



**HAL**  
open science

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

A Julien-Laferrière, Laurent Bulteau, D Parrot, A Marchetti-Spaccamela, L  
Stougie, S Vinga, Arnaud Mary, M.-F Sagot

► **To cite this version:**

A Julien-Laferrière, Laurent Bulteau, D Parrot, A Marchetti-Spaccamela, L Stougie, et al.. MultiPus: Conception de communautés microbiennes pour la production de composés d'intérêt. Jobim, Jun 2016, Lyon, France. hal-01394119

**HAL Id: hal-01394119**

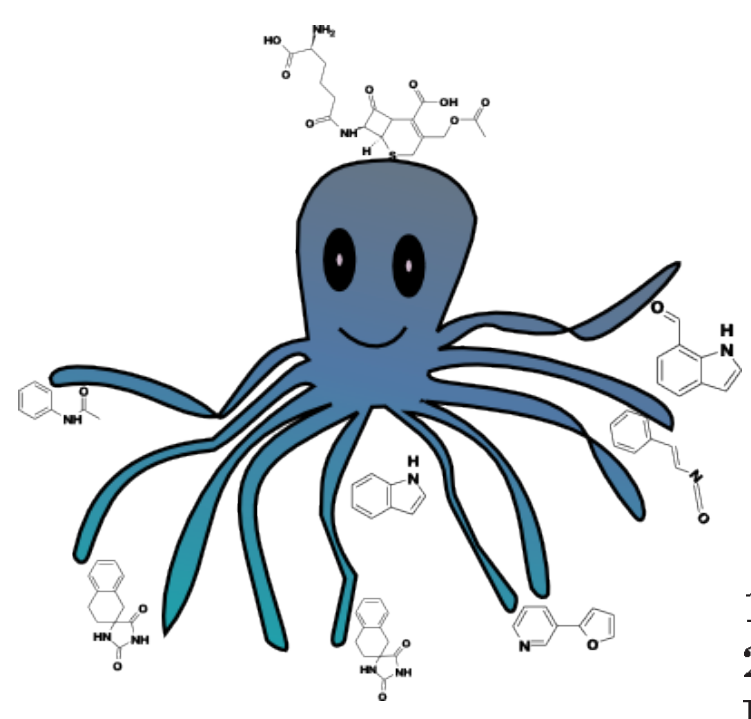
**<https://inria.hal.science/hal-01394119v1>**

Submitted on 8 Nov 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.





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

A. Julien-Laferrière<sup>1,2</sup>, L. Bulteau<sup>3</sup>, D. Parrot<sup>1,2</sup>, A. Marchetti-Spaccamela<sup>1,4</sup>, L. Stougie<sup>1,5</sup>, S. Vinga<sup>6</sup>, A. Mary<sup>1,2</sup>, M.-F. Sagot<sup>1,2</sup>

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 $\beta$ -lactam antibiotiques

