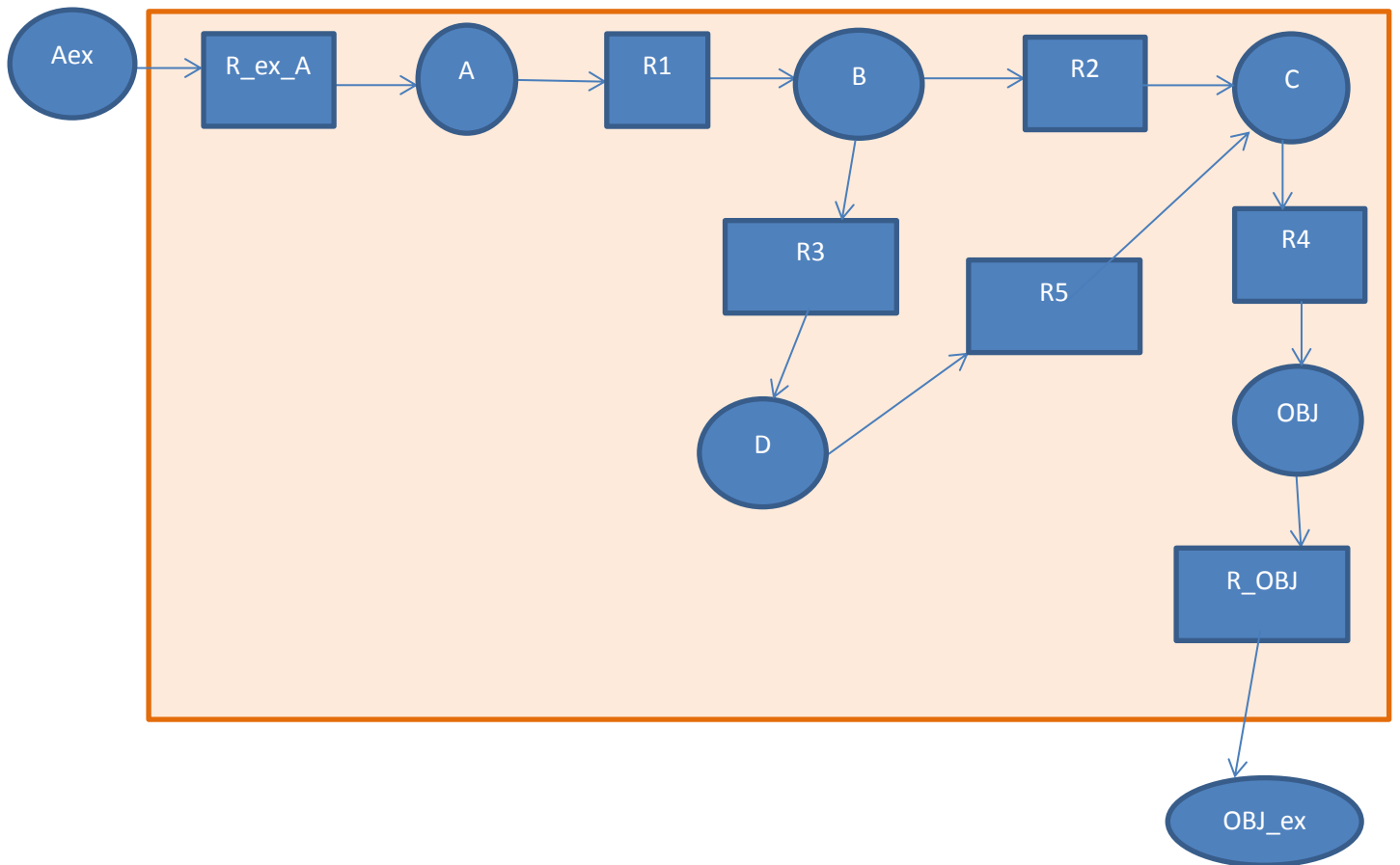


Modélisation du réseau métabolique

Maxime CHAZALVIEL

1. Modèle jouet 1

A – Réseau



B – Matrice stœchiométrique

	R_ex_A	R1	R2	R3	R4	R5	R_OBJ
A	1	-1					
B		1	-1	-1			
C			1		-1		
D				1		-1	
OBJ					1	1	-1

C – Equation décrivant l'état d'équilibre

On n'observe aucun changement de la concentration après chaque réactions.

