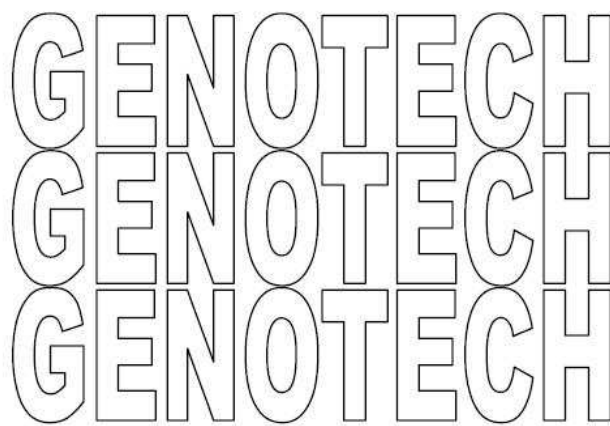


Genotech

Tutoriel pour l'outil d'analyse
des réseaux de régulation
génique



GENOTECH
GENOTECH
GENOTECH

Dernière mise à jour le 19/03/2008

Sommaire

I. INTRODUCTION	3
A. Les réseaux de régulation génique	3
B. Modélisation d'un réseau	3
C. Historique de Genotech	4
II. CONSTRUCTION DU GRAPHE D'ETATS A PARTIR DU GRAPHE D'INTERACTIONS	5
A. Graphe d'interactions	5
B. Transitions	6
C. Détermination des nouveaux états possibles	6
III. CONSTRUCTION DU GRAPHE D'ETATS A PARTIR D'UN SYSTEME D'EQUATIONS DIFFERENTIELLES	9
A. Les équations	9
B. Utilisation de Genotech	10
IV. UTILISATION DU LOGICIEL	12
A. Logiciels externes souhaitables	12
B. Installation de Genotech	12
C. Architecture générale	12
D. Fenêtre de graphe d'interactions	13
E. Fenêtre de graphe d'états	15
F. A propos du format Gen	16
G. Exemple de réalisation sous Genotech	18
V. GLOSSAIRE	23
VI. BIBLIOGRAPHIE	26

I. Introduction

A. Les réseaux de régulation génique

La notion de réseaux de régulation génique est née de l'observation faite par les biologistes d'une interaction forte et coordonnée entre les différents gènes d'un même organisme. En fait, ces interactions entre gènes ne se font pas directement, mais se font par le biais des protéines qu'ils fabriquent.

En fonction des concentrations en protéines émises par les autres gènes du réseau, un gène va modifier ses propres émissions, soit en libérant plus de protéines (interaction positive - activation) soit en en produisant moins (action négative - inhibition). Un gène peut d'ailleurs avoir une action sur lui-même.

La complexité des réseaux de régulation génétique ne permet pas une compréhension intuitive des propriétés dynamiques de ces systèmes. On a donc recours à des méthodes mathématiques et informatiques spécifiques pour modéliser, analyser et simuler ces systèmes. Le formalisme logique permet une modélisation qualitative qui a déjà prouvé son utilité pour diverses applications

B. Modélisation d'un réseau

Il existe deux approches différentes pour modéliser un réseau afin de construire ce que l'on appelle un graphe d'états. Une première approche se fait par le biais d'un graphe d'interactions, l'autre se fait à partir d'un système d'équations différentielles.

On trouvera de plus amples explications sur le passage du modèle au graphe d'états dans la suite de ce document.

Genotech est un outil permettant de passer du modèle au graphe d'états, puis d'exporter ce dernier pour un traitement ultérieur.

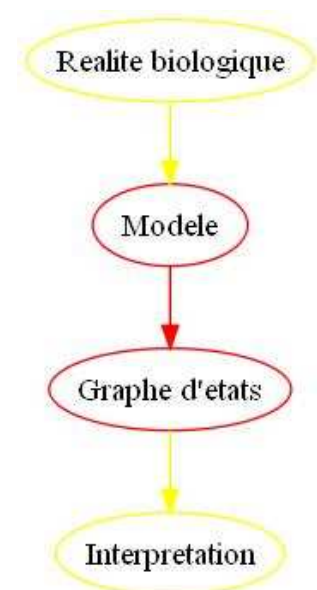


Figure 1 : rôle de Genotech

C. Historique de Genotech

Le projet Genotech a été initié lors de l'année 2004 par deux élèves de l'option informatique, Olivier Mansion et Nicolas Peres. Ce qui devait devenir Genotech s'appelait alors Genomix. Il s'agissait de permettre à un utilisateur de rentrer un graphe d'interactions à l'aide d'une interface, et ensuite de trouver les états possibles du réseau, ses transitions ainsi que ses cycles, le tout étant exporté au format Hytech.

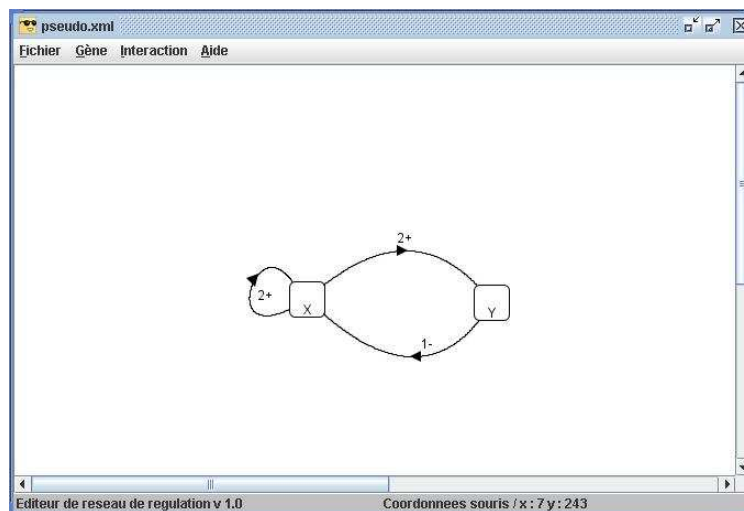


Figure 2 : interface de réalisation d'un graphe d'interactions

Le projet a ensuite été repris en 2006-2007 dans le cadre de l'option Recherche & Développement par Mickaël Pierre et Benoît Vanden Hende. Ils ont apporté quelques corrections au travail précédent et surtout ont mis en place une visualisation graphique du graphe d'états, ainsi qu'une interface permettant de repérer à l'écran les cycles et transitions.

Pour cette année 2007-2008, le développement de Genotech se poursuit par Rémy Clement, dans le cadre de l'option Recherche & Développement. L'évolution porte principalement sur les différents formats d'export et de sauvegarde.

Genotech est également utilisé cette année pour un projet d'application de l'option informatique mené par Christian Dika Mandengue et Rémy Clement. Dans ce cadre, il s'agit de rendre Genotech plus convivial et ergonomique en ajoutant des fonctionnalités classiques que l'on trouve dans la majorité des logiciels, et en réorganisant les différents menus.

II. Construction du graphe d'états à partir du graphe d'interactions

A. Graphe d'interactions

Un réseau de régulation génique peut être représenté sous la forme d'un graphe orienté comportant deux types d'éléments :

- les sommets représentent les gènes
- les arcs orientés qui relient deux sommets correspondent à une interaction entre eux

Voici à titre d'exemple un graphe mettant en jeu deux gènes X et Y et comportant 3 interactions :

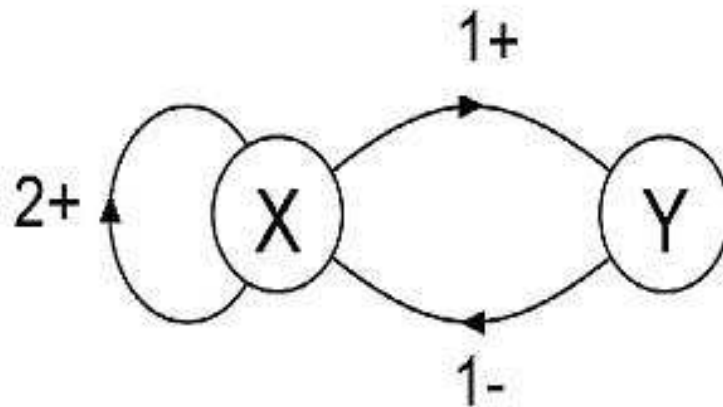


Figure 3 : Exemple de graphe d'interactions simple

On attribue à chaque gène un niveau caractérisé par un entier positif qui correspond à la concentration en protéines synthétisé par un gène. Il faut signaler à ce stade que la réalité physique n'est pas quantifiable (on ne sait pas exprimer la quantité de protéines émise par un gène en nano-grammes par seconde par exemple), et donc ces niveaux doivent être perçus de manière un peu abstraite.

