Modélisation des réseaux de régulation génétique par la théorie des réseaux de jeux

Matthieu Manceny

Laboratoire de Mathématiques Appliquées aux Systèmes (MAS)
École Centrale Paris

Programme d'Épigénomique
Génopole, Université d'Évry

Systèmes complexes

Définition

- entités interconnectées et interagissantes les unes avec les autres
- les propriétés du système ne peuvent pas s'expliquer par la seule compréhension des entités composant le système

Exemples

- en informatique : réseaux pair à pair, systèmes multi-agents...
- en biologie : de la cellule à l'organisme, ...

Systèmes complexes

Définition

- entités interconnectées et interagissantes les unes avec les autres
- les propriétés du système ne peuvent pas s'expliquer par la seule compréhension des entités composant le système

Exemples

- en informatique : réseaux pair à pair, systèmes multi-agents...
- en biologie : de la cellule à l'organisme, ...

Comment étudier les interactions ?

Théorie des jeux

Présentation

- théorie des interactions complexes
- énoncée par von Neumann et Morgenstern en 1944
- recherche de situations d'équilibre
- modèle fondamental : les jeux stratégiques

Applications

- économie, sciences sociales
- informatique
  - enchère sur internet
  - mécanismes de coordination
  - prix de l'anarchie
- modélisation de systèmes biologiques
  - systèmes proies/prédateurs
  - évolution de populations
  - équations des réplicateurs

Interactions locales

Limitations des jeux stratégiques

- tous les joueurs jouent ensemble
- pas d'interaction locale

Interactions locales

Limitations des jeux stratégiques

- tous les joueurs jouent ensemble
- pas d'interaction locale

Modules

- groupes d'agents agissant de manière coordonnée pour la réalisation d'une fontion spécifique
- organisation du système à partir de
  - l'organisation de chacun des sous-sytèmes
  - les interactions des sous-systèmes entre eux

Interactions locales

Limitations des jeux stratégiques

- tous les joueurs jouent ensemble
- pas d'interaction locale

Modules

- groupes d'agents agissant de manière coordonnée pour la réalisation d'une fontion spécifique
- organisation du système à partir de
  - l'organisation de chacun des sous-sytèmes
  - les interactions des sous-systèmes entre eux

$\Rightarrow$ Réseaux de jeux

Plan

Plan

1. Théorie des jeux
   - Jeux stratégiques
   - Équilibres de Nash
2. Théorie des réseaux de jeux
3. Application aux réseaux de régulation génétique
4. Pour aller plus loin...

Jeux stratégiques : présentation

Un modèle fondamental de la théorie des jeux

- des joueurs (agents)
- des stratégies
- des gains

Jeux stratégiques : présentation

Un modèle fondamental de la théorie des jeux

- des joueurs (agents)
- des stratégies
- des gains

- les joueurs choisissent leur stratégie de manière simultanée
- les joueurs sont parfaitement informés des stratégies et des gains des autres joueurs
- chaque joueur est rationnel, *i.e.* cherche à maximiser son gain

Jeux stratégiques : définition

Définition (Jeu stratégique)

Un jeu stratégique G est un triplet $\langle A, C, u \rangle$ où :

- $A = \{1, ..., n\}$ est l'ensemble des agents, ou joueurs ;
- $C = \{C_i\}_{i \in A}$ est un ensemble d'ensembles de stratégies, où $C_i = \{c_i^1, ..., c_i^{m_i}\}$ représente les stratégies du joueur i ;
- $u = (u_i)_{i \in A} : \prod_{j \in A} C_j \mapsto \mathbb{R}^n$ est la fonction de gains du jeu, avec $u_i : \prod_{j \in A} C_j \mapsto \mathbb{R}$ la fonction de gain de l'agent i.

Dans cet exposé : 2 joueurs ayant chacun 2 stratégies.

$1/2$	c_2^1	c_2^2
c_1^1	$\left(u_1(c_1^1, c_2^1), u_2(c_1^1, c_2^1)\right)$	$\left(u_1(c_1^1, c_2^2), u_2(c_1^1, c_2^2)\right)$
c_1^2	$\left(u_1(c_1^2, c_2^1), u_2(c_1^2, c_2^1)\right)$	$\left(u_1(c_1^2, c_2^2), u_2(c_1^2, c_2^2)\right)$

Jeux stratégiques : exemple

Exemple (Roméo et Juliette)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

Jeux stratégiques : exemple

Exemple (Roméo et Juliette)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

- 2 joueurs : “Roméo” et “Juliette”
- 2 stratégies pour chaque joueur : “Aller au théâtre” et “Aller à l'opéra”
- Gains : traduisent les préférences d'un joueur au regard des stratégies de ses adversaires

Jeux stratégiques : exemple

Exemple (Roméo et Juliette)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

- 2 joueurs : “Roméo” et “Juliette”
- 2 stratégies pour chaque joueur : “Aller au théâtre” et “Aller à l'opéra”
- Gains : traduisent les préférences d'un joueur au regard des stratégies de ses adversaires

