



HAL
open science

Modélisation de l'adaptation : de la cellule à l'animal

Masoomeh Taghipoor

► **To cite this version:**

Masoomeh Taghipoor. Modélisation de l'adaptation : de la cellule à l'animal. Séminaire de l'analyse numérique, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). FRA. Université de Rennes 1 (UR1), FRA., 2014, Rennes, France. hal-01210688

HAL Id: hal-01210688

<https://hal.science/hal-01210688>

Submitted on 5 Jun 2020

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.

Modélisation de l'adaptation : de la cellule à l'animal

Masoomeh Taghipoor

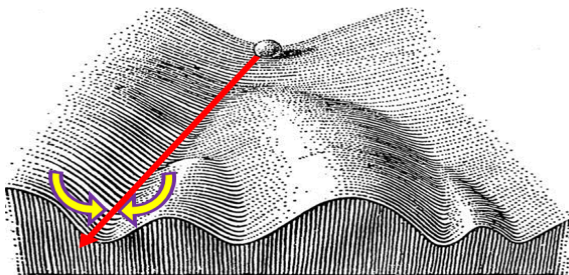
UMR PEGASE, Saint Gilles

2 juillet 2014

Enjeux

- Qu'est-ce qu'un animal ?
- Perturbations extérieures et intérieurs
- Compréhension de l'adaptation

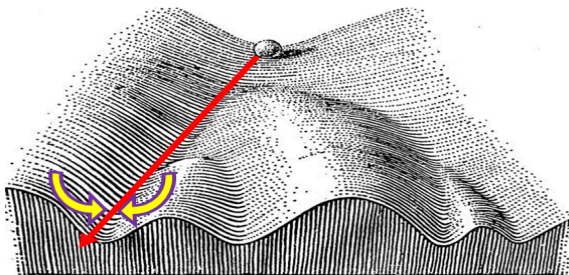
Contrôler (nutrition, environnement, génétique, ...) la qualité de la production (croissance, viande, lait,...)



Enjeux

- Qu'est-ce qu'un animal ?
- Perturbations extérieures et intérieurs
- Compréhension de l'adaptation

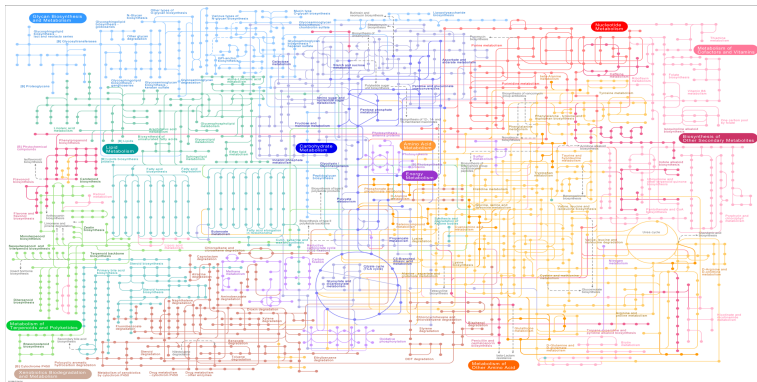
Contrôler (nutrition, environnement, génétique, ...) la qualité de la production (croissance, viande, lait,...)



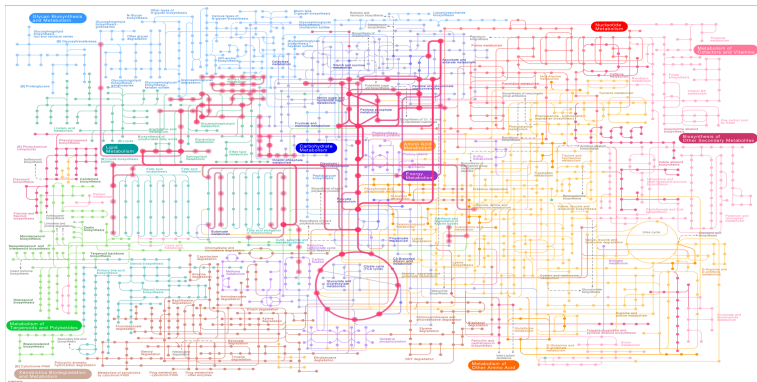
Les perturbations énergétiques ont des conséquences sur l'intensité des **voies métaboliques** dans le muscle

