

Inférence, simulation et analyse des Réseaux d'Automates Booléens à Seuil

U. Christen, R. Segretain, L. Trilling, N. Glade

TIMC-IMAG, Univ. Grenoble Alpes

Inférence, simulation et analyse des Réseaux d'Automates Booléens à Seuil

U. Christen, R. Segretain, L. Trilling, N. Glade

TIMC-IMAG, Univ. Grenoble Alpes



REGULATION GENETIQUE (rappel)

Regulation

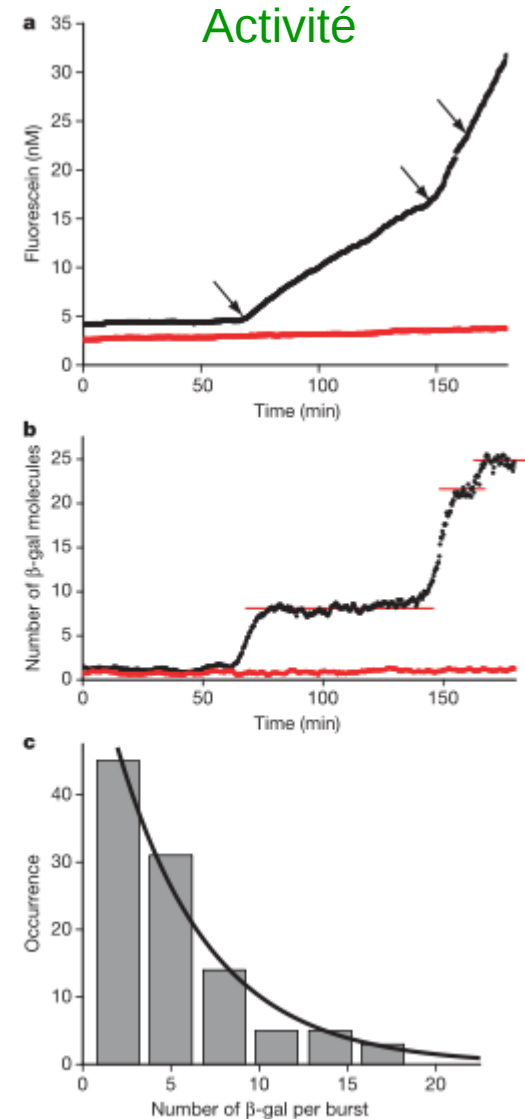
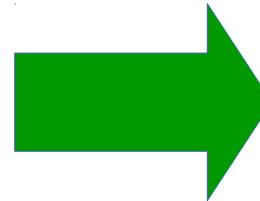
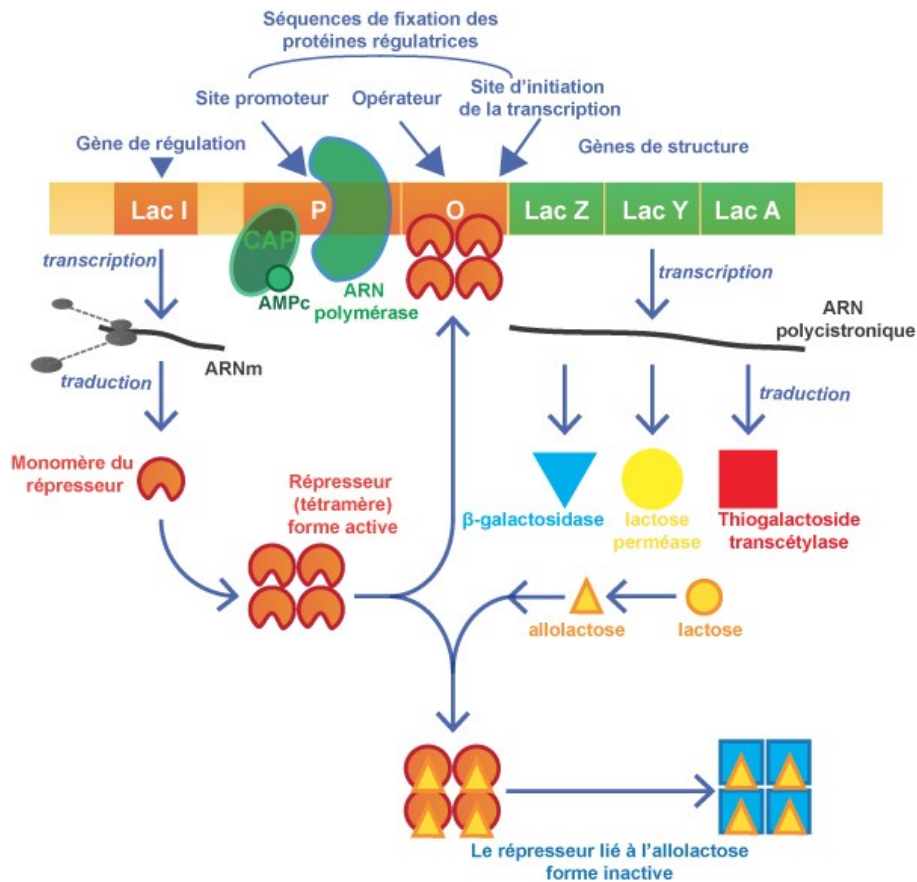
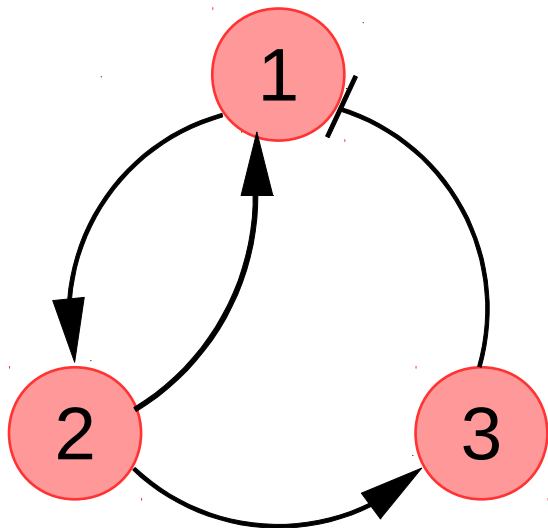


Figure 2 | Quantitative real-time measurement of individual protein expression events in live *E. coli* cells. β -gal is under the control of a

