

Titre: Modélisation et simulation de processus de biologie moléculaire
Title: basée sur les réseaux de Pétri : une revue de littérature

Auteurs: Simon Hardy, & Pierre N. Robillard
Authors:

Date: 2003

Type: Rapport / Report

Référence: Hardy, S., & Robillard, P. N. (2003). Modélisation et simulation de processus de biologie moléculaire basée sur les réseaux de Pétri : une revue de littérature.
Citation: (Technical Report n° EPM-RT-2003-10). <https://publications.polymtl.ca/2612/>

Document en libre accès dans PolyPublie

Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/2612/>
PolyPublie URL:

Version: Version officielle de l'éditeur / Published version

Conditions d'utilisation: Tous droits réservés
Terms of Use:

Document publié chez l'éditeur officiel

Document issued by the official publisher

Institution: École Polytechnique de Montréal

Numéro de rapport: EPM-RT-2003-10
Report number:

URL officiel:
Official URL:

Mention légale:
Legal notice:



EPM-RT-2003-10

**MODÉLISATION ET SIMULATION DE PROCESSUS DE
BIOLOGIE MOLÉCULAIRE BASÉE SUR LES RÉSEAUX
DE PÉTRI : UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Simon Hardy, Pierre N. Robillard
Département de génie informatique
École Polytechnique de Montréal

Août 2003



Poly

EPM-RT-2003-10

MODÉLISATION ET SIMULATION DE PROCESSUS DE
BIOLOGIE MOLÉCULAIRE BASÉES SUR
LES RÉSEAUX DE PÉTRI : UNE REVUE DE LA
LITTÉRATURE

Réalisé par
Simon Hardy, Étudiant M.Sc.A.
sous la supervision de
Pierre N. Robillard, Ph.D., ing.
Professeur titulaire

Département de génie informatique
École Polytechnique de Montréal

Août 2003

©2003
Simon Hardy et Pierre N. Robillard
Tous droits réservés

Dépôt légal :
Bibliothèque nationale du Québec, 2003
Bibliothèque nationale du Canada, 2003

EPM-RT-2003-10

Modélisation et simulation de processus de biologie moléculaire basées sur les réseaux de Pétri: une revue de la littérature

par : Simon Hardy et Pierre N. Robillard
Département de génie informatique
École Polytechnique de Montréal

Toute reproduction de ce document, à des fins d'étude personnelle ou de recherche, est autorisée à la condition que la citation ci-dessus y soit mentionnée.

Tout autre usage doit faire l'objet d'une autorisation écrite des auteurs. Les demandes peuvent être adressées directement aux auteurs (consulter le bottin sur le site <http://www.polymtl.ca/>) ou par l'entremise de la Bibliothèque :

École Polytechnique de Montréal
Bibliothèque – Service de fourniture de documents
Case postale 6079, Succursale «Centre-Ville»
Montréal (Québec)
Canada H3C 3A7

Téléphone : (514) 340-4846
Télécopie : (514) 340-4026
Courrier électronique : biblio.sfd@polymtl.ca

Pour se procurer une copie de ce rapport, s'adresser à la Bibliothèque de l'École Polytechnique.

Prix : 25.00\$ (sujet à changement sans préavis)
Régler par chèque ou mandat-poste au nom de l'École Polytechnique de Montréal.

Toute commande doit être accompagnée d'un paiement sauf en cas d'entente préalable avec des établissements d'enseignement, des sociétés et des organismes canadiens.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	3
Introduction.....	3
Théorie des réseaux de Pétri et premières tentatives	4
Réseaux de Pétri stochastiques	7
Réseaux de Pétri colorés	9
Réseaux de Pétri hybrides et leurs extensions supplémentaires	12
Discussion	15
Conclusion	17
Références.....	18

Résumé

Les réseaux de Pétri sont une technique de simulation à événements discrets développée pour la représentation de systèmes et plus particulièrement de leurs propriétés de concurrence et de synchronisation. Différentes extensions à la théorie initiale de cette méthode ont été utilisées pour la modélisation de processus de biologie moléculaire et de réseaux métaboliques. Il s'agit des extensions stochastiques, colorées, hybrides et fonctionnelles. Ce document fait une première revue des différentes approches qui ont été employées et des systèmes biologiques qui ont été modélisés grâce à celles-ci. De plus, le contexte d'application et les objectifs de modélisation de chacune sont discutés.

Introduction

Avec la fin du projet du génome humain, le développement rapide de la bioinformatique et l'accumulation phénoménale de données biologiques qui en a découlé, la biologie moléculaire a vu la volonté de comprendre de façon systémique les processus biologiques et les fonctions cellulaires prendre beaucoup d'ampleur. À la lumière des nouvelles données, les scientifiques sont intéressés à découvrir la structure et la dynamique des systèmes vivants. Cette nouvelle vague post-génomique a été nommée « systems biology » [20] [21]. Avec l'apparition de celle-ci, on a remarqué un accroissement de l'intérêt pour la modélisation et la simulation de systèmes biologiques. Pour être en mesure d'intégrer, de représenter et d'analyser la masse d'informations biologiques nécessaires, on a maintenant recours à plusieurs formalismes provenant de la biologie, des mathématiques et de l'informatique.

Différentes représentations permettent de modéliser des systèmes biologiques. Entre autres, les équations différentielles non-linéaires sont la technique traditionnelle de modélisation largement utilisée et à partir de laquelle plusieurs logiciels ont été conçus [15]. Idéales pour représenter et simuler des équations cinétiques de réactions biochimiques, celles-ci sont principalement employées pour étudier la dynamique de processus métaboliques. Les logiciels Gepasi [28] et E-CELL [35] ont été développés en se basant sur cette approche de modélisation analytique. La logique booléenne et les machines à états ont aussi été employées en biologie à des fins de modélisation : les modèles sont des représentations simples parfois suffisantes pour exprimer certaines caractéristiques de phénomènes biologiques [19]. Impossible aussi d'ignorer en biologie les modèles stochastiques puisque de nombreux processus comme la régulation et l'expression génétique, la transmission de signaux et la reproduction cellulaire ont un comportement de nature stochastique. Effectivement, les réactions chimiques à faible concentration où le nombre de molécules impliquées est peu élevé ne sont pas déterministes. D'excellentes revues de littérature présentant de nombreuses différentes méthodes de modélisation ont été publiées [9] [10] ainsi que des livres d'introduction sur le sujet [3] [8].

La simulation à événements discrets est une autre possibilité intéressante et elle est complémentaire aux trois méthodes de modélisation décrites auparavant. Classés dans cette dernière catégorie d'approches, les réseaux de Pétri peuvent être utilisés pour modéliser, analyser et simuler des processus biologiques. Suggérés pour la première fois par Reddy et al [30] alors qu'ils ont été employés à analyser qualitativement des voies métaboliques, les réseaux de Pétri ont depuis servi à la modélisation et simulation de plusieurs types de processus biologiques. Dans [29], les réseaux de Pétri ont été comparés par Peleg et al à 10 autres types de modèles provenant du génie logiciel, des affaires et de la biologie et ils ont été retenus avec les modèles de workflow comme les notations les plus appropriées pour représenter et simuler des processus biologiques. D'autres articles démontrent aussi que les réseaux de Pétri sont très intéressants dans le cadre de recherches biologiques et plusieurs ont été publiés récemment [7] [27] [37] [38]. De plus, un logiciel de modélisation et de simulation biologiques a été développé en ayant les réseaux de Pétri comme architecture [25].