On attribue à chaque arc une valeur de seuil qui permet de déterminer à partir de quel état un gène va agir sur l'autre, et un signe '+' ou '-' qui décrit le type d'interaction.

Dans l'exemple ci-dessus :

- ✓ X va agir sur Y si la concentration en protéines émise par X est supérieure (ou égale) au seuil de 2, donc si X est dans l'état 2 ou plus.
- ✓ Y va agir sur X si la concentration en protéines émise par Y est (strictement) inférieure au seuil de 1, donc ici si Y est dans l'état 0.
- ✓ X va avoir une action positive sur lui-même s'il se trouve dans l'état 2 ou dans un état supérieur.

B. Transitions

On veut maintenant savoir comment va évoluer un système regroupant plusieurs gènes. Il faut donc savoir vers quel niveau va évoluer chaque gène, et aussi en combien de temps va se faire cette évolution.

Pour connaître le niveau vers lequel évolue un gène, il faut connaître un certain nombre de paramètres qui se présentent sous la forme $K(a, \{\text{ensemble de gènes}\}) = \text{entier}$. 'a' est alors le gène que l'on prend en compte, 'ensemble de gène' regroupe l'ensemble des gènes agissant sur le gène 'a', et l'entier indique l'état vers lequel 'a' va évoluer. Remarquons que pour passer du niveau 1 au niveau 4, 'a' doit obligatoirement passer par les niveaux 2 et 3.

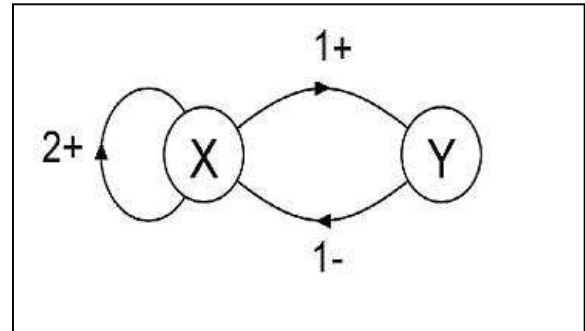
Les différents paramètres temporels seront pris en compte par Hytech.

C. Détermination des nouveaux états possibles

Le graphe d'états doit rassembler toutes les états possibles du système ainsi que les transitions entre états. Son élaboration est illustrée par l'exemple suivant :

Reprenons le schéma précédent pour lequel on se donne les paramètres K :

$K_{X,\emptyset} = 0$
 $K_{X,\{X\}} = 2$
 $K_{X,\{Y\}} = 2$
 $K_{X,\{X,Y\}} = 2$
 $K_{Y,\emptyset} = 1$
 $K_{Y,\{Y\}} = 1$



Commençons par l'état (X=0,Y=0)

Evolution de X

$Y < 1$, donc Y agit sur X. $X < 2$, donc X n'agit pas sur lui-même.

Seul Y agit sur X, il faut ainsi regarder $K_{X,\{Y\}}$, qui vaut 2. X se dirige donc vers le niveau 2. Or, les transitions se font à chaque fois par palier d'un au plus, X va aller vers le niveau 1 (et non 2 directement). Le nouvel état du système est (X=1,Y=0).

Evolution de Y

$X = 0 < 1$, donc X n'agit pas sur Y. Personne n'agit sur Y.

Il faut regarder $K_{Y,\emptyset}$, qui vaut 1 : Y va passer au niveau 1.

Le nouvel état est (X=0,Y=1).

Et pour l'état (X=0,Y=1)

Evolution de X

$Y = 1$ n'est pas strictement inférieur à 1, donc Y n'agit pas sur X.

$X = 0$ n'est pas supérieur ou égal à 2, donc X n'agit pas sur lui-même.

$K_{X,\emptyset} = 0$, donc X ne change pas de niveau.

Evolution de Y

$X = 0 < 1$, donc X n'agit pas sur Y.

$K_{Y,\emptyset} = 1$, donc Y reste au niveau 1.

Effectuons les calculs avec le logiciel, en cliquant sur *Générer le graphe d'états* dans le menu *fichier* après avoir rentré le graphe d'interaction:

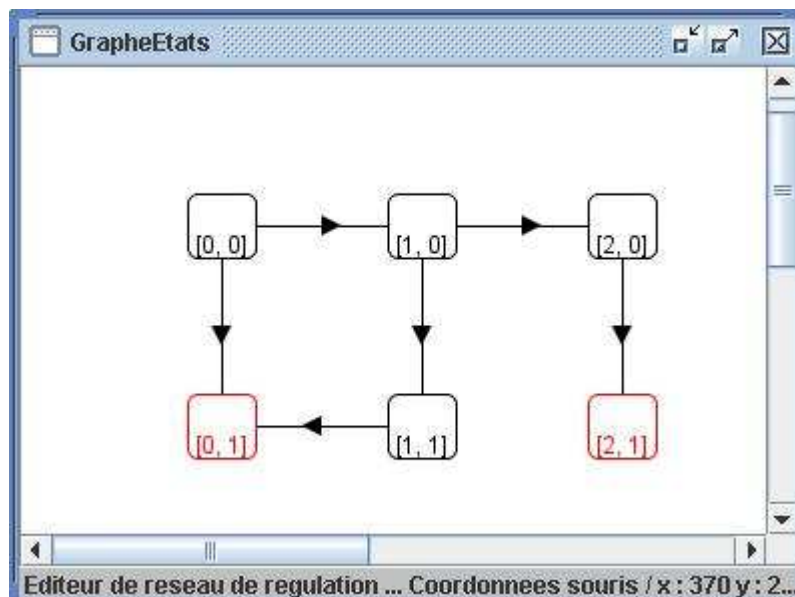


Figure 4 : Graphe d'états pour le réseau exemple

Afin de savoir vers quelle état le système va s'orienter lorsqu'il y a plusieurs possibilités, comme en $(X=0, Y=0)$, on utilise les temps de transition. Ce travail est fait avec l'outil Hytech qui est externe à Genotech.

Un exemple détaillé d'utilisation de Genotech à partir d'un graphe d'interactions pourra être trouvé en IV - F : exemple de réalisation sous Genotech.

III. Construction du graphe d'états à partir d'un système d'équations différentielles

La théorie derrière le passage d'un système d'équations différentielles vers un graphe d'états ne sera pas développée ici. Dans ce chapitre, nous verrons comment passer d'un système d'équations vers un graphe d'états.

A. Les équations

Les équations sont pour Genotech des données d'entrée. Elles doivent être insérées avec un éditeur de texte dans un fichier ayant une extension « gen ». Le système d'équations doit se présenter sous la forme suivante, avec une syntaxe très rigide. Les « **lt** » signifient « lower than », pour le signe « < ».

```
$ed
gene x
x' = k(x,1) + k(x,2) * s{n,y,theta(x,1)} + k(x,3) * s{p,x,theta(x,2)} - Gamma(x)*x ;
thetas : theta(x,1) lt theta(x,2) ;
gene y
y' = k(y,1) * s{p,x,theta(y,1)} - Gamma(y)*y ;
thetas : theta(y,1) ;
$fed
```

Les balises **\$ed** et **\$fed** servent à entourer le système d'équations différentielles dans le fichier Gen. Elles sont indispensables pour permettre à Genotech de repérer le système d'équations.

