

Modélisation hybride & analyse dynamique des réseaux de régulation génétique

Olivier Roux

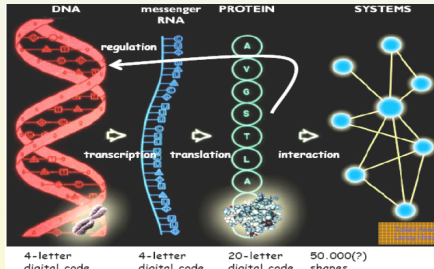
IRCCyN - Nantes (FRANCE)
olivier.roux@irccyn.ec-nantes.fr

joint work with Jamil Ahmad, Gilles Bernot, Jean-Paul Comet, Jonathan Fromentin, Morgan Magnin, Loïc Paulevé

— Ile de Porquerolles, Juin 2010 —

- 1 Introduction
- 2 Modélisation
- 3 Vérification (et contrôle)
- 4 Simulation et propriétés temporelles

Modélisation informatique des systèmes du vivant



- Modélisation $\rightsquigarrow$ système formel **abstrait** ...
 dont les exécutions sont sensées refléter la réalité...
 et que l'on peut donc analyser ("*in silico*").

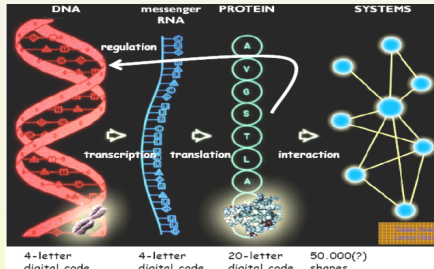
$\rightsquigarrow$ simulations, model checking, ...

- Different niveaux d'**abstraction**...

- booléen, entier, ...
- chronologique, ...
- **chronométrique**

$\rightsquigarrow$ meilleure connaissance des comportements possibles

Modélisation informatique des systèmes du vivant



- Modélisation $\rightsquigarrow$ système formel **abstrait** ...
dont les exécutions sont sensées refléter la réalité...
et que l'on peut donc analyser ("*in silico*").

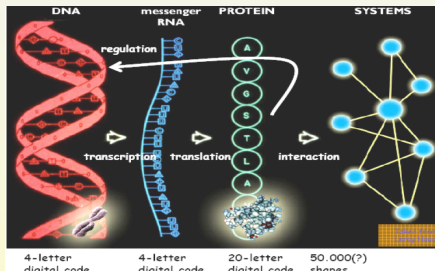
$\rightsquigarrow$ simulations, model checking, ...

- Different niveaux d'**abstraction**...

- booléen, entier, ...
- chronologique, ...
- chronométrique

$\rightsquigarrow$ meilleure connaissance des comportements possibles

Modélisation informatique des systèmes du vivant



- Modélisation $\rightsquigarrow$ système formel **abstrait** ...
 dont les exécutions sont sensées refléter la réalité...
 et que l'on peut donc analyser ("*in silico*").

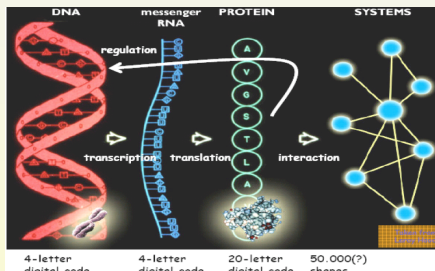
$\rightsquigarrow$ simulations, model checking, ...

- Different niveaux d'**abstraction**...

- booléen, entier, ...
- chronologique, ...
- chronométrique

$\rightsquigarrow$ meilleure connaissance des comportements possibles

Modélisation informatique des systèmes du vivant



- Modélisation $\rightsquigarrow$ système formel **abstrait** ...
dont les exécutions sont sensées refléter la réalité...
et que l'on peut donc analyser ("*in silico*").

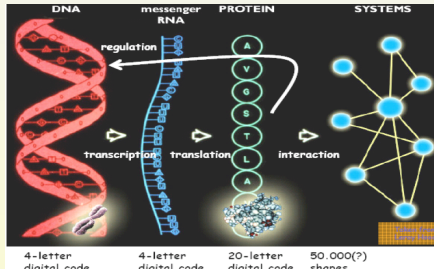
$\rightsquigarrow$ simulations, model checking, ...

- Different niveaux d'**abstraction**...

- booléen, entier, ...
- chronologique, ...
- chronométrique

$\rightsquigarrow$ meilleure connaissance des comportements possibles

Modélisation informatique des systèmes du vivant



- Modélisation $\rightsquigarrow$ système formel **abstrait** ...
dont les exécutions sont sensées refléter la réalité...
et que l'on peut donc analyser ("*in silico*").

$\rightsquigarrow$ simulations, model checking, ...

- Different niveaux d'**abstraction**...

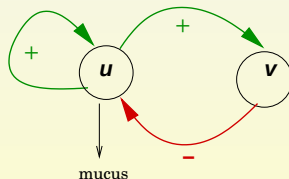
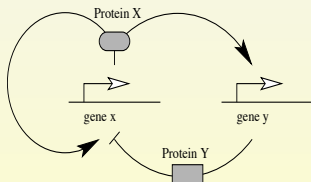
- booléen, entier, ...
- chronologique, ...
- **chronométrique**

$\rightsquigarrow$ meilleure connaissance des comportements possibles

La régulation génétique (micro-rappels pour faire la transition)

[retour1](#)

activation et inhibition des gènes entre eux (par l'intermédiaire des protéines qu'ils produisent)



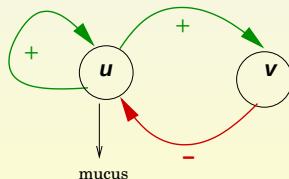
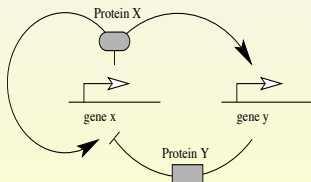
↪ Model checking d'un réseaux de régulation biologique

- ▷ comprendre (modélisation)
- ▷ vérifier (analyse, simulation et tests, model-checking)
- ▷ corriger... (contrôle)

La régulation génétique (micro-rappels pour faire la transition)

[▶ retour1](#)

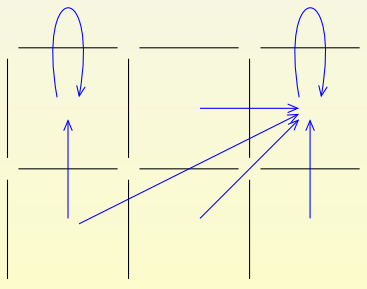
activation et inhibition des gènes entre eux (par l'intermédiaire des protéines qu'ils produisent)



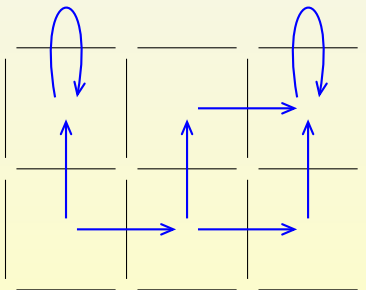
⇒ Model checking d'un réseaux de régulation biologique

- ▷ comprendre (modélisation)
- ▷ vérifier (analyse, simulation et tests, model-checking)
- ▷ corriger... (contrôle)

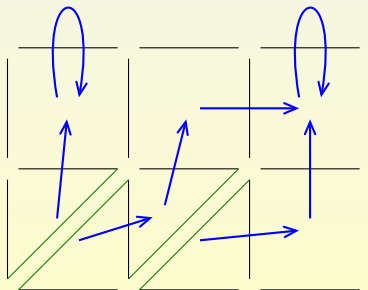
Motivations



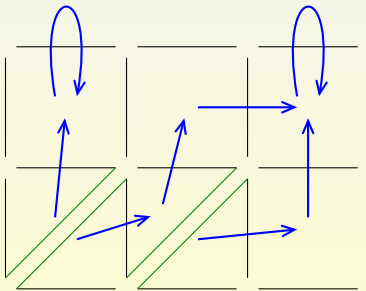
Motivations



Motivations



Motivations

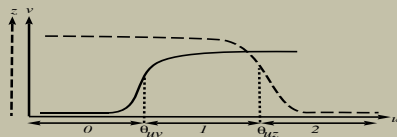


- Réduire l'indéterminisme
- Affiner les connaissances
- Ajouter des paramètres
- Concrétiser les trajectoires

- 1 Introduction
- 2 Modélisation**
- 3 Vérification (et contrôle)
- 4 Simulation et propriétés temporelles

(D) Modélisation discrète (rappels rapides)

Figure 1 : Premiers paramètres discrets



(D) Modélisation discrète (rappels rapides)

Figure 3 : Premiers paramètres discrets

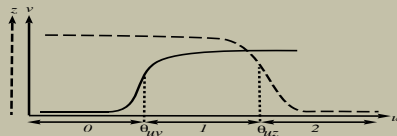
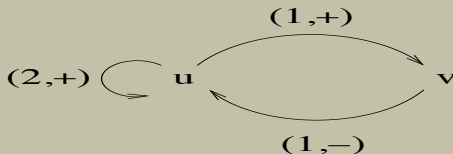


Figure 4 : Exemple : *Pseudomonas aeruginosa*



(D) Modélisation discrète (rappels rapides)

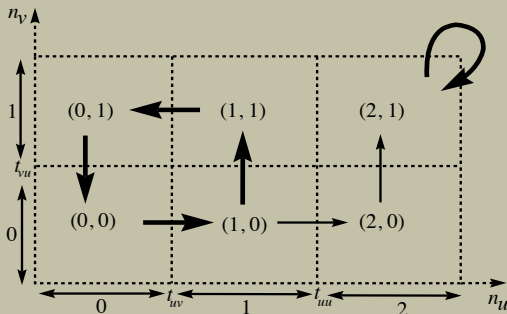
Figure 5 : Une sigmoïde (a), et sa caricature logique (b)



Graphe d'états discret et notion de trajectoires

[rappel](#)
[retour2](#)

Figure 6 : *Pseudomonas aeruginosa* (suite) $\rightsquigarrow$ besoin de raffinement

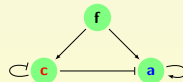
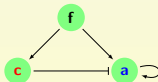
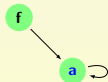


Introduire le temps :

Un autre exemple (Metazoan segmentation [P. Francois])

Metazoan :

Two main divisions within the animal kingdom : the multicellular animals, or metazoa, and the single-celled protozoa.



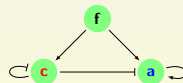
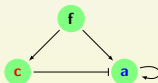
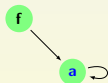
► retour

Introduire le temps :

Un autre exemple (Metazoan segmentation [P. Francois])

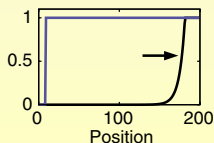
Metazoan :

Two main divisions within the animal kingdom : the multicellular animals, or metazoa, and the single-celled protozoa.

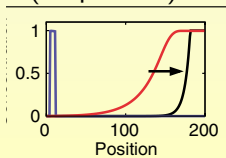


► retour

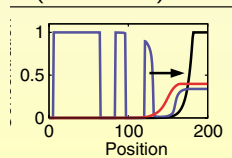
(activation.mov)



(stripe.mov)



(final.mov)

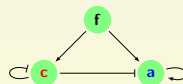
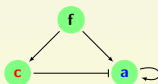
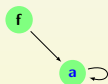


Introduire le temps :

Un autre exemple (Metazoan segmentation [P. Francois])

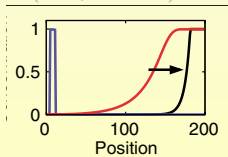
Metazoan :

Two main divisions within the animal kingdom : the multicellular animals, or metazoa, and the single-celled protozoa.

