

TD sur le contrôle métabolique

Construction d'un réseau métabolique avec COPASI

/opt/copasi/bin/CopasiUI

Réactions :

1. ... -> GLC
2. Glucokinase $(ATP) + GLC = (ADP) + G6P$
3. Phosphoglucoisomerase $G6P = F6P$
4. Phosphofruktokinase $(ATP) + F6P \rightarrow (ADP) + FBP$
5. Aldolase $FBP = DHAP + GAP$
6. Triose phosphate isomerase $DHAP = GAP$
7. GAP dehydrogenase $GAP (+ Pi + NAD^+) = BPG (+ NADH)$
8. Phosphoglycerate kinase $(ADP) + BPG = (ATP) + 3PG$
9. Phosphoglycerate mutase $3PG = 2PG$
10. Enolase $2PG = PEP (+ H_2O)$
11. Pyruvate kinase $PEP (+ADP) = PYR (+ ATP)$
12. Pyruvate dehydrogenase $PYR + coA (+ NAD^+)$
 $\rightarrow Ac-coA (+ CO_2 + NADH)$
13. Citrate synthase $Ac-coA + OAA = coA + CIT$
14. Aconitase $CIT = iso-CIT$
15. Isocitrate dehydrogenase $iso-CIT (+ NADP^+)$
 $\rightarrow 2KG (+ CO_2 + NADPH)$
16. Ketoglutarate dehydrogenase $coA + 2KG (+NADP^+)$
 $\rightarrow succ-coA (+NADPH +CO_2)$
17. Succinyl-coA synthetase $succ-coA (+ADP +Pi) = coA + SUC (+ATP)$
18. Succinate dehydrogenase $SUC (+ FAD) = FUM (+ FADH_2)$
19. Fumarase $FUM = MAL$
20. Malate dehydrogenase $MAL (+ NAD^+) = OAA (+ NADH)$
21. GAP -> ...
22. PEP -> ...
23. PYR -> ...
24. Ac-coA -> coA +...
25. 2KG -> ...
26. OAA -> ...

Métabolites variables :

1. 'GLC'
2. 'G6P'
3. 'F6P'
4. 'FBP'
5. 'DHAP'
6. 'GAP'
7. 'BPG'
8. '3PG'
9. '2PG'
10. 'PEP'
11. 'PYR'
12. 'coA'
13. 'Ac-coA'
14. 'CIT'
15. 'isoCIT'
16. '2KG'
17. 'succ-coA'
18. 'SUC'
19. 'FUM'
20. 'MAL'
21. 'OAA'

Les autres métabolites seront considérés à concentration fixe :
ce sont des paramètres du système, qu'on n'introduira pas ici explicitement dans les expressions cinétiques.

On introduira pour chaque réaction une cinétique appropriée.

Renvoyez vos réponses rédigées à Daniel.Kahn@univ-lyon1.fr en fin de séance avec le fichier du modèle `vousre_nom.cps`

1. Dessiner le schéma de réactions et construire un modèle dans COPASI.
2. Analyser la conservation de la masse. Y a-t-il des relations de conservation ? Expliciter le rôle de la matrice de lien L . (1 point)
3. Exporter la matrice de stœchiométrie N vers un logiciel de mathématiques tel que `scilab` ou `R`. Calculer son rang, interpréter. (1 point)
4. Analyser le noyau de N . Quelle est sa dimension ? Interpréter. (1 point)
5. Lancer une simulation dans Copasi. Le système peut-il atteindre un état stationnaire avec tous les flux non nuls ? Que peut-on faire pour y remédier ? Compléter le modèle initial en fonction de votre réponse. (2 points)
6. Lancer une simulation avec le nouveau modèle. Le système atteint-il un état stationnaire avec tous les flux non nuls ? Que peut-on faire pour y remédier ? (2 points)
7. Analyse du Jacobien à l'état stationnaire (4 points)
 - Comment calcule-t-on le Jacobien ?
 - Le système peut-il présenter des oscillations amorties ? Justifier.
 - Quel est le temps caractéristique maximal de la relaxation ?
 - Distingue-t-on des échelles de temps séparées ?
8. Calcul des matrices de contrôle (3 points)
 - Quel est le rang de la matrice de contrôle de flux ? Justifier.
 - Identifier les étapes qui ont le plus fort contrôle de flux, positif ou négatif.
 - Que se passerait-il au niveau des matrices de contrôle si toutes les activités du système étaient multipliées par 2 ?
9. Optimisation (3 points)

On cherche à maximiser le flux à travers le cycle de Krebs (on prendra l' α -kétoglutarate déshydrogénase). On procèdera à une optimisation itérative sans modifier le flux entrant de glucose `GLC_IN` :

 - Optimiser un paramètre de la réaction qui possède le contrôle maximal.
 - Recalculer les matrices de contrôle.
 - Optimiser un paramètre de la réaction qui possède le contrôle maximal
 - etc.

Sauver le fichier `vousre_nom.cps` correspondant à ce modèle optimisé.