

**Titre :** Identifier et analyser les comportements dynamiques à long terme des réseaux de régulation génétique à l'aide de modélisation hybride

**Mot clés :** Modélisation hybride, Cycle limite, Accessibilité, Répressilateur, Attracteur, Réseaux de régulation des gènes

**Résumé :** Utiliser des modèles dynamiques pour révéler les propriétés dynamiques des réseaux de régulation des gènes peut nous aider à mieux comprendre la nature de ces systèmes biologiques et à développer nouveaux traitements médicaux. Dans cette thèse, nous nous concentrons sur une classe de systèmes dynamiques hybrides appelés réseaux de régulation des gènes hybrides (HGRN) et visons à analyser les propriétés dynamiques à long terme. Nous proposons des méthodes pour trouver des cycles limites et analyser leur stabilité, et pour analyser l'accessibilité dans HGRNs. Ceci est suivi d'une étude plus approfondie de certains réseaux d'intérêt pour la

biologie des systèmes : Les répressilateurs, et nous trouvons conditions d'existence d'oscillations soutenues dans le répressilateur canonique en dimension 3, et conditions, décrites par les caractéristiques topologiques des réseaux, pour l'existence d'un attracteur périodique dans les répressilateurs discrets en dimension 4. En résumé, cette thèse propose de nouvelles méthodes pour analyser certaines propriétés des HGRNs qui n'ont pas été étudiées auparavant, par exemple la stabilité des cycles limites à N dimensions, l'accessibilité, etc. Les résultats pourront être développés à l'avenir pour étudier d'autres grands réseaux complexes.

**Title:** Identifying and Analyzing Long-term Dynamical Behaviors of Gene Regulatory Networks with Hybrid Modeling

**Keywords:** Hybrid modeling, Limit cycle, Reachability, Repressilator, Attractor, Gene regulatory networks

**Abstract:** Using dynamical models to reveal dynamical properties of gene regulatory networks can help us better understand the nature of these biological systems and develop new medical treatments. In this thesis, we focus on a class of hybrid dynamical systems called Hybrid Gene Regulatory Network (HGRN) and aim to analyze long-term dynamical properties. We propose methods to find limit cycles and analyze their stability, and to analyze the reachability in HGRNs. This is followed by a deeper study of some networks of interest for Systems Biology: The repressila-

tors, and we find conditions for the existence of sustained oscillations in the 3-dimensional canonical repressilator, and conditions, which are described by topological features of the networks, for the existence of a periodic attractor in discrete 4-dimensional repressilators. In summary, this thesis proposes new methods to analyze some properties of HGRNs that were not investigated before, for instance, the stability of N-dimensional limit cycles, the reachability, etc. The results can be further developed in the future to study other large complex networks.