

Sujet de thèse : Outils et méthodes pour la modélisation de la dynamique d'écosystèmes microbiens complexe à partir d'observations expérimentales temporelles : application à la dynamique du microbiote intestinal.

Contact : Béatrice Laroche, beatrice.laroche@inra.fr

Contexte biologique et motivation

Les microbiotes sont les communautés de micro-organismes formées par des bactéries, phages, virus, archées, champignons associées à un hôte vivant, végétal, animal ou humain. Les microbiotes et leur hôte établissent un dialogue permanent qui joue un rôle crucial dans la physiologie et la santé de celui-ci. Par exemple, chez les mammifères et l'homme en particulier, les fonctions du tube digestif que sont la digestion ou la protection contre des pathogènes sont assurées de façon indissociable par les cellules épithéliales et immunitaires mais également par le microbiote intestinal. Il a été montré que le bénéfice mutuel (mutualisme) existant entre l'hôte et son microbiote intestinal est influencé par l'environnement, l'alimentation et plus généralement pour l'homme par le style de vie, et que l'altération de cet équilibre, appelée dysbiose, est associé à certaines pathologies comme par exemple les maladies inflammatoires de l'intestin. La compréhension des déterminants et la détection de signes annonciateurs de ces déséquilibres, liés à la composition, la diversité, l'activité métabolique du microbiote et à la physiologie de l'hôte, constituent donc un enjeu important en santé humaine et animale. Le sujet de thèse est construit à partir de cette problématique applicative, l'objectif est de développer des modèles, méthodes et outils mathématiques qui permettent de contribuer à la compréhension de la dynamique d'un écosystème microbien complexe et à la prédiction de sa composition et de son activité.

Thématique

Modèles biomathématiques en écologie microbienne, modélisation, systèmes dynamiques, analyse de données, estimation.

Domaine

Biomathématiques

Objectif

L'objectif du travail de thèse sera

1) la formulation de modèles génériques de dynamiques d'un écosystème, sous la forme d'équations différentielles ordinaires (EDO), d'équations différentielles stochastiques (EDS) ou de processus de saut, et leur étude. On s'inspirera en particulier du modèle de Lotka-Volterra ou d'autres modèles EDO ou processus proposés par exemple dans [1,2], qui correspondent à des phénomènes d'intérêt dans l'étude des écosystèmes comme les transitions critiques ou les interactions. Les liens entre les différents types modèles (processus de saut->EDS->EDO) seront établis grâce aux techniques de changement d'échelle proposées dans [3,4], en lien avec d'autres travaux de modélisation actuellement menés dans l'équipe.

2) le développement de méthodes génériques de réduction de données sous forme de séries temporelles issues d'un même individu, comme par exemple la classification de courbes ou l'extraction de descripteurs de forme, ou du suivi, temporel ou non, d'une population chez des individus différents.

3) le développement de méthodes d'estimation de paramètres des modèles en s'appuyant sur les travaux développés en 1) et 2). Ce travail pourra s'appuyer sur des travaux en cours dans l'équipe en

collaboration avec le laboratoire LAMME à l'université d'Evry qui s'inspirent de méthodes semi-paramétriques [5,6]

4) l'analyse de jeux de données expérimentales, chez le rongeur et chez l'homme, et l'interprétation des résultats obtenus avec les équipes de biologistes partenaires.

Contexte scientifique, collaborations et déroulement du projet

Le projet se déroulera dans l'unité MalAGE (Mathématiques et Informatiques Appliquées, du Génome à l'Environnement) du centre INRA de Jouy-en-Josas et s'intègrera dans la future équipe projet MUSCA du centre INRIA Saclay-Île-de-France, en cours de création. Il s'insère dans le collectif de recherche impliqué dans le projet ERC Homo.symbiosus du Pr Joël Doré membre de l'équipe FInE (Fonctionnalité de l'écosystème Intestinal) à l'Institut MICALIS INRA-AgroParisTech (voir <http://www.jouy.inra.fr/Toutes-les-actualites/ERC-Joel-Dore>). Ce collectif comprend des équipes de microbiologistes, bioinformaticiens et statisticiens, nutritionnistes et médecins à la pointe des recherches mondiales sur le microbiote intestinal humain.

