

## **Méthodes de réduction de modèles discrets**

**28 – 29 mai, 2015**

**François Fages** (INRIA Paris-Rocquencourt)

*Réductions de modèles par épimorphismes de sous-graphes*  
(travail commun avec Steven Gay et Sylvain Soliman)

Nous proposons un cadre de réduction de modèles, basé uniquement sur des graphes, qui permet d'organiser les bases de modèles en un ordre partiel. Pour capturer le processus de réduction lui-même, nous utilisons un type particulier de morphismes de graphes: les épimorphismes de sous-graphes, qui permettent la fusion et l'effacement de sommets. Nous commencerons en analysant l'ordre partiel qui émerge des opérations de fusion et d'effacement, montrerons sa complexité théorique et sa résolution pratique en programmation par contraintes, et évaluerons les performances et la précision de cette approche sur la base de modèles BioModels. Enfin, nous discuterons de nos travaux en cours sur la recherche de motifs dans les réseaux de réactions protéiques, ainsi que sur la prise en compte des critères dynamiques par des méthodes d'algèbre tropicale.

**Ovidiu Radulescu** (University of Montpellier)

*Taming the complexity of biochemical networks through model reduction and tropical geometry*

Biochemical networks are used as models of cellular physiology with diverse applications in biology and medicine. In the absence of objective criteria to detect essential features and prune secondary details, networks generated from data are too big and therefore out of the applicability of many mathematical tools for studying their dynamics and behavior under perturbations. However, under circumstances that we can generically denote by multi-scaleness, large biochemical networks can be approximated by smaller and simpler networks. Model reduction is a way to find these simpler models that can be more easily analyzed. We discuss several model reduction methods for biochemical networks with polynomial or rational rate functions and propose as their common denominator the notion of tropical equilibration, meaning finite intersection of tropical varieties in algebraic geometry. Using tropical methods, one can strongly reduce the number of variables and parameters of biochemical network. For multi-scale networks, these reductions are computed symbolically on orders of magnitudes of parameters and variables, and are valid in wide domains of parameter and phase spaces.

**Wassim Abou-Jaoudé** (IBENS, Paris)

Thématique : Réduction et applications à la biologie

**Adrien Basso-Blandin** (ENS Lyon)

*Modèle de représentation de connaissances annoté pour la biologie.*

L'étude des voies de signalisations biologiques des cancers est un travail extrêmement complexe. En effet, de tels systèmes possèdent de nombreux paramètres, agents et processus, mais ils sont étudiés par fragments et leurs littératures et données sont fragmentées, distribuées et parfois contradictoires. Il est difficile de construire les modèles complets, explicatifs de tels systèmes complexes et des interactions dans ces systèmes qui sont provoquées par beaucoup de facteurs interagissants de manière peu connue ou mal comprise.

Les "Big mechanisms" sont de grands modèles explicatifs de systèmes complexes au sein desquels les interactions ont des effets causaux importants. La collection de données de masse est de plus en plus automatisée, néanmoins, la création de "Big mechanisms" reste un processus manuel de plus en plus difficile à réaliser de par la fragmentation et la distribution de connaissances. L'automatisation de la conception de ces "Big mechanisms" permettrait une évolution majeure pour la science et la façon dont la recherche est réalisée.

Ici nous introduisons d'un coté un modèle de représentation de connaissance pour la biologie afin d'intégrer plus ou moins immédiatement et automatiquement (ou "semi automatiquement") au sein de modèles causaux explicatifs, des connaissances biologiques extraites de la littérature. Combiné à ce modèle, nous proposons une traduction automatique de cette représentation de connaissances en modèles Kappa.

**Guillaume Madelaine** (Université de Lille)

Thématique : ?

**Loïc Paulevé** (CNRS/LRI)

*Goal-oriented reduction of automata networks*

I'll present on-going results on the reduction of automata networks dedicated to a given reachability goal (e.g., activation of a particular component). Based on previous work on abstract interpretation of traces in automata networks, I'll show that we can identify transitions that are useless for reaching a given goal state. At the end, the reduction produces an automata network that can generate all the minimal traces leading to the given goal, while significantly shrinking its global dynamics.

## **Jerôme FERET (INRIA)**

*Réduction de modèles de voies de signalisation intracellulaire* Les voies de signalisation intracellulaire sont des cascades d'interaction entre protéines, qui permettent à la cellule de recevoir des signaux, de les propager jusqu'à son noyau, puis de les intégrer, ce qui, in fine, influe sur le comportement global de la cellule. Les protéines s'associent entre elles sur des sites de liaisons, puis modifient la structure spatiale de leurs voisines, ce qui a pour effet de cacher ou de découvrir leurs autres sites de liaisons, et donc d'empêcher ou de faciliter d'autres interactions. De vastes bases de données ont été conçues pour répertorier les différentes interactions connues entre les sites des protéines. Cependant, nous ne savons toujours pas clairement comment les propriétés physiologiques de la cellule émergent de ces interactions.

La difficulté principale est la grande combinatoire de ces modèles. En effet, chaque protéine a beaucoup de sites de liaisons. Ainsi, un très grand nombre de complexes biomoléculaires différents peut se former. Pour décrire ces modèles, nous proposons d'utiliser des graphes pour la représentation des complexes biomoléculaires et des règles de réécritures pour la spécification des interactions entre les protéines. En particulier, ces règles sont contextuelles : elles décrivent non seulement les transformations sur les complexes biomoléculaires, mais aussi les conditions nécessaires à ces transformations. Ceci offre une représentation très compacte et pratique d'un modèle. Par ailleurs ces règles permettent de formaliser le comportement des modèles à différents niveaux d'abstraction (qualitatifs ou quantitatifs). Malheureusement, l'écueil de la complexité combinatoire refait surface lorsque l'on cherche à calculer de manière effective ce comportement. Nous proposons une méthode pour réduire la taille des systèmes différentiels qui décrivent le comportement de ces modèles. Nous utilisons une analyse du flot d'information entre les différents sites des complexes biomoléculaires. Ainsi, pour chaque site de liaison d'un complexe biomoléculaire, nous détectons quelles sont les parties de ce complexe qui peuvent influencer la capacité de lier ou de délier ce site. Nous en déduisons des paires de sites dont on peut abstraire la relation entre l'état de liaison, car les ensembles de sites qu'ils peuvent influencer sont disjoints. Cela nous permet de découper les espèces biomoléculaires en plus petits morceaux (en séparant de telles paires de sites). Nous obtenons ainsi un système différentiel portant sur la concentration de ces morceaux de complexes biomoléculaires, qui sont beaucoup moins nombreux que les complexes biomoléculaires du système différentiel du modèle initial, et ce sans jamais avoir écrit explicitement ce système initial. Pourtant, notre méthode de réduction est exacte : nous avons la preuve que la solution du système obtenu, est la projection exacte de la solution du système initial.

## **Aurélien NALDI (Université Montpellier 2)**

Thématique : Méthodes de réduction dans les systèmes asynchrones

## **Damien EVEILLARD (Université de Nantes)**

Thématique : Modularité dans les réseaux métaboliques

**Tarek MELLITI** (Université d'Evry)

Thématique : Modularité fonctionnelle dans les réseaux booléens asynchrones

**Franck DELAPLACE** (Université d'Evry)

Thématique : Isomorphismes de réseaux booléens préservant le mode de mise à jour

**Adrien RICHARD** (CNRS- Université de Nice)

Thématique : Réseaux booléens, propriétés dynamiques