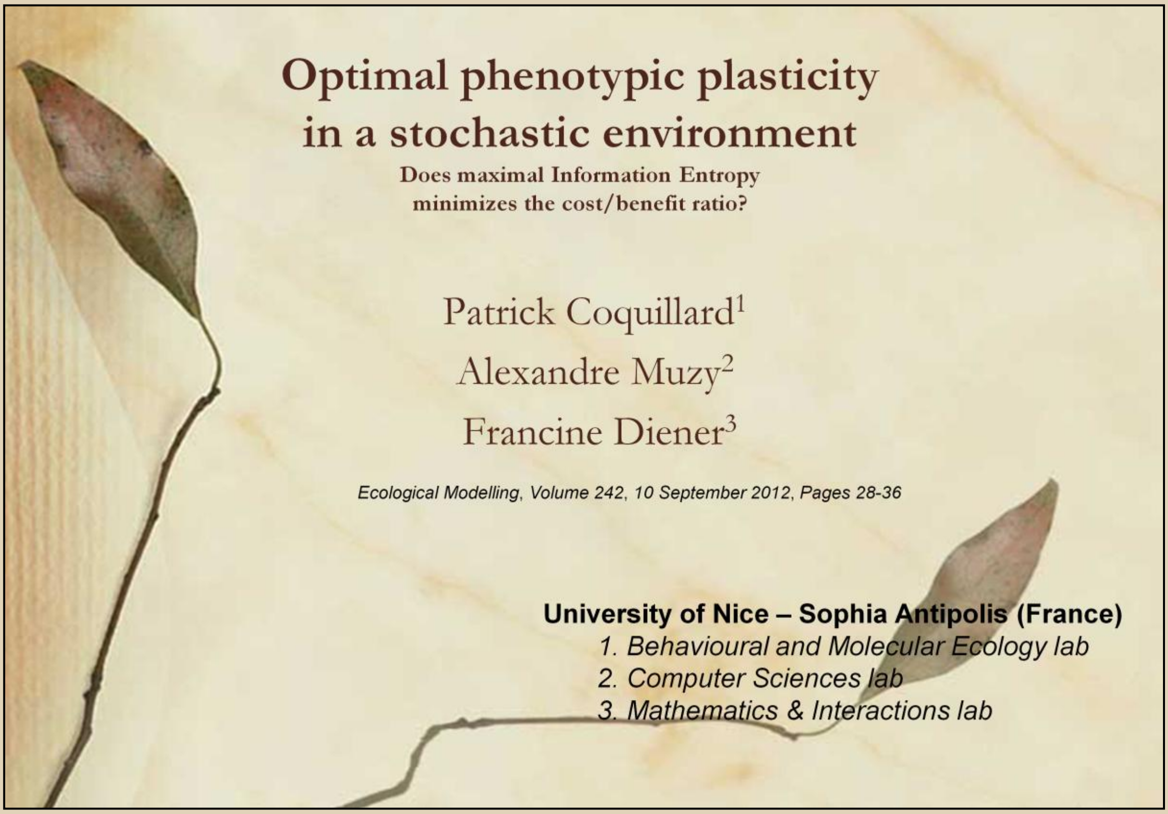
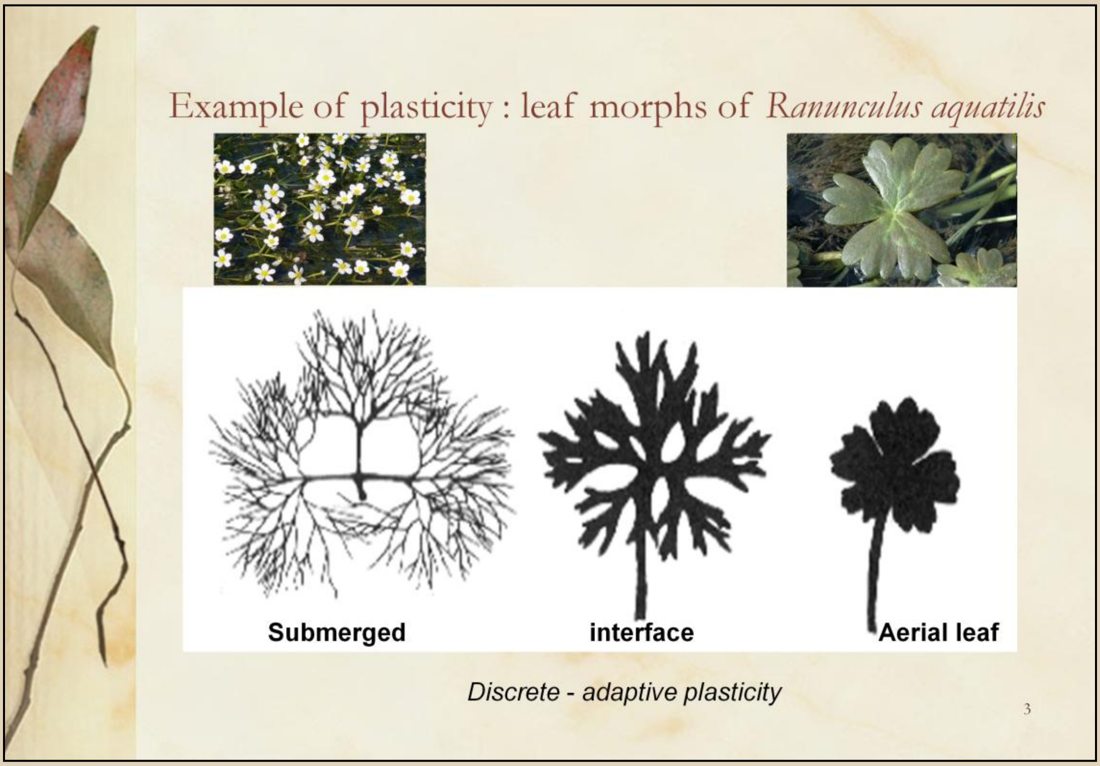


P. Coquillard : UMR « IBSV » (Université-CNRS-INRA), Nice.
A.Muzy : UMR « LISA » (Université-CNRS) Corte.
F. Diener : Laboratoire de Mathématique Dieudonné,(Université-CNRS), Nice.

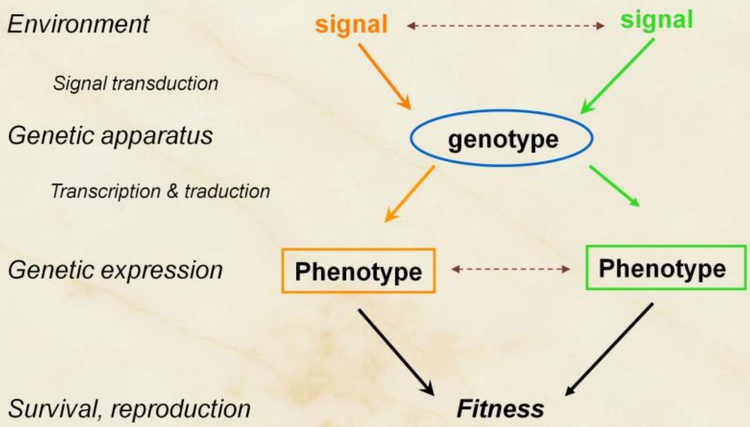
Université de Nice-Sophia Antipolis,
Faculté des sciences Parc Valrose,
06103, Nice, France.

