Equilibres et stabilité de réseaux métaboliques avec inhibition en rétroaction séquentielle

Frédéric Grognard - INRIA Sophia-Antipolis

RESEAUX METABOLIQUES:

- représentation graphique du métabolisme.
- noeuds=metabolites.
- construction de modèle par loi d'équilibre de masses.

RESEAUX GENIQUES:

- représentation graphique.
- noeuds= protéines, ARN,...
- construction de modèles basé sur la transmission d'information.

EXAMPLE: Métabolisme Aspartat → Acides Aminés

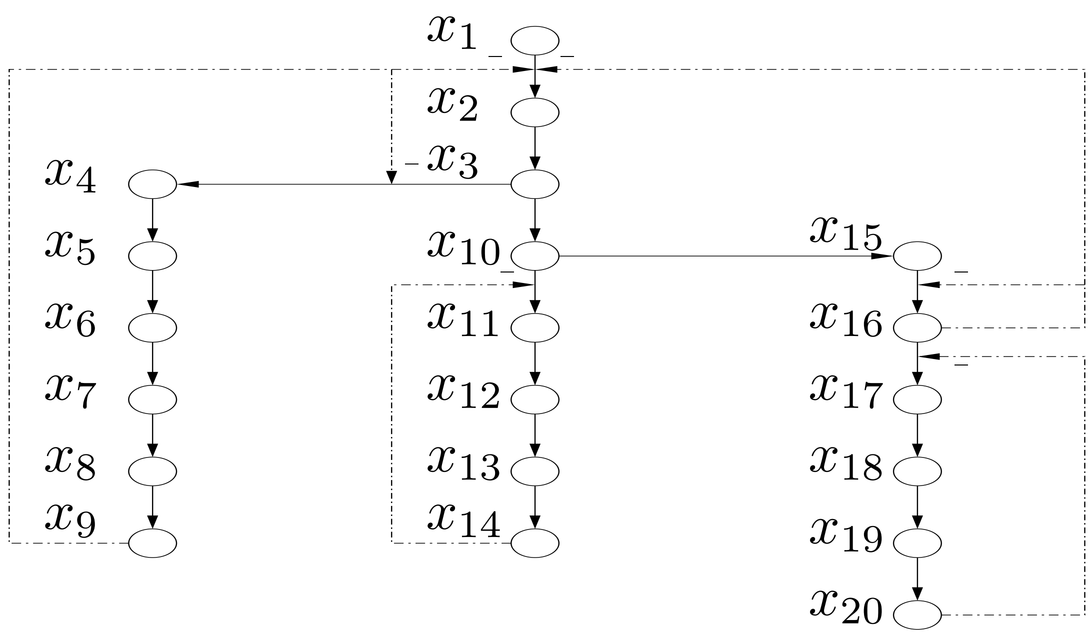


Figure 1: x_1 représente la concentration en aspartate; les acides aminés sont: lysine (x_9), methionine (x_{14}), threonine(x_{16}), and isoleucine (x_{20}).

Regulation

Pour illustrer notre approche, considérons la chaîne métabolique

$$\longrightarrow X_1 \longrightarrow X_2 \longrightarrow X_3 \longrightarrow \cdots \longrightarrow X_{n-1} \longrightarrow X_n \longrightarrow$$

Modèle par équilibre de masses - Notations

$x_i =$ concentration intracellulaire (ex: fraction molaire) du metabolite X_i.

$v_i =$ vitesse de la réaction $X_i \longrightarrow X_{i+1}$.

Modèle d'état

$$\xrightarrow{v_{i-1}} X_i \xrightarrow{v_i} \qquad \dot{x}_i = -v_i + v_{i-1} - \mu x_i \qquad i = 1, \cdots, n$$

- $\mu =$ taux de croissance des cellules.

