



## Offre n°2019-01661

# Doctorant F/H Programmation Analogique Chimique et application à la Réalisation de Globules Rouges Artificiels Minimaux

**Type de contrat :** CDD

**Niveau de diplôme exigé :** Bac + 5 ou équivalent

**Fonction :** Doctorant

## A propos du centre ou de la direction fonctionnelle

Le centre de recherche Inria Saclay – Île-de-France, créé en 2008, accueille 450 scientifiques et 60 membres des services d'appui à la recherche. Les scientifiques sont organisés en 28 équipes de recherche dont 23 sont communes avec des partenaires du plateau de Saclay.

Le centre Inria Saclay - Île-de-France est un acteur essentiel de la recherche en sciences du numérique sur le plateau de Saclay. Il porte les valeurs et les projets qui font l'originalité d'Inria dans le paysage de la recherche : l'excellence scientifique, le transfert technologique, les partenariats pluridisciplinaires avec des établissements aux compétences complémentaires aux nôtres, afin de maximiser l'impact scientifique, économique et sociétal d'Inria.

## Contexte et atouts du poste

L'EP Lifeware développe une méthode originale de conception de circuits biochimiques analogiques permettant en principe d'implanter toute fonction réelle calculable (1). Ce cadre théorique, implémenté dans Biocham-4, et auquel s'ajoute actuellement des méthodes de conception par évolution artificielle (3), permet la conception de circuits biochimiques abstraits pour toute fonction: commande PI(D), fonctions sigmoïdes pour la conversion analogique-digitale de signaux, portes logiques, oscillateurs, programmes impératifs, etc.

En collaboration avec le lab. Sys2diag Franck Molina, CRNS-Alcen Montpellier, de tels circuits chimiques peuvent être concrétisés avec de vrais enzymes (par exemple par recherche dans la base de données BRENDA), et implantés dans des vésicules artificielles pour être évalués (2).

Les globules rouges sont des cellules (non vivantes) sans ADN. La synthèse de globules rouges simplifiés artificiels de novo (et non pas par différenciation artificielle de cellules souches) serait une révolution en santé avec de nombreuses applications dans le domaine de la transfusion sanguine, ou de l'oxygénation de tissus pathologiques.

En nous appuyant sur les travaux antérieurs théoriques et pratiques de nos équipes (qui collaborent par ailleurs dans le cadre de l'ANR BIOPSY), nous pensons savoir concevoir et synthétiser des globules rouges artificiels minimaux, ce qui serait une première mondiale (l'état de l'art consistant plutôt à procéder par différenciation de cellules souches).

(1) Fages, François, Le Guludec, Guillaume and Bournez, Olivier, Pouly, Amaury. Strong Turing Completeness of Continuous Chemical Reaction Networks and Compilation of Mixed Analog-Digital Programs. In CMSB'17: Proceedings of the fiveteen international conference on Computational Methods in Systems Biology, pages 108–127, LNCS 10545, 2017.

(2) Alexis Courbet, Patrick Amar, François Fages, Eric Renard, Franck Molina. Computer-aided biochemical programming of synthetic microreactors as diagnostic devices.

## Mission confiée

La motivation applicative de la thèse est la conception de globules rouges artificiels minimaux. Un globule rouge peut être vu comme une vésicule formée d'une membrane constituée par une bicouche phospholipidique, et remplie d'hémoglobine. Cependant deux systèmes assurent leur stabilité dans le sang et leur fonction de transport de l'oxygène des poumons aux différents tissus :

- un système de transport membranaire qui assure le maintien du volume du globule rouge constant au cours des échanges d'oxygène,
- un cytosquelette qui permet de déformer le globule (disque biconcave de 6-8 $\mu\text{m}$  de diamètre) pour son entrée dans les capillaires sanguins les plus fins (2 $\mu\text{m}$ ).

L'application visée consiste à synthétiser des globules rouges artificiels minimaux pour la fonction respiration

- formés d'une bicouche phospholipidique,
- remplis d'hémoglobine
- dotés d'un système artificiel de maintien du volume constant par réactions de régulation et transporteurs membranaires synthétiques,
- sans cytosquelette, donc de forme sphérique, mais de diamètre variable contrôlé réductible à 1 $\mu$  pour assurer leur transport dans les capillaires.

