



HAL
open science

**Mécanismes de conception de modèles discrets fondés
sur la théorie des jeux pour l'étude des réseaux
d'interactions biologiques : application à la migration
métastatique.**

Chafika Chettaoui

► **To cite this version:**

Chafika Chettaoui. Mécanismes de conception de modèles discrets fondés sur la théorie des jeux pour l'étude des réseaux d'interactions biologiques : application à la migration métastatique.. Sciences du Vivant [q-bio]. Université d'Evry-Val d'Essonne, 2007. Français. NNT: . tel-00419193

HAL Id: tel-00419193

<https://theses.hal.science/tel-00419193>

Submitted on 22 Sep 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ D'ÉVRY-VAL D'ESSONNE
U.F.R. SCIENCES FONDAMENTALES ET APPLIQUÉES

THÈSE

présentée pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ D'ÉVRY-VAL D'ESSONNE

Spécialité
BIOINFORMATIQUE, BIOLOGIE STRUCTURALE ET GÉNOMIQUE

Chafika CHETTAOUI

MÉCANISMES DE CONCEPTION DE MODÈLES DISCRETS FONDÉS
SUR LA THÉORIE DES JEUX POUR L'ÉTUDE DES RÉSEAUX
D'INTERACTIONS BIOLOGIQUES

- APPLICATION À LA MIGRATION MÉTASTASIQUE -

Soutenue le *26 octobre 2007* devant le jury composé de

M. Franck DELAPLACE	<i>Directeur de thèse</i>
Mme Georgia BARLOVATZ	<i>Directrice de thèse</i>
M. Hidde DE JONG	<i>Rapporteur</i>
M. Laurent TRILLING	<i>Rapporteur</i>
M. Dirk DRASDO	<i>Examineur</i>
M. Paul BOURGINE	<i>Examineur</i>

Thèse préparée au sein de l'équipe DYNAMIC du laboratoire IBISC
FRE 2873 CNRS / Université d'Évry-Val d'Essonne

A mes parents Abdelaziz et Zakia,

Remerciements

Qu'il me soit permis de remercier tout d'abord les membres du jury :

Messieurs Laurent TRILLING, Professeur des Universités à l'IMAG de Grenoble et Hidde DE JONG, Directeur de recherche à l'INRIA Rhône-Alpes, qui ont accepté de rapporter ma thèse et m'avoir prodigué leurs conseils et encouragements; Messieurs Paul Bourguine, Directeur du CREA à l'École Polytechnique et Dirk Drasdo, Directeur de recherche de l'INRIA de Rocquencourt, qui m'ont fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur Franck DELAPLACE, Professeur à l'Université d'Evry Val d'Essonne, qui a dirigé cette thèse et sans qui cette dernière ne serait pas ce qu'elle est. Ses directives et remarques avisées, outre le fait qu'elles m'ont permis de mener à terme cette recherche, elles ont grandement contribué à ma formation. Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde estime.

Je tiens également à remercier Madame Georgia BARLOVATZ-MEIMON qui m'a offert l'opportunité de travailler sur une problématique biologique intéressante et de m'avoir passé son amour pour "PAI-1". Je remercie Michel Malo dont le regard de biologiste m'a été d'une grande aide. J'ai toujours trouvé auprès de lui réponse à mes interrogations.

Je tiens aussi à remercier tous les membres du laboratoire IBISC qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse et en particulier Sylvie pour les discussions entre "co-bureautes", Matthieu pour sa bonne humeur, François, Laurent, Stéphane pour leur regard de jeunes doctorants.

Mes remerciements s'adressent également à mes amis. Merci à Sophie avec qui j'ai vécu l'expérience de la thèse et qui a partagé les mêmes soucis et joies que moi durant ces trois ans. Merci à Vanessa, Sihem et Alexandre pour tous les moments passés avec eux à Londres et à Paris.

Un grand merci à toute ma famille, mes parents et mes soeurs, auprès de qui j'ai toujours trouvé encouragements et réconfort.

Enfin merci à toi, mon cher Julien, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir supportée dans les deux sens du terme durant ces trois années.

Résumé

La théorie des jeux permet de décrire des systèmes d'interactions complexes entre agents. Dans le cadre de la modélisation des interactions moléculaires, nous avons appliqué cette théorie afin d'étudier la dynamique des réseaux d'interactions à partir d'observations. L'objet est de calculer les équilibres correspondant à des phénotypes cellulaires. Le modèle permet de valider la cohérence des réseaux étudiés et de proposer des prédictions sur leur structure.

En nous fondant sur le modèle des jeux Conversion Préférence (ou jeux CP), modèle discret se définissant à partir de relations algébriques entre des situations de jeu, nous avons proposé un modèle pour la régulation hétérogène (signalisation et régulation génétique), nommé : modèle générateur/généré. Ce modèle a été appliqué dans le cadre des réseaux de régulation et notamment à deux applications ; la première concerne un processus impliqué dans la migration des cellules cancéreuses via une molécule PAi-1, la deuxième concernant le choix entre la mort cellulaire et la migration, deux fonctions caractérisées par une même morphologie.

Afin d'accélérer le calcul des équilibres dont la complexité exponentielle est inhérente aux modèles discrets fondés sur les graphes d'états, nous avons établi des méthodes permettant de prédire des équilibres à partir de la simple donnée de la structure du réseau. La prédiction des équilibres stables conduit à la formulation d'un problème k-SAT qui se réduit fréquemment à un problème 2-SAT résolvable en un temps polynomial.

La théorie des jeux et en particulier le modèle des jeux Conversion Préférence paraît adapté à la modélisation des réseaux d'interactions biologiques. Le modèle permet la description des équilibres au sein de systèmes biologiques complexes tout en possédant la caractéristique de simplicité.

Abstract

We applied game theory to study biological interactions. The object is to compute equilibria corresponding to cellular phenotypes. The model allows us validate the coherence of biological networks and to propose predictions about their structure. We applied it on two biological networks implicated in metastasis migration. To accelerate equilibrium computation we established methods for prediction that led to the formulation of a k-SAT problem which is frequently reduced to a 2-SAT problem solvable in polynomial time.

Table des matières

Introduction	13
1 Théorie des jeux	19
1.1 Jeux stratégiques	20
1.1.1 Exemple : Dilemme du prisonnier	20
1.1.2 Définition	20
1.1.3 Représentation par tableau	21
1.1.4 Équilibre de Nash	22
1.2 Réseaux de jeux	26
1.2.1 Définition	26
1.2.2 Représentation graphique	26
1.2.3 Équilibres	27
1.2.4 Dilemme du prisonnier étendu	28
1.3 Jeux Conversion Préférence	29
1.3.1 Définition	29
1.3.2 Représentation graphique	30
1.3.3 Équilibres	31
1.4 Jeux stratégiques et jeux CP	35
1.4.1 Les composantes	35
1.4.2 Équilibres	36
1.4.3 Intérêt des jeux CP par rapport aux jeux stratégiques	37
2 Réseaux d'interaction vus comme des réseaux de régulation	41
2.1 Régulation en biologie	42
2.1.1 Réseaux de transduction de signal	42
2.1.2 Réseaux de régulation génétique	43
2.2 Réseau de régulation de la division cellulaire	46
2.3 Réseau de régulation du phage lambda	47
3 Un formalisme discret vu comme un jeu CP	51
3.1 Modélisation des réseaux de régulation	51
3.1.1 Discrétisation de la régulation	51
3.1.2 Représentation des réseaux d'interactions graphiquement	53
3.2 Modèle discret de régulation de René Thomas	55
3.3 Modèle de René Thomas vu comme étant instance d'un jeu CP	57
3.4 Discussion	59

4	Conception de modèles formels se fondant sur les jeux CP	63
4.1	Modèle générateur/généré	64
4.1.1	Structure du jeu générateur et du jeu généré	64
4.1.2	Construction du jeu généré à partir du générateur	65
4.1.3	Construction d'un jeu CP biologique	68
4.1.4	Application aux régulations et circuits élémentaires	77
4.1.5	Représentation de la complexation	78
4.2	Discussion	79
5	Application à la migration métastatique	83
5.1	Généralités sur le cancer	83
5.2	Système PAs	84
5.2.1	Contexte biologique	84
5.2.2	Modélisation par les réseaux de jeux	85
5.2.3	Modélisation par les jeux CP	89
5.3	Switch : commutation entre apoptose et migration	92
5.3.1	Contexte biologique : extraction de données de la littérature	95
5.3.2	Modélisation par les réseaux de jeux	96
5.3.3	Modélisation par les jeux CP	104
6	Extension des outils de la théorie	111
6.1	Jeux de composition	112
6.2	Prédiction d'équilibres	116
6.3	Influence des circuits de rétroaction	123
7	Plateforme logicielle : CPGenGame	129
	Conclusion	135

Introduction

Devant la difficulté de compréhension et la complexité des phénomènes biologiques, différentes théories et méthodes issues de plusieurs domaines comme l'informatique, les mathématiques et la physique ont été mises en place. En effet, ces méthodes permettent d'aider à décrire et comprendre les mécanismes qui régissent le fonctionnement des phénomènes biologiques incarnés par des réseaux d'interactions. Elles permettent d'étudier la dynamique de ces réseaux et leur réponse aux perturbations de l'environnement. Elles permettent aussi d'établir de nouvelles hypothèses capables d'expliquer des phénomènes observables. Ces méthodes font appel à la modélisation et à la simulation.

Un des enjeux de la modélisation pour les systèmes biologiques est de déterminer les configurations moléculaires responsables d'un comportement cellulaire, ou phénotype cellulaire, pouvant être soit une morphologie, soit une fonction spécifique (apoptose, migration, différenciation,...). Cette configuration est considérée comme une réponse à un stimulus subi par la cellule qui entraîne le changement de son comportement. Cette réponse correspond à un état stable du système dans la mesure où elle induit un comportement observable et donc stable. En terme de modélisation, cet état correspond à un équilibre. Nous avons alors recours à des théories qui permettent d'extraire les équilibres des systèmes biologiques. Notre choix s'est dirigé vers la théorie des jeux.

La théorie des jeux est considérée comme étant la théorie des interactions complexes. Elle a été initialement développée dans le cadre de la modélisation de phénomènes économiques [Gib92, Kre90], puis dans de nombreux domaines d'application allant de la théorie de la décision [LR89] à la biologie [HS98, MS82] en passant par l'informatique [Pap01]. Elle se fonde sur l'étude d'interactions entre agents (constituant un jeu); chacun ayant une liste de choix (appelés *stratégies*). A chaque configuration de stratégies des joueurs on attribue un *gain* pour chaque joueur. L'issue du jeu est le calcul de la configuration pour laquelle tous les joueurs maximisent leur gain. Cette configuration est l'équilibre du jeu connu sous le nom de son fondateur : *équilibre de Nash* [Nas96, Nas51]. Nous présentons dans ce travail deux formalismes fondés sur la théorie des jeux : la théorie des réseaux de jeux et les jeux Conversion Préférence (jeux CP).

La théorie des réseaux de jeux est une extension originale de la théorie des jeux permettant à un joueur de participer à plusieurs jeux simultanément. Cette théorie permet une représentation modulaire des réseaux d'interactions. Chaque jeu peut représenter des interactions impliquées dans une même fonction. Les équilibres de Nash des différents jeux du réseau, qualifiés d'*équilibres locaux*, se combinent pour former un *équilibre global*, définissant ainsi un état d'équilibre pour tous les joueurs participant au réseau.

La théorie des jeux CP constitue une théorie algébrique discrète généralisant les jeux stratégiques. Elle se structure par la définition d'un ensemble de joueurs, un ensemble d'états du jeu, *une relation de conversion* représentant les possibilités d'évolution du jeu et enfin *une relation de préférence* représentant les choix des joueurs. Nous distinguons deux types d'équilibres. Le premier est l'*équilibre abstrait de Nash* qui permet d'extraire les équilibres stables du jeu et le deuxième l'*équilibre CP* qui permet d'extraire en plus les équilibres oscillatoires.

Nous avons proposé un cadre de modélisation original nommé modèle *générateur/généré* se fondant sur les jeux CP. Ce modèle permet d'intégrer des réseaux hétérogènes couplant signalisation et régulation génétique. Il permet la construction automatique d'un jeu représentant la dynamique du réseau étudié et d'en calculer les équilibres.

Nous nous sommes posés deux questions à la suite de la construction de ce modèle : est-il pertinent ? Est-il performant ?

- Eu égard à la pertinence, nous avons choisi de comparer notre modèle à un formalisme discret connu pour l'étude des réseaux de régulation, le formalisme de René Thomas. Nous avons montré que le formalisme de Thomas pouvait être vu comme une instance d'un jeu CP. En effet, nous avons construit un jeu CP représentant le formalisme de Thomas et permettant le calcul des mêmes équilibres. L'adéquation de notre modèle à l'étude des réseaux biologiques a été également confrontée à la capacité de décrire des phénomènes observables, dans le cadre d'une collaboration interdisciplinaire. Nous avons proposé l'étude de deux modèles biologiques : le premier concerne la migration des cellules cancéreuses via le système PAs (système Activateur du Plasminogène), nous avons confirmé les expériences menées par l'équipe [CMMD 7, CDMM07] par le calcul des équilibres du réseau du système PAs, le second modèle concerne une étude spéculative s'appuyant sur une étude bibliographique, permettant de décrire la balance entre deux fonctions décisives au sein des cellules cancéreuses : migration et apoptose.
- Eu égard à la performance, nous avons établi des outils permettant de gérer le problème de taille du jeu CP présentant la dynamique du réseau étudié. En effet, le jeu CP généré à partir du modèle générateur/généré ne peut prendre en compte qu'un nombre limité de gènes étant donné que la complexité de l'algorithme générant le jeu CP est de l'ordre du nombre des états du jeu qui est exponentiel par rapport au nombre de gènes. Cette limitation est commune à tous les formalismes discrets. Nous avons établi deux méthodes permettant de gérer ce problème de taille. La première s'appuie sur la composition de jeux. Il s'agit de décomposer le réseau à étudier en sous-réseaux et étudier le sous-jeu associé à chacun, puis de déduire le comportement du jeu les composant en s'aidant de théorèmes et résultats que nous avons établis. La deuxième méthode permet de prédire les équilibres du réseau à partir de la seule donnée de sa structure. Ces deux méthodes permettent de prédire le comportement d'un grand réseau sans avoir à construire le jeu qui lui est associé.

Applications biologiques

Nous avons modélisé deux applications biologiques par les deux théories des réseaux de jeux et des jeux CP. Ces deux applications concernent des problématiques liées au cancer.

La première concerne la migration des cellules cancéreuses via le système Activateur du Plasminogène (PAs). Il s'agit d'un pont moléculaire qui se forme entre la matrice extracellulaire et la membrane cellulaire dont la formation et la déformation permet la propulsion de la cellule. Nous avons montré l'existence de deux équilibres stables associés chacun à une morphologie cellulaire différente. Chacune de ces morphologies est associée à une fonction différente : la migration ou l'absence de migration.

La deuxième application concerne la morphologie améboidale (ronde) de la cellule. Nous nous intéressons à cette morphologie parce qu'elle caractérise la commutation entre deux fonctions cellulaires essentielles : la migration améboïde et l'apoptose. Le contrôle de ces deux fonctions dans les cellules cancéreuses est un point important. En effet, pour amorcer le cycle métastatique, une cellule cancéreuse devra migrer vers un autre organe. Le contrôle de cette fonction est alors une première étape pour empêcher la cellule d'initier une métastase (tumeur secondaire). De plus, une des caractéristiques de la cellule cancéreuse maligne est qu'elle ne répond plus aux signaux de mort cellulaire. Il est alors aussi important d'étudier les phénomènes qui régissent l'apoptose. Nous avons modélisé le réseau représentant les gènes impliqués dans ces deux fonctions et nous avons pu extraire les deux équilibres stables associés aux deux fonctions. Rappelons que les équilibres représentent les configurations moléculaires responsables de la fonction qui leur est associée.

Organisation du document

Ce mémoire s'organise en sept chapitres.

- Le chapitre 1 présente les différents modèles de jeux abordés. Dans un premier temps, nous présentons un modèle basique en théorie des jeux : les jeux stratégiques qui se définissent par la donnée des joueurs, de leurs stratégies et de leurs gains. Nous présentons la méthode générale de calcul d'équilibre de Nash. Puis, nous présentons la théorie des réseaux de jeux qui est une extension de la théorie des jeux permettant à un joueur de participer à plusieurs jeux simultanément. Nous y considérons en particulier deux niveaux d'équilibres : les *équilibres locaux* correspondant aux équilibres de Nash des jeux du réseau qui se combinent en *équilibres globaux*, à l'échelle du réseau complet. Enfin, nous présentons un nouveau formalisme proposant un cadre algébrique discret étendant les jeux stratégiques : les jeux CP (jeux Conversion Préférence). Un jeu CP se définit par la donnée d'un ensemble de joueurs, un ensemble d'états de jeu appelés *synopsis*, une *relation de conversion* représentant les possibilités d'évolution des joueurs et enfin une *relation de préférence* représentant les préférences des joueurs. Nous discutons des deux types d'équilibres définis sous les jeux CP : les *équilibres abstraits de Nash* et les *équilibres CP*.
- Le chapitre 2 présente les différents types de réseaux d'interactions sur lesquels porte notre modélisation. Nous étudions les réseaux de régulation représentés soit par des réseaux de régulation génétiques soit par des réseaux de transduction de signal. On appelle réseau de régulation tout réseau dans lequel une entité influence une autre en modifiant une grandeur observable qui lui est liée. Dans les réseaux génétiques, un gène régule la transcription d'un autre gène soit en l'activant (en augmentant sa

transcription) soit en l'inhibant (en diminuant sa transcription). Les réseaux de voies de transduction peuvent se voir aussi comme des réseaux de régulation. En effet, toute action sur une entité induit soit son activation soit son inactivation, et donc induit soit l'augmentation soit la diminution d'une grandeur liée à cette entité. Nous présentons dans ce chapitre deux exemples biologiques qui permettront d'illustrer notre modèle dans le reste du document ; d'une part le réseau de régulation du gène suppresseur de tumeur *p53*, d'autre part le réseau du phage qui est un virus infectant les bactéries.

- Dans le chapitre 3 nous montrons la pertinence de la théorie des jeux CP en la comparant à un formalisme fondamental pour l'étude des réseaux de régulation. Nous prouvons que le formalisme de René Thomas peut être vu comme une instance d'un jeu CP.
- Le chapitre 4 présente un modèle conçu pour l'étude des réseaux de régulation fondé sur les jeux CP : le modèle générateur/généré. Ce modèle permet de construire un jeu représentant la dynamique du réseau étudié par la simple donnée de sa structure. En effet, le modèle générateur/généré permet de construire un premier jeu appelé générateur qui représente la structure du réseau de régulation, puis le modèle génère automatiquement le jeu de la dynamique par une méthode de construction des deux relations de conversion et de préférence.
- Le chapitre 5 présente l'application du modèle générateur/généré à la migration métastatique. Nous présentons deux systèmes biologiques pouvant être considérés comme deux cibles thérapeutiques pour le cancer. La migration et l'apoptose étant deux fonctions cellulaires qui ne sont plus contrôlées dans une tumeur, il est nécessaire de les étudier afin de mieux comprendre leur fonctionnement. La première application concerne l'étude de l'implication du système PAs (système Activateur du Plasminogène) dans la migration des cellules cancéreuses. La deuxième application concerne l'étude de la balance entre deux fonctions apoptose et migration étant donné une même morphologie de la cellule.
- Le chapitre 6 est consacré à la présentation d'une extension des outils du modèle générateur/généré. Le modèle se trouve confronté à la taille du jeu généré. En effet, elle est de l'ordre du cardinal de l'ensemble des parties de l'ensemble des gènes étudiés. Nous tentons dans ce chapitre d'établir des méthodes de prédiction des équilibres des jeux sans avoir à générer le jeu CP correspondant.
- Enfin le chapitre 7 est consacré à la présentation du logiciel *CPGenGame*. Il s'agit d'une plateforme implémentée sous MATHÉMATICA permettant la construction automatique du jeu CP et le calcul des équilibres tout en se fondant sur le modèle générateur/généré.

Chapitre 1

Théorie des jeux

La théorie des jeux se définit comme l'étude des comportements rationnels des individus en situation de conflit. Le conflit se définit par les interactions des individus qui s'opposent. La théorie des jeux offre un ensemble d'outils analytiques conçus pour l'étude des phénomènes observés lorsque des agents interagissent entre eux. Cette théorie trouve ses applications dans de nombreux domaines où l'interaction entre différents acteurs constitue un élément central pour la modélisation : l'économie pour l'étude des marchés [Gib92, Kre90], la politique pour la résolution des conflits militaires, l'informatique pour l'Internet [Pap01], la biologie pour l'étude des populations [HS98, MS82], etc.

La théorie des jeux propose un certain nombre de solutions à ces systèmes. Ces solutions définissent les choix que font les individus dans une situation. L'un des objets principaux de la théorie des jeux concerne la découverte de l'issue du jeu qui se modélise comme un équilibre. Ce concept fondamental a été introduit par John Nash en 1950 dans le cadre de l'étude des jeux non coopératifs [Nas96, Nas51]. L'équilibre de Nash d'un jeu est une configuration de stratégies (actions des joueurs) pour laquelle aucun joueur n'a intérêt à dévier unilatéralement de cette configuration. En d'autres termes, dans un équilibre de Nash, les stratégies forment les meilleures réponses pour tous les joueurs.

Les hypothèses de base en théorie des jeux consistent à considérer que chaque agent est *rationnel*, c'est-à-dire qu'il tente d'atteindre la meilleure situation pour lui et qu'il est *parfaitement informé* du comportement des autres agents (il raisonne de façon stratégique).

La principale forme de jeux que nous allons étudier est la forme *non-coopérative* : les joueurs ne se coordonnent pas, ne s'entendent pas au préalable. On distingue plusieurs modèles en théorie des jeux : les jeux stratégiques [OR94, Osb03], les jeux séquentiels ou extensifs qui prennent en compte la séquentialité des actions des joueurs [Kuh53, Kuh50], les jeux répétés prenant en compte les répétitions des actions [Sor86, Sor02], les jeux évolutionnaires permettant, entre autres, l'étude de populations [MS82, Wei97, YM06].

Nous allons nous intéresser spécifiquement à deux nouveaux modèles en théorie des jeux. Pour les introduire nous présentons un modèle fondamental : les jeux stratégiques. Pour cela, la première section sera consacrée aux jeux stratégiques, la deuxième présentera une extension des jeux stratégiques : *les réseaux de jeux*, dans lesquels un agent peut participer à plusieurs jeux simultanément. La troisième section présentera un nouveau formalisme de jeux, les jeux Conversion préférence (jeux CP). Enfin, la dernière section proposera une comparaison entre les jeux stratégiques et les jeux CP.

1.1 Jeux stratégiques

Un jeu stratégique est un modèle d'interactions entre agents (joueurs) où chacun possède un ensemble de stratégies (ou actions). Chaque joueur choisit son plan d'actions une fois pour toute, et ces choix sont faits simultanément. Étant donné que les joueurs sont rationnels, ils visent à maximiser leurs gains tout en connaissant les gains des autres agents.

Tout le long de ce chapitre, nous nous fondons sur un exemple célèbre de la théorie des jeux pour illustrer les différentes notions. Ce jeu constitue une situation typique de conflit ; il s'agit du *dilemme du prisonnier*.

1.1.1 Exemple : Dilemme du prisonnier

Le dilemme du prisonnier possède la particularité de mettre en valeur les notions fondant l'équilibre de Nash contrairement à d'autres exemples. L'énoncé est le suivant : Deux suspects sont arrêtés par la police. Mais les agents n'ont pas assez de preuves pour les inculper, donc ils les interrogent séparément (les suspects ne peuvent pas communiquer) en leur faisant la même offre :

- si un seul des deux dénonce, celui-ci est certain d'obtenir une remise de peine alors que l'autre obtient la peine maximale (10 ans),
- si les deux se dénoncent mutuellement, ils seront condamnés à une peine plus légère (5 ans chacun),
- si aucun ne dénonce, la peine sera minimale (1 an), faute d'éléments au dossier.

Nous allons dans la suite extraire la structure du jeu puis calculer la configuration de stratégies choisie par les deux prisonniers.

1.1.2 Définition

De manière formelle, les jeux stratégiques se présentent de la façon suivante :

Définition 1.1 (Jeu stratégique)

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

- A est l'ensemble des agents ou joueurs.
- $C = \{C_i\}_{i \in A}$ est un ensemble d'ensembles de stratégies du jeu ; $C_i = \{c_i^1, \dots, c_i^{m_i}\}$ est l'ensemble des stratégies du joueur i .
- $u : \times_{i \in A} C_i \mapsto \mathbb{R}^{|A|}$ est la fonction de gains ¹ ; on note habituellement $u = (u_i)_{i \in A}$, avec $u_i : \times_{i \in A} C_i \mapsto \mathbb{R}$ la fonction de gains du joueur i qui lui attribue, pour chaque configuration, un gain.

On appelle *configuration de stratégies* le vecteur $c = (c_1, \dots, c_n) \in \times_{i \in A} C_i$ où $c_i \in C_i$ est la stratégie jouée par l'agent i .

¹On rappelle que $|A|$ est le cardinal de l'ensemble A .

Dilemme du prisonnier

Étant donné cette définition nous pouvons extraire la structure du jeu du dilemme du prisonnier. Celle-ci se présente comme suit :

Les joueurs :

Les deux prisonniers $\{X, Y\}$.

Les stratégies :

Les différents choix des prisonniers, soit se taire, soit dénoncer l'autre :

$C_X = \{\text{Dénonce, se Tait}\}$ les stratégies du joueur X ,

$C_Y = \{\text{Dénonce, se Tait}\}$ les stratégies du joueur Y .

Les gains :

Ils correspondent à l'opposé de la peine reçue, en nombre d'années, par chaque prisonnier aux dépens de la configuration de jeu dans laquelle ils se retrouveraient.

Traditionnellement un jeu stratégique se représente par un tableau ayant comme dimension le nombre de joueurs. Pour avoir une représentation simplifiée, la sous-section suivante présente la construction d'un jeu à 2 dimensions.

1.1.3 Représentation par tableau

Les jeux stratégiques 2×2 — 2 joueurs ayant chacun 2 stratégies — sont souvent les plus utilisés pour représenter les notions de la théorie des jeux. Un tel jeu est habituellement représenté de manière synthétique par un tableau où les stratégies du premier joueur sont en lignes et celles du second joueur en colonnes.

Étant donné un jeu stratégique $2 \times 2 \langle \{1, 2\}, \{c_1^1, c_1^2\}, \{c_2^1, c_2^2\}\rangle, (u_1, u_2)$ ayant les gains suivants :

$$\begin{aligned} u_1(c_1^1, c_2^1) &= w_1 & , & & u_2(c_1^1, c_2^1) &= w_2 \\ u_1(c_1^1, c_2^2) &= x_1 & , & & u_2(c_1^1, c_2^2) &= x_2 \\ u_1(c_1^2, c_2^1) &= y_1 & , & & u_2(c_1^2, c_2^1) &= y_2 \\ u_1(c_1^2, c_2^2) &= z_1 & , & & u_2(c_1^2, c_2^2) &= z_2 \end{aligned}$$

Alors la représentation par tableau est :

$$\begin{array}{c|cc} 1/2 & c_2^1 & c_2^2 \\ \hline c_1^1 & (w_1, w_2) & (x_1, x_2) \\ c_1^2 & (y_1, y_2) & (z_1, z_2) \end{array}$$

Dilemme du prisonnier

Nous représentons dans la figure 1.1 le tableau associé au jeu du dilemme du prisonnier. Les gains à gauche sont associés au prisonnier X et ceux de droite à Y .

Une fois la structure du jeu établie, une question se pose : *quelle est l'issue du jeu, autrement dit, quelle est la situation choisie par les prisonniers ?*

En terme de jeu, cette situation correspond à la notion d'équilibre, appelé *équilibre de Nash*.

1.1.4 Équilibre de Nash

La notion d'*équilibre de Nash* est un concept central en théorie des jeux [Nas96]. Cette notion capture les *configurations stables* d'un jeu stratégique. Il existe deux types d'équilibres en jeux stratégiques, les équilibres de Nash purs et les équilibres mixtes.

Le calcul d'un équilibre de Nash est un problème difficile. Nous nous contenterons d'évoquer les éléments conduisant aux méthodes fondamentales. Le calcul d'un équilibre de Nash peut être séparé en plusieurs questions :

- Trouver un équilibre de Nash,
- Trouver un ou plusieurs équilibres purs, s'ils existent,
- Trouver un ou plusieurs équilibres mixtes,
- Trouver tous les équilibres de Nash.

La liste de ces questions n'est pas exhaustive et fait appel à des méthodes algorithmiques différentes qui varient aussi en fonction des caractéristiques des jeux. Il s'agit d'un domaine de recherche actif qu'il nous semble impossible de couvrir exhaustivement [MMT96]. Nous donnons ici les principes élémentaires qui permettent de décrire le calcul des équilibres de Nash.

Le calcul des équilibres de Nash se fonde sur la notion de meilleure réponse. Il s'agit du choix maximisant le gain d'un joueur en fonction d'une configuration de jeu donnée.

1.1.4.1 Équilibres purs

L'équilibre de Nash pur constitue l'issue cohérente pour laquelle aucun joueur ne regrettera son choix dans le contexte du jeu. Pourtant, il ne constitue en rien une solution évidente immédiate et un jeu peut en contenir plusieurs ou aucun.

Définition 1.2 (Équilibre de Nash pur)

Soit $\langle A, C = \{C_i\}_{i \in A}, u = (u_i)_{i \in A} \rangle$ un jeu stratégique. Un équilibre de Nash est une configuration du jeu $c^* \in \times_{i \in A} C_i$ telle que :

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

où (c_{-i}^*, c_i) correspond à la configuration c^* dans laquelle seul le joueur i change de stratégie : il joue la stratégie c_i plutôt que c_i^* . On note c_{-i} le tuple privé de c_i ; soit $c_{-i} = (c_1, \dots, c_{i-1}, c_{i+1}, \dots, c_n)$.

Dans un équilibre de Nash, la stratégie jouée par l'agent i est la *meilleure réponse* possible aux stratégies des autres joueurs. L'agent i n'a donc pas intérêt à changer, seul, de stratégie. Le calcul des équilibres de Nash purs se fonde ainsi sur la recherche de meilleures réponses. Il s'agit du choix maximisant le gain d'un joueur en fonction d'une configuration de jeu donnée. Formellement, une meilleure réponse se définit ainsi :

Définition 1.3 (Meilleure réponse)

Soit $\langle A, C, u \rangle$ un jeu stratégique, soit $i \in A$, soit $c_{-i} \in C_{-i}$. La stratégie c_i^* du joueur i est une meilleure réponse à c_{-i} si, et seulement si :

$$\forall c_i \in C_i, u_i(c_{-i}, c_i) \leq u_i(c_{-i}, c_i^*)$$

Étant donné un agent, cette méthode examine toutes les configurations possibles de stratégies des autres joueurs et déterminent pour chacune la stratégie jouée par l'agent. Clairement, une meilleure réponse possède un gain maximal pour une configuration donnée de stratégies des joueurs adverses.

Définition 1.4 (Ensemble des meilleures réponses)

Soit $\Gamma = \langle A, C, u \rangle$ un jeu, soit $i \in A$ un joueur, soit $c_{-i} \in C_{-i}$, $\beta_i(c_{-i})$ dénote l'ensemble des meilleures réponses à la configuration des joueurs adverses, soit :

$$\beta_i(c_{-i}) = \{c_i^* | u_i(c_i^*, c_{-i}) \in \max(\{u_i(c_i, c_{-i}) | c_i \in C_i\})\}$$

Par extension, on note la configuration des meilleures réponses ainsi :

$$B_i(c_{-i}) = \{(c_i^*, c_{-i}) | c_i^* \in \beta_i(c_{-i})\}$$

Les équilibres de Nash purs sont des configurations qui se situent à l'intersection des meilleures réponses de chacun des agents.

Proposition 1.1 (Équilibres de Nash Purs)

Soit $\Gamma = \langle A, C, u \rangle$ un jeu, l'ensemble des équilibres de Nash purs est calculé ainsi :

$$\bigcup_{\mathbf{c} \in \times_{i=1}^m C_i} \bigcap_{j=1}^m B_j(c_{-j})$$

Formulé autrement, toutes configurations \mathbf{c}^* est un équilibre de Nash si elle vérifie

$$\forall i \in A, \mathbf{c}^* \in B_i(c_{-i}^*)$$

Dilemme du prisonnier

Dans l'exemple de la figure 1.1, l'équilibre de Nash correspond à la configuration (Dénonce, Dénonce) (ou (D_X, D_Y) , D : dénonce, T : se tait) dans laquelle les deux prisonniers choisissent de se dénoncer mutuellement.

Tableau de gains	Équilibre de Nash									
<table style="border-collapse: collapse; margin: auto;"> <tr> <th style="border: none; padding: 5px;">X/Y</th> <th style="border: none; padding: 5px;">Dénonce</th> <th style="border: none; padding: 5px;">Se Tait</th> </tr> <tr> <th style="border: none; padding: 5px;">Dénonce</th> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">(-5, -5)</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">(0, -10)</td> </tr> <tr> <th style="border: none; padding: 5px;">Se Tait</th> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">(-10, 0)</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">(-1, -1)</td> </tr> </table>	X/Y	Dénonce	Se Tait	Dénonce	(-5, -5)	(0, -10)	Se Tait	(-10, 0)	(-1, -1)	<p>{(Dénonce, Dénonce)}</p>
X/Y	Dénonce	Se Tait								
Dénonce	(-5, -5)	(0, -10)								
Se Tait	(-10, 0)	(-1, -1)								

FIG. 1.1 – Jeu du dilemme du prisonnier

En effet, étant donné que les deux joueurs ne communiquent pas et ne peuvent donc pas coopérer, ils préfèrent chacun minimiser leur risque d'obtenir la peine maximale et donc jouer de manière raisonnable en supposant que l'autre puisse le trahir.

La situation où les deux se dénoncent mutuellement est la meilleure réponse pour les deux joueurs. En effet, puisque $u_X(D_X, D_Y) > u_X(T_X, D_Y)$, on en déduit que D_X est la meilleure réponse pour la stratégie D_Y du joueur Y . De même puisque $u_X(D_X, T_Y) > u_X(T_X, T_Y)$, on en déduit que D_X est la meilleure réponse pour la stratégie T_Y du joueur Y . Donc D_X est la meilleure réponse possible du joueur X aux stratégies du joueur Y . De même pour le joueur Y , la stratégie D_Y est la meilleure réponse possible aux stratégies du joueur X . Il en découle alors que la configuration de stratégies (D_X, D_Y) constitue bien l'équilibre du jeu, un état duquel aucun des deux joueurs n'a intérêt à dévier.

Il faut remarquer que cette situation ne correspond pas à la configuration associée à un optimum social. En effet, la situation pour laquelle les prisonniers auraient pu obtenir une peine moindre de 1 an chacun, est celle où ils coopèrent et se taisent. Mais étant donné que les deux joueurs ne communiquent pas, ils ne peuvent donc pas se concerter. Ceci montre que les équilibres de Nash ne correspondent pas forcément à une situation optimale ; ainsi peuvent-ils refléter une situation de non coopération.

Il n'existe pas toujours d'équilibre de Nash pur dans un jeu stratégique. En effet, il existe des jeux dans lesquels les joueurs ne peuvent pas choisir une unique situation car il existe toujours une meilleure solution ailleurs pour au moins l'un d'eux. Dans ce cas, il faut intégrer des probabilités pour déterminer les choix des joueurs. On appelle cet équilibre, un équilibre mixte.

1.1.4.2 Équilibres mixtes

La notion d'équilibre mixte est désignée pour modéliser un état stable pour lequel les choix des participants ne sont pas déterministes, mais sont réglés par des règles probabilistes. Un jeu stratégique fini, c'est-à-dire avec un ensemble de joueurs ayant un nombre fini de stratégies, contient au moins un équilibre mixte de Nash.

Pour illustrer cet équilibre, nous présentons l'exemple de pile ou face.

Exemple 1.1

Deux joueurs A et B jouent à pile ou face. Ils ont chacun une pièce et doivent les lancer et observer le résultat. Les règles du jeu sont les suivantes :

- Si les deux pièces affichent le même résultat (deux piles ou deux faces) c'est le joueur A qui gagne,
- Si une pièce affiche face et l'autre affiche pile, alors dans ce cas c'est le joueur B qui gagne.

Le jeu se structure comme suit :

Joueurs :

Les deux joueurs A et B .

Stratégies :

pile ou face, $C_A = \{\text{pile, face}\}$, $C_B = \{\text{pile, face}\}$.

Gains :

Le gain du joueur A est supérieur à celui de B si les deux pièces affichent le même résultat, il sera inférieur sinon. Le gain du joueur B est supérieur à celui de A si les deux pièces affichent des résultats différents, il sera inférieur sinon.

Étant donné qu'il faut respecter la relation d'ordre sur la fonction de gain, nous choisissons d'accorder un gain de 1 pour le joueur gagnant et 0 au perdant. Dans ce cas, le tableau de jeu correspondant est représenté dans la figure 1.2. La configuration (pile_A, pile_B) est une configuration gagnante pour le joueur A, on lui accorde alors un gain de 1 et on accorde un gain de 0 au joueur perdant B.

A/B	Pile	Face
Pile	(1, 0)	(0, 1)
Face	(0, 1)	(1, 0)

FIG. 1.2 – Jeu du Pile ou Face

Si nous essayons de calculer l'équilibre du jeu nous remarquons qu'aucun des joueurs n'est satisfait de n'importe quelle situation. En effet, dans la situation (pile_A, pile_B) le joueur B voudrait changer et avoir face car dans ce cas il obtiendrait 1 plutôt que 0. Dans le cas (pile_A, face_B), le joueur A préférerait changer vers la situation (face_A, face_B) car dans ce cas, il aurait 1 plutôt que 0, etc. Il n'y a donc pas d'équilibre pur de Nash. Il faut alors chercher un équilibre mixte pour décrire l'issue du jeu.

Afin de calculer les équilibres mixtes d'un jeu, il faut établir pour chaque joueur ses *stratégies mixtes*. Soit un joueur i disposant d'un ensemble $C_i = \{c_i^1 \dots c_i^k\}$ de stratégies pures (les stratégies initialement définies). Ce joueur décide de tirer au sort la stratégie qu'il va jouer. Une stratégie mixte est alors un vecteur σ_i de probabilités $(\sigma_i(c_i^1), \dots, \sigma_i(c_i^k))$ que choisit de respecter le joueur lorsqu'il effectue son tirage aléatoire. Puisque σ_i est un vecteur de probabilités, nous avons :

$$\forall l \in [1; k], 0 \leq (\sigma_i(c_i^l)) \leq 1$$

et

$$\sum_{l=1}^k (\sigma_i(c_i^l)) = 1$$

La notion d'équilibre mixte ou d'équilibre de Nash en stratégies mixtes est tout simplement la version étendue de la notion d'équilibre de Nash en stratégies pures. Il s'agit d'un ensemble de stratégies mixtes $(\sigma_1^*, \dots, \sigma_n^*)$ qui possède des arguments de stabilité analogue à ceux d'un équilibre de Nash pur.

Formellement, un ensemble de stratégies mixtes $(\sigma_1^*, \dots, \sigma_n^*)$ constitue un équilibre de Nash en stratégies mixtes si, pour chaque joueur i , la stratégie mixte σ_i^* est une meilleure réponse aux stratégies mixtes des autres joueurs.

Définition 1.5 (Meilleure réponse en stratégies mixtes)

Soit $\langle A, C, u \rangle$ un jeu stratégique soit $\sigma_{-i} = (\sigma_1^*, \dots, \sigma_{i-1}^*, \sigma_{i+1}^*, \dots, \sigma_n^*)$, une configuration mixte pour les joueurs différents du joueur i . La stratégie σ_i^* du joueur i est une meilleure

réponse en stratégies mixtes à σ_{-i} si, et seulement si :

$$\forall \sigma_i, u_i(\sigma_{-i}^*, \sigma_i) \leq u_i(\sigma_{-i}^*, \sigma_i^*)$$

Le calcul des équilibres mixtes est plus complexe que celui des équilibres purs. Différentes méthodes ont été proposées dans la littérature. Lors du calcul des équilibres mixtes, on cherche à résoudre un système d'équations qui affirme l'égalité des gains associés aux stratégies entre lesquelles le joueur est indécis. Le lecteur peut se référer à [MMT96] pour avoir de plus amples précisions sur les différentes méthodes de calcul des équilibres mixtes.

1.2 Réseaux de jeux

La théorie des réseaux de jeux est une extension de la théorie des jeux [Man06]. Schématiquement, les réseaux de jeux permettent à des joueurs ou des agents de participer à plusieurs jeux simultanément. Ils autorisent une description modulaire des interactions au sein du réseau. Chaque module correspond à un jeu spécifique défini par une fonction de gain. Les paramètres de cette fonction de gains sont les stratégies des joueurs impliqués dans le jeu.

Dans un réseau de jeux, les joueurs sont « partagés » entre plusieurs jeux auxquels ils participent en parallèle. Cependant, les stratégies qu'ils peuvent jouer sont les mêmes quel que soit le jeu. Nous donnons ici les principales définitions des réseaux de jeux.

1.2.1 Définition

Un réseau de jeux consiste principalement à définir un ensemble d'agents connectés à un ensemble de jeux. Formellement, un réseau de jeux se définit de la manière suivante :

Définition 1.6 (réseau de jeux)

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

- \mathcal{A} est l'ensemble des agents, ou joueurs,
- $C = \{C_i\}_{i \in \mathcal{A}}$ est un ensemble d'ensembles de stratégies ; $C_i = \{c_i^1, \dots, c_i^{m_i}\}$ est l'ensemble des stratégies du joueur i ,
- $\mathcal{U} = \{\langle A^j, u^j \rangle\}$ est un ensemble de jeux avec pour chaque jeu $j : A_j \subseteq \mathcal{A}$ l'ensemble des agents et $u^j : \times_{i \in A_j} C_i \mapsto \mathbb{R}^{|A_j|}$ la fonction de gains du jeu.

