

Modélisation et Vérification des Réseaux de Régulations entre Gènes

Loïc Paulevé

JDOC 2010 - 29 avril 2010



Directeur : Olivier Roux
Co-encadrant : Morgan Magnin

Laboratoire : IRCCyN, UMR CNRS 6597
Équipe : Moves (Informatique)
Établissement : École Centrale de Nantes
École doctorale : STIM

Collaborations : Microsoft Research, Cambridge UK ; I3S, Nice.

Biologie vs Informatique



Biologiste : comprendre, modifier (guérir) le vivant.

Aide à la réflexion

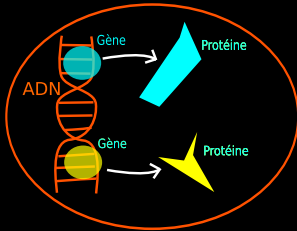
Modèles, Programmes

Cadre formel



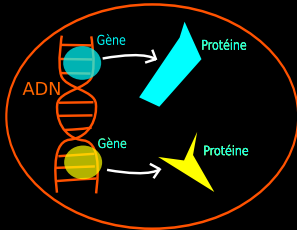
Informaticien : concevoir et prouver des méthodes de calcul.

Un peu de biologie cellulaire

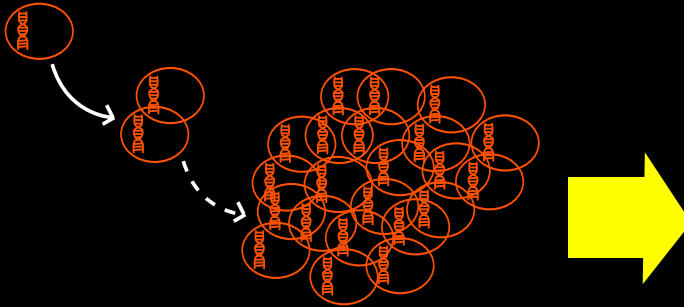


Le comportement d'une cellule est déterminée par la concentration de protéines particulières.

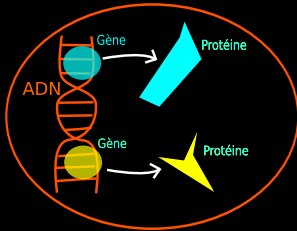
Un peu de biologie cellulaire



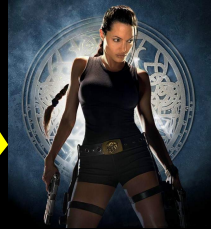
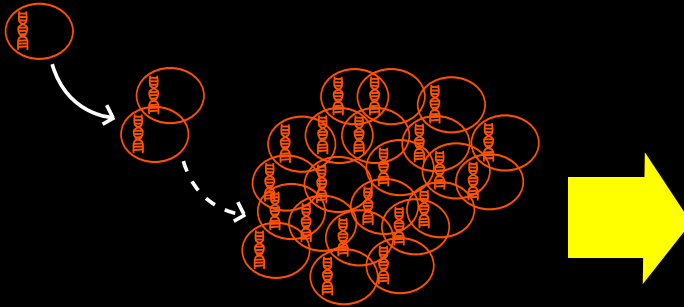
Le comportement d'une cellule est déterminée par la concentration de protéines particulières.



Un peu de biologie cellulaire

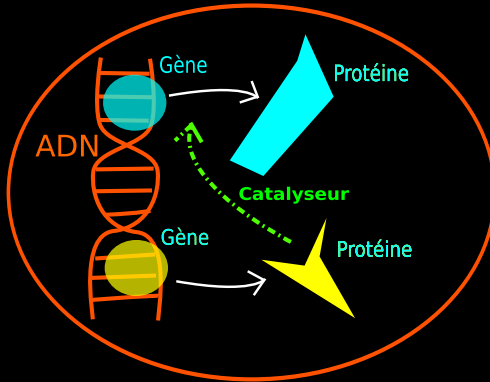


Le comportement d'une cellule est déterminée par la concentration de protéines particulières.



Défi : comprendre et contrôler la différenciation cellulaire.

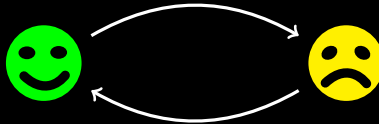
La régulation génique



- Certaines protéines **activent** ou **inhibent** l'expression d'un gène.
- On parle alors d'effet **régulateur**.

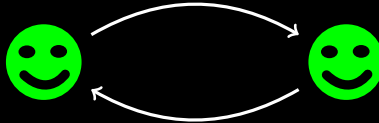
La régulation

- **Systèmes complexes** : biologie, cours de la bourse, relations sociales.
- **Relations entre des entités** ayant des états (heureux/malheureux ; gène actif/inactif ; valeur monétaire, etc.).
- **A régule positivement (ou négativement) B.**
- **Comportement dynamique** (l'état des entités évolue au cours du temps).



