

INRAe



bfp
EQUIPE
META



BORDEAUX METABOLOME



Introduction aux réseaux métaboliques à l'échelle du génome et à la modélisation

Sylvain Prigent (sylvain.prigent@inrae.fr)

UMR 1332 Biologie du Fruit et Pathologie (Bordeaux)

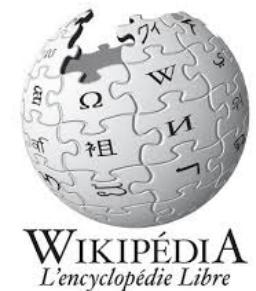
24/11/2025

Plan de la présentation

Un voyage dans le monde fabuleux des réseaux métaboliques

- Qu'est ce que le métabolisme ?
- Qu'est-ce qu'un réseau métabolique ?
- Comment reconstruit-on des réseaux métaboliques ?
- Que peut-on faire avec des réseaux métaboliques ?

Qu'est-ce que le métabolisme ?



Le métabolisme est l'**ensemble des réactions chimiques** qui se déroulent à l'intérieur de chaque cellule d'un être vivant et lui permettent notamment de **se maintenir en vie**, de **se reproduire**, de **se développer** et de **répondre aux stimuli** de son environnement.

Deux volets majeurs :

- Catabolisme : dégradation des molécules pour produire de l'énergie (ATP, pouvoir réducteur).
- Anabolisme : synthèse de composants cellulaires (lipides, acides aminés, parois, pigments...).

Caractéristiques clés :

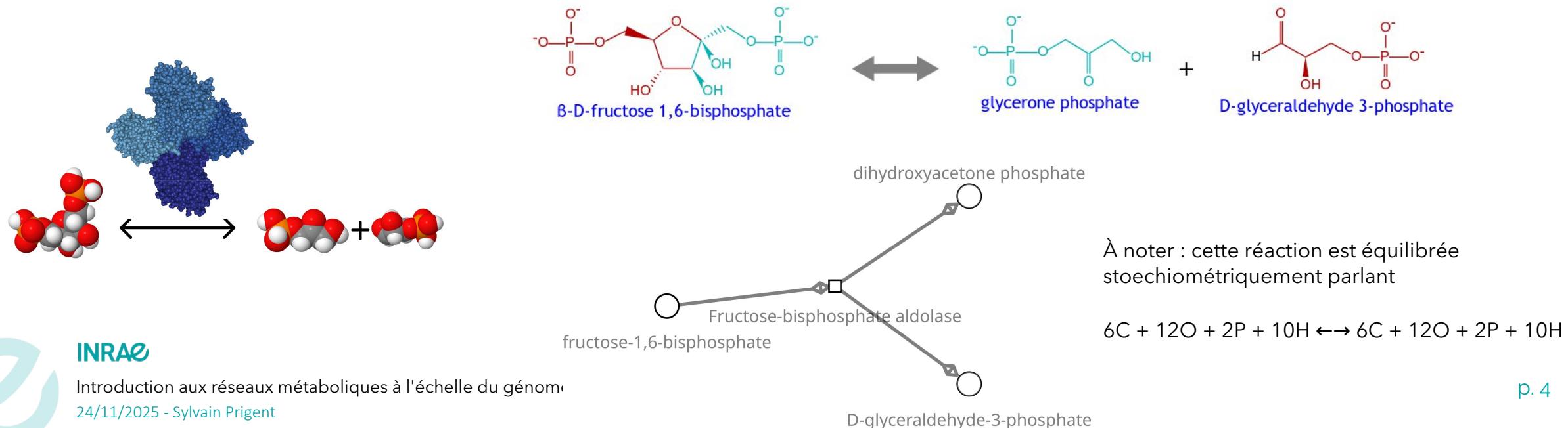
- Organisation en réseaux interconnectés.
- Régulation fine selon l'environnement (nutriments, stress, rythme circadien...).
- Forte redondance et plasticité évolutive.

Le « phénotype ultime »

