

# PROGRAMMES LOGIQUES POUR DÉDUIRE DES MODÈLES COMPUTATIONNELS DU DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE HUMAIN

Mathieu Bolteau<sup>1</sup>, Jérémie Bourdon<sup>1</sup>, Laurent David<sup>2</sup> et Carito Guziolowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nantes Université, École Centrale Nantes, CNRS, LS2N, UMR 6004, F-44000 Nantes, France

<sup>2</sup> Nantes Université, INSERM, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology, UMR 1064, F-44000 Nantes, France

**Le taux de réussite des fécondations *in vitro* avoisine les 25 %. De nouvelles approches sont nécessaires pour les traitements de l'infertilité. Bien que l'on ait diverses connaissances sur le développement embryonnaire, de nombreux événements restent incompris. La recherche sur les embryons étant trop limitée, nous avons besoin d'un modèle informatique issu de l'IA pour tester des hypothèses.**

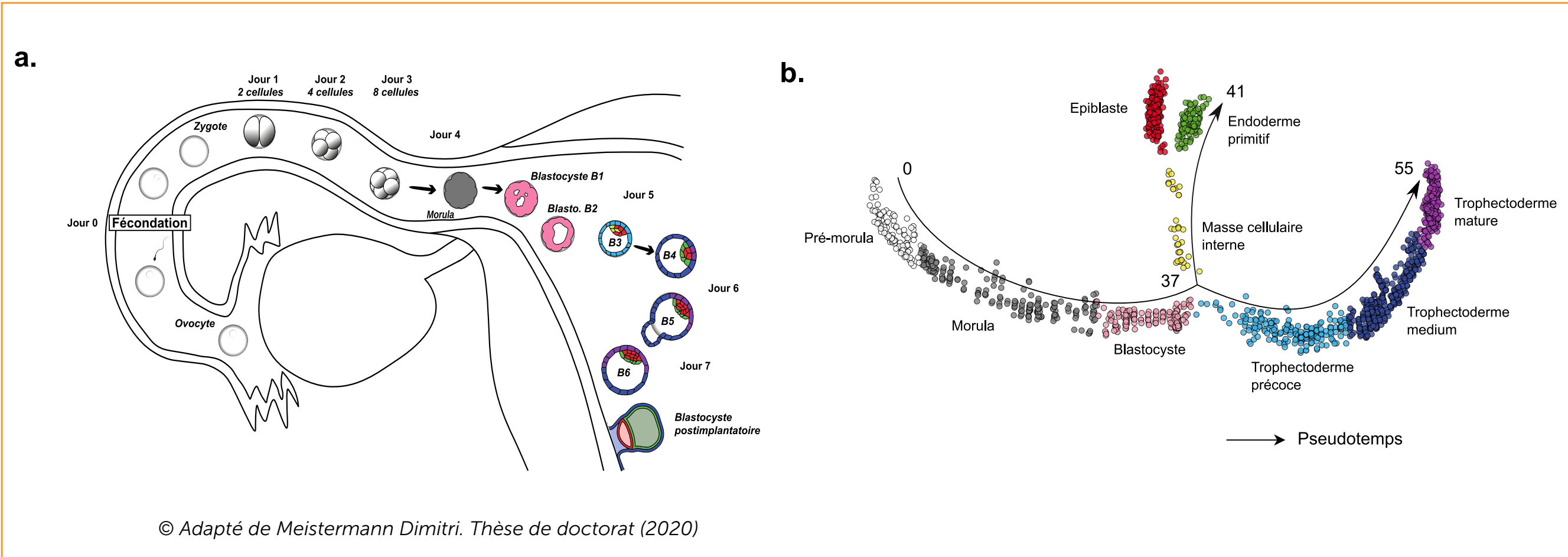


Figure 1 - Le développement préimplantatoire humain. a. Les différentes étapes du développement préimplantatoire au cours du temps. b. Représentation des cellules à notre disposition au cours du pseudotemps.

