

# Modélisation numérique de la digestion enzymatique humaine à partir de données expérimentales

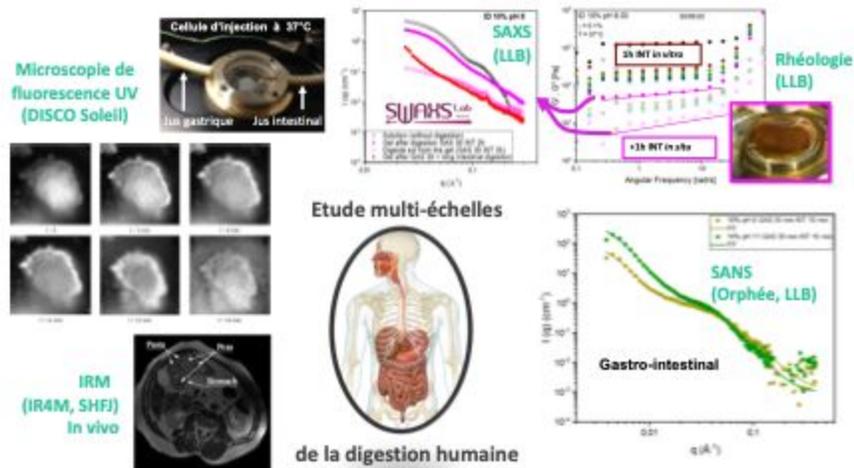
## Contexte Scientifique

De nombreuses maladies de plus en plus fréquentes, en particulier pour les populations fragiles (les plus pauvres, les plus jeunes et les plus âgées), sont liées à la nutrition : diabète, obésité, pathologies cardiovasculaires, fonte musculaire. Une première approche consiste à considérer 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. Mais 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 complexe, qui aura des répercussions importantes dans le domaine de la nutrition (meilleure prise en charge de certaines pathologies, design d'aliments adaptés) ou de la pharmacodynamique.

Cette question est étudiée au LLB et à l'INRAE (voir figure 1) :

- sur grands instruments - Neutrons et Rayons X (thèse en cours, Maja Napieraj);
- en imagerie médicale IRM au SHFJ Orsay (thèse soutenue, Daniela Freitas);
- en rhéologie.

Un premier travail de modélisation macroscopique est mené à partir de données IRM, en collaboration avec l'université de Bangor (thèse en cours).



**Figure 1** : (i) Suivi *in vitro* de la digestion de gels alimentaires (étude en cours : gels de protéines de colza, thèse de M. Napieraj) 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). (ii) Suivi *in vivo* de la déconstruction d'aliments (pois et pâtes) par imagerie médicale de résonance magnétique à l'échelle du tube digestif (IR4M, SHJF).

## Travail

Le but de cette thèse est de mettre en place un modèle numérique “in silico” :

- pour mieux exploiter l'important jeu de données existant,
- pour contribuer au montage de nouvelles expérimentations,
- pour progresser dans la compréhension de la digestion humaine.

La modélisation est une étape cruciale pour mettre en relation les différentes échelles explorées (nano, micro, macro) au cours des études *in vitro* et *in vivo*, pour élaborer puis tester différentes hypothèses « in silico ».

Les questions de modélisation nécessitent de développer et de confronter différents modèles mathématiques complexes à une importante quantité de données expérimentales, très hétérogènes, de prendre en compte les incertitudes et les erreurs de mesure. Par ailleurs, de nombreux paramètres restant inaccessibles, la démarche que nous avons développée (travaux de l'équipe EKINOCS) est de s'appuyer sur une expertise humaine importante (expertise du physicien, du biologiste, du médecin). Nous étudierons donc des approches d'apprentissage semi-automatique laissant une large place à l'interaction pour faciliter les tests par « expérimentation numérique » et la remise en cause des différentes hypothèses de modélisation.

Les techniques d'apprentissage (“Machine Learning”, ou “Deep Learning”) ouvrent la possibilité d'utiliser des modèles numériques beaucoup plus sophistiqués (représentant des liens complexes entre données et paramètres), mais de ce fait, le risque de créer des modèles peu interprétables, “black box”, s'accroît. On voit cependant émerger ces dernières années des travaux de recherche autour de la question de l'explicabilité (“XAI” for “explainable AI”), permettant d'obtenir des apprentissages et des modèles beaucoup plus lisibles, rendant les interactions expert-machine

plus aisées. Les techniques qui seront développées au cours de cette thèse se rattachent à ce courant, et l'expérience de l'équipe EKINOCS en modélisation interactive sera mise à profit.

Ce sujet se rattache donc très naturellement aux 3 axes du programme FOCUS EJM, "Expérimentation numérique et jumeau numérique" : les modèles qui seront développés visent à combiner des données à plusieurs échelles, ils sont "data-driven" et permettront de coupler expérimentation et numérique.