- Métabolisme cellulaire correspond à l'ensemble des réactions métaboliques qui peuvent avoir lieu dans une cellule
- Une suite de réactions enzymatiques liée à un produit ou substrat est appelée voie métabolique
- **flexibilité métabolique**
- Régulation à long terme (homeorhèse)
- Régulation à court terme (**homéostase**)

Les perturbations énergétiques ont des conséquences sur l'intensité des **voies métaboliques** dans le muscle



Les perturbations énergétiques ont des conséquences sur l'intensité des **voies métaboliques** dans le muscle (10)



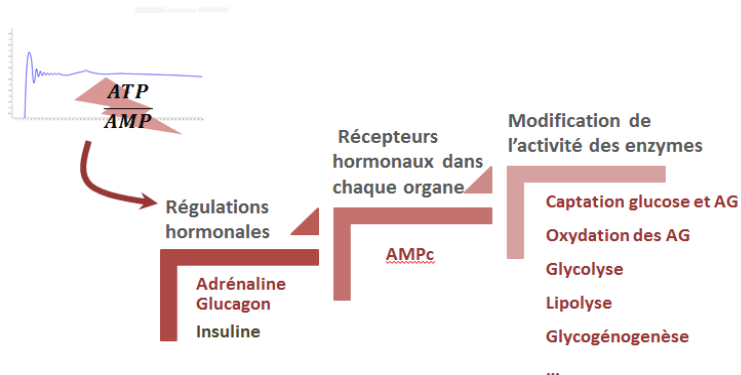
Les perturbations énergétiques ont des conséquences sur l'intensité des **voies métaboliques** dans le muscle

- Métabolisme cellulaire correspond à l'ensemble des réactions métaboliques qui peuvent avoir lieu dans une cellule
- Une suite de réactions enzymatiques liée à un produit ou substrat est appelée voie métabolique
- **flexibilité métabolique**
- Régulation à long terme (homeorhèse)
- Régulation à court terme (**homéostase**)

Les perturbations énergétiques ont des conséquences sur l'intensité des **voies métaboliques** dans le muscle

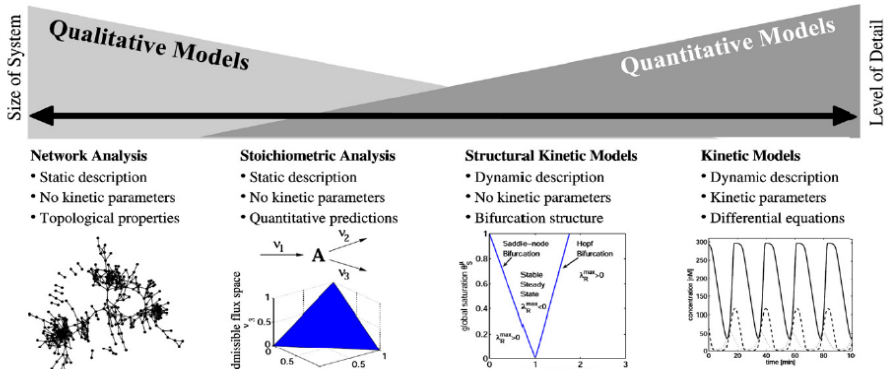
- Métabolisme cellulaire correspond à l'ensemble des réactions métaboliques qui peuvent avoir lieu dans une cellule
- Une suite de réactions enzymatiques liée à un produit ou substrat est appelée voie métabolique
- **flexibilité métabolique**
- Régulation à long terme (homeorhèse)
- Régulation à court terme (**homéostasie**)

Les perturbations énergétiques ont des conséquences sur l'intensité des **voies métaboliques** dans le muscle



Les perturbations énergétiques ont des conséquences sur l'intensité des **voies métaboliques** dans le muscle

- Métabolisme cellulaire correspond à l'ensemble des réactions métaboliques qui peuvent avoir lieu dans une cellule
- Une suite de réactions enzymatiques liée à un produit ou substrat est appelée voie métabolique
- **flexibilité métabolique**
- Régulation à long terme (homeorhèse)
- Régulation à court terme (**homéostase**)

