

Sélection et analyse de modèles pour les réseaux biologiques :

utilisation des connaissances du domaine et application aux réseaux perturbés dans les pathologies



Athénaïs Vaginay, Taha Boukhobza, Malika Smaïl-Tabbone

13 Décembre 2022



Mon domaine : la biologie des systèmes

Modélisation formelle et raisonnement concernant des systèmes biologiques

V : ensemble de **composants** d'intérêts (= gènes, protéines...)

Les questions classiques :

- ▶ « Comment les concentrations / activités des composants évoluent-elles au cours du temps ? »
- ▶ « Peut-on réparer des systèmes cassés (pathologiques) en évitant les états indésirables ? »
- ▶ « Peut-on produire plus d'un composé d'intérêt ? »

Mon projet de thèse

But : synthétiser un (ensemble de) Réseau(x) d'automates Booléens (RB) compatible(s) avec un Réseau de Réactions (RR) donnés.

Raison ? Les RB sont plus simples à comprendre, et plus faciles à utiliser pour certaines tâches (tel que le contrôle).

Préliminaires :

Qu'est-ce qu'un RR ? Qu'est-ce qu'un RB ?

Partie I : (Vaginay et al. OLA 2021)

Synthèse de RB à partir de contraintes structurelles et dynamiques.

Partie II : (Niehren et al. CMSB 2022, Vaginay et al. CNA 2021, 2022)

Extraire la structure et la dynamique d'un RR, afin d'appliquer la synthèse.

Réseaux de réactions

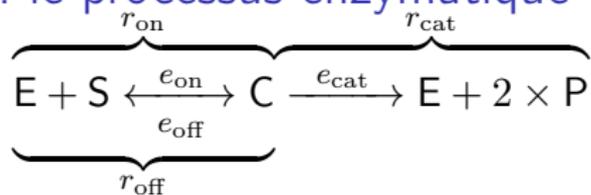
Ensemble de réactions qui transforme des réactants en produits avec une stœchiométrie et une vitesse données.

Dynamique (souvent) étudiée par le biais d'équations différentielles.

$$\left\{ \forall \mathbf{X} \in V, \dot{\mathbf{X}} = \sum_{r \in \mathcal{R}} e_r \times \delta_r(\mathbf{X}) \right\}$$

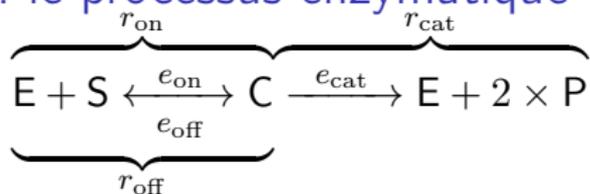
Extensions possibles : évènements, règles algébriques, ...

Exemple de RR : le processus enzymatique



$$\mathcal{R} = \{r_{\text{on}} = (e_{\text{on}}, \quad 1 \times \text{E} + 1 \times \text{S}, \quad 1 \times \text{C}), \\ r_{\text{off}} = (e_{\text{off}}, \quad 1 \times \text{C}, \quad 1 \times \text{S} + 1 \times \text{E}), \\ r_{\text{cat}} = (e_{\text{cat}}, \quad 1 \times \text{C}, \quad 1 \times \text{E} + 2 \times \text{P})\}$$

Exemple de RR : le processus enzymatique



$$\begin{aligned}
 \mathcal{R} = \{ & r_{\text{on}} = (e_{\text{on}}, \quad 1 \times \text{E} + 1 \times \text{S}, \quad 1 \times \text{C}), \\
 & r_{\text{off}} = (e_{\text{off}}, \quad 1 \times \text{C}, \quad 1 \times \text{S} + 1 \times \text{E}), \\
 & r_{\text{cat}} = (e_{\text{cat}}, \quad 1 \times \text{C}, \quad 1 \times \text{E} + 2 \times \text{P}) \}
 \end{aligned}$$

$$\left\{ \forall \mathbf{X} \in V, \dot{\mathbf{X}} = \sum_{r \in \mathcal{R}} e_r \times \delta_r(\mathbf{X}) \right\}$$

$$\dot{\mathbf{C}} = \underbrace{e_{\text{on}} \times 1}_{r_{\text{on}}} + \underbrace{e_{\text{off}} \times -1}_{r_{\text{off}}} + \underbrace{e_{\text{cat}} \times -1}_{r_{\text{cat}}}$$

Réseau (d'Automates) Booléen(s) (RB)

Ensemble de n fonctions de transitions qui codent la dynamique Booléenne $\mathbb{B} = \{0, 1\}$ de n composants (automates)

$$\{\forall X \in V, f_X : \mathbb{B}^n \rightarrow \mathbb{B}\}$$



© Arts et Métiers-Cnam,
Sylvain Pelly

Réseau (d'Automates) Booléen(s) (RB)

Ensemble de n fonctions de transitions qui codent la dynamique Booléenne $\mathbb{B} = \{0, 1\}$ de n composants (automates)

$$\{\forall X \in V, f_X : \mathbb{B}^n \rightarrow \mathbb{B}\}$$



© Arts et Métiers-Cnam, Sylvain Pelly

Forme Normale Disjonctive Minimale (minDNF)