## Résultats attendus

Nous commencerons par un modèle multi-agents de réaction-diffusion afin de mettre en rapport les mesures aux deux échelles concernées par les techniques DISCO, SAXS et SANS.

La microscopie DISCO 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 ainsi que 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). Aux rayons X (SAXS, ligne SWING) nous avons pu suivre l'action de l'enzyme gastrique :

- sur des gels laitiers avec deux effets: la destruction progressive des micelles de caséine, et l'apparition d'entités plus petites (mini-micelles),
- sur des gels de protéines de colza, en scannant in-situ l'effet de la diffusion-réaction de l'enzyme grâce à la finesse du faisceau.

La diffraction de neutrons aux petits angles (SANS) a permis de capturer différentes cinétiques :

- sur les gels laitiers par mélange  $H_2O/D_2O$ , nous avons pu visualiser ou éteindre séparément le signal des protéines et des lipides (non deutériés et aussi deutériés), en digestion gastrique et intestinale. Un suivi cinétique est possible sauf aux très petits angles ( $q < 10^{-3} \text{Å}^{-1}$ ) où on peut voir, en différé, l'évolution des gouttelettes lipidiques ou le réseau de caséine.
- sur des gels de colza de différentes densités (digestion gastrique et intestinale), montrant l'effet « ralentisseur » du gel.

Un modèle à base d'agents permet de reproduire différents phénomènes complexes spatiaux, temporels ou autres (organisationnels, sociaux, cognitifs) : le modèle est composé d'une ou plusieurs populations d'agents qui sont des "entités" autonomes qui interagissent. Ces agents sont dotés de différentes capacités (perception de l'environnement, énergie permettant de se déplacer, mémoire, durée de vie, ...) et de règles de comportement. La simulation numérique (de type Monte-Carlo stochastique) de tels systèmes permet de représenter des comportements très complexes dans des domaines très variés (physique, chimie, économie, épidémiologie, jeux). Si les agents représentent des molécules chimiques, on peut très facilement simuler différentes réactions enzymatiques (réf Azimi et al).

Le modèle sera développé en considérant la confrontation d'au moins deux populations d'agents, les enzymes et les protéines, individuelles, voire dégradées ou agrégées. Les spectres de diffraction, par le biais de fittings, nous renseignent sur les tailles d'objets en présence, leur

organisation et leur évolution, tandis que les images de fluorescence fournissent des informations sur la géométrie et la cinétique de diffusion. Différents paramètres du modèle pourront être appris sur ces données en confrontant des simulations (volumes, images, profils de tailles de populations, de dispersions, et d'autres mesures pertinentes) à l'expérience.

Nous nous intéresserons particulièrement aux hétérogénéités, spatiale et temporelle. Ces hétérogénéités, intrinsèques au processus de diffusion-réaction des jus digestifs successifs, se répartissent différemment en fonction de la structure du gel. Elles sont accessibles expérimentalement, soit en étant directement imagée ou scannée (mesures perpendiculaires au front de propagation de la digestion sur la ligne SWING-Soleil ou imagerie de fluorescence X sur la ligne DISCO-Soleil ou encore imagerie neutrons sur ICON au PSI-Zürich), soit de façon moyennée (spectres de diffraction SAXS et SANS).

L'idée est de progresser ensuite vers un modèle numérique de digestion plus complet, pouvant faire le lien avec certains modèles macroscopiques (modèles à compartiments, à base d'équations différentielles, voir Raguideau, Laroche et al ci-dessous), en exploitant par exemple les données IRM acquises au SHFJ au cours de la thèse de Daniela Freitas (Nov 2018).

La démarche consistant à héberger un doctorant en modélisation informatique au sein d'un laboratoire de physique expérimentale comme le LLB, est intentionnelle : l'expérience de collaboration que nous menons depuis 5 ans maintenant sur cette thématique de la digestion humaine nous a prouvé qu'il était important d'impliquer les modélisateurs au plus tôt au cours des expérimentations en particulier pour mieux comprendre les sources d'incertitudes sur les données.

## 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, F Boué.  
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 Floury, 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>
- Modélisation de la digestion in vivo de protéines carnées chez l'homme.  
Sébastien Raguideau, Béatrice Laroche, Marion Oberli, Claire Gaudichon. [Rapport Technique] 2013-4, auto-saisine. 2013, pp.35.  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01186892>
- Simulating Dynamic Ecosystems with Co-Evolutionary Agents  
Gary Ferguson and Franck P Vidal.  
Computer Graphics and Visual Computing (CGVC) 2020  
<https://diglib.eg.org/handle/10.2312/cgvc20201148>
- Novel insights into starch digestion and the glycaemic response : from in vitro digestions to a human study using magnetic resonance imaging (MRI)  
Daniela Da silva rosa freitas  
Thèse de doctorat en Sciences de la nutrition, 21 Nov 2018.  
<http://www.theses.fr/2018SACLA030>