Un système d'équations comporte autant d'équations qu'il y a de gènes dans le réseau. Pour chaque équation il faut rentrer ce qui est en rouge ci-dessous, la partie en vert étant fixe :

- déclarer le nom du gène (**gene x**)
- rentrer l'équation (**x' = 2+3*s{p,y,theta(x,x)}*s{n,x,theta(x,y)};**)
- rentrer les coefficients thetas (**thetas : theta(y,1) ;**)

Notons que même si une équation ne contient pas de théta, il faut impérativement garder le formalisme précédent et laisser une ligne « **thetas ;** » sans oublier le point virgule à la fin.

B. Utilisation de Genotech

Pour passer des équations au graphe d'états, il faut d'abord accéder à la fenêtre de graphe d'états. **Après ouverture de Genotech, faire Fichier / Générer le graphe d'états.**

D'ici, on va créer un fichier Xml de graphe d'états à partir du fichier Gen dans lequel on a préalablement écrit les équations à l'aide d'un éditeur de texte comme bloc-note. **Dans la fenêtre de graphe d'états, Faire Conversion / Convertir Equations Gen vers Xml.** Il faut alors choisir le fichier Gen à charger, et la destination du fichier Xml qui sera généré, à l'aide de fileChoosers.

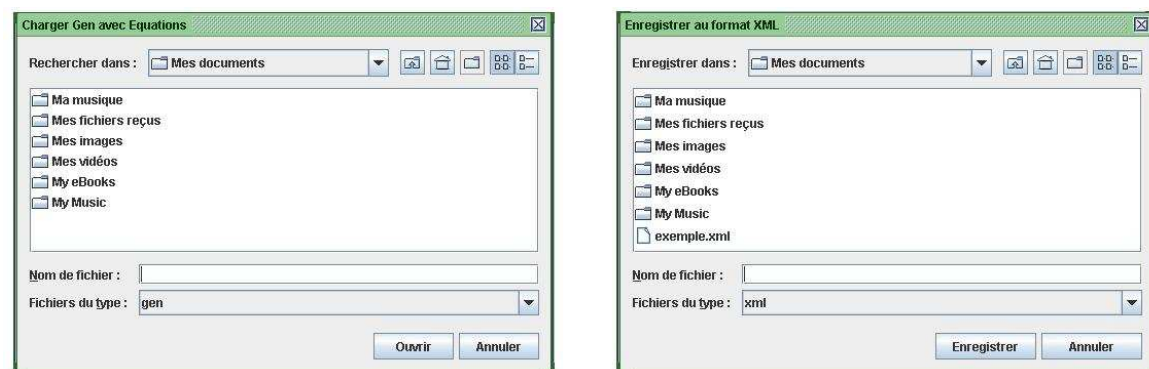


Figure 5 : fileChoosers

Il faut ensuite rentrer les valeurs des thétas : le logiciel calcule alors pour chaque état le point focal correspondant, et l'affiche à la console.

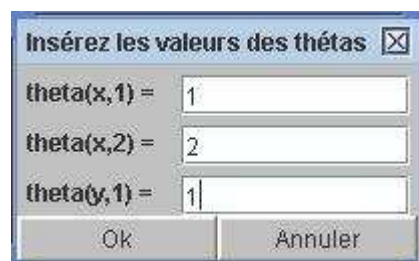


Figure 6 : fenêtre pour l'insertion des valeurs des thétas

L'utilisateur doit alors rentrer des valeurs pour chaque ressource, le logiciel se chargeant de remplir automatiquement les champs redondants.

Insérez les valeurs des ressources

0 0 :	$[k(x,1)+k(x,2), 0]$
0 1 :	$[k(x,1), 0]$
1 0 :	$[k(x,1)+k(x,2), k(y,1)]$
1 1 :	$[k(x,1), k(y,1)]$
2 0 :	$[k(x,1)+k(x,2)+k(x,3), k(y,1)]$
2 1 :	$[k(x,1)+k(x,3), k(y,1)]$
$k(x,1)+k(x,2) =$	<input type="text" value="2"/>
$k(x,1) =$	<input type="text" value="0"/>
$k(y,1) =$	<input type="text" value="1"/>
$k(x,1)+k(x,2)+k(x,3) =$	<input type="text" value="2"/>
$k(x,1)+k(x,3) =$	<input type="text" value="2"/>

Ok Annuler

Figure 7 : données à insérer pour les ressources

Ceci fait, le Xml est sauvegardé, et il ne reste alors plus qu'à charger le graphe d'états au format Xml avec **Fichier / Ouvrir** pour pouvoir visualiser le résultat.

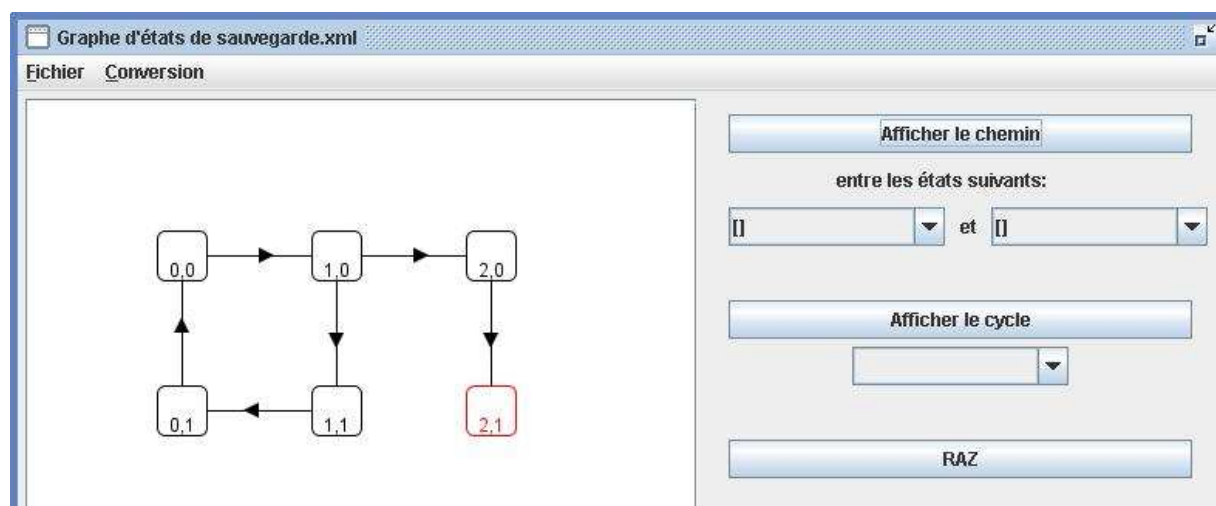


Figure 8 : ouverture du graphe d'états au format Xml

IV. Utilisation du logiciel

A. Logiciels externes souhaitables

Dans le cadre d'une utilisation optimale de *Genotech*, il est souhaitable, mais non indispensable, de posséder les logiciels :

- PDFCreator (sert à imprimer les graphes au format PDF - pour Windows)
- GraphViz (logiciel de visualisation de graphes - Pour Linux, Mac OS, Windows)

Ces deux logiciels sont gratuits et téléchargeables sur Internet.

B. Installation de *Genotech*

Il n'y a aucune librairie particulière à installer pour faire fonctionner *Genotech*. Il suffit de unzipper le fichier *Genotech.rar* tel que nous l'avons remis en fin de projet, et de double-cliquer sur *Genotech.jar*.

Pour faire tourner *Genotech* sous Eclipse, il suffit de créer un nouveau projet et d'y installer les sources. Il faut cependant faire attention à bien déposer le dossier image dans le répertoire au même endroit que les classes java. Dans le cas contraire, une erreur de type *NullPointerException* apparaîtra sous Eclipse.