Pour Roméo :

- si Juliette va au théâtre : $u_R(O_R, T_J) < u_R(T_R, T_J)$
- si Juliette va à l'opéra : $u_R(T_R, O_J) < u_R(O_R, O_J)$

Jeux stratégiques : exemple

Exemple (Roméo et Juliette)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

- 2 joueurs : "Roméo" et "Juliette"
- 2 stratégies pour chaque joueur : "Aller au théâtre" et "Aller à l'opéra"
- Gains : traduisent les préférences d'un joueur au regard des stratégies de ses adversaires

R/J	T_J	O_J
T_R	$(2, 1)$	$(0, 0)$
O_R	$(0, 0)$	$(1, 2)$

Équilibres de Nash : définition

Un concept central en théorie des jeux

- = une configuration de jeu où aucun agent ne peut changer seul de stratégie sans diminuer son gain
- = une configuration de jeu où la stratégie d'un joueur est une meilleure réponse aux stratégies des autres joueurs

$\Rightarrow$ capture les états stables d'un jeu

Définition (Équilibre de Nash)

Soit $G = \langle A, C, u \rangle$ un jeu stratégique. Un équilibre de Nash est une configuration c^* telle que :

$$\forall i \in A, \forall c_i \in C_i, u_i(c^*_{-i}, c_i) \leq u_i(c^*_{-i}, c^*_i)$$

Équilibres de Nash : exemple

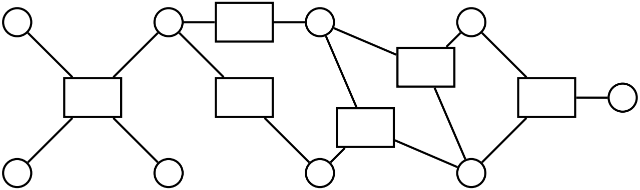
Exemple (Roméo et Juliette)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

R/J	T_J	O_J
T_R	$(2, 1)$	$(0, 0)$
O_R	$(0, 0)$	$(1, 2)$

Plan

Réseau de jeux : présentation



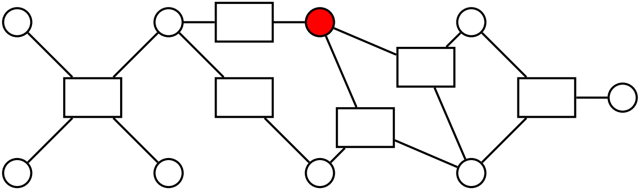
Agents

- participant à plusieurs jeux simultanément

Stratégies

- règle de la stratégie unique : un agent joue la même stratégie, dans tous les jeux auxquels il participe

Réseau de jeux : présentation



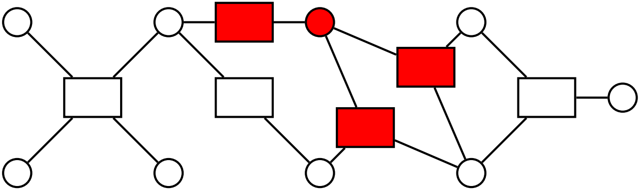
Agents

- participant à plusieurs jeux simultanément

Stratégies

- règle de la stratégie unique : un agent joue la même stratégie, dans tous les jeux auxquels il participe

Réseau de jeux : présentation



Agents

- participant à plusieurs jeux simultanément

Stratégies

- règle de la stratégie unique : un agent joue la même stratégie, dans tous les jeux auxquels il participe

Réseau de jeux : définition

Définition (Réseau de jeux)

Un réseau de jeux Γ est un triplet $\langle \mathcal{A}, C, \mathcal{U} \rangle$ où :

- $\mathcal{A} = \{1, ..., n\}$ est l'ensemble des agents, ou joueurs ;
- $C = \{C_i\}_{i \in A}$ est un ensemble d'ensembles de stratégies, où $C_i = \{c_i^1, \cdots, c_i^{m_i}\}$ représente les stratégies du joueur i ;
- $\mathcal{U} = \{\langle A^k, u^k \rangle\}$ décrit l'ensemble des jeux :

$$\forall k \quad \begin{cases} A^k \subseteq \mathcal{A} \text{ les joueurs du jeu } k \\ \\ u^k \ : \prod_{i \in A^k} C_i \to \mathbb{R}^{|A^k|} \text{ la fonction de gains du jeu } k \end{cases}$$

Réseau de jeux : exemple

Exemple (Roméo, Juliette... et le Comte Pâris)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

Le Comte Pâris est présent en ville et ne veut surtout pas voir Roméo, ce qui est réciproque.

Réseau de jeux : exemple

Exemple (Roméo, Juliette... et le Comte Pâris)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

Le Comte Pâris est présent en ville et ne veut surtout pas voir Roméo, ce qui est réciproque.

