Langages formels pour la biologie systémique

dans la machine abstraite biochimique BIOCHAM

Sylvain Soliman

INRIA Paris-Rocquencourt
Équipe CONTRAINTES – F. Fages
FP6 TEMPO (INSERM) – AgroBI INSIGHT (INRA)

Avancées en Sciences de l'Information
9 octobre 2007 – Académie des sciences

INRIA

Plan de l'exposé

INRIA

Biologie Systémique

H. Kitano, ICSB 2000

"Systems Biology aims at systems-level understanding [which] requires a set of principles and methodologies that links the behaviors of molecules to systems characteristics and functions."

- Analyse des données (post-)génomiques produites par les technologies à "haut débit" (intégrées dans des bases de données telles GO, KEGG, BioCyc, etc.) ;
- Intégration de données hétérogènes sur un problème spécifique ;
- Compréhension et Prédiction des comportements ou des interactions dans de grands réseaux de gènes ou de protéines.

cf. l'introduction du cours d'immunologie systémique du professeur Kourilsky au Collège de France

INRIA

Contrôle du cycle cellulaire des mammifères [Kohn 1999]

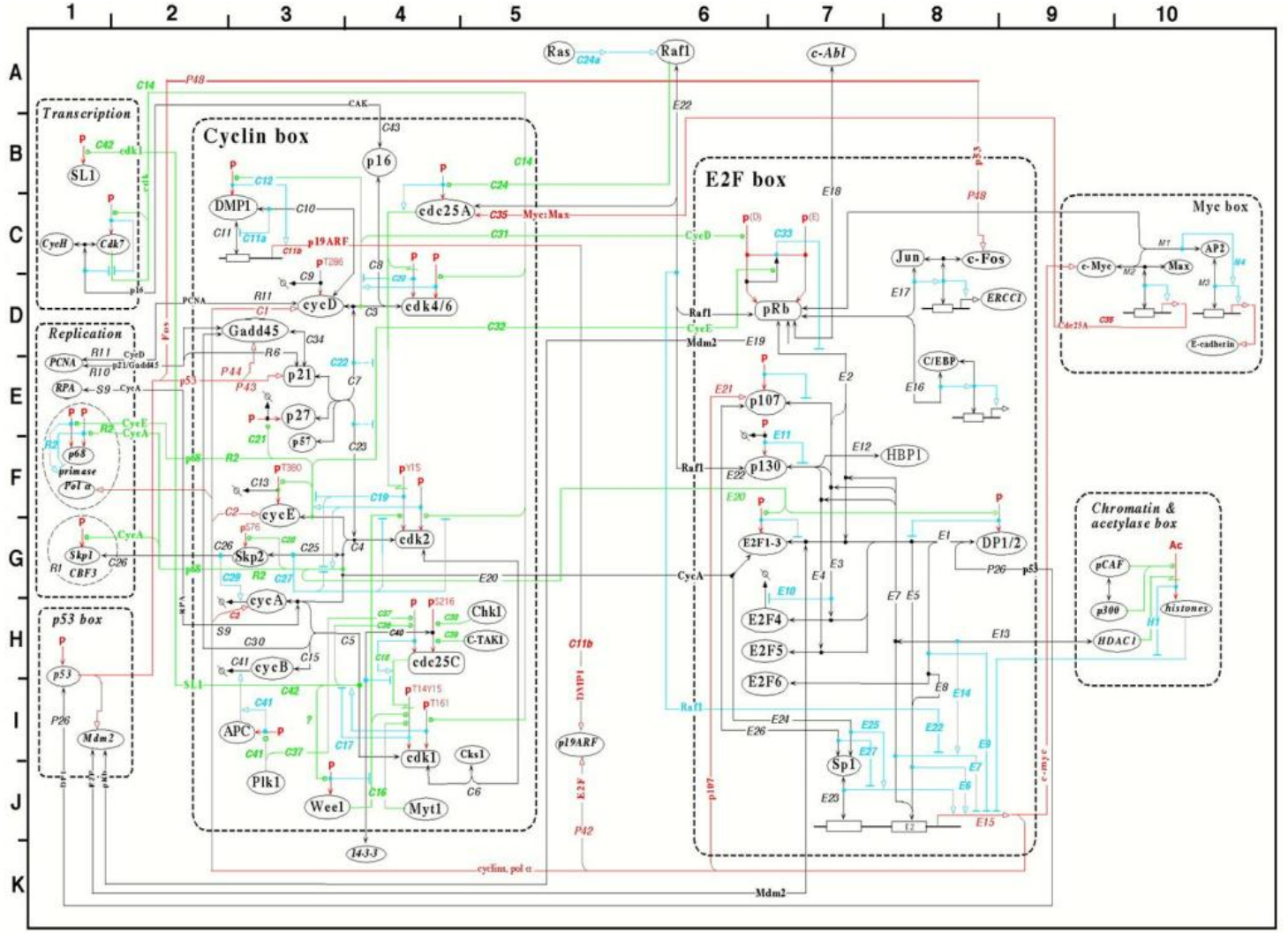


Figure 6A: The Cyclin - E2F cell cycle control system (version 3a - June 8, 1999)

Un circuit électronique ?

Des approches variées

Une grande variété d'outils développés pour des **problèmes spécifiques**, et selon différentes approches de modélisation :

- Statistique ;
- Discrète (booléen ou à niveaux) ;
- Continue, équations différentielles (EDO ou EDP) ;
- Stochastique ;
- Hybride ;
- ...

