

## Analyse bioinformatique et modélisation dynamique des réseaux de régulation impliqués dans la différenciation, la maturation et l'activation des lignées lymphocytaires T.

<http://gin.univ-mrs.fr/~denis/LumImDynNet/>

### CONTEXTE

Chez les vertébrés, la réponse immunitaire aux agents pathogènes (virus, bactéries...) et aux cancers met en jeu des types cellulaires distincts. Ces cellules sont impliquées dans la synthèse de molécules défensives ou régulatrices de la durée ou de l'intensité de la réponse.

Dans le cas de l'immunité adaptative, les lymphocytes T jouent un rôle central dans l'orchestration de ces processus. Ces lignées T synthétisent des récepteurs spécifiques (TCRs) qui régissent aux antigènes cibles présentés par d'autres lignées cellulaires. Les caractéristiques des cellules T sont progressivement acquises lors de leur différenciation au sein des différents compartiments du thymus.

Les mécanismes moléculaires responsables de l'expression fonctionnelle des TCRs (recombinaisons VDJ), de la différenciation et de la maturation des lymphocytes sont intensivement étudiés. Ils font intervenir de nombreuses voies de signalisation cellulaire.

Les résultats issus des recherches en génomique et la complexité des réseaux de régulation génique impliqués rendent maintenant indispensable le recours à des méthodes et des outils formels d'analyse de manière à :

- 1) intégrer les données essentielles disponibles ;
- 2) évaluer leur cohérence ;
- 3) générer des prédictions fonctionnelles utiles sur le plan biomédical.

### OBJECTIFS

Production de modèles dynamiques intégrés pour les principaux processus différenciatifs à la base de l'ontogénie des lymphocytes T.

Ces modèles seront utilisés pour effectuer des expériences *in silico*, de manière à sélectionner les protocoles les plus prometteurs pour une expérimentation *in vivo*.

### PROJET

Notre projet combine les expertises d'équipes de recherche expérimentale et théorique présentes sur le site universitaire de Marseille-Luminy pour aborder d'une manière systématique le problème du contrôle génétique de la différenciation et de l'activation des lymphocytes T chez la souris.

La stratégie adoptée prend appui sur une plate-forme informatique qui intègre plusieurs bases de données moléculaires et fonctionnelles, ainsi que sur les acquis de la génomique fonctionnelle. Elle combine trois approches théoriques complémentaires :

- 1) l'analyse statistique de données de transcriptome pour identifier des groupes de gènes co-régulés et inférer des interactions géniques ;
- 2) l'exploitation d'outils de comparaison et d'analyse des séquences nucléiques, en particulier la comparaison de séquences non codantes orthologues et la mise en évidence de motifs conservés, pour identifier les sites génomiques impliqués dans les régulations (post) transcriptionnelles ;
- 3) la modélisation dynamique qualitative et quantitative des réseaux de régulation génique impliqués, sur la base des données disponibles ou inférées concernant les interactions intracellulaires ou intercellulaires, au sein des différents compartiments du thymus. Initialement basés sur les données déjà publiées ou en cours d'analyse (transcriptome, analyses moléculaires) par les équipes expérimentales impliquées, nos efforts d'intégration et de modélisation conduiront à la simulation systématique des réseaux de régulation pour différentes conditions (effets des signaux de différenciation, interactions hôte-pathogènes, perturbations par des protocoles médicamenteux ou par mutations géniques).

Les prédictions les plus pertinentes serviront de base à la conception de nouvelles expériences de génomique fonctionnelle ou de biologie moléculaire.

### LABORATOIRES IMPLIQUES

- 1) Laboratoire de Génétique et Physiologie du Développement (LGPD) / CNRS UMR6545
- 2) Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML) / CNRS UMR6102
- 3) Institut de Mathématiques de Luminy (IML) / CNRS UMR6206
- 4) Centre de Physique Théorique (CPT) / CNRS UMR6207
- 5) TAGC / INSERM ERM206

### MOTS CLES

Lymphocytes T, réseaux génétiques, transcriptome, recombinaisons VDJ, différenciation cellulaire, circuits de régulation, systèmes dynamiques, modélisation discrète.

