

Formal modeling of biological cyclic behavior with control points: the case of the cell cycle

Déborah Boyenval
Joint Meetup - Duchess, PyLadies and WiMLDS

September 20, 2022

Un parcours pluridisciplinaire



Team SPARKS
(Gilles Bernot and Jean-Paul Comet)

- Licence de science de la vie et de la santé
- Master Biologie, Informatique et Mathématiques (BIM)
- Doctorat en informatique



Team Franck Delaunay

Problématique

Questionnement en recherche fondamentale

- Observation de phénomènes physiologiques
(comportement d'un système biologique)
- Identification des mécanismes moléculaires sous-jacents
(réseau de régulations biologiques)

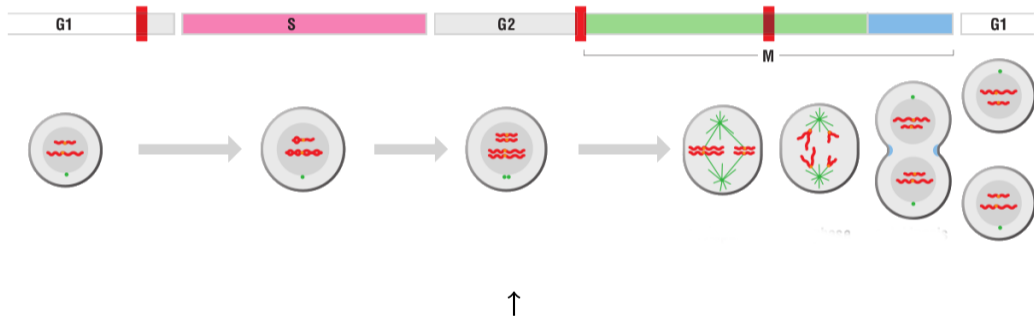
Problématique

Questionnement en recherche fondamentale

- Observation de phénomènes physiologiques (comportement d'un système biologique)
- Identification des mécanismes moléculaires sous-jacents (réseau de régulations biologiques)

Erreur de raisonnement + Automatisation du raisonnement (e.g. Model-Checking)

Problématique

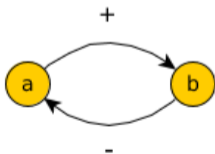


<https://reactome.org/PathwayBrowser/>

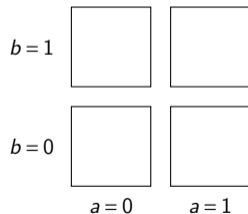
Formalisation des réseaux de régulations biologiques et déduction

Question de recherche

- Observation de phénomènes physiologiques (comportement d'un système biologique)
- Identification des mécanismes moléculaires sous-jacents (réseau de régulations biologiques)



Graphe de régulations

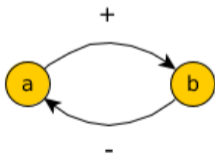


Déduction graphe de transitions (Modèle)

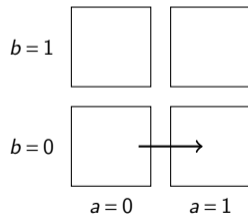
Formalisation des réseaux de régulations biologiques et déduction

Question de recherche

- Observation de phénomènes physiologiques (comportement d'un système biologique)
- Identification des mécanismes moléculaires sous-jacents (réseau de régulations biologiques)



Graphe de régulations

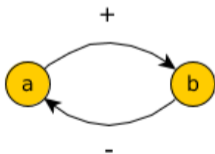


Déduction graphe de transitions (Modèle)

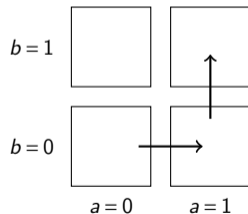
Formalisation des réseaux de régulations biologiques et déduction

Question de recherche

- Observation de phénomènes physiologiques (comportement d'un système biologique)
- Identification des mécanismes moléculaires sous-jacents (réseau de régulations biologiques)



Graphe de régulations

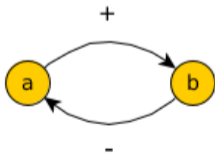


Déduction graphe de transitions (Modèle)