Phenotypic plasticity

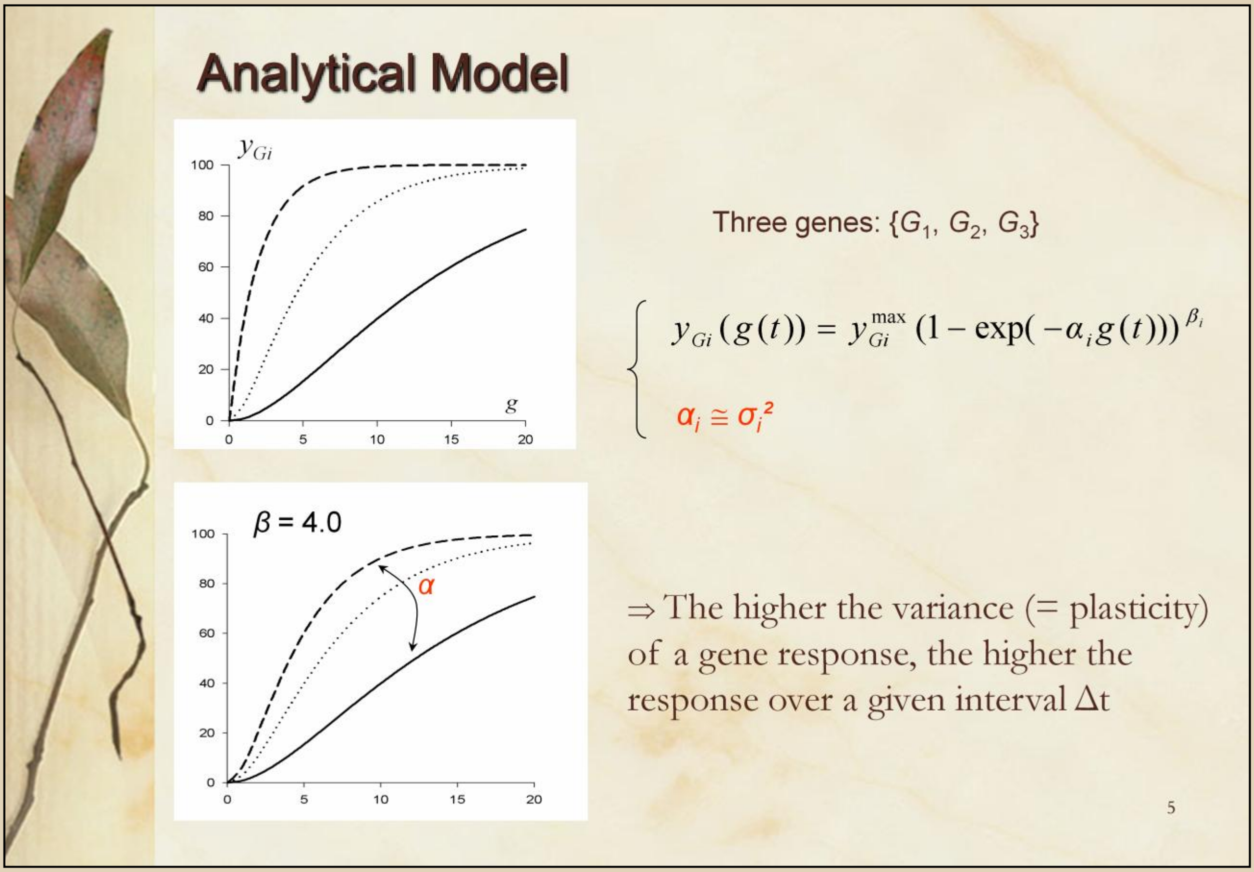
- ✓ Refers to the ability of genetically identical organisms to change their phenotype (physiology, morphology, behavior…) in response to environmental changes in space and time.
- ✓ Stabilizes the fitness from generation to generation.
- ✓ Enables individuals of a population to colonize various ecological systems, to extend the geographical area of the species and thus to reduce its probability of extinction.


Example of plasticity : leaf morphs of *Ranunculus aquatilis*
Submerged
interface
Aerial leaf
Discrete - adaptive plasticity
3

- Environmental fluctuations can induce several (ir)reversible variations of one phenotype (= trait) throughout the life of an individual.



4

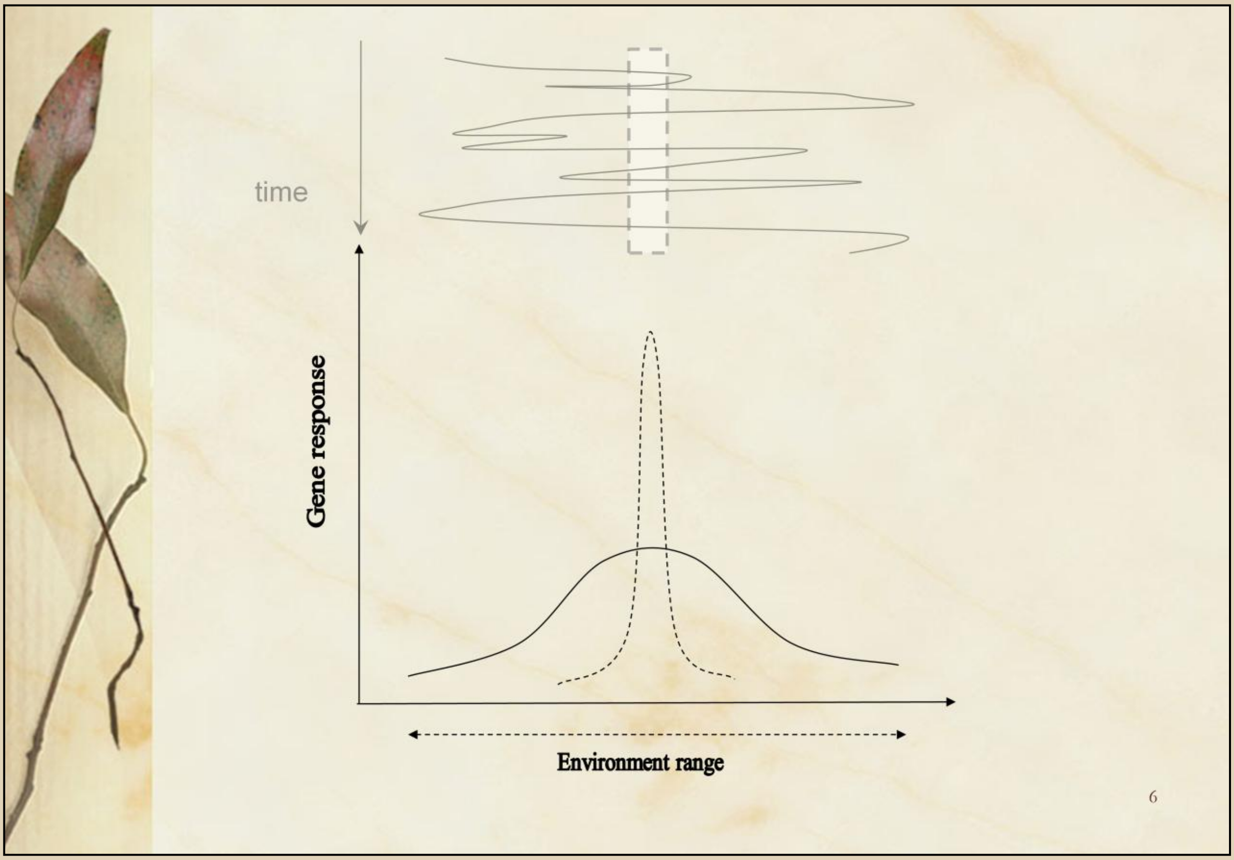


Ici on utilise une exponentielle de saturation comme réponse fonctionnelle de chacun des gènes. β est un paramètre de forme, α le paramètre de vitesse de la réponse fonctionnelle.

Ainsi, β fixe la forme de la réponse, *α paramètre de vitesse est assimilé à une variance (=plasticité)* mais contrainte par β.

Ceci rend compte du fait qu'***un gène plastique a une réponse moyenne plus forte qu'un gène non plastique dans un environnement changeant*** (diapos suivante).

Remarque importante : Les gènes ne sont pas forcément inclus dans le même génome d'une unique cellule. Il peut s'agir du même gène (ou du même pathway de gènes) mais appartenant à des groupes de cellules n'ayant pas la même perception du signal (β), et donc ne donnant pas forcément des niveaux de réponses identiques.



Justification des options précédentes.

Une faible plasticité (= variance), donne en moyenne, une réponse plus faible dans un environnement changeant. Les surfaces sous les courbes sont égales.

- **The energetic cost associated** to the plasticity of each gene can be modeled either by a linear relation (Svanbäck et al., 2009), or by an exponential function:

$$E_i = E_i^{\min} + \lambda_i \exp(\tau_i \alpha_i)) + \xi_i y_{Gi}(g(t))$$

And the overall cost of the response is:

$$E = \sum_i E_i$$

- **The score of the system** undergoing ***g*(*t*)** is :

$$S_{\Delta t} = \sum_{i,t} \gamma_i y_i(g(t))$$

La plasticité phénotypique a de toute évidence un coût (nombreuses références sur ce fait). Ici, le coût lié à la variance est exponentiel. (On peut compliquer encore mais cela n'apporterait rien sauf si on devait introduire des non-linéarité supplémentaire. Mais ces fonctions doivent rester monotones croissantes !).