Malgré ce constat positif, Chen et al soulignent à propos des différentes méthodes utilisées « qu'elles manquent d'unité au niveau des concepts, des notations et des terminologies et qu'ainsi, la compréhension des applications potentielles des réseaux de Pétri pour de nouveaux scientifiques est rendue difficile en raison des interprétations diverses présentées par les différents auteurs » [5]. En l'absence d'article de revue sur le sujet, ce document veut donc pallier ces difficultés en donnant un aperçu des différents types de réseaux de Pétri avec lesquelles on a modélisé des systèmes biologiques ainsi que des applications qui en ont découlé. Pour la méthodologie complète inhérente à ces méthodes, les articles cités doivent être consultés. Dans la prochaine section, des éléments théoriques et les premières tentatives d'utilisation des réseaux de Pétri sont introduits. Par la suite, la modélisation et la simulation de processus biologiques avec des réseaux de Pétri stochastiques, colorés et hybrides fonctionnels sont présentées et les particularités de chacune de ces techniques seront discutées. La définition formelle de chaque type accompagne les présentations. Les réseaux de Pétri ont aussi été utilisés pour l'analyse de bases de données de voies métaboliques [22]. Dans ce genre d'application, les réseaux de Pétri servent à représenter l'information de différentes sources de données pour ensuite les comparer. Ce type de travaux ne fait l'objet d'analyse dans cet article.

Théorie des réseaux de Pétri et premières tentatives

Les réseaux de Pétri ont été introduits au début des années 60 par Prof. Carl A. Pétri comme un outil mathématique de modélisation pour exprimer les propriétés de concurrence, d'indéterminisme, de communication et de synchronisation de systèmes. Les réseaux de Pétri de base sont aussi appelés réseaux de place/transition. Ceux-ci reposent sur un formalisme mathématique de graphes bipartis orientés. Les réseaux et leurs changements d'états peuvent être transposés en matrices et en opérations matricielles. Les réseaux de Pétri et leurs différents éléments ont aussi une représentation graphique standardisée : les places sont des cercles, les transitions sont des rectangles, les jetons sont des points et les arcs sont dessinés comme des flèches où un nombre entier

indique leur poids. Les places peuvent contenir des jetons et ceux-ci transitent dans le réseau via les transitions. Les jetons ne peuvent être différenciés entre eux. Un arc lie toujours une place à une transition.

Définition 1 : Un réseau de Pétri N est défini par $(P, T, \text{Pré}, \text{Post}, M_0)$ où :

$P = \{P_1, P_2, \dots, P_n\}$, un ensemble fini de places où $n > 0$;

$T = \{T_1, T_2, \dots, T_n\}$, un ensemble fini de transitions où $n > 0$;

$P \cap T = \emptyset$, c'est-à-dire que les ensembles P et T sont disjoints ;

$\text{Pré} = P \times T \rightarrow \mathbb{N}$, une application d'incidence avant (pondération des arcs allant des places aux transition) ;

$\text{Post} = P \times T \rightarrow \mathbb{N}$, une application d'incidence arrière (pondération des arcs allant des transition aux places) ;

$M_0 : P \rightarrow \mathbb{N}$, le marquage initial.

Le marquage du réseau est un terme pour l'état du réseau de Pétri, c'est-à-dire le nombre de jetons contenu à chaque place. Le marquage peut être représenté par un vecteur. Il y a changement d'état du réseau, donc modification du marquage, lorsqu'une transition est tirée ou franchie. Ceci se produit lorsque toutes les places d'entrée d'une transition, dont la relation est définie par Pré , contiennent le nombre minimal de jetons correspondant au poids des arcs impliqués. Ces jetons sont alors consommés par la transition et soustraits des places d'entrée pour que d'autres soient ajoutés aux places de sortie, selon le poids des arcs reliant la transition à ces places et dont la relation est définie par Post . La figure 1 illustre le fonctionnement d'une transition d'un réseau de Pétri. Une couverture formelle et complète des réseaux de Pétri traditionnels ainsi qu'une analyse théorique de leurs propriétés structurales peuvent être trouvées dans [32]. Plusieurs extensions ont été ajoutées au modèle initial. Elles ont été proposées afin d'obtenir des modèles plus compacts et un niveau d'abstraction plus élevé. Les différentes extensions utilisées pour la modélisation et la simulation en biologie seront brièvement décrites dans les prochaines sections. Dans [38], on a fait une discussion complète sur les similarités entre la modélisation en biochimie et la théorie des réseaux de Pétri.

Les réseaux de Pétri traditionnels ont été initialement proposés pour la modélisation de voies biologiques par Reddy et al [30]. Le rapprochement entre les espèces moléculaires et les réactions chimiques avec les places et les transitions d'un réseau de Pétri a alors été fait pour la première fois. Dans la représentation des composantes essentielles des voies biologiques, chaque place d'un réseau de Pétri peut représenter une espèce moléculaire. Toutefois, certaines situations nécessitent plus d'une place pour la même espèce : par exemple, une enzyme activée et désactivée ou bien un métabolite se trouvant à différents endroits dans une cellule. Reddy a voulu démontrer l'utilité de la méthodologie des réseaux de Pétri comme un outil d'analyse qualitative préliminaire des voies biologiques. Les différentes propriétés comportementales et structurales des réseaux de Pétri (vivacité, le caractère borné des places et les invariants pour ne nommer que quelques exemples) ont été utilisées pour tirer des conclusions préliminaires sur les modèles. Dans [31], cette

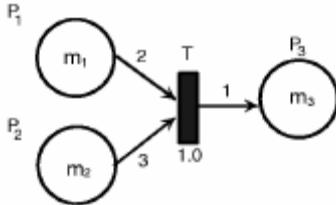


Figure 1 : Les places P_1 et P_2 sont des places d'entrée et la place P_3 est une place de sortie de la transition T . Les contenus des places P_1 , P_2 et P_3 sont m_1 , m_2 et m_3 respectivement. Les poids constants 2 et 3 sur les arcs menant des places P_1 et P_2 et la valeur 1.0 attachée à la transition T signifie que T peut être franchie si $m_1 \geq 2$ et $m_2 \geq 3$ et qu'elle sera franchie après un délai de 1.0 unité de temps. Lors du franchissement, 2 jetons sont retirés de P_1 , 3 jetons sont retirés de P_2 et un jeton est ajouté à P_3 . Une place qui est une place d'entrée pour deux transitions signifie que ces transitions sont compétition pour les ressources de cette place.

méthode d'analyse a été appliquée à la voie du pentose phosphate et à la voie principale de la glycolyse chez les érythrocytes (voir le modèle à la figure 2). Cette analyse a identifié certaines bornes pour des espèces moléculaires, des propriétés de conservation grâce aux P -invariants, des réactions régénératrices à l'aide des T -invariants ainsi que certains marquages menant au blocage du système.

Dans [16], Hofestädt a tenté de modifier les réseaux de Pétri pour qu'ils conviennent davantage à la modélisation des réseaux métaboliques. Il a voulu modéliser ceux-ci de façon naturelle en développant une méthode graphique formelle dont la théorie des réseaux de Pétri forme la base. On a spécialisé 2 types de places (métabolite et enzyme) ainsi que 3 types de transitions (réaction chimique, communication cellulaire et biosynthèse de protéines). L'avantage apporté par l'augmentation du pouvoir de modélisation a toutefois été inutile pour régler les problèmes de simulation des taux de concentration qui commençaient à se poser. Les travaux de Hofestädt et Thelen [17] ont voulu suggérer une solution à cette problématique en appliquant de nouvelles extensions aux réseaux de Pétri en tenant compte du contexte biologique. Ces extensions sont les réseaux de Pétri « self-modified », définis par Valk [36], qui ont ensuite évolué pour devenir les réseaux de Pétri fonctionnels. La principale particularité de ce nouveau formalisme est de pouvoir assigner aux arcs d'un réseau de Pétri, non pas des valeurs entières strictement positives comme dans le modèle original, mais des formules qui sont des fonctions du marquage du réseau. Dans le cas d'un modèle de processus biochimique, ceci devient particulièrement utile pour simuler les effets cinétiques influencés par les concentrations présentes lors des réactions biocatalytiques. En d'autres mots, les concentrations, qui sont représentées par le nombre de jetons, sont les variables des fonctions de poids des arcs. Ainsi, le taux de réaction d'une transition est modifié conformément aux concentrations impliquées. Les simulations quantitatives de voies métaboliques ont alors pu identifier les goulots d'étranglement de certains processus défectueux. De plus, il devenait possible d'identifier et de discuter des causes de ces problèmes.

