

Graphes de régulation avec marquages : vers un modèle formel informatique des réseaux de régulation biologique

Marked Regulatory Graph : Toward A Theoretical Computer Science Model of Biological Regulatory Networks

Vincent BASSANO[†]

Gilles BERNOT[†]

Denis THIEFFRY[‡]

[†] Université d'Évry-Val d'Essonne, LaMI. CNRS UMR 8042,
Tour Evry 2, Place des terrasses de l'Agora 91000 Evry - FRANCE

[‡] Laboratoire de Génétique et Physiologie du Développement
Campus de Luminy, 13288 MARSEILLE - FRANCE

Courriel : {vbassano,bernot}@lami.univ-evry.fr, thieffry@lcpd.univ-mrs.fr

Résumé

Nous proposons ici un cadre théorique permettant de représenter les réseaux de régulation en tant que modèles formels au sens de l'informatique. Dans le cadre de l'informatique théorique, les modèles formels sont la pierre angulaire des spécifications et des preuves de programmes. Ils facilitent le prototypage, les simulations, la prédiction du comportement des systèmes et plus généralement la manipulation assistée de propriétés de systèmes complexes. En biologie, les réseaux de régulation définis par R. Thomas permettent de décrire simplement et intuitivement la dynamique de systèmes biologiques d'une manière logique ainsi que leur comportement dynamique qualitatif. Nous étendons ici le modèle de R. Thomas dans un cadre formel inspiré des réseaux de Petri colorés.

Mots clés : Réseaux de régulation, Réseaux de Petri colorés, Systèmes formels

Abstract

Formal models in computer science are the corner stone for automatic or semi-automatic proving of properties, production of simulation programs, prediction of a system behavior and more generally computer aided manipulations of properties about complex systems. R. Thomas regulatory networks allow to treat biological systems in logical terms. Here, we propose the definitions of a formal framework to represent regulatory networks as computer science formal models.

Keywords: Regulatory Networks, Coloured Petri Net, Formal Systems

Introduction

Les réseaux de régulation définis par le groupe de R. Thomas [12] permettent de représenter les influences entre divers éléments (représentés par des variables) au sein d'une entité biologique. Les variables peuvent par exemple représenter le niveau d'activité d'un groupe de gènes et les « influences » étudiées représentent alors les relations d'induction ou de répression entre gènes. Ces réseaux de régulation présentent l'avantage d'être décrits assez simplement au moyen de graphes annotés par des valeurs entières appartenant à un intervalle fini.

Cette approche a eu un impact important sur la modélisation en biologie et a permis de grandes avancées dans la compréhension et la prédiction du comportement de systèmes biologiques ([2], [8]). Nous pensons que le sujet est mûr pour proposer une définition formelle (dans l'acceptation informatique théorique de ce terme) de ces réseaux de régulation biologiques.

Trois idées principales sous-tendent les définitions données plus loin :

- Dans les réseaux de régulation, un fort niveau d'expression d'une variable x qui, par exemple, induit une variable y peut être vu comme une ressource de y . Inversement, si x réprime y , alors un faible niveau d'expression de la variable x peut être vu comme une ressource de y . Ceci nous a conduit d'une manière relativement naturelle à nous inspirer du formalisme des réseaux de Petri colorés[4], [1].
- La notion classique de transition des réseaux de Petri a été adaptée afin de représenter, d'une part, des combinaisons de variables nécessaires pour influencer une autre variable et, d'autre part, la non-consommation des ressources après franchissement de la transition (voir néanmoins [3] et [6] pour une application des réseaux de Petri tels quels aux réseaux génétiques, ainsi que [5] et [7] pour leur application aux réseaux métaboliques).

