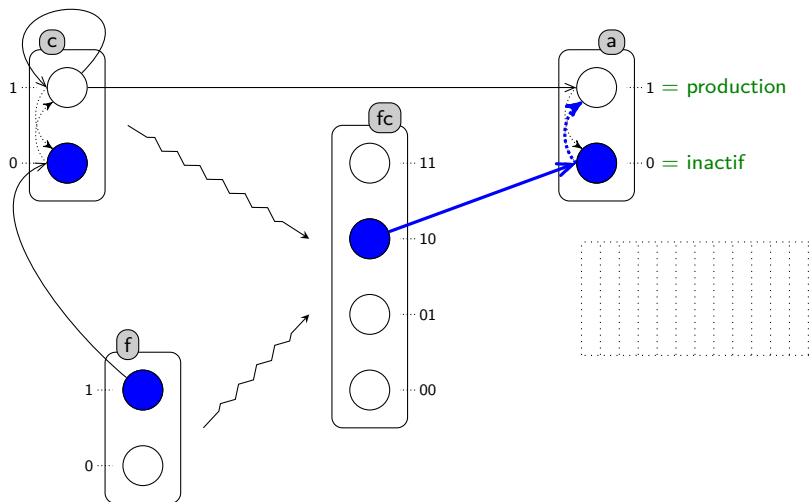
## Permissivité de la dynamique standard

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



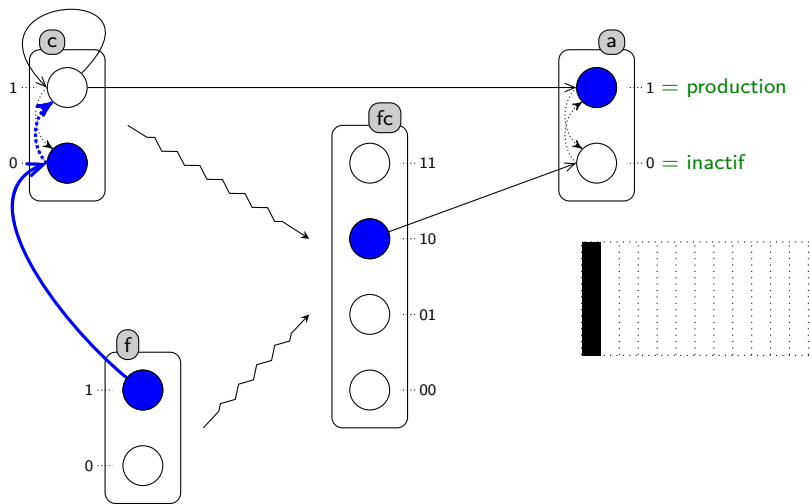
## Permissivité de la dynamique standard

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



## Permissivité de la dynamique standard

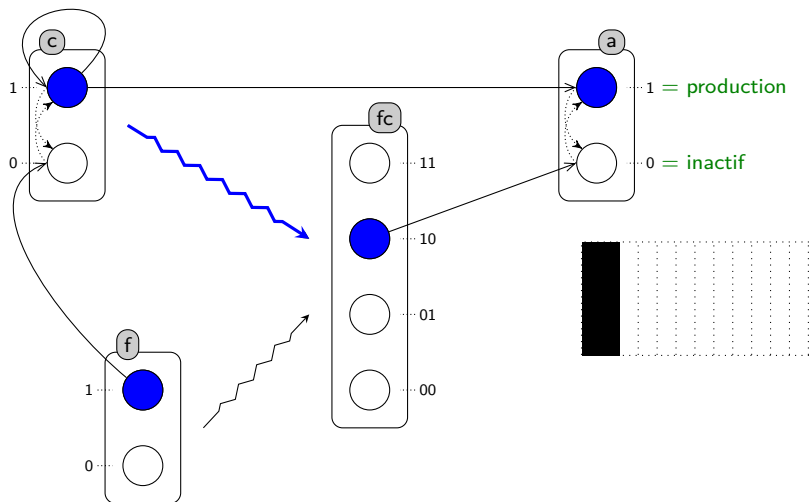
Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]





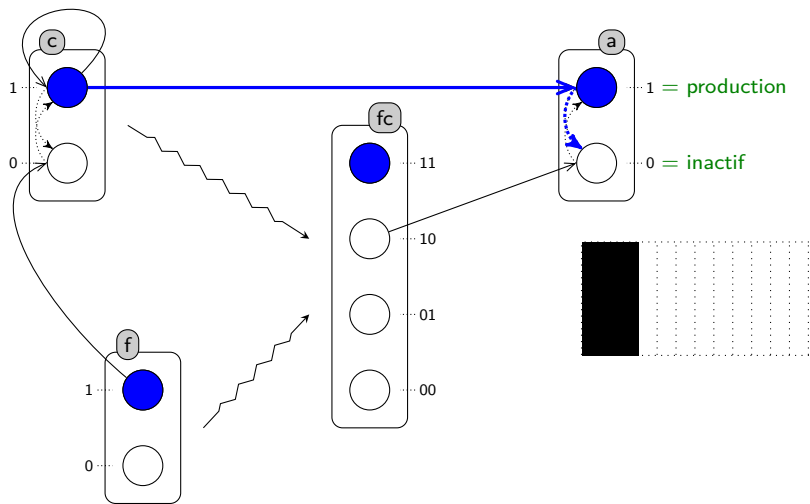
# Permissivité de la dynamique standard

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



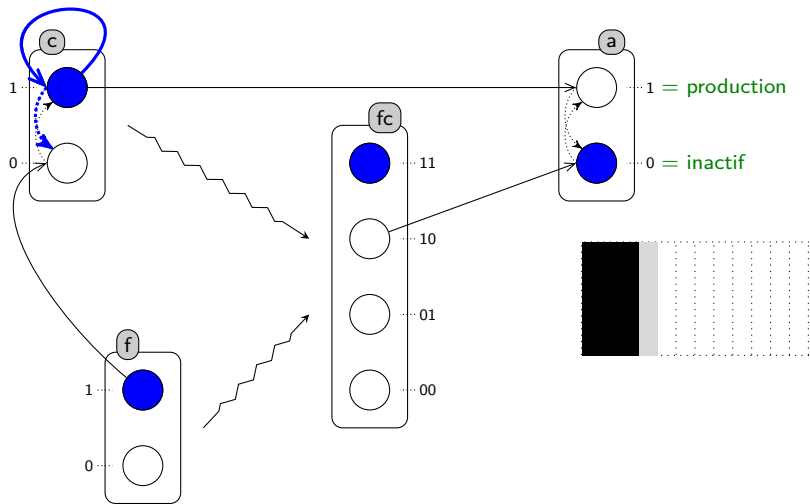
## Permissivité de la dynamique standard

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



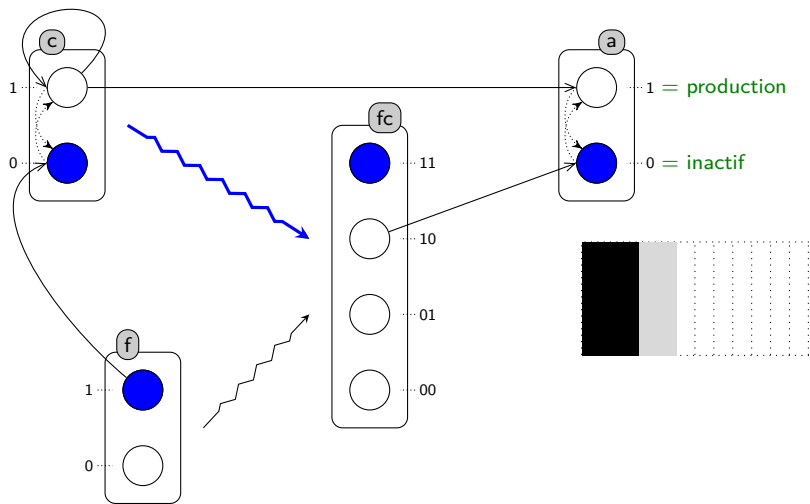
## Permissivité de la dynamique standard

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



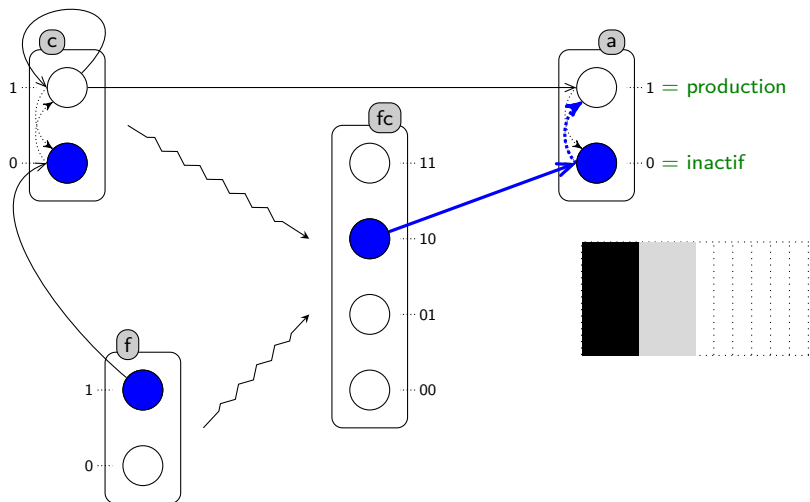
## Permissivité de la dynamique standard

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



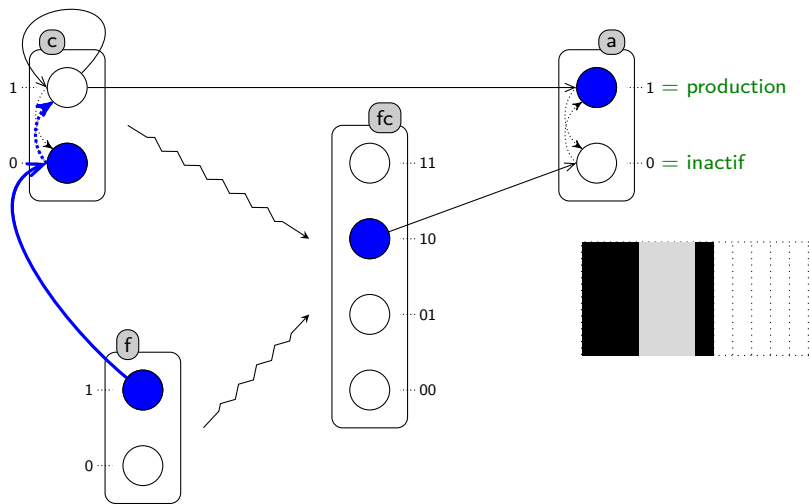
## Permissivité de la dynamique standard

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



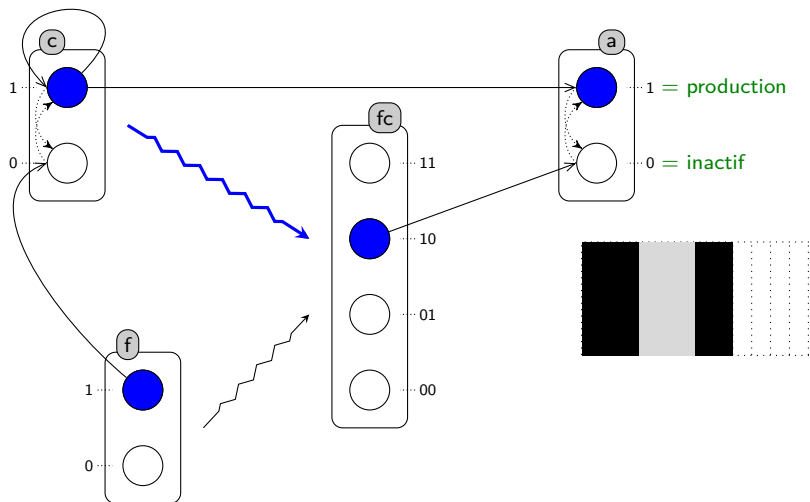
## Permissivité de la dynamique standard

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



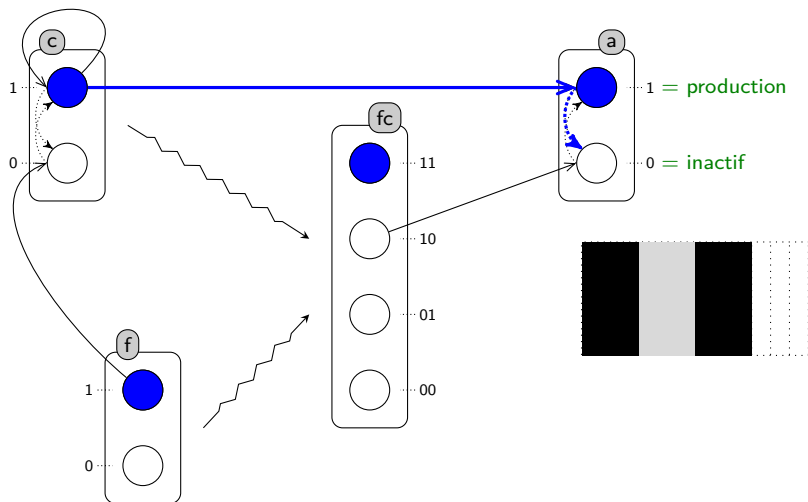
## Permissivité de la dynamique standard

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



## Permissivité de la dynamique standard

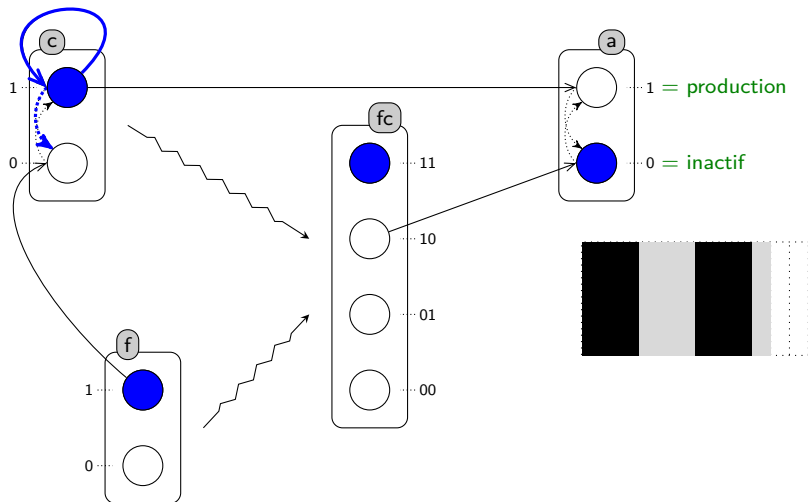
Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]





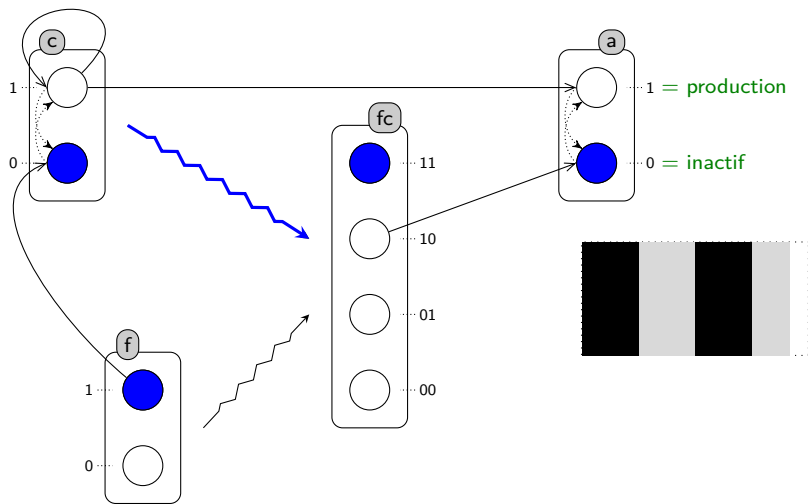
## Permissivité de la dynamique standard

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



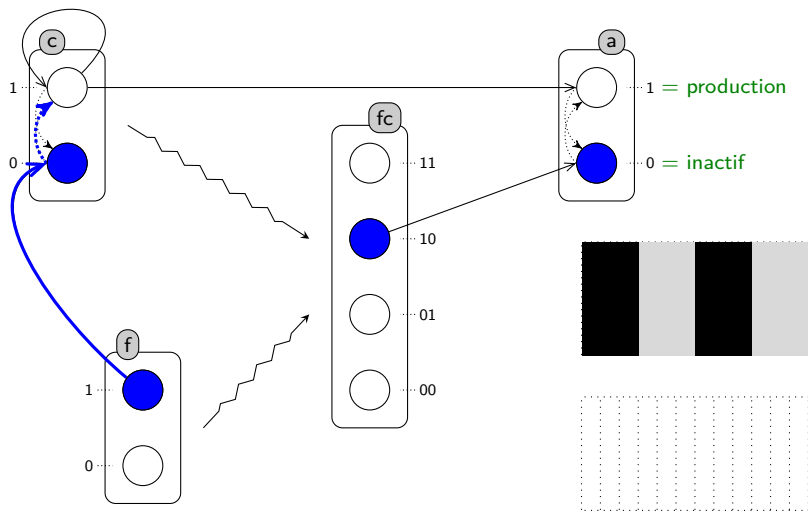
## Permissivité de la dynamique standard

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



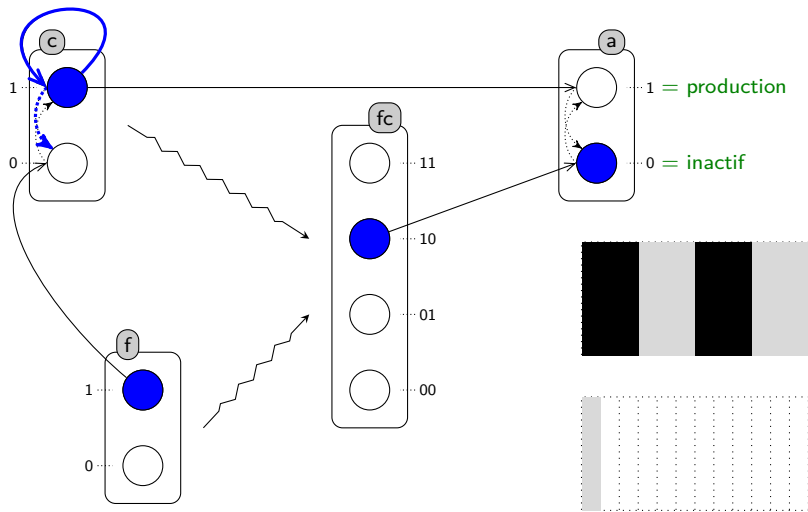
## Permissivité de la dynamique standard

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



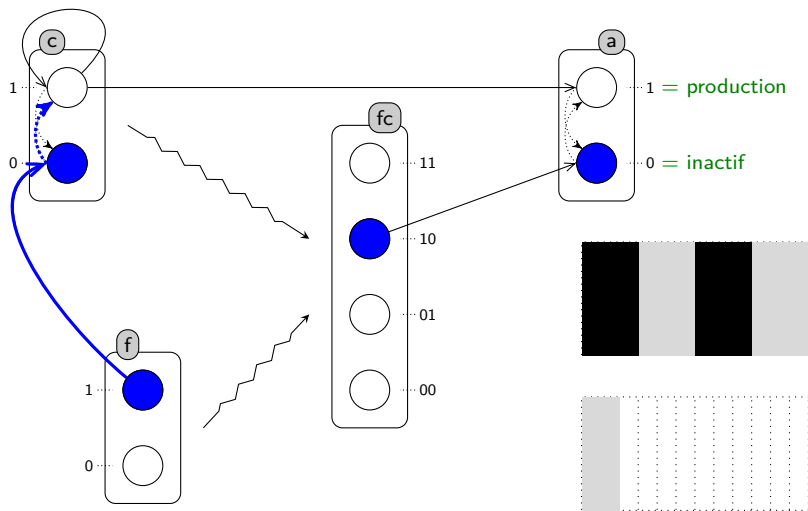
## Permissivité de la dynamique standard

