

# MAGES : Etude d'un Modèle à base d'AGents pour l'analyse de données Expérimentales acquises au synchrotron Soleil et au réacteur Orphée du CEA (imagerie de fluorescence UV, spectroscopie SAXS et SANS).

*Study of an AGent-based Model for the analysis of Experimental data acquired at the Soleil synchrotron and at the CEA Orphée reactor (UV fluorescence imaging, SAXS and SANS spectroscopy)*

---

## Contexte

Ce stage de recherche se déroulera dans le cadre d'une collaboration entre l'INRAE, le CEA-LLB et le synchrotron Soleil, concernant la compréhension de l'influence de la structure des aliments sur leur cinétique de digestion.

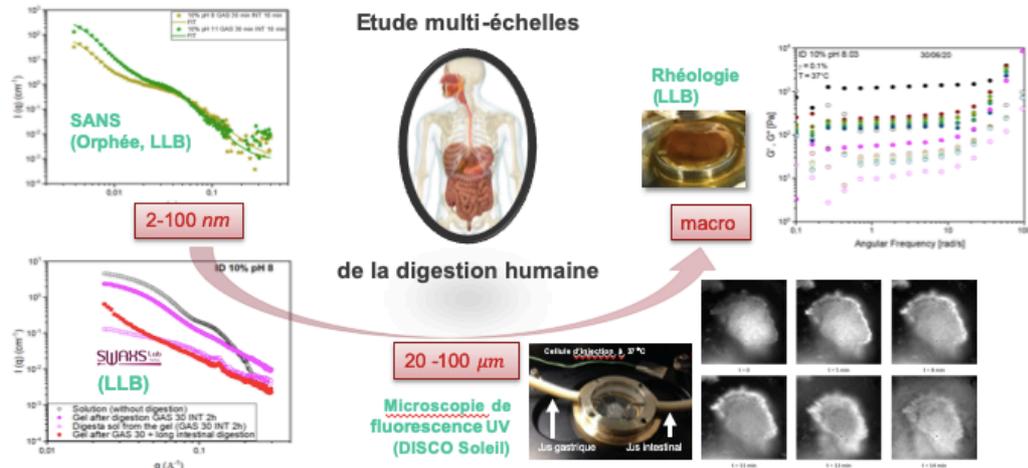
De nombreuses maladies de plus en plus fréquentes, en particulier pour les populations fragiles (les plus pauvres, les plus jeunes et les âgés), sont liées à la nutrition : diabète, obésité, pathologies cardiovasculaires. L'approche classique considère les compositions des aliments en termes de nutriments (hydrates de carbones, protéines, lipides) et de micro-nutriments (vitamines, polyphénols, par exemple) et la façon dont ils sont fractionnés sous l'action des enzymes pour délivrer les quantités adéquates au corps. Des travaux récents considèrent la digestion comme un processus beaucoup plus complexe, en particulier au regard de la cinétique de délivrance des nutriments le long du tube digestif (la plus connue étant celle du glucose) et de la structure. Les effets de la structure de l'aliment ont par ailleurs été récemment mis en évidence de façon expérimentale sur plusieurs types d'aliments (produits laitiers, viande, hydrates de carbone). Mieux comprendre et modéliser l'impact de la structure de l'aliment sur la digestion est une question importante, qui pourra avoir des répercussions variées dans le domaine de la nutrition (meilleure prise en charge de certaines pathologies, design d'aliments adaptés) ou de la pharmacodynamique.

La question de recherche est de caractériser l'effet, sur la cinétique de digestion de protéines, de la matrice, ici un gel, qu'elles peuvent former d'elles-mêmes ou dans lequel elles seraient incluses. La structure - et donc l'évolution sous digestion - est très différente pour des gels laitiers où la brique élémentaire est l'amas de caséines (micelles), dont nous avons complété l'étude, et pour des gels formés par des protéines individuelles de colza (objet de cette étude).

## Buts du stage

En s'appuyant sur ce cas d'étude décrit ci-dessus, où données et expertises sont disponibles en quantité, **le stage a pour but d'élaborer une technique d'apprentissage interactif d'un modèle multi-échelle à partir de ces données.** La difficulté est d'exploiter efficacement les

données acquises sur les lignes DISCO (imagerie microscopique UV), SWING (spectroscopie diffraction X, SAXS) du synchrotron Soleil, et PAXY (spectroscopie diffraction neutrons, SANS) du réacteur Orphée du CEA. Le modèle considéré est un modèle multi-agents de réaction-diffusion (référence Azimi et al, ci-dessous), l'idée est de mettre en rapport les mesures aux deux échelles concernées (en macro via DISCO et en nano via SAXS/SANS).



