

# Approche déclarative de la modélisation de réseaux de régulation de gènes discrets : expériences et perspectives

---

Laurent Trilling

Laboratoire TIMC-IMAG (Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité)  
Université Joseph Fourier (Grenoble I)  
Domaine de la Merci, 38710 La Tronche, France  
laurent.trilling@imag.fr

Ce type d'activité se situe dans une perspective bio-informatique post-génomique pour répondre au défi représenté par la compréhension des réseaux biologiques. Il s'agit d'abord, à partir de connaissances, d'observations biologiques ou même d'hypothèses sur un phénomène d'aboutir à des modèles cohérents de réseaux, c'est-à-dire des systèmes complexes en biologie. Dans un second temps, l'objectif est celui de toute modélisation : émettre, à partir de ces modèles cohérents, des prédictions bien fondées, essentielles désormais aux biologistes pour poursuivre leur analyse par des expérimentations.

Traditionnellement, on utilise des équations différentielles pour modéliser ce type de réseaux. Mais il apparaît qu'en l'absence de données complètes et précises, des approches discrètes peuvent apporter des informations très intéressantes quant aux comportements dynamiques tels que les états stationnaires et les cycles. Bien sur, la discrétisation doit représenter une abstraction pertinente. C'est le cas pour le formalisme introduit par René Thomas, auquel nous nous intéressons, pour décrire les réseaux de régulation de gènes.

D'un point de vue analyse, une vision " programmation par contraintes " présente l'intérêt de sortir de la méthode d'investigation usuelle, assez "artisanale" : celle bâtie sur la construction d'un premier modèle instancié qu'on confronte avec les observations/hypothèses pour affiner par essai/erreur le modèle original. A l'opposé, l'idée consiste à spécifier formellement la structure du réseau et les contraintes décrivant les observations/hypothèses. De cette façon, on peut adresser des requêtes allant de la simulation

à l'inférence des paramètres définissant le réseau en passant par des intermédiaires où les paramètres et les comportements sont partiellement connus. Ce n'est plus un seul modèle qui est considéré, mais une classe.

Nous présenterons essentiellement une méthode d'analyse rendue possible par cette approche déclarative. Elle est basée sur quatre étapes : construction d'une spécification initiale comportant un maximum d'hypothèses biologiques, vérification de cohérence et correction éventuelle par relâchement de contraintes, production de propriétés appartenant des langages préalablement définis, addition (resp. retrait) de contraintes suivant les résultats et retour à la seconde (resp. troisième) étape. Cette méthode sera illustrée par son application au ré-examen fructueux d'une modélisation du stress carboné chez la bactérie *E.coli*. On exposera à cette occasion comment exprimer sous forme de contraintes des caractéristiques biologiques telles que les compositions d'interactions entre gènes et les comportements dynamiques. Les problèmes de mise en oeuvre et de performance seront aussi abordés via cette expérience.

Pour terminer, nous évoquerons les nombreux développements envisagés sur le plan des formalismes, des méthodes algorithmiques et des applications.

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec Delphine Ropers (INRIA-Rhones-Alpe), Sébastien Corblin, Eric Fanchon et Sébastien Tripodi (TIMC-IMAG).