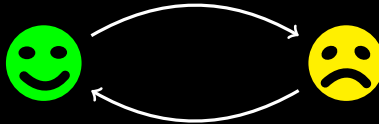
La régulation

- **Systèmes complexes** : biologie, cours de la bourse, relations sociales.
- **Relations entre des entités** ayant des états (heureux/malheureux ; gène actif/inactif ; valeur monétaire, etc.).
- **A régule positivement (ou négativement) B.**
- **Comportement dynamique** (l'état des entités évolue au cours du temps).



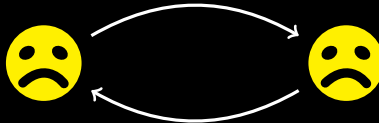
La régulation

- **Systèmes complexes** : biologie, cours de la bourse, relations sociales.
- **Relations entre des entités** ayant des états (heureux/malheureux ; gène actif/inactif ; valeur monétaire, etc.).
- **A régule positivement (ou négativement) B.**
- **Comportement dynamique** (l'état des entités évolue au cours du temps).



La régulation

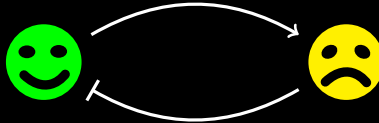
- **Systèmes complexes** : biologie, cours de la bourse, relations sociales.
- **Relations entre des entités** ayant des états (heureux/malheureux ; gène actif/inactif ; valeur monétaire, etc.).
- **A régule positivement (ou négativement) B**.
- **Comportement dynamique** (l'état des entités évolue au cours du temps).



- Cycle de régulation positif : 2 états stables.

La régulation

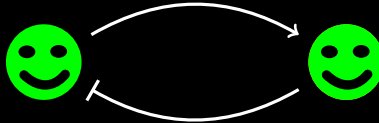
- **Systèmes complexes** : biologie, cours de la bourse, relations sociales.
- **Relations entre des entités** ayant des états (heureux/malheureux ; gène actif/inactif ; valeur monétaire, etc.).
- **A régule positivement (ou négativement) B.**
- **Comportement dynamique** (l'état des entités évolue au cours du temps).



- Cycle de régulation positif : 2 états stables.

La régulation

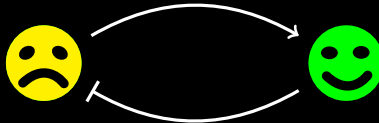
- **Systèmes complexes** : biologie, cours de la bourse, relations sociales.
- **Relations entre des entités** ayant des états (heureux/malheureux ; gène actif/inactif ; valeur monétaire, etc.).
- **A régule positivement (ou négativement) B.**
- **Comportement dynamique** (l'état des entités évolue au cours du temps).



- Cycle de régulation positif : 2 états stables.

La régulation

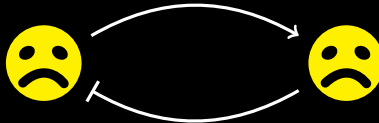
- **Systèmes complexes** : biologie, cours de la bourse, relations sociales.
- **Relations entre des entités** ayant des états (heureux/malheureux ; gène actif/inactif ; valeur monétaire, etc.).
- **A régule positivement (ou négativement) B.**
- **Comportement dynamique** (l'état des entités évolue au cours du temps).



- Cycle de régulation positif : 2 états stables.

La régulation

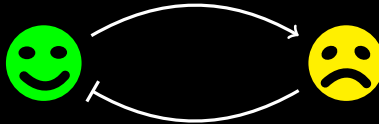
- **Systèmes complexes** : biologie, cours de la bourse, relations sociales.
- **Relations entre des entités** ayant des états (heureux/malheureux ; gène actif/inactif ; valeur monétaire, etc.).
- **A régule positivement (ou négativement) B**.
- **Comportement dynamique** (l'état des entités évolue au cours du temps).



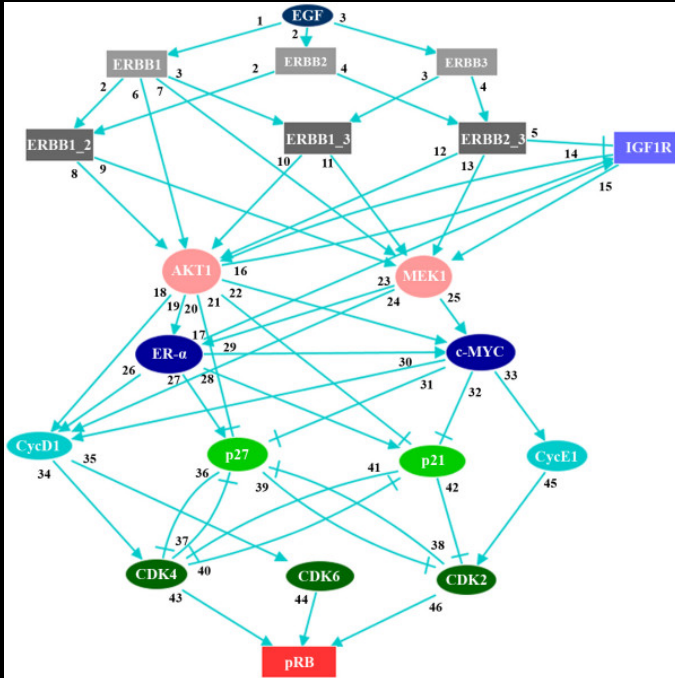
- Cycle de régulation positif : 2 états stables.