- Résultante de tous les processus cellulaires

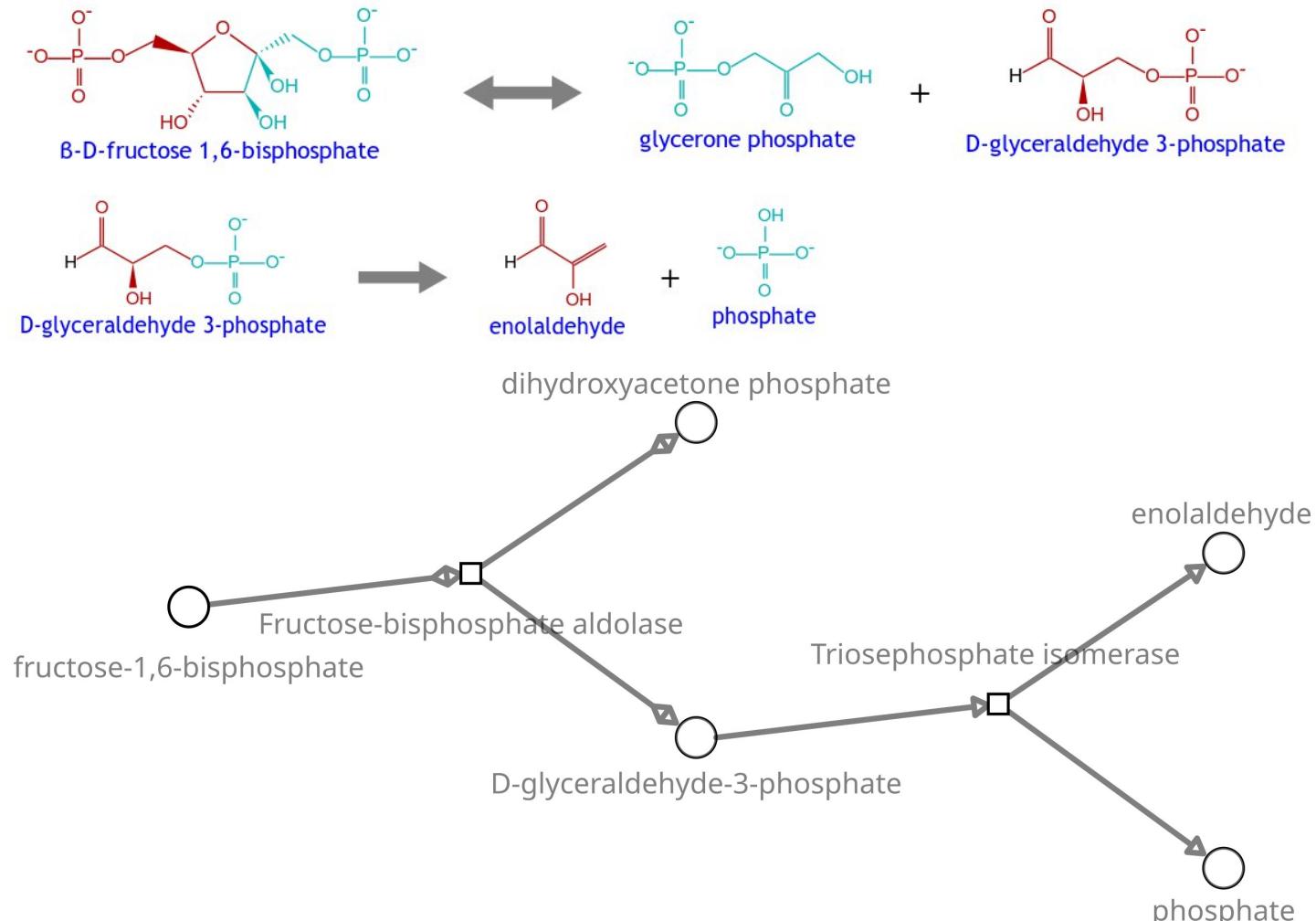
Les réactions métaboliques

- Des réactions chimiques qui transforment un ou plusieurs réactants en un ou plusieurs produits
- Peuvent être catalysées par une enzyme (ou par plusieurs)
- Peuvent être réversibles
- Exemple, la fructose-bisphosphate aldolase :
 - β -D-fructose 1,6-bisphosphate \leftrightarrow glycerone phosphate + D-glyceraldehyde 3-phosphate