## Principales activités

Le sujet de la thèse est de développer des méthodes de conception de programmes chimiques analogiques permettant de réaliser l'objectif applicatif, en contribuant

- 1) d'une part aux méthodes de génération de circuits chimiques par compilation de fonctions mathématiques et de programmes (1) dont nous sommes pionniers
- 2) d'autre part aux méthodes complémentaires d'apprentissage automatique et d'évolution artificielle in silico de circuits chimiques comme (3) en cours de recherches actives dans l'EP Lifeware
- 3) plus éventuellement aux méthodes de concrétisation des circuits chimiques abstraits par recherche dans les bases de données d'enzymes permettant leur réalisation (2)

## Compétences

Les compétences souhaitées correspondent à un profil d'ingénieur avec des connaissances solides en mathématiques (équations différentielles, probabilités) et en informatique (calculabilité, complexité, algorithmique, programmation). Des connaissances en chimie et en biologie seront évidemment un plus.

## Avantages

- Restauration subventionnée
- Transports publics remboursés partiellement
- Congés: 7 semaines de congés annuels + 10 jours de RTT (base temps plein) + possibilité d'autorisations d'absence exceptionnelle (ex : enfants malades, déménagement)
- Possibilité de télétravail (après 6 mois d'ancienneté) et aménagement du temps de travail
- Équipements professionnels à disposition (visioconférence, prêts de matériels informatiques, etc.)
- Prestations sociales, culturelles et sportives (Association de gestion des œuvres sociales d'Inria)
- Accès à la formation professionnelle
- Sécurité sociale

## Rémunération

Salaire mensuel : 1.982 euros (1ère et 2nd année) - 2.085 euros (3ème année)

## Informations générales

- **Thème/Domaine** : Biologie numérique
- **Ville** : PALAISEAU
- **Centre Inria** : [Centre Inria de Saclay](#)
- **Date de prise de fonction souhaitée** : 2019-10-01
- **Durée de contrat** : 3 ans
- **Date limite pour postuler** : 2019-09-30

## Contacts

- **Équipe Inria** : [LIFEWARE](#)
- **Directeur de thèse** :  
Fages François / [Francois.Fages@inria.fr](mailto:Francois.Fages@inria.fr)

## A propos d'Inria

Inria est l'institut national de recherche dédié aux sciences et technologies du numérique. Il emploie 2600 personnes. Ses 215 équipes-projets agiles, en général communes avec des partenaires académiques, impliquent plus de 3900 scientifiques pour relever les défis du numérique, souvent à l'interface d'autres disciplines. L'institut fait appel à de nombreux talents dans plus d'une quarantaine de métiers différents. 900 personnels d'appui à la recherche et à l'innovation contribuent à faire émerger et grandir des projets scientifiques ou entrepreneuriaux qui impactent le monde. Inria travaille avec de nombreuses entreprises et a accompagné la création de plus de 200 start-up. L'institut s'efforce ainsi de répondre aux enjeux de la transformation numérique de la science, de la société et de l'économie.

**Attention:** Les candidatures doivent être déposées en ligne sur le site Inria. Le traitement des candidatures adressées par d'autres canaux n'est pas garanti.

## Consignes pour postuler

### Sécurité défense :

Ce poste est susceptible d'être affecté dans une zone à régime restrictif (ZRR), telle que définie dans le décret n°2011-1425 relatif à la protection du potentiel scientifique et technique de la nation (PPST). L'autorisation d'accès à une zone est délivrée par le chef d'établissement, après avis ministériel favorable, tel que défini dans l'arrêté du 03 juillet 2012, relatif à la PPST. Un avis ministériel défavorable pour un poste affecté dans une ZRR aurait pour conséquence l'annulation du recrutement.

### Politique de recrutement :

Dans le cadre de sa politique diversité, tous les postes Inria sont accessibles aux personnes en situation de handicap.