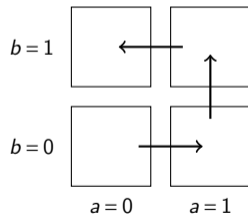
Formalisation des réseaux de régulations biologiques et déduction

Question de recherche

- Observation de phénomènes physiologiques (comportement d'un système biologique)
- Identification des mécanismes moléculaires sous-jacents (réseau de régulations biologiques)



Graphe de régulations

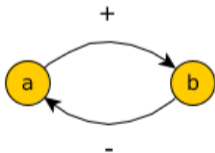


Déduction graphe de transitions (Modèle)

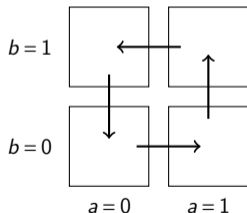
Formalisation des réseaux de régulations biologiques et déduction

Question de recherche

- Observation de phénomènes physiologiques (comportement d'un système biologique)
- Identification des mécanismes moléculaires sous-jacents (réseau de régulations biologiques)



Graphe de régulations

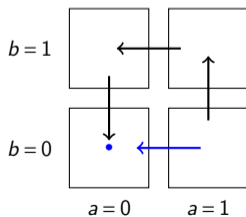
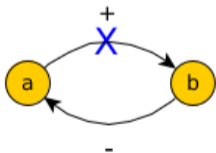


Déduction graphe de transitions (Modèle)

Formalisation des réseaux de régulations biologiques et déduction

Question de recherche

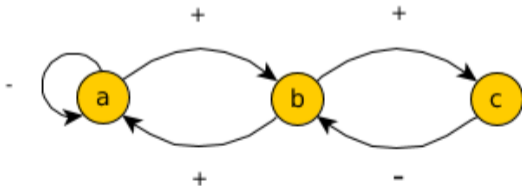
- Observation de phénomènes physiologiques (comportement d'un système biologique)
- Identification des mécanismes moléculaires sous-jacents (réseau de régulations biologiques)



Complexité des systèmes biologiques

Tentative de prédiction de la dynamique d'un système

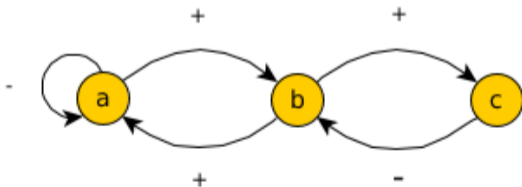
- Ce graphe de régulation peut-il générer une oscillation de a , b ou c ?
- Une saturation/dégradation ?



Complexité des systèmes biologiques

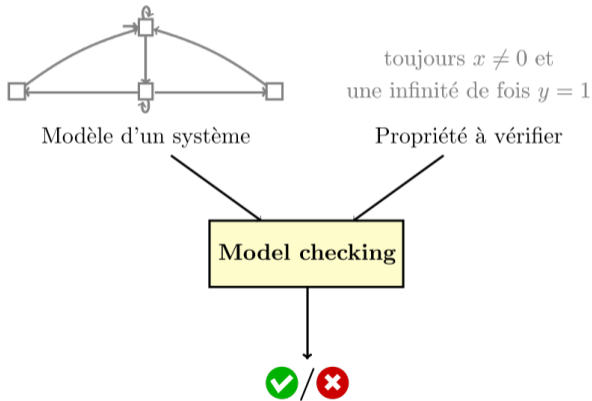
Tentative de prédiction de la dynamique d'un système

- Ce graphe de régulation peut-il générer une oscillation de a , b ou c ?
- Une saturation/dégradation ?



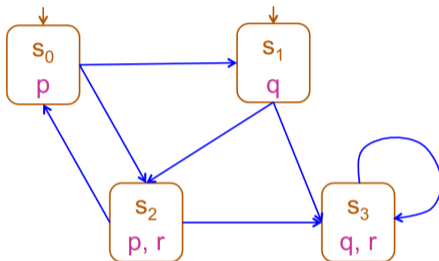
Le principe du Model-Checking

- Exploration systématique de toutes les exécutions d'un système modélisé
- Expression des propriétés à prouver en logique temporelle



Sources: https://fr.wikipedia.org/wiki/V%C3%A9rification_de_mod%C3%A8les

Validité d'une propriété et étiquetage des états

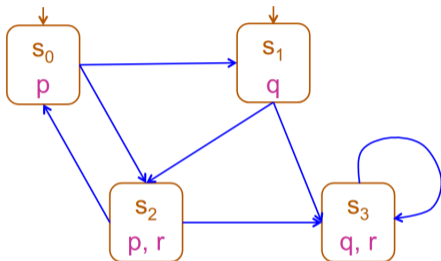


Gérard Berry (Collège de France)
Cours sur le model-checking



Ces propriétés sont-elles vraies ou fausses ?