**Figure 1 :** (i) Suivi *in vitro* de la digestion de gels alimentaires (étude en cours : gels de protéines de colza) sur grands instruments : Imagerie de fluorescence rayons X (ligne DISCO, Soleil : la diffusion des enzymes est visible sur le bord des morceaux de gel, la digestion intestinale est très rapide) et diffraction (rayons X et neutrons au LLB, ligne SWING, Soleil), à l'échelle sub-millimétrique (micro et nano). Ces données sont mises en relation avec des mesures de rhéologie à l'échelle centimétrique (au LLB).

L'imagerie DISCO (<https://www.synchrotron-soleil.fr/fr/lignes-de-lumiere/disco>) fournit des informations à des échelles entre 20 et 300 microns, elle a permis de visualiser séparément les effets d'HCl, et des enzymes (pepsine, bile, pancréatine) sur les protéines et le gras, et de suivre les cinétiques (de quelques minutes à plusieurs heures) de progression de la pepsine et la dissolution progressive de la forme et de la structure interne de morceaux de gels.

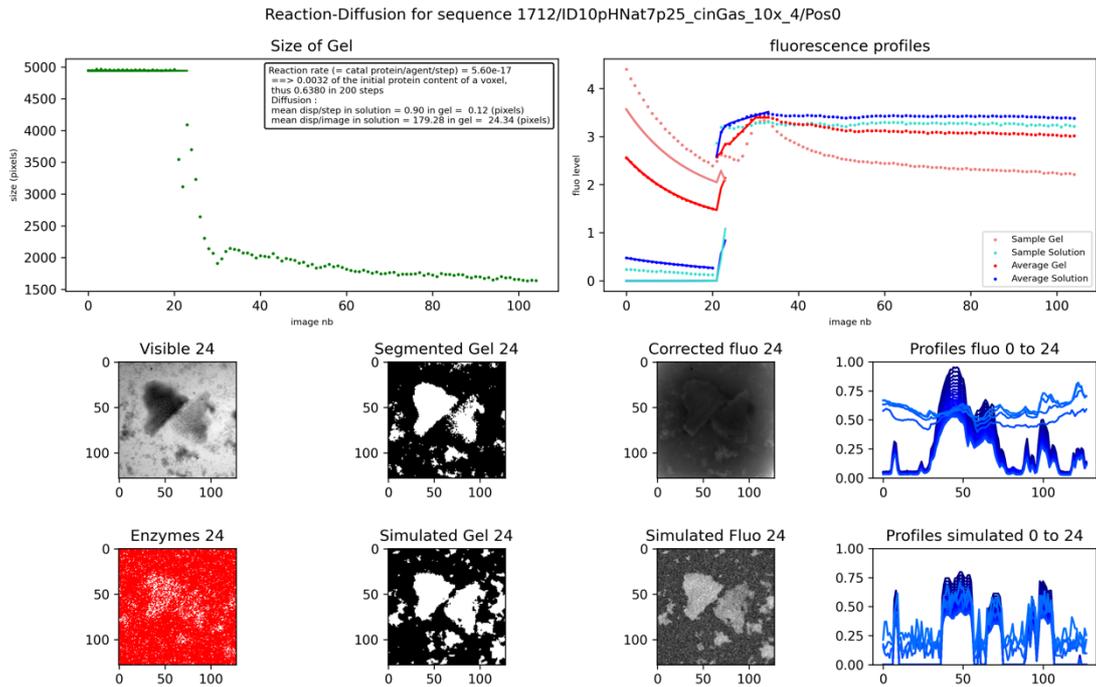
La diffraction X ou neutrons donne accès à des échelles plus fines (2-100 nanomètres), les données se présentent sous forme de spectres de diffraction (voir par exemple <http://www.ustverre.fr/site/ustv/Oleron2013/Levelut.pdf>)

La diffraction X aux petits angles (SAXS) a permis de suivre l'action de l'enzyme gastrique sur la ligne SWING (<https://www.synchrotron-soleil.fr/fr/lignes-de-lumiere/swing>)

- sur des gels laitiers avec deux effets: a) une forte modification des spectres (décroissance aux petits qs), traduisant la destruction progressive des micelles de caséine b) et un changement clair de profil correspondant à l'apparition d'entités plus petites (mini-micelles),
- sur des gels de protéines de colza.

La diffraction de neutrons aux petits angles (SANS)

- sur les gels laitiers par mélange H<sub>2</sub>O/D<sub>2</sub>O, nous avons pu visualiser ou éteindre séparément le signal des protéines et des lipides (non deutériés et aussi deutériés), et réussir de premiers suivis incluant la digestion intestinale. Les temps de comptage sur la ligne PAXY, assez courts, permettent un suivi cinétique. Ceci n'est pas directement possible sur une autre ligne comme TPA, mais le signal est suffisamment intense pour voir, en différé, l'évolution des gouttelettes lipidiques.
- sur certains gels de colza (digestion gastrique et intestinale).