Concepts qui ont fait leurs preuves en informatique $\Rightarrow$ **échange et réutilisation** de modèles (et modules) existants formalisés (SBML) ; **raisonnement** multi-échelle, compositionnel, topologique, etc. sur le comportement global du système.

Approche Langage

Modèles qualitatifs : des *diagrammes* aux

- Réseaux booléens [Thomas 73]
- π-calcul [Regev et al. 99-01, Nagasaki et al. 00]
- Pathway logic [Eker et al. 02]
- Systèmes de transition concurrents, BIOCHAM [Chabrier-Fages 03]
- Bio-ambients [Regev et al. 03]

Modèles quantitatifs : des systèmes *d'équations différentielles* aux

- Réseaux de Petri hybrides [Hofestadt-Thelen 98, Matsuno et al. 00]
- Automates hybrides [Alur et al. 01, Ghosh-Tomlin 01]
- Hybrid CC [Bockmayr-Courtois 01]
- BIOCHAM [Chabrier-Fages-Soliman 04]

INRIA

Approche Langage (2)

Modèles compartimentés : des *schémas* aux

- Automates cellulaires
- MemBrane calculus [Cardelli et al. 03, Danos 03]
- Bio-ambients [Regev et al. 03]
- BIOCHAM

Modèles stochastiques : des simulations à la *Gillespie* (1976-2003) aux

- π-calcul stochastique [Cardelli 04]
- BIOCHAM

Mais qu'en est-il des propriétés du système (i.e. les données expérimentales) ?

La Machine Abstraite Biochimique

"Qu'est-ce que BIOCHAM ?"

- Un environnement de modélisation ;
- Un langage formel pour la description des interactions (moléculaires) et des résultats d'expériences sur le système biologique étudié ;
- Un outil d'analyse avec trois niveaux d'abstraction : booléen, stochastique, différentiel.

"Que modélise-t-on ?"