C. Architecture générale

Genotech est composé de deux fenêtres. La première que l'on obtient en ouvrant le logiciel correspond à la fenêtre de graphe d'interactions. Pour obtenir l'apparition de la seconde fenêtre, il faut appuyer sur Fichier / Générer le graphe d'états.

Chacune de ces deux fenêtres permet de manipuler un type de graphe (graphe d'interactions ou graphe d'états).

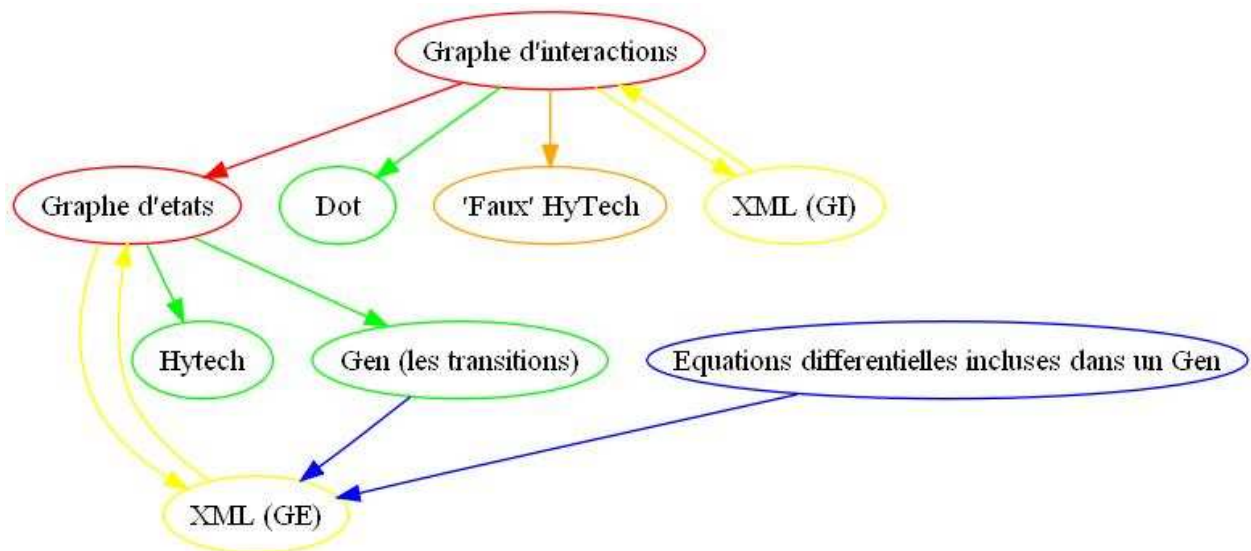


Figure 9 : les formats d'export et de sauvegarde de Genotech

La figure 6 récapitule les différents formats accessibles depuis chacune de ses deux fenêtres. En jaune sont montrées les sauvegardes au format Xml des graphes. En vert sont les exportations des graphes vers un autre format. En bleu sont les conversions du fichier Gen vers un Xml ouvrable depuis le graphe d'états. Enfin, la transformation en orange du graphe d'interactions vers ce qui est noté 'faux' Hytech correspond au travail réalisé en 2004 par Olivier Peres et Nicolas Mansion. Il est noté 'faux' Hytech, car bien que la transformation fonctionne parfaitement, il serait préférable que le Hytech soit généré depuis le graphe d'états et non depuis le graphe d'interactions.

Remarque importante : bien que portant la même extension, les sauvegardes de graphe d'états au format Xml et les sauvegardes de graphe d'interactions sous ce même format ne sont pas compatibles.

D. Fenêtre de graphe d'interactions

Les graphes d'interactions se manipulent dans la zone graphique de la fenêtre de graphe d'interactions.

On trouve un **menu fichier** avec les fonctions classiques de tout logiciel :

- Nouveau
- Ouvrir (un document Xml)
- Enregistrer / Enregistrer sous (au format Xml)
- Imprimer
- Quitter

Et quelques fonctions propres à Genotech

- Exporter au format Dot
- Exporter au format Hytech
- Générer le graphe d'états

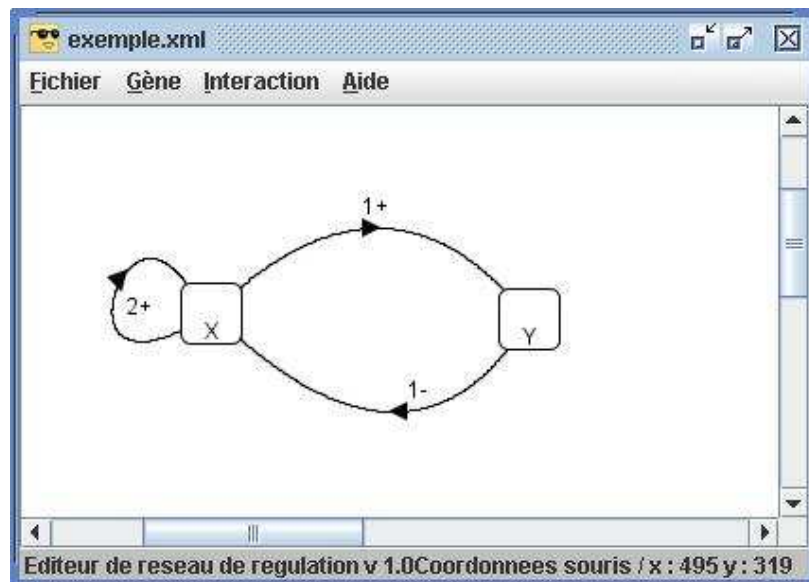


Figure 10 : graphe d'interactions pour la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*

Générer le graphe d'états transforme le graphe d'interactions de la fenêtre de graphe d'interactions en un graphe d'états. Si on ne souhaite pas transformer de graphe d'interactions en graphe d'états, mais juste accéder à la fenêtre de graphe d'états, il suffit de cliquer sur Générer le graphe d'états à partir d'une fenêtre de graphe d'interactions vierge.

Le **menu Gène** permet de

- Créer un nouveau gène
- Supprimer un gène
- Modifier les propriétés d'un gène

Créer un gène est accessible à tout moment. Il suffit alors de donner un nom au gène. On peut aussi activer cette action en faisant un clic droit sur une zone vide de la fenêtre de graphe d'interactions.

Pour supprimer un gène, il faut en sélectionner un, puis activer cette action. On peut accéder à cette option aussi en faisant un clic droit sur un gène.

Pour modifier les propriétés d'un gène, il faut aussi sélectionner un gène cliquer sur Propriétés, après un clic droit sur un gène ou depuis le menu Gène.

Le **menu Interaction** permet de faire exactement la même chose pour les interactions entre gènes. Pour créer une interaction, il faut appuyer sur nouvelle Interaction, puis sélectionner ensuite les deux gènes à connecter.

Il est possible de rajouter des clous ou d'en supprimer aux interactions. Les clous servent à améliorer l'esthétisme des graphes : au lieu d'être des droites, les arcs peuvent être des courbes polynomiales. Pour ajouter un clou, il faut effectuer un clic droit sur un arc, puis sélectionner Ajouter un clou. Pour supprimer un clou, il faut sélectionner le clou à supprimer et appuyer sur Supprimer le clou après un clic droit avec la souris. Les clous peuvent être déplacés dans la fenêtre graphique. Pour cela, il faut sélectionner un clou, et le déplacer en maintenant le bouton gauche de la souris appuyé.

Enfin le menu **Aide** reste à développer.

E. Fenêtre de graphe d'états

Les graphes d'états se manipulent dans la fenêtre de graphe d'états. Dans cette fenêtre se trouvent deux menus.