\neg non \vee ou \wedge et

$$\neg a \wedge \neg b$$

$$\vee(a \wedge \neg b)$$

$$\vee(\neg a \wedge b)$$

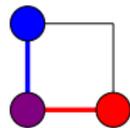
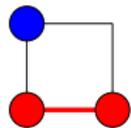
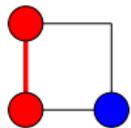
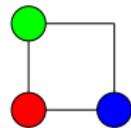
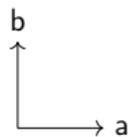
$$\neg a$$

$$\vee(a \wedge \neg b)$$

$$\neg b$$

$$\vee(\neg a \wedge b)$$

$$\neg a \vee \neg b$$



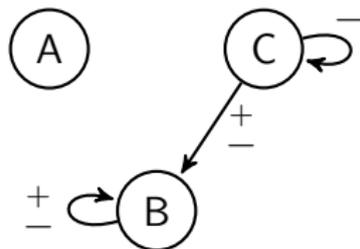
Réseau Booléen — un exemple

$$\mathcal{B} = \begin{cases} f_A := 0 \\ f_B := (B \wedge \neg C) \vee (\neg B \wedge C) \\ f_C := \neg C \end{cases}$$

Réseau Booléen — un exemple, sa structure

$$\mathcal{B} = \begin{cases} f_A := 0 \\ f_B := (B \wedge \neg C) \vee (\neg B \wedge C) \\ f_C := \neg C \end{cases}$$

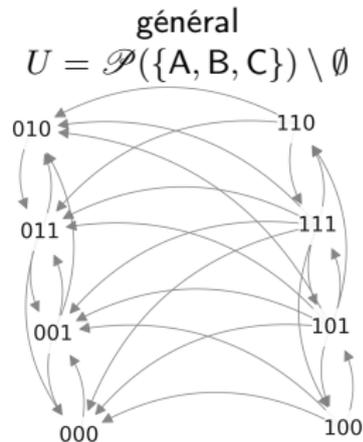
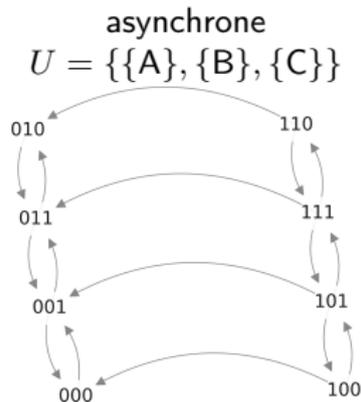
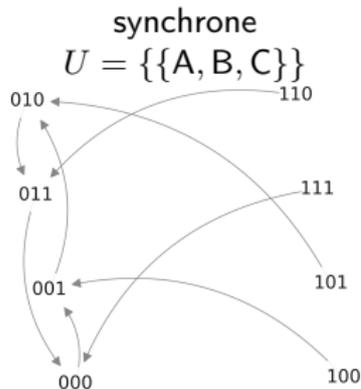
graphe d'interactions :



Réseau Booléen — un exemple, sa dynamique

$$\mathcal{B} = \begin{cases} f_A := 0 \\ f_B := (B \wedge \neg C) \vee (\neg B \wedge C) \\ f_C := \neg C \end{cases}$$

graphe de transitions, sous un mode de màj U :

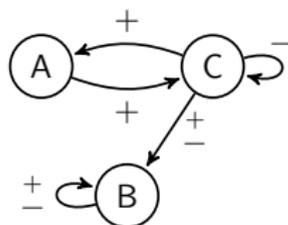


Partie I : (Vaginay et al. OLA 2021)
Synthèse de RB à partir d'une structure et d'une dynamique
données

Synthèse de RB à partir d'une **Structure** et d'une **Dynamique**

structure : Prior Knowledge Network (PKN)

= interactions putatives entre les composants, domaine de recherche



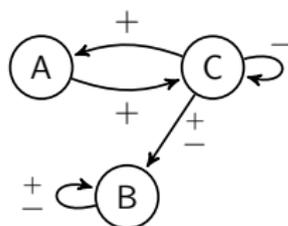
dynamique : Série temporelle (TS) = concentrations des composants au cours du temps, séquence de configurations, à reproduire du mieux qu'on peut

t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	...
A	0	3	7	13	20	30	49	61	100	63	36	25	2	...
B	100	86	64	57	54	53	51	49	45	37	33	28	22	...
C	0	27	36	42	60	75	54	44	38	48	60	72	88	...

