

# Des questions en biologie systémique à la résolution de contraintes



**IRISA**

UNE UNITÉ DE RECHERCHE À LA POINTE DES SCIENCES  
ET DES TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION  
ET DE LA COMMUNICATION





# Parcours

## ● **Mathématiques**

ENS Lyon (maths)

Thèse maths

**Fractals et règles de réécritures**

## ● **Informatique**

Chargée Rech. CNRS (IRISA)

**Bioinformatique et systèmes biologiques**

## ● **Quel rapport ?**

**Dynamique mais observé de manière discrète.**



# // Biologie, informatique, mathématiques ?

## ● Biologie moléculaire

Gènes -//-> diversité

## ● Informatique

Gènes = 2% d'un génome

**Structure et rôle de l'ADN non codant ?**

Génomes décryptés massivement par petits bouts...

**Algos pour reconstituer les génomes ?**

## ● Mathématiques

**interactions entre protéines -> diversité ?**



# Réseau biomoléculaire ?

## ● Régulations

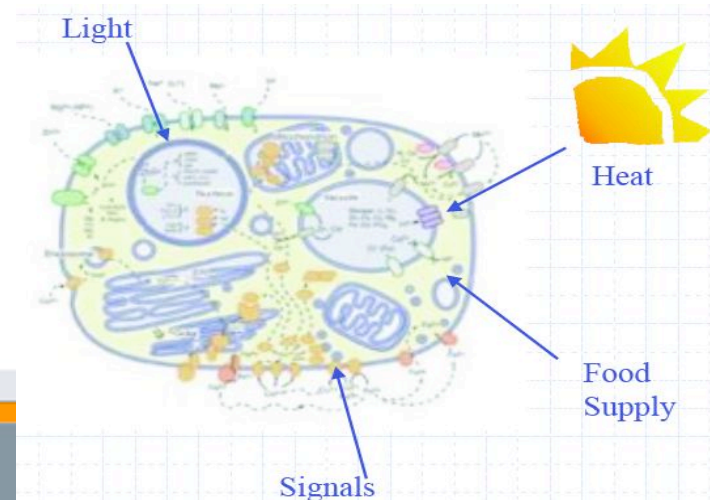
Une protéine s'obtient après de multiples processus qui sont contrôlés par d'autres protéines

## ● Système dynamique

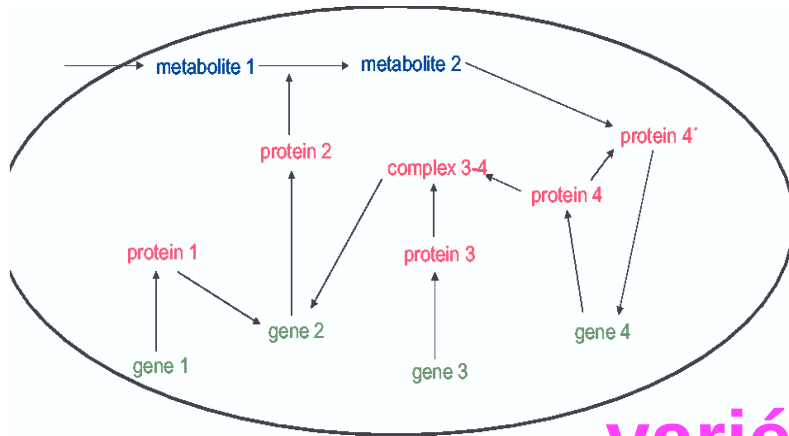
Quantités dont l'évolution est déterminée par leurs valeurs à un moment donné.

## ● Réseau ?

Actions des protéines entre elles.