- 3 joueurs : "Roméo", "Juliette" et "Pâris"
- 2 stratégies pour chaque joueur : "Aller au théâtre" et "Aller à l'opéra"
- Gains : traduisent les préférences des joueurs

Réseau de jeux : exemple

Exemple (Roméo, Juliette... et le Comte Pâris)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

Le Comte Pâris est présent en ville et ne veut surtout pas voir Roméo, ce qui est réciproque.

R/J	T_J	O_J
T_R	(2,1)	(0,0)
O_R	(0,0)	(1,2)

R/P	T_P	O_P
T_R	(-1,-1)	(0,0)
O_R	(0,0)	(-1,-1)

R — J — P

Équilibres des réseaux de jeux : locaux / globaux

En théorie de jeux

- équilibres de Nash

Dans les réseaux de jeux

- une extension du concept d'équilibre de Nash pour capturer les états stables sur l'ensemble du réseau
- 2 niveaux d'équilibre
    - équilibres locaux = équilibres de Nash des jeux composant le réseau
    - équilibres globaux = composition des équilibres locaux « compatibles »

Équilibres des réseaux de jeux : exemple

Exemple (Roméo, Juliette... et le Comte Pâris)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

Le Comte Pâris est présent en ville et ne veut surtout pas voir Roméo, ce qui est réciproque.

R/J	T_J	O_J
T_R	(2,1)	(0,0)
O_R	(0,0)	(1,2)

R/P	T_P	O_P
T_R	(-1,-1)	(0,0)
O_R	(0,0)	(-1,-1)

Équilibres des réseaux de jeux : exemple

Exemple (Roméo, Juliette... et le Comte Pâris)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

Le Comte Pâris est présent en ville et ne veut surtout pas voir Roméo, ce qui est réciproque.

R/J	T_J	O_J
T_R	(2,1)	(0,0)
O_R	(0,0)	(1,2)

R/P	T_P	O_P
T_R	(-1,-1)	(0,0)
O_R	(0,0)	(-1,-1)

R J P

Équilibres des réseaux de jeux : exemple

Exemple (Roméo, Juliette... et le Comte Pâris)

Roméo et Juliette décident de faire une sortie. Roméo préfère aller au théâtre et Juliette à l'opéra, mais aucun des deux n'aime sortir seul.

Le Comte Pâris est présent en ville et ne veut surtout pas voir Roméo, ce qui est réciproque.

R/J	T_J	O_J
T_R	(2,1)	(0,0)
O_R	(0,0)	(1,2)

R/P	T_P	O_P
T_R	(-1,-1)	(0,0)
O_R	(0,0)	(-1,-1)

Équilibres des réseaux de jeux : définition

Définition (Projection)

Soit $\langle \mathcal{A}, C, \mathcal{U} \rangle$ un réseau de jeux $\rho(\sigma, A)$, la projection de $c \in \prod_{i\in\mathcal{A}}(C_i)$ sur $A \subseteq \mathcal{A}$, se définit de la manière suivante :

$$\begin{array}{cccc} \rho : & \prod_{i\in\mathcal{A}}(C_i) \times 2^{\mathcal{A}} & \rightarrow & \bigcup_{B\subseteq\mathcal{A}} \prod_{i\in B}(\{C_i\}) \\ & (c, A) & \mapsto & \rho(c, A) = (c_i)_{i\in A} \end{array}$$

Définition (Équilibre global)

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, C, \mathcal{U} \rangle$ un réseau de jeux. On note $\mathscr{G}(\Gamma)$ l'ensemble des équilibres globaux de Γ :

$$\mathscr{G}(\Gamma) = \left\{ c^* \in \prod_{i\in\mathcal{A}} C_i \mid \forall \langle A^j, u^j \rangle \in \mathcal{U} \quad \rho(\sigma^*, A^j) \in \textbf{Nash}(\langle A^j, \{C_k\}_{k\in A^j}, u^j \rangle) \right\}$$

Définition (Configurations locales compatibles)

Soit $\langle \mathcal{A}, C, \mathcal{U} \rangle$ un réseau de jeux. Soient $\langle A^j, u^j \rangle \in \mathcal{U}$ et $\langle A^{j'}, u^{j'} \rangle \in \mathcal{U}$ deux jeux du réseau, et $c \in \prod_{i\in A^j}(\{C_i\})$, $c' \in \prod_{i\in A^{j'}}(\{C_i\})$ deux configurations locales du réseau. Alors :

$$c \text{ et } c' \text{ sont compatibles} \Leftrightarrow \forall i \in \mathcal{A} \quad \rho(c, A^j \cap A^{j'}) = \rho(c', A^j \cap A^{j'})$$

Structures et équilibres

Pour un réseau de jeux donné

- structure
  - quels joueurs dans quels jeux ?
  - décrit les interactions possibles
- équilibres
  - décrivent les résultats des interactions

Deux réseaux de jeux peuvent avoir :