Synthèse de RB à partir d'une **Structure** et d'une **Dynamique**

structure : Prior Knowledge Network (PKN)

= interactions putatives entre les composants, domaine de recherche



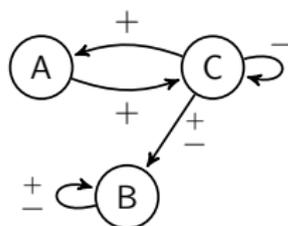
dynamique : Série temporelle (TS) = **concentrations** des composants au cours du temps, séquence de configurations, à reproduire du mieux qu'on peut

t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	...
A	0	3	7	13	20	30	49	61	100	63	36	25	2	...
B	100	86	64	57	54	53	51	49	45	37	33	28	22	...
C	0	27	36	42	60	75	54	44	38	48	60	72	88	...

Synthèse de RB à partir d'une **Structure** et d'une **Dynamique**

structure : Prior Knowledge Network (PKN)

= interactions putatives entre les composants, domaine de recherche



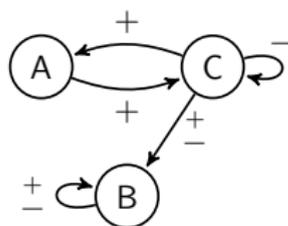
dynamique : Série temporelle (TS) = concentrations des **composants** au cours du temps, séquence de configurations, à reproduire du mieux qu'on peut

t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	...
A	0	3	7	13	20	30	49	61	100	63	36	25	2	...
B	100	86	64	57	54	53	51	49	45	37	33	28	22	...
C	0	27	36	42	60	75	54	44	38	48	60	72	88	...

Synthèse de RB à partir d'une **Structure** et d'une **Dynamique**

structure : Prior Knowledge Network (PKN)

= interactions putatives entre les composants, domaine de recherche



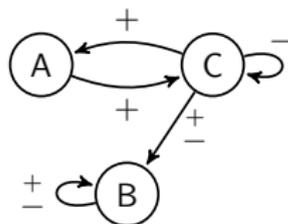
dynamique : Série temporelle (TS) = concentrations des composants au cours du **temps**, séquence de configurations, à reproduire du mieux qu'on peut

t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	...
A	0	3	7	13	20	30	49	61	100	63	36	25	2	...
B	100	86	64	57	54	53	51	49	45	37	33	28	22	...
C	0	27	36	42	60	75	54	44	38	48	60	72	88	...

Synthèse de RB à partir d'une **Structure** et d'une **Dynamique**

structure : Prior Knowledge Network (PKN)

= interactions putatives entre les composants, domaine de recherche



dynamique : Série temporelle (TS) = concentrations des composants au cours du temps, **séquence de configurations**, à reproduire du mieux qu'on peut

	010		→		011		→		100		→		001		
t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	...	
A	0	3	7	13	20	30	49	61	100	63	36	25	2	...	
B	100	86	64	57	54	53	51	49	45	37	33	28	22	...	
C	0	27	36	42	60	75	54	44	38	48	60	72	88	...	

ASKeD-BN versus approches existantes (Vaginay et al. OLA 2021)

- ▶ PKN (signé) + TS
- ▶ synthèse de *tous* les RB compatibles (avec toutes les minDNFs équivalentes)
- ▶ pas d'hypothèse sur la classe des fonctions ni sur le mode de màj sous-jacent

ASKeD-BN versus approches existantes (Vaginay et al. OLA 2021)

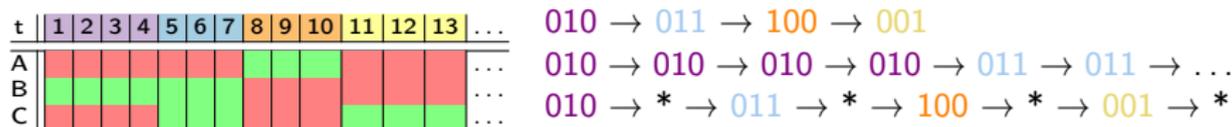
- ▶ PKN (signé) + TS
- ▶ synthèse de *tous* les RB compatibles (avec toutes les minDNFs équivalentes)
- ▶ pas d'hypothèse sur la classe des fonctions ni sur le mode de màj sous-jacent

	PKN	toutes les minDNF	classes	hypothèses sur la TS
REVEAL	non signé	1	✓	transition sync. à chaq. pas de temps
Best-Fit	non signé	1	✓	transition sync. à chaq. pas de temps
caspo-TS	✓	✓	monotones	accessibilité asynchrone

ASKeD-BN versus approches existantes (Vaginay et al. OLA 2021)

- ▶ PKN (signé) + TS
- ▶ synthèse de *tous* les RB compatibles (avec toutes les minDNFs équivalentes)
- ▶ pas d'hypothèse sur la classe des fonctions ni sur le mode de màj sous-jacent

	PKN	toutes les minDNF	classes	hypothèses sur la TS
REVEAL	non signé	1	✓	transition sync. à chaq. pas de temps
Best-Fit	non signé	1	✓	transition sync. à chaq. pas de temps
caspo-TS	✓	✓	monotones	accessibilité asynchrone



Partie II :

Appliquer ASKeD-BN sur la structure (\sim PKN)

et la dynamique (\sim séquence de configurations) obtenues d'un RR

1. utiliser des outils dédiés de simulation des RR
(Vaginay et al. CNA 2021 & Vaginay et al. 2022)
2. interprétation abstraite des ODEs du RR
(Niehren et al. CMSB 2022)