Il n'est pas nécessaire dans les jeux de \mathcal{U} de rappeler l'ensemble des stratégies d'un agent car celles-ci sont identiques pour tous les jeux auxquels il participe, et sont donc associées à l'agent plutôt qu'au jeu.

1.2.2 Représentation graphique

Les réseaux de jeux se représentent sous forme de graphes bipartis (figure 1.3). Dans un tel graphe, les agents sont représentés par un cercle qui contient leur nom, et les jeux par des rectangles. Les agents sont reliés aux jeux auxquels ils participent.

Formellement, le graphe biparti associé à un réseau de jeux $\langle \mathcal{A}, C, \mathcal{U} \rangle$ est défini par $\langle \mathcal{A}, \mathcal{U}, E \rangle$, $E \subseteq \mathcal{A} \times \mathcal{U}$ où un arc $(i, \langle A^j, u^j \rangle)$ appartient à E si et seulement si $i \in A_j$.

La figure 1.3 montre, par exemple, que le joueur b participe à deux jeux.

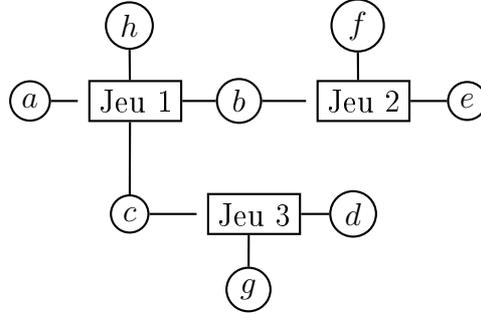


FIG. 1.3 – Représentation graphique d'un réseau de jeux

1.2.3 Équilibres

Deux types de dynamique émergent de la représentation en réseau de jeux : une locale associée à chaque jeu et une globale commune à l'ensemble du réseau. De fait, on définit deux notions d'équilibres : les équilibres locaux et les équilibres globaux. Les *équilibres locaux* correspondent aux équilibres de Nash de chacun des jeux constituant le réseau. Les *équilibres globaux* correspondent à une configuration d'équilibres pour l'ensemble des jeux du réseau et sont calculés en combinant les équilibres de Nash des différents jeux. Afin de combiner les équilibres locaux, nous avons équipé la théorie de l'*opérateur de projection* qui permet de se focaliser sur un jeu du réseau.

Définition 1.7 (Opérateur de projection)

Soit $\mathcal{A} = [1, \dots, n]$ un intervalle discret représentant un ensemble d'agents, et $C = \{C_i\}_{i \in \mathcal{A}}$ un ensemble d'ensembles de stratégies. Étant donné une configuration $c \in \times_{i \in \mathcal{A}} C_i$, on définit $p_A(c)$ la projection sur l'ensemble $A \subseteq \mathcal{A}$:

$$\forall A \subseteq \mathcal{A} \quad p_A : \times_{i \in \mathcal{A}} C_i \rightarrow \times_{i \in A} C_i \\ c \mapsto p_A(c) = (c_i)_{i \in A}$$

Exemple 1.2

Soit $\mathcal{A} = [1, 2, 3, 4]$ et $c = (c_1, c_2, c_3, c_4)$. Si $A = \{1, 3\}$, alors $p_A(c) = (c_1, c_3)$.

La définition de l'équilibre global en tant que combinaison d'équilibres locaux peut alors s'exprimer de la manière suivante.

Définition 1.8 (Équilibre global)

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, C, \mathcal{U} \rangle$ un réseau de jeux, et $c^* = (c_1, \dots, c_n)$ une configuration du réseau. c^* est un équilibre global si et seulement si,

$$\forall \langle A_j, w^j \rangle \in \mathcal{U}, p_{A_j}(c^*) \text{ est un équilibre local (i.e. de Nash) du jeu } \langle A_j, \{C_i\}_{i \in A_j}, w^j \rangle.$$

Les équilibres globaux permettent de trouver les configurations stables du réseau, si elles existent. Dans de telles configurations, chaque agent se trouve en situation de meilleure réponse dans chacun des jeux auxquels il participe.

1.2.4 Dilemme du prisonnier étendu

Pour illustrer les réseaux de jeux par l'exemple du dilemme du prisonnier, nous ajoutons un troisième joueur pour constituer un réseau de deux jeux à trois joueurs : un proche PY du détenu Y détient la somme volée par les deux amis. Il contacte alors X pour lui proposer un marché. Étant donné que PY veut que le prisonnier Y obtienne le minimum de peine il tente de pousser X à ne pas dénoncer Y . Il lui propose alors de partager la somme avec lui s'il se tait et de garder tout pour lui s'il dénonce Y . Toutefois, PY peut trahir et peut ne pas tenir ses promesses et garder la somme pour lui dans les deux cas : le cas où X se tait et le cas où X dénonce Y . PY a deux stratégies : être honnête et tenir ses promesses en donnant la moitié de 10 millions de dollars à X s'il se tait ou ne pas être honnête et tout garder pour lui même si X se tait.

Le nouveau jeu a alors deux joueurs X et PY . Le joueur X a toujours les mêmes stratégies que le jeu initial : dénoncer ou se taire, le joueur PY a aussi deux stratégies : être honnête ou ne pas l'être. Les gains correspondent aux sommes que chacun gagnera en fonction de la configuration de stratégies choisie.

Formellement la structure du réseau de jeux du dilemme du prisonnier étendu s'écrit ainsi :

Joueurs :

$$\mathcal{A} = \{X, Y, PY\}.$$

Stratégies :

$$C_X = \{D_X, T_X\}, C_Y = \{D_Y, T_Y\}, C_{PY} = \{H_{PY}, PasH_{PY}\}.$$

Gains :

$\mathcal{U} = \{\langle A^{X,Y}, u^{X,Y} \rangle, \langle A^{PY,X}, u^{PY,X} \rangle\}$, les jeux du réseau où $A^{X,Y} = \{X, Y\}$, $A^{PY,X} = \{PY, X\}$, les fonctions de gains étant précisées sur la figure 1.4.

Afin de calculer les équilibres globaux du réseau de jeux du dilemme du prisonnier étendu, il nous faut tout d'abord calculer les équilibres locaux de chacun des jeux du réseau :

- pour le jeu $\langle A^{X,Y}, u^{X,Y} \rangle : \{(D_X, D_Y)\}$,
- pour le jeu $\langle A^{X,PY}, u^{X,PY} \rangle : \{(PasH_{PY}, D_X); (PasH_{PY}, T_X)\}$.

Nous pouvons alors calculer les équilibres globaux, c'est-à-dire combiner les équilibres locaux compatibles :

$$\text{Équilibre global : } \{(PasH_{PY}, D_X, D_Y)\}$$

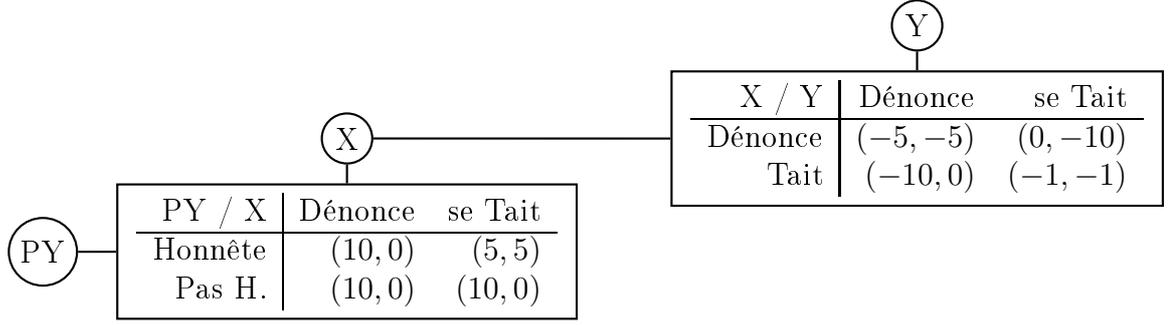


FIG. 1.4 – Dilemme du prisonnier à deux jeux

1.3 Jeux Conversion Préférence

Dans cette section, nous introduisons une nouvelle approche fondée sur la théorie des jeux, les jeux Conversion Préférence que l'on dénote par jeux CP [LRLV06a, Les06]. Cette théorie propose un cadre algébrique discret étendant les jeux stratégiques. De manière informelle, les jeux CP se distinguent des jeux stratégiques en intégrant dans la définition du jeu la possibilité de varier les règles conduisant aux choix. Ils abstraient aussi la notion de gain. Un jeu CP s'articule autour de deux relations : une relation de possibilité et une relation de faisabilité.

Informellement, nous définissons un jeu CP par quatre composantes : les joueurs, les situations, les règles et les tactiques. Les joueurs sont les agents participant au jeu et les situations les différentes configurations d'actions que peuvent avoir les joueurs. Les règles dictent aux joueurs leur possibilité d'actions, elle capture les évolutions possibles permettant de passer d'une situation de jeu à une autre. Ces règles sont décrites par une relation appelée *conversion*, notée par \blacktriangleright_i pour le joueur i .

Enfin, les tactiques décrivent les situations qui sont meilleures que d'autres, étant donné un critère spécifique, pour un joueur rationnel. On dira que cette situation est préférée à une autre. Ces tactiques sont décrites par une relation qu'on appellera relation de *préférence*, notée par \triangleright_i pour le joueur i . La relation de préférence permet aux joueurs de décrire des tactiques de jeu en empruntant les situations les plus bénéfiques pour eux.

1.3.1 Définition

Un jeu CP se définit par un ensemble de joueurs, un ensemble de situations qu'on appellera synopsis, une relation de conversion et une relation de préférence pour chaque joueur. Formellement, il s'écrit comme suit :

Définition 1.9 (Jeu CP)

Un jeu CP est un quadruplet $\langle \mathcal{A}, S, (\blacktriangleright_i)_{i \in \mathcal{A}}, (\triangleright_i)_{i \in \mathcal{A}} \rangle$ où :

- \mathcal{A} est un ensemble de joueurs (ou agents).
- S est un ensemble de synopsis (ou situations).
- pour $i \in \mathcal{A}$, $\blacktriangleright_i \subseteq S \times S$ est une relation binaire de conversion sur S associant deux synopsis si le joueur i peut convertir la première situation à la deuxième (peut passer de la première à la deuxième).

- pour $i \in \mathcal{A}$, $\triangleright_i \subseteq S \times S$ est une relation binaire de préférence sur S associant deux synopsis si le joueur i préfère la seconde situation à la première.

Remarque 1.1

La relation de préférence est similaire à la relation de conversion d'un point de vue mathématique étant donné qu'il s'agit d'une relation binaire entre des situations. Un joueur peut changer d'un synopsis pour aller à un autre par conversion et il compare ces deux synopsis par la préférence.

Dilemme du prisonnier

Construisons la structure du jeu CP représentant le dilemme du prisonnier.

Joueurs :

Les deux prisonniers X et Y : $\mathcal{A} = \{X, Y\}$.

Synopsis :

Les différentes situations de jeux qui correspondent aux différents choix des prisonniers : soit les deux se taisent, soit les deux dénoncent, soit seulement l'un des deux dénonce : $S = \{(D, D), (D, T), (T, D), (T, T)\}$.

Relation de conversion :

Correspond aux possibilités d'action se présentant aux prisonniers. Chacun peut passer d'une situation où il se tait à une situation où il dénonce et vice versa.

Relation de préférence :

Correspond aux choix des joueurs. Ces choix se dictent par la recherche de la peine minimale. Par exemple, dans une situation où X dénonce, Y préfère dénoncer aussi (il obtient une peine de 5 ans) plutôt que de se taire (il obtiendrait 10 ans).

1.3.2 Représentation graphique

Nous représentons les jeux CP par 2 multi-graphes.

Un multi-graphe étant un graphe pouvant avoir plusieurs arcs entre deux sommets. Un multi-graphe est défini comme suit :

Définition 1.10

Un multi-graphe est une structure $\langle V, E, L, \phi \rangle$, où :

- V est un ensemble de sommets,
- $E \subset V \times V$ est un ensemble d'arcs,
- L est un ensemble de labels,
- $\phi : E \mapsto L$ est une fonction attribuant à chaque arc un label.

Remarquons qu'un arc peut avoir plusieurs labels.

Revenons aux multi-graphes des jeux CP. Dans un jeu CP, un multi-graphe a la structure $\langle V, E, L, \phi \rangle$ suivante :

- V représente l'ensemble des synopsis du jeu, $V = S$,
- E l'ensemble des arcs associés à tous les joueurs : $E = \bigcup_{i \in \mathcal{A}} (E_i)$, E_i étant l'ensemble des arcs associés au joueur i .
- L l'ensemble des labels représentant les joueurs, $L = \mathcal{A}$,
- ϕ la fonction qui attribue soit les conversions, soit les préférences aux joueurs.

On représente les jeux CP par 2 multi-graphes ayant tous les deux les mêmes sommets (les synopsis), les mêmes labels (les joueurs) mais différent par rapport aux arcs et à la fonction ϕ :

- Le premier représente la relation de conversion. Un arc existe entre deux sommets s et s' et $\phi(E_{s,s'}) = i$ si $s \blacktriangleright_i s'$,
- Le deuxième représente la relation de préférence. Un arc existe entre deux sommets s et s' et $\phi(E_{s,s'}) = i$ si $s \triangleright_i s'$.

A partir de ces deux multi-graphes, nous construisons le graphe final CP. Il existe un arc entre s et s' et $\phi(E_{s,s'}) = i$ si $\exists i \in \mathcal{A}. s \blacktriangleright_i s'$ et $s \triangleright_i s'$. Ce graphe représente *une relation de changement d'état d'esprit* que nous expliquons plus en détail dans la section suivante.

Nous illustrons cette représentation graphique par la représentation du jeu du dilemme du prisonnier. Nous présentons dans la figure 1.5 les multi-graphes associés, à gauche, à la relation de conversion, et à droite à la relation de préférence.

Nous représentons les synopsis par des sommets du graphe. Les arcs sont étiquetés par le joueur associé. Les arcs en continu correspondent à la relation de conversion et ceux en pointillés à la relation de préférence.



Multi-graphe de la relation de conversion Multi-graphe de la relation de préférence

FIG. 1.5 – Conversion et préférence du dilemme du prisonnier

1.3.3 Équilibres

La notion fondamentale en théorie des jeux CP correspond à la notion d'équilibre. Dans les jeux CP, on distingue deux formes d'équilibres :

- la première appelée *équilibre abstrait de Nash* correspond à *un consensus* sur un unique synopsis, c'est-à-dire tous les joueurs préfèrent une unique situation de jeu et ne veulent pas la changer,

- la seconde notion appelée *équilibre CP* correspond à une *hésitation*. Un ensemble (une classe) de synopsis est sélectionné mais aucun synopsis n'est choisi et les joueurs peuvent passer d'un synopsis à un autre au sein de cet ensemble sans en sortir.

Équilibre abstrait de Nash :

Informellement, un synopsis est un équilibre abstrait de Nash si tous les joueurs sont *satisfaits* de cette situation et ne veulent pas la changer, c'est-à-dire si un joueur peut bouger de cette situation pour aller à une seconde, celle-ci n'est pas préférée. Formellement, un équilibre abstrait de Nash s'écrit comme suit :

Définition 1.11 (Équilibre abstrait de Nash)

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, (\blacktriangleright_i)_{i \in \mathcal{A}}, (\triangleright_i)_{i \in \mathcal{A}} \rangle$ un jeu CP, un synopsis s est un équilibre abstrait de Nash, noté $\text{Eq}_\Gamma^{\text{aN}}(s)$, si :

$$\text{Eq}_\Gamma^{\text{aN}}(s) \triangleq \forall i \in \mathcal{A}, \forall s' \in S. s \blacktriangleright_i s' \Rightarrow \neg s \triangleright_i s'$$

Cette notion d'équilibre fait appel à une nouvelle relation englobant les deux relations de conversion et de préférence. En effet, un synopsis est un équilibre si tous les joueurs peuvent y accéder et le préfèrent aux autres synopsis. On s'intéresse alors à une relation traduisant *le pouvoir et le vouloir* qui est représentée mathématiquement par l'intersection de la conversion et de la préférence. Nous l'appelons relation de *changement d'état d'esprit*. Elle traduit le fait qu'un joueur peut et préfère passer de la situation courante à une nouvelle. Le changement d'état d'esprit d'un joueur $i \in \mathcal{A}$, dénoté par \rightarrow_i est défini comme suit :

Définition 1.12 (Relation de changement d'état d'esprit pour un joueur)

$$\rightarrow_i = \blacktriangleright_i \cap \triangleright_i$$

Plus généralement, nous définissons une relation de changement d'état d'esprit pour tout $i \in \mathcal{A}$. Étant donné deux synopsis s et s' , s'il existe i dans \mathcal{A} tel que $s \rightarrow_i s'$ alors on note, de manière générale, $s \rightarrow s'$. Nous définissons alors une relation entre deux synopsis indépendamment des joueurs.

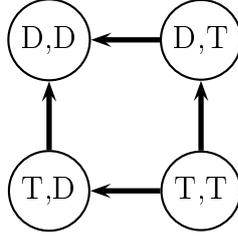
Définition 1.13 (Relation de changement d'état d'esprit)

$$\rightarrow = \bigcup_{i \in \mathcal{A}} \rightarrow_i$$

Étant donné cette nouvelle relation qui traduit le fait de pouvoir changer de situation et de préférer en changeant, la définition 1.11 peut être reformulée de la manière suivante :

Proposition 1.2

$$\text{Eq}_\Gamma^{\text{aN}}(s) \triangleq \forall s' \in S. \neg s \rightarrow s'$$

FIG. 1.6 – Graphe de changement d'état d'esprit, $\text{Eq}_\Gamma^{\text{aN}}((D, D))$

La relation de changement d'état d'esprit unifie les différentes relations individuelles. En se fondant sur la proposition 1.2, nous pouvons définir un algorithme en $O(|S|)$ permettant de trouver les équilibres abstraits de Nash. Ils correspondent à des puits dans le graphe de la relation de changement d'état d'esprit. Ce point sera plus détaillé dans la section calcul des équilibres 1.3.3.1.

La figure 1.6 représente le graphe de changement d'état d'esprit du jeu du dilemme du prisonnier. L'équilibre abstrait de Nash correspond à la situation où les deux prisonniers se dénoncent mutuellement. Cet équilibre correspond bien à l'équilibre de Nash du jeu stratégique associé au dilemme du prisonnier.

Équilibre CP :

La seconde notion d'équilibre, l'équilibre CP, peut se traduire par le fait que les joueurs ne peuvent pas choisir un unique synopsis parmi un ensemble. Toutes les situations de cet ensemble conviennent à tous les joueurs et aucune n'est meilleure qu'une autre. Pour définir formellement un jeu CP, nous avons besoin de définir la notion de *jeu réduit*. Un jeu réduit est un jeu où chaque synopsis correspond à un ensemble de synopsis du jeu initial.

Définition 1.14 (Jeu réduit)

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, (\blacktriangleright_i)_{i \in \mathcal{A}}, (\triangleright_i)_{i \in \mathcal{A}} \rangle$ un jeu, et soit $[S]$ l'ensemble des synopsis défini comme suit :

$$[s] \triangleq \{s' \in S \mid s \xrightarrow{*} s' \wedge s' \xrightarrow{*} s\}$$

son jeu réduit est défini comme suit :

$$[\Gamma] \triangleq \langle \mathcal{A}, [S], ([\rightarrow]_i)_{i \in \mathcal{A}}, ([\leftarrow]_i)_{i \in \mathcal{A}} \rangle$$

avec :

$$[s][\rightarrow][s'] \triangleq [s] \neq [s'] \wedge s \rightarrow s'$$

Remarque 1.2

La relation $\xrightarrow{*}$ désigne la fermeture transitive de la relation \rightarrow :

$$(\exists \{s_1, \dots, s_k\} . s \rightarrow s_1 \cdots \rightarrow s_k \rightarrow s') \triangleq (s \xrightarrow{*} s')$$

Nous notons $\lfloor s \rfloor_\Gamma$ le cluster contenant le synopsis s dans le jeu Γ .

Un équilibre CP est un équilibre abstrait de Nash du jeu réduit. Formellement, il s'écrit comme suit.

Définition 1.15 (Équilibre CP)

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, \mathcal{S}, (\blacktriangleright_i)_{i \in \mathcal{A}}, (\triangleright_i)_{i \in \mathcal{A}} \rangle$ un jeu et soit $\lfloor \Gamma \rfloor$ son jeu réduit, $\lfloor s \rfloor$ est un équilibre CP :

$$\text{Eq}_\Gamma^{\text{CP}}(\lfloor s \rfloor) \triangleq \text{Eq}_{\lfloor \Gamma \rfloor}^{\text{aN}}(s)$$

Nous définissons l'ensemble des équilibres CP et les équilibres abstraits de Nash comme suit :

Définition 1.16 (Ensemble d'équilibres)

Soit Γ un jeu CP, nous notons par $\mathcal{E}_{\text{CP}}(\Gamma)$ (resp. $\mathcal{E}_{\text{aN}}(\Gamma)$) l'ensemble des équilibres CP du jeu Γ (resp. équilibre abstrait de Nash).

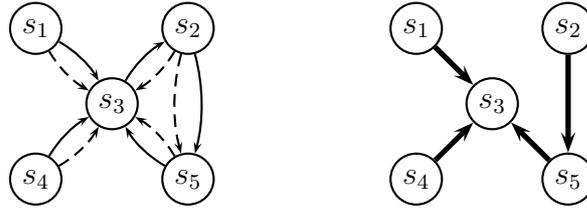
1.3.3.1 Calcul des équilibres par les graphes

Le graphe de la relation de changement d'état d'esprit se construit en définissant comme noeuds les synopsis et comme arcs les relations de changement d'état d'esprit : il existe un arc entre s et s' si $\exists i \in \mathcal{A}. s \rightarrow_i s'$.

- les équilibres abstraits de Nash représentent les puits du graphe (les noeuds d'où aucun arc ne peut s'échapper). La figure 1.7 montre un exemple de graphe avec un équilibre abstrait de Nash.
- les équilibres CP correspondent aux *composantes fortement connexes terminales* du graphe. Un graphe est dit *fortement connexe* si pour chaque pair de noeuds x et y il existe toujours un chemin allant de x vers y et un chemin de y vers x . Un graphe quelconque n'est évidemment pas forcément fortement connexe mais peut en contenir. Nous appelons *composantes fortement connexes* (CFC) les sous graphes fortement connexes d'un graphe. Une composante fortement connexe terminale est une composante fortement connexe n'ayant pas d'échappatoire, c'est-à-dire que pour tout noeud de la composante fortement connexe CFC, s'il existe un arc sortant vers un autre noeud, alors ce dernier appartient forcément à la composante CFC. Pour calculer les équilibres CP, nous construisons un graphe qu'on appellera *graphe réduit* du graphe initial. Ce graphe réduit a pour sommets les composantes fortement connexes du graphe initial et comme arcs ceux définis comme suit : il y a un arc entre deux composantes fortement connexes CFC_1 et CFC_2 s'il existe un sommet n_1 dans CFC_1 , un sommet n_2 dans CFC_2 tel qu'il existe un arc entre n_1 et n_2 dans le graphe initial. Les puits dans le graphe réduit correspondent aux composantes fortement connexes terminales du graphe initial. Les équilibres CP correspondent alors aux puits du graphe réduit.

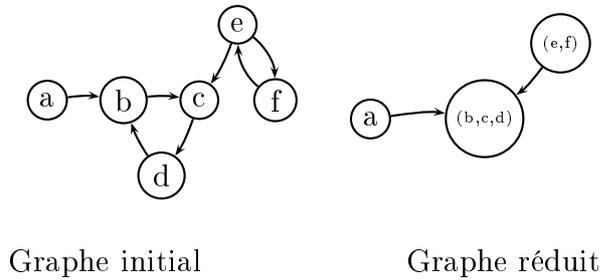
La structure générale de l'algorithme se décompose ainsi :

1. Calcul des composantes fortement connexes,
2. Construction du jeu réduit,

FIG. 1.7 – Exemple de graphe $\text{Eq}_\Gamma^{\text{aN}}(s_3)$

3. Calcul des puits dans le jeu réduit.

La complexité de l'algorithme est de l'ordre de $O(S \cdot \log(S))$ [APT79]. La figure 1.8 représente le graphe d'un jeu et son graphe réduit.

FIG. 1.8 – Graphe initial et son graphe réduit, $\text{Eq}_\Gamma^{\text{CP}}((b, c, d))$

1.4 Jeux stratégiques et jeux CP

Les jeux stratégiques peuvent se traduire en un jeu CP mais l'inverse n'est pas toujours vrai. Nous présentons ci-dessous la traduction des composantes d'un jeu CP en composantes d'un jeu stratégique puis nous explicitons les équilibres CP dans les jeux stratégiques ; enfin, nous présentons l'apport des jeux CP particulièrement dans le cadre de l'étude des réseaux de régulation.

1.4.1 Les composantes

Nous exposons ci-dessous les composantes du jeu CP en présentant l'équivalent en jeu stratégique, tout en montrant les apports de la première représentation par rapport à la deuxième.

Les joueurs :

Dans les deux formes de jeux, les joueurs représentent les agents impliqués dans les interactions du système étudié. Nous pouvons conserver les mêmes joueurs pour passer d'un jeu stratégique à un jeu CP.

Les synopsis :

Les synopsis abstraient les configurations de stratégies dans les jeux stratégiques. Par ailleurs, la notion de synopsis peut être perçue plus généralement comme étant un état du jeu. Un joueur peut changer d'état du jeu ou préférer un état à un autre. La particularité des synopsis réside dans le fait qu'il ne s'agit pas d'une notion décomposable. En effet, un synopsis représente un état du système et il n'est pas obligatoirement une combinaison d'actions des joueurs. Ceci n'est pas le cas dans les jeux stratégiques, étant donné que par définition un état du jeu est une configuration de stratégies des joueurs. La particularité des jeux CP réside, entre autres, dans l'indépendance des synopsis par rapport aux stratégies des joueurs.

La relation de conversion :

La relation de conversion représente les possibilités de changement d'état pour un joueur. Une conversion, pour un joueur i , correspond dans un jeu stratégique au passage entre deux configurations de stratégies où seule la stratégie du joueur i change et les autres demeurent fixées. Dans la représentation graphique des jeux stratégiques, les conversions correspondent aux changements horizontaux pour le joueur en colonne et les changements verticaux pour le joueur en ligne. Formellement, étant donné deux configurations de stratégies c et c' , i un joueur, ceci s'écrit comme suit :

$$c \blacktriangleright_i c' \Leftrightarrow c_i \neq c'_i \wedge c_{-i} = c'_{-i}$$

La relation de préférence :

La relation de préférence incarne la relation d'ordre entre les gains dans le jeu stratégique. Étant donné deux joueurs x et y ayant chacun deux stratégies c^1 et c^2 , si $u_x(c_x^1, c_y^1) < u_x(c_x^1, c_y^2)$ alors le joueur x préfère l'état (c_x^1, c_y^2) (où x joue sa stratégie c^1 et y sa stratégie c^2) à l'état (c_x^1, c_y^1) (où les deux joueurs jouent leur stratégie c^1). Formellement étant donné deux configurations de stratégies c et c' , ceci s'écrit comme suit :

$$c \triangleright_i c' \Leftrightarrow u_i(c) < u_i(c')$$

La figure 1.9 rappelle le tableau du jeu stratégique associé au jeu du dilemme du prisonnier et sa représentation graphique par le jeu CP.

1.4.2 Équilibres

Dans les jeux stratégiques, les équilibres abstraits de Nash du jeu CP correspondent aux équilibres purs de Nash. Une configuration est un équilibre de Nash si aucun des joueurs n'a intérêt à changer unilatéralement de stratégie sinon il diminuera son gain. s est un équilibre de Nash si un joueur change de stratégie (de façon unilatérale) alors le nouveau gain est plus petit, c'est-à-dire, il ne préfère pas cette nouvelle configuration. Nous retrouvons alors la définition d'un équilibre abstrait de Nash : s est un équilibre abstrait de Nash, dans le cas où si un des joueurs peut se convertir de s vers un nouveau synopsis alors ce dernier n'est pas préféré.

Quant à l'équilibre CP, il ne correspond pas toujours aux équilibres mixtes dans les jeux stratégiques [LRLV06b]. Cependant, il existe une certaine similitude entre les deux.

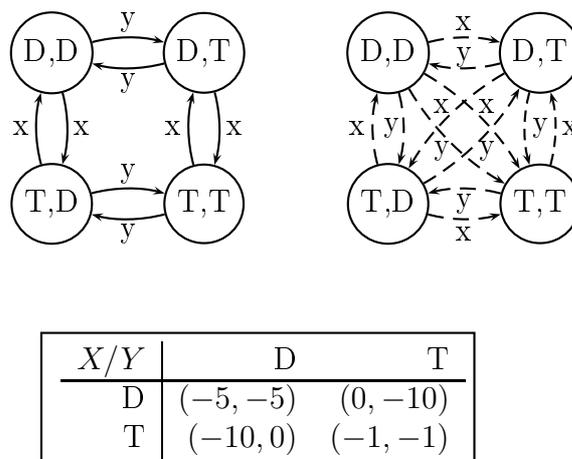


FIG. 1.9 – Jeu stratégique et jeu CP du dilemme du prisonnier

Par exemple, en économie, nous interprétons les équilibres mixtes [Osb03, OR94] comme étant un état d'hésitation entre plusieurs stratégies représentées par une distribution de probabilités. Un équilibre CP correspond à un sous-ensemble de synopsis tel qu'aucun synopsis n'est globalement préféré à un autre. Ceci peut définir une notion d'hésitation similaire à l'interprétation que l'on a des équilibres mixtes.

Il existe toujours un équilibre CP dans un jeu CP fini. La preuve se déduit directement de la construction du graphe réduit pour le calcul des équilibres CP. Dans un jeu stratégique, il n'existe pas toujours un équilibre pur de Nash mais il existe toujours un équilibre mixte dans un jeu fini.

1.4.3 Intérêt des jeux CP par rapport aux jeux stratégiques

La théorie des jeux CP définit une approche algébrique discrète des jeux. Elle distingue deux types d'équilibres : abstrait et CP. Le passage à la notion combinée de conversion, identifiant les capacités d'action du joueur, et de préférence, identifiant le choix du joueur, permet d'avoir une approche plus intuitive de la définition du jeu. En effet, une des critiques apportées aux jeux stratégiques concerne la difficulté à établir la fonction de gain pour chaque joueur et sur l'interprétation faite des équilibres mixtes de Nash. Ces deux notions sont remplacées, dans les jeux CP, par la relation de préférence et les équilibres CP qui définissent l'équivalence entre plusieurs situations de jeux pour les joueurs. Cette équivalence s'interprète comme une hésitation, traduction usuelle des équilibres mixtes de Nash.

De surcroît, la théorie des jeux CP offre un cadre approprié pour la description discrète de système dynamique dont l'évolution est régie par les interactions entre différents acteurs. Les équilibres du jeu deviennent alors les équilibres du système et les situations de jeu (synopsis) les états. Un équilibre abstrait de Nash sera interprété comme un état stable et un équilibre CP comme un état oscillatoire.

Il faut aussi souligner l'intérêt de la représentation sous forme de graphe permettant

à la fois de proposer une visualisation simple des évolutions du jeu et ouvrant des perspectives pour son analyse en s'appuyant sur la théorie des graphes.

Les jeux CP se prêtent spécialement à la modélisation des systèmes biologiques. Dans les jeux stratégiques la représentation des stratégies, la fonction de gain et les équilibres mixtes n'ont pas un véritable sens dans les applications biologiques. En effet, si l'on veut modéliser un système biologique ayant des agents biologiques comme joueurs et leurs concentrations comme stratégies $(c_1, c_2, c_3, \dots, c_n)$, selon les règles d'un jeu stratégique, il est possible pour un joueur de passer d'un niveau c_1 au niveau c_3 sans forcément passer par le niveau c_2 . Ceci n'a évidemment pas de sens biologique. La relation de conversion apparaît adaptée étant donné que cette relation est librement établie selon les besoins du système d'interactions étudié. Ici par exemple, il existe une relation de conversion entre c_1 et c_2 et non entre c_1 et c_3 .

L'intérêt de la modélisation des réseaux de régulation par les jeux CP sera plus amplement détaillé dans le reste du document.

Chapitre 2

Réseaux d'interaction vus comme des réseaux de régulation

Un des enjeux de la modélisation des systèmes biologiques complexes est de déterminer les configurations moléculaires responsables d'un comportement cellulaire (différenciation, division, mort cellulaire, modification morphologique, migration). La cellule reçoit continuellement des signaux provenant de son environnement auxquels elle répond, soit en augmentant la production d'un ensemble de ses molécules (protéines, enzymes), soit au contraire en la diminuant. La réponse à ces signaux s'effectue par des cascades de régulations au sein de la cellule. Ces régulations se font à deux niveaux : par les voies de transduction de signal et/ou par les voies de régulation génétique.

La figure 2.1 identifie les différentes voies de régulations par voie de transduction de signal au sein du cytoplasme ou par voie de régulations génétique au sein du noyau de la cellule. Ces régulations sont induites à partir d'un signal extérieur. Elles entraînent des comportements cellulaires différents caractérisant la réponse au signal en entrée.

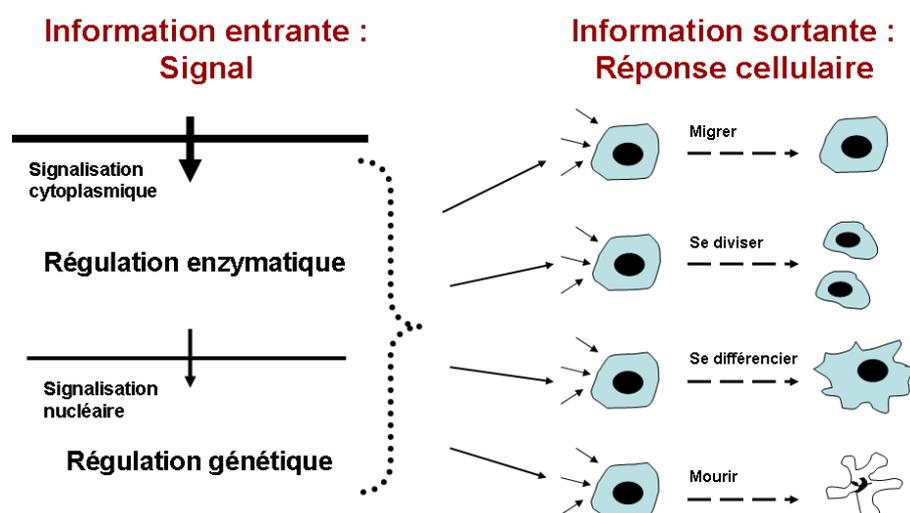


FIG. 2.1 – Signalisation et fonctionnement cellulaire

2.1 Régulation en biologie

Pour notre modélisation, nous nous intéressons à l'étude de réseaux d'interactions caractérisant des phénomènes de régulation. Nous entendons par régulation la capacité d'un agent à agir sur la production ou l'activité d'un autre agent. Dans les systèmes biologiques, un type de régulation très étudié est celui de la régulation génétique. Cependant, cette notion peut s'étendre à d'autres types d'interactions où l'action d'un agent biologique a pour conséquence la modification de l'état d'un autre agent.

La figure 2.2 présente schématiquement les voies de régulation au sein d'une cellule en réponse à un signal extérieur. Cette réponse se fait au niveau cytoplasmique par voie de transduction de signal et nucléaire par voie de régulation génétique.

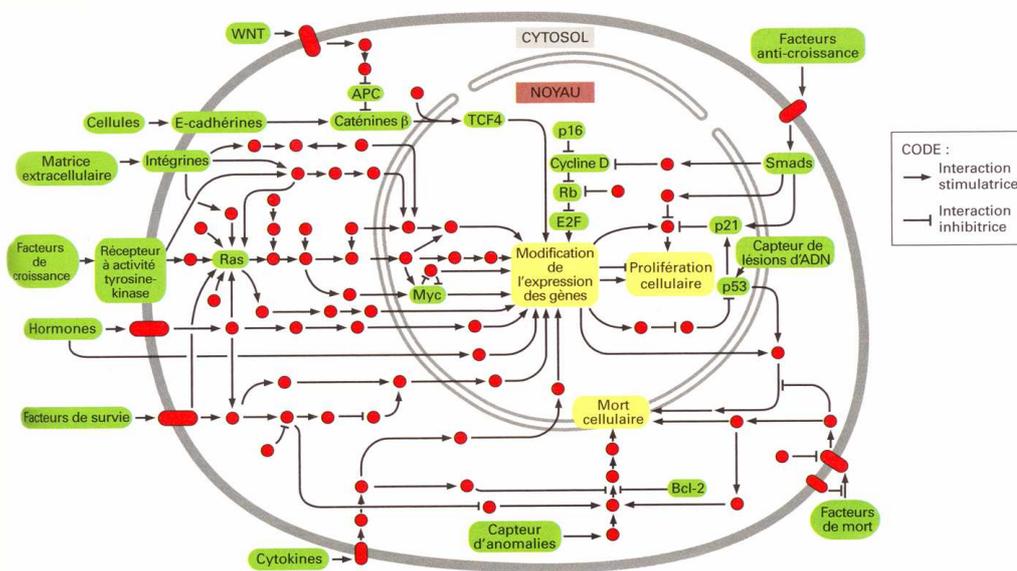


FIG. 2.2 – Voies de régulation au sein d'une cellule adapté de D.Hanahan et R.A.Weinberg [HW00]

Dans cette partie, nous présentons tout d'abord les mécanismes de régulation impliquant les voies de transduction de signal puis ceux impliquant les réseaux de régulation génétique.

2.1.1 Réseaux de transduction de signal

Un signal extérieur, via un récepteur cellulaire, se propage, comme une onde, à l'intérieur de la cellule par une cascade de réactions aboutissant à une réponse cellulaire : c'est la *transduction de signal* [AJL⁺04, Pic04]. Généralement, les différents processus d'une voie de transduction de signal peuvent se décomposer en trois catégories :

- Activation ou inactivation par complexation :
Une molécule A inactive devient active en se fixant à une autre molécule B . Dans ce

cas, on dit que A inactive (A_i) devient active (A_a) par complexation : $A_i + B \rightarrow A_a$. Dans le cas d'inactivation, le phénomène dual se produit.

- Activation ou inactivation par phosphorylation :
Une molécule inactive A_i peut devenir active par phosphorylation. $A_i + p \rightarrow A_a$. Afin de simplifier, nous pouvons considérer l'activation par phosphorylation comme étant un cas particulier de la complexation.
- Activation ou inactivation par clivage :
Une molécule A inactive peut devenir active en se clivant. Dans ce cas, il existe une molécule C responsable du découplage de la molécule A inactive (A_i) en une molécule A active (A_a) et une molécule résidu r : $A_i + C \rightarrow A_a + C + r$. Dans ce cas, nous dirons que la molécule C régule la molécule A_a en l'activant. En effet, la présence de la molécule C induit la présence de la molécule A_a .

La figure 2.3 présente les trois processus possibles composant les voies de transduction. D'une manière générale nous pouvons considérer que les voies de transduction de signal peuvent se décomposer en deux catégories : la régulation et la complexation. En effet, l'activation par clivage peut être considérée comme étant une réponse à une régulation. Soit une molécule C responsable du clivage d'une molécule A afin de la rendre active, on peut considérer que la molécule C régule A positivement. On dit alors que C active A . De manière symétrique, il existe une molécule C responsable de l'inactivation d'une autre A par clivage. Dans ce cas, on dit que C régule A négativement. La phosphorylation, étant un accrochage d'un groupe phosphate à une protéine, peut être vue comme une complexation. Nous pouvons alors décomposer les trois mécanismes de signalisation : clivage, complexation et phosphorylation en deux principales catégories : régulation et complexation.

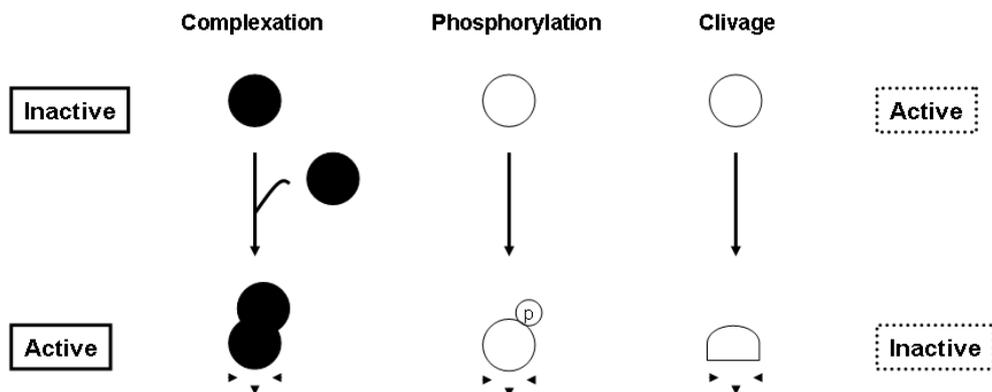


FIG. 2.3 – Comportements cellulaires induits par des signaux

2.1.2 Réseaux de régulation génétique

La régulation génétique chez les eucaryotes est réalisée via des mécanismes complexes. Des protéines appelées *facteurs de transcriptions*, jouent un rôle important : elles se lient

à des sites spécifiques, appelés *sites de fixation*, dans les régions régulatrices des gènes. En se fixant à l'ADN et en formant des complexes les uns avec les autres, les facteurs de transcription ont deux modes d'action : ils peuvent activer (effet positif) ou inhiber (effet négatif) la transcription de leurs gènes cibles. Les facteurs de transcription peuvent eux-mêmes être régulés ; dans ce cas, ils participent à une *voie de régulation génétique*.