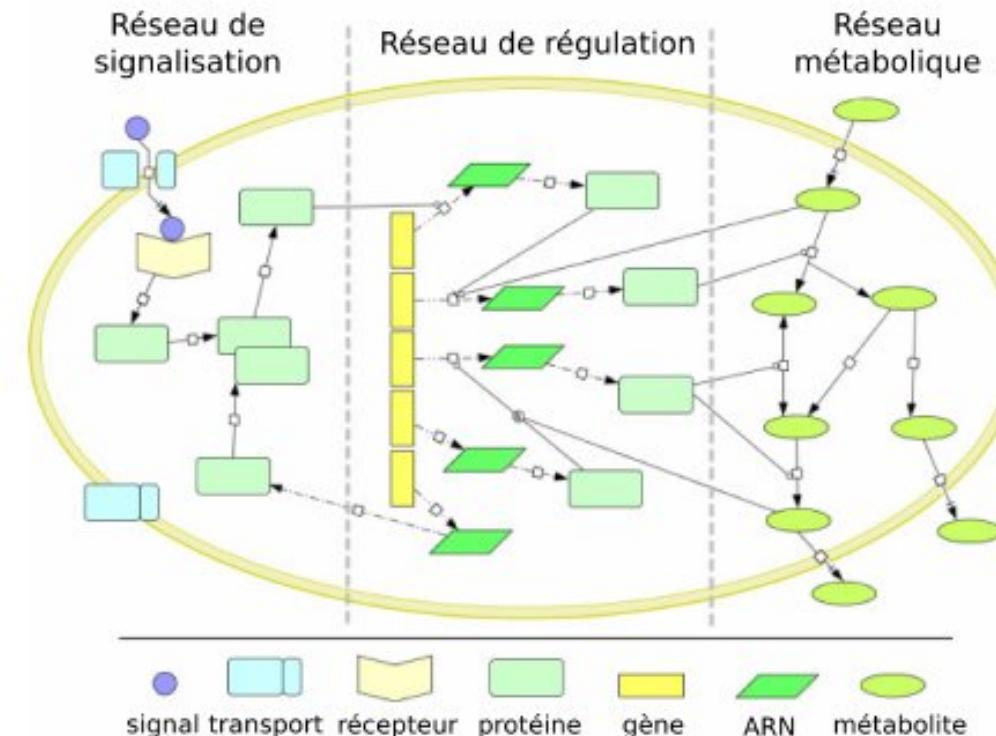
Les réactions métaboliques

- Un même métabolite : produit d'une réaction et réactant d'une autre réaction



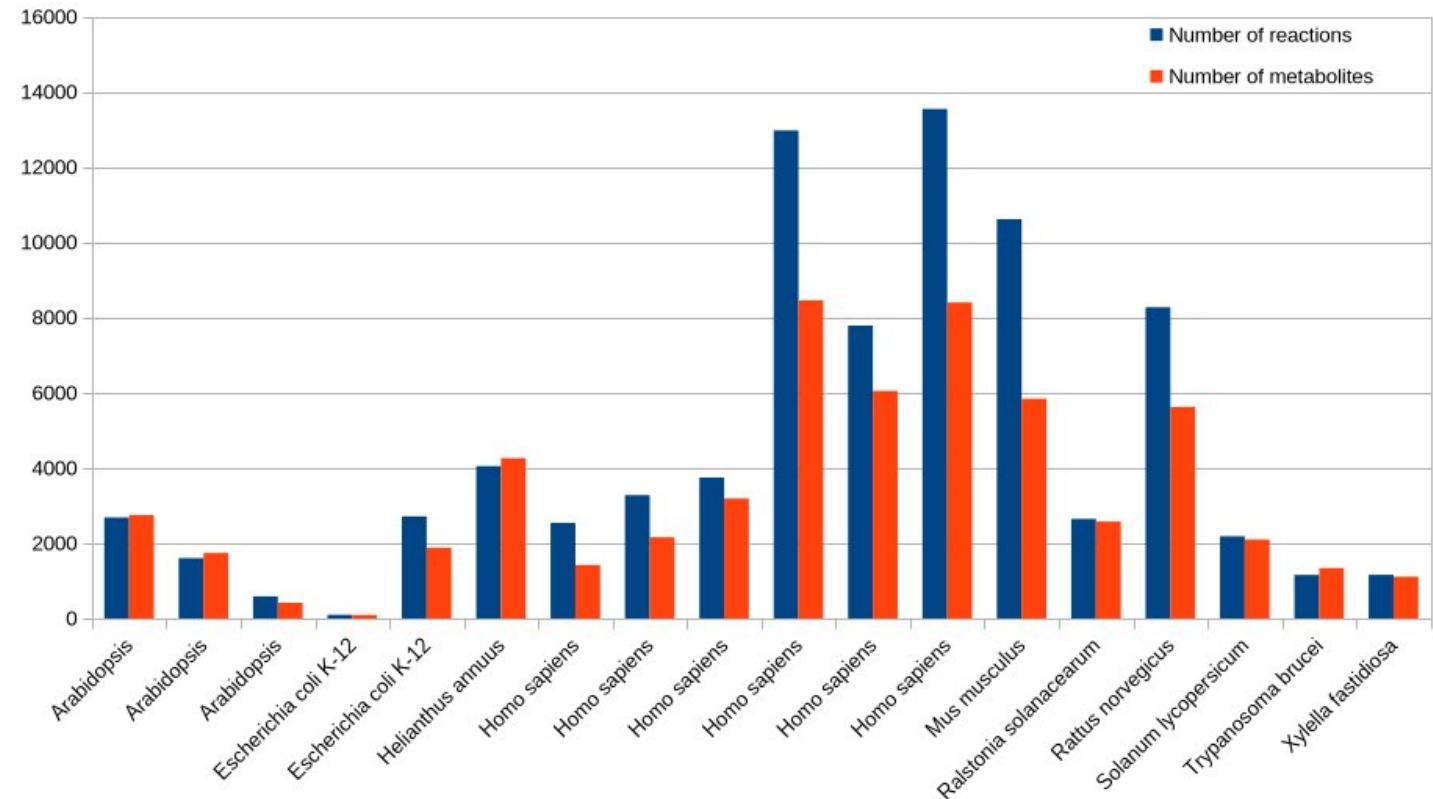
Les réseaux métaboliques

- Un ensemble de réactions métaboliques reliées les unes aux autres
- Souvent sous forme de graphe bipartite :
 - Noeuds = métabolites ou réactions
 - Arêtes = liens entre métabolites et réactions
- Représentables sous forme de matrice



La représentation sous forme de graphes : pros and cons

- Qualités :
 - Intuitif, facile à comprendre
 - Permet d'appliquer les algos de graphes
 - Aperçu rapide des réactions et métabolites mise en jeu
- Défauts :
 - Rapidement limité en nombre de réactions
 - Problèmes de producibilité des molécules



Une représentation plus mathématique : la matrice stœchiométrique S

- Matrice de taille $n \times m$
 - n lignes => n composés métaboliques
 - m colonnes => m réactions
 - Éléments ij :
 - Coefficient stœchiométrique du composé i dans la réaction j
 - Coefficient positif = composé i produit par la réaction j
 - Coefficient négatif = composé i consommé par la réaction j
 - Coefficient nul = composé i n'intervient pas dans la réaction j
 - Habituellement une matrice très creuse (sparse)

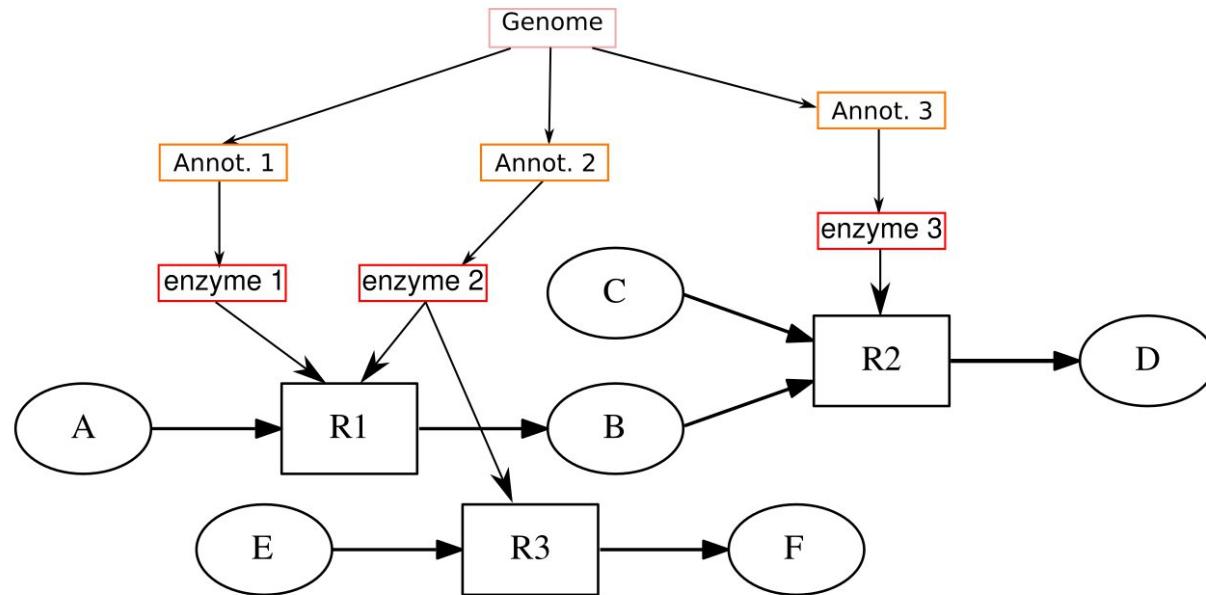
$$S = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \cdot & \cdot & \cdot & -1 & 1 \\ 0 & 0 & \cdot & \cdot & \cdot & 0 & -1 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ -1 & 0 & \cdot & \cdot & \cdot & 1 & 0 \\ 0 & 1 & \cdot & \cdot & \cdot & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{matrix} \text{Réactions} \\ \text{Métabolites} \end{matrix}$$

Plan de la présentation

Un voyage dans le monde fabuleux des réseaux métaboliques

- Qu'est ce que le métabolisme ?
- Qu'est-ce qu'un réseau métabolique ?
- Comment reconstruit-on des réseaux métaboliques ?
- Que peut-on faire avec des réseaux métaboliques ?