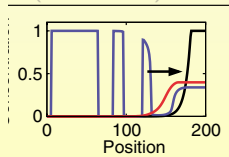


► retour

(stripe.mov)



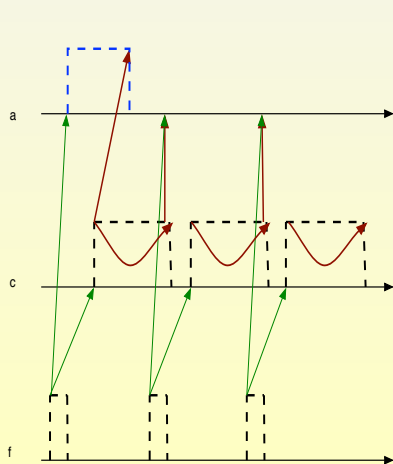
(final.mov)



Introduire le temps (suite)

Différents comportements (suivant les durées) :

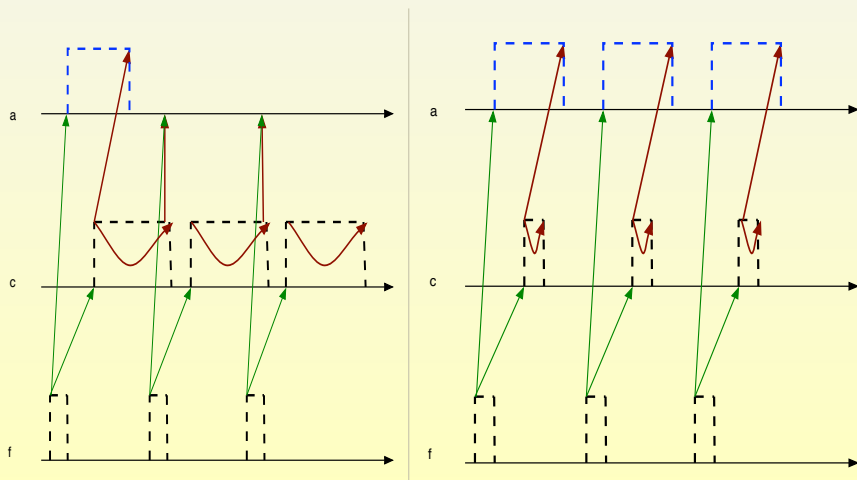
$$a \Leftarrow f \wedge \neg c \quad \text{et} \quad c \Leftarrow f$$



Introduire le temps (suite)

Différents comportements (suivant les durées) :

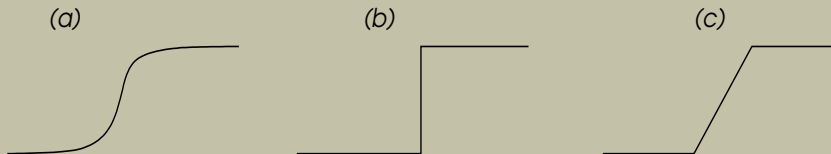
$$a \Leftarrow f \wedge \neg c \quad \text{et} \quad c \Leftarrow f$$



(H) Modélisation hybride

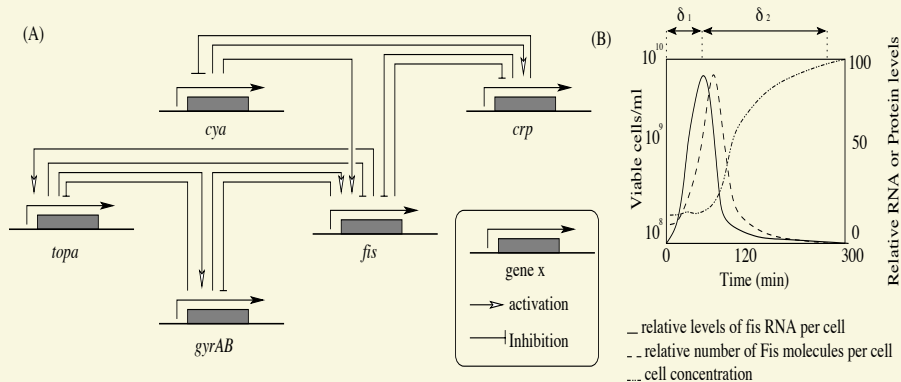
Prise en compte des temps pour les changements de niveau :

Figure 7 : Une sigmoïde (a), sa caricature logique (b) et sa caricature linéaire par morceaux (c)



Les valeurs relatives de délais et retards permettent de discriminer les comportements

Figure 8 : Exemple de la bactérie *Escherichia coli*



[Ropers et al.]

Deux approches

Dualité continu / discret

▷ Automates hybrides :

Une approche états-transitions prenant en compte les évolutions temporelles et les commutations de phase

↪ model-checking hybride.

▷ Process Hitting :

Une approche algébrique pour "quotienter" l'espace des états (et gérer la complexité) et une approche stochastique pour représenter la temporalité

↪ vérification structurelle et model-checking probabiliste

Deux approches

Dualité continu / discret

► Automates hybrides :

Une approche états-transitions prenant en compte les évolutions temporelles et les commutations de phase

↪ model-checking hybride.

► Process Hitting :

Une approche algébrique pour "quotienter" l'espace des états (et gérer la complexité) et une approche stochastique pour représenter la temporalité

↪ vérification structurelle et model-checking probabiliste

Deux approches

Dualité continu / discret

► Automates hybrides :

Une approche états-transitions prenant en compte les évolutions temporelles et les commutations de phase

↪ model-checking hybride.

► Process Hitting :

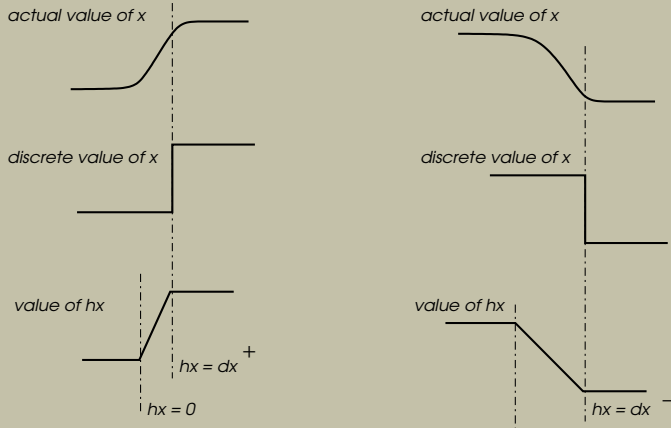
Une approche algébrique pour "quotienter" l'espace des états (et gérer la complexité) et une approche stochastique pour représenter la temporalité

↪ vérification structurelle et model-checking probabiliste

(H1) Modélisation par automates hybrides :

des horloges pour mesurer les délais de franchissement de seuil

Figure 9 : modélisation des délais par des “horloges”



Related works

- Automates temporisés et hybrides

- ▶ [\[M. Adélaïde and G. Sutre\]](#). "Parametric Analysis and Abstraction of Genetic Regulatory Networks". In *Concurrent Models in Molecular Biology (BioCONCUR'04), London, UK, Aug. 2004, Electronic Notes in Theor. Comp. Sci., Elsevier, 2004.*
- ▶ [\[H. Sieber and A. Bockmayr\]*](#). "Incorporating Time Delays into the Logical Analysis of Gene Regulatory Networks". In *Computational Methods in Systems Biology, (CMSB 2006),*
- ▶ [\[J. Ahmad, G. Bernot, J.-P. Comet, D. Lime and O. Roux\]](#). "Hybrid modelling and dynamical analysis of gene regulatory networks with delays". *ComPlexUs*, 3(4) :231-251, 2006 (Cover Date : November 2007)
- ▶ [\[O. Maler, G. Batt\]](#). "Approximating Continuous Systems by Timed Automata", In *Formal Methods in Systems Biology, 2008*

Related works (suite)

• et aussi :

- ▶ [\[L. Bortolussi and A. Policriti\]*](#). "Hybrid Systems and Biology. Continuous and Discrete Modeling for Systems Biology". In *Formal Methods For Computational System Biology (FMCSB)*, LNCS 5016, 2006. [BP06]
- ▶ [\[P. Lincoln and A. Tiwari\]](#). "Symbolic systems biology : Hybrid modeling and analysis of biological networks". In *Hybrid Systems : Computation and Control (HSCC'04)*, LNCS 2993, 2004. [LT04]
- ▶ [\[G. Batt, C. Belta and R. Weiss\]](#). "Model checking liveness properties of genetic regulatory networks". In *Tools and algorithms for the construction and analysis of systems (TACAS'07)*, LNCS, 2007. [BBW07b]
- ▶ [\[G. Batt, C. Belta and R. Weiss\]](#). "Model checking genetic regulatory networks with parameter uncertainty". In *Hybrid systems (HSCC'07)*, LNCS, 2007. [BBW07a]
- ▶ [\[A. Aswani and C. Tomlin\]](#). "Reachability algorithm for biological piecewise-affine hybrid systems". In *Hybrid systems (HSCC'07)*, LNCS, 2007. [AT07]

EXAMPLES OF USE OF HS FOR SYSTEMS BIOLOGY

ESCHERICHIA COLI

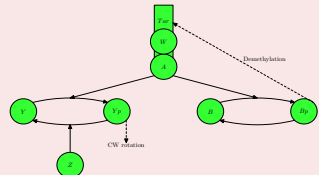
- a bacterium detecting the food concentration through a set of receptors;
- moving by flagellar rotations.



Depending on the concentration of attractants and repellents, *E. coli* responds to stimuli in one of two ways:

- “**RUNS**” – it moves in a straight line by moving its flagella counterclockwise (**CCW**)
- “**TUMBLES**” – it randomly changes its heading by moving its flagella clockwise (**CW**)

E. Coli MODEL



EXAMPLES OF USE OF HS FOR SYSTEMS BIOLOGY

E. coli IDA MODEL

RUN [CCW]

$$\omega = -1$$

$$\dot{Y}_P = k_y P(Y_0 - Y_P) - k_{-y} Z Y_P$$

$$\dot{B}_P = k_b P(B_0 - B_P) - k_{-b} B_P$$

$$P = LT_{2p} + LT_{3p} + LT_{4p} + T_{2p} + T_{3p} + T_{4p}$$

$$y = \frac{Y_P}{Y_0} > \theta \wedge \omega' = +1 \wedge Y'_P = Y_P \wedge Y'_0 = Y_0 \wedge B'_P = B_P \wedge B'_0 = B_0 \wedge Z' = Z \wedge P' = P$$

TUMBLE [CW]

$$\omega = +1$$

$$\dot{Y}_P = k_y P(Y_0 - Y_P) - k_{-y} Z Y_P$$

$$\dot{B}_P = k_b P(B_0 - B_P) - k_{-b} B_P$$

$$P = LT_{2p} + LT_{3p} + LT_{4p} + T_{2p} + T_{3p} + T_{4p}$$

$$y = \frac{Y_P}{Y_0} < \theta \wedge \omega' = -1 \wedge Y'_P = Y_P \wedge Y'_0 = Y_0 \wedge B'_P = B_P \wedge B'_0 = B_0 \wedge Z' = Z \wedge P' = P$$

A. Casagrande et al., *Independent Dynamics Hybrid Automata in Systems Biology*, AB('05) Tokyo, 2005

Introduction aux automates hybrides par un exemple (petite digression) :

contrôle du niveau d'un réservoir par ouverture - fermeture de vanne de vidange

- variables : $x1$: temps ; $x2$: niveau
- ouverture des vannes toutes les 3 sec. ; fermeture quand niveau nul
- localité 1 (fermé) : remplissage = 1 unité / sec.
- localité 2 (ouvert) : vidange = 2 unités / sec.

Introduction aux automates hybrides par un exemple (petite digression) :

contrôle du niveau d'un réservoir par ouverture - fermeture de vanne de vidange

- variables : $x1$: temps ; $x2$: niveau
- ouverture des vannes toutes les 3 sec. ; fermeture quand niveau nul
- localité 1 (fermé) : remplissage = 1 unité / sec.
- localité 2 (ouvert) : vidange = 2 unités / sec.

Figure 12 : Automate hybride du réservoir d'eau

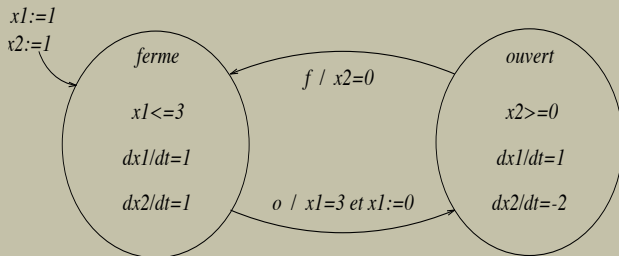


Figure 13 : Ouverture

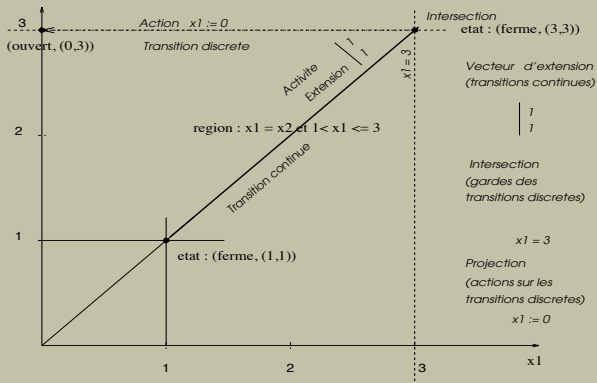
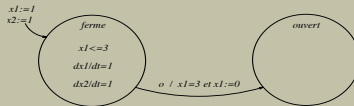
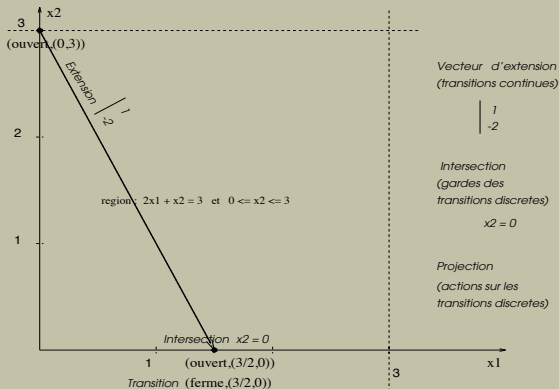
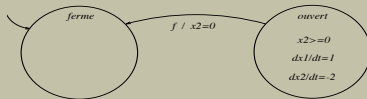


Figure 14 : Fermeture



Définitions [ACH+95] : **Automate hybride** H : 7-uplet

$(Loc, Var, T, E, Act, Inv, Lo)$ où :

- ① Loc : ensemble fini de **localités**,
- ② Var : ensemble fini de **variables** réelles,
- ③ E : ensemble fini d'**étiquettes**,
- ④ T : ensemble fini de **transitions** discrètes $(l', \gamma, e, \alpha, l) \in T$,
- ⑤ Act : fonction associant à chaque localité $l \in Loc$ un ensemble d'**activités** $Act(l)$
- ⑥ Inv : fonction associant à chaque localité $l \in Loc$ un **invariant** $Inv(l)$.
- ⑦ $Lo \subset Loc$: ensemble des **localités initiales**,

Définitions [ACH+95] : **Automate hybride** H : 7-uplet

$(Loc, Var, T, E, Act, Inv, Lo)$ où :

- ① Loc : ensemble fini de **localités**,
- ② Var : ensemble fini de **variables** réelles,
- ③ E : ensemble fini d'**étiquettes**,
- ④ T : ensemble fini de **transitions** discrètes $(l', \gamma, e, \alpha, l) \in T$,
- ⑤ Act : fonction associant à chaque localité $l \in Loc$ un ensemble d'**activités** $Act(l)$
- ⑥ Inv : fonction associant à chaque localité $l \in Loc$ un **invariant** $Inv(l)$.
- ⑦ $Lo \subset Loc$: ensemble des **localités initiales**,

▷ **Valuation** v :

$$\begin{aligned} v : Var &\rightarrow IR \\ x &\mapsto v(x) \end{aligned}$$

$\mathcal{V}$: ensemble des valuations

- ▷ **Région symbolique** : domaine regroupant un ensemble de points, valuations de toutes les variables.
- ▷ **Exécution** : suite alternante de transitions **continues** et **discrètes**.

