

Graphes de régulation avec marquages : vers un modèle formel informatique des réseaux de régulation biologiques

Vincent BASSANO[†]

Gilles BERNOT[†]

Denis THIEFFRY[‡]

[†] Université d'Évry-Val d'Essonne, LaMI. CNRS UMR 8042,
Tour Evry 2, Place des terrasses de l'Agora 91000 Evry - FRANCE

[‡] Laboratoire de Génétique et Physiologie du Développement
Campus de Luminy, 13288 MARSEILLE - FRANCE

Courriel : {vbassano,bernot}@lami.univ-evry.fr, thieffry@lgpd.univ-mrs.fr

Résumé

Nous proposons ici un cadre théorique permettant de représenter les réseaux de régulation en tant que modèles formels au sens de l'informatique. Dans le cadre de l'informatique théorique, les modèles formels sont la pierre angulaire des spécifications et des preuves de programmes. Ils facilitent le prototypage, les simulations, la prédiction du comportement des systèmes et plus généralement la manipulation assistée de propriétés de systèmes complexes. En biologie, les réseaux de régulation définis par R. Thomas permettent de décrire simplement et intuitivement la dynamique de systèmes biologiques d'une manière logique ainsi que leur comportement dynamique qualitatif. Nous étendons ici le modèle de R. Thomas dans un cadre formel inspiré des réseaux de Petri colorés.

Mots clés : Réseaux de régulation, Réseaux de Petri colorés, Systèmes formels

Abstract

Formal models in computer science are the corner stone for automatic or semi-automatic proving of properties, production of simulation programs, prediction of a system behavior and more generally computer aided manipulations of properties about complex systems. R. Thomas regulatory networks allow to treat biological systems in logical terms. Here, we propose the definitions of a formal framework to represent regulatory networks as computer science formal models.

Keywords: Regulatory Networks, Coloured Petri Net, Formal Systems

Les réseaux de régulation définis par le groupe de R. Thomas [6] permettent de représenter les influences entre divers éléments (représentés par des variables) au sein d'une entité biologique. Les variables peuvent par exemple représenter le niveau d'activité d'un groupe de gènes et les « influences » étudiées représentent alors les relations d'induction ou de répression entre gènes. Ces réseaux de régulation présentent l'avantage d'être décrits assez simplement au moyen de graphes annotés par des valeurs entières appartenant à un intervalle fini.

Cette approche a eu un impact important sur la modélisation en biologie et a permis de grandes avancées dans la compréhension et la prédiction du comportement de systèmes biologiques ([1], [5]). Nous pensons que le sujet est mûr pour proposer une définition formelle (dans l'acceptation informatique théorique de ce terme) de ces réseaux de régulation biologiques, les *Graphes de Régulation avec Marquage*.

Trois idées principales sous-tendent les définitions du poster :

- Dans les réseaux de régulation, un fort niveau d'expression d'une variable x qui, par exemple, induit une variable y peut être vu comme une ressource de y . Inversement, si x réprime y , alors un faible niveau d'expression de la variable x peut être vu comme une ressource de y . Ceci nous a conduit d'une manière relativement naturelle à nous inspirer du formalisme des réseaux de Petri colorés[2].
- La notion classique de transition des réseaux de Petri a été adaptée afin de représenter, d'une part, des combinaisons de variables nécessaires pour influencer une autre variable et, d'autre part, la non-consommation des ressources après franchissement de la transition (voir néanmoins[4] pour une application des réseaux de Petri tels quels aux réseaux génétiques, ainsi que [3] pour leur application aux réseaux métaboliques).
- Nos définitions successives de réseaux de régulation, de marquage, puis de traces, permettent de séparer clairement les aspects topologiques d'un modèle, les paramètres du calcul de niveau d'expression d'une variable, et enfin les évolutions dynamiques potentielles d'un modèle.

Dans le corps du poster présenté, nous rappelons dans un premier temps la théorie des réseaux de régulation de R. Thomas puis nous précisons la notion de modèle formel et décrivons les raisons d'un choix de modélisation inspiré des réseaux de Petri. Dans un deuxième temps, nous entrons dans le vif du sujet et définissons la partie

statique de notre modèle que nous appelons un graphe de régulation avec marquages avant de décrire enfin la notion de trace, d'une part selon une sémantique dite synchrone et d'autre part selon une sémantique asynchrone.