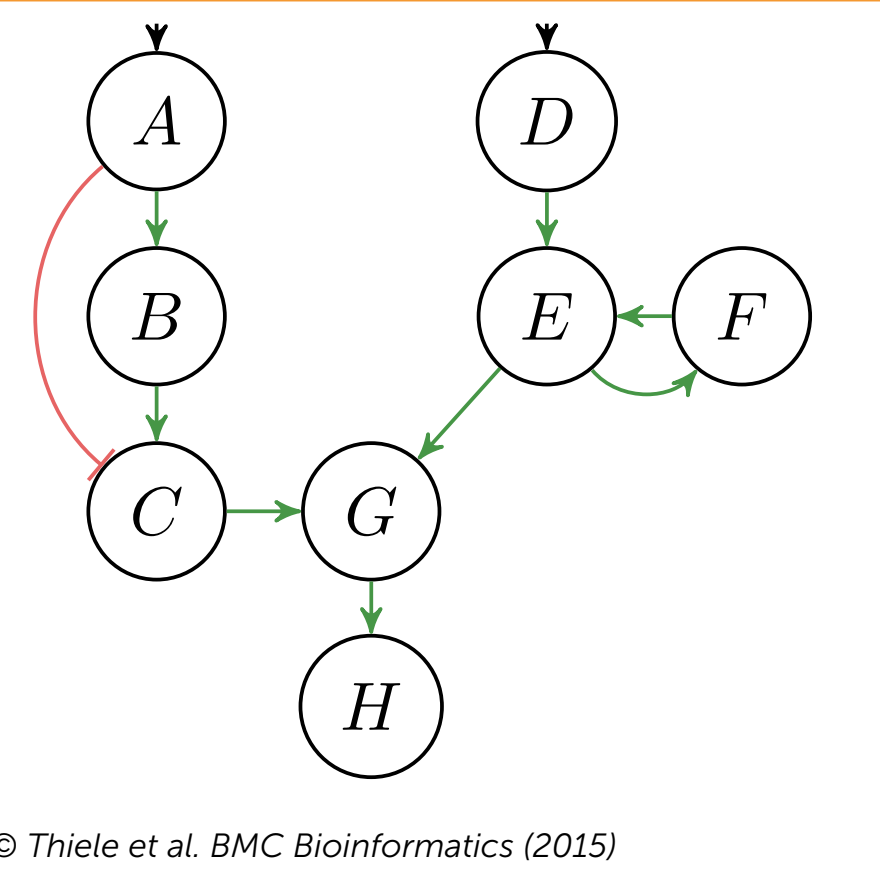


Figure 2 - Exemple d'un graphe d'interaction simple. Les flèches vertes (rouges) indiquent une activation (inhibition) d'un gène par son prédécesseur. Ici, le gène A active le gène B et inhibe le gène C.