Différentes approches pour modéliser le métabolisme¹

1. R. Steuer. 2007

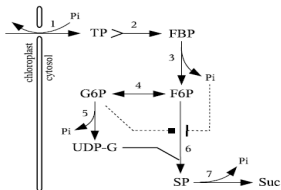
Analyse de réseau métabolique

- Théorie des graphes
- Étude de robustesse de réseau, tolérance de l'erreur (impact de certain traitement)
- Comprendre l'architecture de réseau

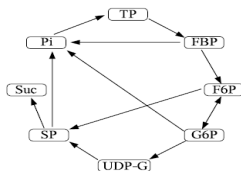
MAIS

- Absence de dynamique
- C'est un hypergraphe

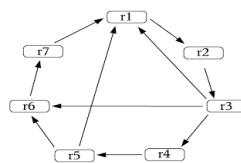
The Sucrose Synthase Pathway



The Substrate Graph



The Reaction Graph



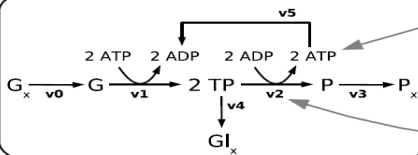
Modèle dynamique

- Évaluation quantitative avec les détails
- Prise en compte des contrôles (des régulateurs)
- Les approches bottom up

MAIS

- Nombre importants des paramètres

A: Reaction scheme



B: Stoichiometry

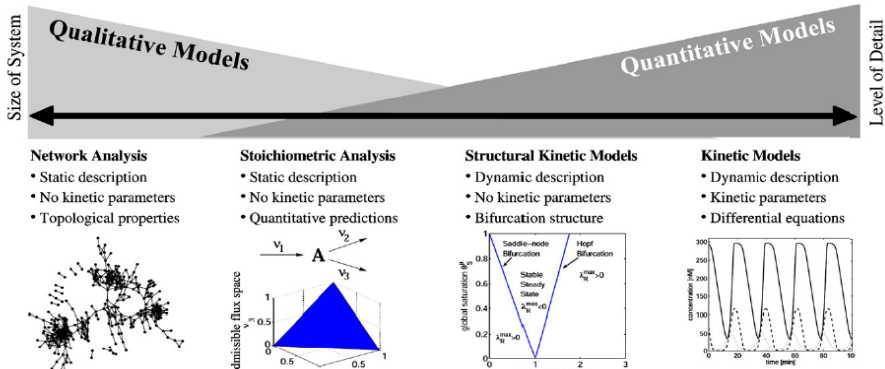
$$N = \begin{array}{c|cccccc} & v_0 & v_1 & v_2 & v_3 & v_4 & v_5 \\ \hline G & +1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ TP & 0 & +2 & -1 & 0 & -1 & 0 \\ P & 0 & 0 & +1 & -1 & 0 & 0 \\ ATP & 0 & -2 & +2 & 0 & 0 & -1 \\ ADP & 0 & +2 & -2 & 0 & 0 & +1 \end{array}$$

C: Reaction list:

- v0:** $G_x \rightarrow G$
v1: $G + 2 \text{ ATP} \rightarrow 2 \text{ TP} + 2 \text{ ADP}$
v2: $\text{TP} + 2 \text{ ADP} \rightarrow \text{P} + 2 \text{ ATP}$
v3: $\text{P} \rightarrow \text{P}_x$
v4: $\text{TP} \rightarrow \text{Gl}_x$
v5: $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$

D: The mass-balance equations

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} G \\ TP \\ P \\ ATP \\ ADP \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} +1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & +2 & -1 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & +1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & -2 & +2 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & +2 & -2 & 0 & 0 & +1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \nu_0 \\ \nu_1 \\ \nu_2 \\ \nu_3 \\ \nu_4 \\ \nu_5 \end{bmatrix}$$

Différentes approches pour modéliser le métabolisme²

Analyse stœchiométrique

- Étude de matrice stœchiométrique (6)
- Capacité de réseau pour répondre à des contraintes en état d'équilibre
- Absence de paramètres
- Résultat quantitative
- Utilisable à large échelle

MAIS

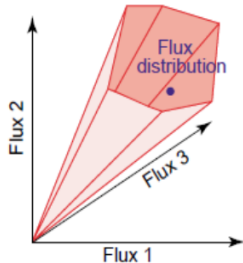
- Pas de conclusion sur la dynamique de réseau
- Manque d'étude de stabilité des points d'équilibres