Simulation abstraite et concrète d'ODEs — intuition

$$\begin{aligned}\dot{a} &= 0, \dot{v} = a, \dot{x} = v \\ a(0) &= 1, v(0) = 0, x(0) = 0\end{aligned}$$

Simulation abstraite et concrète d'ODEs — intuition

$$\begin{aligned}\dot{a} &= 0, \dot{v} = a, \dot{x} = v \\ a(0) &= 1, v(0) = 0, x(0) = 0\end{aligned}$$

avec l'algo d'Euler, $\Delta_t = 1$:

$$i(t) = i(t - \Delta_t) + \dot{i}(t - \Delta_t) \times \Delta_t$$

t	0	1	2	3
a	1	1	1	1
v	0	1	1	1
x	0	0	1	2

Simulation abstraite et concrète d'ODEs — intuition

$$\dot{a} = 0, \dot{v} = a, \dot{x} = v$$
$$a(0) = 1, v(0) = 0, x(0) = 0$$

avec l'algo d'Euler, $\Delta_t = 1$:

$$i(t) = i(t - \Delta_t) + \dot{i}(t - \Delta_t) \times \Delta_t$$

t	0	1	2	3
a	1	1	1	1
v	0	1	1	1
x	0	0	1	2

avec la solution analytique

ou un algo malin

t	0	1	2	3
a	1	1	1	1
v	0	1	1	1
x	0	1	2	3

Simulation abstraite et concrète d'ODEs — intuition

$$\begin{aligned}\dot{a} &= 0, \dot{v} = a, \dot{x} = v \\ a(0) &= 1, v(0) = 0, x(0) = 0\end{aligned}$$

avec l'algo d'Euler, $\Delta_t = 1$:

$$i(t) = i(t - \Delta_t) + \dot{i}(t - \Delta_t) \times \Delta_t$$

t	0	1	2	3
a	1	1	1	1
v	0	1	1	1
x	0	0	1	2

avec la solution analytique

ou un algo malin

t	0	1	2	3
a	1	1	1	1
v	0	1	1	1
x	0	1	2	3

abstraction de \mathbb{R}^+ dans \mathbb{B} :

$$\begin{cases} 0 & \text{si } 0, \\ 1 & \text{sinon} \end{cases}$$

séquence de configurations $[a, v, x]$:

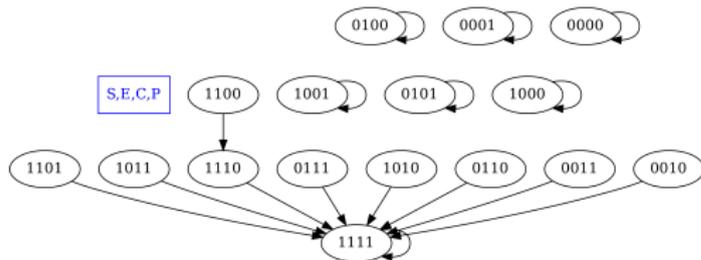
100 \rightarrow 110 \rightarrow 111 \circlearrowright vs 100 \rightarrow 111 \circlearrowright

Extraction de la dynamique d'un RR

Niehren et al. CMSB 2022 :

logique du premier ordre pour simuler abstraitement (0 si 0, 1 sinon) à partir de toutes les abstractions de CI possibles

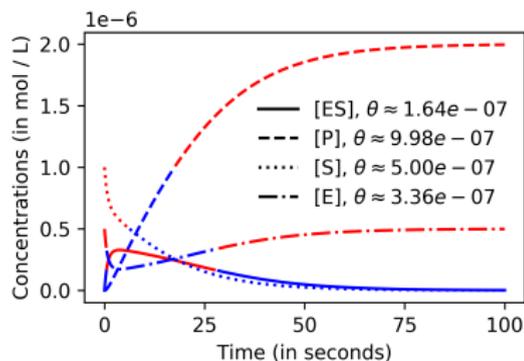
graphe de transitions Booléen, correcte vis-à-vis de l'algo d'Euler et qui conserve la causalité



Vaginay et al. CNA 2021, 2022 :

simulation avec un outil dédié, à partir d'une CI donnée, puis binarisation (0 si < seuil, 1 sinon)

gère les RR étendus, mais ne garantit pas de conserver la causalité



Évaluation de la conversion RR \rightarrow RB

Vaginay et al. CNA 2021, 2022 :
plus de 200 RR (étendus) traités automatiquement avec un outils
de simulation dédiée

Bons résultats (d'après nos critères) sur ce cas d'application (**assez spécifique**)

