

FICHE DE RECUEIL DES FAITS MARQUANTS DES DEPARTEMENTS/CENTRES

(Renseigner une fiche par fait marquant, classification des rubriques en annexe)

Année concernée : 2017

Fiche envoyée par : MIA/ Centre de Jouy-en-Josas

Titre du fait marquant : L'allocation parcimonieuse des ressources au cœur de la définition des réseaux de régulation des cellules.

Catégorie: Article

Tournier L., Goelzer A. & Fromion V. Optimal resource allocation enables mathematical exploration of microbial metabolic configurations. *Journal of Mathematical Biology*, 75:6, 1349–1380, 2017.

DOI : 10.1007/s00285-017-1118-5

Contact : V. Fromion

Unité : MalAGE

Département : MIA

Centre INRA de Recherche : Centre de Jouy en Josas

Priorité 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 (5 lignes) : l'équipe a introduit en 2009, puis validé biologiquement en 2015, la méthode RBA (*Resource Balance Analysis*) qui permet de prédire, pour un milieu de culture donné, l'ensemble des composantes internes de la cellule (enzymes, ribosome, flux, etc.). Approfondissant cette approche, cet article s'attache à montrer que l'émergence des réseaux de régulation dans les cellules résulte en premier lieu du principe sous-jacent d'allocation parcimonieuse des ressources. A ce titre cet article démontre la puissance prédictive de la méthode RBA et son potentiel pour répondre aux enjeux de la biologie prédictive.

Contexte et enjeux : Ce travail répond à deux enjeux majeurs de la biologie des systèmes : d'un côté la prédiction du comportement de systèmes biologiques, de l'échelle infra cellulaire à celle de l'individu (défi de l'intégration verticale des systèmes biologiques mais aussi ceux des biotechnologies verte et blanche) ; de l'autre, un enjeu plus cognitif lié à l'exploration des principes permettant de décrypter l'organisation générale de systèmes biologiques complexes.

Résultats : nous démontrons dans cet article qu'une cellule bactérienne, afin de respecter le principe de gestion parcimonieuse des ressources, doit disposer d'un « programme » lui permettant au grès de la composition du milieu de configurer son réseau métabolique de façon

adéquate. Ce programme est prédit par une méthode d'inférence de règles logiques (Booléennes) à partir d'un ensemble de prédictions RBA pour chaque gène et pour différents milieux. Ce faisant, la méthode d'inférence relie directement la composition du milieu avec la réponse de la cellule. Le point remarquable est que ce programme, prédit sur la base d'un principe d'utilisation parcimonieuse des ressources, conduit aux mêmes comportements que ceux observés biologiquement sur la souche ayant servi de base d'étude (*Bacillus subtilis*).

Perspectives : la méthode proposée dans l'article démontre clairement une fois de plus tous les potentiels de la méthode RBA dans la prédiction du comportement cellulaire et plus largement son intérêt vis-à-vis du développement de méthodes et d'outils visant à répondre aux enjeux attachés à la biologie prédictive des organismes vivants.

Valorisation : ces travaux ont été marqués par 3 publications dont la dernière en 2017 dans la revue *Journal of Mathematical Biology* (Tournier L., Goelzer A. & Fromion V. Optimal resource allocation enables mathematical exploration of microbial metabolic configurations. *Journal of Mathematical Biology*, 75:6, 1349—1380, 2017. DOI : 10.1007/s00285-017-1118-5). Divers développements sont envisagés pour développer ces travaux, en particulier autour des enjeux portés par les biotechnologies et la reprogrammation « optimale » des cellules à des fins de production.

Références bibliographiques :

[**RBA fondation**] Goelzer A, Fromion V, Scorletti G (2011) *Cell design in bacteria as a convex optimization problem*, *Automatica*, 47(6):1210–1218

[**RBA validation**] Goelzer A, Muntel J, Chubukov V, Jules M, Prestel E, Nolker R, Mariadassou M, Aymerich S, Hecker M, Noirot P, Becher D, Fromion V (2015) *Quantitative prediction of genome-wide resource allocation in bacteria*, **Metabolic Engineering**, 32:232–243

Tournier L., Goelzer A. & Fromion V. Optimal resource allocation enables mathematical exploration of microbial metabolic configurations. *Journal of Mathematical Biology*, 75:6, 1349—1380, **2017**.

DOI : 10.1007/s00285-017-1118-5

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 générique 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