

## Modèles en temps record

Les scientifiques impliqués dans le projet MetaNetX cherchent non seulement à modéliser de manière détaillée des réseaux métaboliques. Ils mettent également sur pied des méthodes permettant d'automatiser et ainsi d'accélérer le développement de modèles, au grand avantage de biologistes des systèmes partout dans le monde.



Jörg Stelling cherche à reproduire le métabolisme à l'aide de formules mathématiques.

La biologie des systèmes se sert non seulement de microscopes, pipettes, milieux de culture et appareils divers de mesure, mais aussi de modèles mathématiques. «Aujourd'hui, plus rien ne se fait sans modèles», dit le bioinformaticien Jörg Stelling, professeur au Département Biosystems Science and Engineering (D-BSSE) de l'EPF Zurich et chef du projet RTD MetaNetX. De tels modèles sont indispensables à la description détaillée de systèmes complexes tels que le métabolisme d'une cellule.

### A la recherche des pièces manquantes du puzzle

Il s'agit là également de l'objectif de MetaNetX: «Nous voulons regrouper dans un modèle unique les réseaux métaboliques d'une cellule des gènes aux métabolites, en passant par les protéines», explique Stelling. Les travaux publiés partout dans le monde au sujet des processus métaboliques servent de base aux travaux de ces chercheurs. «Leurs résultats sont en quelque sorte des pièces de puzzle. Nous essayons de les assembler en un tout cohérent», développe Stelling. Toutefois, un grand nombre de pièces manquent encore car «même au niveau des organismes bien étudiés, environ la moitié des processus métaboliques ne sont pas encore connus».

Dans le but de combler ces lacunes, les scientifiques font appel à une manière de procéder souvent utilisée en biologie des systèmes: «Lorsque nous manquons d'informations concernant les liens entre deux étapes métaboliques connues, nous modélisons les interactions potentielles. Les hypothèses les plus

prometteuses sont ensuite testées expérimentalement», résume Stelling.

Le grand désavantage de cette manière de procéder est que le développement d'un tel modèle dure environ six mois. Les chercheurs de MetaNetX espèrent maintenant pouvoir remédier à cette situation: «Nous avons découvert un moyen de générer des modèles automatiquement et en quelques heures seulement.»

### Accès à une vaste base de données

Une immense banque de données dans laquelle Stelling et son équipe ont réuni toutes les informations disponibles au sujet du métabolisme constitue le fondement de cette méthode innovante. Par le biais d'un logiciel, les chercheurs ont ainsi accès à une vaste base de données. Grâce à un algorithme développé à cet effet, ils sont en mesure de sélectionner les données qu'ils nécessitent et de les assembler en un modèle, peu importe qu'il s'agisse d'un métabolisme végétal, bactérien ou de mammifère.

«Avec notre méthode, il nous suffit d'introduire les informations spécifiques à notre organisme dans la banque de données et d'affiner quelque peu le modèle généré automatiquement», explique Stelling.

### Modèles «prêts-à-porter» pour tout le monde

A l'avenir, le directeur du projet espère être en mesure d'offrir à tous les chercheurs du monde la possibilité de développer des modèles

de haute qualité en un temps record. «Nous mettrons à disposition nos innovations moyennant une banque de données publique, afin que tous les chercheurs puissent en profiter», explique Stelling. C'est à ce niveau que se manifeste l'avantage de tels projets RTD, auxquels participent toujours plusieurs institutions différentes: «Le SIB Institut Suisse de Bioinformatique, un des partenaires du projet MetaNetX, met à disposition l'infrastructure et le savoir nécessaire à cette entreprise.»

### Plus l'approche est détaillée, plus les prédictions sont parlantes

Selon Stelling, un élément supplémentaire distingue l'approche choisie par l'équipe MetaNetX de celle d'autres travaux de recherche dans ce domaine: «Dans nos modèles, nous cherchons à illustrer simultanément le comportement du plus grand nombre possible d'éléments d'une cellule.» Stelling est convaincu que plus l'approche utilisée dans un modèle est détaillée, plus les prédictions sont parlantes.»

Le chercheur offre un exemple impressionnant: «Dans le passé, les scientifiques voulant prédire la croissance végétale s'appuyaient sur des modèles au centre desquels se trouvait la RuBisCo, l'enzyme servant à fixer le CO<sub>2</sub>.» Cette protéine a la réputation d'être le facteur principal dans la croissance des plantes. Les modèles traditionnels prédisent une augmentation de la biomasse d'environ 40 pour cent lorsque la température et la concentration en dioxyde

de carbone dans l'environnement de la plante augmentent. Le résultat obtenu moyennant le modèle MetaNetX, qui se base sur les cellules, est tout différent: «Selon nos calculs, nous pouvons nous attendre à une augmentation de la biomasse de 20 pour cent seulement sous les mêmes conditions.»

Et les vérifications expérimentales donnent gain de cause aux biologistes de MetaNetX: «Les données de mesure obtenues en plein champ coïncident avec nos hypothèses.» Pour le chercheur, cette situation indique qu'outre la RuBisCo il doit exister d'autres voies métaboliques, encore inconnues, responsables de la fixation du CO<sub>2</sub> et ainsi de la croissance végétale. «Nous n'aurions jamais obtenu ces résultats en appuyant nos modèles sur le comportement d'une composante unique du système», souligne Stelling.

### Un avenir en collaboration avec l'industrie

Malgré ces recherches couronnées de succès, MetaNetX touche à sa fin cette année. Un projet successeur n'a pas été approuvé par la commission d'experts. Est-ce la fin de ces travaux de recherche? «Nous poursuivrons notre collaboration avec le SIB Institut Suisse de Bioinformatique», révèle le responsable du projet. Il cherche activement un partenaire dans l'industrie pour la validation expérimentale des prédictions mathématiques liées aux plantes. «De premiers entretiens prometteurs sont déjà en cours», relate Stelling, scientifique bien versé dans les prédictions, avec un regard positif sur l'avenir.

#### MetaNetX en bref

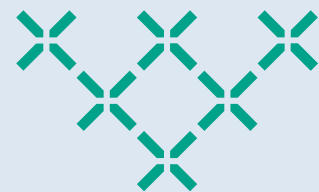
Chef de projet: Prof. Jörg Stelling

Groupes de recherche:

- Prof. Jörg Stelling, Département Biosystems Science and Engineering, EPF Zurich – Développement de méthodes et modèles
- Prof. Uwe Sauer, Département de biologie, EPF Zurich – Mesure quantitative de métabolites
- Prof. Wilhelm Gruissem, Département de biologie, EPF Zurich – Physiologie et biotechnologie végétale
- Prof. Vassily Hatzimanikatis, Département de bioingénierie, EPF Lausanne – Génération de modèles algorithmiques
- Prof. Ioannis Xenarios et Dr. Marco Pagni, SIB Institut Suisse de Bioinformatique – Banques de données et génomique
- Prof. Donald Kossmann, Département d'informatique, EPF Zurich – Algorithmes et banques de données

Budget global (2009–2013): 8,28 millions de CHF, dont 3,98 millions en provenance de SystemsX.ch

Type de projet: Research, Technology and Development Project (projet RTD)



#### MetaNetX

Automated Model Construction and Genome Annotation for Large-Scale Metabolic Networks