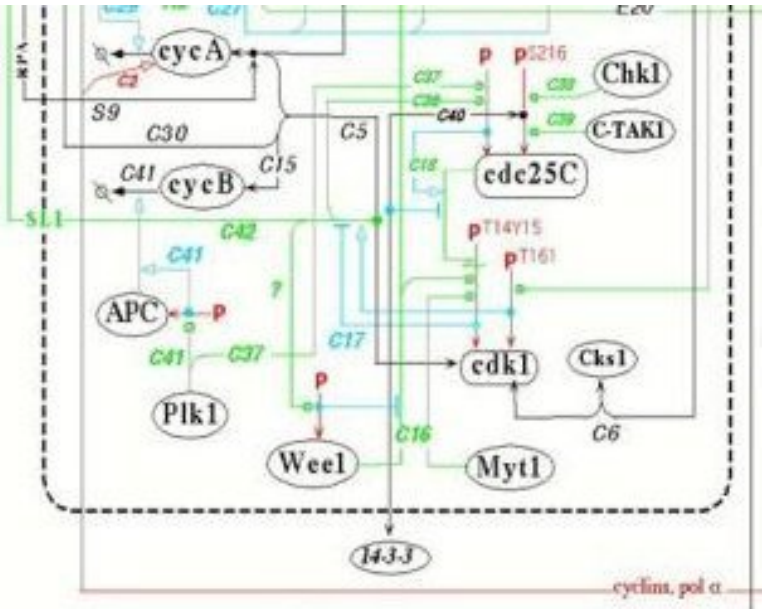
- principalement : des réseaux d'interactions entre protéines (et gènes) avec leur dynamique, au niveau intracellulaire ;
- expérimentalement : des populations de cellules, des tissus, ...

INRIA

Exemple : le cycle cellulaire d'après Kohn

Extrait d'une transcription (formelle, donc non ambiguë et analysable) de la carte du contrôle du cycle cellulaire des mammifères de Kurt Kohn [MBC 1999].

Un ensemble d'environ 800 règles avec 500 composés.




```
cdk1~{p1,p2,p3} + cycA => cdk1~{p1,p2,p3}-cycA.
cdk1~{p1,p2,p3} + cycB => cdk1~{p1,p2,p3}-cycB.
...
cdk1~{p1,p3}-cycA =[ Wee1 ]=> cdk1~{p1,p2,p3}-cycA.

cdk1~{p1,p3}-cycB =[ Wee1 ]=> cdk1~{p1,p2,p3}-cycB.

cdk1~{p2,p3}-cycA =[ Myt1 ]=> cdk1~{p1,p2,p3}-cycA.
cdk1~{p2,p3}-cycB =[ Myt1 ]=> cdk1~{p1,p2,p3}-cycB.
...
cdk1~{p1,p2,p3} =[ cdc25C~{p1,p2} ]=> cdk1~{p1,p3}.
cdk1~{p1,p2,p3}-cycA =[ cdc25C~{p1,p2} ]=> cdk1~{p1,p3}-cycA.
cdk1~{p1,p2,p3}-cycB =[ cdc25C~{p1,p2} ]=> cdk1~{p1,p3}-cycB.
...
_ =[ E2F13-DP12-gE2 ]=> cycA.
...
cycB =[ APC~{p1} ]=>_.
...
```

INRIA

Expressions Cinétiques et Stochastiques

Quand l'information est disponible, chaque règle d'interaction peut être équipée avec une expression arithmétique interprétée comme un taux de réaction, i.e. une vitesse ou une probabilité de réaction.