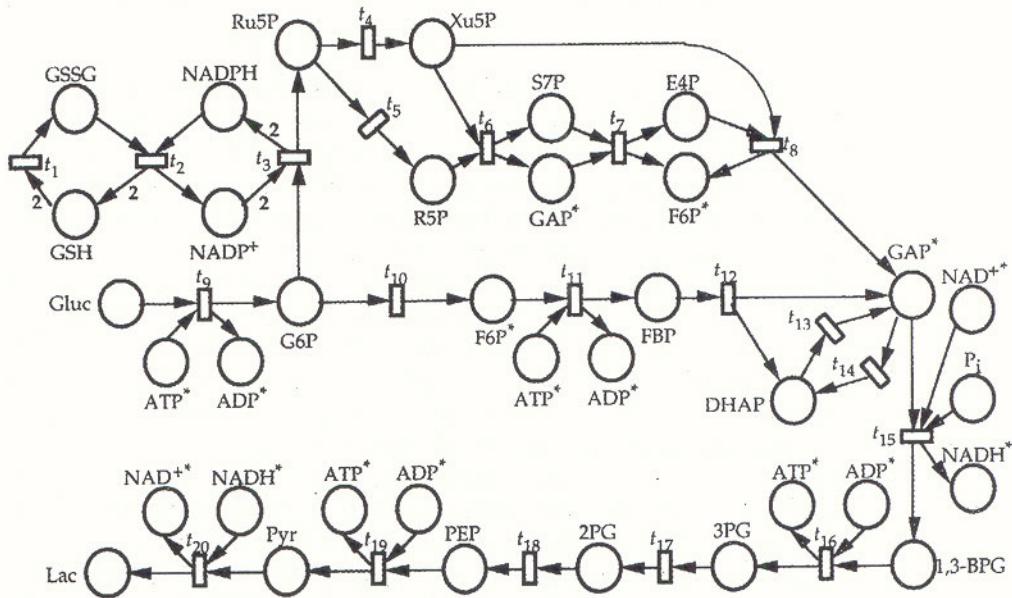


Figure 2 : Modèle du réseau de Pétri du métabolisme des voies glycolytique et du pentose phosphate d'une cellule érythrocyte. Les places dont le nom est suivi d'un astérisque sont en fait une seule et même place qui a été divisée pour la clarté graphique du modèle, comme c'est le cas pour les places de l'ATP par exemple. Image tirée de [31].

Définition 2 : Un réseau de Pétri fonctionnel N est défini par $(P, T, \text{Pré}, \text{Post}, V, M_0)$ où :

$\{P, T, \text{Pré}, \text{Post}, M_0\}$ est un réseau de Pétri tel que décrit par la définition 1;

$V = \{g_a(x_1, \dots, x_n), a \in \text{Pré} \cup \text{Post} \mid g : P \times \dots \times P \rightarrow \mathbb{N}\}$, un ensemble de fonctions assignées aux arcs a du réseau et utilisant le marquage du réseau comme paramètres.

Réseaux de Pétri stochastiques

La nature aléatoire des interactions moléculaires à basse concentration a été observée dans plusieurs expériences. Toutefois, les équations de Kolmogorov qui résultent du modèle stochastique correspondant à un système biologique deviennent rapidement impossibles à résoudre analytiquement. Goss et Peccoud [12] ont proposé les réseaux de Pétri stochastiques [1] comme approche de modélisation. Ils ont avancé que le formalisme des réseaux de Pétri et leur capacité de représentation permettent de réduire les délais d'implémentation de modèles. Grâce à un de leur modèle, cette équipe de chercheurs a pu analyser avec succès l'effet stabilisateur de la protéine ROM sur le réseau génétique contrôlant la réplication des plasmides de ColE1 [13] (voir le modèle à la figure 3). Plus récemment, la réponse du facteur de transcription σ^{32} à un choc thermique chez *E. coli* [33] et la cinétique de l'invasion cellulaire par un virus [34] ont été étudiées grâce à des simulations de modèles stochastiques des réseaux de Pétri.

Dans les représentations de systèmes d'interactions moléculaires avec les réseaux de Pétri stochastiques, chaque place correspond à une espèce moléculaire particulière. Les jetons contenus dans ces places représentent les molécules et les transitions entre les places sont les réactions chimiques entre les réactants (places d'entrée de la transition) et les produits (places de sortie de la transition). À tout moment, le marquage d'un système indique le nombre de molécules de chacune des espèces. Les valeurs des fonctions d'entrée et de sortie qui lient les places aux transitions sont l'équivalent des coefficients stœchiométriques des réactions chimiques. Le taux de ces réactions est associé à la fonction de poids des transitions. Ainsi, si le nombre de jetons des places d'entrée d'une transition est en nombre suffisant pour satisfaire les fonctions d'entrée, la transition est tirée. Ceci signifie que l'on soustrait aux places en entrée de cette transition le nombre de jetons correspondant à la valeur des arcs d'input pour ajouter aux places en sortie le nombre de jetons associé aux arcs d'output. En termes moléculaires, le déclenchement d'une transition signifie qu'une réaction chimique se produit.

La particularité des réseaux de Pétri stochastiques est que le déclenchement des transitions se fait selon un temps de délai qui suit une distribution probabiliste. Ce temps de délai est donc une variable aléatoire. Les paramètres de ce temps de délai sont donnés par une fonction de poids spécifiée pour chaque transition. Celle-ci dépend des espèces moléculaires impliquées, qu'elles soient réactants ou catalyseurs, et d'une constante stochastique. Cette constante stochastique est reliée à la constante cinétique déterministe

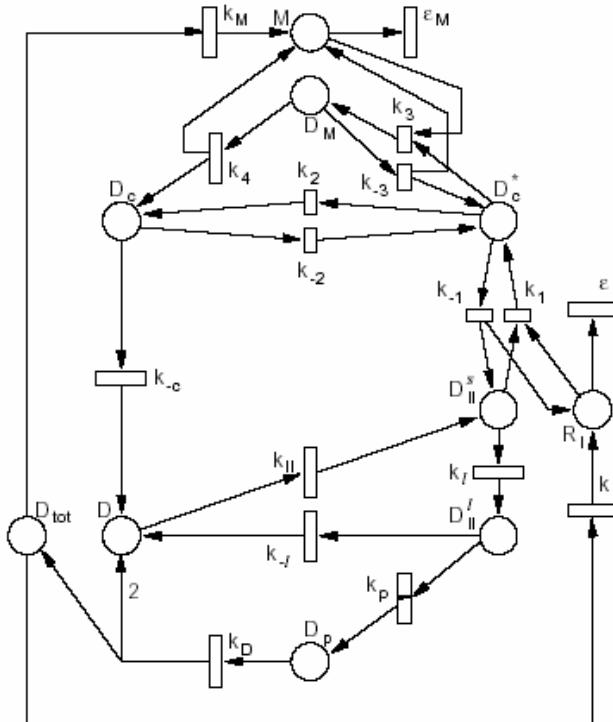


Figure 3 : Modèle du réseau de Pétri stochastique du système de réPLICATION du plasmide de ColE1. Chaque transition de ce modèle a une constante stochastique qui correspond à la moyenne d'une distribution de Poisson. Image tirée de [13].

de la réaction. Il existe différentes extensions stochastiques pour les réseaux de Pétri, mais dans celle qui est utilisée pour la modélisation de processus biologiques, la fonction de poids est influencée par le marquage du réseau. Lorsque le nombre de molécules tend vers l'infini, la constante stochastique du taux de réaction égale la constante du taux déterministe.

