

Modélisation, Simulation, Vérification et Contrôle des Grands Réseaux de Régulation Génique

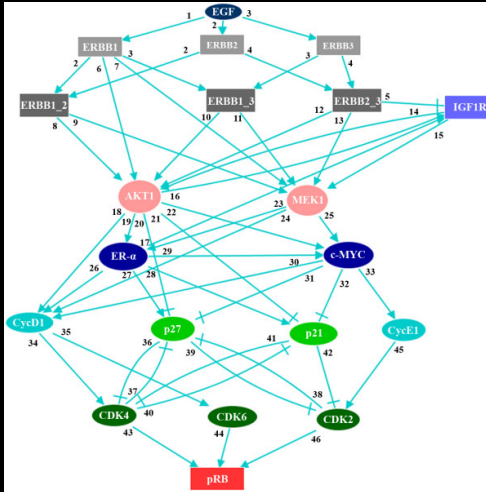
Loïc Paulevé, Morgan Magnin, Olivier Roux

IRCCyN / Équipe MOVES

Journée « Génomique Intégrative » Biogenouest
8 avril 2010



« Grands » réseaux de régulation génique



20 gènes

2^{20} états

[Sahin, *et al.* : Modeling ERBB receptor-regulated G1/S transition to find novel targets for de novo trastuzumab resistance ; *BMC Systems Biology*, 2009]

Questions adressées

Analyse de la dynamique :

- états stables ;
- atteignabilité d'un niveau d'un gène donné ;
- attracteurs.

Contrôle de la dynamique :

- gènes et niveaux de gène clés.

Actuellement : analyse qualitative (pas de temps, ni de probabilités).

Travaux en cours : analyse quantitative.

Méthodologie

Analyse par **vérification formelle** :

- **complétude** de la réponse (a contrario de la simulation) ;
- apporte des **certitudes** sur le modèle étudié.

Domaine très actif en informatique.

Problématique actuelle (et particulièrement bio) :
explosion calculatoire (nombre d'états exponentiel).

⇒ inexploitable sur des grands systèmes.

Contrôle facilité par une connaissance accrue de la dynamique.

Résultats, Outils

Méthodes prenant **avantage de la structure** (calculatoire) des régulations :

- Liste de tous les états stables $< 1s$;
- Vérification de l'atteignabilité $0.01s$;
- On retrouve les gènes clés pour le contrôle $0.01s$.

En cours : application a des réseaux de l'ordre de 100 gènes.

Limitation : le nombre de régulateurs d'un gène doit être faible.

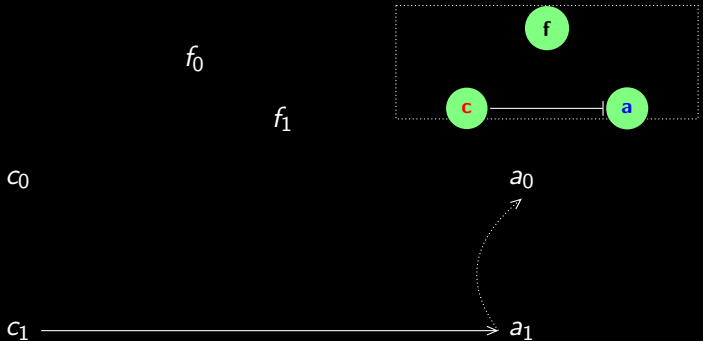
Travaux en cours : prise en compte du temps/probabilités.

À suivre : **modélisation** utilisée + **simulation**.

Modélisation (*Process Hitting*)

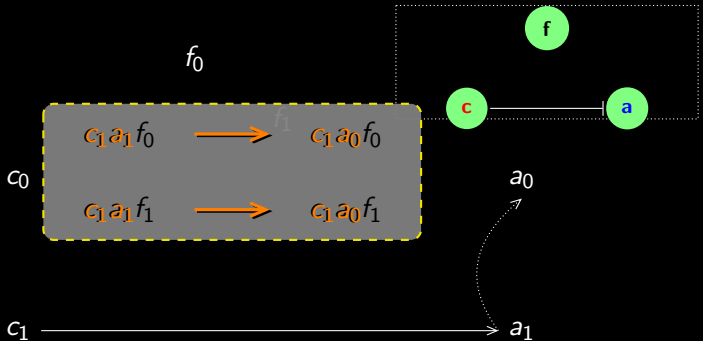
processus = un gène a au niveau i

Interaction = a au niveau i pousse b du niveau j vers le niveau k
noté $a_i \rightarrow b_j \uparrow b_k$ (hit and bounce)



Modélisation (*Process Hitting*)

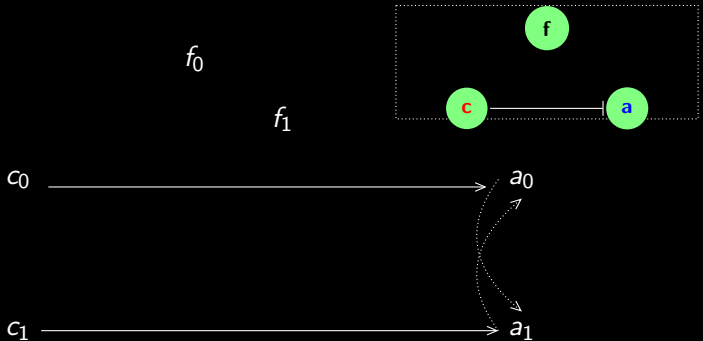
processus = un gène a au niveau i
 Interaction = a au niveau i pousse b du niveau j vers le niveau k
 noté $a_i \rightarrow b_j \uparrow b_k$ (hit and bounce)



