



PROPOSITION DE STAGE DE M2-RECHERCHE

Sujet proposé par J.-P. COMET (Pr.) et G. BERNOT (Pr.)

Test de modèles de réseaux de régulation génétique

Titre : Test de modèles de réseaux de régulation génétique

Mots clés : Tests, réseaux de régulation génétique.

Poursuite en thèse possible: Oui

Contexte

La modélisation informatique est maintenant devenue incontournable pour comprendre et contrôler les systèmes biologiques. Il n'en reste pas moins qu'un modèle théorique qui se contenterait de simuler les comportements connus serait inutile en biologie des systèmes : en biologie la découverte passe par des allers-retours incessants entre la modélisation et les expériences « à la paillasse ». En conséquence, un bon modèle doit servir à suggérer de nouvelles expériences humides.

L'approche de René Thomas, initiée dans les années 70 pour modéliser les réseaux de régulation génique, est l'une des approches les plus utilisées dans le cadre de la recherche en bio-informatique. Notre équipe a été la première à donner une définition formelle de l'approche discrète de René Thomas et à utiliser la logique temporelle et le model checking pour fonder une méthodologie faisant rigoureusement le lien entre modèles et expériences [1].

Objectifs du stage

Une telle approche ouvre la voie à l'usage d'outils classiques de test de logiciels dans le le cadre de la biologie. Il s'agit de générer automatiquement des schémas d'expériences humides, de les optimiser afin d'identifier des modèles de biologie des systèmes. Malheureusement les outils de test de logiciels ne peuvent pas être appliqués tels quels car ils engendrent trop de tests : appliquer un test sur un programme est en effet considérablement plus rapide et moins cher que de mener une expérience biologique en laboratoire. Sur des exemples biologiques spécifiques, nous avons montré comment extraire des plans d'expériences à partir de modèles formels de telle sorte qu'on puisse réfuter complètement une hypothèse biologique (*P. aeruginosa*, *X. tropicalis*, ...). Les modèles étaient de taille assez modestes pour pouvoir engendrer les schémas d'expériences et contrôler leur nombre à la main.

La génération de tests assistée par ordinateur, pour la biologie, doit résoudre deux verrous principaux:

- une contribution possible pourrait être de proposer de nouvelles techniques de test, inspirées des résultats récents du génie logiciel mais qui produisent un nombre très restreint de tests. Les modèles doivent alors être complétés par une description formelle des capacités expérimentales qui guidera la génération de tests.
- Une autre contribution possible pourrait être de prendre en compte le fait que les expériences sont effectuées sur des populations de cellules alors que le modèle de René Thomas représente des cellules uniques. Cette question peut être abordée soit au niveau des données expérimentales avec des techniques statistiques, soit au niveau des modèles en y incorporant des aspects probabilistes.

Encadrement

Jean-Paul COMET, tél : 04.92.94.27.42, comet@unice.fr, <http://www.i3s.unice.fr/~comet/>

Gilles BERNOT, tél : 04.92.94.27.76, berno@unice.fr, <http://www.i3s.unice.fr/~bernot/>

I3S, Université de Nice Sophia-Antipolis

Bâtiment Algorithme-Euclide-B, 2000 Route des Lucioles, B.P. 121, 06903 Sophia Antipolis

References

- [1] G. Bernot, J.-P. Comet, A. Richard, and J. Guespin. A fruitful application of formal methods to biological regulatory networks: Extending Thomas' asynchronous logical approach with temporal logic. *Journal of Theoretical Biology*, 229(3):339–347, 2004.