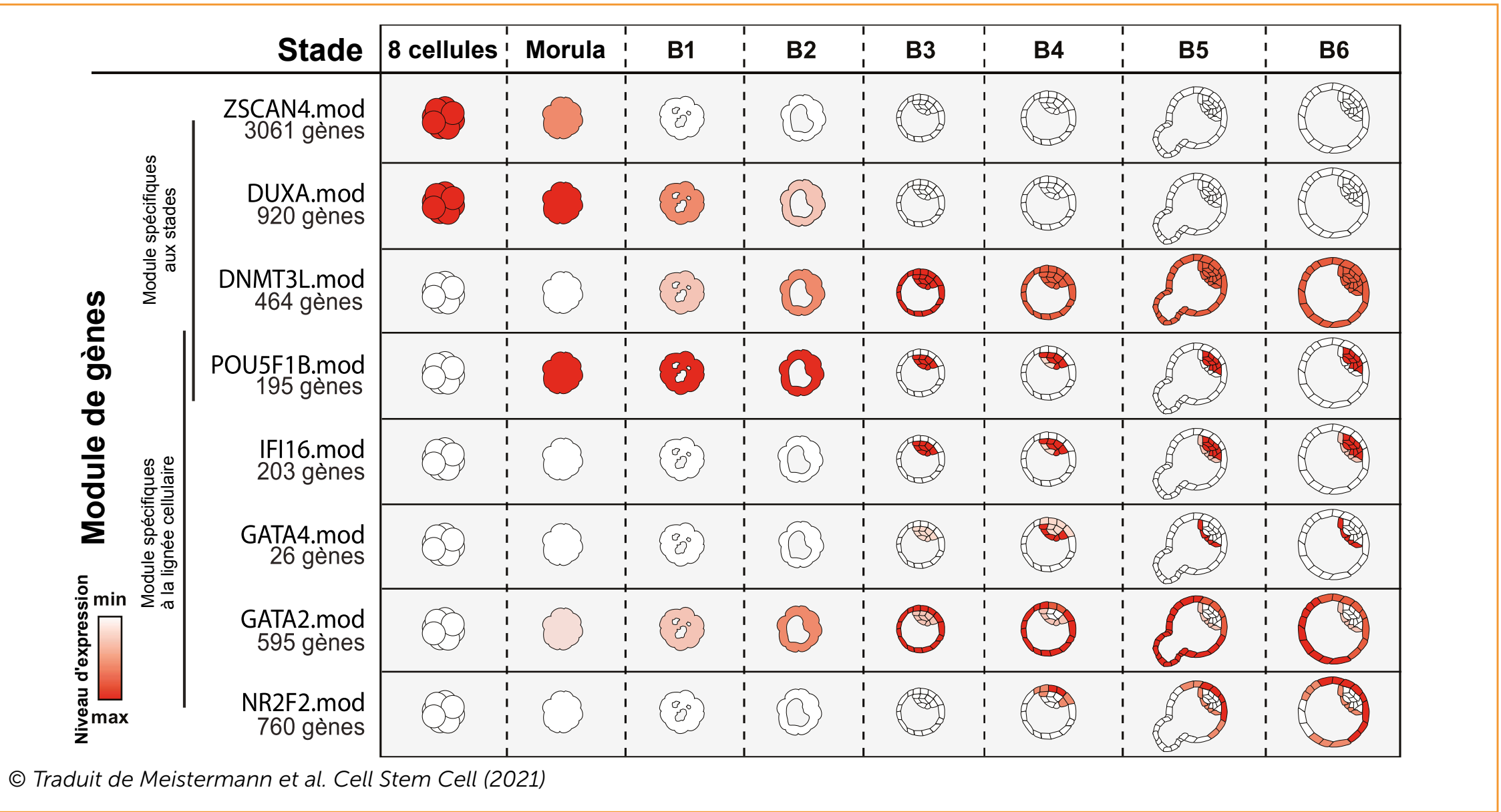


Figure 3 - Modules de gènes caractéristiques d'un stade ou d'un type cellulaire. Chacun des modules de gènes est composé de différents gènes qui s'expriment tous plus ou moins de la même manière, étant ainsi caractéristiques d'un type ou stade cellulaire. En rouge, on observe l'expression plus ou moins intense du groupe de gènes.

