Verilog-A Compact Space-dependent Model for Biology

Elise Rosati, Morgan Madec, Jean-Baptiste Kammerer, Luc Hébrard, Christophe Lallement, Jacques Haiech

Engineering Science, Computer Science and Imaging Laboratory (ICube, UMR 7357)
Bd, Sebastien Brandt
F-67412 Illkirch Cedex, France
erosati@unistra.fr

Résumé :

La Biologie Synthétique est définie par les experts européens comme « l'ingénierie de la biologie : la synthèse de systèmes complexes bio-inspirés, qui présentent des fonctions n'existant pas dans la nature. […] Fondamentalement, la biologie synthétique permettra la conception rationnelle et systématique de systèmes biologiques. » (Synthetic Biology: Applying Engineering to Biology: Report of a NEST High Level Expert Group). Par la conception de réseaux biologiques et de nouvelles molécules, les biologistes et ingénieurs veulent créer des cellules se comportant comme des ordinateurs, en les reprogrammant [1]. Les constructions synthétiques permettent aussi des avancées dans la recherche fondamentale et sont maintenant appliquées à résoudre des problèmes concrets (biocapteur, therapeutiques, biofuels [2], biomatériaux innovants [1]).

De par leurs similarités aux circuits électroniques, notre focus principal se fera sur un domaine précis de la biologie synthétique : les réseaux de régulation génétiques (RRG). Les RRG sont composés de gènes régulés codant pour des protéines régulatrices. En assemblant de tels réseaux, il est alors possible de concevoir des systèmes biologiques élaborés qui effectuent des taches logiques. De plus, les systèmes synthétiques se complexifient et commencent à développer des comportements spatiotemporels spécifiques [3],qui doivent être pris en compte lors de la modélisation de tels systèmes. Plusieurs approches existent quant à la simulation de ces objets. Dans cette présentation, une nouvelle approche de modélisation est décrite. On a développé un « mesher » qui définit un espace divisé en compartiments, dans le but d'utiliser des équations différentielles ne dépendant que du temps. L'outil réalisé est basé sur deux travaux précédents : un outil de microélectronique utilisé pour la simulation électrothermique des circuits intégrés [4] et un formalisme destiné à décrire et simuler les RRG avec des outils de microélectronique [5].

Pour illustrer notre outil, nous avons modélisé et simulé un système de passe-bande biologique développé par Basu *et al*. [6]. On peut ainsi modéliser la diffusion d'une molécule stimulus et la réponse spatiotemporelle des cellules en fonction de la concentration de ladite molécule. Les résultats de simulation sont concordants avec ceux présentés par Basu dans [6].

Cet outil permettra la simulation et le prototypage virtuel de systèmes biologiques artificiels impliquant différents types de cellules capables de communiquer entre elles via des messagers chimiques. Cependant, la validation théorique a été effectuée mais la validation expérimentale est en cours. De plus, le temps de calcul de l'outil pourrait accroitre avec des problèmes plus fins et le déploiement sur GPU, en cours, sera intéressant à exploiter.

Réferences

[1] A. S. Khalil and J. J. Collins, "Synthetic biology: applications come of age.," *Nat. Rev. Genet.*, vol. 11, no. 5, pp. 367–79, May 2010.
[2] D. P. Ho, H. H. Ngo, and W. Guo, "A mini review on renewable sources for biofuel," *Bioresour. Technol.*, vol. 169, pp. 742–749, Jul. 2014.
[3] A. Tamsir, J. J. Tabor, and C. A. Voigt, "Robust multicellular computing using genetically encoded NOR gates and chemical 'wires,'" *Nature*, vol. 469, no. 7329, pp. 212–215, 2011.
[4] J.-C. Krencker et al., "Direct electro-thermal simulation of integrated circuits using standard CAD tools," pp. 1–4, 2010.
[5] Y. Gendrault, et al., "Modeling biology with HDL languages: A first step toward a genetic design automation tool inspired from microelectronics," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, no. 4, pp. 1231–1240, 2014.
[6] S. Basu, et al., "A synthetic multicellular system for programmed pattern formation," *Nature*, vol. 434, no. April, 2005.