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



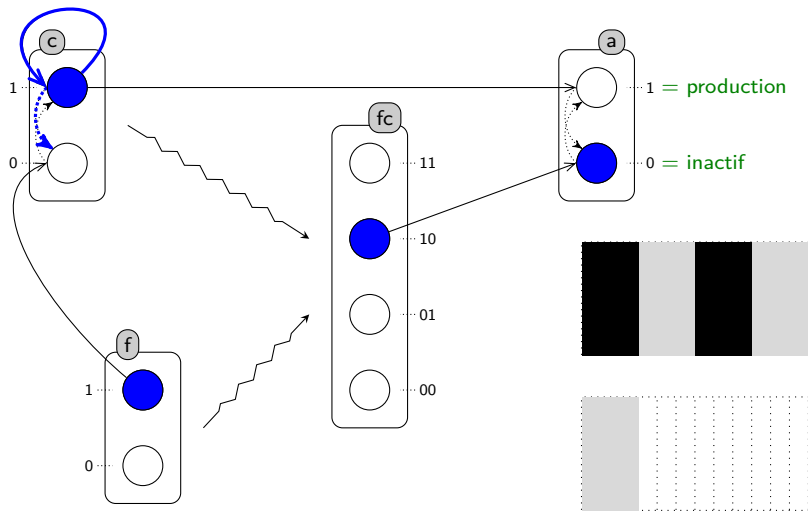
## Permissivité de la dynamique standard

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



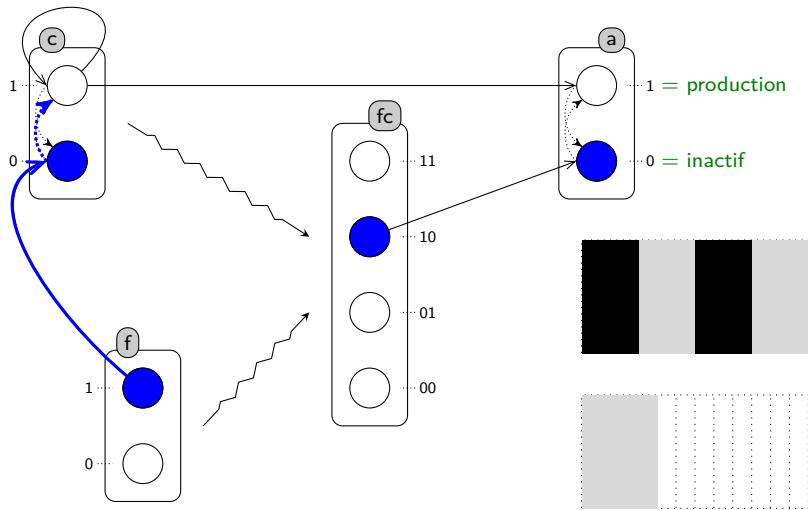
## Permissivité de la dynamique standard

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



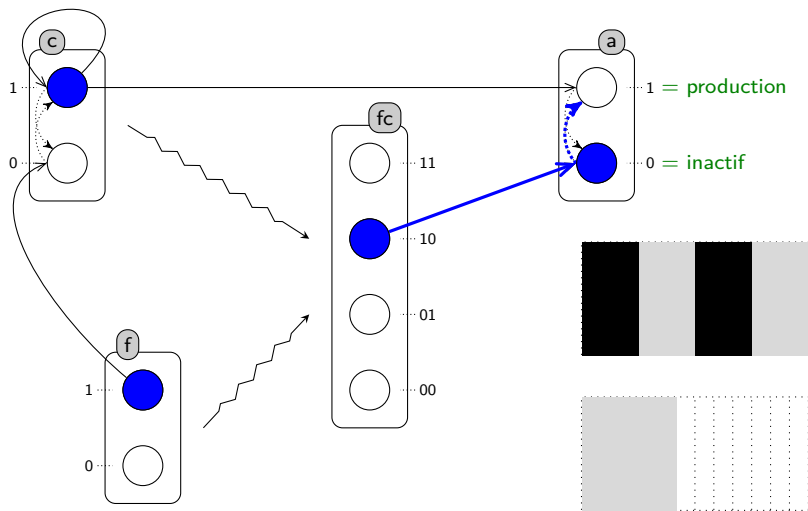
## Permissivité de la dynamique standard

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



## Permissivité de la dynamique standard

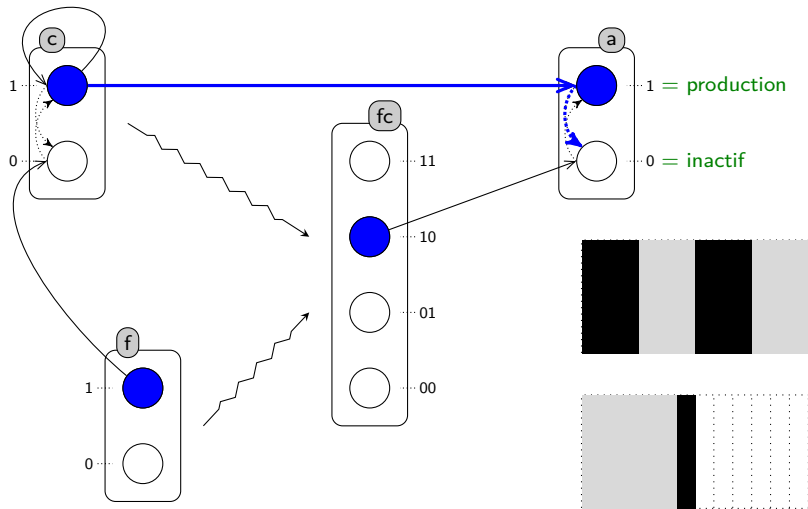
Modèle tiré de [François *et al.* in *Molecular Systems Biology*, 2007]





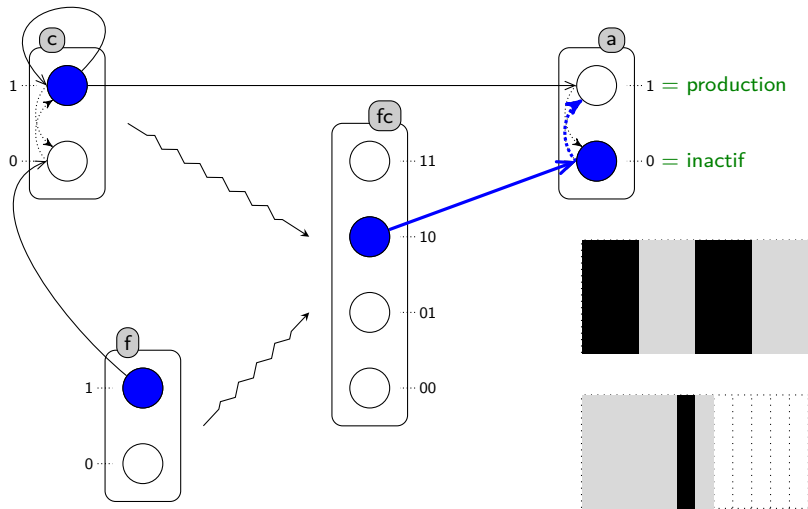
## Permissivité de la dynamique standard

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



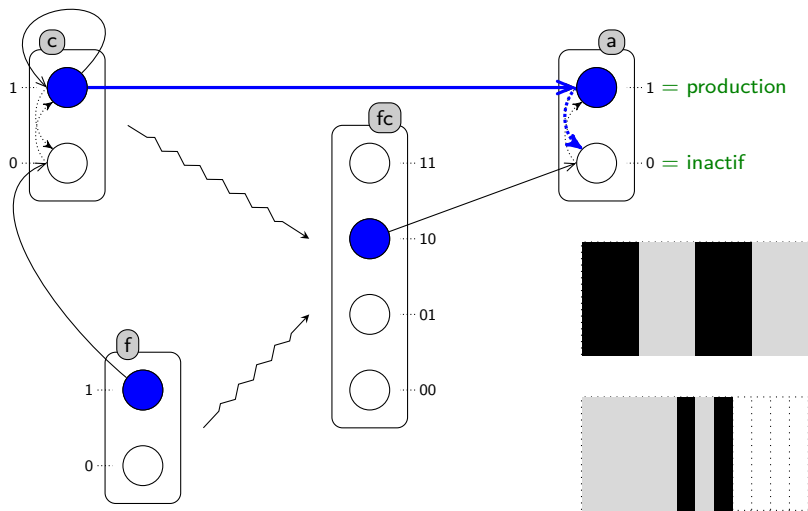
## Permissivité de la dynamique standard

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



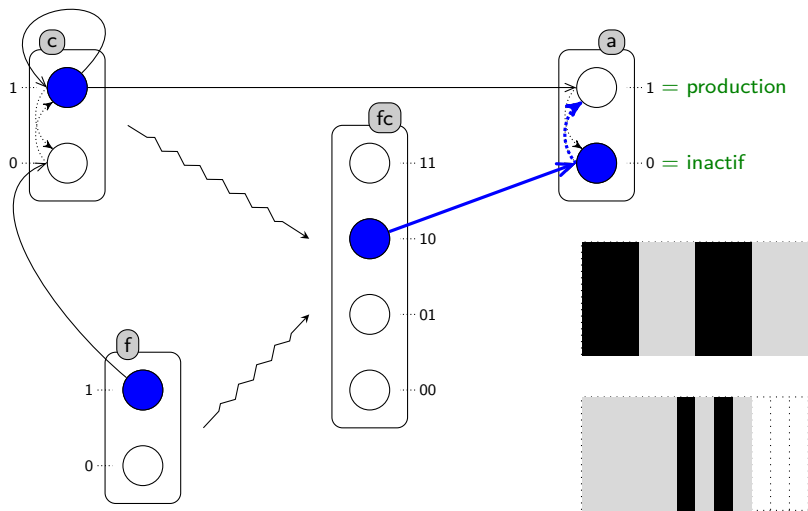
## Permissivité de la dynamique standard

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



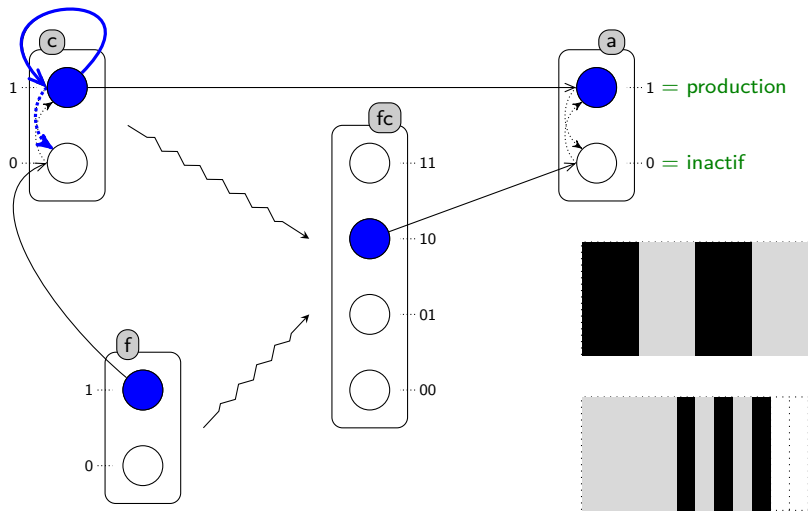
## Permissivité de la dynamique standard

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



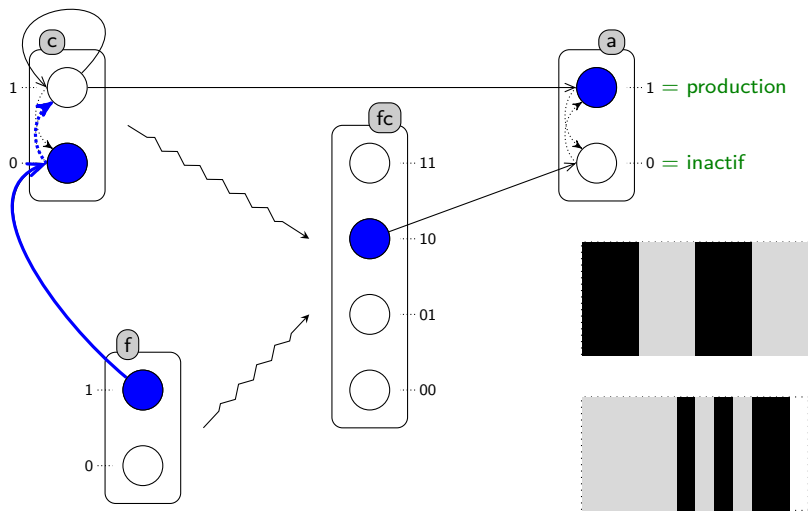
## Permissivité de la dynamique standard

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



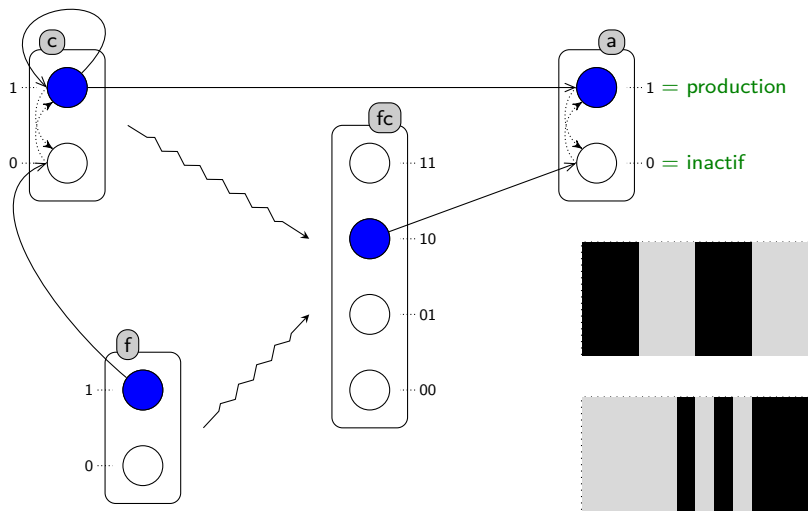
## Permissivité de la dynamique standard

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

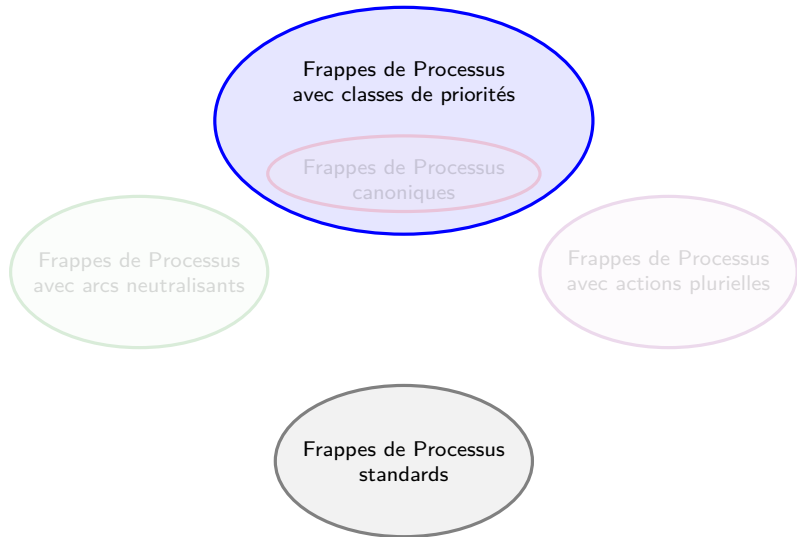


## Permissivité de la dynamique standard

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



## Frappes de Processus avec classes de priorités

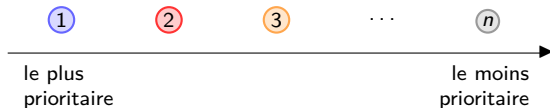




## Introduction de classes de priorités

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

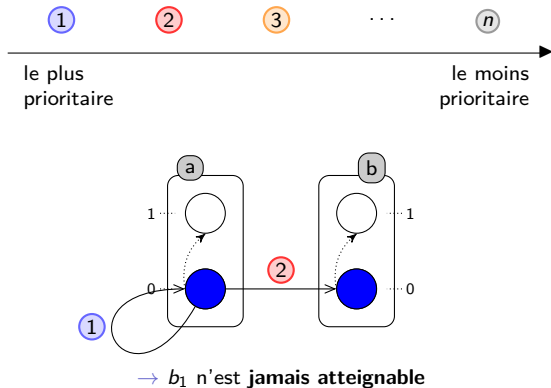
- À chaque action est associée une classe de priorité
- Une action n'est jouable que si aucune action plus prioritaire ne l'est



## Introduction de classes de priorités

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

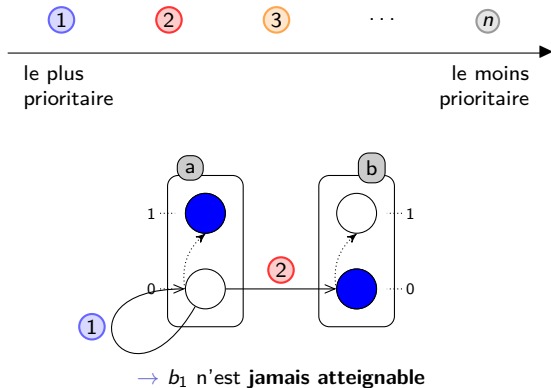
- À chaque action est associée une classe de priorité
- Une action n'est jouable que si aucune action plus prioritaire ne l'est



## Introduction de classes de priorités

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

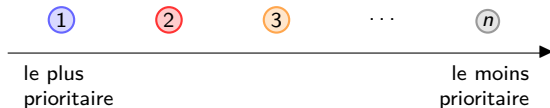
- À chaque action est associée une classe de priorité
- Une action n'est jouable que si aucune action plus prioritaire ne l'est



