

FICHE DE RECUEIL DES FAITS MARQUANTS DES DÉPARTEMENTS/CENTRES/MÉTAPROGRAMMES

Année concernée : 2019

Fiche envoyée par : MIA/Jouy-en-Josas

Priorité attribuée au FM (à renseigner par le CD/PC/Directeur de MP) :

Titre du fait marquant : Des modèles prédictifs à l'échelle du génome accessibles pour les bactéries

Catégorie: Publication (DOI : 10.1016/j.ymben.2019.06.001)

Contact : Anne Goelzer et Vincent Fromion

Unité : MaIAGE

Département : MIA

Centre INRA de Recherche : Jouy-en-Josas

Priorité principale du Document d'Orientation: #OpenScience-3 : des approches prédictives en biologie

Mots-clés (rubrique libre) : Biologie des Systèmes et de Synthèse, modélisation des processus subcellulaires et cellulaires, Biologie prédictive, RBA (*Resource Balance Analysis*)

Résumé (10 lignes) : Prédire le comportement des systèmes biologiques aux échelles les plus fines est un enjeu majeur en biologie. Dans ce contexte, les chercheurs du laboratoire MaIAGE de l'INRA ont récemment développé et validé expérimentalement une nouvelle méthode prédictive, appelée « *Resource Balance Analysis* » (RBA), permettant sur la base d'un principe de répartition parcimonieuse des ressources de prédire de façon quantitative les configurations des cellules et cela à l'échelle du génome. Cet article décrit la mise à disposition et la validation d'un *workflow*, appelé RBAPy, dédié à la construction (automatique), la calibration et la simulation des modèles RBA pour n'importe quel type de bactérie sur la base d'information et de données disponibles dans la littérature. RBAPy rend ainsi accessible à la communauté biologique la modélisation et la simulation aux échelles les plus fines de cellules bactériennes.

Contexte et enjeux : Le contexte est double, d'un côté les enjeux liés à la prédiction du comportement des systèmes biologiques des échelles infra-cellulaires à l'individu (défis de l'intégration verticale des systèmes biologiques mais aussi ceux des biotechnologies verte et blanche). De l'autre des enjeux plus cognitifs liés à l'exploration des principes qui permettent d'expliquer l'organisation des systèmes biologiques de l'échelle de l'individu à l'échelle infra-cellulaire. La méthode prédictive appelée « *Resource Balance Analysis* » (RBA), basée sur l'exploitation d'un principe d'allocation parcimonieuse des ressources entre les divers processus cellulaires s'est avéré particulièrement pertinente et puissante pour répondre à ce double enjeu chez les bactéries [1,2,3].