La reconstruction des réseaux métaboliques à l'échelle du génome



Une méthodologie de reconstruction de réseaux métaboliques



Reconstruction du draft métabolique

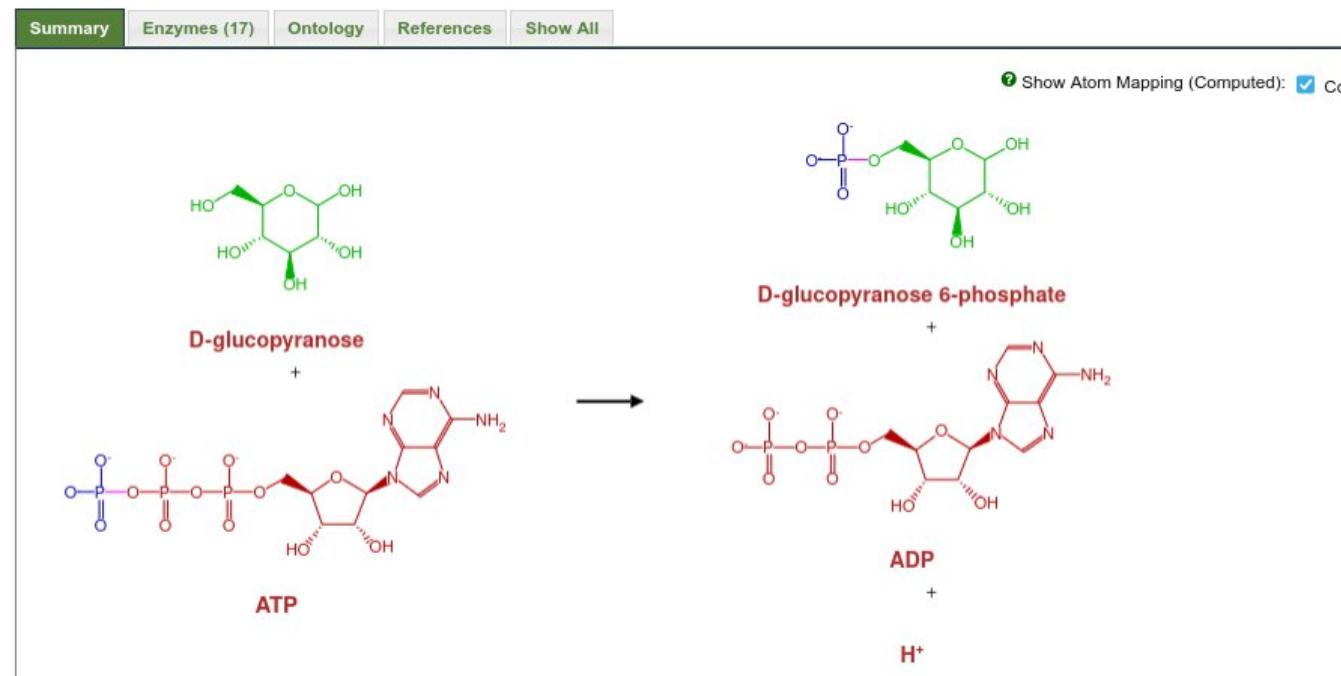
- Obtenir un génome
 - Séquençage, base de données publiques (ENA, GenBank, etc)
- Annotation structurelle du génome ?
 - Oui ? Parfait
 - Non ? Il faut le faire
- Annotation fonctionnelle du génome ?
 - Oui ? On utilise les annotations enzymatiques
 - Non ? Il faut le faire
- Associer les annotations des enzymes à des réactions métaboliques
 - Utilisation de modèles existants
 - Utilisation de bases de données de réactions
 - Création manuelle de réactions

Les bases de données de réactions métaboliques

- Contiennent une liste de réactions enzymatiques
 - Associées ou non à des enzymes
 - Manuellement curées ou non
 - Gratuites ou payantes
 - Spécifiques à un domaine ou non (prokaryotes vs eucaryotes)
- Quelques exemples :
 - KEGG, MetaCyc/BioCyc, BiGG

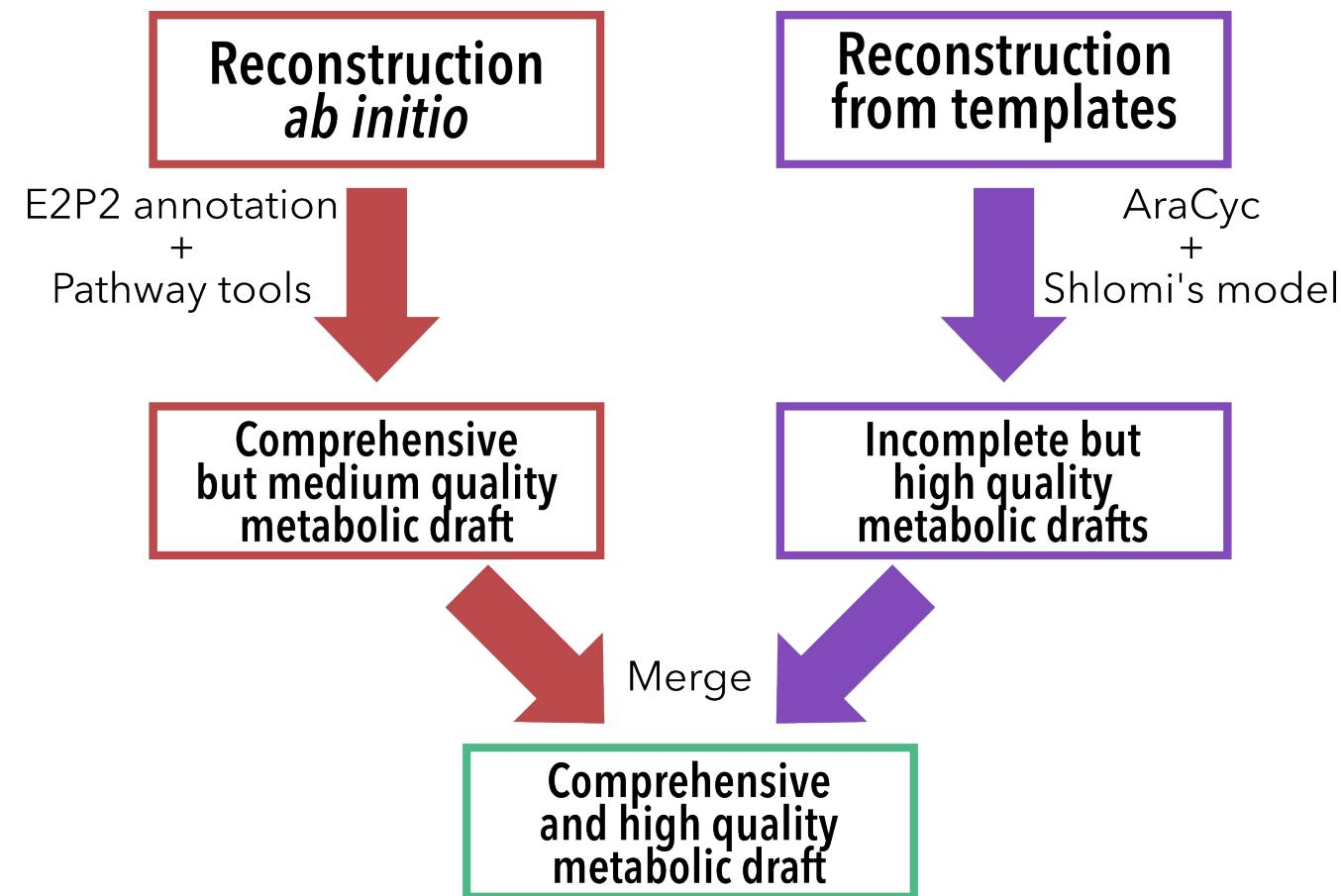
MetaCyc : un exemple de réaction, la glucokinase