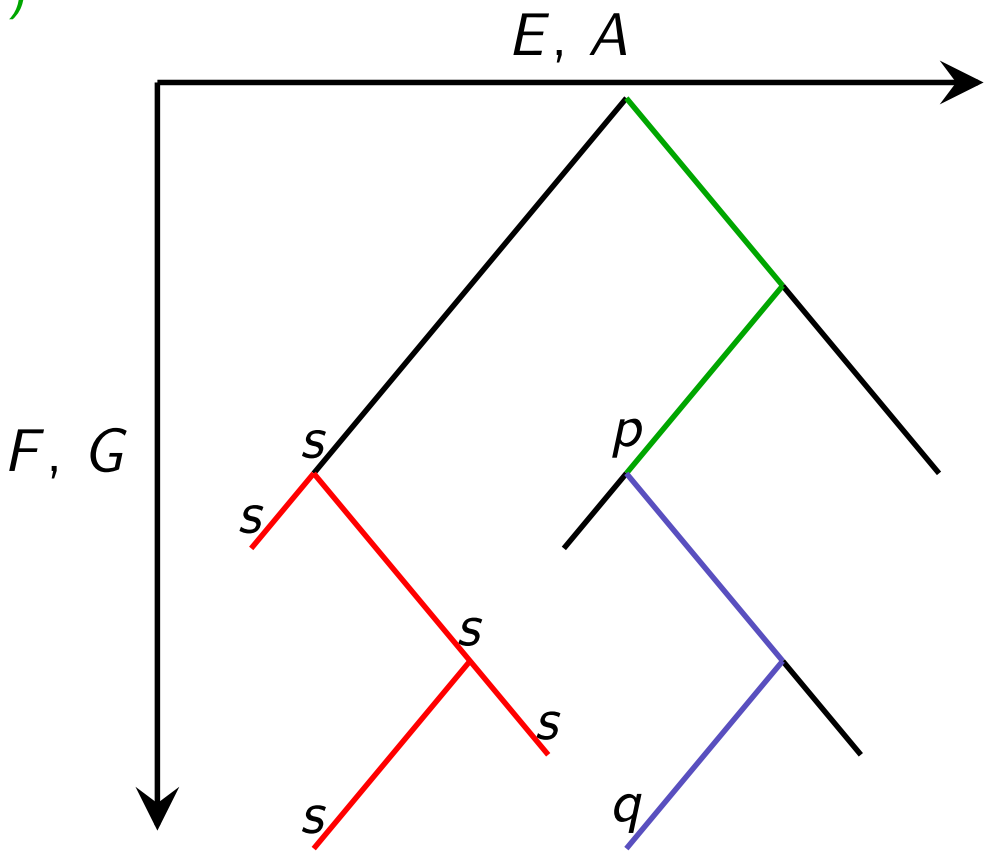
```
present(MPF~{p}, 1).
absent({MPF, cdc25C~{p1,p2}, Wee1, Wee1~{p}, APC}).
...
parameter(k2u, 3).
parameter(k1cc, 0.25).
...
k1cc                        for _ => MPF~{p}.
MA(k2u)                     for MPF =[ APC ]=> _.
MA(k2u)                     for MPF~{p} =[ APC ]=> _.
...
MA(k3cc)                    for MPF~{p} =[ cdc25C~{p1,p2} ]=> MPF.
MA(k4cc)                    for MPF =[ Wee1 ]=> MPF~{p}.
...
```

Ces expressions sont ignorées au niveau booléen.

Formaliser les propriétés biologiques du système en CTL

(Computation Tree Logic [voir par exemple Clarke 99])

- activation, **accessibilité** $EF(p)$
- à propos des "chemins"
  - produit intermédiaire $EF(p \wedge EF(q))$
  - **checkpoint** $\neg E(\neg pUq)$
- stabilité, stationnarité
  - état(s) **stable**(s) $s \Rightarrow AG(s)$
  - **oscillations** $EG(EF(\neg t) \wedge EF(t))$



Vérification de modèle sur la carte de Kohn avec NuSMV

```
biocham: check_reachable(cdk46~{p1,p2}-cycD~{p1}).
Ei(EF(cdk46~{p1,p2}-cycD~{p1})) is true

biocham: check_checkpoint(cdc25C~{p1,p2}, cdk1~{p1,p3}-cycB).
Ai(!(E(!(cdc25C~{p1,p2}) U cdk1~{p1,p3}-cycB))) is true

biocham: nusmv(Ai(AG(!(cdk1~{p1,p2,p3}-cycB) -> checkpoint(Wee1, cdk1~{p1,p2,p3}-cycB)))).
Ai(AG(!(cdk1~{p1,p2,p3}-cycB)->!(E(!(Wee1) U cdk1~{p1,p2,p3}-cycB)))) is false

biocham: why.
-- Loop starts here
   cycB-cdk1~{p1,p2,p3} is present
   cdk7 is present
   cycH is present
   cdk1 is present
   Myt1 is present
   cdc25C~{p1,p2} is present

rule_114    cycB-cdk1~{p1,p2,p3}=[cdc25C~{p1,p2}]=>cycB-cdk1~{p2,p3}.
   cycB-cdk1~{p2,p3} is present
   cycB-cdk1~{p1,p2,p3} is absent

rule_74     cycB-cdk1~{p2,p3}=[Myt1]=>cycB-cdk1~{p1,p2,p3}.
   cycB-cdk1~{p2,p3} is absent
   cycB-cdk1~{p1,p2,p3} is present
```

Moins d'une minute (mais toujours bien plus difficile que des circuits électroniques de même taille).