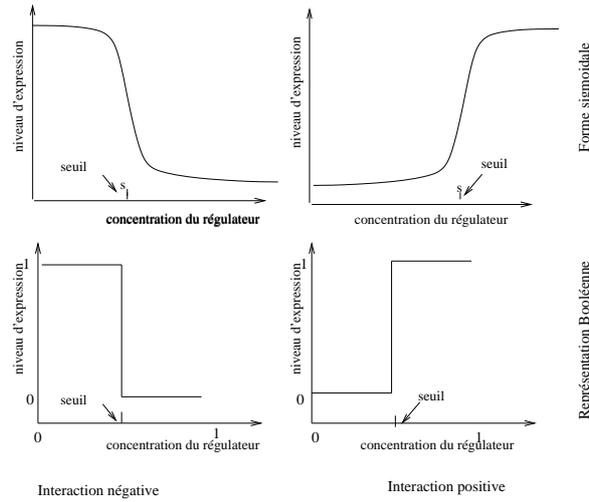


FIG. 1 – *Abstraction logique des régulations positives et négatives*

- Nos définitions successives de réseaux de régulation, de marquage, puis de traces, permettent de séparer clairement les aspects topologiques d’un modèle, les paramètres du calcul de niveau d’expression d’une variable, et enfin les évolutions dynamiques potentielles d’un modèle.

Le corps de cet article est constitué de quatre parties. La première est un rappel de la théorie des réseaux de régulation de R. Thomas. La deuxième précise la notion de modèle formel et décrit les raisons d’un choix de modélisation similaire aux réseaux de Petri. La troisième entre dans le vif du sujet et définit la partie statique de ce que nous appelons un réseau de régulation avec marquages (en incluant les fonctions de calcul de niveau d’expression d’une variable). Enfin la quatrième partie décrit la notion de trace, d’une part selon une sémantique dite synchrone et d’autre part selon une sémantique asynchrone.

1 Modélisation logique des réseaux de régulation biologique

Modélisation booléenne C’est à partir des années 1970 que R. Thomas[11] définit une méthode de modélisation des réseaux de régulation en s’appuyant sur une représentation booléenne. Cette modélisation a depuis été testée, utilisée et étendue avec succès ([9], [13]). A la base de cette approche se trouve la distinction entre 2 principales classes d’interactions dans les réseaux de régulation : les interactions positives qui favorisent l’expression de l’élément régulé, et les interactions négatives qui la répriment.

Il a été montré que les interactions entre les variables d’un réseau de régulation sont très souvent non-linéaires et sont généralement associées à des courbes sigmoïdales. Plutôt que de représenter ces interactions sous forme de fonctions mathématiques impliquant la résolution de système d’équations différentielles, les modélisations booléennes les représentent par des fonctions paliers et leurs associent des valeurs logiques : Vrai(1) si la variable est activée, Faux (0) sinon.

On fait également une hypothèse forte en discrétisant le temps et en considérant que l’état du système à un instant t ne dépend *que* de l’état à son instant prédécesseur $pred(t)$. Ainsi, nous pouvons, pour un temps t , associer une valeur logique x_i à chaque variable i et définir de cette manière un *vecteur état*, $(x_1, x_2, \dots, x_n)_t$ représentant l’état du système. On peut définir de même $(X_1, X_2, X_3 \dots)_t$ le vecteur *image* de i représentant l’état attracteur à l’instant successeur $succ(t)$. On peut représenter l’application donnant le vecteur image en fonction de chaque vecteur état par une table T . Cette table est donc indépendante du temps t .

x	y	X	Y
0	0	1	1
0	1	0	1
1	0	1	0
1	1	0	0

FIG. 2 – *Exemple d’une table de transition T*

On est maintenant en mesure d’écrire que l’état du système à l’instant $succ(t)$ est fonction de son vecteur d’état et du vecteur image à l’instant t : $(x_1, x_2, \dots, x_n)_{succ(t)} = F((X_1, X_2, X_3 \dots)_t, (x_1, x_2, x_3 \dots)_t)$.

Approches synchrone et asynchrone Si nous voulons décrire l'évolution d'un système à partir d'une table T et d'un état initial donné, nous devons encore préciser le comportement de F .

Préciser le comportement de cette fonction F , c'est préciser le *type de dynamique* utilisé par le système. Traditionnellement, en modélisation booléenne on distingue deux dynamiques, représentant deux différents types de transitions.

