
Modélisation des systèmes biologiques par la théorie des réseaux de jeux

Chafika Chettaoui — Matthieu Manceny — Michel Malo — Franck Delaplace

*DYNAMIC, IBISC-Genopole, FRE 2873. Université d'Evry,
523 place des Terrasses, 91000 EVRY, FRANCE
{chafika.chettaoui, mmanceny, mmalo, delapla}@lami.univ-evry.fr*

RÉSUMÉ. Dans cet article, nous présentons une modélisation des interactions biologiques par la théorie des jeux. Dans un premier temps, nous appliquons cette modélisation à un réseau de régulation génétique. Dans un deuxième temps nous l'appliquons au système activateur du plasminogène (PAs, Plasminogen Activator system) qui représente un réseau d'interactions biologiques impliqué dans la migration des cellules cancéreuses. La théorie des réseaux de jeux étend la théorie des jeux en incluant la notion de localité des interactions. Chaque jeu du réseau de jeux représente des interactions locales entre des agents biologiques. La théorie des réseaux de jeux nous a permis d'avoir une meilleure compréhension de la régulation de p53 et de la régulation impliquée dans le système PAs.

ABSTRACT. In this article, we present a model of biological interactions using game theory. First we apply this model to a network of genetic regulation. In the second time, we apply the model to the Plasminogen Activator system (PAs) which represents a biological network of interactions implied in the migration of cancer cells. Games networks extend game theory by including the concept of locality of interactions. Each game of a games network represents local interactions between biological agents. Games network theory gives us a better comprehension of two biological applications: regulation of p53 and regulation implied in the PAs system.

MOTS-CLÉS : Réseaux de jeux, Théorie de jeux, Migration cellulaire, Transduction de signal, Régulation génétique

KEYWORDS: Games network, Game theory, Cellular migration, Signal transduction, Genetic regulation

1. Introduction

Les nouvelles techniques d'analyse à haut débit en biologie ont conduit à produire une grande masse de données nécessitant un traitement par ordinateur. Le cycle hypothèse-expérience, se trouve, ainsi, renouvelé par l'intervention de l'ordinateur comme un élément nécessaire à ce passage. Il s'agit d'interpréter correctement les données grâce à ces modèles informatiques, au regard des méthodes et des observations biologiques ; ceci dans la perspective d'une meilleure compréhension des fonctions biologiques. La puissance brute de calcul ne suffit pas car cet enjeu implique une transformation des informations (données) en connaissances (fonctions). Elle pose donc la question de définir *des environnements calculables de modélisation* capables de proposer et de valider des hypothèses concernant les fonctions biologiques.

En se concentrant sur les interactions moléculaires, les *réseaux* constituent une représentation fondamentale (Peleg *et al.*, 2002; de Jong, 2002; Thomas *et al.*, 1995) pour décrire et analyser les interactions. Les nœuds modélisent les agents biologiques et les arcs les interactions. Les réseaux représentent une grande variété d'interactions biologiques telle que les régulations génétiques, la transduction de signal et les réactions métaboliques. Leur description fournit la *structure des interactions* à partir de laquelle les analyses, portant sur les propriétés des interactions, peuvent être déduites. Par exemple, un réseau suivant une loi puissance pour son degré de connectivité dénote une propriété de robustesse du système aux attaques non dirigées (Jeong *et al.*, 2000; Barabasi, 2003).

L'analyse de l'évolution des interactions s'appuie sur un modèle supplémentaire à la structure du réseau. Sa détermination au regard de l'étude des fonctions biologiques est un enjeu important et d'actualité. Il nous amène à considérer de nouveaux modèles et des approches différentes de la modélisation en informatique.

Dans cet article, nous proposons une extension originale de la théorie des jeux, appelée *réseaux de jeux*, en vue d'analyser la *dynamique des interactions* pour les réseaux moléculaires. Ce modèle vise à expliquer les processus de régulation intervenant dans ces réseaux ; il étend la théorie des jeux en considérant des jeux en réseaux. L'objet de cette structuration en réseau est de modéliser la localité des interactions. Elle nous permet de décrire un réseau comme un ensemble d'interactions avec des dynamiques locales qui peuvent être assimilées à des interactions modulaires biologiques. Nous nous intéressons principalement aux équilibres stables et non aux trajectoires y menant. Le modèle a été appliqué à deux cas biologiques réels. Le premier concerne un réseau de régulation tumorale. Le deuxième concerne le système activateur du plasminogène (PAs) qui est un processus impliqué dans la migration des cellules cancéreuses (Providence *et al.*, 2004).

L'article s'organise de la manière suivante. La section 2 présente l'état de l'art concernant à la fois l'utilisation de la théorie des jeux en biologie et les modèles prenant en compte la localité des interactions en théorie des jeux. La section 3 s'intéresse aux définitions principales de la théorie des jeux et de la théorie des réseaux de jeux. Nous y précisons notamment les notions d'équilibres (de Nash, locaux et globaux) et

les représentations graphiques associées. Dans la section 4, nous expliquons comment les réseaux de jeux peuvent être employés afin de modéliser des systèmes biologiques. Nous nous intéressons particulièrement à une méthode générique de calcul de gains. Les sections suivantes présentent deux applications à des modèles biologiques. La section 5 décrit l'application aux réseaux élémentaires de régulation et présente une modélisation dans le cadre d'une régulation mettant en jeu *p21*, *p53* et *cdk2*, 3 gènes impliqués dans la régulation tumorale. La section 6 présente l'application des réseaux de jeux à un réseau de transduction de signal concernant le système activateur du plasminogène, impliqué dans la migration des cellules cancéreuses. Nous concluons dans la section 7.

