

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

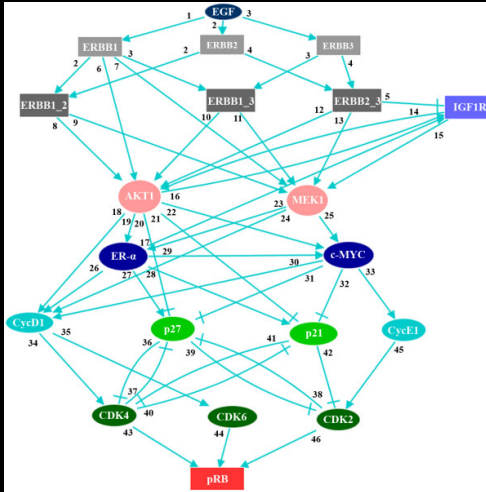
Loïc Paulevé, Morgan Magnin, Olivier Roux

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.

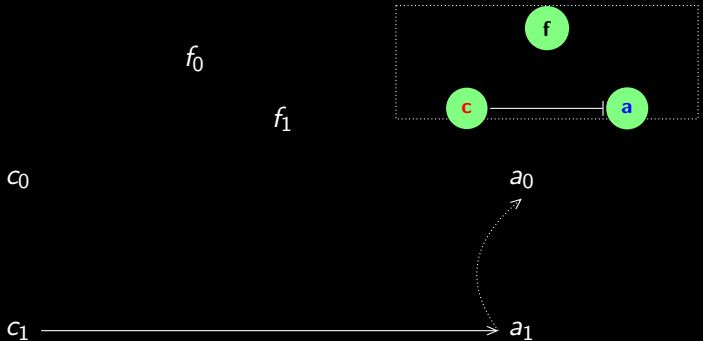
À suivre : **modélisation** utilisée + **simulation**.

# 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)

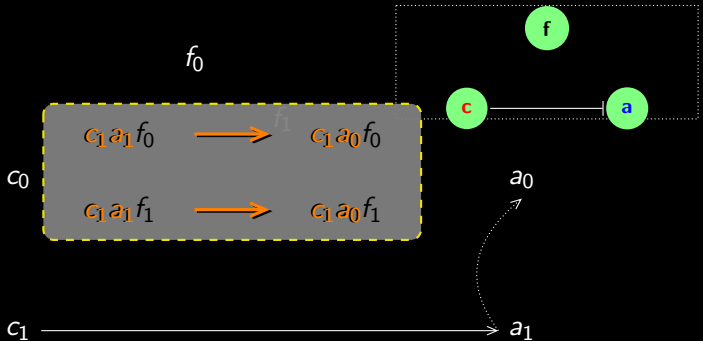
---



# 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  $a_i \rightarrow b_j \overset{\uparrow}{\rightarrow} b_k$  (hit and bounce)



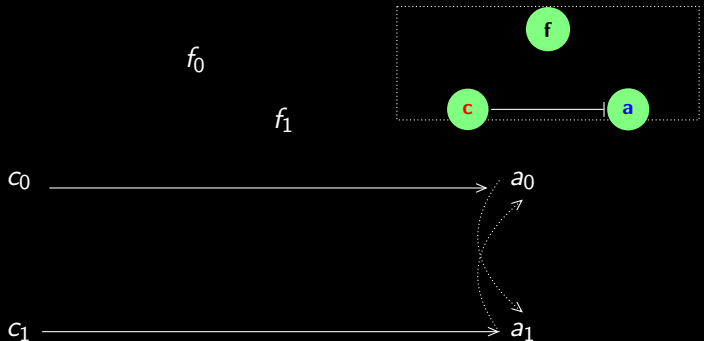
# Modélisation (*Process Hitting*)

processus = un gène  $a$  au niveau  $i$

Interaction =  $a$  au niveau  $i$  pousse  $b$  du niveau  $j$  vers le niveau  $k$

noté  $a_i \rightarrow b_j \overset{\uparrow}{\rightarrow} b_k$  (hit and bounce)

---

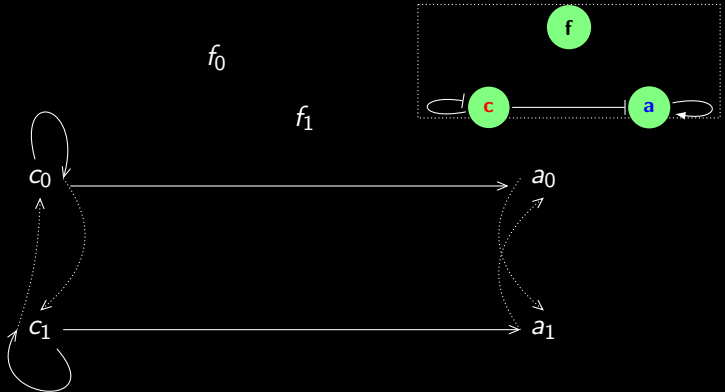




# Modélisation (*Process Hitting*)

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)

---

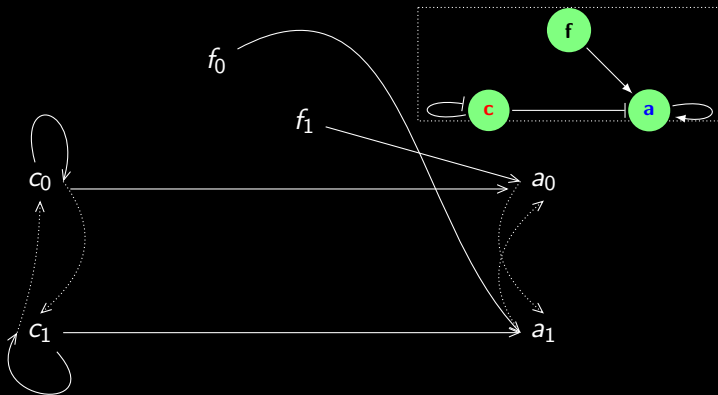


# Modélisation (*Process Hitting*)

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)

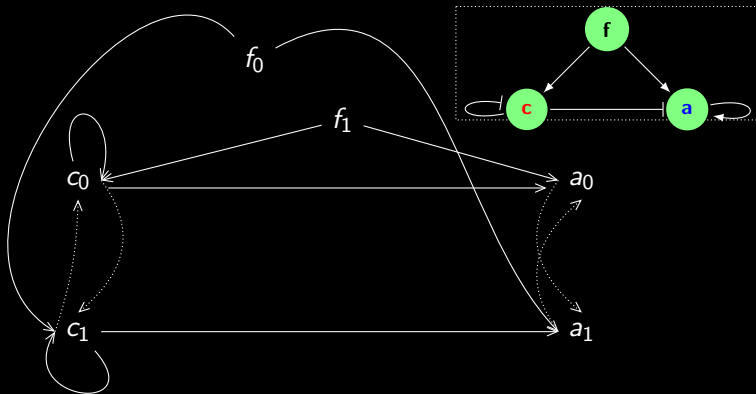
---



# Modélisation (*Process Hitting*)

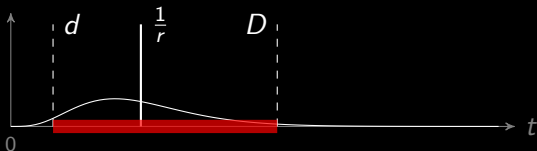
processus = un gène  $a$  au niveau  $i$

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)

Intervalles 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>	$\pi$ -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