Problème d'accessibilité : déterminer si un domaine final F est accessible à partir d'un domaine initial $\mathcal{I}$.

Deux façons :

- Considérer le domaine succ^* des états qui peuvent être atteints à partir du domaine initial $\mathcal{I}$,
et vérifier si $\text{succ}^* \cap F \neq \emptyset$ (résolution "en avant")

Problème d'accessibilité : déterminer si un domaine final F est accessible à partir d'un domaine initial $\mathcal{I}$.

Deux façons :

- Considérer le domaine $succ^*$ des états qui peuvent être atteints à partir du domaine initial $\mathcal{I}$,
et vérifier si $succ^* \cap F \neq \emptyset$ (résolution "en avant")
- Considérer le domaine $prec^*$ des états à partir desquels les états de $\mathcal{F}$ peuvent être atteints,
et vérifier si $prec^* \cap \mathcal{I} \neq \emptyset$ (résolution "en arrière").

Semi-algorithme d'accessibilité ■ "en avant" ■

Domaine $succ^*$: union des domaines $\bigcup_{k \geq 0} succ_k$, $succ_k$ définis itérativement par :

$$succ_0 = \bigcup_{I \in Loc} (I, (\mathcal{I}(I) \nearrow_{Act(I)}) \cap Inv(I))$$

$$succ_{i+1} = \bigcup_{I \in Loc} (I, \bigcup_{(I', \gamma, \alpha, I) \in T} ((\alpha(succ_i(I')) \cap \gamma) \nearrow_{Act(I)}) \cap Inv(I))$$

$$succ^n = \bigcup_{k=0..n} succ_k$$

Semi-algorithme d'accessibilité ■ "en avant" ■

Domaine $succ^*$: union des domaines $\bigcup_{k \geq 0} succ_k$, $succ_k$ définis itérativement par :

$$succ_0 = \bigcup_{l \in Loc} (l, (\mathcal{I}(l) \nearrow^{Act(l)}) \cap Inv(l))$$

$$succ_{i+1} = \bigcup_{l \in Loc} (l, \bigcup_{(l', \gamma, \alpha, l) \in T} ((\alpha(succ_i(l')) \cap \gamma) \nearrow^{Act(l)}) \cap Inv(l))$$

$$succ^n = \bigcup_{k=0..n} succ_k$$

Semi-algorithme d'accessibilité ■ "en arrière" ■

Domaine $prec^*$: union des domaines $\bigcup_{k \geq 0} prec_k$, $prec_k$ définis itérativement par :

$$prec_0 = \bigcup_{l \in Loc} (l, (\mathcal{F}(l) \swarrow^{Act(l)}) \cap Inv(l))$$

$$prec_{i+1} = \bigcup_{l \in Loc} (l, \bigcup_{(l, \gamma, \alpha, l') \in T} (((\alpha^{-1}(prec_i(l'))) \cap \gamma) \swarrow^{Act(l)}) \cap Inv(l))$$

$$prec^n = \bigcup_{k=0..n} prec_k$$

Terminaison des algorithmes :

- soit lorsque $succ^{n+1} = succ^n$ ou $prec^{n+1} = prec^n$ (point fixe),
- soit lorsque $succ^n \cap F \neq \emptyset$ ou $prec^n \cap I \neq \emptyset$
(réponse au problème : "oui, le domaine final F peut être atteint").

Cependant, rien ne permet d'affirmer que l'une au moins de ces conditions sera vérifiée à une itération k : problème indécidable.

$$\mathcal{I} = \{x1 = x2\} \wedge \{1 \leq x1 \leq 3\}$$

$$\mathcal{F} = \{x1 = x2 + 1\} \wedge \{1 \leq x1 \leq 3\}$$

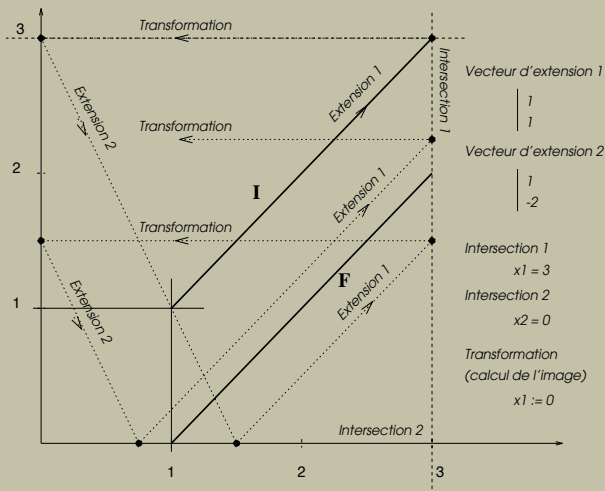
en avant

$\mathcal{F}$ est-il accessible à partir de $\mathcal{I}$?

$$\mathcal{I} = \{x1 = x2\} \wedge \{1 \leq x1 \leq 3\}$$

$$\mathcal{F} = \{x1 = x2 + 1\} \wedge \{1 \leq x1 \leq 3\}$$

en avant

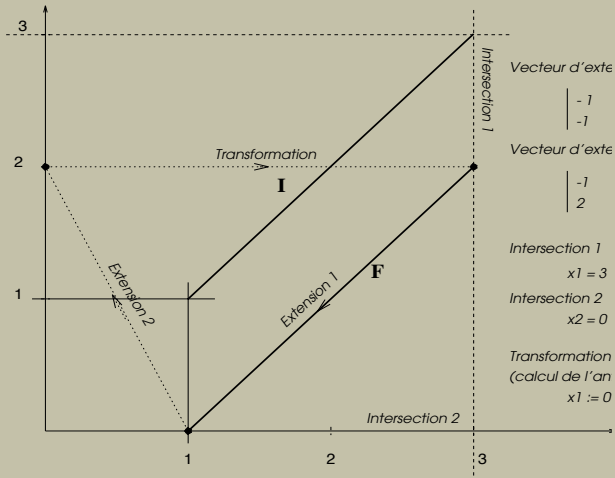
Figure 16 : $\mathcal{F}$ n'est pas accessible?

$$\mathcal{I} = \{x1 = x2\} \wedge \{1 \leq x1 \leq 3\}$$

$$\mathcal{F} = \{x1 = x2 + 1\} \wedge \{1 \leq x1 \leq 3\}$$

en avant

Figure 17 : $\mathcal{F}$ n'est pas accessible !



- en arrière :

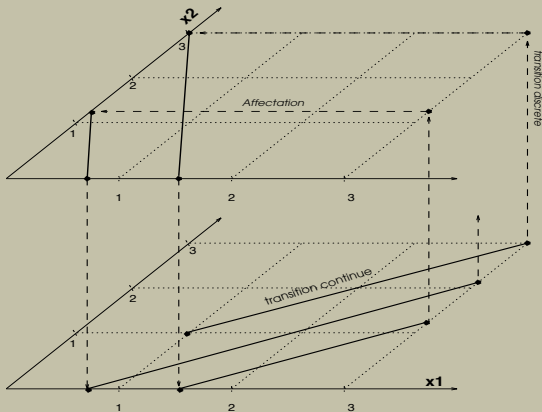
$$prec^* = (ferme, 1 \leq x_1 \leq 3 \wedge x_1 = x_2 + 1) \vee (ouvert, x_1 + 2x_2 = 2)$$

$$\text{et } prec^* \cap I = \emptyset$$

- en avant :

$$succ_{2i} = (ferme, x_1 = x_2 + 1 + \frac{(-1)^{i+1}}{2^i} \wedge x_1 \leq 3) \vee (ouvert, \emptyset)$$

$$succ_{2i+1} = (ferme, \emptyset) \vee (ouvert, 2x_1 + x_2 = 2 + \frac{(-1)^i}{2^i} \wedge x_2 \geq 0) \rightsquigarrow \text{non convergence}$$

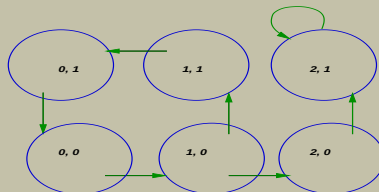


Notion de zones temporelles *pour la modélisation biologique*

Retour à la modélisation hybride des systèmes biologiques

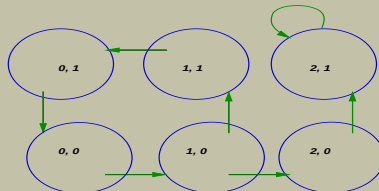
Notion de zones temporelles *pour la modélisation biologique*

Figure 19 : Exemple de modèle discret de GRN (Rappel)

[► rappel](#)[► retour](#)

Notion de zones temporelles *pour la modélisation biologique*

Figure 20 : Exemple de modèle discret de GRN (Rappel)

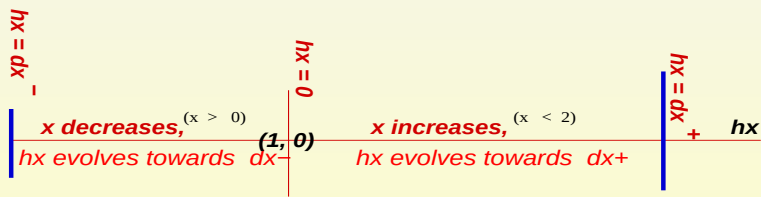
[▶ rappel](#)[▶ retour](#)

Principe :

Expansion des états discrets en une zone (région symbolique) :
zoom sur l'état discret (1,0)...

Expansion d'un état $(1,0)$ et introduction des *horloges*

Expansion : $x = 1$ est étendu en un segment de longueur : $|d_x^-| + |d_x^+|$



- ▶ quand x augmente, h_x évolue de 0 à d_x^+ ;
- ▶ quand x décroît, h_x évolue de 0 à d_x^- .

Notion de zones temporelles *pour la modélisation biologique* (suite)

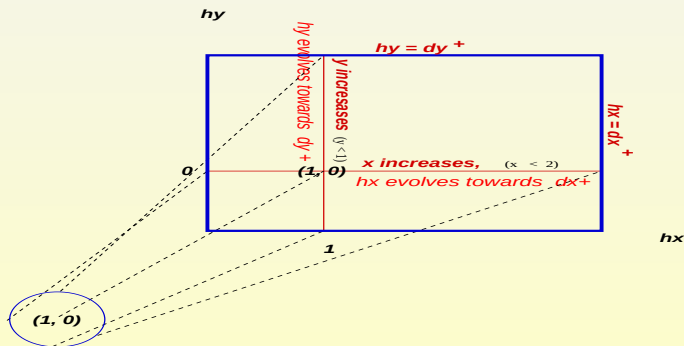


Figure 21 : Expansion de la localité $(1, 0)$ en une zone temporelle :
 (b_x, b_y)

Notion de zones temporelles *pour la modélisation biologique* (suite)

Évolutions conformes aux dynamiques (en vert)

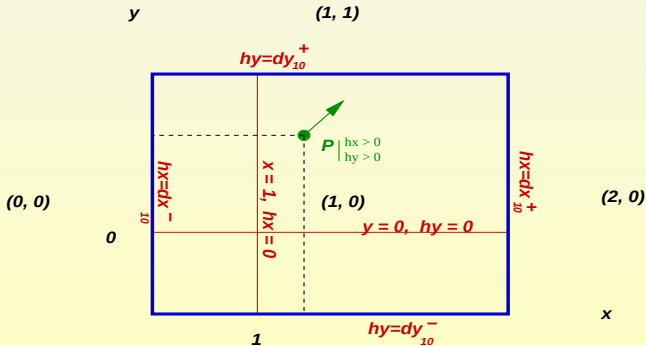


Figure 22 : Exemple de modélisation "temporelle" pour un GRN 

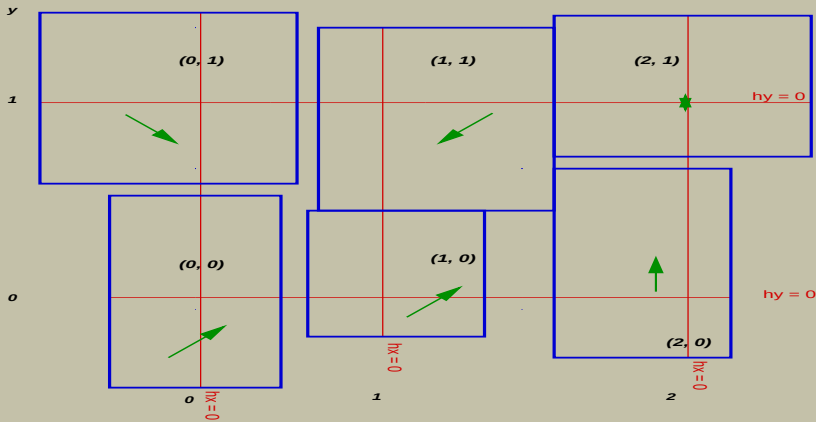
Notion de zones temporelles *pour la modélisation biologique* (suite)

