

Analyses statiques des réseaux booléens et applications en biologie des systèmes (2)

Loïc Paulevé

CNRS/LRI, Univ. Paris-Sud, Univ. Paris-Saclay – équipe BioInfo

`loic.pauleve@lri.fr`

`http://loicpauleve.name`

EJCIM - 29 Mars 2018, Nancy

- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

Réseau booléen

Un **réseau booléen** à n composantes est une fonction $f : \mathbb{B}^n \rightarrow \mathbb{B}^n$, où $\mathbb{B} = \{0, 1\}$

Une **configuration** de f est un vecteur $x \in \mathbb{B}^n$

On note :

- $\mathcal{N} = \{1, \dots, n\}$: composantes de f
- x_i : i -ème composante de la configuration x
- $\Delta(x, y) := \{i \in \mathcal{N} \mid x_i \neq y_i\}$
- $f_i(x)$: i -ème composante de $f(x)$

$$f_i : \mathbb{B}^n \rightarrow \mathbb{B}$$

Exemple réseau de dimension 3

$$f_1(x) = x_3 \wedge (\neg x_1 \vee \neg x_2)$$

$$f_2(x) = x_3 \wedge x_1$$

$$f_3(x) = x_1 \vee x_2 \vee x_3$$

$$f_1(x) = x_3 \wedge (\neg x_1 \vee \neg x_2)$$

$$f_2(x) = x_3 \wedge x_1$$

$$f_3(x) = x_1 \vee x_2 \vee x_3$$

100

$$f_1(x) = x_3 \wedge (\neg x_1 \vee \neg x_2)$$

$$f_2(x) = x_3 \wedge x_1$$

$$f_3(x) = x_1 \vee x_2 \vee x_3$$

100

$$f_1(x) = x_3 \wedge (\neg x_1 \vee \neg x_2)$$

$$f_2(x) = x_3 \wedge x_1$$

$$f_3(x) = x_1 \vee x_2 \vee x_3$$

100 \longrightarrow 001

$$f_1(x) = x_3 \wedge (\neg x_1 \vee \neg x_2)$$

$$f_2(x) = x_3 \wedge x_1$$

$$f_3(x) = x_1 \vee x_2 \vee x_3$$

100 \longrightarrow 001

100

$$f_1(x) = x_3 \wedge (\neg x_1 \vee \neg x_2)$$

$$f_2(x) = x_3 \wedge x_1$$

$$f_3(x) = x_1 \vee x_2 \vee x_3$$

100 \longrightarrow 001

100 \longrightarrow 000

100 \searrow 101

Itérations

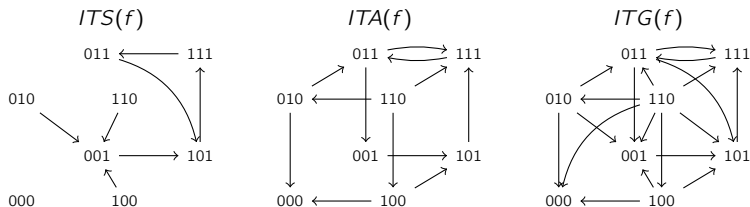
Itération : changement de *configuration* par mise à jour de ses composantes suivant f

synchrone $ITS(f) := \{x \rightarrow f(x) \mid x \in \mathbb{B}^n, f(x) \neq x\}$
(toutes les composantes sont mises à jour)

asynchrone $ITA(f) := \{x \rightarrow y \mid x, y \in \mathbb{B}^n, \Delta(x, y) = \{i\}, y_i = f_i(x)\}$
(une seule composante mise à jour)

générale $ITG(f) := \{x \rightarrow y \mid x, y \in \mathbb{B}^n, x \neq y, \forall i \in \Delta(x, y), y_i = f_i(x)\}$
(une ou plusieurs composantes sont mises à jour)

Exemple $f_1(x) = x_3 \wedge (\neg x_1 \vee \neg x_2)$ $f_2(x) = x_3 \wedge x_1$ $f_3(x) = x_1 \vee x_2 \vee x_3$



Trajectoire : séquence d'itérations de $IT\Box(f)$:

$$\dots; x \rightarrow y; y \rightarrow z; \dots$$

Exemple

$$110 \rightarrow 100; 100 \rightarrow 101; 101 \rightarrow 111; 111 \rightarrow 011; 011 \rightarrow 011$$

Application principale : **atteignabilité**

- Partant d'une configuration dans $X \subseteq \mathbb{B}^n$, est-ce qu'il existe une trajectoire menant à une configuration dans $Y \subseteq \mathbb{B}^n$
- Avec ITA/ITG : **problème PSPACE-complet** (réduction de QBF vers les réseaux de Petri saufs/1-bornés)

Formules propositionnelles, conjonctions de littéraux

- Expressions symboliques notées entre $[]$ avec variables v_i
- **Conjonction** C : ensemble de littéraux de la forme $[v_i = b]$, $i \in \mathcal{N}$, $b \in \mathbb{B}$.
- Étant donné $x \in \mathbb{B}^n$, $C(x)$ est son évaluation pour la configuration x :

$$C(x) \Leftrightarrow \forall [v_i = b] \in C, x_i = b .$$

Plus petit point fixe

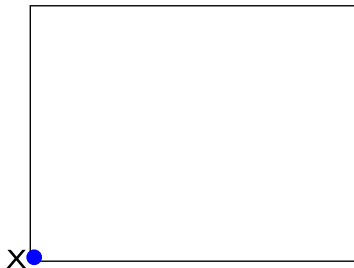
Soit λ une fonction d'un ensemble vers un ensemble,

- $\text{lfp } \lambda$ est son plus petit point fixe au sens de l'inclusion \subseteq ;
- $\text{lfp}_X \lambda$ son plus petit point fixe plus grand que X ;
- Ici, il sera toujours unique.

- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

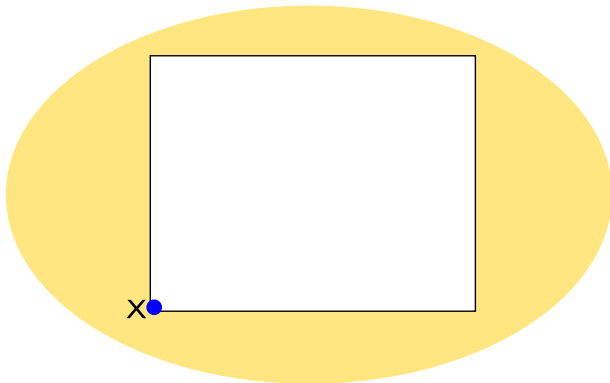
Ensembles d'itérations formant les trajectoires possibles depuis $X \subseteq \mathbb{B}^n$

- Sur- et sous-approximations ;
- Raffinements quand on connaît le but ($Y \subseteq \mathbb{B}^n$)



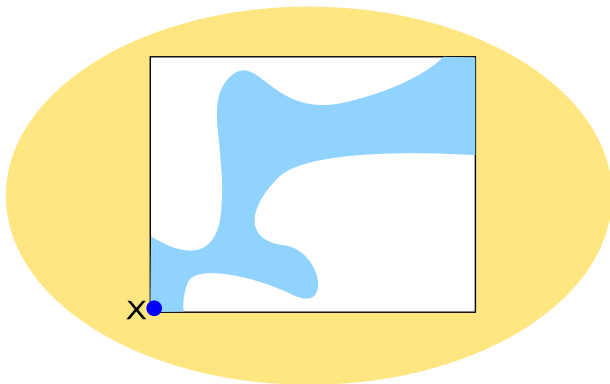
Ensembles d'itérations formant les trajectoires possibles depuis $X \subseteq \mathbb{B}^n$

- Sur- et sous-approximations ;
- Raffinements quand on connaît le but ($Y \subseteq \mathbb{B}^n$)



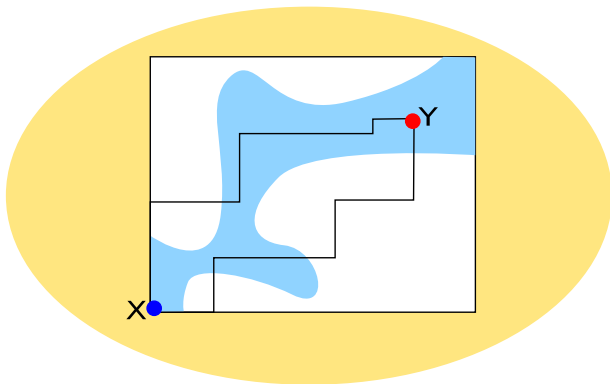
Ensembles d'itérations formant les trajectoires possibles depuis $X \subseteq \mathbb{B}^n$

