

Offre de thèse INRAE – Université Paris-Saclay

Titre : Modélisation mathématique de l’horloge circadienne dans une population d’hépatocytes.

Spécialité : Mathématiques Appliquées.

Laboratoire : INRAE-MaIAGE « *Mathématiques et Informatique Appliquées du Génome à l’Environnement* », Jouy-en-Josas.

Mots-clés : Systèmes dynamiques ; Équations différentielles ordinaires ; Équations aux dérivées partielles ; Modélisation mathématique ; Simulation numérique ; Horloge circadienne ; Modèle multi-échelles.

Contexte biologique : synchronisation d’horloges circadiennes cellulaires

L’horloge circadienne d’un organisme règle les différentes fonctions de l’organisme sur un cycle de 24 heures correspondant au rythme terrestre jour/nuit. Chez les mammifères, l’existence de plusieurs horloges biologiques internes à différents niveaux est bien établie. L’oscillation synchrone de neurones du noyau suprachiasmatique, situé dans le cerveau, est responsable de l’horloge centrale. Des horloges « périphériques » existent ensuite à différentes échelles, des organes jusqu’aux cellules. Au niveau cellulaire, le rythme est imposé par une horloge moléculaire, dont la dynamique découle d’un réseau de régulations, notamment transcriptionnelles [1]. Il est communément admis que la synchronisation des horloges périphériques se fait à partir de l’horloge centrale dans une relation uni-directionnelle. Cependant, plusieurs études récentes ont mis en évidence des *synchronisations inter-cellulaires*, semblant suggérer un couplage complexe. Ainsi, [2] montre la persistance d’oscillations synchronisées dans des populations d’hépatocytes cultivés dans un gel *in vitro*, et [3] montre la synchronisation de petits clusters d’hépatocytes chez des souris *in vivo*, en l’absence d’un noyau suprachiasmatique fonctionnel.

Le projet ANR InSync¹, qui finance cette thèse, a démarré en décembre 2022. Il a pour objet l’étude de ce couplage et de la synchronisation d’horloges cellulaires. Ce projet regroupe deux équipes de modélisateurs dont l’équipe BioSys du laboratoire MaIAGE de l’INRAE à Jouy-en-Josas, ainsi qu’une équipe de biologistes expérimentalistes : « Biologie du système circadien » à Nice. L’objet principal du projet est d’allier modélisation mathématique et production de données expérimentales pour analyser l’émergence et la maintenance de synchronisations au sein de populations de cellules.

Description de la thèse

La thèse proposée est une thèse de mathématiques appliquées, avec une spécialité dans l’*analyse de systèmes dynamiques* et une composante interdisciplinaire forte autour de la modélisation de systèmes biologiques. L’objectif principal de la thèse est de **produire et d’analyser un modèle mathématique** de l’horloge circadienne dans une **population de cellules**. Nous disposons de plusieurs modèles dynamiques du réseau de régulation responsable des oscillations circadiennes à l’échelle d’une cellule [4], [5]. Si ces modèles centrés sur une cellule unique peuvent être utilisés pour analyser des interconnexions possibles d’un petit nombre de cellules, ils ne permettent pas de « passer à l’échelle » et d’étudier une population entière (au-delà de la centaine ou du millier de cellules). L’objectif de la thèse est de construire un modèle permettant de représenter les oscillations circadiennes à l’échelle d’une *population cellulaire*.

Le modèle pourra se baser par exemple sur un système d’équations aux dérivées partielles (EDP) structurées en âge (l’âge dans ce cas correspondant à l’avancée des cellules dans une phase donnée), comme dans [6]. Le modèle construit devra prendre en compte au maximum les résultats connus à l’échelle de la cellule de manière à rendre compte le mieux possible des mécanismes sous-tendant les communications inter-cellulaires. Les informations permettant de faire communiquer les deux échelles peuvent être variées : par exemple, certains paramètres du modèle populationnel peuvent être estimés à partir de quantités calculées sur les modèles cellulaires (*eg.* temps moyen passé dans une phase, production d’un composé dépassant un certain seuil . . .). Ce type d’approche « multi-échelles », dans laquelle on essaie de faire communiquer deux échelles différentes au sein d’un même modèle, est particulièrement pertinente pour la modélisation de systèmes biologiques où les échelles (temporelles et spatiales) sont multiples. La thèse proposée a pour objet d’appliquer ce type d’approche au problème particulier de la synchronisation d’oscillateurs biologiques. L’analyse du modèle produit permettra ainsi d’aborder des questions autour du lien entre l’horloge d’une population et l’horloge des cellules individuelles. Nous en citons deux en