Plusieurs modèles intégrant divers aspects de l'activité du microbiote ont été développés au sein de MalAGE. Nous avons en particulier modélisé l'activité d'hydrolyse des fibres par le microbiote chez l'homme [7,8], développé un modèle spatialisé couplant la mécanique des fluides et la présence du microbiote [9] et des modèles d'interaction microbiote/hôte /pathogène en épidémiologie animale [10]. Le travail de thèse bénéficiera de cette expertise, et plus largement de l'expertise en statistiques et modélisation présente au sein de MalAGE et MUSCA et de collaborations et interactions extérieures (Institut Denis Poisson, CMAP, GDR MABIOME).

Résultats attendus

Du point de vue des biomathématiques, les résultats attendus sont des modèles originaux de dynamiques d'écosystèmes complexes et des méthodes d'estimation et de traitement des données pour les confronter à des données expérimentales. Du point de vue de l'écologie microbienne et de la physiologie, le résultat attendu est une analyse quantitative de résultats expérimentaux, et la proposition de quantités d'intérêt ou marqueurs à suivre pour prédire l'installation de dysbioses.

Références bibliographiques

- [1] Kéfi, S., Dakos, V., Scheffer, M., Van Nes, E. H., & Rietkerk, M. (2013). Early warning signals also precede non-catastrophic transitions. *Oikos*, 122(5), 641-648.
- [2] Solé, R. V., Alonso, D., & McKane, A. (2002). Self-organized instability in complex ecosystems. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 357(1421), 667-681.
- [3] Ethier, S. N., & Kurtz, T. G. (2009). *Markov processes: characterization and convergence* (Vol. 282). John Wiley & Sons.
- [4] Cours du M2 MathSV « Modèles aléatoires de populations : comportement en temps long et limites d'échelles », Sylvie Méléard et Vincent Bansaye
- [5] A. A. Poyton, M.S. Varziri, K.B. McAuley, P.J. McLellan, and J.O. Ramsay. Parameter estimation in continuous-time dynamic models using principal differential analysis. *Computers and Chemical Engineering*, 30:698708, 2006.
- [6] Nicolas Brunel, D Goujot, S Labarthe, Béatrice Laroche. Parameter estimation for dynamical systems using an FDA approach. 11th International Conference of the ERCIM WG on Computational and Methodological Statistics (CMStatistics 2018), Dec 2018, Pise, Italy.
- [7] Muñoz-Tamayo, Rafael, et al. "Mathematical modelling of carbohydrate degradation by human colonic microbiota." *Journal of theoretical biology* 266.1 (2010): 189-201.
- [8] Raguideau, Sébastien, et al. "Inferring Aggregated Functional Traits from Metagenomic Data Using Constrained Non-negative Matrix Factorization: Application to Fiber Degradation in the Human Gut Microbiota." *PLOS Computational Biology* 12.12 (2016): e1005252.
- [9] Labarthe, Simon, et al. "A mathematical model to investigate the key drivers of the biogeography of the colon microbiota." *Journal of theoretical biology* 462 (2019): 552-581.

[10] Labarthe, S., Laroche, B., Nguyen, T., Polizzi, B., Patout, F., Ribot, M., & Stegmaier, T. (2019). A Multi-Scale Epidemic Model of *Salmonella* infection with Heterogeneous Shedding.

Conditions scientifiques matérielles & financières

La thèse se déroulera au sein de l'Université Paris-Saclay, dans l'unité MaIAGE et la future équipe projet INRIA MUSCA (MULTiSCALE population dynamics for physiological systems). L'école doctorale de rattachement sera l'Ecole Doctorale de Mathématiques Hadamard (EDMH) et le lieu de travail principal sera le centre INRA de Jouy-en-Josas. Le doctorant aura un plein accès aux moyens des deux structures (bibliothèques, cluster de calcul, serveurs de fichiers, licences informatiques), et bénéficiera de financements pour des courts séjours et des conférences à l'étranger.

Profil

Candidats titulaires d'un Master en Mathématiques Appliquées ou équivalent, avec des compétences en mathématiques de la modélisation : expertise en systèmes dynamiques déterministes (EDO/EDP) et stochastiques (SDE, processus), bases très solides en statistique et analyse de données, maîtrise de la programmation scientifique (R, Matlab ou Python). Intérêt pour la biologie.