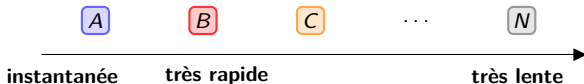
## Introduction de classes de priorités

[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

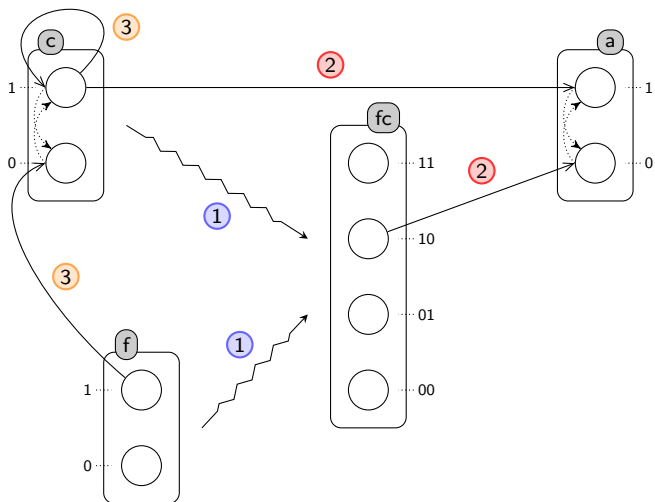


- Permet de modéliser des classes d'actions de vitesses similaires



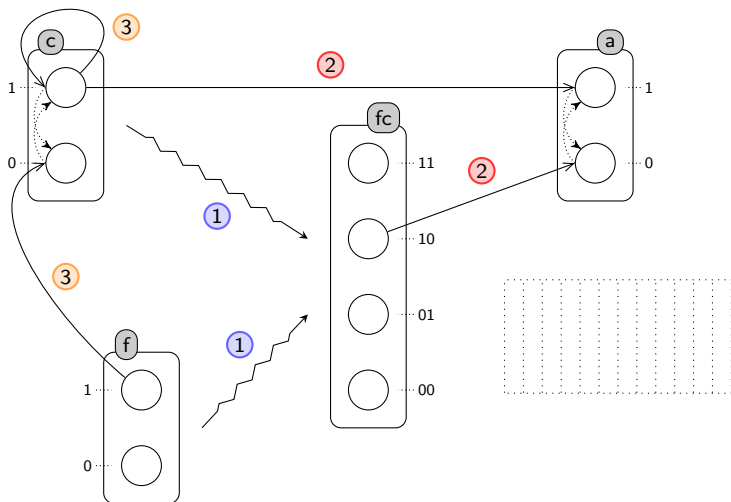
## Utilisation des classes de priorités

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

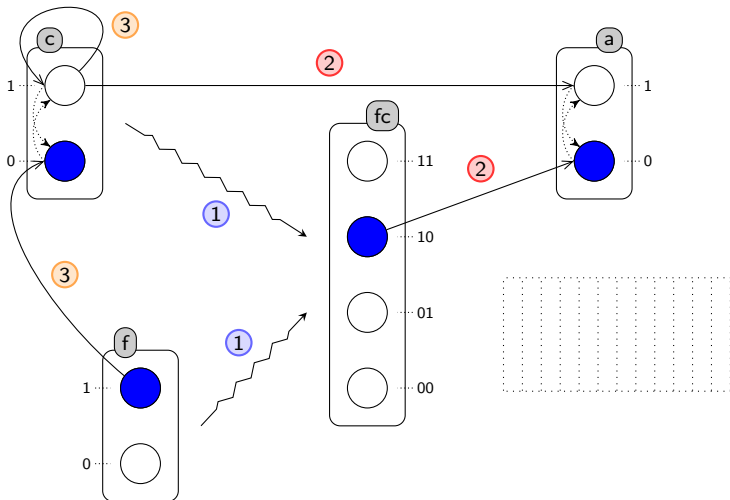


## Utilisation des classes de priorités

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

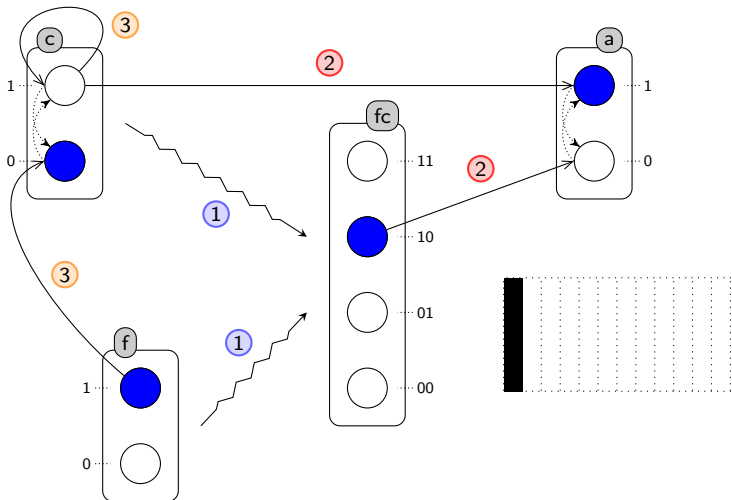


## Utilisation des classes de priorités

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

## Utilisation des classes de priorités

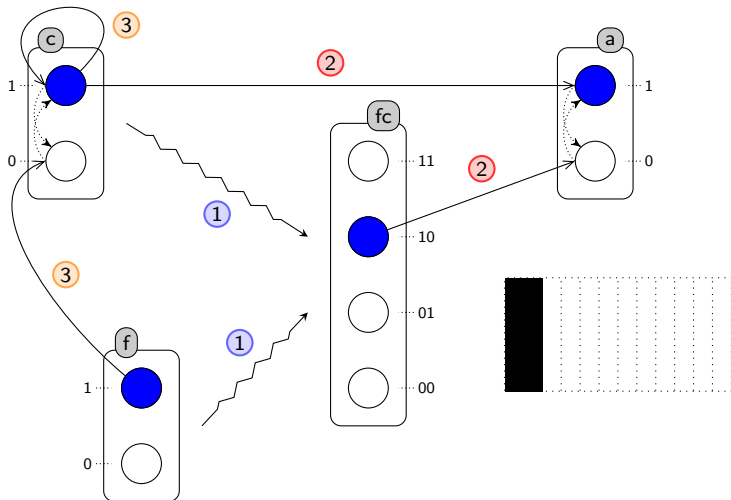
[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]





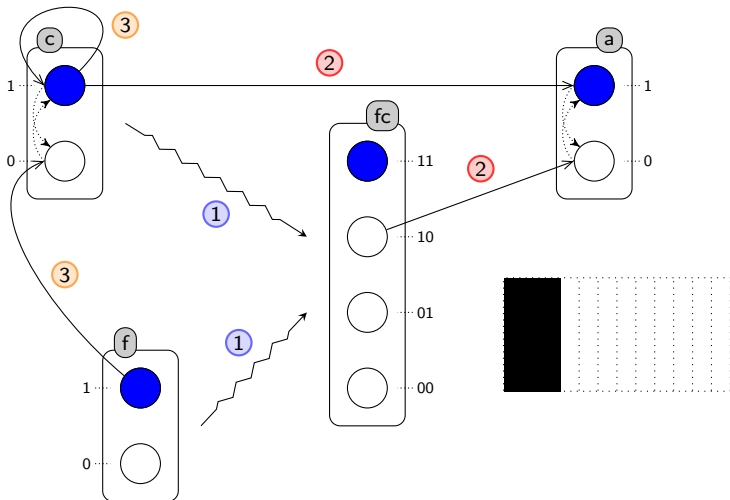
## Utilisation des classes de priorités

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



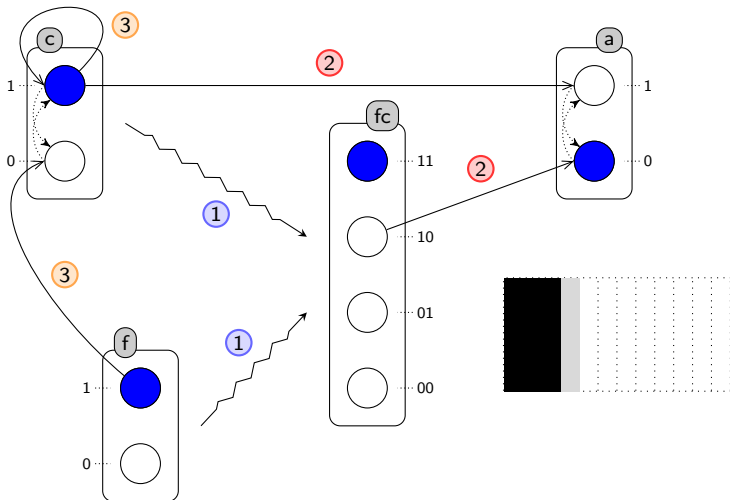
## Utilisation des classes de priorités

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



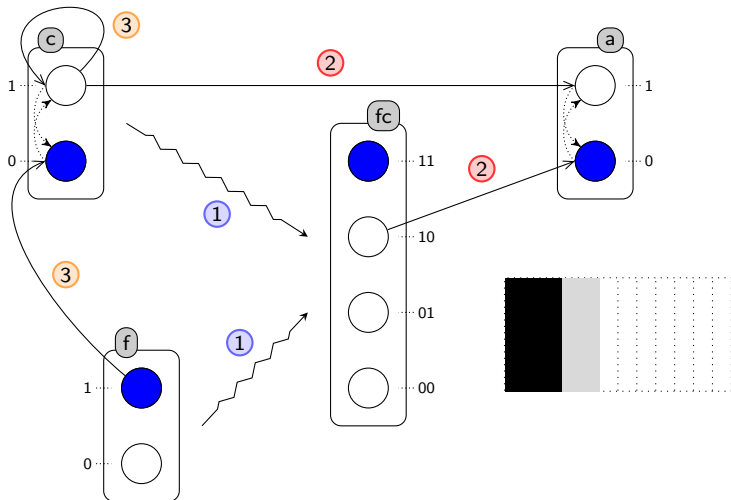
## Utilisation des classes de priorités

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



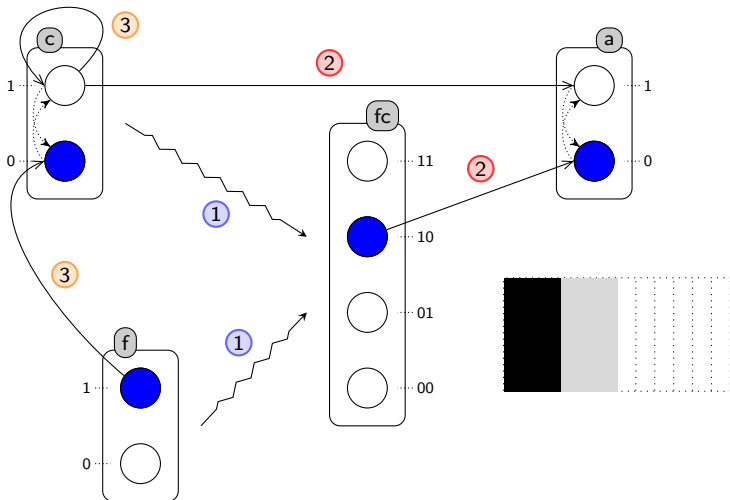
## Utilisation des classes de priorités

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



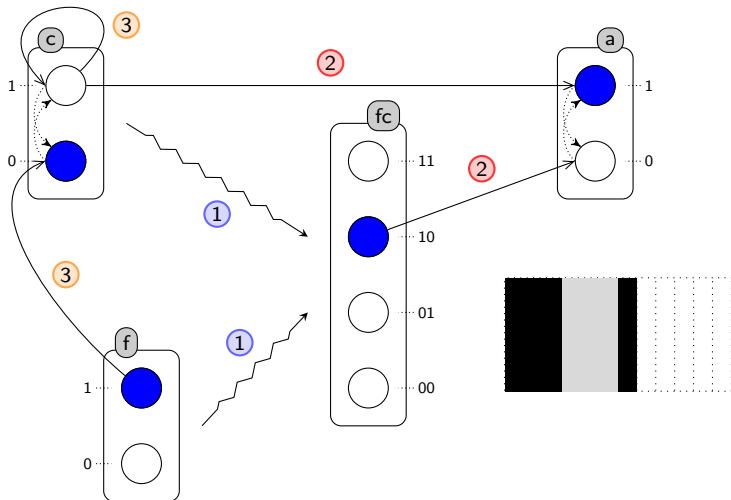
## Utilisation des classes de priorités

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



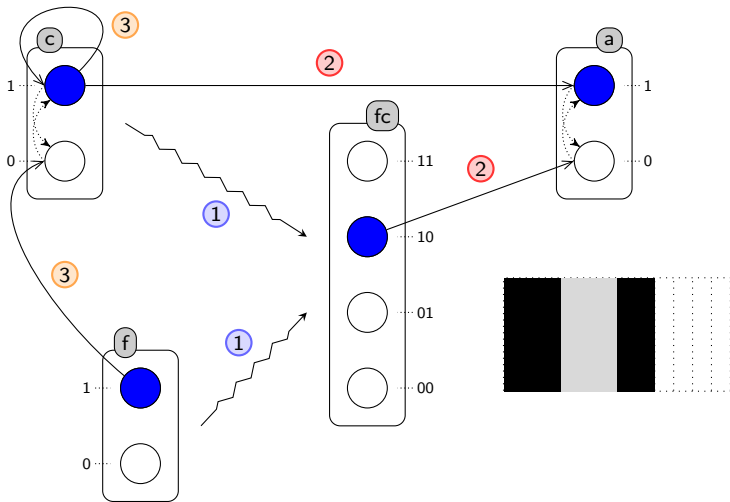
## Utilisation des classes de priorités

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



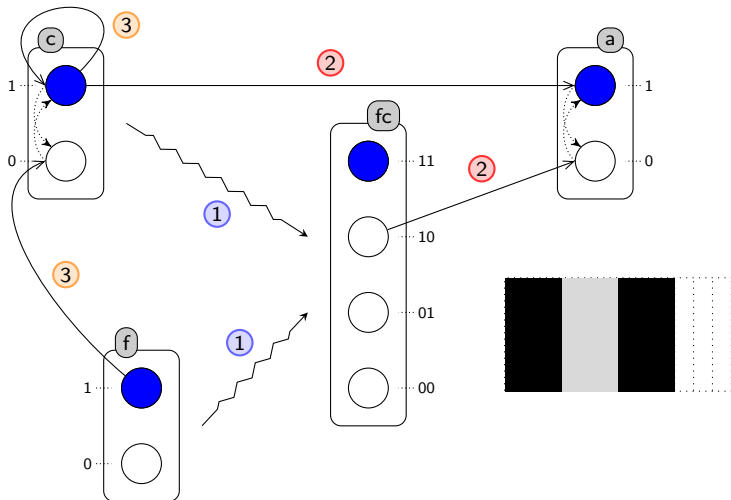
## Utilisation des classes de priorités

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



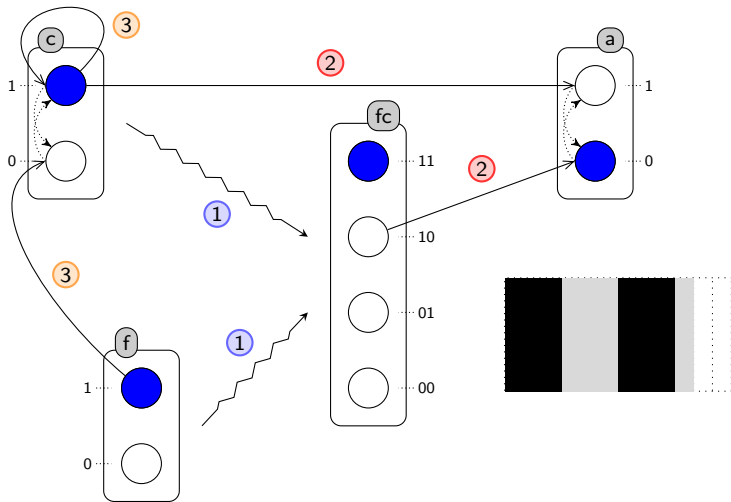
# Utilisation des classes de priorités

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



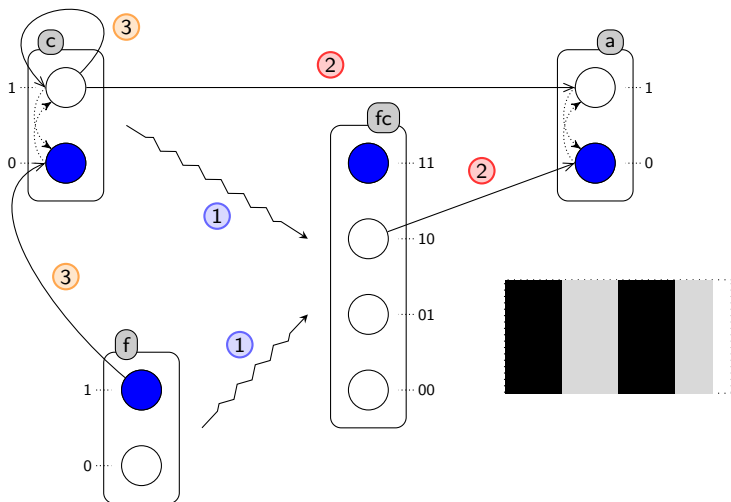


## Utilisation des classes de priorités

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

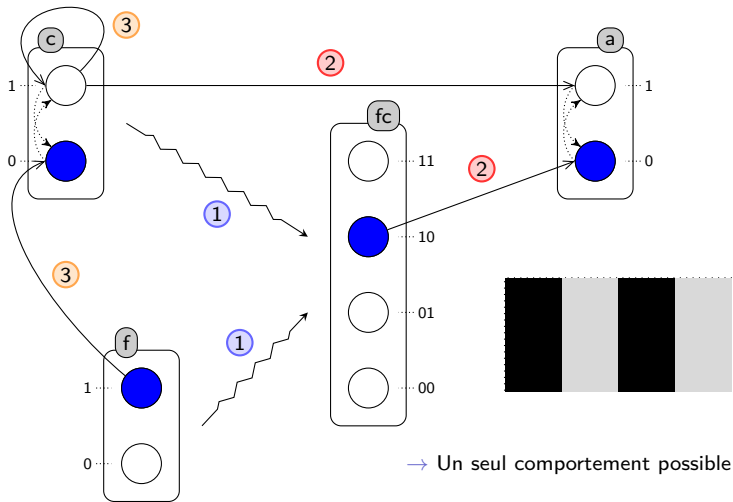
## Utilisation des classes de priorités

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

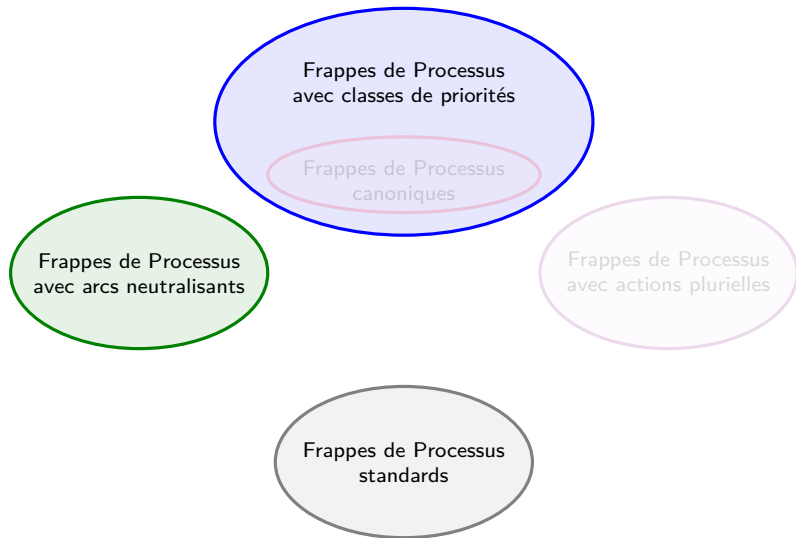


## Utilisation des classes de priorités

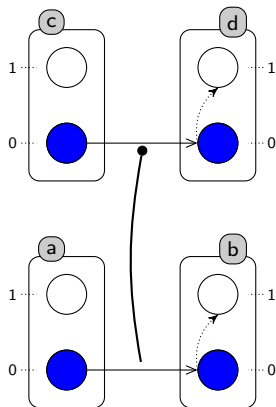
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



## Frappes de Processus avec arcs neutralisants



## Introduction d'arcs neutralisants



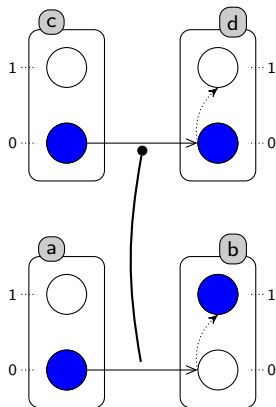
- Intégration de données temporelles concernant les temps de réaction relatifs
- Prémptions atomiques entre les actions similaires à des « priorités atomiques »

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

$a_0 \rightarrow b_0 \uparrow b_1$  est jouable

→  $d_1$  est **toujours** atteint après  $b_1$

## Introduction d'arcs neutralisants



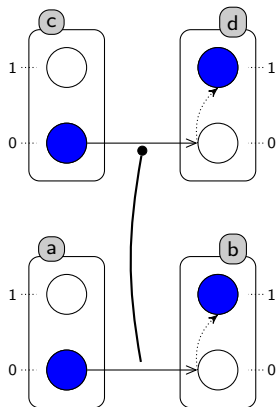
- Intégration de données temporelles concernant les temps de réaction relatifs
- Prémptions atomiques entre les actions similaires à des « priorités atomiques »

$c_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1$  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