$$d[A]/dt = 0$$

$$d[A]/dt = VA_{ex} - V1 = 0$$

$$d[B] /dt = V1-(V2 + V3) = 0$$

$$d[C] /dt = V2 - V4 = 0$$

$$d[D] /dt = V3 - V5 = 0$$

$$d[OBJ] /dt = (V4 + V5)-VOBJ = 0$$

D - Maximisation V_OBJ

Maximize :

$$OBJ : (V4 + V5)-VOBJ$$

Subject to :

$$A : VA_{ex} - V1 = 0$$

$$B : V1-(V2 + V3) = 0$$

$$C : V2 - V4 = 0$$

$$D : V3 - V5 = 0$$

Bounds :

$$0 \leq V_{exA} \leq 16$$

$$0 \leq V1 \leq 9$$

$$0 \leq V2 \leq 8$$

$$0 \leq V3 \leq 6$$

$$0 \leq V4 \leq 10$$

$$0 \leq V5 \leq 100$$

$$0 \leq V_OBJ \leq 1000$$

E - Valeur maximale de V_OBJ

MAX(V_OBJ)	>	VAex - V1 = 0	>	V1 = 9 et VAex = 9
	>	V1 - (V2 + V3) = 0	>	V1 = 9, V2 = 8 et V3 = 1
	>	V2 - V4 = 0	>	V2 = 8 et V4 = 8
	>	V3 - V5 = 0	>	V3 = 1 et V5 = 1
	>	(V4 + V5) - VOBJ = 0	>	VOBJ = V4 + V5 = 9

F - Valeur maximale de V_OBJ si V5 = 0

Si V5 = 0	>	V3 = 0	>	V2MAX=8	>	V4 = 8 et VOBJMAX = 8
-----------	---	--------	---	---------	---	-----------------------

2. Modèle jouet 2

a) Ajouter les réactions d'échange pour que l'état d'équilibre puisse être vérifié

R1	$A \rightarrow 2 B$	0	10
R2	$B+H \rightarrow 2 C$	0	15
R3	$2 C \rightarrow J$	0	13
R4	$K \rightarrow J$	0	10
R5	$3 J \rightarrow 2 L$	0	20
R6	$B \rightarrow 2 D + Q$	0	8
R7	$D \rightarrow M$	0	5
R8	$4 N \rightarrow L$	0	9
R9	$E \rightarrow F$	0	10
R10	$C \rightarrow D$	0	10
R11	$2 G + D \rightarrow 2 E$	0	9
R12	$E+I \rightarrow H$	0	4
R13	$O + P \rightarrow N$	0	10
R14	$B \rightarrow J$	-5	10
RA	$A_{ex} \rightarrow A$	0	10
RF	$F \rightarrow F_{ex}$	0	10
RI	$I_{ex} \rightarrow I$	0	4
RK	$K_{ex} \rightarrow K$	0	10
RL	$L \rightarrow L_{ex}$	0	9
RM	$M \rightarrow M_{ex}$	0	5
RO	$O_{ex} \rightarrow O$	0	10
RP	$P_{ex} \rightarrow P$	0	10
RQ	$Q \rightarrow Q_{ex}$	0	8
RG	$G_{ex} \rightarrow G$	0	9

B – Matrice stœchiométrique

	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	R14	RA	RF	RI	RK	RL	RM	RO	RP	RQ	RG
A	-1														1									
B	2	-1				-1								-1										
C		2	-2							-1														
D						2	-1			1	-1													
E									-1		2	-1												
F									1							-1								
G											-2													1
H		-1										1												
I												-1					1							
J			1	1	-3									1										
K				-1														1						
L					2			1											-1					
M							1													-1				
N								-4					1											
O													-1								1			
P													-1									1		
Q						1																	-1	
Aex															-1									
Fex																1								
Iex																	-1							
Kex																		-1						
Lex																			1					
Mex																				1				
Oex																					-1			
Pex																						-1		
Qex																							1	
Gex																								-1

C – Equation décrivant l'état d'équilibre

On observe aucun changement de la concentration de A.

$$d[A]/dt = 0 \rightarrow d[A]/dt = VA_{ex} - V_1 = 0$$

$$d[B] /dt = 2V_1 - (V_2 + V_6 + V_{14}) = 0$$

$$d[C] /dt = 2V_2 - V_{10} - V_3 = 0$$

$$d[D] /dt = 2V_6 - V_{10} - V_7 - V_{11} = 0$$

$$d[E] /dt = 2V_{11} - V_9 - V_{12} = 0$$

$$d[F] /dt = V_9 - V_F = 0$$

$$d[G] /dt = V_G - 2V_{11} = 0$$

$$d[H] /dt = V_{12} - V_2 = 0$$

$$d[I] / dt = V_I - V_{12} = 0$$

$$d[J] / dt = V_3 + V_4 - 3V_5 = 0$$

$$d[K] / dt = V_K - V_4 = 0$$

$$d[L] / dt = V_8 + 2V_5 - V_L = 0$$

$$d[M] / dt = V_7 - V_M = 0$$

$$d[N] / dt = V_{13} - 4V_8 = 0$$

$$d[O] / dt = V_O - V_{13} = 0$$

$$d[P] / dt = V_P - V_{13} = 0$$

$$d[Q] / dt = V_6 - V_Q = 0$$

D - Parmi ces 4 modes (distributions de flux), quels sont ceux qui vérifient l'état d'équilibre ?