- Sur- et sous-approximations ;
- Raffinements quand on connaît le but ($Y \subseteq \mathbb{B}^n$)



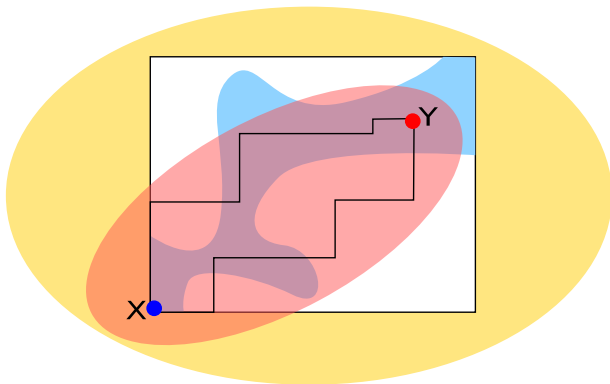
Ensembles d'itérations formant les trajectoires possibles depuis $X \subseteq \mathbb{B}^n$

- Sur- et sous-approximations ;
- Raffinements quand on connaît le but ($Y \subseteq \mathbb{B}^n$)

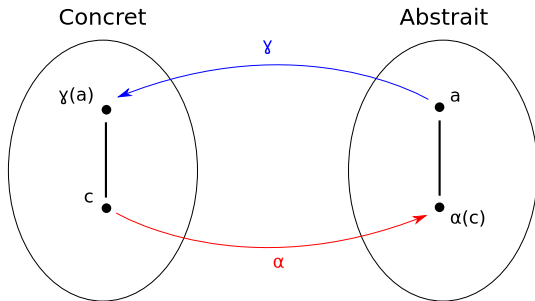


Ensembles d'itérations formant les trajectoires possibles depuis $X \subseteq \mathbb{B}^n$

- Sur- et sous-approximations ;
- Raffinements quand on connaît le but ($Y \subseteq \mathbb{B}^n$)



Correspondances de Galois



Une **correspondance de Galois** $(C, \leq) \xleftrightarrow[\alpha]{\gamma} (A, \preceq)$ assure que

- $\forall c \in C, c \leq \gamma(\alpha(c))$
- $\forall a \in A, \alpha(\gamma(a)) \preceq a$

avec $\alpha : C \rightarrow A$ et $\gamma : A \rightarrow C$ monotones.

- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

Abstraction des itérations

Pour un réseau booléen de dimension n , $|IT\Box(f)| \in O(2^n)$.

Exemple avec $f_1(x) = x_2$: 2^{n-2} itérations dans $ITA(f)$

$$01x_2 \cdots x_n \rightarrow 11x_2 \cdots x_n$$

Abstraction des itérations

Pour un réseau booléen de dimension n , $|IT\Box(f)| \in O(2^n)$.

Exemple avec $f_1(x) = x_2$: 2^{n-2} itérations dans $ITA(f)$

$$01x_2 \cdots x_n \rightarrow 11x_2 \cdots x_n$$

Impliquants premiers d'itération

- cause minimale pour qu'une composante change de valeur ($v_j : b \rightsquigarrow 1 - b$)

Definition (4.4.1)

Soient $x \rightarrow y$ et $i \in \Delta(x, y)$, la conjonction $C \subseteq \{[v_j = x_j] \mid j \in \mathcal{N}\}$ est un *impliquant premier de l'itération $x \rightarrow y$ par i* ssi

$$\forall z \in \mathbb{B}^n, z_i = x_i \wedge C(z) \Rightarrow f_i(z) = y_i$$

et C est minimal. On note $\langle v_j : x_j \rightsquigarrow y_j, C \rangle$ un tel impliquant premier d'itération.

Dans notre exemple, il existe un seul impliquant premier d'itération pour $v_1 : 0 \rightsquigarrow 1$:

$$\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle$$

Impliquants premiers d'itération (IPI)

Illustration

$$f_1(x) = x_2 \vee x_3$$

Impliquants pour l'itération $001 \rightarrow 111$ pour la composante 1

Impliquants premiers d'itération (IPI)

Illustration

$$f_1(x) = x_2 \vee x_3$$

Impliquants pour l'itération $001 \rightarrow 111$ pour la composante 1

$\Rightarrow 1$ IPI : $\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 1] \rangle$

Impliquants premiers d'itération (IPI)

Illustration

$$f_1(x) = x_2 \vee x_3$$

Impliquants pour l'itération 001 \rightarrow 111 pour la composante 1

\Rightarrow 1 IPI : $\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 1] \rangle$

Impliquants pour l'itération 011 \rightarrow 111 pour la composante 1

Impliquants premiers d'itération (IPI)

Illustration

$$f_1(x) = x_2 \vee x_3$$

Impliquants pour l'itération 001 \rightarrow 111 pour la composante 1

\Rightarrow 1 IPI : $\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 1] \rangle$

Impliquants pour l'itération 011 \rightarrow 111 pour la composante 1

\Rightarrow 2 IPI : $\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle$; $\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 1] \rangle$

Impliquants premiers d'itération (IPI)

Illustration

$$f_1(x) = x_2 \vee x_3$$

Impliquants pour l'itération 001 \rightarrow 111 pour la composante 1

\Rightarrow 1 IPI : $\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 1] \rangle$

Impliquants pour l'itération 011 \rightarrow 111 pour la composante 1

\Rightarrow 2 IPI : $\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle$; $\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 1] \rangle$

Impliquants pour l'itération 100 \rightarrow 000 pour la composante 1

Impliquants premiers d'itération (IPI)

Illustration

$$f_1(x) = x_2 \vee x_3$$

Impliquants pour l'itération 001 \rightarrow 111 pour la composante 1

$$\Rightarrow 1 \text{ IPI} : \langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 1] \rangle$$

Impliquants pour l'itération 011 \rightarrow 111 pour la composante 1

$$\Rightarrow 2 \text{ IPI} : \langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle; \langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 1] \rangle$$

Impliquants pour l'itération 100 \rightarrow 000 pour la composante 1

$$\Rightarrow 1 \text{ IPI} : \langle v_1 : 1 \rightsquigarrow 0, [v_2 = 0, v_3 = 0] \rangle$$

Abstraction des itérations

Definition (4.4.2)

Étant donné un ensemble d'itérations $T \subseteq \mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n$,

$$\alpha(T) := \{ \langle v_i : x_i \rightsquigarrow y_i, C \rangle \mid i \in \mathcal{N}, x \rightarrow y \in T, x_i \neq y_i, \\ C \text{ est un impliquant premier de } x \rightarrow y \text{ par } i \} .$$

Example

$$\dots \quad f_2(x) = x_1 \wedge \neg x_3 \quad f_3(x) = x_1 \vee x_2 \quad \dots$$

$$\begin{aligned} \alpha(\{1000 \rightarrow 1110\}) &= \{ \langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1], [v_3 = 0]\} \rangle, \\ &\quad \langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1]\} \rangle \} \\ &= \alpha(\{1000 \rightarrow 1110, 1001 \rightarrow 1111\}) \\ \alpha(\{0100 \rightarrow 0000\}) &= \{ \langle v_2 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_1 = 0]\} \rangle \} \end{aligned}$$

Definition (4.4.3)

Étant donné un ensemble P d'impliquants premiers d'itération,

$$\gamma(P) := \{x \rightarrow y \mid x, y \in \mathbb{B}^n, x \neq y, \alpha(\{x \rightarrow y\}) \subseteq P\} .$$

Example

$$\dots \quad f_2(x) = x_1 \wedge \neg x_3 \quad f_3(x) = x_1 \vee x_2 \quad \dots$$

$$\gamma(\{\langle v_3 : \mathbf{0} \rightsquigarrow 1, [v_1 = \mathbf{1}] \rangle\}) = \{\mathbf{1000} \rightarrow 1010, \mathbf{1001} \rightarrow 1011\}$$

Definition (4.4.3)

Étant donné un ensemble P d'impliquants premiers d'itération,

$$\gamma(P) := \{x \rightarrow y \mid x, y \in \mathbb{B}^n, x \neq y, \alpha(\{x \rightarrow y\}) \subseteq P\} .$$

Example \dots $f_2(x) = x_1 \wedge \neg x_3$ $f_3(x) = x_1 \vee x_2$ \dots

$$\gamma(\{\langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_1 = 1] \rangle\}) = \{\mathbf{1000} \rightarrow 1010, \mathbf{1001} \rightarrow 1011\}$$

On n'ajoute pas $1100 \rightarrow 1110$ car cela révélerait $\langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle$.