- Synchrone : Dans un *modèle de transitions synchrones* toutes les transitions sont franchies en parallèle au même moment et le vecteur d'état prend les valeurs du vecteur d'image de l'instant précédent : $(x_1, x_2, \dots, x_n)_t = T((x_1, x_2, \dots, x_n)_{pred(t)}) = (X_1, X_2, X_3 \dots)_{pred(t)}$.
- Asynchrone : Dans un *modèle de transitions asynchrones* chaque transition nécessite un délai de réaction spécifique. La plus rapide se réalise et change l'état du système. Les autres ne sont pas franchies.

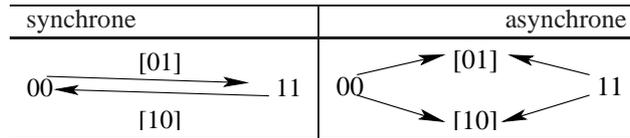
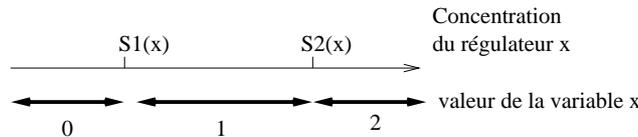


FIG. 3 – Graphes de transitions synchrones (à gauche) et asynchrones (à droite) correspondant à la table 2

Réseaux de régulation de René Thomas Ainsi, dans les réseaux *booléens*, une variable est soit dans un état activé, soit dans un état désactivé. Dans le cadre des systèmes de régulation biologique, il s'avère cependant souvent nécessaire de distinguer plusieurs niveaux fonctionnels, ce qui a conduit R. Thomas à utiliser une logique multivaluée.

Le domaine de définition d'une variable x n'est plus $\{0, 1\}$, mais $\{0, s_1(x), 1, s_2(x), 2, \dots, n-1, s_n(x), n\}$, où les $s_i(x)$ représentent explicitement les valeurs les seuils des différentes actions de x . On a $x = 0$ si $x < s_x(1)$, et $x = i$ si $x > s_x(i)$ et $x < s_x(i+1)$. Si l'on prend comme exemple une variable x pourvue de deux actions, on aura



On définit de cette manière deux catégories d'états : d'une part les *états singuliers* qui sont localisés sur un ou plusieurs seuils, d'autre part les *états réguliers* qui s'étendent sur les paliers entre les seuils.

On se sert de ces notions pour étendre la modélisation booléenne de réseaux de régulation. Un réseau est représenté par un graphe $G = (V, A, l)$ où

- V est l'ensemble des variables
- $A \subseteq V \times V$ est l'ensemble des arcs, représente les actions entre variables
- l est l'application qui associe une étiquette à chaque arc de $A \rightarrow \mathbb{N} \times \{+, -\}$, et donne à chaque arc la nature de l'action associée (positive ou négative) et le seuil qui la déclenche.

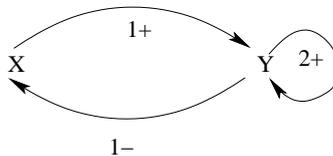


FIG. 4 – Exemple de réseau de régulation multivalué

Paramètres logiques Afin de préciser de manière générique la relation existant entre les vecteurs images et états, R. Thomas a introduit la notion de *paramètres logiques*. Pour donner une définition rigoureuse de ces paramètres on peut les représenter par une fonction $K_x : \mathcal{P}(V) \rightarrow \mathbb{N}$, où x est une variable et où l'argument $E \subset V$ dans l'expression de $K_x E$ un ensemble de variables. Sa signification est la suivante :

- $K_x \emptyset$ est le poids de base de x : niveau d'expression de x en absence de tous ses activateurs et en présence de tous ses répresseurs.
- $K_x E$ est le niveau d'expression de x si, pour tout v appartenant à E ,
 - v activateur de $x \Rightarrow$ le niveau de v dépasse le seuil à partir duquel il peut induire x
 - v répresseur de $x \Rightarrow$ le niveau de v n'atteint pas le seuil à partir duquel il peut réprimer x