Tout d'abord, nous explicitons le mode de synthèse des protéines à partir de l'ADN puis nous présentons comment une protéine est capable d'influencer la synthèse d'autres protéines.

2.1.2.1 Du gène à la protéine

Les rapports entre ADN, ARN et protéines sont résumés dans *le dogme fondamental* de la biologie moléculaire, qui décrit le sens du flux de l'information génétique : ADN \rightarrow ARN \rightarrow Protéines.

On appelle *transcription* le mécanisme qui assure la fabrication d'ARN à partir de l'ADN ; il s'agit d'un processus de recopiage de l'information génétique découlant de la nature même de l'organisation des nucléotides, basée sur la complémentarité des paires de bases AT (ou AU) et GC dans des structures double-brin. La synthèse de l'ARN est réalisée par des enzymes, les *ARN polymérases*. Ils se lient très étroitement lorsqu'ils rencontrent une séquence spécifique de l'ADN, *le promoteur*, qui contient le site d'initiation de la synthèse de l'ARN et indique où celle-ci doit commencer. L'ARN ainsi formé subira un processus de *maturation* induisant la formation de molécules informatives utilisables pour la synthèse des protéines. Ce processus se fonde, notamment, sur une méthode d'*épissage* permettant d'obtenir une molécule essentielle pour la traduction en protéine ; il s'agit de l'ARNm.

La traduction permet, quant à elle, la synthèse des protéines. Elle utilise un complexe moléculaire appelé *ribosome* qui se fixe tout d'abord à un site spécifique sur l'ARNm pour débiter sa phase de lecture. En se déplaçant sur la molécule, le ribosome traduit la séquence nucléotidique en séquence d'acides aminés. La séquence linéaire d'acides aminés ainsi obtenue se replie pour former la protéine.

La figure 2.4 résume très schématiquement les étapes de synthèse des protéines à partir de l'ADN, en passant par les étapes de transcription, d'épissage et de traduction.

2.1.2.2 Régulation des gènes

Comme nous l'avons vu dans la section précédente, il existe beaucoup d'étapes dans la voie qui conduit de l'ADN aux protéines. Toutes ces étapes, induisant la synthèse des protéines, dépendent de plusieurs régulations :

- la régulation de la transcription : quand et à quelle fréquence un gène donné doit être transcrit
- la régulation de la maturation des ARNm produits : régulation de l'épissage
- la régulation de la balance entre production des ARNm, disponibilité en ribosomes, dégradation des ARNm : contrôle de la traduction
- la régulation de la maturation des protéines : contrôle du repliement et de la dégradation des protéines.

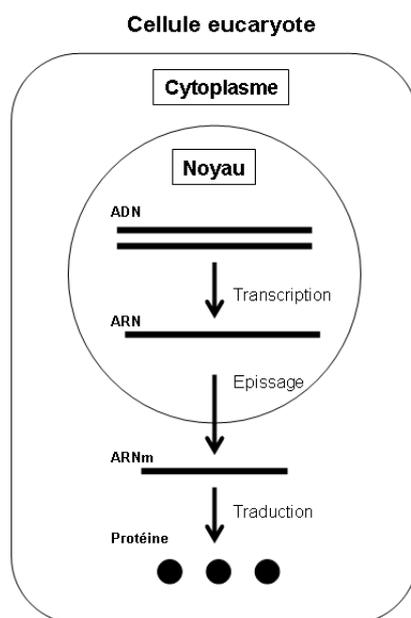


FIG. 2.4 – Résumé des étapes de la synthèse protéique

Pour la plupart des gènes le contrôle de la transcription est primordial et constitue un point de contrôle très important. Afin de simplifier, nous considérons que la régulation génétique consiste en le contrôle de l'expression du taux de transcription des gènes. Ce contrôle s'opère grâce à des protéines appelées *facteurs de transcription*. Ces protéines favorisent ou au contraire inhibent l'expression d'autres gènes. Elles lient aux sites de fixation dans les régions régulatrices des gènes usuellement appelés *des promoteurs*. En se fixant à des promoteurs spécifiques, seul ou en formant des complexes les uns avec les autres, les facteurs de transcription peuvent activer ou inhiber la transcription de leur(s) gène(s) cible(s). De plus, les facteurs de transcription peuvent être eux-mêmes régulés ; dans ce cas, ils participent à *une voie de régulation*. Ces protéines jouent un rôle clé dans les mécanismes de régulation d'un organisme et la connaissance de certaines d'entre elles représente une information particulièrement intéressante dans la construction d'un réseau de régulation. Ainsi, un gène cible peut être régulé par une combinaison de facteurs de transcription et un facteur de transcription peut réguler plusieurs gènes cibles.

Ces phénomènes de régulation sont habituellement représentés par un graphe orienté et étiqueté appelé *réseau de régulation génétique*. Les noeuds du graphe correspondent aux gènes (facteurs de transcription ou gènes cibles). Les arêtes orientées représentent des effets transcriptionnels ; elles sont étiquetées par «+» si elles représentent des activations ou «-» dans le cas d'inhibitions. La figure 2.5 présente la représentation graphique associée à chaque mode de régulation.

Dans la suite du mémoire, nous nous fondons sur deux exemples paradigmatiques pour illustrer les différents modèles formels abordés. Il s'agit premièrement d'un réseau impliqué dans la régulation de la division cellulaire, puis du réseau du bactériophage lambda, un virus infectant les bactéries.

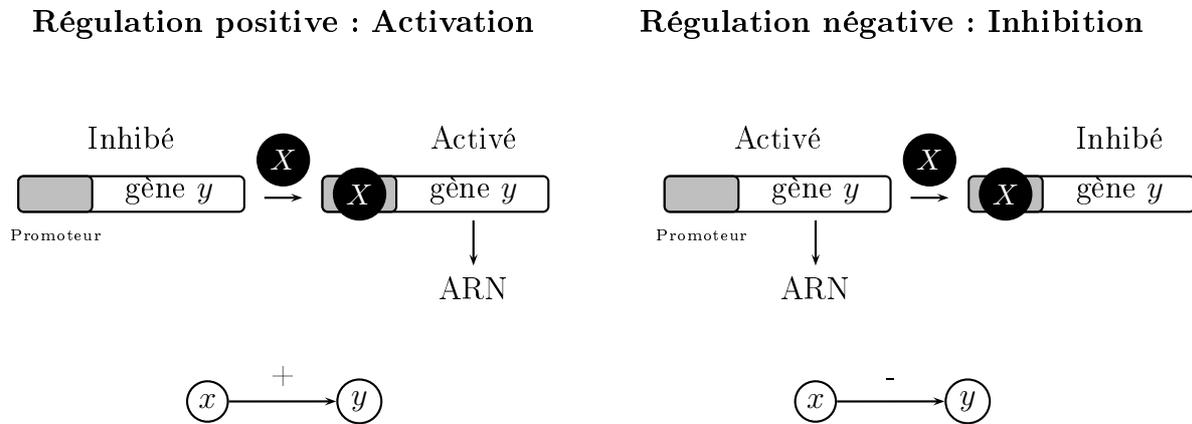


FIG. 2.5 – Régulation positive et négative : la protéine X se fixe sur le promoteur et active ou inhibe le gène y

2.2 Réseau de régulation de la division cellulaire

La division cellulaire est un processus parfaitement régulé dans les cellules eucaryotes. Ce processus est précédé par une longue phase de préparation appelée *interphase* et se termine par la formation de deux cellules filles identiques ayant la même information génétique que la cellule mère. Le cycle cellulaire peut être décomposé en deux étapes : l'interphase : composée de trois phases successives ($G1$, S et $G2$) et la division cellulaire appelée *mitose*. La cellule passe la majeure partie de sa vie en interphase. Par exemple, pour les cellules à division cellulaire rapide, l'interphase dure généralement entre 16 et 24 heures alors que la mitose ne prend qu'une heure à deux [ABL⁺83]. La phase $G1$ consiste en une phase où la croissance est maximale, la phase S mène à la duplication de l'ADN et la phase $G2$ permet la réparation des dommages produits pendant la réplication [Bas01].

Il y a plusieurs mécanismes qui contrôlent le cycle cellulaire et qui permettent de garder l'intégrité de l'information génétique [ABL⁺83, Bas01]. En effet, certains gènes définis en tant que suppresseurs de gènes de tumeur, peuvent arrêter le cycle cellulaire à des points de contrôles critiques afin de réparer des dommages d'ADN ou d'induire la mort des cellules. Nous nous sommes intéressés à la régulation cellulaire régulée par le réseau $p53-p21/cyclin-dependent-kinase2$. Le gène suppresseur $p53$ inhibe la transition de $G1$ à S en stimulant la transcription du gène $p21$. La protéine $p21$ participe à cette régulation en inhibant l'expression des protéines kinases comme la *cyclin-dependent-kinase2* ($cdk2$) [WPSW04]. Dans les cellules à tumeur, la protéine $cdk2$ doit être associée à la protéine *cyclinE* pour sous-réguler la transcription de $p53$. En dépit des mutations, ces cellules sont capables de passer par les phases $G1/S$ et de continuer le cycle cellulaire. Le réseau correspondant est représenté dans la figure 2.6. Ainsi, nous pouvons considérer que le réseau a deux états d'équilibre. Dans le premier, $p53$ et $p21$ sont activés et inhibent la transition $G1/S$. Dans le deuxième, $p53$ et $p21$ sont inactivés mais $cdk2$ est activé et

permet la division cellulaire. Dans le réseau de régulation de $p53$, il y a deux inhibitions et une activation (figure 2.6).

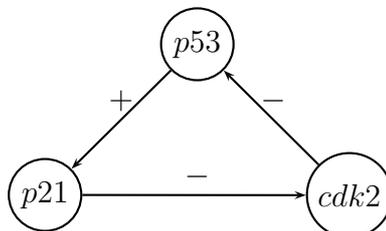


FIG. 2.6 – Réseau de régulation de la division cellulaire

2.3 Réseau de régulation du phage lambda

Le bactériophage lambda (phage lambda) est un virus qui infecte les bactéries, plus précisément *Escherichia coli* (*E.coli*) [Pta03]. Il est considéré comme une organisation très simple et un bon modèle pour étudier le vivant. Dès lors, il joue un rôle central dans la naissance de la biologie moléculaire. Quand un phage rencontre une bactérie, il peut s'attacher à la membrane bactérienne grâce à des récepteurs spécifiques. Le génome du virus peut alors pénétrer dans la bactérie. Deux voies sont possibles :

- *voie lytique* : le virus utilise la machinerie génétique de la bactérie pour se répliquer et créer de nouveaux virus (une centaine environ). Après une phase de réplication qui dure environ 45 mn, la bactérie se détruit et libère les virus dans l'environnement externe.
- *voie lysogénique* : le virus intègre son matériel génétique dans le génome bactérien. Dans ce cas, il n'y a production du virus que lorsque le génome bactérien est reproduit. La bactérie est dite lysogénique. Le virus peut rester indéfiniment dans le génome de son hôte. Néanmoins, il existe parfois des cas où le virus se détache du génome de la bactérie et entre en phase lytique. Mais la probabilité qu'un tel événement se produise, sans l'intervention de signaux externes (par exemple les UV), est très faible.

La décision entre la voie lytique et lysogénique est le résultat d'un mécanisme génétique codé par deux promoteurs et deux gènes. La décision résulte de la concurrence entre deux protéines :

- la première s'appelle répresseur de lambda, connu sous l'appellation *CI*. Elle est codée par le gène *cI*. Elle peut activer d'autres gènes y compris elle-même et peut réprimer d'autres gènes. *cI* est exprimé pendant la phase lysogène.
- L'autre protéine s'appelle *CRO*. Elle est codée par le gène *cro* et elle est exprimée pendant la phase lytique.

Chacune de ces deux protéines peut réprimer la synthèse de l'autre et favorise sa propre synthèse. *CRO* a la spécificité d'inhiber sa propre synthèse, à un niveau élevé de sa concentration protéique [TTK95]. La concurrence entre les deux protéines décidera de

la voie empruntée, lyse ou lysogène. Si *CRO* l'emporte, il inhibera la synthèse de certains gènes et induira la synthèse d'autres impliqués dans la réplication du génome viral. Dans ce cas, le virus entrera en phase lytique. Si *CI* l'emporte, le virus activera la synthèse de gènes impliqués dans l'intégration de son génome au sein de celui de la bactérie, et inhibera les autres gènes. Dans ce cas, le virus entrera en phase lysogénique. La dynamique du système de régulation formé par ces deux entités a été modélisée grâce à de nombreux formalismes et entre autres par Denis Thieffry et René Thomas [TTK95] en utilisant comme point de départ le réseau de régulation qui sera présenté dans le chapitre 3. Pour notre modélisation, nous reprenons le même réseau de régulation.

Chapitre 3

Un formalisme discret vu comme un jeu CP

Les formalismes proposés pour modéliser la dynamique des réseaux d'interactions biologiques sont nombreux [dJ02, Gea04]. Nous citons par exemple les équations différentielles ordinaires [ESAG01, CHC99], les réseaux booléens [Kau69, Tho73], les réseaux bayésiens [FLNP00], les réseaux de Petri [RML93, MDNM00] et les automates hybrides [Hen96]. La plupart des approches de modélisation se fondent sur les équations différentielles ordinaires. Cependant, nous savons que les régulations représentent souvent des systèmes non-linéaires. Il est alors difficile de les résoudre analytiquement. En effet, comme les résultats d'expériences réalisées sur les réseaux sont principalement qualitatifs, la valeur des paramètres cinétiques est souvent inconnue. Les modèles les plus récents prennent en compte les caractéristiques qualitatives de la dynamique des réseaux en proposant des descriptions logiques.

Dans ce chapitre, nous exposons un modèle formel qualitatif pour l'étude des réseaux de régulation. Ce modèle a été introduit par René Thomas [Tho91, TTK95]. Nous présentons par la suite comment ce modèle peut être vu comme une instance d'un jeu CP [CDL⁺06]. Nous présentons tout d'abord comment discrétiser les données obtenues de la régulation et comment elles se représentent graphiquement.

3.1 Modélisation des réseaux de régulation

Nous avons présenté dans le chapitre précédent deux modes biologiques de régulation qui diffèrent mais dont le mécanisme de régulation est équivalent. Nous considérons qu'une entité active une autre si elle induit l'augmentation d'une grandeur associée à cette dernière. Elle l'inhibe dans le cas contraire. Dans le reste de ce chapitre, nous nous focalisons sur l'étude des réseaux de régulation génétique.

3.1.1 Discrétisation de la régulation

Devant le manque de données continues et la non-linéarité des systèmes de régulation, les modèles discrets paraissent constituer des modèles pertinents pour l'étude de la dynamique des réseaux de régulation. Dans les systèmes génétiques, l'augmentation de

la concentration d'une protéine codée à partir d'un gène x peut induire l'augmentation (activation) de la concentration d'une autre protéine codée par un gène y . La protéine vient se fixer sur le promoteur du gène y et induit l'augmentation de son taux d'expression. La protéine augmente alors la concentration des protéines traduites. Généralement, dans le cas d'une régulation positive (activation), une augmentation de la concentration du produit du gène x induit une augmentation du taux de synthèse de la protéine codée par le gène y suivant une courbe sigmoïdale. Le gène x a une influence quasi nulle sur y au-dessous d'un seuil $S_{x,y}$ (correspondant au point d'inflexion de la sigmoïde), et un effet d'augmentation de synthèse du produit de y au delà de ce seuil. Dans le cas d'une régulation négative, nous remarquons une sigmoïde symétrique à la précédente.

Pour simplifier, nous supposons que la concentration des protéines traduites est équivalente au taux d'expression des gènes. Pour la modélisation, nous considérons que le gène x active l'expression du gène y directement. De manière duale, nous considérons que le gène x inhibe le gène y sans prendre en compte les protéines.

La figure 3.1 présente les sigmoïdes associées à la régulation positive et la régulation négative.

Régulation positive (Activation)

Régulation négative (Inhibition)

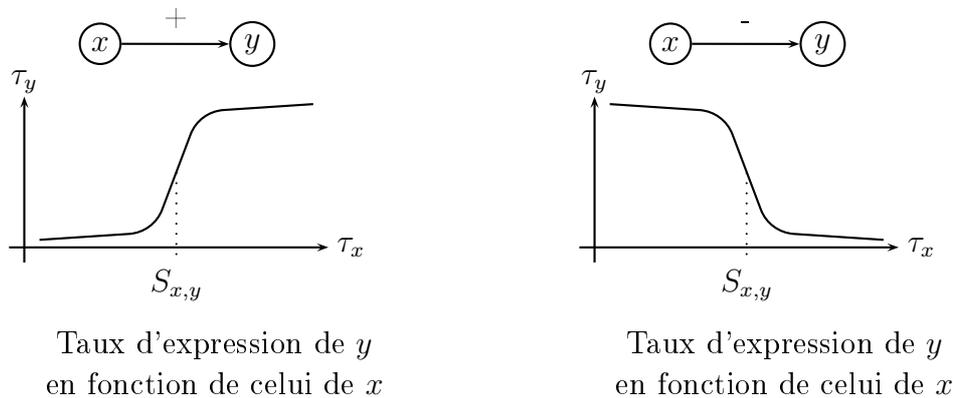


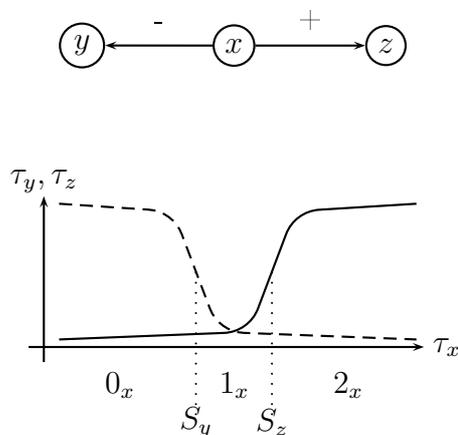
FIG. 3.1 – Influence de l'activation et de l'inhibition sur l'expression d'un gène

L'influence d'un gène sur un autre étant de nature sigmoïdale, les modèles discrets tentent de simplifier la donnée continue du taux d'expression en la discrétisant, et ce, en accordant à chaque palier de la sigmoïde un niveau d'expression. Le modèle discret fait alors correspondre à chacun des comportements d'un gène x , un niveau d'expression. Étant donné le domaine d'expression d'un gène x activant y , présenté dans la figure 3.1, le comportement du gène x diffère tout dépend si son taux d'expression se situe en-dessous du seuil $S_{x,y}$ ou au-dessus. Nous discrétisons le domaine de taux d'expression en accordant un premier niveau noté 0_x si $\tau_x < S_{x,y}$, un deuxième niveau noté 1_x si $\tau_x > S_{x,y}$. La représentation des niveaux des gènes n'est pas forcément booléenne. En effet, il est possible de représenter des niveaux multi-valués. Supposons par exemple qu'un gène x régule deux gènes à la fois, en inhibant le premier gène y et en activant le deuxième

gène z . L'influence du gène x sur les deux autres gènes dépend directement du taux d'expression de x . Etant donné que l'influence d'un gène sur un autre dépend du seuil associé à la régulation, la régulation des gènes y et z dépend du niveau de x par rapport au seuil $S_{x,y}$ associé à l'inhibition de y et par rapport au seuil $S_{x,z}$ associé à l'activation de z . Dans ce cas, trois comportements différents sont associés au gène x dépendant de ses trois différents niveaux d'expression :

- soit $\tau_x < S_{x,y}$, dans ce cas x inhibe z et active y ,
- soit $S_{x,y} < \tau_x < S_{x,z}$, dans ce cas x inhibe z et y ,
- soit $\tau_x > S_{x,z}$, dans ce cas x inhibe y et active z , .

La figure 3.2 présente les sigmoïdes superposées associées aux régulations par x .



Les niveaux d'expression de x (notés 0_x , 1_x et 2_x) sont obtenus en discrétisant son taux d'expression τ_x , et dépendent des seuils $S_{x,y}$ et $S_{x,z}$ des sigmoïdes. Le niveau 0_x correspond à $\tau_x < S_{x,y}$, le niveau 1_x à $S_{x,y} < \tau_x < S_{x,z}$, et le niveau 2_x à $S_{x,z} < \tau_x$.

FIG. 3.2 – Niveaux d'expression d'un gène

La représentation graphique des réseaux de régulation peut prendre en compte le niveau d'expression du gène nécessaire pour que la régulation ait lieu. Il suffit d'étiqueter les arêtes du réseau, en plus du signe de régulation (+ ou -), par le niveau d'expression à partir duquel la régulation est effective. Pour l'exemple précédent, l'activation du gène z requiert un niveau 2 du gène x . L'inhibition de y est effective au niveau 1. Le réseau de régulation de cet exemple est exposé dans la figure 3.3.

3.1.2 Représentation des réseaux d'interactions graphiquement

Rappelons qu'un système biologique de régulation est représenté par un graphe orienté et étiqueté. Formellement, il s'écrit comme suit : $G = \langle V, E, e, t \rangle$

- V les noeuds représentant un ensemble non vide de gènes, ou plus généralement les variables du système,

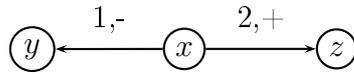


FIG. 3.3 – Graphe de régulation multivalué

- $E \subseteq V \times V$, l'ensemble des arêtes, $(x, y) \in E$ si x régule y ,
- $e : E \mapsto \{+, -\}$ correspond au signe de la régulation : $e(x, y) = +$ si x active y ou $e(x, y) = -$ si x inhibe y ,
- $t : E \mapsto \mathbb{N}$ correspond au niveau d'expression du gène régulateur pour lequel la régulation est effective. $t(x, y) = 2$ si x doit atteindre le niveau 2 pour réguler le gène y .

Dans le système de régulation du phage présenté dans le chapitre 2, le choix entre les deux voies lytique ou lysogénique dépend de la compétition entre deux gènes cI et cro . La production de cI inhibe l'expression du gène cro et active sa propre synthèse, pendant que la production de cro inhibe sa synthèse en plus de celle du gène cI .

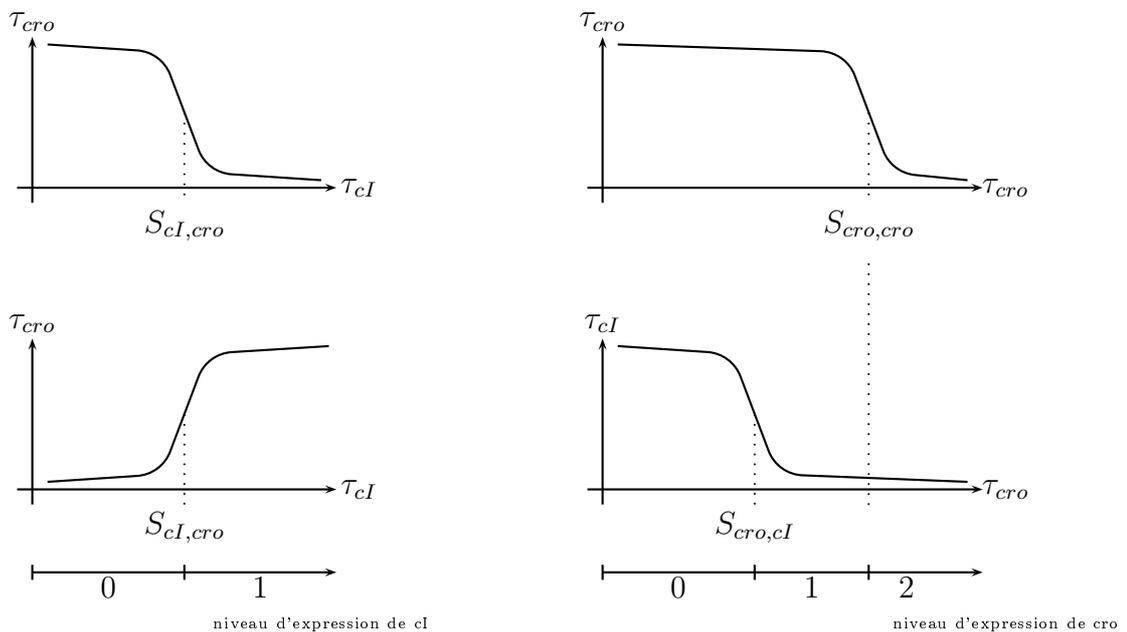
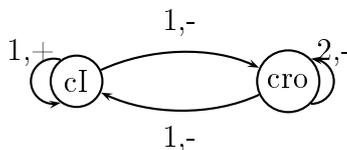


FIG. 3.4 – Sigmoides des régulations de cI et cro

La figure 3.5 présente le graphe d'interaction du réseau de régulation du phage déduit de la figure 3.4 représentant les régulations au sein du réseau.

FIG. 3.5 – Réseau de régulation du phage λ

3.2 Modèle discret de régulation de René Thomas

Afin de résoudre le problème d'absence de données quantitatives décrivant les systèmes génétiques, Thomas a introduit une approche booléenne permettant une description qualitative de la dynamique de ces systèmes complexes. Il a décrit son formalisme dans le cadre de son application à la régulation du phage lambda introduit dans le chapitre précédent. Par la suite, il a généralisé son formalisme à des niveaux d'expressions multivalués.

Le formalisme de René Thomas consiste en la génération de tous les modèles représentant le réseau d'interaction étudié pour enfin sélectionner ceux menant au graphe d'état satisfaisant les propriétés temporelles du réseau. La logique temporelle [Eme90] et le «model checking» [McM93, CCG⁺02] des méthodes formelles sont utilisées pour permettre la sélection automatique des modèles pertinents.

Les propriétés biologiques sont traduites en spécifications formelles, utilisant une logique temporelle [BCRGM04, BCC⁺03]. Les formules temporelles ainsi obtenues sont vérifiées sur les graphes d'états générés par l'approche de Thomas par des méthodes de model checking. Si aucun des modèles n'est sélectionné, la cohérence du réseau d'interaction est mise en doute. Autrement dit, les modèles générés peuvent être employés pour prévoir le comportement des mutants ou pour élaborer de nouvelles hypothèses [Ric05].

Nous exposons le modèle de René Thomas en nous fondons sur l'exemple pragmatique de régulation du phage λ [RCB07].

Paramètres logiques et ressources :

Afin de traiter les régulations positives et négatives de la même façon, nous présentons la notion de ressource. Une variable x est ressource d'une variable y quand x induit une augmentation du taux d'expression de y . En cas d'activation, x est ressource si son taux d'expression est au-dessus du seuil $S_{x,y}$ et dans le cas d'inhibition, x est une ressource si son taux d'expression est en dessous du seuil $S_{x,y}$. La fonction R_y donnant l'ensemble des ressources du gène y , quel que soit l'état s , se définit comme suit :

Définition 3.1

La fonction de ressource pour un gène y , quelque soit l'état s , s'écrit comme suit :

$$R_y(s) = \{x \in G^-(y) | (e_{x,y}(y) = + \wedge s_x \geq S_{x,y}) \vee (e_{x,y}(y) = - \wedge s_x < S_{x,y})\}, \text{ où } G^-(y) \text{ désigne l'ensemble des prédécesseurs du gène } y \text{ dans le graphe de régulation } G.$$

Dans le réseau de régulation du phage λ la liste des ressources pour cI et cro est représentée dans le tableau 3.1

cI	cro	R_{cI}	R_{cro}
0	0	$\{cro\}$	$\{cI, cro\}$
0	1	$\{\}$	$\{cI, cro\}$
0	2	$\{\}$	$\{cI\}$
1	0	$\{cI, cro\}$	$\{cro\}$
1	1	$\{cI\}$	$\{cro\}$
1	2	$\{cI\}$	$\{\}$

TAB. 3.1 – Ressources associées à chaque état du système du phage

L'effet de la ressource $R_y(s)$ sur l'évolution de l'état s est défini par une fonction de paramétrisation $K_y : 2^{G^-(y)} \rightarrow \{0, \dots, b_y\}$. Cette fonction accorde un poids à chaque ressource de y . Ce poids correspond au niveau que y tente d'atteindre à partir de son niveau à l'état s . Autrement dit, :

- si $s_y < K_y(R_y(s))$ alors y tend à augmenter son niveau d'expression,
- si $s_y = K_y(R_y(s))$ alors y maintient son niveau,
- si $s_y > K_y(R_y(s))$ alors y tend à diminuer son niveau d'expression.

Tout $K_y(p), p \in G^-(y)$ est appelé paramètre logique. L'association de cette fonction avec le graphe d'interaction (K, G) est abusivement appelée *un modèle*.

Les paramètres logiques associés à cI appartiennent à l'ensemble $\{0, 1\}$, ceux de cro appartiennent à l'ensemble $\{0, 1, 2\}$. Etant donné que l'on associe 4 paramètres logiques à chaque gène (par exemple, 4 ressources possibles pour cI : $\{\}, \{cI\}, \{cro\}, \{cI, cro\}$), ceci nous amène à $2^4 * 3^4 = 5182$ modèles différents pour le réseau d'interaction de cI et cro . La figure 3.6 représente un exemple de modèle, à gauche le tableau représentant les paramètres logiques accordés à chaque ressource, à droite un tableau récapitulatif représentant l'évolution de l'état donné par ces paramètres logiques choisis.

Ressources	K_{cI}	K_{cro}	cI	cro	$K_{cI} \circ R_{cI}$	$K_{cro} \circ R_{cro}$
$\{\}$	0	0	0	0	1	2
$\{cI\}$	1	1	0	1	0	2
$\{cro\}$	1	0	0	2	0	1
$\{cI, cro\}$	1	0	1	0	1	0
	1	2	1	1	1	0
			1	2	1	0

FIG. 3.6 – Un modèle représentant l'interaction $cI - cro$

Grphe d'états :

La dynamique de la régulation se modélise généralement par un graphe d'états. Un graphe d'états est un graphe représentant l'évolution des états d'un système. Ces évolutions sont données dans le modèle de Thomas par les paramètres logiques associés à chaque état de départ. Les noeuds du graphe correspondent aux états du système, i.e. l'attribution d'un niveau aux différents gènes du réseau, et les arcs représentent les transitions

d'états possibles. Deux formalismes principaux existent pour décrire les transitions dans un graphe d'état : soit une représentation *synchrone* [Kau69] ou *asynchrone*. Contrairement au modèle synchrone, le modèle asynchrone ne permet pas la réalisation de plusieurs transitions en même temps. Une seule transition est autorisée, i.e. une transition entre deux états implique que ces états ne diffèrent que par le niveau d'expression d'un seul gène. La représentation de Thomas suit le modèle asynchrone.

Étant donné les paramètres logiques du modèle, les transitions sont définies comme suit :

- Soit s et s' deux états du système. Il existe un arc entre ces deux états s'il existe une variable y telle que $\forall x \neq y, s_x = s'_x$ et :

$$(s'_y = s_y + 1 \wedge s_y < K_y(R_y(s))) \vee ((s'_y = s_y - 1 \wedge s_y > K_y(R_y(s))))$$

- Soit s un état du système. Il existe une boucle sur s , ($s \rightarrow s$) si $s_y = K_y(R_y(s)), \forall y$.

Le graphe d'état correspondant au modèle représenté dans la figure 3.6 est décrit dans la figure 3.7.

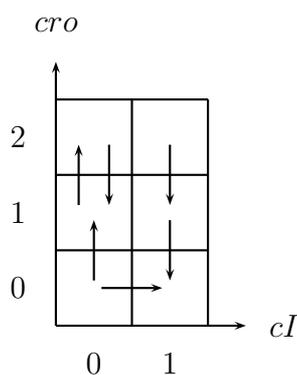


FIG. 3.7 – Graphe d'état du phage

Dynamique du réseau :

Étant donné le graphe d'état représenté dans la figure 3.7, nous remarquons que le graphe contient des puits correspondant aux équilibres du système. Un premier équilibre stable représenté par l'état $\{(1_{cI}, 0_{cro})\}$, puis un équilibre oscillatoire $\{(0_{cI}, 1_{cro}), (0_{cI}, 2_{cro})\}$.

3.3 Modèle de René Thomas vu comme étant instance d'un jeu CP

Dans cette section, nous prouvons que le modèle de René Thomas peut être vu comme une instance d'un jeu CP. Nous nous fonderons sur la régulation du phage pour illustrer le résultat.

Afin de montrer que le modèle de Thomas est une instance d'un jeu CP, nous allons expliciter les composants du modèle de Thomas en terme de jeu $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, (\blacktriangleright_i)_{i \in \mathcal{A}}, (\triangleright_i)_{i \in \mathcal{A}} \rangle$, c'est-à-dire établir les joueurs, les synopsis, la relation de conversion et la relation de préférence. Nous établissons les composants du jeu CP du réseau du phage.

Les joueurs :

Ce sont les gènes du réseau biologique : $\mathcal{A} = \{cro, cI\}$,

Les synopsis :

Ce sont les états du système correspondant à la discrétisation des niveaux d'expression des gènes :

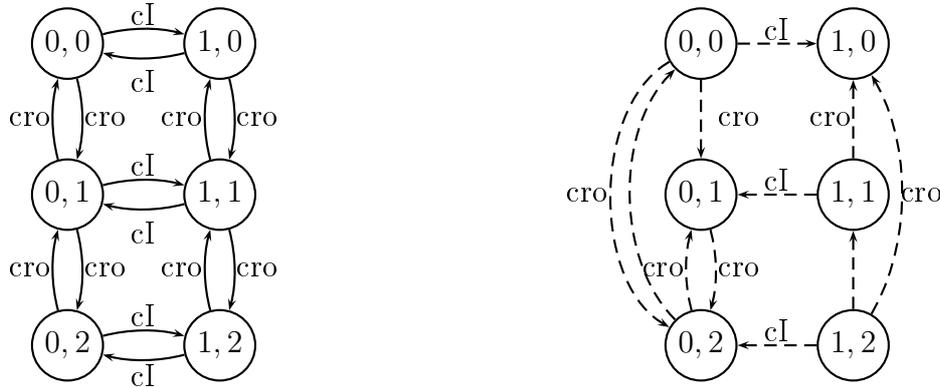
$$S = \{(0_{cI}, 0_{cro}), (0_{cI}, 1_{cro}), (0_{cI}, 2_{cro}), (1_{cI}, 0_{cro}), (1_{cI}, 1_{cro}), (1_{cI}, 2_{cro})\}$$

La relation de conversion :

Elle donne les possibilité d'évolution d'un état vers un autre. Étant donné que le modèle de René Thomas est un modèle asynchrone, c'est-à-dire qu'il ne permet le changement de niveau que d'un seul gène, la relation de conversion associée doit prendre en compte cette asynchronicité. Soit s et s' deux synopsis :

$$s \blacktriangleright_x s' \triangleq |s'_x - s_x| = 1 \wedge (\forall y \neq x, |s'_y - s_y| = 0)$$

Par exemple, pour le phage, $(1_{cI}, 0_{cro}) \blacktriangleright_{cro} (1_{cI}, 1_{cro})$ est une relation faisant partie de l'ensemble des conversions. La relation de conversion du phage est représentée par le graphe de gauche de la figure 3.8.



Multi-graphe de la relation de conversion Multi-graphe de la relation de préférence

FIG. 3.8 – Conversion et préférence du phage, la valeur à gauche est associée à cI et celle de droite à cro

La relation de préférence :

Elle est dictée par la fonction de paramétrisation K . Etant donné deux synopsis s et s' , ce dernier est préféré au premier, par rapport au joueur x , si le niveau d'expression de x dans l'état s' se situe entre son niveau à l'état s et la fonction $K_x(R_x(s))$. En d'autres termes un état est préféré à un autre s'il permet l'évolution vers la fonction de paramétrisation.

$$s \triangleright_x s' \triangleq (s_x < s'_x \leq K_x(R_x(s))) \vee (s_x > s'_x \geq K_x(R_x(s)))$$

Nous déduisons du tableau 3.6 les valeurs des fonctions de paramétrisation. Par exemple, on a $K_{cI}(R_{cI}((0_{cI}, 0_{cro})) = 1$, alors :

$(0_{cI}, 0_{cro}) \triangleright_{cI} (1_{cI}, 0_{cro})$ puisque $0_{cI} < 1_{cI} \leq K_{cI}(R_{cI}((0_{cI}, 0_{cro})))$.

La relation de préférence du phage est représentée par le graphe de la figure 3.8.

En résumé, nous définissons un jeu CP représentant le formalisme de Thomas ainsi :

Définition 3.2

Soit (K, R, V, E, e, t) la structure définissant un modèle de Thomas, on définit le jeu CP équivalent par $\langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \triangleright_i \rangle$ avec :

- $\mathcal{A} = V$
- $S = \times_{x \in V} [0 : \text{MAX} \{t(x, y) \mid (x, y) \in E\}]$
- $\blacktriangleright_i : s \blacktriangleright_x s' \triangleq |s'_x - s_x| = 1 \wedge \forall y \neq x, |s'_y - s_y| = 0$
- $\triangleright_i : s \triangleright_x s' \triangleq (s_x < s'_x \leq K_x(R_x(s))) \vee (s_x > s'_x \geq K_x(R_x(s)))$

Nous dénotons par $[a : b] = \{x \in \mathbb{N} \mid a \leq x \leq b\}$.

Équilibres :

Les équilibres du jeu CP correspondent aux puits du graphe de relation de changement d'état d'esprit. Les équilibres CP trouvés dans le graphe de la figure 3.9 correspondent à ceux trouvés par le formalisme de Thomas. Il s'agit des deux équilibres correspondant l'un à la lyse $\{(0_{cI}, 1_{cro}), (0_{cI}, 2_{cro})\}$ l'autre à la phase lysogénique $\{(1_{cI}, 0_{cro})\}$.

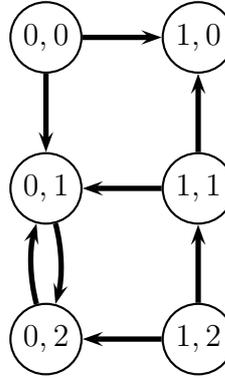


FIG. 3.9 – Graphe de changement d'état d'esprit du phage

3.4 Discussion

La traduction du modèle de René Thomas dans un jeu CP constitue une première étape pour s'assurer de l'adéquation des jeux CP à la modélisation des réseaux d'interactions biologiques. En se fondant sur un modèle discret de référence, nous souhaitons savoir si le modèle des jeux CP possède la même capacité de modélisation que le modèle de René Thomas. Cette traduction nous permet de le confirmer.

Montrer que le formalisme de René Thomas peut être vu comme une instance d'un jeu CP présente plusieurs intérêts. En effet, en plus de définir un cadre sémantique au modèle de René Thomas, ceci permet de qualifier les équilibres biologiques en équilibres de jeux. Il s'agit de plus d'utiliser des théorèmes plus généraux concernant les jeux CP et dans une certaine mesure ceux des jeux stratégiques.

La théorie des jeux CP permet aussi d'ouvrir à d'autres modèles discrets de régulation. Ceci est l'objet du chapitre suivant (chapitre 4).

Chapitre 4

Conception de modèles formels se fondant sur les jeux CP

L'étude de la dynamique des systèmes complexes, représentés par des réseaux d'interactions, doit tenir compte de deux éléments. Le premier a trait aux interactions élémentaires qui correspondent, dans le cadre de la régulation, à des activations ou à des inhibitions. Le deuxième correspond à l'étude du système dans sa globalité, en s'appuyant sur les interactions élémentaires, dans le but de décrire la dynamique du système.

L'un des enjeux de la biologie des systèmes est d'essayer de trouver des règles générales permettant de décrire la dynamique des systèmes biologiques. La biologie nous apprend que les systèmes sont en permanence affrontés à des exceptions indiquant qu'il serait impossible de trouver des lois mathématiques pour les décrire. L'une des causes de ces exceptions, que l'on peut évoquer, relève de la dépendance d'un organisme à son environnement. Pour la modélisation des systèmes biologiques nous sommes alors confrontés à deux problèmes : le premier étant de tenter de trouver des règles générales régissant tout système d'interaction et le deuxième de déterminer les exceptions à ces règles permettant de décrire les propriétés observées dans un environnement donné. Il s'agit de trouver un modèle qui permet d'abord de trouver toutes les possibilités décrivant d'une manière générale le système et puis de sélectionner celles qui sont effectives, respectant les propriétés du système étudié.

L'approche que nous proposons est d'examiner ces problèmes l'un après l'autre. D'abord nous tentons d'examiner toutes les interactions potentielles du système étudié en nous appuyant sur une description locale des interactions. Puis nous étudions le fonctionnement du réseau d'interactions dans un environnement donné. Cette analyse repose sur l'étude des exceptions du fonctionnement potentiel du système. Pour cela, nous décrivons le modèle de jeux CP pour la modélisation des réseaux de régulation nommé *modèle du générateur/généré* (section 4.1), nous exposons les différents composants d'un jeu CP biologique et nous présentons la méthode de construction du jeu décrivant la dynamique du système par le modèle du générateur/généré.

4.1 Modèle générateur/généré

Dans cette section, nous présentons un modèle de jeu CP dont l'objectif est de trouver des règles générales aux systèmes étudiés tout en considérant les propriétés qui leur sont propres. On appellera ce modèle : *modèle du générateur/généré*. Il se fonde sur la donnée d'un ensemble de conversions décrivant les relations élémentaires entre certains synopsis, représentant les interactions entre les joueurs du réseau étudié. Cet ensemble se nomme *le générateur*, il sera précisé dans la section 4.1.1.