# Réseau biomoléculaire = graphe

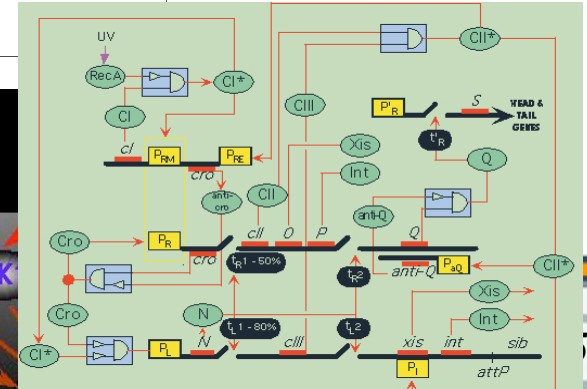
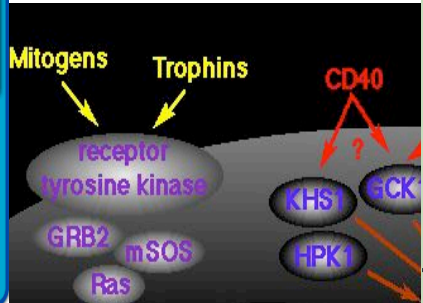
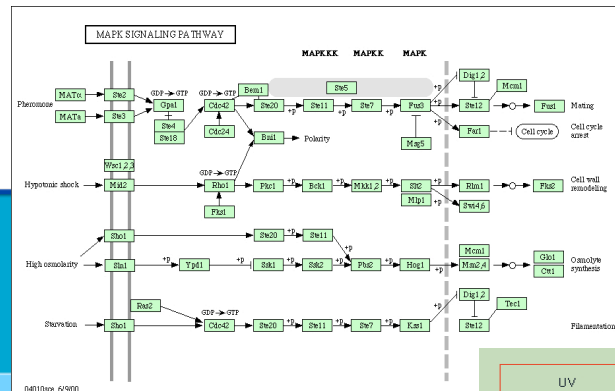
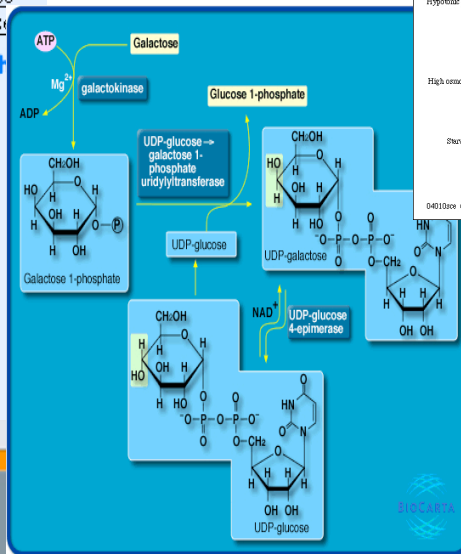
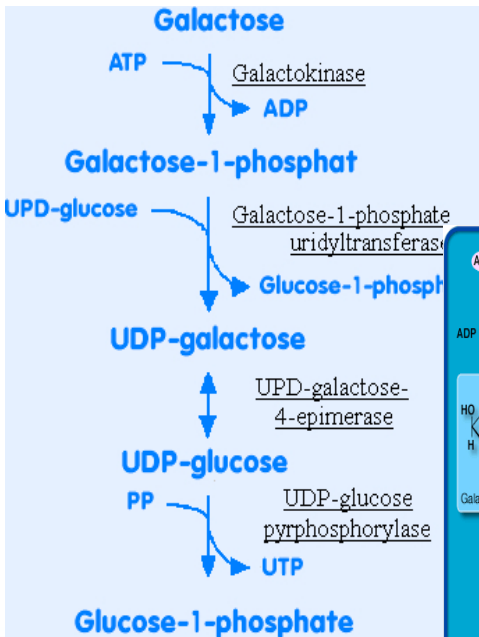


● **Noeuds : molécules**

● **Arêtes : actions**

**Sémantique des arêtes**

**variée : difficulté d'interprétation**

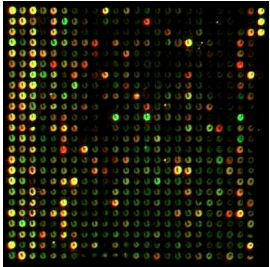


# Post-génomique : observations massives

## Observer simultanément des informations sur l'état d'une cellule

### Comportements

- Puces à ADN
- Puces à oligo
- Gels bidimensionnels
- spectrométrie...



### Mécanismes

- Bases de données exploitant la littérature
- Chip-Chip
- Interactions protéines-protéines

## Systemes physiques quantitatifs mais

- mesures bruitées
- connaissances partielles et qualitatives

Que peut-on dire sur les comportements ?