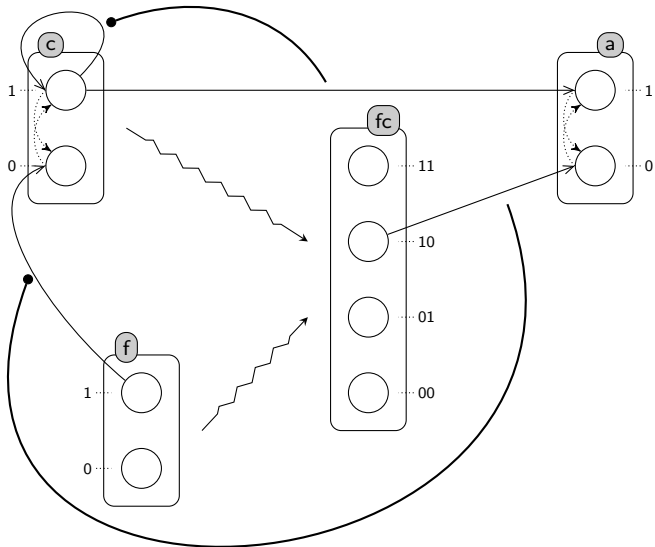
- Intégration de données temporelles concernant les temps de réaction relatifs
- Prémptions atomiques entre les actions similaires à des « priorités atomiques »

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

$a_0 \rightarrow b_0 \uparrow b_1$  est jouable

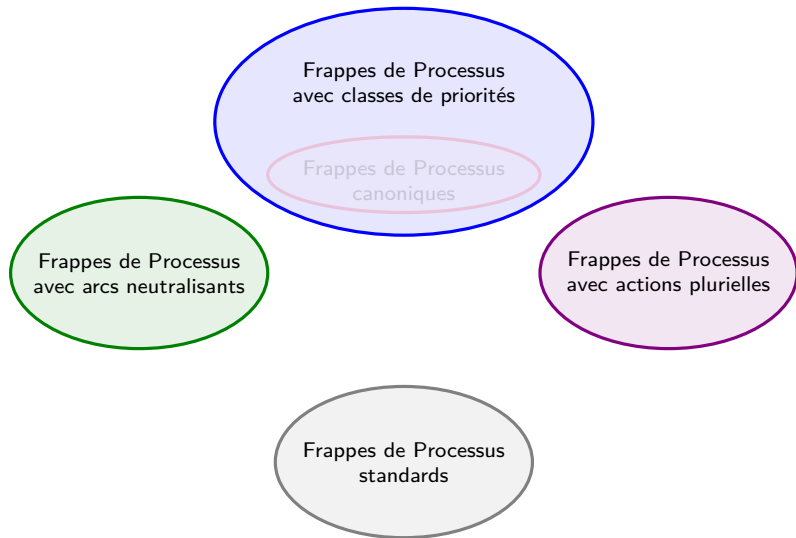
→  $d_1$  est **toujours** atteint après  $b_1$

## Utilisation des arcs neutralisants

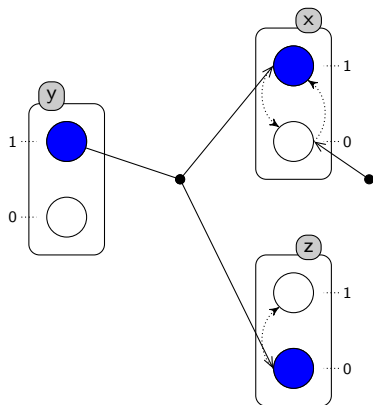




## Frappes de Processus avec actions plurielles



## Introduction d'actions plurielles



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



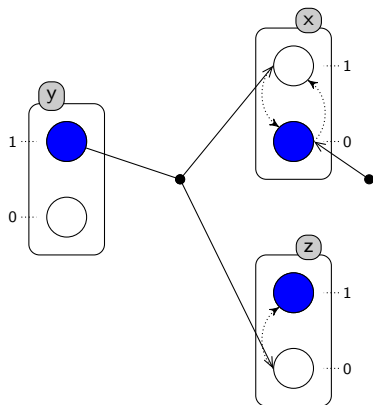
sous la forme :

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

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 :



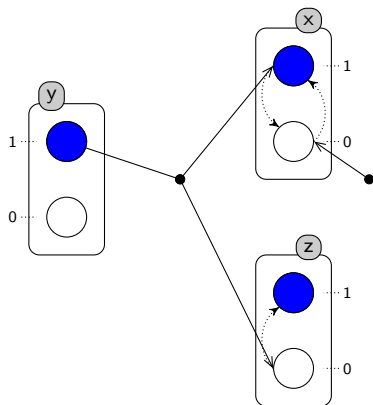
sous la forme :

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

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 :



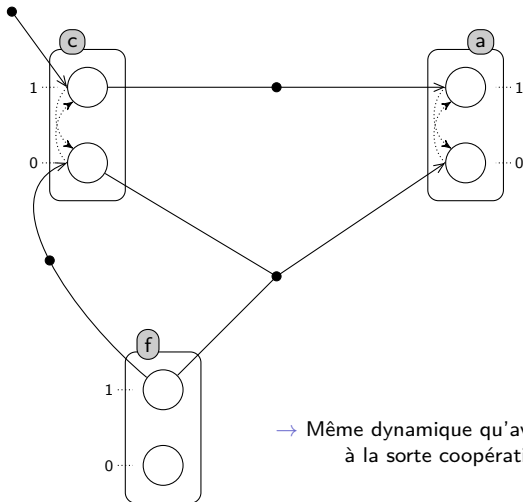
sous la forme :

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

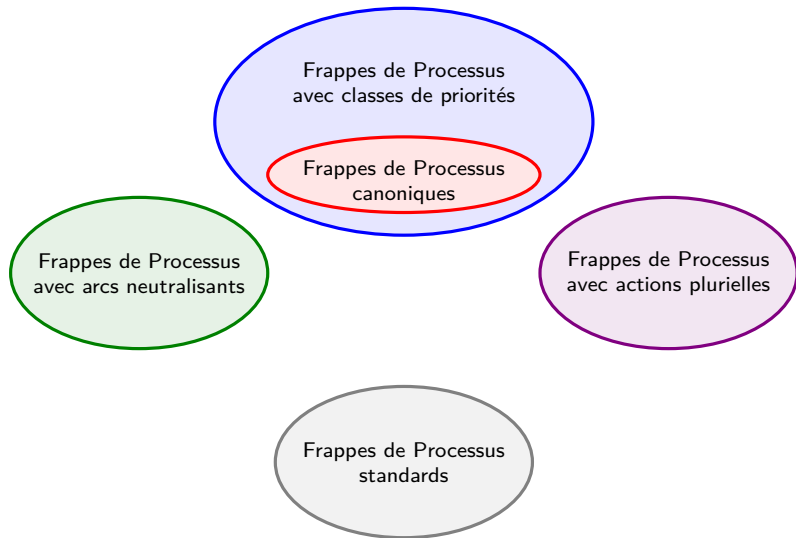
Tous les processus de  $A$   
doivent être présents pour jouer  $A \mapsto B$

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

## Utilisation des actions plurielles

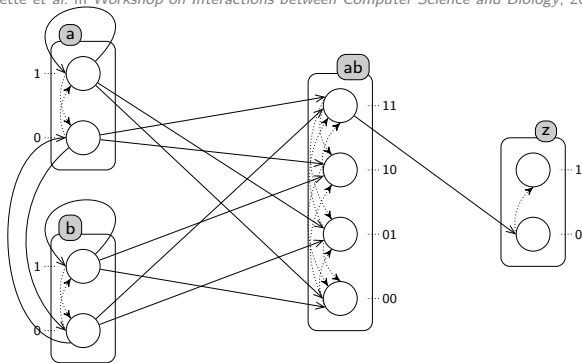


## Frappes de Processus canoniques



## Décalage temporel des sorties coopératives

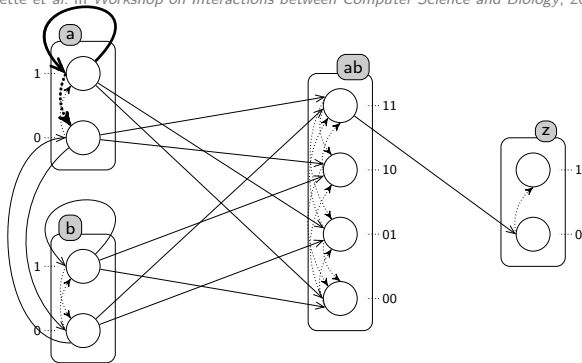
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



**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]

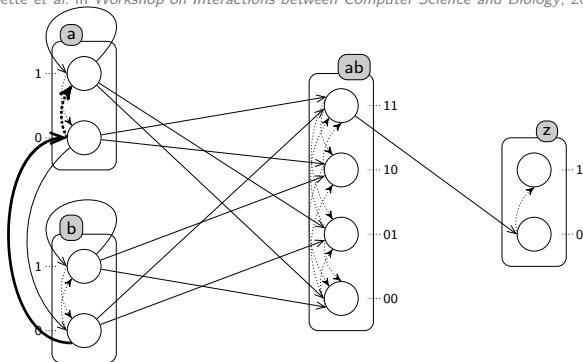


**Inconvénient** : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)



## Décalage temporel des sorties coopératives

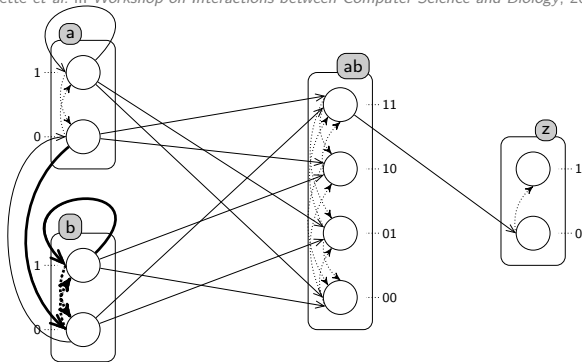
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



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

## Décalage temporel des sorties coopératives

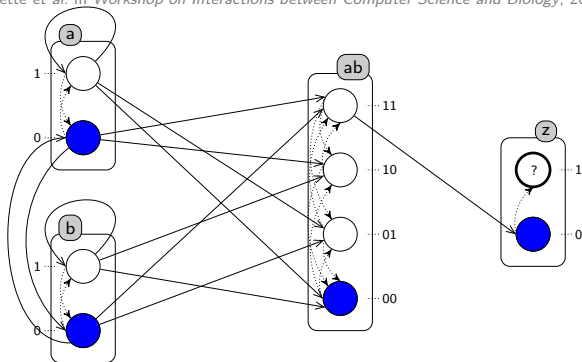
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



**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]

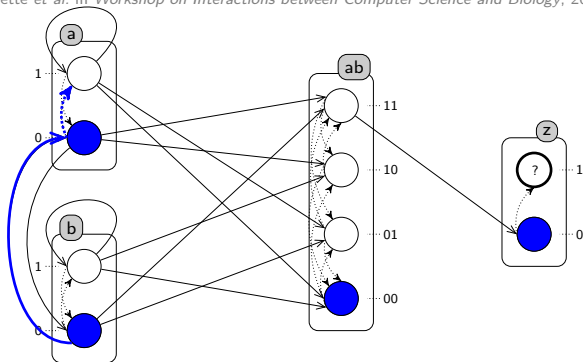


**Inconvénient** : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

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

## Décalage temporel des sorties coopératives

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

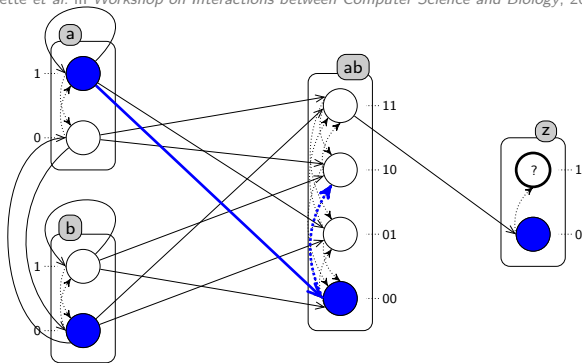


**Inconvénient** : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

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

## Décalage temporel des sorties coopératives

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

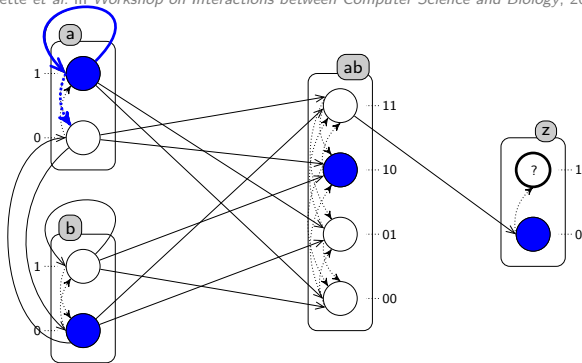


**Inconvénient** : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

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

## Décalage temporel des sorties coopératives

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

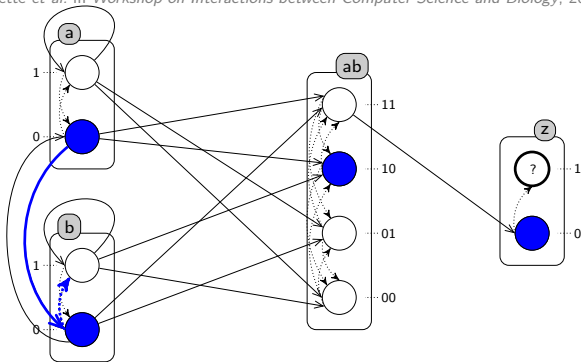


**Inconvénient** : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

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

## Décalage temporel des sorties coopératives

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

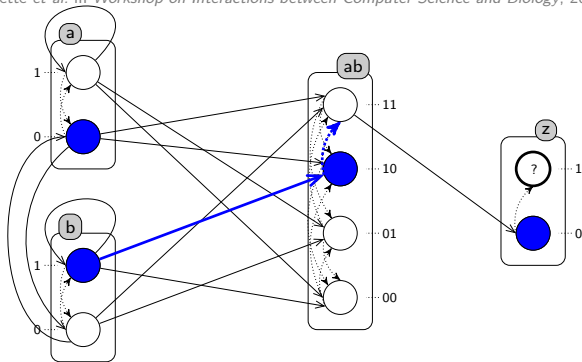


**Inconvénient** : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

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

## Décalage temporel des sorties coopératives

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



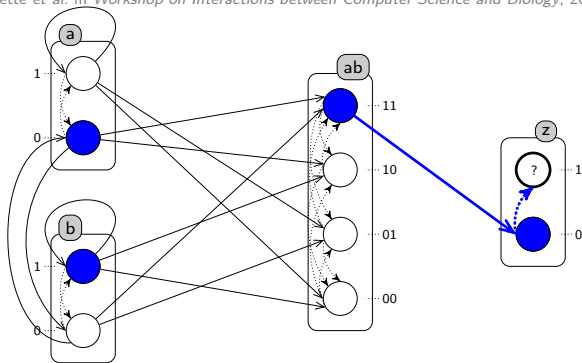
**Inconvénient** : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

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



## Décalage temporel des sorties coopératives

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

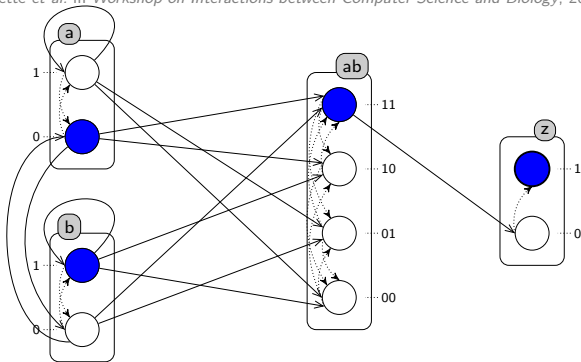


**Inconvénient** : les coopérations sont trop « lâches » (décalage temporel)

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

## 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)

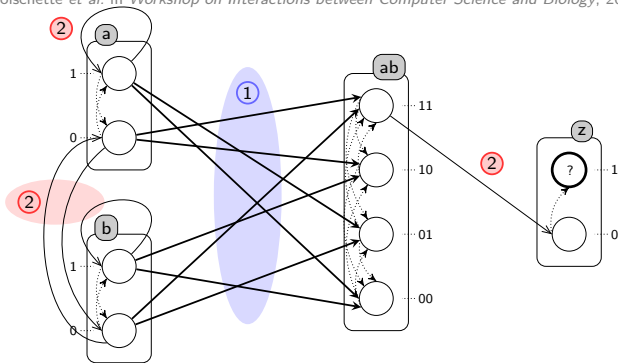
$$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \\ \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{11}, z_0 \rangle \rightarrow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

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

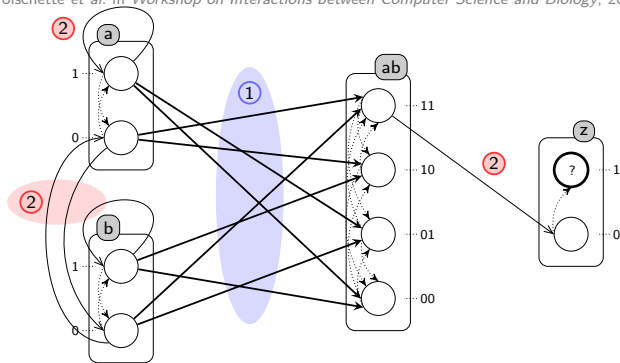
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



- 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

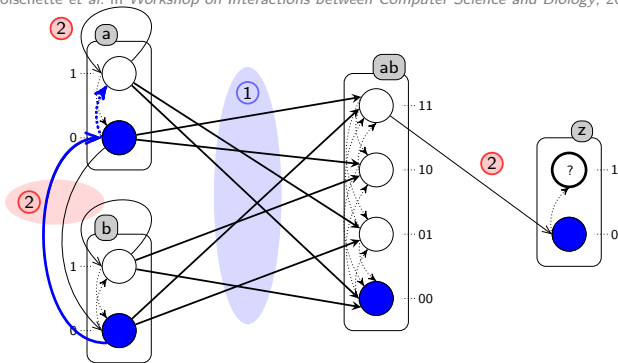
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



- 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]

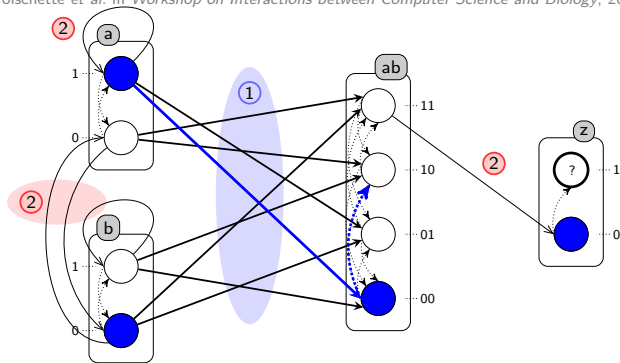
- Actions primaires (de mise à jour des sorties coopératives) → ①  
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②  
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ 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]

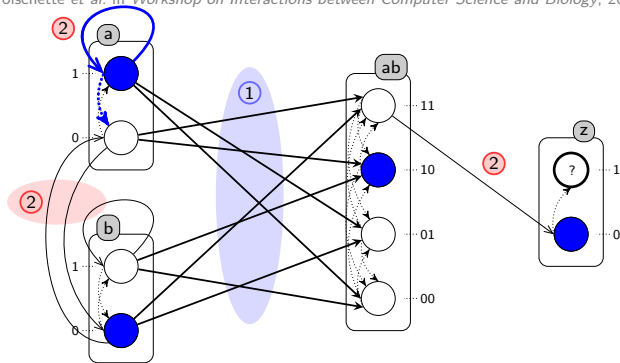


- Actions primaires (de mise à jour des sorties coopératives) → ①  
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②  
actions biologiques / avec délais / contrôlables

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

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

## Frappes de Processus canoniques

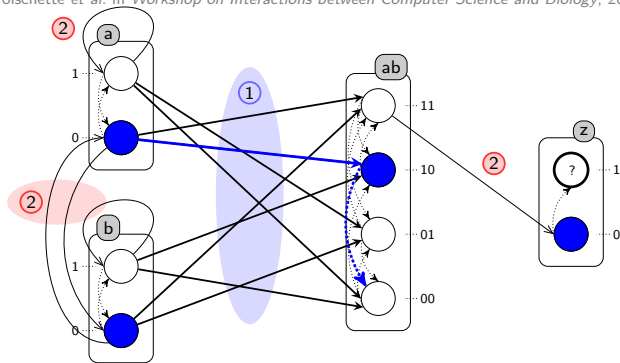
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