Concrétisations des IPI

Definition (4.4.3)

Étant donné un ensemble P d'impliquants premiers d'itération,

$$\gamma(P) := \{x \rightarrow y \mid x, y \in \mathbb{B}^n, x \neq y, \alpha(\{x \rightarrow y\}) \subseteq P\} .$$

Example \dots $f_2(x) = x_1 \wedge \neg x_3$ $f_3(x) = x_1 \vee x_2$ \dots

$$\gamma(\{\langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_1 = 1] \rangle\}) = \{\mathbf{1000} \rightarrow 1010, \mathbf{1001} \rightarrow 1011\}$$

On n'ajoute pas $1100 \rightarrow 1110$ car cela révélerait $\langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle$.

Propriété (4.4.5)

$$(2^{\mathbb{B}^n \times \mathbb{B}^n}, \subseteq) \xleftrightarrow[\alpha]{\gamma} (2^{\mathbb{P}}, \subseteq)$$

Abstraction d'un réseau booléen

Definition (4.4.6)

$$\alpha(f) := \{ \langle v_i : 0 \rightsquigarrow 1, C \rangle \mid i \in \mathcal{N}, [v_i = 0 \wedge C] \text{ IP de } [f_i(v) = 1] \} \\ \cup \{ \langle v_i : 1 \rightsquigarrow 0, C \rangle \mid i \in \mathcal{N}, [v_i = 1 \wedge C] \text{ IP de } [f_i(v) = 0] \} .$$

Propriété (4.4.7)

$$\alpha(f) = \alpha(ITG(f)) = \alpha(ITA(f)) = \alpha(ITS(f)) .$$

Example \dots $f_2(x) = x_1 \wedge \neg x_3$

$$\alpha(f) = \{ \dots, \langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, \{[v_1 = 1], [v_3 = 0]\} \rangle, \\ \langle v_2 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_1 = 0]\} \rangle, \\ \langle v_2 : 1 \rightsquigarrow 0, \{[v_3 = 1]\} \rangle, \dots \}$$

Remarque

si $f_i(x)$ depend de d composantes, alors $\max 2^d - 1$ IPI ;

si $f_i(x)$ monotone, $\max \binom{d}{\lfloor d/2 \rfloor}$

Abstraction des configurations

Definition (4.4.9)

Étant donné un ensemble de configurations $X \subseteq \mathbb{B}^n$,

$$\hat{\alpha}(X) := \{[v_i = x_i] \mid i \in \mathcal{N}, x \in X\} .$$

Definition (4.4.10)

Étant donné un ensemble de littéraux $L \subseteq \{[v_i = b] \mid i \in \mathcal{N}, b \in \mathbb{B}\}$,

$$\hat{\gamma}(L) := \{x \in \mathbb{B}^n \mid \forall i \in \mathcal{N}, [v_i = x_i] \in L\} .$$

Examples

$$\hat{\alpha}(\{1000, 0100, 1100\}) = \{[v_1 = 0], [v_1 = 1], [v_2 = 0], [v_2 = 1], [v_3 = 0], [v_4 = 0]\}$$

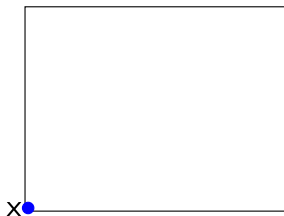
$$\hat{\gamma}(\hat{\alpha}(\{1000, 0100, 1100\})) = \{0000, 0100, 1000, 1100\}$$

Propriété (4.4.11)

$$(2^{\mathbb{B}^n}, \subseteq) \begin{matrix} \xleftarrow{\hat{\gamma}} \\ \xrightarrow{\hat{\alpha}} \end{matrix} (2^{\mathbb{L}}, \subseteq)$$

- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires**
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

Sémantique concrète



Definition (4.4.13)

Étant donné un ensemble d'itérations $T \subseteq ITG(f)$, et de configurations X

$$A_X(T) := T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid z \in X \cup \phi(T)\}$$

où

$$\phi(T) := \{y \mid x \rightarrow y \in T\} .$$

Propriété (4.4.14)

$z \rightarrow y \in \text{lf}_p A_X \iff \exists \text{ trajectoire } \pi \text{ parmi } ITG(f) \text{ depuis } x \in X \text{ où } z \rightarrow y \in \pi$

Sémantique abstraite

Definition (4.4.15)

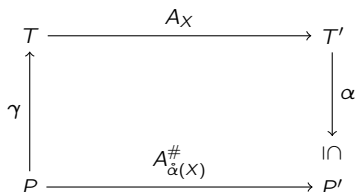
Étant donné un ensemble d'impliquants premiers d'itération P , et de littéraux L

$$A_L^\#(P) := P \cup \{ \langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(f) \mid C \cup \{ [v_j = a] \} \subseteq L \cup \phi^\#(P) \}$$

où

$$\phi^\#(P) := \{ [v_i = b] \mid \exists \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P \}$$

Lemme (4.4.16)



Théorème (4.4.17)

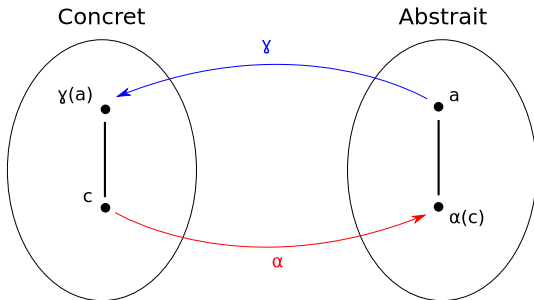
$$\alpha(\text{lfp } A_X) \subseteq \text{lfp } A_{\hat{\alpha}(X)}^\#$$

Théorème (4.4.17)

$$\alpha(\text{lfp } A_X) \subseteq \text{lfp } A_{\alpha(X)}^{\#}$$

et donc

$$\text{lfp } A_X \subseteq \gamma(\text{lfp } A_{\alpha(X)}^{\#})$$



Exemple

Concret

$$\phi(T) := \{y \mid x \rightarrow y \in T\}$$

$$A_X(T) := T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid z \in X \cup \phi(T)\}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{$$

$$\phi(T) = \{ \quad \quad \quad \}$$

Exemple

Concret

$$\phi(T) := \{y \mid x \rightarrow y \in T\}$$

$$A_X(T) := T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid z \in X \cup \phi(T)\}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010\}$$

$$\phi(T) = \{ \quad \quad \quad \}$$

Exemple

Concret

$$\phi(T) := \{y \mid x \rightarrow y \in T\}$$

$$A_X(T) := T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid z \in X \cup \phi(T)\}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010\}$$

$$\phi(T) = \{010\}$$

Exemple

Concret

$$\phi(T) := \{y \mid x \rightarrow y \in T\}$$

$$A_X(T) := T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid z \in X \cup \phi(T)\}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010,$$

$$010 \rightarrow 110, 010 \rightarrow 011$$

$$010 \rightarrow 111$$

}

$$\phi(T) = \{010\}$$

Exemple

Concret

$$\phi(T) := \{y \mid x \rightarrow y \in T\}$$

$$A_X(T) := T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid z \in X \cup \phi(T)\}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010,$$

$$010 \rightarrow 110, 010 \rightarrow 011$$

$$010 \rightarrow 111$$

}

$$\phi(T) = \{010, 110, 011, 111\}$$

Exemple

Concret

$$\phi(T) := \{y \mid x \rightarrow y \in T\}$$

$$A_X(T) := T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid z \in X \cup \phi(T)\}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010,$$

$$010 \rightarrow 110, 010 \rightarrow 011$$

$$010 \rightarrow 111,$$

$$110 \rightarrow 111, 011 \rightarrow 111\}$$

$$\phi(T) = \{010, 110, 011, 111\}$$

Exemple

Concret

$$\begin{aligned}\phi(T) &:= \{y \mid x \rightarrow y \in T\} \\ A_X(T) &:= T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid \\ &\quad z \in X \cup \phi(T)\}\end{aligned}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010,$$

$$010 \rightarrow 110, 010 \rightarrow 011$$

$$010 \rightarrow 111,$$

$$110 \rightarrow 111, 011 \rightarrow 111\}$$

$$\phi(T) = \{010, 110, 011, 111\}$$

Abstrait

$$\begin{aligned}\phi^\#(P) &:= \{[v_i = b] \mid \exists \langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P\} \\ A_L^\#(P) &:= P \cup \{\langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(f) \mid \\ &\quad C \cup \{[v_j = a]\} \subseteq L \cup \phi^\#(P)\}\end{aligned}$$

