

## Méthodes mathématiques pour l'identification d'acteurs critiques

## dans des processus biochimiques régulés par un réseau de gènes

<http://name.math.univ-rennes1.fr/ovidiu.radulescu/ACI.html>

### CONTEXTE

Dans les organismes supérieurs, la plupart des caractères phénotypiques sont le résultat de l'interaction entre un nombre important de gènes et constituants cellulaires. Les questions biologiques impliquant ces caractères nécessitent des raisonnements sur des systèmes de taille importante, en absence de données quantitatives détaillées sur les interactions modélisées. Pour surmonter cette difficulté, il est nécessaire de réduire la complexité des modèles en développant des raisonnements mathématiques qualitatifs sur la dynamique des réseaux étudiés et les propriétés de leurs équilibres. Malgré leurs régulations, les systèmes complexes en biologie moléculaire sont intrinsèquement aléatoires. Le caractère stochastique de leur fonctionnement peut être mesuré et quantifié. De manière générale, pour optimiser leur fonctionnement les systèmes biologiques exploitent des synergies entre la non-linéarité et le stochastique.

### OBJECTIFS

Ce projet vise à identifier les acteurs génétiques susceptibles d'influencer sensiblement le comportement des réseaux de gènes complexes, ainsi que celui des réseaux de gènes en interaction avec le métabolisme.

Trois applications biologiques ciblées seront étudiées et feront l'objet d'expérimentations : le métabolisme des lipides du foie chez le poulet; la signalisation de TGFβ dans le cancer du foie; l'induction de NFκB, régulateur de la signalisation inter-cellulaire et du cycle cellulaire. L'analyse des applications met en évidence quelques phénomènes incontournables pour la modélisation des organismes pluricellulaires :

- Existence de plusieurs échelles de temps ;
- Complexité des systèmes, dont la maîtrise impose d'avoir une approche hiérarchique et modulaire;
- Stochasticité des processus biochimiques conduisant d'une part à des observations bruitées et d'autre part à des fluctuations du phénotype et à des instabilités.

### PROJET

- Développer des algorithmes d'analyse qualitative du comportement dynamique et statique de grands réseaux de régulation.
- Développer des algorithmes de réduction de modèles.
- Modéliser les systèmes de régulation mixtes métaboliques et géniques
- Modéliser le fonctionnement stochastique des systèmes biologiques.
- Appliquer ces outils aux problèmes biologiques mentionnés.

### RESULTATS

- Etude de modèles stochastiques: modèles classiques, signalisation de NFκB. Mise en évidence et interprétation biologique de phénomènes d'intermittence, oscillations, états absorbants.
- Simplifications des systèmes ayant une distribution log-uniforme d'échelles de temps. Relation entre la topologie et la robustesse de ces systèmes
- Construction, validation et étude d'un modèle simplifié qualitatif du métabolisme lipidique et de ses régulations génétiques.
- Etude des déplacements d'équilibre des réseaux de régulation. Formalisme mathématique apparenté à une équation de Laplace sur graphes. Confrontation entre des modèles théoriques d'interaction et des données expérimentales.
- Méthodologie et structure de données pour extraire de la bibliographie un graphe d'interaction relatif à une question biologique. Construction de graphes d'interaction (régulations du métabolisme lipidique; régulations de la signalisation du TGF-β).
- Etude de la combinatoire de réseaux, de la compatibilité entre des modèles et des données, et de la détermination de plans d'expérience à l'aide de systèmes à évènement discrets (langage Signal, Model Checking Sigali).

### CALENDRIER

- 2003 Démarrage du projet
- 2003 Décembre Rennes, Réunion ACI 2003
- 2004 Juin Paris, Réunion de travail sur le métabolisme
- 2004 Modèle d'interaction pour le métabolisme hépatique; réduction modèle NFκB (stages)
- 2004 Septembre, démarrage thèse (BioInformatique, P.Veber)
- 2004 Novembre, Rennes, Réunion ACI 2004
- 2005 Modèle d'interaction associé à la signalisation du TGF-β (stages)
- 2005 Septembre, démarrage prévu thèse (BioMathématiques, A.Crudu)