INRIA

LTL avec contraintes numériques et PCTL

LTL est une restriction de CTL* aux opérateurs F et G.

$F([MPF] > 0.2 \ \& \ G(d([APC])/dt < 0))$
$period(MPF, 22)$

LTL et PCTL (Probabilistic CTL) permettent de formaliser les propriétés de simulations stochastiques.

$P(EF(cdk46 \sim \{p1, p2\} - cycD \sim \{p1\})) > 0.5$

LTL et PCTL sont vérifiées par *model-checking* (sur des traces ou des ensembles de simulations).

Propriétés biologiques spécifiées en logique temporelle

```
add_specs({
            reachable(MPF~{p}),
            reachable(MPF),
            reachable(cdc25C),
            reachable(cdc25C~{p1,p2}),
            reachable(Wee1),
            reachable(APC),
...
            loop(MPF~{p},MPF),
            oscil(cdc25C),
            oscil(cdc25C~{p1,p2}),
            loop(Wee1,Wee1~{p}),
            oscil(CKI),
            oscil(APC),
...
            Ai(EG((!(MPF))->checkpoint(cdc25C~{p1,p2},MPF)))
}).
```

Recherche automatique de règles d'interactions

Supposons que l'activation de MPF par la forme active de Cdc25C manque dans le modèle. La vérification de la spécification donne :

```
biocham: check_all.
```

```
The specification is not satisfied.
This formula is the first not verified: Ei(EF(MPF))
```

Corrections suggérées par "theory revision" :

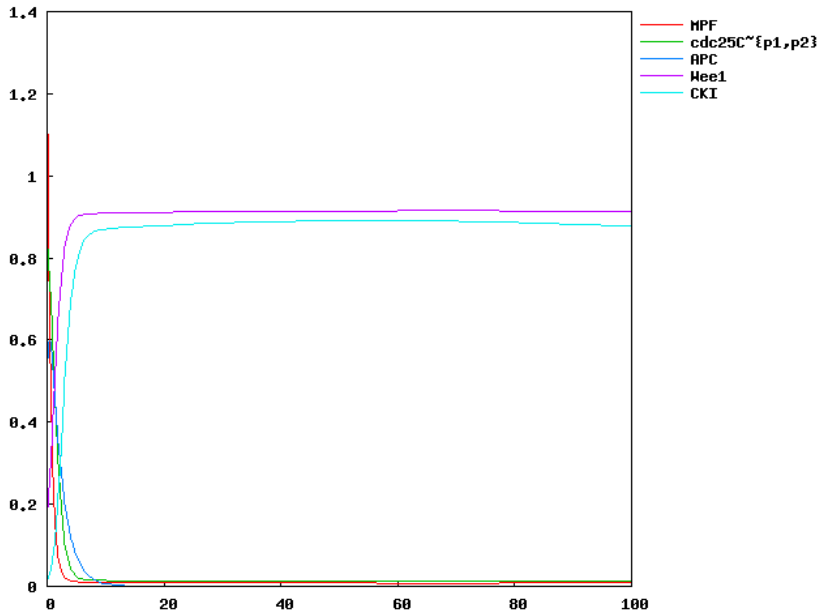
```
biocham: learn_one_rule(elementary_interaction_rules).
```

```
Rules tested: 4218
Good rules to be added: 3
_=[cdc25C~{p1,p2}]=>MPF
MPF~{p}=[cdc25C~{p1,p2}]=>MPF
CKI+MPF~{p}=[cdc25C~{p1,p2}]=>CKI-MPF
```

Recherche automatique de valeurs de paramètres

Prenons une cinétique en Loi d'Action de Masse pour la règle nouvellement trouvée :

```
MA(k3cc) for MPF~{p}=[cdc25C~{p1,p2}]=>MPF.
parameter(k3cc,0.1).
```