2. État de l'art

2.1. Utilisation de la théorie des jeux en biologie

En biologie, la théorie des jeux s'utilise à deux niveaux : au niveau *macroscopique*, elle décrit les interactions entre espèces et les dynamiques de populations soumises à la pression sélective ; au niveau *microscopique*, elle décrit les interactions moléculaires. La bibliographie concernant le niveau macroscopique est très étendue. Nous présentons ci-dessous des travaux essentiels couvrant différents champs d'investigation à ce niveau.

- Axelrod, dans (Axelrod, 1984), explore comment des phénomènes de coopération entre individus peuvent émerger dans un monde égoïste où aucune autorité centrale n'impose de comportement.

- Nowak et al., dans (Nowak *et al.*, 2002), modélise l'acquisition et l'utilisation du langage humain dans une population hétérogène par un jeu évolutionnaire.

- Maynard Smith, dans (Maynard Smith, 1982), s'intéresse à l'évolution des populations (en terme de comportement, mais également de croisement des espèces). Il a introduit la théorie des jeux évolutionnaires.

- Hofbauer et Sigmund, dans (Hofbauer *et al.*, 1998), ou Nowak et Sigmund, dans (Nowak *et al.*, 2004), s'intéressent à la dynamique des populations, ce qui recouvre des champs tels que l'étude des systèmes proies-prédateurs, l'analyse d'équations écologiques ou de la sélection naturelle.

L'utilisation de la théorie des jeux au niveau microscopique est beaucoup plus réduite. Citons l'article de Wolf et Arkin (Wolf *et al.*, 2003) indiquant l'intérêt de l'utilisation de cette théorie pour les modèles de ce niveau.

2.2. Localité en théorie des jeux

Notre intérêt se porte plus précisément sur l'analyse des réseaux d'interactions génétiques ou protéiniques. L'une des propriétés jugée centrale pour l'étude de ces

systemes concerne leur *modularité* (Segal *et al.*, 2005), ainsi que la localité des interactions impliquées, notion qui ne peut être modélisée par la théorie des jeux.

Afin d'exprimer cette notion de localité dans les jeux, les auteurs s'intéressent généralement à la notion de dépendance, soit entre les différentes actions possibles d'un même joueur (La Mura, 2000; Koller *et al.*, 2001), soit directement entre les joueurs eux-mêmes (Kearns *et al.*, 2001).

– Dans (La Mura, 2000), La Mura introduit une nouvelle représentation des jeux, plus structurée et plus compacte. En considérant les possibilités de séparation entre les joueurs dans sa représentation, La Mura présente une méthode de convergence pour calculer les équilibres de Nash.

– Dans (Koller *et al.*, 2001), Koller et Milch proposent un langage, le Diagramme d'Influence Multi Agents, permettant la représentation de jeux stratégiques dans le cadre des réseaux bayésiens. Ils insistent sur l'importance de la relation de dépendance entre les variables pour détecter des structures dans les jeux et diminuer la complexité du calcul des équilibres de Nash.

– Dans (Kearns *et al.*, 2001), Kearns, Littman et Singh introduisent les *graphical games*, une représentation compacte des jeux. Leur résultat principal est un algorithme efficace pour le calcul d'équilibres de Nash approchés.

Les réseaux de jeux se focalisent sur les interactions locales en permettant à un joueur de participer à plusieurs jeux simultanément. La représentation la plus proche des réseaux de jeux est celle de Kearns, Littman et Singh. Cependant les réseaux de jeux permettent de modéliser des situations non atteignables par les *graphical games*. Dans l'esprit de ce que font Koller et Milch, nous nous intéressons à l'influence de l'organisation du réseaux en terme de dépendance entre agents.

3. Théorie des jeux — théorie des réseaux de jeux

La théorie des réseaux de jeux est une extension de la théorie des jeux. Schématiquement, les réseaux de jeux permettent à des joueurs, ou des agents, de participer à plusieurs jeux simultanément. La représentation *des interactions modulaires* devient alors possible : les agents impliqués dans des interactions locales participent au même jeu, au même module. Dans cette section, nous rappelons tout d'abord quelques notions de la théorie des jeux, puis nous donnons les définitions principales des réseaux de jeux et en particulier la notion d'équilibre dans ces réseaux (Delaplace *et al.*, 2004).

3.1. Théorie des jeux

Dans cette sous-section, nous récapitulons les définitions principales de la théorie des jeux *stratégiques* utilisées dans cet article. Elles concernent principalement la définition des notions de jeu *stratégique* et d'*équilibre de Nash*. Le lecteur peut se référer

aux livres (Gibbons,, 1992; Myerson,, 1991; Nash,, 1996; Osborne,, 2003) pour une vue d'ensemble complète de la théorie des jeux et de ses applications.

3.1.1. Jeux stratégiques

Un jeu stratégique est un modèle d'interactions où chaque agent choisit son plan d'action (ou stratégie) une fois pour toute, et ces choix sont faits simultanément. De plus, chaque agent est *rationnel et parfaitement informé* de la fonction de gain des autres agents. Ainsi, les agents visent à maximiser leurs gains tout en connaissant l'espérance des autres agents.

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

Définition 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 ; $C_i = \{c_i^1, \dots, c_i^{m_i}\}$ est l'ensemble des stratégies du joueur i .
- $u = (u_i)_{i \in A}$ est la fonction de gains ; $u_i : \times_{i \in A} C_i \mapsto \mathbb{R}$ est une fonction qui attribue un gain au joueur i suivant la configuration du jeu i.e. les stratégies des autres joueurs.

On appelle *état* ou stratégie l'action jouée par un agent. Une *configuration* consiste en l'attribution d'une stratégie à chacun des agents, c'est-à-dire à un vecteur de stratégies $c = (c_1, \dots, c_n) \in \times_{i \in A} C_i$ où $c_i \in C_i$ est la stratégie jouée par l'agent i .