Les deux sortes de pas dans la modélisation hybride :

- ▷ Pas continu : passage du temps
- ▷ Pas discret : saut vers la localité suivante

Espace des zones temporelles

Figure 23 : Vue complète de la modélisation temporelle



Modèle hybride de l'exemple

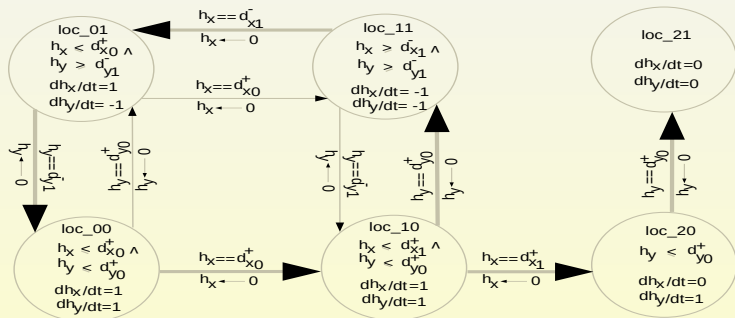
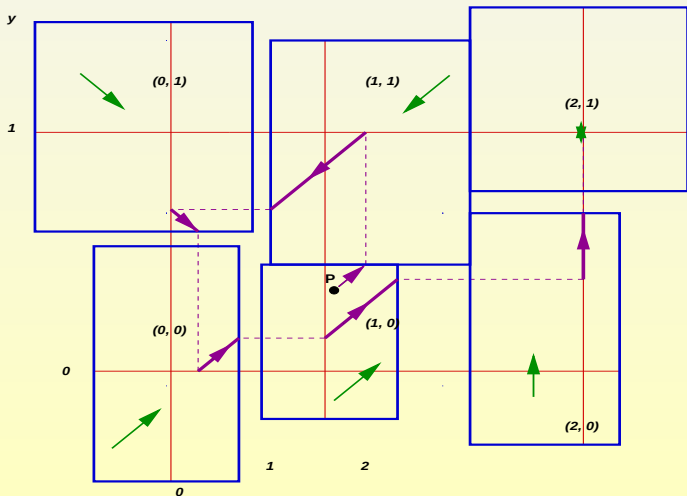


Figure 24 : *Pseudomonas aeruginosa*

(les flèches en gras représentent les transitions du modèle discret)

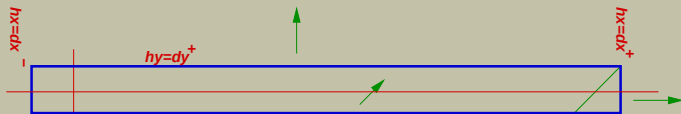
Trajectoires

Séquence d'alternances de transitions continues et discrètes

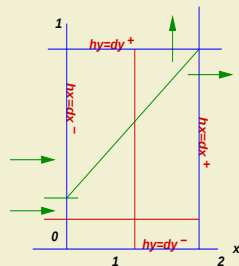
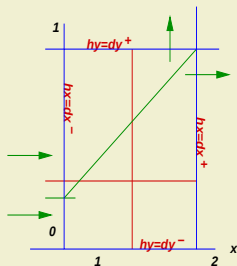
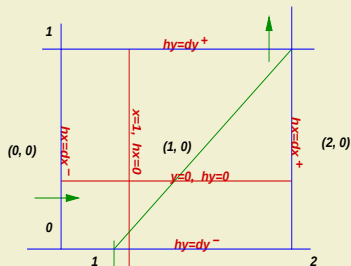


Modélisation (suite)

Cas particuliers (1)

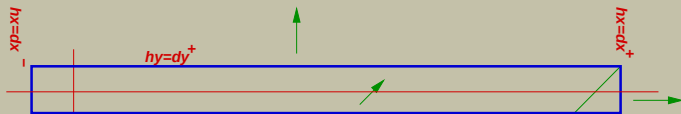


Cas particuliers (2)

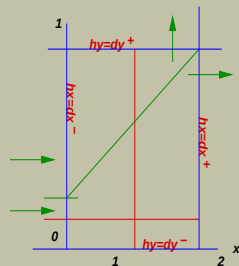
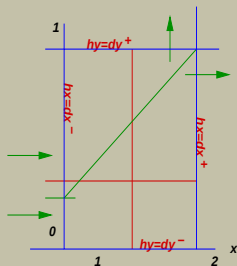
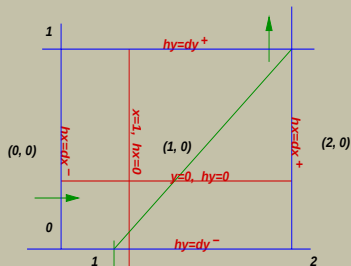


Modélisation (suite)

Cas particuliers (1)

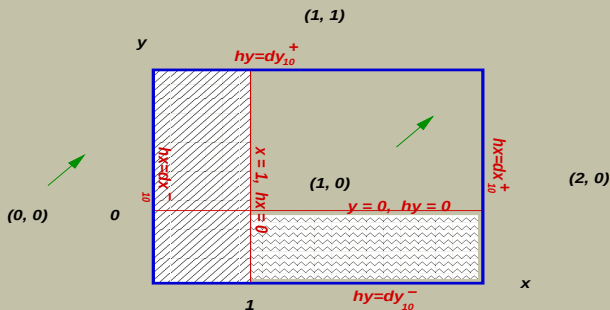


Cas particuliers (2)



Modélisation (suite)

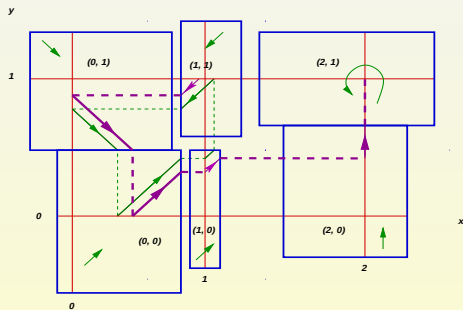
Cas particuliers (3)



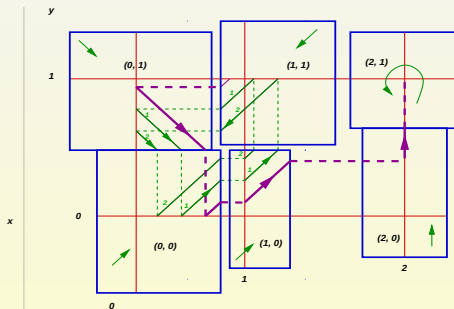
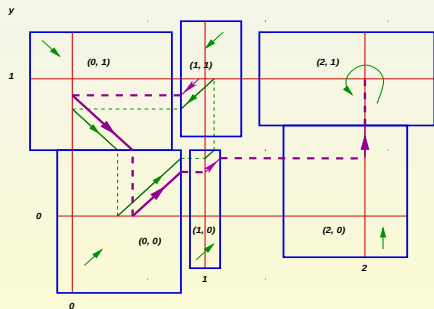
Analyse, premiers résultats de vérification et discussion

- ▶ Evolution (analyse des trajectoires)
- ▶ Résultats
- ▶ Limitations

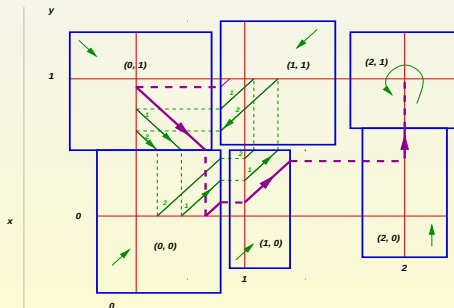
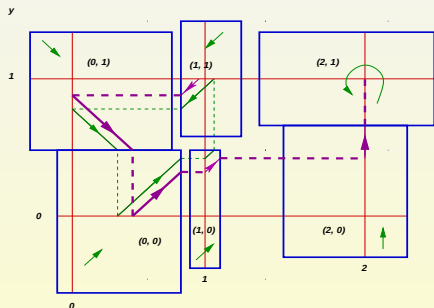
Divergences et noyaux d'invariance



Divergences et noyaux d'invariance



Divergences et noyaux d'invariance



Definition (Trajectoires invariantes vs divergentes)

Le plus grand ensemble de points tel que toute trajectoire, partant de l'un de ces points, reste dans cet ensemble est appelé le “*noyau d'invariance*”

ce noyau est exprimé comme une contrainte sur les paramètres de délai, qui peut être synthétisée algorithmiquement. Au contraire, l'extérieur de ce noyau est composé des trajectoires divergentes conduisant dans un “*bassin d'attraction*”.

Analyse (suite)

Objectifs :

Parmi les trajectoires, trouver :

- 1 Cycles : comportement infini
- 2 Attraction : bifurcation

Solution :

Algorithme

- Ecrit en HyTech [HHWT97]
- Résultat : polyèdres paramétrés
- Interprétation dans PolyLib
[<http://icps.u-strasbg.fr/polylib/>]

Analyse (suite)

Objectifs :

Parmi les trajectoires, trouver :

- 1 Cycles : comportement infini
- 2 Attraction : bifurcation

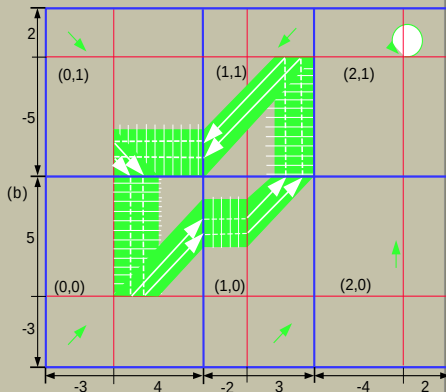
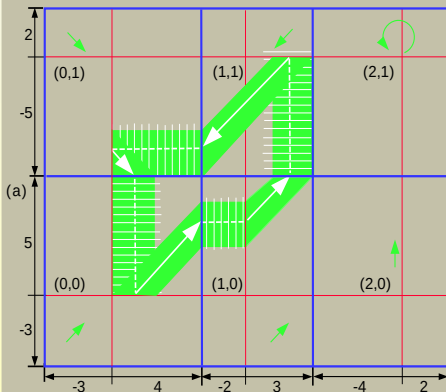
Solution :

Algorithme

- Ecrit en HyTech [HHWT97]
- Résultat : polyèdres paramétrés
- Interprétation dans PolyLib
[<http://icps.u-strasbg.fr/polylib/>]

Analyse (suite)

Figure 25 : Cycles simples ou imbriqués



Résultats avec délais valués

Table des valeurs de délais :
*(correspondent aux longueurs
 et largeurs des rectangles de
 la figure 25)*

$d_{x_0}^-$	-3	$d_{y_0}^-$	-3
$d_{x_0}^+$	+4	$d_{y_0}^+$	+5
$d_{x_1}^-$	-2	$d_{y_1}^-$	-5
$d_{x_1}^+$	+3	$d_{y_1}^+$	+2

Z_{ini}	I_{ini}	Constrained region in the phase portrait	Time
(0,0)	$h_y = 0 \wedge d_{x_0}^- \leq h_x \leq d_{x_0}^+$	$h_y = 0 \wedge 0 \leq h_x \leq 2$	0.28
(0,1)	$h_x = 0 \wedge d_{y_1}^- \leq h_y \leq d_{y_1}^+$	$h_x = 0 \wedge -5 \leq h_y \leq -3$	0.26
(1,0)	$h_x = 0 \wedge d_{y_0}^- \leq h_y \leq d_{y_0}^+$	$h_x = 0 \wedge 2 \leq h_y \leq 4$	0.26
(1,1)	$h_y = 0 \wedge d_{x_1}^- \leq h_x \leq d_{x_1}^+$	$h_y = 0 \wedge 1 \leq h_x \leq 3$	0.25
(2,0)	$h_x = 0 \wedge d_{y_0}^- \leq h_y \leq d_{y_0}^+$	$\emptyset : (2,0)$ is not within a closed path	0.28

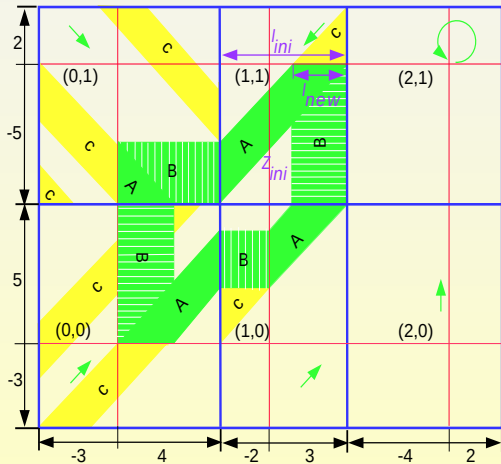
Résultats avec délais valués

Table des valeurs de délais :
*(correspondent aux longueurs
 et largeurs des rectangles de
 la figure 25)*

$d_{x_0}^-$	-3	$d_{y_0}^-$	-3
$d_{x_0}^+$	+4	$d_{y_0}^+$	+5
$d_{x_1}^-$	-2	$d_{y_1}^-$	-5
$d_{x_1}^+$	+3	$d_{y_1}^+$	+2