Le **menu fichier**, de même que pour le menu fichier de la fenêtre de graphe d'interaction, permet d'utiliser les actions classiques d'ouverture, d'enregistrement, d'impression, et contient aussi un bouton pour quitter la fenêtre. Le format de sauvegarde du graphe d'états est le Xml.

Le **menu conversion** quant à lui permet d'exporter le graphe d'états sous les formats Gen et Hytech, qui servent pour d'autres logiciels. Il permet également de convertir un fichier Gen en un fichier Xml (cf paragraphe 3.B. de ce tutoriel).

Les boutons sur la droite de l'écrans permettent de visualiser les chemins qui existent entre deux états, ainsi que les différents cycles. Le bouton afficher les voisins retrouve tous les états qui sont des successeurs ou des prédécesseurs de l'état sélectionné. Le bouton RAZ sert à remettre le graphe dans sa configuration d'origine.

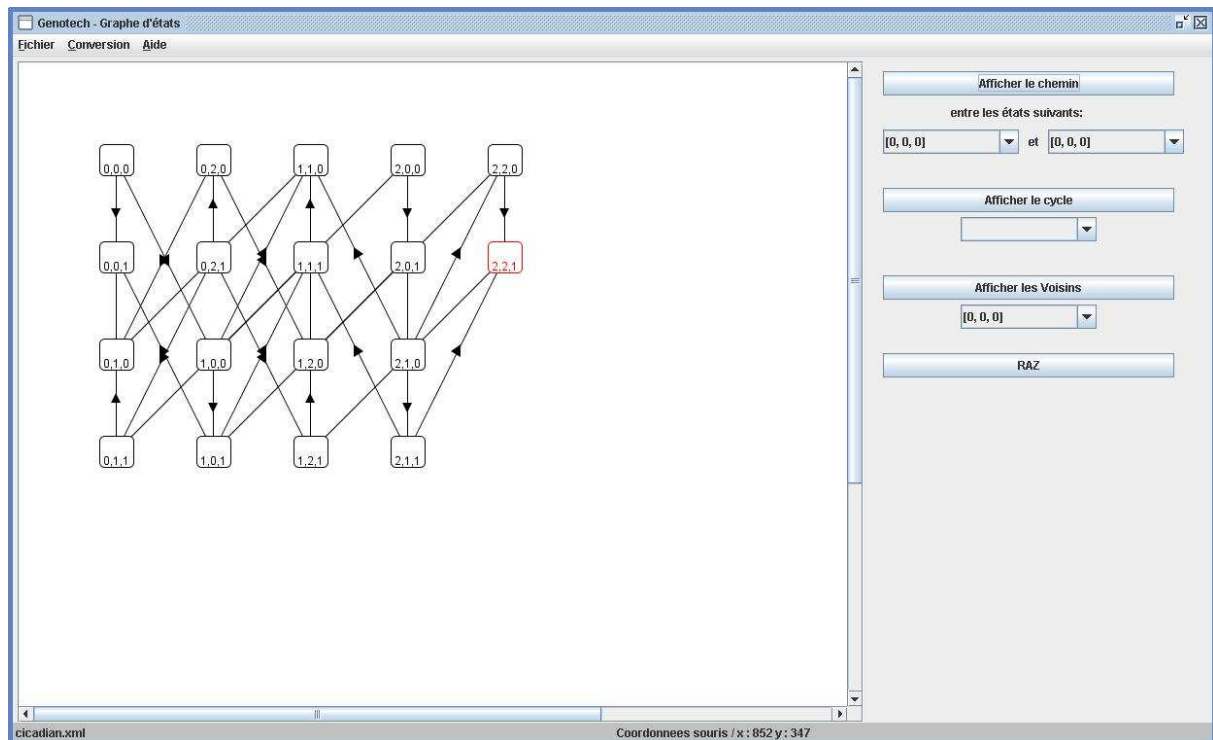


Figure 11 : graphe d'états pour Cigidian

Il est possible de rajouter des clous ou d'en supprimer aux interactions. Les clous servent à améliorer l'esthétique des graphes : au lieu d'être des droites, les arcs peuvent être des courbes polynomiales. Pour ajouter un clou, il faut effectuer un clic droit sur un arc, puis sélectionner Ajouter un clou. Pour supprimer un clou, il faut sélectionner le clou à supprimer et appuyer sur Supprimer le clou après un clic droit avec la souris. Les clous peuvent être déplacés dans la fenêtre graphique. Pour cela, il faut sélectionner un clou, et le déplacer en maintenant le bouton gauche de la souris appuyé.

F. A propos du format Gen

Ce format a pour vocation de devenir le format d'échange par défaut des résultats obtenus avec Genotech. Un fichier Gen contient toutes les informations relatives à un graphe d'états. Il se présente en deux parties : d'une part une partie qui commence par « **digraph G** » { et qui se termine par « } », d'autre part une partie qui contient toutes sortes de commentaires qui concernent le réseau. En particulier, le système d'équations qui régit un réseau est une donnée qui doit figurer parmi les commentaires si elle est connue.

Il est possible à partir d'un fichier Gen d'utiliser directement GraphViz pour obtenir une proposition de représentation du graphe.


```

digraph G {

/* Les genes dans l'ordre */
/*$g*/"x ; y ; "/*$fg*/ [color=green,fontcolor=blue];

/* Les etats et leur position */
/*$e*/"0,0"/*x:100;y:100 $fe*/;
/*$e*/"0,1"/*x:100;y:200 $fe*/;
/*$e*/"1,0"/*x:200;y:100 $fe*/;
/*$e*/"1,1"/*x:200;y:200 $fe*/;
/*$e*/"2,0"/*x:300;y:100 $fe*/;
/*$e*/"2,1"/*x:300;y:200 $fe*/;

/* Les transitions */
/*$t*/"0,0"->"1,0"/*$ft*/;
/*$t*/"0,1"->"0,0"/*$ft*/;
/*$t*/"1,0"->"2,0"/*$ft*/;
/*$t*/"1,0"->"1,1"/*$ft*/;
/*$t*/"1,1"->"0,1"/*$ft*/;
/*$t*/"2,0"->"2,1"/*$ft*/;

/* Les puits */
/*$p*/"2,1"/*$fp*/ [fontcolor=red];

}

Commentaire
$ed
gene x

$$x' = k(x,1) + k(x,2) * s\{n,y,\theta(x,1)\} + k(x,3) * s\{p,x,\theta(x,2)\} - \Gamma(x)*x ;$$

thetas :  $\theta(x,1)$  lt  $\theta(x,2)$  ;
gene y

$$y' = k(y,1) * s\{p,x,\theta(y,1)\} - \Gamma(y)*y ;$$

thetas :  $\theta(y,1)$  ;
$fed

```

Figure 12 : fichier gen pour pseudomonas

G. Exemple de réalisation sous Genotech

Commençons par lancer la classe **DemarrageGenotech**. Nous arrivons sur cet écran :

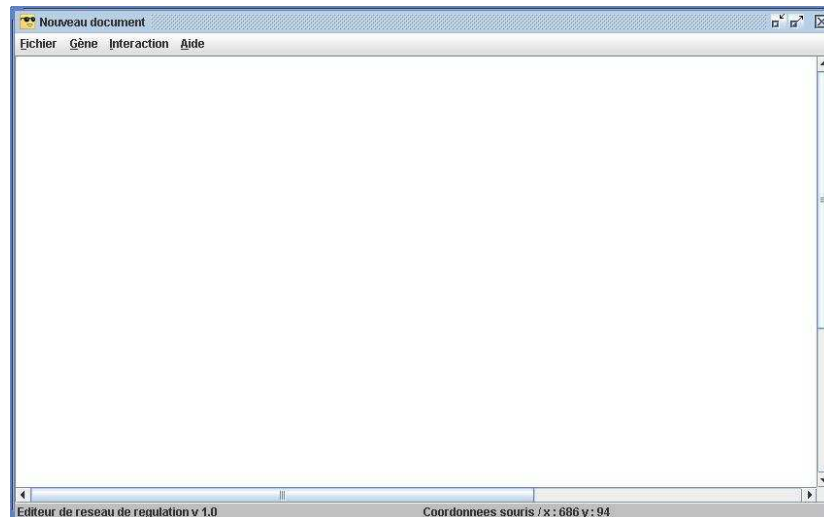


Figure 13 : accueil de Genotech

Dès lors il faut construire un graphe d'interactions, ouvrir un graphe d'interactions, ou bien ouvrir la fenêtre de graphe d'états. Choisissons d'ouvrir un graphe d'interactions, `lambdaphage.Xml` :