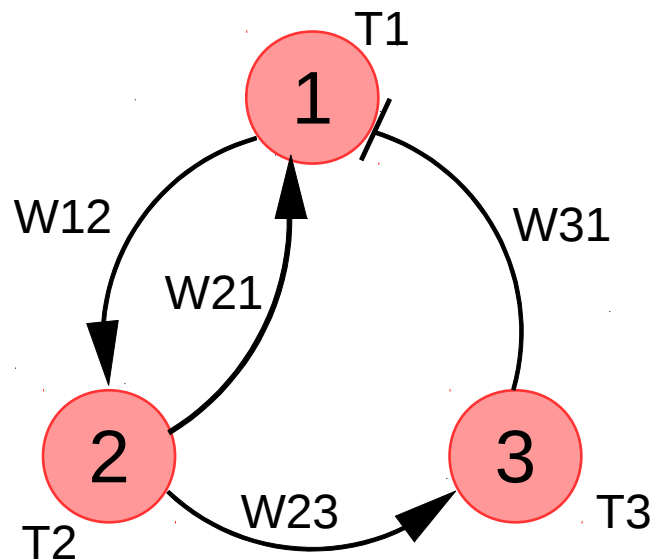
REGULATION GENETIQUE - MODELISATION

- On cherche souvent à représenter la régulation génétique par des réseaux de gènes
- On substitue aux gènes et à leurs niveaux d'expression des valeurs discrètes (ex : $\{0,1\}$) \Rightarrow *Nœuds du réseau*
- On indique les relations d'interdépendance par des flèches reliant les nœuds et indiquant s'il s'agit d'activation ou d'inhibition \Rightarrow *Arcs du réseau*



REGULATION GENETIQUE - MODELISATION

- On cherche souvent à représenter la régulation génétique par des réseaux de gènes
- On substitue aux gènes et à leurs niveaux d'expression des valeurs discrètes (ex : {0,1}) ⇒ *Nœuds du réseau*
- On indique les relations d'interdépendance par des flèches reliant les nœuds et indiquant s'il s'agit d'activation ou d'inhibition ⇒ *Arcs du réseau*

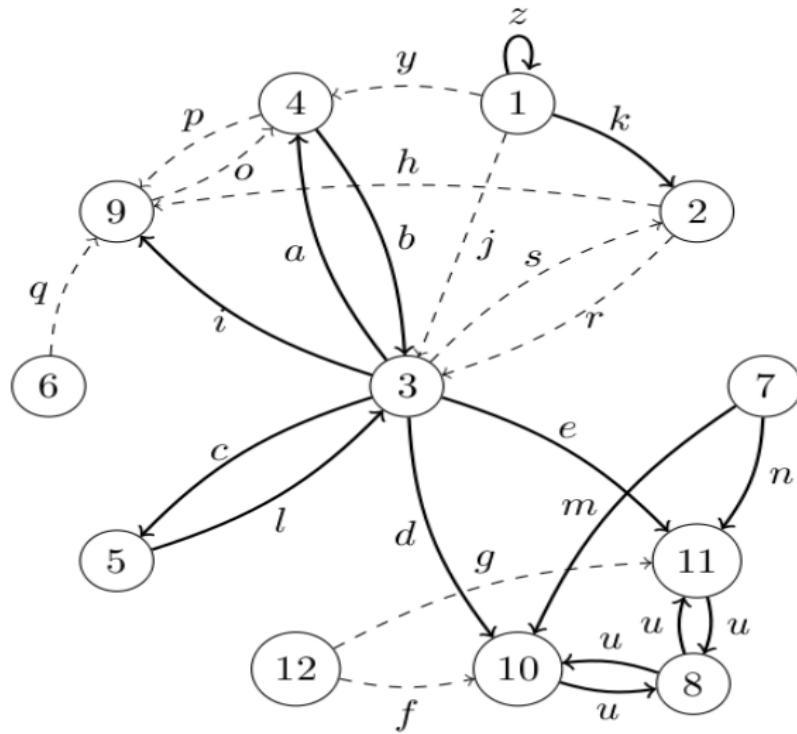


+ paramètres : poids et seuils
+ règles de transition
(dans notre cas celles d'un RABS)

$$X_i^{t+1} = H\left(\sum_j^D W_{ji} X_j^t - T_i\right)$$

DÉTERMINATION DU RÉSEAU DE RÉGULATION DE LA MORPHOGENÈSE FLORALE D'ARABIDOPSIS THALIANA

Observations : Mendoza *et al.* 1998



Structural constraints

$a > b$	$d > n$	$ s > r $
$a > c$	$e > d$	$u = 1$
$a > d$	$e > n$	$z = 1$
$a > e$	$e > g $	$\theta_1 = 0$
$a > o $	$ f > g $	$\theta_6 = 0$
$b > l$	$ h > i $	$\theta_7 = 0$
$c > l$	$ j > k $	$\theta_{12} = 0$
$d > f $	$m > n$	$\theta_8 = 1$
$d > m$	$ p > q $	



532 réseaux possibles

Dynamical constraints

Cell type	Activated genes
Sepal	4
Petal	4, 8, 10, 11
Carpel	9
Stamen	8, 9, 10, 11
No flower	1, 2



OBJECTIFS

- Dans ce travail, on ne s'intéresse pas à 1 réseau de régulation biologique particulier.
- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.

OBJECTIFS

- Dans ce travail, on ne s'intéresse pas à 1 réseau de régulation biologique particulier.
- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
 - ⇒ ex : « **quels sont tous les programmes en C permettant d'afficher 'Hello World !' ?** » ⇒ **beaucoup (trop)**

```
#include <stdio.h>

int main() {
    printf("Hello World!");
    return 0;
}
```


OBJECTIFS

- Dans ce travail, on ne s'intéresse pas à 1 réseau de régulation biologique particulier.
- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
 - ⇒ ex : « **quels sont tous les programmes en C permettant d'afficher 'Hello World !' ?** » ⇒ **beaucoup (trop)**

```
#include <stdio.h>

int main() {
    printf("Hello World!");
    return 0;
}
```

```
#include <stdio.h>

int main() {
    printf("Hello");
    printf("World!");
    return 0;
}
```

OBJECTIFS

- Dans ce travail, on ne s'intéresse pas à 1 réseau de régulation biologique particulier.
- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
 - ⇒ ex : « **quels sont tous les programmes en C permettant d'afficher 'Hello World !' ?** » ⇒ **beaucoup (trop)**

```
#include <stdio.h>

int main() {
    printf("Hello World!");
    return 0;
}
```

```
#include <stdio.h>

int main() {
    printf("Hello");
    printf("World!");
    return 0;
}
```

```
#include <stdio.h>

int main() {
    printf("H");
    printf("e");
    printf("l");
    printf("l");
    printf("o");
    printf(" ");
    printf("W");
    printf("o");
    printf("r");
    printf("l");
    printf("d");
    printf(" !");
    return 0;
}
```

OBJECTIFS

- Dans ce travail, on ne s'intéresse pas à 1 réseau de régulation biologique particulier.
- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.