Définition 3 : Un réseau de Pétri stochastique N est défini par $(P, T, \text{Pré}, \text{Post}, F, \lambda, M_0)$ où :

$\{P, T, \text{Pré}, \text{Post}, M_0\}$ est un réseau de Pétri tel que décrit par la définition 1;

$F = \{F_t, t \in T \mid F_t : [0, \infty) \rightarrow [0, 1]\}$, un ensemble de fonctions de répartition des délais de tir du réseau. Elles sont de moyenne égale à 1 et indépendante du marquage;

$\lambda = \{\lambda_t, t \in T \mid \lambda_t : \mathbb{N} \rightarrow \mathbb{R}^+\}$, un ensemble des taux de tir, dépendants du marquage, associés aux transitions t . Ce taux sert à calculer la fonction de répartition de la transition t .

Les modèles stochastiques ne sont applicables que lorsque le nombre de molécules considéré est discret. Alors les changements déterministes de concentrations associés au taux cinétique des réactions, qui sont des flux continus de transformation de réactants en produits, deviennent des sauts aléatoires où les réactions suivent des lois probabilistes dans un cadre markovien. Les réseaux de Pétri stochastiques permettent de bâtir des modèles à partir de ces équations de réactions et ensuite de les simuler. Il devient alors possible d'étudier le système grâce aux données issues des simulations.

Le logiciel Möbius (ou UltraSAN dans sa version antérieure) [41] a été utilisé pour toutes les expériences de simulation citées dans cette section. Cet outil d'édition et de simulation de réseaux de Pétri stochastiques, qui n'est pas exclusif à la biologie, permet aussi une résolution numérique des modèles. Ce logiciel permet d'étudier la distribution des espèces moléculaires ainsi que de calculer la probabilité que certaines situations se produisent. Par exemple, dans l'expérience d'analyse de l'effet stabilisateur de la protéine ROM sur le réseau génétique contrôlant la réPLICATION des plasmides de ColE1, il a été possible de mesurer la probabilité qu'une cellule se divise sans qu'il y ait eu réPLICATION du plasmide.

Réseaux de Pétri colorés

Lors de la modélisation de larges systèmes, le besoin de distinguer certaines catégories de jetons est apparu afin de réduire leur taille. Pour résoudre ce problème, on ajouta des couleurs aux réseaux de Pétri. Ainsi, les jetons d'un réseau sont caractérisés par une couleur et il devient possible d'exprimer dans un même réseau les différents comportements dynamiques en fonction de la couleur des jetons. Le pouvoir d'expression des réseaux de Pétri colorés [18] est ainsi plus grand, tout en évitant une multiplication des éléments d'un réseau (places et transitions). Deux équipes ont modélisé et simulé des processus biologiques avec des réseaux de Pétri colorés. Dans les deux cas, le logiciel

Design/CPN [39], qui est un ensemble d'outils d'édition et de simulation pour réseaux de Pétri colorés, a été employé. Toutefois, leurs approches sont différentes et les couleurs attribuées aux jetons de leur modèle n'ont pas la même signification.

Définition 4 : Un réseau de Pétri coloré N est défini par $(P, T, \text{Pré}, \text{Post}, C, M_0)$ où :

$\{P, T, \text{Pré}, \text{Post}, M_0\}$ est un réseau de Pétri tel que décrit par la définition 1;

$C = \{C_1, C_2, \dots\}$, un ensemble de couleurs. Les applications d'incidence Pré et Post sont des fonctions de la couleur des jetons tirés.

Dans les travaux de Genrich et al [11], une réaction enzymatique a été modélisée par la transition d'un réseau de Pétri. Celle-ci est connectée à des places associées aux différents substrats identifiées comme réactant, produit, enzyme et inhibiteur. Dans ce modèle, les jetons sont identifiés par une paire de couleurs associées au nom et à la concentration du substrat. Le type de réseau de Pétri employé dans cette expérience comporte aussi des attributs des réseaux de Pétri fonctionnels puisqu'un module de fonctions est appelé à chaque déclenchement de la transition pour calculer et modifier les concentrations des substrats. Ces calculs du taux de réaction sont faits selon l'équation biochimique de Michaelis-Menten, qui est augmentée d'un terme additionnel d'énergie combinant de l'information cinétique et thermodynamique. Les constantes nécessaires pour ces calculs et spécifiques à chaque enzyme sont extraites de la base de données *BRENDA*. Ce sous-modèle a ensuite servi à modéliser les réseaux métaboliques de la glycolyse et du cycle de l'acide citrique qui sont constitués d'une chaîne de réactions enzymatiques. Une autre particularité de ces travaux fut de proposer des règles pour automatiser l'identification de voies métaboliques à partir des bases de données et leur utilisation dans des modèles de réseaux de Pétri colorés.

Les travaux de Heiner et al [14] avaient une toute autre optique, celle de faire une analyse qualitative de l'état stable d'un système métabolique à l'aide des réseaux de Pétri colorés. En ce sens, ces travaux s'inscrivent en continuité avec ceux de Reddy et al. Toutefois, ils se distinguent par l'utilisation de couleurs pour augmenter le pouvoir de communication, de modélisation et d'analyse du modèle. Le modèle initial de Reddy de la voie du pentose phosphate et de la glycolyse chez les érythrocytes [31] est repris et raffiné pour ajouter la réversibilité des réactions ainsi que certains modes de flux grâce aux couleurs des jetons (voir le modèle à la figure 4). Contrairement à Genrich, les couleurs sont ici employées pour séparer certaines branches de la voie métabolique et pour distinguer les molécules de la même espèce (donc des jetons de la même place) selon leur réaction d'origine et de destination. Grâce aux invariants des réseaux de Pétri, l'analyse de ce modèle a permis d'identifier une loi de conservation pour les métabolites du système et de confirmer certaines réactions régénératrices ainsi que leur ordre partiel d'exécution.