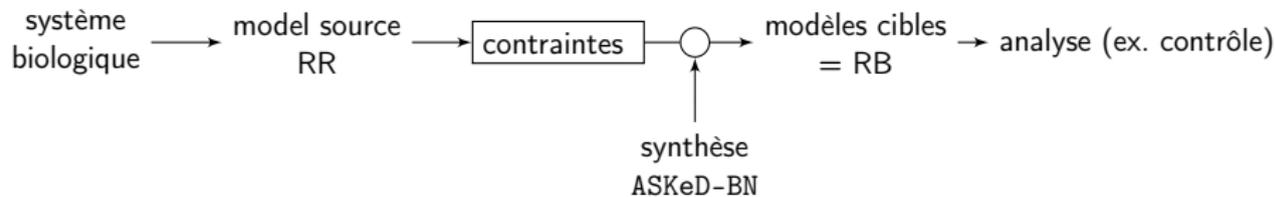
- ▶ graphe d'interactions \subseteq PKN (par construction)
- ▶ graphe de transitions (màj générale) recouvre une « bonne » proportion des séquences de transitions données
- ▶ petit nombre de RB synthétisés (avantage de la minimalité des DNF)

Il me reste à investiguer

- ▶ autres critères d'évaluation, pour prévenir le « sur-apprentissage » (inconvenient de la minimalité des DNF).
- ▶ autres procédures de binarisation
- ▶ autres mesures d'erreur
- ▶ un meilleur encodage de la méthode de synthèse
> 2^{2^k} candidats par composantes
→ pire cas : > 30h, > 700Go de RAM

Conclusion

- ▶ les réseaux de réactions (RR) sont très répandus et facile d'accès
- ▶ les réseaux Booléens (RB) sont parfois plus pratiques
- ▶ utiliser un RR et un RB en parallèle permet d'étudier le système biologique sous différentes facettes, et de comprendre la relation formelle entre ces deux formalismes de philosophie bien distincte



Merci pour votre attention,
Merci à la FCH,

des questions ?

`athenais.vaginay@loria.fr`

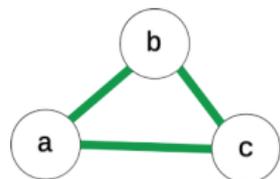
Mes encadrants:

Taha Boukobzba et Malika Smaïl-Tabbonne

Tout un tas de formalismes

Statistiques

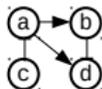
basés sur les
corrélations, et non
dirigés



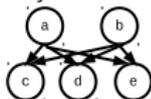
Mécanistiques

basés sur les processus, et dirigés

Boolean network



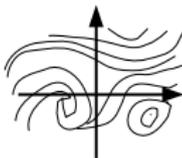
Bayesian network



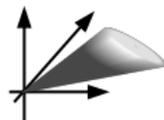
Process algebras

$((b(x, de)[E]) \parallel (B(y, dI)[I]))$
 $bh(x, dE) bh(y, dI) (E \parallel I)$

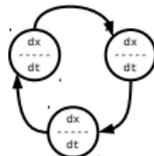
Differential equation



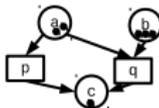
Constraint based model



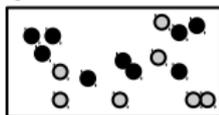
Hybrid systems



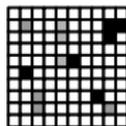
Petri Nets



Agent-based model



Cellular automata



Interacting state machine

Compartment based

Rule based

...

Mon approche: ASKeD-BN (Vaginay et al. OLA 2021)

1. **recherche locale**: generer toutes les fonctions de transitions (en minDNF) compatible avec un PKN et une TS donnée.
2. **assemblage**: produire tous les RB possibles

ASKeD-BN— modeling a candidate DNF

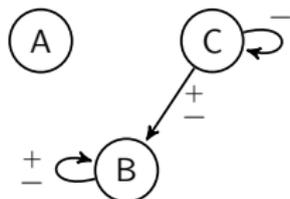
pick a subset of conjunctions among all the possible ones (given)

```
% GIVEN : conj(ID, Component, Sign}  
conj(0, a, 0). conj(0, b, 0). conj(0, c, 0).  
conj(1, a, 1). conj(1, b, -1). conj(1, c, 0). % A ∧ ¬B  
conj(2, a, -1). conj(1, b, 0). conj(1, c, -1). % ¬A ∧ ¬C  
conj(3, a, -1). conj(3, b, -1). conj(3, c, -1). % ¬A ∧ ¬B ∧ ¬C  
conj(4, a, 1). conj(4, b, 1). conj(4, c, 1). % A ∧ B ∧ C  
...  
1{conjTakenID(0..maxNbPossibleConj)}. % 3|V| possibilities  
conjTaken(I, N, V) :- conj(I, _, _); conjTakenID(I).
```

Example: taken = {1, 2} → candidate = $(A \wedge \neg B) \vee (\neg A \wedge \neg C)$

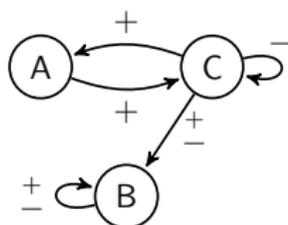
ASKeD-BN— structural constraints

interaction graph



\subseteq

PKN

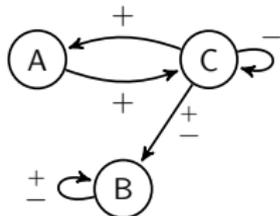


“it is false to select a conjunction that uses a literal that is not allowed by the PKN”

```
ig(ParentID, x, V):- conjTaken(ConjID, ParentID, V); V!=0.  
:- ig(ParentID, x, V) ; not pkn(ParentID, x, V).
```

