

TD sur le contrôle métabolique

Construction d'un réseau métabolique avec COPASI

/opt/copasi/bin/CopasiUI

Réactions d'un modèle simplifié de la glycolyse et du cycle de Krebs :

Transport du glucose

1. ... -> GLC

Glycolyse

- | | |
|----------------------------|--|
| 2. Glucokinase / PGI / PFK | GLC (+2 ATP) -> FBP (+2 ADP) |
| 3. Aldolase / TPI | FBP = 2 GAP |
| 4. GAPDH / PGK / PGM / ENO | GAP (+Pi +NAD+ +ADP) = PEP (+NADH +ATP) |
| 5. Pyruvate kinase | PEP (+ADP) = PYR (+ATP) |
| 6. Pyruvate dehydrogenase | PYR + coA (+NAD+) -> Ac-coA (+CO2 +NADH) |

Cycle de Krebs

- | | |
|---------------------------------|--|
| 7. Citrate synthase / ACO / IDH | Ac-coA + OAA (+NADP+)
-> coA + 2KG (+CO2 +NADPH) |
| 8. KDH / SDH / FUM / MDH | coA + 2KG (+NADP+ +ADP +Pi +FAD +NAD+)
-> coA + OAA (+NADPH +CO2 +ATP +FADH2 +NADH) |

Utilisation des intermédiaires pour les biosynthèses

- GAP -> ...
- PEP -> ...
- PYR -> ...
- Ac-coA -> coA +...
- 2KG -> ...
- OAA -> ...

Métabolites variables :

- | | | |
|--------|--------|-----------|
| 1. GLC | 4. PEP | 7. Ac-coA |
| 2. FBP | 5. PYR | 8. 2KG |
| 3. GAP | 6. coA | 9. OAA |

Les autres métabolites, indiqués entre parenthèses, seront considérés à concentration fixe : ce sont des paramètres du système, qu'on n'introduira pas explicitement dans les réactions ni 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 les fichiers des modèles `vous_nom.cps`, `vous_nom_opt.cps` et `H.dat`.

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 \mathbf{L} . (1 point)
3. Exporter la matrice de stœchiométrie \mathbf{N} vers un logiciel de mathématiques tel que Matlab, scilab ou R. Calculer son rang, interpréter. (1 point)
4. Analyser le noyau de \mathbf{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. (1 point)
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 ? (1 point)

Sauver le fichier `vous_nom.cps` correspondant à ce modèle avec un état stationnaire..

7. Analyse du Jacobien à l'état stationnaire (3 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 ?
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 (2 points)

On cherche à augmenter le flux à travers le cycle de Krebs (on prendra l' α -kétoglutarate déshydrogénase, KDH). On procèdera à une optimisation itérative sans modifier le flux entrant de glucose, en jouant sur les paramètres des réactions qui ont le plus fort contrôle sur le flux à optimiser.

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

10. Réponse en fréquence

(3 points)

On cherche à caractériser la réponse en fréquence du réseau métabolique.

- Donner l'expression générale de la fonction de transfert.
- Calculer la matrice de transfert \mathbf{H} pour $\omega = 1$ Hz. La sauver dans un fichier `H.dat`
- On suppose que l'on est capable de moduler en fréquence l'activité de transport de glucose en faisant varier la concentration de glucose externe dans un dispositif micro-fluidique. Calculer numériquement la courbe de réponse en fréquence de la concentration de fructose 1-6 bisphosphate (FBP) dans le domaine de 1 mHz à 1 kHz.
- Situer les temps de relaxation du système sur cette échelle, interpréter.

Renvoyez vos réponses rédigées à Daniel.Kahn@univ-lyon1.fr avec le fichier `H.dat` en fichier attaché.