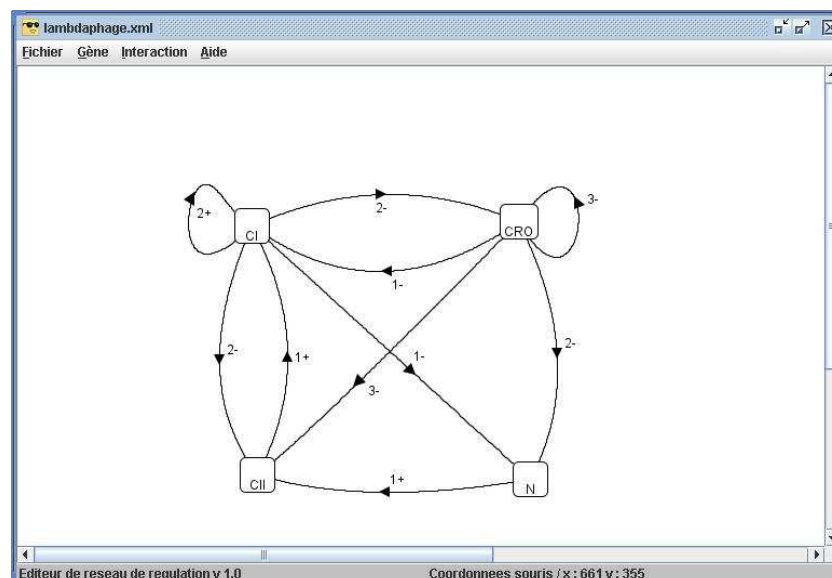


Figure 14 : graphe d'interactions du lambdaphage

Ayant le graphe d'interactions, on veut construire le graphe états correspondant. Pour cela on utilise le bouton **Générer le graphe d'états**.

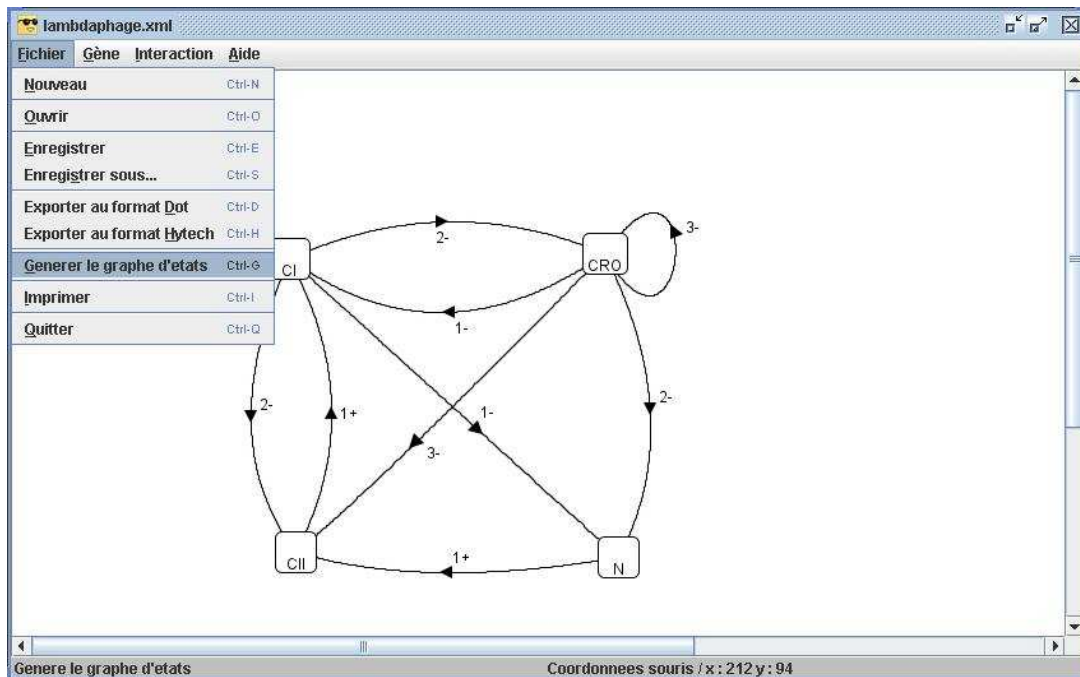


Figure 15 : graphe d'interactions du virus lambdaphage

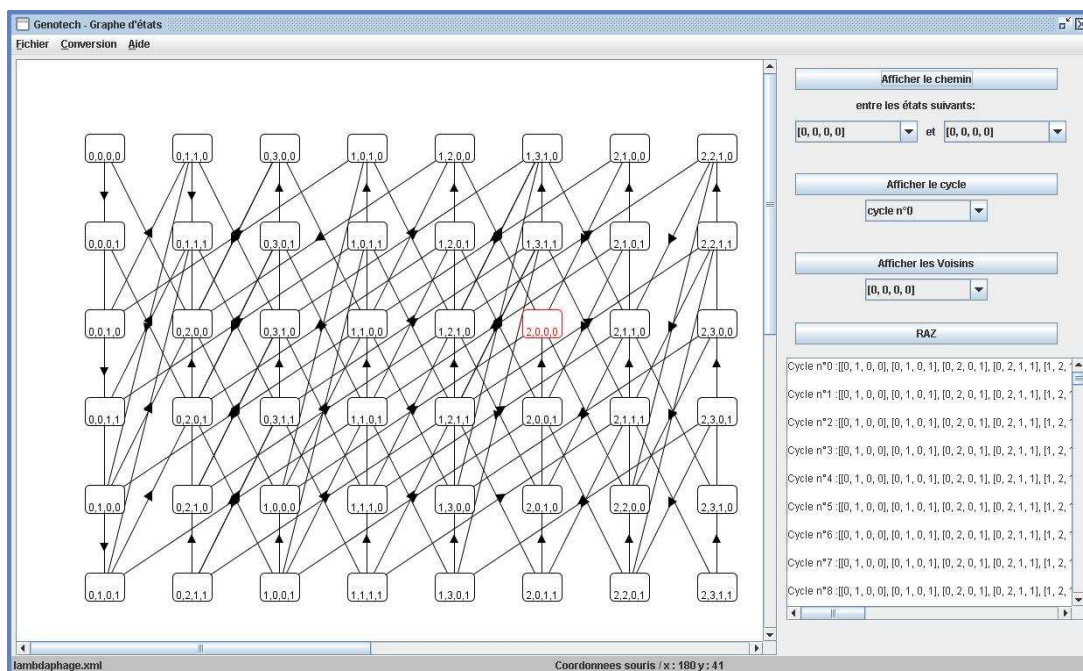


Figure 16 : graphe d'états du lambdaphage

Cette Fenêtre contient dans la partie gauche le **graphe d'états**, dans la partie droite la **boite d'outils** pour visualiser les cycles. Cette boite d'outils permet

- de visualiser les chemins qui existent entre deux états
- de visualiser les cycles du graphe

Depuis la fenêtre de graphe d'états il y a deux menus en haut à gauche.



