



Offre n°2022-04904

Doctorant F/H Modélisation mathématique de la stabilisation évolutive de la multicellularité chez les levures

Type de contrat : CDD

Niveau de diplôme exigé : Bac + 5 ou équivalent

Fonction : Doctorant

A propos du centre ou de la direction fonctionnelle

L'équipe-projet MONC (Modélisation en ONCologie) cherche à construire des outils numériques basés sur des équations aux dérivées partielles et des méthodes statistiques pour mieux comprendre ou suivre l'évolution du cancer. Pour cela nous utilisons les connaissances biologiques et médicales apportées par nos collaborateurs ainsi que les données (majoritairement issues de l'imagerie) nous permettant de personnaliser les modèles. Le but est d'être capable d'aider les médecins ou les biologistes à mieux comprendre, prédire voire contrôler la croissance tumorale et mieux évaluer la réponse de la maladie à un traitement dans un contexte clinique ou dans des études pré-cliniques. Nous développons des approches patient-spécifiques à l'aide de l'imagerie médicale ainsi que des approches populationnelles pour tirer partie des bases de données disponibles.

Contexte et atouts du poste

La thèse se déroulera au sein de l'équipe-projet MONC (Modélisation en ONCologie).

Celle-ci cherche à construire des outils numériques basés sur des équations aux dérivées partielles et des méthodes statistiques pour mieux comprendre ou suivre l'évolution du cancer. Pour cela nous utilisons les connaissances biologiques et médicales apportées par nos collaborateurs ainsi que les données (majoritairement issues de l'imagerie) nous permettant de personnaliser les modèles. Le but est d'être capable d'aider les médecins ou les biologistes à mieux comprendre, prédire voire contrôler la croissance tumorale et mieux évaluer la réponse de la maladie à un traitement dans un contexte clinique ou dans des études pré-cliniques.

Il s'agira également d'un travail en collaboration (et co-encadrement) avec l'équipe de Bertrand Daignan-Fornier (IBGC).

Mission confiée

Contexte scientifique

La multicellularité constitue une des innovations les plus déterminantes dans l'histoire du vivant. Sa multiple apparition au cours de l'évolution atteste de son succès évolutif. Pourtant, les études théoriques et expérimentales pointent vers de nombreux obstacles à son maintien. Les conditions ayant pu favoriser la sélection de formes multicellulaires restent donc largement spéculatives et demandent à être validées théoriquement et expérimentalement.

Pour cela, l'équipe de biologistes de Bertrand Daignan-Fornier (IBGC) développe des expériences de compétition évolutive entre des formes unicellulaire et multicellulaire de la levure *Saccharomyces Cerevisiae*. Elles consistent à suivre une population mixte au cours de son évolution, de façon à mesurer l'effet de différents paramètres environnementaux ou génétiques sur la composition de la population. En particulier, la forme multicellulaire, appelée snowflake, correspond à un organisme où il n'y a pas séparation des cellules après division, générant une géométrie branchée. Les expériences visent ainsi à questionner l'importance de la géométrie des snowflakes sur ses propriétés physiques et physiologiques (organisation spatiale, capacités à coopérer, à se propager et envahir efficacement un environnement), et ainsi identifier par quels mécanismes la multicellularité peut procurer des avantages sélectifs.

Dans cette thèse, nous nous proposons de développer des modèles mathématiques de la dynamique évolutive de la levure sous forme snowflake, en partant d'une description individuelle pour aller vers une description populationnelle. L'objectif sera d'une part de mieux comprendre la croissance d'une entité en fonction de son environnement, et d'autre part de reproduire numériquement les expériences de compétition évolutive menées à l'IBGC. Nous utiliserons pour cela des approches de modélisation déterministe et/ou stochastique (modèles à base d'agent, équations intégro-différentielles, processus stochastiques).

Objectifs de la thèse

La particularité des levures est leur polarisation, qui est à l'origine de la structure branchée du snowflake. De plus, en grossissant, la structure devient instable et se fragmente. Le premier objectif de la thèse consistera ainsi à caractériser la structure et la dynamique de croissance d'un snowflake. Nous utiliserons le cadre des modèles à base d'agents, permettant de décrire chaque cellule, ainsi que chaque événement de division et de mort au sein du snowflake. De tels modèles sont utilisés pour décrire la formation de vaisseaux sanguins, combinant croissance et branchement, mais ils ne décrivent pas de fragmentation. Nous considérerons donc plusieurs lois de fragmentation et nous les comparerons. De plus, nous considérerons l'impact de caractéristiques comme le nombre de cellules, leurs volumes, et la durée du cycle cellulaire sur la dynamique de l'entité macroscopique. Après avoir établi la stratégie numérique adaptée au problème, nous réaliserons des simulations qui seront comparées à la littérature et discutées avec les biologistes.

Puis, nous construirons un modèle décrivant la dynamique d'une population de snowflakes. Pour cela, il sera nécessaire de formuler une description simplifiée de la dynamique d'une entité, à partir du modèle numérique précédemment établi. Cela permettra de capturer les propriétés d'intérêt tout en permettant le passage à l'échelle populationnelle. Plusieurs approches de modélisation seront envisagées, dans des cadres déterministe et stochastique (équations intégro-différentielles, processus de populations structurées). L'étude mathématique du modèle sera menée, puis celui-ci sera enrichi afin de décrire l'interaction avec la population unicellulaire.

Enfin, nous calibrerons le modèle de compétition avec les données expérimentales issues de l'IBGC. Pour la mener à bien, la personne recrutée participera au design des expériences biologiques, et construira des modèles au plus près des caractéristiques mesurées. La calibration sera basée sur un problème d'optimisation et nécessitera de mener des campagnes de simulations numériques efficaces.

Principales activités

Principales activités :

- Développer et analyser des modèles mathématiques de la dynamique d'un individu ou d'une population.
- Réaliser des simulations numériques robustes des modèles.
- Echanger avec les biologistes et participer au design expérimental.
- Calibrer les modèles grâce aux données obtenues.
- Communiquer sur les résultats scientifiques (articles scientifiques, communications orales, etc).

Compétences

Compétences techniques et niveau requis : modélisation mathématique, analyse mathématique, programmation en Python

Langues : français, anglais

Compétences relationnelles : écoute, goût pour les interactions interdisciplinaires

Avantages

- Restauration subventionnée
- Transports publics remboursés partiellement
- Possibilité de télétravail 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

- 1982€ brut mensuel les deux premières années
- 2085€ brut mensuel la troisième année

Informations générales

- **Thème/Domaine** : Modélisation et commande pour le vivant
Biologie et santé, Sciences de la vie et de la terre (BAP A)
- **Ville** : Talence
- **Centre Inria** : [Centre Inria de l'université de Bordeaux](#)
- **Date de prise de fonction souhaitée** : 2022-10-01
- **Durée de contrat** : 3 ans
- **Date limite pour postuler** : 2022-06-05

Contacts

- Equipe Inria : [MONC](#)
- Directeur de thèse :
Etchegaray Christele / christele.etchegaray@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

Mercu d'envoyer :

- CV
- Lettre de motivation
- Eventuelle lettre de recommandation
- Dernier diplôme obtenu

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.