⇒ ex : « **quels sont tous les programmes en C permettant d'afficher 'Hello World !' ?** » ⇒ **beaucoup (trop)**

```
#include <stdio.h>

int main() {
    printf("Hello World!");
    return 0;
}
```

```
#include <stdio.h>

int main() {
    printf("Hello");
    printf("World!");
    return 0;
}
```

```
#include <stdio.h>

int main() {
    printf("H");
    printf("e");
    printf("l");
    printf("l");
    printf("o");
    printf(" ");
    printf("W");
    printf("o");
    printf("r");
    printf("l");
    printf("d");
    printf(" !");
    return 0;
}
```

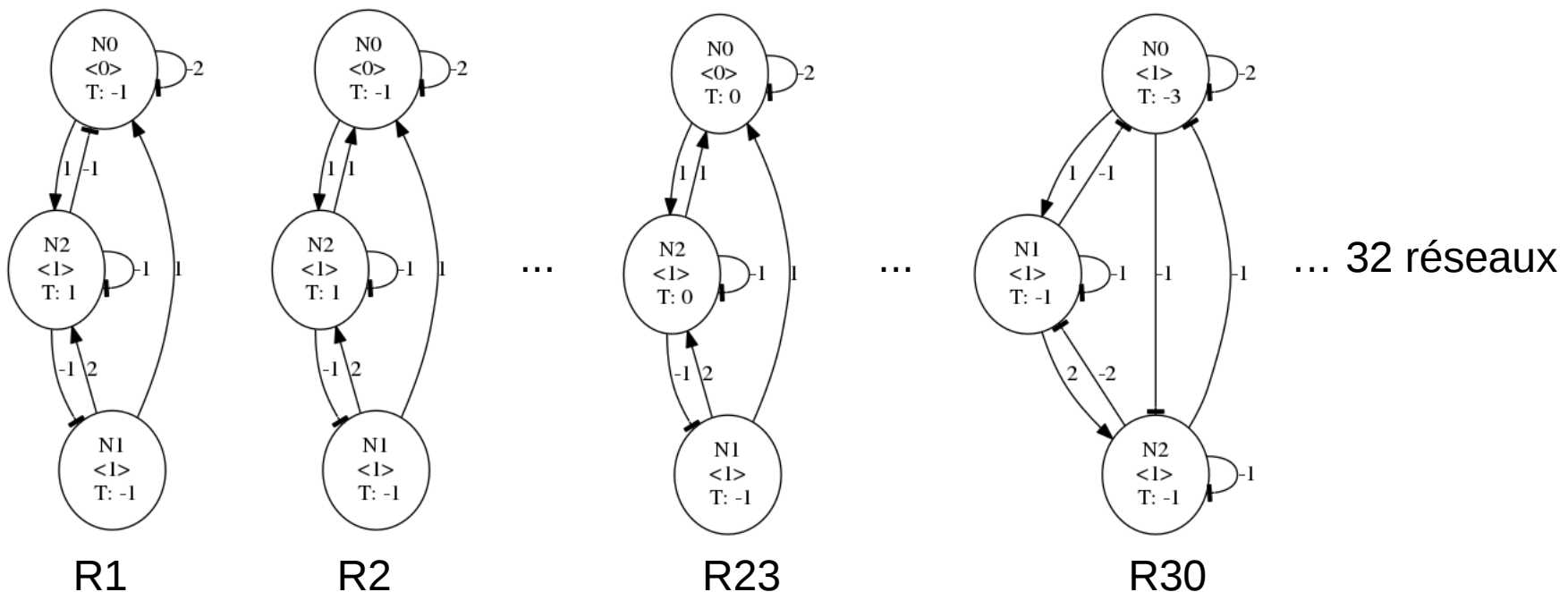
Plus de code
mais
plus robuste

OBJECTIFS

- Dans ce travail, on ne s'intéresse pas à 1 réseau de régulation biologique particulier.
- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
 - ⇒ Ex en ce qui nous concerne : « quels sont tous réseaux avec D nœuds qui jouent une ritournelle numérique (1001100 1001100 ...) sur au moins 1 noeud » ⇒ parfois beaucoup aussi

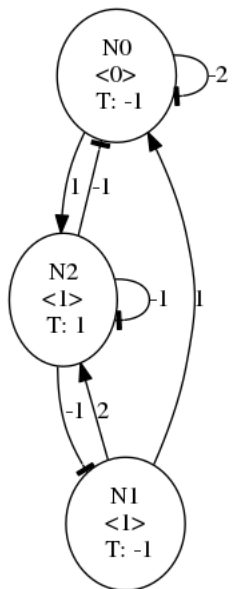
OBJECTIFS

- Dans ce travail, on ne s'intéresse pas à 1 réseau de régulation biologique particulier.
- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
 - ⇒ Ex en ce qui nous concerne : « **quels sont tous réseaux avec D noeuds qui jouent une ritournelle numérique (1001100 1001100 ...)** sur au moins 1 noeud » ⇒ **parfois beaucoup aussi**

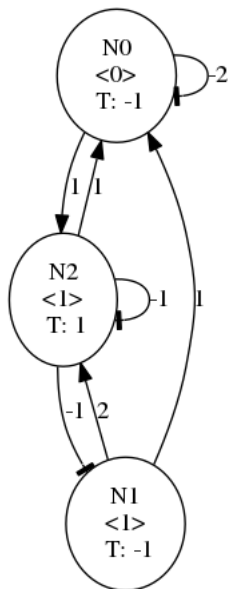


OBJECTIFS

- Dans ce travail, on ne s'intéresse pas à 1 réseau de régulation biologique particulier.
- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
 - ⇒ Ex en ce qui nous concerne : « **quels sont tous réseaux avec D noeuds qui jouent une ritournelle numérique (1001100 1001100 ...)** sur au moins 1 noeud » ⇒ **parfois beaucoup aussi**