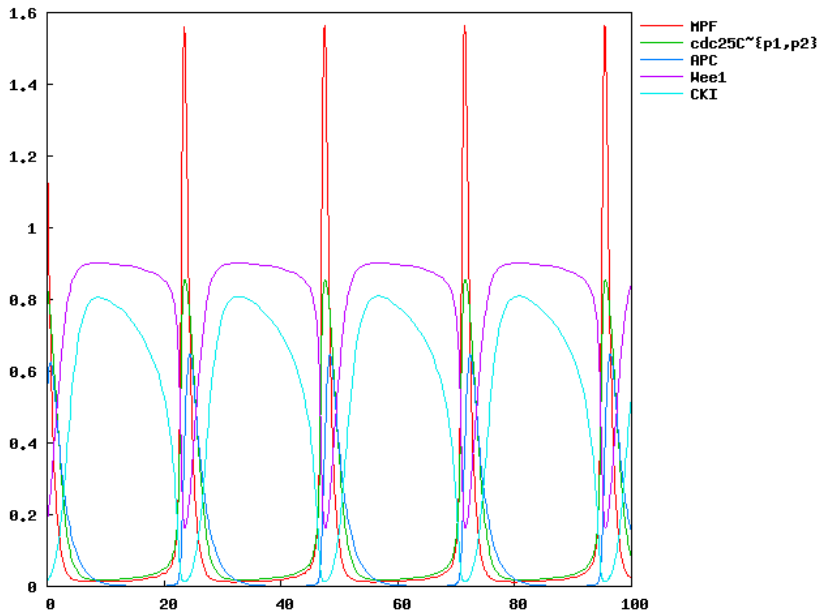


Le comportement du modèle est loin des oscillations observées dans le cycle cellulaire.

Recherche automatique de valeurs de paramètres (2)

Valeurs satisfaisantes suggérées par une recherche :

```
learn_param([k3cc],[(0,5)],20,oscil(MPF,4)&F([MPF]<0.05),100).
```




```
Found parameters that make oscil(MPF,4) & F([MPF]<0.05) true:
parameter(k3cc,2.5).
```