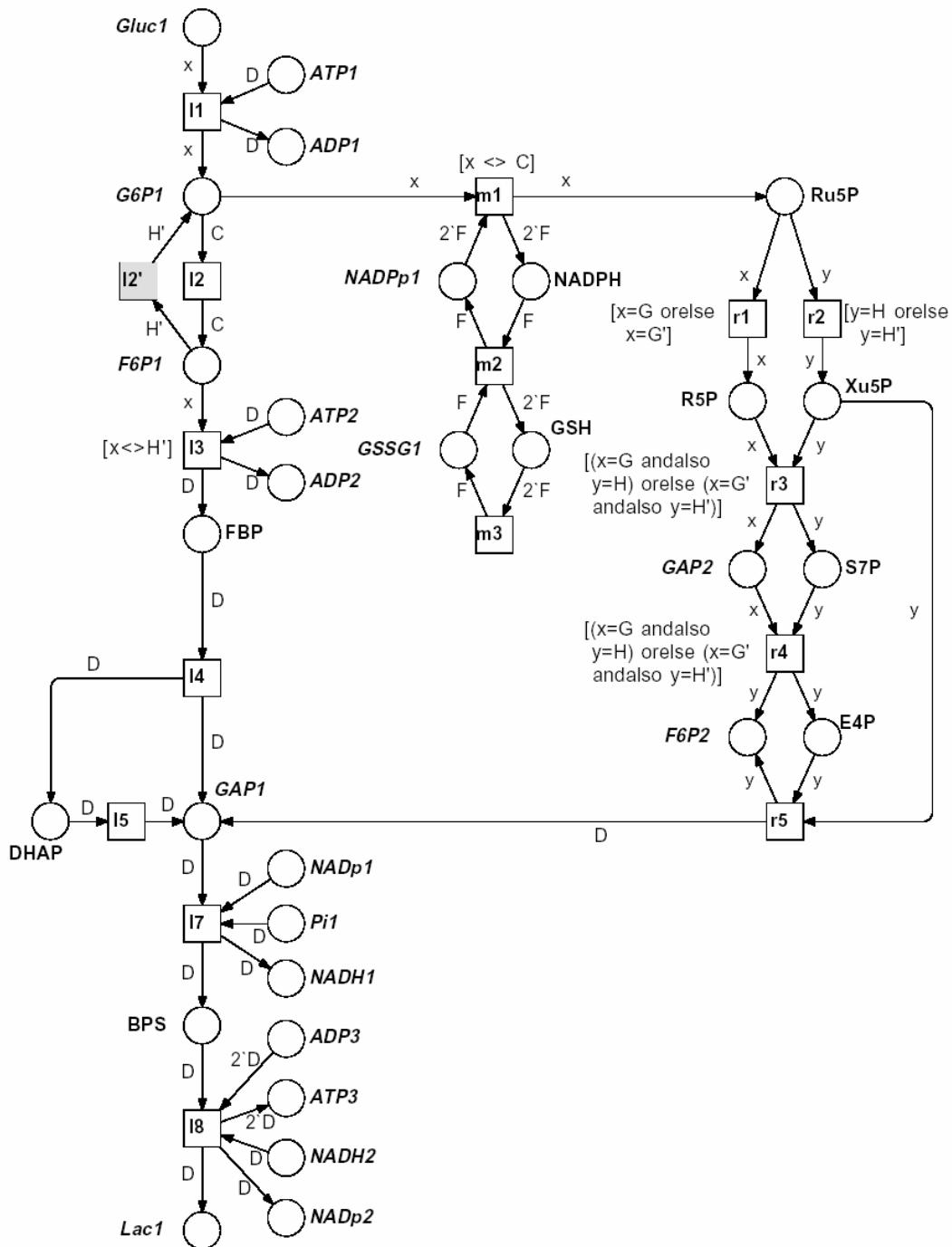


Figure 4 : Modèle du réseau de Pétri coloré du métabolisme des voies glycolytique et du pentose phosphate d'une cellule érythrocyte décrivant trois modes de flux. Le premier mode est la glycolyse, déterminé par la garde $[x \diamond C]$. Les deux autres modes concernent la voie du pentose phosphate, différenciés par les couleurs G, H et G' , H' . Image tirée de [14].

Réseaux de Pétri hybrides et leurs extensions supplémentaires

Une méthode intuitive pour représenter la concentration d'une espèce moléculaire n'est pas à priori avec des jetons discrets, mais plutôt par une valeur continue. Une extension aux réseaux de Pétri répond à ceci par l'ajout de places et de transitions de nature continue. Il s'agit des réseaux de Pétri hybrides [2]. Par cette extension, alors que les places et les transitions discrètes demeurent inchangées avec leur nombre de jetons naturel et le possible temps de délai de déclenchement, les places continues se voient attribuer un nombre réel positif que l'on nomme marque et les transitions continues, une variable que l'on nomme vitesse. La transition continue se distingue donc de son pendant discret par un taux de transformation continu des places en entrée vers les places en sortie. Ainsi, la modélisation de régulation génétique et de voies métaboliques qui est souvent réalisée à l'aide d'équations différentielles, peut être aussi accomplie par des réseaux de Pétri. Les places et transitions continues sont distingués graphiquement par des symboles différents : les places continues sont représentées par deux cercles concentriques et les transitions continues sont dessinées comme des rectangles vides. La figure 5 illustre le fonctionnement d'une transition continue d'un réseau de Pétri hybride.

Définition 5 : Un réseau de Pétri hybride N est défini par $\{P, T, \text{Pré}, \text{Post}, h, M_0\}$ où :

$P = \{P_1, P_2, \dots, P_n\}$, un ensemble fini de places où $n > 0$;

$T = \{T_1, T_2, \dots, T_n\}$, un ensemble fini de transitions où $n > 0$;

$P \cap T = \emptyset$, c'est-à-dire que les ensembles P et T sont disjoints ;

$h : P \cup T \rightarrow \{D, C\}$, appelée fonction hybride et qui indique pour chaque place et transition si elle est discrète ou continue;

$\text{Pré} = P \times T \rightarrow \mathbb{N}$ ou \mathbb{R}^+ , une application d'incidence avant (pondération des arcs allant des places aux transitions);

$\text{Post} = P \times T \rightarrow \mathbb{N}$ ou \mathbb{R}^+ , une application d'incidence arrière (pondération des arcs allant des transitions aux places);

$M_0 : P \rightarrow \mathbb{N}$ ou \mathbb{R}^+ , le marquage initial;

Un temps de délai d_t est assigné à toutes les transitions discrètes et une vitesse v_t est assignée à toutes les transitions continues.

En utilisant le logiciel Visual Object Net++ [42], le modèle du mécanisme de contrôle génétique du phage λ a été réalisé en utilisant les réseaux de Pétri hybrides par Matsuno et al [24]. Cette équipe a voulu démontrer par leurs travaux que l'approche par réseaux de Pétri hybrides constituait un outil de modélisation beaucoup plus intuitif que les équations différentielles de par son aspect graphique, tout en étant un outil de simulation très performant. Les variations dynamiques de la concentration des différentes protéines exprimées, obtenues par la simulation de leur modèle, reproduisent correctement les données biologiques de ce système.

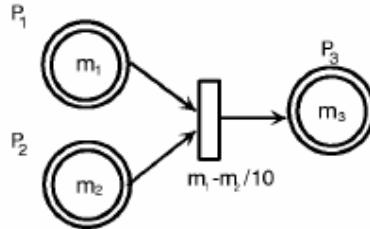


Figure 5 : Les places P_1 , P_2 et P_3 sont des places continues dont les contenus sont m_1 , m_2 et m_3 respectivement. La fonction $m_1 - m_2 / 10$ est assignée à la transition continue T comme sa vitesse de franchissement. T peut être tirée si $m_1 > 0$ et $m_2 > 0$. Lors du franchissement de la transition T , les contenus de P_1 et P_2 seront consommés à la vitesse $m_1 - m_2 / 10$ et le contenu de P_3 sera augmenté à la même vitesse.

Afin d'adapter plus justement aux processus biologiques leur approche de modélisation, les réseaux de Pétri fonctionnels [36] ont été jumelés aux réseaux de Pétri hybrides pour définir une nouvelle extension : les réseaux de Pétri hybrides fonctionnels (HFPN) [25]. Ceci permet une adaptation dynamique du réseau de Pétri. Comme dans les travaux de Genrich [11], cette attribution de fonction aux arcs a permis de modéliser l'équation de taux de réaction biochimique de Michaelis-Menten. De plus, deux types d'arcs autres que les arcs « normaux » sont utilisés et ils correspondent à des réalités biologiques. Premièrement, les arcs inhibiteurs (représentés par une flèche avec un cercle à son extrémité) servent à représenter la fonction d'inhibition de certaines molécules dans certaines réactions. Ainsi, une transition ne pourra être franchie si elle est connectée par un arc inhibiteur à une place non-vide. Deuxièmement, les arcs de test (dessinés avec un trait pointillé) indiquent qu'aucune quantité quelconque n'est retirée à la place d'origine de l'arc même si c'est un participant essentiel à la transition. À l'opposé des arcs inhibiteurs, la présence de jetons est nécessaire dans une place connectée à une transition par un arc de test pour que celle-ci soit franchie. À l'aide de ces deux types d'arc, on peut par exemple modéliser l'action inhibitrice d'un opérateur dans la transcription d'un gène. On peut aussi représenter avec un arc de test l'action d'une enzyme dans une réaction métabolique dont la présence est requise sans que la macromolécule soit transformée par la réaction. À partir de l'architecture des HFPN, l'équipe de Matsuno a développé un logiciel de biosimulation pour les biologistes, le programme Genomic Object Net (GON) [25][40].