# // Une question... (09/2002)



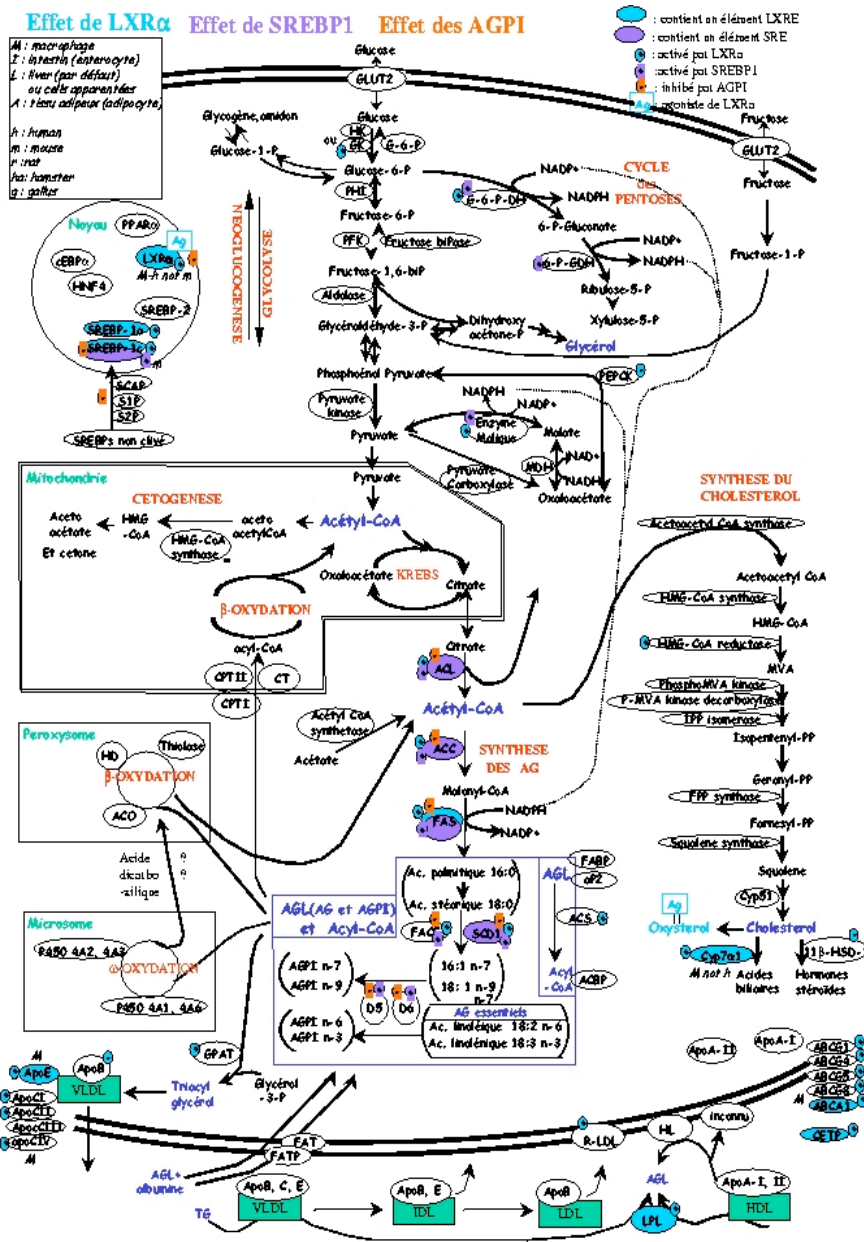
**Pourquoi certaines lignées de poulets sont plus grasses que d'autres ?**



- **Origine génétique** prouvée
- **Plusieurs gènes** impliqués
- Est-ce l'effet d'interactions ?



# Commençons par le commencement



- Un métabolisme assez bien connu
- Des connaissances sur les régulations génétiques
- Des observations sur certains régulateurs



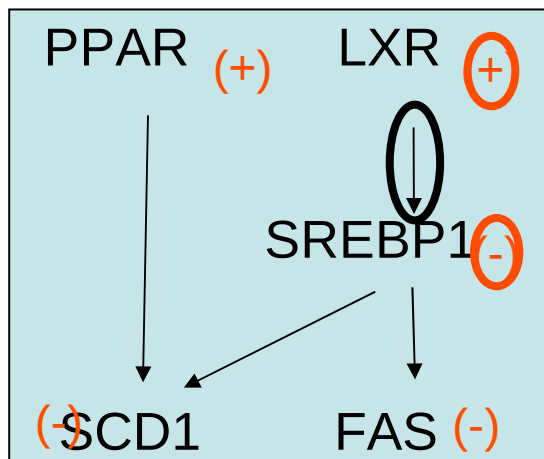
Est-ce que vous pouvez me dire si tout cela fonctionne bien ensemble ?