ASKeD-BN— dynamical constraints

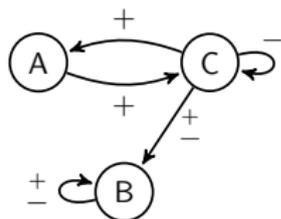
(1) Use state sequence with the parcimonious update schema possible + the PKN to build partial truth tables



010 $\xrightarrow{\{C\}}$ 011 $\xrightarrow{\{A,B,C\}}$ 100 $\xrightarrow{\{A,C\}}$ 001

ASKeD-BN— dynamical constraints

(1) Use state sequence with the parcimonious update schema possible + the PKN to build partial truth tables



010 $\xrightarrow{\{C\}}$ 011 $\xrightarrow{\{A,B,C\}}$ 100 $\xrightarrow{\{A,C\}}$ 001

	putative input	output
for A:	C	
0	0	0
1	1	1
for B:	B, C	
0	00	
1	01	
2	10	
3	11	0
for C:	A, C	
0	00	
1	01	0
2	10	1
3	11	

ASKeD-BN— dynamical constraints

(2) discard candidates that doesn't match the truth table

examples of eliminated candidates

for A:

0

$\neg C$

for B:

1

$B \vee C$

$B \wedge C$

$(A \wedge B) \vee (\neg A \wedge \neg B)$

for C:

0

1

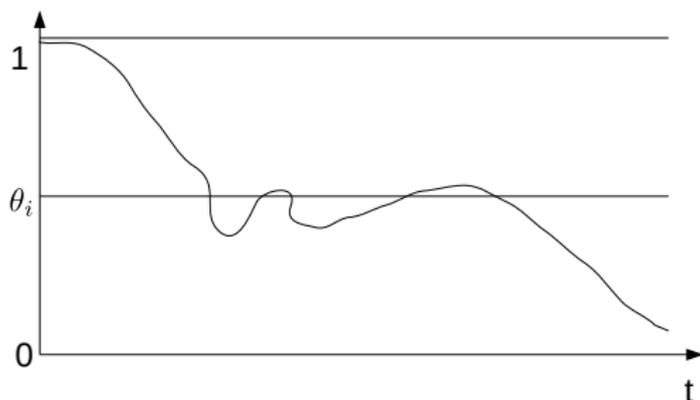
C

	putative input	output
for A:	C	
0	0	0
1	1	1
for B:	B, C	
0	00	
1	01	
2	10	
3	11	0
for C:	A, C	
0	00	
1	01	0
2	10	1
3	11	

ASKeD-BN— dynamical constraints

(3) Optional: minimize the error (to avoid UNSAT)

```
#minimize{MAE@2 : mae(MAE)}. % highest priority
```



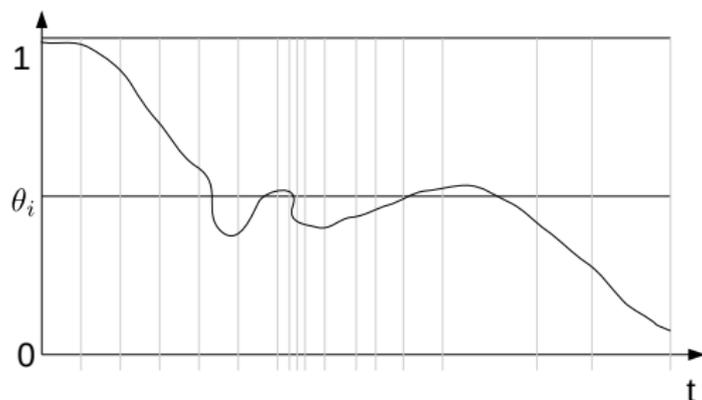
i_t : continuous value of i at time t

θ_i : binarisation threshold for i

ASkeD-BN— dynamical constraints

(3) Optional: minimize the error (to avoid UNSAT)

```
#minimize{MAE@2 : mae(MAE)}. % highest priority
```



i_t : continuous value of i at time t

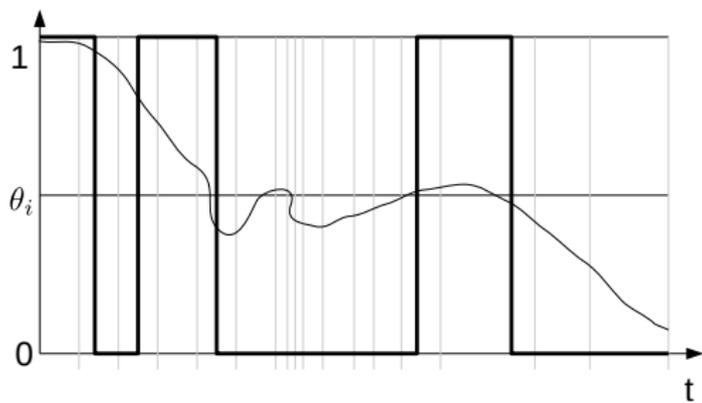
θ_i : binarisation threshold for i

T : # time steps

ASKeD-BN— dynamical constraints

(3) Optional: minimize the error (to avoid UNSAT)

```
#minimize{MAE@2 : mae(MAE)}. % highest priority
```