Plusieurs processus biologiques ont déjà été modélisés et simulés grâce aux HFPN. Il s'agit de processus reliés à la régulation génétique (mécanisme de contrôle du phage λ [24], rythme circadien de *Drosophila* [27] et mécanisme régulateur de l'opéron *lac* chez *E. coli* [40]), aux réseaux métaboliques (glycolyse et cycle de l'urée [4] [7]) et à la transduction de signal (apoptose induite par la protéine *Fas* [27]). De plus, la formation

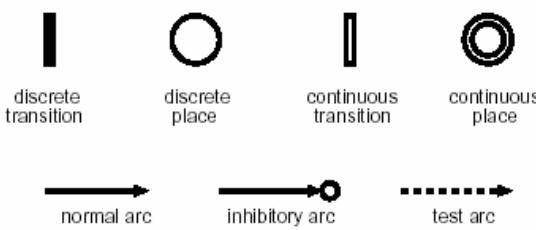


Figure 6 : Représentations graphiques des éléments de réseaux de Pétri hybrides fonctionnels.

de patrons par un système multicellulaire due à des interactions entre cellules (système de signalisation Delta-Notch) a pu être reproduit par simulation. Dans cette dernière expérience, la formation d'une frontière cellulaire chez *Drosophila* ainsi que certains patrons anormaux ont pu être expliqués par les résultats de simulations, corroborant des observations faites lors de manipulations expérimentales [26].

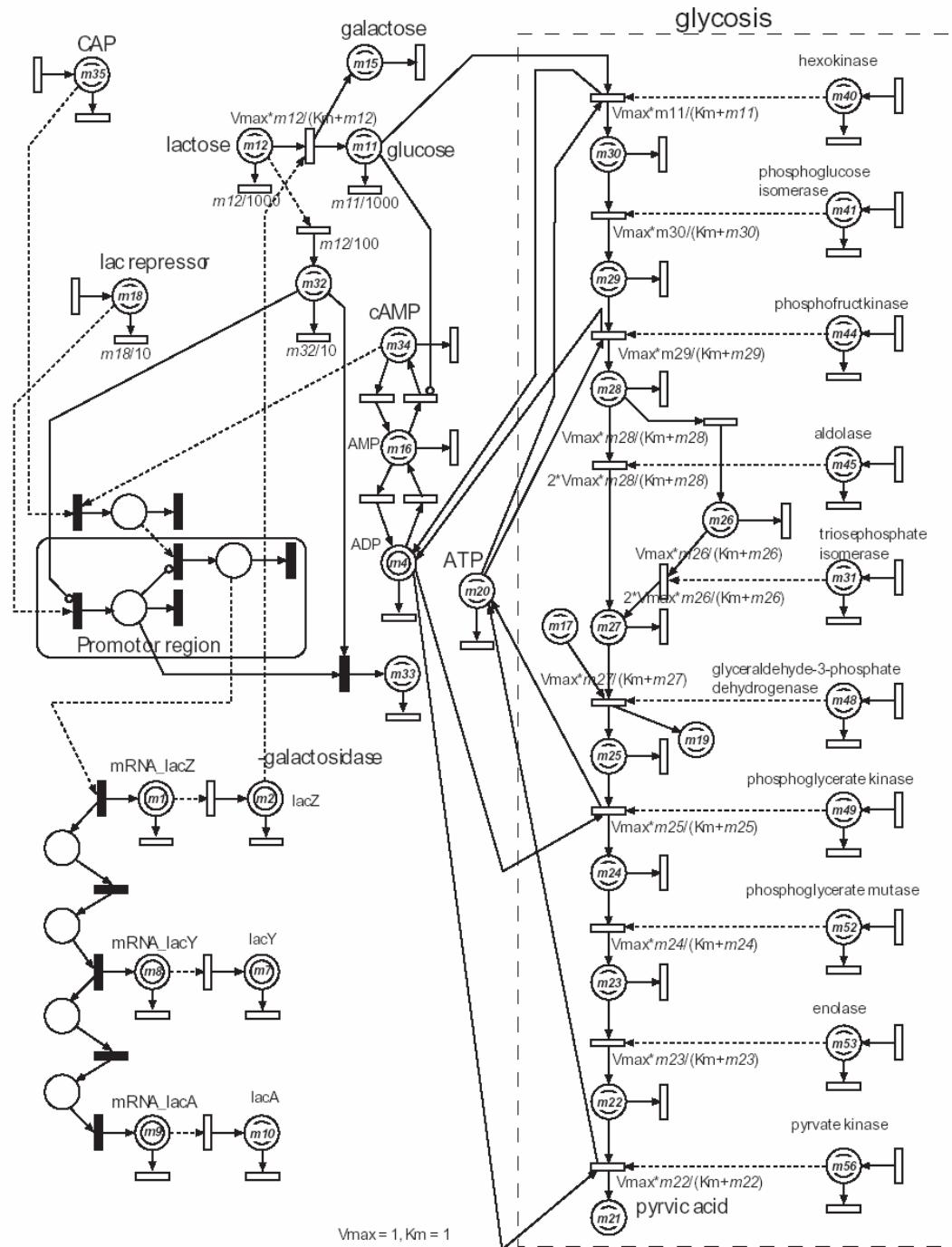


Figure 7 : Modèle du réseau de Pétri hybride fonctionnel de la glycolyse combiné au mécanisme régulateur de l'opéron *lac*. Imagé tirée de [40].

Les auteurs de l'architecture des HFPN en poursuivent l'élaboration en ajoutant certaines extensions qui ont pour but d'augmenter le pouvoir de modélisation et la précision des simulations [27]. Pour y arriver, de l'information plus complexe comme la localisation d'objets biologiques ou les interactions intercellulaires au niveau moléculaire doit être incorporée aux modèles. Une de ces extensions permet à une place du réseau de contenir différents types de données comme des nombres entiers, des nombres réels, des vecteurs et des chaînes de caractères. Afin de convertir les modèles de voies biologiques représentés par des équations différentielles dans le logiciel E-CELL en modèles HFPN, une procédure a été proposée [23] et un programme de conversion est en développement.

Discussion

Afin d'enrichir le pouvoir de modélisation des réseaux de Pétri et de les adapter à diverses problématiques, différentes extensions ont été ajoutées à la théorie originale développée par Prof. C. A. Pétri. Toutefois, les ajouts des extensions qui ont été discutées dans la présente revue ne donnent pas les mêmes possibilités de modélisation et de simulation. Les réseaux de Pétri colorés ont été créés afin de rendre les représentations de modèles plus compactes et ainsi permettre à celles-ci de gérer plus d'informations sans devoir trop complexifier la structure du réseau. Les réseaux de Pétri stochastiques proviennent de la famille des réseaux asynchrones qui se caractérisent par l'ajout d'une dimension temporelle au franchissement des transitions ; dans le cas stochastique, la durée de franchissement est une variable aléatoire. La nécessité de représenter des quantités discrètes et continues dans un même modèle a motivé l'apparition des réseaux hybrides. Et finalement, les réseaux fonctionnels rendent possible la modification dynamique du poids des arcs, ce qui donne une adaptabilité au comportement du réseau lors de sa simulation. À la lumière de cette variété des capacités de représentation des différents types de réseaux de Pétri, on peut s'interroger sur les spécificités de l'utilisation des différentes extensions pour la modélisation et la simulation de processus biologiques. Pour analyser chacune des méthodes dans son application biologique, il est pertinent de rappeler le compromis entre pouvoir de modélisation (et de simulation) et le pouvoir de décision des réseaux de Pétri discuté par Reddy et al [31]. Ce compromis stipule que l'ajout de pouvoir de modélisation aux réseaux de Pétri à l'aide d'extensions diminue le pouvoir analytique. En effet, l'augmentation du pouvoir de modélisation accroît la complexité de détermination de certaines propriétés, parfois jusqu'à l'indécidabilité. Par exemple, l'ajout d'arcs inhibiteurs dans les modèles enrichit les concepts représentés par les réseaux, mais complique grandement l'analyse de celui-ci. Il est donc important de choisir judicieusement la classe de réseau qui servira à la modélisation en fonction du but recherché.

