

## Analyse théorique et expérimentale d'attracteurs de réseaux de régulation génique

<http://www.inrialpes.fr/helix/people/dejong/projects/aci03/bacattract.html>

### CONTEXTE

L'étude de réseaux de régulation génique est fortement stimulée par le développement des nouvelles techniques génomiques permettant de mesurer simultanément le niveau d'expression de tous les gènes d'un organisme au cours du temps et dans différentes conditions. Outre des méthodes expérimentales à haut débit, des approches mathématiques et bioinformatiques sont indispensables pour analyser la dynamique des réseaux de régulation génique. Un formalisme basé sur des *équations différentielles linéaires par morceaux (LPM)* s'est montré particulièrement adapté pour la modélisation de ces réseaux.

### OBJECTIFS

Le but de cette ACI est de faire une analyse théorique et expérimentale de la dynamique de réseaux de régulation bactériens. Dans un premier volet, nous étudions les *attracteurs des systèmes LPM* (points d'équilibre et cycles limites), ainsi que leur stabilité et leur bassin d'attraction. Les résultats de ces études mathématiques seront utilisés afin de développer des algorithmes efficaces pour rechercher les attracteurs d'un modèle d'un réseau donné. Ces algorithmes seront implémentés dans un nouveau module de *Genetic Network Analyzer (GNA)*, un outil existant pour la modélisation et la simulation qualitative de réseaux de régulation génique [1,2].

Dans un deuxième volet du projet, l'outil sera mis à l'épreuve dans l'étude des réseaux impliqués dans la *régulation globale de la transcription* chez les bactéries *Escherichia coli* et *Synechocystis* PCC 6803. Nous développerons des modèles LPM de ces réseaux en utilisant des données disponibles dans la littérature, complétées par des hypothèses plausibles. Les prédictions des attracteurs, obtenues par GNA à partir de ces modèles, seront testées expérimentalement, en utilisant des mesures du niveau d'expression des gènes, de la concentration de certaines protéines et de certains métabolites et de la topologie de l'ADN.

### PROJET

Étude mathématique des points d'équilibre de modèles LPM des réseaux de régulation génique ;  
 Implémentation d'un module de GNA pour l'identification des points d'équilibre d'un système LPM ;  
 Développement de modèles LPM de la régulation globale de la transcription chez *E. coli* et *Synechocystis* ;  
 Vérification expérimentale des prédictions des modèles.

### RESULTATS

- Définition et analyse de la stabilité des points d'équilibre dans les modèles LPM, en particulier les points d'équilibre localisés sur les surfaces de discontinuité [3],
- Prototype d'un nouveau module de GNA pour la recherche de points d'équilibre, implémenté en Java,
- Modèle LPM de la réponse au stress en carbone chez *E. coli* [4],
- Modèle LPM de la stimulation de la motilité chez *Synechocystis* [5],
- Mise en place du dispositif expérimental (gènes rapporteurs) pour mesurer le profil d'expression des gènes du réseau, afin de tester les prédictions des modèles,
- Revues des méthodes qualitatives pour l'analyse de réseaux de régulation génique [6,7].

### CALENDRIER

- 2003. Décembre (Paris) : réunion de démarrage
- 2004. Décembre (Paris) : réunion générale
- 2005. Juillet/août : réunion générale

Plusieurs réunions techniques et spécialisées par an.

### LABORATOIRES IMPLIQUES

Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Microorganismes, CNRS UMR 5163, Université Joseph Fourier, Grenoble ;  
 Projet Helix, INRIA Rhône-Alpes, et projet Comore, Sophia-Antipolis ;  
 Laboratoire de Mathématiques et Applications, EA 1108, Université de Haute-Alsace, Mulhouse ;  
 Laboratoire Organismes Photosynthétiques et Environnement, CNRS FRE 2433 (UMR 8541), École Normale Supérieure, Paris.

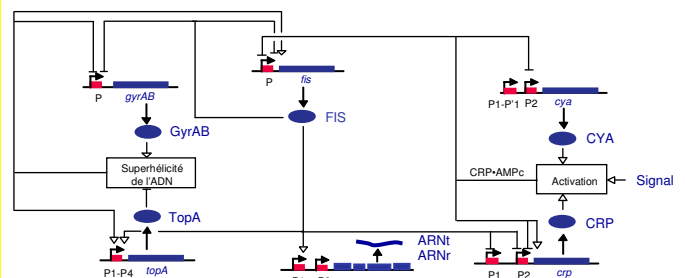
### MOTS CLES

Réseaux de régulation génique, équations différentielles linéaires par morceaux, modélisation et simulation qualitative, régulation globale de la transcription, *Escherichia coli*, *Synechocystis* PCC 6803.

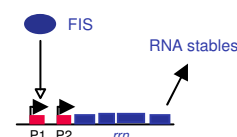
### PUBLICATIONS PRINCIPALES

- [1] H. de Jong, J. Geiselmann, C. Hernandez, M. Page (2003), Genetic Network Analyzer: Qualitative simulation of genetic regulatory networks, *Bioinformatics*, 19(3):336-344.
- [2] H. de Jong, H., J.-L. Gouzé, C. Hernandez, M. Page, T. Sari, J. Geiselmann (2004), Qualitative simulation of genetic regulatory networks using piecewise-linear models, *Bull. Math. Biol.*, 66(2):301-340.
- [3] R. Casey, H. de Jong, J.-L. Gouzé (2005), Piecewise-linear models of genetic regulatory networks: Equilibria and their stability, *J. Math. Biol.*, sous presse.
- [4] D. Ropers, H. de Jong, M. Page, D. Schneider, J. Geiselmann (2005), Qualitative simulation of the carbon starvation response in *Escherichia coli*, *Biosystems*, accepté.
- [5] H. Härdin (2005), Modeling and simulation of stimulation of motility in *Synechocystis* PCC 6803, M.Sc. report, Uppsala University School of Engineering.
- [6] G. Batt, R. Casey, H. de Jong, J. Geiselmann, J.-L. Gouzé, M. Page, D. Ropers, T. Sari, D. Schneider (2005), Qualitative analysis of the dynamics of genetic regulatory networks using piecewise-linear models, E. Pecou *et al.* (dir.), *Mathematical and Computational Methods in Biology*, Editions Hermann, Paris, sous presse.
- [7] H de Jong, D. Ropers (2005), Qualitative approaches towards the analysis of genetic regulatory networks, Z. Szallasi *et al.* (dir.), *System Modeling in Cellular Biology: From Concepts to Nuts and Bolts*, MIT Press, Cambridge MA, sous presse.

### RESEAU CONTRÔLANT LA REPONSE AU STRESS EN CARBONE



Réseau des gènes clés, protéines et interactions régulatrices impliqués dans la réponse au stress en carbone chez *Escherichia coli*.



$$\dot{x}_{rrm} = \kappa_{rrm}^{-1} S^*(x_{FIS}, \theta_{FIS}) + \kappa_{rrm}^{-2} - \gamma_{rrm} x_{rrm}$$

Exemple simple d'une équation différentielle linéaire par morceaux, décrivant l'expression de l'opéron *rrm* en fonction de la concentration de la protéine FIS.