- The genes are confronted to an **environment** which factor g (light, temperature, nutrients…) is **fluctuating through time.**

Periodic fluctuations: $g(t) = a\sin(\omega t + \varphi)$

Stochastic fluctuations (white noise, red noise):

$$g(t) = \min(g) + \left[(\max(g) - \min(g)\right]u$$

$$g(t) = N \rightarrow (\mu, \sigma^2)$$

- **A constraint on plasticity** which is equivalent to an elementary epistatic link between genes or a limitation of available energy is:

$$\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 = Z \qquad \text{(Z = constant)}$$

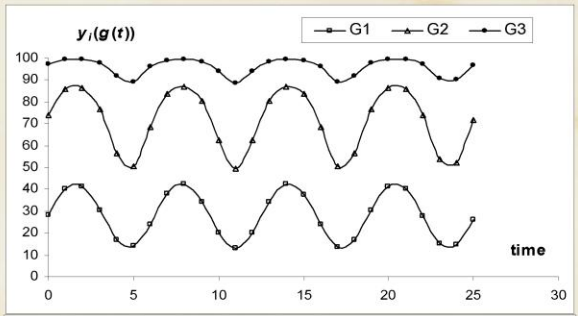
8

Tous types de variabilité du signal environnemental peuvent être testés (on a testé: périodique, bruit blanc et rouge).

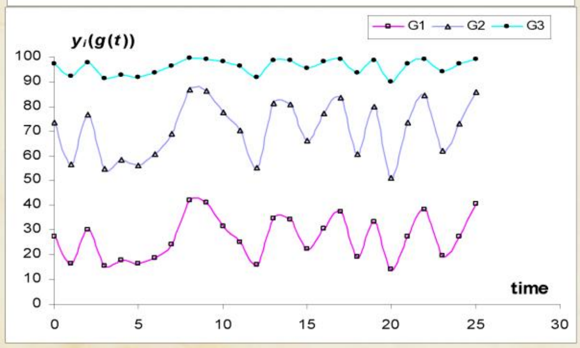
L'épistasie est simplifiée à outrance ici. C'est le cas indirect : on a une énergie (ATP) disponible et à partager entre les 3 gènes pour donner une réponse.

Responses of the 3 genes (arbitrary Z)

Periodic environment



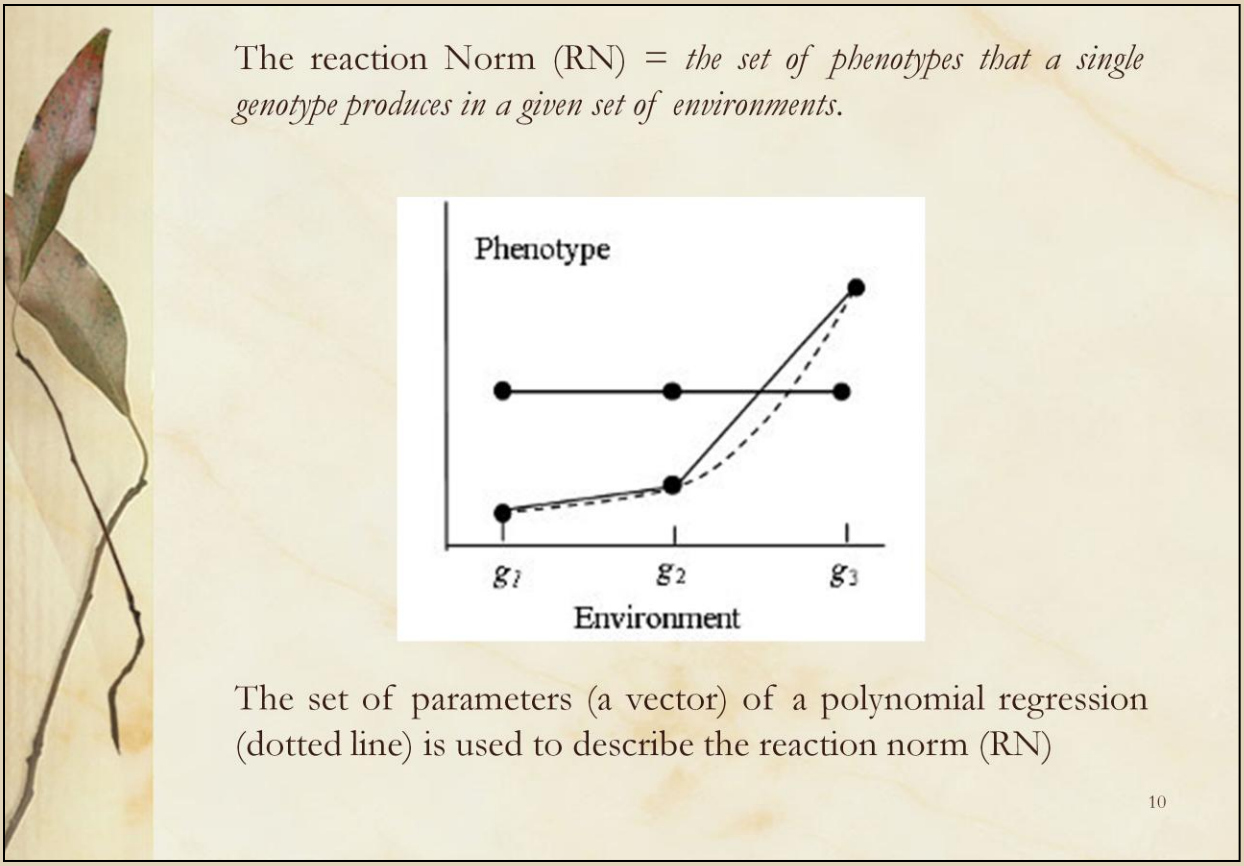
Stochastic environment (white noise)



- **Problem**
  How to maximize the response S and minimize the cost E under constraint Z over Δt?

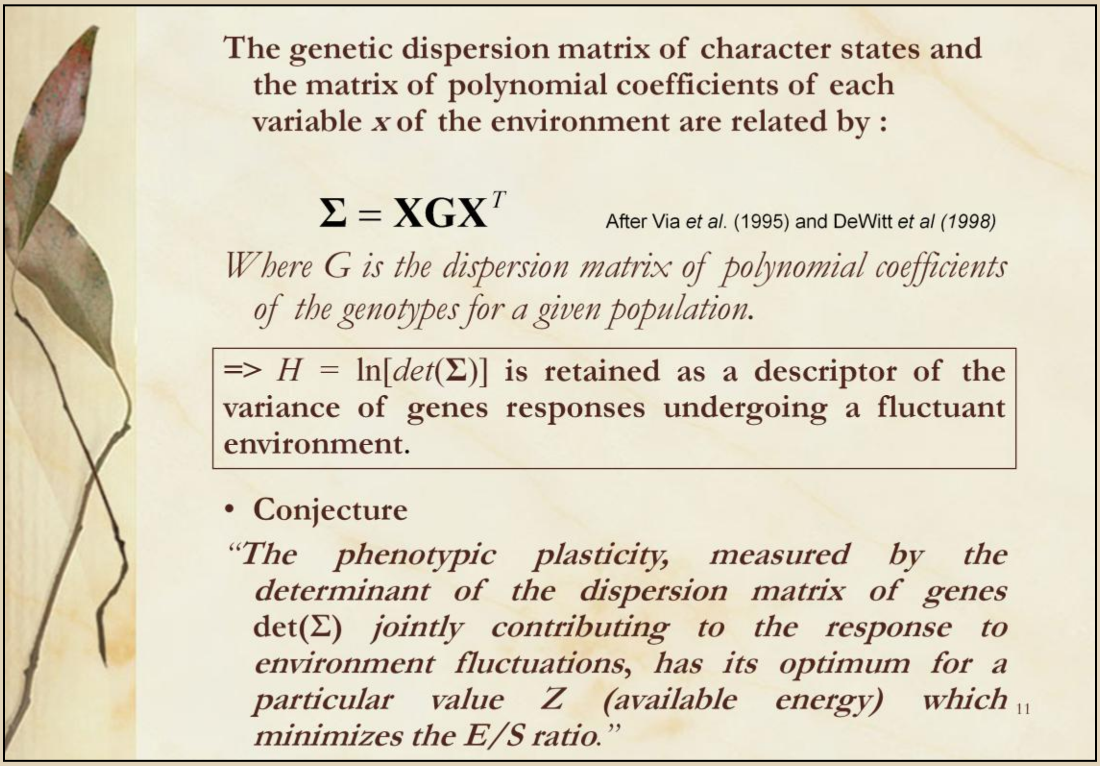
9

Manifestement les covariances (et corrélations) ne sont pas nulles !



