

TD sur le contrôle métabolique

Construction d'un réseau métabolique avec COPASI

/opt/COPASI-4.24.197-Linux-64bit/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

9. GAP -> ...
10. PEP -> ...
11. PYR -> ...
12. Ac-coA -> coA +...
13. 2KG -> ...
14. 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.

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} .
3. Exporter la matrice de stœchiométrie \mathbf{N} vers un logiciel de mathématiques tel que Matlab, scilab ou R. Calculer son rang, interpréter.
4. Analyser le noyau de \mathbf{N} . Quelle est sa dimension ? Interpréter.
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.
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 ?

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

7. Analyse du Jacobien à l'état stationnaire

- 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

- Quel est le rang de la matrice de contrôle de flux ? Justifier.
- Identifier les étapes autres que le transport de glucose qui ont le plus fort contrôle de flux, positif ou négatif, sur la réaction KDH.
- Que se passerait-il au niveau des matrices de contrôle si toutes les activités du système étaient multipliées par 2 ?

9. Augmentation d'un flux métabolique

On cherche à augmenter le flux à travers le cycle de Krebs (on prendra l' α -kétoglutarate déshydrogénase, KDH). On procèdera à une augmentation 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 augmenter.

Sauver le fichier `votre_nom_opt.cps` correspondant à ce nouveau modèle.

10. Réponse en fréquence

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 microfluidique. 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.