Exemple

Concret

$$\begin{aligned}\phi(T) &:= \{y \mid x \rightarrow y \in T\} \\ A_X(T) &:= T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid \\ &\quad z \in X \cup \phi(T)\}\end{aligned}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010,$$

$$010 \rightarrow 110, 010 \rightarrow 011$$

$$010 \rightarrow 111,$$

$$110 \rightarrow 111, 011 \rightarrow 111\}$$

$$\phi(T) = \{010, 110, 011, 111\}$$

Abstrait

$$\begin{aligned}\phi^\#(P) &:= \{[v_i = b] \mid \exists \langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P\} \\ A_L^\#(P) &:= P \cup \{\langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(f) \mid \\ &\quad C \cup \{[v_j = a]\} \subseteq L \cup \phi^\#(P)\}\end{aligned}$$

$$L = \hat{\alpha}(X) = \{[v_1 = 0], [v_2 = 0], [v_3 = 0]\}$$

$$P = \{$$

}

$$\phi^\#(P) = \{ \quad \quad \quad \}$$

Exemple

Concret

$$\begin{aligned}\phi(T) &:= \{y \mid x \rightarrow y \in T\} \\ A_X(T) &:= T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid \\ &\quad z \in X \cup \phi(T)\}\end{aligned}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010,$$

$$010 \rightarrow 110, 010 \rightarrow 011$$

$$010 \rightarrow 111,$$

$$110 \rightarrow 111, 011 \rightarrow 111\}$$

$$\phi(T) = \{010, 110, 011, 111\}$$

Abstrait

$$\phi^\#(P) := \{[v_i = b] \mid \exists \langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P\}$$

$$\begin{aligned}A_L^\#(P) &:= P \cup \{\langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(f) \mid \\ &\quad C \cup \{[v_j = a]\} \subseteq L \cup \phi^\#(P)\}\end{aligned}$$

$$L = \hat{\alpha}(X) = \{[v_1 = 0], [v_2 = 0], [v_3 = 0]\}$$

$$P = \{\langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 0] \rangle$$

}

$$\phi^\#(P) = \{ \quad \quad \quad \}$$

Exemple

Concret

$$\begin{aligned}\phi(T) &:= \{y \mid x \rightarrow y \in T\} \\ A_X(T) &:= T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid \\ &\quad z \in X \cup \phi(T)\}\end{aligned}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010,$$

$$010 \rightarrow 110, 010 \rightarrow 011$$

$$010 \rightarrow 111,$$

$$110 \rightarrow 111, 011 \rightarrow 111\}$$

$$\phi(T) = \{010, 110, 011, 111\}$$

Abstrait

$$\begin{aligned}\phi^\#(P) &:= \{[v_i = b] \mid \exists \langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P\} \\ A_L^\#(P) &:= P \cup \{\langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(f) \mid \\ &\quad C \cup \{[v_j = a]\} \subseteq L \cup \phi^\#(P)\}\end{aligned}$$

$$L = \hat{\alpha}(X) = \{[v_1 = 0], [v_2 = 0], [v_3 = 0]\}$$

$$P = \{\langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 0] \rangle$$

}

$$\phi^\#(P) = \{ \quad \quad \quad \}$$

Exemple

Concret

$$\begin{aligned}\phi(T) &:= \{y \mid x \rightarrow y \in T\} \\ A_X(T) &:= T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid \\ &\quad z \in X \cup \phi(T)\}\end{aligned}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010,$$

$$010 \rightarrow 110, 010 \rightarrow 011$$

$$010 \rightarrow 111,$$

$$110 \rightarrow 111, 011 \rightarrow 111\}$$

$$\phi(T) = \{010, 110, 011, 111\}$$

Abstrait

$$\begin{aligned}\phi^\#(P) &:= \{[v_i = b] \mid \exists \langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P\} \\ A_L^\#(P) &:= P \cup \{\langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(f) \mid \\ &\quad C \cup \{[v_j = a]\} \subseteq L \cup \phi^\#(P)\}\end{aligned}$$

$$L = \hat{\alpha}(X) = \{[v_1 = 0], [v_2 = 0], [v_3 = 0]\}$$

$$P = \{\langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 0] \rangle$$

}

$$\phi^\#(P) = \{[v_2 = 1]\}$$

}

Exemple

Concret

$$\begin{aligned}\phi(T) &:= \{y \mid x \rightarrow y \in T\} \\ A_X(T) &:= T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid \\ &\quad z \in X \cup \phi(T)\}\end{aligned}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010,$$

$$010 \rightarrow 110, 010 \rightarrow 011$$

$$010 \rightarrow 111,$$

$$110 \rightarrow 111, 011 \rightarrow 111\}$$

$$\phi(T) = \{010, 110, 011, 111\}$$

Abstrait

$$\begin{aligned}\phi^\#(P) &:= \{[v_i = b] \mid \exists \langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P\} \\ A_L^\#(P) &:= P \cup \{\langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(f) \mid \\ &\quad C \cup \{[v_j = a]\} \subseteq L \cup \phi^\#(P)\}\end{aligned}$$

$$L = \hat{\alpha}(X) = \{[v_1 = 0], [v_2 = 0], [v_3 = 0]\}$$

$$P = \{\langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 0] \rangle,$$

$$\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle,$$

$$\langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle\}$$

$$\phi^\#(P) = \{[v_2 = 1], [v_1 = 1], [v_3 = 1]\}$$

Exemple

Concret

$$\begin{aligned}\phi(T) &:= \{y \mid x \rightarrow y \in T\} \\ A_X(T) &:= T \cup \{z \rightarrow y \in ITG(f) \mid \\ &\quad z \in X \cup \phi(T)\}\end{aligned}$$

$$X = \{000\}$$

$$T = \{000 \rightarrow 010,$$

$$010 \rightarrow 110, 010 \rightarrow 011$$

$$010 \rightarrow 111,$$

$$110 \rightarrow 111, 011 \rightarrow 111\}$$

$$\phi(T) = \{010, 110, 011, 111\}$$

Abstrait

$$\phi^\#(P) := \{[v_i = b] \mid \exists \langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P\}$$

$$\begin{aligned}A_L^\#(P) &:= P \cup \{\langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \alpha(f) \mid \\ &\quad C \cup \{[v_j = a]\} \subseteq L \cup \phi^\#(P)\}\end{aligned}$$

$$L = \hat{\alpha}(X) = \{[v_1 = 0], [v_2 = 0], [v_3 = 0]\}$$

$$P = \{\langle v_2 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_3 = 0] \rangle,$$

$$\langle v_1 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle,$$

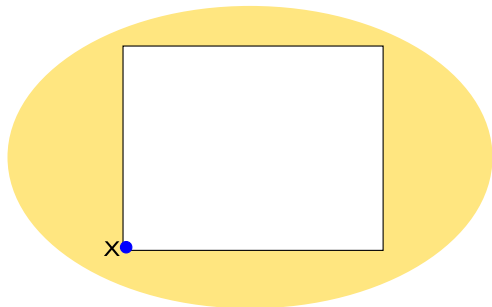
$$\langle v_3 : 0 \rightsquigarrow 1, [v_2 = 1] \rangle\}$$

$$\phi^\#(P) = \{[v_2 = 1], [v_1 = 1], [v_3 = 1]\}$$

$$\alpha(T) \subseteq P$$

Application de base

Atteignabilité



Condition nécessaire pour des propriétés d'accessibilité depuis X :

- il existe une trajectoire depuis X contenant l'itération $x \rightarrow y$ seulement si $\alpha(\{x \rightarrow y\}) \subseteq \text{lfp } A_{\hat{\alpha}(X)}^{\#}$;
- il existe une trajectoire menant à une configuration satisfaisant une conjonction de littéraux C seulement si $C \subseteq \hat{\alpha}(X) \cup \phi^{\#}(\text{lfp } A_{\hat{\alpha}(X)}^{\#})$.

Ces propriétés se vérifient en un temps linéaire avec la taille de $\alpha(f)$.

- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires**
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

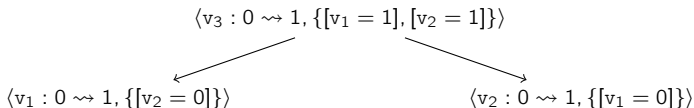
Relation entre impliquants premiers d'itération

Definition (4.4.24)

Étant donné un ensemble P d'impliquants premiers d'itération, $E(P) \subseteq P^2$ est la relation binaire suivante :

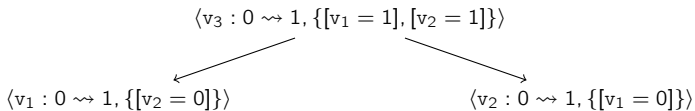
$$E(P) := \{(\langle v_j : a \rightsquigarrow b, C \rangle, \langle v_j : d \rightsquigarrow e, C' \rangle) \in P^2 \mid [v_j = e] \in C\}$$

Exemple



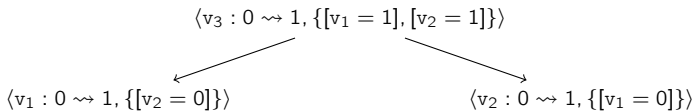
Peut-on conclure à l'existence d'une trajectoire de *ITA*?

On part de la configuration 0000



Peut-on conclure à l'existence d'une trajectoire de *ITA*?

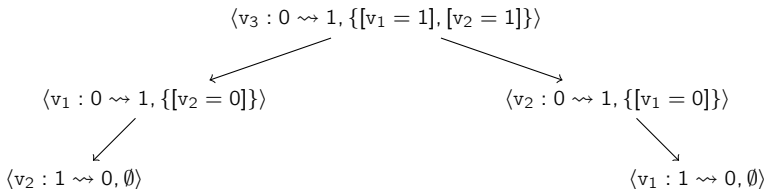
On part de la configuration 0000



- On veut un ordre des IPI P compatible avec $E(P)$ formant une trajectoire
- Condition 1 : $E(P)$ doit être acyclique

Peut-on conclure à l'existence d'une trajectoire de ITA?

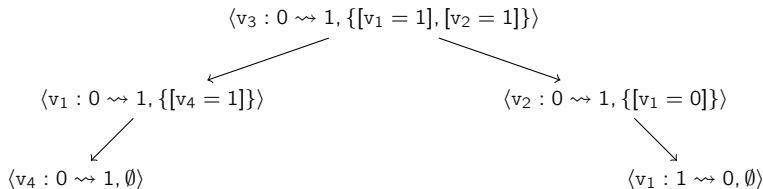
On part de la configuration 0000



- On veut un ordre des IPI P compatible avec $E(P)$ formant une trajectoire
- Condition 1 : $E(P)$ doit être acyclique
- Condition 2 : P doit satisfaire une certaine complétude

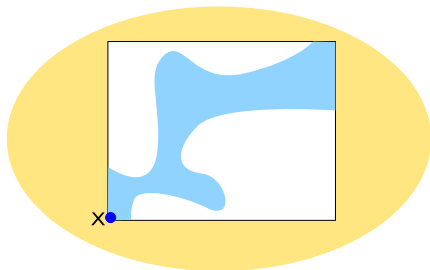
Peut-on conclure à l'existence d'une trajectoire de ITA?

On part de la configuration 0000



- On veut un ordre des IPI P compatible avec $E(P)$ formant une trajectoire
- Condition 1 : $E(P)$ doit être acyclique
- Condition 2 : P doit satisfaire une certaine complétude
- Condition 3 : relation d'ordre entre les littéraux d'un IPI

Sous-approximation des trajectoires



Existence d'une trajectoire de $ITA(f)$ composée **uniquement** d'itérations parmi P

Condition suffisante sur $E(P)$ (Theorème 4.4.26) :

- $E(P)$ est acyclique ;
- P est "complet" (en fonction de $E(P)$)
- conditions simples pour l'existence d'un ordonnancement de P

Remarques :

- étant donné P , **vérification en temps linéaire**
- trouver un **sous-ensemble de P suffisant** : formulation NP (SAT)

- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

Trajectoires causalement minimales

But : atteindre une configuration y où $y_g = 1$ depuis x .

$$x \longrightarrow x^1 \longrightarrow x^2 \longrightarrow x^3 \dots \longrightarrow y$$

Trajectoires causalement minimales

But : atteindre une configuration y où $y_g = 1$ depuis x .

$$x \xrightarrow{\Delta(x,x^1)} x^1 \xrightarrow{\Delta(x^1,x^2)} x^2 \xrightarrow{\Delta(x^2,x^3)} x^3 \dots \xrightarrow{\Delta(x^p,y)} y$$

Trajectoires causalement minimales

But : atteindre une configuration y où $y_g = 1$ depuis x .

$$x \xrightarrow{\Delta(x, x^1)} x^1 \xrightarrow{\Delta(x^1, x^2)} x^2 \xrightarrow{\Delta(x^2, x^3)} x^3 \dots \xrightarrow{\Delta(x^p, y)} y$$

Trajectoire causalement minimale (Def. 4.4.19)

- Pas de cycle (on ne repasse jamais par la même configuration)
- Pas de "sous-trajectoire" (différente) faisant moins de changements

$$x \xrightarrow{\Delta(x, w^1)} w^1 \xrightarrow{\Delta(w^1, w^2)} w^2 \dots \xrightarrow{\Delta(w^q, y)} z$$

avec

$$q \leq p, \forall k \in \{0, \dots, q\}, \Delta(w^k, w^{k+1}) \subseteq \Delta(x^{\sigma(k)}, x^{\sigma(k+1)})$$

Trajectoires causelement minimales

Example

$$f_1(x) := \neg x_2$$

$$f_2(x) := x_1 \wedge \neg x_3$$

$$f_3(x) := x_1$$

$$f_4(x) := x_2$$

Atteinte de $[v_4 = 1]$ depuis 1000

Trajectoire causalement minimale ?

$$1000 \xrightarrow{2} 1100 \xrightarrow{3} 1110 \xrightarrow{4} 1111$$

Trajectoires causelement minimales

Example

$$f_1(x) := \neg x_2$$

$$f_2(x) := x_1 \wedge \neg x_3$$

$$f_3(x) := x_1$$

$$f_4(x) := x_2$$

Atteinte de $[v_4 = 1]$ depuis 1000

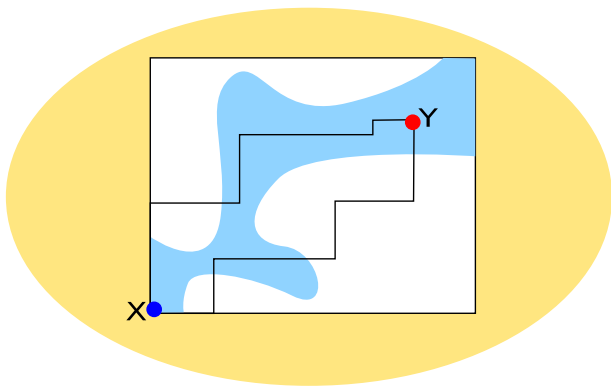
Trajectoire causalement minimale ?

$$1000 \xrightarrow{2} 1100 \xrightarrow{3} 1110 \xrightarrow{4} 1111$$

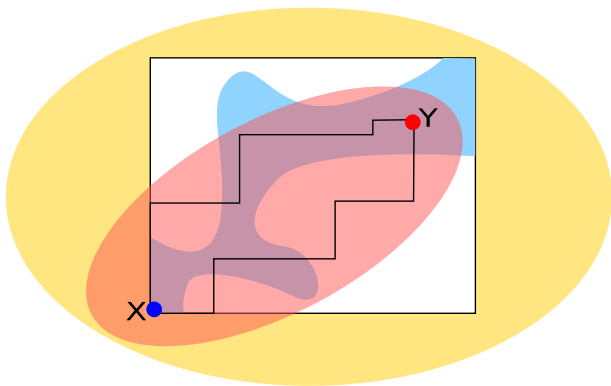
Non !

$$1000 \xrightarrow{2} 1100 \xrightarrow{4} 1101$$

Raffinement de la sur-approximation



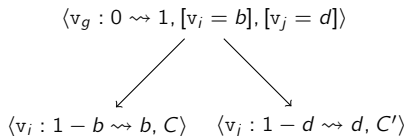
Raffinement de la sur-approximation



Raffinement de la sur-approximation

Idée générale

- ① On calcule $\text{Lfp } A_{\hat{\alpha}(X)}^{\#}$
- ② On part de la fin :



(condition : $[v_i = 1 - b]/[v_j = 1 - d]$ dans $\hat{\alpha}(X)$ ou dans les conjonctions des IPI déjà collectés)

Raffinement de la sur-approximation

Definition (4.4.21)

Soit $X \subseteq \mathbb{B}^n$ et $P \subseteq \text{Lfp } A_{\alpha(X)}^{\#}$,

$$B_L^{\#}(P) := P \cup \{ \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in \text{Lfp } A_L^{\#} \\ | [v_i = b] \in \mu^{\#}(P), [v_i = a] \in L \cup \mu^{\#}(P) \}$$

où

$$\mu^{\#}(P) := \bigcup \{ C \mid \langle v_i : a \rightsquigarrow b, C \rangle \in P \}$$

Le calcul de $\text{Lfp}_G B_{\alpha(X)}^{\#}$ est de complexité linéaire avec la taille de $\alpha(f)$.