M1 : [R1 = 1 ; R6 = 1 ; R8 = 1 ; R13 = 2 ; R9 = 1]

Les valeurs non renseignées sont à 0.

$$\text{Dans } d[A] / dt = 0 \rightarrow d[A] / dt = V_{Aex} - V_1 = 0$$

$$V_1 = 1 \quad > \quad V_{Aex} = 1$$

$$\text{Dans } d[B] / dt = 2V_1 - (V_2 + V_6 + V_{14}) = 0$$

$$V_6 = 1 \quad > \quad V_2 + V_{14} = 1$$

On modifie V6 pour laisser V2 et V14 à 0.

$$V_6 = 2 \quad > \quad V_2 = 0 \text{ et } V_{14} = 0$$

$$\text{Dans } d[C] / dt = 2V_2 - V_{10} - V_3 = 0$$

$$= 0 - 0 - 0 = 0$$

$$d[D] / dt = 2V_6 - V_{10} - V_7 - V_{11} = 0$$

$$= 4 - 0 - 0 - 0 = 0 \text{ Faux} \quad > \quad V_{11} = 2 \text{ et } V_7 = 2$$

Ce mode ne vérifie donc pas l'état d'équilibre.

$$d[D] / dt = 4 - 4 = 0$$

$$\text{Dans } d[E] / dt = 2V_{11} - V_9 - V_{12} = 0$$

$$= 4 - 1 = 0 \text{ Faux } V_9 = 4$$

$$d[E] / dt = 4 - 4$$

$$d[F] / dt = V_9 - V_F = 0$$

$$\text{Si } V_9 = 4 \quad > \quad V_F = 4$$

$$d[G] / dt = V_G - 2V_{11} = 0$$

$$2V_{11} = 4 \quad > \quad V_G = 4$$

$$d[H] / dt = V_{12} - V_2 = 0$$

$$= 0 - 0 = 0$$

$$d[I] / dt = V_I - V_{12} = 0$$

$$= 0 - 0 = 0$$

$$d[J] / dt = V_3 + V_4 - 3V_5 = 0$$

$$= 0 - 0 - 0 = 0$$

$$d[K] / dt = V_K - V_4 = 0$$

$$= 0 - 0 = 0$$

$$d[L] / dt = V_8 + 2V_5 - V_L = 0$$

$$V_8 = 1 \quad > \quad V_L = 1$$

$$d[M] / dt = V_7 - V_M = 0$$

$$V_7 = 2 \quad > \quad V_M = 2$$

$$d[N] / dt = V_{13} - 4V_8 = 0$$

$$d[O] / dt = V_O - V_{13} = 0$$

$$d[P] / dt = V_P - V_{13} = 0$$

$$d[Q] / dt = V_6 - V_Q = 0$$

Correction -> M1 : [R1 = 1 ; R6 = 2 ; R7 = 2 ; R8 = 1 ; R9 = 4 ; R11=2 ; R13 = 2 ; R9 = 1]

M2 : [R1 = 1 ; R6 = 2 ; R7 = 2 ; R8 = 2]

Les valeurs non renseignées sont à 0.

$$\text{Dans } d[A]/dt = 0 \rightarrow d[A]/dt = VA_{ex} - V1 = 0$$

$$V1 = 1 \quad > \quad VA_{ex} = 1$$

$$\text{Dans } d[B] /dt = 2V1 - (V2 + V6 + V14) = 0$$

$$V6 = 2 \quad > \quad V2=0 \text{ et } V14 = 0$$

$$\text{Dans } d[C] /dt = 2V2 - V10 - V3 = 0$$

$$= 0 - 0 - 0 = 0$$

$$d[D] /dt = 2V6 - V10 - V7 - V11 = 0$$

$$= 4 - 0 - 0 - 0 = 0 \text{ Faux} \quad > \quad V7 = 4$$

Ce mode ne vérifie donc pas l'état d'équilibre.