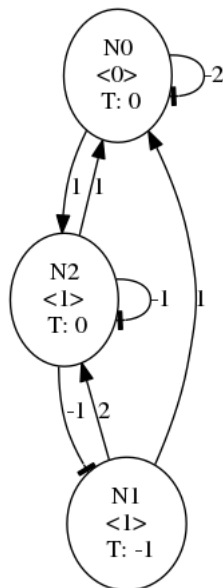


R1



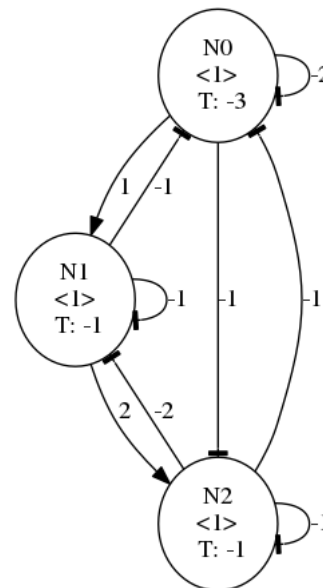
R2

...



R23

...



R30

... 32 réseaux

... mais pour d'autres petites musiques, ça peut monter à quelques milliers pour seulement 3-4 noeuds !

OBJECTIFS

- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
- Pourquoi faire ?
 - ▶ Extraire des renseignements sur ces réseaux (complexité ...) et de ces ensembles de réseaux (nombre de réseaux, de classes de réseaux ...)

OBJECTIFS

- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
- Pourquoi faire ?
 - ▶ Extraire des renseignements sur ces réseaux (complexité ...) et de ces ensembles de réseaux (nombre de réseaux, de classes de réseaux ...)
 - ▶ Comparer les réseaux entre eux

OBJECTIFS

- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
- Pourquoi faire ?
 - ▶ Extraire des renseignements sur ces réseaux (complexité ...) et de ces ensembles de réseaux (nombre de réseaux, de classes de réseaux ...)
 - ▶ Comparer les réseaux entre eux
 - ▶ Essayer de répondre à des questions compliquées

OBJECTIFS

- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
- Pourquoi faire ?
 - ▶ Extraire des renseignements sur ces réseaux (complexité ...) et de ces ensembles de réseaux (nombre de réseaux, de classes de réseaux ...)
 - ▶ Comparer les réseaux entre eux
 - ▶ Essayer de répondre à des questions compliquées
 - ☑ Pourquoi la vie, l'univers ... \Rightarrow 42

OBJECTIFS

- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
- Pourquoi faire ?
 - ▶ Extraire des renseignements sur ces réseaux (complexité ...) et de ces ensembles de réseaux (nombre de réseaux, de classes de réseaux ...)
 - ▶ Comparer les réseaux entre eux
 - ▶ Essayer de répondre à des questions compliquées
 - ❑ Pourquoi la vie, l'univers ... \Rightarrow 42
 - ❑ Existe-t-il différentes grandes stratégies pour une fonction donnée ?

OBJECTIFS

- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
- Pourquoi faire ?
 - ▶ Extraire des renseignements sur ces réseaux (complexité ...) et de ces ensembles de réseaux (nombre de réseaux, de classes de réseaux ...)
 - ▶ Comparer les réseaux entre eux
 - ▶ Essayer de répondre à des questions compliquées
 - ❑ Pourquoi la vie, l'univers ... \Rightarrow 42
 - ❑ Existe-t-il différentes grandes stratégies pour une fonction donnée ?
 - ❑ Et dans la nature (stratégies de régulation différentes mais convergences fonctionnelles) ?

OBJECTIFS

- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
- Pourquoi faire ?
 - ▶ Extraire des renseignements sur ces réseaux (complexité ...) et de ces ensembles de réseaux (nombre de réseaux, de classes de réseaux ...)
 - ▶ Comparer les réseaux entre eux
 - ▶ Essayer de répondre à des questions compliquées
 - ☑ Pourquoi la vie, l'univers ... \Rightarrow 42
 - ☑ Existe-t-il différentes grandes stratégies pour une fonction donnée ?
 - ☑ Et dans la nature (stratégies de régulation différentes mais convergences fonctionnelles) ?
 - ☑ Peut-t-on voir une régulation génétique (dans une cellule) comme une superposition de tous les réseaux d'un ensemble satisfiable ? (continuum)

OBJECTIFS

- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
- Pourquoi faire ?
 - ▶ Extraire des renseignements sur ces réseaux (complexité ...) et de ces ensembles de réseaux (nombre de réseaux, de classes de réseaux ...)
 - ▶ Comparer les réseaux entre eux
 - ▶ Essayer de répondre à des questions compliquées
 - ☑ Pourquoi la vie, l'univers ... \Rightarrow 42
 - ☑ Existe-t-il différentes grandes stratégies pour une fonction donnée ?
 - ☑ Et dans la nature (stratégies de régulation différentes mais convergences fonctionnelles) ?
 - ☑ Peut-t-on voir une régulation génétique (dans une cellule) comme une superposition de tous les réseaux d'un ensemble satisfiable ? (continuum)
 \Leftrightarrow Quelle arborescence (et contrôle) des réseaux pour une reprogrammation (statique/dynamique) avec robustesse de comportement ?

OBJECTIFS

- On cherche à obtenir tous les réseaux (différents) qui permettent un comportement particulier.
- Pourquoi faire ?
 - ▶ Extraire des renseignements sur ces réseaux (complexité ...) et de ces ensembles de réseaux (nombre de réseaux, de classes de réseaux ...)
 - ▶ Comparer les réseaux entre eux
 - ▶ Essayer de répondre à des questions compliquées
 - ❑ Pourquoi la vie, l'univers ... \Rightarrow 42
 - ❑ Existe-t-il différentes grandes stratégies pour une fonction donnée ?
 - ❑ Et dans la nature (stratégies de régulation différentes mais convergences fonctionnelles) ?
 - ❑ Peut-t-on voir une régulation génétique (dans une cellule) comme une superposition de tous les réseaux d'un ensemble satisfiable ? (continuum)
 \Leftrightarrow Quelle arborescence (et contrôle) des réseaux pour une reprogrammation (statique/dynamique) avec robustesse de comportement ?
 - ❑ Et d'autres questions sur la composition/décomposition de réseaux, sur leur repliement/dépliement ...