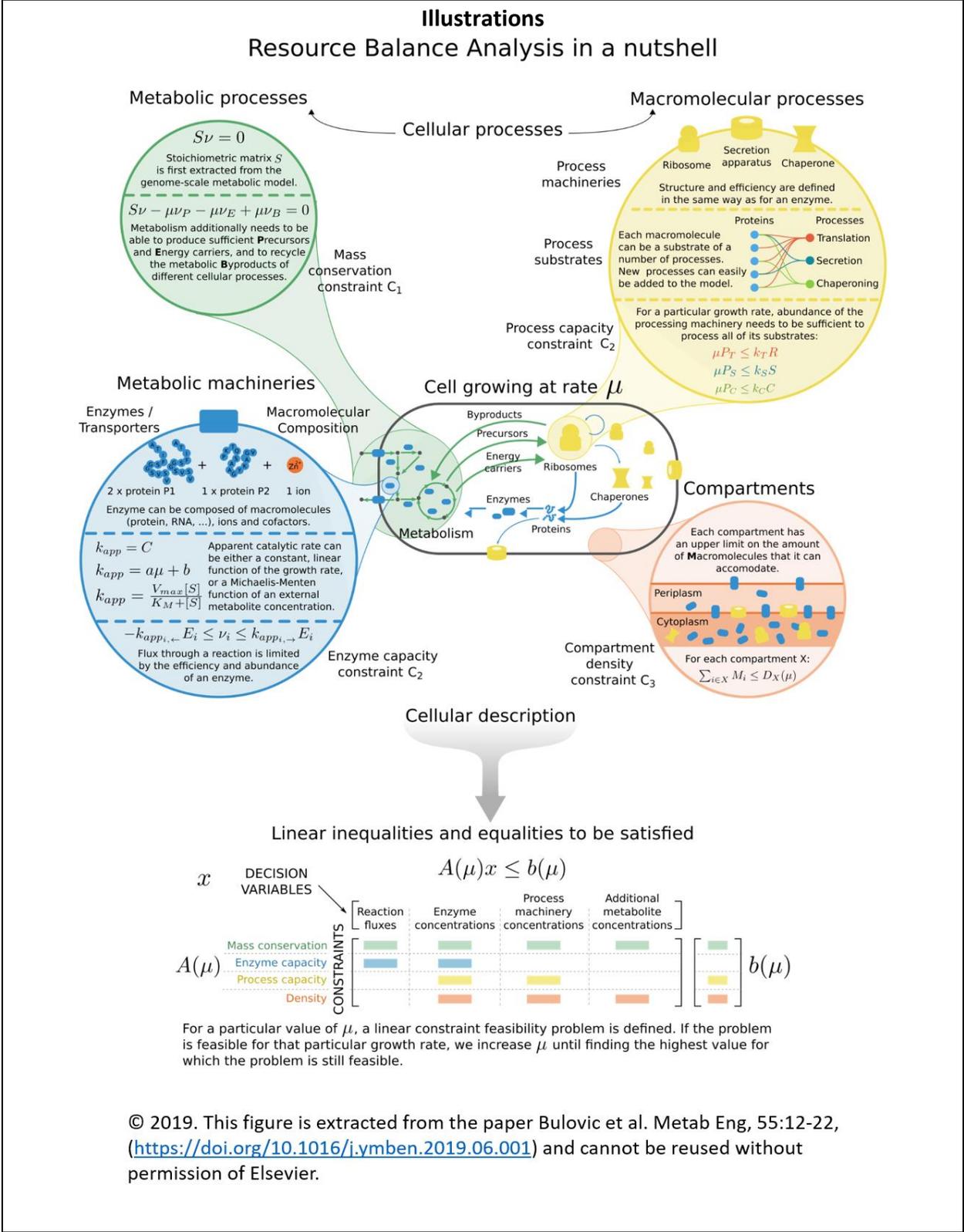
Résultats : Nous avons présenté dans cet article un *workflow* dédié à la construction semi-automatique de modèles RBA (RBAPy). RBAPy génère des modèles RBA pour des cellules bactériennes à partir de modèles métaboliques à l'échelle du génome en ajoutant la description des processus cellulaires nécessaires à la croissance et à la maintenance cellulaire. RBAPy utilise un ensemble de processus et de paramètres par défaut pour une construction rapide du modèle, que l'utilisateur pourra affiner manuellement dans un deuxième temps. RBAPy met à disposition des algorithmes d'estimation de paramètres pour la calibration du modèle, lorsque des jeux de données expérimentales adéquats (par ex. protéomique quantitative) sont fournis. Enfin, RBAPy intègre des algorithmes de simulation du modèle, et de visualisation des résultats sur des outils standards en biologie des systèmes comme *Escher maps* [4] et *Proteomaps* [5]. Nous avons utilisé RBAPy pour générer un modèle RBA de *Bacillus subtilis*, et validé ce nouveau modèle en comparant les simulations avec celles obtenues par le modèle RBA construit manuellement dans [2]. Nous avons ensuite généré des modèles RBA calibrés de la souche sauvage d'*Escherichia coli* K12 et d'une souche d'*E. coli* synthétique capable de fixer le CO₂ sur la base d'information et de données expérimentales de protéomique quantitative et de fluxomique présentes dans la littérature. Ces modèles ont montré là encore une capacité de prédiction des RBA importante.