- 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

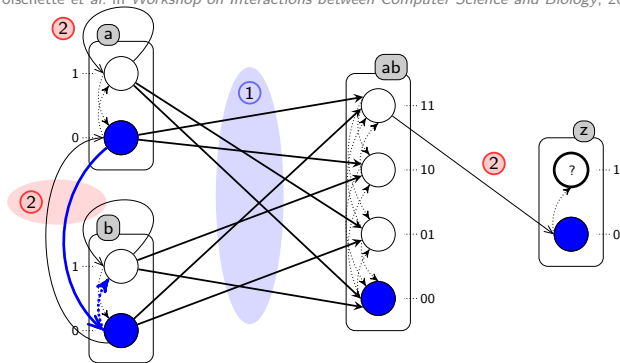
⇒ Les sortes coopératives sont mises à jour après chaque jeu d'action secondaire

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



## Frappes de Processus canoniques

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

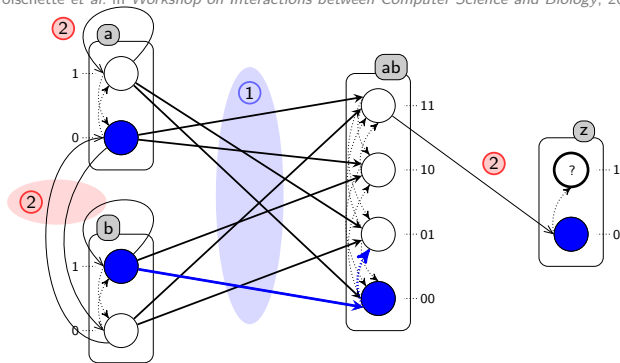


- Actions primaires (de mise à jour des sorties coopératives) → ①  
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②  
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ 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]

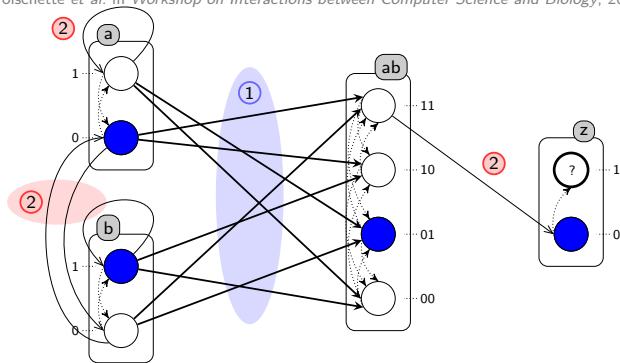
- Actions primaires (de mise à jour des sorties coopératives) → ①  
actions non biologiques / non contrôlables
- Actions secondaires (toutes les autres) → ②  
actions biologiques / avec délais / contrôlables

⇒ 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 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

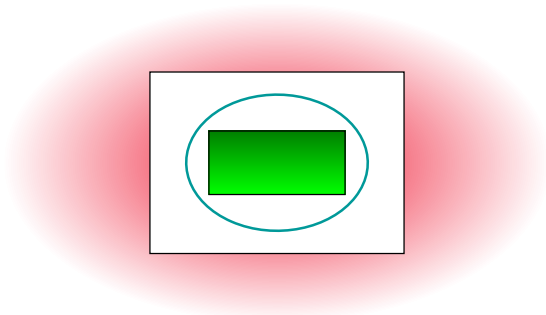
$$\langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_1, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{10}, z_0 \rangle \\ \rightarrow \langle a_0, b_0, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow \langle a_0, b_1, ab_{00}, z_0 \rangle \rightarrow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

## 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

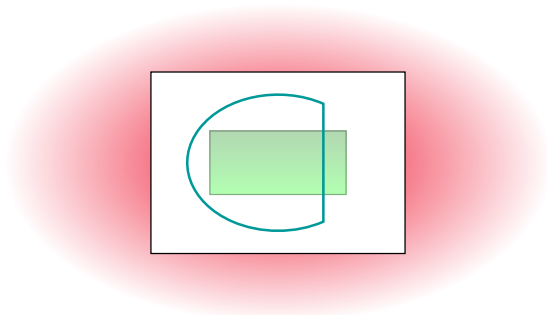


## Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[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

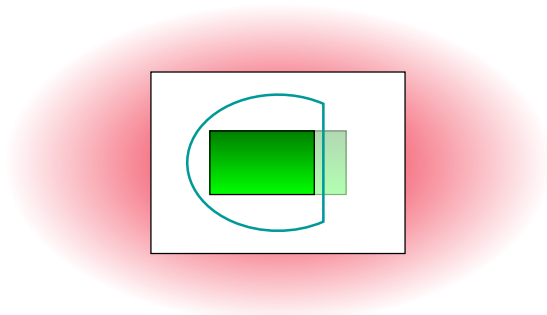


## Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[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

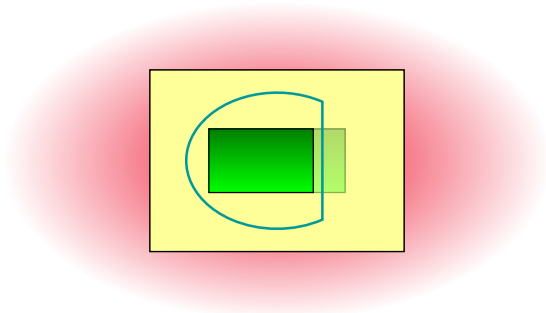


## Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[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

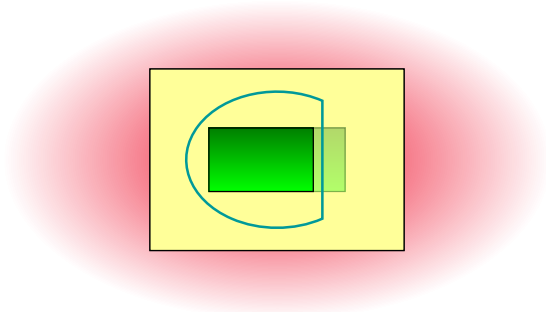


## Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[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

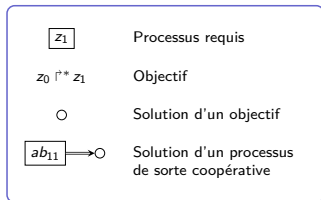
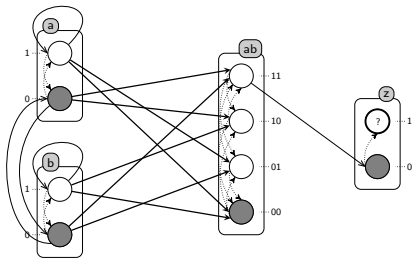
→ Toujours efficace pour de grands modèles

→ Sous-approximation plus fine



## Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

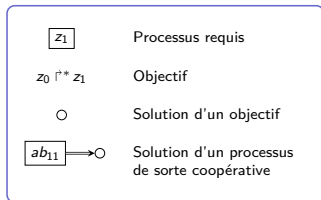
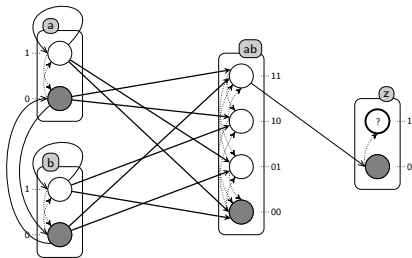
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



## Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

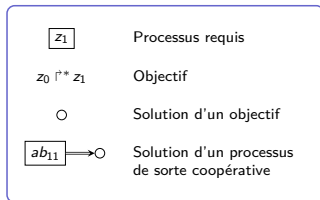
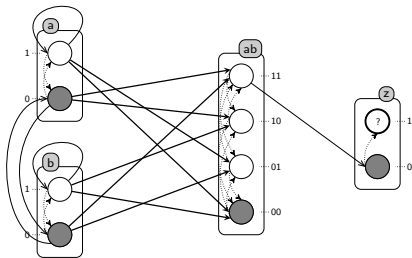
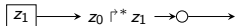
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

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



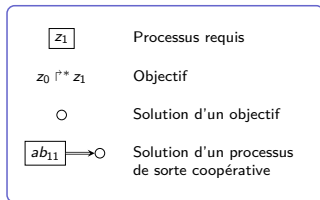
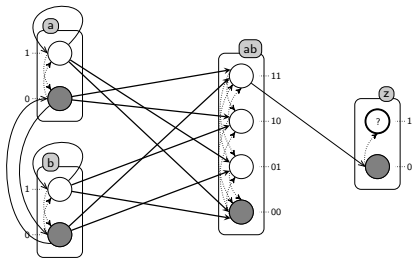
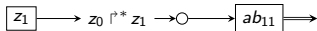
# Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

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



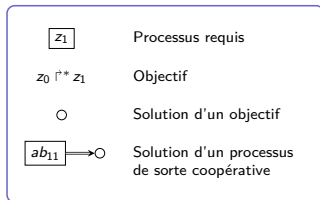
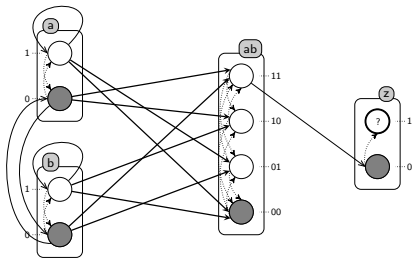
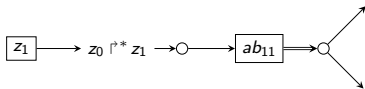
## Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

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



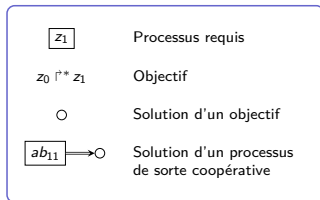
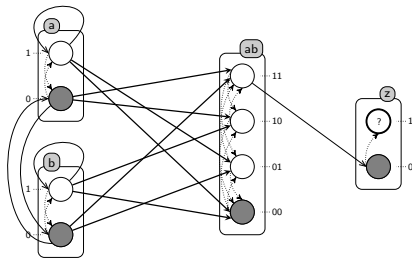
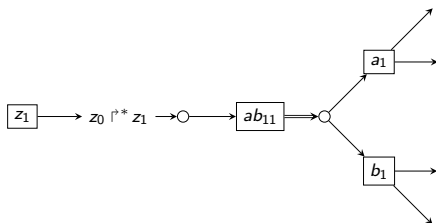
## Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

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



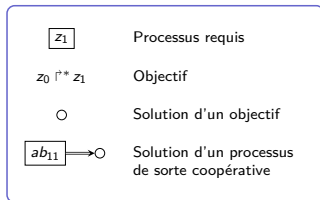
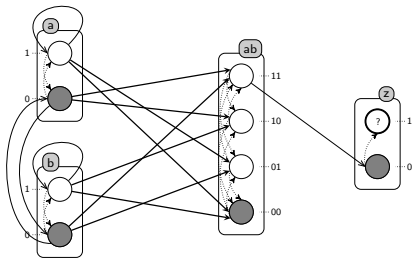
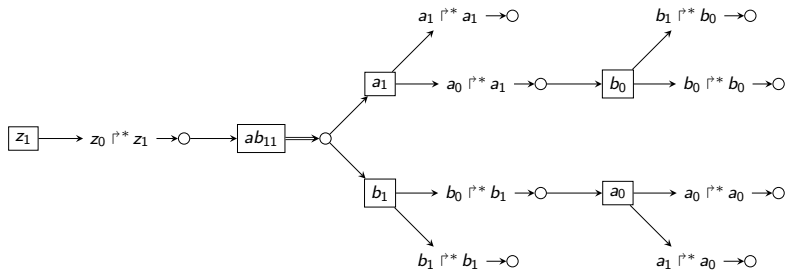
## Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[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]

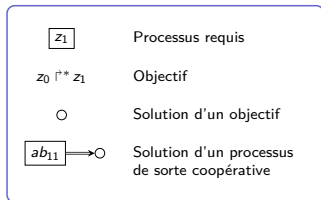
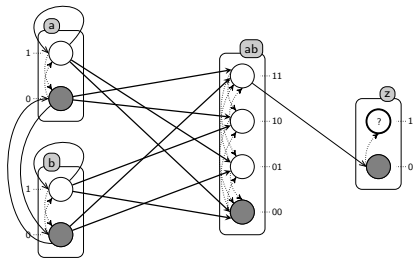
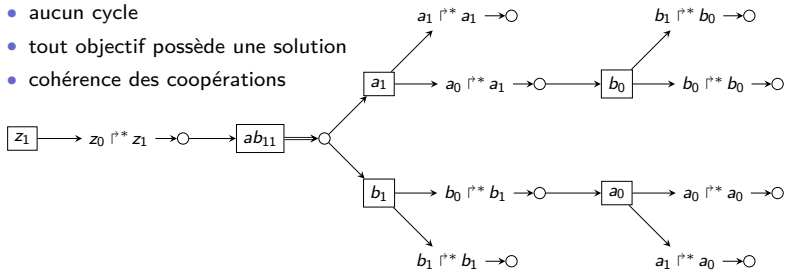


# Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[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



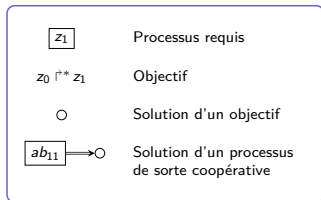
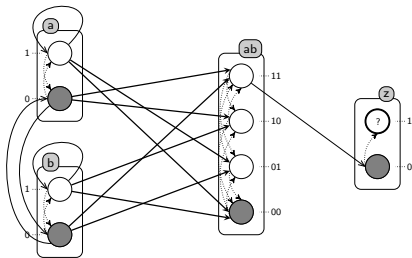
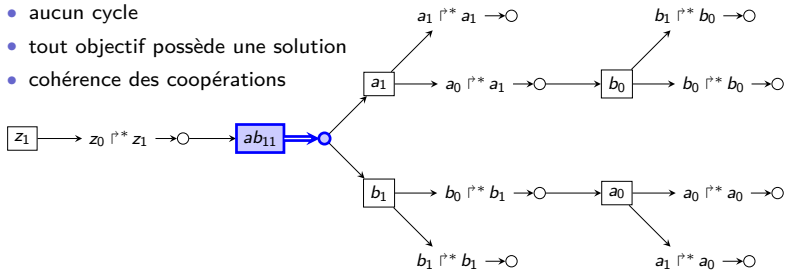


# Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[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

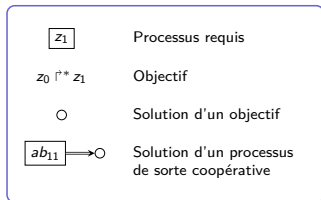
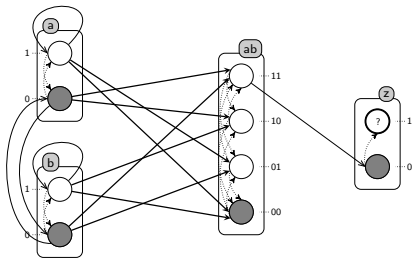
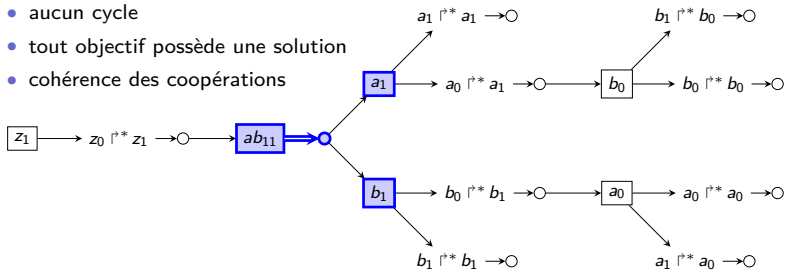


# Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[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

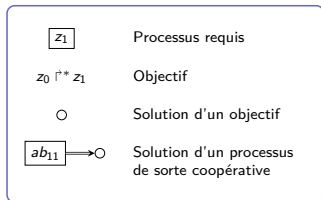
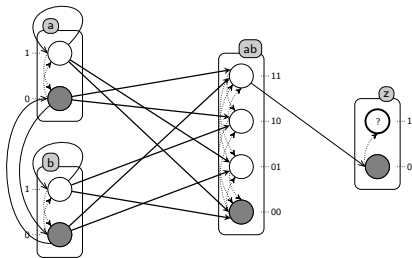
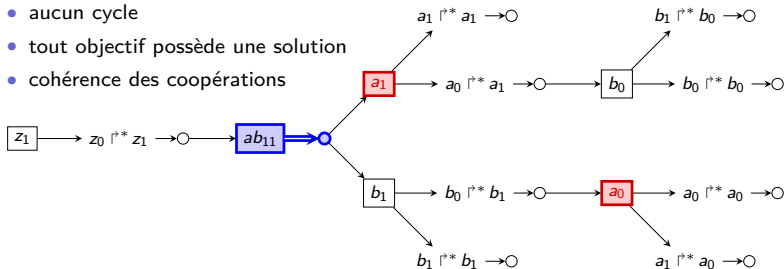


# Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

[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

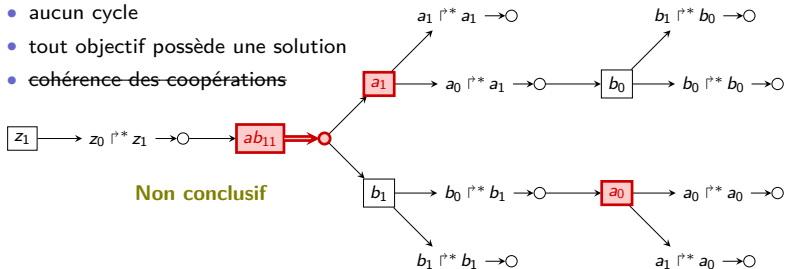


# Analyse statique des Frappes de Processus canoniques

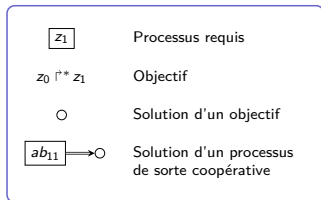
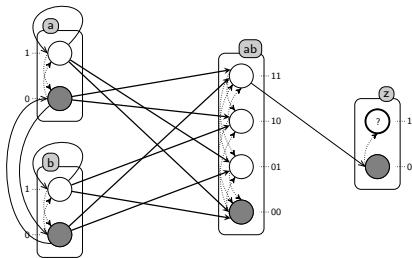
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]

## Condition suffisante :

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



Non conclusif



## 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 <sup>1</sup>	GINsim <sup>2</sup>	PINT
<b>egfr20</b>	35	196	670	$2^{64}$		<1s	<b>0.02s</b>
<b>tcrsig40</b>	54	156	301	$2^{73}$		$\infty$	<b>0.02s</b>
<b>tcrsig94</b>	133	448	1124	$2^{194}$	[13min - $\infty$ ]		<b>0.03s</b>
<b>egfr104</b>	193	748	2356	$2^{320}$			<b>0.16s</b>

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

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

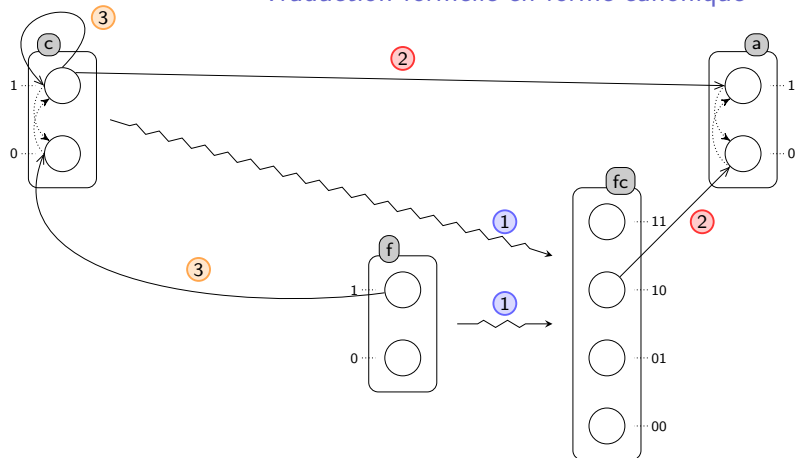
**egfr20** : Récepteur de croissant épidermique (20 composants) [Sahin *et al.*, 2009]

