

# Comment modéliser un procédé biochimiques en se servant du métabolisme cellulaire ?

A. Provost Cesame, Université catholique de Louvain,  
ay. G. Lemaitre 4, B1348 Louvain-La-Neuve, Belgium  
Email : provost@auto.ucl.ac.be

## Abstract

Le présent document traite de l'identification d'un modèle mathématique pour des bioprocédés dans le cas de figure où seules des données d'espèces extra-cellulaires sont connues. Le but est d'investiguer cette question d'un point de vue métabolique. C'est pourquoi on suppose qu'on dispose d'un réseau métabolique. Notre exemple de travail est celui des cellules CHO cultivées en batch dans des flacons agités. Le métabolisme des cellules CHO est généralement représenté dans la littérature par le réseau métabolique décrit dans la figure 1. Les espèces extra-cellulaires mesurées sont le glucose et la glutamine ainsi que les trois métabolites les plus largement produits : lactate,  $NH_4$ , alanine.

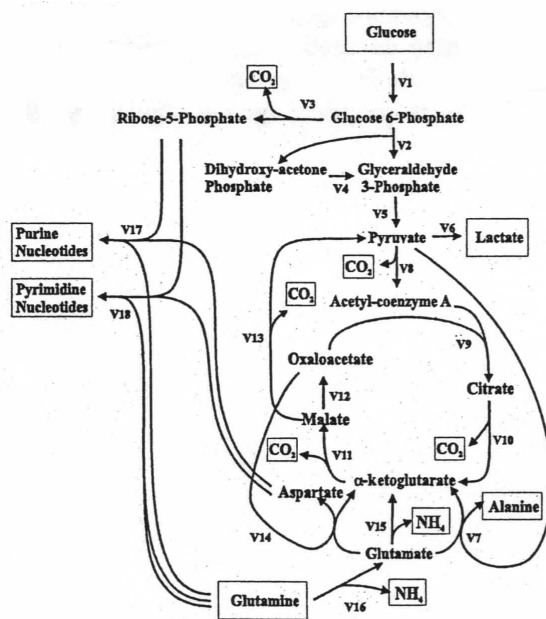


FIG. 1 - Réseau métabolique pour les cellules CHO.

Dans les modèles macroscopiques classiques, le comportement intracellulaire est ignoré, les cellules sont vues comme des catalyseurs convertissant les substrats en produits. Cette conversion est traduite par un ensemble de macro-réactions chimiques qui relient directement les substrats aux produits extra-cellulaires. Un modèle est alors établi sur base de ces macro-réactions en identifiant, sur base des données, des cinétiques de réaction appropriées.

Une autre façon de procéder serait de se livrer à une modélisation complète. Ce qui signifie que nous pourrions tenter de trouver un modèle global qui décrit le réseau métabolique complet en assignant une cinétique à chaque réaction intra-cellulaire. Une telle approche, bien que envisageable, est en un certain sens mal posé parce que les cinétiques intra-cellulaires sont en général structurellement non-identifiables sans mesures intra-cellulaires.

Une nouvelle tendance dans la modélisation mathématique est apparue ces dernières années. Celle-ci met l'accent sur l'analyse des flux métabolique qui s'attache à calculer les flux intra-cellulaires à partir des mesures extra-cellulaires en se basant sur la matrice de stoechiométrie du réseau métabolique censé régir le système.

Nous allons suivre une approche macroscopique en nous basant sur des macro-réactions mais où celles-ci obtenues grâce à l'analyse du réseau métabolique sous-jacent. Cette approche sera validée par une analyse des flux métaboliques.

La démarche se déroule en trois étapes. Dans un premier temps nous effectuons une analyse des flux métaboliques pour vérifier la validité du réseau métabolique proposé par rapport aux données expérimentales fournies. Ensuite, nous procédons à une analyse de la structure du réseau. Pour cela, nous utilisons des outils d'analyse convexe. Ce qui nous mène à la notion de vecteur élémentaire de flux qui représente un chemin dans le réseau. Les vecteurs élémentaires de flux sont des chemins indépendants au sens de l'analyse convexe. Ils sont établis grâce à un algorithme basé sur cette même théorie. Cette constatation nous permet de déduire de ces vecteurs élémentaires de flux, un ensemble de macro-réactions reliant les substrats aux produits.