A partir du générateur, d'autres conversions sont générées automatiquement selon une méthode que nous décrirons en section 4.1.2.1. La relation de conversion obtenue représente, pour l'étude des interactions biologiques, les évolutions potentielles du système étudié. Il apparaît alors nécessaire de réduire les possibilités d'évolution afin de déduire le comportement du système sous l'influence d'un contexte environnemental spécifique. Cette réduction s'opère grâce aux préférences dont le rôle consiste schématiquement à sélectionner parmi les conversions générées celles qui sont effectives et qui correspondent au contexte d'étude.

La définition des préférences s'établit en partie automatiquement et en partie manuellement grâce à l'expertise. Le détail du processus est abordé en section 4.1.2.2.

Présentons d'abord de manière générale le principe de ce modèle.

4.1.1 Structure du jeu générateur et du jeu généré

Le modèle du générateur/généré consiste à partir d'un jeu initial appelé *générateur* et de générer automatiquement un second jeu appelé *jeu généré*. Avant d'introduire les détails permettant d'engendrer le jeu généré à partir du jeu générateur, nous définissons tout d'abord la structure des deux jeux.

Le jeu générateur :

Il représente la structure du réseau d'interaction étudié. La relation de conversion du jeu générateur correspond à la traduction des interactions élémentaires du réseau. La relation de préférence reste identique à celle de conversion. Le jeu générateur possède la structure suivante :

$$\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, (\blacktriangleright_i)_{i \in \mathcal{A}}, (\blacktriangleright_i)_{i \in \mathcal{A}} \rangle$$

La figure 4.2 à gauche présente le graphe du jeu générateur associé à l'exemple 4.1.

Le jeu généré :

Il décrit la dynamique du réseau étudié. A partir du jeu générateur Γ on en déduit un jeu généré noté $\bar{\Gamma}$. Les joueurs et les synopsis sont identiques à ceux du jeu générateur. Par contre la relation de conversion et celle de préférence diffèrent. Le jeu généré s'écrit alors sous cette forme :

$$\bar{\Gamma} = \langle \mathcal{A}, S, (\blacktriangleright_i)_{i \in \mathcal{A}}, (\triangleright_i)_{i \in \mathcal{A}} \rangle$$

La relation \blacktriangleright désigne la relation générée à partir de \triangleright . La construction du jeu généré à partir du jeu générateur est détaillée dans la section suivante. Cette génération s'effectue

en deux étapes comme le précise la figure 4.1. D'abord, un jeu intermédiaire est produit, puis, on déduit de ce jeu le jeu final intégrant les préférences.

4.1.2 Construction du jeu généré à partir du générateur

La construction du jeu généré s'effectue en deux étapes : la première consiste à partir du générateur et de générer les conversions du jeu généré ; puis une deuxième étape est dédiée à la construction des préférences du jeu généré. La figure 4.1 présente la méthode de construction d'un jeu CP selon le modèle générateur/généré. Nous nous fondons sur les multi-ensembles pour introduire les synopsis des jeux CP.

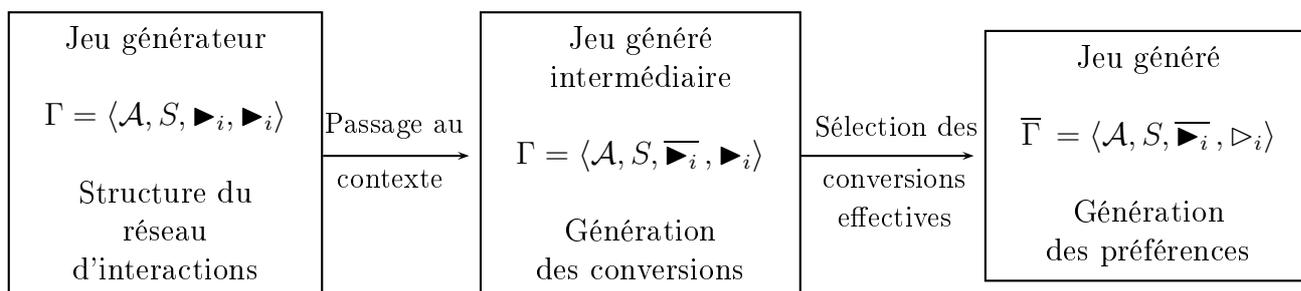


FIG. 4.1 – Construction d'un jeu CP

Notations Dans un multi-ensemble, chaque élément peut avoir plusieurs occurrences. Formellement, il se définit comme suit :

- un *multi-ensemble* (fini) $P_{\mathcal{M}}$ défini sur un ensemble A est une fonction $P_{\mathcal{M}} : A \mapsto \mathbb{N}$ où $P_{\mathcal{M}}$ est nul presque partout, c'est-à-dire $P_{\mathcal{M}}(x) = 0$, excepté sur un ensemble fini de A . $P(x)$ indique le nombre d'occurrences de x dans le multi-ensemble. L'ensemble des multi-ensembles sur A est noté $\mathcal{M}(A)$.
- un singleton est noté $\{\{x\}\}$ ou x .
- Soit P, Q deux multi-ensembles et z un élément de A , on étend les opérations communes aux ensembles ainsi :

$$\begin{aligned}
 P \subseteq_{\mathcal{M}} Q &\triangleq \forall x \in A. P(x) \leq Q(x) \\
 P \cup_{\mathcal{M}} Q &\triangleq \lambda x. \max(P(x), Q(x)) \\
 P +_{\mathcal{M}} Q &\triangleq \lambda x. (P(x) + Q(x)) \\
 P \cap_{\mathcal{M}} Q &\triangleq \lambda x. \min(P(x), Q(x)) \\
 P \setminus_{\mathcal{M}} Q &\triangleq \lambda x. \max(P(x) - Q(x), 0) \\
 P \Delta_{\mathcal{M}} Q &\triangleq P \cup_{\mathcal{M}} Q -_{\mathcal{M}} P \cap_{\mathcal{M}} Q
 \end{aligned}$$

Remarquons qu'on a $\overbrace{\{\{x, \dots, x\}\}}^k = \overbrace{\{\{x\} + \dots + \{\{x\}\}}^k = k\{\{x\}\}$ puisque $\overbrace{\{\{x, \dots, x\}\}}^k(x) = k$. Dans le reste du document nous noterons kx plutôt que $k\{\{x\}\}$. Nous noterons parfois $\setminus_{\mathcal{M}}$ par « $-$ » pour avoir plus de clarté.

Nous présentons ci-dessous comment passer du jeu générateur vers le jeu généré intermédiaire, consistant à construire la relation de conversion du jeu généré, puis nous présentons la construction de la relation de préférence qui constituera le jeu généré décrivant la dynamique du système.

4.1.2.1 Génération des conversions : principe de passage au contexte

La génération de relation de conversion se fonde sur l'idée de *passage au contexte*, décrivant l'invariance des relations face à un contexte donné. Ce contexte se définit comme une combinaison avec d'autres éléments ; chaque nouvel élément correspond à un multi-ensemble dans S .

Pour illustrer avec un exemple simple, supposons que α et β soient deux entités en relation dans le générateur : $\alpha \blacktriangleright_i \beta$. En présence de δ , la relation $\alpha \blacktriangleright_i \beta$ demeure. Par conséquent, en rajoutant δ de part et d'autre de la relation, ceci conduit à une nouvelle relation $\alpha + \delta \blacktriangleright_i \beta + \delta$ décrivant la permanence de cette relation. De manière générale cette combinaison s'opère avec tous les multi-ensembles $s \in S$, pourvu que la combinaison n'étende pas le domaine de définition de la relation (i.e. $(\alpha + s \in S) \wedge (\beta + s \in S)$).

A partir d'une relation quelconque \blacktriangleright , l'opération de passage au contexte, notée $\overline{\blacktriangleright}$, se définit ainsi :

Définition 4.1 (Relation générée)

Soit un ensemble A . Une relation $\overline{\blacktriangleright}$ définie sur $\mathcal{M}(A)$ est générée à partir d'une relation \blacktriangleright définie sur $\mathcal{M}(A)$:

$$X \overline{\blacktriangleright} Y \triangleq X \blacktriangleright Y \vee \exists z. (X(z) \geq 1 \wedge Y(z) \geq 1 \wedge (X \setminus_{\mathcal{M}} \{\{z\}\} \blacktriangleright Y \setminus_{\mathcal{M}} \{\{z\}\})).$$

Exemple 4.1

Soit un jeu du générateur $\Gamma = \langle \{a, b, c\}, S, \blacktriangleright_i, \blacktriangleright_i \rangle$. Soit l'ensemble des relations de conversion du générateur :

$$\begin{cases} \emptyset & \blacktriangleright_a & x & (1) \\ \emptyset & \blacktriangleright_b & y & (2) \\ x + z & \blacktriangleright_b & z & (3) \end{cases}$$

(\emptyset désigne l'état où aucune entité n'est présente).

En générant $\overline{\blacktriangleright}$ à partir de \blacktriangleright nous obtenons le jeu CP ayant comme relation de conversion $\overline{\blacktriangleright}$ l'ensemble suivant :

{	\emptyset	$\overline{\blacktriangleright}_a$	x	provenant du générateur (1)
	y	$\overline{\blacktriangleright}_a$	$x + y$	généré en rajoutant y à (1)
	z	$\overline{\blacktriangleright}_a$	$x + z$	généré en rajoutant z à (1)
	$z + y$	$\overline{\blacktriangleright}_a$	$x + z + y$	généré en rajoutant z et y à (1)
	\emptyset	$\overline{\blacktriangleright}_b$	y	provenant du générateur (2)
	x	$\overline{\blacktriangleright}_b$	$y + x$	généré en rajoutant x à (2)
	z	$\overline{\blacktriangleright}_b$	$y + z$	généré en rajoutant z à (2)
	$x + z$	$\overline{\blacktriangleright}_b$	$y + x + z$	généré en rajoutant x et z à (2)
	$x + z$	$\overline{\blacktriangleright}_b$	z	provenant du générateur (3)
	$x + z + y$	$\overline{\blacktriangleright}_b$	$z + y$	généré en rajoutant y à (3)

Le multi-graphe des relations de conversion du jeu CP correspondant est représenté par la figure 4.2.

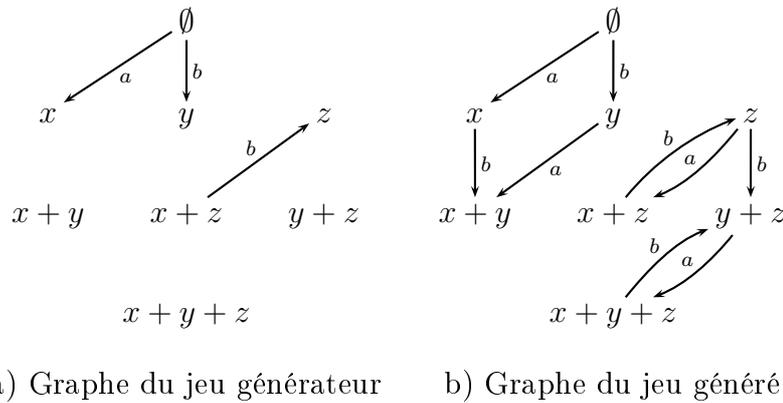


FIG. 4.2 – Exemple d’un jeu de générateur et de son généré représentés par leur graphe

4.1.2.2 Génération des préférences : sélection des règles effectives

A partir du jeu généré intermédiaire, dont l’objet est de définir toutes les relations potentielles que l’on peut décrire par combinaison des conversions obtenue par la méthode de passage au contexte, on définit le jeu généré définitif en modifiant la relation de préférence. La relation de préférence ôte de l’ensemble de conversions générées les relations non effectives, c’est-à-dire, les relations qui ne se produisent pas selon les lois d’évolution du système.

En effet, le mécanisme de passage au contexte décrit le maintien d’une relation indépendamment des autres éléments composant un synopsis. En ce sens, nous supposons d’une indépendance des relations face à un contexte décrit par l’extension d’une relation. La relation de préférence permet de définir les relations effectives caractérisant des transitions observées entre deux situations en s’appuyant sur les observations.

Plus spécifiquement, on peut remarquer que certaines relations de conversions générées deviennent symétriques bien qu’elles ne l’étaient pas initialement. Par exemple étant donné

les deux conversions dans le générateur : $(\emptyset \blacktriangleright x) \wedge (x + y \blacktriangleright y)$, les relations générées sont :

$$\left\{ \begin{array}{l} \emptyset \quad \overline{\blacktriangleright} \quad x \\ y \quad \overline{\blacktriangleright} \quad x + y \\ x + y \quad \overline{\blacktriangleright} \quad y \end{array} \right.$$

Ainsi, on a une relation symétrique entre les situations $x + y$ et y . Comme nous l'aborderons en section 4.1.3.3, ces relations sont remarquables car elles indiquent souvent une contradiction potentielle dans l'étude de l'évolution du système. Un couple de relations $X \overline{\blacktriangleright}_i Y$ et $Y \overline{\blacktriangleright}_j X$ se nomme *un dilemme*.

Deux interprétations des dilemmes sont possibles.

1. un dilemme peut indiquer une situation de choix où une seule relation est effective. Cette situation apparaît intéressante du point de vue de la modélisation car elle fait explicitement apparaître un point *critique* où une expertise est requise. Dans ce cas, la relation de préférence aura pour rôle d'ôter l'ambiguïté attenante à ce dilemme. La méthode sera plus amplement exposée en section 4.1.3.3.
2. un dilemme peut représenter une situation effective où les deux relations sont équivalentes du point de vue des préférences. Dans ce cas, la relation de préférence reprendra le dilemme. Il indique une oscillation entre deux états.

4.1.3 Construction d'un jeu CP biologique

La section précédente décrivait les étapes essentielles de la méthode résumée par la figure 4.1, à savoir :

- description du générateur,
- génération du jeu intermédiaire par le calcul de la relation de conversion,
- génération du jeu généré final par le calcul de la relation de préférence.

Dans cette section, nous détaillons l'application de cette méthode à la régulation des réseaux biologiques. Dans un premier temps, nous définissons les composantes du jeu générateur (les joueurs et les synopsis) qui sont communs à ceux du jeu généré, et les conversions. Dans un second temps, nous calculons le jeu généré intermédiaire défini automatiquement par la méthode de passage au contexte. Enfin, nous caractériserons les méthodes de calcul des préférences à partir du jeu généré intermédiaire. Cette dernière étape permettra la construction du jeu généré final. Nous nous fondons sur la régulation tumorale de *p53* pour illustrer la construction du jeu CP biologique.

4.1.3.1 Jeu générateur biologique

Le modèle générateur/généré offre un cadre adapté à l'analyse des réseaux de régulation biologique. Rappelons qu'il s'agit de modéliser l'action d'un agent sur un autre conduisant à la croissance (activation) ou à la décroissance (inhibition) d'une grandeur observable. De cette description, nous déduisons les équilibres du réseau de régulation étudié. Les composants du jeu générateur sont :

Joueurs :

L'objet de ce modèle est d'évaluer comment un système biologique fournit une réponse à un stimulus extérieur ou à une combinaison de stimuli. Un ensemble de stimuli définit un contexte environnemental incarnant celui de la réponse. Indirectement, le contexte agit sur la régulation d'entités au sein du système car la réponse correspond à un processus de régulation conduisant à une succession de transitions d'états d'expression de gènes. Nous considérons, donc, que les joueurs incarnent les contextes environnementaux. L'assimilation d'un contexte particulier à un joueur est un choix de la modélisation qui se définit à partir de l'étude biologique concernée. Pour des exemples simples, nous pouvons considérer qu'il n'existe qu'un seul joueur.

Synopsis :

Les synopsis se définissent par rapport aux agents biologiques. Il s'agit d'une discrétisation des grandeurs observables associées à chaque agent utilisées pour l'observation de la régulation. Concernant la régulation génétique, il s'agit de la discrétisation du niveau d'expression des gènes correspondant au taux d'ARN produit. Quand un gène est à un niveau k , celui-ci est représenté par un multi-ensemble $\{\overbrace{x, \dots, x}^k\}$ ou kx tout simplement. Un synopsis est un multi-ensemble de gènes à un niveau d'expression donné. Exemple : $2x + y$ correspond au synopsis où le gène x s'exprime au niveau 2 et le gène y au niveau 1.

La relation de conversion :

La régulation est décrite par deux actions : une action d'activation, associée à la règle $x \xrightarrow{k,+} y$, dans laquelle x active y au niveau d'expression k ; une deuxième action d'inhibition associée à la règle $x \xrightarrow{k,-} y$, dans laquelle x inhibe y au niveau d'expression k . Nous proposons de fournir *une sémantique* fondée sur la théorie des jeux CP traduisant la description des régulations en conversion du générateur. Une conversion décrira alors soit une activation soit une inhibition. Pour introduire cette traduction des régulations en conversions, considérons :

si $X \blacktriangleright Y$ (avec $X \cap Y = \emptyset \Leftrightarrow (X = \emptyset) \vee (Y = \emptyset)$), on a :

- si $Y \subset X$ alors la conversion représente une inhibition
- si $X \subset Y$ alors la conversion représente une activation

Ces relations traduisent le fait qu'une activation induit un ajout d'entité, c'est-à-dire qu'un synopsis X se convertit, en cas d'activation, en un synopsis $Y = X + s$, s étant aussi un synopsis. La relation est duale pour le cas d'inhibition.

Pour introduire en détail la traduction des régulations, nous nous fondons sur l'exemple du réseau de régulation génétique tumorale introduit dans le chapitre précédent pour décrire les relations de conversion du générateur. La figure 4.3 rappelle le réseau de régulation associé au réseau de régulation tumorale.

Considérons la régulation élémentaire de $p53$ sur $p21$. Étant donné que $p53$ active $p21$, il induit l'augmentation de transcription de $p21$. Si à l'instant « t » $p53$ est présent dans le milieu alors à l'instant « $t+1$ » $p21$ sera aussi présent dans le milieu. Nous traduisons cela par la relation : $p53 \blacktriangleright p53 + p21$ ($p53$ se convertit en $p53 + p21$).

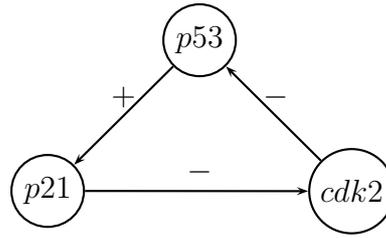


FIG. 4.3 – Réseau de régulation de la division cellulaire

De manière équivalente, prenons la régulation élémentaire de $p21$ sur $cdk2$. L'inhibition de $cdk2$ par $p21$ induit la diminution de transcription du premier. Si à l'instant « t » $p21$ et $cdk2$ sont présents, alors à l'instant « $t+1$ » il n'y aura plus de $cdk2$ dans le milieu étant donné qu'il ne va pas être transcrit et que la quantité qui existait ne sera pas régénérée. Nous traduisons cela par la relation : $p21 + cdk2 \blacktriangleright p21$ ($p21 + cdk2$ se convertit en $p21$). Par conséquent, les conversions représentent des transitions d'états entre l'état décrivant une situation avant la régulation et un état décrivant la situation après régulation.

Il faut, par ailleurs, considérer le cas d'absence d'action du régulateur. L'absence de régulation correspond à un niveau dit «basal» ; la conversion traduisant l'absence d'action de régulation décrit le retour vers ce niveau basal. Cependant, la définition de ce niveau diffère en fonction de la nature de la régulation appliquée (activation ou inhibition).

Par exemple, afin de décrire l'absence de régulation sur $p21$ par le gène $p53$, nous considérons que ce dernier retourne à son niveau basal décrit par l'état \emptyset . Ceci se traduit alors par la conversion $p21 \blacktriangleright \emptyset$. En s'appuyant sur les mêmes arguments, en absence de son inhibiteur $p21$, $cdk2$ tend à gagner à nouveau son niveau basal qui, par définition, correspond à un état où le gène s'exprime. Ceci se traduit par la conversion : $\emptyset \blacktriangleright cdk2$.

En s'appuyant sur cet exemple, nous pouvons décrire l'action de régulation par les conversions ainsi : étant donné deux gènes x et y , dans les deux cas de régulation on a :

- $x \xrightarrow{+} y$ se traduit par $(x \blacktriangleright x + y) \wedge (y \blacktriangleright \emptyset)$
- $x \xrightarrow{-} y$ se traduit par $(x + y \blacktriangleright x) \wedge (\emptyset \blacktriangleright y)$

D'une manière générale, étant donné un réseau de régulation, avec des entités qui activent ou inhibent selon un seuil k , le générateur associé s'écrit comme suit :

Définition 4.2 (Construction d'un générateur à partir d'un réseau de régulation)

Soient x et y deux agents tels que $x \neq y$

$$\begin{aligned}
 x \xrightarrow{k,+} y &\Rightarrow (kx \blacktriangleright kx + y) \wedge (y \blacktriangleright \emptyset) \\
 x \xrightarrow{k,-} y &\Rightarrow (kx + y \blacktriangleright kx) \wedge (\emptyset \blacktriangleright y)
 \end{aligned}$$

Ainsi, les conversions du générateur du réseau de $p53$ sont :

{	\emptyset	►	$p53$	Absence d'inhibiteur
	$p21$	►	\emptyset	Absence d'activateur
	\emptyset	►	$cdk2$	Absence d'inhibiteur
	$p53$	►	$p53 + p21$	Activation de $p21$ par $p53$
	$p21 + cdk2$	►	$p21$	Inhibition de $cdk2$ par $p21$
	$p53 + cdk2$	►	$cdk2$	Inhibition de $p53$ par $p21$

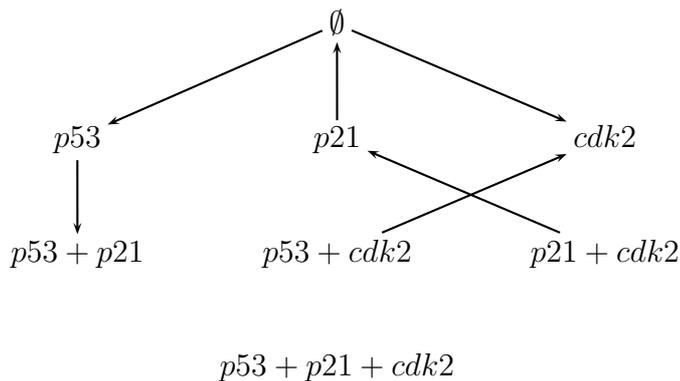


FIG. 4.4 – Graphe du jeu générateur du réseau tumoral

La figure 4.4 présente le graphe du générateur associé au réseau de la régulation tumorale.

La définition 4.2 décrit les relations de conversions pour des régulations entre deux gènes différents. Les auto-régulations des gènes représentent un cas spécifique de la régulation, dont la traduction en conversions diffère. Au sein des auto-régulations, nous distinguons les auto-activations et les auto-inhibitions. Rappelons que pour traduire la régulation entre deux gènes différents en conversions, nous avons pris en compte le cas d'absence de régulation en plus de la présence de régulation. Dans le cas de l'auto-régulation, il n'est pas possible de prendre en compte le cas d'absence de régulation dans la mesure où le régulateur devient lui-même le régulé. Si un gène x s'auto-inhibe au niveau k , ceci se traduit par la conversion : $kx \blacktriangleright kx - x$. Si x n'a pas atteint le niveau k alors, en absence d'action d'inhibition, il s'active : $kx - x \blacktriangleright kx$. L'auto-inhibition se traduit, en terme de conversion, en deux relations : $(kx \blacktriangleright kx - x) \wedge (kx - x \blacktriangleright kx)$. La présence d'une auto-activation dans un réseau de régulation, traduit un maintien de régulation d'un gène à un niveau donné. Si x s'auto-régule au niveau k ceci veut dire que le gène x sera maintenu au niveau k . En terme de conversion, ceci se traduit par la simple relation : $kx - x \blacktriangleright kx$. La définition 4.3 définit les conversions associées aux deux cas d'auto-régulation.

Définition 4.3 (Générateur associé à l'auto-régulation)

$$\begin{aligned}
 x \xrightarrow{k,+} x &\Rightarrow kx - x \blacktriangleright kx \\
 x \xrightarrow{k,-} x &\Rightarrow (kx \blacktriangleright kx - x) \wedge (kx - x \blacktriangleright kx)
 \end{aligned}$$

4.1.3.2 Jeu généré intermédiaire : génération des conversions

Les conversions s'établissent à partir des conversions du générateur en ajoutant, de part et d'autre des relations, d'autres variables selon le principe de passage au contexte. L'ensemble des conversions générées du réseau de $p53$ sont :

{	\emptyset	▮	$p53$	provenant du générateur (1)
	$p21$	▮	$p53 + p21$	généré en rajoutant $p21$ à (1)
	$cdk2$	▮	$p53 + cdk2$	généré en rajoutant $cdk2$ à (1)
	$p21 + cdk2$	▮	$p53 + p21 + cdk2$	généré en rajoutant $p21$ et $cdk2$ à (1)
	$p21$	▮	\emptyset	provenant du générateur (2)
	$p21 + p53$	▮	$p53$	généré en rajoutant $p53$ à (2)
	$p21 + cdk2$	▮	$cdk2$	généré en rajoutant $cdk2$ à (2)
	$p21 + p53 + cdk2$	▮	$p53 + cdk2$	généré en rajoutant $p53$ et $cdk2$ à (2)
	\emptyset	▮	$cdk2$	provenant du générateur (3)
	$p21$	▮	$cdk2 + p21$	généré en rajoutant $p21$ à (3)
	$p53$	▮	$cdk2 + p53$	généré en rajoutant $p53$ à (3)
	$p53 + p21$	▮	$cdk2 + p53 + p21$	généré en rajoutant $p53$ et $p21$ à (3)
	$p53$	▮	$p53 + p21$	provenant du générateur (4)
	$p53 + cdk2$	▮	$p53 + p21 + cdk2$	généré en rajoutant $cdk2$ à (4)
	$p21 + cdk2$	▮	$p21$	provenant du générateur (5)
	$p21 + cdk2 + p53$	▮	$p21 + p53$	généré en rajoutant $p53$ à (5)
	$p53 + cdk2$	▮	$cdk2$	provenant du générateur (6)
	$p53 + cdk2 + p21$	▮	$cdk2 + p21$	généré en rajoutant $p21$ à (6)

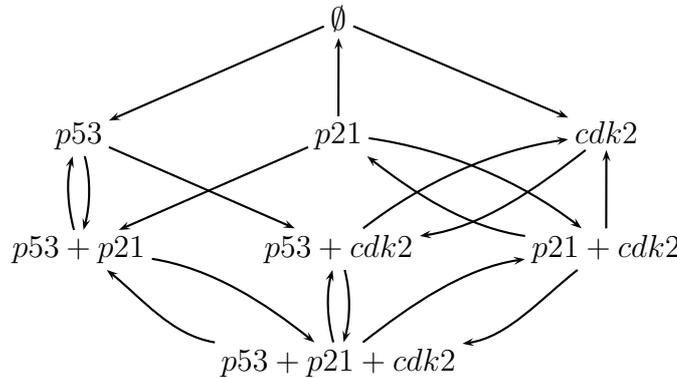


FIG. 4.5 – Graphe des conversions générées du réseau de régulation tumorale

La figure 4.5 représente le graphe de la relation de conversion générée à partir du générateur selon le principe de passage au contexte.

4.1.3.3 Jeu généré final

La génération de conversion induit parfois des dilemmes, c'est-à-dire une relation de conversion et son symétrique. Ces dilemmes indiquent des actions de régulation symétriques. Formellement, nous définissons les dilemmes comme suit :

Définition 4.4 (Dilemme)

Soit une relation \triangleright , un dilemme existe entre X et Y ssi :

$$(X \triangleright Y) \wedge (Y \triangleright X)$$

Les dilemmes indiquent parfois des régulations non-effectives. La relation de préférence a alors le rôle de retirer de l'ensemble des dilemmes, les conversions non-observées. Afin de déterminer le jeu de la dynamique du réseau biologique étudié, nous avons classé les dilemmes en trois catégories dont la résolution par la relation de préférence diffère.

1. Dilemme «niveau basal» :

La plupart des dilemmes sont générés par le principe de passage au contexte. Néanmoins, il en existe certains qui préexistaient dans le générateur. Ils correspondent à ceux du niveau basal de la forme $\emptyset \triangleright_i x \wedge x \triangleright_j \emptyset$. Cette symétrie entre des relations du niveau basal provient de la présence d'une régulation et de sa duale, c'est-à-dire, une activation et une inhibition subit simultanément par le gène x . Dans le cas d'une activation, nous considérons que le niveau basal du gène régulé x est le niveau \emptyset , dans le cas d'une inhibition, le niveau basal du gène régulé est le niveau x . Par contre dans le cas d'activation et d'inhibition simultanées, le modèle «hésite» entre choisir \emptyset ou x comme niveau basal. Le modèle offre alors plusieurs possibilités pour le choix du niveau basal. Ce dilemme ne doit pas être interprété comme étant un état oscillatoire mais plutôt une traduction d'un état intermédiaire (état singulier [TK01]). Nous choisissons dans notre modèle de ne pas ôter ce type de dilemme et de conserver la préférence des deux relations de conversion symétriques.

2. Dilemme «présence/absence de régulation» :

Il existe des dilemmes provenant d'une relation de régulation et d'une conversion générée à partir d'une relation d'absence de régulation. Dans l'exemple précédent, on peut considérer le dilemme constitué des deux conversions suivantes : $p53 \triangleright p53 + p21$ et $p53 + p21 \triangleright p53$. La conversion $p53 \triangleright p53 + p21$ traduit l'activation de $p21$ par $p53$ et la conversion $p53 + p21 \triangleright p53$ est générée à partir de la relation $p21 \triangleright \emptyset$ traduisant le comportement de $p21$ en cas d'absence de son activateur.

Ce dilemme indique un choix à opérer quant à l'étude du modèle : soit la régulation s'applique et devient *fonctionnelle* ; soit elle n'est pas fonctionnelle et devient *inopérante*. Généralement l'étude du système présume de la fonctionnalité des régulations. Autrement dit, nous voulons étudier la dynamique du système en présence d'action de régulation de ses entités. Dans ce cas, le modèle visera à privilégier l'action de régulation à celle d'absence de régulation. De ce fait, nous considérons que l'action de régulation de $p53$ sur $p21$ domine sur son comportement basal. La préférence est alors attribuée à la relation traduisant la présence de régulation : $p53 \triangleright p53 + p21$. On obtient donc la relation $p53 \triangleright p53 + p21$.

A partir de l'ensemble des dilemmes provenant de deux relations symétriques, d'une part, de la présence de régulation et d'autre part, de l'absence de cette régulation, il s'agit de retirer les conversions traduisant le comportement en cas d'absence de régulation. Ce type de dilemme se résout alors automatiquement en se fondant sur

la propriété de dominance de régulation : «*La régulation domine sur l'absence de régulation*» pour tous les dilemmes.

Ainsi, l'ensemble de relation de préférence du réseau de régulation de *p53* est le suivant :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \emptyset & \triangleright p53 \\ p21 & \triangleright p53 + p21 \\ p21 & \triangleright \emptyset \\ p21 + cdk2 & \triangleright cdk2 \\ \emptyset & \triangleright cdk2 \\ p53 & \triangleright cdk2 + p53 \\ p53 & \triangleright p53 + p21 \\ p53 + cdk2 & \triangleright p53 + p21 + cdk2 \\ p21 + cdk2 & \triangleright p21 \\ p21 + cdk2 + p53 & \triangleright p21 + p53 \\ p53 + cdk2 & \triangleright cdk2 \\ p53 + cdk2 + p21 & \triangleright cdk2 + p21 \end{array} \right.$$

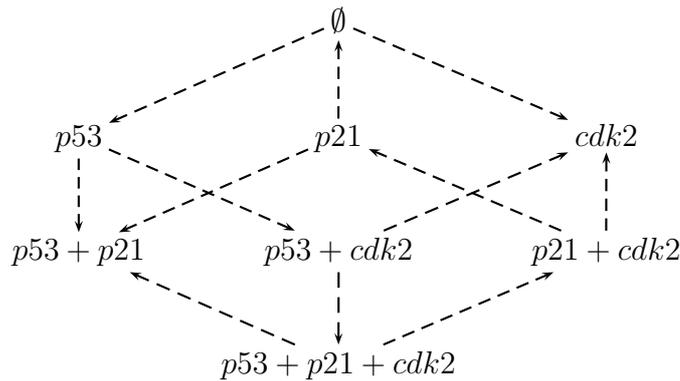


FIG. 4.6 – Graphe de relation de préférence du réseau de régulation tumorale

La figure 4.6 présente le graphe de relation de préférence associé au réseau de régulation tumorale. Nous remarquons que le graphe induit ne présente plus de dilemme. Il présente la dynamique du système. Les équilibres sont les équilibres abstraits de Nash représentés par des puits dans le graphe de relation de changement d'état d'esprit présenté dans la figure 4.7. Le système présente deux équilibres abstraits de Nash : $\{cdk2\}$ correspondant à l'état de division cellulaire et $\{p53 + p21\}$ correspondant à l'état d'inhibition de la transition G1/S. Les équilibres correspondent à ceux observés expérimentalement.

Il existe certains systèmes dans lesquels les propriétés de dominance de régulation ne permettent pas de résoudre tous les dilemmes. Il s'agit des «régulations inverses».

3. Dilemme «régulations inverses» :

Le jeu CP du jeu généré présenté ci-dessus peut parfois ne pas décrire entièrement la dynamique du système considéré. En effet, il existe des dilemmes qui ne peuvent

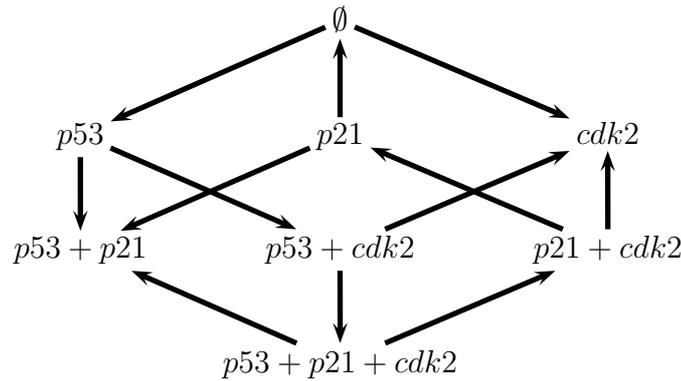


FIG. 4.7 – Graphe de relation de changement d'état d'esprit du réseau de régulation tumoral

pas être retirés par la seule règle de dominance de la régulation. Ceci survient dans le cas où les relations symétriques constituant le dilemme sont générées, toutes les deux, à partir de conversion traduisant une régulation. Dans ce cas, on ne peut pas préférer une relation à l'autre. Remarquons cependant que la présence de ces dilemmes met en évidence les points à résoudre par une expertise. Cette dernière permet d'indiquer précisément les transitions pour lesquelles l'apport de l'expertise s'avère nécessaire. Un exemple contenant ce type de dilemme est un jeu à trois gènes où un gène z subit une activation et une inhibition simultanément. Le *feedforward incohérent* ([SOMMA02]) est aussi un exemple présentant ce type de dilemme. Le réseau associé est représenté dans la figure 4.8, à gauche.

Le générateur associé à ce réseau est constitué des conversions suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{lll} \emptyset & \blacktriangleright & z \quad \text{Absence d'activateur} \\ y & \blacktriangleright & x + z \quad \text{Activation de } z \text{ par } x \\ z & \blacktriangleright & \emptyset \quad \text{Absence d'inhibiteur} \\ y + z & \blacktriangleright & y \quad \text{Inhibition de } z \text{ par } y \end{array} \right.$$

En générant les relations de conversion du jeu généré, un dilemme est induit comme suit :

- en rajoutant y de part et d'autre de la relation de conversion $x \blacktriangleright x + z$, traduisant l'activation de z par y , on obtient la relation de conversion $x + y \blacktriangleright x + y + z$,
- en rajoutant x de part et d'autre de la relation de conversion $y + z \blacktriangleright y$, traduisant l'inhibition de z par y , nous obtenons $x + y + z \blacktriangleright x + y$.

Ceci mène alors à un dilemme $(x + y \blacktriangleright x + y + z) \wedge (x + y + z \blacktriangleright x + y)$ (cf. figure 4.8 représentant les conversions du jeu généré à droite). L'approche automatique ne parvient pas à résoudre ce dilemme. En effet, il provient de deux conversions générées à partir de deux relations traduisant des régulations contraires. Quelle est alors l'issue de la régulation du gène z lorsque les deux régulateurs, x et y , s'expriment simultanément ? Trois réponses sont possibles :

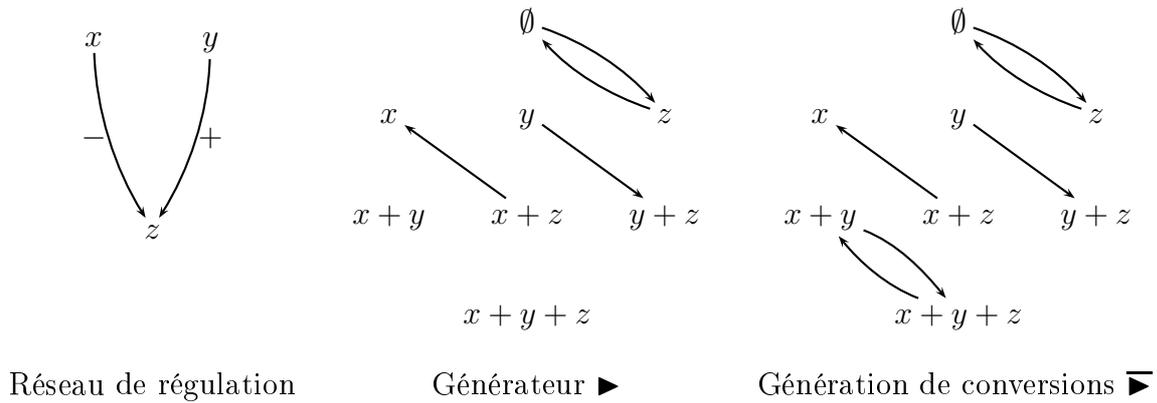


FIG. 4.8 – Graphes du générateur et du jeu généré du réseau à trois gènes

- Une première approche est de considérer que la régulation positive domine sur l’inhibition. Dans ce cas, le système préférerait la relation d’activation : on conservera alors la préférence induite à partir de l’activation $x + y + z \triangleright x + y$. Dans ce cas, l’équilibre abstrait de Nash du système serait l’état $\{x + y\}$ ou $(x = 1, y = 1, z = 0)$ (Voir figure 4.9, graphique à gauche, représentant la relation de préférence dans ce cas).
- Une deuxième approche correspond au dual de la première : on veut observer l’inhibition plutôt que l’activation. Dans ce cas, la préférence est accordée à la relation inférée à partir de la règle d’inhibition : $x + y \triangleright x + y + z$. Dans ce cas, l’équilibre abstrait de Nash du système correspond à l’état $\{x + y + z\}$ (Figure 4.9, graphique au milieu).
- Enfin une dernière approche consiste à ne pas ôter le dilemme (Figure 4.9, graphique à droite). Ceci ne s’interprétera pas comme une oscillation mais comme l’existence d’un état singulier. En effet, l’étude des circuits dans un réseau de régulation montre que l’existence d’un circuit négatif dans un réseau est une condition nécessaire à l’existence d’un état oscillatoire au sein de ce réseau. Cette étude a été développée dans le cadre de la modélisation de René Thomas [TT95]. Étant donné que le réseau à trois gènes présenté ci-dessus ne contient pas de circuit négatif, il n’existe alors pas d’état oscillatoire. Ce réseau présente dans ce cas un équilibre CP, $\{x + y + z, x + y\}$, s’interprétant comme un état singulier.

D’une manière générale, la relation de préférence se construit à partir des deux approches de résolution des dilemmes : une approche automatique et une approche par l’expertise. Nous notons les relations de préférence induites par le calcul automatique \triangleright_i^α et celles induites par l’expertise \triangleright_i^β .

Pour définir formellement les préférences \triangleright_i^α , nous avons besoin d’introduire de nouvelles notations.

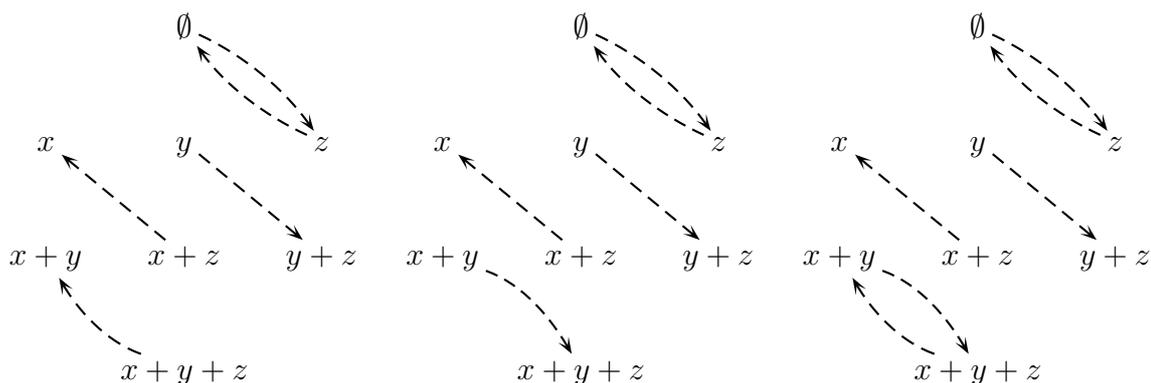


FIG. 4.9 – Trois possibilités de résolution du dilemme du réseau à trois gènes

Définition 4.5

Soit une relation \blacktriangleright_i , on note :

$$\blacktriangleright_i^\emptyset \triangleq \{\emptyset \blacktriangleright_i x\} \cup \{x \blacktriangleright_i \emptyset\}$$

$$\blacktriangleright_i^1 \triangleq \blacktriangleright_i \setminus \blacktriangleright_i^\emptyset$$

$$\blacktriangleleft_i^1 \triangleq \blacktriangleleft_i \setminus \blacktriangleleft_i^\emptyset$$

Nous pouvons définir la préférence pour un joueur i , \triangleright_i , comme étant les relations de préférence induite par l'approche automatique de laquelle on retire celles qui ont été induites par l'approche expertise. Formellement on écrit :

$$\triangleright_i = \triangleright_i^\alpha \setminus \triangleright_i^\beta$$

On peut aussi écrire formellement la relation de préférence par l'approche automatique comme suit :

Définition 4.6

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \blacktriangleleft_i \rangle$ un générateur, soit $\triangleright^\beta \subseteq S \times S$, la préférence induite par l'expertise, la préférence induite automatiquement \triangleright^α et la préférence du jeu généré \triangleright s'écrivent ainsi :

$$\triangleright_i^\alpha = \left[\blacktriangleright_i \setminus \left(\blacktriangleright_i^\emptyset \cap \blacktriangleleft_i^1 \right) \right]$$

$$\triangleright_i = \triangleright_i^\alpha \setminus \triangleright_i^\beta$$

4.1.4 Application aux régulations et circuits élémentaires

Dans cette section, nous passons en revue quelques exemples élémentaires qui résument les spécificités du modèle. Nous exposons la modélisation des régulations élémentaires (activation et inhibition) puis nous en déduisons celle des circuits élémentaires.

