

Modèles individu-centrés pour la compréhension du phénomène d'hétérogénéité métabolique dans les écosystèmes microbiens

C. Graham^a, J. Harmand^b, S. Méléard^a

^aCMAP, École Polytechnique, Palaiseau — ^bLBE, INRAE, Narbonne

1 Contexte et objectifs

Ce stage s'inscrit dans le cadre de l'ANR JANUS, un projet de recherche interdisciplinaire associant le Centre de Mathématiques Appliquées de l'École polytechnique, l'INSA de Toulouse, le laboratoire CBI de l'ESCPI et le LBE de l'INRAE à Narbonne. Ce projet vise à étudier le phénomène de l'hétérogénéité métabolique chez les bactéries : on observe l'émergence d'une sous-population aux capacités métaboliques différentes au sein d'une population considérée jusque là comme homogène vis-à-vis de ses ressources. On cherche notamment à étudier le rôle de l'histoire des individus dans leur capacité à consommer un premier sucre et à basculer vers la consommation d'un autre sucre alors que le premier est plus facile à assimiler et n'est pas nécessairement épuisé. Ce basculement met généralement un temps, dit « de latence », qui varie selon les micro-organismes et les sucres utilisés. Les enjeux scientifiques et industriels de la compréhension de l'hétérogénéité métabolique sont importants, notamment pour l'amélioration des bioprocédés.

L'objet de ce stage est d'établir et d'analyser des modèles individu-centrés pour certains mécanismes se déroulant au niveau intra-cellulaire pour permettre aux bactéries de passer de la consommation d'un sucre à un autre. Ces mécanismes impliquent la production de protéines et leur fixation sur des récepteurs, et la stochasticité de ces événements pourrait expliquer la variabilité des périodes de latence. Ces modèles stochastiques seront utiles pour interpréter et guider des expériences biologiques, et notamment celles de microfluidique. Ces dernières permettent de mener simultanément un grand nombre d'expériences dans des gouttelettes de substratensemencées initialement chacune par une ou deux cellules, situation de petite population où tenir compte des phénomènes stochastiques est essentiel. Des modèles déterministes pertinents pour de grandes populations seront dérivés à partir de ces modèles stochastiques.

Des allers et retours entre études mathématiques, simulations numériques, et étude de données d'expérience seront nécessaires pour appréhender au mieux ces modèles. Dans la mesure du possible, il est attendu que ces travaux de modélisation permettent de guider les expérimentations réelles, notamment en caractérisant et en précisant les informations pertinentes qui pourront être extraites des jeux d'expériences (temps de latence moyen, fréquence de changement de substrat préférentiels, etc.) et qui devraient s'avérer particulièrement utiles pour calibrer les modèles en grande population proposés dans les conditions où ils s'appliquent.

2 Profil recherché

L'étudiant doit avoir de bonnes connaissances de la modélisation et de l'analyse mathématiques, notamment stochastiques, dans le cadre des sciences du vivant. Il doit être compétent dans programmation et la simulation dans des langages tels que Python ou MATLAB. Les qualités recherchées sont en particulier l'autonomie, la curiosité, et la capacité à travailler en équipe. Le stage se déroulera dans un contexte multidisciplinaire, où l'étudiant aura à interagir avec des chercheurs en mathématiques appliquées, en microbiologie, et en génie des procédés. L'objectif du stage est d'obtenir des messages clairs et pertinents pour les biologistes.

3 Lieu du stage et contacts

Le stage aura lieu au Centre de Mathématiques Appliquées de l'École polytechnique à Palaiseau. Des séjours pourront être envisagés au sein des partenaires, telles l'équipe SAMI (Systèmes, Analyse, Modélisation et Informatique) du Laboratoire de Biotechnologie de l'Environnement de l'INRAE à Narbonne qui travaille sur la modélisation et le contrôle des écosystèmes microbiens et des bioprocédés, ou le Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés de l'INSA de Toulouse. Contacts :

- Carl Graham, carl.graham@polytechnique.edu (encadrant de stage)
- Jérôme Harmand, jerome.harmand@inrae.fr
- Sylvie Méléard, sylvie.meleard@polytechnique.edu

Bibliographie succincte

- [1] Barthe M, Tchouanti-Fotso J, Gomes P, Bideaux C, Lestrade D, Graham C, Steyer J-P, Méléard S, Harmand J, Gorret N, Coccagn-Bousquet M, Enjalbert B. Availability of the molecular switch XylR controls phenotypic heterogeneity and lag duration during *Escherichia coli* adaptation from glucose to xylose. *mBio* 11 (6) (2020) e02938-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02938-20>
- [2] Bansaye V, Méléard S: Stochastic models for structured populations. Mathematical Biosciences Institute Lecture Series. Stochastics in Biological Systems, 1.4. Springer, Cham 2015.
- [3] Graham C, Harmand J, Méléard S, Tchouanti J. Bacterial metabolic heterogeneity: from stochastic to deterministic models. *Mathematical Biosciences and Engineering* 17 (5) (2020) 5120–5133. <https://www.aimspress.com/article/10.3934/mbe.2020276>
- [4] Tchouanti-Fotso J. Approches déterministes et stochastiques de modélisation de l'hétérogénéité métabolique chez les bactéries. Thèse de doctorat de l'Institut Polytechnique de Paris, soutenue le 28/09/2021. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03483700>