3.1.2. Représentation par tableau

Les jeux stratégiques 2×2 — 2 joueurs ayant chacun 2 stratégies — sont souvent utilisés en théorie des jeux pour en présenter les notions. 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 $2 \times 2 \langle \{1, 2\}, \{\{c_1^1, c_1^2\}, \{c_2^1, c_2^2\}\}, (u_1, u_2) \rangle$ 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 :

1/2	c_2^1	c_2^2
c_1^1	(w_1, w_2)	(x_1, x_2)
c_1^2	(y_1, y_2)	(z_1, z_2)

L'exemple de la figure 1 présente un jeu où les joueurs ont des stratégies booléennes Vraie (.V.) ou Faux (.F.). Ainsi si le joueur *a* joue sa stratégie .F._{*a*} et le joueur *b* sa stratégie .V._{*b*}, un gain de 0 est attribué au joueur *a* et un gain de 2 au joueur *b*.

3.1.3. Équilibre de Nash

La notion d'équilibre de Nash est un concept central en théorie des jeux (Nash, 1996). Cette notion capture les configurations stables d'un jeu stratégique.

Définition 2 (Équilibre de Nash)

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 le joueur *i* joue sa stratégie c_i (plutôt que c_i^*).

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 d'intérêt à changer, seul, de stratégie.

Dans l'exemple de la figure 1 on trouve deux équilibres de Nash qui correspondent aux configurations $(a = .F.a, b = .V.b)$ et $(a = .V.a, b = .F.b)$.

Tableau de gains			Equilibres de Nash
<i>a/b</i>	.F. _{<i>b</i>}	.V. _{<i>b</i>}	{(.F. _{<i>a</i>} , .V. _{<i>b</i>}), (.V. _{<i>a</i>} , .F. _{<i>b</i>})}
.F. _{<i>a</i>}	(-2, -3)	(0, 2)	
.V. _{<i>a</i>}	(1, 1)	(-2, -1)	

Figure 1. Jeu à deux joueurs, *a* et *b*, ayant chacun deux stratégies, .F. et .V.

3.2. Théorie des réseaux de jeux

En théorie des jeux, tous les agents interagissent les uns avec les autres. La théorie des réseaux de jeux étend la théorie des jeux et autorise 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 agents 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. Le lecteur peut se référer à (Delaplace *et al.*, 2004) pour en avoir une vision plus complète.

3.2.1. Réseau de jeux stratégiques

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 3 (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 .
- $\mathcal{U} = \{\langle A_j, w^j \rangle\}$ est un ensemble de jeux avec pour chaque noeud $A_j \subseteq \mathcal{A}$ l'ensemble des agents et $w^j = (w_i^j : \times_{i \in A_j} C_i \mapsto \mathbb{R})_{i \in A_j}$ la fonction de gains des agents impliqués dans le 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.

3.2.2. Représentation graphique

Les réseaux de jeux se représentent sous forme de graphes bipartis (fig. 2). 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 $(i, \langle A_j, w^j \rangle)$ appartient à E si et seulement si $i \in A_j$ (voir la figure 2 pour une illustration d'un réseau de jeux à 4 agents et 3 jeux).

3.2.3. Équilibres

Deux types de dynamique émergent de la représentation en réseau de jeux : une locale à chaque jeu et une globale sur l'ensemble du réseau. De fait, deux notions d'équilibres sont définies : 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 4 (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 donnée une configuration $c \in \times_{i \in \mathcal{A}} C_i$, on définit $p_A(c)$ la projection sur l'ensemble $A \subseteq \mathcal{A}$:

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

Exemple 1 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 5 (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,

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

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.

3.3. Un exemple de réseau de jeux

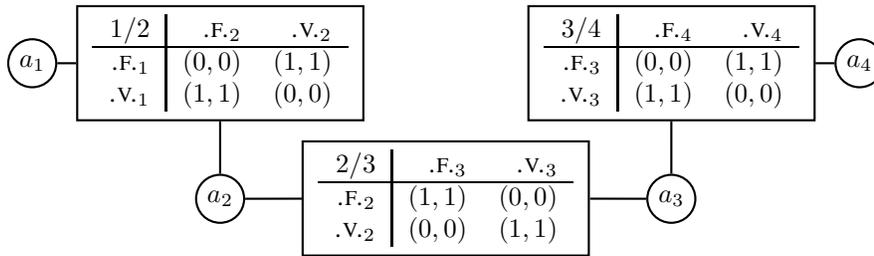


Figure 2. Exemple d'un réseau de jeux à 4 agents et 3 jeux

Considérons $\Gamma = \langle \mathcal{A}, C, \mathcal{U} \rangle$ le réseau de jeux de la figure 2. Nous avons alors :

- $\mathcal{A} = \{a_1, a_2, a_3, a_4\}$, les agents (identifiés également par leur indice).
- $C_i = \{.F.i, .V.i\}, \forall i \in \mathcal{A}$, les stratégies des agents
- $\mathcal{U} = \{\langle A_{1,2}, u^{1,2} \rangle, \langle A_{2,3}, u^{2,3} \rangle, \langle A_{3,4}, u^{3,4} \rangle\}$, les jeux du réseau où $A_{1,2} = \{a_1, a_2\}$, $A_{2,3} = \{a_2, a_3\}$, $A_{3,4} = \{a_3, a_4\}$ et les fonctions de gains sont précisées sur la figure 2.