# // Bioinformatique = discuter

## ● Identifier les incohérences

entre modèle et données



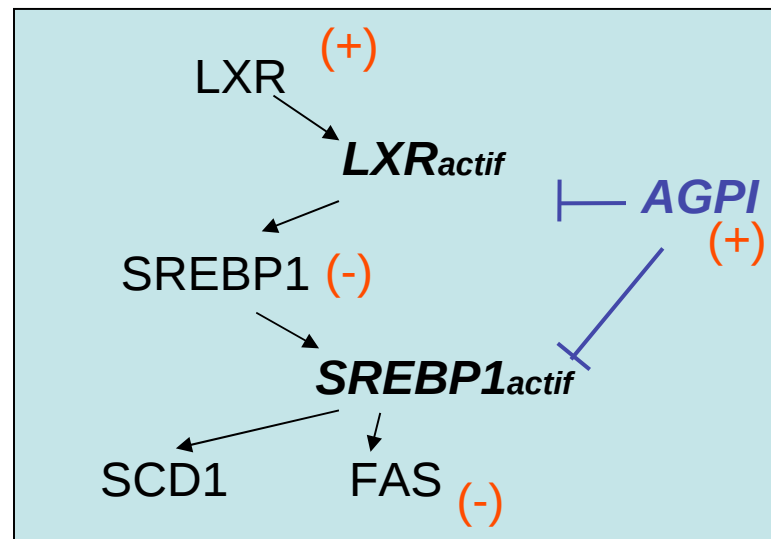
Il va peut-être falloir creuser un peu la question...



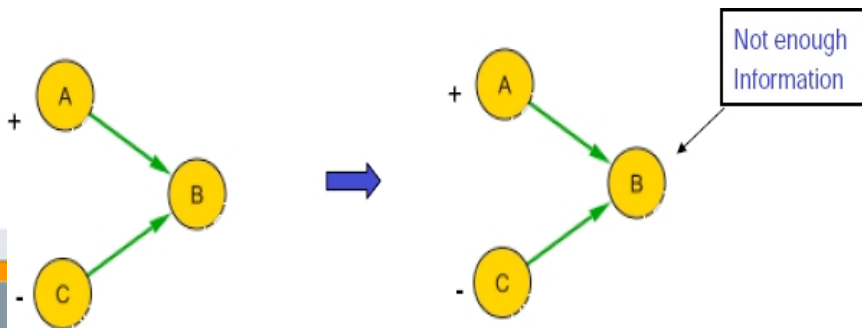
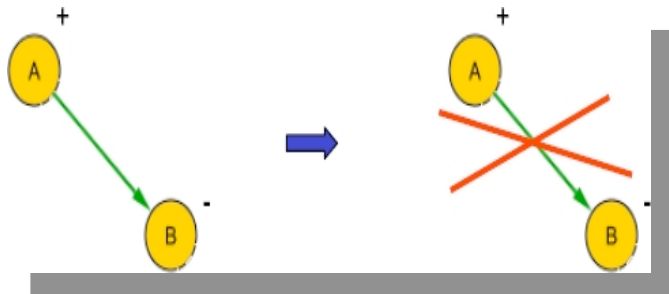
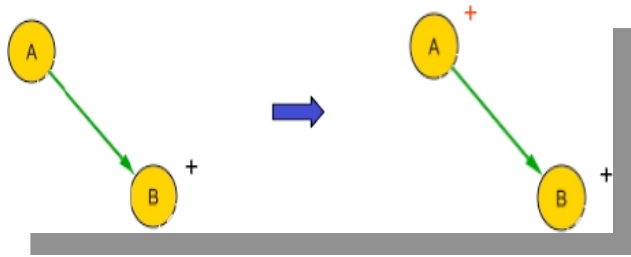
## ● Rendre le modèle et les données cohérentes

identifier les données et interactions responsables des incohérences

## ● Prédire de nouvelles variations



# // Toujours suivre l'intuition du biologiste



**Au fait, c'est quoi une incohérence ?**



## ❑ Règle d'analyse d'un graphe d'interaction

**La variation d'un élément doit être expliquée par la variation d'au moins un prédécesseur**



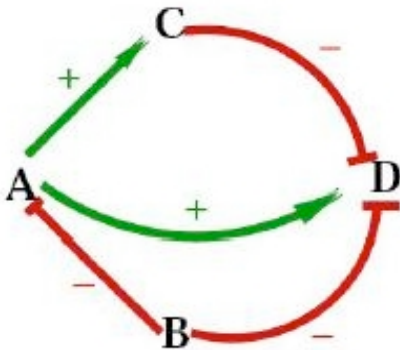
# // Bioinformatique=formaliser

## Equations dans l'algèbre des signes

$$\text{Signe}(\Delta X(i)) \approx \sum_{j \rightarrow i} \text{Signe}(j \rightarrow i) \text{Signe}(\Delta X(j))$$

Signes autorisés: +, -, ?