Utilisés conjointement avec la représentation du graphe d'interaction, ces paramètres permettent de générer une table générique sur les relations entre vecteurs images et états, table dont une instantiation nous donne une table possible des transitions T . Ainsi pour l'exemple de la figure 4 on a

x	y	X	Y
0	0	$K_x\{y\}$	$K_y\emptyset$
0	1	$K_x\emptyset$	$K_y\emptyset$
0	2	$K_x\emptyset$	$K_y\{y\}$
1	0	$K_x\{y\}$	$K_y\{x\}$
1	1	$K_x\emptyset$	$K_y\{x\}$
1	2	$K_x\emptyset$	$K_y\{x, y\}$

Les différentes combinaisons de valeurs pour les instances des paramètres représentent toutes les évolutions possibles d'un système.

2 Partage de ressources et Réseaux de Petri

Notre objectif est de se placer dans un cadre de définition des réseaux de régulation biologique qui permette des manipulations automatiques. En effet, les avancées de la génomique vont conduire à s'intéresser à des réseaux de tailles de plus en plus grandes, ce qui motive le recours à des techniques de simulation ou de preuve de propriété assistées par ordinateur. Il est donc nécessaire de pouvoir décrire la nature des données de manière formelle non ambiguë. Une définition rigoureuse au sens mathématiques du terme n'est pas *formelle* au sens informatique du terme car elle peut laisser des « évidences » qui doivent être syntaxiquement exprimées dans le détail.

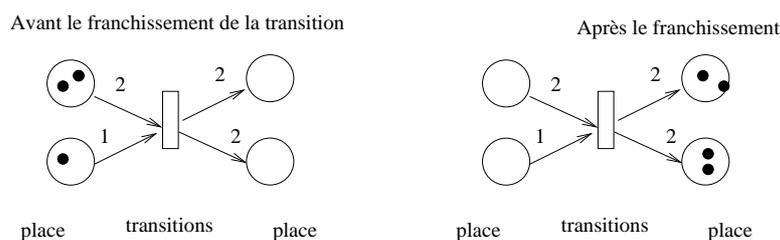
L'idée centrale de la modélisation de R. Thomas est de considérer que le niveau d'expression d'une variable est directement liée à celui des variables qui peuvent induire ou réprimer son activité.

Dans cette optique, on peut lire la figure 4 comme

- y subit une influence positive si x est dans l'état 1
- y subit une influence positive si y est dans l'état 2

Tout se passe comme si un jeton " x est dans l'état 1" passait à travers un arc de x dans y pour devenir un jeton " y est dans l'état 1". Cela rappelle la gestion des ressources en parallélisme lorsque l'on transmet des ressources à travers des transitions. Un des moyens les plus simples pour traiter de tels systèmes est d'utiliser les réseaux de Petri.

Rappelons brièvement qu'un réseau de Petri peut être représenté par un ensemble de *places* (qui possèdent des ressources) et un ensemble de *transitions* (qui consomment et créent des ressources) reliés entre eux. Quand les conditions sur les places en amont d'une transition sont vérifiées, la transition peut être activée : les ressources sont consommées, de nouvelles ressources sont créées et données aux places en aval.



Nous avons décidé d'utiliser un formalisme inspiré par une version des réseaux de Petri appelée *réseaux de Petri colorés* et où les ressources ne sont pas des jetons mais des ensembles typés.

Il faut cependant garder à l'esprit que même si notre modèle se rapproche de cette classe de réseaux, il a du être adapté aux contingences biologiques et ne peut plus être considéré comme l'un d'entre eux.

3 Aspects Statiques d'un Graphe de régulation marqué

La partie statique d'un modèle regroupe tout ce qui ne dépend pas de l'évolution temporelle du système. On peut y distinguer deux aspects :

- la *topologie des interactions* : les relations entre les variables et la manière de les représenter (pour R. Thomas il s'agit de la représentation graphique).
- les *poids relatifs* : l'évolution des niveaux d'expression des variables impliquées (pour R. Thomas il s'agit des paramètres logiques).