Pour calculer les équilibres globaux de Γ il nous faut tout d'abord calculer les équilibres locaux de chacun des jeux du réseau :

- pour le jeu $\langle A_{1,2}, u^{1,2} \rangle : \{(.F.1, .V.2) ; (.V.1, .F.2)\}$
- pour le jeu $\langle A_{2,3}, u^{2,3} \rangle : \{(.F.2, .F.3) ; (.V.2, .V.3)\}$
- pour le jeu $\langle A_{3,4}, u^{3,4} \rangle : \{(.F.3, .V.4)\}$

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

$$\text{Équilibre global} : \{(.V.1, .F.2, .F.3, .V.4)\}$$

4. Méthologie pour les applications biologiques

Dans cette section, nous allons définir une méthodologie pour appliquer le modèle de la théorie des jeux aux systèmes biologiques. Pour cela nous avons besoin de définir la structure du jeu biologique et d'établir des méthodes de calcul des fonctions de gain. La modélisation par la théorie des réseaux de jeux conduit à identifier les éléments structurant chaque jeu à savoir les agents, les stratégies et les gains. Pour notre étude, chaque composant sera placé dans le contexte des réseaux d'interactions moléculaires, en particulier, les réseaux génétiques et les réseaux de signalisation.

4.1. La structure générale du jeu biologique

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

– *les agents* représentent les objets biologiques qui sont à l'origine des interactions. Ces agents peuvent être des gènes, des protéines, des métabolites...

– *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...

– *les gains* servent à modéliser le type d'interactions (complexation ou régulation génétique...). 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 arrivés à un modèle générique, nous proposons deux méthodes différentes dont les résultats ont été validés sur les exemples que nous exposerons dans les sections 5 et 6.

Dans la sous section suivante, nous abordons les méthodes génériques de calcul des fonctions de gain. Ces méthodes sont exposées dans un cadre générique dans un premier temps puis nous les appliquons aux deux exemples biologiques qui sont présentés dans la suite.

4.2. 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)*.

4.2.1. L'approche par fonction de gain monotone : MPF

La fonction de gain est monotone par rapport aux données expérimentales. Etant 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 l'interaction de régulation dans un réseau. Afin de décrire comment modéliser les gènes de régulation, nous le détaillons dans le cas des régulations élémentaires dans la section 5.

4.2.2. 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 6 (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 :

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

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

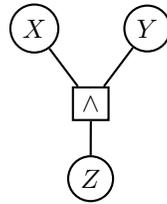
En utilisant ces règles, nous pouvons noter que les équilibres de Nash correspondent aux configurations $(c_1, \dots, f(c_1, \dots, c_{n-1}))$, $\forall c \in \times_{i \in A} C_i$, qui est l'ensemble image de f .

Exemple 2 (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 3. Les équilibres de Nash (en gras sur la figure 3) 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 équilibres de Nash.



(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

Figure 3. Table de gain de complexation

Cette approche sera plus détaillée dans la section 6 concernant le système activateur du plasminogène (PAs), impliqué dans la migration des cellules cancéreuses.

Dans les sections suivantes, nous présenterons les différents composants des jeux dans le cadre générique des réseaux de régulation génétique et nous l'appliquerons au cas de régulation d'une molécule $p53$. Nous ferons de même pour les réseaux de transduction de signal puis nous le préciserons dans le cas du système activateur du plasminogène (PAs).

5. Application aux réseaux de régulation de gènes

La théorie des jeux peut être appliquée à chaque interaction se produisant dans un réseau de régulation de gènes. Cependant, son intérêt se situe dans le cas des interactions non triviales où il y a une influence réciproque des gènes. Par conséquent, le jeu de gène devient vraiment « stratégique » quand les gènes se régulent réciproquement. Les circuits de gènes dans le réseau de gènes incarnent de tels effets. La régulation génétique consiste en le contrôle de l'expression du taux de transcription des gènes. Elle est habituellement représentée par un graphe où les gènes interagissant sont reliés par un arc étiqueté « + » dans le cas d'une activation et « - » dans le

cas d'une inhibition. Dans cette section, nous étudions le cas des régulations élémentaires et de circuits élémentaires. Nous présentons ensuite nos résultats sur l'exemple biologique de régulation génétique dans une tumeur ((Foster *et al.*, 2001; Wrighton *et al.*, 2004)).

5.1. Agents et Réseau

Dans un modèle de régulation génétique, les agents sont les gènes influant les uns sur les autres. Le réseau décrit les actions d'activation et d'inhibition des gènes et les phénomènes de régulation se produisant dans le système.

5.2. Stratégies et Gain

Les stratégies permettent de caractériser les différents états observables d'un système. Pour les réseaux de régulation génétique, les niveaux sont des stratégies. En effet, un niveau caractérise des possibilités spécifiques pour qu'un gène agisse sur un autre dans un modèle discret (Bernot *et al.*, 2003; Bernot *et al.*, 2004; Thomas, 1991; Thomas *et al.*, 1995). La fonction de gain joue, par ailleurs, un rôle essentiel dans la modélisation des dynamiques étant donné qu'elle régit le calcul des équilibres de Nash qui définissent les états d'équilibre du système. Pour les réseaux de régulation, on utilise l'approche précédemment présentée : *l'approche par fonction de gain monotone* (MPF).

5.3. Application aux régulations élémentaires

Dans notre modèle de régulation génétique, les interactions sont principalement décrites à partir d'une configuration expérimentale définissant un gain pour les agents. Nous visons à déterminer quelques règles générales qui régissent les gains. Puisque les équilibres demeurent identiques à une transformation linéaire positive près, beaucoup de fonctions de gain peuvent s'adapter pour modéliser les réseaux de régulation. Cependant, ils doivent maintenir le même ordre local relatif entre les configurations des stratégies. Par conséquent, nous cherchons à déterminer des règles générales qui régissent l'ordre des gains pour chaque agent. Ces règles s'appuient principalement sur une expertise en biologie. Une de ces règles consiste à coupler le gain au taux d'expression. Plus précisément, soit le cas où x inhibe y . Si x joue sa stratégie *Off* (absent), x n'a pas d'influence négative sur y , alors le meilleur état pour y est *On* (présent) plutôt que l'état *Off*. Si x joue sa stratégie *On*, x a une influence négative sur y , et le meilleur état pour y est *Off* plutôt que l'état *On*. Selon les stratégies de x (resp. y), on peut alors ordonner les gains de y (resp. x) : le gain de y pour $(x = \text{Off}, y = \text{Off})$ est inférieur au gain pour $(x = \text{Off}, y = \text{On})$, et le gain pour $(x = \text{On}, y = \text{Off})$ est supérieur au gain pour $(x = \text{On}, y = \text{On})$.