$$d[D] /dt = 4 - 4 = 0$$

$$\text{Dans } d[E] /dt = 2V11 - V9 - V12 = 0$$

$$d[F] /dt = V9 - VF = 0 - 0 = 0$$

$$d[G] /dt = VG - 2V11 = 0 - 0 = 0$$

$$d[H] /dt = V12 - V2 = 0$$

$$= 0 - 0 = 0$$

$$d[I] /dt = VI - V12 = 0$$

$$= 0 - 0 = 0$$

$$d[J] /dt = V3 + V4 - 3V5 = 0$$

$$= 0 - 0 - 0 = 0$$

$$d[K] /dt = VK - V4 = 0$$

$$= 0 - 0 = 0$$

$$d[L] /dt = V8 + 2V5 - VL = 2 + 0 - VL = 0$$

$$VL = 2$$

$$d[M] /dt = V7 - VM = 0$$

$$V7 = 4 \quad > \quad VM = 4$$

$$d[N]/dt = V_{13} - 4V_8 = V_{13} - 8 = 0$$

$$V_{13} = 8$$

$$d[O]/dt = V_O - V_{13} = 0$$

$$V_O = 8$$

$$d[P]/dt = V_P - V_{13} = 0$$

$$V_P = 8$$

$$d[Q]/dt = V_6 - V_Q = 0$$

$$V_Q = 2$$

$$M_2 : [R_1 = 1 ; R_6 = 2 ; R_7 = 4 ; R_8 = 2 ; V_{13} = 8]$$

$$M_3 : [R_1 = 1 ; R_{14} = 2 ; R_5 = 1 ; R_4 = 1]$$

Les valeurs non renseignées sont à 0.

$$\text{Dans } d[A]/dt = 0 \rightarrow d[A]/dt = V_{Aex} - V_1 = 0$$

$$V_1 = 1 \quad > \quad V_{Aex} = 1$$

$$\text{Dans } d[B]/dt = 2V_1 - (V_2 + V_6 + V_{14}) = 2 - 0 - 0 - 2 = 0$$

$$\text{Dans } d[C]/dt = 2V_2 - V_{10} - V_3 = 0$$

$$= 0 - 0 - 0 = 0$$

$$d[D]/dt = 2V_6 - V_{10} - V_7 - V_{11} = 0$$

$$= 0 - 0 - 0 - 0 = 0$$

$$\text{Dans } d[E]/dt = 2V_{11} - V_9 - V_{12} = 0 - 0 - 0$$

$$d[F]/dt = V_9 - V_F = 0 - 0 = 0$$

$$d[G]/dt = V_G - 2V_{11} = 0 - 0 = 0$$

$$d[H]/dt = V_{12} - V_2 = 0$$

$$= 0 - 0 = 0$$

$$d[I]/dt = V_I - V_{12} = 0$$

$$= 0 - 0 = 0$$

$$d[J]/dt = V_3 + V_4 - 3V_5 = 0 + 1 - 3 \neq 0$$

Ce mode ne vérifie donc pas l'état d'équilibre.

$$\rightarrow V_4 = 3$$

$$d[K] / dt = V_K - V_4 = 0$$

$$V_K = 3$$

$$d[L] / dt = V_8 + 2V_5 - V_L = 2 + 0 - V_L = 0$$

$$V_L = 2$$

$$d[M] / dt = V_7 - V_M = 0$$

$$V_M = 0$$

$$d[N] / dt = V_{13} - 4V_8 = 0 - 0 = 0$$

$$d[O] / dt = V_O - V_{13} = 0$$

$$V_O = 0$$

$$d[P] / dt = V_P - V_{13} = 0$$

$$V_P = 0$$

$$d[Q] / dt = V_6 - V_Q = 0$$

$$V_Q = 0$$

$$M_3 : [R_1 = 1 ; R_{14} = 2 ; R_5 = 1 ; R_4 = 3]$$

$$\mathbf{M_4 : [R_4 = 3 ; R_5 = 1 ; R_{13} = 4 ; R_9 = 1]}$$

Les valeurs non renseignées sont à 0.

$$\text{Dans } d[A] / dt = 0 \rightarrow d[A] / dt = V_{Aex} - V_1 = 0$$

$$V_{Aex} = 0$$

$$\text{Dans } d[B] / dt = 2V_1 - (V_2 + V_6 + V_{14}) = 0 - 0 - 0 - 0 = 0$$

$$\text{Dans } d[C] / dt = 2V_2 - V_{10} - V_3 = 0$$

$$= 0 - 0 - 0 = 0$$

$$d[D] / dt = 2V_6 - V_{10} - V_7 - V_{11} = 0$$

$$= 0 - 0 - 0 - 0 = 0$$

$$\text{Dans } d[E] / dt = 2V_{11} - V_9 - V_{12} = 0 - 1 - 0 \neq 0$$

Ce mode ne vérifie donc pas l'état d'équilibre.

