

Table des matières

Avant-propos	1
Cédric LHOUSSAINE et Élisabeth REMY	
Partie 1. Modèles et données	5
Chapitre 1. Inférence de réseaux de régulation de gènes à partir de données dynamiques multi-échelles	7
Arnaud BONNAFFOUX	
1.1. RRG et différenciation	8
1.1.1. La coordination de l'expression génétique par les RRG	8
1.1.2. Le processus de différenciation	12
1.2. Inférence des RRG à partir de données en population	14
1.2.1. Les données d'expression en population	15
1.2.2. Les approches bayésiennes	16
1.2.3. Les approches par la théorie de l'information	19
1.2.4. Les approches booléennes	20
1.2.5. Les approches par EDO	23
1.3. Inférence des RRG à partir de données en cellule unique	25
1.3.1. Données d'expression en cellule unique	25
1.3.2. Adaptation des algorithmes d'inférence de RRG pour l'analyse des données en cellule unique	26
1.3.3. Utilisation de modèles stochastiques en cellule unique pour l'inférence des RRG	26
1.4. Stratégies alternatives pour l'inférence de RRG	28
1.5. Performances et limites de l'inférence de RRG	31
1.6. Inférence basée sur le concept de vague d'expression	33
1.6.1. Le processus de différenciation vu comme un processus dynamique de traitement du signal par les RRG	33

1.6.2. Mise en évidence expérimentale des vagues d'expression	36
1.6.3. Exploitation des vagues d'expression pour l'inférence des GRN	38
1.6.4. Passage à l'échelle de l'approche par calcul distribué	42
1.7. Conclusion	43
1.8. Bibliographie	43

Chapitre 2. Problèmes d'optimisation combinatoire pour l'étude du métabolisme 51

Clémence FRIOUX et Anne SIEGEL

2.1. Dynamique et fonctionnalité d'un réseau métabolique	52
2.1.1. Réseaux métaboliques	52
2.1.2. Reconstruction de réseaux métaboliques	54
2.1.3. De la dynamique d'un réseau métabolique à sa fonctionnalité	54
2.2. Comprendre le métabolisme des organismes non modèles : algorithmes de complétion de métabolisme	56
2.2.1. Métabolisme des organismes non modèles	56
2.2.2. Reconstruction du métabolisme d'espèces non modèles et problèmes de complétion	58
2.2.3. Valeur ajoutée et limites des problèmes de complétion métabolique : exemple des interactions biotiques	60
2.3. Métabolisme des microbiotes : vers de nouveaux problèmes d'optimisation	61
2.3.1. Génomique des microbiotes	62
2.3.2. Des modèles fusionnés aux modèles compartimentalisés	63
2.3.3. Problème de complétion pour la sélection de communautés dans des microbiotes fusionnés	64
2.3.4. Problème de complétion pour la sélection de communautés compartimentalisées avec échanges minimaux	66
2.4. Sémantique topologique de modélisation : approximation booléenne du fonctionnement du métabolisme	70
2.4.1. Accessibilité topologique des composés et réactions dans un réseau métabolique	71
2.4.2. Activation et cycles	73
2.4.3. Applications	74
2.5. Sémantique de flux	77
2.5.1. Modéliser la réponse d'un réseau métabolique avec des flux	77
2.5.2. Cycles à l'état stationnaire	80
2.5.3. Application à la complétion de réseaux métaboliques	80
2.6. Comparaison des sémantiques : vers une approche hybride	82

2.6.1. Complémentarité des abstractions booléennes et stoechiométriques	82
2.6.2. Complétion hybride de réseaux métaboliques	83
2.7. Résoudre les problèmes de complétion avec la programmation par ensembles-réponses	85
2.7.1. Modéliser l'activation booléenne d'une réaction en ASP	86
2.7.2. Sélection non compartimentalisée de communautés	87
2.7.3. Sélection compartimentalisée de communautés	87
2.8. Conclusion	89
2.9. Bibliographie	89

Chapitre 3. Les enjeux de l'inférence de modèles dynamiques à partir de séries temporelles