- sous forme matricielle: $\dot{x} = Kv + bv_0 - \mu x$

$$x = \begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} \quad v = \begin{pmatrix} v_1 \\ \vdots \\ v_n \end{pmatrix} \quad K = \begin{pmatrix} -1 & & & \\ +1 & -1 & & \\ & & & \\ & & +1 & -1 \end{pmatrix} \quad b = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

Modélisation des vitesses de reaction

- Réaction catalysée par un enzyme

$$X_i \longrightarrow X_{i+1}$$

$$v_i = \phi_i(x_i)$$

- Inhibition par rétroaction séquentielle

$$X_i \longrightarrow X_{i+1} \cdots \longrightarrow X_j \longrightarrow$$

$$v_i = \phi_i(x_i)\psi(x_j) \quad j > i$$

Chaîne métabolique sans inhibition

$$\longrightarrow X_1 \longrightarrow X_2 \longrightarrow X_3 \longrightarrow \cdots \longrightarrow X_{n-1} \longrightarrow X_n \longrightarrow$$

$$\dot{x} = K\Phi(x) - \mu x + b\bar{v}_0 \qquad \phi(x) = (\phi_1(x_1) \cdots \phi_n(x_n))^T$$

$\bar{v}_0 =$ constant

- Système positif coopératif (orthant positif orthant $I\!P^n$ invariant).
- $\exists$ un équilibre unique $\bar{x}$ in $I\!P^n$.
- $\bar{x}$ est globalement asymptotiquement stable dans $I\!P^n$.

Chaîne métabolique avec inhibition en rétroaction

$$\longrightarrow X_1 \longrightarrow X_2 \longrightarrow X_3 \longrightarrow \cdots \longrightarrow X_{n-1} \longrightarrow X_n \longrightarrow$$

$$\Sigma \left\{ \begin{array}{lcl} \dot{x}_1 & = & -\phi_1(x_1)\psi(x_n) - \mu x_1 + \bar{v}_0 \\ \dot{x}_2 & = & \phi_1(x_1)\psi(x_n) - \phi_2(x_2) - \mu x_2 \\ \dot{x}_2 & = & \phi_{i-1}(x_{i-1}) - \phi_i(x_i) - \mu x_i \qquad i = 3 \cdots n \end{array} \right.$$

- Système positif.
- Non coopératif.

? existence et stabilité des équilibres dans $I\!P^n$ **?**

$$\Sigma \left\{ \begin{array}{lcl} \dot{x}_1 & = & -\phi_1(x_1)\psi(x_n) - \mu x_1 + \bar{v}_0 \\ \dot{x}_2 & = & \phi_1(x_1)\psi(x_n) - \phi_2(x_2) - \mu x_2 \\ \dot{x}_i & = & \phi_{i-1}(x_{i-1}) - \phi_i(x_i) - \mu x_i \qquad i = 3 \cdots n \end{array} \right.$$

Proposition 1. $\exists$ *un équilibre unique* $\bar{x}$ *dans l'orthant positif* $\mathbb{P}^n$

Preuve par équilibres de masse successifs

stabilité de $\bar{x}$?

Proposition 2.

$$\Sigma \left\{ \begin{array}{lcl} \dot{x}_1 & = & -\phi_1(x_1)\psi(x_n) - \mu x_1 + \bar{v}_0 \\ \dot{x}_2 & = & \phi_1(x_1)\psi(x_n) - \phi_2(x_2) - \mu x_2 \\ \dot{x}_i & = & \phi_{i-1}(x_{i-1}) - \phi_i(x_i) - \mu x_i \end{array} \right. \qquad 0 < \phi_i'(x_i) \leq d_i$$

$$-\alpha \leq \psi'(x_n) < 0$$

- *Si* $\frac{\alpha a_1}{\mu}\left(1 + \frac{d_1}{\mu}\right)\prod_{k=2}^{n-1}\frac{d_k}{d_k+\mu} < 1$
- *Alors $\bar{x}$ est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif.*

