

ED STIC - Proposition de Sujets de Thèse pour la campagne d'Allocation de thèses 2011

Titre du sujet :

Mention de thèse :

HDR Directeur de thèse inscrit à l'ED STIC :

Co-encadrant de thèse éventuel :

Nom :

Prénom :

Email :

Téléphone :

Email de contact pour ce sujet :

Laboratoire d'accueil :

Description du sujet :

La modélisation mathématique des réseaux de régulation biologique est incontournable pour comprendre le fonctionnement des systèmes biologiques. L'approche discrète initiée par René Thomas [1] dans les années 70 pour la modélisation des réseaux génétiques a permis une avancée significative dans la compréhension logique des phénomènes complexes de régulation. Les travaux de Snoussi [2] ont ensuite montré que les résultats obtenus dans ce cadre de modélisation étaient cohérents avec la classe des modèles basée sur des systèmes d'équations linéaires par morceaux. Malheureusement, lors de la discrétisation, un non-déterminisme est introduit, ce qui amène à pouvoir considérer dans le modèle discret des traces qui ne correspondent pas à des trajectoires possibles dans le cadre des systèmes d'équations différentielles linéaires par morceaux.

Le but de cette thèse est de raffiner le modèle discret de R. Thomas, en proposant un découpage

des domaines de l'espace des phases plus précis que celui donné par Thomas.

Dans un premier temps, le travail de cette thèse se focalisera sur une instance particulière de systèmes d'équations différentielles linéaires par morceaux et essaiera de mettre en oeuvre une procédure de découpage de l'espace des phases qui mène à un système discret dont on pourra affirmer qu'il existe pour toute trace de taille n (passant par n domaines successifs) une trajectoire du système d'équations différentielles par morceaux passant par les mêmes domaines. Les problèmes de discontinuités de ces systèmes continus ont été relativement bien traités dans le cadre de la modélisation pour la biologie [3], et on se placera dans un cas où ces discontinuités ne génèrent pas d'ambiguïté dans le modèle discret.

La deuxième étape de la thèse s'intéressera alors la recherche d'une représentation symbolique de chaque domaine de l'espace des phases. On pourra par exemple envisager la représentation d'un domaine qualitatif par une hypersurface de l'espace des phases représentant la surface de sortie d'un domaine vers un unique autre domaine. Il faudra donc étudier l'ensemble de ces surfaces dans le cadre des systèmes d'équations linéaires par morceaux.

Enfin, on s'intéressera à la synthèse des paramètres de ces systèmes. En effet, dans la majorité des cas, les paramètres du système dynamique ne sont pas connus, et l'une des étapes les plus difficiles de la modélisation est la détermination des paramètres qui mènent à des trajectoires qui sont en adéquation avec les observations des biologistes. Ces observations sont souvent basées sur l'atteignabilité de certains états à partir d'autres états éventuellement accompagnée du temps nécessaire pour y arriver. De telles contraintes sont utilisées avec succès dans le cadre des modèles discrets [4]. La généralisation de cette démarche sur des systèmes d'équations différentielles linéaires par morceaux faciliterait beaucoup cette phase limitante de toute activité de modélisation.

La thèse se déroulera au sein du laboratoire I3S (laboratoire d'Informatique, Signaux et Systèmes de Sophia Antipolis) de l'université de Nice, dans le cadre de collaborations avec le laboratoire J.-A. Dieudonné et un laboratoire de biologie niçois, par exemple à l'INRA.

Bibliographie:

- [1] R. Thomas, D. Thieffry, M. Kaufman. Dynamical behavior of biological regulatory networks-I. Bull. Math. Biol. 57(2), 247-276, 1995.
- [2] E. Snoussi. Qualitative dynamics of a piecewise-linear differential equations: a discrete mapping approach. Dynamics Stability Systems 4, 189-207, 1989.
- [3] H. de Jong, J.-L. Gouzé, C. Hernandez, M. Page, T. Sari, J. Geiselmann. Qualitative simulation of genetic regulatory networks using piecewise-linear models. Bulletin of Mathematical Biology, 66(2):301-340, 2004.
- [4] G. Bernot, J-P. Comet, A. Richard and J. Guespin, Application of formal methods to biological regulatory networks: Extending Thomas' asynchronous logical approach with temporal logic, Journal of Theoretical Biology 229(3):339-347, 2004.

English version:

Mathematical modelling of biological regulatory networks is essential for understanding how biological systems work. The discrete approach initiated by René Thomas [1] during the 70s for modelling gene networks has enabled significant advances in logical understanding of complex regulation phenomena. The work of Snoussi [2] then showed that the results obtained in this modelling framework is consistent with the class of models based on systems of piecewise linear differential equations. Unfortunately, during the discretization, a non-determinism is introduced, leading, in the discrete model, to consider traces that do not correspond to possible trajectories of the piecewise linear differential systems.

The aim of this PhD thesis is to refine the discrete model of R. Thomas in order to partition the phase space into domains more refined than the ones given by Thomas.

In a first step, the work of this thesis will focus on a particular instance of systems of piecewise linear differential equations and attempt to implement a procedure which partitions the phase space, and which leads to a discrete system such that for any traces of size n (a sequence of n consecutive domains) there exists a trajectory of the differential system that cross the same sequence of domains. The problems of discontinuities of these differential systems has been relatively well treated in the context of modelling for Biology [3], and we will consider situations where these discontinuities do not create ambiguity in the discrete model.

The second stage of the PhD thesis will seek for a symbolic representation of each domain of phase space. We could for example consider the representation of a qualitative domain by a hypersurface of the phase space representing the exit surface of a single domain into a different domain. This will require the study of all of these hypersurfaces in the framework of systems of piecewise linear equations.

Finally, one will focus on the synthesis of parameters of such systems. Indeed, in most cases, the parameters of the dynamic systems are not known, and one of the most difficult step of the modelling activity is the determination of the parameters leading to trajectories that are consistent with observations of biologists. These observations are often based on reachability of certain states from other states, possibly together with the time required to get reach them. Such constraints have been used successfully in the framework of discrete models [4]. The generalization of this approach to systems of piecewise linear differential equations would greatly facilitate the limiting step of the modelling activity.

The PhD thesis will take place in the Laboratory I3S (Laboratory of Informatics, Signals and Systems Sophia Antipolis), University of Nice, in collaboration with the laboratory of mathematics J.-A. Dieudonné and a Biology laboratory in Nice, for example, INRA.

Bibliography:

[1] □R. Thomas, D. Thieffry, M. Kaufman. Dynamical Behaviour of Biological Regulatory Networks-I. Bull. Math. Biol. 57 (2): 247-276, 1995.

[2] □E. Snoussi. Qualitative dynamics of a piecewise-linear differential equations: a discrete mapping approach. Dynamics Stability Systems 4: 189 - 207, 1989.

- [3] H. de Jong, J.-L. Gouzé, C. Hernandez, M. Page, T. Sari, J. Geiselman. Qualitative Simulation of Genetic Regulatory, networks using piecewise-linear models. Bull. Math. Biol., 66 (2): 301 - 340, 2004.
- [4] G. Bernot, J-P. Comet, A. Richard J. Guespin. Application of Formal Methods to Biological Regulatory Networks: Extending Thomas' asynchronous logical Assessment with temporal logic. J.T.B. 229 (3): 339 - 347, 2004.