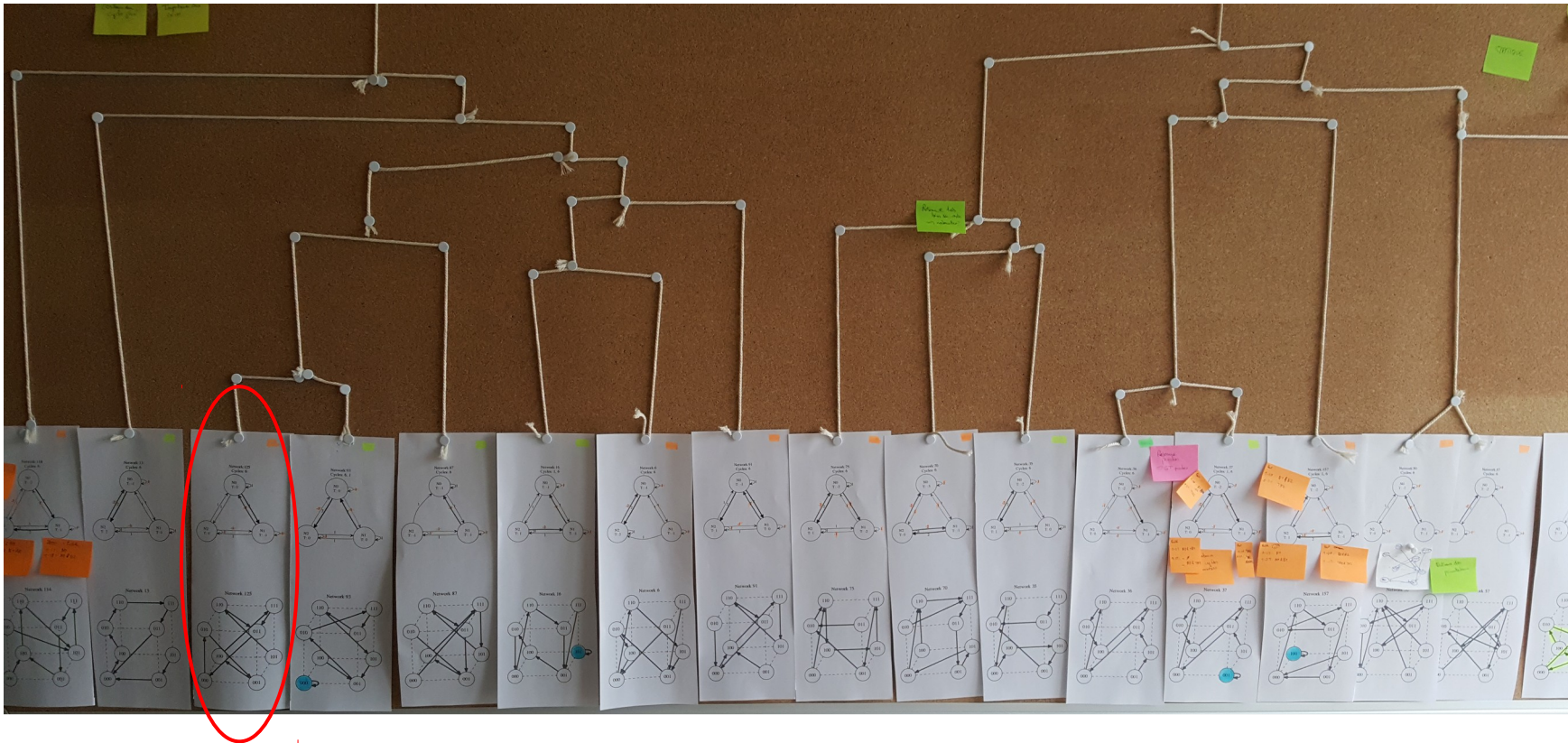
- › Partie d'Urvan Christen : Inférence des RABS
- › Partie de Rémi Ségretain : Analyse des RABS

DISCUSSION

- L'arbre des réseaux représente les différentes stratégies que pourrait retenir l'évolution

DISCUSSION

- L'arbre des réseaux représente les différentes stratégies que pourrait retenir l'évolution
- <=> proximité des réseaux = proximité des espèces ?