Preuve de la Proposition 2

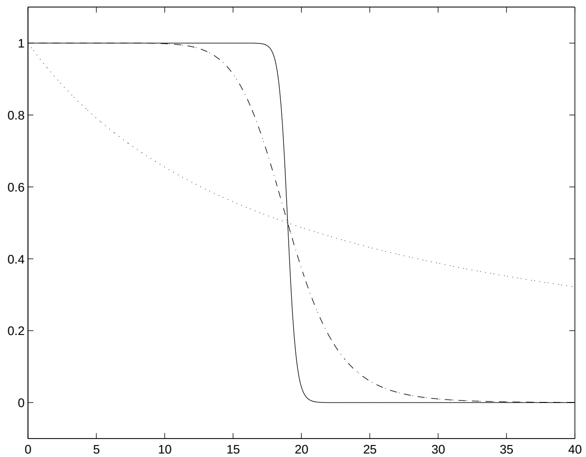
$$u = -x_n \qquad \begin{array}{rcl} \dot{x}_1 & = & -\phi_1(x_1)\psi(x_n) - \mu x_1 + \bar{v}_0 \\ \dot{x}_2 & = & \phi_1(x_1)\psi(x_n) - \phi_2(x_2) - \mu x_2 \\ \dot{x}_i & = & \phi_{i-1}(x_{i-1}) - \phi_i(x_i) - \mu x_i \end{array} \qquad y = x_n$$

$$-1$$

Instabilité dans le cas d'inhibition importante

$$\longrightarrow X_1 \longrightarrow X_2 \longrightarrow X_3 \longrightarrow X_4 \longrightarrow$$

- $\phi_i(x_i) = \frac{a_i x_i}{1+x_i}$ Michaelis-Menten $a_1 = 3.2,\ a_2 = 1.4,\ a_3 = 1.2,\ 14 = 10$
- Inhibition Taux de croissance de la cellule $\mu = 0.01$



Simulation

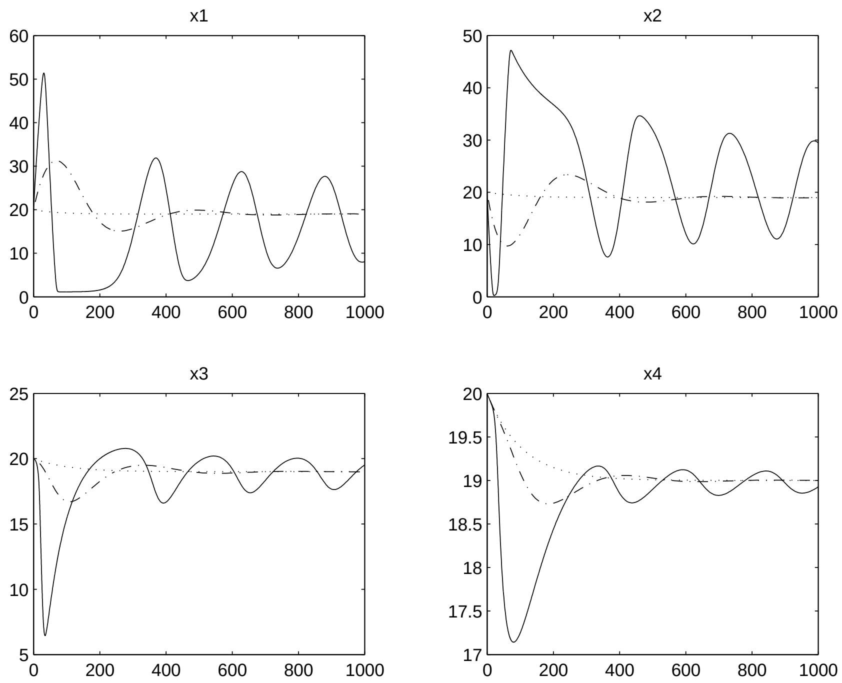


Figure 2: Evolution des états du système pour $p = 0$ (trait continu), p=10 (tirets) and $p = 60$ (pointillés).

Réseaux géniques

$$\dot{x}_i = r(x) - \gamma_i x_i$$

- r est constant par morceaux.
- r est une fonction de seuil: r=0 ou 1 selon que les concentrations des x_j inhibent ou activent le gène responsable de la transcription de la protéine X_i.
- recherche d'équilibres
- étude de stabilité.

Conclusion

Ce que j’attends