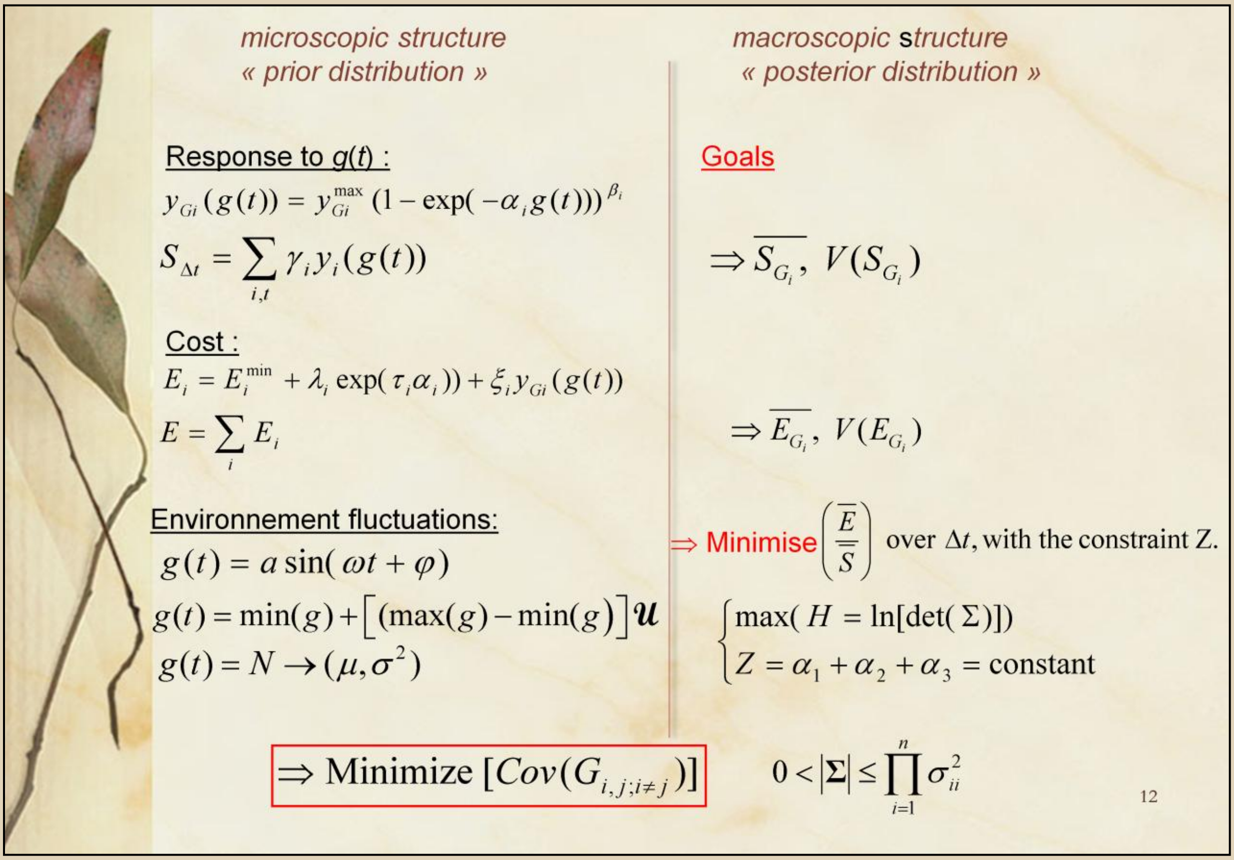
Réponse horizontale = aucune plasticité

Autre réponse : la plasticité est mesurée au moyen des coefficients de la régression polynomiale de degré n-1.



Σ est la matrice de dispersion génétique, liée à la matrice de dispersion des coefficients de régression.

On conjecture que le maximum du déterminant de Σ coincide pour une valeur particulière de Z avec un rapport Cout/bénéfice optimal.



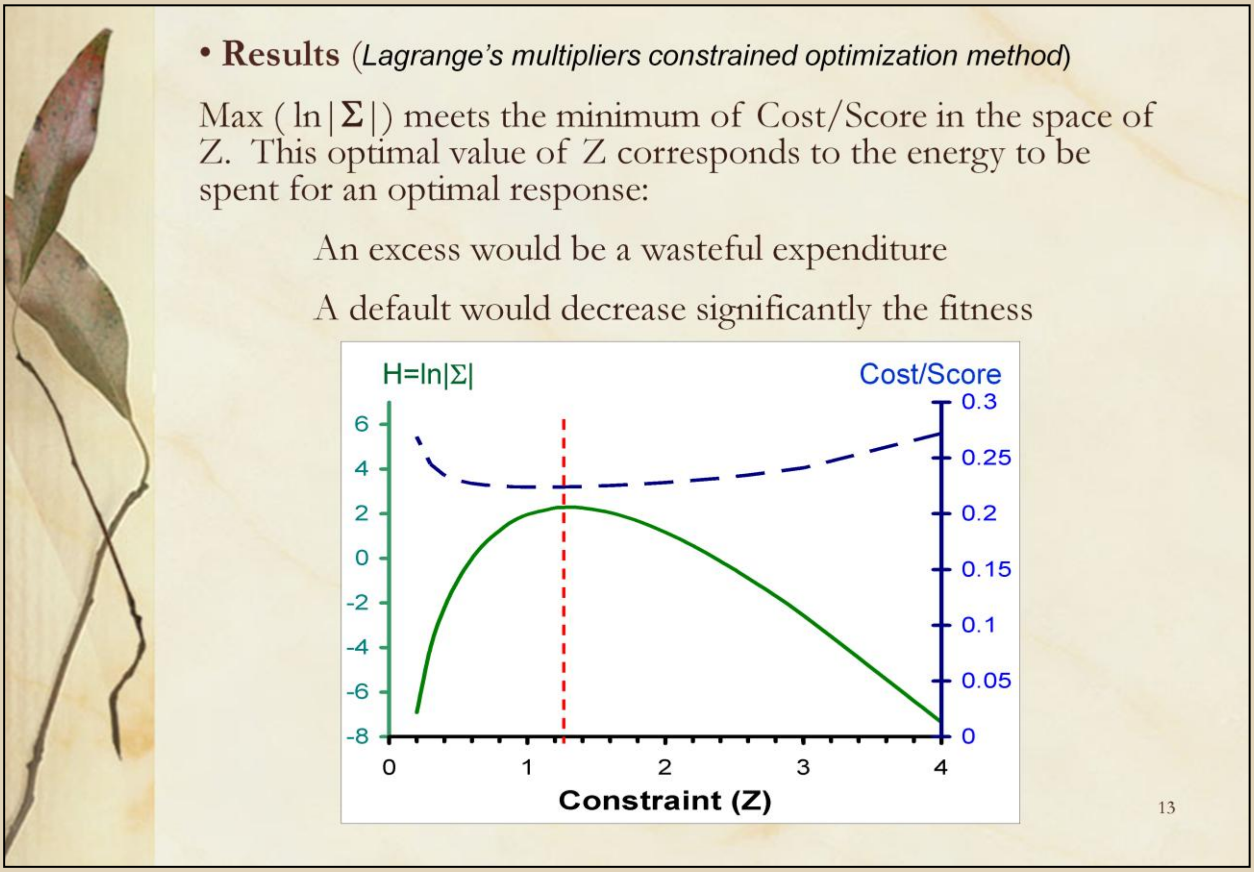
Résumé du problème.

