

D'où vient l'alcool de la bière? De la levure nourrie de sucre. Les chercheurs de «**YeastX**» tentent d'éclaircir les **processus régulateurs** à l'oeuvre dans ces cellules afin d'en tirer un concept de base pour **la modélisation de phénomènes biologiques** au niveau moléculaire.

Matthias Scholer
«Actuellement, nous pouvons mesurer tellement de choses, que c'est au niveau de la compréhension que nous atteignons nos limites». C'est ainsi qu'Uwe Sauer et Jörg Stelling résument l'un des problèmes centraux de la recherche en biologie systémique. Tous deux savent de quoi ils parlent. Cela fait des années qu'ils étudient les processus métaboliques des cellules de levures avec leurs équipes respectives à l'EPF de Zurich. «De nombreux projets de recherche systémique tentent de répondre à une question bien spécifique, et l'on commet souvent deux erreurs importantes: soit on admet des simplifications drastiques lors du développement du modèle correspondant, soit on accumule d'abord un maximum de données quantitatives avant d'essayer de les intégrer dans un modèle. Or, cela ne fonctionne pas», explique Sauer. «Car les phénomènes biologiques ont une chose en commun: ils sont extrêmement complexes, hautement dynamiques, et se chevauchent les uns les autres. Pour comprendre de tels systèmes, les modèles conceptuels ne suffisent pas». Stelling est quant à lui convaincu que «pour modéliser les phénomènes biologiques, un certain formalisme mathématique est absolument nécessaire. En particulier, il faut faire une analyse théorique du problème au préalable dans le cas où il y a plusieurs possibilités d'explication du mécanisme ou s'il y a de grandes lacunes de savoir».

Une recherche efficace

Le développement d'un modèle avant l'expérience apporte un autre avantage: il rend la recherche plus efficace. «Nous avons des biologistes, qui comprennent le

fond de la question, des analystes, qui savent mesurer avec une très grande précision et des théoriciens en mesure de développer des modèles pour chaque situation. Encore faut-il cependant que ces experts sachent collaborer efficacement», résume Sauer. C'est pourquoi les différents volets d'un projet doivent être mis en accord les uns avec les autres. «Lorsque l'on a développé un modèle, mais qu'il faut ensuite patienter deux ans avant que les données quantitatives soient disponibles, ou que l'on effectue des mesures durant un mois avant d'attendre un an sur le développement du modèle correspondant, c'est frustrant pour toutes les parties», objecte Sauer. Mais si l'accent est déjà placé sur le design de l'expérience au moment de la planification du pro-

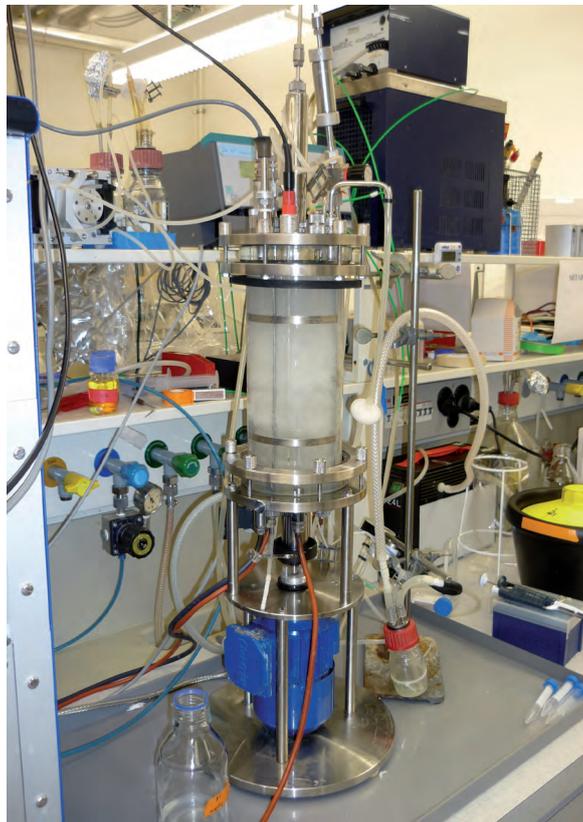
jet, les résultats sont en fin de compte adaptés au modèle et permettent une recherche efficace.