- la même structure, des équilibres différents
- des structures différentes, les mêmes équilibres = réseaux équivalents

Structures et équilibres

Pour un réseau de jeux donné

- structure
  - quels joueurs dans quels jeux ?
  - décrit les interactions possibles
- équilibres
  - décrivent les résultats des interactions

Deux réseaux de jeux peuvent avoir :

- la même structure, des équilibres différents
- des structures différentes, les mêmes équilibres = réseaux équivalents

Questions

- Définir un réseau de jeux qui capture les interactions locales
  $\Rightarrow$ forme normale
- Calculer une forme normale à partir d'un réseau quelconque
  $\Rightarrow$ normalisation

Dépendance : exemple

R/J	T_J	O_J
T_R	(1 ,0)	(0 ,0)
O_R	(0 ,1)	(1,1)

Dépendance : exemple

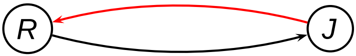
R/J	T_J	O_J
T_R	(1, 0)	(0 ,0)
O_R	(0, 1)	(1,1)

Dépendance : exemple

R

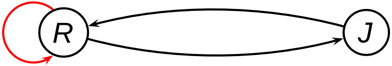
R/J	T_J	O_J
T_R	(1,0)	(0,0)
O_R	(0,1)	(1,1)

J



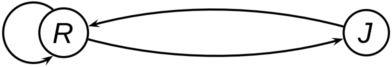
Dépendance : exemple

R/J	T_J	O_J
T_R	(1,0)	(0,0)
O_R	(0,1)	(1,1)



Dépendance : exemple

R/J	T_J	O_J
T_R	(1, 0)	(0, 0)
O_R	(0, 1)	(1, 1)



Dépendance : définition

Relation de dépendance

- Un agent j dépend d'un autre agent k...
- ... si les gains de j sont altérés par les stratégies de k

Définition (Dépendance)

Soit $\langle A, C, u \rangle$ un jeu stratégique, soient $j, k \in A^2, j \neq k$ deux agents. j dépend de k, noté $k\delta_u j$, si, et seulement si :

$$\exists c_k, c'_k \in C_k^2, \exists c_{-k} \in C_{-k}, u_j(c_{-k}, c_k) \neq u_j(c_{-k}, c'_k)$$

Forme normale

Définition (Module élémentaire)

Soient $\Gamma = \langle \mathcal{A}, C, \mathcal{U} \rangle$ un réseau de jeux et $\langle A, u \rangle \in \mathcal{U}$ un jeu du réseau.

$$\langle A, u \rangle \text{ est élémentaire } \Leftrightarrow \exists i \in A,\ \forall j \in A - \{i\} \quad j \delta_u i$$

Une forme normale est un réseau composé exclusivement de modules élémentaires

Définition (Forme normale)

Soient $\Gamma = \langle \mathcal{A}, C, \mathcal{U} \rangle$ un réseau de jeux.

$$\Gamma \text{ est une forme normale } \Leftrightarrow \forall \langle A, u \rangle \in \mathcal{U} \quad \langle A, u \rangle \text{ est élémentaire}$$

Normalisation : objectif

L'algorithme de normalisation calcule un réseau :

- équivalent au réseau de départ (mêmes équilibres globaux),
- composé de modules élémentaires (une forme normale),
- et qui conserve fortement les dépendances du réseau initial.

Normalisation : exemple

w x

Stratégies				Gains			
C_w	C_x	C_y	C_z	u_w	u_x	u_y	u_z
0_w	0_x	0_y	0_z	-4	-1	2	-2
0_w	0_x	0_y	1_z	3	11	2	5
0_w	0_x	1_y	0_z	-4	-1	1	-2
0_w	0_x	1_y	1_z	3	11	1	5
0_w	0_x	0_y	0_z	-4	9	13	6
0_w	0_x	0_y	1_z	3	4	13	15
0_w	0_x	1_y	0_z	-4	9	-3	6
0_w	0_x	1_y	1_z	3	4	-3	15
1_w	1_x	0_y	0_z	7	-1	2	-2
1_w	1_x	0_y	1_z	-5	11	2	5
1_w	1_x	1_y	0_z	7	-1	1	-2
1_w	1_x	1_y	1_z	-5	11	1	5
1_w	1_x	0_y	0_z	7	9	13	6
1_w	1_x	0_y	1_z	-5	4	13	15
1_w	1_x	1_y	0_z	7	9	-3	6
1_w	1_x	1_y	1_z	-5	4	-3	15

z y

Normalisation : exemple

w

w/z	0_z	1_z
0_w	$(-4, \varepsilon)$	$(3, \varepsilon)$
1_w	$(7, \varepsilon)$	$(-5, \varepsilon)$

x

x/z	0_z	1_z
0_x	$(-1, -2)$	$(11, 5)$
1_x	$(9, 6)$	$(4, 15)$

x/y	0_y	1_y
0_x	$(\varepsilon, 2)$	$(\varepsilon, 1)$
1_x	$(\varepsilon, 13)$	$(\varepsilon, -3)$