1. Projet ANR-22-CE45-0012 « Couplage intercellulaire et synchronisation entre les horloges circadiennes périphériques », 2022–2027.

guise d'exemple : (i) le modèle permettra d'évaluer *in silico* différentes hypothèses sur le type de communication inter-cellulaire et l'effet sur la synchronisation : diffusion d'une molécule de signalisation, ou encore propagation de signaux plus globaux comme la température (liée au métabolisme cellulaire); (ii) en utilisant deux versions du modèle cellulaire (par exemple la souche sauvage et une souche « mutante » aux oscillations dégradées), le modèle pourra permettre d'étudier la synchronisation ou l'absence de synchronisation entre les deux sous-populations, en fonction de différents termes de couplage.

Travaux attendus. Le ou les modèles produits seront analysés mathématiquement et implémentés informatiquement. L'analyse mathématique permettra notamment d'évaluer la pertinence du modèle (existence de solutions, propriétés locales/globales des solutions), et les simulations informatiques seront confrontées aux connaissances biologiques. Dans un premier temps, on pourra utiliser les données et connaissances de la littérature puis, au fur et à mesure de l'avancement du projet, les données expérimentales produites par le partenaire biologiste deviendront disponibles. Ces données consisteront en des cultures d'hépatocytes sous forme de **sphéroïdes** (de l'ordre de la centaine au millier de cellules), dans lesquels il sera possible d'observer certains régulateurs clés de l'horloge, en 3d + temps. Les résultats théoriques du ou des modèles produits pourront ainsi être confrontés aux données expérimentales et ainsi permettre de raffiner et potentiellement complexifier le modèle. En particulier, les hypothèses *in silico* étudiées plus tôt seront amenées à être amendées au fur et à mesure de l'avancement du projet. A ce titre, la deuxième partie de la thèse profitera pleinement de la présence de biologistes au sein du consortium.

Profil recherché. Master 2 (ou équivalent) en mathématiques appliquées, avec une spécialité en systèmes dynamiques. Des compétences en programmation seront fortement appréciées (connaissance d'un langage adapté au calcul scientifique). Aucun prérequis en biologie n'est exigé, mais le ou la candidat(e) devra avoir un goût prononcé pour les applications dans les sciences du vivant.

Modalités d'accueil. Les travaux de thèse se dérouleront dans le laboratoire **MaIAGE** de l'INRAE de Jouy-en-Josas. L'encadrement des travaux sera assuré par Laurent Tournier, CR INRAE et Mathieu Mezache, CR INRAE. Le salaire est de 2044 euros mensuels brut (barème du 01/05/2023). Des contacts réguliers sont prévus avec les autres partenaires du consortium à Nice, modélisateurs et biologistes (voyages et visio-conférences). Au sein de MaIAGE, le ou la candidat(e) aura accès à la plateforme de bioinformatique Migale, disposant notamment d'un cluster de calcul.

Contacts. Envoyer CV, motivation, bulletins de notes à laurent.tournier@inrae.fr, mathieu.mezache@inrae.fr

Références bibliographiques

- [1] J. S. Takahashi, « Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock », *Nature Reviews Genetics*, vol. 18, no. 3, pp. 164–179, 2017.
- [2] C. J. Guenther, M. E. Luitje, L. A. Pyle, *et al.*, « Circadian rhythms of Per2::Luc in individual primary mouse hepatocytes and cultures », *PLoS One*, vol. 9, no. 2, e87573, 2014.
- [3] F. Sinturel, P. Gos, V. Petrenko, *et al.*, « Circadian hepatocyte clocks keep synchrony in the absence of a master pacemaker in the suprachiasmatic nucleus or other extrahepatic clocks », *Genes & development*, vol. 35, no. 5-6, pp. 329–334, 2021.
- [4] S. Almeida, M. Chaves, and F. Delaunay, « Transcription-based circadian mechanism controls the duration of molecular clock states in response to signaling inputs », *Journal of theoretical biology*, vol. 484, p. 110 015, 2020.
- [5] O. Diop, M. Chaves, and L. Tournier, « Qualitative analysis of mammalian circadian oscillations: cycle dynamics and robustness », in *Proceedings of Computational Methods in Systems Biology (CMSB'20)*, ser. Lecture Notes in Computer Science, vol. 12314, 2020, pp. 176–192.
- [6] R. El Cheikh, T. Lepoutre, and S. Bernard, « Modeling biological rhythms in cell populations », *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, vol. 7, no. 6, pp. 107–125, 2012.