reaction	2.7.1.1/2.7.1.2
MetaCyc	
Equation	D-glucopyranose + ATP → D-glucopyranose 6-phosphate + ADP + H ⁺
Enzymes and Genes	Arabidopsis thaliana col: fructokinase / hexokinase : HKX1 [Show 1 more] Bacillus subtilis: glucokinase : glcK Bacteroides fragilis: glucokinase / N-acetylglucosamine kinase / mannokinase : rokA Escherichia coli K-12 substr. MG1655: glucokinase : glk Giardia duodenalis: glucokinase : GL50803_8826 Homo sapiens: hexokinase-3 : HK3 [Show 3 more] Nicotiana tabacum: hexokinase : Hxk2 Saccharomyces cerevisiae: glucokinase : GLK1 [Show 2 more] Solanum tuberosum: hexokinase Streptococcus mutans: glucokinase : glk Thermotoga maritima: glucokinase : glk
Pathways	Bifidobacterium shunt 1,3-propanediol biosynthesis (engineered) UDP-N-acetyl-D-galactosamine biosynthesis II GDP- α -D-glucose biosynthesis + 12 more



Unification Links	
KEGG reaction	R00299
METANETX	MNXR100612
Relationship Links	
BRENDA Ec	2.7.1.1, 2.7.1.2
ENZYME Ec	2.7.1.1, 2.7.1.2
IUBMB-ExplorEnz Ec	2.7.1.1, 2.7.1.2
RHEA Related-To	17825
UniProt Related-To	O31392, P0A6V8, P17709, P21908, P52792, P64254, Q04409, Q7M537, Q8XDH4, Q8XDH5, Q92407, Q9CE25, Q9V2Z6

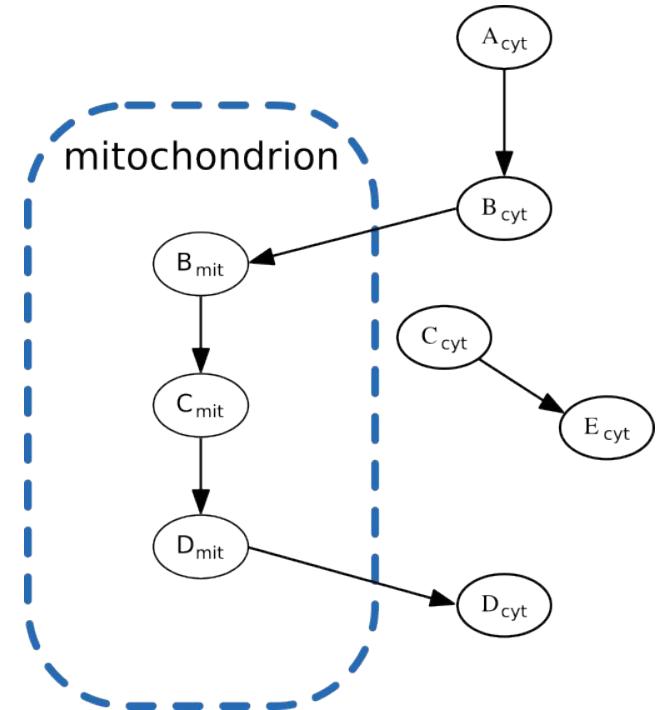
Un exemple de workflow pour reconstruire des réseaux de Cameline



Amélioration du draft métabolique

Localisation des réactions

- Une cellule n'est pas une sphère homogène
 - Cellule eucaryote = nombreux compartiments
- Besoin de transporteurs
 - Très souvent mal (voire pas du tout) annotés
- Comment obtenir l'information ?
 - Depuis des réseaux existants
 - En prédisant la localisation des enzymes

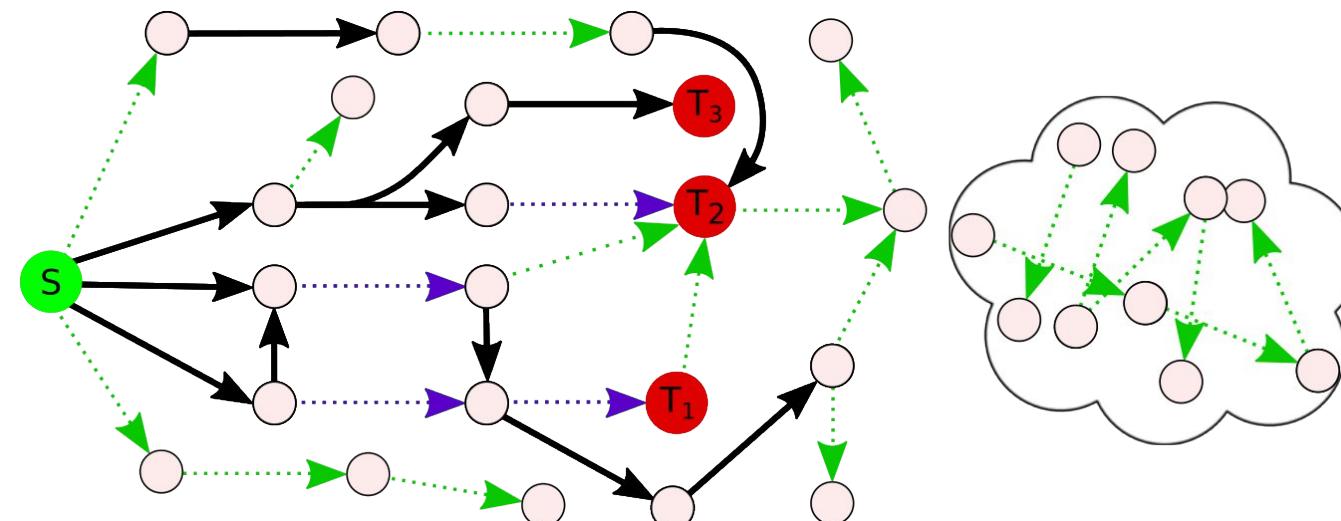


Amélioration du draft métabolique

Le gap-filling

- Beaucoup de réactions manquantes dans les drafts métaboliques
- Raisons possibles :
 - Mauvaises annotations du génome
 - Annotations incomplètes
 - Réactions spontanées
 - Connaissances insuffisantes