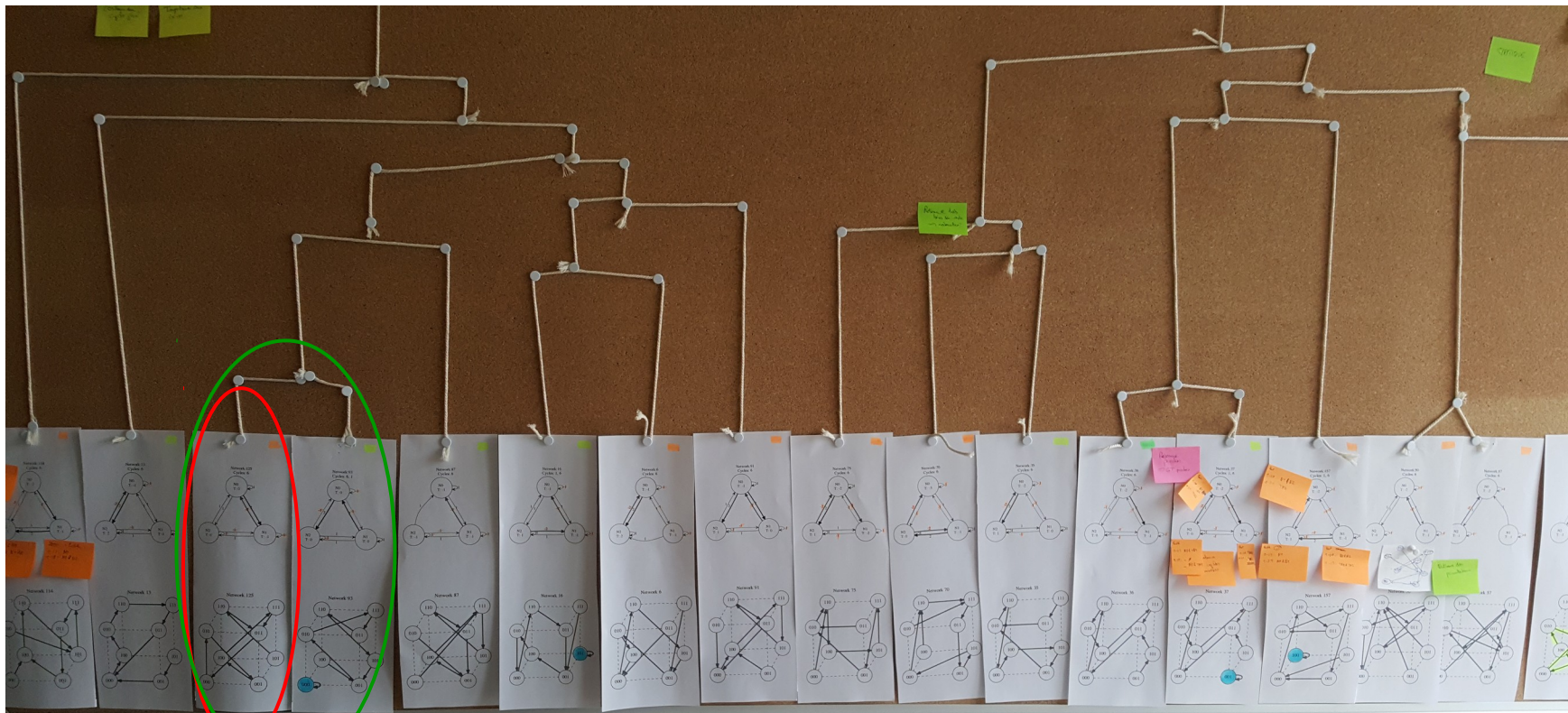


1 réseau =
1 espece ?

DISCUSSION

► L'arbre des réseaux représente les différentes stratégies que pourrait retenir l'évolution

\Leftrightarrow proximité des réseaux = proximité des espèces ?



1 réseau =
1 espèce ?

2 réseaux voisins =
2 espèces voisines ?

DISCUSSION

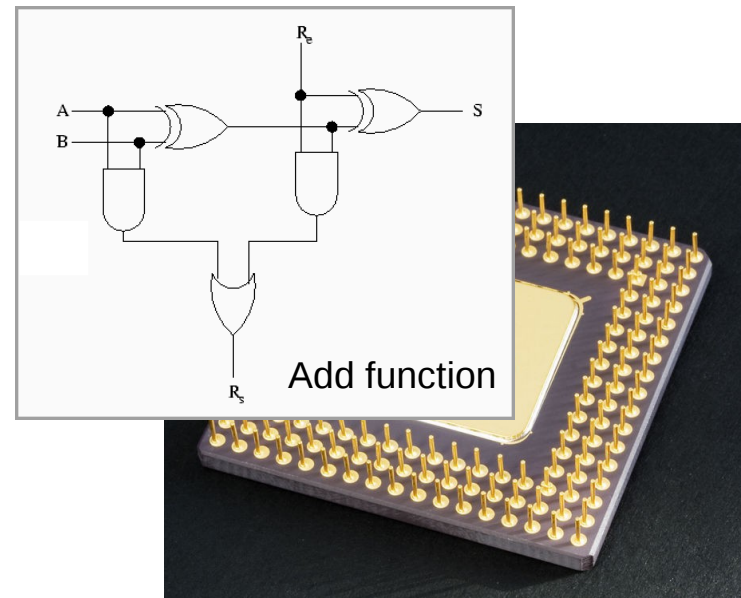
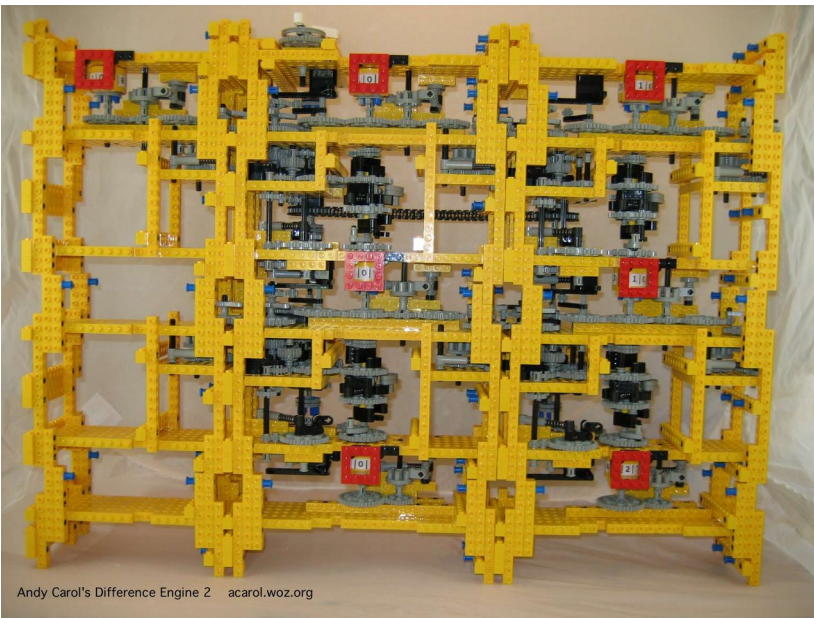
- On formalise dès lors qu'on accepte le paradigme de 'réseau' pour représenter la régulation génétique (réseau = cristallisation)

DISCUSSION

- On formalise dès lors qu'on accepte le paradigme de 'réseau' pour représenter la régulation génétique (réseau = cristallisation)
- ✓ C'est pratique car ça aide à réfléchir, ça marche pas mal, on sait faire des maths dessus ... ⇒ **il faut continuer à utiliser cet outil formidable**