Perspectives : Des modèles d'autres organismes ont déjà été générés à l'aide de RBAPy (*Streptomyces coelicolor*, *Ralstonia solanacearum*, *Synechocystis sp.* PCC6803), et les cas présentés dans cet article ne sont donc que des exemples illustratifs. RBAPy rend la modélisation et la simulation de cellules entières accessibles à une grande diversité de bactéries. Les futures versions de RBAPy couvriront le développement de modèle RBA pour les cellules eucaryotes, et intégreront des algorithmes de simulation en condition dynamique entre autres.

Valorisation : Elle se fait à travers divers développements, en particulier autour des enjeux portés par les biotechnologies (biologie de synthèse) et par exemple l'optimisation combinée des souches (à l'échelle du génome) et du bioprocédé.

Références bibliographiques :

- [1]. A. Goelzer, V. Fromion, et G. Scorletti. Cell design in bacteria as a convex optimization problem. *Automatica*, 47(6):1210-1218, 2011.
- [2]. A. Goelzer, et al. Quantitative prediction of genome-wide resource allocation in bacteria. *Metabolic Engineering*, 32:232-243, 2015.
- [3]. L. Tournier, A. Goelzer, et V. Fromion. Optimal resource allocation enables mathematical exploration of microbial metabolic configurations. *Journal of Mathematical Biology*, 75(6-7):1349-1380, 2017.
- [4]. Z.A. King, et al. Escher: a web application for building, sharing, and embedding data-rich visualizations of biological pathways. *Plos computational biology*. 11 (8), e1004321, 2015.
- [5]. W. Liebermeister, et al. Visual account of protein investment in cellular functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 11 (23), 8488–8493, 2014.



Légende : Description d'un modèle RBA. Une cellule bactérienne en phase exponentielle de croissance est décrite par un ensemble de processus biologiques. Les variables du modèles (les flux et les concentrations des machines moléculaires associées aux processus biologiques) sont reliées à travers des contraintes physiques et biochimiques décrivant la conservation de la masse, les relations entre les flux et les concentrations des machines moléculaires, et les concentrations maximales de molécules dans les compartiments cellulaires. Ensemble, ces contraintes définissent un problème d'optimisation linéaire que l'on peut résoudre pour un taux de croissance fixé. Pour un milieu de culture donné, le taux de croissance maximal et la configuration cellulaire associée sont calculés en résolvant une série de problèmes d'optimisation pour différents taux de croissance.

CLASSIFICATION

Priorités du Document d'Orientation (voir <http://2025.inra.fr/>)

[#Global] L'ambition globale d'atteindre la sécurité alimentaire dans un contexte de transitions

- **#Global-1** : Des transitions globales assumées
- **#Global-2** : La disponibilité des bio-ressources gérée aux différentes échelles
- **#Global-3** : Une vision intégrée des comportements, des marchés et des échanges
- **#Global-4** : Des approches territorialisées au service d'une compréhension générale des performances des systèmes alimentaires

[#3Perf] Des agricultures diverses et multi-performantes

- **#3Perf-1** : L'agro-écologie mobilisée au service de la multi-performance des agricultures
- **#3Perf-2** : D'autres leviers biologiques et technologiques pour la multi-performance
- **#3Perf-3** : L'évaluation multicritère pour objectiver les performances
- **#3Perf-4** : Des transitions comprises et facilitées

[#Climat] Les systèmes agricoles et forestiers face au défi climatique

- **#Climat-1** : L'adaptation de l'agriculture et de la forêt au changement climatique
- **#Climat-2** : La maîtrise de la contribution de l'agriculture et de la forêt à l'effet de serre
- **#Climat-3** : La conservation de la biodiversité et la valorisation des services
- **#Climat-4** : La préservation et la valorisation des ressources en eau et en sol

