

Algorithmes pour la Reprogrammation Cellulaire

THÉMATIQUES : Logique et Vérification, Biologie des systèmes

LIEU : Laboratoire de Recherche en Informatique (LRI), Université Paris-Sud, Orsay, France
(Directeur : Yannis Manoussakis <Yannis.Manoussakis@lri.fr>)

ENCADREMENT :

- Loïc Paulevé (CNRS, LRI) <pauleve@lri.fr> - <http://loicpauleve.name>
- Stefan Haar (Inria, LSV) <stefan.haar@inria.fr> - <http://lsv.ens-cachan.fr/~haar>

CONTEXTE

La reprogrammation cellulaire consiste à déclencher une *re-différentiation* de la cellule via la perturbation de certains gènes ou de récepteurs de signaux. Ceci induit un changement de phénotype pour la cellule, ce qui a de nombreuses applications, en particulier en médecine régénérative.

La prédiction de cibles robustes pour la reprogrammation cellulaire est un défi majeur et nécessite de nouvelles méthodes informatiques pour la modélisation et l'analyse de la dynamique des réseaux biologiques.

Des travaux récents ont montrés que des modèles dits *qualitatifs* permettent de prédire automatiquement des cibles de reprogrammation de réseaux de gènes. Ces modèles booléens considèrent chaque gène comme étant soit exprimé, soit non-exprimé ; l'expression de ces gènes est alors fonction de l'état binaire de ses régulateurs et peut ainsi évoluer avec le temps. À partir de ces réseaux booléens, il est possible de calculer les *attracteurs* du système, modélisant les différentes fonctions de la cellule, et d'identifier certains gènes clés dont la mutation entraînerait un changement d'attracteur.

OBJECTIFS DU STAGE

Le stage commencera par une étude approfondie des algorithmes actuels permettant la prédiction de cibles de reprogrammation à partir de réseaux booléens et de leurs applications à des réseaux biologiques synthétiques et réels. Ces méthodes reposent essentiellement sur l'identification de boucles de rétroaction positives entre les gènes, qui sont fondamentalement nécessaires à la multi-stationnarité des cellules.

Le stage se concentrera alors sur différentes questions majeures pour l'obtention de prédictions de cibles robustes dans le cadre des réseaux booléens : (1) existe-t-il d'autres solutions que celles prédites par les méthodes actuelles ? ; (2) comment calculer ces prédictions en présence d'incertitudes sur certaines interactions ? ; (3) comment évaluer la robustesse d'une stratégie de reprogrammation ? Ces tâches demanderont une formalisation du calcul des cibles de reprogrammation cellulaire, l'implémentation et l'évaluation des algorithmes proposés.

Une poursuite en thèse de doctorat est possible, et pourra s'intégrer dans des collaborations actuelles avec des biologistes pour aboutir à des validations expérimentales.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- R. Thomas, and M. Kaufman. *Multistationarity, the basis of cell differentiation and memory. II. Logical analysis of regulatory networks in terms of feedback circuits*. In *Chaos : An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, AIP, 2001, 11, 180-195 ([pdf](#)).
- I. Crespo, T. M. Perumal, W. Jurkowski and A. del Sol. *Detecting cellular reprogramming determinants by differential stability analysis of gene regulatory networks*. In *BMC Systems Biology* 2013, 7 :140 ([pdf](#)).
- L. Paulevé, M. Folschette, M. Magnin, and O. Roux. *Analyses statiques de la dynamique des réseaux d'automates indéterministes*. *Technique et Science Informatiques (TSI)*, 2015 ([pdf](#)).