Figure 17 : menu fichier de la fenêtre de graphe d'état



Figure 18 : menu conversion de la fenêtre de graphe d'état

Le menu **fichier** permet d'ouvrir un graphe d'états au format Xml, d'enregistrer le graphe d'états situé dans la fenêtre au format Xml, d'imprimer le graphe d'états et d'ouvrir une fenêtre de zoom. Il est aussi possible de créer un pdf du graphe d'états, sous windows en utilisant pdfCreator comme imprimante, sous Mac OS avec la fonctionnalité pré-installée.

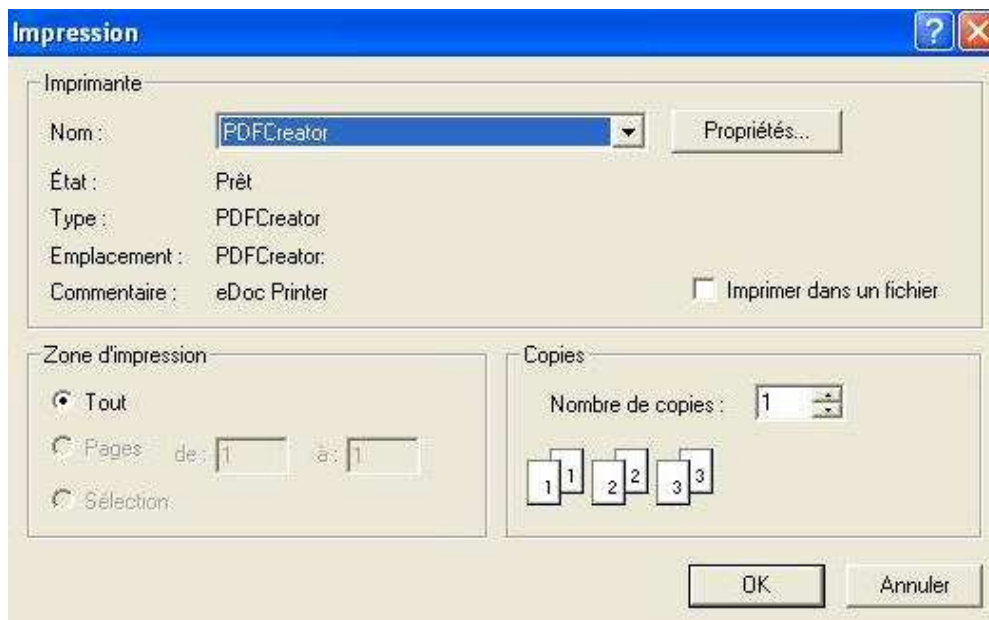


Figure 19 : impression d'un pdf

Lorsque l'on clique sur le bouton de zoom, une fenêtre apparaît :



Figure 20 : fenêtre de zoom

En appuyant sur zoom +, le graphe d'états s'agrandit, et en appuyant sur zoom - il rétrécit. Pour l'instant, il y a une incompatibilité entre les clous d'une transition et le zoom.

Le menu **Conversion** quand à lui permet d'exporter le graphe d'états vers les formats Gen et Hytech. Il permet aussi de convertir un document Gen vers un fichier Xml qui pourra être ouvert via le menu fichier. Convertir Gen vers Xml transforme les données au format Dot d'un fichier Gen (celle dans `digraph { ... }`) vers un fichier Xml, tandis que Convertir Equations Gen Vers Xml prend en entrée la partie sur les équations du Gen (celle entre les balises `$ed` et `$fed`) et en fait un document Xml.

Exportons le graphe d'états au format Gen sous le nom `exemple.gen`. Ceci fait, ouvrons-le dans le logiciel GraphViz :

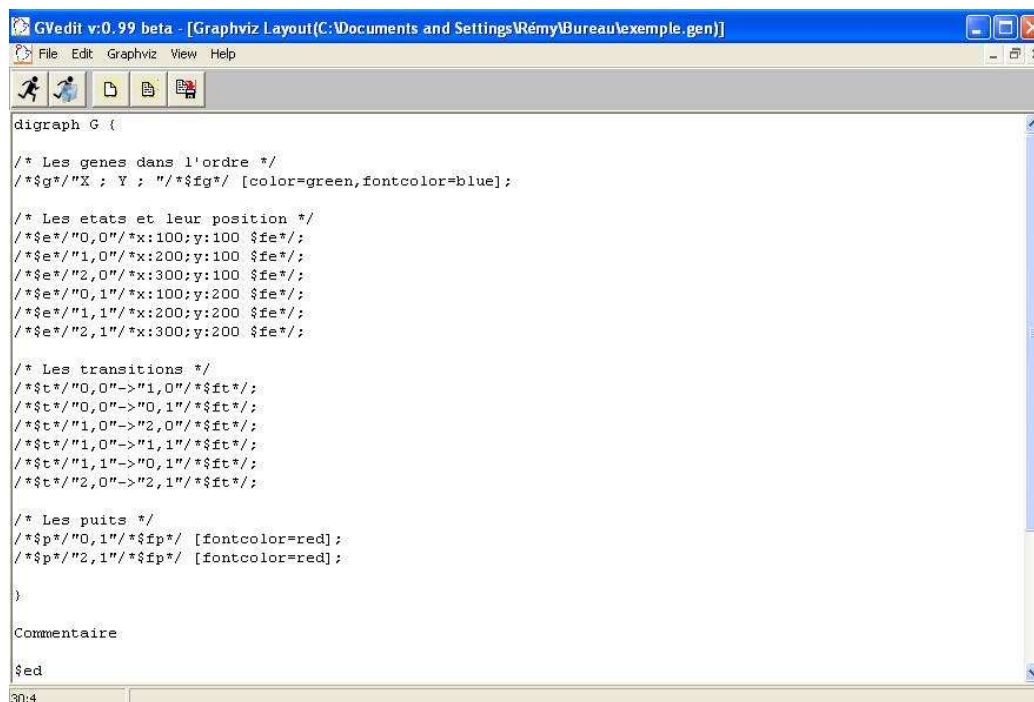


Figure 21 : ouverture de `exemple.gen` dans GraphViz

En appuyant sur le bouton Run (le petit bonhomme qui court) on peut obtenir l'image suivante en Jpeg :

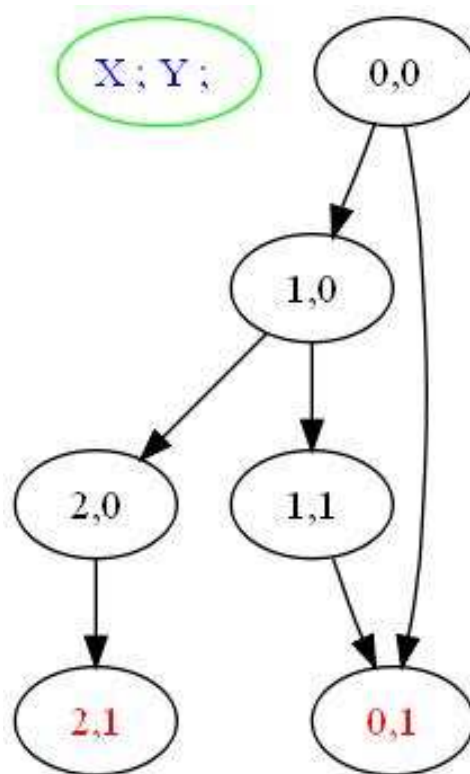


Figure 22 : réalisation sous GraphViz

Bien évidemment, le placement des bulles du graphe par les algorithmes de graphViz prend tout son intérêt pour des réseaux plus complexes que celui-ci.

V. Glossaire

Barre d'état : La barre d'état est visible dans les fenêtres graphiques des graphes en bas. Lorsque l'utilisateur passe la souris sur un bouton, la barre d'état se met à jour et affiche la fonction bouton. Dans l'exemple ci-dessous, la souris est placée sur « enregistrer ». Les coordonnées de la souris sont aussi marquées dans la barre d'état.