Nous reconnaissons principalement dans la littérature deux types d'utilisation des réseaux de Pétri pour la modélisation de processus biologiques. Il y a les modèles qui servent à tirer des conclusions sur les systèmes par une approche analytique et il y a les modèles qui sont utilisés pour étudier la dynamique des systèmes, c'est-à-dire l'évolution des quantités des espèces moléculaire et la variation des concentrations. Lorsque l'on cherche à analyser un système complexe de réactions biochimiques, par exemple en identifiant les

Type d'extension du réseau de Pétri	Objectif de modélisation
Coloré	Analyse qualitative des propriétés du système
Stochastique	Simulation d'un système à faible concentration
Hybride	Simulation d'un système

Tableau 1 : Objectif de modélisation selon les différents types d'extension du réseau de Pétri

invariants, la présence de bornes et la vivacité d'un système modélisé, le type de réseau de Pétri choisi doit permettre que ces propriétés soient déterminables. Toutefois, lorsque l'on est intéressé à étudier le comportement du modèle par simulation et ainsi obtenir des graphes de concentrations ou observer l'atteinte d'un état stationnaire, peu importe si certaines propriétés sont indécidables puisque le pouvoir de modélisation est alors plus important. Il est possible de classer les extensions des réseaux de Pétri selon ces deux types d'utilisation. Le tableau 1 présente cette classification.

Dans la même optique que les premiers travaux avec les réseaux de Pétri par Reddy et al où les réseaux traditionnels place/transition servent à une analyse qualitative, les réseaux colorés peuvent fournir de l'information supplémentaire sur les systèmes. Ceci a été démontré dans [14]. Une analyse rigoureuse peut donc guider l'élaboration d'expériences en l'absence de données quantitatives. L'ajout de couleurs aux jetons ne vient pas diminuer le pouvoir de décision des réseaux de Pétri puisqu'il est toujours possible de convertir chaque mode (ou flux) d'un réseau coloré en un réseau traditionnel. L'avantage de leur utilisation est d'inclure dans un modèle la possibilité de discriminer les métabolites selon les chaînes de réactions dans lesquelles ils sont impliqués.

Les attributs des réseaux stochastiques et hybrides servent plus à des fins de simulation puisque c'est principalement un comportement particulier des jetons dans le système que l'on cherche à reproduire. En ce sens, la volonté de modéliser un système en vue de simulation hérite des objectifs initiaux de la modélisation quantitative de Hofestädt et Thelen [17]. Le critère qui permet de choisir entre une extension stochastique ou hybride dépend de la nature du système à modéliser. Si un système considère un faible nombre de molécules et que le caractère individuel de celles-ci doit être pris en compte, le caractère stochastique, qui a été observé dans plusieurs processus de biologie moléculaire, doit être exprimé. Alors, l'extension stochastique est appropriée. Pour les modèles où la quantité de molécules est suffisamment élevée pour être représentée par une concentration dont l'évaluation par un caractère continu est satisfaisante, l'extension hybride doit être choisie. On peut toutefois dire que le temps de délai des transitions discrètes des réseaux hybrides peut aisément devenir aléatoire et il y aurait alors fusion avec les réseaux stochastiques. Matsuno et al ont mentionné que ceci était un ajout possible à leur architecture. Il ne faut pas oublier que le jumelage de l'extension fonctionnelle à celle hybride, comme dans les HFPN, est nécessaire pour représenter des réactions métaboliques où la concentration des substrats influence le taux de réaction comme c'est le cas pour les équations de Michaelis-Menten.

Une exception à la classification proposée dans la table 1 apparaît dans les travaux de Genrich et al [11]. Ceux-ci ont associé la couleur des jetons à la concentration de l'espèce

moléculaire afin de faire une étude quantitative par simulation. Ceci démontre que la classification n'est pas exclusive. Toutefois, en plus de l'extension colorée, le type de réseau de Pétri employé dans ce cas précis contient aussi des blocs de code qui sont exécutés à chaque franchissement de transition pour calculer la vitesse de réaction grâce à une équation de Michaelis-Menten. Nonobstant la validité de cette démarche, celle-ci est moins intuitive et plus ardue à implémenter que celles basées sur les HFPN.

Conclusion

Dans cet article, les possibilités d'analyse, de modélisation et de simulation de processus de biologie moléculaire à l'aide de certaines extensions de réseaux de Pétri ont été discutées. L'application de réseaux de Pétri à la biologie offre plusieurs avantages. Premièrement, deux propriétés des réseaux de Pétri, identifiées par Reddy et al [31], sont pertinentes à la modélisation de systèmes biochimiques : extensionnalité et abstraction. Ces deux propriétés permettent une hiérarchisation des modèles. La propriété d'extensionnalité permet d'ajouter certaines sections à un réseau – par exemple lorsque des informations supplémentaires viennent compléter un modèle ou lorsque l'on veut combiner deux modèles complémentaires – sans devoir grandement modifier sa structure. De son côté, la propriété d'abstraction permet de négliger la modélisation de certains aspects qui ne concernent pas le problème étudié en représentant un sous-modèle par une transition.

Deuxièmement, plusieurs éléments théoriques des réseaux de Pétri ayant un fondement mathématique permettent de tirer certaines conclusions sur le système biologique à l'étude. Ceux-ci ont été discutés de façon complète par Zevedei-Oancea et Schuster [38]. Les invariants d'un réseau de Pétri peuvent être associés à des modes de flux et à des relations de conservation. De plus, on peut identifier dans un réseau des ensembles particuliers de places d'un réseau comme des siphons ou des pièges. Les places faisant partie d'un siphon demeureront vides dès qu'elles auront perdu tous leurs jetons. À l'opposée, les places constituant un piège ne peuvent plus perdre un seul jeton lorsqu'elles auront atteint un certain marquage. Les pièges et les siphons sont intéressants pour la modélisation biochimique puisque l'on peut les associer au stockage et à la consommation de substances dans un système. Finalement, la vivacité d'un réseau ou l'apparition d'une impasse dans celui-ci sont aussi des propriétés donnant de l'information sur un système biologique.

Troisièmement, la facilité avec laquelle les biologistes peuvent réaliser la modélisation de systèmes biologiques et le support à la simulation donné par les outils logiciels en font une approche très intéressante. L'aspect graphique des réseaux de Pétri n'est pas si éloigné des représentations de réseaux biochimiques, ce qui contribue au pouvoir de communication des modèles et à l'aisance de leur design. De plus, contrairement à d'autres formalismes utilisés en biologie mathématique, les réseaux de Pétri sont rapidement accessibles à la compréhension et demandent peu de connaissances connexes de la part des biologistes qui les emploient. Les fondements mathématiques de ceux-ci rendent possibles des simulations complexes et le visionnement de résultats dynamiques.

Avec le développement de logiciels basés sur les réseaux de Pétri et spécifiques à la biologie, comme l'outil Genomic Object Net [40], ainsi que la proposition d'un format pour l'échange de modèles, le « Biology Petri Net Markup Language » (BioPNML) [5], les obstacles informatiques à l'utilisation de cette approche de modélisation par les biologistes diminuent. Cette technique de modélisation permettra donc de créer un puissant environnement d'analyse et de simulation pour l'étude des centaines, voire des milliers, d'interconnexions qui constituent les différents réseaux métaboliques de la cellule.