97

Tony RIBEIRO, Maxime FOLSCHETTE, Laurent TRILLING, Nicolas GLADE,
Katsumi INOUE, Morgan MAGNIN et Olivier ROUX

3.1. Enjeux de l'apprentissage de séries temporelles	99
3.2. Reconstruction d'un réseau de régulation (réseau booléen) et de ses règles logiques	100
3.2.1. Logique multi-valuée	101
3.2.2. Opérations d'apprentissage	105
3.2.3. Sémantiques de dynamiques	108
3.2.4. GULA	113
3.2.5. PRIDE	117
3.3. Modélisation de réseaux de Thomas avec délais en ASP	120
3.3.1. Formalismes utilisés	121
3.3.2. Réseaux	122
3.3.3. Technologie ASP	125
3.3.4. Description du problème	126
3.3.5. Mise en œuvre	128
3.3.6. Résultats	131
3.3.7. Synthèse	133
3.4. Promesses de l'apprentissage automatique pour la biologie	135
3.4.1. Apprentissage de réseaux de régulation biologiques modélisant des comportements complexes	135
3.4.2. Révision de modèles	136
3.5. Bibliographie	137

Chapitre 4. Connecter les modèles logiques aux données omiques

141

Jonas BÉAL, Élisabeth REMY et Laurence CALZONE

4.1. Introduction	141
-----------------------------	-----

4.2. Les modèles logiques : objectifs, nature et outils	144
4.2.1. Objectifs et questions biologiques abordées	144
4.2.2. La modélisation logique	145
4.2.3. Outils et ressources pour la modélisation logique	147
4.3. Construire un graphe d'influence à l'aide de données biologiques	148
4.3.1. Définition des contours du modèle	148
4.3.2. Construction du réseau de régulation	149
4.4. Définir les règles logiques et affiner les paramètres d'un modèle à l'aide de données biologiques	150
4.4.1. Déterminer localement des règles logiques	150
4.4.2. Définir ou modifier le modèle logique dans son ensemble	151
4.5. Des données pour valider les modèles et prédire des comportements	152
4.6. Conclusion	155
4.7. Bibliographie	155

Partie 2. Méthodes formelles et sémantique 161

Chapitre 5. Réseaux booléens : formalisme, sémantiques et complexité 163

Loïc PAULEVÉ

5.1. Introduction	163
5.2. Sémantiques classiques des réseaux booléens	166
5.2.1. Définitions	166
5.2.2. Exemples	167
5.2.3. Propriétés	168
5.3. Formalismes connexes	169
5.3.1. Automates cellulaires	169
5.3.2. Réseaux de Petri	169
5.4. Garanties vis-à-vis de modèles quantitatifs	177
5.4.1. Raffinements de réseaux booléens	178
5.4.2. Contre-exemple pour les sémantiques classiques	179
5.4.3. Réseaux booléens MP	181
5.5. Propriétés dynamiques et complexités	187
5.5.1. Points fixes	187
5.5.2. Accessibilité entre configurations	188
5.5.3. Attracteurs	191
5.6. Conclusion	194
5.7. Remerciements	196
5.8. Bibliographie	196

Chapitre 6. Logique calculatoire pour la biomédecine et les neurosciences 201

Elisabetta DE MARIA, Joëlle DESPEYROUX, Amy FELTY, Pietro LIÒ,
Carlos OLARTE et Abdorrahim BHRAMI

6.1. Introduction	202
6.2. Biomédecine en logique linéaire	204
6.2.1. Introduction	206
6.2.2. <i>Logical frameworks</i> , logique linéaire	208
6.2.3. Modélisation en logique linéaire	218
6.2.4. Modéliser la progression du cancer du sein	219
6.2.5. Vérification de propriétés du modèle	225
6.2.6. Conclusion et perspectives sur la section biomédecine	228
6.3. Utilisation de Coq pour modéliser et vérifier des archétypes neuronaux	230
6.3.1. Introduction	230
6.3.2. Modèle discret intègre-et-tire avec fuite	232
6.3.3. Archétypes de base	235
6.3.4. Modélisation en Coq	236
6.3.5. Encodage de neurones et archétypes en Coq	238
6.3.6. Propriétés de neurones et archétypes en Coq	242
6.3.7. Conclusion et perspectives sur la section archétypes	245
6.4. Conclusion et perspectives	246
6.4.1. Dans le domaine de la biomédecine et de la biologie en général	246
6.4.2. Dans le domaine des neurosciences	248
6.4.3. Plus généralement, en biologie	248
6.5. Bibliographie	249