Modélisation à base de contraintes

$$\frac{dS}{dt} = N \cdot \nu$$

$$N \cdot \nu^0 = 0$$

fonction objectif : $max(S)$



Cinétique de la structure du modèle

- Approximation du système par un développement de Taylor

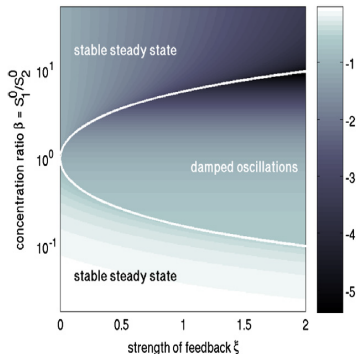
$$\frac{dS}{dt} = N \cdot \nu(k, S)|_{S=S^0} + N \frac{\partial \nu}{\partial S} |_{S=S^0} (S - S^0) + \dots$$

Jacobienne normalisée : $J_x = \Lambda \Theta_x^\mu$

- Étude de la stabilité du système, robustesse
- Les paramètres les plus importants dans le dynamique du système
- utilisable à large échelle

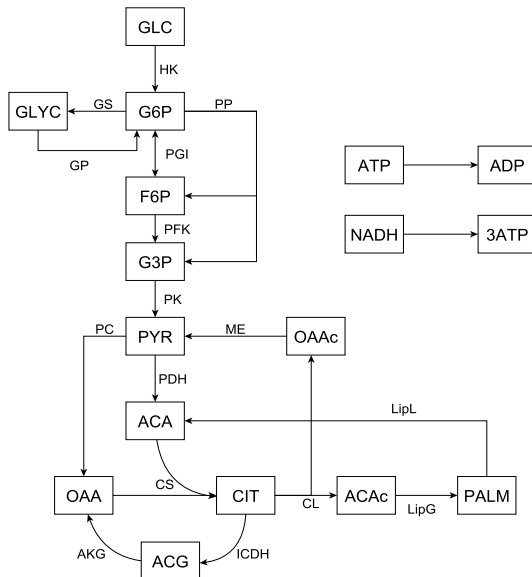
MAIS

- Une analyse de sensibilité locale !
- Valeurs expérimentales



Plasticité des réserves

Modélisation pour comprendre la plasticité des réserves énergétiques (3)



Carrefour de G6P

$$\frac{dG6P}{dt} = \nu_{HK} + \nu_{GP} - \nu_{PGI} - \nu_{PP} - \nu_{GS}$$

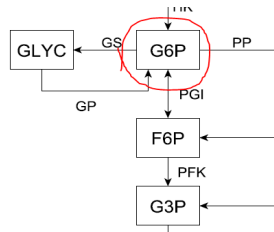
$$\nu_{PP} = \nu_{PP} = V'_{maxPP} \cdot M(G6P) \cdot M(H^{-1})$$

$$V'_{maxPP} = V_{maxPP} \cdot B(H_s, H, \alpha) \cdot A(G_m, \gamma GLYC)$$

$$\nu_{PP} \text{ si } H < H_s \text{ \& } G_m - Glyc < \epsilon$$

$$\frac{dATP}{dt} = -\nu_{GS} - \nu_{HK} + \dots$$

$$\frac{dNADPH}{dt} = -2\nu_{PP} + \dots$$



Carrefour de G6P

$$\frac{dG6P}{dt} = \nu_{HK} + \nu_{GP} - \nu_{PGI} - \nu_{PP} - \nu_{GS}$$

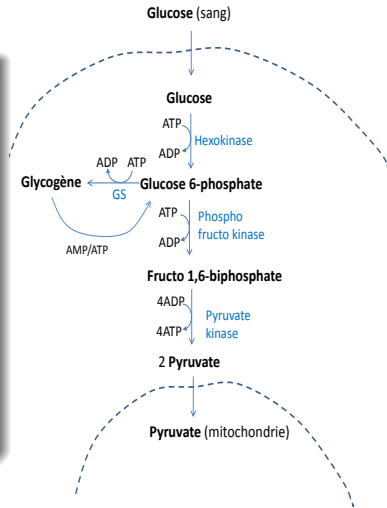
$$\nu_{PP} = \nu_{PP} = V'_{maxPP} \cdot M(G6P) \cdot M(H^{-1})$$

