



PROPOSITION DE SUJET DE STAGE DE *recherche en bio-informatique*

Introduction de données quantitatives dans la modélisation qualitative des régulations biologiques

<p><u>Encadrant principal</u> : Olivier ROUX tel. : 02 40 37 69 79 mel. : Olivier.Roux@irccyn.ec-nantes.fr http://www.irccyn.ec-nantes.fr/~roux/</p>
--

Contexte et objectif du travail

Modélisation des systèmes dynamiques complexes

Dans le cadre de travaux en *biologie des systèmes*, nous travaillons sur la modélisation de réseaux de régulation biologique. Nous avons conçu une nouvelle approche de modélisation de façon à être capables de prendre en compte des applications de très grande taille, en évitant les problèmes d'explosion combinatoire inhérents à ce genre de systèmes dynamiques complexes et faisant souvent obstacle à l'obtention de résultats dans des situations réalistes. Ce cadre de modélisation est appelé le *Process Hitting* [PMR11a, PMR11b, PMR12, FPI⁺12][PCF⁺14]. Il est obtenu directement à partir du graphe des interactions entre les composants du réseau de régulation biologique étudié. Une caractéristique fondamentale de cette approche est qu'elle consiste à éviter de construire le graphe complet des états accessibles du système, et de représenter sa dynamique par une structure particulière sous la forme d'un hyper-graphe qui abstrait la dynamique sous-jacente.

Dans l'état actuel, la modélisation consiste essentiellement à tenir compte d'états discrets représentant qualitativement des niveaux abstraits et les transitions sont provoquées par des événements.

Intégration des caractéristiques hybrides (discrètes/continues)

Nous cherchons maintenant à intégrer des phénomènes qui résultent de l'évolution continue de certaines mesures, variables quantitatives qui, notamment, peuvent intervenir avec des effets cumulatifs. Cette prise en compte peut permettre de différencier des comportements pour distinguer des situations inaccessibles.

L'objectif du travail proposé est d'enrichir la modélisation pour appliquer des méthodes d'analyse hybride. La technique envisagée passe par l'utilisation du logiciel SpaceEx [FLGD⁺11, CFL10] développé pour la vérification des systèmes hybrides.

Travail à effectuer

Le travail consiste en :

- une étude bibliographique sur les modélisations par les frappes de processus,
- la compréhension des mécanismes de vérification des systèmes hybrides,
- la familiarisation avec l'outil SpaceEx
- l'expérimentation sur des cas d'études de systèmes biologiques réels.

Environnement et conditions de travail

- L'équipe MeForBio (Méthodes formelles pour la bio-informatique) de l'IRCCyN (UMR CNRS n°6597) est actuellement composée de trois permanents et trois doctorants.
 - Bien que destinée à être appliquée à des systèmes biologiques réels, *cette recherche n'exige pas de connaissances préalables particulières en biologie*, mais celles-ci seraient appréciées.
 - Le travail de stage est prévu dans la perspective d'une possible poursuite en thèse.
-

Références

- [CFL10] Scott Cotton, Goran Frehse, and Olivier Lebeltel. http://spaceex.imag.fr/sites/default/files/spaceex_modeling_language_0.pdf, 2010.
- [FLGD⁺11] Goran Frehse, Colas Le Guernic, Alexandre Donzé, Scott Cotton, Rajarshi Ray, Olivier Lebeltel, Rodolfo Ripado, Antoine Girard, Thao Dang, and Oded Maler. Spaceex : Scalable verification of hybrid systems. In Shaz Qadeer Ganesh Gopalakrishnan, editor, *Proc. 23rd International Conference on Computer Aided Verification (CAV)*, LNCS. Springer, 2011.
- [FPI⁺12] Maxime Folschette, Loïc Paulevé, Katsumi Inoue, Morgan Magnin, and Olivier Roux. Concretizing the process hitting into biological regulatory networks. In David Gilbert and Monika Heiner, editors, *Computational Methods in Systems Biology*, Lecture Notes in Computer Science, pages 166–186. Springer Berlin Heidelberg, 2012.
- [PCF⁺14] Loïc Paulevé, Courtney Chancellor, Maxime Folschette, Morgan Magnin, and Olivier Roux. *Logical Modeling of Biological Systems*, chapter Analyzing Large Network Dynamics with Process Hitting, pages 125 – 166. Wiley, 2014.
- [PMR11a] Loïc Paulevé, Morgan Magnin, and Olivier Roux. Refining dynamics of gene regulatory networks in a stochastic π -calculus framework. In Corrado Priami, Ralph-Johan Back, Ion Petre, and Erik de Vink, editors, *Transactions on Computational Systems Biology XIII*, volume 6575 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 171–191. Springer Berlin / Heidelberg, 2011.
- [PMR11b] Loïc Paulevé, Morgan Magnin, and Olivier Roux. Tuning Temporal Features within the Stochastic π -Calculus. *IEEE Transactions on Software Engineering*, 37(6) :858–871, 2011.
- [PMR12] Loïc Paulevé, Morgan Magnin, and Olivier Roux. Static analysis of biological regulatory networks dynamics using abstract interpretation. *Mathematical Structures in Computer Science*, in press, 2012.
-
-