=> On a des « trous » dans le réseau, le gap-filling cherche à les combler



Quelques outils pour la reconstruction et la visualisation de réseaux

Feature	Description	TOOLS						
		AU	CA	MD	ME	MS	PT	RA
Continuous software maintenance	There is a team of specialists working on improving the tool and fixing bugs							
Proper support to users	There is a team of specialists answering user's questions							
Up to date reference databases/resources	The tool uses updated databases (BIGG, MetaCyc, ModelSEED, KEGG, etc)							
Straightforward installation	The process of installation is fast and easy. In the case of online services, the creation of an account is fast and easy.		■	■				
Software availability	The software is easily accessible by any user and if more than one version exists, all are free.					■		
Able to reconstruct eukaryotes	It is possible to generate draft reconstructions not only for prokaryotes but also for eukaryotes	■	■					
Dependencies	Dependence on free software and databases	■		■	■	■	■	
Comprehensive documentation	There is an up-to-date user manual that explains all the features of the software.	■		■	■	■		
It meets current standards	Outputs and inputs (if applied) with the latest SBML standards	■	■	■		■	■	
User-friendly interface	The software has a user-friendly interface which also allows non-specialists to use the software	■	■					
Fast	The computational time to get a draft reconstruction is short	■	■	■	■			

Feature	Description	TOOLS						
		AU	CA	MD	ME	MS	PT	RA
Open-source	The source code is open to all the users							
Reproducibility of results over time	It is possible to get the same results in the long term. This implies to be able to use the same inputs and algorithms over time. If so, the same draft should be returned by the tool	■		■	■	■	■	
Completeness of model fields.	The models have all the fields required. Those fields contain few cells with no information	■	■		■	■		■
Similarity with manually-curated models, as knowledgebases	The draft reconstruction is similar to a manually-curated genome-scale metabolic reconstruction	■	■	■		■	■	■
Automatization	Fully automatic process and a metabolic network ready for FBA	■	■	■	■	■	■	■
Manual refinement assistance	Provide workspace and assistance for manual refinement (add user-defined reactions, balance reactions, provide thermodynamic information, info from UniProt, etc)	■	■	■	■	■	■	■
Customizable for a high number of genomes	The software allows submitting sequential jobs for reconstructing a high number (>20) of networks	■	■	■	■	■	■	■
Flexibility in parameter settings	It is possible to set different values of parameters (alpha values, others) and use inputs (databases, templates, models, fasta sequences) provided by the user	■		■	■	■	■	■
Provides synonyms for metabolites and reactions	It provides identifiers which link metabolites and reactions to other databases	■		■	■	■	■	■
Traceability	It is possible to keep a register of the changes performed in a draft network to get the final network	■	■	■	■	■	■	■
Automatic refinement using experimental data	Able to automatically integrate experimental data for curation	■	■	■	■	■	■	■

AU: AuReMe. CA: CarveMe. MD: MetaDraft. ME: Merlin. MS: ModelSEED. PT: Pathway Tools. RA: RAVEN

Plan de la présentation

Un voyage dans le monde fabuleux des réseaux métaboliques

- Qu'est ce que le métabolisme ?
- Qu'est-ce qu'un réseau métabolique ?
- Comment reconstruit-on des réseaux métaboliques ?
- Que peut-on faire avec des réseaux métaboliques ?

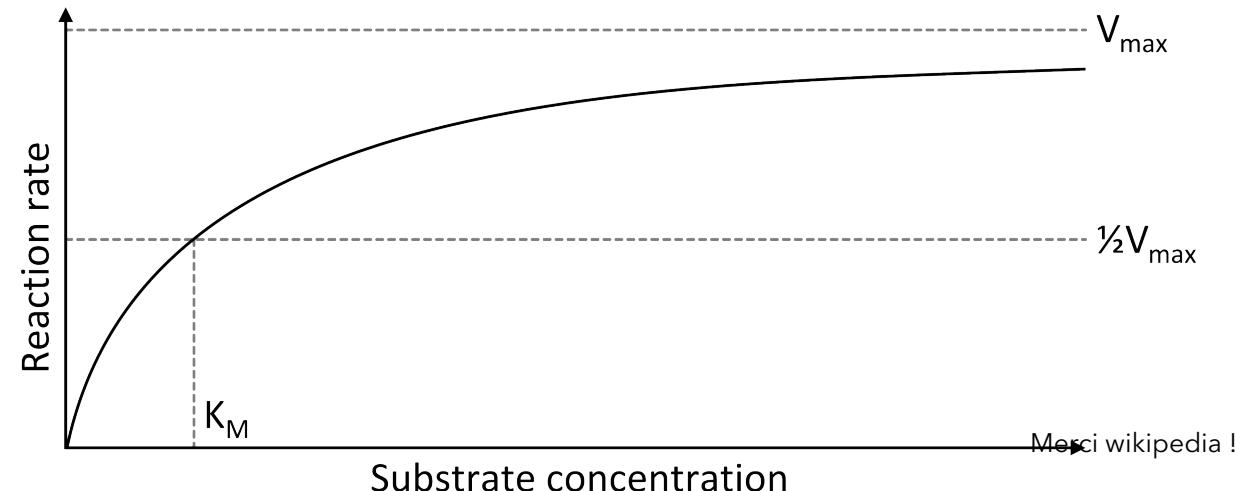
Modélisation cinétique du métabolisme

Analyse du comportement dynamique du réseau

- Décrit le changement de concentration d'enzymes et de métabolites au cours du temps
 - Modèle détaillé pour chaque enzyme
 - Par exemple : Michaelis-Menten