Règle: +  $\neq$  -



- $\text{signe}(\Delta C) \approx \text{signe}(\Delta A)$
- $\text{signe}(\Delta A) \approx -\text{signe}(\Delta B)$
- $\text{signe}(\Delta D) \approx \text{signe}(\Delta A) - \text{signe}(\Delta B) - \text{signe}(\Delta C)$



# // Cette règle intuitive a-t-elle un sens ?

## • Etude de modèles différentiels

Abstraction valide du comportement d'un système biologique

Hypothèses explicites, locales, et biologiquement raisonnables

**Ce genre de raisonnement est quand même connu en physique et les choses intuitives ne marchent pas si bien que cela (problème de Dirichlet)...**



### Théorème

Si

- $\frac{\partial F_{X(i)}}{\partial X(i)} < -C, \quad C > 0.$
- Il n'y a pas d'influence directe de  $\mathbf{P}$  sur  $X(i)$
- $F_{X(i)}(\{\mathbf{X}, X(i) = 0\}) > 0$
- Pour tout  $k \rightarrow i$ , le signe de  $\frac{\partial F_{X(i)}}{\partial X(k)}$  est constant sur une plage d'expérimentation

Alors les signes des variations vérifient la contrainte suivante.

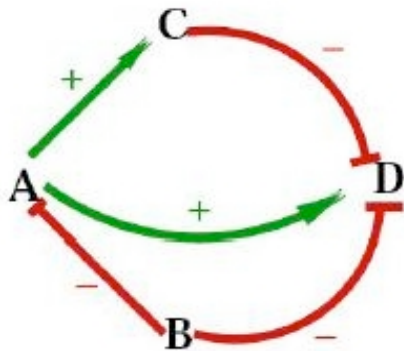
$$\text{signe}(\Delta X(i)) \simeq \sum_{k \neq i, k \rightarrow i} \text{signe} \left( \frac{\partial F_{X(i)}}{\partial X(k)} \right) \times \text{signe}(\Delta X(k))$$

# // Résoudre les équations qualitatives

**Vous êtes bien gentils avec votre théorie mais ces équations il faut les résoudre...**

## • Diagrammes de décision

- Problème **NP-complet**
- Algorithmes de résolution existants peu efficaces
- Nouvelle vision : **contraintes sur un corps fini**
- **Exploration de l'espace des solutions**

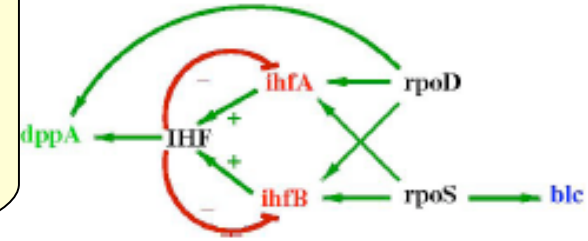


- $\text{signe}(\Delta C) \approx \text{signe}(\Delta A)$
- $\text{signe}(\Delta A) \approx -\text{signe}(\Delta B)$
- $\text{signe}(\Delta D) \approx \text{signe}(\Delta A) - \text{signe}(\Delta B) - \text{signe}(\Delta C)$