4.1.4.1 Régulations élémentaires

Dans cette section, nous considérons les cas où le régulateur régule uniquement un gène. Deux cas de figure se présentent : x active y et x inhibe y .

La figure 4.10 représente ces deux cas avec les relations de conversion et de préférence associées.

Les équilibres calculés correspondent à ceux observés biologiquement. En effet, dans le cas d'une activation : x active y , les deux équilibres correspondent aux deux cas : le premier où les deux entités sont absentes et le deuxième cas où les deux sont présentes. Etant donné que x active y , si x est présent dans le milieu, y sera forcément présent d'où l'équilibre $\{x + y\}$. D'un autre côté si x est absent, y n'a alors pas d'activateur et donc réagit comme s'il était sous l'influence d'un inhibiteur et alors y sera absent du milieu : on a alors le deuxième équilibre $\{\emptyset\}$.

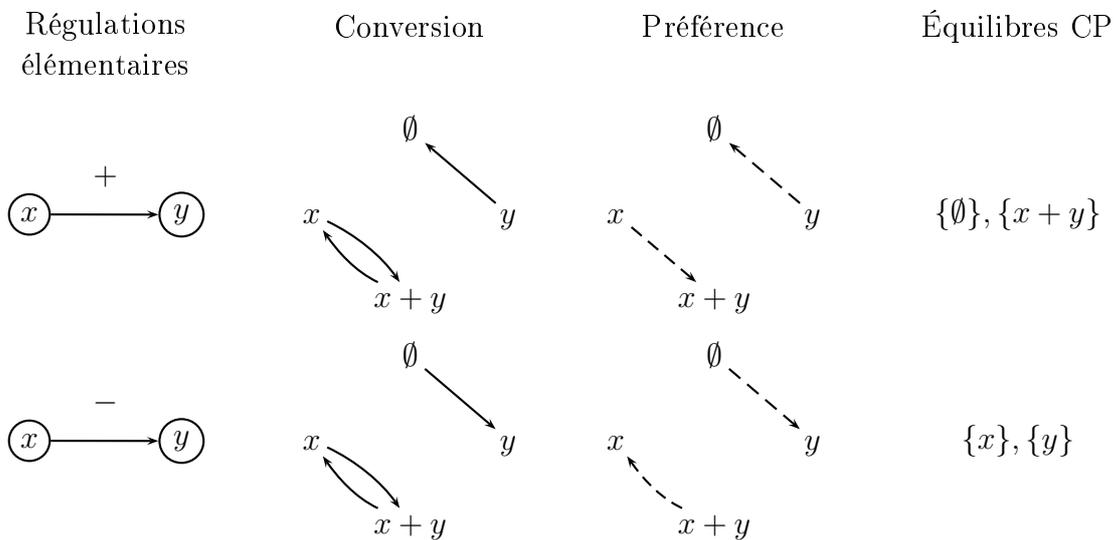


FIG. 4.10 – Les régulations élémentaires, jeu CP et équilibres CP

4.1.4.2 Circuits élémentaires

A partir des régulations élémentaires, nous déduisons le comportement des circuits élémentaires par combinaison des premiers. La figure 4.11 représente les trois circuits élémentaires possibles et les équilibres CP associés. Dans les deux cas de modélisation de régulations et circuits élémentaires, les équilibres CP obtenus correspondent à des phénomènes biologiquement observables.

4.1.5 Représentation de la complexation

Le modèle générateur/généré est fondé sur la donnée du jeu générateur représentant la structure du réseau étudié. Nous avons exposé dans les sections précédentes la construction du générateur traduisant les régulations élémentaires d'un réseau. En effet, nous avons

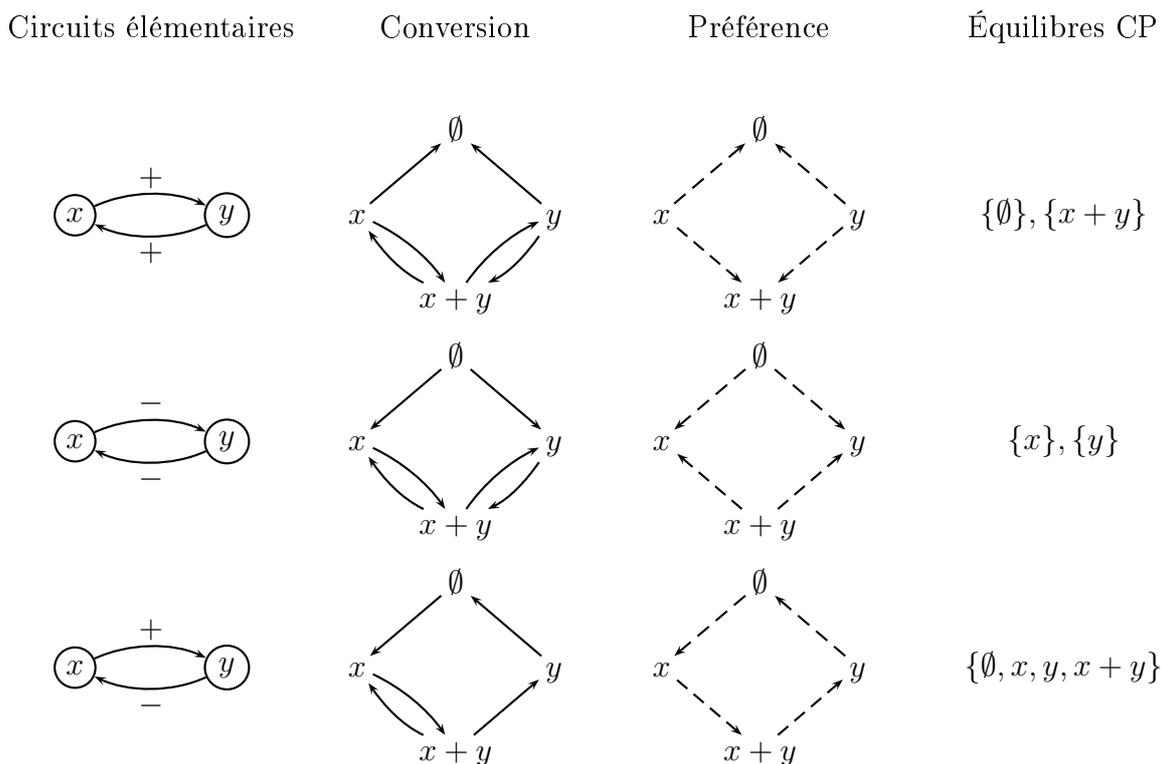


FIG. 4.11 – Les circuits élémentaires, jeu CP et équilibres CP

construit les conversions associées aux deux phénomènes d'activation et d'inhibition que peut exercer un gène sur un autre. Néanmoins, comme nous l'avons mentionné dans le chapitre 2, une régulation génétique peut se produire grâce à une complexation de deux facteurs de transcription. Autrement dit, pour réguler un gène z , les protéines X et Y doivent former un complexe C qui sera responsable de la régulation du gène z . Il faut alors introduire la traduction de la complexation en terme de relation de conversion. La complexation est aussi un phénomène largement présent dans les voies de transduction de signal. Nous traduisons la complexation dans les deux cas génétique et protéique par une conversion dictant la présence du complexe à l'instant «t+1» étant donné la présence de ses composants à l'instant «t». Cette conversion s'accompagne de deux autres relations décrivant la perte des composants du complexe après complexation. Soit x et y deux entités aboutissant à un complexe c , les relations de conversion associées s'écrivent comme suit :

$$(x + y \blacktriangleright c) \wedge (x \blacktriangleright \emptyset) \wedge (y \blacktriangleright \emptyset)$$

Le jeu du réseau de transduction de signal, système PAs, qui sera présenté dans le chapitre 5 est un jeu présentant plusieurs phénomènes de complexation protéique.

4.2 Discussion

Tout au long de ce chapitre nous avons présenté un modèle se fondant sur les jeux CP. Ce modèle générateur/généré consiste à traduire des interactions en règles spécifiques

décrivant les conversions et les préférences. Nous exposons ci-dessous les différentes caractéristiques du modèle générateur/généré.

Hétérogénéité des informations

Le modèle générateur/généré offre un formalisme qui permet d'étudier des interactions pouvant être hétérogènes (activation, inhibition, complexation). En effet, les réseaux de transduction de signal ou réseaux de régulation génétique peuvent afficher des interactions hétérogènes. Le modèle générateur/généré permet de traiter chaque interaction indépendamment des autres et d'assembler les différentes règles traduisant des interactions différentes afin de construire un jeu CP décrivant la structure du réseau appelé générateur. Ces règles permettent de traiter l'hétérogénéité des informations sur les réseaux biologiques et de construire un jeu unique homogène décrivant ces informations.

Identification des points d'expertise

Le modèle générateur/généré permet de partir d'une donnée simple (description des interactions entre agents) et de générer automatiquement un objet de la même nature (jeu CP) décrivant la dynamique du réseau. Cette génération se fonde sur le principe de passage au contexte qui permet d'intégrer les agents, présents dans le système, au sein des interactions locales. Cette génération induit des conflits ou dilemmes à résoudre. L'existence de ces conflits permet de cibler les zones où on a besoin d'intégrer les propriétés du système. La préférence automatique (\triangleright^α) permet de réduire cet ensemble en se fondant sur des propriétés élémentaires des réseaux de régulation.

Les conflits restant requièrent l'intervention de l'expertise. Il est possible de réduire au nombre de conflits, obtenus après sélection automatique, les zones à problèmes nécessitant l'intervention de l'expertise (\triangleright^β).

Relation de préférence incluse dans la conversion

Dans la mesure où la relation de préférence correspond aux conversions effectives, il apparaît naturel qu'elle soit incluse dans la relation de conversion. Toutefois, on peut se poser les questions suivantes : la préférence décrite ainsi correspond-t-elle réellement à celle observée ? Si ceci n'est pas le cas, peut-elle s'affranchir du fait qu'elle soit incluse dans les conversions et de ce fait coïncider avec celle observée ? Remarquons que si on peut construire une telle relation de préférence, indépendante algébriquement de la relation de conversion, nous pouvons toujours retrouver la propriété d'inclusion des préférences dans les conversions. Etant donné un jeu $\langle \mathcal{A}, S, (\blacktriangleright_i)_{i \in \mathcal{A}}, (\triangleright_i)_{i \in \mathcal{A}} \rangle$, il suffit de définir un jeu ayant pour préférence :

$$\tilde{\triangleright}_i = \blacktriangleright_i \cap \triangleright_i \Rightarrow_i$$

Choix des joueurs

Les joueurs décrivent différents environnements correspondant soit à différentes expériences soit à différentes fonctions biologiques soit encore à différentes sources d'information. Cependant, ils matérialisent essentiellement un choix du modélisateur. En effet, nous pouvons considérer qu'un jeu de régulation a un seul joueur. Autrement dit, pour

simplifier la modélisation, on peut supposer que toutes les expériences sont regroupées en une seule et on associe un seul joueur à un jeu CP. Cette considération reste générale et ne change rien à la modélisation. En effet étant donné que dans le cadre de la modélisation par le modèle générateur/généré la relation de préférence est incluse dans la relation de conversion, unir les joueurs avant de calculer la relation de changement d'état d'esprit (intersection de la relation de conversion et de la relation de préférence pour chaque joueur) est équivalent à unir les relations de changement d'état d'esprit pour chaque joueur après l'intersection des relations de conversion et de préférence :

$$\bigcup_{i \in \mathcal{A}} (\overline{\triangleright}_i \cap \triangleright_i) = \left(\bigcup_{i \in \mathcal{A}} \overline{\triangleright}_i \right) \cap \left(\bigcup_{i \in \mathcal{A}} \triangleright_i \right)$$

Cette propriété est due au fait que dans ce modèle nous considérons que $\triangleright_i \subset \overline{\triangleright}_i$. Ainsi du point de vue des équilibres le jeu $\overline{\Gamma} = \langle \mathcal{A}, S, \overline{\triangleright}_i, \triangleright_i \rangle$ sera équivalent au jeu $\langle \{j\}, S, \bigcup_{i \in \mathcal{A}} \overline{\triangleright}_i, \bigcup_{i \in \mathcal{A}} \triangleright_i \rangle$.

Chapitre 5

Application à la migration métastatique

Nous avons appliqué les réseaux de jeux et les jeux CP à des réseaux biologiques impliqués dans la migration et à la mort cellulaire des cellules cancéreuses.

5.1 Généralités sur le cancer

Au niveau cellulaire, le cancer représente, avant tout, un dysfonctionnement des fonctions de régulation. Les cellules ne répondent plus de façon adaptée aux demandes et aux variations de leur environnement. Le cancer se manifeste par une augmentation de la masse cellulaire donnant naissance à *une tumeur*. Dans certains cancers, la tumeur primaire est à l'origine d'une dissémination de cellules qui envahissent d'autres tissus pour former *des métastases*. La plupart des cancers se développent par étapes : bénigne à ses débuts, la tumeur peut évoluer vers un stade malin. La compréhension des réseaux de signalisation et de leur contrôle qui sont perturbés dans les cellules cancéreuses, permettrait d'améliorer notre connaissance des mécanismes d'initiation et de développement du cancer et également d'identifier de nouvelles cibles de thérapie. On distingue trois processus caractérisant les cellules cancéreuses :

- leur capacité de prolifération,
- leur résistance à l'apoptose,
- leur capacité de migration.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux deux dernières fonctions cellulaires qui ont un rôle décisif dans la vie d'une cellule cancéreuse. Pour amorcer le cycle métastatique, une cellule cancéreuse devra migrer vers un autre organe. Le contrôle de cette fonction est alors une première étape pour empêcher la cellule d'initier une métastase (tumeur secondaire). La deuxième fonction concerne la mort cellulaire. En effet, une des caractéristiques de la cellule cancéreuse maligne est qu'elle ne répond plus aux signaux conduisant à la mort cellulaire. Il est alors important d'étudier les réseaux de signalisation le gouvernant afin de comprendre les raisons de ce comportement.

La section 5.2 présente un exemple de mode de migration des cellules cancéreuses régi par une molécule PAI-1. Cette molécule participe à un système de transduction de signal induisant la migration des cellules appelé système Activateur du Plasminogène (Plasminogen Activator system : PAs) [CMMD 7, MCM⁺06, MCBC⁺06].

La section 5.3 présente la construction d'un réseau concernant le choix de la cellule entre deux fonctions : apoptose ou migration. Cette construction s'établit à travers une étude bibliographique. Afin de valider la cohérence du réseau, nous présentons dans un premier temps une méthodologie de construction de réseau de jeux. Puis la modélisation du réseau par les jeux CP.

5.2 Système PAs

La migration cellulaire peut être considérée comme la somme d'événements conduisant à un mouvement net d'un corps cellulaire dans son environnement. Après stimulation, les cellules acquièrent un phénotype polarisé avec un front de migration et une zone arrière.

Le processus de transduction de signal auquel nous nous intéressons est un processus impliqué dans la migration des cellules cancéreuses. Nous voulons évaluer la dynamique qualitative de ce processus. Les cellules cancéreuses peuvent migrer d'un tissu à l'autre. Le processus peut être considéré comme la réponse à un signal promigratoire. Si nous modélisons ce processus et si nous pouvons déterminer sa dynamique, nous pourrions prédire l'évolution de la migration cellulaire. Dans la première partie de cette section, nous présentons plus précisément les mécanismes de la migration cellulaire et le rôle du système Activateur du Plasminogène (PAs). Dans la seconde partie, nous nous intéressons à la modélisation par les réseaux de jeux. Enfin, en troisième partie, nous présentons la modélisation par les jeux CP.

5.2.1 Contexte biologique

La migration cellulaire est un processus complexe. Elle peut être décrite comme une succession d'étapes : *adhésion*, *contraction*, *déadhésion* [LH96]. Nous nous sommes intéressés au système PAs qui participe à l'établissement d'un pont moléculaire entre la cellule et la matrice extracellulaire. Ce pont participe à la migration des cellules [CRC⁺02]. Le système PAs que nous considérons se compose de nombreux acteurs menant à l'activation du plasminogène. Nous considérons seulement certains acteurs de ce système qui ont été étudiés expérimentalement par l'équipe. Il s'agit d'une protéase uPA (*urokinase Plasminogen Activator*), d'un récepteur uPAR (*urokinase Plasminogen Activator Receptor*) et d'un inhibiteur spécifique PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor- 1*) [PH04]. L'ordre des interactions impliquées dans le processus promigratoire est le suivant : PAI-1 peut se « coller » à la vitronectine (VN, une protéine de la matrice extracellulaire) qui rend stable la forme active de PAI-1. Une fois PAI-1 activé, il se lie à un dimère composé par uPA et uPAR. Le complexe est internalisé via un récepteur $\alpha 2$ M-LRP (*Low-density lipoprotein receptor-related protein*). Puis l'uPAR est recyclé à l'avant de la cellule. La transduction de signal que représente la fixation de PAI-1 induit les modifications de la morphologie cellulaire et du cytosquelette de l'actine propices à la migration. Ces modifications impliquent la régulation de l'activation des GTPases Cdc42 et de RhoA [Rid01] que nous considérerons aussi dans notre étude.

La figure 5.1 montre la composition moléculaire du système PAs.

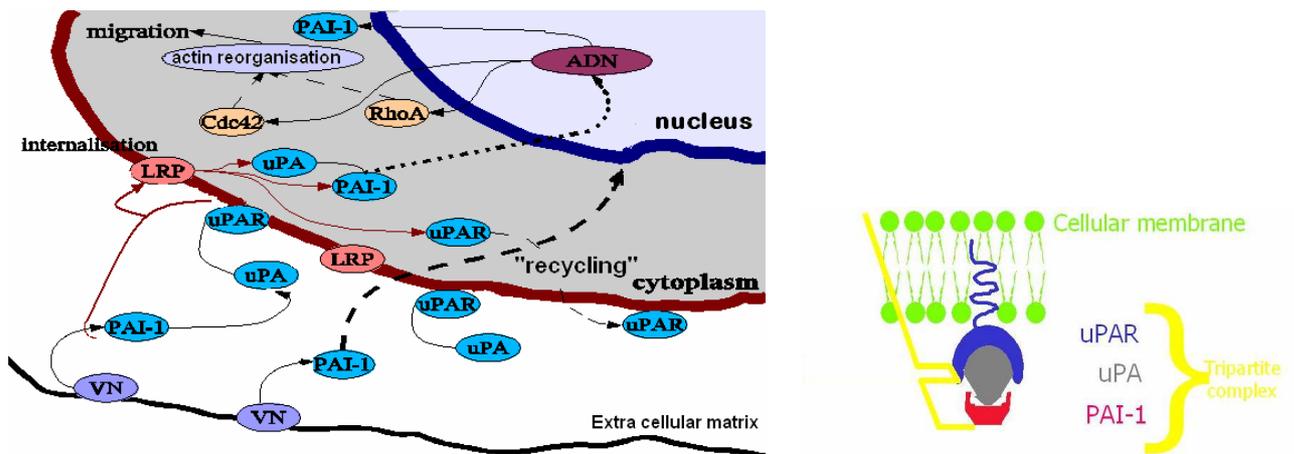


FIG. 5.1 – Système PAs

5.2.2 Modélisation par les réseaux de jeux

Dans cette section, nous utilisons les réseaux de jeux pour modéliser le processus de transduction du système PAs.

5.2.2.1 Structure générale du jeu biologique

Le jeu modélise différents éléments du système biologique : les joueurs, les stratégies et les gains. Schématiquement, la structure des jeux se présente comme suit :

- *les joueurs* représentent les objets biologiques qui sont à l'origine des interactions. Ces agents peuvent être des gènes, des protéines, des métabolites, etc.
- *les stratégies* représentent les états caractéristiques observables d'un agent. Elles peuvent être des niveaux d'expression pour les gènes, des affinités, des conformations ou des concentrations pour les protéines et les métabolites, etc.
- *les gains* servent à modéliser le type d'interactions (complexation ou régulation génétique, etc). Les gains nous permettent de calculer les équilibres du système et certaines propriétés biologiques qui en découlent. L'attribution des gains constitue certainement la partie la plus critique du modèle. Elle demande de déterminer une méthodologie qui établisse une relation entre des mesures biologiques observables et des gains. Sans prétendre être arrivé à un modèle générique de calcul des gains, nous proposons deux méthodes différentes dont les résultats ont été validés dans le cadre de la modélisation du système PAs.

Dans la sous-section suivante, nous abordons les méthodes génériques de calcul des fonctions de gain.

5.2.2.2 Vers une méthode générique de calcul des gains

Nous avons déterminé deux méthodes de calcul de gains. La première concerne le traitement de la régulation : *l'approche par fonction de gain monotone (Monotonous payoff function approach : MPF)* et la deuxième concernant les jeux de complexation : *l'approche du jeu codant une fonction (Game coding Function : GCF)*.

L'approche par fonction de gain monotone : MPF

La fonction de gain est monotone par rapport aux données expérimentales. Étant donné un jeu $\langle A, C, u \rangle$, nous supposons que la mesure observée peut être décrite par un ensemble de fonctions $f_i : \times_{j \in A} C_j \rightarrow \mathbb{R}$, qui définit l'évolution de la mesure observée, associée à l'agent a_i , qui peut être une concentration par exemple. La fonction de gain vérifie la propriété suivante :

$$\forall a_i \in A, \forall (c, c') \in C^2, f_i(c) \leq f_i(c') \Rightarrow u_i(c) \leq u_i(c')$$

La méthode MPF est utilisée notamment pour modéliser les régulations dans un réseau.

L'approche du jeu codant une fonction : GCF

L'approche GCF est employée pour coder une fonction dans un jeu. Cette approche met en valeur un agent particulier dont l'ensemble des stratégies est l'ensemble image de la fonction à coder. Les paramètres de la fonction seront les stratégies des autres agents. De manière formelle, l'approche GCF s'exprime de la façon suivante :

Définition 5.1 (approche GCF)

Soient un jeu stratégique $\langle A, C, u \rangle$ et une fonction $f : C_1 \times \dots \times C_{n-1} \mapsto C_n$. Le gain du jeu est défini selon l'approche GCF si et seulement si :

$$\forall c \in \times_{i \in A} C_i, \forall i \in A \setminus \{n\},$$

$$u_i(c) = 0 \wedge u_n(c) = \begin{cases} \alpha & \text{si } c_n = f(c_1, \dots, c_{n-1}) \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}, \alpha > 0$$

En utilisant ces règles, nous pouvons noter que les équilibres de Nash correspondent aux configurations $(c_1, \dots, f(c_1, \dots, c_{n-1}))$, $\forall c \in \times_{i \in A} C_i$, qui est l'ensemble image de f .

Exemple 5.1 (formation de complexes)

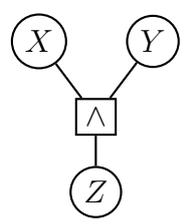
L'approche GCF peut être utilisée pour décrire la formation de complexes. Considérons la situation où deux entités X et Y agissent l'une sur l'autre pour former un complexe Z . La modélisation de cette situation va naturellement prendre en compte 3 agents X, Y et Z . On attribue à chacun de ces joueurs deux stratégies 1 ou 0 suivant qu'il est présent (1) ou absent (0) du milieu. La fonction codée par l'approche GCF correspond à un « et » logique. Le gain de Z sera strictement positif si sa présence est biologiquement possible au regard de la présence de X et Y . Formellement, on a pour une configuration $c = (c_X, c_Y, c_Z)$:

$$u_X(c) = 0, u_Y(c) = 0, u_Z(c) = \begin{cases} 1 & \text{si } c_Z = c_X \wedge c_Y \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Les gains correspondants sont énumérés dans la figure 5.2. Les équilibres de Nash (en gras sur la figure 5.2) correspondent aux situations biologiques où le complexe est formé en présence des réactifs, ou absent si un des réactifs est manquant. Les autres situations ne sont pas des équilibres de Nash.

5.2.2.3 Structure du réseau de jeu du système PAs**Les agents :**

Les agents sont ici des molécules et des complexes. Le réseau décrit la formation des



(c_X, c_Y, c_Z)	u_X	u_Y	u_Z
$(0,0,0)$	0	0	1
$(0,0,1)$	0	0	0
$(0,1,0)$	0	0	1
$(0,1,1)$	0	0	0
$(1,0,0)$	0	0	1
$(1,0,1)$	0	0	0
$(1,1,0)$	0	0	0
$(1,1,1)$	0	0	1

FIG. 5.2 – Table de gain de complexation

complexes et les phénomènes de régulation se produisant dans le processus de signalisation étudié. Les agents participant aux jeux sont les 7 agents biologiques mentionnés au début de la section : (PAI-1, VN, uPA, uPAR, LRP, RhoA, Cdc42) auxquels s'ajoutent quatre agents obtenus par complexation des précédents :

- c_1 représente l'activation de PAI-1 (complexation de PAI-1 et VN),
- c_2 représente la formation du dimère uPA/uPAR,
- c_3 représente la formation du complexe PAI-1/uPA/uPAR,
- c_4 représente l'internalisation du complexe PAI-1/uPA/uPAR.

La figure 5.3 représente la structure des interactions entre les différents joueurs du système PAs.

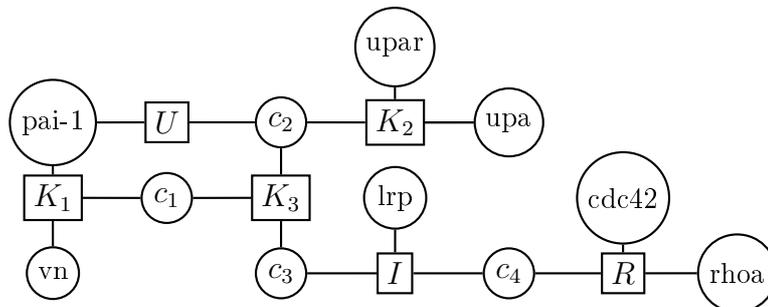


FIG. 5.3 – Réseau de jeux du PAs

Les stratégies :

Les données biologiques nous informent des états caractéristiques observables des agents. Elles sont en partie représentées dans le tableau 5.1. Les autres agents suivent cette règle : leur stratégie est (1) s'ils sont présents dans l'environnement, (0) sinon.

La fonction de gain :

Le réseau de jeu correspondant à notre modèle est décrit dans la figure 5.4.

Agent	Stratégies	Description
PAI-1 dans K_1	0	Pas d'affinité pour VN
	1	Grande affinité pour VN
PAI-1 dans U	0	Concentration faible C
	1	Concentration moyenne C
	2	Forte concentration C
c_1	0	PAI-1 pas activé
	1	PAI-1 activé par VN
c_2	0	Le dimère uPA/uPAR pas formé
	1	Le complexe formé
c_3	0	Le complexe PAI-1/uPA/uPAR non formé
	1	Le complexe PAI-1/uPA/uPAR formé
c_4	0	Le complexe PAI-1/uPA/uPAR non internalisé par LRP
	1	Le complexe PAI-1/uPA/uPAR internalisé
RhoA	0	Faible niveau d'expression
	1	Niveau d'expression élevé
Cdc42	0	Faible niveau d'expression
	1	Niveau d'expression élevé

TAB. 5.1 – Table des stratégies

Les jeux K_i , $1 \leq i \leq 4$, correspondent à des jeux de complexation. Par conséquent, ils suivent les règles de l'approche GCF. Leurs gains sont décrits dans la figure 5.2. Le jeu R est un jeu de régulation dans lequel PAI-1 agit sur les GTPases RhoA et Cdc42. Par contre les GTPases n'influencent pas PAI-1. Nous pouvons alors admettre que le jeu R n'élimine pas d'équilibres.

Il apparaît alors que le réseau est uniquement régulé par le jeu U . Ce jeu consiste en l'interaction entre PAI-1 et le dimère uPA/uPAR (c_2) dans le but de former le complexe tripartite PAI-1/uPA/uPA (c_3).

Pour calculer la fonction de gain, nous nous ramenons à une mesure (activité, concentration, affinité, ...) et nous appliquons la méthode de calcul de gain par l'approche de fonction de gain monotone (MPF). Le choix de la mesure des gains influence l'issue du jeu.

Dans notre modèle, l'étude porte sur un ensemble de facteurs de migration spécifique des cellules cancéreuses ; et plus particulièrement, sur l'influence de PAI-1 sur ce processus. Nous savons que l'augmentation du complexe tripartite conduit à accroître la *probabilité de migration des cellules*. Par conséquent, le taux de formation du complexe tripartite (PAI-1/uPA/uPA) devient l'observation caractéristique du modèle. Dans ce cadre, les gains du jeu se rapportent à la formation du complexe ; plus précisément, ils correspondent aux *taux de contribution à sa formation*.

Cette fonction sera calculée comme suit pour chaque configuration :

$\forall i \in A, \forall c \in C, u_i(c) = \frac{[Tripartite]}{[i]}$, avec $[Tripartite]$ (ou $[T]$) la concentration du complexe tripartite créé grâce à l'agent, et $[i]$ la concentration totale de l'agent i dans le milieu avant la formation. On choisit d'associer aux gains les valeurs obtenues par le

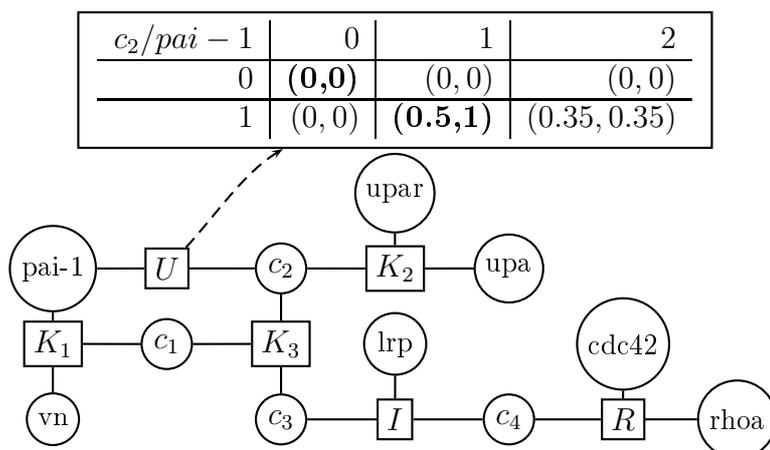


FIG. 5.4 – Réseau de jeux modélisant le système activateur du plasminogène (PAs)

calcul des taux de contribution à la formation du complexe.

Dans ce jeu, on trouve 6 configurations découlant des différentes stratégies des agents. Le tableau 5.2 explique le calcul des gains pour chacune de ces configurations en s'appuyant sur les données biologiques concernant les concentrations des différents agents.

5.2.2.4 Calcul des équilibres

Par définition, les jeux de complexation ne limitent pas les stratégies des agents en « entrée ». En effet, quelle que soit la combinaison de stratégies choisies (voir table 5.2), il existe toujours un équilibre de Nash les incluant. Ainsi, l'équilibre global se fonde principalement sur les équilibres de Nash du jeu U parce qu'il impose des configurations de stratégies.

Les deux équilibres de Nash, écrits en « gras » dans la figure 5.4, correspondent à des configurations biologiques caractéristiques. Le premier ($c_2=0, PAI-1=0$) correspond à un état non-migratoire et le deuxième ($c_2=1, PAI-1=1$) correspond à un état migratoire. La figure 5.5 représente les morphologies correspondantes aux deux états biologiques incarnés par les équilibres.

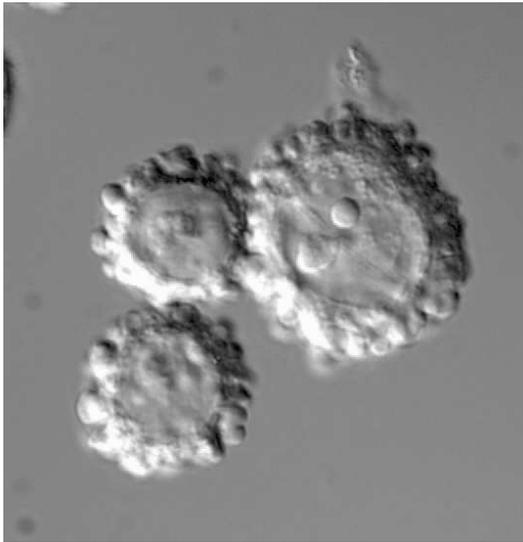
5.2.3 Modélisation par les jeux CP

Nous avons présenté dans la section précédente la modélisation du système PAs par les réseaux de jeu. Pour ce faire, nous avons construit les stratégies pour chaque agent biologique et calculer la fonction de gain pour chaque jeu. L'étude aboutit au calcul de deux équilibres stables, le premier correspondant à l'état non-migratoire et le deuxième à l'état migratoire de la cellule.

Dans cette section, nous présentons la modélisation du système PAs par les jeux CP. Cette modélisation sera fondée sur le modèle générateur/généré. La première étape de construction du jeu CP est la construction du générateur. Cette construction consiste à traduire les interactions élémentaires entre les agents en conversions de jeu.

c_2 / PAI-1	0		1		2	
0	Étant donné que le dimère n'est pas formé, le complexe tripartite ne peut pas l'être non plus. Sa concentration est alors nulle dans les 3 états de PAI-1. Donc les gains de PAI-1 et du dimère sont nuls dans les 3 cas de concentration de PAI-1.					
1	$\frac{[T]}{[Dimere]} = \frac{0}{1} = 0$	$\frac{[T]}{[PAI-1]} = \frac{0}{0} = 0$	$\frac{[T]}{[D]} = \frac{0.5}{1} = 0.5$	$\frac{[T]}{[PAI-1]} = \frac{0.5}{0.5} = 1$	$\frac{[T]}{[D]} = \frac{0.35}{1} = 0.35$	$\frac{[T]}{[PAI-1]} = \frac{0.35}{1} = 0.35$

Pour la construction de la table, nous avons besoin d'établir une base de normalisation. On considère pour simplifier notre raisonnement que lorsque le dimère est formé (état « 1 »), sa concentration est de 1 et de presque nulle noté $\tilde{0}$ dans le cas de dimère non-formé (état « 0 »). En se ramenant sur une base de 1, on considère que l'état « 0 » de PAI-1 correspond à une concentration de 1, l'état « 1 » correspondra à une concentration de 0.5 et l'état « 2 » à une concentration de 1. Toujours d'après les données biologiques, dans le cas où le dimère est formé, à l'état PAI-1 « 0 » la concentration du complexe est presque nulle. A l'état « 1 » de PAI-1, la concentration du complexe est de 0.5 et enfin à l'état « 2 » la concentration du complexe est de 0.8. Ceci donne les rapports de concentration donnés dans la table. On attribue alors les valeurs des taux aux gains. Il en résulte la table finale représentant le jeu U (figure 5.4).



Cellule migrante en milieu PAI



Cellule non migrante en milieu collagène

FIG. 5.5 – Morphologie cellulaires correspondantes aux deux équilibres (cellule cancéreuse du colon)

Le réseau de régulation du système PAs est représenté dans la figure 5.6. La double régulation arquée non-étiquetée sur une molécule désigne une complexation.

Jeu générateur :

Le jeu CP du système PAs est constitué de trois complexations, deux régulations positives et une régulation négative. En se fondant sur le principe de traduction des régulations exposé dans le chapitre 4, et en ne prenant pas en compte la régulation négative, nous écrivons le générateur du système comme suit :

{	$pai + vn$	▶	$paiA$	Activation de pai par complexation
	$upa + upar$	▶	$dimere$	Formation du dimère
	$paiA + dimere$	▶	$tripartite$	Formation du complexe
	$tripartite$	▶	$tripartite + cdc42$	Activation de $cdc42$ par le complexe
	$cdc42$	▶	\emptyset	Absence d'activation sur $cdc42$
	$tripartite$	▶	$tripartite + RhoA$	Activation de $RhoA$ par le complexe
	$RhoA$	▶	\emptyset	Absence d'activation sur $RhoA$

Nous avons vu dans la table de gain du jeu de pai de la section précédente, construite à partir des données biologiques, que le taux de complexe formé diminue lorsque $paiA$ atteint un niveau élevé. Cette diminution se traduit par une inhibition du complexe tripartite par $2paiA$, désignant $paiA$ à un niveau élevé. Néanmoins, nous ne pouvons pas la considérer comme une inhibition traditionnelle. En effet, rappelons qu'une inhibition traditionnelle est traduite en terme de conversion pour x inhibe y par les deux relations : $(x + y \blacktriangleright x) \wedge (\emptyset \blacktriangleright y)$; dans notre cas nous ne pouvons pas rajouter la deuxième conversion étant

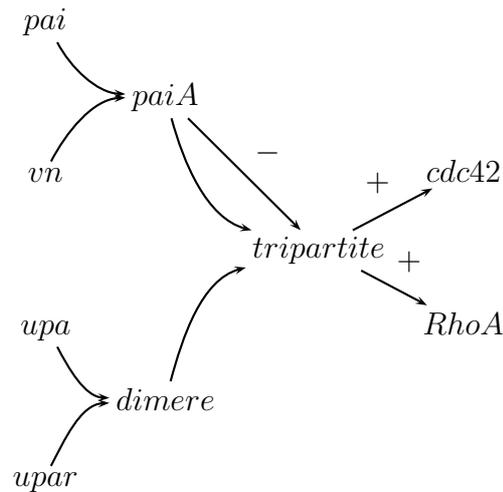


FIG. 5.6 – Réseau de régulation du système PAS

donné que la formation d'un complexe dépend de la présence de ses composants. Par conséquent, cette inhibition de *tripartite* par *2paiA* se traduit dans le générateur par la conversion suivante :



La figure 5.7 présente le graphe du jeu générateur.

Jeu généré :

Le jeu généré est obtenu automatiquement à partir du générateur par passage au contexte. Un programme a été implémenté sous MATHÉMATICA qui prend en entrée le générateur et renvoie d'une part le jeu CP généré et d'autre part calcule les équilibres. Ce programme sera explicité dans le chapitre 7. La figure 5.8 présente le graphe du jeu généré par le programme MATHÉMATICA.

Équilibres :

Le graphe du jeu CP généré ne présente pas de conflits, on n'a alors pas besoin de l'intervention de l'expertise. Les équilibres sont calculés automatiquement. On constate la présence de deux équilibres abstraits de Nash. Le premier correspond à l'état où aucun des agents n'est présent : $\{\emptyset\}$ ce qui correspond biologiquement à l'état non-migratoire. Le deuxième équilibre correspond à l'état où le complexe et les deux GTPases sont présents : $\{tripartite + cdc42 + RhoA\}$, ce qui correspond à l'état migratoire.