$$v = \frac{d[P]}{dt} = \frac{v_{max}[S]}{K_M + [S]}$$

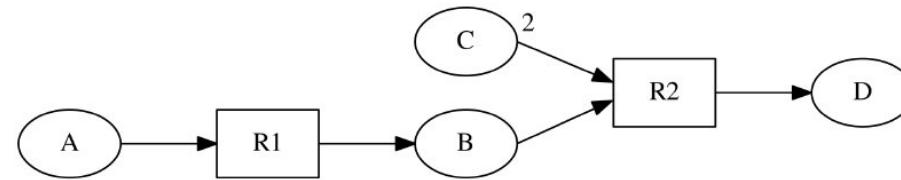


Nécessite énormément de paramètres

En pratique, utilisable uniquement sur de petits réseaux

Des modèles contraints par la stœchiométrie

Face à l'impossibilité d'avoir des paramètres cinétiques fiables => analyses de flux



$$S = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 1 & -1 \\ 0 & -2 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$$v = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \end{pmatrix}$$

$$\frac{dC}{dt} = S \cdot v$$

Des modèles contraints par la stœchiométrie, le FBA

Hypothèse d'**état stable** (steady state)

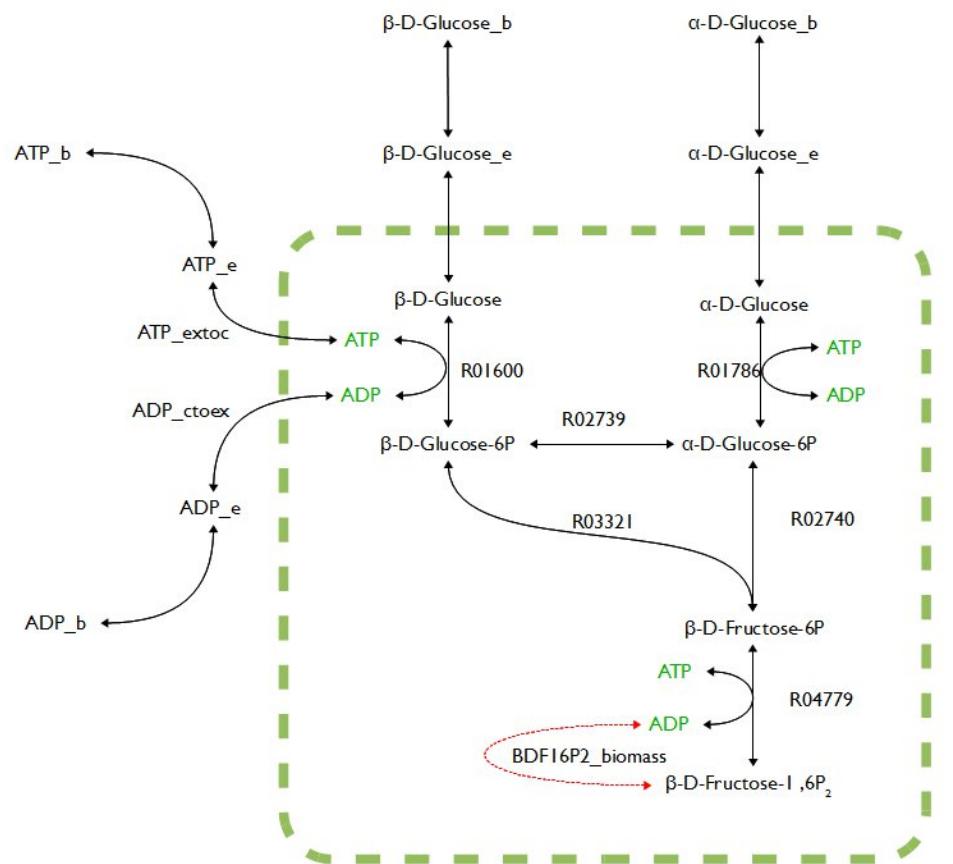
$$\frac{dC}{dt} = 0 \rightarrow S.v = 0$$

Flux Balance Analysis (**FBA**)

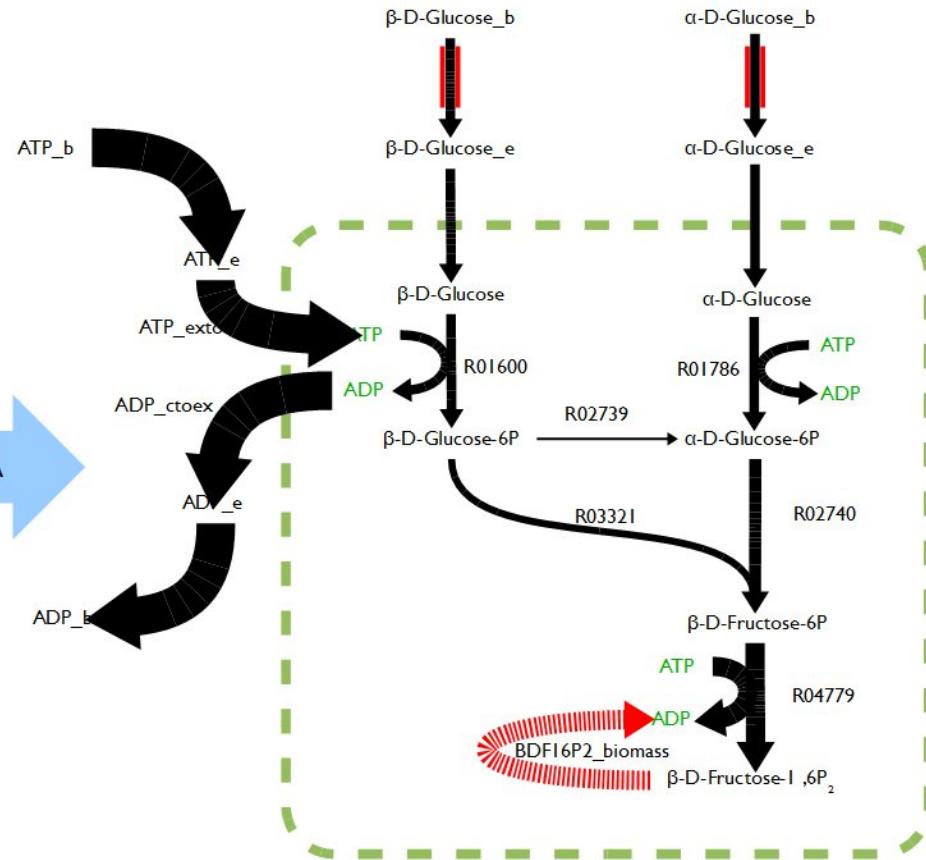
- Maximisation ou minimisation d'une fonction
- Sous certaines contraintes

$$\begin{aligned} & \text{Maximize} && c^T \nu^* \\ & \text{Subject to} && S\nu = 0 \\ & && \nu_{min} \leq \nu \leq \nu_{max} \end{aligned}$$

