



HAL
open science

Ingénierie de consortia microbiens synthétiques de *Bacillus subtilis* à visée biotechnologique

Léa Wagner, Nathalie Laforge, Matthieu Jules, Anne-Gaëlle Planson

► To cite this version:

Léa Wagner, Nathalie Laforge, Matthieu Jules, Anne-Gaëlle Planson. Ingénierie de consortia microbiens synthétiques de *Bacillus subtilis* à visée biotechnologique. Congrès junior pluridisciplinaire, Jun 2022, Gif-sur Yvette, France. hal-04298531

HAL Id: hal-04298531

<https://hal.inrae.fr/hal-04298531v1>

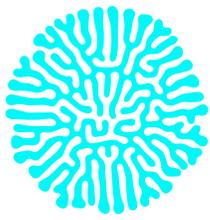
Submitted on 21 Nov 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Ingénierie de consortia microbiens synthétiques de Bacillus subtilis à visée biotechnologique

Léa Wagner, Nathalie Laforge, Matthieu Jules et Anne-Gaëlle Planson – SyBER, Institut Micalis, INRAE, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France

INTRODUCTION

En économie comme en biologie, la division du travail est une stratégie prometteuse pour dépasser les limites d'un système et augmenter sa productivité.

Afin d'alléger le fardeau métabolique porté par chaque souche, les gènes constituant la voie métabolique d'intérêt peuvent être répartis sur plusieurs souches mises en cocultures : on parle alors de consortium¹.

Ce projet a pour objectifs :

- 1 La construction par ingénierie génétique de consortia stables de Bacillus subtilis par alimentation croisée (interdépendance pour la synthèse de certains acides aminés) ;
2 L'optimisation du consortium par évolution dirigée ;
3 L'ingénierie d'une plateforme modulaire de clonage pour insérer facilement toute voie métabolique d'intérêt (Figure 1).

« Dans chaque art, la division du travail, aussi loin qu'elle peut y être portée, donne lieu à un accroissement proportionnel dans la puissance productive du travail. » Adam Smith, Recherches sur la nature et les causes de la richesse des nations, 1776

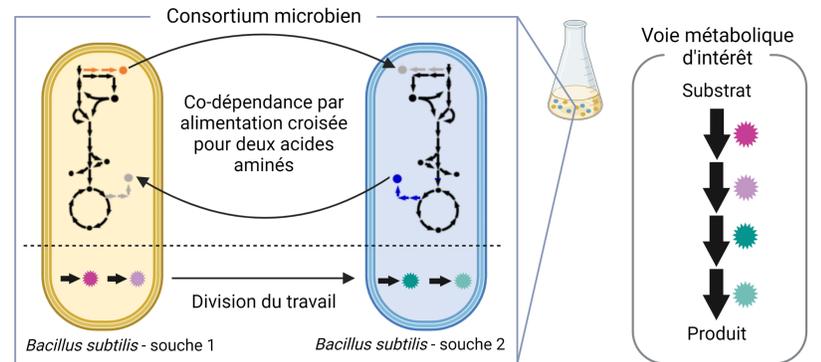


Figure 1 – Représentation schématique d'un consortium. Les deux souches de Bacillus subtilis sont co-dépendantes pour la synthèse des acides aminés.

1 Construction et stabilisation de consortia de Bacillus subtilis par alimentation croisée

La construction des consortia commence par la délétion d'un gène impliqué dans la production d'un acide aminé pour chaque souche.

Une fois les souches éditées, elles peuvent être mises en cocultures pour former les consortia. Afin de permettre l'ajout d'une voie métabolique d'intérêt dans ce système, il faut que les populations se stabilisent autour d'un point d'équilibre.

