

Projet : Simulation des Processus Métaboliques Hépatique par Système Multi-Agents avec JADE

Ce projet simule les interactions métaboliques et circadiennes au niveau du foie, en utilisant un système multi-agents basé sur JADE (Java Agent Development Framework). L'objectif est de reproduire les oscillations circadiennes dans les processus biochimiques, tels que la glycolyse, la glycogénolyse, et le cycle de Krebs, pour mieux comprendre la régulation énergétique au sein des cellules hépatiques. Cette simulation explore également l'impact de la défaillance de ces cycles sur des pathologies métaboliques.

Objectifs

Les rythmes circadiens orchestrent de nombreux processus biologiques essentiels, y compris la régulation du métabolisme du glucose et des acides gras dans le foie. Dans ce projet, chaque agent représente un élément fonctionnel de cette régulation :

- Explorer comment les rythmes circadiens influencent le métabolisme.
- Simuler des processus tels que la phosphorylation de l'AMPK, la conversion de substrats (glucose, acides aminés) et la production d'énergie (ATP).
- Observer les effets de cycles de jeûne/alimentation et des variations circadiennes dans la synthèse et la dégradation des protéines et des ARN impliqués dans ces processus.

Structure du Système Multi-Agents (SMA)

Les agents principaux du modèle sont les suivants :

1. FoieContainer

Le **FoieContainer** est le script principal qui lance la simulation. Il crée un conteneur JADE pour héberger et synchroniser les agents suivants :

- ClockAgent : Coordonne les périodes d'activité du cycle circadien.
- AMPKAgent : Régule la balance énergétique en détectant les niveaux d'ATP/ADP et en ajustant les processus associés.
- MitochondrieAgent : Simule le cycle de Krebs, la glycolyse, la bêta-oxydation et la production d'énergie.

Chaque agent reçoit des paramètres initiaux, y compris des seuils pour les niveaux de substrats et les intervalles d'itération sous forme d'une liste de paramètres, par exemple : (7500, 0.7, 30, 30, 1, 1, 2.1, 1.1, 0.9, 800, 2, 0.67, 0.75, 0.75, 0, 6, 3, 5, 20, 6000, 6000, 3000, 3, 1, 1).

Il est également possible de donner plusieurs listes pour effectuer plusieurs simulations avec des paramètres différents, utile pour une recherche GridSearch.

2. Environnement

L'**Environnement** est une classe de variables globales représentant l'état des niveaux énergétiques et métaboliques dans le foie. Les agents interagissent avec cet environnement pour ajuster leurs propres états et influencer les processus métaboliques voisins :

- Variables Globales : ATP, ADP, glucoseplasmaLevel, aminoacidsLevel, et fattyacidsLevel.
- Contrôle des périodes de jeûne : La variable FASTING contrôle l'état de jeûne et affecte l'activité de processus métaboliques tels que la glycogénolyse (= True si jeûne, = False si alimentation).
- Phosphorylation de l'AMPK : La méthode PHOS_AMPK() contrôle la phosphorylation de l'AMPK en fonction du rapport ATP/ADP, activant ou inhibant des processus selon les besoins énergétiques du modèle. (= 1 si Phosphorylé, = 0 sinon)

3. Agents Métaboliques

- ClockAgent :

- Rôle : Simule la dynamique de l'ARN Cry1 et de la protéine CRY, influençant les périodes de jeûne et de repos.

- Dégradation CRY : Quand le niveau de la protéine CRY dépasse un seuil, ClockAgent active le jeûne en déclenchant la glycogénolyse.

- Activation du Cycle de Krebs : Lorsque le jeûne débute, ClockAgent envoie un message au MitochondrieAgent pour activer le cycle de Krebs, optimisant la production d'ATP.

- Paramètres : iterationNombre (nombre d'itération pour la simulation), seuilTrad (seuil de traduction de la protéine CRY), seuilTrans (seuil de transcription de l'ARN Cry), seuilKrebs (seuil d'activation du cycle de Krebs), seuilDeg (seuil de la dégradation de la protéine CRY), timeDeg (temps pour la dégradation de la protéine CRY), timeTrad (temps pour la traduction de la protéine CRY), timeTrans (temps pour la transcription des ARN Cry), quantiteArncryTrans (quantité d'ARN Cry transcrit), quantiteProtcryDegradation (quantité de protéine CRY dégradée), quantiteProtcryTraduction (quantité de protéine CRY traduite) et coeffInhibition (coefficient d'inhibition).