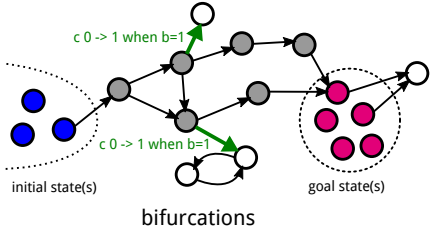
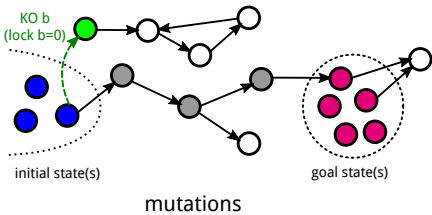
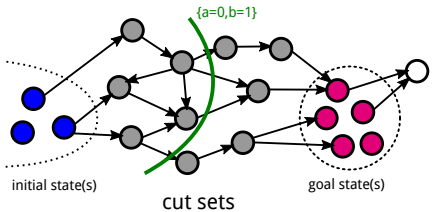
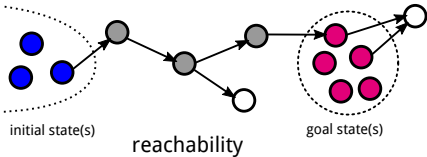
Théorème (4.4.22)

Une trajectoire de $ITG(f)$ est causalement minimale pour l'atteinte de $[v_g = b]$ seulement si elle utilise les itérations de $\gamma(\text{Lfp}_G B_{\alpha(X)}^{\#})$ où

$$G = \{ \langle v_g : 0 \rightsquigarrow 1, C \rangle \in \text{Lfp } A_{\alpha(X)}^{\#} \}.$$

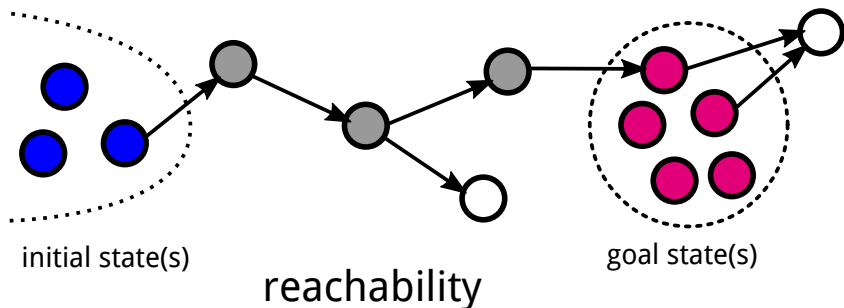
- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

Applications



Approximations Formelles

Atteignabilité



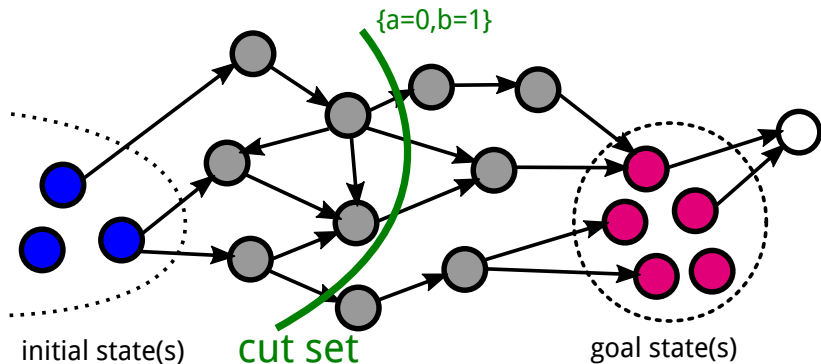
Atteignabilité dans $ITA(f)$ [MCS 2012; TCS 2015]

- Sur-approximation (condition nécessaire) : $OA(x \rightarrow^* g)$
P avec nb. IPI
- Sous-approximation (condition suffisante) : $UA(x \rightarrow^* g)$
NP avec nb. IPI (SAT)

(nb. IPI : 2^d en général ; $\binom{d}{d/2}$ pour f_i monotone ; faible en pratique)

Approximations Formelles

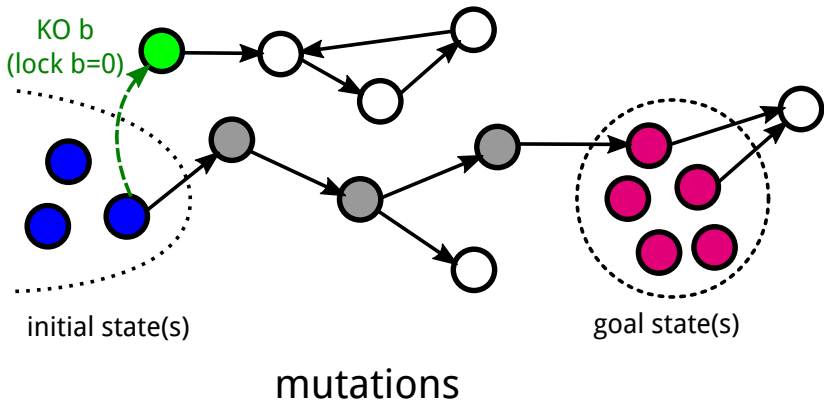
Cut sets for reachability



Sous-approx : $v_i = b, v_j = b', \dots : \text{disable}(v_i = b, v_j = b', \dots) \wedge \neg \text{OA}(x \rightarrow^* g)$

Approximations Formelles

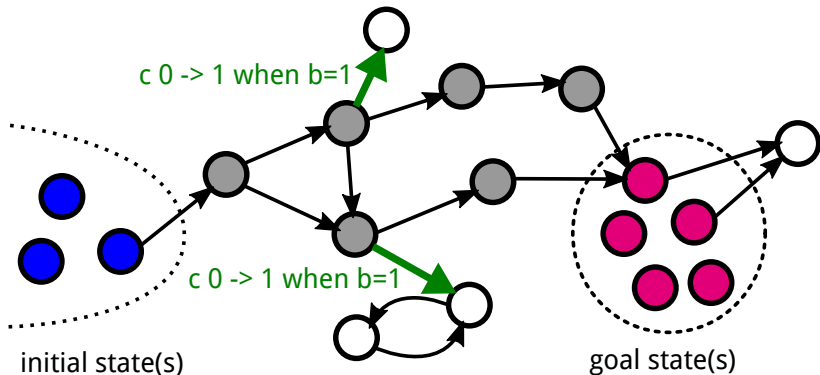
Mutations



Sous-approx : $v_i = b, v_j = b', \dots : \text{lock}(v_i = b, v_j = b', \dots) \wedge \neg \text{OA}(x \rightarrow^* g)$

Approximations Formelles

Bifurcations



bifurcations

Sous-approx : $y, z \in \mathbb{B}^n : UA(x \rightarrow^* y) \wedge UA(y \rightarrow^* g) \wedge \neg OA((y \rightarrow)z \rightarrow^* g)$

Logiciel **Pint** - [Static analyzer for dynamics of automata networks](#)

<http://loicpauleve.name/pint> [CMSB 2017]

- Entrée : réseau booléen/discret ; réseaux d'automates ; de Petri 1-bornés/saufs
- [Answer-Set Programming](#) pour l'énumération des solutions (clingo)
- Utilisé pour des réseaux avec 100 à 10 000 composantes