$$V'_{maxPP} = V_{maxPP} \cdot B(H_s, H, \alpha) \cdot A(G_m, \gamma GLYC)$$

$$\nu_{PP} \text{ si } H < H_s \text{ \& } G_m - Glyc < \epsilon$$

$$\frac{dATP}{dt} = -\nu_{GS} - \nu_{HK} + \dots$$

$$\frac{dNADPH}{dt} = -2\nu_{PP} + \dots$$



Carrefour de G6P

$$\frac{dG6P}{dt} = \nu_{HK} + \nu_{GP} - \nu_{PGI} - \nu_{PP} - \nu_{GS}$$

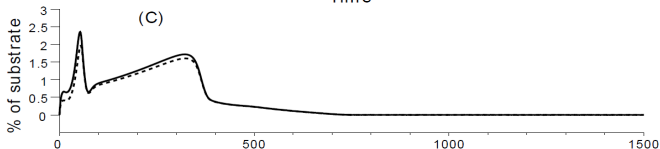
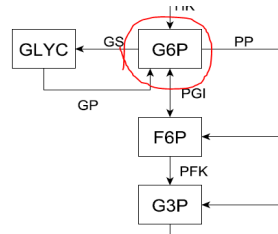
$$\nu_{PP} = \nu_{PP} = V'_{maxPP} \cdot M(G6P) \cdot M(H^{-1})$$

$$V'_{maxPP} = V_{maxPP} \cdot B(H_s, H, \alpha) \cdot A(G_m, \gamma GLYC)$$

$$\nu_{PP} \text{ si } H < H_s \text{ \& } G_m - Glyc < \epsilon$$

$$\frac{dATP}{dt} = -\nu_{GS} - \nu_{HK} + \dots$$

$$\frac{dNADPH}{dt} = -2\nu_{PP} + \dots$$



Modèle de métabolisme

$$\frac{dS}{dt} = N \cdot \nu(k, S)$$

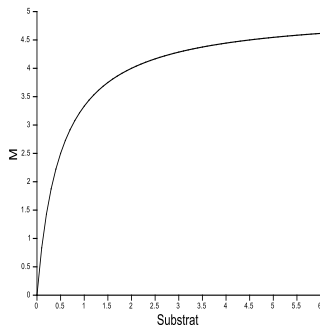
$$S = (s_1, \dots, s_{15}), \nu = (\nu_1, \dots, \nu_{19})$$

$$N = [n_{ij}]_{1 \leq i \leq 15, 1 \leq j \leq 19}$$

$$\nu = v_{max} \prod_{i=1}^{N_i} \frac{1}{1 + I_i/K_{I_i}} M(E) \cdot \prod_{i=1}^{N_s} M(S_i),$$

Régulation

- Seuille de l'énergie E_s
- Maximum des réserves (tissu) : G_{max} , L_{max}
- Tissu adipeux : $G_{max} = \epsilon_1$, $L_{max_{TAi}}$
- Muscle : G_{max} , $L_{max} = \epsilon_2$



Modèle de métabolisme

$$\frac{dS}{dt} = N \cdot \nu(k, S)$$

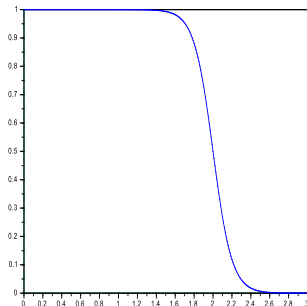
$$S = (s_1, \dots, s_{15}), \nu = (\nu_1, \dots, \nu_{19})$$