Enfin, un modèle dynamique classique est établi sur base de ces macro-réactions où G, Q, L, N, A et X représentent respectivement les concentrations de glucose, glutamine, lactate, ammoniacque, alanine et la biomasse :

$$\begin{aligned}
\frac{dG(t)}{dt} &= -a_1 \frac{GX}{k_{G1} + G} - a_2 \frac{GX}{k_{G2} + G} - a_6 \frac{GQX}{(k_{G6} + G)(k_{Q6} + Q)} - a_7 \frac{GQX}{(k_{G7} + G)(k_{Q7} + Q)} \\
\frac{dQ(t)}{dt} &= -a_3 \frac{QX}{k_{Q3} + Q} - a_4 \frac{QX}{k_{Q4} + Q} - a_5 \frac{QX}{k_{Q5} + Q} \\
&\quad - 3a_6 \frac{GQX}{(k_{G6} + G)(k_{Q6} + Q)} - 2a_7 \frac{GQX}{(k_{G7} + G)(k_{Q7} + Q)} \\
\frac{dL(t)}{dt} &= 2a_1 \frac{GX}{k_{G1} + G} + a_4 \frac{QX}{k_{Q4} + Q} \\
\frac{dN(t)}{dt} &= a_3 \frac{QX}{k_{Q3} + Q} + 2a_4 \frac{QX}{k_{Q4} + Q} + 2a_5 \frac{QX}{k_{Q5} + Q} \\
&\quad + a_6 \frac{GQX}{(k_{G6} + G)(k_{Q6} + Q)} + a_7 \frac{GQX}{(k_{G7} + G)(k_{Q7} + Q)} \\
\frac{dA(t)}{dt} &= a_3 \frac{QX}{k_{Q3} + Q}
\end{aligned}$$

Les paramètres utilisés sont les suivants :

$a_0$	$a_2^0$	$a_3^0$	$a_4^0$	$a_5^0$	$a_6^0$	$a_7^0$
3.5956	0.1736	0.2686	0.2038	0	0.1427	0.1427

Un exemple de simulation est présenté à la figure 2.

Une conséquence intéressante est que cette méthode permet de prédire l'évolution de produits finaux qui ne sont pourtant pas mesurés.

Ce genre de modèle permet notamment de déterminer comment altérer l'environnement des cellules pour faire du contrôle robuste et maintenir des conditions de culture optimale.

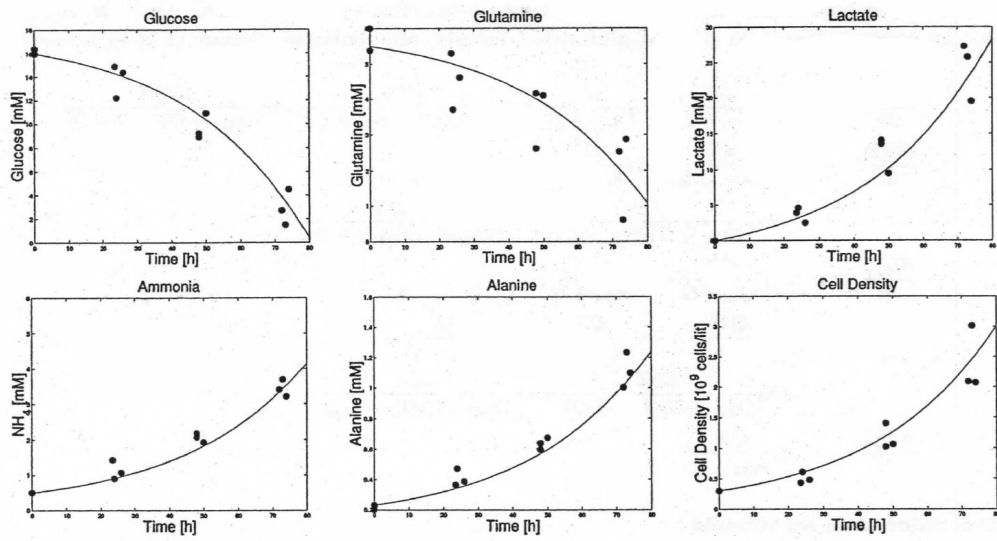


FIG. 2 — Données expérimentales (.) and résultats de simulation (-).