La FBA en pratique

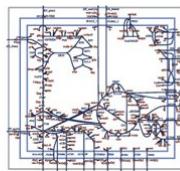


Perform FBA



Du réseau métabolique à la FBA

a Genome-scale metabolic reconstruction



$A \leftrightarrow B + C$ Reaction 1
 $B + 2C \rightarrow D$ Reaction 2
 ...
 Reaction n

b Mathematically represent metabolic reactions and constraints

$$\begin{array}{c}
 \text{Reactions} \\
 \begin{array}{ccccccc}
 1 & 2 & \dots & n & \text{Biomass} & \text{Glucose} & \text{Oxygen} \\
 \hline
 \text{Metabolites} & & & & & & \\
 A & -1 & & & & & \\
 B & 1 & -1 & & & & \\
 C & 1 & -2 & & & & \\
 D & & 1 & & & & \\
 \dots & & & & & & \\
 m & & & & -1 & -1 & \\
 \end{array} \\
 \text{Stoichiometric matrix, } \mathbf{S} \\
 \mathbf{S} * \mathbf{v} = \mathbf{0}
 \end{array}$$

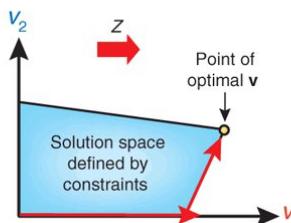
c Mass balance defines a system of linear equations

$$\begin{aligned}
 -v_1 + \dots &= 0 \\
 v_1 - v_2 + \dots &= 0 \\
 v_1 - 2v_2 + \dots &= 0 \\
 v_2 + \dots &= 0 \\
 \text{etc.}
 \end{aligned}$$

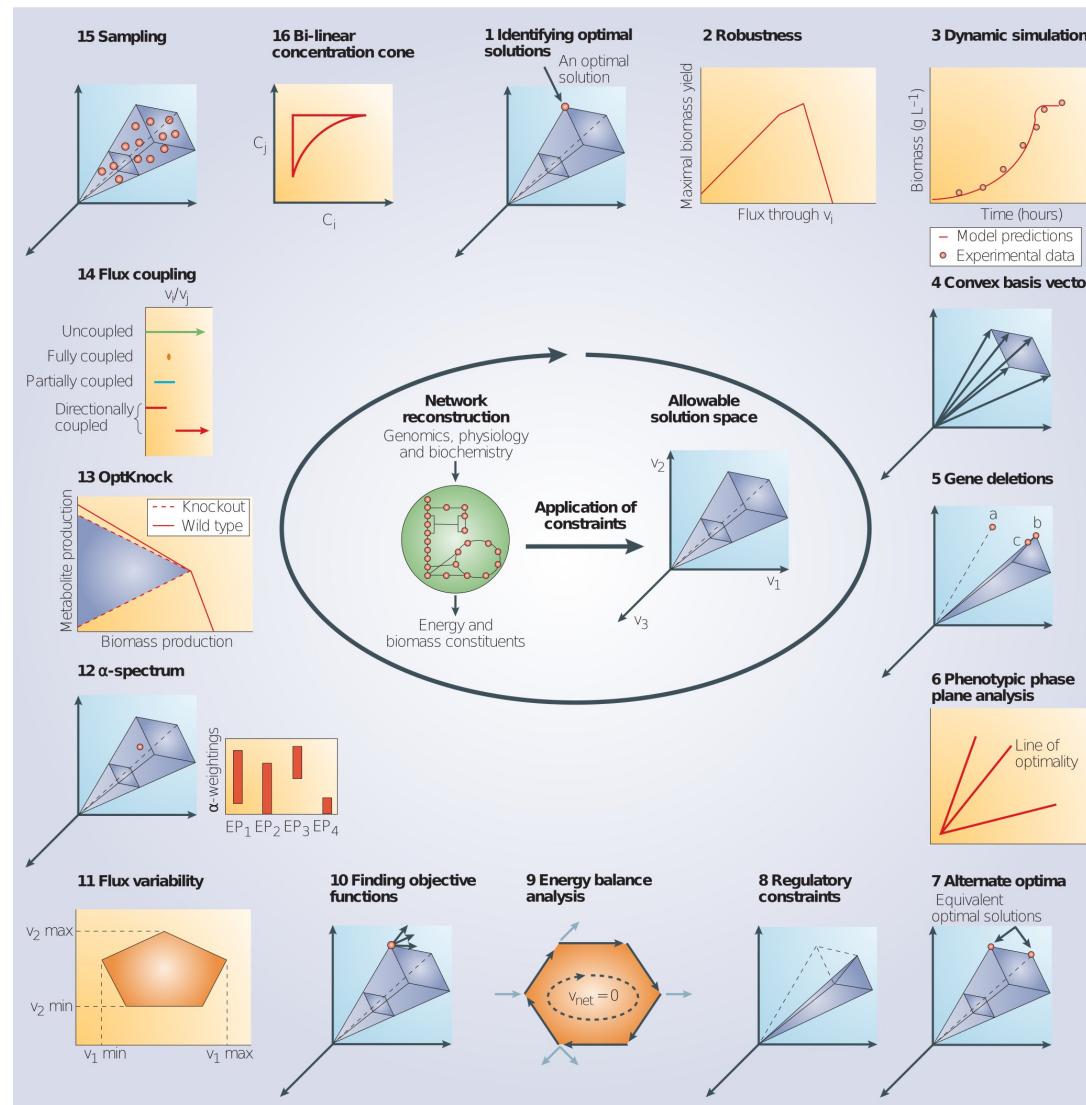
d Define objective function ($Z = c_1 * v_1 + c_2 * v_2 + \dots$)

To predict growth, $Z = v_{\text{biomass}}$

e Calculate fluxes that maximize Z



Une galaxie de méthodes autour des flux et de la programmation par contrainte



Merci de votre attention

