

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLOME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 8 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **JULIEN LAFERRIERE Alice**

Titre de la thèse : « Modéliser le métabolisme : expliciter les réponses aux perturbations et composer des consortia microbiens. »

Résumé de la thèse :

Lors de cette thèse, je me suis intéressée à la modélisation du métabolisme des micro-organismes. Nous nous sommes focalisé sur le métabolisme des petites molécules qui ne prend pas en compte les réactions associées aux macromolécules, telle que la synthèse des protéines.

Nous avons ainsi utilisé différents formalismes de modélisation.

Tout d'abord, nous avons développé **Totoro** où les réseaux métaboliques sont représentés par des hypergraphes dirigés et qui permet d'identifier les réactions ayant participé à une transition métabolique. **Totoro** a été utilisé sur un jeu de données sur la levure en présence de cadmium. Nous avons pu montrer que nous retrouvons les mécanismes connus de désintoxication.

Ensuite, en utilisant une méthode de modélisation par contraintes, nous discutons d'un développement en cours, **Kotoura**, qui propose d'utiliser les connaissances actuelles de concentrations de métabolites entre différentes conditions pour inférer de manière quantitative les possibles asynchronies des réactions lors du passage d'un état stable à un autre. Nous avons testé son implémentation sur des données simulées.

Enfin, nous proposons **Multipus**, une méthode d'extraction d'(hyper)-arbres de Steiner dirigés qui permet de sélectionner les voies métaboliques pour la production de composés au sein d'une communauté bactérienne. Les réseaux métaboliques sont modélisés en utilisant des hypergraphes dirigés et pondérés. Nous proposons un algorithme de programmation dynamique paramétré ainsi qu'une formulation utilisant la programmation par ensemble réponse. Ces deux propositions sont ensuite comparées dans deux cas d'applications.