La figure 4 représente les tables élémentaires d'activation et d'inhibition.

Activation			Inhibition		
x/y	Off	On	x/y	Off	On
Off	0	-1	Off	1	2
On	1	2	On	0	-1

Dans les tables, x est le régulateur et y est l'agent régulé. Les tables présentent les gains pour l'agent y . Les stratégies en lignes sont celles de x . Les stratégies en colonnes sont celles de y .

Figure 4. Table de gains pour les régulations génétiques élémentaires

Une fois que les fonctions de gain sont déterminées pour les régulations élémentaires, nous pouvons les combiner et les adapter afin de décrire des jeux de régulation plus complexes.

5.4. Application aux circuits élémentaires

On distingue deux types de circuit de régulation : les circuits positifs et les circuits négatifs. Les premiers sont composés d'un nombre pair d'arcs de signe « - ». Les seconds sont composés d'un nombre impair de signe « - ». René Thomas (Thomas, 1991) considère que les circuits positifs sont impliqués dans le procédé de différenciation tandis que les circuits négatifs jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie. Les circuits positifs sont nécessaires pour qu'il y ait multi-stationarité ie l'existence de plusieurs états d'équilibre accessibles selon l'état initial.

Les circuits élémentaires se composent de deux noeuds et deux arcs. Ces circuits sont considérés comme des paradigmes de régulation impliquée dans la différenciation et l'homéostasie. La figure 5 montre les quatre circuits élémentaires possibles, le tableau de la fonction de gain correspondant à chaque circuit et les équilibres de Nash. Les circuits 1 et 2 sont des circuits positifs tandis que les circuits 3 et 4 sont des circuits négatifs.

En considérant les résultats de la régulation au sein de ces circuits, nous observons que *les équilibres de Nash sont des états stables qui correspondent à des états multi-stationnaires tandis que l'absence d'équilibre de Nash indique la présence des boucles de rétroaction qui mène à l'homéostasie*. Plus précisément, pour le cas 1) nous avons deux états possibles qui sont (0, 0) et (1, 1). Le premier correspond à l'absence de production des protéines x et y . Ceci mène à un état d'équilibre où aucun gène n'est exprimé. Le deuxième correspond à la présence des deux protéines ce qui représente l'autre état d'équilibre des circuits.

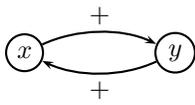
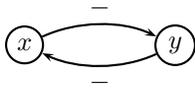
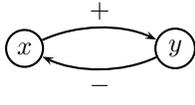
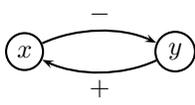
Circuits élémentaires	Tables de gain	Équilibres de Nash									
1) 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>x/y</th> <th>Off</th> <th>On</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>Off</th> <td>(0, 0)</td> <td>(1, -1)</td> </tr> <tr> <th>On</th> <td>(-1, 1)</td> <td>(2, 2)</td> </tr> </tbody> </table>	x/y	Off	On	Off	(0, 0)	(1, -1)	On	(-1, 1)	(2, 2)	$\{(0, 0), (1, 1)\}$
x/y	Off	On									
Off	(0, 0)	(1, -1)									
On	(-1, 1)	(2, 2)									
2) 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>x/y</th> <th>Off</th> <th>On</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>Off</th> <td>(1, 1)</td> <td>(0, 2)</td> </tr> <tr> <th>On</th> <td>(2, 0)</td> <td>(-1, -1)</td> </tr> </tbody> </table>	x/y	Off	On	Off	(1, 1)	(0, 2)	On	(2, 0)	(-1, -1)	$\{(1, 0), (0, 1)\}$
x/y	Off	On									
Off	(1, 1)	(0, 2)									
On	(2, 0)	(-1, -1)									
3) 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>x/y</th> <th>Off</th> <th>On</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>Off</th> <td>(1, 0)</td> <td>(0, -1)</td> </tr> <tr> <th>On</th> <td>(2, 1)</td> <td>(-1, 2)</td> </tr> </tbody> </table>	x/y	Off	On	Off	(1, 0)	(0, -1)	On	(2, 1)	(-1, 2)	$\{\}$
x/y	Off	On									
Off	(1, 0)	(0, -1)									
On	(2, 1)	(-1, 2)									
4) 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>x/y</th> <th>Off</th> <th>On</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>Off</th> <td>(0, 1)</td> <td>(1, 2)</td> </tr> <tr> <th>On</th> <td>(-1, 0)</td> <td>(2, -1)</td> </tr> </tbody> </table>	x/y	Off	On	Off	(0, 1)	(1, 2)	On	(-1, 0)	(2, -1)	$\{\}$
x/y	Off	On									
Off	(0, 1)	(1, 2)									
On	(-1, 0)	(2, -1)									

Figure 5. Les circuits élémentaires, tables de gain et équilibres de Nash

5.5. Gènes de régulation génétique tumorale

La modélisation des réseaux génétiques a été appliquée dans différents exemples réels. Dans cette sous section, nous nous intéressons en particulier au cas de *régulation de gènes dans une tumeur*.

