

# Développement 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).

Stage d'initiation à la recherche, peut déboucher sur une thèse (demandes de financement en cours)

## Contexte

Ce stage se déroulera dans le cadre d'un projet de recherche entre l'INRA, 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 posée est celle 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

Ce stage a pour but d'élaborer une modélisation multi-échelle sur les données acquises sur les lignes DISCO (imagerie microscopique UV) et SWING (spectroscopie diffraction X, SAXS) du synchrotron Soleil, et PAXY (spectroscopie diffraction neutrons, SANS) du réacteur Orphée du CEA. Nous commencerons par un modèle multi-agents de réaction-diffusion (référence

Azimi et al, ci-dessous), afin de mettre en rapport les mesures aux deux échelles concernées par les techniques précédentes (macro et nano).

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.

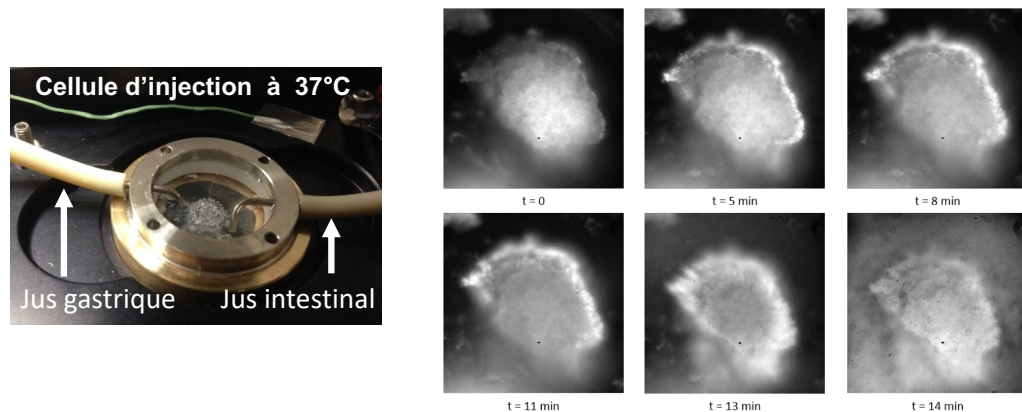


Figure 1 : imagerie de fluorescence rayons UV sur la ligne DISCO du synchrotron Soleil. Des morceaux de gel de taille environ 100 microns sont placés dans la cellule d'injection (à gauche). La diffusion des enzymes est visible sur le bord des morceaux de gel, la digestion intestinale est très rapide.

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>)

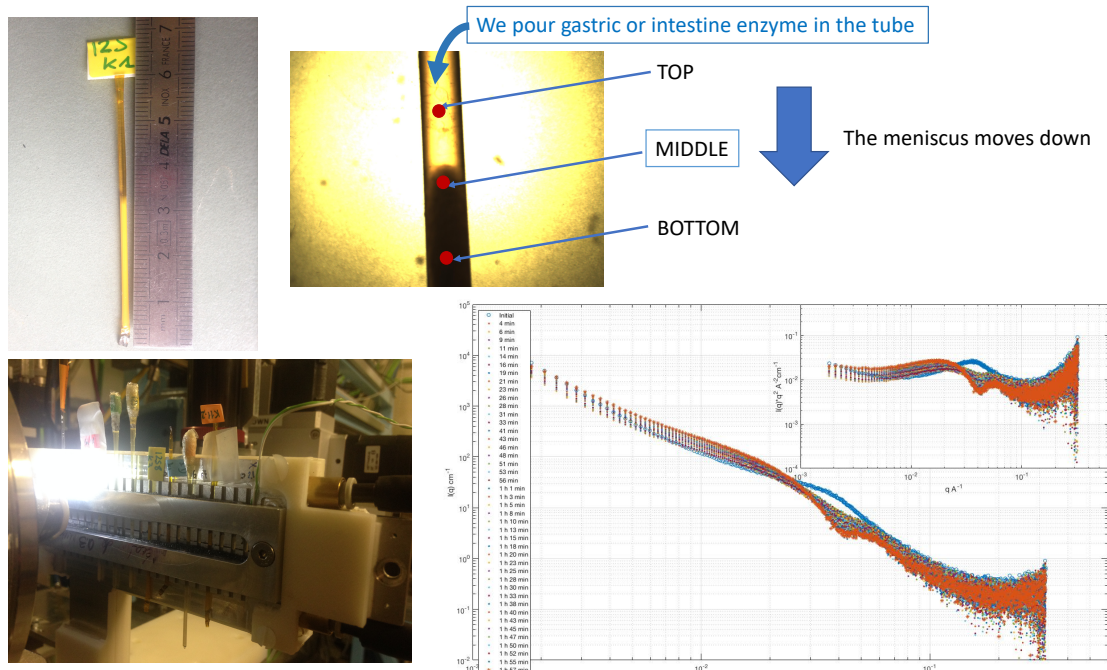


Figure 2 : acquisition de spectres de diffraction sur la ligne SWING du Synchrotron Soleil.

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).

Le modèle à base d'agents visé a pour but de lier les informations expérimentales captées à ces deux échelles, en considérant la confrontation de deux (ou plus) populations d'agents, les enzymes et les protéines ou groupes de protéines, ainsi qu'un substrat. 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 permettront 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).

## 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.

## Lieu de travail

CEA-LLB et/ou ISC-PIF

## Encadrement

**Evelyne Lutton**, INRAE, UMR MIA-Paris (<http://evelyne-lutton.fr>)

**François Boué**, LLB-CEA (<http://francois-boue.monsite-orange.fr>)

## Pour candidater

Envoyez CV 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>