5.3 Switch : commutation entre apoptose et migration

Il existe différentes formes de mort cellulaire : nécrose et apoptose. La nécrose est due à une agression très violente provoquant une lyse. L'apoptose est une mort cellulaire qui est génétiquement contrôlée (mort programmée). La spécificité des cellules cancéreuses réside dans le fait qu'elle résistent aux signaux de la mort programmée. Il est alors important d'étudier la dynamique régissant ce phénomène. L'apoptose est caractérisée par une

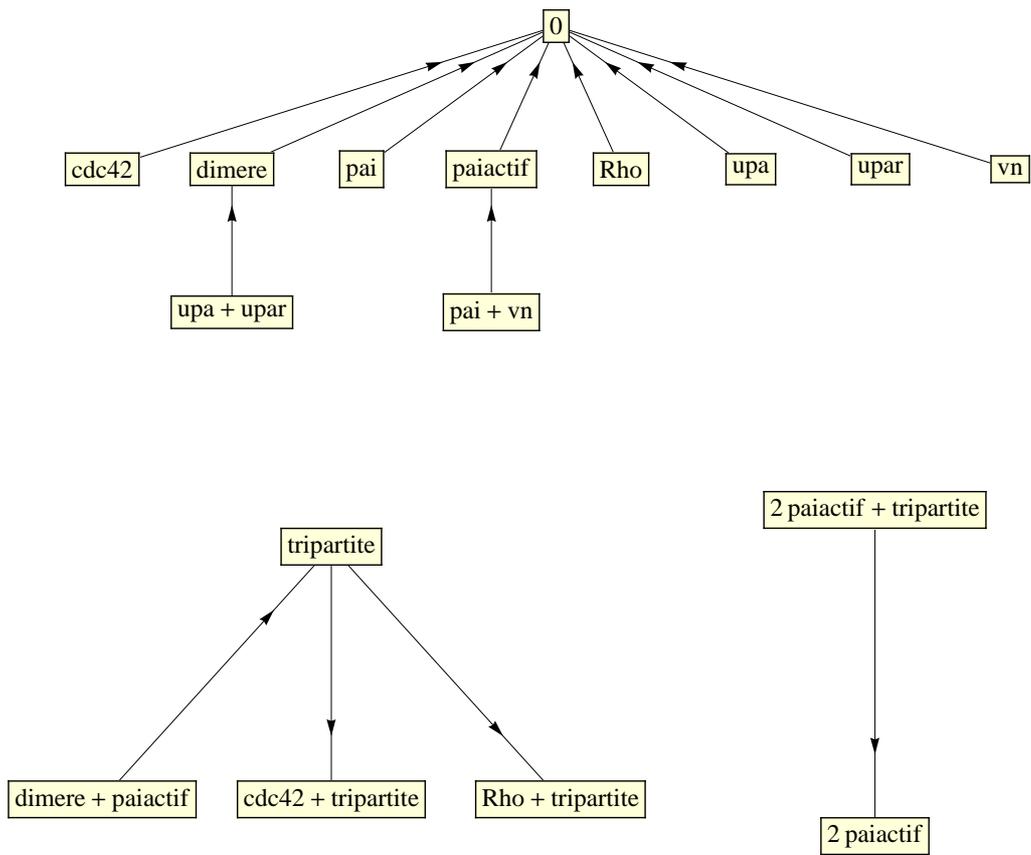


FIG. 5.7 – Graphe du jeu générateur de PAs

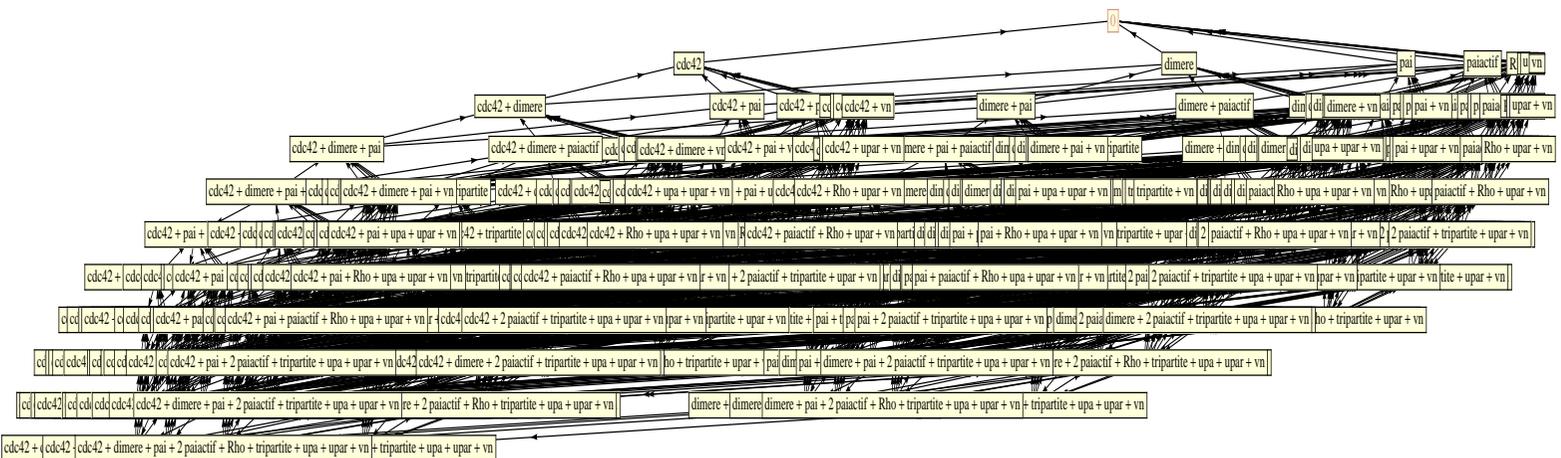


FIG. 5.8 – Graphe du jeu généré de Pas : nombre d'arcs=3680

morphologie spécifique appelée « *blebbing* », dans laquelle des « *boursoufflures* » de la membrane ou « *bleb* » sont observés. Il se trouve que cette morphologie est aussi observée dans un processus de migration cellulaire particulier : la migration améboïde. Cette migration est caractéristique des cellules métastatique [WML⁺03].

Quels sont les phénomènes, à l'échelle moléculaire, responsables de l'induction d'un processus ou l'autre (migration ou apoptose) étant donné que ces derniers se caractérisent par une même morphologie ?

Nous tentons de répondre à cette question en déterminant le réseau de régulation régissant ces deux fonctions grâce à une étude bibliographique. Ce réseau nous permettra par la suite de décrire la dynamique du système grâce à la modélisation par les réseaux de jeux dans un premier temps, par les jeux CP dans un deuxième temps.

La figure 5.9 présente les différentes fonctions associées aux deux morphologies «blebbing» et «étalement». Le blebbing est caractéristique de deux fonctions : soit de la migration améboïde soit de l'apoptose. L'étalement caractéristique de deux fonctions : soit de la migration mésenchymateuse, soit de la prolifération.

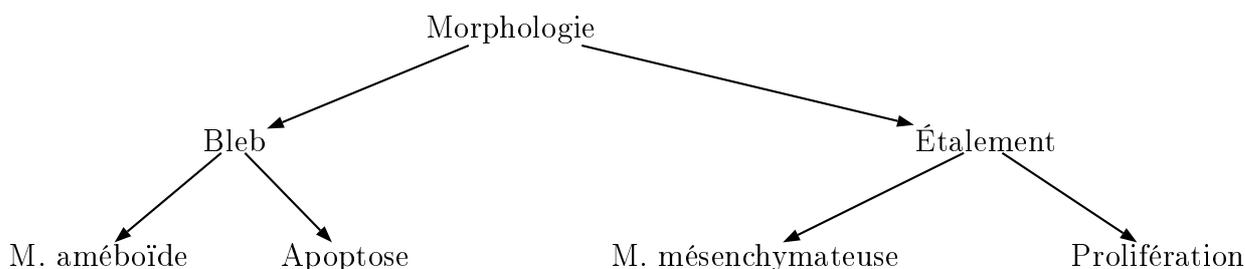


FIG. 5.9 – De la morphologie à la fonction cellulaire

5.3.1 Contexte biologique : extraction de données de la littérature

L'analyse bibliographique porte sur l'étude des molécules impliquées dans les modifications de morphologies pendant l'apoptose et pendant la migration. L'objectif est de définir un ensemble de modèles définissant la régulation exercée par les agents moléculaires conduisant à cette balance. Plusieurs articles abordent les phénomènes régissant l'apoptose. Ils décrivent les différentes molécules participant à cette fonction. Les caspases sont les principales protéines impliquées dans ce processus, elles sont connues pour être responsables de plusieurs changements morphologiques des cellules apoptotiques [LR01, CO02]. En particulier, elles sont associées au blebbing et la contraction cellulaire.

Une autre participation à la morphologie des cellules apoptotiques a été démontrée par Sebbagh *et al.* [SRH⁺01] : l'implication du complexe MLC (myosin light chain) phosphorylé dans la forme de bleb des cellules apoptotiques. En effet le MLC phosphorylé catalyse la génération de la force contractile d'actine myosine et induit donc le blebbing cellulaire. Se pose alors la question de la relation entre la caspase qui elle aussi a été mise en relation avec le blebbing et le MLC phosphorylé. Sebbagh *et al.* et Croft *et al.* montrent que pendant l'apoptose, la caspase clive une protéine ROCK pour la rendre

active [SRH⁺01, RLL⁺05]. Cette forme active de ROCK induit une forte augmentation du niveau de MLC phosphorylé menant au blebbing de la membrane. Nous nous sommes intéressés aux principales molécules empêchant l'induction d'apoptose de cellules, ce qui est le cas dans les cellules tumorales. Chen *et al.* montrent l'implication d'une protéine PAI-1 dans l'inhibition de l'apoptose dans les cellules VMSC (vascular smooth muscle cells) [CJB⁺04]. En effet, il a été montré que l'addition de PAI-1 inhibe l'apoptose dans plusieurs lignées de cellules même celles de PC-3 du cancer de prostate. Les auteurs ont mis en avant le fait que l'activation de la caspase et l'induction de l'apoptose des neurones ont été observés dans un milieu faible en PAI-1. L'article postule que PAI-1 pourrait réguler l'apoptose des cellules vasculaires des muscles en interagissant directement avec la caspase.

Dans la littérature, on relève d'autres protéines influant la morphologie des cellules, les protéines de la famille Rho (Rho, Rac, Cdc42..). En effet, Rho a été identifié comme responsable de la formation de fibres de stress d'actine et de la force contractile générée par l'actin-myosine ; Rac promeut la formation des lamellipodes et Cdc42 celle des filopodes [CO02]. Schmitz *et al.* ont démontré la corrélation entre l'activation de Rho et la migration des cellules tumorales [AGBVA00].

Cette étude bibliographique a permis la construction d'un réseau de régulation décrivant les interactions entre les différentes protéines responsables de l'induction des deux fonctions de migration et apoptose. Le réseau construit est représenté par la figure 5.10. Dans un premier temps, nous tentons de valider la cohérence de ce réseau en construisant le réseau de jeux correspondant par le principe de «mechanism design». Cette théorie permet de construire un jeu à partir des équilibres voulus. Le but de cette méthode de construction inverse est de proposer des hypothèses sur de nouvelles interactions ou de réfuter certaines hypothèses existantes dans le réseau. Dans un deuxième temps, nous modélisons la dynamique du réseau par les jeux CP.

5.3.2 Modélisation par les réseaux de jeux

Afin de construire le réseau de jeux biologiques, nous devons constituer les différents composants de chaque jeu. Les agents sont les principales molécules intervenant dans le réseau présenté dans la figure 5.10 ; les stratégies étant soit les différentes concentrations de l'agent soit ses différentes conformations soit encore ses différentes actions sur les autres agents (inhibe ou active). Les gains seront attribués grâce à une fonction préalablement choisie.

Dans ce travail, nous abordons un sous-champ de la théorie des jeux : le «mechanism design». Il s'agit d'établir des méthodes de conception de jeux vérifiant des résultats spécifiques. Dans le cadre de notre étude, ceci nous mène à concevoir des modèles de jeux permettant d'aboutir aux trois équilibres correspondant aux fonctions biologiques obtenues dans le réseau de la figure 5.10 : migration, apoptose et étalement.

Étant donné un ensemble d'équilibres, plusieurs jeux peuvent les engendrer (potentiellement une infinité) en faisant varier le nombre de joueurs, les stratégies et les gains des jeux. Une question centrale concerne le choix entre deux jeux équivalents du point de vue des équilibres. Pour effectuer le choix entre les deux, nous nous fonderons sur le principe de parcimonie consistant à choisir le plus simple.

La notion de simplicité revient à définir un ordre sur les jeux ; le plus simple étant le plus petit selon cet ordre. Les critères possibles pour un réseau de jeux sont le nombre de joueurs, le nombre de stratégies par joueur ou le nombre de jeux. La modélisation consiste alors à trouver le jeu minimal conduisant à un ensemble possible d'équilibres préétablis. Il s'agit donc d'une construction inverse («backward») qui consiste à partir des équilibres et aboutir au jeu correspondant. L'objet est de vérifier la cohérence du jeu au vu des observations biologiques.

Un ordre sur les critères ne peut, en l'état actuel des connaissances, se faire à priori. Aussi faut-il envisager différents modèles répondant aux critères. Les modèles à conserver seront ceux qui auront passé l'examen de l'expert biologiste avec succès ; en ce sens, le modèle correspond plus à une réalité ou intuition biologique.

Cette approche par parcimonie dans la conception d'un modèle a pour objectif pratique de limiter l'investigation expérimentale et donc son coût. Afin de valider le modèle, nous prenons comme méthodologie de concevoir le modèle puis le valider théoriquement puis expérimentalement. Dans ce cadre, l'expérience est guidée par les besoins pour valider ou invalider le modèle. Une expérience invalidant le modèle suffit pour le réfuter et nous choisissons d'achever les expériences lorsque le modèle est validé.

Pour illustrer cette notion, considérons que le modèle minimal met en lumière la nécessité d'avoir 3 stratégies pour un agent afin d'obtenir 3 états physiologiques distincts. Supposons que chaque stratégie correspond à un niveau de concentration différent ; dans ce cadre, pour valider le modèle, il est nécessaire d'identifier expérimentalement que ces 3 différentes concentrations conduisent aux 3 états physiologiques. Nous explicitons dans la section suivante la méthodologie de conception de modèles de jeux aboutissant aux trois équilibres voulus tout en nous fondant sur le principe de parcimonie.

5.3.2.1 Méthodologie

Afin de construire le réseau de jeux correspondant au réseau biologique étudié, il faut déterminer les joueurs, les stratégies et les relations d'ordre entre les différentes configurations de stratégies nous permettant d'aboutir aux équilibres de Nash voulus.

Joueurs :

Les joueurs du réseau de jeux sont les principales molécules constituant le réseau de régulation. Nous considérons les 7 agents principaux suivants : PAI-1, caspase, inducteur, ROCK, Rho, Rac et Dia.

Stratégies :

Afin d'établir les stratégies des agents nous avons recours à la construction «backward», sous le principe de mechanism design. Cette méthode consiste à partir des données d'équilibres (ici les trois fonctions cellulaires : migration, apoptose et étalement) et de retrouver les stratégies de chaque joueur qui permettent d'aboutir aux trois équilibres de Nash correspondant aux trois fonctions citées ci-dessus.

En se référant au réseau de régulation de la figure 5.10, nous observons ce qui suit :

- ROCK est associée directement à deux fonctions biologiques différentes (apoptose et migration) ; ceci mène à penser que cette molécule agit de deux manières diffé-

rentes aboutissant chacune à une de ces deux fonctions ; on lui associera donc deux stratégies représentant ces deux fonctions. A ces deux stratégies nous rajoutons une troisième qui correspond au cas où ROCK est absent de l'environnement (stratégie : 0).

- Caspase étant une molécule régulant uniquement ROCK, il en suit qu'elle adopte deux stratégies : une pour réguler ROCK (stratégie : 1) et une associée à son absence et donc l'absence de régulation (stratégie : 0).
- Dia est impliquée dans la troisième fonction (étalement), ceci nous mène à lui accorder au moins deux stratégies : la première étant le cas où elle est absente de l'environnement (stratégie : 0) et la seconde la stratégie qu'elle adopte pour mener à l'étalement (stratégie : 1).
- Rho étant une molécule qui régule en même temps ROCK et Dia, qui elles-mêmes régulent des fonctions différentes, nous sommes alors amenés à considérer que Rho régule ROCK d'une manière différente de Dia. Alors Rho adopte deux stratégies différentes pour ces deux régulations (pour la régulation de ROCK, la stratégie : 1 et pour la régulation de Dia, la stratégie : 2) auxquelles nous rajoutons une troisième correspondant au cas où Rho est absent de l'environnement et par conséquent ne régule ni ROCK ni Dia (stratégie : 0).
- PAI-1 régule Rho, Dia et la caspase. La caspase régule l'apoptose, Dia l'étalement et Rho soit l'étalement soit l'apoptose. PAI-1 paraît alors réguler indirectement les trois fonctions. Ceci nous mène à lui accorder au moins trois stratégies auxquelles se rajoute une quatrième : son absence de l'environnement (stratégie : 0). Étant donné que l'on a au maximum trois équilibres, PAI-1 peut juste avoir trois stratégies lui permettant d'avoir ces trois équilibres.

Dans le tableau 5.3 nous présentons une synthèse présentant le nombre maximal considéré de stratégies par joueur.

Agent	Nombre de stratégies	Stratégies
PAI-1	3	(0,1,2)
caspase	2	(0,1)
inducteur	2	(0,1)
ROCK	3	(0,T,ST)
Rho	3	(0,1,2)
Rac	2	(0,1)
Dia	2	(0,1)

TAB. 5.3 – Stratégies maximales associées à chaque agent selon la méthode de «backward»

Gains :

Pour trouver les relations d'ordre entre les différentes configurations nous partons des équilibres que l'on veut trouver. Ces équilibres correspondent aux trois fonctions biologiques : apoptose, migration et étalement. Par exemple, pour la première fonction repré-

sentant l'apoptose, la caspase doit être active (stratégie :1) ce qui active la forme ROCK (stratégie : ST). On considère que PAI-1 est à son état absent (stratégie :0) puisqu'il est inhibiteur de la caspase et cette dernière est présente dans l'environnement. Dia, étant impliquée dans l'étalement et non dans l'apoptose, sera absente (stratégie : 0). Nous nous fondons sur cette méthodologie de construction de jeux pour établir la fonction de gain des différents agents.

Étant donné cette structure de jeu et se fondant sur le principe de parcimonie nous aboutissons à au moins trois modèles de réseaux de jeux différents. Chacun de ces modèles postule une hypothèse sur le rôle central d'une molécule dans le réseau : soit PAI-1 contrôle les trois fonctions, soit RhoA contrôle ces trois fonctions soit enfin l'existence d'interaction entre ROCK et Dia contrôlant ces trois fonctions. Ces modèles seront résumés dans le tableau 5.7.

1. PAI-1 contrôle les trois fonctions :

Le premier modèle propose que PAI-1 est responsable de l'induction des trois fonctions.

- PAI-1 a trois stratégies, nous associons un équilibre global au réseau, correspondant à une des trois morphologies cellulaires différentes, à une stratégie de PAI-1.
- En plus des trois stratégies de PAI-1, nous accordons trois stratégies aussi à Rho dans sa régulation de Dia. En effet, pour distinguer les deux fonctions : étalement et migration, Rho doit agir de deux manières différentes sur Dia.
- Nous associons à ROCK trois stratégies également (0), (T), (ST) correspondant respectivement à l'absence de ROCK, la présence de ROCK sous sa forme active via Rho et finalement la présence de ROCK sous sa forme active via la caspase.
- Pour les autres molécules, on leur attribue des stratégies binaires : (0) et (1) correspondant respectivement à l'état absent et à l'état présent.

Dans ce cas nous obtenons le réseau de jeu de la figure 5.11. Les stratégies des agents menant aux trois équilibres globaux du réseau figurent dans la table 5.4.

Agent	Apoptose	Migration	Étalement
PAI-1	0	1	2
caspase	1	0	0
inducteur	1	0	0
ROCK	ST	T	0
Rho	0	1	2
Rac	1	0	0
Dia	0	0	1

TAB. 5.4 – Équilibres du réseau de la figure 5.11

2. RhoA contrôle les trois fonctions :

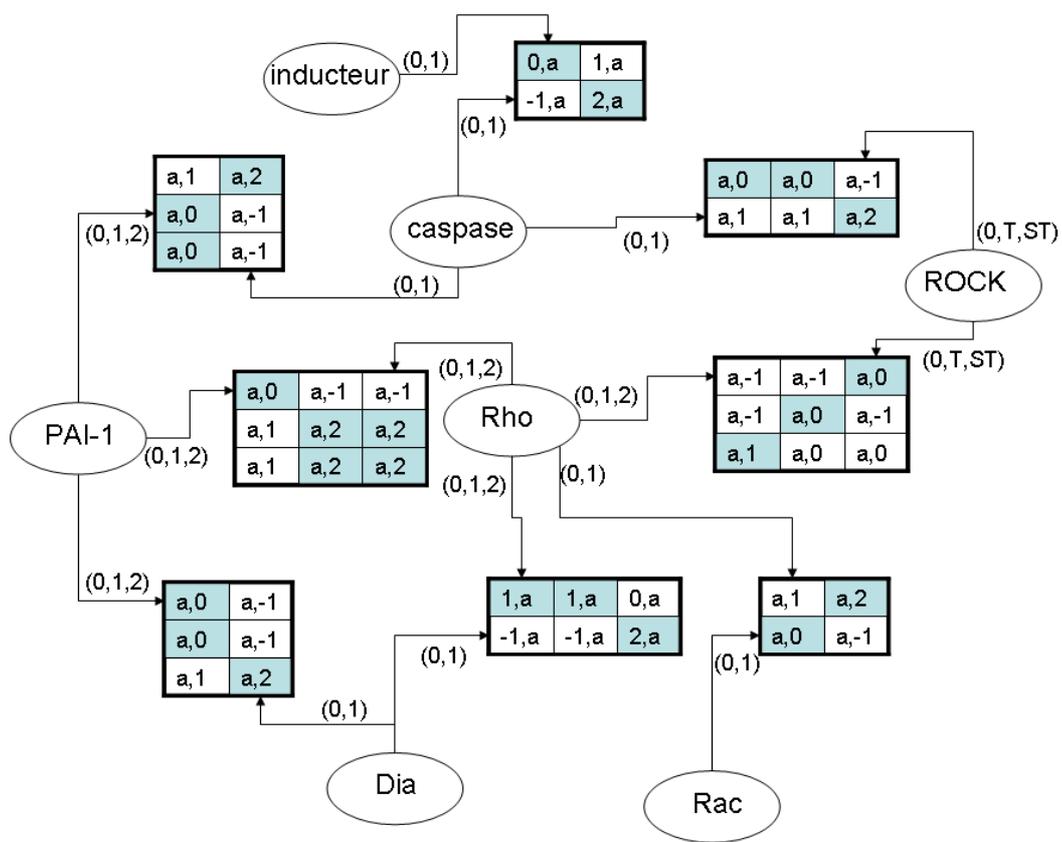


FIG. 5.11 – Réseau de jeux du modèle 1

Le deuxième modèle postule que la petite GTPase Rho est responsable des trois fonctions.

- Rho a trois stratégies (0), (1) et (2) correspondant respectivement à l'état absent de Rho, un état où Rho influence Dia et n'influence pas ROCK et enfin un état influençant ROCK et pas Dia. C'est cette bascule qui est responsable des deux équilibres migration et étalement.
- PAI-1 a deux stratégies (0) ou (1), la première induit le premier équilibre (apoptose) et le deuxième induit les deux autres.
- ROCK possède trois stratégies (0), (T), (ST) correspondant respectivement à l'absence de ROCK, la présence de ROCK sous sa forme active via Rho et finalement la présence de ROCK sous sa forme active via la caspase.
- On attribue aux autres molécules des stratégies binaire en (0) et (1) correspondant respectivement à l'état absent et à l'état présent.

Ce modèle se présente sous la forme d'un réseau de jeux donné par la figure 5.12.

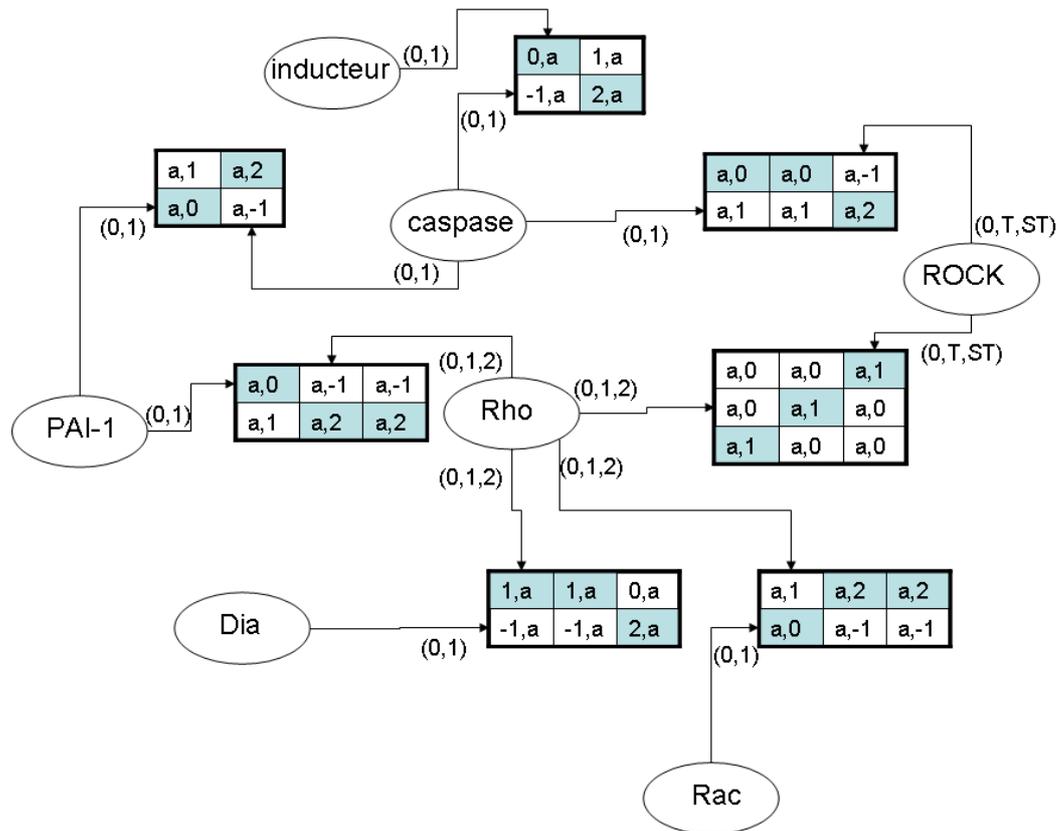


FIG. 5.12 – Réseau de jeux du modèle 2

Les stratégies associées à chaque molécule permettant d'avoir les trois équilibres voulus sont représentées dans le tableau 5.5.

3. Interaction entre ROCK et Dia contrôlant les trois fonctions :

Agent	Apoptose	Migration	Étalement
PAI-1	0	1	1
caspase	1	0	0
inducteur	1	0	0
ROCK	ST	0	T
Rho	0	2	1
Rac	1	0	0
Dia	0	1	0

TAB. 5.5 – Équilibres du réseau de la figure 5.12

Le dernier modèle postule que la petite GTPase Rho ne possède aucune importance dans le réseau et qu'il existe une interaction entre Dia et ROCK. Dans ce cas la bascule entre les trois fonctions est régulée par l'interaction entre ROCK et Dia et par PAI-1. Le réseau de jeux construit permet de déduire qu'il s'agit d'une inhibition de ROCK par Dia.

- ROCK a trois stratégies (0), (ST), (T), correspondant respectivement à l'absence de ROCK, la présence de ROCK sous sa forme active via la caspase et la présence de ROCK sous sa forme active non via la caspase.
- PAI-1 a trois stratégies, chacune correspond à un équilibre différent.
- Dia et les autres molécules ont chacune deux stratégies (0) ou (1) selon qu'elles sont présentes dans l'environnement ou pas.

Le réseau de jeux associé à ce modèle est représenté par la figure 5.13.

Les stratégies menant aux équilibres souhaités sont représentées dans le tableau 5.6.

Agent	Apoptose	Migration	Étalement
PAI-1	0	1	2
caspase	1	0	0
inducteur	1	0	0
ROCK	ST	T	0
Dia	0	0	1

TAB. 5.6 – Équilibres du réseau de la figure 5.13

5.3.2.2 Synthèse et Résultats

L'interprétation des données bibliographiques conduit à trois modèles possibles, validés par des réseaux de jeux. Le tableau 5.7 présente une synthèse de la modélisation et les caractéristiques des trois modèles obtenus.

Ces trois modèles, cohérents avec les équilibres observés nous permettent de proposer de nouvelles possibilités d'interactions et de nouveaux comportements de molécules. Ceci

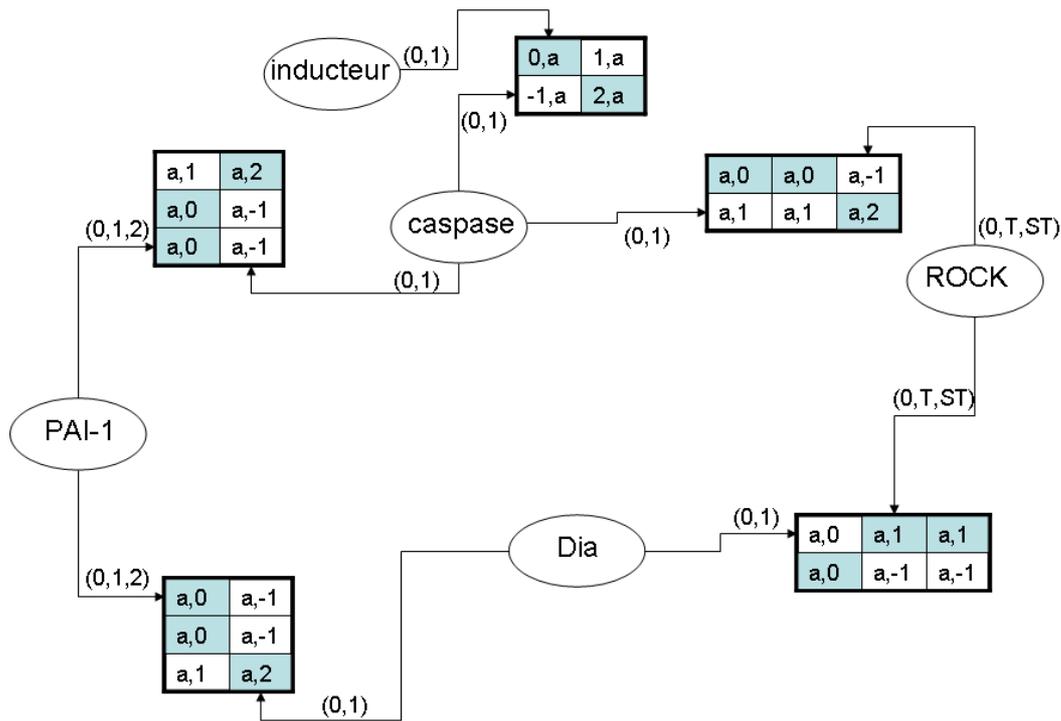


FIG. 5.13 – Réseau de jeux du modèle 3

nous mène à établir de nouvelles hypothèses biologiques pouvant expliquer la dynamique des réseaux menant aux équilibres observés.

Les hypothèses déduites concernent le contrôle des trois fonctions par PAI-1, ou le contrôle par RhoA, ou encore la possibilité d'une interaction entre Dia et ROCK, qui paraît être une inhibition de ROCK par Dia, ou enfin la non-implication de Rho dans ce mécanisme.

La validation de ces différentes hypothèses nécessite d'avoir recours à l'expérimentation. Par exemple pour l'hypothèse d'interaction entre ROCK et Dia, l'expérience proposée se produit en deux étapes :

- utilisation d'un anti-corps anti-Dia et mesurer l'expression de ROCK,
- ajouter un effecteur pour Dia et mesurer l'expression de ROCK.

Si la mesure de ROCK diminue en présence de Dia, on peut valider l'hypothèse d'inhibition de ROCK par Dia.

Cette étude nous a permis de valider la modélisation par la théorie des jeux dans le cadre d'un travail interdisciplinaire. En effet, elle propose une grille de compréhension des différentes fonctions de la cellule, à partir desquelles nous avons établi de nouvelles hypothèses cohérentes avec les observations.

5.3.3 Modélisation par les jeux CP

Nous avons présenté dans la section précédente la modélisation du réseau du switch apoptose/migration par la théorie des réseaux de jeux. Cette modélisation est fondée sur le principe de «mechanism design» qui consiste à partir des équilibres et de construire

Modèle 1	<ul style="list-style-type: none"> - PAI-1 responsable de l'induction des trois équilibres - PAI-1 a trois stratégies : chacune associée à un équilibre différent - Rho a trois stratégies dans la régulation de Dia qui permettent de distinguer les deux équilibres étalement et migration - ROCK trois stratégies (0), (T), (ST) : absence, ROCK actif via Rho, ROCK actif via caspase - Autres molécules (0) et (1) : absent ou présent
Modèle 2	<ul style="list-style-type: none"> - Rho responsable de l'induction des trois équilibres - (0) pour l'absence, (1) pour la régulation de Dia et pas ROCK, (2) pour la régulation de ROCK et pas Dia - ROCK trois stratégies (0), (T), (ST) : absence, ROCK actif via Rho, ROCK actif via caspase - Autres molécules (0) et (1) : absents ou présents
Modèle 3	<ul style="list-style-type: none"> - Rho n'a pas d'influence sur le réseau - Interaction entre Dia et ROCK (Dia inhibe ROCK) - PAI-1 responsable de l'induction des trois équilibres en adaptant trois stratégies - Autres molécules (0) et (1) : absents ou présents

TAB. 5.7 – Synthèse de la modélisation

le réseau de jeu équivalent. La modélisation de ce même réseau par les jeux CP permet de construire un premier modèle en se référant au réseau de régulation obtenu par la littérature. Si les équilibres ne sont pas satisfaisants, il s'agit de compléter le générateur afin d'aboutir aux équilibres souhaités.

Jeu générateur et jeu généré :

Nous traduisons les six régulations présentées dans la figure 5.10 par le générateur suivant :

{	pai	▶ $pai + rho$	Activation de rho par pai
	rho	▶ \emptyset	Absence d'activateur de rho
	$pai + caspase$	▶ pai	Inhibition de $caspase$ par pai
	\emptyset	▶ $caspase$	Absence d'inhibiteur de $caspase$
	$caspase$	▶ $rock$	Activation de $rock$ par $caspase$
	$rock$	▶ \emptyset	Absence d'activateur de $rock$
	rho	▶ $rho + rock$	Activation de $rock$ par rho
	$rock$	▶ \emptyset	Absence d'activateur de $rock$
	rho	▶ $rho + dia$	Activation de dia par rho
	dia	▶ \emptyset	Absence d'activateur de dia
	pai	▶ $pai + dia$	Activation de dia par pai

La simple donnée du générateur construit à partir du réseau de régulation donne lieu à deux graphes obtenus grâce au programme MATHÉMATICA. Le premier correspond au

graphe du jeu du générateur (cf. figure 5.14) et le deuxième à celui du jeu généré (cf. figure 5.15) obtenu par la méthode de passage au contexte.

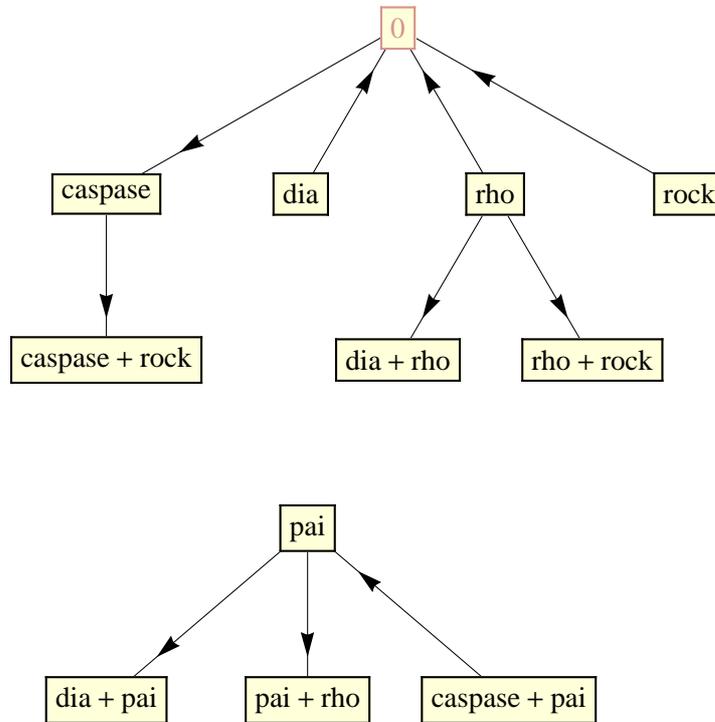


FIG. 5.14 – Graphe du jeu générateur du switch apoptose/migration

Équilibres :

Les équilibres sont calculés automatiquement. On constate la présence de deux équilibres abstraits de Nash. Le premier correspond à l'état $\{caspase + rock\}$ représentant l'état apoptotique. Le deuxième équilibre correspond à l'état $\{dia + pai + rho + rock\}$ représentant l'état améboïde migratoire. Nous remarquons que le réseau de régulation donné ne permet pas de représenter de manière distincte les deux états ; le premier représentant la morphologie étalée de la cellule et le deuxième représentant la morphologie améboïde associée à la fonction de migration. En effet, l'équilibre $\{dia + pai + rho + rock\}$ peut représenter les deux états tout dépend de la concentration de Dia et de ROCK. La cohérence du réseau est alors mise en doute ; il faut établir des hypothèses sur de nouvelles régulations permettant d'extraire le troisième équilibre (étalement).

Une hypothèse que l'on peut établir, afin de distinguer les deux équilibres, est l'existence d'une interaction entre Dia et ROCK. En effet, s'il s'agit de plus d'une inhibition, la présence de dia induit l'absence de ROCK et vice versa. On pourra alors extraire les deux équilibres, le premier correspondant à la présence de Dia, Rho et PAI-1 qui représente la

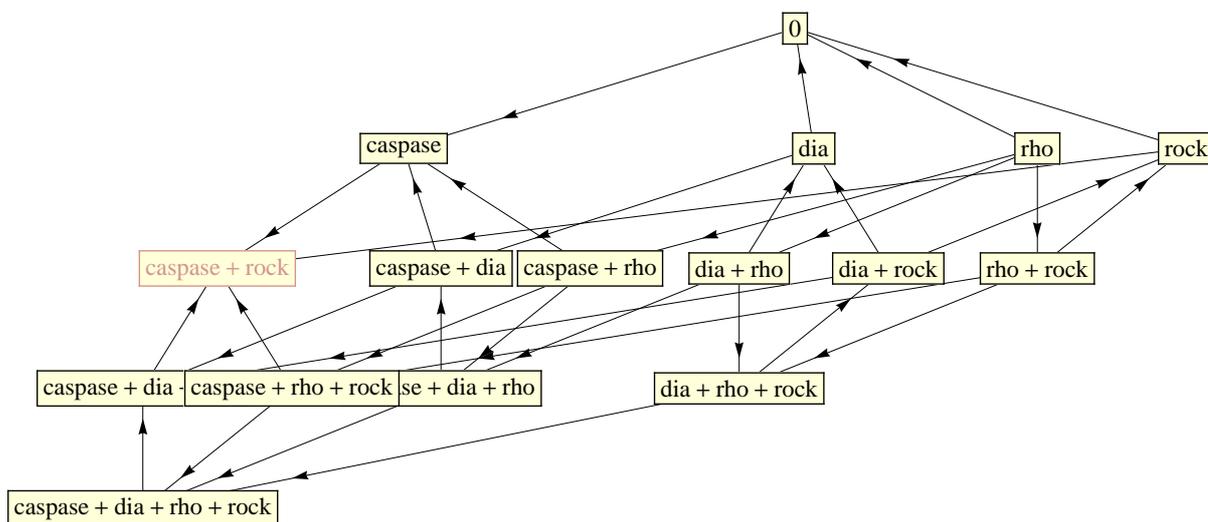
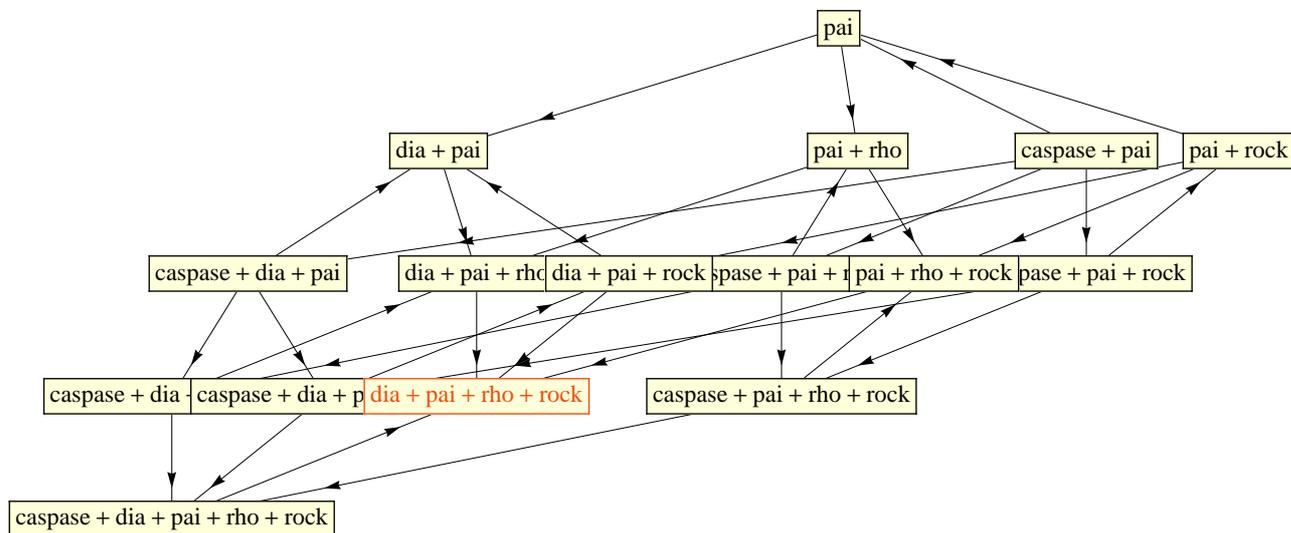


FIG. 5.15 – Graphe du jeu généré du switch apoptose/migration

fonction étalement. Le deuxième correspondant à la présence de ROCK, Rho et PAI-1 qui représente la fonction migration améboïde.

Chapitre 6

Extension des outils de la théorie

L'analyse par le modèle générateur/généré exposé dans le chapitre 4 se trouve limitée par le nombre d'agents à étudier. Cette limite n'est pas propre à ce modèle mais commun à tous les formalismes induisant des graphes d'états. La cardinalité des conversions d'un générateur est en moyenne de l'ordre du nombre d'agents n . Par contre, le nombre d'états d'un jeu généré est de 2^n , de l'ordre du nombre des synopsis, correspondant mathématiquement à l'ensemble des parties de l'ensemble des agents. Par conséquent, l'analyse des réseaux ne peut s'opérer que sur des réseaux de taille réduite, c'est-à-dire de l'ordre de 10 à 20 gènes selon leur connectivité. Afin d'étudier la dynamique de réseaux de taille plus importante et d'en calculer les équilibres, il apparaît nécessaire d'adopter des méthodes de calculs spécifiques permettant d'éviter le passage par le jeu généré. Cette approche repose sur deux notions qui se complètent :

- le calcul des équilibres engendrés par la composition de sous-jeux :
Il consiste à traiter chaque sous-jeu, pouvant incarner chacun un joueur, séparément et de prédire le comportement du jeu de composition à partir de la dynamique des sous-jeux,
- le calcul des équilibres en ne considérant que le générateur :
Il consiste à prédire les équilibres du jeu en se focalisant seulement sur la donnée de son générateur, ce qui permet de se passer du calcul du jeu généré.