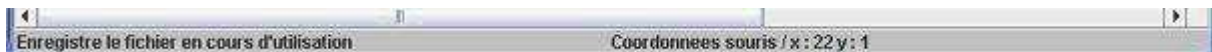


Figure 23 : exemple de barre d'état

Clou : Il est possible d'ajouter aux arcs d'un graphe des clous, c'est-à-dire des points symbolisés par des croix par lesquels doit passer la courbe reliant deux sommets du graphe. Les clous servent à améliorer l'esthétisme des graphes, car sans eux les arcs reliant deux sommets sont des droites. Pour obliger une courbe reliant deux sommets à passer par les clous, on utilise de l'interpolation de Lagrange.

Dot : Dot est un langage qui peut être lu par le logiciel OpenSource d'affichage de graphe GraphViz. GraphViz lit des fichiers texte contenant un texte écrit selon la syntaxe Dot.

Etat : Par état on entend état du réseau de gènes. Pour l'utilisateur les états sont visibles dans le graphe d'états sous la forme d'un rectangle contenant une succession d'entiers. L'entier à la position i correspond à la concentration en protéine émise par le gène numéro i . Dans certains anciens rapports, on parle de *combinaisons*.

Etape : Pour un programmeur, il s'agit de la classe qui représente un gène.

Gen : Ce terme désigne un format de sauvegarde du graphe d'états dans un fichier *.gen. Ce dernier peut contenir deux éléments pour l'instant. Lorsque l'on exporte le fichier Gen à partir d'un graphe d'états, les noms des gènes du réseau, les états, et les transitions entre états sont sauvés dans une première partie. Il est aussi possible de composer un document Gen qui ne comporte qu'un système d'équations différentielles, écrit selon un certain formalisme. A partir d'un tel fichier, on peut créer un fichier Xml qu'il sera possible d'ouvrir en tant que graphe d'états.

Graphe d'états : Le graphe d'états contient tous les états possibles du réseau et montre les transitions entre états.

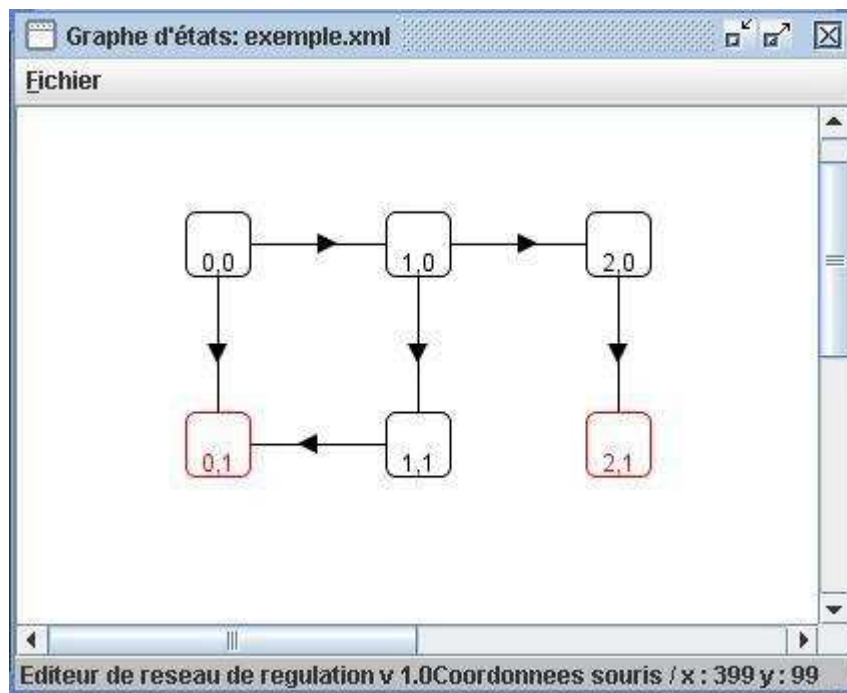


Figure 24 : exemple de graphe d'états

Graphe d'interactions : le graphe d'interactions modélise un réseau. Il s'agit d'un graphe dans lequel les sommets sont les gènes et les arcs représentent les interactions.

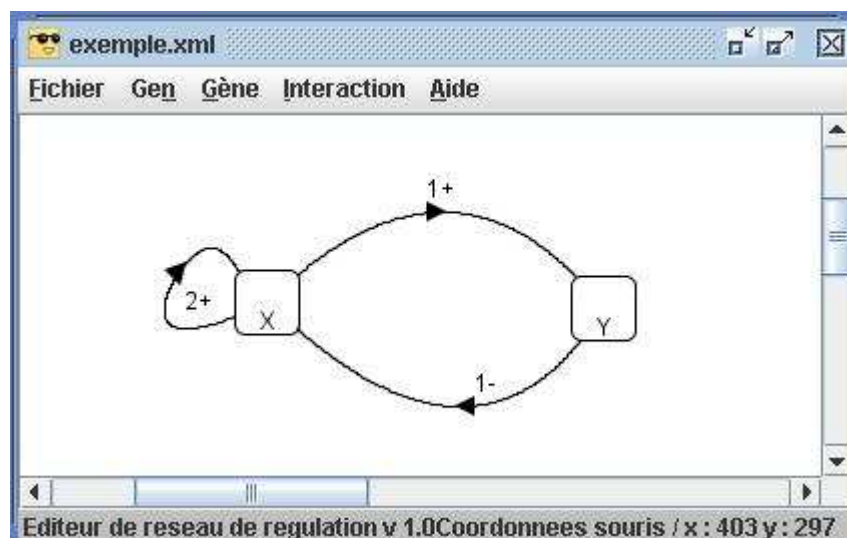


Figure 25 : exemple de graphe d'interactions

Hytech : Hytech est un outil d'analyse des systèmes embarqués. Cet outil utilise des fichiers *.hy.

Interaction : Dans le graphe d'interactions, les interactions correspondent aux arcs reliant deux gènes. Le terme d'action aurait peut-être été plus judicieux.

Niveau (de concentration) : Un gène la production de protéines, et en fonction de cette production il dépasse des seuils. Plutôt que dire que la concentration en protéine émise par un gène se situe entre le seuil 1 et le seuil 2, on dira que son niveau vaut 1. Un gène ne peut donc avoir qu'un nombre fini de niveaux avec cette approche qualitative. Le niveau 0 correspond à une émission la plus faible possible, le niveau 1 correspond à une émission plus importante que pour le gène dans le niveau 0 mais moins que pour le gène dans le niveau 2, et ainsi de suite.

Puit : Un état est un puit s'il n'a aucun successeur. Si le réseau atteint un état puit, alors il reste pour toujours dans cette configuration.

Seuil : Il est impossible de quantifier les émissions en protéine d'un gène. En revanche, on peut distinguer plusieurs « cas » que l'on représente de manière abstraite par des seuils. Un seuil est un entier positif.

Système d'équations différentielles : Une approche pour modéliser l'évolution d'un réseau de régulation génique utilise un système d'équations différentielles, à partir duquel il est possible de créer le graphe d'états du réseau.

Transition : Dans le graphe d'états, les transitions correspondent aux arcs de changement d'état.

Xml : Les fichiers Xml servent à la sauvegarde des graphes ainsi qu'à leur chargement par l'intermédiaire de SAX.

VI. Bibliographie

Rapports de projet

[1] Olivier Mansion, Nicolas Peres
Développement d'un convertisseur de réseau de régulation au format HyTech

[2] Mickaël Pierre, Benoît Vanden Hende
Rapport de projet de recherche année scolaire 2006-2007

Publications scientifiques

[3] Adrien Richard, Jean-Paul Comet, Gilles Bernot
Formal methods for modelling biological regulatory networks

[4] Jamil Ahmad, Gilles Bernot, Jean-Paul Comet, Didier Lime, Olivier Roux
Hybrid Modelling and Dynaical Analysis of Gene Regulatory Networks with Delays, publié dans ComPlexUs