Références

- [1] Ajmone Marsam, M., Balbo, G., Chiola, G., Conte, G., Donatelli, S., et Fransceschinis, G. (1991) An Introduction to Generalized Stochastic Petri Nets. *Microelecton. Reliab.*, **31**(4), 699-725.
- [2] Alla, H. et David, R. (1998) Continuous and hybrid Petri nets. *Journal of Circuits, Systems, and Computer Science*, **8**(1), 159-188, 1998.
- [3] Bower, J.M. et Bolouri, H. (2001) *Computational modeling of genetic and biochemical networks*. MIT Press, Cambridge, MA.
- [4] Chen, M. et Freier, A. (2002) Petri net based modelling and simulation of metabolic networks in the cell. In *Publications of Bioinformatics Research and Education Workshop*, Hinxton UK, EMBL-EBI.
- [5] Chen, M., Freier, A., Köhler, J. et Rüegg, A. (2002) The biology petri net markup language. *Proc. Promise 2002*, 150-161.
- [6] Chen, M. (2002) Modelling and simulation of metabolic networks : Petri nets approach and perspective. *Proc. European Simulation Multiconference 2002*, 441-444.
- [7] Chen, M. et Hofestädt, R. (2003) Quantitative Petri net model of gene regulated metabolic networks in the cell. *In Silico Biology*, **3**, <http://www.bioinfo.de/isb/2003/03/0030/>.
- [8] Collado-Vides, J. et Hofestädt, R. (2002) *Gene regulation and metabolism – Postgenomic computational approaches*. MIT Press, Cambridge, MA.
- [9] de Jong, H. (2002) Modeling and simulation of genetic regulatory systems : A literature review. *Journal of Computational Biology*, **9**(1), 67-103.
- [10] Endy, D et Brent, R. (2001) Modelling cellular behavior. *Nature*, **409**, 391-395.
- [11] Genrich, H., Küffner, R. et Voss, K. (2001) Executable Petri net models for the analysis of metabolic pathways. *International Journal on Software Tools for Technology Transfer*, **3**(4), 394-404.
- [12] Goss, P.J.E. et Peccoud, J. (1998) Quantitative modeling of stochastic systems in molecular biology by using stochastic Petri nets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 6750-6755.
- [13] Goss, P.J.E. et Peccoud, J. (1999) Analysis of the stabilizing effect of Rom on the genetic network controlling ColE1 plasmid replication. *Proc. Pacific Symposium on Biocomputing*, **4**, 65-76.
- [14] Heiner, M., Koch, I. et Voss, K. (2001) Analysis and simulation of steady states in metabolic pathways with Petri Nets. *Third Workshop and Tutorial on Practical Use of colored Petri Nets and CPN Tools*, Univ. of Aarhus, DAIMI PB-554, 15-34.
- [15] Heinrich R. et Schuster S. (1998) The modelling of metabolic systems. Structure, control and optimality. *Biosystems*, **47**, 61-77.
- [16] Hofestädt, R. (1994) A Petri net application of metabolic processes. *J. System Analysis, Modeling and Simulation*, **16**, 113-122.
- [17] Hofestädt, R. et Thelen, S. (1998) Quantitative modeling of biochemical networks. *In Silico Biology*, **1**, <http://www.bioinfo.de/isb/1998/01/0006/>.

[18] Jensen, K. (1992) Coloured Petri Nets : basic concepts, analysis methods and practical use. Monographs on Theoretical Computer Science, Springer-Verlag.

[19] Kauffman, S.A. (1993) *The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*, Oxford University Press, New York.

[20] Kitano, H. (2002) Systems biology : a brief overview. *Science*, **295**, 1662-1664.

[21] Kitano, H. (2002) Computational systems biology. *Nature*, **420**, 206-210.

[22] Küffner, R., Zimmer, R. et Lengauer, T. (2000) Pathway analysis in metabolic databases via differential metabolic display (DMD). *Bioinformatics*, **16(9)**, 825-836.

[23] Matsui, M., Doi, A., Matsuno, H., Hirata, Y. et Miyano, S. (2001) Biopathway model conversion from E-CELL to Genomic Object Net. *Genome Inform.*, **12**, 290-291.

[24] Matsuno, H., Doi, A., Nagasaki, M. et Miyano, S. (2000) Hybrid Petri net representation of gene regulatory network. *Proc. Pacific Symposium on Biocomputing 2000*, 338-349.

[25] Matsuno, H., Doi, A., Hirata, Y. and Miyano, S. (2001) XML documentation of biopathways and their simulations in Genomic Object Net. *Genome Inform.* **12**, 54-62.

[26] Matsuno, H., Murakani, R., Yamane, R., Yamasaki, N., Fujita, S., Yoshimori, H. et Miyano, S. (2003) Boundary Formation by Notch Signaling in Drosophila Multicellular Systems: Experimental Observations and Gene Network Modeling by Genomic Object Net. *Proc. Pacific Symposium on Biocomputing 2003*, **8**, 152-163.

[27] Matsuno, H., Tanaka, Y., Aoshima, H., Doi, A., Matsui, M. et Miyano, S. (2003) Biopathways representation and simulation on hybrid functional Petri net. *In Silico Biology*, **3**, <http://www.bioinfo.de/isp/2003/03/0032/>.

[28] Mendes, P. (1993) GEPASI: a software package for modelling the dynamics, steady states and control of biochemical and other systems. *Comput. Appl. Biosci.*, **9(5)**, 563-571.

[29] Peleg, M., Yeh, I. et Altman, R.B. (2002) Modelling biological processes using workflow and Petri net models. *Bioinformatics*, **18(6)**, 825-837.

[30] Reddy, V.N., Mavrovouniotis, M.L. et Liebman, M.N. (1993) Petri net representation in metabolic pathways. *Proc. First ISMB*, 328-336.

[31] Reddy, V.N., Liebman, M.N. et Mavrovouniotis, M.L. (1996) Qualitative analysis of biochemical reaction systems. *Comput. Biol. Med.* **26(1)**, 9-24.

[32] Reisig, W. (1985) *Petri Nets : An Introduction*. Monographs on Theoretical Computer Science, Springer-Verlag.

[33] Srivastava, R., Peterson, M.S. et Bentley, W.E. (2001) Stochastic kinetic analysis of the Escherichia coli stress circuit using σ^{32} -targeted antisense. *Biotechnol. Bioeng.*, **75(1)**, 120-129.

[34] Srivastava, R., You, L., Summers, J. et Yin, J. (2002) Stochastic versus deterministic modeling of intracellular viral kinetics. *J. Theor. Biol.*, **218**, 309-321.

[35] Tomita, M., Hashimoto, K., Takahashi, K., Shimizu, T., Matsuzaki, Y., Miyoshi, F., Saito, K., Tanida, S., Yugi, K., Venter, J.C. et Hutchison C. (1999) E-CELL : Sotware environment for whole cell simulation. *Bioinformatics*, **15**, 72-84.

[36] Valk, R. (1978) Self-modifying nets, a natural extension of Petri nets. *Lectures Notes in Computer Science*, **62** (ICALP '78), 464-476.

[37] Voss, K., Heiner, M. et Koch, I. (2003) Steady state analysis of metabolic pathways using Petri nets. *In Silico Biology*, **3**, <http://www.bioinfo.de/isp/2003/03/0031/>.

[38] Zevedei-Oancea, I. et Schuster, S. (2003) Topological analysis of metabolic networks based on Petri net theory. *In Silico Biology*, **3**, <http://www.bioinfo.de/isp/2003/03/0029/>.

[39] Design/CPN : <http://www.daimi.au.dk/designCPN>.

[40] Genomic Object Net : <http://www.genomicobject.net>.

[41] Möbius et UltraSAN : <http://www.crhc.uiuc.edu/PERFORM/>.

[42] Visual Object Net ++ : <http://www.systemtechnik.tu-ilmenau.de/~drath/visual.htm>.

L'École Polytechnique se spécialise dans la formation d'ingénieurs et la recherche en ingénierie depuis 1873



École Polytechnique de Montréal

**École affiliée à l'Université
de Montréal**

Campus de l'Université de Montréal
C.P. 6079, succ. Centre-ville
Montréal (Québec)
Canada H3C 3A7

www.polymtl.ca



**ÉCOLE
POLYTECHNIQUE
MONTREAL**