4 Organismes Travailleurs possibles :

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

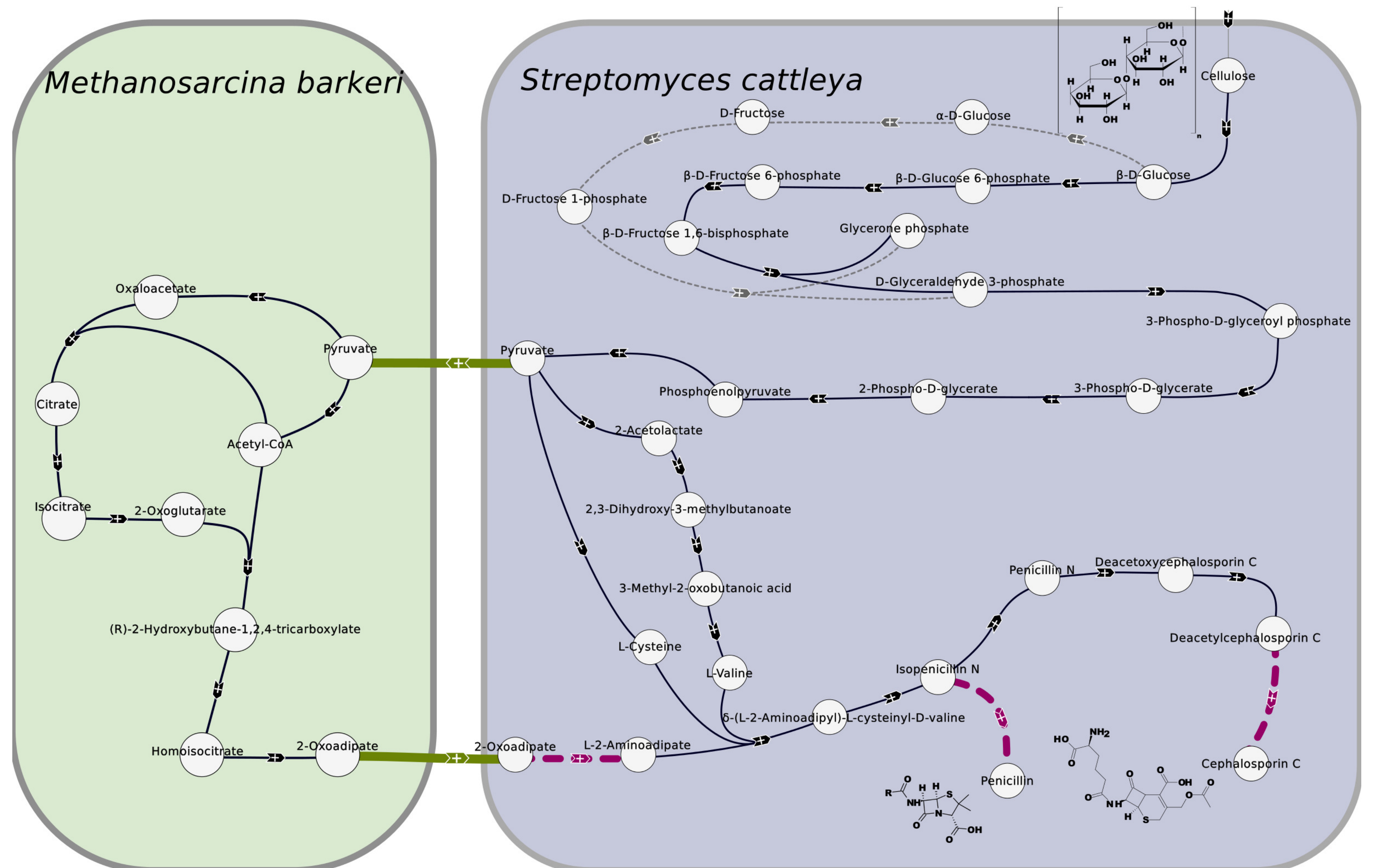
1 archée méthanogène : *Methanosarcina barkeri*

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:

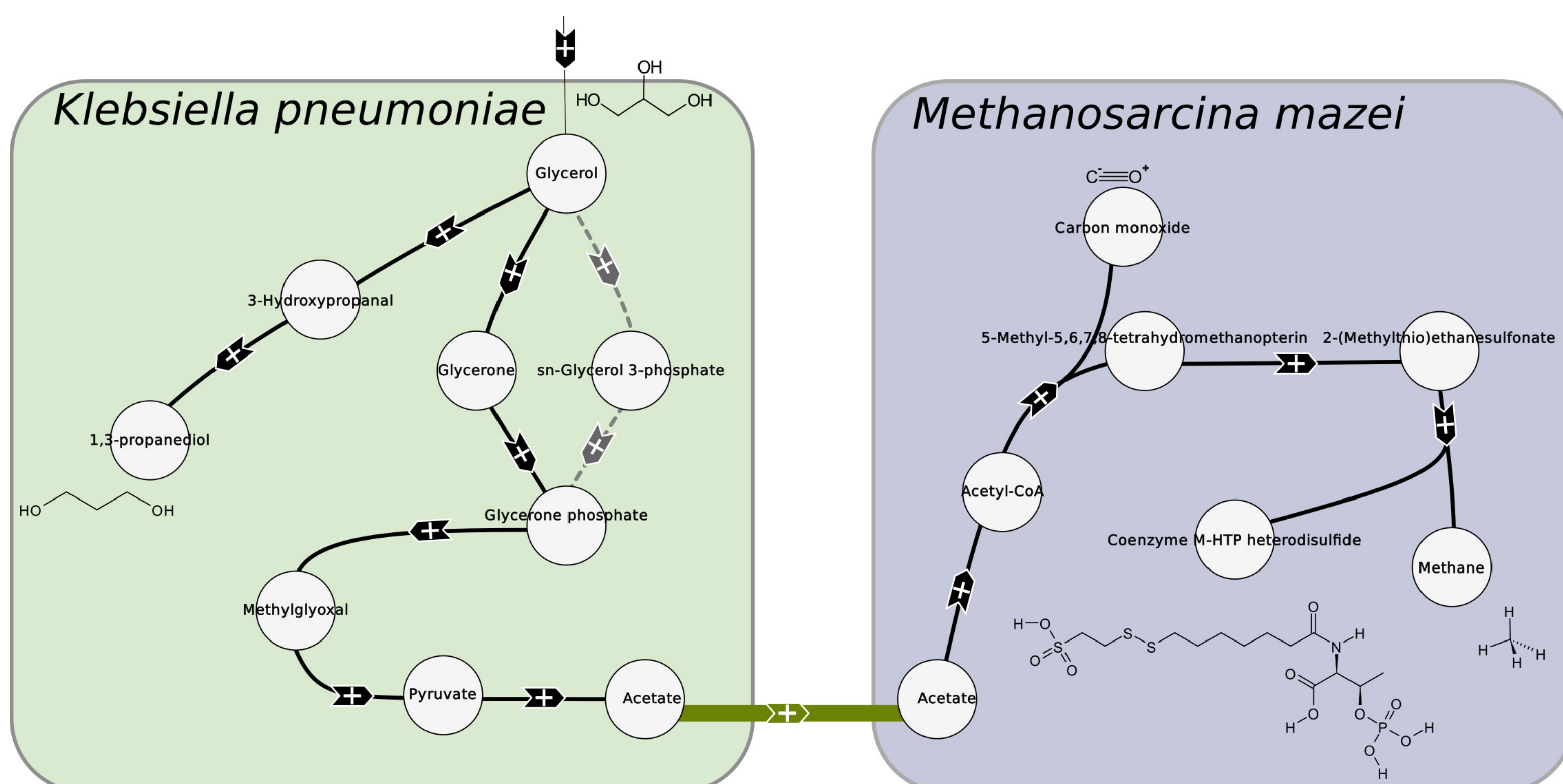
Organismes Travailleurs : *Klebsiella pneumoniae* et *Methanosarcina mazei*

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.

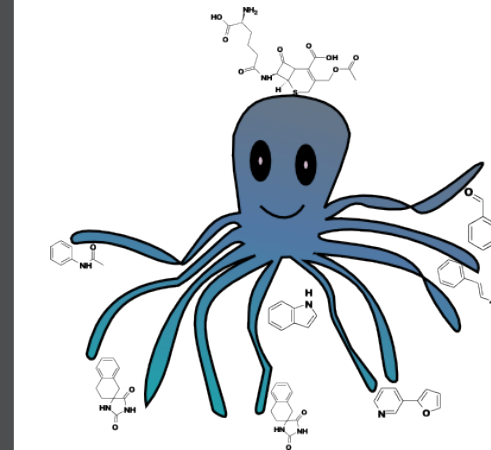
**Programmation par ensemble réponse**[2]:

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.