# Algorithmique pour la biologie



**Vous êtes bien gentils avec vos TDD mais mes questions vous arrivez à y répondre ?**



*ihfA* = -

*ihfB* = -

*blc* = +

*dppA* = +

↙  
*ihfA* = +  
*ihfB* = +  
*blc* = +  
*dppA* = +

## Coherence

Le système admet au moins une solution

## Correction

Plus petit sous-ensemble de contrainte qui n'a pas de solution

## Prédictions du modèle

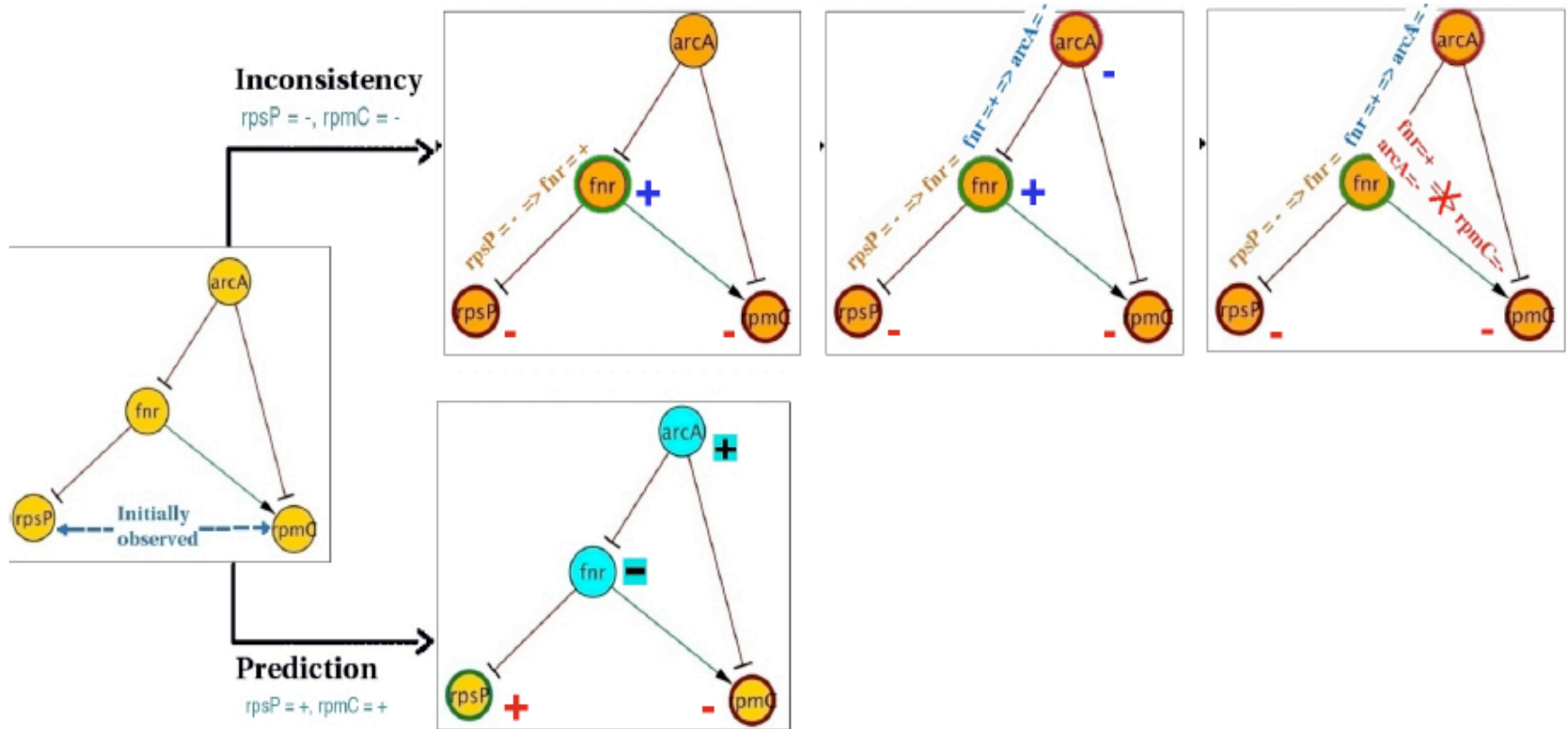
Variables invariantes dans toutes les solutions

2 solutions cohérentes:

rpoD	rpoS	ihfA	ihfB	IHF	blc	dppA
+	+	+	+	+	+	+
-	+	+	+	+	+	+



# Evolution du point de vue



Formaliser un cadre de raisonnement automatique !

