

Multistationarité, unicité de l'équilibre et métabolisme des lipides

O.Radulescu

Déplacements d'équilibre

Comment les organismes réagissent aux changements des conditions extérieures?

Existence de plusieurs modes de fonctionnement, chacun adapté à une situation spécifique.

Dans le métabolisme de *S.Cerevisae* plus de 50% des gènes non-essentiels (flux nul dans conditions normales) sont activés dans des conditions spécifiques.

Ne pas exprimer un gène et ne pas produire une protéine est un moyen d'économiser des ressources.

L'adaptation à une condition ou à une autre se fait par déplacement d'équilibre.

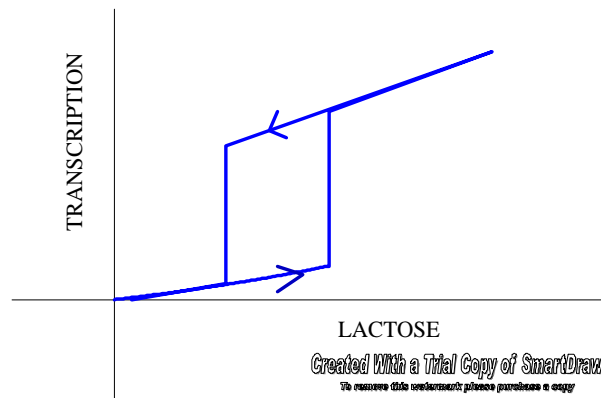
Saut d'équilibre

E.Coli, operon lactose.

La lactose L bloque l'inhibiteur I du site de transcription T. Un site T actif conduit à la production de β -galactosidase et aussi de la perméase. La perméase augmente le flux de lactose qui pénètre dans la bactérie.

Boucle positive: L active T, T agit positivement sur L.

Système bistable : ON (L haut, T actif, E haut), OFF (L bas, T inactif, E haut).



Un changement de la concentration extérieure de lactose permet le passage d'un état à l'autre. Ceci est un saut d'équilibre.

Les sauts demandent MULTISTATIONARITE

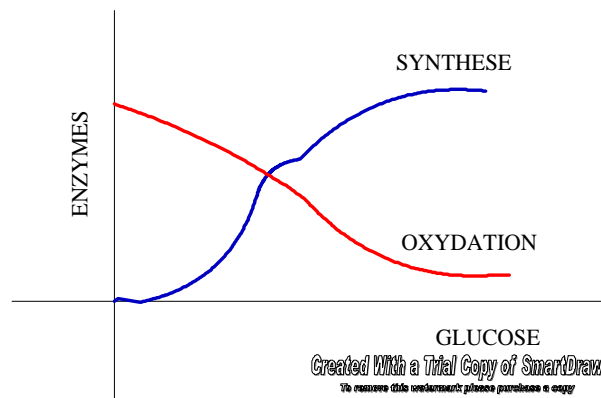
Déplacement continu d'équilibre

Cellule du foie.