Chapitre 7. La cellule, un calculateur analogique chimique 255

François FAGES et Franck MOLINA

7.1. Introduction	255
7.2. Réseaux de réactions chimiques	257
7.3. Dynamiques discrètes et calcul digital	259
7.4. Dynamiques continues et calcul analogique	261
7.5. Turing-complétude des réseaux de réactions chimiques continus	264
7.6. Compilateur chimique de fonctions calculables	267
7.7. Programmation chimique de vésicules non vivantes	270
7.8. 10^{14} calculateurs analogiques en réseau	273
7.9. Bibliographie	273

Chapitre 8. Méthodes de vérification formelle pour la modélisation en biologie : le cas des réseaux de régulation biologique 275

Gilles BERNOT, Hélène COLLAZZA et Jean-Paul COMET

8.1. Introduction	276
8.1.1. Exemple illustratif : le cycle circadien simplifié des mammifères	277
8.2. Formalisation de la modélisation de René Thomas	279
8.2.1. Description statique ou graphe d'influences	279
8.2.2. Dynamique d'un graphe de régulation biologique	281
8.3. Logique de Hoare génétiquement modifiée	288
8.3.1. Exploitation des observations expérimentales, sur un exemple	288
8.3.2. Un langage d'assertions	290
8.3.3. Un langage des chemins	290
8.3.4. De la puissance des assertions	292
8.3.5. Une logique pour calculer la plus faible précondition	293
8.4. Logique temporelle et CTL	299
8.4.1. CTL et <i>model-checking</i>	299
8.4.2. <i>Fair path</i> CTL	302
8.5. TotemBioNet	303
8.5.1. Outillage	304
8.5.2. Exemple 1 : croissance et apoptose de la queue du têtard	307
8.5.3. Exemple 2 : cycle cellulaire simplifié des mammifères	309
8.6. Formalisme hybride	311
8.6.1. Réseaux de régulation hybrides	312
8.6.2. Définition des trajectoires hybrides	313
8.7. Logique de Hoare hybride	320
8.7.1. Langages de propriétés, de chemins et d'assertion	321
8.7.2. Triplets de Hoare	325
8.7.3. Calcul de la plus faible précondition	325
8.7.4. Règles d'inférence	326
8.7.5. Holmes BioNet : une implémentation de la chaîne de traitements	328
8.8. Méthodologie générale	329
8.9. Remerciements	332
8.10. Bibliographie	333

Chapitre 9. Analyses des motifs accessibles dans les modèles Kappa 337

Jérôme FERET

9.1. Introduction	337
9.1.1. Contexte et motivations	337
9.1.2. Les langages de modélisation de systèmes d'interactions moléculaires	338

9.1.3. Le langage Kappa	340
9.1.4. Interprétation abstraite	343
9.1.5. L'écosystème Kappa	345
9.1.6. Contenu du chapitre	353
9.2. Graphes à sites	353
9.2.1. Signature	353
9.2.2. Complexes biochimiques	355
9.2.3. Motifs	358
9.2.4. Plongements entre motifs	359
9.3. Réécriture de graphes à sites	361
9.3.1. Règles d'interaction	361
9.3.2. Réactions induites par une règle d'interaction	363
9.3.3. Réseaux de réactions sous-jacents	366
9.4. Analyse des motifs accessibles	368
9.4.1. Accessibilité dans un réseau réactionnel	369
9.4.2. Abstraction d'un ensemble d'états	371
9.4.3. Transferts de points fixes	376
9.5. Analyse par ensembles de motifs orthogonaux	379
9.5.1. Ensembles de motifs orthogonaux	380
9.5.2. Post-traitement et visualisation des résultats	385
9.5.3. Étude de performance et utilisation concrète	387
9.6. Conclusion	389
9.7. Bibliographie	390
Liste des auteurs	399
Index	401