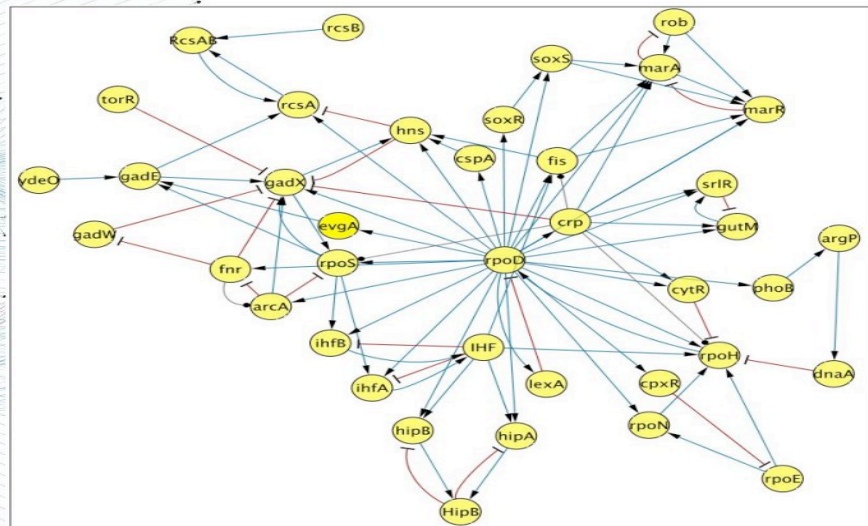
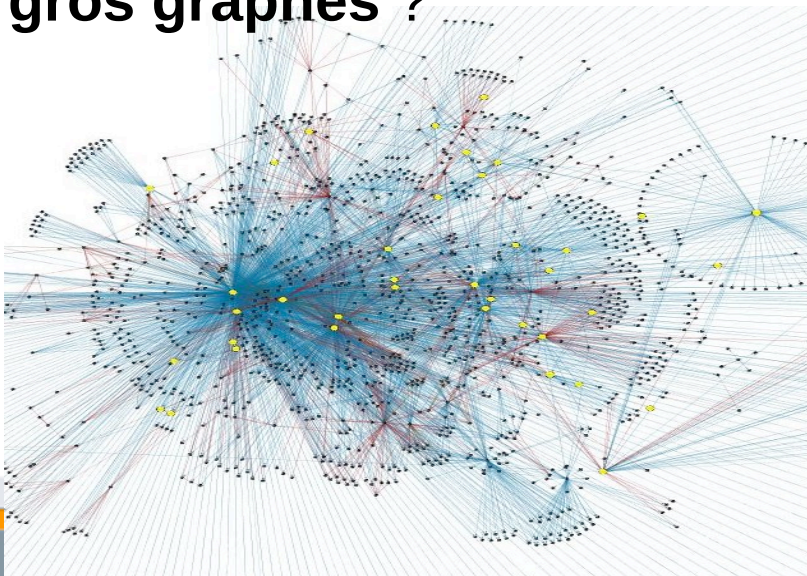


# // Passage à l'échelle ?

● **Puce = plusieurs centaines de produits...**

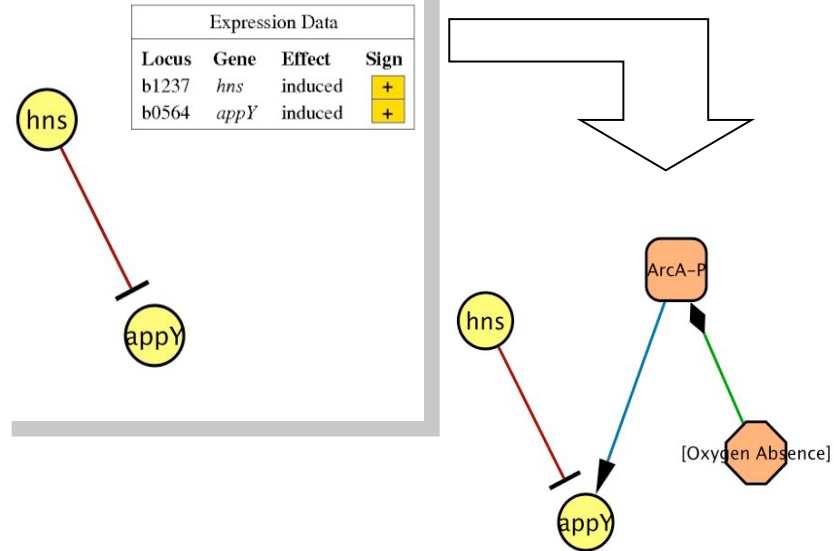
- Comment **construire des graphes d'interactions** qui rassemblent la connaissance ?
- Peut-on résoudre des équations sur de **plus gros graphes** ?