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

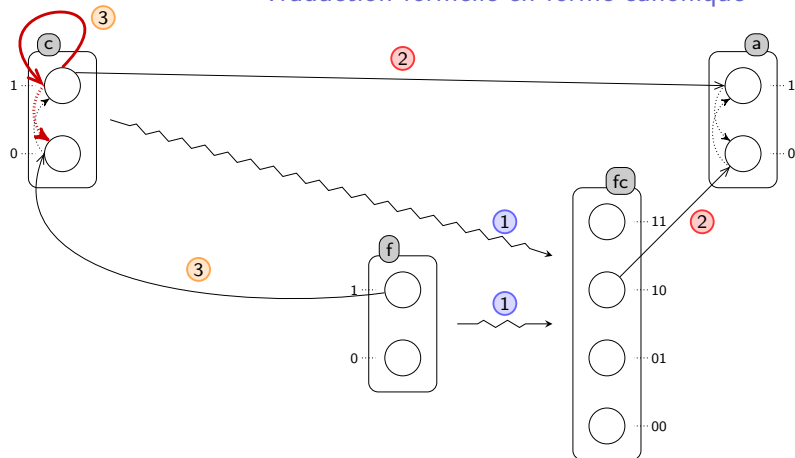
**tcrsig40** : Récepteur de lymphocyte T (40 composants) [Klamt *et al.*, 2006]

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

## Traduction formelle en forme canonique

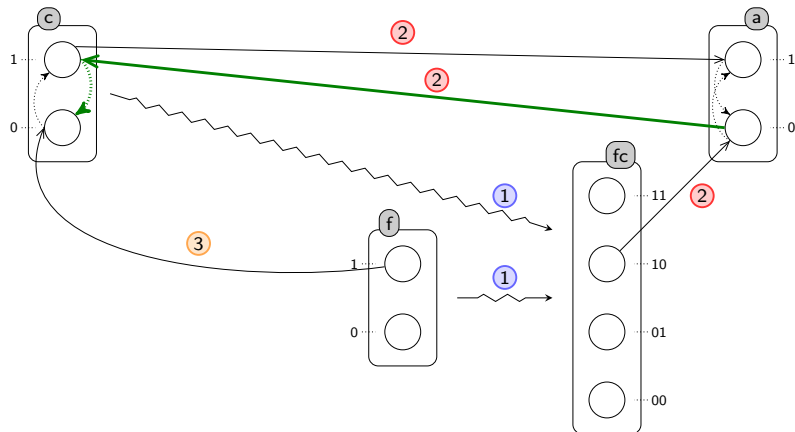


## Traduction formelle en forme canonique

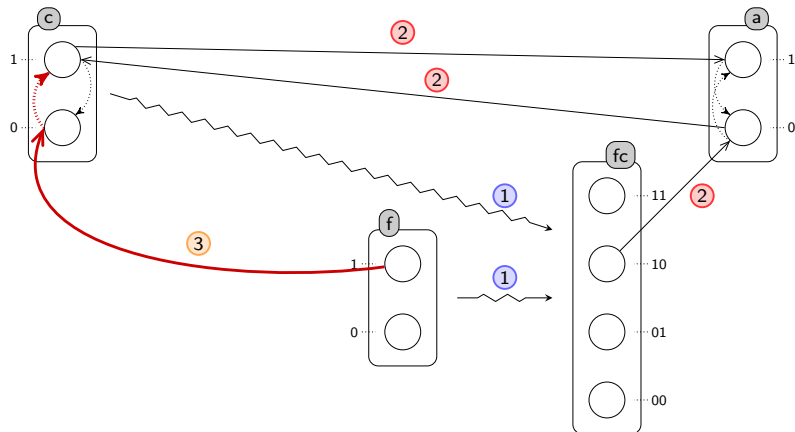




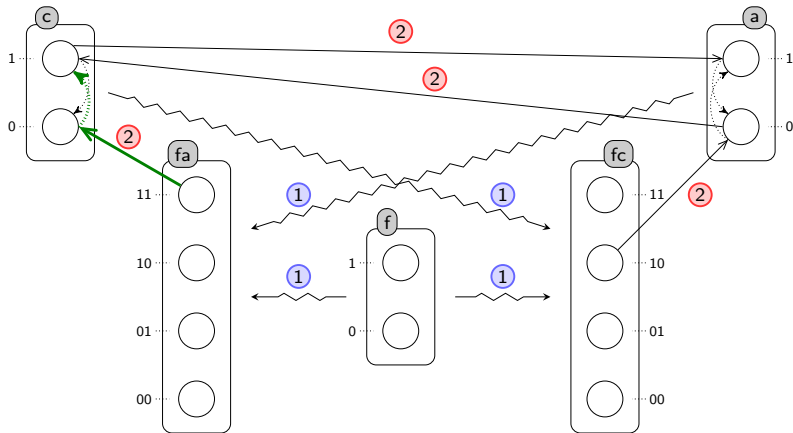
## Traduction formelle en forme canonique



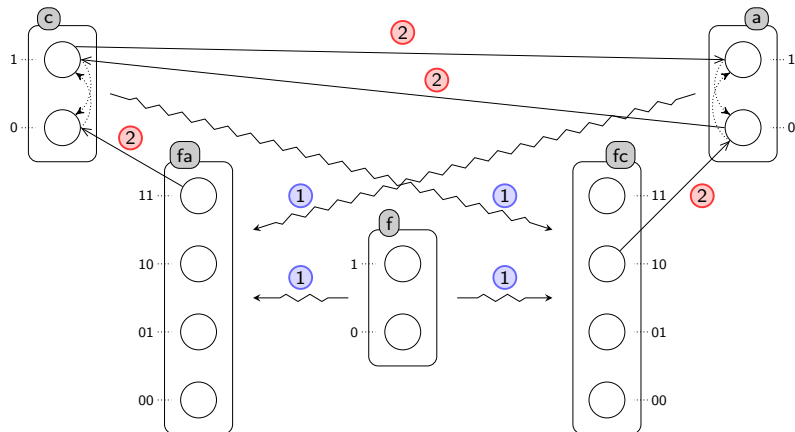
## Traduction formelle en forme canonique



## Traduction formelle en forme canonique



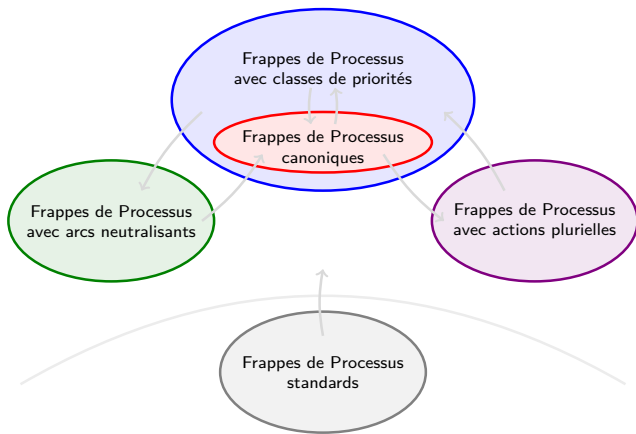
## Traduction formelle en forme canonique



→ Même dynamique aux sortes coopératives supplémentaires près

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

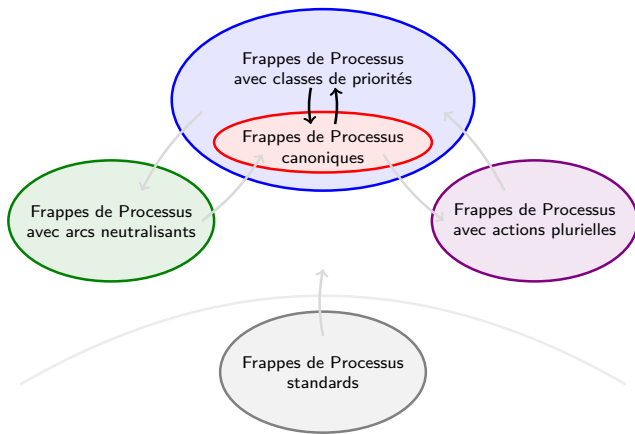
## Équivalences entre les sémantiques de Frappes de Processus



Toutes les sémantiques développées sont équivalentes

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

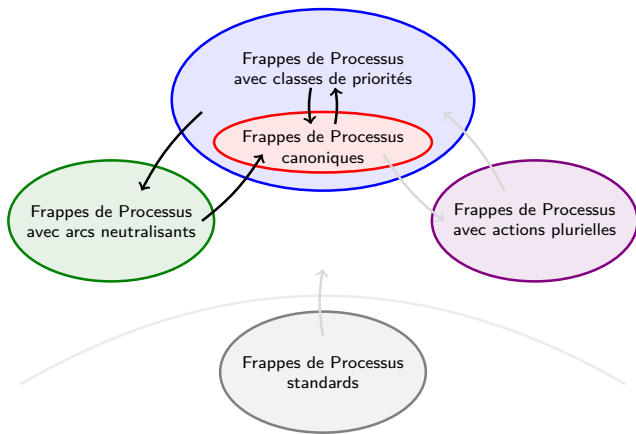
## Équivalences entre les sémantiques de Frappes de Processus



Toutes les sémantiques développées sont équivalentes

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

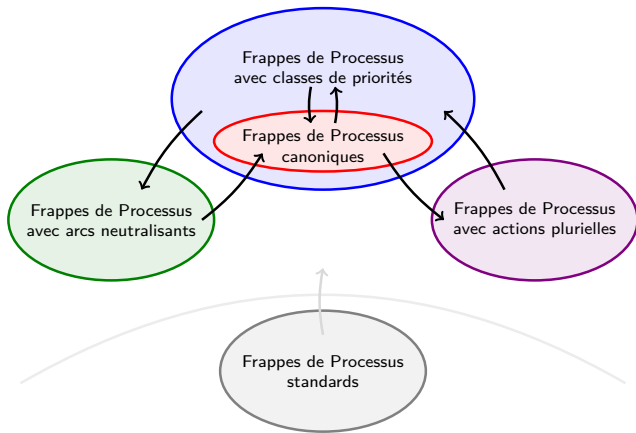
## Équivalences entre les sémantiques de Frappes de Processus



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

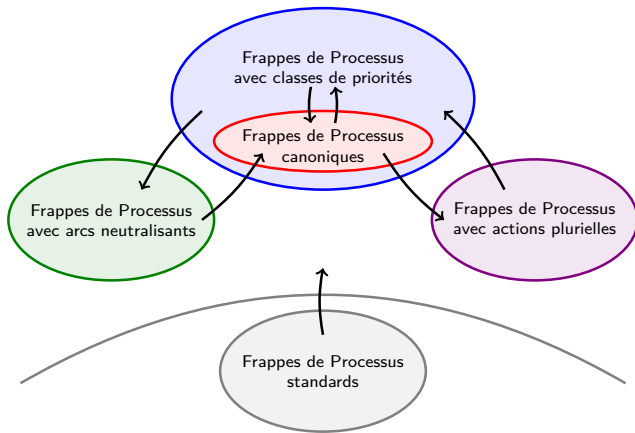


Toutes les sémantiques développées sont équivalentes

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



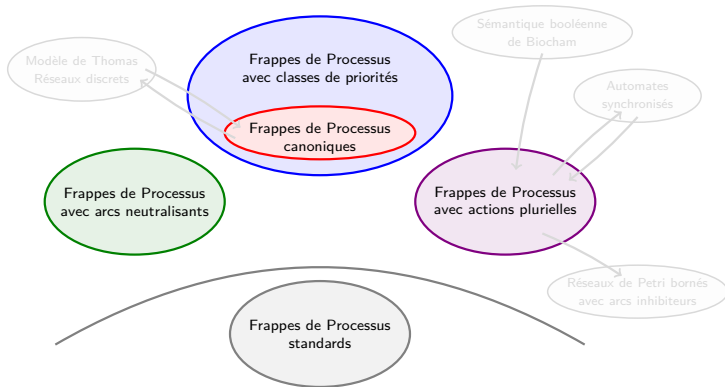
## Équivalences entre les sémantiques de Frappes de Processus



Toutes les sémantiques développées sont équivalentes

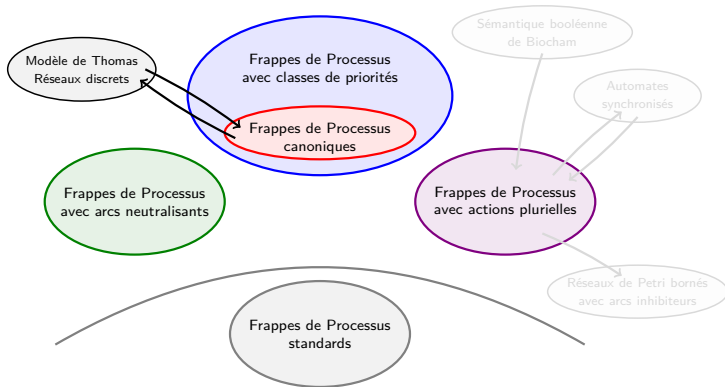
- Importantes possibilités d'expression
- Au prix d'une complexité parfois exponentielle
- Toujours traduisibles en forme canonique

## Traductions depuis et vers d'autres modèles discrets



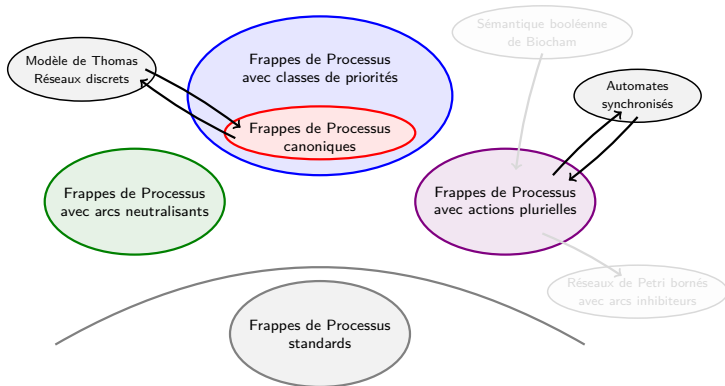
- Équivalence avec les réseaux discrets / le modèle de Thomas
- Équivalence avec les réseaux d'automates synchronisés
- Traduction vers les réseaux de Petri (bornés) avec arcs inhibiteurs
- Traduction depuis la sémantique booléenne de Biochim.

## Traductions depuis et vers d'autres modèles discrets



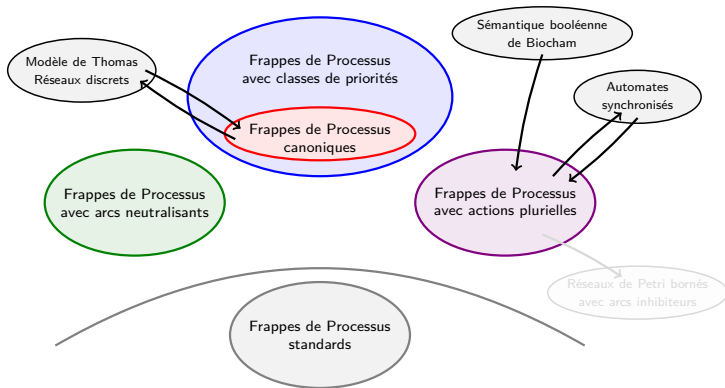
- Équivalence avec les réseaux discrets / le modèle de Thomas
- Équivalence avec les réseaux d'automates synchronisés
- Traduction vers les réseaux de Petri (bornés) avec arcs inhibiteurs
- Traduction depuis la sémantique booléenne de Biochim.

## Traductions depuis et vers d'autres modèles discrets



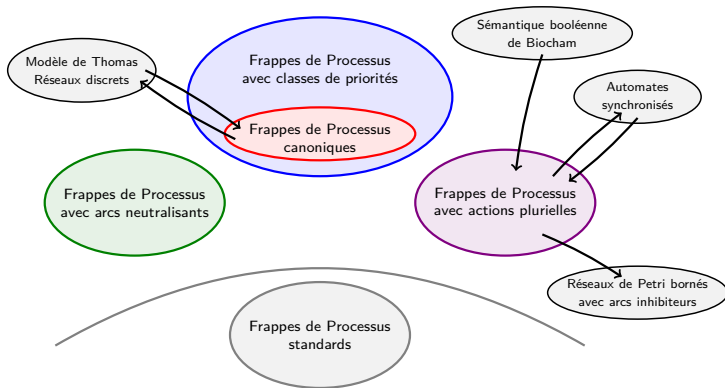
- Équivalence avec les réseaux discrets / le modèle de Thomas
- Équivalence avec les réseaux d'automates synchronisés
- Traduction vers les réseaux de Petri (bornés) avec arcs inhibiteurs
- Traduction depuis la sémantique booléenne de Biochim.

## 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
<b>egfr20</b>	22	152	399	<b>1s</b>	50	<b>1s</b>	191
<b>tcrsig40</b>	14	156	301	<b>1s</b>	54	<b>1s</b>	143
<b>tcrsig94</b>	39	448	1124	<b>13s</b>	169	$\infty$	$2 \cdot 10^9$
<b>egfr104</b>	89	748	2356	<b>4min</b>	241	<b>1min 30s</b>	$1 \cdot 10^6 / 2 \cdot 10^6$

**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 Thieffry. [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.