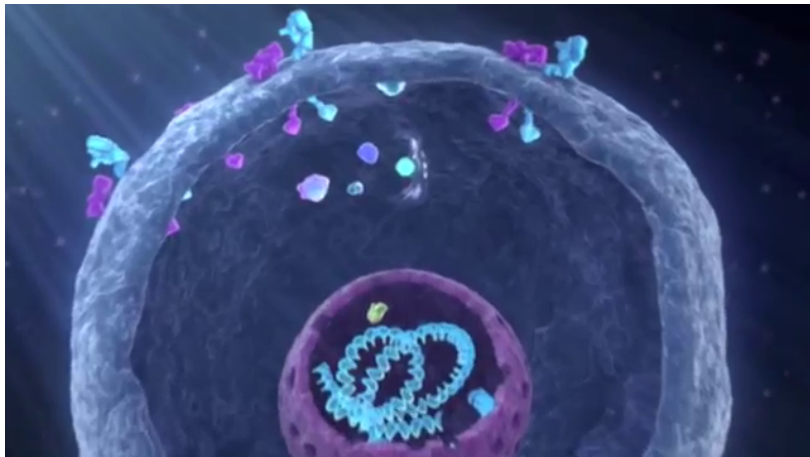
- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

Plan du cours

- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

Processus biologiques

Division cellulaire

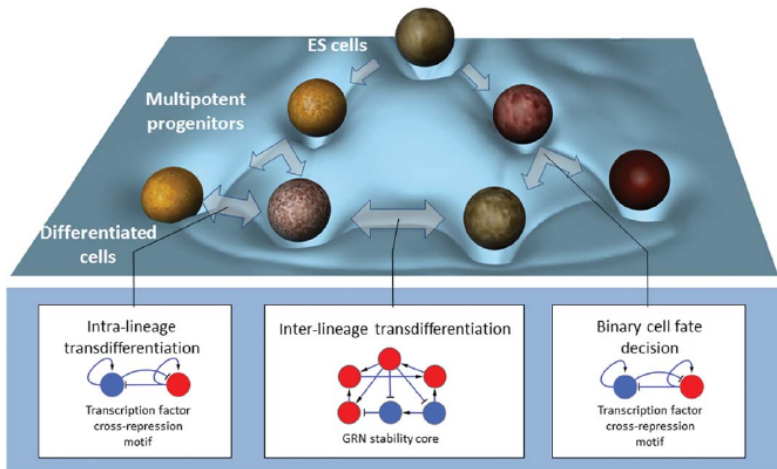


(source : Genentech, <https://www.youtube.com/watch?v=oDjDUUhGVsl>)

Processus biologiques

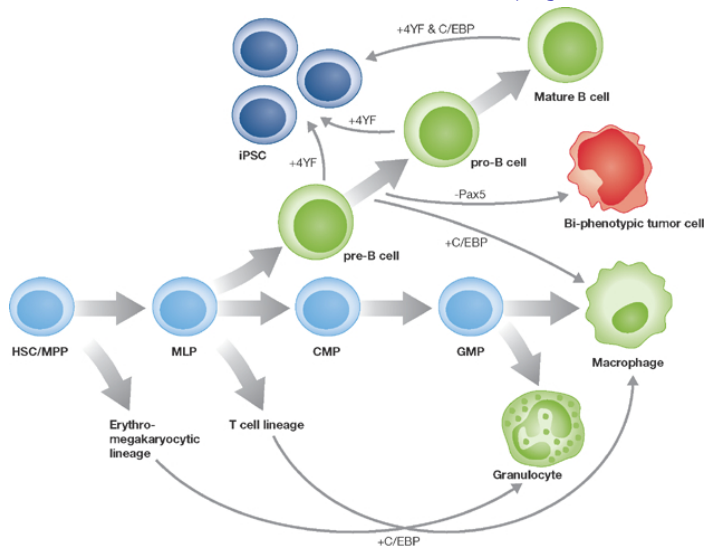
Différenciation cellulaire

Cell identity cascading landscape



(source : Crespo et al. Stem cells 2013 ; 31 :2127-2135)

Processus biologiques Reprogrammation cellulaire

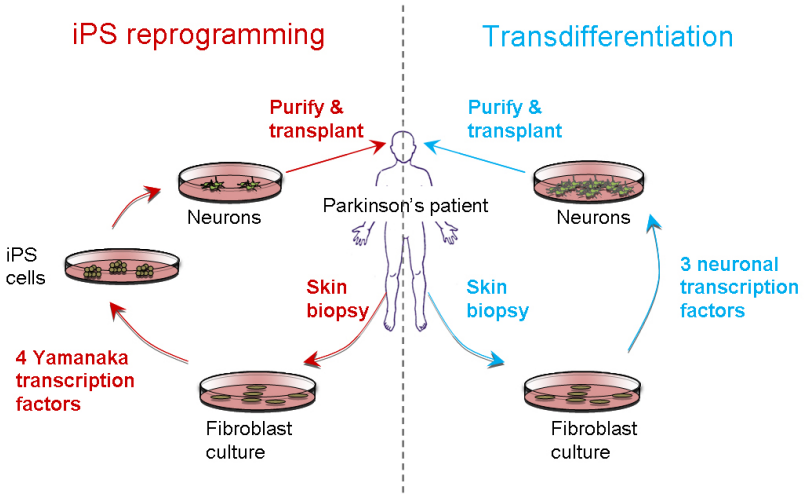


(source : Regalo, Leutz. EMBO Mol Medicine, 2013)

Processus biologiques
Reprogrammation cellulaire

iPS reprogramming

Transdifferentiation



(credits : Thomas Graf, Centre for Genomic Regulation (Spain))

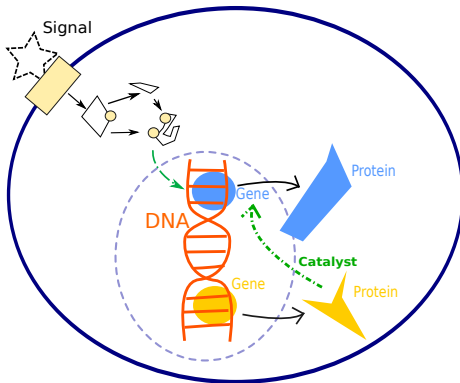
Processus biologiques

Nombreuses approches de modélisation

- **Structure** des molécules (ADN, ARN, protéines)
⇒ prédire les assemblages, changement de conformation/fonction, ...
- Modèles **quantitatifs** (EDO, stochastiques, population, ...)
⇒ évolution des concentrations/nombre de copies des molécules
⇒ demande beaucoup de paramètres précis
- Modèles **qualitatifs** (réseaux booléens, multi-valués, automates, ...)
⇒ **se concentrent sur la causalité**
⇒ **vue abstraite/générique du système, peu de paramètres requis**

Pas de "meilleur" modèle, approches souvent incomparables

Réseaux de signalisation et de régulation génique



Prédiction

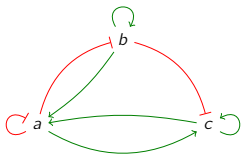
- Réponse cellulaire à un signal/environnement
- Comportements à long terme (différentiation)

Contrôle

- Mutations/Perturbations
- Trans/De-différentiation

- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux

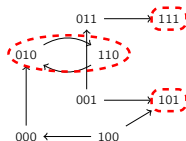
Prédictions pour la reprogrammation cellulaire



$$f_a(x) = x_c \text{ or } (\text{not } x_a \text{ and not } x_b)$$

$$f_b(x) = \text{not } x_a \text{ or } x_b$$

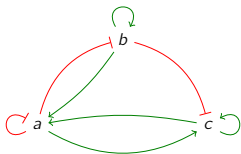
$$f_c(x) = x_c \text{ or } (x_a \text{ and not } x_b)$$



Déterminants de reprogrammation : ensemble de composants à muter

- Différents types de mutations (permanentes, temporaires, ...)
- Différentes stratégies (état initial, attracteurs, temporelles, ...)
- Différentes propriétés (globale, depuis état initial, inévitabilité, ...)