Notre modélisation sépare clairement ces deux aspects.

3.1 Graphes de régulation Statiques

Définition 1 : [Graphe de régulation statique]. Un *graphe de régulation statique* (GRS) est un graphe orienté bipartie étiqueté $\mathcal{G} = (V, T, Out, In)$ tel que :

- V est le premier ensemble de noeuds ; chaque noeud est une *variable* x munie d'une borne associée b_x appartenant à $\mathbb{N}^* = [1, 2, 3, \dots[$
- T est le second ensemble de noeuds ; chaque noeud τ de T étant appelé une *transition*
- Out est l'ensemble des arcs de V dans T , tel que chaque arc $(x \rightarrow \tau)$ est étiqueté par un couple (s, ε) où s est un entier appartenant à l'intervalle $[1, b_x]$ et ε vaut soit "+", soit "-"
- In est l'ensemble des arcs de T dans V (sans étiquette).

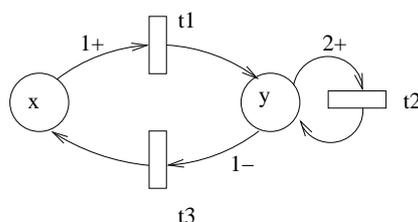
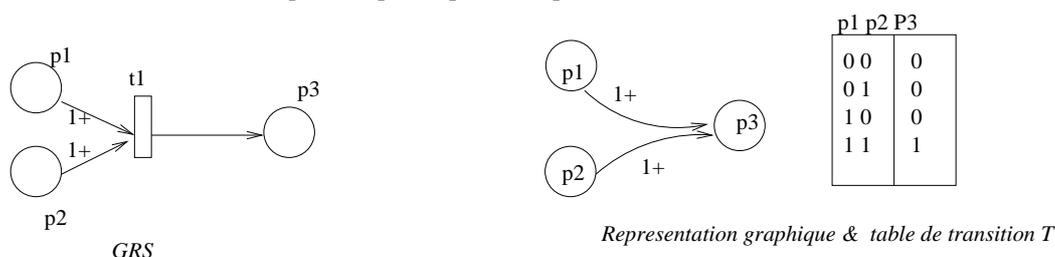


FIG. 5 – Exemple d'un GRS

Remarque Les GRS sont plus explicites que la représentation graphique utilisée précédemment. Pour s'en convaincre, il suffit de constater que l'on peut à présent représenter des relations comme



d'une manière purement topologique, alors que dans l'ancienne représentation il était nécessaire de définir la collaboration de p_1 et p_2 à l'aide de la table des transitions T : des aspects purement topologiques avaient à être définis au milieu de données déterminant les poids des interactions entre elles (les K_x).

Cette nouvelle modélisation nous permet de traduire des coopérations entre plusieurs variables. Une transition peut représenter une telle coopération entre plusieurs variables. Intuitivement, l'information véritablement importante n'est pas qu'une variable agisse sur l'expression d'une autre variable (comme dans les réseaux de régulation précédent), mais qu'un certain type de réaction (représenté par une transition) puisse ou non être activé.

Dans l'exemple suivant,



la représentation à l'aide de GRS est plus claire, intuitivement proche d'une description biologique du réseau de régulation, et recouvre moins de sémantiques différentes : la combinatoire des K_x possible en est d'autant réduite.

Notation : Étant donné un GRS $\mathcal{G} = (V, T, Out, In)$:

- Pour toute variable $x \in V$, $x_T^{-1} = \{\tau \in T | (\tau \rightarrow x) \in In\}$ dénote l'ensemble des transitions entrantes de x ;
- Pour toute transition $\tau \in T$, $\tau_V^{-1} = \{x \in V | (x \rightarrow \tau) \in Out\}$ dénote l'ensemble des variables entrantes de τ .

3.2 Marquages et paramétrage

Dans cette partie nous allons nous attacher à définir les aspects de poids des relations.