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 (Alberts *et al.*, 1983). 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 (Bassaglia, 2001). Il y a plusieurs mécanismes qui contrôlent le cycle cellulaire et qui permet de garder l'intégrité de l'information génétique (Alberts *et al.*, 1983; Bassaglia, 2001). 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)* (Wrighton *et al.*, 2004). Dans les cellules à tumeur, la protéine *cdk2* doit être associée à la protéine de *cyclinE* pour sous-réguler la transcription de *p53*. Ces cellules, en dépit des mutations, sont capables de passer par les phases *G1/S* et continuer le cycle cellulaire. Le réseau correspondant est représenté dans la figure 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.

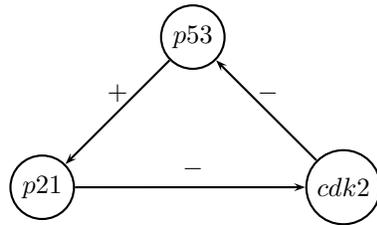


Figure 6. Le réseau de régulation dans une tumeur

Pour modéliser le réseau de régulation de la figure 6, nous devons considérer les différentes influences entre les gènes. La table 7 présente les gains associés à chacun des trois arcs du réseau.

Arc $p53 \xrightarrow{+} p21$			Arc $p21 \xrightarrow{-} cdk42$			Arc $cdk42 \xrightarrow{-} p53$		
$p53/p21$	Off	On	$p21/cdk2$	Off	On	$cdk2/p53$	Off	On
Off	0	-1	Off	1	2	Off	1	2
On	1	2	On	0	-1	On	0	-1

Figure 7. Les gains associés à chacun des trois arcs du réseau de la figure 6

Maintenant, nous devons calculer les gains finaux. Étant donné que le réseau comporte trois gènes, cela fait huit possibilités de configurations pour le réseau. La table 8 explique l’attribution des gains finaux. Par exemple, si nous considérons la première ligne, tous les gènes sont à l’état Off. En s’aidant de la table 7, nous pouvons déterminer que le gain pour *p21* est de 0 étant donné que *p53* et de *p21* sont à l’état Off...

Les équilibres de Nash peuvent être déterminés une fois que les gains sont attribués aux différents agents. Ces équilibres sont présentés dans la table 8. Les deux équilibres

Stratégies			Gains		
<i>p21</i>	<i>p53</i>	<i>cdk2</i>	<i>p21</i>	<i>p53</i>	<i>cdk2</i>
Off	Off	Off	0	1	1
Off	Off	On	0	0	2
Off	On	Off	1	2	1
Off	On	On	1	-1	2
On	Off	Off	-1	1	0
On	Off	On	-1	0	-1
On	On	Off	2	2	0
On	On	On	2	-1	-1

Équilibres de Nash
 $\{(Off, Off, On), (On, On, Off)\}$

Figure 8. Les gains et les équilibres de Nash associés au réseau de la figure 6

de Nash trouvés sont $(p21 = 0, p53 = 0, cdk2 = 1)$ et $(p21 = 1, p53 = 1, cdk2 = 0)$. Le premier correspond à l'état de division cellulaire et le deuxième correspond à l'état d'inhibition de la transition $G1/S$.

6. Application à un réseau de transduction de signal : Système activateur du plasminogène

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 pour propager la pathologie. 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). La seconde partie s'intéresse à la modélisation par réseau de jeux.

6.1. La migration cellulaire et le système PAs

La migration cellulaire est un processus complexe. Elle peut être décrite comme une succession d'étapes : *adhésion*, *contraction*, *déadhésion* (Lauffenburger *et al.*, 1996). 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 mène à la migration des cellules (Chazaud *et al.*, 2002). Le système PAs se compose d'une protéase uPA (urokinase Plasminogen Activator), d'un récepteur uPAR (Récepteur d'urokinase) et d'un inhibiteur spécifique PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) (Providence *et al.*, 2004). 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 s'accroche à un dimère composé par uPA et uPAR.

Le complexe est internalisé par un récepteur $\alpha 2$ M-LRP (Low-density lipoprotein receptor-related protein) à l'intérieur de la cellule. Puis l'uPAR est recyclé sur l'avant de la cellule. La transduction de PAI-1 induit les modifications de la morphologie cellulaire et du cytosquelette de l'actine nécessaire à la migration. Ces modifications impliquent la régulation de l'activation des GTPases Cdc42 et de RhoA (Ridley,, 2001).

6.2. Modélisation avec les réseaux de jeux

Dans cette section, nous utilisons les réseaux de jeux pour modéliser le processus de transduction de PAI-1. La figure 9 récapitule la structure des interactions entre les différents joueurs et donne la table de gains centrale de ce réseau (voir section 6.2.3 pour une explication des gains).

6.2.1. Les agents

Les agents sont ici des molécules et des complexes. Le réseau décrit la formation des 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 dans la section 6.1 (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

6.2.2. Les stratégies des agents

Les données biologiques nous informent des états caractéristiques observables des agents. Elles sont en partie représentées dans la table 1. Les autres agents suivent cette règle : leurs stratégies sont (1) s'ils sont présents dans l'environnement et (0) sinon.

6.2.3. La fonction de gain

Le réseau de jeu correspondant à notre modèle est décrit dans la figure 9.

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 3. 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.