$$V_{12} = 1$$

$$d[F] / dt = V_9 - V_F = 0$$

$$V_F = 1$$

$$d[G] / dt = V_G - 2V_{11} = 0 - 0 = 0$$

$$d[H] / dt = V_{12} - V_2 = 0$$

$$= 0 - 0 = 0$$

$$d[I] / dt = V_I - V_{12} = 0$$

$$= 0 - 0 = 0$$

$$d[J] / dt = V_3 + V_4 - 3V_5 = 0 + 3 - 3 = 0$$

$$d[K] / dt = V_K - V_4 = 0$$

$$V_K = 3$$

$$d[L] / dt = V_8 + 2V_5 - V_L = 0 + 2 - V_L = 0$$

$$V_L = 2$$

$$d[M] / dt = V_7 - V_M = 0$$

$$V_M = 0$$

$$d[N] / dt = V_{13} - 4V_8 = 4 - 0 \neq 0$$

$$V_8 = 1$$

$$d[O] / dt = V_O - V_{13} = 0$$

$$V_O = 4$$

$$d[P] / dt = V_P - V_{13} = 0$$

$$V_P = 4$$

$$d[Q] / dt = V_6 - V_Q = 0$$

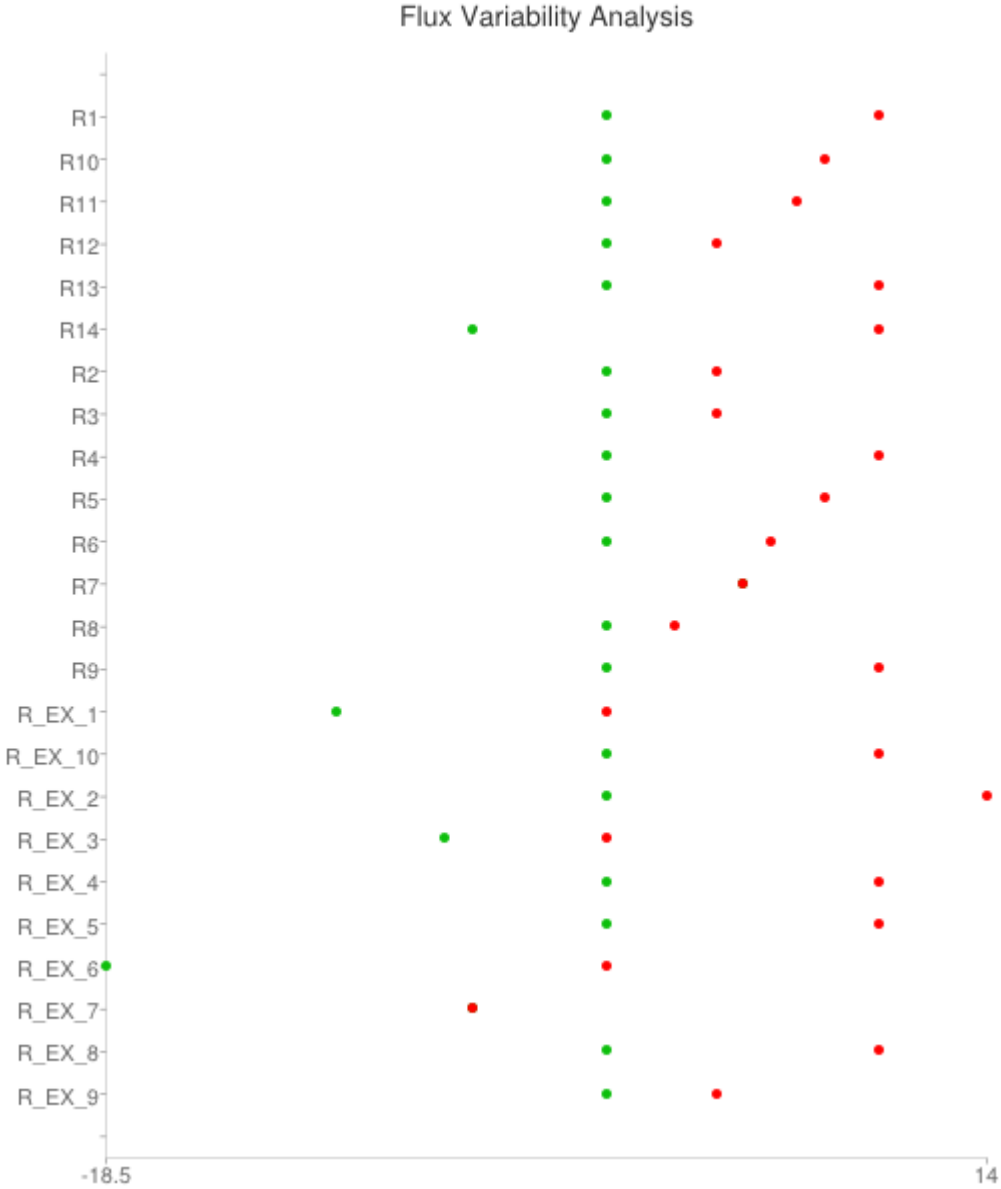
$$V_Q = 0$$

$$M_4 : [R_4 = 3 ; R_5 = 1 ; R_{13} = 4 ; R_9 = 1 ; R_{12} = 1 ; V_8 = 1$$

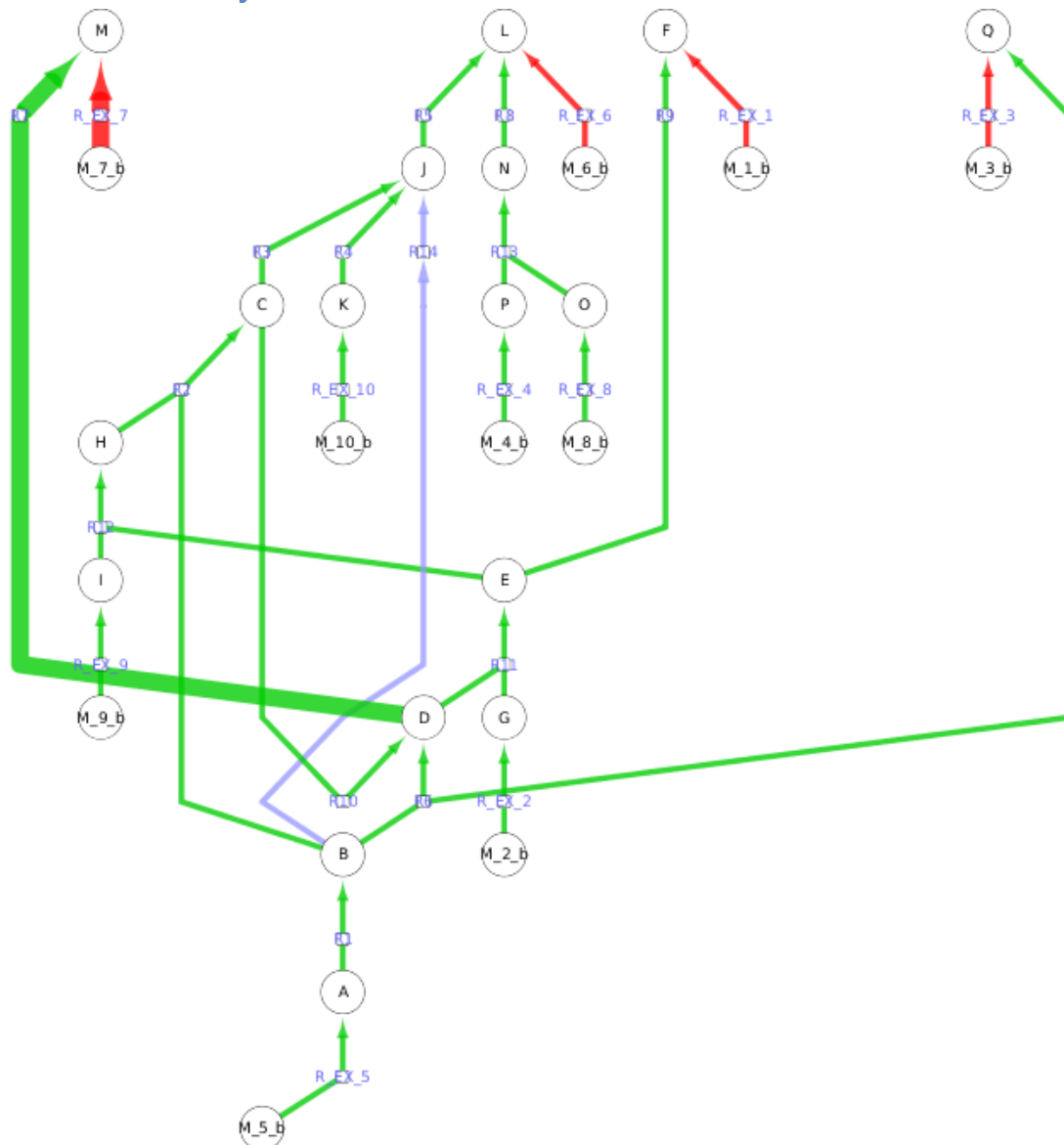
F - Calculer la valeur maximale de R7

$$\text{Max } R_7 = 5$$

G - Analyse de variabilité des flux avec comme fonction objective R7



Réseau avec le style "flux"



Quelle est la ou les réactions dont la valeur de flux est la plus contrainte ?

Les reactions dont la valeur de flux est la plus contrainte sont :

R7 : minflux=5 et maxflux=5

R8 : minflux=0 et maxflux=2,5

Quelle est la ou les réactions qui sont réversibles dans ces conditions ?

La reaction qui est reversible dans ces conditions est R14 avec minflux=-5 et maxflux=10

3. Modèle métabolique d'Escherichia coli

A - MetExplore → Computational analysis → Flux Balance Analysis

B - Combien de réactions d'échange permettent d'entrer dans le système ?

Il y a 22 réactions d'échange permettant d'entrer dans le système (Exchange_in).

C - Combien de réactions ne peuvent porter aucun flux, quelque soient les contraintes ?

Il y a 991 réactions qui ne peuvent porter aucun flux.

D - Combien le réseau contient-il de métabolites "impasses" (dead-end metabolites) ?

Le réseau contient 118 « orphan metabolites ».

E - Calculez le taux de croissance optimal (production de biomasse) avec les valeurs par défaut.