Validité d'une propriété et étiquetage des états



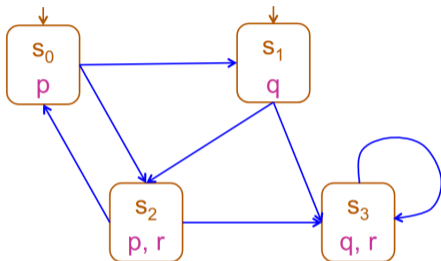
Gérard Berry (Collège de France)
Cours sur le model-checking



Ces propriétés sont-elles vraies ou fausses ?

- P1: p et q ne sont jamais vraies en même temps

Validité d'une propriété et étiquetage des états



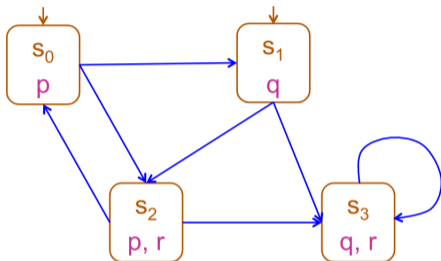
Gérard Berry (Collège de France)
Cours sur le model-checking



Ces propriétés sont-elles vraies ou fausses ?

- P1: p et q ne sont jamais vraies en même temps : ✓

Validité d'une propriété et étiquetage des états



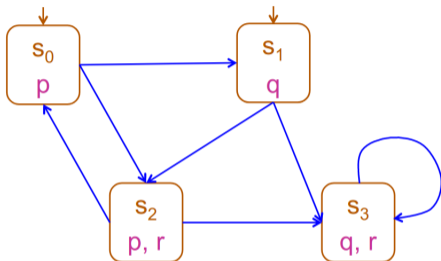
Gérard Berry (Collège de France)
Cours sur le model-checking



Ces propriétés sont-elles vraies ou fausses ?

- P1: p et q ne sont jamais vraies en même temps : ✓
- P2: tout p est immédiatement suivi d'un q

Validité d'une propriété et étiquetage des états



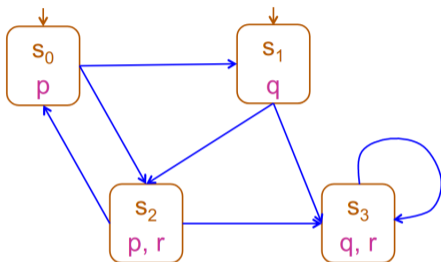
Gérard Berry (Collège de France)
Cours sur le model-checking



Ces propriétés sont-elles vraies ou fausses ?

- P1: p et q ne sont jamais vraies en même temps : ✓
- P2: tout p est immédiatement suivi d'un q : ✗ (contre-exemple ?)

Validité d'une propriété et étiquetage des états



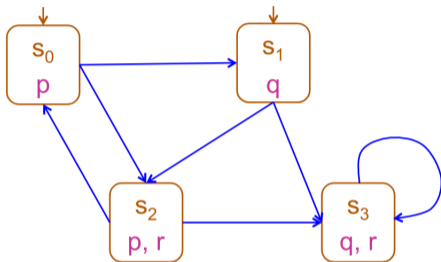
Gérard Berry (Collège de France)
Cours sur le model-checking



Ces propriétés sont-elles vraies ou fausses ?

- P1: p et q ne sont jamais vraies en même temps : ✓
- P2: tout p est immédiatement suivi d'un q : ✗ (contre-exemple ?)
- P3: tout chemin infini depuis un état initial atteint p

Validité d'une propriété et étiquetage des états



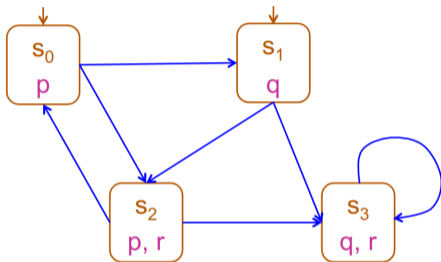
Gérard Berry (Collège de France)
Cours sur le model-checking



Ces propriétés sont-elles vraies ou fausses ?