Cette étude s'articule autour de trois questions :

1. Existe-t-il un ou plusieurs équilibres ?
2. Un synopsis est-il un équilibre ou ne l'est-il pas ?
3. Quels sont tous les équilibres ?

De manière générale, un algorithme permettant de répondre à la troisième question permet de répondre aux deux précédentes. La troisième question paraît, cependant, être une question difficile, les questions 1 et 2 constituent un raffinement de celle-ci, permettant de donner des éléments de réponse.

De manière pragmatique, la composition de jeux permet d'appréhender la conception de jeu de manière incrémentale en se focalisant sur des jeux de taille réduite correspondant à des sous-ensembles d'agents biologiques. Cette démarche permet de modéliser progressivement les réseaux de régulation. Le mécanisme de composition repose sur l'union des

composants du jeu. L'objet de cette approche est de trouver des éléments de prédiction quant à la dynamique du réseau global étant donné les équilibres des sous-jeux le composant. L'étude de la composition sera faite sous le modèle générateur/généré. Elle s'applique aussi bien aux jeux générateurs qu'aux jeux générés.

Par ailleurs, d'une manière symétrique, nous pouvons procéder à la décomposition d'un jeu en sous-jeux. Ceci a pour but de réduire le domaine de travail et de se focaliser sur un sous-jeu intéressant. En effet, si on applique une perturbation à un jeu, nous voudrions connaître le sous-jeu responsable de la réponse à cette perturbation. La décomposition en sous-jeux cohérents (c'est-à-dire pouvant se considérer indépendants des autres sous-jeux au vu de la perturbation étudiée), nous permet d'extraire l'ensemble des éléments responsables de cette réponse.

La prédiction d'équilibre à partir du générateur a pour objectif d'évaluer les équilibres du réseau étudié en ayant pour seule donnée le générateur. Cette approche dépend intrinsèquement du modèle générateur/généré et de la manière dont sont calculées les préférences, qui constituent un prérequis nécessaire à la prédiction d'équilibres à partir du générateur.

Les propositions et les théorèmes de ce chapitre sont démontrés dans le cadre du modèle générateur/généré. Pour cela nous considérons que la relation de préférence est incluse dans la relation de conversion ($\triangleright_i \subset \blacktriangleright_i$).

Le chapitre s'organise comme suit : la section 6.1 présente la méthodologie d'intégration des données par la prédiction du comportement du jeu global à partir de la dynamique des sous-jeux le composant. La section 6.2 présente des théorèmes sur la prédiction de la dynamique du jeu CP à partir de la seule donnée de son générateur.

6.1 Jeux de composition

La composition consiste à unir deux jeux CP. Elle se définit formellement par l'union des composantes. Étant donné deux jeux CP (Γ et Γ'), le jeu CP de composition a comme structure de jeu l'union des joueurs, des synopsis, des conversions et des préférences des sous-jeux. Cette définition s'applique aussi bien pour les jeux générateurs que pour les jeux générés. La figure 6.1 présente schématiquement la composition de deux jeux.

Définition 6.1 (Composition de jeux)

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \triangleright_i \rangle$ et $\Gamma' = \langle \mathcal{A}', S', \blacktriangleright'_i, \triangleright'_i \rangle$ deux jeux CP, on définit :

$$\Gamma \cup \Gamma' \triangleq \langle \mathcal{A} \cup \mathcal{A}', S \cup S', (\blacktriangleright_i \cup \blacktriangleright'_i)_{i \in \mathcal{A} \cup \mathcal{A}'}, (\triangleright_i \cup \triangleright'_i)_{i \in \mathcal{A} \cup \mathcal{A}'} \rangle$$

L'étude des équilibres du jeu composé s'établit à partir de la donnée des équilibres des sous-jeux le composant. La détermination des équilibres du jeu composé se formule donc en terme de maintien, de perte ou de création d'équilibres. Peut-on maintenir les équilibres des jeux initiaux ? Assiste-t-on à l'émergence de nouveaux équilibres lors de la composition de jeux ?

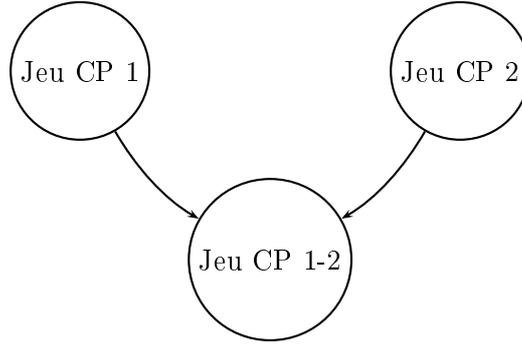


FIG. 6.1 – Jeu de composition

Équilibres abstraits de Nash

Concernant les équilibres abstraits de Nash, nous pouvons établir une relation conservative d'un équilibre des sous-jeux vers la composition. L'existence d'un équilibre dans les sous-jeux conduit à son existence dans le jeu composé. D'une manière symétrique, nous établissons une relation montrant l'absence d'émergence d'équilibres abstraits de Nash. Un équilibre abstrait de Nash dans le jeu de composition provient nécessairement d'un de ses sous-jeux. La proposition 6.1 écrit formellement ces résultats. La figure 6.2 représente un exemple de sous-jeux dont la composition maintient l'équilibre abstrait de Nash. La figure 6.3 illustre l'absence d'émergence d'équilibre abstrait dans le jeu composé.

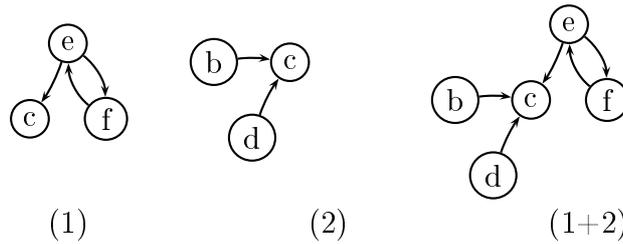
Proposition 6.1 (Équilibre abstrait de Nash d'un jeu de composition)

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \triangleright_i \rangle$ et $\Gamma' = \langle \mathcal{A}', S', \blacktriangleright'_i, \triangleright'_i \rangle$ deux jeux CP :

$$\text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{aN}}(s) \Rightarrow \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{aN}}(s) \vee \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{aN}}(s) \quad (6.1)$$

$$\text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{aN}}(s) \Leftarrow \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{aN}}(s) \wedge \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{aN}}(s) \quad (6.2)$$

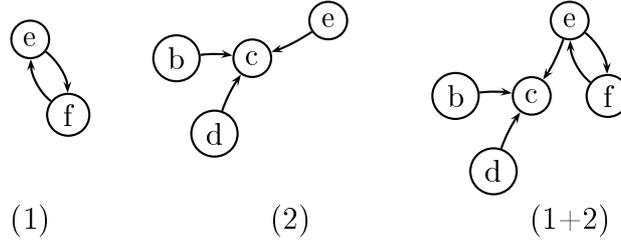
PREUVE. cf. annexe. ■

FIG. 6.2 – $\text{Eq}_{\Gamma_1}^{\text{aN}}(c) \wedge \text{Eq}_{\Gamma_2}^{\text{aN}}(c) \Rightarrow \text{Eq}_{\Gamma_1 \cup \Gamma_2}^{\text{aN}}(c)$

Il faut noter que si les sous-jeux possèdent les mêmes synopsis ($S = S'$) nous pouvons établir l'équivalence suivante :

$$\text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{aN}}(s) \Leftrightarrow \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{aN}}(s) \wedge \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{aN}}(s)$$

Par ailleurs, si les sous-jeux n'ont pas de synopsis communs, les équilibres abstraits de Nash ne figurant pas dans un des deux sous-jeux sont conservés dans le jeu de composition.

FIG. 6.3 – $\text{Eq}_{\Gamma_1 \cup \Gamma_2}^{\text{aN}}(c) \Rightarrow \text{Eq}_{\Gamma_2}^{\text{aN}}(c)$

Ceci provient du fait que les synopsis équilibres ne peuvent pas être atteints par ce sous-jeu car ils ne font pas partie de ses synopsis. En conséquence, les équilibres abstraits d'un jeu composé de deux sous-jeux ayant des synopsis différents ($S \cap S' = \emptyset$) se déterminent ainsi :

$$\mathcal{E}_{\text{aN}}(\Gamma \cup \Gamma') = \mathcal{E}_{\text{aN}}(\Gamma) \cup \mathcal{E}_{\text{aN}}(\Gamma')$$

Équilibres CP

La question du maintien des équilibres CP, a trait à la manière dont se composent les équilibres CP (i.e. ensemble de synopsis formant une composante fortement connexe) possédant des synopsis en commun. Il faut établir au préalable une distinction entre la définition des composantes de synopsis $[s]$ et des synopsis formant la composante. Identifiée par un synopsis s , une composante $[s]$ peut différer selon le jeu. $[s]$ établie selon le jeu Γ et désignée par $[s]_{\Gamma}$, peut se distinguer de la composante établie selon le jeu Γ' ($[s]_{\Gamma'}$). De manière générale, nous avons $[s]_{\Gamma} \neq [s]_{\Gamma'}$. Toutefois la question d'association de composantes se pose dans la mesure où les jeux se partagent des synopsis. Dans ce cadre, la proposition 6.1 n'est pas vérifiée pour les équilibres CP comme l'illustre l'exemple de la figure 6.4. Le théorème 6.1 en donne une construction à partir de n'importe quel jeu. En effet, pour tout jeu Γ nous pouvons créer un jeu Γ' partageant un même équilibre et dont la composition conduit à la perte de cet équilibre. Ceci prouve qu'un équilibre CP peut ne pas être préservé et qu'il est plus difficile de prévoir son maintien que celui d'un équilibre abstrait de Nash.

Théorème 6.1 (Perte d'équilibres)

$$\forall \Gamma, \forall s \in S. \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{CP}}([s]) \wedge [s] \neq \{s\} \Rightarrow \exists \Gamma'. \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{CP}}([s]) \wedge \neg \text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{CP}}([s])$$

PREUVE. Soit un jeu $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \triangleright_i \rangle$, pour tout s tel que $\text{Eq}_{\Gamma}^{\text{CP}}([s])$ et $[s] \neq \{s\}$, on définit un jeu $\Gamma' = \langle \mathcal{A}', S', \blacktriangleright'_i, \triangleright'_i \rangle$ comme suit :

- $\mathcal{A} = \mathcal{A}'$;
- $S' = \{s, s', z\}$ avec $s' \in [s]_{\Gamma} \wedge s' \neq s$ et $z \notin S$ (puisque $[s]_{\Gamma} \neq \{s\}$, s' exist) ;
- $\forall i \in \mathcal{A}, (s' \blacktriangleright'_i z) \wedge (s' \blacktriangleright'_i s)$;
- $\forall i \in \mathcal{A}, (s' \triangleright'_i z) \wedge (s' \triangleright'_i s)$.

Étant donné la définition de Γ' , la relation de changement d'état d'esprit est : $s \rightarrow'_i z \wedge s' \rightarrow'_i s$ pour tout joueur i . Par conséquent nous avons $\text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{CP}}([s])$. Cependant, étant donné la définition des jeux de composition, nous avons $\neg \text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{CP}}([s])$. ■

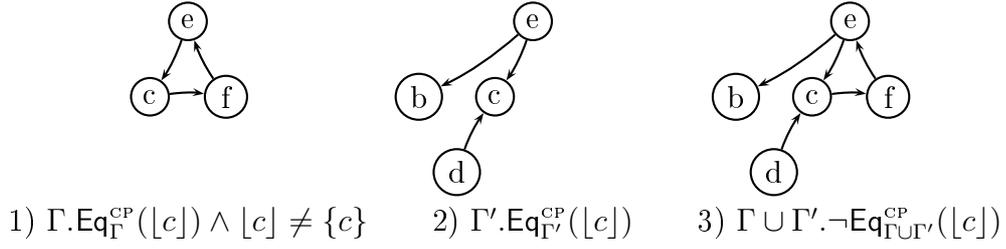


FIG. 6.4 – Exemple de perte d'équilibres CP

Nous sommes amenés à déterminer des conditions pour lesquelles l'équilibre CP des deux sous-jeux est maintenu dans le jeu de composition. Une propriété pour laquelle nous avons une condition suffisante de maintien des équilibres CP des sous-jeux Γ et Γ' dans le jeu de composition est la suivante :

Proposition 6.2 (Maintien des équilibres CP)

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \triangleright_i \rangle$ et $\Gamma' = \langle \mathcal{A}', S', \blacktriangleright'_i, \triangleright'_i \rangle$ deux jeux CP :

$$\begin{aligned} & \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{CP}}(\llbracket s \rrbracket) \wedge \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{CP}}(\llbracket s \rrbracket) \wedge \forall x \in \llbracket s \rrbracket_{\Gamma} \setminus \llbracket s \rrbracket_{\Gamma'}, \forall x' \in \llbracket s \rrbracket_{\Gamma'} \setminus \llbracket s \rrbracket_{\Gamma}, \\ & \forall y' \in S'. (x \xrightarrow{*}_i^{\Gamma'} y' \Rightarrow (y' \xrightarrow{*}_i^{\Gamma} x) \vee y' \xrightarrow{*}_i^{\Gamma'} x) \wedge \\ & \forall y \in S. (x' \xrightarrow{*}_i^{\Gamma} y \Rightarrow (y \xrightarrow{*}_i^{\Gamma'} x' \vee y \xrightarrow{*}_i^{\Gamma} x')) \end{aligned}$$

$$\Rightarrow \text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{CP}}(\llbracket s \rrbracket) \wedge (\llbracket s \rrbracket_{\Gamma} \cup \llbracket s \rrbracket_{\Gamma'} \subseteq \llbracket s \rrbracket_{\Gamma \cup \Gamma'})$$

On note $\xrightarrow{\Gamma}$ la relation de changement d'état d'esprit du jeu Γ .

PREUVE. Cette proposition impose l'absence d'échappement par relation de changement d'état d'esprit dans le jeu $\Gamma \cup \Gamma'$ de la composante fortement connexe $\llbracket s \rrbracket_{\Gamma \cup \Gamma'}$.

L'échappement est possible dans la situation suivante :

- il existe une relation de changement d'état d'esprit dans un des jeux (e.g Γ') ayant pour origine un synopsis x appartenant à la composante fortement connexe de l'autre jeu (e.g $\llbracket s \rrbracket_{\Gamma}$).
- Cette relation a pour destination un synopsis y' n'appartenant pas à la composante fortement connexe d'aucun des jeux (e.g $\llbracket s \rrbracket_{\Gamma} \cup \llbracket s \rrbracket_{\Gamma'}$).

Dans ce cas, la composante union $\llbracket s \rrbracket_{\Gamma \cup \Gamma'}$ possédera un échappement par cette relation et donc ne sera plus équilibre. Pour empêcher cet échappement, il doit exister un chemin de relations de changement d'état d'esprit ($\xrightarrow{*}_i$), soit dans Γ soit dans Γ' , ramenant tous les chemins sortant de x dans la composante fortement connexe $\llbracket s \rrbracket_{\Gamma \cup \Gamma'}$. Ceci permettrait de maintenir l'équilibre CP dans le jeu union. Il en découle que l'union des composantes $\llbracket s \rrbracket_{\Gamma}$ et de $\llbracket s \rrbracket_{\Gamma'}$ est une composante fortement connexe incluse dans la composante $\llbracket s \rrbracket_{\Gamma \cup \Gamma'}$. ■

Remarque 6.1

Lorsque $\llbracket s \rrbracket_{\Gamma} = \llbracket s \rrbracket_{\Gamma'}$, cette composante est aussi présente dans le jeu de composition ($\llbracket s \rrbracket_{\Gamma \cup \Gamma'} = \llbracket s \rrbracket_{\Gamma} = \llbracket s \rrbracket_{\Gamma'}$), l'équilibre, dans ce cas, est maintenu dans le jeu union.

Cette condition n'est pas satisfaite par des jeux quelconques, on assiste alors à l'émergence de nouveaux équilibres par composition de jeux. Le théorème 6.2 montre l'origine

des nouveaux équilibres CP du jeu de composition.

Théorème 6.2 (Équilibre CP dans le jeu de composition)

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \triangleright_i \rangle$ et $\Gamma' = \langle \mathcal{A}', S', \blacktriangleright'_i, \triangleright'_i \rangle$ deux jeux CP :

$$\text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{CP}}(\lfloor s \rfloor) \Rightarrow \exists x \in \lfloor s \rfloor_{\Gamma \cup \Gamma'}. \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{CP}}(\lfloor x \rfloor) \vee \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{CP}}(\lfloor x \rfloor)$$

PREUVE. cf. annexe. ■

Le théorème 6.2 est analogue à la proposition 6.1.6.1. Néanmoins, son interprétation est plus complexe : un équilibre CP dans le jeu de composition provient d'un synopsis équilibre d'un des sous-jeux le composant.

Bilan

Nous avons étudié les équilibres abstraits de Nash et les équilibres CP séparément. Nous pouvons répondre à la question d'existence d'équilibre abstrait par une condition de suffisance établie grâce à la proposition 6.1.6.2. Il suffit que s soit équilibre abstrait dans les sous-jeux pour qu'il le soit dans le jeu composé. Dans le cas où les sous-jeux présentent le même ensemble de synopsis, nous pouvons déterminer l'ensemble des équilibres abstraits du jeu composé à partir de ceux des sous-jeux.

Pour les équilibres CP, nous avons établi des conditions pour lesquelles l'équilibre est maintenu dans le jeu composé (proposition 6.2). Sous certaines conditions, nous pouvons alors déterminer si un ensemble de synopsis est un équilibre CP. De manière symétrique, nous avons aussi mis en évidence des conditions pour lesquelles l'équilibre est perdu (théorème 6.1). Néanmoins, il est difficile de prédire dans le cadre général tous les équilibres CP.

6.2 Prédiction d'équilibres

Dans un premier temps, les prédictions d'équilibres à partir du générateur s'appuient sur l'algorithme de génération du jeu généré, obtenu en considérant uniquement la relation de préférence automatique \triangleright^α . Dans un deuxième temps, nous étendons ces éléments de prédictions en considérant l'approche par expertise (i.e. \triangleright^β). Nous considérons uniquement les générateurs issus de la régulation génétique fondamentale (activation et inhibition) pour établir ces prédictions. Les trois questions auxquelles nous voudrions répondre sont les suivantes :

1. Existe-t-il un ou plusieurs équilibres ?
2. Un synopsis est-il un équilibre ou ne l'est-il pas ?
3. Quels sont les équilibres ?

Ces trois questions seront traitées en distinguant les deux types d'équilibres, à savoir les équilibres abstraits de Nash et les équilibres CP. Afin d'introduire les propositions importantes qui nous serviront à établir les théorèmes pour la prédiction d'équilibres, nous allons considérer tout d'abord les conditions pour lesquelles une régulation (activation ou inhibition) ne peut pas être responsable de l'évolution d'un état donné vers un autre.

Dans un souci de simplification, nous considérons que les régulations sont booléennes (niveau $k = 1$).

Nous nous intéressons à définir un équilibre abstrait de Nash à partir des relations du générateur donné par le modèle générateur/généré. Tout d'abord, définissons formellement le sous-ensemble de relation de changement d'état d'esprit engendré par une relation de conversion du générateur :

Définition 6.2

Soit S un ensemble de synopsis, nous définissons le sous-ensemble de relation de changement d'état d'esprit accordé à la conversion du générateur $a \blacktriangleright b$ par :

$$\xrightarrow{S} a \blacktriangleright_i b \triangleq \{a + \alpha \rightarrow_i b + \alpha \mid \alpha \in S, i \in \mathcal{A}\}$$

Ce sous-ensemble qualifie l'ensemble des relations de changement d'état d'esprit engendrées par une conversion particulière ($a \blacktriangleright_i b$) du générateur selon un ensemble S de synopsis. Un synopsis s est un équilibre abstrait de Nash si et seulement s'il vérifie la propriété suivante :

Proposition 6.3

Soit $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \blacktriangleright_i \rangle$ un générateur et soit $\bar{\Gamma} = \langle \mathcal{A}, S, \bar{\blacktriangleright}_i, \triangleright_i \rangle$ son jeu généré :

$$\text{Eq}_{\bar{\Gamma}}^{\text{an}}(s) \Leftrightarrow \forall i \in \mathcal{A}, \forall (a \blacktriangleright_i b), \forall s' \in S. s \rightarrow_i s' \notin a \blacktriangleright_i b \xrightarrow{S}$$

PREUVE. Par définition d'un équilibre abstrait de Nash, il n'existe pas de relation de changement d'état d'esprit d'un équilibre vers un quelconque autre synopsis. ■

Aussi pour établir si s est un équilibre abstrait de Nash, il faut définir des conditions se fondant sur le générateur pour lesquelles la partie droite de l'équivalence de la proposition soit vérifiée (i.e $\forall i \in \mathcal{A}, \forall (a \blacktriangleright_i b), \forall s' \in S. s \rightarrow_i s' \notin a \blacktriangleright_i b$). Afin de trouver ces conditions, nous nous focalisons sur l'étude des relations de conversion dans le générateur. Les conversions du générateur dépendent de la régulation.

- $x \xrightarrow{+} y : (x \blacktriangleright_i x + y) \wedge (y \blacktriangleright_i \emptyset)$
- $x \xrightarrow{-} y : (x \blacktriangleright_i x + y) \wedge (\emptyset \blacktriangleright_i y)$

Par extension de la définition 6.2, nous définissons un sous-ensemble de relations de changement d'état d'esprit associé à une régulation :

Définition 6.3

Soit x et y deux gènes :

- $x \xrightarrow{+} y \triangleq \xrightarrow{S} (x \blacktriangleright_i x + y) \cup \xrightarrow{S} (y \blacktriangleright_i \emptyset)$
- $x \xrightarrow{-} y \triangleq \xrightarrow{S} (x + y \blacktriangleright_i x) \cup \xrightarrow{S} (\emptyset \blacktriangleright_i y)$

En se fondant sur l'ensemble des relations de changement d'état d'esprit provenant d'une régulation, que doivent satisfaire les deux gènes x et y , impliqués dans la régulation $x \xrightarrow{+} y$ ou $x \xrightarrow{-} y$, afin qu'un synopsis s soit un équilibre abstrait de Nash ? La proposition suivante (6.4) énonce la relation entre les gènes x , y et un synopsis s afin qu'il existe une relation de changement d'état d'esprit de s vers un synopsis s' provenant de la régulation $x \xrightarrow{+} y$ ou $x \xrightarrow{-} y$.

Proposition 6.4

Soit $s \in S$, soit $s' \in S$ et soit deux gènes x et y :

- $(s \rightarrow_i s') \in (x \xrightarrow{+} y) \Rightarrow (x \in s \wedge y \notin s) \vee (x \notin s \wedge y \in s)$
- $(s \rightarrow_i s') \in (x \xrightarrow{-} y) \Rightarrow (x \in s \wedge y \in s) \vee (x \notin s \wedge y \notin s)$

PREUVE.

- $(s \rightarrow_i s') \in (x \xrightarrow{+} y)$
 - $\Rightarrow (s \rightarrow_i s') \in (x \blacktriangleright x + y) \vee (s \rightarrow_i s') \in (y \blacktriangleright \emptyset)$
 - $\Rightarrow (\exists \alpha. s = x + \alpha \wedge s' = x + y + \alpha) \vee (\exists \beta. s = y + \beta \wedge s' = \beta)$
 - $\Rightarrow (x \in s \wedge s' = s + y) \vee (y \in s \wedge x \notin s)$
 - $\Rightarrow (x \in s \wedge s = s' - y) \vee (y \in s \wedge x \notin s)$
 - $\Rightarrow (x \in s \wedge y \notin s) \vee (y \in s \wedge x \notin s)$
- $(s \rightarrow_i s') \in (x \xrightarrow{-} y)$
 - $\Rightarrow (s \rightarrow_i s') \in (x + y \blacktriangleright x) \vee (s \rightarrow_i s') \in (\emptyset \blacktriangleright y)$
 - $\Rightarrow (\exists \alpha. s = x + y + \alpha \wedge s' = x + \alpha) \vee (\exists \beta. s = \beta \wedge s' = y + \beta)$
 - $\Rightarrow (x \in s \wedge s' = s - y) \vee (y \notin s \wedge x \notin s)$
 - $\Rightarrow (x \in s \wedge s = s' + y) \vee (y \notin s \wedge x \notin s)$
 - $\Rightarrow (x \in s \wedge y \in s) \vee (y \notin s \wedge x \notin s)$

■

La contraposée de la proposition précédente définit les conditions portant sur les gènes x et y pour qu'il n'y ait pas de relation de changement d'état d'esprit de s vers un autre synopsis provenant soit de la régulation $x \xrightarrow{+} y$, soit de la régulation $x \xrightarrow{-} y$. Cette nouvelle proposition s'écrit comme suit :

Proposition 6.5

Soit $s \in S, \forall s' \in S$:

- $(x \notin s \vee y \in s) \wedge (x \in s \vee y \notin s) \Rightarrow (s \rightarrow_i s') \notin (x \xrightarrow{+} y)$
- $(x \notin s \vee y \notin s) \wedge (x \in s \vee y \in s) \Rightarrow (s \rightarrow_i s') \notin (x \xrightarrow{-} y)$

PREUVE. La contraposée de la proposition 6.4. ■

A partir de cette proposition, il est possible de déterminer si un synopsis est un équilibre abstrait de Nash en s'appuyant sur toutes les régulations du réseau étudié. Néanmoins, pour montrer l'existence d'un équilibre, le parcours de tous les synopsis, dans le jeu généré, ne conduit pas à un algorithme s'exécutant en temps polynomial car le nombre de synopsis est de 2^n , n étant le nombre de gènes. L'existence d'un équilibre pose alors la question de sa construction en un temps polynomial. En se fondant sur la proposition 6.5, nous nous ramenons à la résolution d'un problème de *satisfiabilité* d'une formule logique.

Posons tout d'abord une nouvelle notation qui dépendra de l'appartenance d'un synopsis à un autre ou pas : on notera $x \in s$ par x et $x \notin s$ par $\neg x$.

A partir d'une régulation, on obtient une formule propositionnelle sous forme normale conjonctive où chaque clause possède deux variables correspondant au gène régulateur et au gène régulé (ex : $x \wedge \neg y$).

On peut alors reformuler la proposition 6.5 en tenant compte de la nouvelle notation :

$$(\neg x \vee y) \wedge (x \vee \neg y) \Rightarrow (s \rightarrow_i s') \notin (x \xrightarrow{+} y)$$

$$(\neg x \vee \neg y) \wedge (x \vee y) \Rightarrow (s \rightarrow_i s') \notin (x \xrightarrow{-} y)$$

Le problème d'existence d'équilibre se ramène au problème *2-SAT* que l'on peut résoudre en temps polynomial [APT79]. L'algorithme permet de trouver une instance de cet équilibre s'il existe.

Le problème 2-SAT consiste à trouver une valuation de n variables $\{x_1, \dots, x_n\}$ afin qu'une conjonction de clauses, c'est-à-dire une disjonction de littéraux (variables ou négations de variables), à deux littéraux (par exemple $(x_1 \vee x_2) \wedge (x_3 \vee \neg x_4) \wedge (x_2 \vee x_4)$) soit vraie. Ce problème est polynomial et on peut le résoudre en le réduisant à un problème de graphes orientés.

Algorithme

- On considère le graphe ayant $2n$ sommets représentant les variables et leurs négations. On représente les m clauses de la formule par $2m$ arêtes dans le graphe de la façon suivante : chaque clause de la forme $(x \vee y)$ peut être vue comme l'implication $\neg y \Rightarrow x$ ou encore $\neg x \Rightarrow y$. On ajoute alors pour chaque clause de cette forme les deux arêtes correspondant aux deux équivalences : $(\neg x, y)$ et $(x, \neg y)$.
- Afin de montrer la satisfiabilité d'une formule, il faut tester pour toute variable x_i , l'existence d'un chemin de x_i vers $\neg x_i$. Cette existence se résout par la recherche

des composantes fortement connexes [APT79]. L'existence d'un chemin de $\neg x$ vers x implique que ces deux noeuds font partie de la même composante fortement connexe. S'il existe un tel chemin pour une variable, cela signifie que $x_i \Rightarrow \neg x_i$ et alors la formule n'est pas satisfiable. Si aucun chemin de ce type n'est trouvé, la formule est alors dite satisfiable.

- Pour trouver une solution de la formule, il suffit de valuer un premier noeud à «vrai» et de propager cette valeur par connexité dans le graphe ; pour tous les noeuds ainsi valués, il faut valuer leur noeud négation par «faux».

Montrer que la formule est satisfiable prouve l'existence d'un équilibre. *Par contre, dans le cas où la formule ne l'est pas, il n'est pas possible d'affirmer l'absence d'équilibre.* En effet, la proposition 6.5 postule que si les gènes x et y satisfont la propriété énoncée alors il n'existe pas de relation de changement d'état d'esprit de s vers un synopsis s' ; l'équivalence n'est pas vérifiée. De plus, il n'est pas possible d'affirmer l'absence d'équilibre étant donné que la considération de la préférence par l'expertise (\triangleright_i^β) pourrait créer des équilibres.

Application à p53

Considérons l'exemple du réseau de régulation de p53.

Le générateur du réseau de p53 présenté dans le chapitre 4 s'écrit comme suit :

$$\left\{ \begin{array}{ll} p21 & \blacktriangleright \emptyset \\ p53 & \blacktriangleright p53 + p21 \\ \emptyset & \blacktriangleright cdk2 \\ p21 + cdk2 & \blacktriangleright p21 \\ \emptyset & \blacktriangleright p53 \\ p53 + cdk2 & \blacktriangleright cdk2 \end{array} \right.$$

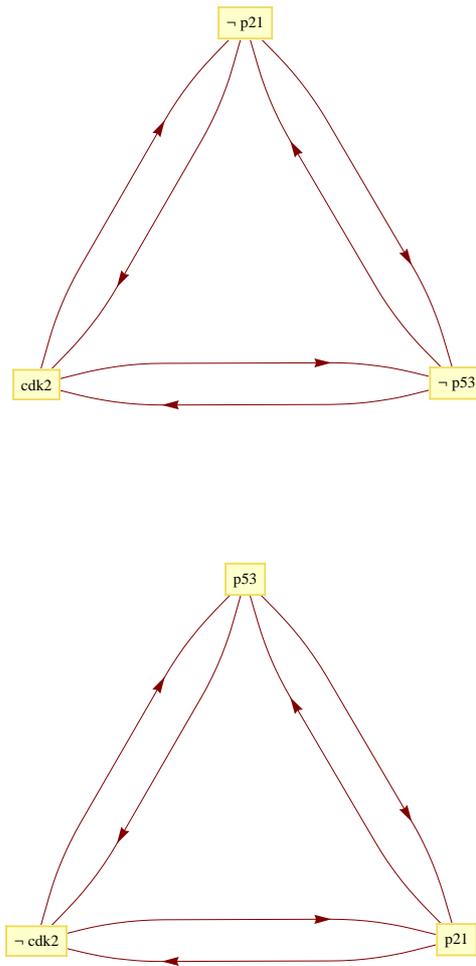
Sur la base de la proposition 6.5, l'expression logique déduite de ce générateur est la suivante :

$$((\neg p53 \vee p21) \wedge (p53 \vee \neg p21)) \wedge ((\neg p21 \vee \neg cdk2) \wedge (p21 \vee cdk2)) \wedge ((\neg cdk2 \vee \neg p53) \wedge (cdk2 \vee p53))$$

Etant donné la forme normale conjonctive associée au réseau de p53 décrit ci-dessus, nous pouvons construire le graphe associé. Nous avons implémenté l'algorithme de résolution des problèmes 2-SAT sous MATHÉMATICA. Le graphe associé à p53 est représenté dans la figure 6.5

Le programme est composé de deux fonctions. La première construit la structure du graphe (noeuds et arêtes) à partir de la formule logique :

```
CnfToGraph[f_] := Module[{x, y},
  Flatten@Replace[List @@ f,
    {(x_ || ! y_) -> {y -> x, ! x -> ! y},
     (! x_ || y_) -> {x -> y, ! y -> ! x},
     (x_ || y_) -> {! x -> y, ! y -> x},
     (! x_ || ! y_) -> {x -> ! y, y -> ! x}
  }, 1]]
```

FIG. 6.5 – Graphe de résolution de $p53$

A chaque clause on associe les deux arêtes du graphe : par exemple, $(x \vee y) \Rightarrow \{y \rightarrow x, \neg x \rightarrow \neg y\}$.

La deuxième fonction teste la satisfiabilité de la formule en cherchant les composantes fortement connexes du graphe ainsi construit et en vérifiant s'il y existe un chemin de x vers $\neg x$:

```
TwoSat[f_] := With[{s = StrongComponents@CnfToGraph[f]},
! MemberQ[Map[Simplify[And @@ #]&, s], False]]
```

L'expression logique associée à $p53$ s'écrit comme suit :

```
fp53 = (! p53 || p21) && (p53 || ! p21) \&& (! p21 || ! cdk2) &&
(p21 || cdk2) && (! cdk2 || ! p53) && (cdk2 || p53)}
```

En appliquant la fonction de test de satisfiabilité sur la formule $fp53$ on obtient :

```
In:=TwoSat[fp53]
Out:=True
```

Prouver que la formule est satisfiable démontre l'existence d'un équilibre abstrait de Nash dans le réseau de régulation de $p53$ (rappelons qu'en cas de non satisfiabilité on ne peut rien affirmer).

Nous avons mentionné au début de la section que nous ne prenons en compte que la préférence automatique \triangleright_i^α , dans un premier temps, dans la résolution des questions d'existence d'équilibres. Nous avons montré ci-dessus que la résolution de la question d'existence revenait, en partie, à la résolution d'un problème 2-SAT. Pour un jeu ayant comme préférence \triangleright_i^α , il existe un équilibre abstrait de Nash si l'algorithme 2-SAT équivalent est satisfiable. Rappelons que $\triangleright_i = \triangleright_i^\alpha \setminus \triangleright_i^\beta$. En prenant en compte, en plus des préférences automatiques, les préférences par expertise, nous allons retirer des relations de changement d'état d'esprit. Le retrait de relations de changement d'état d'esprit ne peut que rajouter des équilibres. En effet, si s est un équilibre abstrait de Nash, il le restera toujours dans le jeu prenant en compte la préférence expertise étant donné que l'on ne rajoute pas de préférence et donc pas d'échappement à partir de ce synopsis s . De plus, s'il existe un synopsis s tel qu'il existe une relation de changement d'état d'esprit vers un unique synopsis s' ($s \rightarrow_i s'$), si la préférence expertise retire cette relation alors s sera un équilibre du jeu.

La résolution de la question d'existence d'équilibre de Nash par le problème 2-SAT reste alors valable aussi en rajoutant les préférences de l'expertise. Les équilibres prédits précédemment par l'algorithme 2-SAT se maintiennent aussi dans le cas où on ajoute l'expertise.

Bilan

Nous avons traité ci-dessus la prédiction des équilibres abstraits de Nash. En assimilant le problème de recherche d'équilibre abstrait à un problème 2-SAT, nous pouvons répondre aux trois questions émises au début de la section.

- Existence d'équilibre : il suffit de vérifier la satisfiabilité de la formule logique correspondante au réseau étudié. Si la formule est satisfiable, il existe un équilibre abstrait de Nash. Si la formule n'est pas satisfiable on ne peut rien affirmer car la proposition 6.5, sur laquelle se fonde la constitution du problème 2-SAT, donne des conditions de suffisance pour l'existence d'équilibre.
- Un synopsis est-il un équilibre ou pas : il faut valuer le synopsis et vérifier s'il satisfait la formule ou pas.
- Énumérer tous les équilibres : l'énumération de tous les équilibres possède une complexité exponentielle. Tous les synopsis peuvent être équilibres. En effet, pour n variables représentant les gènes, le cardinal de l'ensemble des synopsis du jeu est de 2^n (ensemble des parties de l'ensemble des gènes). Ce cas survient notamment pour un réseau sans aucune connexion, de ce fait tous les synopsis seront équilibres abstraits de Nash.

6.3 Influence des circuits de rétroaction

Nous abordons dans cette section l'étude des équilibres pour les circuits de rétroaction en biologie et leur étude par la modélisation des jeux CP. Un circuit de rétroaction est un circuit dans un réseau de régulation génétique où chaque gène régule uniquement un gène et est lui-même régulé par un seul gène. Étant donné que chaque gène du circuit régule positivement ou négativement son voisin, on peut définir le signe du circuit. Ce signe dépend de la parité des régulations négatives dans le circuit. Si le nombre d'interactions négatives est pair, le circuit est dit positif ; il est négatif sinon [syn01].

L'importance de ces circuits dans les systèmes biologiques a été mise en valeur depuis longtemps [MJ61]. Ils ont été considérés comme étant des composantes dynamiques élémentaires qui, combinés, provoquent des comportements dynamiques complexes [syn01]. Plusieurs études formelles ont permis de clarifier les rôles dynamiques des circuits négatifs et positifs [PMO95, Sno98]. René Thomas a conjecturé dans [Tho81] que la présence d'un circuit positif dans un réseau d'interaction est une condition nécessaire pour la multistationarité (présence de plusieurs équilibres stables). D'un point de vue biologique, la multistationarité est une propriété capitale. Elle est reliée au phénomène de différenciation des cellules [BSS01, CD02]. René Thomas a aussi conjecturé que la présence d'un circuit négatif est une condition nécessaire pour la présence d'un équilibre oscillatoire [Tho81]. Ces oscillations permettent de représenter les phénomènes d'homéostasie, c'est-à-dire, la capacité d'un organisme à maintenir la concentration de certaines substances malgré les variations constantes de l'environnement [CD02].

Dans le cadre de la modélisation par le modèle générateur/généré, nous avons établi des propriétés concernant la corrélation entre le signe d'un circuit pur (un réseau de régulation composé uniquement d'un circuit) et la nature de l'équilibre (stable ou oscillatoire).

Tout d'abord nous étudions un réseau sous la forme d'une chaîne, c'est-à-dire, tel que chaque gène régule un seul gène sauf un seul qui ne régule aucun gène. Dans ce type de réseau, nous montrons l'existence d'un équilibre abstrait de Nash. Nous avons alors la proposition suivante :

Proposition 6.6

Soit un réseau de régulation $G = \langle V, E, e, t \rangle$, tel que

- $V = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$
- $E = \{(x_1, x_2), (x_2, x_3), \dots, (x_{n-1}, x_n)\}$

et $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \triangleright_i \rangle$ le jeu correspondant, on a alors :

$$\exists s \in S. \text{Eq}_\Gamma^{\text{aN}}(s)$$

PREUVE. Il est toujours possible de trouver un synopsis s tel que :

$$\forall s' \in S, s \rightarrow_i s' \notin \bigcup_{i=1}^{n-1} (x_i \xrightarrow{+, -} x_{i+1}).$$

Il suffit de se fonder sur la proposition 6.5 et de décider d'inclure x_i dans le synopsis équilibre ou pas. L'appartenance de x_i à s dépend du signe de la régulation à laquelle x_i appartient et de x_{i-1} (s'il appartient à s ou pas). ■

Dans la suite nous nous intéressons tout d'abord aux circuits positifs purs puis aux circuits négatifs purs.

Circuit positif

Nous montrons une condition suffisante pour l'existence d'un équilibre abstrait de Nash s dans une chaîne de régulation de gènes, tel que l'appartenance du premier gène de la chaîne à s conduit à l'appartenance du dernier gène de cette chaîne à s . Pour cela, la proposition suivante postule que le chemin est positif (c'est-à-dire le nombre de régulations négatives entre ces deux entités dans le réseau de régulation doit être pair). Soit une fonction $\phi : \{+, -\} \mapsto \{1, -1\}$ avec $\phi(+)=1, \phi(-)=-1$. Formellement cette condition de suffisance s'écrit ainsi :

Proposition 6.7

Soit un réseau de régulation $G = \langle V, E, e, t \rangle$, tel que

- $V = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$
- $E = \{(x_1, x_2), (x_2, x_3), \dots, (x_{n-1}, x_n)\}$

et $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \triangleright_i \rangle$ le jeu correspondant, on a :

$$\prod_{i=1}^{n-1} \phi(e(x_i, x_{i+1})) > 0 \Rightarrow \exists s \in S, \text{Eq}_\Gamma^{\text{aN}}(s). (x_1 \in s \Rightarrow x_n \in s)$$

PREUVE. Conséquence de la proposition 6.5 et 6.6. ■

A partir de la proposition 6.7 nous déduisons une condition suffisante sur un circuit pour l'existence d'un équilibre abstrait de Nash.

Proposition 6.8

Soit un réseau de régulation sous forme de circuit :

Si le circuit est positif alors il existe un équilibre abstrait de Nash.

PREUVE. Il suffit de considérer la proposition 6.7 et de prendre $x_1 = x_n$ afin de former un circuit. La construction de l'équilibre abstrait de Nash s ne contredit pas le fait que $x_1 \in s \Rightarrow x_n \in s$, puisque $x_1 = x_n$. ■

Nous avons prouvé qu'un réseau constitué uniquement d'un circuit positif induit forcément un équilibre abstrait de Nash.

La figure 6.6 présente le jeu générateur et le jeu généré d'un circuit positif à trois gènes avec : x active y qui active z qui active x . Ce jeu présente deux équilibres abstraits de Nash : $\{\emptyset\}$ et $\{x + y + z\}$.