**Figure 2** : Exemple de modélisation à base d'agents sur les données DISCO (gel de Colza), résultat du stage M2 effectué en 2021. Snapshot du déroulé du modèle confronté aux données (arrêt sur la 24<sup>ème</sup> image de la séquence). La première colonne représente la valeur moyenne expérimentale au cours du temps (en pointillés) et la valeur simulée (en continu) : à gauche sont données les surfaces de gel et à droite les valeurs de fluorescence. Les lignes du milieu et du bas donnent les images expérimentales (visible, segmentées et de fluorescence à l'étape 24) et simulées (position des agents-enzymes, zones de gel et fluorescences simulées). La colonne de droite donne les profils images cumulés expérimentaux et simulés jusqu'à l'étape 24 (courbes bleues).

**Le modèle à base d'agents** étudié a pour but de lier les informations expérimentales captées à ces deux échelles, en considérant l'action d'une population d'agents, les enzymes (un agent = un groupe d'enzymes), sur le substrat de protéines. Les spectres de diffraction, par le biais de fitting de modèles connus (sphères, agrégées ou non, polydisperses ou non), nous renseignent sur les tailles d'objets en présence et leur évolution au cours du temps, tandis que les images de fluorescence fournissent des informations sur la géométrie et la cinétique de diffusion. Ces données permettent d'apprendre différents paramètres du modèle, et d'en confronter la simulation (images, profils de tailles de populations, de dispersions, etc.) aux données expérimentales (ensembles d'apprentissage / de test).

Deux stages ont eu lieu en 2021 et 2022 sur cette thématique, ils ont permis de développer un modèle et de le confronter aux données DISCO d'une part et SAXS d'autre part. L'étape qui sera considérée au cours du présent stage consistera à développer une approche d'apprentissage mixte (fondée sur une optimisation interactive) permettant à la fois des apprentissages automatiques simultanés sur les deux jeux de données, pour effectivement mettre en rapport les deux échelles, et des remises en question interactives par un expert. Nous considérerons avec attention la question de l'impact des incertitudes des données sur la stabilité des modèles.

## Prérequis

- Bonnes compétences en programmation (python, matlab).
- Connaissances en apprentissage, IA, optimisation, modèles à base d'agents.
- Un intérêt pour les sciences expérimentales, la physico-chimie et la biologie.

Le stage pourra éventuellement déboucher sur une thèse sur la même thématique.

## Lieu de travail

INRAE-AgroParisTech (Palaiseau) et/ou CEA-LLB (Saclay)

## Encadrement

**Evelyne Lutton, Alberto Tonda** INRAE, UMR MIA-Paris-Saclay,

**François Boué**, LLB-CEA

## Pour candidater

Envoyez CV, relevés de notes de Master et lettre de motivation à [Evelyne.Lutton@inrae.fr](mailto:Evelyne.Lutton@inrae.fr) et [Francois.Boue@cea.fr](mailto:Francois.Boue@cea.fr)

## Quelques références

- Monitoring food structure during digestion using small-angle scattering and imaging techniques  
J Pasquier, A Brûlet, A Boire, F Jamme, J Perez, T Bizien, E Lutton, ...  
Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 570, 96-106  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02561464/document>
- Exploring the breakdown of dairy protein gels during in vitro gastric digestion using time-lapse synchrotron deep-UV fluorescence microscopy  
J Flourey, T Bianchi, J Thévenot, D Dupont, F Jamme, E Lutton, Maud Panouillé, François Boué, Steven Le Feunteun  
Food Chemistry 239, 898-910, 2018  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01580650/>
- Interactive Machine Learning for Applications in Food Science  
A Tonda, N Boukhelifa, T Chabin, M Barnabé, B Génot, E Lutton, N Perrot  
Human and Machine Learning, 459-477, 2018  
<https://hal.inrae.fr/hal-02791245>
- Evaluation of Interactive Machine Learning Systems  
N Boukhelifa, A Bezerianos, E Lutton  
Human and Machine Learning, 341-360, 2018  
<https://arxiv.org/abs/1801.07964>
- Exploring the diffusion of pepsin and hydrolysis kinetics of dairy protein gels during simulated gastric digestion using advanced microscopic techniques.  
J Flourey, J Thevenot, D Dupont, F Jamme, E Lutton, M Panouille, F Boue, S Le Feunteun  
Food Structures, Digestion & Health International Conference, 2017  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01651304/>
- Evolution of food gel structures during simulated gastro-intestinal digestion using Small Angle Scattering at SOLEIL synchrotron  
E Lutton, J Thevenot, S Le Feunteun, J Flourey, M Panouille, D Dupont, Pierre Roblin, François Boue  
International Conference on Food Digestion, 2017  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01581553/>
- Accounting for Diffusion in Agent Based Models of Reaction-Diffusion Systems with Application to Cytoskeletal Diffusion  
Mohammad Azimi, Yousef Jamali, Mohammad R. K. Mofrad  
PLoS ONE 6(9): e25306. doi:10.1371/journal.pone.0025306  
<http://biomechanics.berkeley.edu/wp-content/uploads/papers/Azimi%202011%20PLoSOne.pdf>