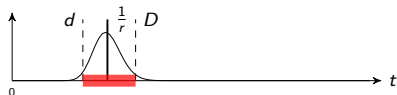
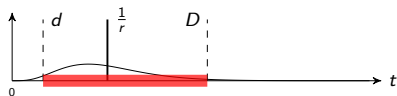
## Bibliographie

- 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** [ $d; D$ ]



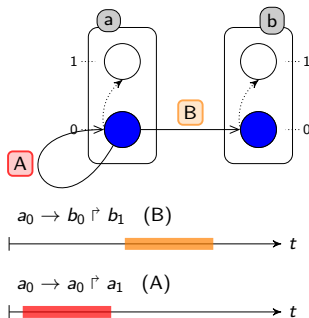
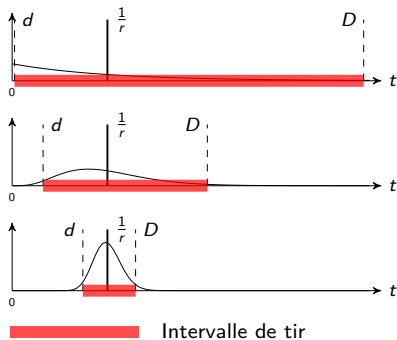
 Intervalle de tir



## Paramètres stochastiques

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

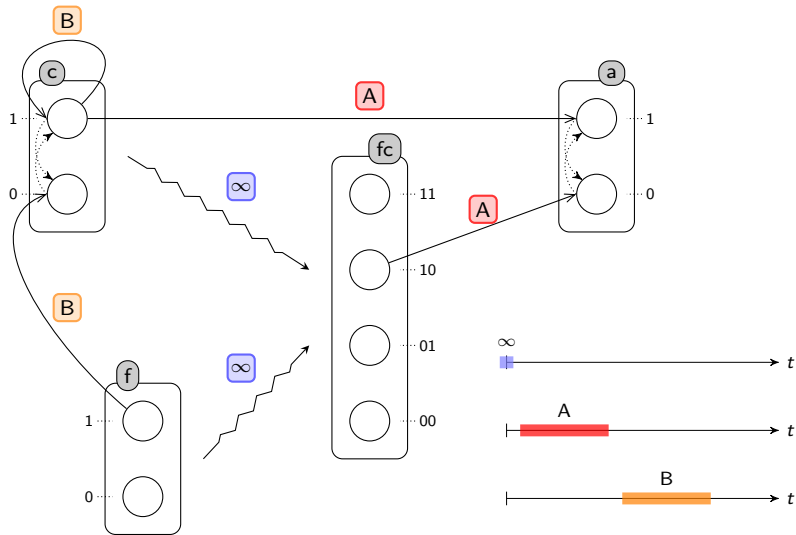
- Introduction de propriétés temporelles
- Paramètres stochastiques  $(r, sa)$  équivalents à un **intervalle de tir**  $[d; D]$

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

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

## Utilisation de paramètres stochastiques

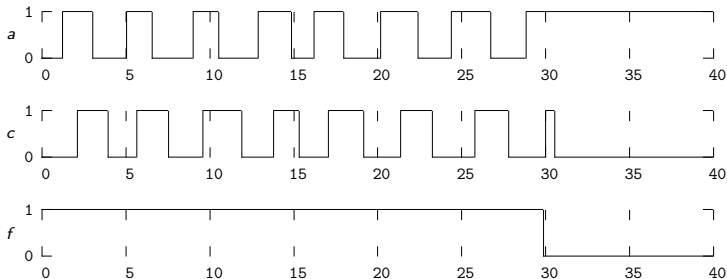
[Paulevé et al. in *Transactions on Computational Systems Biology*, 2011]



# Temporal Simulation

[Paulevé (PhD thesis), 2011]

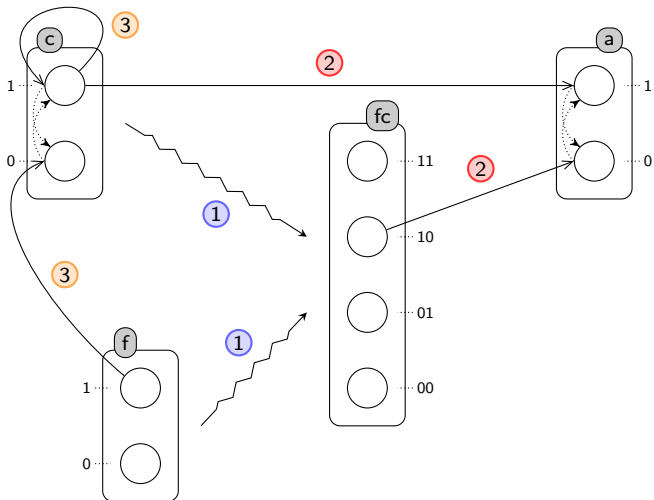
- Simulation with stochastic parameters :



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

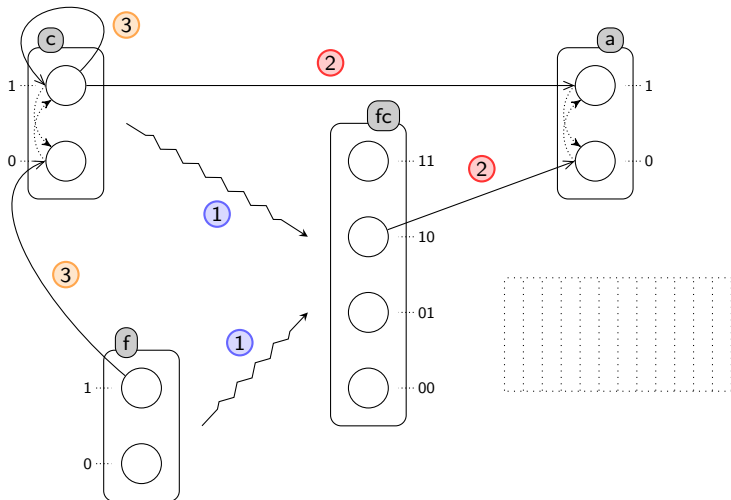
## Utilisation des classes de priorités

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



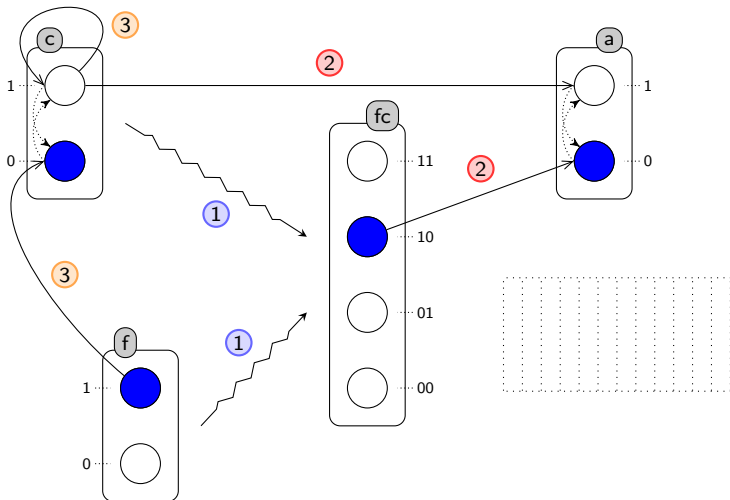
## Utilisation des classes de priorités

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



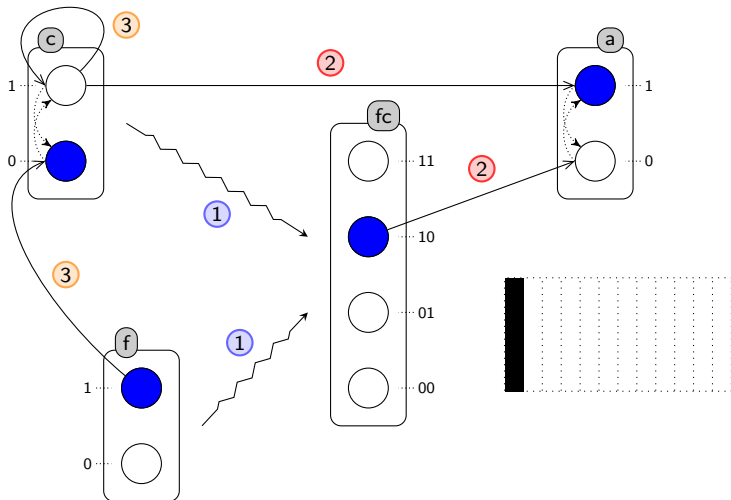
## Utilisation des classes de priorités

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



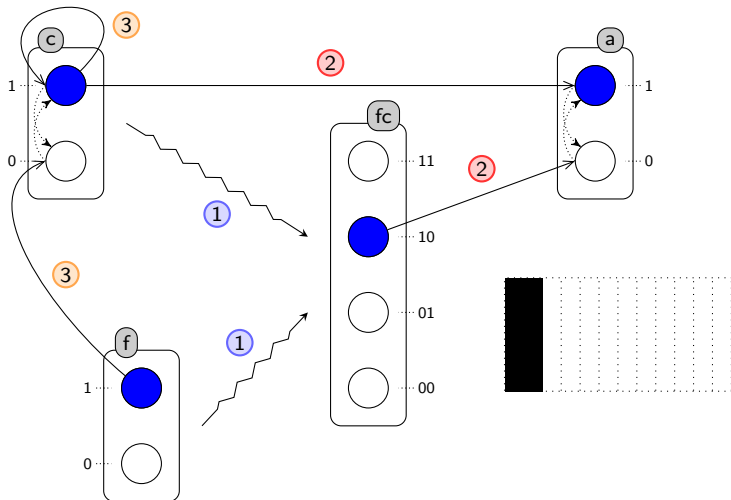
## Utilisation des classes de priorités

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



## Utilisation des classes de priorités

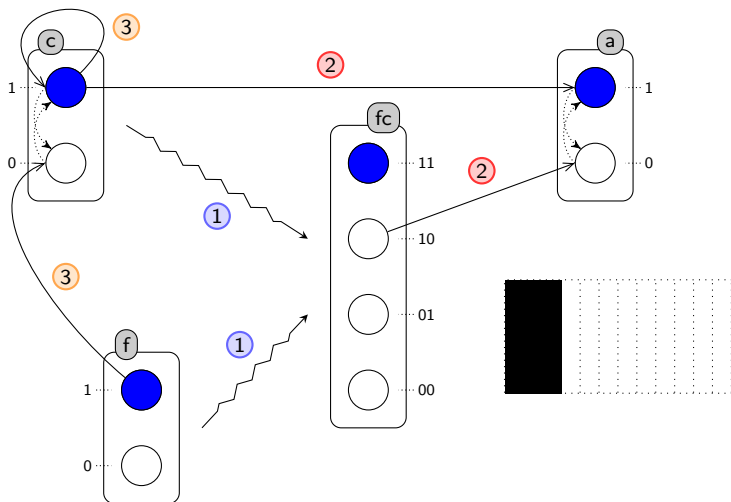
[Folschette et al. in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]





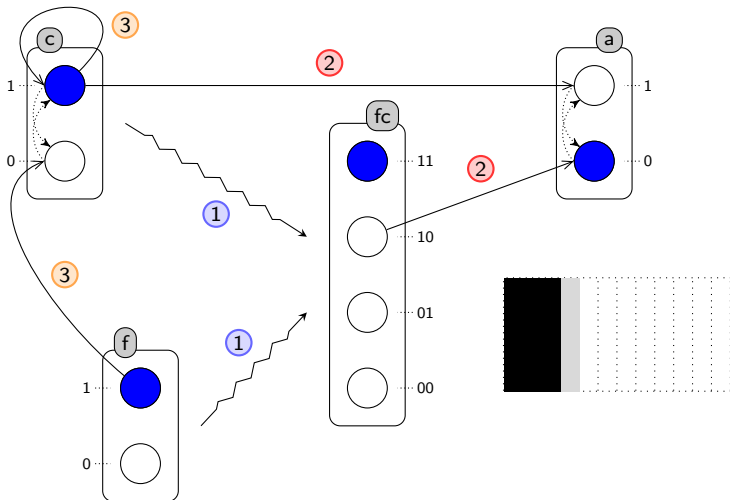
## Utilisation des classes de priorités

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



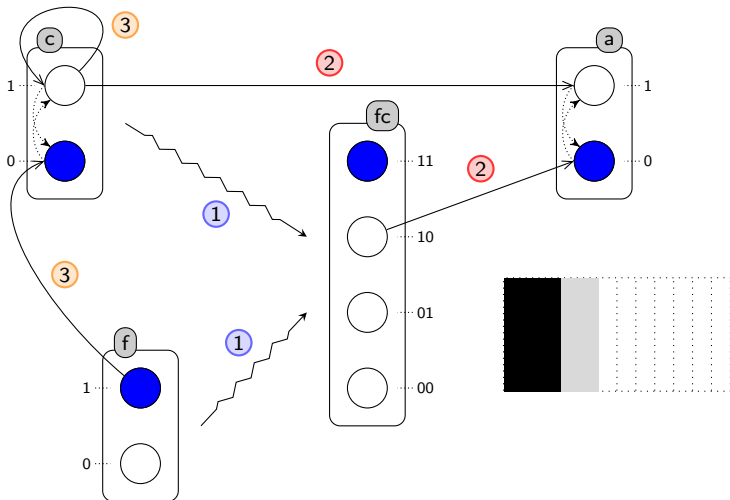
## Utilisation des classes de priorités

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



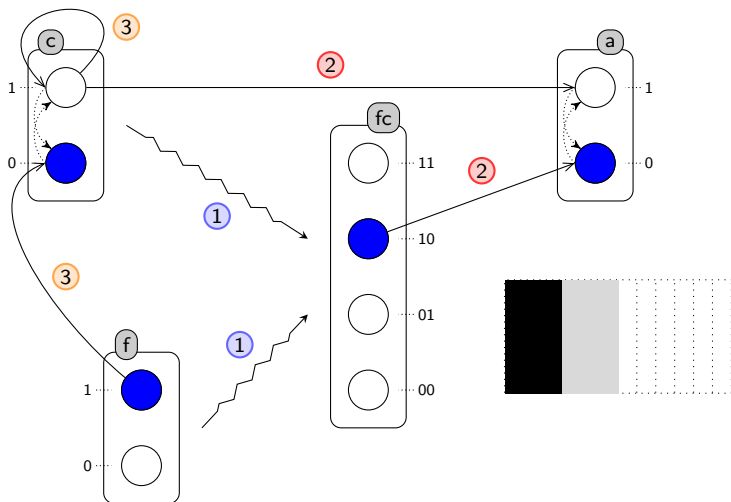
# Utilisation des classes de priorités

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

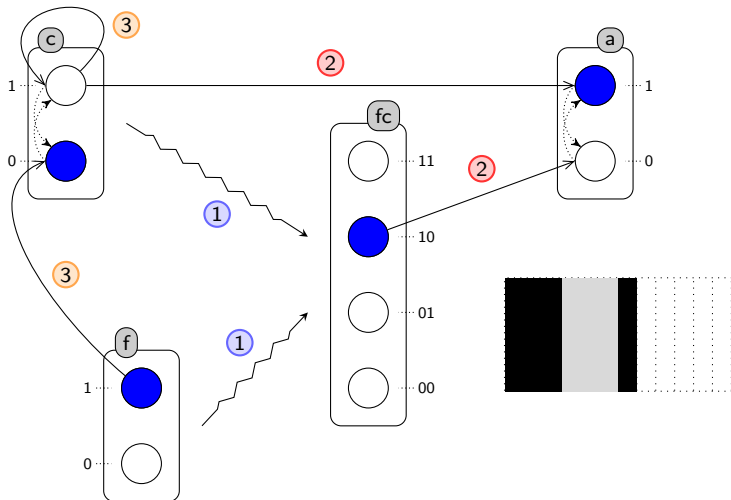


# Utilisation des classes de priorités

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

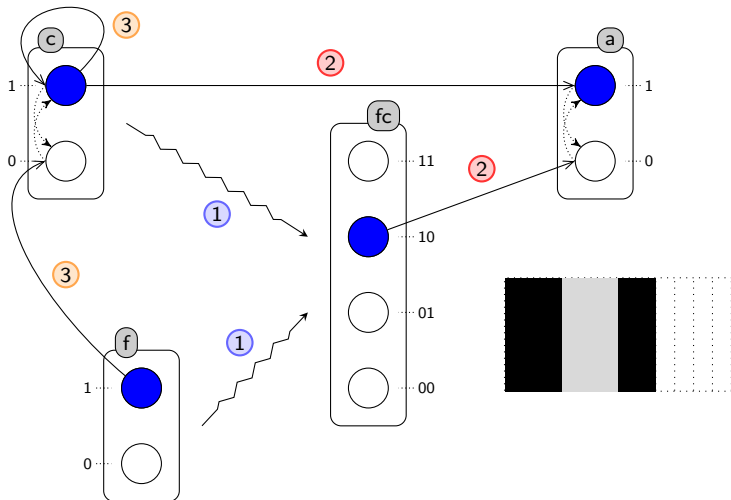


## Utilisation des classes de priorités

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

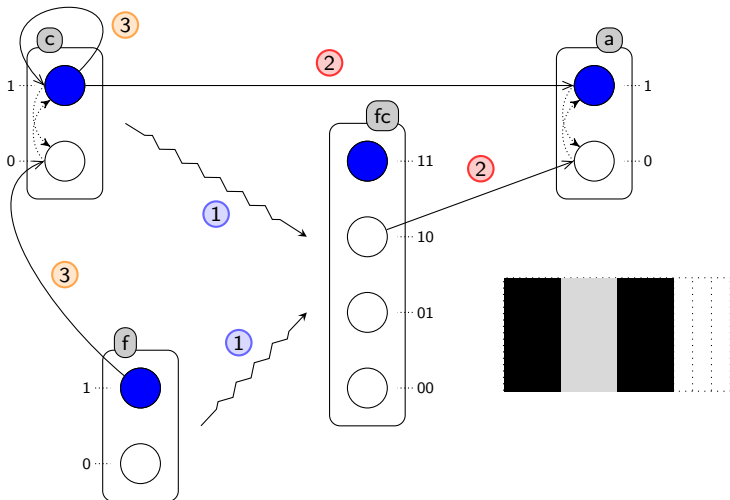
## Utilisation des classes de priorités

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



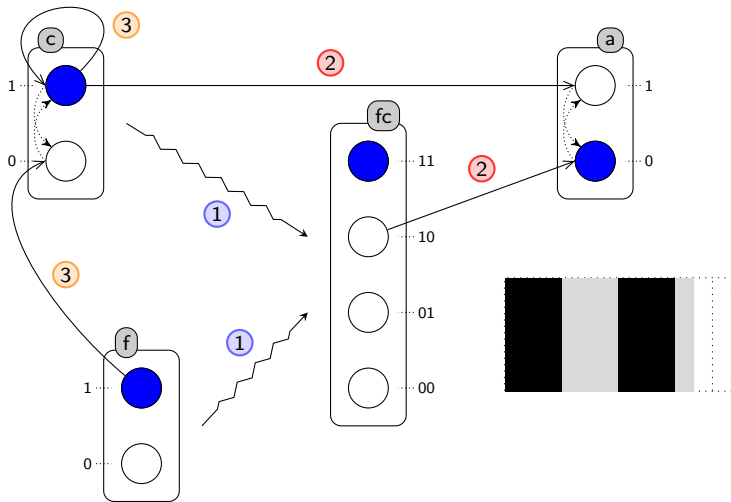
## Utilisation des classes de priorités

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



# Utilisation des classes de priorités

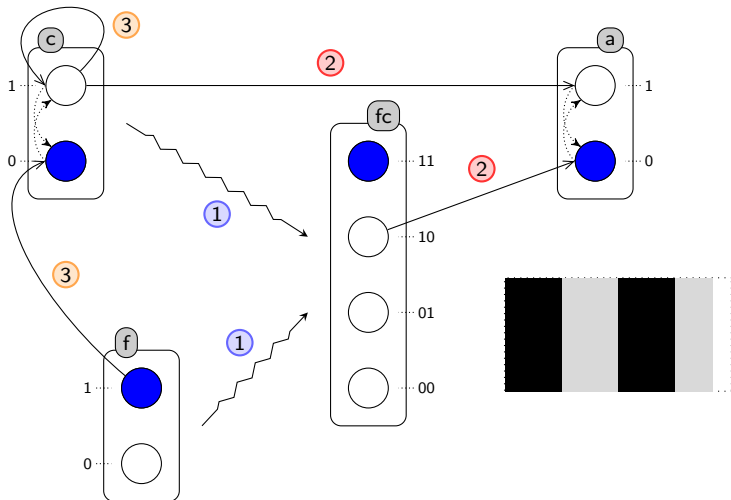
[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]





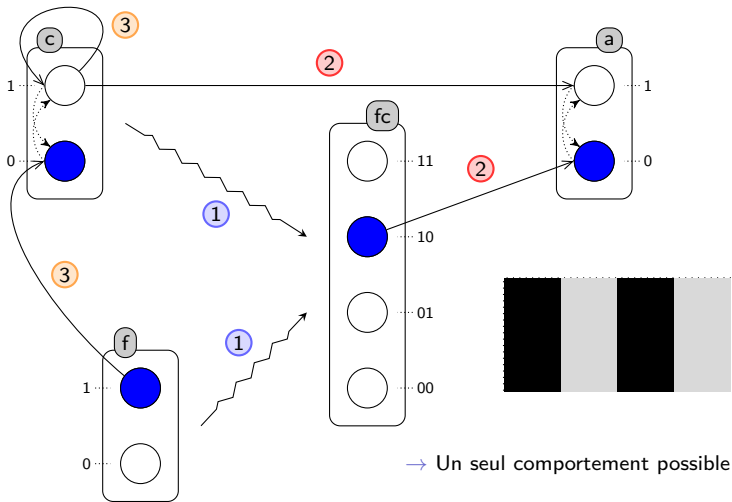
## Utilisation des classes de priorités

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



## Utilisation des classes de priorités

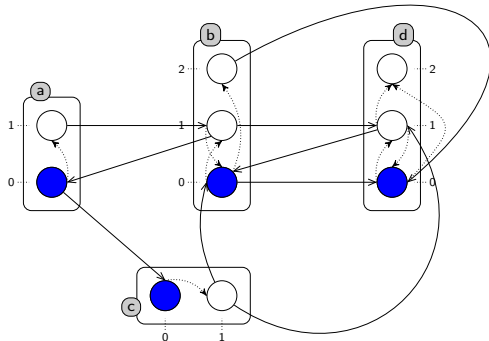
[Folschette *et al.* in *Workshop on Interactions between Computer Science and Biology*, 2013]