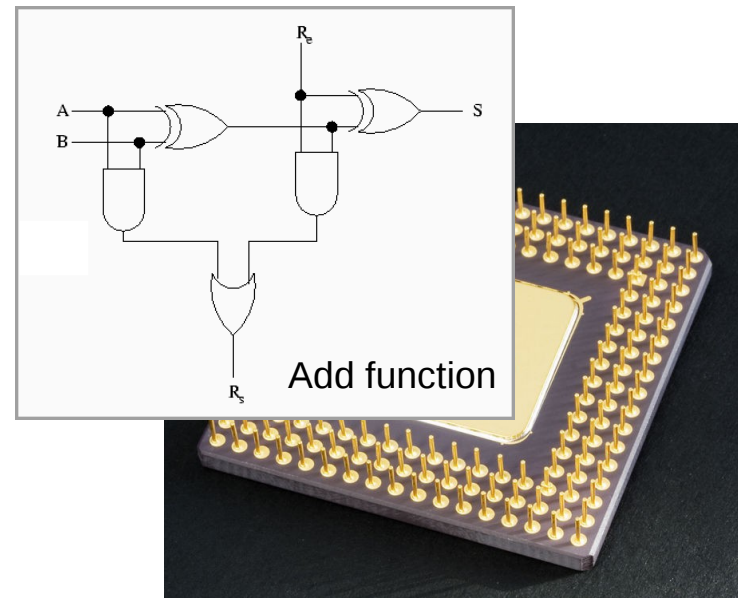
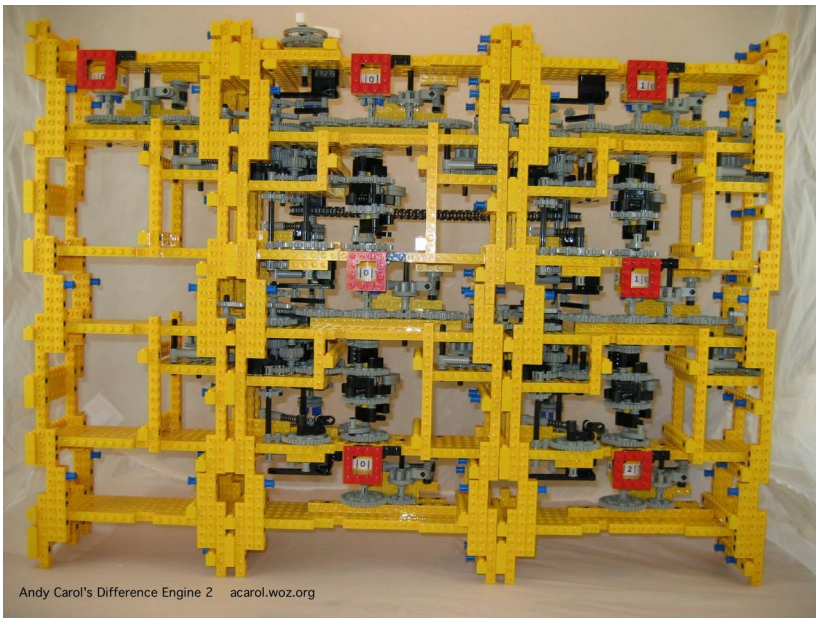
DISCUSSION

- On formalise dès lors qu'on accepte le paradigme de 'réseau' pour représenter la régulation génétique (réseau = cristallisation)
- ✓ C'est pratique car ça aide à réfléchir, ça marche pas mal, on sait faire des maths dessus ... ⇒ il faut continuer à utiliser cet outil formidable
- ✗ Mais ça ressemble trop à une jolie machine bien huilée, à un processeur ... d'ailleurs c'en est un !



DISCUSSION

- On formalise dès lors qu'on accepte le paradigme de 'réseau' pour représenter la régulation génétique (réseau = cristallisation)
- ✓ C'est pratique car ça aide à réfléchir, ça marche pas mal, on sait faire des maths dessus ... ⇒ il faut continuer à utiliser cet outil formidable
- ✗ Mais ça ressemble trop à une jolie machine bien huilée, à un processeur ... d'ailleurs c'en est un ! ... **et ça ne me plait pas trop.**



