

Offre de stage de M2 en Biologie des Systèmes (expérimentation et modélisation) à Montpellier

Fonctionnement stochastique d'un réseau de gènes bactériens

Contexte : Pour comprendre les mécanismes d'adaptation des bactéries aux changements du milieu, nous étudions l'expression stochastique en cellule unique d'un réseau de gènes hautement régulés permettant la dégradation ou la synthèse du glucose chez *Bacillus subtilis*. Du côté expérimental, nous utilisons des techniques de microscopie bi-photoniques, basées sur la spectroscopie de fluctuation de fluorescence, nous permettant de déterminer avec la précision de la molécule unique les concentrations de protéines fluorescentes produites par chaque individu d'une population bactérienne à partir de différents promoteurs. Les variations mesurées entre cellules reflètent le caractère stochastique des réactions biochimiques mises en jeu lors de l'expression et de la régulation des gènes impliqués dans ce réseau. Par modélisation, nous avons pu simuler l'activité stochastique de deux de ces promoteurs et expliquer les différences de « bruit » observées par des différences au niveau des mécanismes moléculaires de régulation transcriptionnelle agissant sur ces promoteurs (Ferguson et al PNAS (2012) 109 :155).

Sujet du stage : Nous souhaitons maintenant étendre cette étude à d'autres promoteurs impliqués dans la régulation du métabolisme du carbone chez cette bactérie modèle. Des expériences préliminaires ont déjà montré que les paramètres du bruit associé à l'activité de ces promoteurs varient de manières très différentes suivant les conditions de croissance, et nous voulons établir par modélisation si d'une manière générale, ces différences renseignent sur les mécanismes moléculaires contrôlant l'activité des promoteurs bactériens. L'étudiant effectuera son stage à la fois au Centre de Biochimie Structurale (CBS) de l'INSERM à Montpellier pour la réalisation des expériences de microscopie, et au laboratoire DIMNP à l'Université Montpellier 2 pour la modélisation. Au cours du stage l'étudiant devra :

- s'initier à la technique expérimentale et aux modèles stochastiques
- générer un jeu de données sur une dizaine (ou plus si possible) de promoteurs bactériens
- analyser ces données en utilisant des modèles adaptés.

Compétences recherchées : Le stagiaire peut être un physicien, mathématicien, ou informaticien qui souhaite s'intégrer dans un projet interdisciplinaire en réalisant lui-même des expériences de microbiologie et de biophysique ne nécessitant pas de connaissances préalables approfondies dans ce domaine. Alternativement, un candidat préparé pour l'expérimentation en biophysique ou biologie et qui souhaite approfondir la modélisation de systèmes biologiques trouvera aussi bien sa place dans ce projet.

Encadrement/Financement: Le stagiaire sera encadré conjointement par Nathalie Declerck (équipe Biophysique de la Molécule Unique au CBS UMR 5048) et par Ovidiu Radulescu (équipe Biophysique Théorique et Biologie des Systèmes au Laboratoire DIMNP UMR 5235). Le

stagiaire bénéficiera d'un environnement riche (plusieurs étudiants dans les laboratoires CBS et DIMNP travaillent sur divers sujets interdisciplinaires). Le travail se fera en étroite collaboration avec les ingénieurs de la plateforme d'imagerie du CBS, et avec un post-doc, recruté pour la partie modélisation du projet. Le projet est soutenu par l'ANR, un financement PEPS du CNRS et par le LABEX Epigenmed. Une demande de bourse de Thèse pour l'année prochaine est également en cours.

Le stage s'effectuera sur une durée de 4 mois, avec possibilité de prolongation de 2 mois, une gratification de 436 euros/mois, et la prise en charge d'un trajet aller-retour depuis le domicile du stagiaire. Les candidats étrangers pourront bénéficier d'une bourse supplémentaire par les programmes d'échange dont l'Université de Montpellier 2 fait partie. Ils sont priés de nous contacter rapidement en vue de constitution d'un dossier.

Contact: Nathalie Declerck (nathalie@cbs.cnrs.fr), Ovidiu Radulescu (ovidiu.radulescu@univ-montp2.fr)

Masters Internship in Systems Biology (experiment and modeling) in Montpellier (France)

Stochastic functioning of a bacterial gene network

Context: To understand the mechanisms of bacterial adaptation to environmental changes, we study the stochastic expression in single cells of a highly regulated gene network allowing the degradation or synthesis of glucose in *Bacillus subtilis*. Experiments are performed using microscopy techniques based on two-photon fluorescence fluctuation spectroscopy that allow direct measurement of the concentration of fluorescent proteins produced from different promoters, in single cells and with single molecule sensitivity. The measured cell-to-cell variations (or “noise”) reflect the stochastic nature of the biochemical reactions that are involved in gene expression and regulation within this network. Using a kinetic model, we have been able to simulate the stochastic activity of two of these promoters and explain the observed differences in gene expression noise by differences in the molecular mechanisms of transcriptional regulation acting on these promoters. (Ferguson et al PNAS (2012) 109 :155).

Specific aims: We now wish to extend this study to other promoters involved in the regulation of carbon metabolism in this model bacterium. Preliminary experiments have shown that the noise parameters associated with the activity of these promoters greatly vary depending on the growth conditions, and by modeling we want to establish whether and how these noise variations are related to the underlying molecular mechanisms of transcriptional regulation. The student will complete his/her internship at both the Center of Structural Biochemistry (CBS-INSERM Montpellier) to achieve microscopy experiments, and the laboratory DIMNP at the University Montpellier 2 for modeling. The specific aims for the student during the internship are:

- to get a real interdisciplinary training by learning both experimental techniques and stochastic models
- to generate a set of data on 10-15 (or more if possible) bacterial promoters
- analyze the data using appropriate models.

Required qualifications: The student may have an academic background in Physics, Mathematics, or Computer Science and a strong motivation for integrating an interdisciplinary project and performing experiment in Microbiology and Biophysics, with no extensive prior knowledge required in these areas. Alternatively, a candidate prepared for experimental work in biology and biophysics and who wishes to deepen his/her knowledge in the modeling of biological systems will also be perfectly suited.

Supervision/Financing: The student will be supervised jointly by Nathalie Declerck (Research Director at CBS UMR 5048, team Single Molecule Biophysics) and Ovidiu Radulescu (Professor at University Montpellier 2, Laboratory DIMNP UMR 5235, team Biophysics and Theoretical Systems Biology). The trainee will work in a rich environment (several students in CBS and DIMNP laboratories working on interdisciplinary topics). The work will be performed in tight collaboration with the engineers of the CBS imaging plate-form, and with a post-doc recruited for

handling the modeling part of the project. This project is financed by several national research institutions (ANR, CNRS and LABEX) and we are currently applying for a PhD fellowship for next year.

The internship will take place over a period of 4 months, with possible extension of two months. The trainee will be granted 436 euros / month and a return trip from home. Applicants from abroad can obtain an extra fellowship via international exchange agreements of the University of Montpellier 2; they are encouraged to contact us rapidly to start the fellowship application procedure.

Contact: Nathalie Declerck (nathalie@cbs.cnrs.fr), Ovidiu Radulescu (ovidiu.radulescu@univ-montp2.fr)