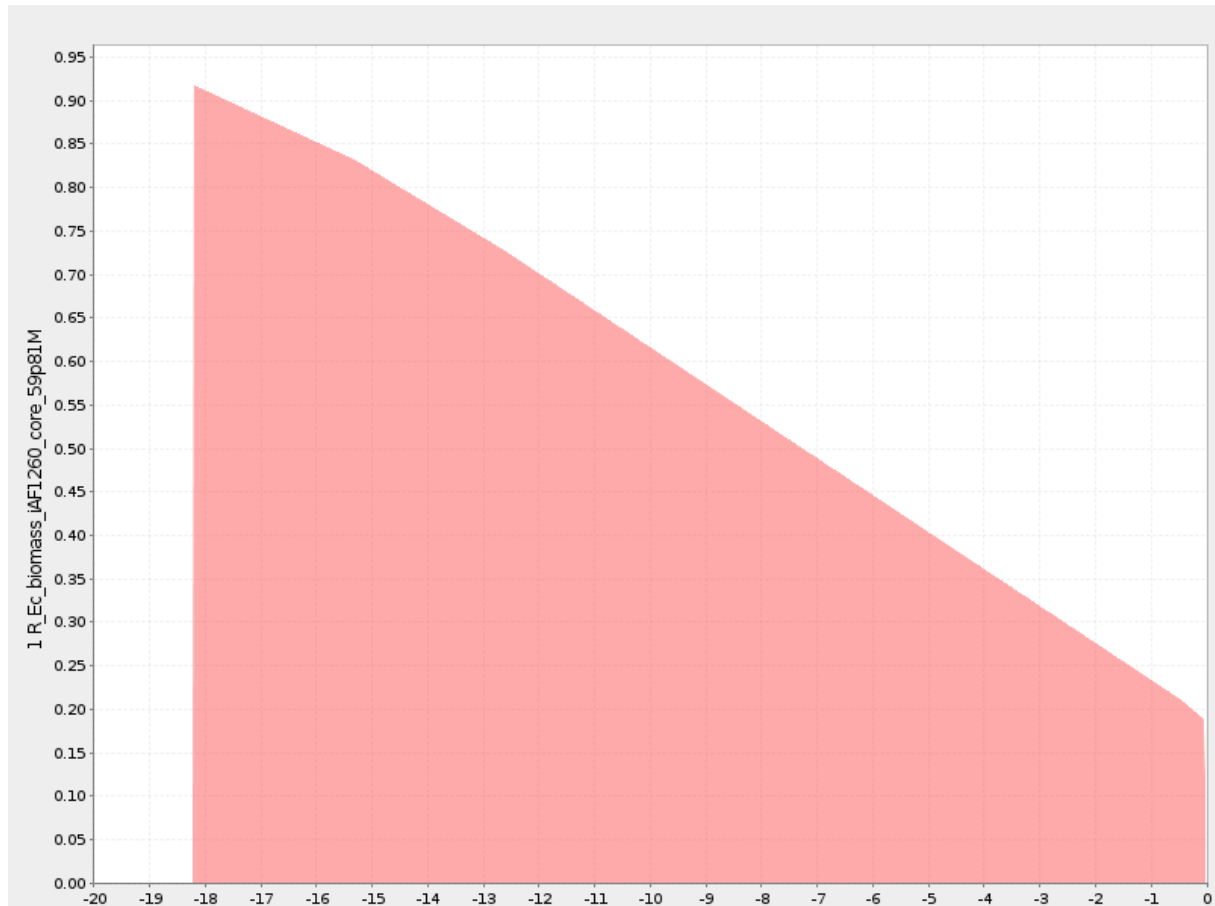
Valeur optimale de la fonction objective 0.917246.

F - En gardant les contraintes par défaut, dites si la souche est capable de pousser sans oxygène.

