**Titre. Modélisation de la régulation du Quorum Sensing System par des approches in-silico.**

**Equipe.** Dyliss, IRISA-INRIA, Rennes.

**Encadrement.** Anne Siegel, anne.siegel@irisa.fr. Caroline Baroukh caroline.baroukh@inra.fr (Inra Toulouse). Ludovic Cottret Ludovic.Cottret@inra.fr (Inra toulouse)

**Mots-clés.** Bioinformatique. Biologie des systèmes. Optimisation.

**Compétences.** Modélisation mathématique de systèmes dynamiques. Optimisation (linéaire en nombre entier, combinatoire). Une appétence pour la biologie serait un plus.

**Montant des indemnités de stage :** indemnités légales à la date du stage.

**Contexte.** La biologie des systèmes est un domaine aux interfaces entre informatique, mathématiques et biologie qui vise à développer des approches pour comprendre, simuler, et contrôler la réponse d’un ensemble de molécules qui interagissent entre elles pour coordonner la réponse d’une cellule à son environnement. Une caractéristique des systèmes biologiques, qui les rend beaucoup plus complexes que d’autres systèmes expérimentaux, et qu’ils sont constitués de types d’interactions très différents. Les voies de signalisation et de régulation assurent la propagation de signal avec des mécanismes « tout-ou-rien » très rapides, elles sont modélisées par des réseaux booléens dont il faut apprendre les règles logiques [7]. Les voies métaboliques sont constituées de flux qui cherchent à éviter toute accumulation, elles sont modélisées par des systèmes différentiels stationnaires qui optimisent un objectif linéaire [2,5,6]. Ces voies métaboliques opèrent un rétro-contrôle sur la régulation.

Une problématique motivée par la production de données massives en biologie est d’identifier les mécanismes de régulation clé qui expliquent la réponse d’une cellule dans ce contexte de retro-contrôle. Pour cela, on combine des approches par contraintes (programmation linéaire en nombres entiers, s’appuyant sur des solveurs tels que Cplex) [6] pour la partie « flux » et à des approches de résolution de problèmes combinatoires (programmation logique) pour la partie « régulation » [1,3,4]. L’équipe Dyliss, en collaboration avec l’université de Berlin, l’Inra Toulouse, et le laboratoire d’informatique de l’université Paris Sud, a développé un prototype de workflow qui combine des approches de pré-traitement de données, de simulation de modèles obtenus par résolu de contraintes linéaires (FlexFlux [6]), et de résolution de problèmes combinatoires (Caspo [8]) pour identifier les régulateurs clés du système. Ce prototype a montré qu’il est performant pour prédire un décalage de réponse de voie de synthèse de biomasse chez la levure.

**Description détaillée.** L’objectif du stage est d’étendre le contexte applicatif du pipeline à des modèles biologiques non standard. L’application biologique considérée sera le contrôle du gène de virulence PhCA par un système de quorum sensing chez la bactérie *Ralstonia solanacearum,* pathogène de plante [9].On veut en particulier comprendre le rôle de ce gène sur la régulation du métabolisme de la bactérie. Nos partenaires de l’INRA disposent pour cela d’un réseau métabolique [10] et d’un réseau de régulation [11]. L’enjeu est de les affiner et de les réduire pour les rendre analysables par le prototype d’analyse décrit ci-dessus. Pour cela, le cœur du stage consistera à créer un modèle réduit du Quorum Sensing System, et ensuite de l’utiliser pour intégrer des connaissances sur le métabolisme et la régulation de cette espèce.

**Bibliographie.**

[1] C. Baral. Knowledge Representation, Reasoning and Declarative Problem Solving. Cambridge University Press, 2010.

[2] J. M. Buescher, W. Liebermeister, M. Jules, et al . Global network reorganization during dynamic adaptations of  Bacillus subtilis metabolism. Science, 335(6072) :1099–1103, Mar 2012.

[3] C. Frioux, T. Schaub, S. Schellorn, A. Siegel, P. Wanko, Hybrid Metabolic Network Completion, in : 14th International  Conference on Logic Programming and Nonmonotonic Reaso- ning - LPNMR 2017, M. Balduccini, T. Janhunen  (editors), Logic Programming and Nonmonotonic Reasoning, 10377, Springer, p. 308–321, Espoo, Finland, 2017,

[4] Martin Gebser, Roland Kaminski, Benjamin Kaufmann, and Torsten Schaub. Answer Set Solving in Practice. Synthesis  Lectures on Artificial Intelligence and Machine Learning. Morgan and Claypool Publishers, 2012

[5] Radhakrishnan Mahadevan, Jeremy S Edwards, and Francis J Doyle. Dynamic flux balance analysis of diauxic growth  in escherichia coli. *Biophysical journal*, 83(3) :1331–1340, 2002.

[6] Marmiesse, Lucas, Rémi Peyraud, and Ludovic Cottret. “FlexFlux: Combining Metabolic Flux and Regulatory Network Analyses.” *BMC Systems Biology* 9, 2015

[7] S. Videla, C. Guziolowski, F . Eduarti et al, Learning Boolean logic models of signaling networks with ASP, Journal of  Theoretical Computer Science (TCS), 599, 2015

[8] S. Videla, J. Saez-Rodriguez, C. Guziolowski, A. Siegel, caspo : a toolbox for automated reasoning on the response of  logical signaling networks families, Bioinformatics, 2017

[9] Genin, S., Denny, T.P., Pathogenomics of the Ralstonia solanacearum Species Complex. Annu. Rev. Phytopathol 50, 67–89, 2012

[10] Peyraud, R., Cottret, L., Marmiesse, L., Gouzy, J., Genin, S., A Resource Allocation Trade-Off between Virulence and Proliferation Drives Metabolic Versatility in the Plant Pathogen Ralstonia solanacearum. PLoS Pathog. 12, e1005939, 2016.

[11] Peyraud, R., Cottret, L., Marmiesse, L., Genin, S., Control of primary metabolism by a virulence regulatory network promotes robustness in a plant pathogen. Nat. Commun. 9. 2018.