Z_{ini}	I_{ini}	Constrained region in the phase portrait	Time
(0,0)	$h_y = 0 \wedge d_{x_0}^- \leq h_x \leq d_{x_0}^+$	$h_y = 0 \wedge 0 \leq h_x \leq 2$	0.28
(0,1)	$h_x = 0 \wedge d_{y_1}^- \leq h_y \leq d_{y_1}^+$	$h_x = 0 \wedge -5 \leq h_y \leq -3$	0.26
(1,0)	$h_x = 0 \wedge d_{y_0}^- \leq h_y \leq d_{y_0}^+$	$h_x = 0 \wedge 2 \leq h_y \leq 4$	0.26
(1,1)	$h_y = 0 \wedge d_{x_1}^- \leq h_x \leq d_{x_1}^+$	$h_y = 0 \wedge 1 \leq h_x \leq 3$	0.25
(2,0)	$h_x = 0 \wedge d_{y_0}^- \leq h_y \leq d_{y_0}^+$	$\emptyset : (2,0)$ is not within a closed path	0.28

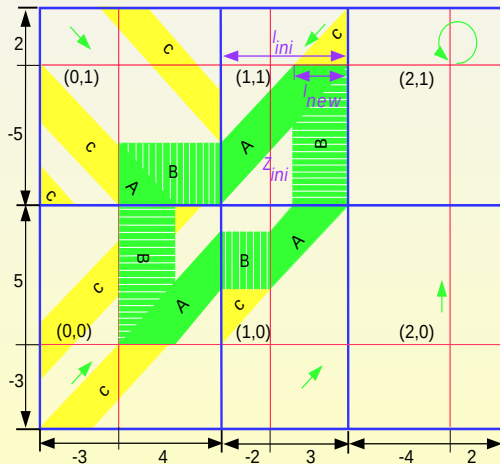
Résultats avec délais valués (suite)



$d_{x_0}^-$	-3	$d_{y_0}^-$	-3
$d_{x_0}^+$	+4	$d_{y_0}^+$	+5
$d_{x_1}^-$	-2	$d_{y_1}^-$	-5
$d_{x_1}^+$	+3	$d_{y_1}^+$	+2

Valeurs de délais (pour rappel)

Résultats avec délais valués (suite)



$d_{x_0}^-$	-3	$d_{y_0}^-$	-3
$d_{x_0}^+$	+4	$d_{y_0}^+$	+5
$d_{x_1}^-$	-2	$d_{y_1}^-$	-5
$d_{x_1}^+$	+3	$d_{y_1}^+$	+2

Valeurs de délais (pour rappel)

Résultats paramétriques...

Discussion

Caractéristiques de notre approche de modélisation :

① cohérente avec celle de René Thomas

(conduit au même modèle si on affecte (de façon appropriée) les valeurs zéro ou infini aux paramètres de délai)

② détermination plus précise (que dans le modèle discret) des évolutions des niveaux d'expression,

(puisqu'on tient compte des relations entre les délais de synthèse et de dégradation)

③ prise en compte des accumulations de ces périodes de synthèse et de dégradation

mais

④ Inexactitude due à l'absence de prise en compte des transformations homothétiques.

Discussion

Caractéristiques de notre approche de modélisation :

❶ cohérente avec celle de René Thomas

(conduit au même modèle si on affecte (de façon appropriée) les valeurs zéro ou infini aux paramètres de délai)

❷ détermination plus précise (que dans le modèle discret) des évolutions des niveaux d'expression,

(puisqu'on tient compte des relations entre les délais de synthèse et de dégradation)

❸ prise en compte des accumulations de ces périodes de synthèse et de dégradation

mais

❹ Inexactitude due à l'absence de prise en compte des transformations homothétiques.

Discussion

Caractéristiques de notre approche de modélisation :

① cohérente avec celle de René Thomas

(conduit au même modèle si on affecte (de façon appropriée) les valeurs zéro ou infini aux paramètres de délai)

② détermination plus précise (que dans le modèle discret) des évolutions des niveaux d'expression,

(puisqu'on tient compte des relations entre les délais de synthèse et de dégradation)

③ prise en compte des accumulations de ces périodes de synthèse et de dégradation

mais

④ Inexactitude due à l'absence de prise en compte des transformations homothétiques.

Discussion

Caractéristiques de notre approche de modélisation :

- ❶ cohérente avec celle de René Thomas
(conduit au même modèle si on affecte (de façon appropriée) les valeurs zéro ou infini aux paramètres de délai)
- ❷ détermination plus précise (que dans le modèle discret) des évolutions des niveaux d'expression,
(puisqu'on tient compte des relations entre les délais de synthèse et de dégradation)
- ❸ prise en compte des accumulations de ces périodes de synthèse et de dégradation

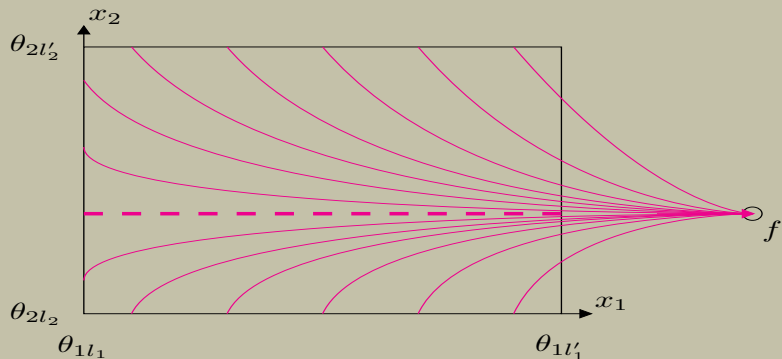
mais

- ❹ Inexactitude due à l'absence de prise en compte des transformations homothétiques.

⇒ Affiner la modélisation

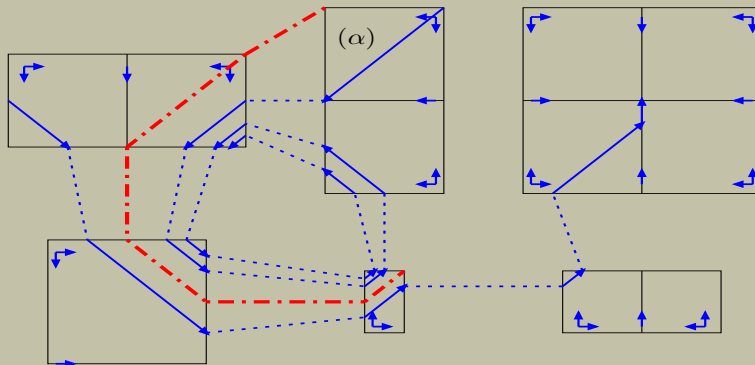
Affiner la modélisation : l'évolution asymptotique vers le point focal

Figure 28 : Partition d'une zone en "sous-domaines" (suivant la position du point focal)



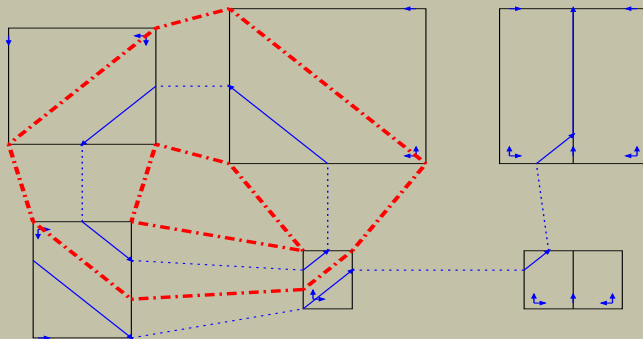
Affiner la modélisation (suite) : intuition et aperçu

Figure 29 : Dynamique hybride avec spirales convergentes



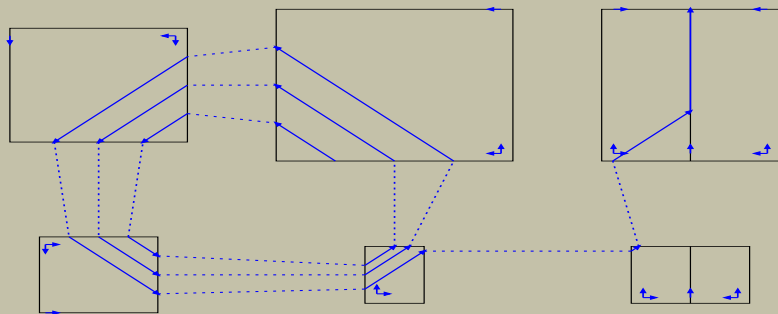
Affiner la modélisation (suite) : intuition et aperçu

Figure 30 : Dynamique hybride avec une tore de trajectoires cycliques



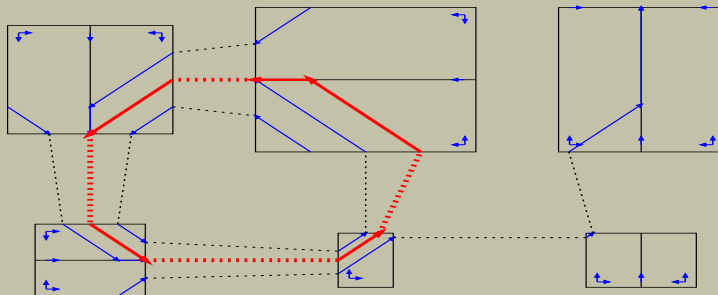
Affiner la modélisation (suite) : intuition et aperçu

Figure 31 : Dynamique hybride avec spirales divergentes



Affiner la modélisation (suite) : intuition et aperçu

Figure 32 : Dynamique hybride avec cycle limite



(H2) Modélisation (hybride) par "Process Hitting" :

↪ Vers une approche algébrique
(en conservant les aspects hybrides)

Related works

Dans un large domaine de la modélisation et de la vérification des systèmes biologiques (liste non exhaustive) :

- "Timed and Stochastic Petri Nets (GinSim)"
[[C. Chaouiya & E. Remy & D. Thieffry](#)] [CRT08],
- "Probabilistic Model Checking (Prism)"
[[M. Kwiatkowska & D. Parker](#)] [HKN⁺08],
- "Process algebra with stochasticity (BioSpi et Spim)"
[[C. Priami & A. Regev](#)] [PRSS01]
- "Constraints (Biocham)" [[F. Fages](#)] [RBFS08],
- "Decision and Control of Dynamical Complex Systems"
[[L. Pauleve & M. Magnin & O. Roux](#)] []
- "Cellular automata" [AKGJ02].

Related works (suite)

... et plus particulièrement de la modélisation algébrique en biologie :

- **Bio-PEPA** : "Bio-PEPA : A framework for the modelling and analysis of biological systems" [[F. Ciocchetta & J. Hillston](#)] [CH09],
- **π -calcul et SPIM** : "Compositionality, Stochasticity and Cooperativity in Dynamic Models of Gene Regulation" [[R. Blossey & L. Cardelli & A. Phillips](#)] [BCP08],
- "A programming language for composable DNA circuits" [[A. Phillips & L. Cardelli](#)] [PC09].
- **CBS** : "A Language for Biochemical Systems" [[M. Pedersen & G. Plotkin](#)] [PP08],
- **Blenx** : "Modelling and simulation of biological processes in BlenX" [[L. Dematté & C. Priami & A. Romanel](#)] [DPR08],
- **BioSpi** : "Rule-Based Modelling of Cellular Signalling" [[P. Lecca & C. Priami](#)] [LP07],
- **κ -calcul et BioNetGen** : "Rule-Based Modelling of Cellular Signalling" [[V. Danos & J. Feret & W. Fontana & R. Harmer & J. Krivine](#)] [DFF⁺07],
- "Abstract interpretation and types for systems biology" [[F. Fages & S. Soliman](#)] [FS08],

Idée : mixer représentation structurelle (condensée) et dynamique temporelle ...

... en se passant de la relation de transitions :

$$\begin{array}{ccc}
 f_0 c_0 a_0 & \rightarrow & f_0 c_0 a_1 \\
 & \dots & \\
 f_0 c_1 a_1 & \rightarrow & f_0 c_1 a_0 \\
 f_1 c_1 a_1 & \rightarrow & f_1 c_1 a_0 \\
 & \dots &
 \end{array}$$

dans un ensemble de 2^n états...

n "*sortes*" dont 1 et 1 seul "*processus*" est vivant à tout instant

L'exemple du metazoaire

► rappel

Idée : mixer représentation structurelle (condensée) et dynamique temporelle ...