i_t : continuous value of i at time t

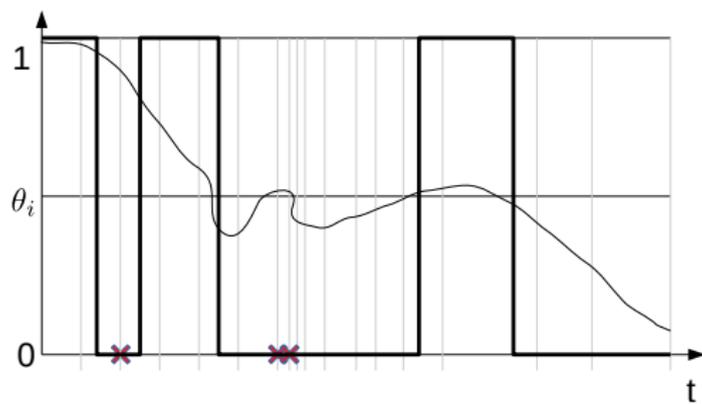
θ_i : binarisation threshold for i

T : # time steps

ASKeD-BN— dynamical constraints

(3) Optional: minimize the error (to avoid UNSAT)

```
#minimize{MAE@2 : mae(MAE)}. % highest priority
```



i_t : continuous value of i at time t

θ_i : binarisation threshold for i

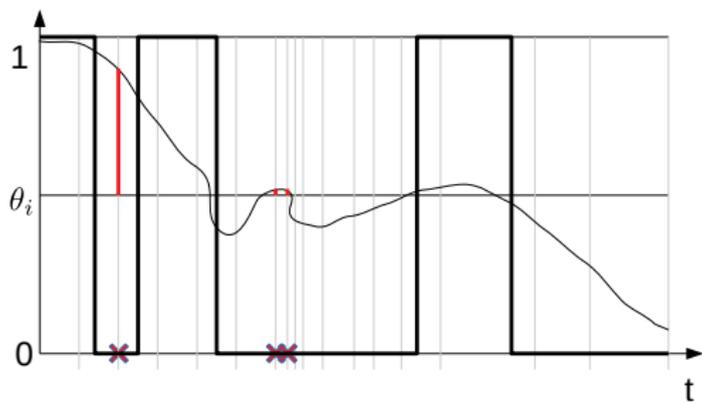
T : # time steps

\mathcal{U} : set of unexplained time steps

ASKeD-BN— dynamical constraints

(3) Optional: minimize the error (to avoid UNSAT)

```
#minimize{MAE@2 : mae(MAE)}. % highest priority
```



i_t : continuous value of i at time t

θ_i : binarisation threshold for i

T : # time steps

\mathcal{U} : set of unexplained time steps

minimise the Mean Absolute Error
(ideally 0)

$$\text{MAE}_{f_i} = \frac{\sum_{t \in \mathcal{U}_{f_i}} |\theta_i - i_t|}{T}$$

ASKeD-BN— minimality constraint

Find the smallest minDNF(s) among the minDNFs compatible with the (partial) truth table

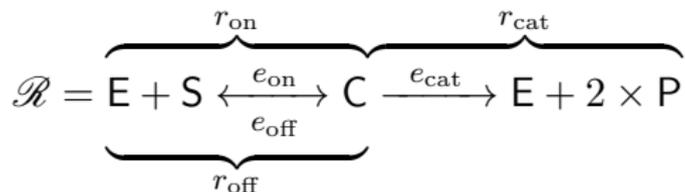
	putative input	output	possible guess			
0	00		0	1	0	1
1	01	0	0	0	0	0
2	10	1	1	1	1	1
3	11		0	0	1	1
		minDNF	$\neg A \wedge B$	$\neg A$	B	$\neg A \vee B$
		size	2	1	1	2

```

sizeconj(C, S):-conjTakenID(C);S=#sum{|V|,N:conj(C, N, V)} .
sizeDNF(S):- S=#sum{N,C: sizeconj(C, N), conjTakenID(C)} .
% N elements in conjunction C
#minimize{S@1 : sizeDNF(S)}. % lower priority

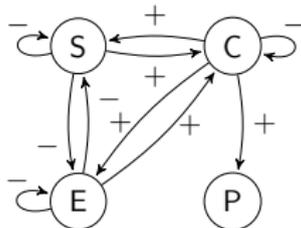
```

Quelle est la structure d'un RR ?