Modélisation (*Process Hitting*)

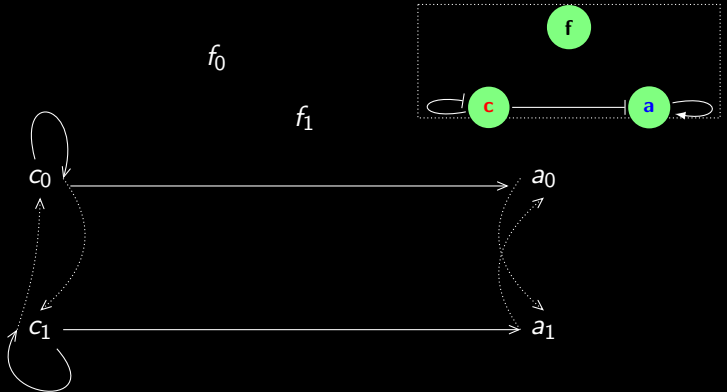
processus = un gène a au niveau i

Interaction = a au niveau i pousse b du niveau j vers le niveau k
noté $a_i \rightarrow b_j \overset{\uparrow}{\rightarrow} b_k$ (hit and bounce)



Modélisation (*Process Hitting*)

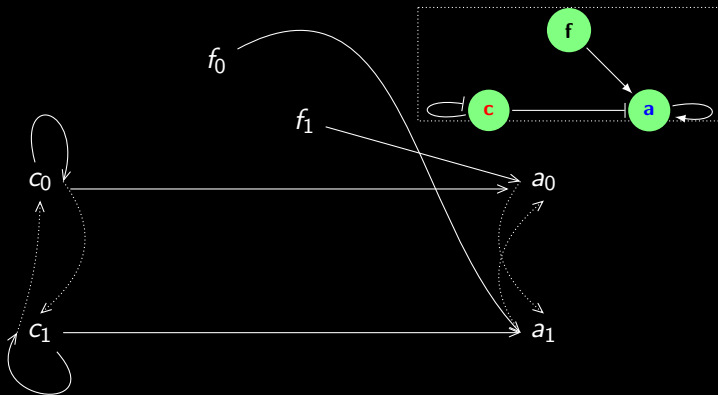
processus = un gène a au niveau i
Interaction = a au niveau i pousse b du niveau j vers le niveau k
noté $a_i \rightarrow b_j \overset{\rightarrow}{\mapsto} b_k$ (hit and bounce)



Modélisation (*Process Hitting*)

processus = un gène a au niveau i

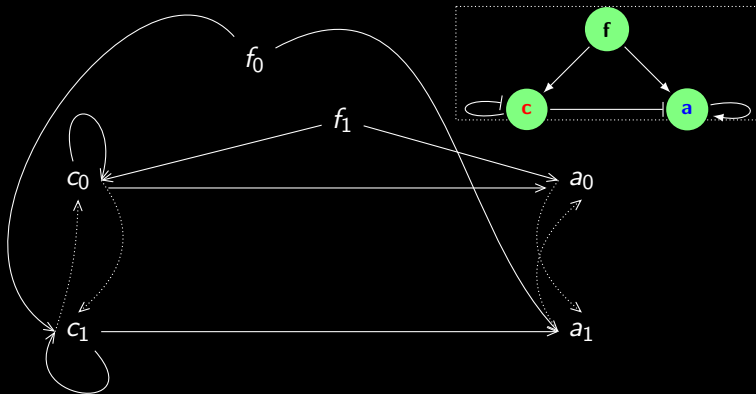
Interaction = a au niveau i pousse b du niveau j vers le niveau k
noté $a_i \rightarrow b_j \overset{\rightarrow}{\mapsto} b_k$ (hit and bounce)



Modélisation (*Process Hitting*)

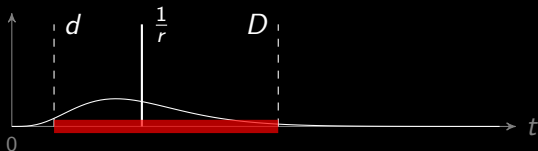
processus = un gène a au niveau i

Interaction = a au niveau i pousse b du niveau j vers le niveau k
noté $a_i \rightarrow b_j \overset{\rightarrow}{\leftarrow} b_k$ (hit and bounce)



Prise en compte du temps (et stochasticité)

Intervalle de temps de déclenchement de l'action pour une confiance $1 - \alpha$:



—
durée de l'interaction

Vérification et simulation

Traduction dans divers formalismes :

<i>Outils de vérification</i>	π -calcul RdP PRISM ...	<i>Outils de simulation</i>	SPiM BioSpi
-------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------	----------------

Conclusion & perspectives

- Une approche pour compacter la modélisation des systèmes complexes et permettre **vérification**, **contrôle** et **simulation**,
- Nous cherchons des **études de cas** significatives sur des grands réseaux de régulation

Modélisation, Simulation, Vérification et Contrôle des Grands Réseaux de Régulation Génique

Loïc Paulevé, Morgan Magnin, Olivier Roux

IRCCyN / Équipe MOVES



{loic.pauleve,morgan.magnin,olivier.roux}@irccyn.ec-nantes.fr