Repas normal, SYNTHÈSE d'acides gras

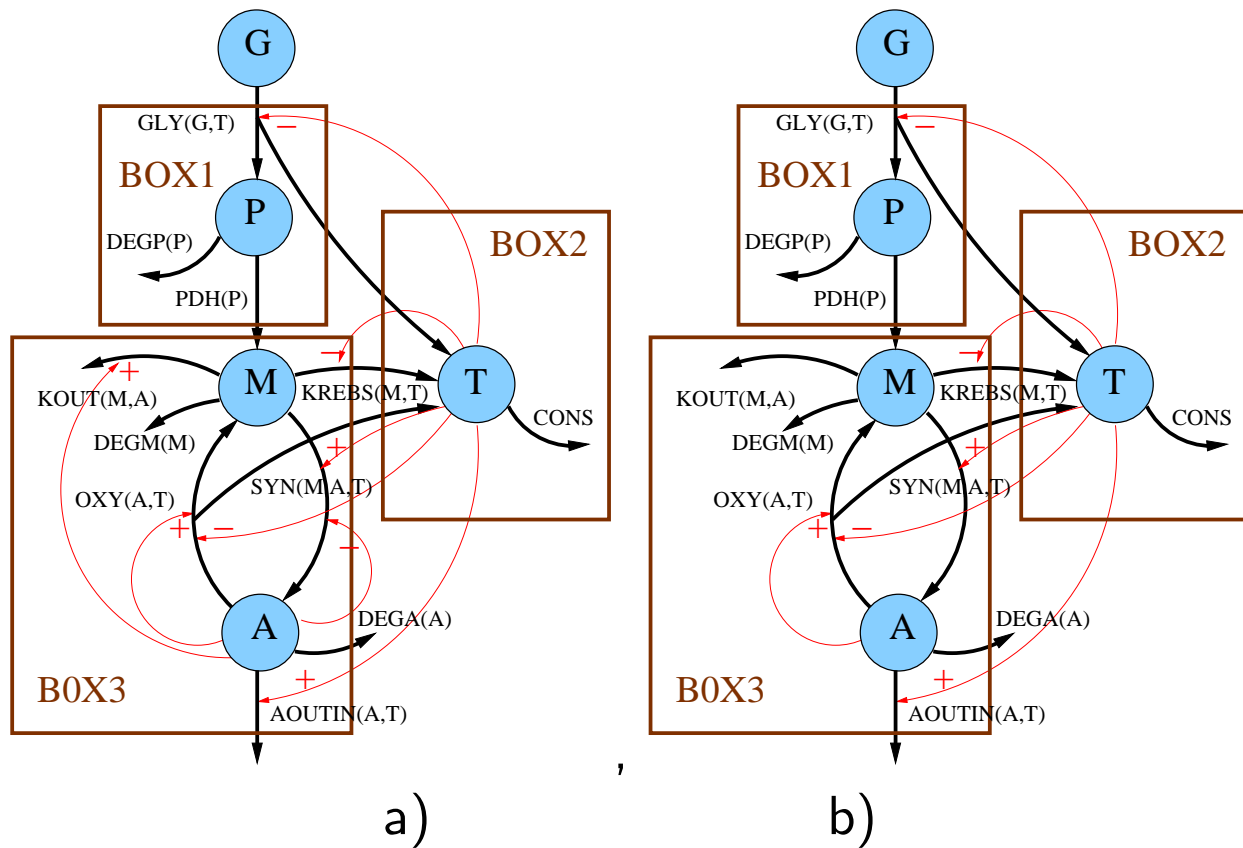
A jeun, OXYDATION d'acides gras

L'oxydation et la synthèse sont contrôlées par des ensembles d'enzymes dont la transcription est contrôlée par PPAR et LXR, récepteurs nucléaires.



Les déplacements continus d'équilibre demandent
UNICITE DE L'EQUILIBRE.

Modèle



Flux, métabolites principales et régulations si : a) $\tau \gg \tau_G$ b) $\tau_G > \tau \gg \tau_M$

Régulations : métaboliques/hormonales (rapides), génétiques (lentes)

Résultat principal

Theorem 1

Lorsque $\alpha_O \gg \alpha_K$ (β -oxidation produit beaucoup plus d'ATP que le cycle Krebs), une condition suffisante pour l'unicité de l'équilibre, donc pour des déplacements continus est la suivante :

Condition 1 (Reponse lipolytique forte)

$$\frac{\partial AOUTIN}{\partial T} > \rho_M^{syn} \left(\frac{\partial PDH}{\partial T} - \frac{\partial KREBS}{\partial T} \right) + (1 - \rho_M^{syn}) \frac{\partial SYN-OXY}{\partial T}$$

où $0 \leq \rho_M^{syn} = \frac{\chi_M^{syn}}{\chi_M^{tot}} \leq 1$

Cette condition est équivalente à :

Condition 2

$$\frac{\partial A}{\partial T} < 0$$

Modèle différentiel implicite

La dynamique est :

$$\frac{dX}{dt} = F(X, E)$$

L'équilibre est défini par :

$$F(X, E) = 0 \quad (1)$$

Unicité de l'équilibre : pour E fixé l'équation 1 a une seule solution.

Multistationarité : pour E fixé l'équation 1 possède plusieurs solutions.

Théorème sur la fonction implicite : *près des points réguliers ($\det(\frac{\partial F}{\partial X}) \neq 0$) l'équation 1 définit X en tant que fonction implicite de E (unicité locale de l'équilibre). De plus :*

$$\delta X = - \left[\frac{\partial F}{\partial X} \right]^{-1} \frac{\partial F}{\partial E} \delta E$$

Séquence complète d'équilibations

Exemple:

$$F_i(X_1, X_2, X_3, X_4, E) = 0, i = 1, 4$$

Équilibrer boîte 1 ($F_1(X_1, X_2, X_3, X_4, E) = 0$):

fonction implicite $X_1 = \Phi_1(X_2, X_3, X_4, E)$

Équilibrer boîte 2

$$F_2(\Phi_1(X_2, X_3, X_4, E), X_2, X_3, X_4, E) = 0,$$
$$F_3(\Phi_1(X_2, X_3, X_4, E), X_2, X_3, X_4, E) = 0$$

fonctions implicites

$$X_2 = \Phi_2(X_4, E), X_3 = \Phi_3(X_4, E)$$

Équilibrer boîte 3

$$F_4(\Phi_1(\Phi_2(X_4, E), \Phi_3(X_4, E), X_4, E),$$
$$, \Phi_2(X_4, E), \Phi_3(X_4, E), X_4, E) = 0$$

fonction implicite

$$X_4 = \Phi_4(E)$$

Existence de l'équilibre

Theorem 2

Soit $\Phi(\mathbf{X}) = \mathbf{G}(\mathbf{X}) - \mathbf{\Lambda}(\mathbf{X})$ champ de vecteurs sur \mathbb{R}_+^n tel que:

i) \mathbf{G} est différentiable, borné et satisfait $G_i(\dots, X_i = 0, \dots) > 0$.