z

y

Normalisation : exemple

w

w/z	0_z	1_z
0_w	$(-4, \varepsilon)$	$(3, \varepsilon)$
1_w	$(7, \varepsilon)$	$(-5, \varepsilon)$

x

x/z	0_z	1_z
0_x	$(-1, -2)$	$(11, 5)$
1_x	$(9, 6)$	$(4, 15)$

x/y	0_y	1_y
0_x	$(\varepsilon, 2)$	$(\varepsilon, 1)$
1_x	$(\varepsilon, 13)$	$(\varepsilon, -3)$

z

y

Normalisation : exemple

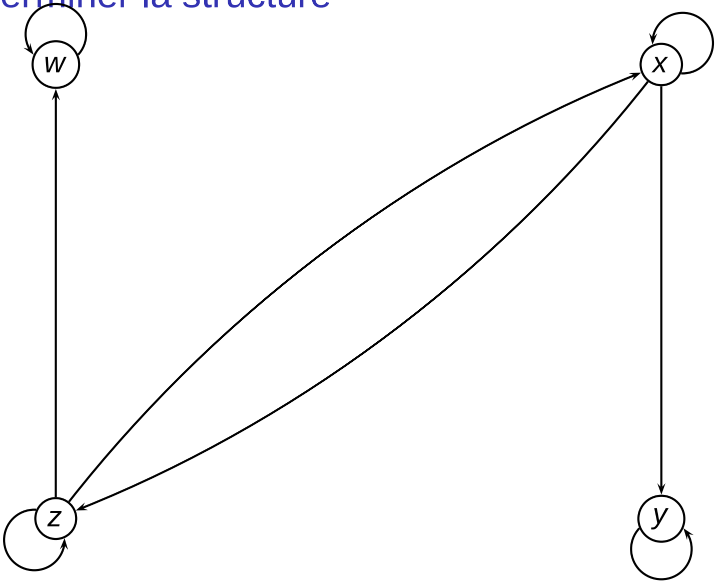
Stratégies				Gains			
C_w	C_x	C_y	C_z	u_w	u_x	u_y	u_z
0_w	0_x	0_y	0_z	-4	-1	2	-2
0_w	0_x	0_y	1_z	3	11	2	5
0_w	0_x	1_y	0_z	-4	-1	1	-2
0_w	0_x	1_y	1_z	3	11	1	5
0_w	0_x	0_y	0_z	-4	9	13	6
0_w	0_x	0_y	1_z	3	4	13	15
0_w	0_x	1_y	0_z	-4	9	-3	6
0_w	0_x	1_y	1_z	3	4	-3	15
1_w	1_x	0_y	0_z	7	-1	2	-2
1_w	1_x	0_y	1_z	-5	11	2	5
1_w	1_x	1_y	0_z	7	-1	1	-2
1_w	1_x	1_y	1_z	-5	11	1	5
1_w	1_x	0_y	0_z	7	9	13	6
1_w	1_x	0_y	1_z	-5	4	13	15
1_w	1_x	1_y	0_z	7	9	-3	6
1_w	1_x	1_y	1_z	-5	4	-3	15

Normalisation : algorithme

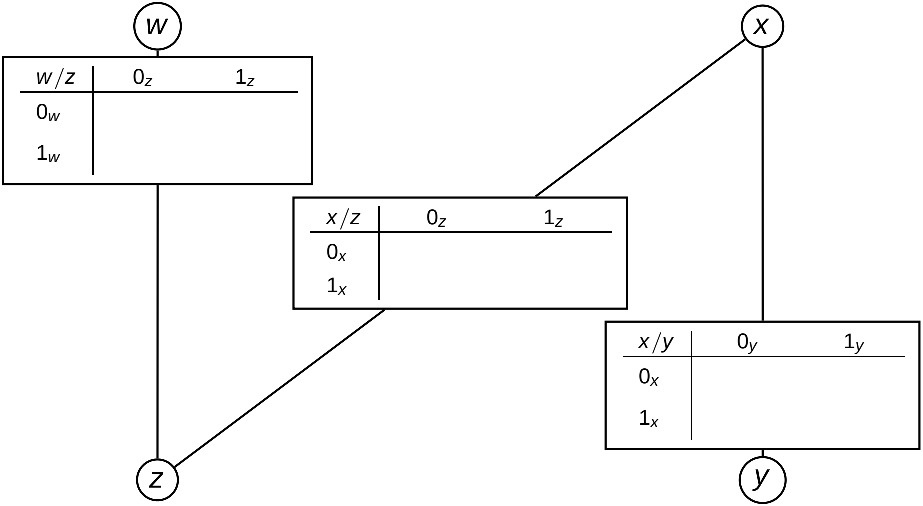
Décomposition d'un jeu en modules élémentaires

1. analyser les interactions entre les joueurs pour déterminer la structure du réseau
2. attribuer les gains

1. Déterminer la structure



1. Déterminer la structure



2. Attribuer des gains

Pour un joueur, dans un jeu donné :

- Si le jeu contient tous les prédécesseurs du joueur,
- Alors on peut calculer le gain du joueur
- Sinon, on lui attribue le même gain, noté ε, pour toutes les configurations.