Définition 2 : [Marquage]. Étant donné un GRS $\mathcal{G} = (V, T, Out, In)$, un *marquage* sur \mathcal{G} est une fonction totale $\mu : V \rightarrow \mathcal{P}(T)$, (où $\mathcal{P}(T)$ est l'ensemble des parties de T) telle que pour tout $x \in V$ on ait $\mu(x) \subset x_T^{-1}$.

Cette définition du marquage traduit directement l'idée que les véritables ressources d'une variable sont les transitions qui peuvent influencer sur son expression.

Il nous reste maintenant à définir la manière de déduire le niveau d'expression d'une variable x en fonction de son marquage. On le fait en définissant une fonction de paramétrisation, équivalente aux paramètres logiques de la modélisation de R. Thomas.

Définition 3 : [Paramétrage]. Étant donné un GRS $\mathcal{G} = (V, T, Out, In)$, une fonction de paramétrisation sur \mathcal{G} est une fonction (partiellement définie) $\mathcal{K} : V \times \mathcal{P}(T) \rightarrow N$ tel que :

- $\mathcal{K}(x, S)$ est définie si et seulement si $S \subseteq x_T^{-1}$
- Si $\mathcal{K}(x, S)$ est définie alors $0 \leq \mathcal{K}(x, S) \leq b_x$

Remarque Cette fonction de paramétrisation \mathcal{K} est dans les faits comparable aux paramètres logiques K de la modélisation de R. Thomas. De la même manière que nous pouvons déduire le GRS équivalent à une telle représentation, nous pouvons déduire le \mathcal{K} équivalent à une instantiation de K .

Par convention, là où \mathcal{K} n'est pas définie, on lui assigne la valeur 0.

D'ordinaire, les instantiations possibles de \mathcal{K} ne sont pas uniques et possèdent un sens biologique fort. Ainsi, pour l'exemple de la figure 5, une des instantiations possibles de la fonction de paramétrisation pourrait être :

$$\mathcal{K} : \mathcal{K}_x\{t3\} = 1, \mathcal{K}_y\{t1\} = 1, \mathcal{K}_y\{t2\} = 2, \mathcal{K}_y\{t1, t2\} = 2$$

4 Aspect Dynamique des Graphes de Régulation Marqués.

Une fois défini l'ensemble des aspects statiques des Graphes de Régulation Marqués, il reste donc à déterminer un ensemble de règles permettant d'explicitier l'évolution de notre système (et plus particulièrement de son marquage) au cours du temps.

Pour étudier la dynamique d'un système, il est nécessaire d'étudier l'ensemble des traces d'exécution (des séquences de marquage) au cours du temps (similaire dans son principe au graphe de séquence d'état).

Deux sémantiques différentes ont déjà été appliquées à des systèmes biologiques : l'une met en jeu une dynamique dite synchrone, l'autre une dynamique dite asynchrone. Ces deux approches (nous pourrions en concevoir d'autres) permettent de caractériser des ensembles de traces qui traduisent les évolutions d'état d'un GRM au cours du temps.

Définition 4 : [Transition Franchissable]. Étant donné un GRS $\mathcal{G} = (V, T, Out, In)$, un marquage μ sur \mathcal{G} et une fonction de paramétrisation \mathcal{K} sur \mathcal{G} , une transition τ est dite *franchissable* par μ si pour tout $(v \rightarrow \tau) \in Out$ étiqueté par (x, ε) on a

- $\mathcal{K}(v, \mu(v)) \geq s$ si $\varepsilon = +$
- $\mathcal{K}(v, \mu(v)) < s$ si $\varepsilon = -$

Cette définition signifie que pour qu'une transition soit franchissable, il faut et il suffit que, d'une part, les variables ayant une action positive passent leur seuil d'action et, d'autre part, qu'aucune des variables négatives n'atteigne son niveau d'action.

Ainsi, on prend le parti pris d'appeler "franchissable" tout ce qui aide la variable à s'exprimer. Contrairement aux réseaux de Petri classiques, une transition non franchissable peut avoir une action : en réprimant des variables cibles.

En d'autres termes, une transition franchissable représente la présence des inducteurs et l'absence des inhibiteurs concernés.

