

Nom : E. Montseny

Directeur de thèse : A. Doncescu

Problématique

Les cellules biologiques analysées dans un environnement complexe sont capables de recevoir des informations concernant les paramètres physico-chimiques, les interactions avec d'autres cellules, l'activité métabolique propre, les détériorations de l'ADN ou de la membrane, etc.. Les cellules répondent à ces signaux par une production de protéines qui agissent au niveau microscopique et macroscopique. Pour pouvoir prédire cette production il est nécessaire de construire des modèles mathématiques qui doivent être un compromis entre la complexité et la précision, ainsi qu'une phase d'identification du modèle.

Objectif des travaux

L'estimation de paramètres des modèles biologiques a connu un succès important dans les années 90 mais la connaissance incertaine de certains modèles et les fortes non linéarités ont limité l'utilisation des méthodes existantes dans le cas de modèle complexes comme les réseaux métaboliques. L'ambition de cette recherche est de développer des nouvelles méthodes mathématiques pour l'analyse du comportement dynamique des systèmes métaboliques. Dans ce cas-là il s'agit d'analyser la redistribution des flux dans un organisme soumis à une perturbation. Cette démarche vise à déterminer quantitativement les points-clés de l'adaptation métabolique et doit aboutir, à terme, à une capacité de prédiction particulièrement recherchée dans un contexte de génie métabolique.

Certaines méthodes originales récemment introduites et développées au LAAS, basées sur une approche opératoire des problèmes dynamiques, ont été utilisées avec succès pour la modélisation et l'identification de certains phénomènes physiques complexes (de nature répartie, fortement non linéaires). Compte tenu de nombreuses similitudes, elles devraient pouvoir donner lieu à une approche originale bien adaptée aux problèmes évoqués, dans l'objectif d'améliorer la maîtrise des modèles dynamiques associés aux systèmes biologiques.

Contexte et positionnement

D'une manière plus précise, l'approche est basée sur la perturbation du système analysé supposé en régime stationnaire par un pulse d'un métabolite présent sous forme d'une variable dans le modèle analytique. A partir de la réponse obtenue il est possible de déduire les relations entre la variable perturbée et une partie des variables internes. Pour des modèles complexes, l'inspection des pics et la pente de la réponse directement liée à la concentration du métabolite n'est pas possible. L'extraction de l'information à partir des réponses suppose la coopération de deux parties :

- a) le développement d'un modèle capable d'observer la dynamique du système avec beaucoup de précision
- b) les outils mathématiques qui permettent d'ajuster le modèle aux observations expérimentales

Par rapport aux modèles linéaires, par nature très limités, les modèles non-linéaires offrent une bien plus grande richesse. Ils nécessitent évidemment des approches spécifiques. Une stratégie possible est basée sur la définition et l'utilisation de formes canoniques. L'exemple classique de forme canonique est la modélisation Lotka-Volterra, dont l'origine se trouve en écologie. Cette forme s'appuie sur l'interaction entre seulement deux espèces à la fois, l'exemple type étant la dynamique prédateur-proie. L'inconvénient de cette méthode pour l'étude de certains systèmes biologiques, comme les voies métaboliques ou la fermentation alcoolique, est que le métabolite dépend fortement de plusieurs composants. Un autre exemple est l'état physiologique nommé diauxie où on se trouve en présence d'un double substrat.

La déduction d'un modèle non linéaire à partir des données expérimentales est un problème inverse dont la solution peut être cherchée par régression au sens des moindres carrés entre les données et le

modèle. Cependant, les algorithmes de recherche itératifs sont souvent entravés par l'existence des minima locaux empêchant la convergence. Une amélioration a été constatée en utilisant les méthodes d'inférence Bayésiennes ou les algorithmes génétiques. Cependant, pour des systèmes non bruités et de taille réduite, et solution obtenue nécessite en général plusieurs heures de calcul sur un cluster de PC. Une autre alternative est l'estimation non-linéaire comme les NARMAX. Bien que présentant un caractère générique, ces méthodes ne peuvent pas traiter de fortes non-linéarités.

Les méthodes opératorielles spécifiquement introduites au LAAS pour le traitement de problèmes non linéaires de grande dimension (tels les problèmes aux dérivées partielles) constituent une alternative originale et a priori bien adaptée à ce type de problèmes.

Etat d'avancement des travaux

Recherche bibliographique sur les modèles de bio-réacteurs et sur la modélisation de la dynamique cellulaire, et les méthodes utilisées pour les exploiter.

Développement de schémas numériques stables pour une vaste classe d'équations intégréo-différentielle (englobant des modèles d'acoustique, d'électromagnétisme, voire biologiques etc.).

Ebauche d'un cadre théorique pour le paramétrage opératoire de système dynamique en vue de la simplification de la résolution de problèmes de contrôle sur certains systèmes dynamiques non linéaires complexes ; application au problème de commande optimale d'un bioracteur de type fed-batch.

Programme de travail envisagé: Collaboration avec un groupe de biologistes de l'INSA sur les problèmes de systèmes dynamiques non linéaires de grande dimension. Approfondissement et formalisation du cadre théorique du paramétrage opératoire. Mise en œuvre numérique du contrôle optimal de production dans un bioracteur, étude d'un éventuel couplage avec les équations de la dynamique cellulaire.

Publications

E. Montseny, A. Doncescu, *Operatorial parametrizing of controlled dynamic systems - Application to the Fed-Batch Bioreactor Control Problem*, soumis au 17th IFAC World Congress.

Références

K. Yamuna Rani, V.S. Ramachandra Rao, *Control of fermenters - a review*, Bioprocess Engineering, 21:77-88, 1999.

B. Fangtand, A. G. Kelkari, *Exact Linearization of Nonlinear Systems by Time Scale Transformation*, Proceedings of the American Control Conference, Denver, Colorado June 4-6, 2003.

P.-Y. Renaud, *Automatisation d'une unité pilote de fermentation étagée: modélisation, filtrage, conduite adaptative*, Doctorat de l'Université Paul Sabatier, 1988.

B. Bamieh, L. Giarre, *On Discovering Low Order Models in Biochemical Reaction Kinetics*, 2007 American Control Conference, July 11-13, New York, USA, 2007.