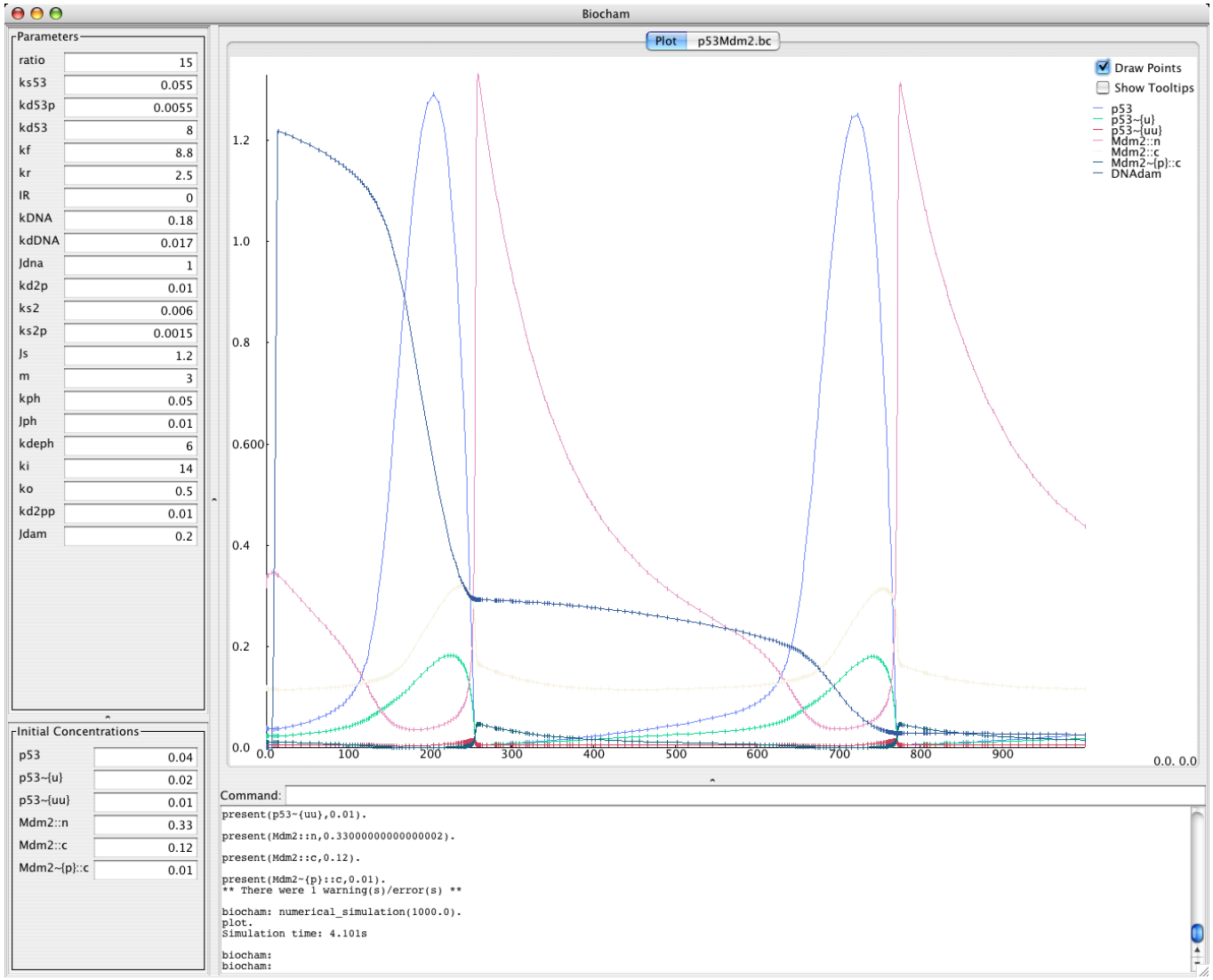
Conclusion

- Un langage simple pour décrire les processus biologiques
  - sémantique booléenne
  - sémantique stochastique
  - sémantique différentielle
- Un langage pour décrire les propriétés biologiques du système
  - logique temporelle CTL
  - logique temporelle LTL avec contraintes numériques
- Un environnement original d'aide à la modélisation
  - recherche de règles d'interaction (à partir d'une spécification CTL)
  - estimation de paramètres (à partir d'une spécification LTL)

Trois Défis pour la Biologie Systémique Computationnelle

- Modèles
  - Composition/décomposition/réutilisation : modularité ;
  - Modèles multi-cellulaires multi-échelle ;
  - Abstractions formelles pour les réseaux d'influence/interaction.
- Outils pour raisonner sur les modèles
  - Validation de modèles avant publication (SBML) ;
  - Inférence de règles d'interaction/paramètres ;
  - Découverte de cibles (potentielles) de médicaments.
- Enseignement de la Biologie
  - Modèles et outils formels au centre des cours.

BIOCHAM


Biocham
Parameters
ratio 15
ks53 0.055
kd53p 0.0055
kd53 8
kf 8.8
kr 2.5
IR 0
kDNA 0.18
kdDNA 0.017
Jdna 1
kd2p 0.01
ks2 0.006
ks2p 0.0015
Js 1.2
m 3
kph 0.05
Jph 0.01
kdeph 6
ki 14
ko 0.5
kd2pp 0.01
Jdam 0.2
Initial Concentrations
p53 0.04
p53~{u} 0.02
p53~{uu} 0.01
Mdm2::n 0.33
Mdm2::c 0.12
Mdm2~{p}::c 0.01
Plot
p53Mdm2.bc
Draw Points
Show Tooltips
p53
p53~{u}
p53~{uu}
Mdm2::n
Mdm2::c
Mdm2~{p}::c
DNAdam
1.2
1.0
0.8
0.600
0.4
0.2
0.0
0.0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
0.0, 0.0
Command:
present(p53~{uu},0.01).
present(Mdm2::n,0.33000000000000002).
present(Mdm2::c,0.12).
present(Mdm2~{p}::c,0.01).
** There were 1 warning(s)/error(s) **
biocham: numerical_simulation(1000.0).
plot.
Simulation time: 4.101s
biocham:
biocham: