

MultiPus: Conception de communautés microbiennes pour la production de composés d'intérêt

A. Julien-Laferrière^{1,2}, L. Bulteau³, D. Parrot^{1,2}, A. Marchetti-Spaccamela^{1,4}, L. Stougie^{1,5}, S. Vinga⁶, A. Mary^{1,2}, M.-F. Sagot^{1,2}

1. Equipe Erable, INRIA Rhône-Alpes
2. Université Lyon 1, UMR CNRS 5558 : Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive

3. Université Paris-Est, LIGM, UMR CNRS 8049
4. Sapienza University of Rome, Italy

5. VU University and CWI, Amsterdam, The Netherlands
6. IDMEC, Instituto Superior Tecnico, Universidade de Lisboa, Portugal

alice.julien.laferriere@gmail.com

Introduction

En biologie synthétique, de plus en plus de progrès ont été fait afin de produire des composés d'intérêt. De nos jours, les communautés microbiennes sont étudiées afin de comprendre leur fonctionnement mais aussi pour produire des composés à l'aide de consortia. Ici, nous présentons une modélisation permettant de sélectionner les organismes et les voies de productions possibles ainsi que deux cas d'application. Ce travail a été accepté pour publication dans *Scientific Reports* [1].

Problème

En entrée:

Hypergraphe pondéré dirigé $\mathcal{H} = (V, E, w)$

les noeuds $V \leftrightarrow$ les métabolites;
les hyperarcs pondérés $E \leftrightarrow$ les réactions
les hyperarcs vont des substrats aux produits;
S: L'ensemble de **sources** possibles.
T: L'ensemble de **cibles** à atteindre.

Les solutions:

Les **hyperforêts** F racinées en $s' \subseteq S$ telle que $T \subseteq \text{feuilles}(F)$ et de poids minimums.

Production de deux β -lactam antibiotiques

4 Organismes Travailleurs possibles :

3 actinobactéries : *Streptomyces cattleya*, *Rhodococcus jostii* RAH 1, *Rhodococcus erythropolis* BG43

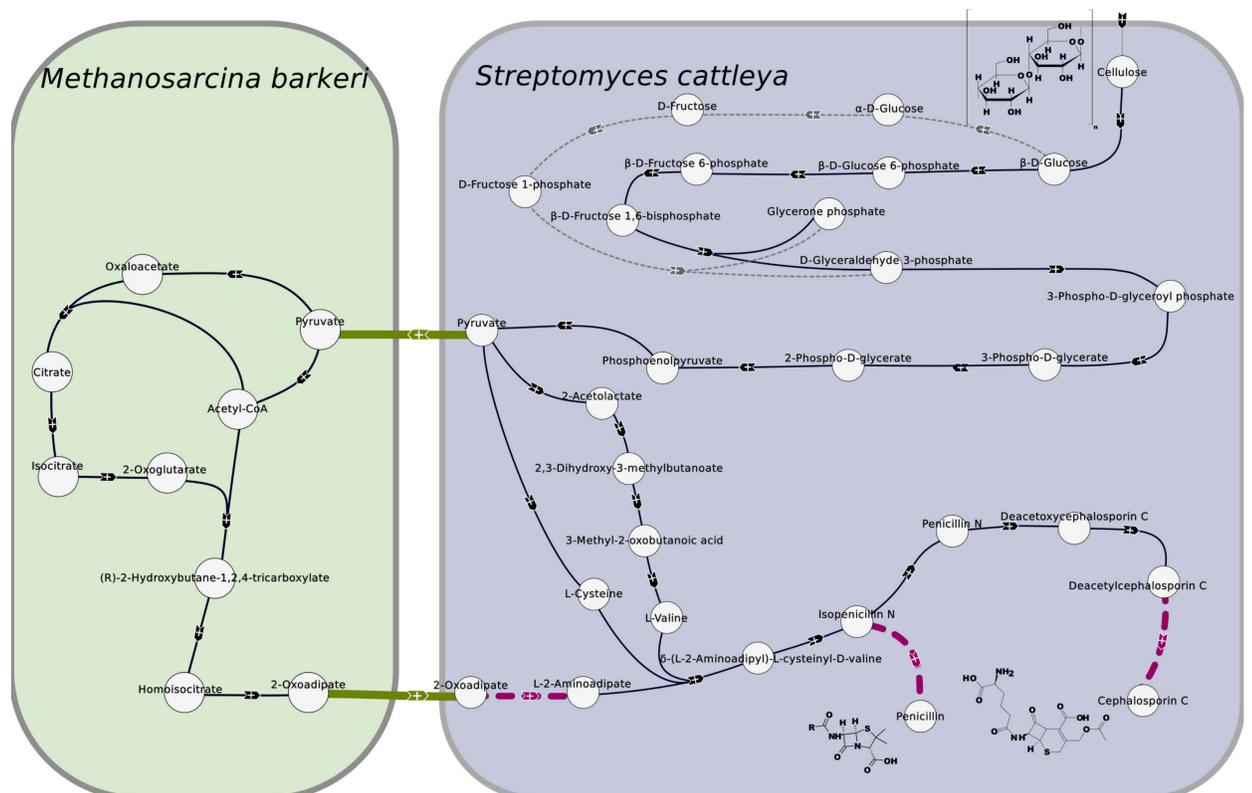
1 archée méthanogène : *Methanosarcina barkeri*

2 organismes d'insertions : *Aspergillus nidulans* et *Streptomyces rapamycinicus*

Coûts assignés: $w_{transport} = 100$, $w_{insert} = 100$, $w_{endo} = 1$

Source: Cellulose

Cibles: Pénicilline & Céphalosporine C



2 des 4 solutions équivalentes de poids minimum (528) avec *S. cattleya* et *M. barkeri*.

Modèles

Les organismes formant le consortium sont nommés *travailleurs*.

Trois types de réactions:

- des *travailleurs* (*endo*)
- d'autres organismes (*inser*)
- transports entre 2 organismes (*transport*)

Création de l'hypergraphe \mathcal{H} :

importer tout les réseaux des travailleurs,
insérer les réactions des organismes d'insertion,
ajouter les **transports** lorsqu'un composé est présent dans deux organismes différents.

Les réseaux métaboliques complets (*genome-scale models*) sont utilisés.

Coproduction de Propane-1,3-diol et Méthane:

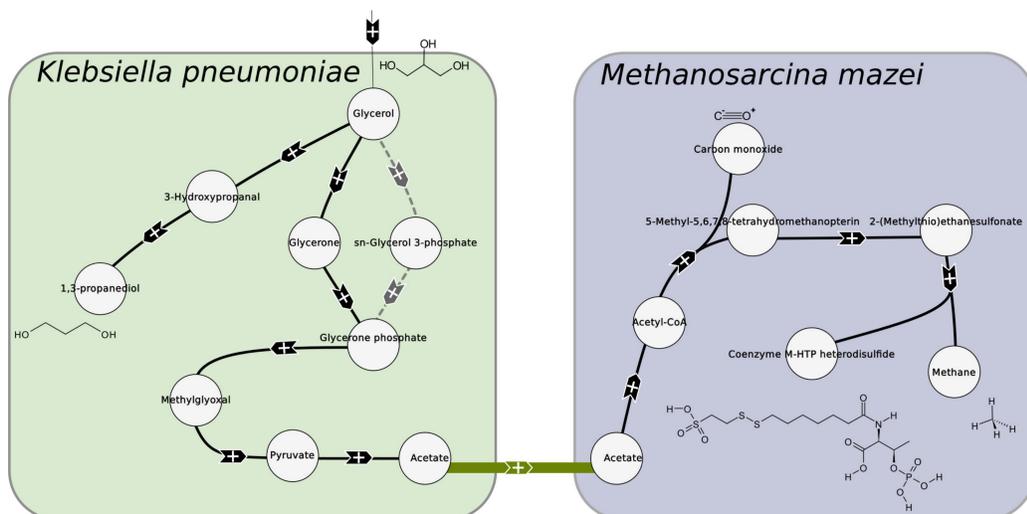
Organismes Travailleurs : *Klebsiella pneumoniae* et *Methanosarcina mazei*

Poids & *a-priori* biologique : $w_{endo} = 1$; $w_{transport} \setminus acetate} = 100$; $w_{acetate} = 50$

Source : Glycérol

Cibles : Propane-1,3-diol & Méthane

Acétate \rightarrow inhibiteur de croissance pour *K. pneumoniae*



Les 2 solutions optimales (poids=61)

Résolution

Problème NP-dur.

Un algorithme FPT est possible.

Programmation par ensemble réponse[2]:

Énumération des solutions de poids minimum

Conclusion

- \rightarrow Une première méthode topologique
- \rightarrow Extraction topologique de sous-réseaux de coût minimum.
- \rightarrow Sélection de réactions à insérer et/ou des organismes à utiliser

Implémentation en **ASP** \rightarrow une exécution rapide et efficace.



MULTIPUS:

<http://multipus.gforge.inria.fr>

Références & Remerciements

[1] Julien-Laferrière, A. et al. *A Combinatorial Algorithm for Microbial Consortia Synthetic Design*. Sci. Rep. 2016 (accepted)

[2] Gebser, M., Kaminski, R., & Schaub, T. *Clingo = ASP + Control: Preliminary Report*. ICLP'14, 2014.

[3] Sabra, W., Dietz, D., Tjahjajari, D. & Zeng, A.-P. *Biosystems analysis and engineering of microbial consortia for industrial biotechnology*. Eng. Life Sci. 2010.

Recherche financée par le programme Européen FP7: Project BacHbERRY, FP7-613793.

Les calculs ont été fait en utilisant les ressources de la plateforme du LBBE/PRABI.