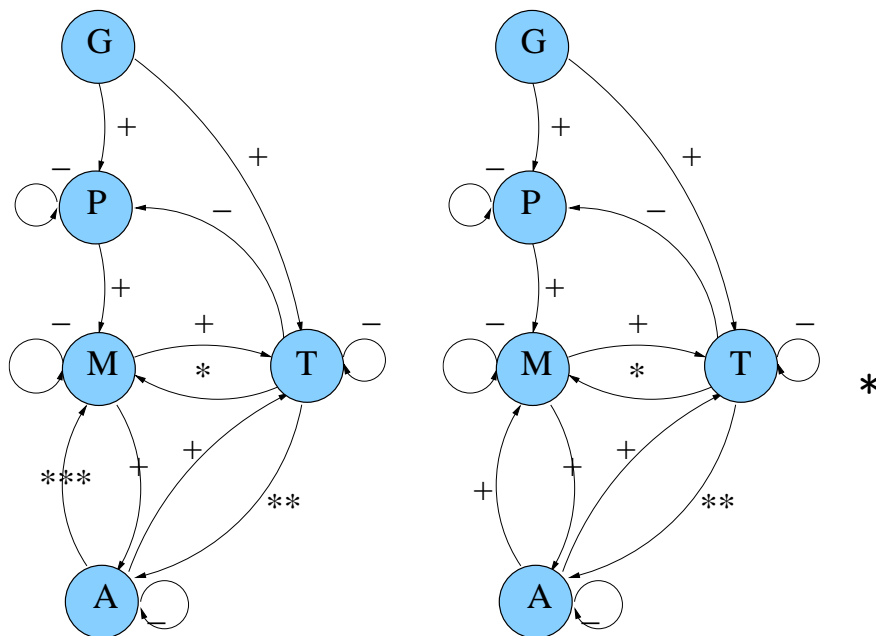
ii) $\mathbf{\Lambda} = (\Lambda_1(X_1), \dots, \Lambda_n(X_n))$ où Λ_i sont différentiables et satisfont $\Lambda_i(0) = 0$ et $\frac{d\Lambda_i}{dX_i} \geq C_i > 0$.

Alors l'équation $\Phi(\mathbf{X}) = 0$ possède au moins une solution dans \mathbb{R}_+^n .

Condition Thomas/Soulé

Une condition suffisante pour l'unicité de l'équilibre est l'absence de toute boucle de régulation positive.

Graphe d'interaction : graphe signé orienté. X_i et X_j sont connectés ssi $\frac{\partial \Phi_j}{\partial X_i} \neq 0$ i.e. X_i agit sur le flux de X_j . Le signe de l'arc est le signe de $\frac{\partial \Phi_j}{\partial X_i}$.



a) échelles de temps génétiques b) échelles de temps métaboliques

$$\begin{aligned}
 & \text{généétiques} & \text{métaboliques} \\
 & -\frac{\partial KREBS}{\partial T} + \frac{\partial OXY}{\partial T} - \frac{\partial SYN}{\partial T}, ** \\
 & -\frac{\partial OXY}{\partial T} + \frac{\partial SYN}{\partial T} - \frac{\partial AOUTIN}{\partial T}, *** & \frac{\partial OXY-SYN}{\partial A} - \frac{\partial KOUT}{\partial A}.
 \end{aligned}$$

Conclusions

Résultat:

L'observation expérimentale du fait qu'à jeun les acides gras polyinsaturés augmentent est une preuve indirecte de l'unicité et des déplacements continus de l'équilibre. Ce résultat est obtenu en utilisant uniquement les signes des interactions.

Propositions expérimentales :

- Preuve directe : représenter les concentration de métabolites, niveaux d'enzymes en fonction de G (difficile!)
- Étudier la dynamique du modèle; comparer avec l'évolution temporelle expérimentale.

Autres résultats possibles :

- Dynamique (le signes des interactions ne suffisent plus, il faut un choix sur la forme des dépendances fonctionnelles)
- Comportement d'autres métabolites et variables génétiques