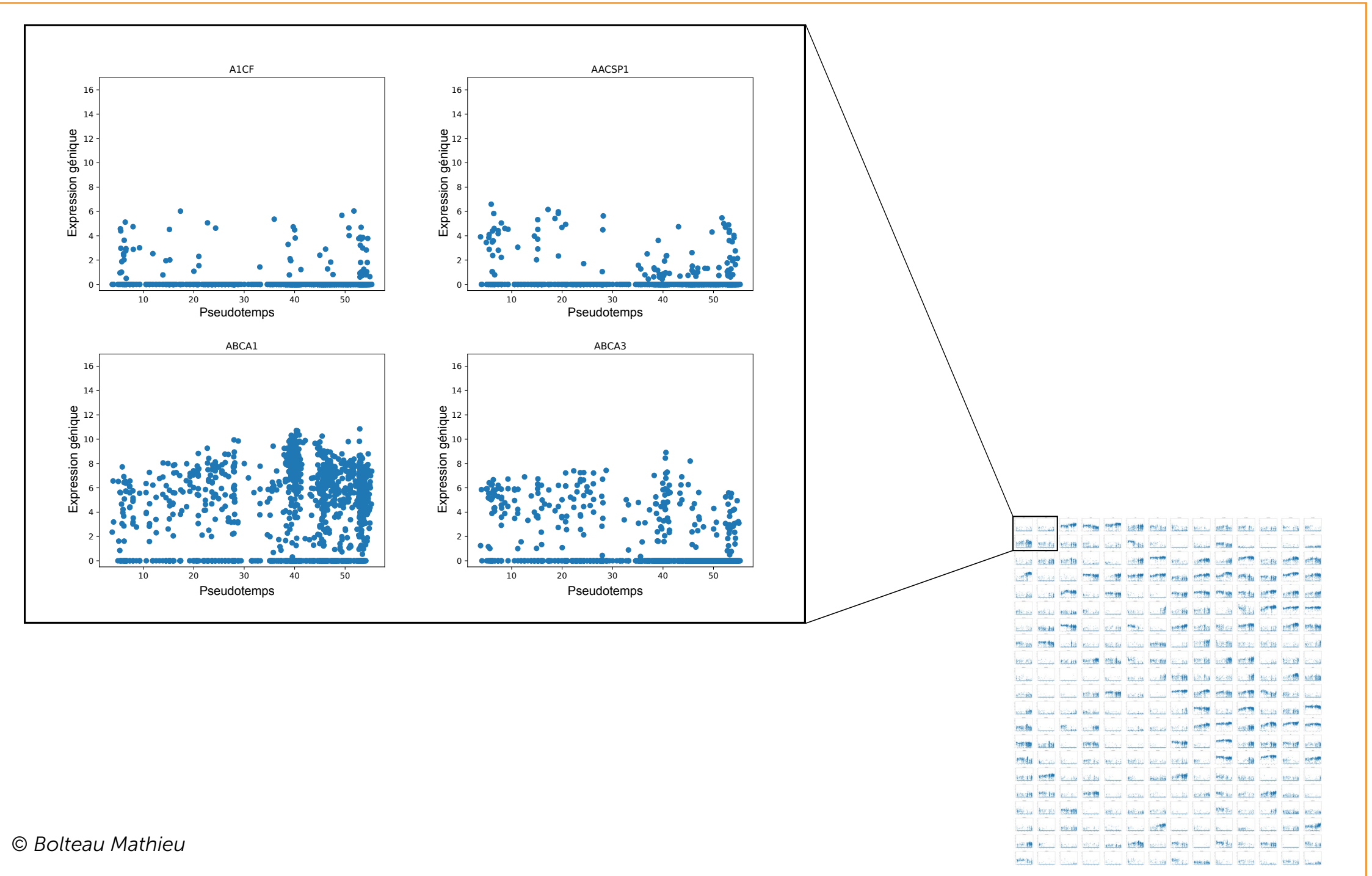


Figure 4 - Profils d'expression des cellules pour chacun des gènes au cours du pseudotemps.

## > Contexte biologique :

L'embryon passe par différents stades au cours de son développement (Fig.1). Les cellules qui le composent peuvent être de divers types, jouant ainsi un rôle différent. Chacune des cellules à notre disposition peut être représentée de façon hiérarchique par rapport au temps.

À partir d'un embryon, on peut isoler ses cellules et mesurer l'expression de leurs gènes. Nous avons donc à notre disposition pour chacune des cellules l'expression de milliers de gènes. On cherche à déterminer leur mode de régulation et le type d'interaction entre eux au cours du développement embryonnaire.

## > Objectifs :

- Utiliser l'intelligence artificielle symbolique pour déduire des modèles représentant les données d'expression génique
- Vérifier que les modèles reproduisent les faits biologiques
- Faire de nouvelles hypothèses et tester le comportement du système biologique si on le perturbe.

## > Projet de thèse :

Pour ce projet, nous allons chercher à construire un graphe d'interactions entre les gènes (Fig.2). Ce dernier est un réseau de gènes où l'on peut identifier les interactions entre eux, e.g. si tel gène active ou inhibe tel autre, etc.

Pour cela, il nous faudra identifier les gènes intéressants pour construire le graphe d'interactions. Nous pourrions ensuite combiner ce graphe d'interactions avec les données biologiques pour ainsi déduire des modèles. Dans la littérature, des sets de gènes caractéristiques pour différents états cellulaires ont été identifiés (Fig.3).

Une idée est d'utiliser ces gènes pour former le graphe d'interactions nécessaire à notre modélisation. Il nous faudra également considérer les autres gènes qui pourront apporter de nouvelles informations. Cette étape est très complexe dû au fait de l'abondance de données à disposition. En effet, nous avons les données d'expression de plus de 20 000 gènes pour plus de 1 500 cellules. Les profils d'expression des gènes observables au cours du développement pourront être utiles (Fig.4).

L'abondance des données est à la fois un atout mais complexifie aussi la modélisation. Nous devons porter une attention particulière à la notion de temporalité du développement embryonnaire. Les modèles permettront de tester des hypothèses émises par les biologistes, compliquées à prouver *in vivo* (matériel, éthique, etc.). À l'aide du modèle, nous pourrions aussi perturber le système en altérant un ou plusieurs gènes (mimant une maladie par ex.) et ainsi observer comment le système se comporte.