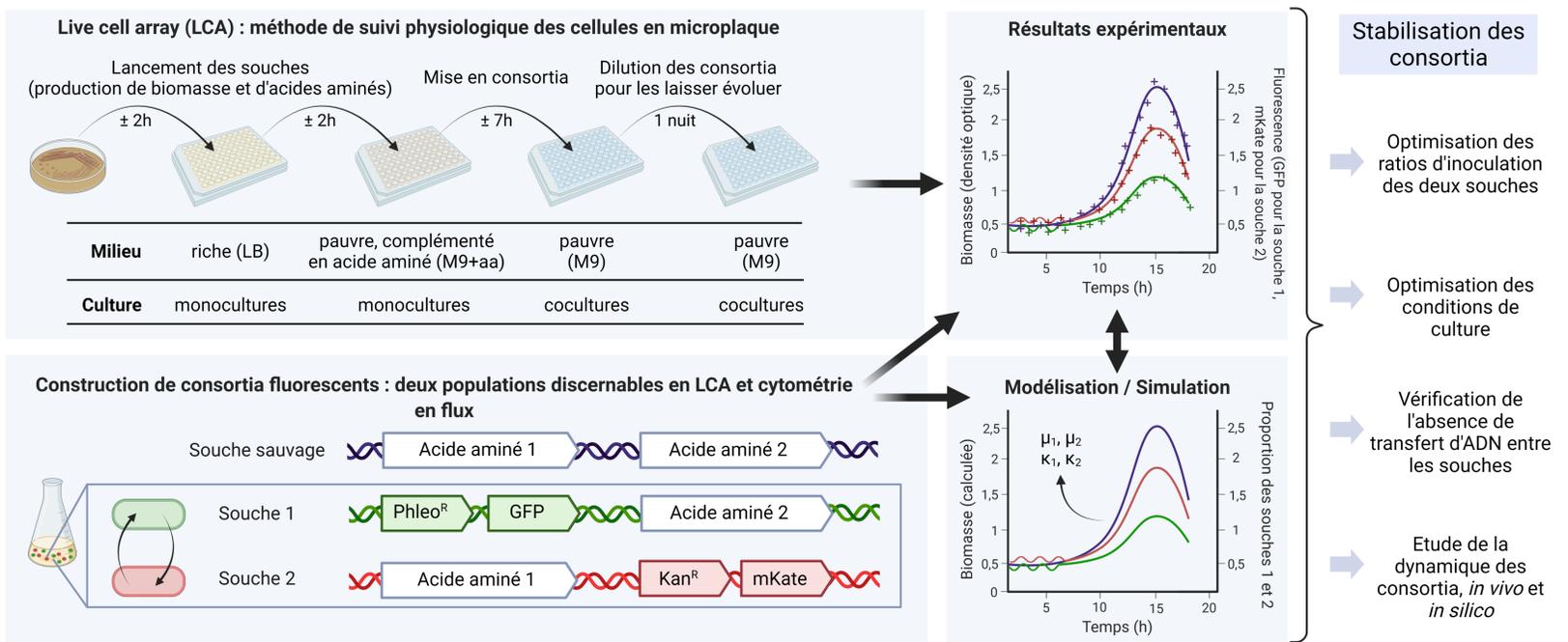


Figure 2 - Vue d'ensemble des principales méthodes employées pour stabiliser les consortia, après délétion d'un gène nécessaire pour la synthèse d'un acide aminé dans chaque souche.

2 Optimisation des consortia par évolution dirigée

Comme pour tout organisme obtenu par ingénierie du génome, de nombreux remaniements dans le génome peuvent optimiser la fitness (capacité de survie et reproduction) des souches composant les consortia.

L'évolution dirigée est une technique qui vise à accélérer ce processus pour identifier les mutations facilitantes (Figure 3).

Nous le ferons ici en utilisant un système hypermutateur construit par Irène Tanneur (Micalis, Jouy-en-Josas), qui augmente significativement le taux de mutation par génération en s'attaquant aux systèmes de réparation de l'ADN.

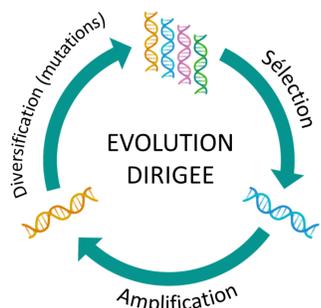


Figure 3 – Principe de l'évolution dirigée

3 Implémentation d'une voie métabolique d'intérêt

Une fois stables et optimisés, les consortia sont prêts à accueillir une voie métabolique d'intérêt. Pour notre preuve de concept, nous choisirons la voie de la dégradation de la lignocellulose, ressource abondante sur Terre mais peu exploitée à ce jour.

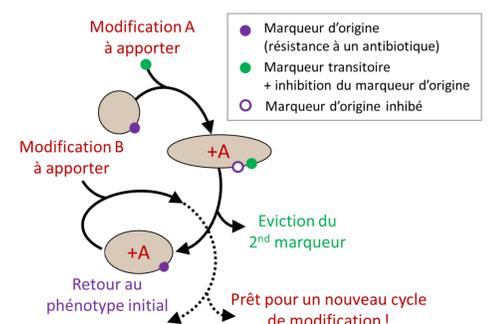


Figure 4 – Principe et intérêt du pop-in pop-out applicable à la plateforme modulaire de clonage.

REMERCIEMENTS

Ce projet correspond à mon stage de fin d'étude en tant qu'étudiante en 3ème année à AgroParisTech, dominante BIOTECH. Je remercie chaleureusement Anne-Gaëlle Planson (CR), Nathalie Laforge (PhD) et Matthieu Jules (PR) pour leur encadrement.

1 Rafieenia R. et al. (2022). Division of labor for substrate utilization in natural and synthetic microbial communities. Current Opinion in Biotechnology, 75, 102706.
2 Van Gestel, J. et al. (2015). From cell differentiation to cell collectives: Bacillus subtilis uses division of labor to migrate. PLoS Biol, 13.
3 Borkowki O. et al. (2016). Translation elicits a growth rate-dependent, genome-wide, differential protein production in Bacillus subtilis. Molecular Systems Biology, 14-5, 870.
4 Dervyn E. et al. (en cours de publication) Figures réalisées sur BioRender.com.