2. Attribuer des gains

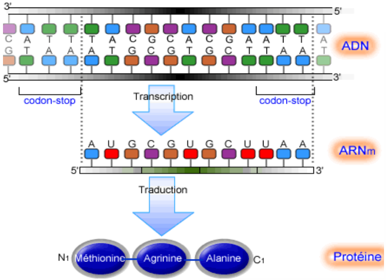
w/z	0_z	1_z
0_w	$(-4, \varepsilon)$	$(3, \varepsilon)$
1_w	$(7, \varepsilon)$	$(-5, \varepsilon)$

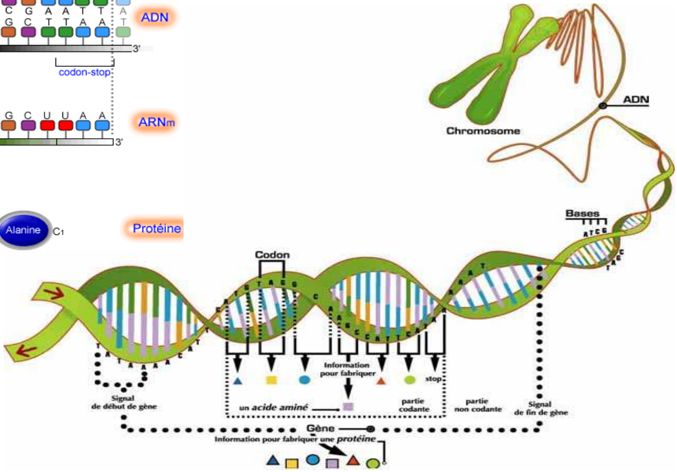
x/z	0_z	1_z
0_x	$(-1, -2)$	$(11, 5)$
1_x	$(9, 6)$	$(4, 15)$

x/y	0_y	1_y
0_x	$(\varepsilon, 2)$	$(\varepsilon, 1)$
1_x	$(\varepsilon, 13)$	$(\varepsilon, -3)$

Plan

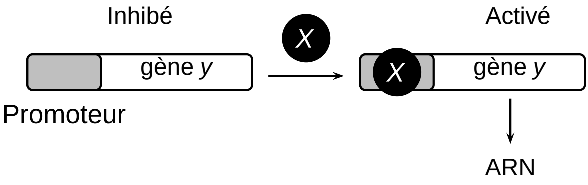
Mécanismes d'expression : des gènes aux protéines

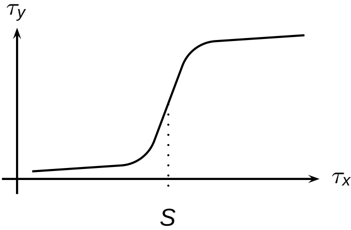




Régulation génétique : activation et inhibition

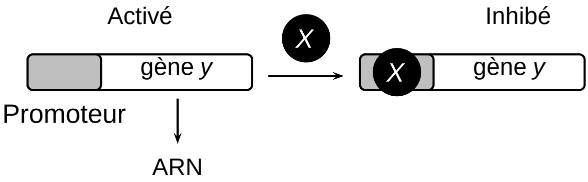
Régulation positive (Activation)

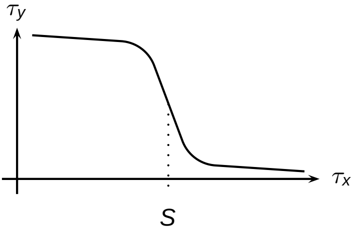




Taux d'expression de y
en fonction de celui de x

Régulation négative (Inhibition)





Jeu de régulation élémentaire

Réseau de régulation génétique = réseau d’interaction entre les gènes

- Sommets = gènes (0 / 1)
- Arcs + / - = activation / inhibition

$$x \xrightarrow{+} y \qquad\qquad x \xrightarrow{-} y$$

Jeu de régulation élémentaire

Réseau de régulation génétique = réseau d'interaction entre les gènes

- Sommets = gènes (0 / 1)
- Arcs + / - = activation / inhibition

$$x \xrightarrow{+} y \qquad\qquad x \xrightarrow{-} y$$

x — y

x/y	0_y	1_y
0_x	$(\varepsilon, 1)$	$(\varepsilon, 0)$
1_x	$(\varepsilon, 0)$	$(\varepsilon, 1)$

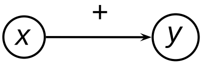
x — y

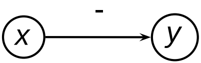
x/y	0_y	1_y
0_x	$(\varepsilon, 0)$	$(\varepsilon, 1)$
1_x	$(\varepsilon, 1)$	$(\varepsilon, 0)$