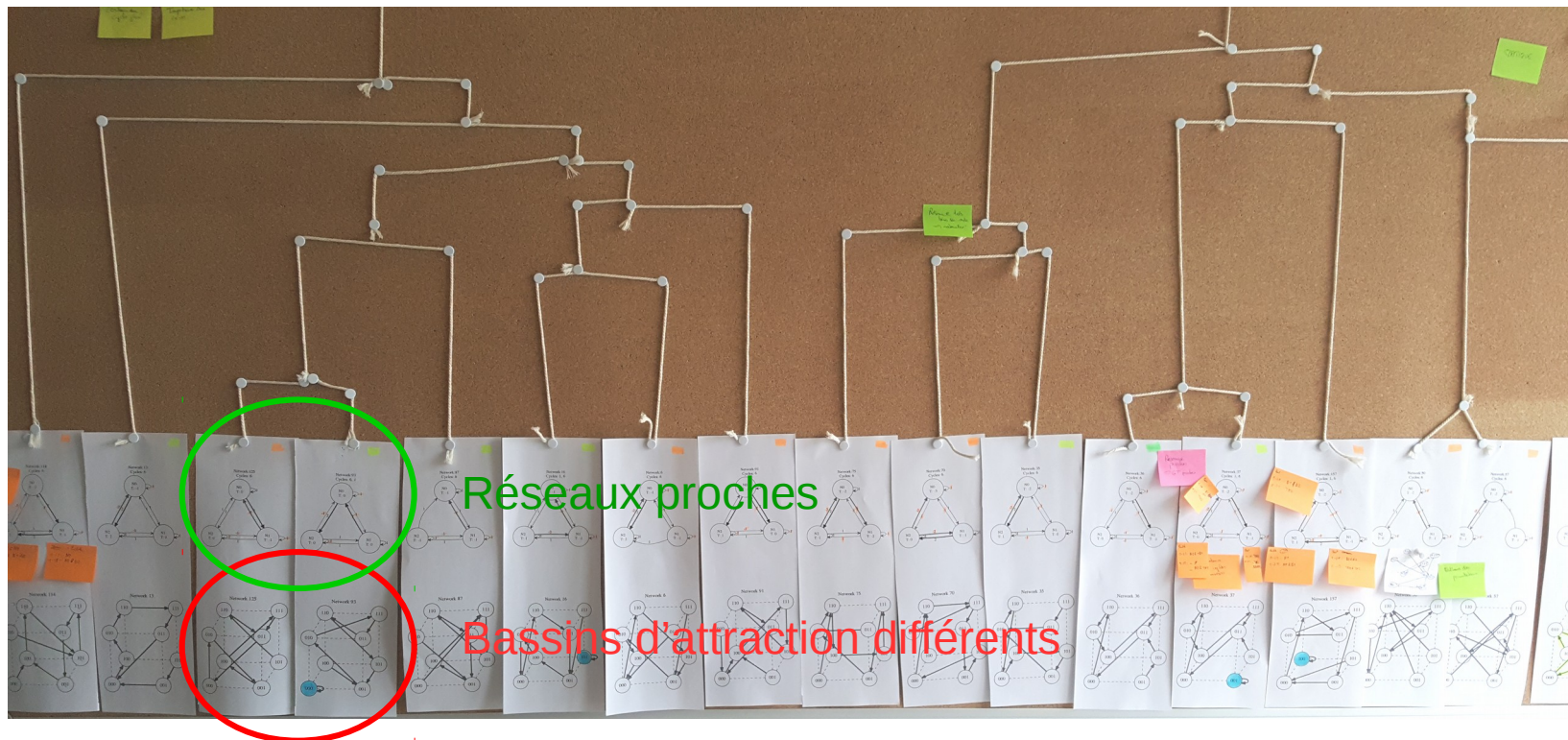
DISCUSSION

- ▶ On formalise dès lors qu'on accepte le paradigme de 'réseau' pour représenter la régulation génétique (réseau = cristallisation)
- ✓ C'est pratique car ça aide à réfléchir, ça marche pas mal, on sait faire des maths dessus ... ⇒ il faut continuer à utiliser cet outil formidable
- ✗ Mais ça ressemble trop à une jolie machine bien huilée, à un processeur ... d'ailleurs c'en est un ! ... et ça ne me plait pas trop.
- ▶ **Continuum de réseaux** : on considère comme valides, pour une même cellule, tous les réseaux d'un ensemble satisfiable \Leftrightarrow introduire du mou dans le cristal, de l'aspecific, de l'erreur ... tout en conservant la robustesse de comportement
 - tous les réseaux peuvent l'un ou l'autre être réalisés
 - certains plus souvent que d'autres
 - mais quel que soit le saut $R_x \rightarrow R_y$ fait, on reste le plus possible dans le même bassin d'attraction (atteignabilité)

DISCUSSION

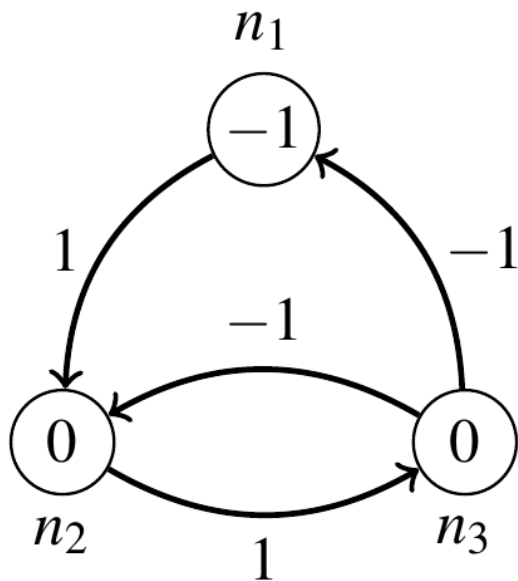
Continuum de réseaux :

- tous les réseaux peuvent l'un ou l'autre être réalisés
- certains plus souvent que d'autres
- mais quel que soit le saut $R_x \rightarrow R_y$ fait, on reste le plus possible dans le même bassin d'attraction (atteignabilité)

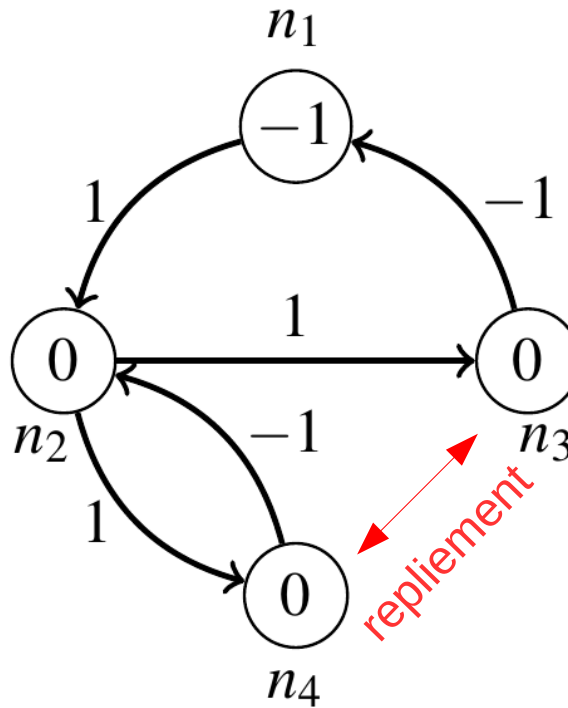


et aussi ... COMPOSER, PLIER, DEPLIER ... TOUT EN MAINTENANT LA FONCTION

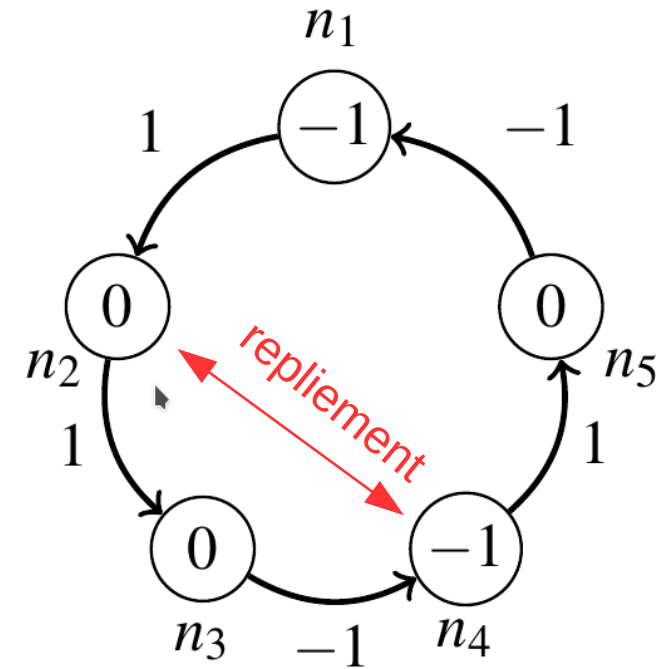
Musique sur $n_1 = (10011)^*$



(a) init: (1, 1, 1)



(b) init: (1, 1, 1, 1)



(c) init: (1, 1, 1, 1)

Quelles règles pour le repliement ?

Quel critère d'arrêt ?

Quels nœuds peut-t-on déplier ?

...