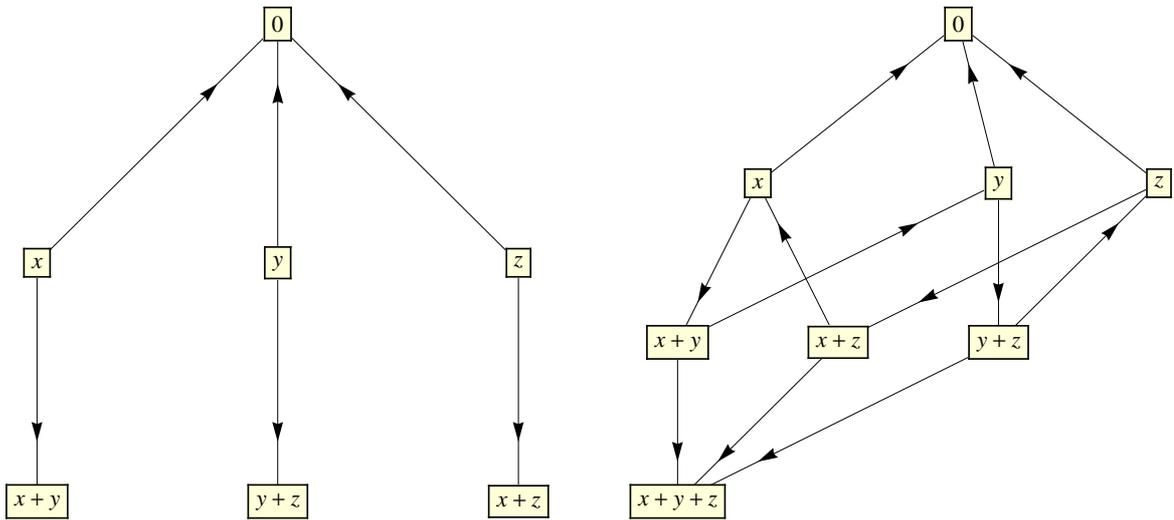


FIG. 6.6 – Jeu générateur et généré d'un circuit positif (x active y qui active z qui active x)

Circuit négatif

Par contraposée de la proposition 6.8, l'absence d'équilibre abstrait de Nash, et donc la présence d'un équilibre oscillatoire, induit que le circuit est négatif. Nous obtenons la propriété suivante :

Proposition 6.9

Soit un réseau de régulation sous forme de circuit :

S'il existe un équilibre CP non-abstrait de Nash alors le circuit est négatif.

Dans la suite, nous allons montrer l'équivalence de la proposition 6.9. Pour cela, nous montrons l'équivalence de la proposition 6.7 dans le cas d'un chemin négatif. Nous avons alors la proposition suivante :

Proposition 6.10

Soit un réseau de régulation $G = \langle V, E, e, t \rangle$, tel que

- $V = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$
- $E = \{(x_1, x_2), (x_2, x_3), \dots, (x_{n-1}, x_n)\}$

et $\Gamma = \langle \mathcal{A}, S, \blacktriangleright_i, \triangleright_i \rangle$, on a :

$$\prod_{i=1}^{n-1} \phi(e(x_i, x_{i+1})) < 0 \Rightarrow \exists s \in S, \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{aN}}(s). (x_1 \in s \Rightarrow x_n \notin s)$$

A partir de cette proposition nous déduisons une condition de suffisance quant à l'existence d'un équilibre oscillatoire.

Proposition 6.11

Soit un réseau de régulation sous forme de circuit :

Si le circuit est négatif alors il existe un équilibre CP non-abstrait de Nash.

PREUVE. Il suffit de considérer la proposition 6.10 et de prendre $x_1 = x_n$ afin de former un circuit. Dans ce cas, la proposition postule qu'il existe un équilibre s tel que $x_1 \in s \wedge x_1 \notin s$. Ceci n'est pas possible, alors il n'existe pas d'équilibre abstrait de Nash. Rappelons qu'il existe toujours un équilibre CP dans un réseau quelconque fini, l'équilibre du réseau est alors un équilibre CP non-abstrait de Nash. ■

La figure 6.7 présente le jeu générateur et le jeu généré d'un circuit négatif à trois gènes avec : x active y qui inhibe z qui active x . Ce jeu présente un équilibre CP non-abstrait : $\{\emptyset, z, x + y, x + z, y, x + y + z\}$.

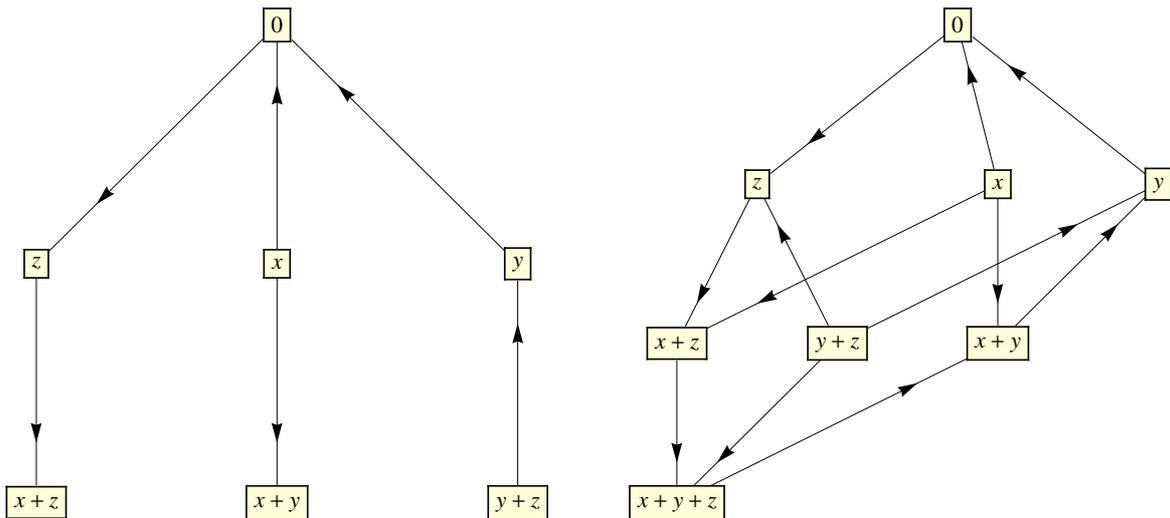


FIG. 6.7 – Jeu générateur et généré d'un circuit négatif

Bilan

Dans cette section, nous avons montré une condition nécessaire et suffisante sur le signe d'un circuit pur (c'est-à-dire un réseau constitué uniquement d'un circuit) pour l'existence d'un équilibre CP non-abstrait. Toutefois la conjecture de René Thomas est plus générale dans la mesure où elle postule l'existence d'un circuit négatif dans un réseau quelconque comme une condition nécessaire à la présence d'un équilibre oscillatoire. Cette dernière propriété, que nous avons vérifié sur des exemples, en utilisant la plateforme logicielle, nécessite d'en établir une preuve sur les jeux CP. Elle constitue une perspective de développement de ce travail.

Chapitre 7

Plateforme logicielle : CPGenGame

Une plateforme logicielle, CPGENGAME, a été développée afin de permettre la modélisation des jeux CP pour les réseaux de régulation. Elle permet de calculer les équilibres en partant des relations traduisant les interactions génétiques du système. Ce logiciel est développé sous MATHÉMATICA [res07], il s'agit d'un logiciel de calcul formel symbolique. CPGenGame permet d'étudier la dynamique de systèmes de régulation de plusieurs dizaines d'agents. Le programme est décomposé en quatre parties :

- Implémentation de fonctions représentant des opérations sur les multi-ensembles (union, intersection, multi-ensemble complément,...).
- Implémentation de fonctions graphiques permettant la visualisation des jeux sous forme de graphes.
- Implémentation de fonctions permettant le calcul des équilibres étant donné un jeu généré avec une relation de conversion et une relation de préférence prédéterminées.
- Implémentation du modèle générateur/généré. Calcul du générateur à partir d'un réseau de régulation. Calcul de la relation de conversion par passage au contexte et de la relation de préférence se fondant sur la propriété de dominance.

Nous allons présenté dans la suite les fonctions fondamentales constituant le modèle générateur/généré.

Calcul du générateur :

CPGENGAME prend en entrée la structure du réseau de régulation. Un réseau de régulation peut contenir des inhibitions, des activations ou des complexations. La fonction CPNETTOGAME s'écrit comme suit, elle associe à chaque régulation les relations de conversions équivalentes.

```
CPNetToGame[n_List] :=  
Module[{x, y, z, k},  
  With[{convertrules = {  
    {x_ -> y_, Positive} -> { x -> x + y, y -> 0},  
    {x_ -> y_, {Positive, k_}} -> { k x -> k x + y, y -> 0},  
    {x_ -> x_, {Positive, k_}} -> {k x - x -> k x },  
    {x_ -> y_, Negative} -> {x + y -> x, 0 -> y},
```

```

{x_ -> y_, {Negative, k_}} -> {k x + y -> k x, 0 -> y},
{x_ -> x_, {Negative, k_}} -> {k x -> k x - x, k x - x -> k x},
{x_ + y_ -> z_, Complex} -> {x + y -> z, y -> 0, x -> 0},
{x_ -> y_, {Default, k_}} -> {}
}, Union@Flatten@Replace[n, convertrules, 2]]]

```

Calcul du jeu généré :

Une fonction CPGENERATE permet de générer la relation de conversion du jeu intermédiaire par passage au contexte à partir de l'ensemble de conversions du générateur.

Une fois la liste de conversions générée, une fonction CPDILEMMA permet de déterminer les dilemmes, c'est-à-dire, les conversions et leurs inverses présents dans cette liste.

```

CPDilemma[rule_List] :=
Module[{x, y}, Intersection[( rule /. (x_ -> y_) -> (y -> x)), rule]]

```

La relation de préférence est calculée grâce à une fonction CPPREF qui implémente la fonction suivante :

$$\triangleright_i = \left[\blacktriangleright_i \setminus \left(\overline{\blacktriangleleft_i} \cap \overline{\blacktriangleleft_i} \right) \right] \setminus \triangleright_i^\beta$$

La préférence par l'expertise s'ajoute manuellement en l'intégrant aux arguments de la fonction CPPREF. Une fois la relation de conversion et la relation de préférence construites, une fonction CPMIND permet de calculer la relation de changement d'état d'esprit. Une fonction CPGENREGGAME permet de construire la liste de certains composants d'un jeu CP, étant donné un générateur et la préférence par expertise. Il s'agit de la liste des agents, des conversions et des préférences.

```

CPGenRegGame[l_List, pref_] := {
CPPlayer -> CPExtractAgent[l],
CPConversion -> CPConvert[l],
  CPPreference -> CPPref[l, pref]}

```

Enfin nous calculons les équilibres du jeu. Les équilibres donnés par la fonction EQCP correspondent aux puits du graphe ayant comme sommets les composantes fortement connexes du graphe des relations de changement d'état d'esprit du jeu. Ces composantes sont déterminées grâce à la fonction CPSHRUNCK qui s'appuie sur l'algorithme de Tarjan [APT79]. La fonction CPSINK permet de calculer les puits d'un graphe.

```

CPEq[rel_List] := CPSink[CPShrunk[rel]]

```

Illustration *p53* :

Nous illustrons cette plateforme par le réseau de régulation de *p53*. En entrée, nous donnons la structure du réseau.

```
In=Generator=CPNetToGame[{{ P53->P21,Positive},{P21-> CDK2,Negative},  
{CDK2-> P53,Negative}}]
```

```
Out={0->CDK2, 0->P53 ,P21->0 ,CDK2+P21->P21 ,P53->P21+P53 ,CDK2+P53->CDK2}
```

Une fonction `CPGRAPHPLOT` permet de construire le graphe correspondant. La figure 7.1 représente le graphe construit à partir de la fonction suivante.

```
CPGraphPlot[Generator]
```

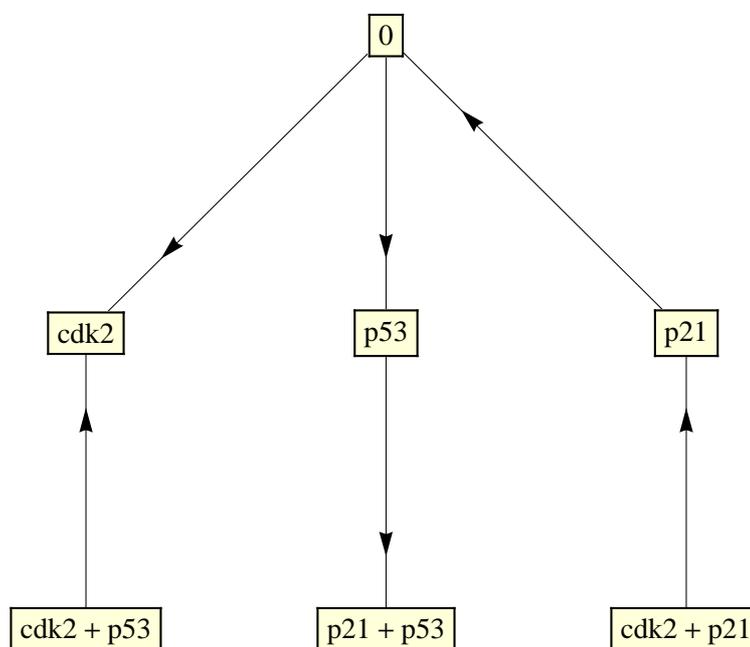
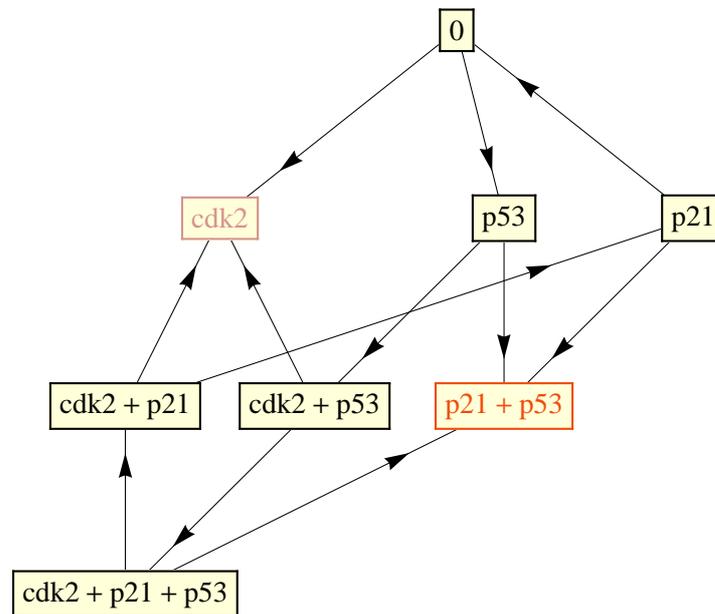


FIG. 7.1 – Jeu générateur du réseau de régulation de *p53*

A partir du générateur, les relations de conversion et de préférence sont construites à partir du modèle générateur/généré. La relation de changement d'état d'esprit est calculée par intersection de ces deux relations. Les équilibres sont calculés à partir de cette relation. La figure 7.2 présente le graphe de la relation de changement d'état d'esprit ; les équilibres sont représentés par des couleurs différentes.

```
Mind=(CPPreference/.Game)\[Intersection] (CPCconversion/.Game);  
eq=CPEq[Mind]  
CPGraphPlot[Mind,eq]
```

FIG. 7.2 – Jeu généré du réseau de régulation de $p53$

Bilan

Cette plateforme logicielle nous a permis de tester les différents réseaux de régulation qui ont servi à illustrer le modèle générateur/généré et les différents résultats théoriques. Elle nous a permis, de plus, d'étudier deux réseaux biologiques impliqués dans le cancer : le réseau du système PAs et le réseau du switch apoptose migration (chapitre 5) afin de déterminer la cohérence des réseaux en fonction des équilibres calculés automatiquement.

Conclusion

Nous avons présenté au début de ce document les différents formalismes fondés sur la théorie des jeux pour la modélisation des réseaux d'interactions biologiques. Les jeux stratégiques constituent un modèle fondamental en théorie des jeux ; il s'agit d'un jeu ayant des joueurs qui interagissent entre eux, chacun ayant un ensemble de stratégies et une fonction de gain qui renvoie une valeur à chaque configuration de jeu. L'issue du jeu est de calculer une situation au sein de laquelle tous les joueurs maximisent leur fonction de gain. La théorie des réseaux de jeux est une extension des jeux stratégiques permettant de faire participer des joueurs à plusieurs jeux simultanément. Cette théorie permet de prendre en compte la modularité au sein des réseaux d'interactions. Enfin, les jeux CP constituent une théorie algébrique discrète généralisant les jeux stratégiques. Ils permettent de décrire un jeu à l'aide de deux relations algébriques : relation de conversion et relation de préférence.

Nous avons montré que le formalisme de modélisation discrète de René Thomas [Tho73] constitue une instance d'un jeu CP. Ce résultat constitue un élément montrant la pertinence de cette théorie. En effet, la théorie des jeux offre un panel large de théorèmes qui ont fait leur preuve dans plusieurs domaines et qui permettraient de résoudre certains problèmes lors de l'étude de réseaux biologiques.

Nous avons ensuite présenté un modèle conçu sous la théorie des jeux CP pour l'étude des réseaux d'interactions biologiques et plus précisément des réseaux de régulation. Ce modèle générateur/généré permet de construire automatiquement la dynamique d'un système à partir de la structure du réseau de régulation. Parfois, il existe des points de conflits appelés dilemmes qui requièrent l'intervention de l'expertise. L'un des apports de ce modèle est de cibler cette intervention.

Le modèle générateur/généré et les réseaux de jeux ont été appliqués pour la modélisation de deux applications impliquées dans le cancer.

Une première application concerne la migration des cellules cancéreuses via le système Activateur du Plasminogène. La modélisation par les deux théories a permis d'extraire deux équilibres stables correspondant chacun à une morphologie cellulaire observable : une correspondante à une morphologie migratoire, l'autre non migratoire. Ces deux équilibres ont été validés par les expériences biologiques.

Une deuxième application concerne une balance entre deux fonctions cellulaires différentes étant donné une même morphologie. En effet, en adoptant une morphologie blebbante, la cellule peut migrer ou amorcer une mort programmée. Cette balance entre ces deux fonctions a été modélisée par la théorie des réseaux de jeux dans un premier temps puis par les jeux CP. Cette modélisation a permis d'extraire la dynamique du système à partir

du réseau de régulation obtenu par une étude bibliographique. Cette dynamique montre les différentes protéines impliquées dans une fonction ou dans l'autre.

Devant la taille du jeu généré du modèle générateur/généré construit sous la théorie des jeux CP, nous nous sommes intéressés à trouver des propriétés permettant de prédire les équilibres et la dynamique du système étudié. Nous avons établi deux méthodes : la première par composition de jeux consistant à prédire les équilibres du jeu sachant ceux des sous-jeux le composant ; la deuxième consiste à prédire les équilibres à partir de la seule donnée de son générateur incarnant la structure du réseau de régulation. La deuxième méthode se fonde sur la résolution d'un problème 2-SAT. La satisfiabilité du problème 2-SAT prouve l'existence d'un équilibre abstrait de Nash dans le jeu.

Une plateforme sous MATHÉMATICA a été implémentée pour générer automatiquement la dynamique d'un système à partir de la donnée de la structure de son réseau de régulation. Cette plateforme permet le calcul des équilibres du réseau étudié.

Plusieurs perspectives s'ouvrent à l'issue de ce travail.

A court terme, d'une part, au niveau de l'application biologique, il s'agit de vérifier les hypothèses déduites à partir des deux modélisations du switch apoptose migration : par les réseaux de jeux et par les jeux CP. D'autre part, au niveau du modèle, il s'agit d'approfondir les outils de prédiction d'équilibre.

Deux perspectives sont envisagées à plus long terme, d'une part l'inférence de jeux CP et d'autre part l'étude du «mechanism design» en jeux CP.

Ces quatre points se détaillent comme suit :

- Application biologique

La modélisation du switch apoptose migration a induit des hypothèses sur le réseau biologique. En effet, la modélisation par la théorie des réseaux de jeux et par les jeux CP a permis d'établir trois hypothèses. La première a trait au contrôle de la balance apoptose migration par la molécule PAI-1. La deuxième concerne le contrôle de cette même balance par la molécule Rho. Enfin, la dernière hypothèse suggère l'existence d'une interaction entre les deux molécules Dia et ROCK. Ces hypothèses doivent être vérifiées expérimentalement afin de les confirmer.

- Prédiction d'équilibre

La prédiction a pour objet de déterminer les équilibres du jeu en établissant une relation entre la structure du réseau et sa dynamique. Cette approche permet d'envisager le calcul d'équilibres sur des réseaux de grande taille. Nous comptons approfondir cette démarche et plus précisément la prédiction des équilibres CP.

- L'inférence de jeux

Il s'agit d'inférer des jeux CP à partir de données d'expression (puces à ADN,...). Ceci permettrait la construction automatique de réseaux de régulation génétique à partir de données transcriptionnelles. Les outils permettant l'analyse des données d'expression génétique sont encore peu nombreux. Les principaux objectifs de cette analyse sont de comprendre comment les gènes interagissent entre eux et quels sont les gènes impliqués dans une fonction biologique donnée. Un des moyens les plus efficaces pour la représentation de l'ensemble de ces interactions consiste en la

construction d'un réseau de régulation. Il existe différentes méthodes de construction de réseau dans la littérature qui diffèrent principalement dans la condition dictant quand un gène est relié à un autre [BKB⁺03, BTS⁺00]. L'inférence des réseaux de régulation à partir de données constitue un outil d'analyse efficace pour la compréhension des fonctions biologiques. L'inférence de jeux CP reposerait sur la détermination de la relation de conversion et de la relation de préférence.

- Le «mechanism design» CP

Il s'agit d'établir des méthodologies de construction de jeux CP (relation de conversion et relation de préférence) en partant des équilibres biologiques des réseaux étudiés. Ceci permettrait d'établir les propriétés biologiques que doivent satisfaire les réseaux étudiés afin de décrire les équilibres souhaités. En terme de jeu CP, ces propriétés sont représentées par la relation de préférence. Le «Mechanism Design» permettrait également d'obtenir des indications sur les conditions environnementales dans lesquelles évolue le système.

Annexe

PREUVE. Proposition 6.1

$$(6.1) \quad \text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{aN}}(s) \Rightarrow \forall i \in \mathcal{A} \cup \mathcal{A}', \forall s' \in S \cup S'. \neg s \xrightarrow{\Gamma \cup \Gamma'}_i s'$$

Avec $\xrightarrow{\Gamma}$ désigne une relation de changement d'esprit dans le jeu Γ .

Rappelons que, par définition, on a $\xrightarrow{\Gamma \cup \Gamma'} = \xrightarrow{\Gamma} \cup \xrightarrow{\Gamma'}$.

On a $s \in S \cup S'$ alors $s \in S \vee s \in S'$. Deux cas se présentent :

$$\begin{aligned} \text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{aN}}(s), s \in S &\Rightarrow s \in S, \forall i \in \mathcal{A} \cup \mathcal{A}', \forall s' \in S \cup S'. \neg s \xrightarrow{\Gamma \cup \Gamma'}_i s' \\ &\Rightarrow s \in S, \forall i \in \mathcal{A}, \forall s' \in S'. \neg s \xrightarrow{\Gamma}_i s' \\ &\Rightarrow \exists \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{aN}}(s) \end{aligned}$$

ou

$$\begin{aligned} \text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{aN}}(s), s \in S' &\Rightarrow s \in S', \forall i \in \mathcal{A} \cup \mathcal{A}', \forall s' \in S \cup S'. \neg s \xrightarrow{\Gamma \cup \Gamma'}_i s' \\ &\Rightarrow s \in S', \forall i \in \mathcal{A}, \forall s' \in S'. \neg s \xrightarrow{\Gamma'}_i s' \\ &\Rightarrow \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{aN}}(s) \end{aligned}$$

la proposition est directement déduite des deux cas :

$$\text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{aN}}(s) \Rightarrow \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{aN}}(s) \vee \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{aN}}(s)$$

(6.2) Nous prouvons par l'absurde.

Supposons que $\text{Eq}_{\Gamma}^{\text{aN}}(s) \wedge \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{aN}}(s) \wedge \neg \text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{aN}}(s)$, on a :

$$\begin{aligned} \neg \text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{aN}}(s) &\Rightarrow \exists i \in \mathcal{A} \cup \mathcal{A}', \exists s' \in S \cup S'. s \xrightarrow{\Gamma \cup \Gamma'}_i s' \\ &\Rightarrow [\exists i \in \mathcal{A} \cup \mathcal{A}', \exists s' \in S. s \xrightarrow{\Gamma \cup \Gamma'}_i s'] \vee [\exists i \in \mathcal{A} \cup \mathcal{A}', \exists s' \in S'. s \xrightarrow{\Gamma \cup \Gamma'}_i s'] \\ &\Rightarrow [\exists i \in \mathcal{A}, \exists s' \in S. s \xrightarrow{\Gamma}_i s'] \vee [\exists i \in \mathcal{A}', \exists s' \in S'. s \xrightarrow{\Gamma'}_i s'] \\ &\Rightarrow \neg \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{aN}}(s) \vee \neg \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{aN}}(s) \end{aligned}$$

Ce qui est absurde. On a alors la proposition :

$$\text{Eq}_{\Gamma}^{\text{aN}}(s) \wedge \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{aN}}(s) \Rightarrow \text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{aN}}(s)$$

■

PREUVE. Théorème 6.2

Prouvons la proposition par l'absurde.

Supposons que $\text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{CP}}([s]) \wedge \forall x \in [s]_{\Gamma \cup \Gamma'}. \neg \text{Eq}_{\Gamma}^{\text{CP}}([x]) \wedge \neg \text{Eq}_{\Gamma'}^{\text{CP}}([x])$

$$\begin{aligned} &\Rightarrow \text{Eq}_{\Gamma \cup \Gamma'}^{\text{CP}}([s]) \wedge \exists s' \in S \setminus [x]_{\Gamma}, \exists s'' \in S' \setminus [x]_{\Gamma'} . s \xrightarrow{\Gamma}_i s' \wedge s \xrightarrow{\Gamma'}_i s'' \\ &\Rightarrow \exists s' \in S, \exists s'' \in S' . s \xrightarrow{\Gamma}_i s' \wedge s \xrightarrow{\Gamma'}_i s'' \wedge s' \in [x]_{\Gamma \cup \Gamma'} \wedge s'' \in [x]_{\Gamma \cup \Gamma'} \\ &\Rightarrow \exists s' \in S, \exists s'' \in S' . s \xrightarrow{\Gamma}_i s' \wedge s \xrightarrow{\Gamma'}_i s'' \wedge s' \xrightarrow{\Gamma'}_i s \wedge s'' \xrightarrow{\Gamma}_i s \end{aligned}$$

En réitérant le même raisonnement pour $s' \in [s]_{\Gamma \cup \Gamma'}$ et pour $s'' \in [s]_{\Gamma \cup \Gamma'}$, nous obtenons l'existence de deux synopsis s'_1 et s'_2 pour s' et de deux synopsis s''_1 et s''_2 pour s'' , tel que s' change son état d'esprit vers chacun des deux synopsis, un dans le jeu Γ , l'autre dans le jeu Γ' ; de même pour s'' . On réitère le même raisonnement pour ces quatre synopsis. Nous remarquons que s'_1 et s'_2 ne font partie ni de $[s']_{\Gamma}$ ni $[x]_{\Gamma}$ car sinon on aura $\text{Eq}_{\Gamma}^{\text{CP}}([s'])$ et $\text{Eq}_{\Gamma}^{\text{CP}}([x])$. De même pour s''_1 et s''_2 . Par conséquent le nombre de synopsis qu'on crée, par itération du raisonnement, est infini. Ce qui est absurde.

■

Bibliographie

- [ABL⁺83] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and Watson J. D. *Molecular Biology of the Cell*. Garland, 1983.
- [AGBVA00] Arndt A.P.Schmitz, Eve-Ellen Govek, Benjamin Böttner, and Linda Van Aelst. Rho gtpases : Signaling, migration and invasion. *Experimental Cell Research*, 261 :1–12, 2000.
- [AJL⁺04] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter. *Biologie moléculaire de la cellule*. Médecine-Sciences Flammarion, 2004.
- [APT79] B. Aspvall, M.F. Plass, and R.E Tarjan. A linear-time algorithm for testing the truth of certain quantified boolean formulas. *Information processing letters*, 8 :121–123, March 1979.
- [Bas01] Y. Bassaglia. *Biology cellulaire*. Maloine, 2001.
- [BCC⁺03] G. Bernot, G. Cassez, J.P. Comet, F. Delaplace, C. Müller, O. Roux, and O.(H.) Roux. Semantics of biological regulatory networks. *Workshop on Concurrent Models in Molecular Biology (BioConcur 2003)*, 2003.
- [BCRGM04] G. Bernot, J.-P. Comet, A. Richard, and J. Guespin-Michel. A fruitful application of formal methods to biological regulatory networks : Extending thomas' asynchronous logical approach with temporal logic. *Journal of Theoretical Biology*, 229(3) :339–347, 2004.
- [BKB⁺03] G.F. Berriz, O.D. King, B. Bryant, C. Sander, and F.P. Roth. Characterising gene sets with funcassociate. *Bioinformatics*, 19(18) :2502–2504, 2003.
- [BSS01] A. Becskei, S. Séraphin, and L. Serran. Positive feedback in eukaryotic gene networks : cell differentiation by graded to binary response conversion. *The EMBO Journal*, 20(10) :2528–2535, 2001.
- [BTS⁺00] A.J. Butte, P. Tamayo, D. Slonim, T.R. Golub, and I.S. Kohane. Discovering functional relationships between rna expression and chemotherapeutic susceptibility using relevance networks. *PNAS*, 97(22) :12182–12186, 2000.
- [CCG⁺02] A. Cimatti, E. Clarke, E. Giunchiglia, F. Giunchiglia, M. Pistore, and M. Roveren. Nusmv2 : An open source tool for symbolic model checking. *In international Conference on Computer-Aided Verification (CAV2002)*, 2002.
- [CD02] O Cinquin and J Demongeot. Roles of positive and negative feedback in biological systems, 2002.
- [CDL⁺06] C. Chettaoui, F. Delaplace, P. Lescanne, M. Vestergaard, and R. Vestergaard. Rewriting game theory as a foundation for state-based models of gene

- regulation. *CMSB, lecture Notes in Computer Science, Springer*, 4210 :257–270, 2006.
- [CDMM07] C. Chettaoui, F. Delaplace, M. Manceny, and M. Malo. Games network and application to pas system. *Biosystems*, (87) :136–141, 2007.
- [CHC99] T. Chen, H.L. He, and G.M. Church. Modeling gene expression with differential equations. *Pacific Symposium on Biocomputing*, 4 :29–40, 1999.
- [CJB⁺04] Yabing Chen, Robert J.Kelm, Ralph C. Budd, Burton E.Sobel, and David J.Schneider. Inhibition of apoptosis and caspase-3 in vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type-1. *Journal of Cellular Biochemistry*, 92 :178–188, 2004.
- [CMMD 7] C. Chettaoui, M. Manceny, M. Malo, and F. Delaplace. Modélisation des systèmes biologiques par la théorie des réseaux de jeux. *Techniques et Sciences Informatiques (TSI)*, 26(3-4) :279–303, 20-7.
- [CO02] ML. Coleman and MF. Olson. Rho gtpase signalling pathways in the morphological changes associated with apoptosis. *Cell Death and Differentiation*, 9 :493–504, 2002.
- [CRC⁺02] B. Chazaud, R. Ricoux, C. Christov, A. Plonquet, RK. Gherardi, and G. Barlovatz. Promigratory Effect of Plasminogen Activator Inhibitor-1 on Invasive Breast Cancer Cell Populations. *American Journal of Pathology*, 160(1) :237–246, January 2002.
- [dJ02] H. de Jong. Modeling and simulation of genetic regulatory systems : a literature review. *Journal of Computational Biology*, 9 :67–103, 2002.
- [Eme90] E.A Emerson. *Handbook of theoretical computer science*, volume B. MIT Press, 1990.
- [ESAG01] R. Edwards, H.T. Siegelmann, K. Aziza, and L. Glass. Symbolic dynamics and computation in model gene networks. *Chaos*, 11 :160–169, 2001.
- [FLNP00] N. Friedman, N. Linial, I. NACHMAN, and D. Pe’er. Using bayesian networks to analyse expression data. *In proceedings, RECOMB. ACM Press.*, 2000.
- [Gea04] Nicholas Geard. *Modelling gene regulatory networks : Systems biology to complex systems*, 2004.
- [Gib92] R. Gibbons. *Game Theory for Applied Economists*. Princeton University Press, 1992.
- [Hen96] T. Henzinger. The theory of hybrid automata. In *IIIE Computer Society Press*, pages 278–292, 1996.
- [HS98] J. Hofbauer and K. Sigmund. *Evolutionary Games and Population Dynamics*. Cambridge University Press, 1998.
- [HW00] D. Hanahan and R.A. Weinberg. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100 :57–70, 2000.
- [Kau69] S.A. Kauffman. Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *J.Theor.Biol*, 22 :437–467, 1969.
- [Kre90] D. M. Kreps. *A Course in Microeconomic Theory*. Princeton University Press, 1990.

-
- [Kuh50] H.W. Kuhn. Extensive games. *PNAS*, 36 :570–576, 1950.
- [Kuh53] H.W. Kuhn. Extensive games and the problem of information. *Contributions to the Theory of Games. Annals of Mathematics Studies, Princeton University Press*, 2(28) :193–216, 1953.
- [Les06] P. Lescanne. Cp games : a tutorial. Technical Report RR2006-51, LIP - Univ. Lyon, 2006.
- [LH96] DA. Lauffenburger and AF Horwitz. Cell migration : a physically integrated molecular process. *Cell*, 84 :359–369, 1996.
- [LR89] R. D. Luce and H. Raiffa. *Games and Decisions - Introduction and Critical Survey*. Dover Publications, 1989.
- [LR01] Yann Leverrier and Anne J. Ridley. Apoptosis : Caspases orchestrate the rock 'n' bleb. *Nature Cell Biology*, 3, April 2001.
- [LRLV06a] S. Le Roux, P. Lescanne, and R. Vestergaard. A discrete nash theorem with quadratic complexity and dynamic equilibria. Technical Report IS-RR-2006-006, JAIST - Univ. Japon, 2006.
- [LRLV06b] S. Le Roux, P. Lescanne, and R. Vestergaard. A discrete nash theorem with quadratic complexity and dynamic equilibria. Technical Report IS-RR-2006-006, JAIST - Univ. Kumatsu-Japan, 2006.
- [Man06] M. Manceny. *Réseaux de jeux : une extension de la théorie des jeux pour la modélisation des interactions locales*. PhD thesis, Université d'Evry Val d'Essonne, 2006.
- [MCBC⁺06] M. Malo, C. Charrière-Bertrand, C. Chettaoui, F. Fabre-Guillevin, F. Maquerlot, A. Lackmy, B. Vallé, and G. Delaplace, F. Barlovatz-Meimon. Microenvironnement cellulaire, pai-1 et migration cancéreuse. *Comptes Rendus Biologie de l'Académie des Sciences*, 329(12), 2006.
- [McM93] K. McMillan. *Symbolic model checking*. MIT PressKluwer Academic Publishers, 1993.
- [MCM⁺06] M. Manceny, C. Chettaoui, M. Malo, G. Barlovatz-Meimon, and F. Delaplace. Modéliser les interactions moléculaires par la théorie des réseaux de jeux. *Comptes Rendus Biologie de l'Académie des Sciences*, 329(12), 2006.
- [MDNM00] H. Matsuno, A. Doi, M. Nagasaki, and S. Miyano. Hybrid petri net representation of gene regulatory network. *Pac.Symp.Biocomput.*, 5 :338–349, 2000.
- [MJ61] J. Monod and F. Jacob. Teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth and differentiation. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 26 :389–401, 1961.
- [MMT96] R.D. McKelvey, A. McLennan, and T.L. Turocy. Computation of equilibria in finite games. *Handbook of Computational Economics, Elsevier*, 1 :87–142, 1996.
- [MS82] J. Maynard Smith. *Evolution and the Theory of Games*. Cambridge Univ. Press, 1982.
-

- [Nas51] J. F. Nash. *Non-cooperative games*, volume 52. Annals of Mathematics, 1951.
- [Nas96] J. F. Nash. *Essays on Game Theory*. Edward Elgar Publishing Limited, 1996.
- [OR94] M. J. Osborne and A. Rubinstein. *A Course in Game Theory*, volume 380. MIT Press, 1994.
- [Osb03] M. J. Osborne. *An introduction to game theory*. Oxford University Press, 2003.
- [Pap01] C. H. Papadimitriou. Game theory and mathematical economics : a theoretical computer scientist's introduction. In *42nd IEEE Symposium on Foundations of Computer Science : Proceedings*, pages 4–8, 2001.
- [PH04] KM. Providence and PJ. Higgins. PAI-1 Expression Is Required For Epithelial Cell Migration In Two Distinct Phases Of In Vitro Wound Repair. *Journal of cellular physiology*, pages 200 :297–308, 2004.
- [Pic04] F. Pichierri. Quantum effects in signal transduction biology : perspectives for 21st century nanoelectronics. *Proceeding to the International Congress of Nanotechnology, San Francisco*, 2004.
- [PMO95] E. Plahte, T. Mestl, and SW. Omholt. Feedback loops, stability and multi-stationarity in dynamical systems. *J Biol Syst*, 3 :409–413, 1995.
- [Pta03] M. Ptashne. *A genetic switch. Phage λ and higher organisms*. Cell presse and blackwell publishing, 2003.
- [RCB07] A. Richard, J.P. Comet, and G. Bernot. R.thomas qualitative modeling using temporal logic. In *Modeling Complex Systems in the Context of Genomics - Tutorial on modeling*, May 2007.
- [res07] Wolfram research. Mathematica, Version 6.0, 2007. <http://www.wolfram.com/>.
- [Ric05] Adrien Richard. SMBioNet-1.4 User manual, 2005. <http://smbionet.lami.univ-evry.fr/>.
- [Rid01] AJ. Ridley. Rho GTPases and cell migration. *Journal of cell science*, 114 :2713–2722, August 2001.
- [RLL⁺05] Daniel R.Croft, Mathew L.Coleman, Shuixing Li, David Robertson, Teresa Sullivan, Colin L.Stewart, and Michael F.Olson. Actin-myosin-based contraction is responsible for apoptotic nuclear disintegration. *The journal of Cell Biology*, 168 :245–255, January 2005.
- [RML93] V.N. Reddy, M.L. Mavrovouniotis, and M.N. Liebman. Petri net representation in metabolic pathways. *Proc.Int.Conf.Intell.Syst.Mol.Biol*, 1 :328–336, 1993.
- [Sno98] EH. Snoussi. Necessary conditions for multistationarity and stable periodicity. *J Biol Syst*, 6 :3–9, 1998.
- [SOMMA02] S. Shen-Orr, R. Milo, S. Mangan, and U. Alon. Network motifs in the transcriptional regulation network of *escherichia coli*. *Nature Genetics*, 31 :64–68, 2002.

-
- [Sor86] S. Sorin. On repeated games with complete information. *Mathematics of Operations Research*, 11 :147–160, 1986.
- [Sor02] S. Sorin. *A First Course on Zero-Sum Repeated Games*. Mathématiques et Applications, Springer, 2002.
- [SRH⁺01] Michaël Sebbagh, Claire Renvoizé, Jocelyne Hamelin, Nicole Riché, Jacques Bertoglio, and Jaqueline Bréard. Caspase-3-mediated cleavage of rock1 induces mlc phosphorylation and apoptotic membrane blebbing. *Nature Cell Biology*, 3 :346–352, April 2001.
- [syn01] Synthèse de circuits génétiques autorégulés. *médecine/sciences*, 17(1) :135–138, 2001.
- [Tho73] R. Thomas. Boolean formalization of genetic control circuits. boolean formalization of genetic control circuits. *Journal of Theoretical Biology*, 42 :563–585, 1973.
- [Tho81] R. Thomas. On the relation between the logical structure of systems and their ability to generate multiple steady states or sustained oscillations. *Numerical methods in the study of critical phenomena, Springer Series in Synergetics*, 9 :180–193, 1981.
- [Tho91] R. Thomas. Regulatory networks seen as asynchronous automata : A logical description. *Journal of Theoretical Biology*, 153, 1991.
- [TK01] R. Thomas and M. Kaufman. Multistationarity, the basis of cell differentiation and memory. i. structural conditions of multistationarity and other nontrivial behavior. *Chaos*, 11 :179, 2001.
- [TT95] R. Thomas and D. Thieffry. Les boucles de rétroaction, rouages des réseaux de régulation biologiques. *médecine/sciences*, 11(2) :189–198, 1995.
- [TTK95] R. Thomas, D. Thieffry, and M. Kaufman. Dynamical behaviours of regulatory networks - I . biological role of feedback loops and practical use of the concept of feedback loop. *Bulletin of Mathematical Biology*, 57(2) :247–276, 1995.
- [Wei97] J. W. Weibull. *Evolutionary Game Theory*. The MIT Press, 1997.
- [WML⁺03] K. Wolf, I. Mazo, H. Leung, K. Engelke, U. Andrian, E. Deryugina, A. Strongin, E. Bröcker, and P. Friedl. Compensation mechanism in tumor cell migration : mesenchymal–amoeboid transition after blocking of pericellular proteolysis. *The Journal of Cell Biology*, 160(2) :267–277, 2003.
- [WPSW04] K.H. Wrighton, C.M. Prele, A. Sunters, and Yeudall W.A. Aberrant p53 alters DNA damage checkpoints in response to cisplatin : downregulation of CDK expression and activity. *International Journal of Cancer*, 112(5) :760–770, 2004.
- [YM06] Thomas S. Deisboeck Yuri Mansury, Mark Diggory. Evolutionary game theory in an agent-based brain tumor model : Exploring the ‘genotype-phenotype’ link. *Journal of Theoretical Biology*, 238 :146–156, 2006.
-