L'idée centrale de la modélisation de R. Thomas est de considérer que le niveau d'expression d'une variable est directement lié à celui des variables qui peuvent induire ou réprimer son activité.

Dans cette optique, on peut lire "y subit une influence positive si x est dans l'état 1" comme si un jeton "x est dans l'état 1" passait à travers un arc de x dans y pour devenir un jeton "y est dans l'état 1". Cela rappelle la gestion des ressources en parallélisme lorsque l'on transmet des ressources à travers des transitions. Un des moyens les plus simples pour traiter de tels systèmes est d'utiliser les réseaux de Petri.

Nous avons décidé d'utiliser un formalisme inspiré par une version des réseaux de Petri appelée *réseaux de Petri colorés* et où les ressources ne sont pas des jetons mais des ensembles typés.

Il faut cependant garder à l'esprit que même si notre modèle se rapproche de cette classe de réseaux, il a du être adapté aux contingences biologiques et ne peut plus être considéré comme l'un d'entre eux. Dans notre poster, nous nous attachons tout particulièrement à définir de manière *formelle* deux aspects d'un Graphe de Régulation avec Marquages

Aspects Statiques. La partie statique d'un modèle regroupe tout ce qui ne dépend pas de l'évolution temporelle du système. On peut y distinguer deux aspects :

- la *topologie des interactions* : les relations entre les variables et la manière de les représenter.
- les *poids relatifs* : l'évolution des niveaux d'expression des variables impliquées.

Notre modélisation s'efforce de séparer clairement ces deux aspects.

Aspect Dynamique. Pour étudier la dynamique d'un système, il est nécessaire d'étudier l'ensemble des traces d'exécution (des séquences de marquage) au cours du temps (similaire dans son principe au graphe de séquence d'état). Une fois défini l'ensemble des aspects statiques des Graphes de Régulation Marqués, il reste donc à déterminer un ensemble de règles permettant d'explicitier l'évolution de notre système (et plus particulièrement de son marquage) au cours du temps.

Pour récapituler, nous avons défini dans ce poster une modélisation informatique formelle des réseaux de régulation biologiques initiés par R. Thomas. Cette définition, inspirée en partie des réseaux de Petri constitue une base solide pour développer un outillage informatique pleinement validé autour de cette approche.

Nous avons pris le parti de représenter les interactions sous forme de transitions qui traduisent une action positive (ou une absence d'action négative) sur les variables. De cette façon, les transitions sont vues comme les véritables ressources du réseau. Cela nous conduit tout naturellement à une notion de marquage par des ensembles de *transitions*.

Nous avons pris soin dans nos définitions de séparer aussi clairement que possible les informations relevant de la topologie du graphe d'interaction entre les variables, les informations permettant de calculer le niveau d'expression des variables et enfin les informations portant sur la dynamique du système (synchrone ou asynchrone).

Parmi les perspectives de ce travail mentionnons :

- l'étude formelle des boucles d'interaction.
- la prise en compte d'une population de modèles (dont chaque individu ne possède pas nécessairement le même marquage à un instant donné).
- une extension de la notion de transition pour décrire des combinaisons synergiques ou antagonistes plus sophistiquées de variables.
- la validation du modèle sur des cas biologiques réels : recherche sur la régulation épigénétique de la production de mucus chez *Pseudomonas aeruginosa* et modélisation du cycle cellulaire chez la drosophile (travail en cours).

Références

- [1] DE JONG (H.), « Modeling and simulation of genetic regulatory systems : A literature review. », *J Comp Biol*, 9, 2001, p. 69–105.
- [2] JENSEN (K.), *Coloured Petri Nets. Basic Concepts, Analysis Methods and Practical Use*, Springer-Verlag, 1997.
- [3] KUFFNER, RAND ZIMMER (R.) et LENGAUER (T.), « Pathway analysis in metabolic databases via differential metabolic display (dmd) », *Bioinformatics*, 16, 2000, p. 825–836.
- [4] MATSUNO (H.), DOI (A.) et MIYANO (S.), « Hybrid petri net representation of gene regulatory network », dans *Proceedings of the Pacific Symposium on Biocomputing'2000*, 2000, p. 341–352.
- [5] SMOLEN (P.), BAXTER (D.) et BYRNE (J.), « Modeling transcriptional control in gene networks - methods, recent results, and future directions. », *Bull Math Biol*, 62, 2000, p. 247–292.
- [6] THOMAS (R.) et D'ARI (R.), *Biological Feedback*, CRC Press, 1990.