La régulation

- **Systèmes complexes** : biologie, cours de la bourse, relations sociales.
- **Relations entre des entités** ayant des états (heureux/malheureux ; gène actif/inactif ; valeur monétaire, etc.).
- **A régule positivement (ou négativement) B**.
- **Comportement dynamique** (l'état des entités évolue au cours du temps).

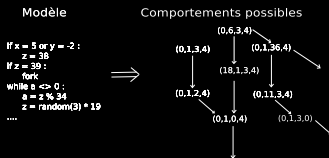


- Cycle de régulation positif : 2 états stables.
- Cycle de régulation négatif : oscillation.



Objectifs

- Preuves automatiques de propriétés des dynamiques des réseaux de régulation génique (RRG) – *Vérification de modèle*.
- Passage à l'échelle pour les grands RRG.

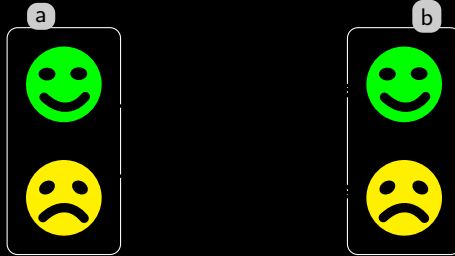


Cheminement

- Éviter la construction de tous les comportement possibles (cas des méthodes actuelles – explosion combinatoire).
- Regarder uniquement le code du programme informatique, sans l'exécuter – *Analyse statique et Interprétation abstraite*.
- Définition d'un langage de programmation avec une forme (structure) très simple.

Frappe de Processus

Le formalisme *Frappe de Processus*

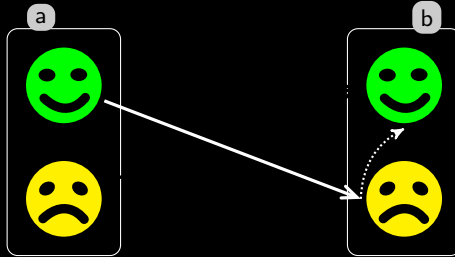


Analyse statique et Interprétation abstraite

- Théories : graphes, ordres, ensembles.
- État de l'art très limité.
- Exploite la **forme particulière des Frappes de Processus**.
- **Algorithmes répondant instantanément** (méthodes classiques varient entre la seconde et l'infini).
- Mais certains cas sont **inconclusifs** (abstraction).

Frappe de Processus

Le formalisme *Frappe de Processus*

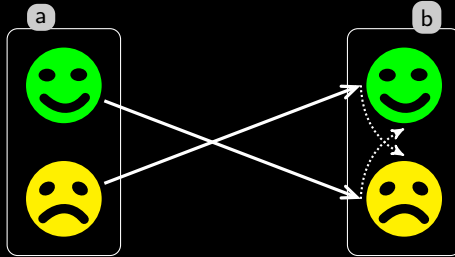


Analyse statique et Interprétation abstraite

- Théories : graphes, ordres, ensembles.
- État de l'art très limité.
- Exploite la **forme particulière des Frappes de Processus**.
- **Algorithmes répondant instantanément** (méthodes classiques varient entre la seconde et l'infini).
- Mais certains cas sont **inconclusifs** (abstraction).

Frappe de Processus

Le formalisme *Frappe de Processus*



Analyse statique et Interprétation abstraite

- Théories : graphes, ordres, ensembles.
- État de l'art très limité.
- Exploite la **forme particulière des Frappes de Processus**.
- **Algorithmes répondant instantanément** (méthodes classiques varient entre la seconde et l'infini).
- Mais certains cas sont **inconclusifs** (abstraction).

Conclusion et perspectives

Contributions

- Analyse formelle de très grands RRG (impact en biologie).
- Nouvelles méthodes informatiques pour la vérification de programmes.
- Analyses avec prise en compte de l'aléatoire (probabilités et temps).

Collaborations

- Microsoft Research (Cambridge UK) : simulations à grand échelle ;
- I3S (Nice) : théorèmes mathématiques sur les RRG inspirés par la Frappe de Processus.
- LINA, IRISA, INSERM (Nantes, Rennes) : groupes de travail entre biologistes et informaticiens.

Modélisation et Vérification des Réseaux de Régulations entre Gènes

Loïc Paulevé

- <http://www.irccyn.ec-nantes.fr/~pauleve>
- loic.pauleve@irccyn.ec-nantes.fr

JDOC 2010 - 29 avril 2010