Le métabolisme de la levure comme modèle de base

Le but du projet SystemsX.ch YeastX est aussi de développer une méthode générique de base pour cette approche théorique. «Nous essayons de développer un principe de modélisation qui puisse ensuite être adapté à de nombreux problèmes de biologie systémique», explique Sauer. La levure sert ici d'organisme-système modèle. Cet organisme simple permet non seulement aux chercheurs de mettre en place les expériences nécessaires rapidement, mais aussi notamment d'appliquer les connaissances obtenues

dans la recherche sur des cellules plus évoluées. L'équipe de YeastX se concentre avant tout sur le métabolisme de l'azote et du glucose de la levure. «Ce choix s'explique par le fait que ces voies métaboliques représentent la complexité des systèmes biologiques en général, avec leurs nombreuses interactions et points de recoupement». Même si cela fait longtemps que l'on sait que les levures déclenchent leur production d'alcool en fonction de la concentration de glucose dans leur environnement, il nous reste difficile de comprendre le détail du jeu d'interaction des différents gènes, protéines et métabolites impliqués.

«Depuis cinquante ans, de fortes têtes travaillent sur ce problème. Mais aujourd'hui encore, nous ne comprenons pas comment la cellule mesure la teneur en sucre et comment elle transforme ce signal exactement», explique Uwe Sauer. «Jusqu'à présent, les voies mé-



Bioréacteur en pleine fonction - la base de l'expérience «BIG Y». Photo: YeastX

taboliques furent étudiées sur le plan moléculaire. Les résultats obtenus nous apportent bien sûr une meilleure compréhension quantitative et schématique de plusieurs processus, mais là encore, nous atteignons nos limites».

Incertitudes et limitations

La complexité du métabolisme place les chercheurs devant deux problèmes fondamentaux. D'une part, l'éventail de méthodes expérimentales possibles est limité. D'autre part, il y a une grande part d'incertitude au moment d'élaborer des hypothèses concernant les processus ayant lieu dans les voies de signalisation. En conséquence, il faudrait développer plusieurs modèles pour chaque question avant de tester leur exactitude avec des expériences. Pour éviter ceci, les chercheurs de YeastX subdivisent le métabolisme en plusieurs étapes partielles et déterminent pour chacune d'entre elles l'hypothèse la plus plausible.

«On travaille ainsi avec une attente bien précise en ce qui concerne, par exemple, la dynamique de la transmission d'un signal», simplifie Stelling.

Si les chercheurs parviennent à

développer une méthodologie de modélisation pour ce phénomène de régulation en particulier, elle sera applicable à la plupart des questions en biologie systémique. Car «qu'il s'agisse du métabolisme du glucose ou du développement d'un organe, la plupart des processus biologiques sont déclenchés

par la réaction de la cellule à un signal donné», explique Uwe Sauer. Si les chercheurs apprennent donc dans le détail comment une cellule de levure mesure le taux de glucose présent dans son environnement, comment elle y réagit et déclenche sa production d'alcool, cela ne sera pas seulement utile aux brasseurs.



Les infatigables travailleurs de l'expérience de multiomique dynamique («BIG Y»).

Photo: YeastX

L'équipe «YeastX» se présente:

Le projet RTD «YeastX» regroupe cinq chefs de projet ayant un domaine d'étude différent:

- **Uwe Sauer** dirige le projet YeastX. Son équipe développe de nouvelles méthodes de mesures quantitatives assistées par ordinateur pour la détermination des processus métaboliques dans la levure.
- **Jörg Stelling** est bioinformaticien à l'EPF de Zurich. Il se concentre sur la simulation par ordinateur des voies métaboliques, la modélisation de processus dynamiques dans la cellule et sur la transduction des signaux.
- **Michael Hall** est chercheur au Biozentrum de l'Université de Bâle. YeastX peut s'appuyer sur ses solides connaissances en matière de transmission des signaux cellulaires.
- **John Lygeros** (EPFZ) apporte son expérience dans les techniques de commande pour la modélisation de systèmes complexes incertains.
- **Ruedi Aebersold** (EPFZ) contribue au projet avec sa longue expérience en protéomique quantitative.

«YeastX – Towards an Understanding of Nutrient Signaling and Metabolic Operation» en un clin d'oeil



YeastX
Towards an Understanding
of Nutrient Signaling
and Metabolic Operation

Direction	Prof. Uwe Sauer (EPF Zurich)
Groupes de recherche impliqués:	Prof. Ruedi Aebersold (EPFZ), Prof. Joachim Buhmann (EPFZ), Dr. Matthias Heinemann (EPFZ), Prof. John Lygeros (EPFZ), Prof. Matthias Peter (EPFZ), Dr. Berned Rinn (D-BSSE), Prof. Jörg Stelling (EPFZ), Prof. Andreas Wagner (Université de Zurich), Prof. Mike Hall (Université de Bâle)
Nombre de groupes de recherche:	10
Rapport chercheurs : Administrateurs	30 : 0,5
Rapport biologistes : non-biologistes	50 : 50
Budget total (2008-2011)	12'371'000, dont 5'984'000 CHF de SystemsX.ch