



SUJET DE THÈSE

TEST DE MODÈLES DE RÉSEAUX DE RÉGULATION GÉNÉTIQUE

Profils : M2 de bio-informatique, d'informatique, ou de mathématique

Laboratoire d'accueil : Laboratoire I3S, UMR 6070 UNSA-CNRS, Algorithmes-Euclide-B, 2000 route des Lucioles, B.P. 121, 06903 Sophia Antipolis CEDEX (entre Nice et Cannes)

Encadrant : Gilles BERNOT, bernot@unice.fr, <http://www.i3s.unice.fr/~bernot/>

Mots clefs : modélisation de réseaux génétiques, méthodes formelles, tests fonctionnels.

Contexte scientifique :

La modélisation informatique est devenue incontournable pour comprendre et contrôler les systèmes biologiques. Dans ce cadre, un modèle théorique qui se contenterait de simuler les comportements connus serait inutile en biologie des systèmes. En effet, compte-tenu du grand nombre de paramètres modifiables dans le modèle, il faut éviter l'écueil des modèles où trop de comportements différents sont possibles en modifiant les valeurs des paramètres : ces modèles sont « non prédictifs ». Une qualité requise d'un modèle est d'être réfutable par des expériences « à la paillasse ». Mieux : en biologie la découverte passe par des allers-retours entre la modélisation et les expériences et un bon modèle doit servir à suggérer de nouvelles expériences « humides » aptes à le réfuter ou qui participent à le valider.

L'approche de René Thomas, initiée dans les années 70 pour modéliser les réseaux de régulation génétique, est l'une des approches les plus utilisées pour la modélisation de ces réseaux. Notre équipe a été la première à donner une définition formelle de l'approche discrète de René Thomas et à utiliser la logique temporelle et le model checking pour fonder une méthodologie faisant rigoureusement le lien entre modèles et expériences. L'objectif de la thèse est d'exploiter ces méthodes formelles pour extraire des propositions de plans d'expériences, de manière assistée par ordinateur, à partir d'un modèle putatif de réseau.

Objectif de la thèse :

La formalisation des modèles de réseaux biologiques ouvre la voie à l'usage d'outils classiques de test de logiciels au bénéfice de la biologie. Il s'agit de générer automatiquement des schémas d'expériences humides et de les optimiser pour mettre efficacement à l'épreuve diverses hypothèses biologiques. Cependant les outils de test de logiciels ne sont pas applicables en l'état car ils engendrent trop de tests : appliquer une batterie de tests sur un programme est en effet considérablement plus rapide et moins cher que de mener des expériences biologiques en laboratoire. Sur des exemples biologiques spécifiques, nous avons montré comment extraire des plans d'expériences à partir de modèles formels de telle sorte qu'on puisse réfuter complètement une hypothèse biologique (*P. aeruginosa*, *X. tropicalis*, ...). Les modèles étaient de taille assez modestes pour pouvoir engendrer les schémas d'expériences et contrôler leur nombre à la main.

La contribution majeure de ce travail sera de proposer de nouvelles techniques de test, inspirées des résultats récents du génie logiciel mais qui produisent un nombre très restreint de tests. Les modèles de réseau biologique devront sans doute être complétés par une description formelle des capacités expérimentales qui guidera la génération de tests.

La thèse se déroulera dans le cadre de l'équipe BioInfo du laboratoire d'informatique I3S de Sophia-Antipolis. La faisabilité de l'approche sera testée sur des exemples biologiques réels en collaboration avec divers laboratoires de biologie.

Bibliographie :

M.-C. GAUDEL, P. LE GALL : *Testing Data Types Implementations from Algebraic Specifications*, Book Chapter in Formal Methods and Testing (eds. R. M. Hierons, J. P. Bowen and M. Harman), LNCS 4949, 2008.

A. RICHARD, J-P. COMET, G. BERNOT : *Formal Methods for Modeling Biological Regulatory Networks*, Book Chapter in Modern Formal Methods and Applications, H.A. Gabbar Ed., Springer, ISBN : 1-4020-4222-1, 2006.

G. BERNOT, J-P. COMET, A. RICHARD, J. GUESPIN : *Application of formal methods to biological regulatory networks : Extending Thomas' asynchronous logical approach with temporal logic*, J. of Theoretical Biology (JTB), Vol.229, Issue 3, p.339-347, 2004.