

FICHE TYPE DE RECUEIL DES FAITS MARQUANTS 2015 DES DEPARTEMENTS/CENTRES

Titre du fait marquant : Validation biologique de la méthode RBA – ou la mise à jour d'un principe général permettant la prédiction quantitative des composantes *infra* des cellules bactériennes à sa validation biologique

Catégorie: Article (Ref [1])

Contact : vincent.fromion@jouy.inra.fr

Unité : MaIAGE

Département : MIA

Centre INRA de Recherche : Jouy-en-Josas

Axe du document d'orientation 2010-2020 : Approches prédictives pour la biologie

Axe du tripode : transversal

Domaine d'activité: Mathématique - modélisation – informatique et Micro-organismes

Mots-clés (rubrique libre) : Biologie des systèmes, Biologie de Synthèse, RBA, Bactérie, modélisation systémique des cellules.

Résumé (5 lignes) : Nous avons introduit, développé et publié une nouvelle méthode théorique de prédiction quantitative de l'ensemble des composantes *infra* des cellules bactériennes en phase de croissance exponentielle dans un milieu quelconque, appelée RBA (*Resource Balance Analysis* – voir réf 4,3 et 2. Nous avons cette année dans la réf. 1 validé biologiquement la méthode RBA et les principes qu'elle formalise.

Contexte et enjeux : La compréhension globale du fonctionnement de la cellule est l'un des enjeux de la Biologie des Systèmes. Dans ce contexte, la mise à jour de principes généraux permettant de mieux comprendre les systèmes biologiques aux échelles *infra* cellulaire est évidemment centrale. Au-delà d'objectifs de nature prédictifs (qui sont centraux), l'identification de tels principes renvoie à des questions fondamentales touchant par exemple à l'émergence des structures de régulation dans les cellules, et plus généralement à s'interroger sur la possibilité d'identifier de façon fine la nature des contraintes qui agissent sur les cellules et leur évolution.

Résultats : L'approche RBA repose sur l'idée que la cellule doit respecter dans son fonctionnement un nombre considérable de contraintes qui résultent de son organisation toute systémique (les ribosomes produisent les protéines et doivent être en nombre suffisant pour produire l'ensemble des protéines nécessaires au fonctionnement de la cellule, etc.) et des contraintes biochimiques, thermodynamiques, biophysiques, stœchiométriques, etc. que chaque composante « doit respecter ». Pour des bactéries en phase exponentielle de croissance, la modélisation de l'ensemble de ces contraintes conduit à définir un problème d'optimisation qu'on sait résoudre efficacement (problème d'optimisation convexe) et qui conduit typiquement à chercher le taux de croissance maximal de la bactérie compatible avec l'ensemble de ces contraintes. Sur la base de cette formulation, le résultat central de l'article est de confronter ce principe à la réalité biologique. A cette fin et à travers le projet européen BaSynTech qui portait comme l'un de ses objectifs la validation des RBA, le consortium a généré sur la bactérie modèle *Bacillus subtilis*, un jeu de données dédié (protéomique

quantitative et fluxomique, etc.) qui nous a permis non seulement de calibrer mais aussi avec d'autres éléments de valider l'approche RBA. L'article réf. 1 décrit l'ensemble du travail et démontre que le cadre RBA que nous avons proposé dès 2009 (réf. 4) constitue un outil puissant de prédiction du comportement de la cellule aux échelles infra et cellulaire.

Perspectives : Les perspectives sont extrêmement nombreuses car le cadre RBA porte à la fois des perspectives de nature théoriques et finalisées.

Du point de vue théorique, deux volets sont en cours de développement. Le premier volet cherche principalement à affiner la description de la cellule et en particulier à y intégrer de nouvelles contraintes (affinant par exemple les contraintes liées au métabolisme ou tenant compte du caractère stochastique de productions des protéines). Le second volet des développements méthodologiques concerne l'utilisation de l'approche RBA sur les cellules eucaryotes (microbes ou multicellulaires) comme par exemple des développements actuels réalisés dans le cadre de l'Idex Paris-Saclay et du projet IMSV (modèle systémique de la plante allant « des gènes » à l'individu).

Du point de vue applicatif, les RBA constituent une brique essentielle dans le design des usines cellulaires et portent à ce titre de nombreuses perspectives autant théoriques qu'applicatives. Une part des perspectives s'inscrit donc à cheval entre des développements amont et générique et la valorisation. Nous avons par exemple développé (dans le cadre de l'IMSV) un *workflow* facilitant la mise en œuvre de la méthode RBA sur tout type de bactéries (séquencées) (en fait sur tout type de cellule). Ce workflow est nécessaire pour aller vers le développement du design sur « tout type de bactéries » (mais n'est pas suffisant car cela appelle évidemment d'autres aspects non discutés ici).

Valorisation : Afin d'aller vers la valorisation de ce nouveau cadre, nous développons dans le contexte des biotechnologies industrielles et dans le cadre d'une collaboration avec Centrale-Supélec et d'une thèse co-encadrée, une méthode de design intégrée optimisant en même temps le procédé et la souche et tenant compte des contraintes (incluant ici spécifiquement le nombre de mutations qu'on autorise et les spécificités de l'ingénierie des génomes).

Références bibliographiques :

[1] Anne Goelzer, Jan Muntel, Victor Chubukov, Matthieu Jules, Eric Prestel, Rolf Nölker, Mahendra Mariadassou, Stéphane Aymerich, Michael Hecker, Philippe Noirot, Dörte Becher, Vincent Fromion. *Quantitative prediction of genome-wide resource allocation in bacteria*, **Metabolic Engineering**, 32, pp. 232-243, 2015.

[2] Anne Goelzer, Vincent Fromion. *Bacterial growth rate reflects a bottleneck in resource allocation*, **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, 1810 (10) pp. 978-988, 2011.

[3] Anne Goelzer, Vincent Fromion, Gérard Scorletti, *Cell design in bacteria as a convex optimization problem*, **Automatica**, 47 (6), pp. 1210-1218, 2011.

[4] Anne Goelzer, Vincent Fromion, Gérard Scorletti. *Cell design in bacteria as a convex optimization problem*. In: Proceedings of the 48th IEEE Conference on Decision and Control, pp. 4517-4522, 2009