... en se passant de la relation de transitions :

$$\begin{array}{ccc}
 f_0 c_0 a_0 & \rightarrow & f_0 c_0 a_1 \\
 & \dots & \\
 f_0 c_1 a_1 & \rightarrow & f_0 c_1 a_0 \\
 f_1 c_1 a_1 & \rightarrow & f_1 c_1 a_0 \\
 & \dots &
 \end{array}$$

dans un ensemble de 2^n états...

n "*sortes*" dont 1 et 1 seul "*processus*" est vivant à tout instant

L'exemple du metazoaire

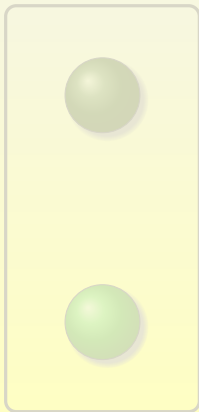
► rappel

n "*sortes*" dont 1 et 1 seul "*processus*" est vivant à tout instant

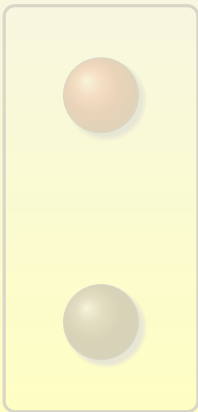
L'exemple du metazoaire

► rappel

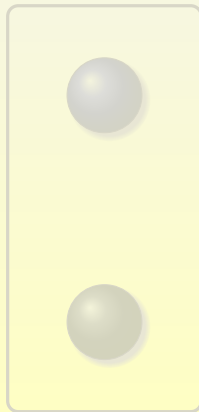
f

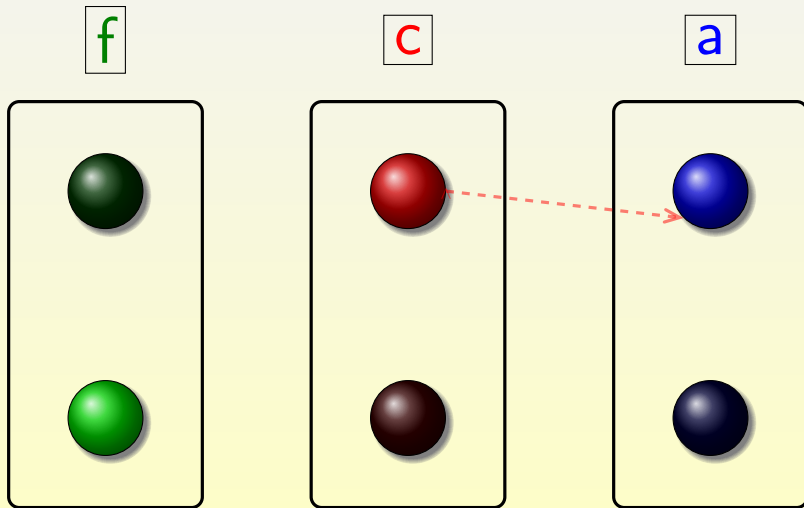


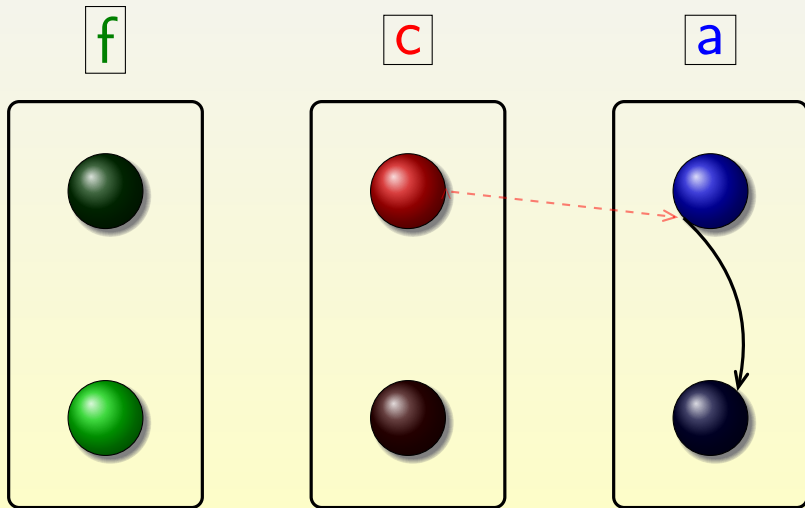
c

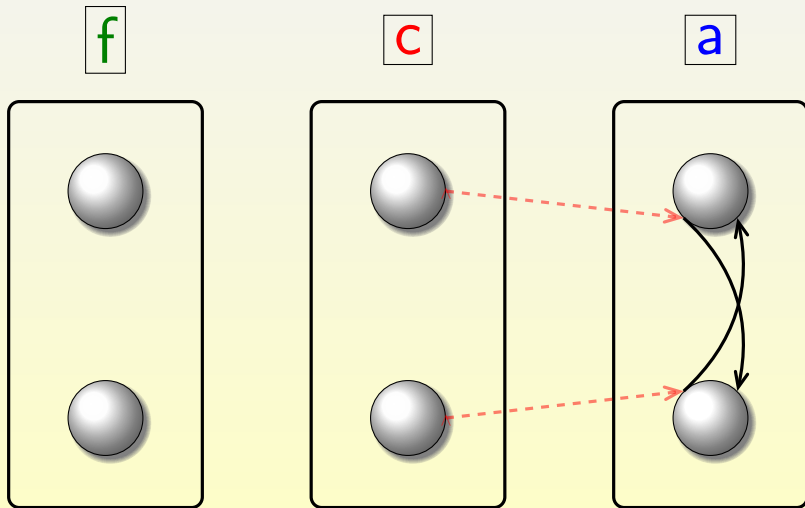


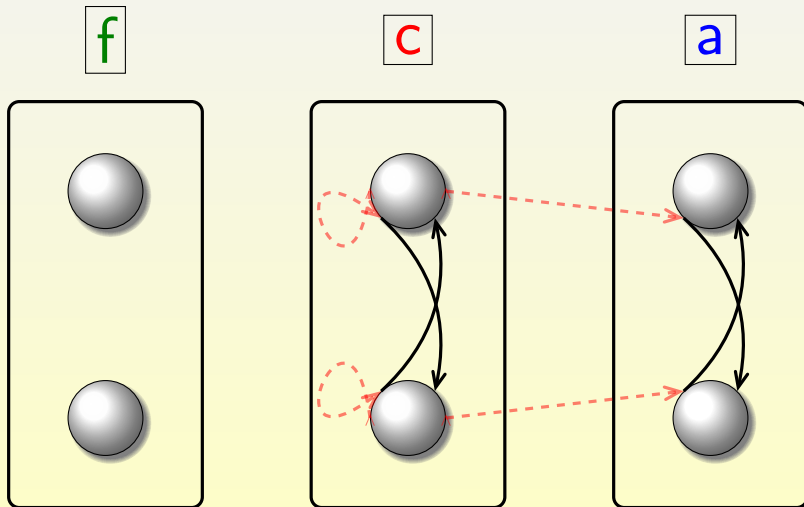
a

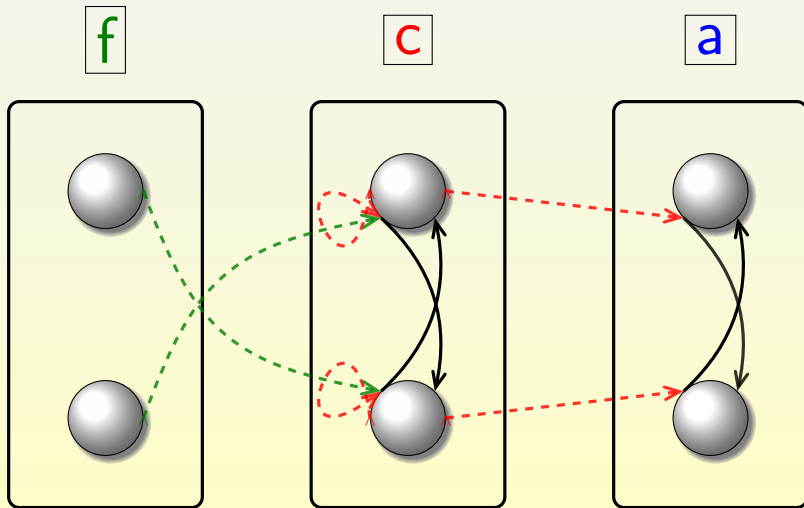


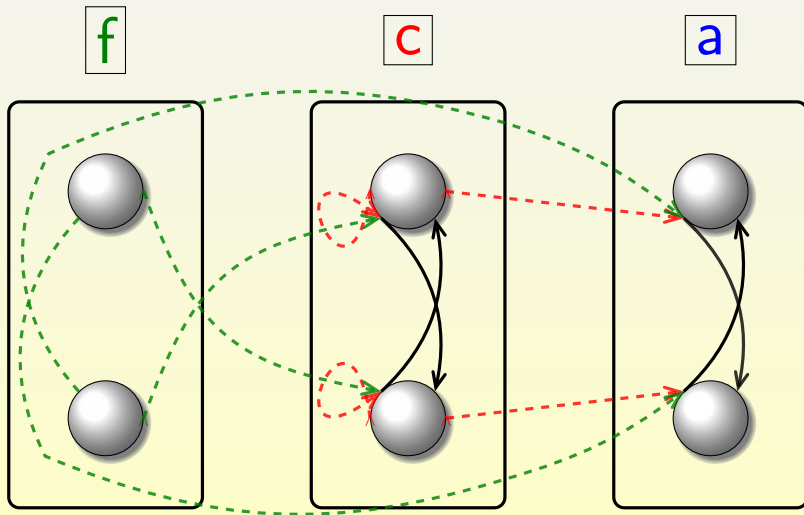










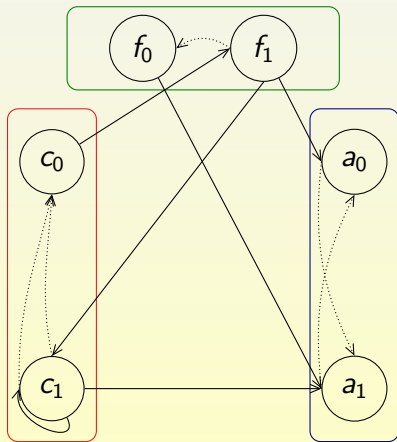


- 1 Introduction
- 2 Modélisation
- 3 Vérification (et contrôle)**
- 4 Simulation et propriétés temporelles

Ultimately, the systems we specify are physical objects, and mathematics cannot prove physical properties. We can prove properties only of a mathematical model of the system; whether or not the system correctly implements the model must remain a question of law and not of mathematics.

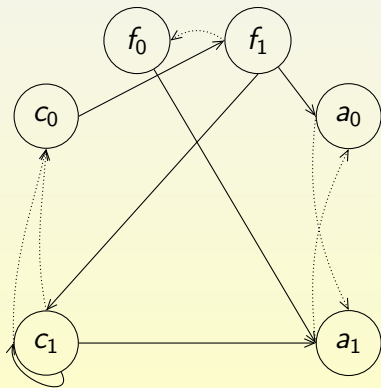
Leslie Lamport
Comm. ACM, 1989

Vérification de propriétés structurelles : états stables

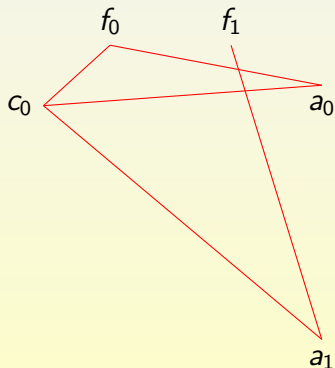


Hypergraphe du "*Process Hitting*"

Vérification de propriétés structurelles : états stables

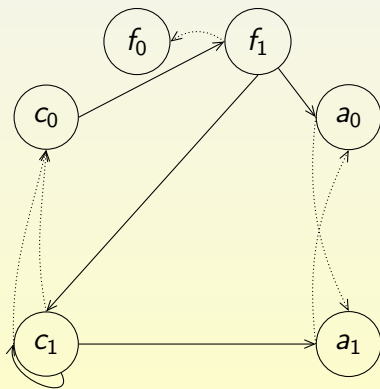


Hypergraphe du "Process Hitting"



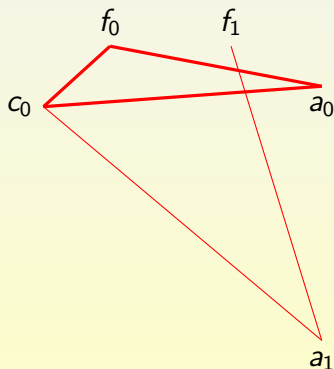
Graphe "Hitless"

Vérification de propriétés structurelles : états stables



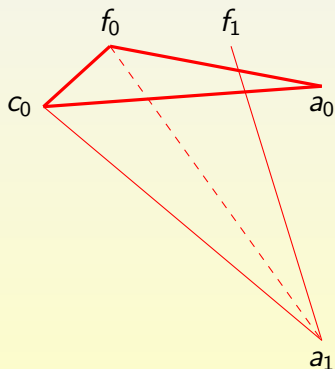
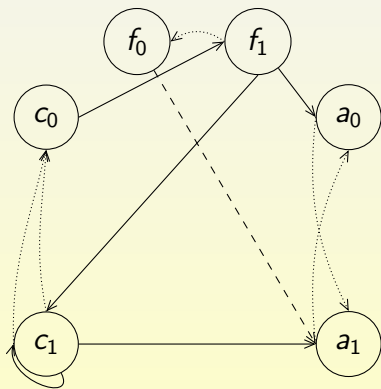
Hypergraphe du "Process Hitting"

Les n -cliques sont les états stables : $f_0 c_0 a_0$



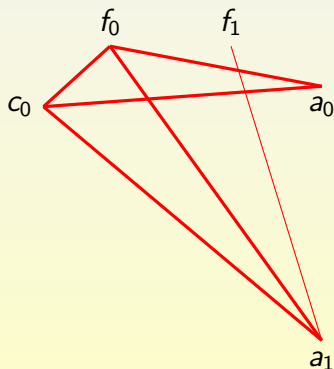
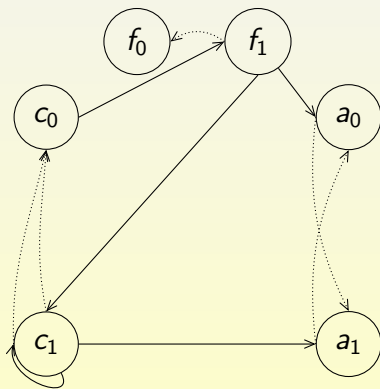
Grphe "Hitless"