[#Food] Une alimentation saine et durable

- **#Food-1** : De nouveaux systèmes alimentaires territorialisés, notamment urbains
- **#Food-2** : Les systèmes alimentaires alliés de la santé
- **#Food-3** : Les qualités des aliments élaborées dès l'amont

[#BioRes] Des bio-ressources aux usages complémentaires

- **#BioRes-1** : Le développement des biotechnologies vertes et blanches
- **#BioRes-2** : L'apport des biotechnologies et des procédés pour de nouvelles ressources adaptées aux usages
- **#BioRes-3** : La conception de systèmes bioéconomiques

[#OpenScience] Une science ouverte grâce au numérique

- **#OpenScience-1** : Des infrastructures de recherche connectées
- **#OpenScience-2** : Une organisation des données pour le partage et la réutilisation
- **#OpenScience-3** : Des approches prédictives en biologie
- **#OpenScience-4** : De nouveaux modes de diffusion de la connaissance
- **#OpenScience-5** : Le métier et l'environnement du chercheur adaptés au numérique

[#OpenInra] Un acteur national de l'innovation ouvert dans les territoires

- **#OpenInra-1** : Une ouverture vers l'enseignement supérieur et un partenariat territorial renforcés
- **#OpenInra-2** : La mobilisation de toute l'expertise de l'Inra en appui aux politiques publiques
- **#OpenInra-3** : Le chemin vers l'innovation bénéficie d'un pilotage renforcé

- **#OpenInra-4** : La Science ouverte aux acteurs non-marchands de la société

[#Appui] Anticiper et accompagner les évolutions

- **#Appui-1** : Une organisation efficiente, agile, résiliente
- **#Appui-2** : Une stratégie de financement fiable et solidaire
- **#Appui-3** : Un Institut attractif et motivant pour ses agents
- **#Appui-4** : Les actions et les valeurs de l'Institut visibles et partagées par une communication externe et interne active
- **#Appui-5** : Un pilotage institutionnel efficace et partagé

Plans d'action

- **Ressources humaines et communication interne** : pour assurer l'attractivité et la cohésion d'une communauté de travail chargée d'une mission majeure de service public, en veillant à la motivation et à la qualité de vie au travail des agents titulaires, contractuels ou partenaires
- **Coopération avec l'enseignement supérieur** : pour décliner les thématiques prioritaires de l'Inra en stratégies scientifiques de sites, partagées avec nos partenaires dans les territoires, contribuant à faire de chaque grand site universitaire un pôle de rayonnement international sur les thématiques d'excellence de l'Inra
- **Innovation** : pour valoriser et élargir le formidable potentiel d'innovation de l'Institut, en combinant les disciplines, en co-construisant avec les acteurs des filières et des territoires, en valorisant nos infrastructures et en ciblant des domaines d'innovation prioritaires
- **Stratégie européenne et internationale** : pour décliner la stratégie scientifique de l'Inra avec un plan d'action visant à mobiliser nos principaux partenaires sur nos priorités au sein d'un réseau mondial de la recherche agronomique et alimentaire, et à assurer notre présence dans les institutions internationales
- **Prospective scientifique interdisciplinaire** : pour éclairer les futurs fronts de science, enrichir nos orientations, développer des actions incitatives, favoriser des partenariats scientifiques, économiques, disciplinaires ou de formation
 - ✓ Sciences pour les élevages de demain
 - ✓ Intégration des recherches (nexus) santé-alimentation-élevage
 - ✓ Agro-écologie
 - ✓ Approches prédictives en biologie et en écologie

Méta-programmes

- SMACH
- M2E-MEM
- GISA
- SELGEN
- DID'IT
- ACCAF
- EcoServ
- Glofoods