Jeu de régulation élémentaire

Réseau de régulation génétique = réseau d'interaction entre les gènes

- Sommets = gènes (0 / 1)
- Arcs + / - = activation / inhibition

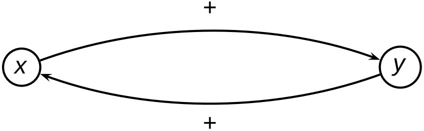




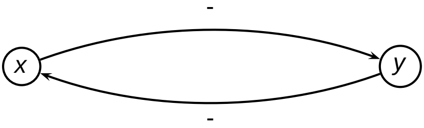
x/y	0_y	1_y
0_x	$(\varepsilon, 1)$	$(\varepsilon, 0)$
1_x	$(\varepsilon, 0)$	$(\varepsilon, 1)$

x/y	0_y	1_y
0_x	$(\varepsilon, 0)$	$(\varepsilon, 1)$
1_x	$(\varepsilon, 1)$	$(\varepsilon, 0)$

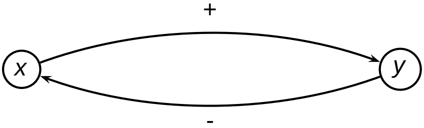
Circuits élémentaires de régulation



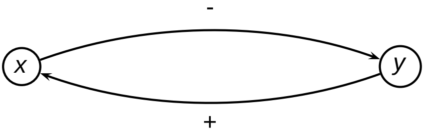
x/y	0_y	1_y
0_x	**$(1,1)$**	$(0,0)$
1_x	$(0,0)$	**$(1,1)$**



x/y	0_y	1_y
0_x	$(0,0)$	**$(1,1)$**
1_x	**$(1,1)$**	$(0,0)$



x/y	0_y	1_y
0_x	$(0,1)$	$(1,0)$
1_x	$(1,0)$	$(0,1)$



x/y	0_y	1_y
0_x	$(1,0)$	$(0,1)$
1_x	$(0,1)$	$(1,0)$

Arabidopsis thaliana

Présentation

- petite plante à fleur de la famille des moutardes
- un des plus petits génômes connu dans le monde végétal
- organisme modèle

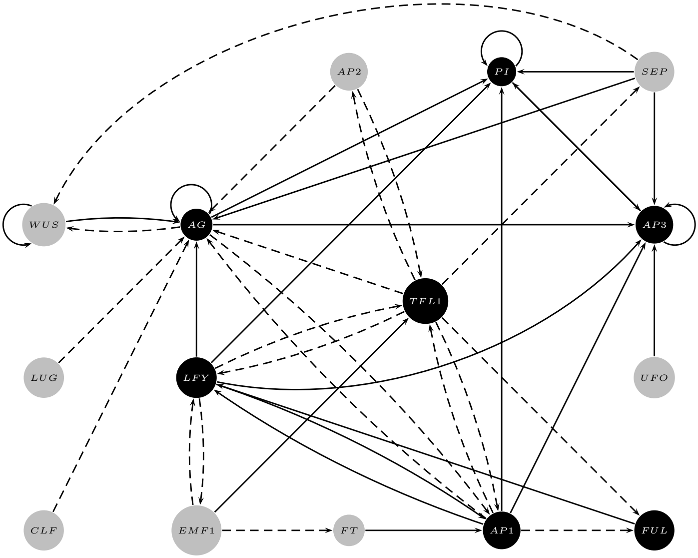
Réseau de régulation

- impliqué dans la croissance des fleurs d'*A. thaliana*
- 15 gènes, niveaux d'expression multivalués

Réseau de jeux construit à partir :

- du réseau de régulation
- de tables d'évolution (source : C. Espinosa-Soto *et al.*, A Gene Regulatory Network Model for Cell-Fate Determination during *Arabidopsis thaliana* Flower Development That Is Robust and Recovers Experimental Gene Expression Profiles, *The Plant Cell*, 2004)

A. thaliana : réseau de régulation



A. thaliana : tables d'évolution

Table d'évolution

TFL1	SEP
0	1
1, 2	0

Jeu associé

TFL1/*SEP*	0	1
0	$(\varepsilon, 0)$	$(\varepsilon, 1)$
1	$(\varepsilon, 1)$	$(\varepsilon, 0)$
2	$(\varepsilon, 1)$	$(\varepsilon, 0)$