- P1: p et q ne sont jamais vraies en même temps : ✓
- P2: tout p est immédiatement suivi d'un q : ✗ (contre-exemple ?)
- P3: tout chemin infini depuis un état initial atteint p : ✗ (contre-exemple ?)

Validité d'une propriété et étiquetage des états



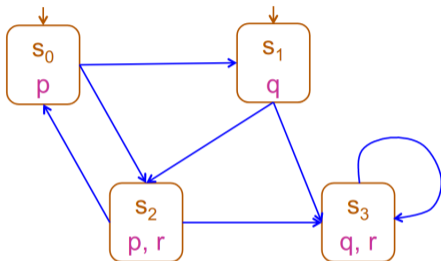
Gérard Berry (Collège de France)
Cours sur le model-checking



Ces propriétés sont-elles vraies ou fausses ?

- P1: p et q ne sont jamais vraies en même temps : ✓
- P2: tout p est immédiatement suivi d'un q : ✗ (contre-exemple ?)
- P3: tout chemin infini depuis un état initial atteint p : ✗ (contre-exemple ?)
- P4: tout q est immédiatement suivi d'un r

Validité d'une propriété et étiquetage des états



Gérard Berry (Collège de France)
Cours sur le model-checking

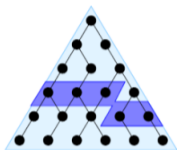


Ces propriétés sont-elles vraies ou fausses ?

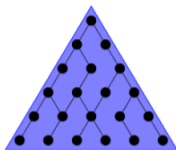
- P1: p et q ne sont jamais vraies en même temps : ✓
- P2: tout p est immédiatement suivi d'un q : ✗ (contre-exemple ?)
- P3: tout chemin infini depuis un état initial atteint p : ✗ (contre-exemple ?)
- P4: tout q est immédiatement suivi d'un r : ✓

Propriétés exprimées en logique temporelle arborescente

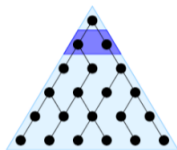
CTL : Computational Tree Logic



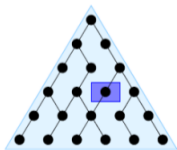
AF p



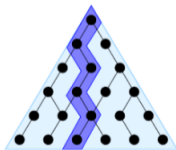
AG p



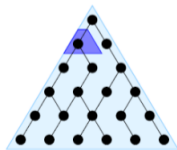
AX p



EF p



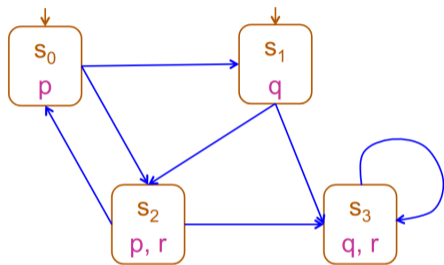
EG p



EX p

<https://www.inf.unibz.it/~artale/>

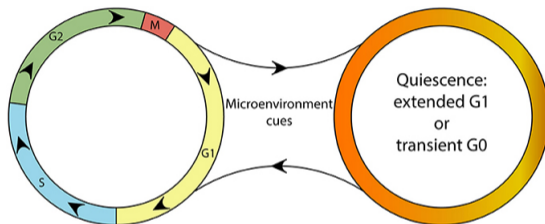
Propriétés exprimées en logique temporelle arborescente



Propriétés temporelles en langage courant VS CTL

- P1: [p et q ne sont jamais vraies en même temps] $\equiv [\neg(p \wedge q)]$
- P2: [tout p est immédiatement suivi d'un q] $\equiv [p \Rightarrow AX(q)]$

Des propriétés dynamiques biologiques vérifiées à l'aide du model-checking de CTL



DOI: 10.3389/fcell.2018.00059

- Vérifier que la prolifération d'une cellule peut être contrôlée
- État de quiescence $\equiv (a = 2)$
- Stabilité de l'état de quiescence

Bilan

Une application du model-checking à la biologie des systèmes

- Vérifier qu'un modèle d'un réseau de régulation biologique satisfait les propriétés dynamiques attendues.
- Un réseau de régulation admet un ensemble fini de modèles (formalisme de René Thomas, DOI: 10.1016/j.jtbi.2004.04.003)
- Sélection des modèles qui satisfont les propriétés dynamiques attendues.