# Static analysis : successive reachability

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

Successive reachability of processes :



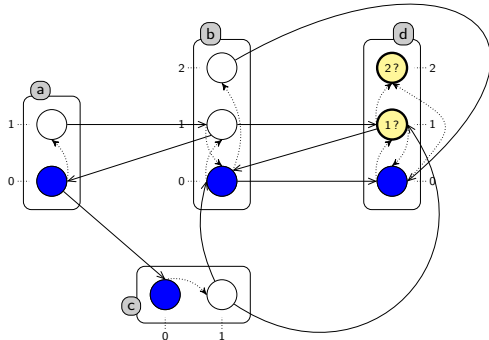
• Initial state

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

# Static analysis : successive reachability

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

Successive reachability of processes :



- Initial state
- Objectives

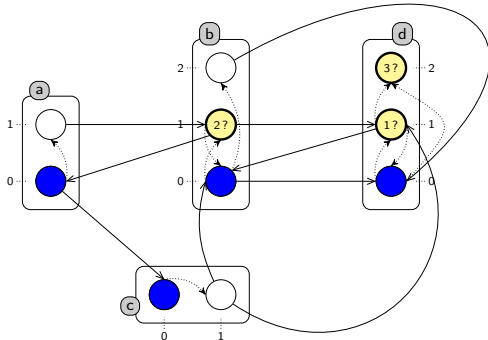
$\langle a_1, b_0, c_0, d_0 \rangle$

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

# Static analysis : successive reachability

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

Successive reachability of processes :



- Initial state
- Objectives

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

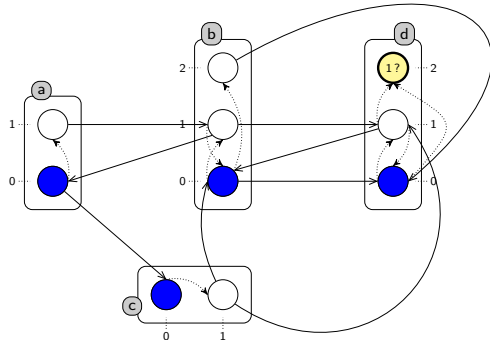
$$[\uparrow d_1 :: \uparrow d_2]$$

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

# 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

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

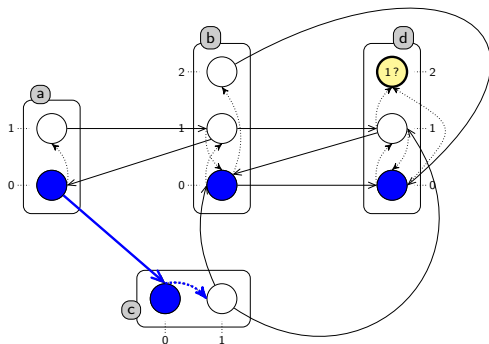
$$[\uparrow d_1 :: \uparrow b_1 :: \uparrow d_2]$$

$$[\uparrow d_2]$$

# 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

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

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

$[ \uparrow d_2 ]$

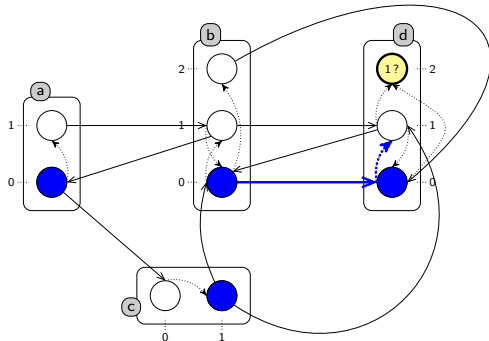
→ Concretization of the objective = scenario

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

## 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

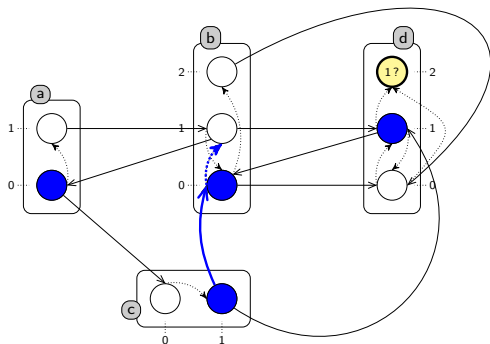
$$a_0 \rightarrow c_0 \uparrow c_1 :: \underline{b_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1} :: c_1 \rightarrow b_0 \uparrow b_1 :: b_1 \rightarrow d_1 \uparrow d_2$$



## 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

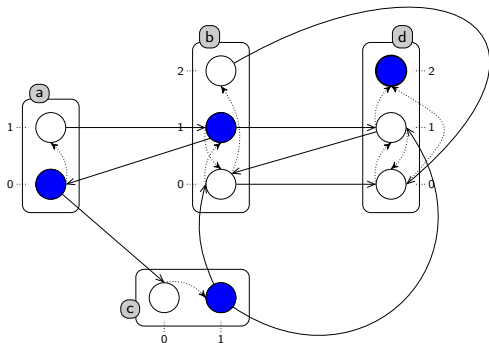
$$a_0 \rightarrow c_0 \uparrow c_1 :: b_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1 :: \underline{c_1 \rightarrow b_0 \uparrow b_1} :: b_1 \rightarrow d_1 \uparrow d_2$$



## Static analysis : successive reachability

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

Successive reachability of processes :



- Initial state
- Objectives

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

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

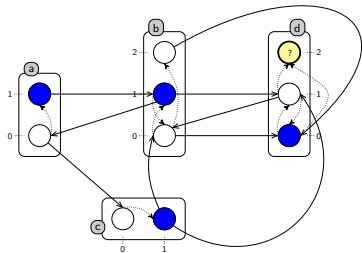
$$[\uparrow d_1 :: \uparrow b_1 :: \uparrow d_2]$$

$$[\uparrow d_2]$$

→ Concretization of the objective = scenario

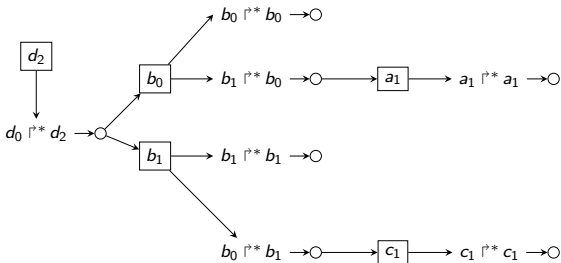
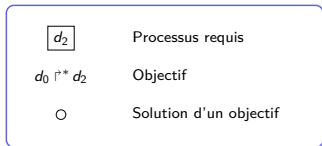
$$a_0 \rightarrow c_0 \uparrow c_1 :: b_0 \rightarrow d_0 \uparrow d_1 :: c_1 \rightarrow b_0 \uparrow b_1 :: b_1 \rightarrow d_1 \uparrow d_2$$

## Under-approximation

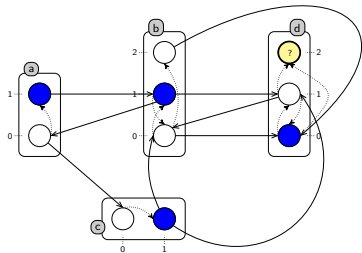


### Sufficient condition :

- no cycle
- each objective has a solution



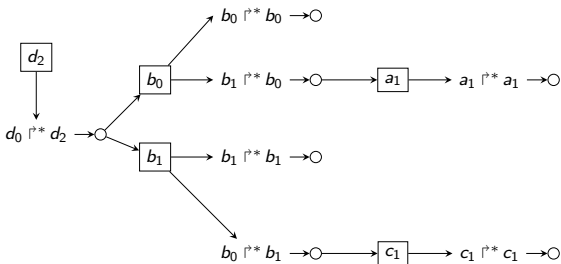
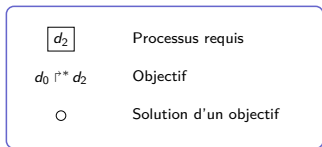
## Under-approximation



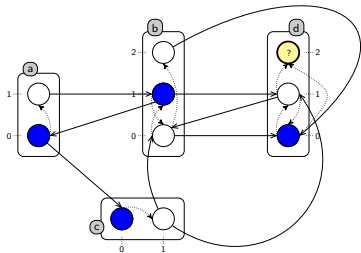
**Sufficient condition :**

- no cycle
- each objective has a solution

**R is true**

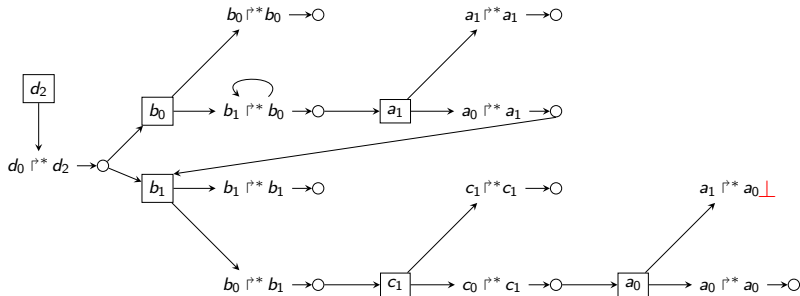


## Under-approximation

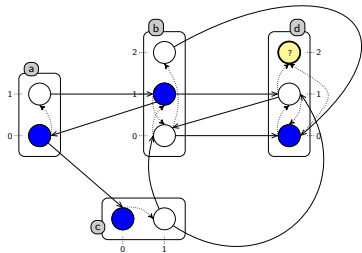


**Sufficient condition :**

- no cycle
- each objective has a solution



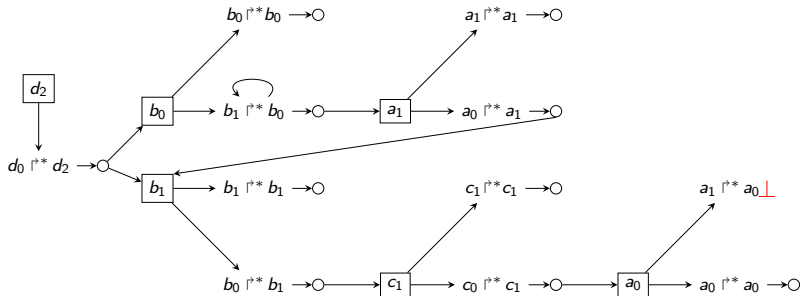
## Under-approximation



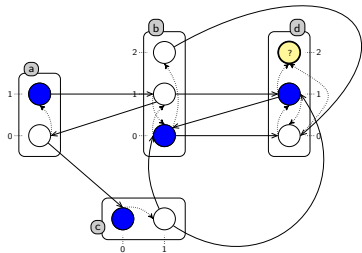
**Sufficient condition :**

- no cycle
- each objective has a solution

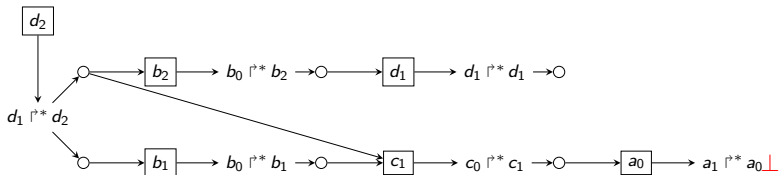
**Inconclusive**



## Over-approximation

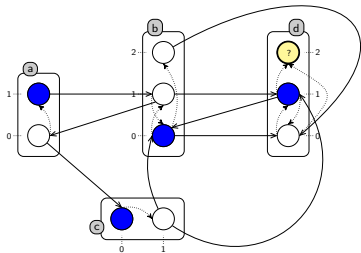


**Necessary condition :**





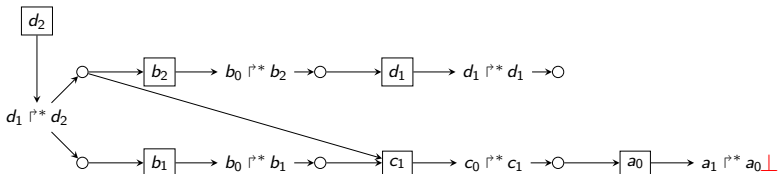
## Over-approximation



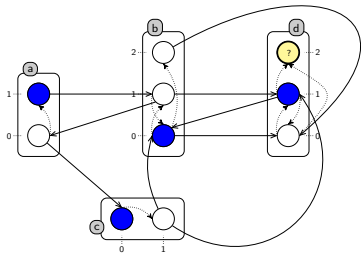
### Necessary condition :

There exists a traversal with no cycle

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



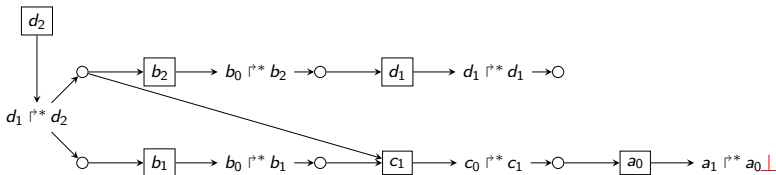
## Over-approximation



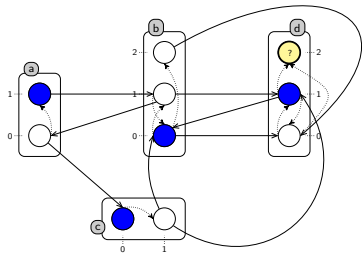
### Necessary condition :

There exists a traversal with no cycle

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



## Over-approximation

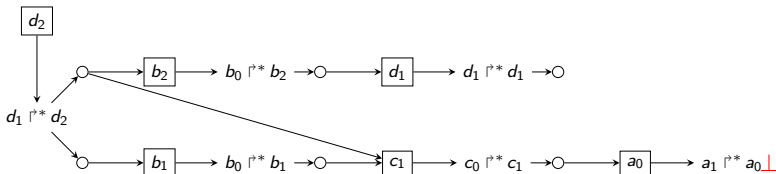


**Necessary condition :**

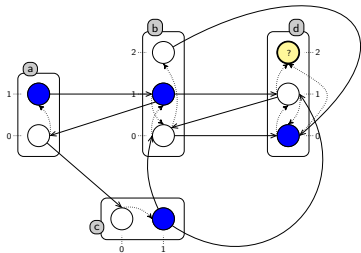
There exists a traversal with no cycle

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

**R is false**



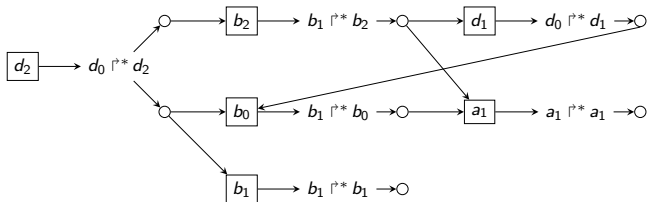
## Over-approximation



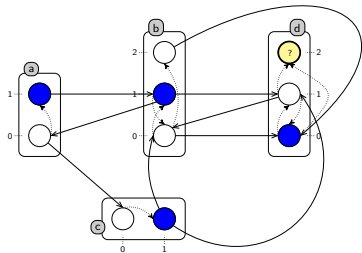
### Necessary condition :

There exists a traversal with no cycle

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



## Over-approximation

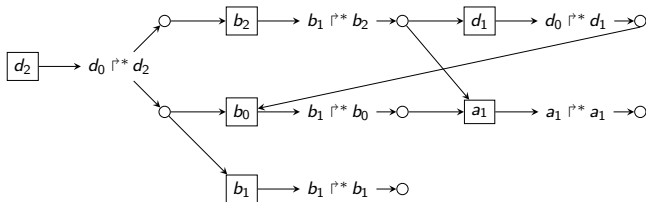


### Necessary condition :

There exists a traversal with no cycle

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

**Inconclusive**

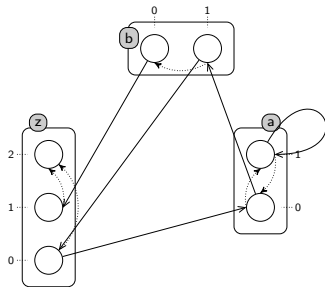


## Static Analysis : Fixed Points

[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

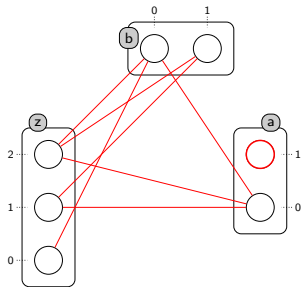
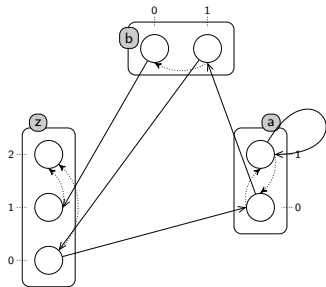


## Static Analysis : Fixed Points

[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

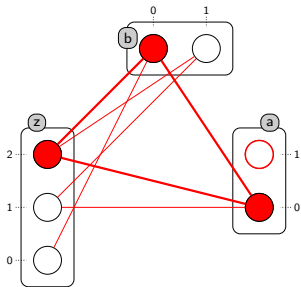
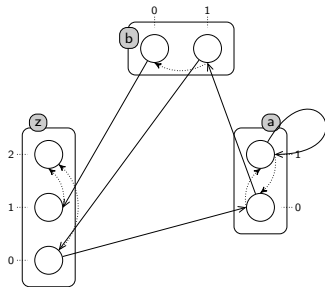


## Static Analysis : Fixed Points

[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



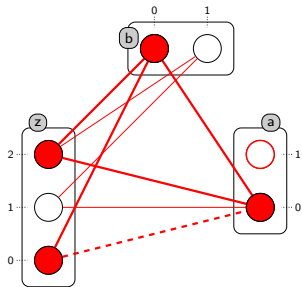
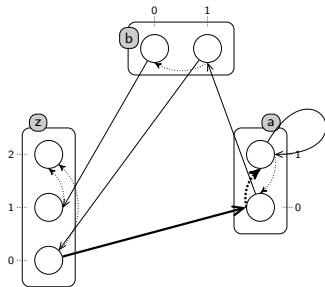


## Static Analysis : Fixed Points

[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

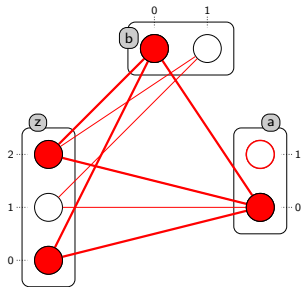
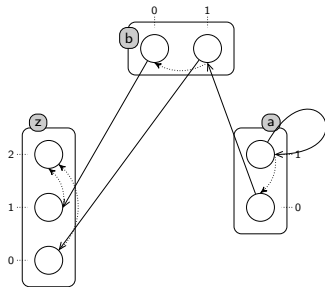


## Static Analysis : Fixed Points

[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

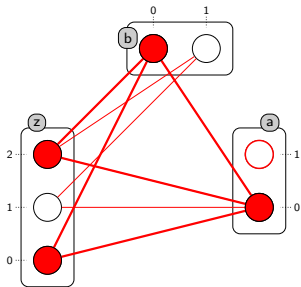
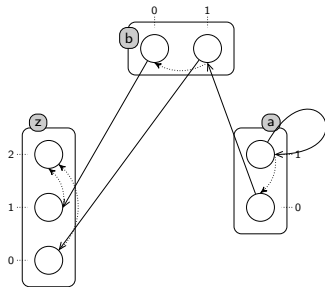


## Static Analysis : Fixed Points

[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