**En fait il faudrait analyser toutes les données de ma puce**



# Reduction de modèles

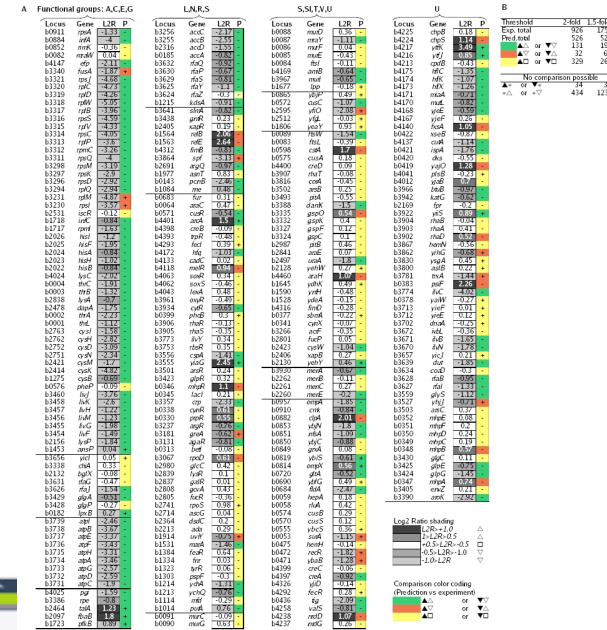
## Ensemble de contraintes équivalent pour la satisfiabilité.



Algorithmes de réduction/extension en temps polynomial

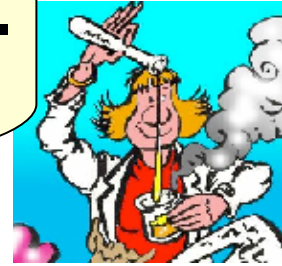
Application à E. Coli : diagnostic et correction du réseau transcriptionnel.

Validation des prédictions avec des données transcriptionnelles (80% consensus)



# // Bioinformatique = transfert !

**Au fait, c'est pas vraiment facile à utiliser votre truc. Moi j'aime pas !**



Plateforme BioInformatique OUEST-genopole : Bioquali - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

http://genoweb.univ-rennes1.fr/Serveur-GPO/outils\_acces.php3?id\_syndi

Getting Started Latest Headlines

genopole OUEST

Plate-forme Bio-informatique GENOUEST

Rechercher Accueil FAQ Plan Contact Us English Imprimer

La plate-forme Outils Banques Séminaires Formations Services Aide

Vous êtes ici : Accueil > Outils > Réseaux d'interactions > Bioquali

**Bioquali**

**BioQuali : Network Compatibility and products variation inference in a biological network**

What's this framework for ?  
Data example

**Bioquali**

**Step 1 :**

Interactions data file  Browse...

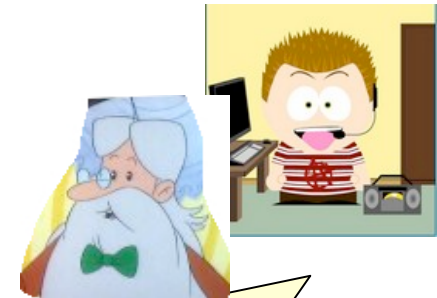
Use the previous graph

**Step 2 :**

Experimental data set  Browse...

Upload a graph file

Data example



**On commence à vous connaitre. On a une plateforme pour cela !**



# // Le début d'une longue histoire

- Reconstruction de réseaux ?
- Forcer des variations ?
- Laboratoire sur puce ?
- Poulets gras ?



**En fait ce qui m'intéresse vraiment c'est de pouvoir trafiquer ce réseau...**

**Recherche de causes ?**  
**Plans expérimentaux ?**

**Solveurs de contraintes plus puissants**



# // Interdisciplinarité...

- Une question
- Des échanges
- Un début de réponse bio
- De vraies problématiques en info et math



## Alchimie symbiose



## Biologie

- Sandrine Lagarrigue (Agrocampus Inra)



## Info

- Michel Le Borgne
- Philippe Veber
- Carito Guziolowski
- Anne Siegel



## Ingénieurs

- Annabel Bourdé
- Grégory Ranchy



## Maths

- Ovidiu Radulescu (IRMAR)





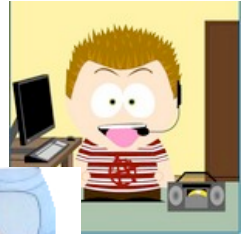
# // Le futur bazar....

**Et la dynamique ?**

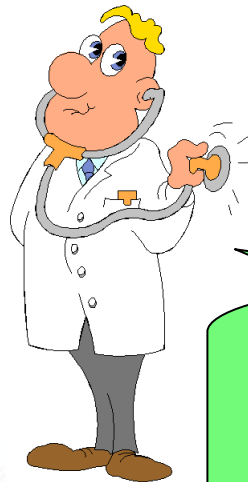
**Réduire les systèmes ?**



**Exploiter le contenu de la littérature ?**



**Arbres de décision ou solveurs ?**



**En santé c'est encore plus dur...**