$$N = [n_{ij}]_{1 \leq i \leq 15, 1 \leq j \leq 19}$$

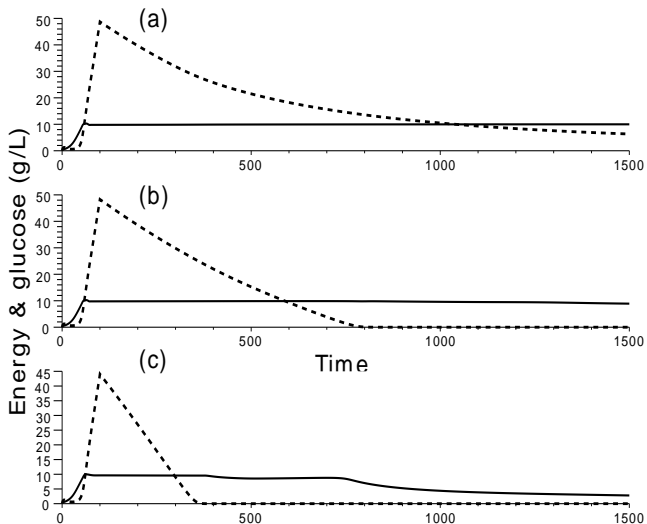
$$\nu = v_{max} \prod_{i=1}^{N_i} \frac{1}{1 + I_i/K_i} M(E) \cdot \prod_{i=1}^{N_s} M(S_i),$$

Régulation

- Seuille de l'énergie E_s
- Maximum des réserves (tissu) : $Gmax$, $Lmax$
- Tissu adipeux : $Gmax = \epsilon_1$, $Lmax_{TAI}$
- Muscle : $Gmax$, $Lmax = \epsilon_2$

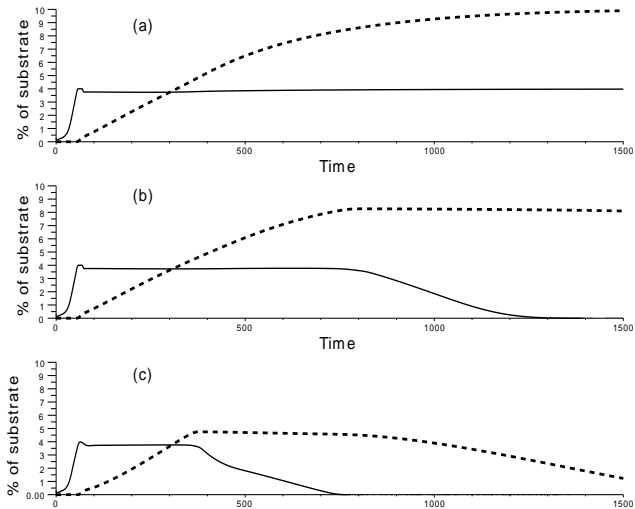


Quelques résultats



Énergie (—), glucose (- - -), $E_s = 10$.

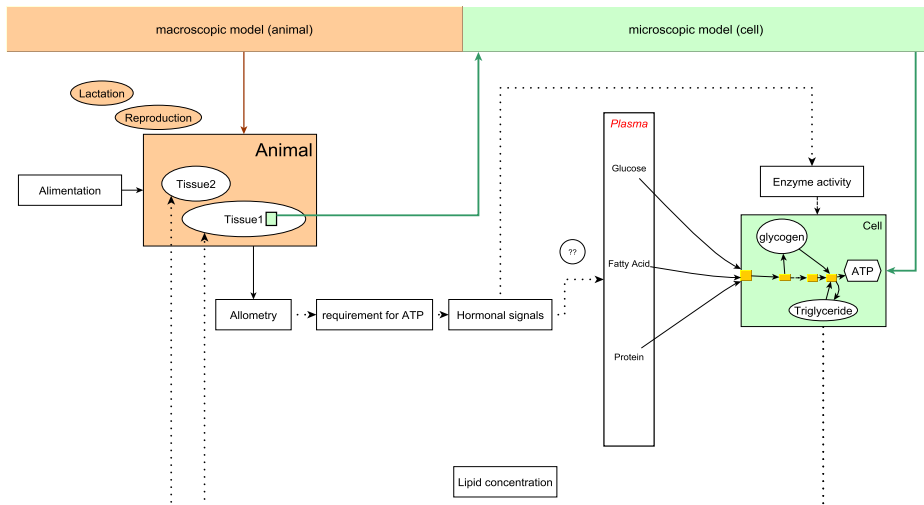
Quelques résultats



glycogène (—), palmitate (---), $G_{max} = 5$, $Lip_{max} = 10$.

- Étude des points d'équilibres
- Analyse de sensibilité
- Hiérarchiser les paramètres les plus importants
- Identifier les paramètres
- Nutriments (Lipides, protéines)
- Voies supplémentaires

Perspective



Merci Pour votre attention !

- F. Gondret et J. VanMilgen
- Projet T-GAM

- E-mail : masoomeh.taghipoor@rennes.inra.fr

Bon appétit !