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

Tableau 1. Table des stratégies

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 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. Cette mesure se rapporte à l'étude de la fonction ou d'un phénomène biologique. Dans notre modèle, l'étude porte sur les facteurs de migration des cellules cancéreuses. Plus particulièrement, l'influence de PAI-1 dans cette migration. 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 :

$$\forall i \in A, \forall c \in C, u_i(c) = \frac{[Tripartite]}{[i]}$$

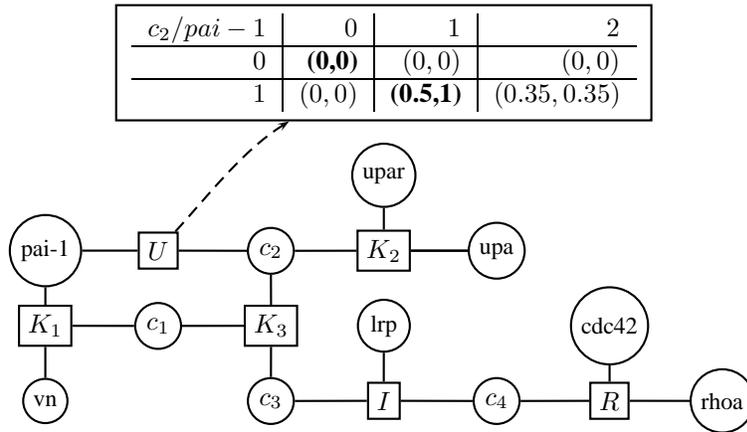


Figure 9. Réseau de jeux modélisant le système activateur du plasminogène (PAs)

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 calcul des taux. Dans ce jeu on trouve 6 configurations découlant des différentes stratégies des agents. Le tableau 2 explique le calcul des gains pour chacune de ces configurations en s'appuyant sur les données biologiques concernant les concentrations des différents agents.

6.2.4. Calcul des équilibres

Par définition, les jeux de complexation ne limitent pas les stratégies des agents en « entrée » étant donné que quelle que soit la combinaison de stratégies choisies, 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 (section 3).

Les deux équilibres de Nash, écrits en « gras » dans la figure 9, correspondent à des configurations biologiques caractéristiques. La première ($c_2=0, PAI-1=0$) correspond à un état non migratoire et le deuxième ($c_2=1, PAI-1=1$) correspond à un état promigratoire.

7. Conclusion

Dans cet article, nous avons présenté une théorie étendant la théorie des jeux : la théorie des réseaux de jeux. Cette théorie permet d'étudier la dynamique des réseaux moléculaires. Nous en avons exploré les aspects informatiques (formalisation, séman-

Tableau 2. Table des gains

$c_2 / \text{PAI-1}$	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	$\frac{[T]}{[\text{Dimere}]} = \frac{0}{1} = 0$	$\frac{[T]}{[\text{PAI-1}]} = \frac{0}{0} = 0$	$\frac{[T]}{[D]} = \frac{0.5}{1} = 0.5$	$\frac{[T]}{[\text{PAI-1}]} = \frac{0.5}{0.5} = 1$	$\frac{[T]}{[D]} = \frac{0.35}{1} = 0.35$	$\frac{[T]}{[\text{PAI-1}]} = \frac{0.35}{1} = 0.35$

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 »). Étant donné les données biologiques et 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 donnée par la figure 9.

tique, développement de plateforme de modélisation) et les aspects biologiques (modélisation de boucles de régulation génétiques, modélisation de la régulation de gènes suppresseurs de tumeur et modélisation du système PAs). L'utilisation de la théorie des réseaux de jeux introduit un formalisme adapté à une modélisation qualitative des interactions complexes dans les réseaux moléculaires.

Une plateforme logicielle, GNET-PAD, a été réalisée pour offrir un environnement de modélisation des réseaux de jeux (figure 10). La version actuelle permet de créer des réseaux de jeux, de calculer les équilibres locaux (équilibres de Nash) et d'en déduire les équilibres globaux.

La modélisation du système PAs a permis de confirmer la cohérence des hypothèses en montrant l'existence d'un jeu unique de régulation conduisant à 2 états stables qui correspondent à deux états physiologiques caractéristiques observés. Concernant les applications sur les réseaux de régulation, les modèles proposés identifient aussi les équilibres observés expérimentalement et dans d'autres modélisations. Des modélisations présentées, nous avons tenté d'en extraire des règles génériques permettant à terme d'inférer automatiquement la construction des jeux à partir de données expérimentales.

Ce modèle calcule des équilibres (Nash et équilibres globaux). Il prend pour principe que ces équilibres se rapportent aux équilibres biologiques comme l'ont montré les exemples. Actuellement, ce modèle fournit une explication des phénomènes de régulation par la construction du réseau décrivant les interactions, par les stratégies fixant les états pertinents et, au sein de chaque jeu, par les gains qui tendent à révéler le type d'interactions notamment en les comparant à des « patterns » (complexation, régulation).

Sous l'hypothèse de confirmer l'équivalence entre équilibres du jeu et équilibres biologiques, cette approche nous permettrait de définir un outil prédictif et discret d'études des systèmes moléculaires. En effet, il serait possible de prévoir des états stables biologiques en les assimilant à des équilibres de Nash.

Les perspectives sont de deux ordres, biologique et théorique. Concernant le système PAs, nous comptons étendre le réseau, notamment en raffinant le jeu des GT-Pases (RhoA, cdc42) influençant la morphologie cellulaire. Concernant la théorie des réseaux de jeux, nous envisageons d'étendre le modèle en considérant l'ordonnement des actions afin de mieux considérer la dynamique. Cette extension demeure dans le cadre de la théorie des jeux car *les jeux séquentiels* développent cette notion que nous étendrions aux réseaux de jeux.