### PRINCIPALES PUBLICATIONS

- Chaouiya C, Remy E, Ruet P, Thieffry D (2004). Qualitative Modelling of Genetic Networks: From Logical Regulatory Graphs to Standard Petri Nets. *Lecture Notes in Computer Science* **3099**: 137-56.
- Chaouiya C, Mendoza L, Remy E, Ruet P & Thieffry D (sous presse). From Logical Regulatory Graphs to Standard Petri Nets: Dynamical Roles and Functionality of Feedback Circuits. *Electronic Notes in Theoretical Computer Science*.
- Coutinho R, Fernandez B, Lima R, Meyroneinc A (soumis). Discrete time piecewise affine models of genetic regulatory networks.
- de Jong H, Ropers D, Chaouiya C & Thieffry D (2005). Modélisation, analyse et simulation de réseaux de régulation génique. *Biofutur* **252**: 36-40.
- Hempel WM, Ferrier P (2004). Restriction endonuclease accessibility as a determinant of altered chromatin structure. *Methods in Molecular Biology* **287**: 53-63.
- Irla M, Puthier D, Granjeaud S, Saade M, Victorero G, Mattei MG, Nguyen C (2004). Genomic organization and the tissue distribution of alternatively spliced isoforms of the mouse Spatial gene. *BMC Genomics* **5**: 41.
- Larrinaga A, Sánchez L, Thieffry D & Chaouiya C (2005). GINsim: a software suite for the qualitative modelling, simulation and analysis of regulatory networks. *Biosystems*, accepté.
- Lima R, Volchenkov D (2005). Homogeneous and Scalable Gene Expression Regulatory Networks with Random Layouts of Switching Parameters. *Stochastics and Dynamics* **5**: 1-21.
- Martin D, Brun C, Remy E, Mouren P, Thieffry D, Jacq B (2004). GOToolBox: Functional analysis of gene datasets based on Gene Ontology. *Genome Biology* **5**: R101.
- Martin D, Ghattas B, Thieffry D. (2004). Prédire la transcription à partir des séquences génomiques. *Médecine/Sciences* **20**: 1036-40.
- Nal B, Carroll P, Mohr E, Verthuy C, Da Silva MI, Gayet O, Guo XJ, He HT, Alcover A, Ferrier P (2004). Coronin-1 expression in T lymphocytes: insights into protein function during T cell development and activation. *International Immunology* **16**: 231-40.
- Puthier D, Joly F, Irla M, Saade M, Victorero G, Loriod B, Nguyen C (2004). A general survey of thymocyte differentiation by transcriptional analysis of knockout mouse models. *Journal of Immunology* **173**: 6109-18.
- Remy E, Ruet P & Thieffry D (soumis). Graphic requirements for multistability and attractive cycles in a Boolean dynamical framework.
- Spicuglia S, Kumar S, Chasson L, Payet-Bornet D, Ferrier P (2004). Potassium permanganate as a probe to map DNA-protein interactions in vivo. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* **59**: 189-94.

### DEVELOPPEMENTS LOGICIELS

- GINsim (<http://www.esil.univ-mrs.fr/~chaouiya/GINsim/>): Modélisation discrète de réseaux de régulation génétique (Larrinaga *et al.*, 2005).
- GOToolBox (<http://139.124.62.227/GOToolBox/>): Analyse statistique des annotations GO (Martin *et al.*, 2004).

### CALENDRIER

- Notre programme implique de nombreuses interactions entre équipes partenaires, ainsi que ateliers réguliers réunissant tous les participants :
- courant 2005: démarrage + deux ateliers (février, juin et octobre) ;
  - 2006 et 2007: Trois ateliers par an.