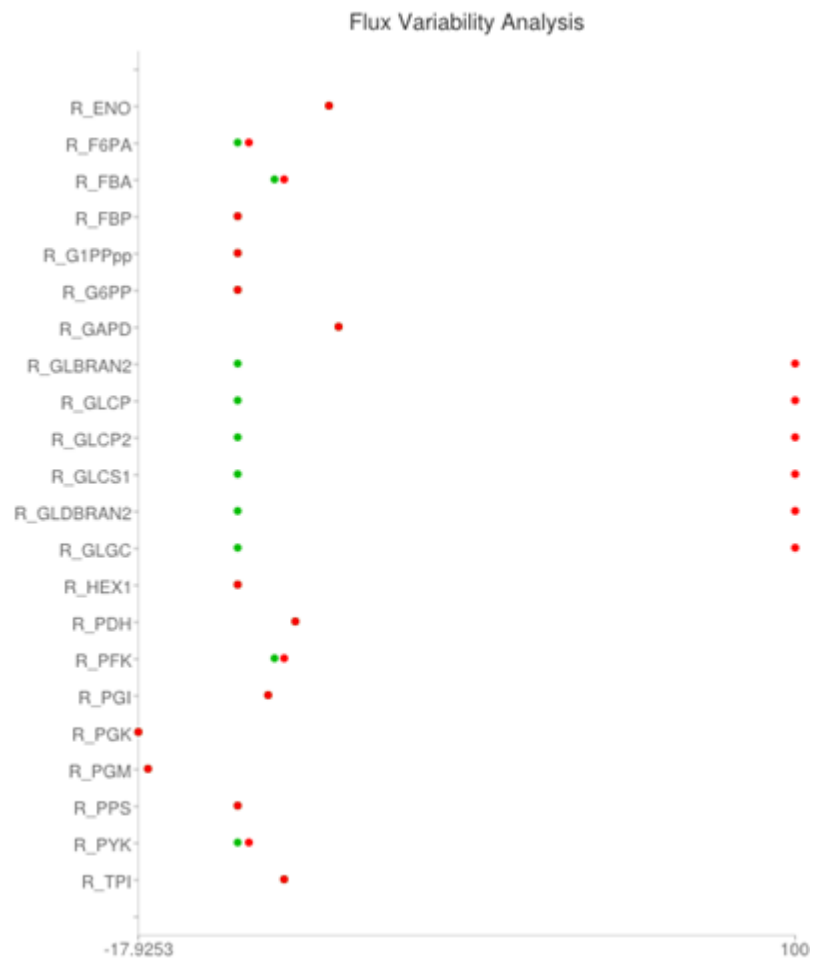
Avec pour fonction objective 0 il n'y a pas de biomasse produite.

La souche n'est pas capable de pousser sans oxygène.

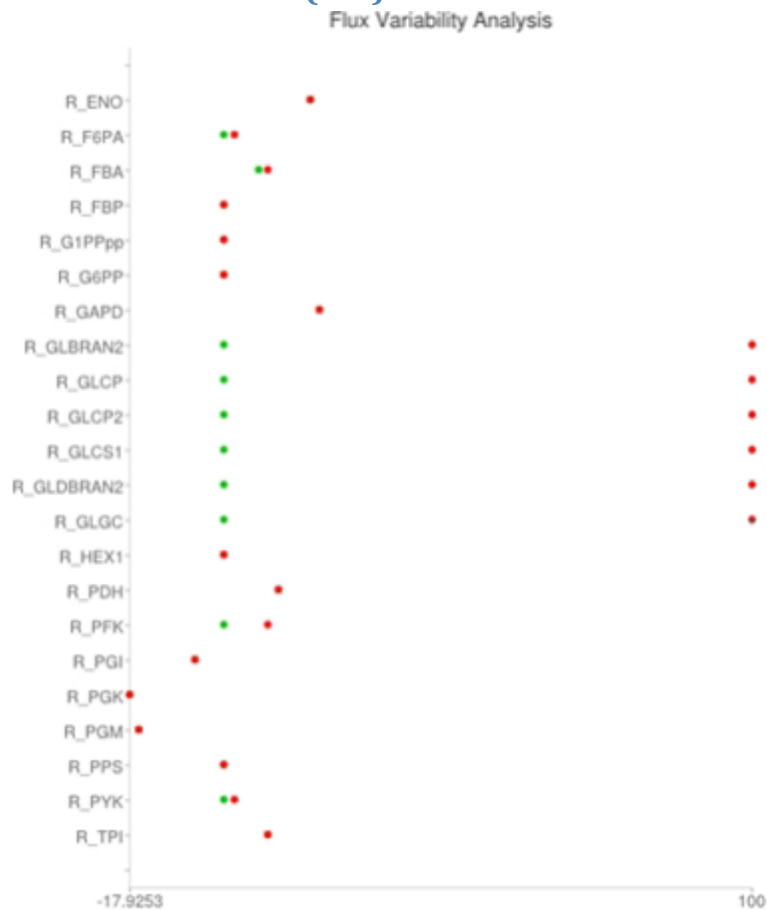
G - Quel est l'effet d'une augmentation de l'oxygène sur la croissance ?
Représentez le sous la forme



H – Représentation d’une analyse de variabilité des flux en ne sélectionnant que les réactions de la glycolyse et de la voie des pentose phosphate.



I - Même opération, en désactivant l'entrée de glucose et en activant l'entrée de fructose avec la même valeur (-11).



J -

Réactions activées en utilisant du fructose à la place du glucose :

- R_phosphoenolpyruvate_synthase
- R_hexokinase__D_glucoseATP_
- R_glucose_6_phosphate_phosphatase
- R_fructose_bisphosphatase
- R_6_phosphogluconate_dehydratase
- R_2_dehydro_3_deoxy_phosphogluconate_aldolase

Réactions désactivées :

Aucune sauf la réaction d'échange de glucose.

Réactions dont la valeur de flux devient contrainte :

Aucune, toutes les réactions qui étaient contraintes dans la condition substrat=glucose ne le sont plus dans la condition substrat=fructose.