" La science avance par réfutation " - Karl Popper

Un exemple de propriétés dynamiques complexes

Les propriétés des checkpoints du cycle cellulaire

- L'exemple de la séparation temporelle des phases de réplication et de mitose

Définition 31: Prédicat *séparation – temporelle*

Étant donné un graphe d'interactions \mathcal{G} et un ensemble de paramétrisations Σ de \mathcal{G} , les phases canoniques π_i étant ordonnées suivant la séquence $G1_{précoce}; G1_{tardif}; S; G2; M_{précoce}; M_{tardif}$, les checkpoints du cycle cellulaire sont satisfiables si les *phases sont séparées temporellement* :

$$\exists \sigma \in \Sigma \mid \forall i \in \llbracket 1, 5 \rrbracket,$$

$$\forall E, \forall E', [\text{peutClose}_\sigma(E, \pi_i) \wedge \text{peutInitier}_\sigma(E', \pi_{i+1}) \implies \text{estRequis}_\sigma(E, E')]$$

On note *séparation – temporelle*(π_i, π_{i+1}) le prédicat correspondant.

Définition 32: Prédicat *estRequis*

Étant donné un évènement E qui peut clore une phase π_i et un évènement E' qui peut initier la phase suivante π_{i+1} , E est *requis* avant E' dans un modèle $\mathcal{R} = (\mathcal{G}, \sigma)$ si et seulement si :

$$[\sigma(K_{v', \omega}) - \eta(v')] \times [\sigma(K_{v', \omega'}) - \eta'(v')] \leq 0$$

où $K_{v', \omega}$, $K_{v', \omega'}$, η , η' , et v' sont introduits en notation 3 et on rappelle que η , η' et σ sont des substitutions, cf. définitions 5 et 7 du chapitre 2.

On note *estRequis* $_\sigma(E', E)$ le prédicat correspondant.

Définition 30: Prédicats *peutInitier* et *peutClore*

Étant donné un modèle $\mathcal{R} = (\mathcal{G}, \sigma)$, une phase canonique π définie par un triplet de Hoare élémentaire $H \equiv \{P\} p \{Q\}$ où P (resp. Q) est sa précondition (resp. postcondition) et p son chemin canonique, tout évènement E' peut initier π si :

$$\exists p' \in \text{permutations}(p) \mid \text{estAdmis}_\sigma(p', H) \wedge E' = \text{premier}(p')$$

et tout évènement E peut clore π si et seulement si :

$$\exists p' \in \text{permutations}(p) \mid \text{estAdmis}_\sigma(p', H) \wedge E = \text{dernier}(p')$$

On note *peutInitier* $_\sigma(E', \pi)$ et *peutClore* $_\sigma(E, \pi)$ les prédicats correspondants et les fonctions *premier*(p') et *dernier*(p') sont trivialement les premier et dernier évènements de p' .

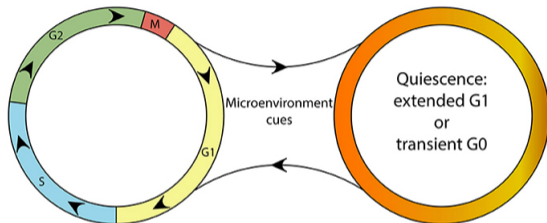
Un exemple de propriétés dynamiques complexes

Les propriétés des checkpoints du cycle cellulaire

- L'exemple de la séparation temporelle des phases de réplication et de mitose
- Prolog :
<https://gitlab.com/deborahboyenval/temporal-separation-prototype>

Merci de votre attention !

Des propriétés dynamiques biologiques vérifiées à l'aide du model-checking de CTL



DOI: 10.3389/fcell.2018.00059

- Vérifier que la prolifération d'une cellule peut être contrôlée
- État de quiescence $\equiv (a = 2)$
- Stabilité de l'état de quiescence

Des propriétés dynamiques biologiques vérifiées à l'aide du model-checking de CTL