- AMPKAgent :

- Rôle : Régule la balance énergétique et réagit aux niveaux d'ATP/ADP pour activer/inhiber la glycogénogenèse, la glycogénolyse, la glycolyse et la gluconéogenèse.

- Glycolyse et Gluconéogenèse : Active ces processus selon les niveaux de glycogène et de glucose, avec une communication continue avec MitochondrieAgent pour ajuster la consommation d'énergie.

- Interaction avec l'Environnement : L'AMPK détecte la disponibilité d'énergie via Environnement.PHOS_AMPK(). En cas de déséquilibre, il envoie des signaux au MitochondrieAgent pour ajuster la production d'ATP via la glycolyse ou la gluconéogenèse.

- Paramètres : iterationNombre, timeProcessus (temps des processus), seuilGlycogen (seuil glycogène pour activation de glycolyse et gluconéogenèse), quantiteGlucoseTransfert, quantiteGlucoseGlycolyse, quantiteGlucoseGlycogenolyse, quantiteGlucoseGlycogenogenese, quantiteGlucoseGluconeogenese, coeffInhibition.

- MitochondrieAgent :

- Rôle : Représente les processus métaboliques mitochondriaux comme la glycolyse, la gluconéogenèse, la lipogenèse, le catabolisme des acides aminés, la bêta-oxydation et le cycle de Krebs.

- Cycle de Krebs et Production d'ATP : Produit de l'énergie en présence d'Acétyl-CoA, tandis que la bêta-oxydation des acides gras fournit l'Acétyl-CoA pour ces processus.

- Glycolyse : Transforme le glucose en pyruvate selon les niveaux d'AMPK, tandis que la gluconéogenèse reconstitue le glucose pendant le jeûne.

- Paramètres : iterationNombre, timeProcessus, seuilGlycolyse, quantiteAcetylcoaKrebs, quantiteGlucoseGluconeogenese, quantiteGlucoseGlycolyse, quantitePyruvateAACatabolism, quantiteAcetylcoaBetaoxydation, quantitePyruvatePyrHSAcetyl, quantiteAcetylcoaLipogenese, coeffInhibition.

4. Communication Inter-Agent

Les agents utilisent les messages ACL (Agent Communication Language) de JADE pour transmettre des instructions et informations d'état :

- Activation et Inhibition : ClockAgent active le jeûne en envoyant un message à AMPKAgent lorsque la protéine CRY est dégradée.

- Régulation de l'Énergie : AMPKAgent signale au MitochondrieAgent de renforcer ou ralentir la glycolyse et la gluconéogenèse selon l'état de phosphorylation détecté.

- Rétroaction Métabolique : Les niveaux d'ATP et d'ADP sont constamment ajustés dans l'environnement, influençant l'AMPK et ses signaux de régulation.

Sauvegarde et Analyse des Données

Les données de la simulation sont enregistrées dans des fichiers CSV pour une analyse en post-traitement. Chaque itération enregistre les niveaux de substrats et d'énergie :

- Fichiers de Sortie : amcryLevel.csv, protcryLevel.csv, glucosefoieLevel.csv, glycogenLevel.csv, totalATPLevel.csv, totalADPLevel.csv, pyruvateLevel.csv, acetylcoaLevel.csv, hscocLevel.csv, enregistrent les niveaux de substrats à chaque itération de la simulation.
- Exploitation : Ces données peuvent être analysées pour comprendre l'impact des cycles circadiens sur la production d'énergie et l'adaptation métabolique au jeûne.

Prérequis et Installation

1. Java : Assurez-vous d'avoir Java installé et configuré.
2. JADE : Incluez la bibliothèque JADE dans le classpath de votre projet.

Lancer le Projet

1. Ouvrir et compiler le projet dans votre IDE.
2. Créer un fichier texte contenant les listes de paramètres à simuler.
3. Préparer les chemins nécessaires à la sauvegarde des données.
4. Exécuter FoieContainer, qui démarre l'ensemble des agents et la simulation.

Outils d'Analyse

Les fichiers CSV permettent de traiter les données avec des outils d'analyse comme Python ou R pour :

- Spectre des Oscillations : Effectuer une transformation de Fourier rapide (FFT) pour analyser les harmoniques circadiens.
- Comparaison des Conditions : Visualiser l'impact des cycles d'alimentation et de jeûne sur l'homéostasie énergétique en traçant les niveaux d'ATP et d'ADP au cours des itérations.