Réponses + Coût + Variations environnement = **structure microscopique** du modèle = prior distribution ;

Calcul du coût de la plasticité + Scores + Contrainte (Z) forment la **structure macroscopique.**

L'optimisation consiste à tenter de minimiser les covariants et donc de rendre les réponses

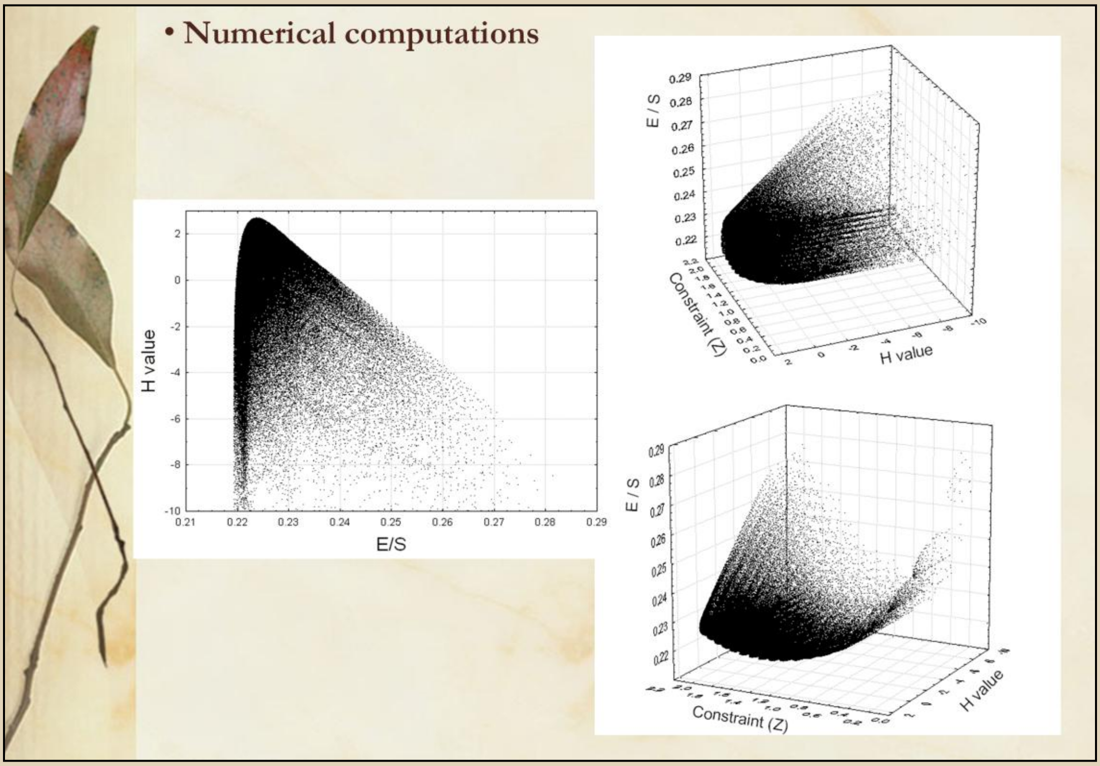
des gènes les plus indépendantes possibles



Ont fait varier Z. pour chaque valeur on cherche la valeur H maximale.

Remarquer qu'à l'optimum on a d(C/S)/dt = 0.

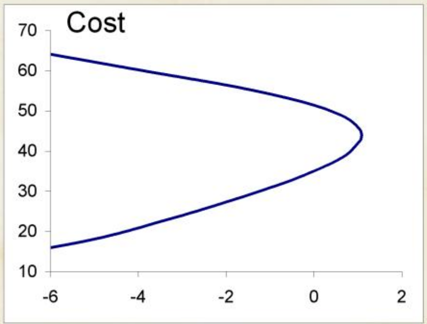
Ce qui est équivalent à : C'S-CS' = 0 et donc que C/C'=S/S'

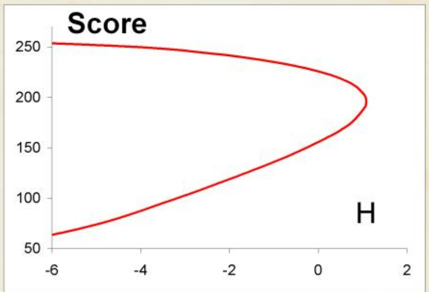


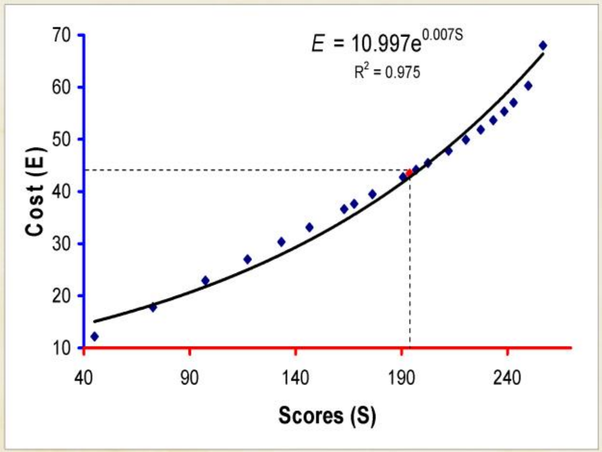
Environ 200 000 combinaisons ont été calculées. A gauche la figure montre bien que ln(det(Σ)) est un concave parfait. Le maximum coïncide avec la valeur minimale (0.223) de E/S trouvée par les mathodes analytiques. A droite, les vues 3D permettent de vérifier que cette valeur est bien un minimum.

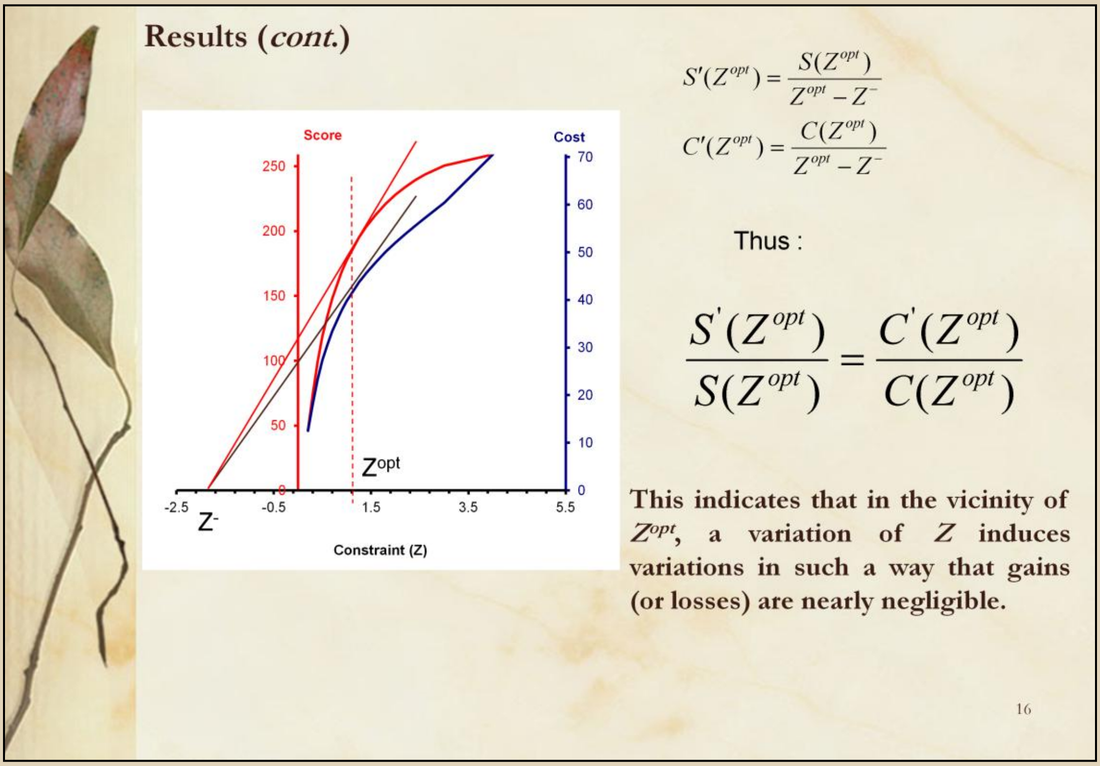
Results (*cont.*)