### LABORATOIRES IMPLIQUES

IRMAR / UMR 6625 / Rennes  
 IRISA Projet Symbiose/ Rennes  
 INRIA Projet Comore / Sophia Antipolis  
 INSERM U456 / Rennes  
 UMR ENSAR-INRA 598/ Rennes  
 Cytosquelette/ CHU Pitié-Salpêtrière, CNRS FRE 2853/ Paris

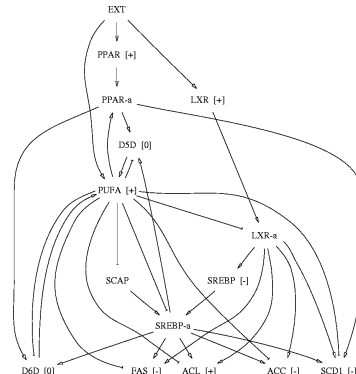
### MOTS CLES

Systems biology, réseaux de gènes et métaboliques, processus stochastiques, réduction de modèle, analyse qualitative, systèmes à évènements discrets.

### PUBLICATIONS PRINCIPALES

- Assaf S., Lagarrigue S., Daval S., Le Nigen C., Sansom M., Leclercq B., Michel J., Vignal A., Pitel F., Douaire M. 2004. Genetic linkage and expression analysis of SREBP and lipogenic genes in fat and lean chicken. *Comp. Biochem. Physiol, Part B* 137,433-441.
- Boumeuf E., Heraut F., Retout E., Lagarrigue S., Douaire M., Diot C. 2004. A functional approach to fattening in chickens. *Br. Poult. Sci.* 44, 793-794.
- D.Grigoriev, S.Vakulenko, Complexity of gene circuits, Pfaffian functions and morphogenesis problem. - *Comptes-Rendus Acad.Sci.*, 2003, ser. 1, vol. 337, issue 11, p. 721-724
- Le Pabic H., L'Helgoualc A., Coutant A., Wewer LW, Baffet G, Clément B, Thérêt N (2005) Involvement of the serine/threonine p70S6 kinase in TGF-β induced ADAM12 expression in activated human hepatic stellate cells. *Sous presse J. Hepatol.*
- Morisson M., Leroux S., Jiguet-jiglaire C., Assaf S., Pitel F., Lagarrigue S., Bardes S., Feve K., Faraut T., Abasht B., Milan D., Vignal A. 2005. A gene-based radiation hybrid map of chicken microchromosome 14: Comparison to human and alignment to the assembled chicken sequence. *Genet. Sel. Evol.* 37, 229-251.
- E. Pecou, Splitting the dynamics of large biochemical interaction networks *Journal of Theoretical Biology*, Volume 232, Issue 3, 7, 2005 Pages 375-384
- O.Radulescu, S.Lagarrigue, A. Siegel, M. Le Borgne, et P. Veber, Topology and linear response of interaction networks in molecular biology, 2005. Prépublication.
- O.Radulescu, A.Seigel, S.Lagarrigue, et E.Pécou : Equilibria and their changes for genetically regulated lipid metabolism in liver, 2005. Prépublication.
- O.Radulescu, A.Müller, A.Crudu, Théorèmes limites pour processus de Markov à sauts, synthèse de résultats et applications en biologie moléculaire, 2005. Prépublication.
- A. Siegel, O. Radulescu, M. Le Borgne, P. Veber, J. Ouy, S. Lagarrigue Qualitative analysis of the relation between DNA microarray data and behavioral models of regulation networks, 2005. Soumis à Biosystems.
- Zindy P., Andrieu L., Bonnier D., Musso O., Langouet S., Campion J.P., Turlin B., Clement B. And Theret N. (2005) Gene ontology analysis of up-regulated gene clusters in cirrhosis reveals relationships between necroinflammatory activity and DNA repair. *FEBS Let.* 3;579:95-9.

### ANALYSE QUALITATIVE



Extrait d'un graphe de régulation décrivant des interactions intervenant dans la régulation de la synthèse des acides gras dans un foie. Ces interactions transcrites des connaissances bibliographiques. Le réseaux contient des interactions à la fois métaboliques et génétiques. Des données expérimentales ([+] ou [-]) représentent la variation globale de certains produits entre un état normal et un état à jeun. Le formalisme que nous proposons permet de montrer que le graphe d'interaction est incompatible avec les variations observées, et de proposer des corrections.