4.1 Sémantique synchrone d'un GRM.

Toutes les transitions ont lieu simultanément. Le processus est déterministe : chaque marquage possède un et un seul marquage successeur.

Définition 5 : [Marquage successeur]. Étant donné un GRS $\mathcal{G} = (V, T, Out, In)$, un marquage μ sur \mathcal{G} et une fonction de paramétrisation \mathcal{K} sur \mathcal{G} , le *marquage successeur de μ par \mathcal{K}* est le marquage μ' , défini pour tout u appartenant à V par

$$\mu'(u) = \{\tau \in u_T^{-1} | \tau \text{ est franchissable}\}$$

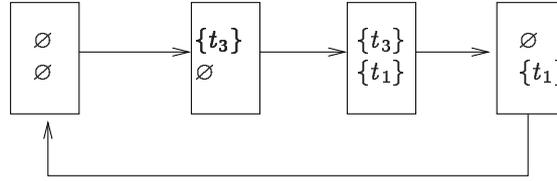
Le marquage de u contient donc l'ensemble des transitions qui favorisent l'expression de u .

Exemple Pour l'exemple de la figure 5 et avec la fonction de paramétrisation définie en 3.2, pour le marquage initial

$$\mathcal{M}_0(x) = \emptyset, \mathcal{M}_0(y) = \emptyset$$

le marquage \mathcal{M}_1 , successeur de \mathcal{M}_0 par \mathcal{K} est défini par :

- $t_3 \in \mathcal{M}_1(x)$ ssi t_3 est franchissable, donc si $\mathcal{K}_y\{\mathcal{M}_0(y)\} < 1$ (car l'interaction est négative), c'est à dire si $\mathcal{K}_y\emptyset < 1$: ce qui est vrai
 - $t_2 \in \mathcal{M}_1(y)$ ssi t_2 est franchissable, donc si $\mathcal{K}_y\{\mathcal{M}_0(y)\} \geq 2$, donc si $\mathcal{K}_y\emptyset \geq 2$: ce qui est faux
 - $t_1 \in \mathcal{M}_1(y)$ ssi t_1 est franchissable, donc, si $\mathcal{K}_x\{\mathcal{M}_0(x)\} \geq 1$, c'est à dire si $\mathcal{K}_x\emptyset \geq 1$: ce qui est faux
- Ainsi, le marquage \mathcal{M}_1 est $\mathcal{M}_1(x) = \{t_3\}$, $\mathcal{M}_1(y) = \emptyset$. On en déduit de la même manière $\mathcal{M}_2(x) = \{t_3\}$, $\mathcal{M}_2(y) = \{t_1\}$ et $\mathcal{M}_3(x) = \emptyset$, $\mathcal{M}_3(y) = \{t_1\}$ dont le successeur $\mathcal{M}_4(x) = \emptyset$, $\mathcal{M}_4(y) = \emptyset$ est égal à \mathcal{M}_1 .



Remarquons au passage que l'arbre des marquages accessibles depuis un marquage initial est une unique branche.

4.2 Sémantique asynchrone d'un GRM

Dans une sémantique asynchrone, une seule transition à la fois est pris en compte pour passer d'un marquage à un autre. Un marquage peut ainsi avoir plus d'un successeur possible.

Définition 6 : [Marquage successeur]. Étant donné un GRS $\mathcal{G} = (V, T, Out, In)$, un marquage μ sur \mathcal{G} , une fonction de paramétrisation \mathcal{K} sur \mathcal{G} , et une transition τ :

- le marquage μ' successeur de μ par τ est défini de la manière suivante : pour tout $(\tau \rightarrow u) \in In$,
- si la transition est franchissable alors $\mu'(u) = \mu(u) \cup \tau$
- sinon $\mu'(u) = \mu(u) \setminus \tau$

L'opération \setminus dans la définition correspond à la soustraction ensembliste : $\mu(u) \setminus \tau$ est l'ensemble des éléments de $\mu(u)$ sauf τ . Noter que si $\tau \notin \mu(u)$, il est tout à fait possible de soustraire τ à $\mu(u)$: l'ensemble résultant sera $\mu(u)$ inchangé.