A. thaliana : tables d'évolution

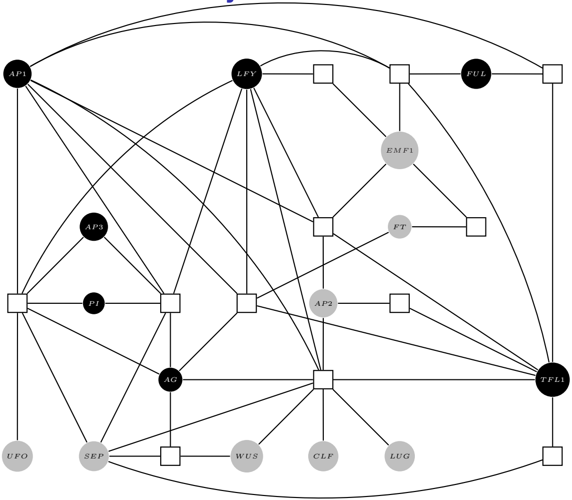
Table d'évolution

WUS	AG	SEP	WUS
0	0, 1, 2	0, 1	0
1	2	1	0
1	2	0	1
1	0, 1	0, 1	1

Jeu associé

Stratégies			Gains		
WUS	AG	SEP	WUS	AG	SEP
0	0	0	1	ε	ε
0	0	1	1	ε	ε
0	1	0	1	ε	ε
0	1	1	1	ε	ε
0	2	0	1	ε	ε
0	2	1	1	ε	ε
1	0	0	1	ε	ε
1	0	1	1	ε	ε
1	1	0	1	ε	ε
1	1	1	1	ε	ε
1	2	0	1	ε	ε
1	2	1	0	ε	ε

A. thaliana : réseau de jeux



A. thaliana : résultats

Les joueurs

- 8 gènes avec 2 stratégies
- 7 gènes avec 3 stratégies
- 559872 configurations possibles

Les équilibres

- 40 équilibres
- 10 correspondent à des états biologiques stables dans le cadre d'un fonctionnement normal
- les autres *semblent* correspondre à des états stables chez des mutants d'*Arabidopsis thaliana*

Plan

Perspectives

Développer l'aspect modélisation de la théorie des jeux

- cadre prédictif du phénotype cellulaire
  - état observable = invariant pendant un certain temps
  - état d'équilibre
- domaines d'applications
  - réseaux de régulation
  - réseaux de transduction du signal
  - catalyse enzymatique

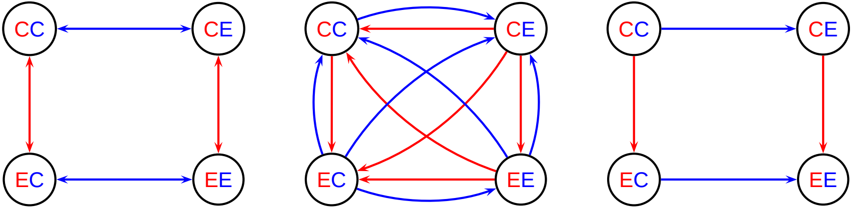
Une théorie des jeux adaptée aux problèmes biologiques

- localité $\longrightarrow$ réseaux de jeux (extension vers le multicritère)
- équilibres dynamiques $\longrightarrow$ Jeux CP
- émergence $\longrightarrow$ Jeux CP répétés
- comment inférer les jeux à partir des données ? peut-on automatiser le processus ?

Jeux CP

- Équilibres dynamiques
  - ensemble d'états parmi lesquels le système évolue indéfiniment
  - réseaux de régulation génétique : cycles limites
- Jeux CP
  - des Joueurs et des Synopsis (des situations de jeux)
  - Conversions = ce que peuvent faire les joueurs
  - Préférences = ce que veulent faire les joueurs
- Cadre de modélisation en biologie : application au système PAs, impliqué dans la migration des cellules cancéreuses

Jeux CP



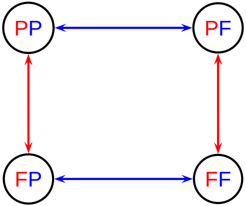
Conversions

Préférences

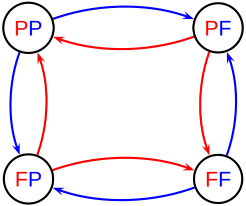
Change of Mind
Conversion ∩ Préférences

Jeu CP du « *Dilemme du prisonnier* »

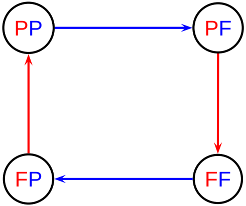
Jeux CP



Conversions



Préférences



Change of Mind
Conversion ∩ Préférences

Jeu CP du « *Pile ou Face* »

Jeux CP répétés

- Jeux répétés
  - les joueurs jouent plusieurs fois de suite à un même jeu
  - ils peuvent modifier leur stratégie en fonction des stratégies adverses aux répétitions précédentes
- Phénomènes d'émergence
  - la répétition d'un jeu permet d'étudier les interactions sur le long terme
  - apparition de comportements sophistiqués tels que la coopération
- Dans les jeux CP
  - la répétition modifie les conversions et/ou les préférences
  - le comportement du jeu est modifié, de nouveaux équilibres apparaissent
  - approche par les automates temporisés

Merci !

matthieu.manceny@epigenomique.genopole.fr

http ://www.epigenomique.genopole.fr/∼manceny