

ED STIC - Proposition de Sujets de Thèse pour la campagne d'Allocation de thèses 2015

Axe Sophi@Stic :

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 :

En biologie, l'étude de l'évolution des structures neuronales montre un accroissement progressif du nombre de neurones et de leurs connexions. Pour répondre à cet accroissement (de complexité), une hypothèse stipule que différents types de structures et de modes de fonctionnements neuronaux ont dû émerger au cours de l'évolution. Ces structures et ces modes de fonctionnement auraient alors été contraints par des règles et des limites biologiques qui peuvent être étudiées de façon expérimentale et théorique.

Le premier objectif de cette thèse sera de déterminer les règles logiques de constitution et de fonctionnement de (micro-)circuits (ou archétypes) de neurones et d'étudier les combinaisons possibles de ces archétypes. Il s'agira d'utiliser des outils logiques, des systèmes à événements

discrets et des expérimentations in silico (model checking et simulation).

Le second objectif visera à fonder une méthodologie faisant rigoureusement le lien entre modèles neuronaux discrets et expériences [4]. Actuellement, la modélisation et l'expérimentation informatiques sont devenues incontournables pour comprendre et contrôler les systèmes biologiques. Il n'en reste pas moins vrai qu'un modèle théorique qui se contenterait de simuler des comportements connus serait inutile en biologie des systèmes car la découverte passe par des allers-retours incessants entre la modélisation et expérimentations informatique (in silico) et biologique (in vivo ou in vitro). Un bon modèle doit être fourni avec un ensemble de méthodes/conditions expérimentales qui permettent de le valider ou de l'invalider. Plusieurs difficultés surgissent lorsqu'on effectue des expériences suggérées par des modèles, notamment, des contraintes expérimentales limitent la manipulation des entités biologiques et l'observation de toutes les étapes dynamiques d'un modèle n'est souvent pas possible. D'un autre côté, la simulation permet de recréer virtuellement des étapes dynamiques observables.

Afin de résoudre ces difficultés, une analogie directe entre la conception de systèmes de calcul et la modélisation biologique peut être faite [2]. En informatique, pour concevoir un système il faut construire un modèle rigoureux du comportement voulu du futur système de calcul et vérifier que le système en question corresponde à sa spécification. Cette dernière activité se fonde principalement sur des méthodes de tests de logiciel qui génèrent des tests à partir de théories des modèles. Dans ce contexte, les notions d'opérabilité et d'observabilité sont centrales. L'opérabilité est la capacité de faire exécuter à un logiciel des morceaux choisis de son code (pour pouvoir les tester). C'est également la capacité de modifier la valeur de certaines variables cachées. L'observabilité est la capacité de rendre visibles les effets produits par les manipulations précédentes, pour vérifier la correction de ces effets par rapport au comportement voulu du modèle.

De même, un premier pas nécessaire pour proposer un modèle d'un système biologique est de savoir s'il peut être validé par un ensemble d'expériences biologiques à un coût raisonnable. Sur des exemples biologiques spécifiques dans le cadre des réseaux de régulation génique, nous avons déjà 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* [1,2], *X.tropicalis*,...).

Néanmoins, les outils de tests de logiciels ne peuvent pas être appliqués tels quels car ils engendrent trop de tests. L'ensemble de ces tests pourrait notamment être réduit par la formalisation de modèles de systèmes à événements discrets. Dans notre cas, ces systèmes offrent principalement trois avantages: (i) ce sont des systèmes ouverts permettant la formalisation de perturbations hypothétiques (événements d'entrée) ainsi que de l'observation des états (événements de sortie), (ii) ce sont des systèmes qui se focalisent sur les changements d'états du système (les événements) [3] et permettent ainsi d'abstraire l'espace d'états en fonction de cette activité (avantage non négligeable dans le cas de l'étude de structures neuronales), et (iii) ces systèmes (et leur abstraction) peuvent être spécifiés jusqu'aux couches de simulation. La formalisation de modèles de réseaux de neurones fondée sur des systèmes à

événements discrets constituera donc un lien explicite entre des outils de tests de logiciels d'une part et la simulation d'autre part. Le tout devrait permettre de disposer d'un cadre de formalisation et d'expérimentation *in silico* pour la détermination a priori d'expérimentations *in vivo* ou *in vitro*.

En résumé, ce sujet vise à proposer de nouvelles techniques, inspirées des résultats du génie logiciel et des systèmes à événements discrets, qui produisent un nombre très restreint de proposition d'expériences biologiques. Dans le cadre des réseaux neuronaux, il sera intéressant de commencer par exploiter des traces d'exécution pour établir si un réseau donné (avec capacités d'observabilité et opérabilité connues) satisfait ou non une certaine propriété exprimée en logique temporelle.

English version:

Bibliography

[1] 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.

[2] G. Bernot, J. Guespin, J-P. Comet, P. Amar, A. Zemirline, F. Delaplace, P. Ballet, A. Richard: "Modelling, observability and experiment : a case study", Book Chapter, Part 2, Selected papers from the Dieppe spring school on Modelling and simulation of biological processes in the context of genomics, 12-16 may 2003. Amar, Képès, Norris and Tracqui Eds, Platypus Press, p.49-55, ISBN :2-84704-036-6 , 2003.

[3] A. Muzy, R. Jammalamadaka, B.P. Zeigler, J.J. Nutaro: "The Activity tracking paradigm in discrete-event modeling and simulation: The case of spatially continuous distributed systems", *Simulation : transactions of the society of modeling and simulation international*, Society for Modeling and Simulation (SCS), Vol.87, n. 5, p.449-464, 2011.

[4] G. Bernot, J.-P. Comet, E.H. Snoussi: "Formal methods applied to gene network modelling". Book chapter in *Logical Modeling of Biological Systems*, L. Farinas del Cerro and K. Inoue Eds., Bioengineering and health science series, ISTE & Wiley, p.245-289, ISBN 978-1-84821-680-8, 2014.