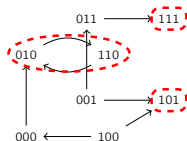
Prédictions pour la reprogrammation cellulaire



$$f_a(x) = x_c \text{ or } (\text{not } x_a \text{ and not } x_b)$$

$$f_b(x) = \text{not } x_a \text{ or } x_b$$

$$f_c(x) = x_c \text{ or } (x_a \text{ and not } x_b)$$



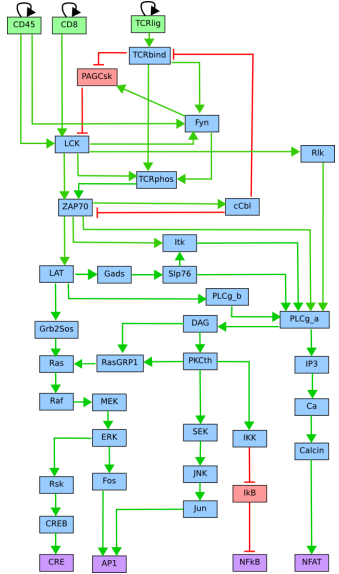
Déterminants de reprogrammation : ensemble de composants à muter

- Différents types de mutations (permanentes, temporaires, ...)
- Différentes stratégies (état initial, attracteurs, temporelles, ...)
- Différentes propriétés (globale, depuis état initial, inévitabilité, ...)

Applications du cours 1 et 2

- **Graphe d'influence (cycles positifs)** donne des heuristiques efficaces [A. del Sol et al ; R. Albert et al]
- Contraintes d'atteignabilité : **interprétation abstraite** pour passer à l'échelle

Modèles de réseaux biologiques



Un modèle de réseau biologique se construit

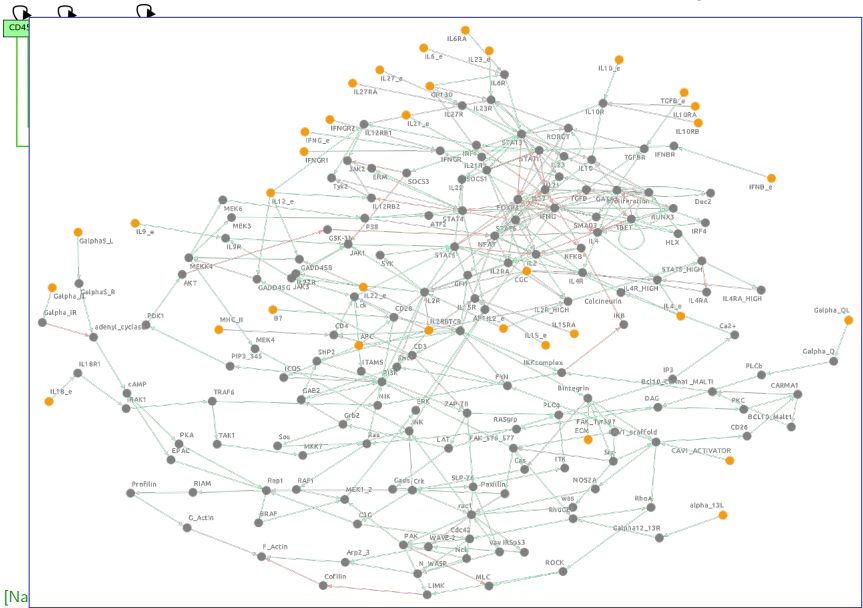
- en lisant la littérature
- bases de données : récupérer les interactions découvertes dans différentes conditions expérimentales
- inférence à partir de données : trouver les fonctions pour reproduire les observations ; identifier de nouvelles interactions
- expertise (collègues)

⇒ incertitudes nombreuses

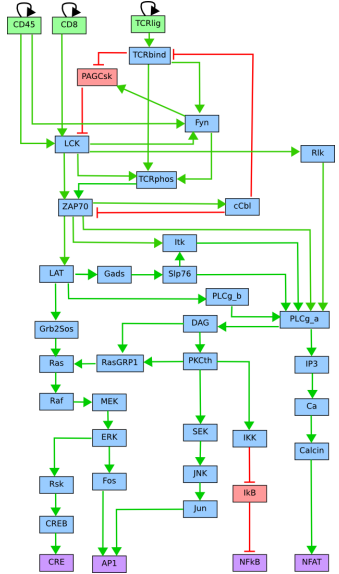
⇒ ensemble de modèles candidats

[Naldi et al, PLOS Comput Biol 2010]

Modèles de réseaux biologiques



Modèles de réseaux biologiques



Un modèle de réseau biologique se construit

- en lisant la littérature
- bases de données : récupérer les interactions découvertes dans différentes conditions expérimentales
- inférence à partir de données : trouver les fonctions pour reproduire les observations ; identifier de nouvelles interactions
- expertise (collègues)

⇒ incertitudes nombreuses

⇒ ensemble de modèles candidats

[Naldi et al, PLOS Comput Biol 2010]

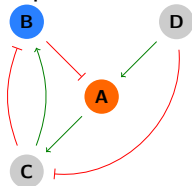
Plan du cours

- 1 Réseaux booléens - définitions
- 2 Étude des trajectoires par interprétation abstraite
 - Abstraction des itérations
 - Sur-approximation des trajectoires
 - Sous-approximation des trajectoires
 - Raffinement pour les trajectoires causalement minimales
 - Applications
- 3 Applications en biologie des systèmes
 - Modélisations des processus biologiques
 - Prédictions pour la reprogrammation cellulaire
 - Inférence de réseaux**

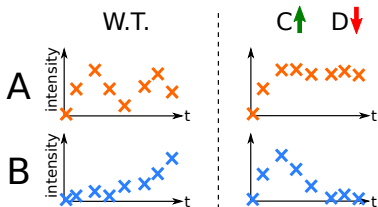
Inférence de réseaux

- observations \Rightarrow contraintes sur la dynamique
- problèmes : coût des expériences, difficile d'extraire de la causalité

Graphe d'influence a priori



Perturbation Time Series Data



- donnent des **contraintes d'atteignabilités**
- interprétation abstraite donne **conditions nécessaires encodables en SAT**
 \Rightarrow pré-filtre avant un model-checking exact
 [avec Anne Siegel, Carito Guziolowski, Max Ostrowski]
<http://github.com/pauleve/caspots> (ASP)

Travaux en cours

- Inférence de réseaux booléens avec **données de différenciation**
 \Rightarrow **contraintes sur le graphe d'influence** très importantes

Perspectives

En biologie des systèmes

- Besoin de réseaux avec beaucoup d'entités, mais pas de connaissance précise
- \Rightarrow réseaux booléens sont de plus en plus populaires
- "Success stories" commencent à sortir (nouvelles prédictions validées)

Méthodes informatiques permettent de traiter des réseaux de plus en plus grand ; bientôt à l'échelle du génome. . .

Perspectives

En biologie des systèmes

- Besoin de réseaux avec beaucoup d'entités, mais pas de connaissance précise
- \Rightarrow réseaux booléens sont de plus en plus populaires
- "Success stories" commencent à sortir (nouvelles prédictions validées)

Méthodes informatiques permettent de traiter des réseaux de plus en plus grand ; bientôt à l'échelle du génome. . .

MAIS

Perspectives

En biologie des systèmes

- Besoin de réseaux avec beaucoup d'entités, mais pas de connaissance précise
- ⇒ réseaux booléens sont de plus en plus populaires
- "Success stories" commencent à sortir (nouvelles prédictions validées)

Méthodes informatiques permettent de traiter des réseaux de plus en plus grand ; bientôt à l'échelle du génome...

MAIS

Grand défi : trop grand nombre de modèles candidats

- inférence donne énormément de réseaux équivalents vis-à-vis des données
- la plupart des méthodes prennent en entrée un réseaux booléen unique...
- comment faire des prédictions convaincantes ? (comptage de modèles...)

Travaux en cours pour combiner

- Interprétation abstraite de systèmes concurrents
- Ensembles de modèles (paramètres)
- Approches autour de SAT/SMT/QBF

LRI, Orsay

- Christine Froidevaux
- Stéphanie Chevalier
- Adrien Rougny

LSV/Inria Saclay, ENS Cachan

- Stefan Haar
- Thomas Chatain
- Stefan Schwoon
- Hugues Mandon
- Juraj Kolčák

Financements



Luxembourg National
Research Fund



Institut Curie

- Laurence Calzone
- Andrei Zinovyev

Univ. Luxembourg

- Thomas Sauter
- Lasse Sinkkonen
- Julia Becker
- Jun Pang

LCSB, Luxembourg

- Antonio del Sol
- Andras Hartmann
- Andrzej Mizera
- Sacha Zickenrott

Collaborations

Masaryk University

- David Šafránek

IRISA, Rennes Dyliss

- Anne Siegel

LS2N, Nantes

- Olivier Roux
- Morgan Magnin
- Carito Guziolowski
- Maxime Folschette
- Louis Fippo Fitime