The situation in the cost/score space is a compromise







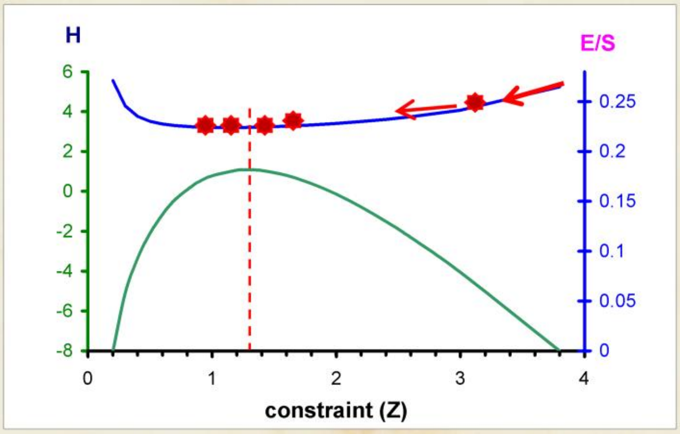


On retrouve ici le résultat précédent. Le simple examen géométrique permet de se convaincre de cette relation. En conséquence,

La valeur Zopt est un pseudoéquilibre. $|Z^{-}|$ est interprétée comme le cout énergétique nécessaire pour transformer le système rigide en un système plastique.

The system accepts a certain level of genetic diversity.

The persistence of this diversity could be explained by the environment fluctuations.

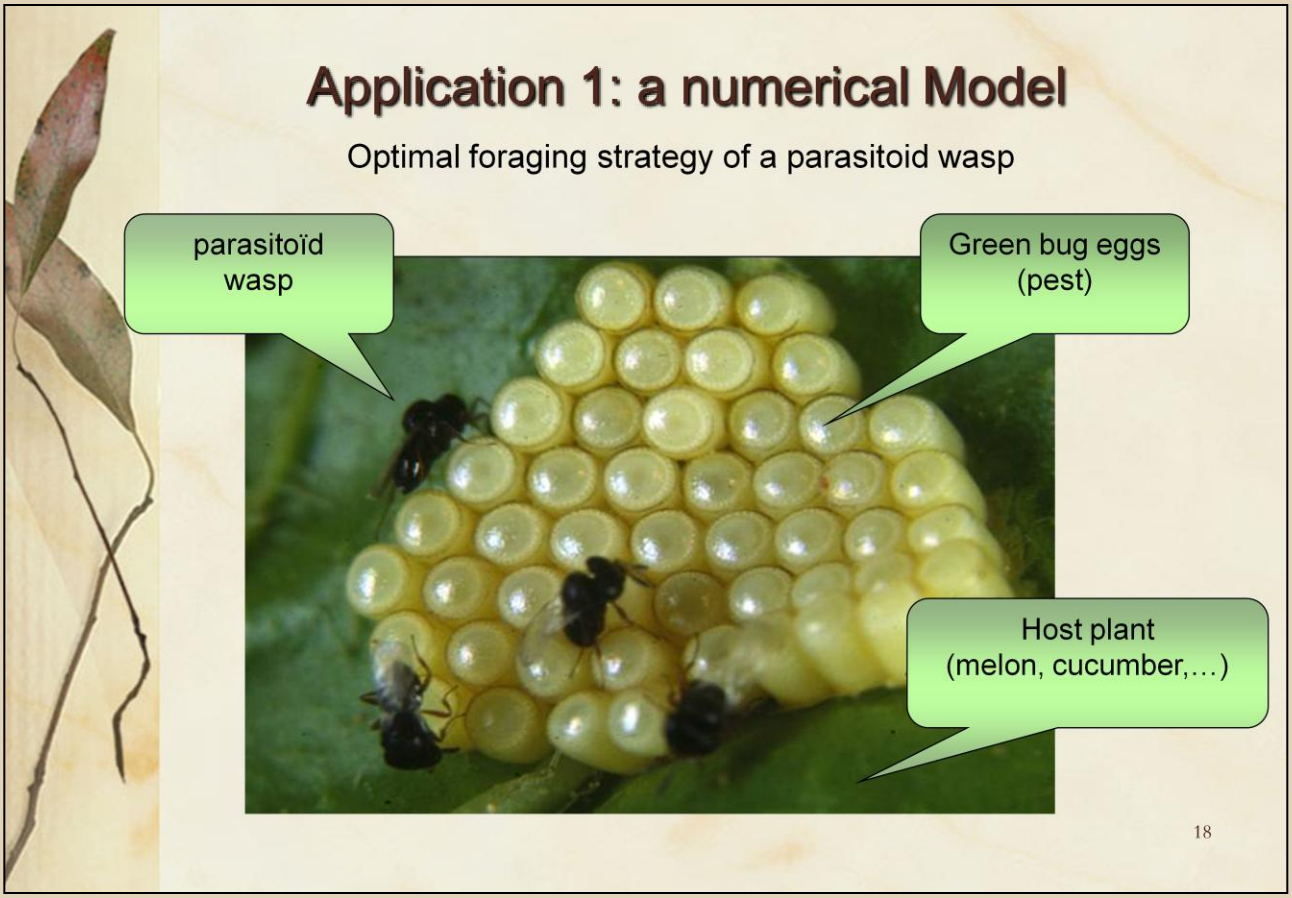


17

Ici les individus en cours d’optimisation convergent vers un zone ou la pression de sélection sera minimale. Auquel cas, il subsiste une diversité génétique minimale (à apprécier), mais qui autorise des directions évolutives ultérieures et qui constituent autant de chances de pérennité de l’espèce en cas de changement brutal de l’environnement.

C’est en réalité la proximité de l’optimum (faible sélectivité vis-à-vis de la combinaison) et la vibration incessante de l’environnement qui est la source de cette diversité génétique..

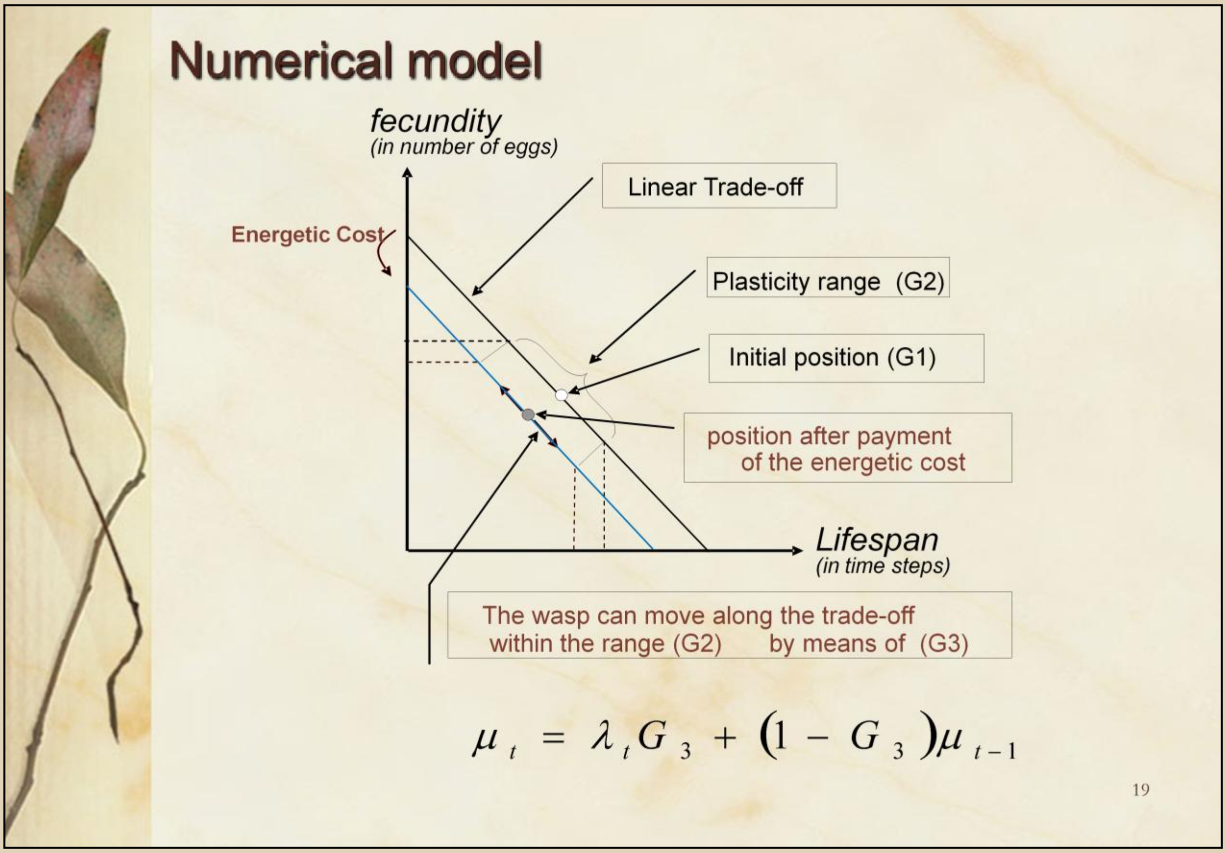
Un environnement constant et sélectif constituerait sur le long terme une canalisation vers un génome unique. Or ce n’est jamais observé in natura (mais in silico, oui…).