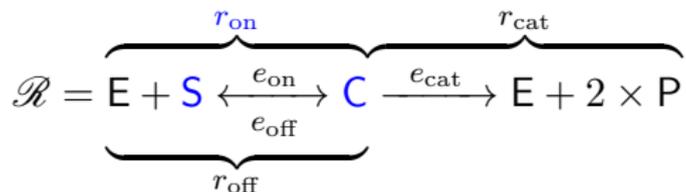


Il y a une réaction r dans laquelle...

1. X est un réactant et Y disparaît **alors** $X \xrightarrow{-} Y$
2. X est un inhibiteur et Y apparaît **alors** $X \xrightarrow{-} Y$
3. X est un réactant ou un activateur et Y apparaît **alors** $X \xrightarrow{+} Y$
4. X est un inhibiteur et Y disparaît **alors** $X \xrightarrow{+} Y$

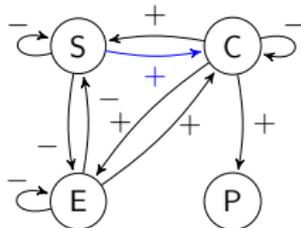


Quelle est la structure d'un RR ?



Il y a une réaction r dans laquelle...

1. X est un réactant et Y disparaît **alors** $X \xrightarrow{-} Y$
2. X est un inhibiteur and Y apparaît **alors** $X \xrightarrow{-} Y$
3. X est un réactant ou un activateur et Y apparaît **alors** $X \xrightarrow{+} Y$
4. X est un inhibiteur et Y disparaît **alors** $X \xrightarrow{+} Y$



ODE system in FOL — syntax

Signature: $\Sigma = \mathcal{V} \cup \mathbb{R} \cup \{+, *\}$

Terms: $e, e' \in \mathcal{E}_\Sigma(\mathcal{V}) \quad ::= x \mid \rho \mid e + e' \mid e * e'$

where $x \in \mathcal{V}$, $\rho \in \mathbb{R}$,

Formula: $\phi, \phi' \in \mathcal{F}_\Sigma(\mathcal{V}) \quad ::= e = e' \mid \exists x \phi \mid \phi \wedge \phi' \mid \neg \phi$

where $x \in \mathcal{V}$, $x \in \mathcal{V}$, and $e \in \mathcal{E}_\Sigma(\mathcal{V})$

ODE system in FOL — syntax

Signature: $\Sigma = \mathcal{V} \cup \mathbb{R} \cup \{+, *\}$

Terms: $e, e' \in \mathcal{E}_\Sigma(\mathcal{V}) \quad ::= x \mid \rho \mid e + e' \mid e * e'$
where $x \in \mathcal{V}, \rho \in \mathbb{R}$,

Formula: $\phi, \phi' \in \mathcal{F}_\Sigma(\mathcal{V}) \quad ::= e = e' \mid \exists x \phi \mid \phi \wedge \phi' \mid \neg \phi$
where $x \in \mathcal{V}, x \in \mathcal{V}$, and $e \in \mathcal{E}_\Sigma(\mathcal{V})$

variable $\mathcal{V} = \{i \forall i \in V\} \cup \{i \overset{\circ}{\forall} i \in V\}$, ODE system = a FOL formula:

$$\text{odes}(R) =_{def} \bigwedge_{A \in V} \overset{\circ}{A} = \sum_{r \in R} \delta_r(A) * e_r \wedge A \geq 0$$

Creation of a new formula from the ODE formula

$$\mathcal{V} = \{i \forall i \in V\} \cup \{\overset{\circ}{i} \forall i \in V\} \cup \{\vec{i} \forall i \in V\} \cup \{\overset{\circ}{\vec{i}} \forall i \in V\}$$

$$\phi = \exists \overset{\circ}{v} \exists \overset{\circ}{x} \overset{\circ}{v} \exists \overset{\circ}{x}.$$

$$\begin{array}{lll} \overset{\circ}{a} = 0 & \wedge & \overset{\circ}{v} = a & \wedge & \overset{\circ}{x} = v \\ \wedge & \overset{\circ}{\vec{a}} = 0 & \wedge & \overset{\circ}{\vec{v}} = \vec{a} & \wedge & \overset{\circ}{\vec{x}} = \vec{v} \\ \wedge & \vec{a} = a + \overset{\circ}{a} & \wedge & \vec{v} = v + \overset{\circ}{v} & \wedge & \vec{x} = x + \overset{\circ}{x} \\ \wedge & a \leq \vec{a} & \wedge & v \leq \vec{v} & \wedge & x \leq \vec{x} \\ \wedge & a \geq 0 & \wedge & v \geq 0 & \wedge & x \geq 0 \end{array}$$

$$fv(\phi) = \{a, v, x, \vec{a}, \vec{v}, \vec{x}\}$$

→ An abstract state transition graph is made from all the assignment of the free variables that make ϕ true.

Domain = $\mathbb{S} = \{-1, 0, 1\}$ (but on \mathbb{B} for the free variables)

The SBML2BN Pipeline

input: a *complete* quantitative model in the Systems Biology Markup Language



output: a *set of compatible* Boolean networks

