

Identification de régulateurs systémiques de l'horloge périphérique circadienne par apprentissage de modèles

Julien MARTINELLI, Inria - Saclay
Annabelle BALLESTA, Institut Curie - St-Cloud

Dans cet exposé, on s'intéresse à l'inférence de régulateurs systémiques du système circadien, un oscillateur autonome responsable de la bonne répartition des processus cellulaires sur 24h [1]. Les régulateurs considérés ici peuvent être mesurés facilement à grande échelle chez le patient. Ils comportent l'activité, la température, l'apport alimentaire ou certaines hormones comme le cortisol. Un tel travail trouve ses applications dans le domaine de la médecine personnalisée ainsi que la chronothérapie [1]. L'horloge circadienne étant largement conservée entre mammifères, cette étude est basée sur la souris et considère deux lignées et deux sexes différents, qui peuvent être vus comme 4 patients distincts.

La première partie de ce travail consiste en l'agrégation des connaissances biologiques sur le fonctionnement de l'horloge périphérique sous la forme d'un modèle à base d'équations différentielles. Ce dernier représente la dynamique de l'expression d'un gène x de la manière suivante :

$$\frac{dx}{dt} = V_{\max} \text{Transc}(\mathbf{M}, \boldsymbol{\gamma}) - \alpha x$$

où Transc est une fonction caractérisant l'action des modulateurs \mathbf{M} sur la transcription du gène x , paramétrisée par un vecteur $\boldsymbol{\gamma}$, avec un niveau basal V_{\max} . α représente le taux de dégradation de x . Deux hypothèses sont considérées : une action des régulateurs \mathbf{z} sur la transcription, ou sur la dégradation.

$$\frac{dx}{dt} = f(\mathbf{z}) V_{\max} \text{Transc}(\mathbf{M}, \boldsymbol{\gamma}) - \alpha x \quad (1)$$

$$\frac{dx}{dt} = V_{\max} \text{Transc}(\mathbf{M}, \boldsymbol{\gamma}) - f(\mathbf{z}) \alpha x \quad (2)$$

Pour chacune de ces hypothèses, une approximation de l'action des régulateurs au cours du temps $f(\mathbf{z}(t_i)) \approx y(t_i)$ peut être obtenue pour chacune des classes de souris considérées. L'action de ces régulateurs porte sur 3 gènes : *Bmal1*, *Per2* et *Rev-Erba*.

On se propose d'obtenir f en résolvant le problème suivant.

$$\underset{\hat{f} \in \mathcal{F}}{\text{argmin}} \sum_{i=1}^N \left(y(t_i) - \hat{f}(\mathbf{z}(t_i)) \right)^2 \quad (3)$$

où \mathcal{F} est restreint à l'ensemble des fonctions linéaires. Les meilleurs modèles s'accordent sur une modulation de la transcription des gènes *Bmal1* et *Per2* par la température et les cycles d'alimentations. Une analyse des poids associés aux régulateurs pour ces modèles met en lumière des différences inter sexe et génétiques statistiquement significatives [2].

- [1] A. Ballesta, P. F. Innominato, R. Dallmann, D. A. Rand, F. A. Lévi. *Systems chronotherapeutics*. *Pharmacological Reviews*, **69(2)**, 161–199, 2017. doi :10.1124/pr.116.013441.
- [2] J. Martinelli, S. Dulong, X.-M. Li, M. Teboul, S. Soliman, F. Lévi, F. Fages, A. Ballesta. *Model learning to identify systemic regulators of the peripheral circadian clock*, 2021. Working paper or preprint.