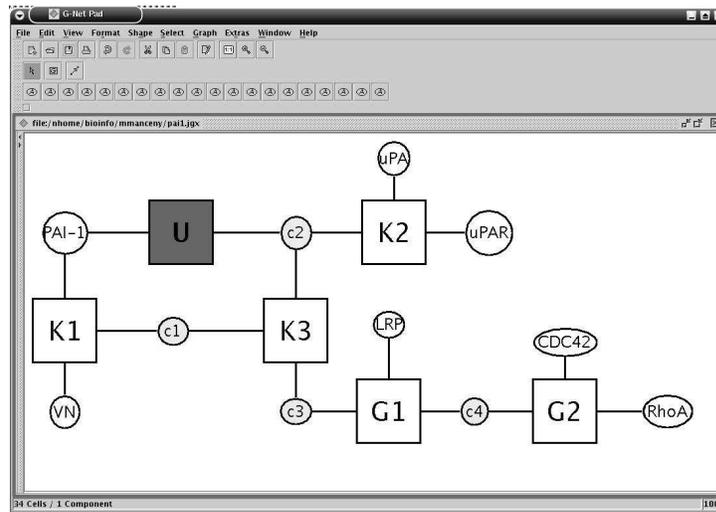


Figure 10. *plateforme* GNET-PAD

8. Bibliographie

- Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., D. W. J., *Molecular Biology of the Cell*, Garland, 1983.
- Axelrod R., *The Evolution of Cooperation*, Basic Books, New York, USA, 1984.
- Barabasi A., *Linked : How Everything Is Connected to Everything Else and What It Means*, Plume, 2003.
- Bassaglia Y., *Biologie cellulaire*, Maloine, 2001.
- Bernot G., Cassez F., Comet J., Delaplace F., Müller C., Roux O., Roux O., « Semantics of Biological Regulatory Networks », *Bio-Concur*, September, 2003.
- Bernot G., Comet J.-P., Richard A., Guespin J., « A Fruitful Application of Formal Methods to Biological Regulatory Networks : Extending Thomas' Asynchronous Logical Approach with Temporal Logic », *Journal of Theoretical Biology*, 2004.
- Chazaud B., Ricoux R., Christov C., Plonquet A., Gherardi R., Barlovatz G., « Promigratory Effect of Plasminogen Activator Inhibitor-1 on Invasive Breast Cancer Cell Populations », *American Journal of Pathology*, vol. 160, n° 1, p. 237-246, January, 2002.
- de Jong H., « Modeling and Simulation of Genetic Regulatory Systems : a Literature Surveys », *Journal of Computational Biology*, vol. 9, n° 1, p. 67-103, 2002.
- Delaplace F., Manceny M., Games Network, Technical Report n° 101-2004, Laboratoire de Méthodes Informatiques (LaMI), CNRS-UMR 8042, Université d'Évry-Val d'Essonne, 2004.

- Foster J., Henley D., Bukovsky A., Seth P., J. W., « Multifaceted Regulation of Cell Cycle Progression by Estrogen : Regulation of Cdk Inhibitors and Cdc25A Independent of Cyclin D1-Cdk4 Function », *Molecular and Cellular Biology*, vol. 21, p. 794-810, 2001.
- Gibbons R., *Game Theory for Applied Economists*, Princeton University Press, 1992.
- Hofbauer J., Sigmund K., *Evolutionary Games and Population Dynamics*, Cambridge University Press, 1998.
- Jeong H., Tombor B., Albert R., Oltvai Z. N., A. B., « The large-scale organization of metabolic networks », *Nature*, vol. 407, p. 651-654, 2000.
- Kearns M., Littman M. L., Singh S., « Graphical Models for Game Theory », *Proceedings of the 17th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence (UAI)*, p. 253-260, 2001.
- Koller D., Milch B., « Multi-Agent Influence Diagrams for Representing and Solving Games », *Proceedings of the 17th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)*, p. 1027-1034, 2001.
- La Mura P., « Game Networks », *Proceedings of the 16th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence (UAI)*, p. 335-342, 2000.
- Lauffenburger D., Horwitz A., « Cell migration : a physically integrated molecular process », *Cell*, vol. 84, p. 359-369, 1996.
- Maynard Smith J., *Evolution and the Theory of Games*, Cambridge Univ. Press, 1982.
- Myerson R. B., *Game Theory : Analysis of Conflict*, Harvard University Press, 1991.
- Nash J. F., *Essays on Game Theory*, Edward Elgar Publishing Limited, 1996.
- Nowak M. A., Komarova N., Niyogi P., « Computational and evolutionary aspects of language », *Nature*, vol. 417, p. 611 - 617, June, 2002.
- Nowak M. A., Sigmund K., « Evolutionary Dynamics of Biological Games », *Sciences*, vol. 303, n° 6, p. 793-799, februar, 2004.
- Osborne M. J., *An introduction to game theory*, Oxford University Press, 2003.
- Peleg M., Yeh I., Altman R. B., « Modelling biological processes using workflow and Petri Net models », *Bioinformatics*, 2002.
- Providence K., Higgins P., « PAI-1 Expression Is Required For Epithelial Cell Migration In Two Distinct Phases Of In Vitro Wound Repair », *Journal of cellular physiology*, vol. , p. 200 :297-308, 2004.
- Ridley A., « Rho GTPases and cell migration », *Journal of cell science*, vol. 114, p. 2713-2722, August, 2001.
- Segal E., Friedman N., Kaminski N., Regev A., Koller D., « From signatures to models : understanding cancer using microarrays », *Nature Genetics*, vol. 37, n° Suppl, p. S38-S45, 2005.
- Thomas R., « Regulatory Networks Seen as Asynchronous Automata : A logical Description », *Journal of Theoretical Biology*, 1991.
- Thomas R., Thieffry D., Kaufman M., « Dynamical behaviours of regulatory Networks - I . Biological role of feedback loops and practical use of the concept of feedback loop », *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 57, n° 2, p. 247-276, 1995.
- Wolf D. M., Arkin A., « Motifs Modules and Games in bacteria », *Current Opinion in Microbiology*, vol. 6, p. 125-134, 2003.

Wrighton K., Prele C., Sunter A., W.A. Y., « Aberrant p53 alters DNA damage checkpoints in response to cisplatin : downregulation of CDK expression and activity. », *International Journal of Cancer*, vol. 112(5), p. 760-770, 2004.