

Proposition de sujet de Master 2 (année 2022-2023)

Laboratoire de recherche :

Laboratoire I3S, UMR 7271
Université Côte d'Azur, CNRS
Algorithmes-Euclide-B
2000, route des Lucioles
CS 40121
06903 Sophia Antipolis CEDEX
France

Contact/Encadrement :

Gilles.Bernot@univ-cotedazur.fr
Jean-Paul.Comet@univ-cotedazur.fr

Modélisation qualitative du rôle des NAD (Nicotinamide adénine dinucléotide) dans la régulation du métabolisme cellulaire : NADH/NAD⁺ et NADPH/NADP⁺

Il existe de nombreuses façons de modéliser rigoureusement différents aspects du métabolisme cellulaire. Les plus courantes se focalisent sur les analyses de flux métabolique (FBA, EFM, ...) mais un modèle récent a été développé en se focalisant uniquement sur les *régulations* entre les différentes voies métaboliques. Il s'agit d'un modèle très abstrait où une voie métabolique entière est abstraite en une seule variable qui représente son action régulatrice au sein de la cellule. Il n'en reste pas moins que certains métabolites sont clés pour assurer les communications régulatrices entre les voies métaboliques, comme l'ATP, l'oxygène, les acides aminés, *etc.* et les NAD en font partie. Les quotients classiques NADH/NAD⁺ et NADPH/NADP⁺ constituent même un hub majeur du modèle.

Ce modèle de régulation a été développé en utilisant la théorie qualitative de modélisation de René Thomas, complétée par l'usage de méthodes formelles (logique temporelle, logique de Hoare) dans un cadre d'IA symbolique. Il s'agit à notre connaissance du plus grand modèle développé au moyen de cette théorie dans lequel l'ensemble des valeurs de paramètres compatibles avec les connaissances biologiques a été exhaustivement caractérisé. Selon les variantes, environ une trentaine de paramétrisations distinctes restent correctes en regard des connaissances biologiques actuelles.

Ce modèle et ses dérivés ont à leur actif plusieurs success stories : démonstration que les effets Crabtree et Warburg résultent des inter-régulations entre les voies métaboliques sans nécessiter de mécanisme moléculaire spécifique, spécialisation aux cellules cancéreuses, application au cancer du pancréas et étude des transitions entre cellule saine, cellule cancéreuse et cellule cancéreuse agressive, avec également des prédictions en cours de vérification biologiques.

De manière surprenante, dans toutes ces applications, le principe de parcimonie a toujours conduit à considérer que les quotients NADH/NAD⁺ et NADPH/NADP⁺ se regroupent en une seule variable du modèle (mais qui est sujette à de nombreux paramètres). Pourtant, l'un intervient spécifiquement dans l'anabolisme de la cellule alors que l'autre intervient spécifiquement dans le catabolisme. Il serait donc intuitivement logique qu'il devienne rapidement nécessaire de séparer ces deux variables si l'on souhaite étudier les phases anaboliques et les phases cataboliques du métabolisme. C'est le sujet de ce stage : proposer un enrichissement du modèle qui sépare ces deux quotients en deux variables distinctes et étudier comment cela permettrait de caractériser formellement les activités anaboliques vs. cataboliques du métabolisme.

Cette étude sera menée en collaboration avec Jean-Yves Trosset, Professeur de biochimie à Sup'Biotech Paris, qui, avec l'équipe de l'I3S fait partie des premiers auteurs du modèle original.

Poursuite en thèse possible : oui

Bibliographie :

1. H. Collavizza, G. Bernot, J.-P. Comet. Méthodes de vérification formelle pour la modélisation en biologie : le cas des réseaux de régulation biologique. In *Approches symboliques de la modélisation et de l'analyse des systèmes biologiques* (eds. C. Lhoussaine, E. Remy). pp. 275–335, ISBN : 9781789480290, DOI : 10.51926/ISTE.9029.ch8, ISTE, 2022.

2. G. Bernot, J.-P. Comet, E.H. Snoussi. Formal methods applied to gene network modelling. In Logical Modeling of Biological Systems (eds. K. Inoue, L. Fariñas). pp. 245-289, ISBN 978-1-84821-680-8, ISTE & Wiley, 2014.
3. L. Gibart, R. Khoodeeram, G. Bernot, J.-P. Comet, J.-Y. Trosset. Regulation of Eukaryote Metabolism : An Abstract Model Explaining the Warburg/Crabtree Effect. Processes. 9 :1496, 2021. DOI doi.org/10.3390/pr9091496
4. L. Gibart, G. Bernot, H. Collavizza, J.-P. Comet. TotemBioNet Enrichment Methodology : Application to the Qualitative Regulatory Network of the Cell Metabolism, BIOINFORMATICS 2021 : 12th International Conference on Bioinformatics Models, Methods and Algorithms. online. 11-13 February, 2021. vol. 3 pp. 85-92, 2021.