C’est une relation tri-trophique (trois partenaires) mais la réaction de la plante est ignorée ici.

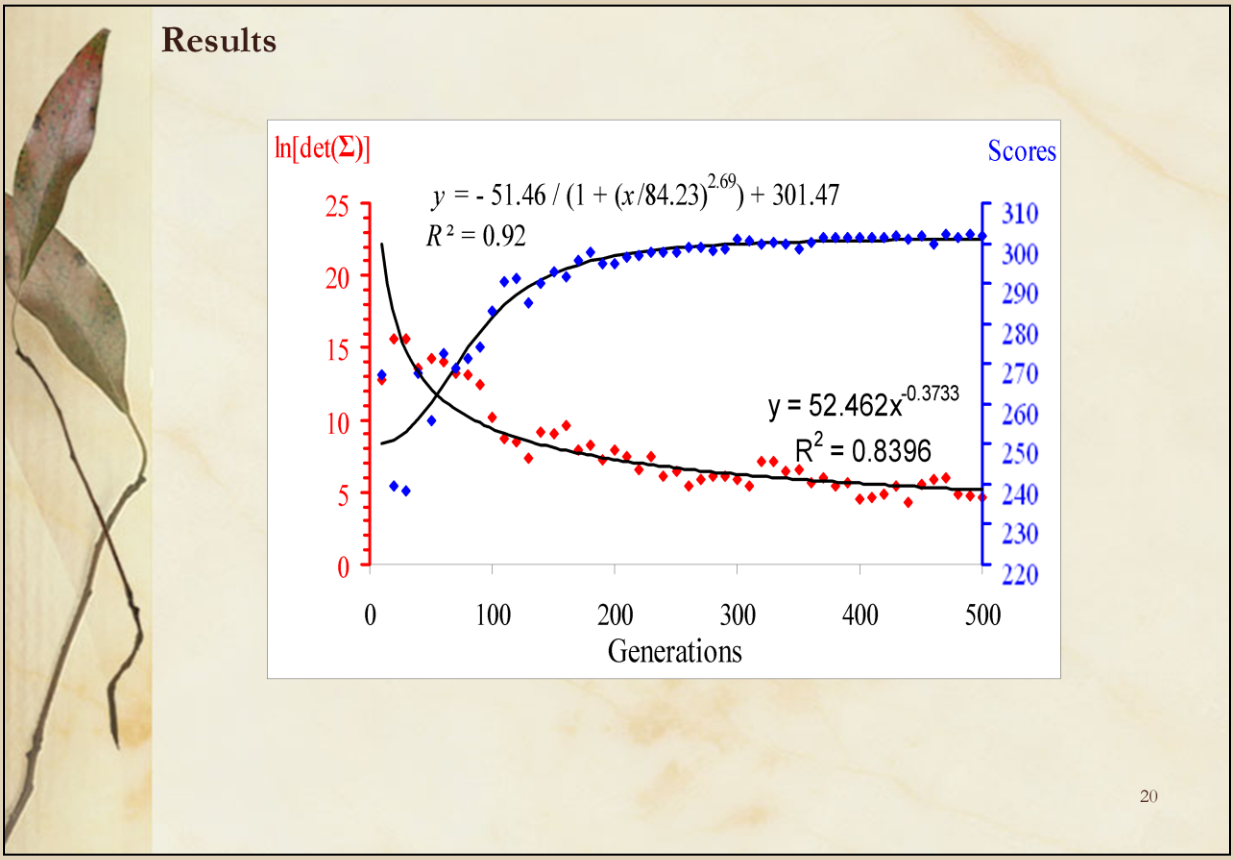
La punaise verte dépose des « patchs » d’œufs de taille variable que la guêpe sait rechercher et trouver. Entre chaque patch d’œufs, il y a un temps moyen de recherche qui est un des caractéristiques de l’univers de la guêpe, avec le nombre d’œufs des patchs. Ce nombre est tiré dans une loi de distribution (Poisson), pour réaliser cet univers.

La guêpe dépose un de ses œuf dans chaque œuf-hôte de la punaise. Au fur et à mesure que le temps passe sur le patch, sa vitesse de ponte décroît selon une loi exponentielle. Lorsque cette vitesse atteint la vitesse moyenne d’acquisition de la ressource dans l’univers, elle quitte le patch à la recherche d’un autre, en accord avec le théorème de la valeur marginale (Charnov, 1976).



Trois « gènes règlent le comportement de la guêpe. **G1** fixe sa position initiale dans un trade-off (linéaire) Fécondité-Durée de vie. Mais elle est susceptible, au cours de sa vie de se déplacer sur le trade-off dans un intervalle fixé par le deuxième gène **G2**. Pour prendre cette décision, il y a un estimateur bayésien remis à jour tous les 10 pas de temps de la vie de l'animal. λ_{ti} est le nombre d'œufs pondus pendant le i ème intervalle de 10 pas de temps. On en calcule μ, qui est l'estimateur cherché. **G3** fixe donc le poids du passé (mémoire) de la guêpe dans cette estimation

Il y a un coût à la plasticité phénotypique. Ce coût est ici proportionnel à G2. Plus G2 est grand, plus il est élevé. Si G2 est nul le coût est nul, si G2 est égal à la totalité du trade-off, la guêpe est en (0,0) du trade-off.



Le problème est alors : *quelle est la meilleure combinaison {G1, G2, G3} pour obtenir le meilleur score ?*

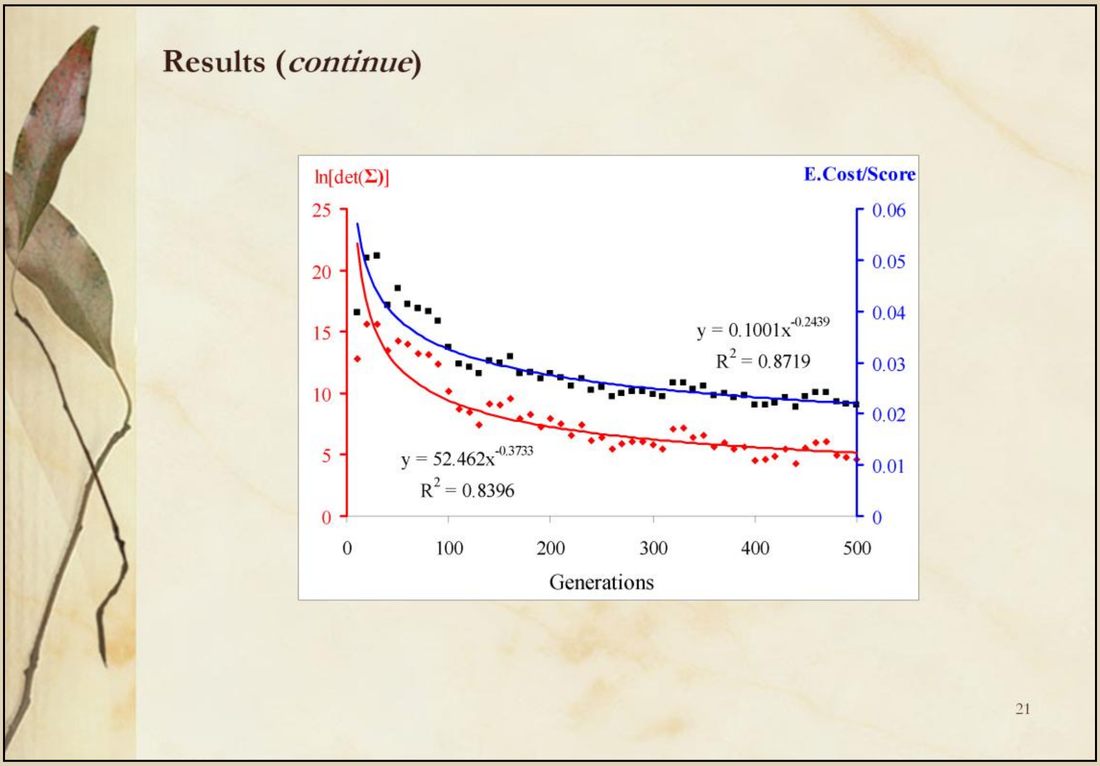
Pour trouver cet optimum, on utilise un algorithme génétique (type GENITOR) qui va de façon heuristique chercher la combinaison optimale. Il utilise 300 guêpes comme taille de la population, mutation et crossing-over au moment de créer chaque génération . Les animaux ayant les plus mauvais scores sont éliminés et remplacés par de nouveaux.

