

Proposition de sujet de Master (année 2022-2023)

Laboratoire de recherche :

Laboratoire I3S, UMR 7271
Université Côte d'Azur, CNRS
Algorithmes-Euclide-B
2000, route des Lucioles
CS 40121
06903 Sophia Antipolis CEDEX
France

Contact/Encadrement :

Gilles.Bernot@univ-cotedazur.fr
Jean-Paul.Comet@univ-cotedazur.fr

Etude de la dysfonction mitochondriale dans la maladie d'Alzheimer : modélisation qualitative et IA symbolique

Des dysfonctionnements mitochondriaux apparaissent précocement dans les formes sporadiques et familiales de la maladie d'Alzheimer, à la fois dans le cerveau et dans les tissus périphériques des patients, tels les fibroblastes. Ainsi les analyses de la structure et de la fonction mitochondriales dans les tissus périphériques pourraient potentiellement être utilisées comme des outils de diagnostics complémentaires pour la prédiction de la maladie d'Alzheimer. Un modèle qualitatif *in silico* de ces dysfonctionnements mitochondriaux et leurs conséquences sur la régulation du métabolisme cellulaire devrait permettre de produire un modèle prédictif des observations biologiques et d'étudier l'intérêt de tels diagnostics complémentaires.

Ce projet sera développé par deux laboratoires d'Université Côte d'Azur situés à Sophia Antipolis : d'une part, l'IPMC avec Mounia Chami, experte de l'étude de la structure et la fonction des mitochondries dans le contexte des maladies neurodégénératives, et d'autre part, l'I3S avec Gilles Bernot et Jean-Paul Comet, experts de la modélisation qualitative des réseaux biologiques et des techniques d'analyse de ces réseaux par intelligence artificielle symbolique. Deux stagiaires travailleront de concert, l'un (à l'IPMC) étudiera expérimentalement une large cohorte de fibroblastes issus d'individus contrôles et de malades d'Alzheimer, à différents stades cliniquement caractérisés, et l'autre (à l'I3S) fait l'objet de cette proposition de stage.

L'objet du stage est de construire un modèle, en utilisant le cadre de modélisation classique de René Thomas, à partir des données et connaissances issues des travaux de l'IPMC sur la fonction et sur la structure des mitochondries dans la cohorte de fibroblastes. Le stagiaire ne partira pas *ex nihilo* car un modèle du métabolisme a déjà été développé dans l'équipe et entièrement validé. Il s'agira donc principalement de développer plus en détail, au sein de ce modèle général, les (dys)fonctions mitochondriales et leur impact sur les phénotypes observables expérimentalement.

La première étape du stage consistera à identifier les entités qui doivent être présentes dans le graphe d'interaction et à inventorier leurs liens pertinents avec le modèle initial. La deuxième étape sera de formaliser les comportements observés par l'IPMC sous une forme symbolique (typiquement en logique temporelle). Enfin la troisième étape utilisera la plateforme d'IA symbolique *TotemBioNet* afin d'identifier automatiquement les paramètres du nouveau modèle et de caractériser les comportements prédictifs de manière assistée par ordinateur. La collaboration entre les deux laboratoires et entre les deux stagiaires sera un élément important de la réussite du stage.

Poursuite en thèse possible : oui

Bibliographie :

1. Bernot, G., et al. Theoretical Computer Science, 2019. 18(765) : p. 145-57.
2. Gibart, L., et al. BIOINFORMATICS 2021 : 12th International Conference on Bioinformatics Models, Methods and Algorithms. 2021 : Online. p. 85-92.
3. Gibart, L., et al.. Processes, 2021. 9(9) : p. 1496.
4. Chami, M., et al., Mol Cell, 2008. 32(5) : p. 641-51.
5. Del Prete, D., et al., J Alzheimers Dis, 2017. 55(4) : p. 1549-1570.

6. Vaillant-Beuchot, L., et al., *Acta Neuropathol*, 2021. 141(1) : p. 39-65.
7. Mary, A., et al., *Med Sci (Paris)*, 2021. 37(10) : p. 843-847.
8. Mary, A., et al. *Mol Psychiatry*, 2022. 2022 Jun 3. doi : 10.1038/s41380-022-01631-6.