Vérification de propriétés structurelles : états stables



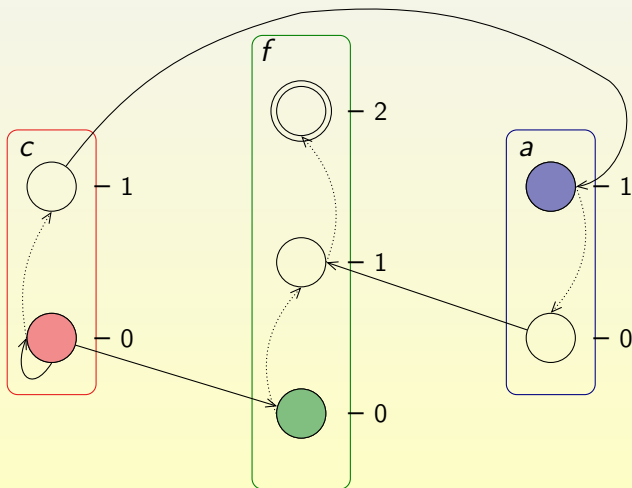
Les n -cliques sont les états stables : $f_0 c_0 a_0$

Vérification de propriétés structurelles : états stables



Les n -cliques sont les états stables : $f_0 c_0 a_0$ et $f_0 c_0 a_1$

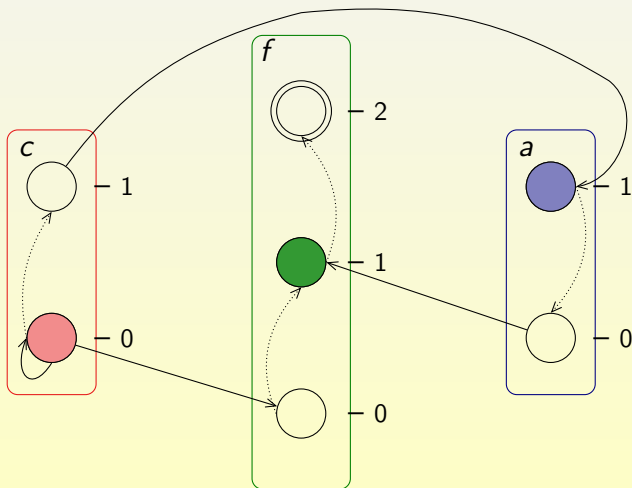
Vérification de propriétés dynamiques : accessibilité



accessibilité de f_2 ?

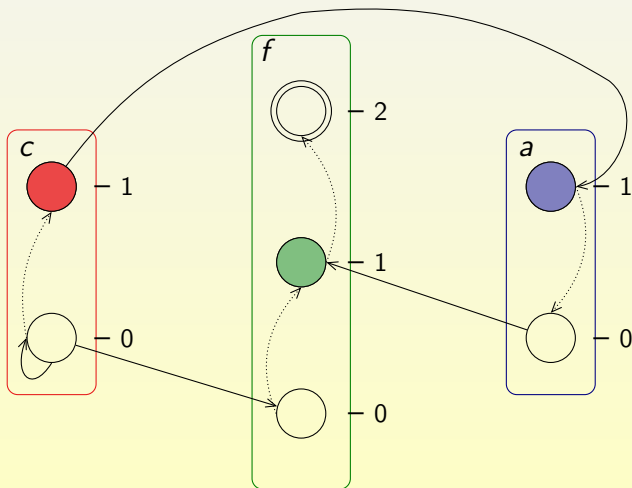
► retour

Vérification de propriétés dynamiques : accessibilité



accessibilité de f_2 ?

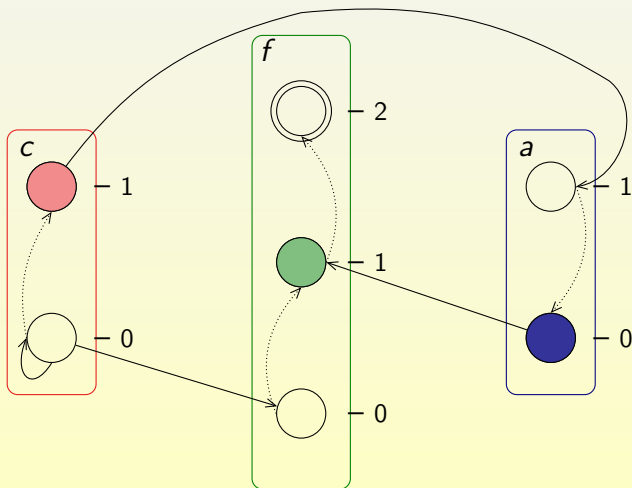
Vérification de propriétés dynamiques : accessibilité



accessibilité de f_2 ?

► retour

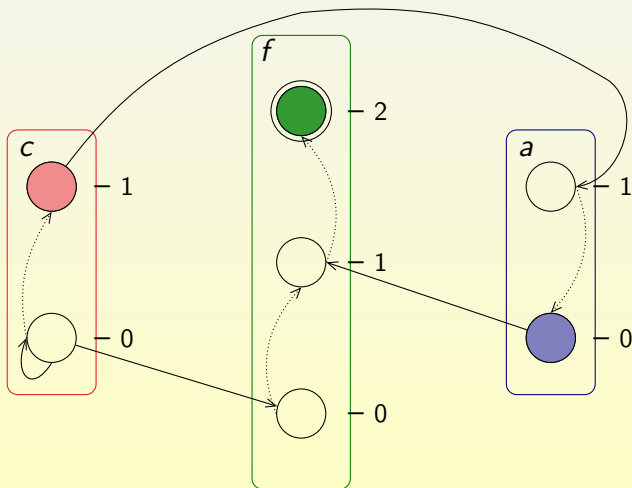
Vérification de propriétés dynamiques : accessibilité



accessibilité de f_2 ?

► retour

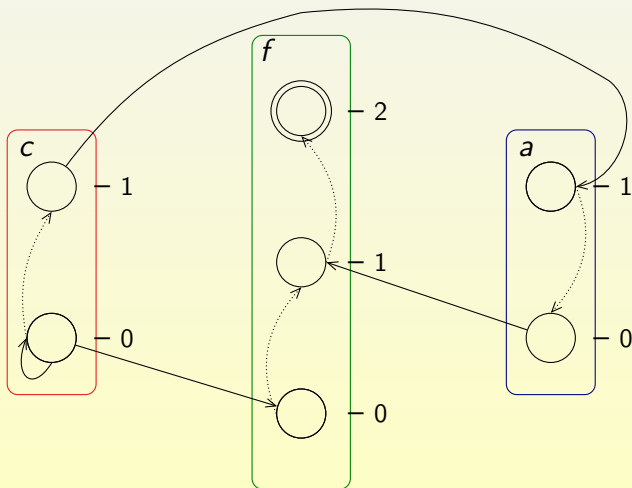
Vérification de propriétés dynamiques : accessibilité



*f*_2 accessible !

► retour

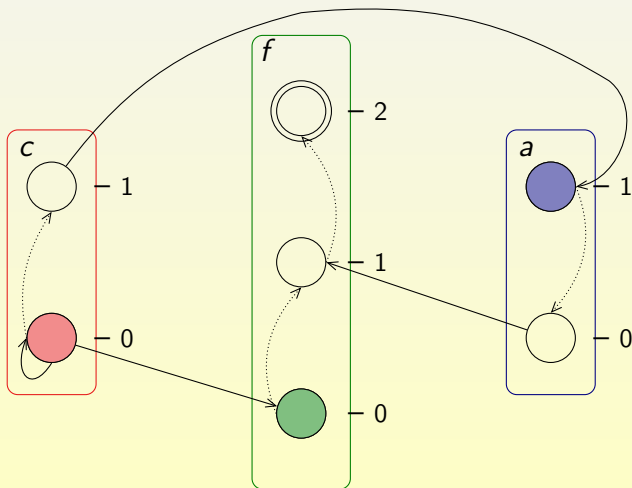
Vérification de propriétés dynamiques : accessibilité



accessibilité de f_2 ?

► retour

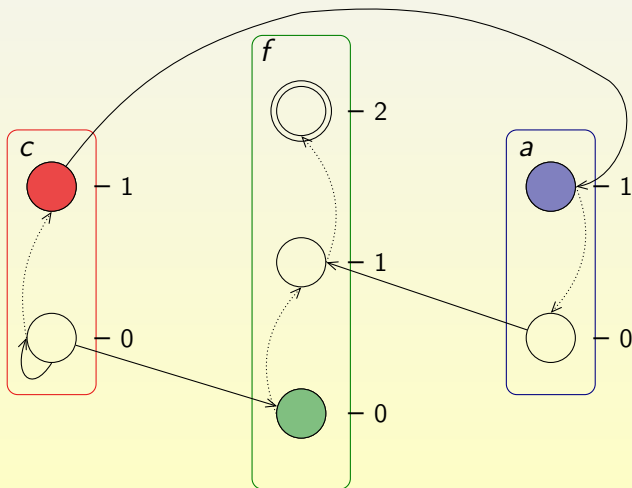
Vérification de propriétés dynamiques : accessibilité



accessibilité de *f*_2?

► retour

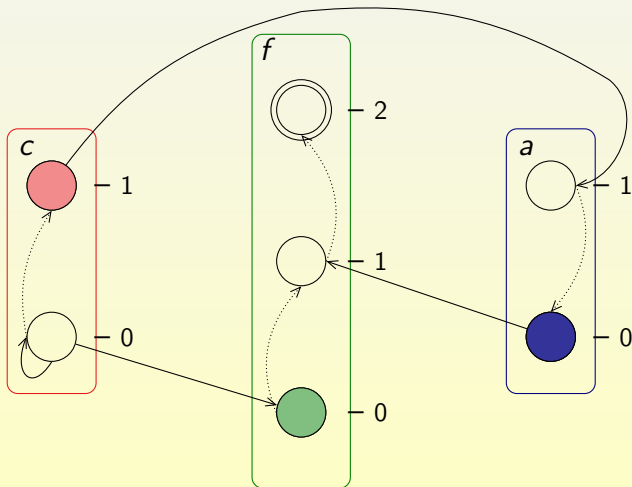
Vérification de propriétés dynamiques : accessibilité



accessibilité de f_2 ?

► retour

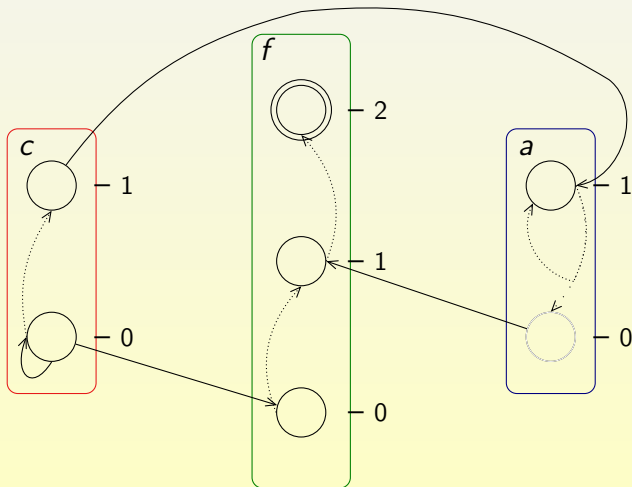
Vérification de propriétés dynamiques : accessibilité



Blocage : f_2 non accessible !