Au fur et à mesure que l'algorithme converge, H diminue pour se stabiliser à une valeur résiduelle (H >0) . Cette valeur décrit le volume minimal dans lequel l'animal doit déployer son activité pour réaliser le meilleur rapport coût/score.

$$H(G) = Ln(|\Sigma|)$$

Où Σ est la matrice de variance des 3 gènes.

Les régressions sont seulement indicatives; sans intérêt véritable

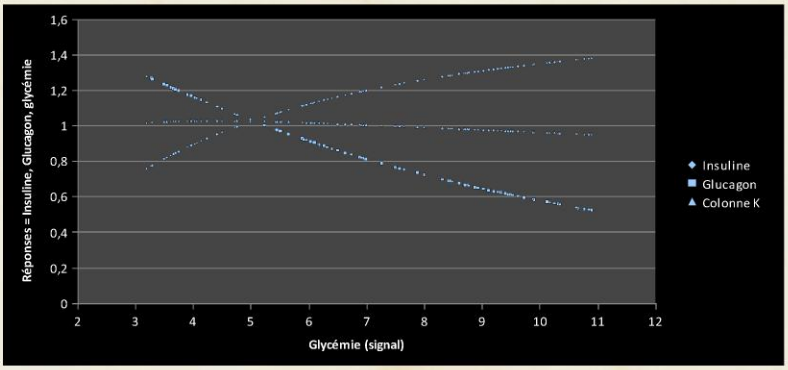


En même temps que le score tend vers son optimum, le rapport Cout/Score diminue bien vers son minimum.

Application 2 : blood sugar (glycemia) regulation

Systems (glucagon and insuline) were independently fitted to available data, and next independently optimized.

	Glucagon	Insuline	β_i
α_1	0,3	0,3	2
α_2	0,63	0,13	1,8
α_3	0,07	0,07	1
Z*	1	0,5	



22

Les deux systèmes (glucagon et insuline) ont été fittés indépendamment
sur des données, de façon à estimer les valeurs ymax de chacun.
Ensuite leur ont été affecté les valeurs (arbitraires)
des coefficients β. Puis on a optimisé les deux systèmes séparément
de la manière décrite précédemment. Les deux systèmes ont ensuite
été alimentés par un signal glycémique fluctuant fortement.
Les points horizontaux représentent la glycémie résultante.
Dans le cas considéré ici, on travaille sur un système à l’intérieur duquel les ilots
de Langherans du pancréas n’ont pas la même perception du signal (des β différents).

	Signal	response
Mean	7,004	0,997
Stand.dev.	2,285	0,025
dispersion	0,326	0,025
Min	3,19	0,95
Max	10,89	1,03

23

Le signal très bruité (en bleu) présente une variation de 35% par rapport à sa moyenne.

La glycémie résultante est aux alentours de 2.5% de variation autour de la moyenne

proche de 1 g/l, considérée comme la valeur normale d’une glycémie non pathologique.

Conclusion. **What happened** ?

- Information Theory, E.T. Jaynes (1957) : "maximizing the entropy gives the most unbiased distribution submitted to one, or more, constraint" (**MaxEnt** principle):

$$H = -\int p(x)\log(p(x))dx$$

24

In the case presented we have a multivariate distribution. The differential entropy is:

$$H(\mathbf{X}) \leq \frac{1}{2} \ln\left\{(2\pi e)^n |\mathbf{\Sigma}|\right\}$$

with equality iff $\sim \mathcal{N}(0, K)$.

Same result as:

$$H = \ln[det(\mathbf{\Sigma})]$$

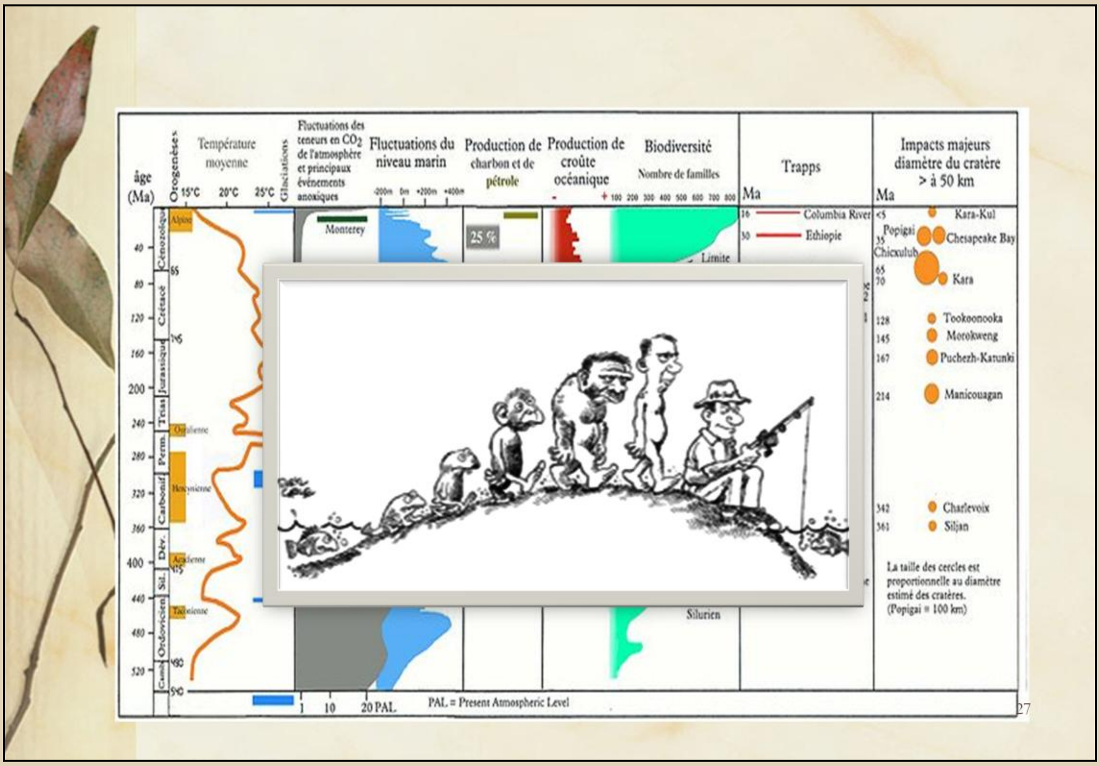
$\Rightarrow$ The method consist in finding the most unbiased distribution of $\{\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3\}$ with respect to the constraint Z.

Why does this distribution optimizes the Cost/Score ratio ?

Hypothesis :

Maximizing the Differential Entropy (information theory), is likely to describe a system which minimizes the Thermodynamics Entropy Production (MinEnt Principle, Prigogine, 1955)

26



Et voilà le tableau….