Comme n'importe quelle transition peut être choisie, l'arbre des marquages accessibles depuis un marquage initial possède n branches à chaque noeud ou n est le nombre de transitions du système.

Conclusion et perspectives

Nous avons défini une modélisation informatique formelle des réseaux de régulation biologiques initiés par R. Thomas. Cette définition, inspirée en partie des réseaux de Petri constitue une base solide pour développer un outillage informatique pleinement validé autour de cette approche.

Nous avons pris le parti de représenter les interactions sous forme de transitions qui traduisent une action positive (ou une absence d'action négative) sur les variables. De cette façon, les transitions sont vues comme les véritables ressources du réseau. Cela nous conduit tout naturellement à une notion de marquage par des ensembles de *transitions*.

Nous avons pris soin dans nos définitions de séparer aussi clairement que possible les informations relevant de la topologie du graphe d'interaction entre les variables, les informations permettant de calculer le niveau d'expression des variables et enfin les informations portant sur la dynamique du système (synchrone ou asynchrone).

Parmi les perspectives de ce travail mentionons :

- l'étude formelle des boucles d'interaction.
- la prise en compte d'une population de modèles (dont chaque individu ne possède pas nécessairement le même marquage à un instant donné).
- une extension de la notion de transition pour décrire des combinaisons synergiques ou antagonistes plus sophistiquées de variables.
- la validation du modèle sur des cas biologiques réels : recherche sur la régulation épigénétique de la production de mucus chez *Pseudomonas aeruginosa* et modélisation du cycle cellulaire chez la drosophile (travail en cours).

Références

- [1] BRAMS (G.), *Réseaux de Petri, Théorie et pratique*, Masson, 1983.
- [2] DE JONG (H.), « Modeling and simulation of genetic regulatory systems : A literature review. », *J Comp Biol*, 9, 2001, p. 69–105.
- [3] GOSS (P.) et PECCOUD (J.), « Quantitative modeling of stochastic systems in molecular biology by using stochastic petri nets », dans *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, volume 95, 1998, p. 6750– 6754.

- [4] JENSEN (K.), *Coloured Petri Nets. Basic Concepts, Analysis Methods and Practical Use*, Springer-Verlag, 1997.
- [5] KUFFNER, RAND ZIMMER (R.) et LENGAUER (T.), « Pathway analysis in metabolic databases via differential metabolic display (dmd) », *Bioinformatics*, 16, 2000, p. 825–836.
- [6] MATSUNO (H.), DOI (A.) et MIYANO (S.), « Hybrid petri net representation of gene regulatory network », dans *Proceedings of the Pacific Symposium on Biocomputing'2000*, 2000, p. 341–352.
- [7] REDDY (V.), LIEBMAN (M.) et MAVROVOUNIOTIS (M.), « Qualitative analysis of biochemical reaction systems. », *Comput Biol Med.*, 26, 1996, p. 9–24.
- [8] SMOLEN (P.), BAXTER (D.) et BYRNE (J.), « Modeling transcriptional control in gene networks - methods, recent results, and future directions. », *Bull Math Biol*, 62, 2000, p. 247–292.
- [9] SNOUSSY (E.), « Qualitative dynamics of a piecewise-linear differential equations : a discrete mapping approach », 1988.
- [10] THIEFFRY (D.) et THOMAS (R.), « Qualitative analysis of gene networks », dans *Proceedings of the Pacific Symposium on Biocomputing'98*, 1998, p. 77–88.
- [11] THOMAS (R.), « Regulatory networks seen as asynchronous automata : A logical description », *J. theor. Biol.*, 153, 1991.
- [12] THOMAS (R.) et D'ARI (R.), *Biological Feedback*, CRC Press, 1990.
- [13] THOMAS (R.), THIEFFRY (D.) et KAUFMAN (M.), « Dynamical behaviours of regulatory networks - I . biological role of feedback loops and practical use of the concept of feedback loop », *Bulletin of Mathematical Biology*, 57, 1995, p. 247–276.