► retour

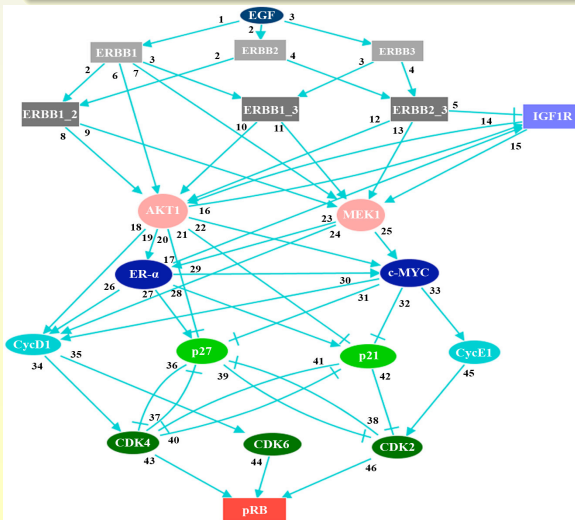
Vérification de propriétés dynamiques : contrôle



Contrôler l'inaccessibilité de f_2 : proscrire a_0

Application biologique réelle

Stratégies thérapeutiques alternatives : anticorps résistants dans le cancer du sein



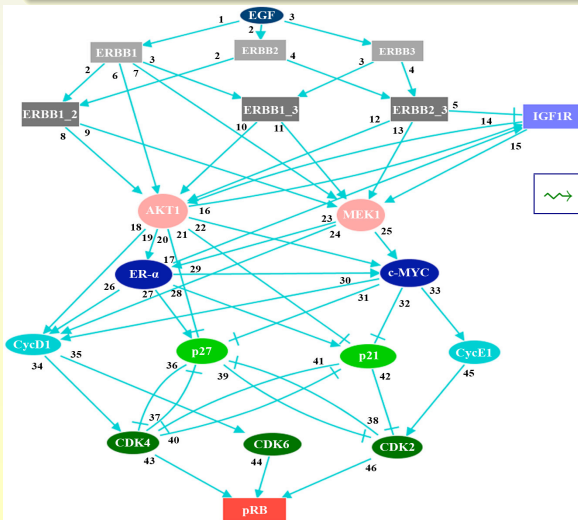
20 acteurs biologiques,
 2^{66} états

[Chaouiya & Thieffry]

SFL+09

Application biologique réelle

Stratégies thérapeutiques alternatives : anticorps résistants dans le cancer du sein



20 acteurs biologiques,
 2^{66} états

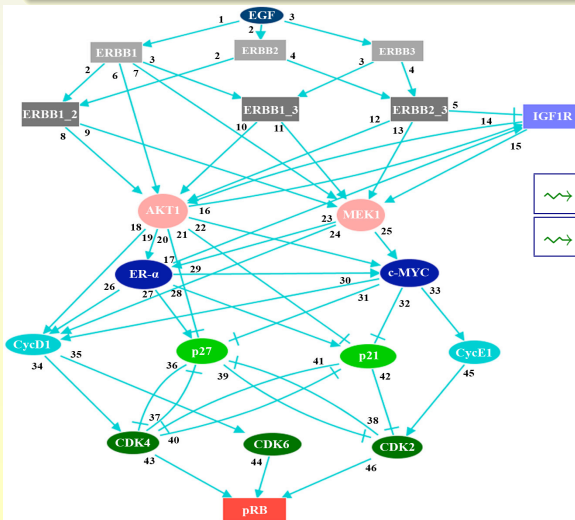
↪ états stables < 1 s

[Chaouiya & Thieffry]

SFL+09

Application biologique réelle

Stratégies thérapeutiques alternatives : anticorps résistants dans le cancer du sein



20 acteurs biologiques,
 2^{66} états

↪ états stables < 1 s

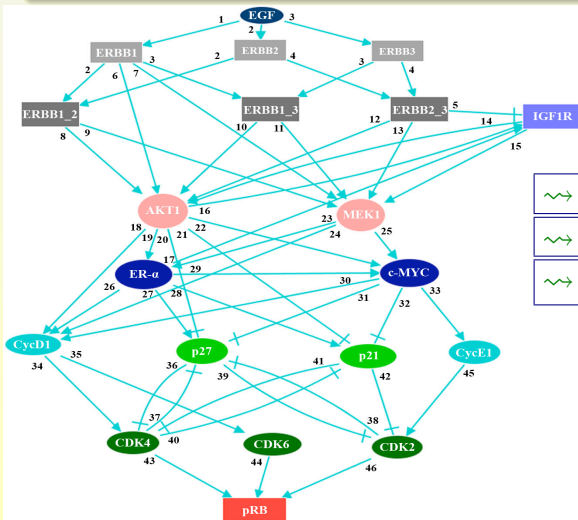
↪ accessibilité .01 s

[Chaouiya & Thieffry]

SFL+09

Application biologique réelle

Stratégies thérapeutiques alternatives : anticorps résistants dans le cancer du sein



20 acteurs biologiques,
 2^{66} états

↪ états stables < 1 s

↪ accessibilité .01 s

↪ gènes clefs .01 s

[Chaouiya & Thieffry]

SFL+09

- 1 Introduction
- 2 Modélisation
- 3 Vérification (et contrôle)
- 4 Simulation et propriétés temporelles**

Traductions

- en π -calcul

puis

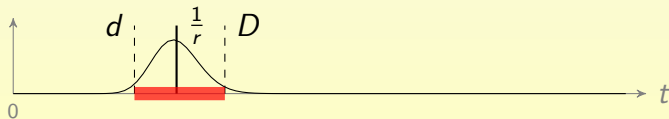
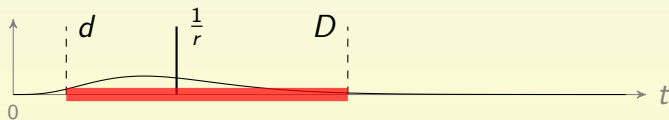
- en SPIM $\rightsquigarrow$ simulations
- en PRISM $\rightsquigarrow$ model-checking probabiliste

et

- inférence de paramètres temporels

Exemple de la prise en compte du temps (stochasticité)

Intervalle de temps de déclenchement de l'action pour une confiance $1 - \alpha$ en fonction d'un *facteur de stochasticité* :



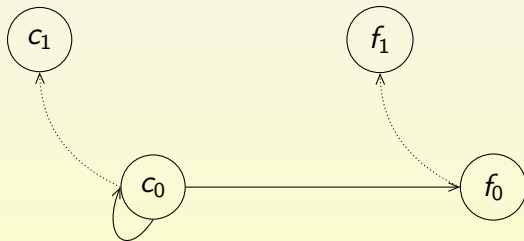
durée de l'interaction

Nouveau résultat : contrôle du comportement

Exemple : $c_0 \rightarrow c_0 \uparrow c_1$ et $c_0 \rightarrow f_0 \uparrow f_1$

► rappel

Empêcher f de passer au niveau 1 (donc au niveau 2)

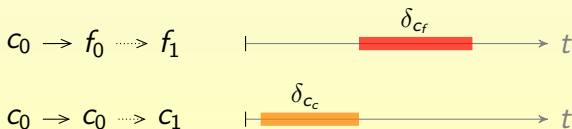
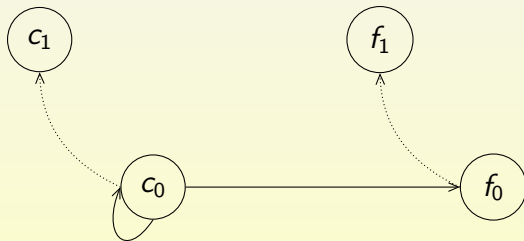


Nouveau résultat : contrôle du comportement

Exemple : $c_0 \rightarrow c_0 \overset{!}{\rightarrow} c_1$ et $c_0 \rightarrow f_0 \overset{!}{\rightarrow} f_1$

► rappel

Empêcher f de passer au niveau 1 (donc au niveau 2)



Traduction en π -calcul puis en PRISM (exemple)

(exemple : $r_{c_f} = 0.25$, $r_{c_c} = 2 \rightsquigarrow \delta_{c_c} < \delta_{c_f}$) :

```
ctmc                                     // continuous-time markov chains
module proc_c
c : [0..1] init 0;                       // states c0, c1
    [h_0] c=0 -> 0.25: (true);          // delay  $\delta_{c_f} = 4$ 
        c=0 -> 2. : (true) (c'=1);      // delay  $\delta_{c_c} = \frac{1}{2}$ 
endmodule
module proc_f
f : [0..1] init 0;                       // states f0, f1
    [h_0] f=0 -> (f'=1);
endmodule
```

model-checking et simulation en PRISM

sans et **avec** facteur d'absorption de stochasticité :

Model checking : **P =? [F (f=1)]**

Time for model checking : 0.0010 seconds.

Result (probability) : **0.1111111111111111**

Model checking : **P =? [F (f=1)]**

Time for model checking : 0.042 seconds.

Result (probability) : **3.4632066773729244E-22**

model-checking et simulation en PRISM

sans et avec facteur d'absorption de stochasticité :

Model checking : P =? [F (f=1)]

Time for model checking : 0.0010 seconds.

Result (probability) : 0.1111111111111111

Model checking : P =? [F (f=1)]

Time for model checking : 0.042 seconds.

Result (probability) : 3.4632066773729244E-22

Simulating : P =? [F (f=1)]

Sampling complete: 402412 iterations in 3.38 seconds (average 0.000008)

Result : 0.11075464946373369

Simulating : P =? [F (f=1)]

Sampling complete: 402412 iterations in 125.75 seconds (average 0.000312)

Result : 0.0

Conclusion

- Prise en compte du temps au travers de l'approche hybride
- Vérification par model-checking hybride paramétré
- Simulations cohérentes
- Compréhension $\rightsquigarrow$ détection $\rightsquigarrow$ contrôle

Conclusion

- Prise en compte du temps au travers de l'approche hybride
- Vérification par model-checking hybride paramétré
- Simulations cohérentes
- Compréhension $\rightsquigarrow$ détection $\rightsquigarrow$ contrôle

Bibliographie



Mark Alber, Maria Kiskowski, James Glazier, and Yi Jiang.

On cellular automaton approaches to modeling biological cells.
In *IMA 134 : Mathematical systems theory in biology, communication, and finance*. Springer-Verlag, New York., page 12, 2002.



Anil Aswani and Claire Tomlin.

Reachability algorithm for biological piecewise-affine hybrid systems.
In *HSCC'07 : Proceedings of the 10th international conference on Hybrid systems*, pages 633–636, Berlin, Heidelberg, 2007. Springer-Verlag.



Grégory Batt, Calin Belta, and Ron Weiss.

Model checking genetic regulatory networks with parameter uncertainty.
In *HSCC'07 : Proceedings of the 10th international conference on Hybrid systems*, pages 61–75, Berlin, Heidelberg, 2007. Springer-Verlag.



Grégory Batt, Calin Belta, and Ron Weiss.

Model checking liveness properties of genetic regulatory networks.
In *TACAS'07 : Proceedings of the 23rd international conference on Tools and algorithms for the construction and analysis of systems*, pages 323–338, Berlin, Heidelberg, 2007. Springer-Verlag.



Ralf Bloessey, Luca Cardelli, and Andrew Phillips.

Compositionality, stochasticity and cooperativity in dynamic models of gene regulation.
HFSP Journal, 2(1) : 17–28, February 2008.



L. Bortolussi and A. Policriti.

Hybrid systems and biology: continuous and discrete modeling for systems biology.
In P. Degano M. Bernardo and G. Zavattaro, editors, *Formal Methods For Computational System Biology*, volume 5016 of *LNCS*, pages 424–448. Springer, 2006.



Federica Clocchetta and Jane Hillston.

Bio-pepa : A framework for the modelling and analysis of biological systems.
Theor. Comput. Sci., 410(33-34) : 3065–3084, 2009.



Claudine Chaouiya, Elisabeth Remy, and Denis Thieffry.

Petri net modelling of biological regulatory networks.
J. of Discrete Algorithms, 6(2) : 165–177, 2008.



Vincent Danos, Jérôme Feret, Walter Fontana, Russell Harmer, and Jean Krivine.

Rule-based modelling of cellular signalling.
In *CONCUR*, pages 17–41, 2007.



Lorenzo Dematté, Corrado Priami, and Alessandro Romanel.



Lorenzo Dematté, Corrado Priami, and Alessandro Romanel.

Modelling and simulation of biological processes in blenc.
BIGARET/BCS Perlom. Syst. Res., 36(4) : 12–19, 2008.



François Fages and Sylvain Soliman.

Abstract interpretation and types for systems biology.
Theor. Comput. Sci., 403(1) : 52–70, 2008.



T.-A. Henzinger, P.-H. Ho, and H. Wong-Toi.

HYTECH : A model checker for hybrid systems.
International Journal on Software Tools for Technology Transfer, 1(1–2) : 110–122, 1997.



John Heath, Marta Kwiatkowska, Gethin Norman, David Parker, and Oksana Tymchyshyn.

Probabilistic model checking of complex biological pathways.
Theoretical Computer Science, 391(3) : 239–257, 2008.



Paola Lecca and Corrado Priami.

Cell cycle control in eukaryotes : A biospi model.
Electr. Notes Theor. Comput. Sci., 180(3) : 51–63, 2007.



P. Lincoln and A. Tiwari.

Symbolic systems biology : Hybrid modeling and analysis of biological networks.
In R. Alur and G. Fages, editors, *Hybrid Systems : Computation and Control HSCC*, volume 2993 of *LNCS*, pages 660–672. Springer, March 2004.



Andrew Phillips and Luca Cardelli.

A programming language for composable dna circuits.
Journal of the Royal Society Interface, 6(54), 2009.



Michael Pedersen and Gordon Plotkin.

A language for biochemical systems.
In *CMSB'08 : Proceedings of the 6th International Conference on Computational Methods in Systems Biology*, pages 63–82, Berlin, Heidelberg, 2008. Springer-Verlag.



Corrado Priami, Aviv Regev, Ehud Shapiro, and William Silverman.

Application of a stochastic name-passing calculus to representation and simulation of molecular processes.
Inf. Process. Lett., 80(1) : 25–31, 2001.



Aurélien Rizk, Grégory Batt, François Fages, and Sylvain Soliman.

On a continuous degree of satisfaction of temporal logic formulae with applications to systems biology.
In Monika Heiner and Adeline Uhrmacher, editors, *CMSB'08 : Proceedings of the fourth international conference on Computational Methods in Systems Biology*, volume 5307 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 251–268. Springer-Verlag, October 2008.



Ozgur Sahin, Holger Frohlich, Christian Lobke, Ulrike Korf, Sara Burmester, Meher Majety, Jens Mattern, Ingo

Schupp, Claudine Chaouiya, Denis Thieffry, Annemarie Poustka, Stefan Wiemann, Tim Beisbarth, and D. Modeling erbb receptor-regulated g1/s transition to find novel targets for de novo trastuzumab resistance. *BMC Systems Biology*, 3(1) : 1, 2009.

Modélisation hybride & analyse dynamique des réseaux de régulation génétique

Olivier Roux

IRCCyN - Nantes (FRANCE)
olivier.roux@ircryn.ec-nantes.fr

joint work with Jamil Ahmad, Gilles Bernot, Jean-Paul Comet, Jonathan Fromentin, Morgan Magnin, Loïc Paulevé

— Ile de Porquerolles, Juin 2010 —

► Begin

