Unité de Chronobiologie Théorique

Service de Chimie Physique et de Biologie Théorique

CP231, ULB, Campus Plaine

Site WEB: <http://www.ulb.ac.be/sciences/utc/home.html>

**Sujet 1**

**Modélisation du développement embryonnaire précoce chez la souris** (collaboration avec le laboratoire GReD de Claire Chazaud, Université de Clermont-Ferrand)

Comment une cellule acquiert et maintient son identité́ est une question centrale en biologie. Nous explorons cette problématique en étudiant les mécanismes de différenciation cellulaire régissant la formation d'un des tout premiers lignages cellulaires de l'embryon de souris, l'épiblaste (Epi). Nous développons des modèles décrivant le réseau de régulation génétique et la signalisation inter-cellulaire et étudions à l'aide de simulations numériques les propriétés dynamiques de ce système. Un sujet de mémoire dans ce cadre consisterait à contribuer à ces études en étendant le modèle actuel afin d'inclure, sur base de données expérimentales, des gènes/régulations qui pourraient jouer un rôle important dans la robustesse du mécanisme de différenciation ou qui pourraient intervenir dans l'initiation de la différenciation.

Dans le cadre de ce mémoire, un séjour dans le laboratoire de C. Chazaud à Clermont Ferrand est possible.

Promoteurs : Geneviève Dupont et Didier Gonze

Contact : : [Geneviève.Dupont@ulb.be](mailto:Geneviève.Dupont@ulb.be); 02/650 57 85

**Sujet 2**

**Modélisation de la régulation circadienne du métabolisme**

Le glucose joue un rôle central dans le métabolisme. Le niveau de glucose circulant dans le sang est étroitement régulé par l'insuline et la leptine, des hormones sécrétées respectivement par le pancréas et le tissus adipeux. Une dérégulation de ce système conduit à des désordres métaboliques pouvant causer de l'obésité ou du diabète. Récemment, le rôle de l'horloge circadienne dans le contrôle de la production de ces hormones, et donc dans le maintien de l'homéostasie du glucose, a été mis en évidence. Plusieurs modèles mathématiques permettant de mieux comprendre le système de régulation du glucose ont été publiés. L'objectif de ce mémoire est d'étendre un de ces modèles en y incorporant le contrôle par l'horloge circadienne. Le rôle de cette horloge sera ensuite étudié à l'aide de simulations numériques et les résultats seront comparés aux données expérimentales.

Promoteur : Didier Gonze

Contact : [dgonze@ulb.ac.be](mailto:dgonze@ulb.ac.be); 02/650 57 30

**Sujet 3**

**Cycle cellulaire, rythme circadien et chronopharmacologie du cancer**

Le cycle de division cellulaire assure le renouvellement des cellules de l'organisme. Un dérèglement de la régulation du cycle cellulaire peut engendrer des maladies comme le cancer. Il a été montré que dans certaines cellules, le cycle cellulaire était contrôlé par l'horloge circadienne. Cette organisation circadienne est responsable de changements prédictibles dans la tolérance et l'efficacité d'agents anticancéreux, agissant sur des phases spécifiques du cycle cellulaire, en fonction du temps d'administration. Des modèles mathématiques du mécanisme moléculaire du cycle cellulaire et de son couplage avec l'horloge circadienne ont été développés dans le but d'optimiser le profil temporel d'administration de médicaments anti-tumoraux, question qui est au cœur de l'approche chronothérapeutique en cancérologie. Un sujet de mémoire consisterait à utiliser et adapter ces modèles pour étudier de nouvelles stratégies chronothérapeutiques.

Promoteur : Didier Gonze

Contact : [dgonze@ulb.ac.be](mailto:dgonze@ulb.ac.be); 02/650 57 30

**Sujet 4**

**Etude computationnelle du rôle des phosphorylations dans l’horloge circadienne des mammifères**

L’horloge circadienne est à l’origine de la rythmicité de nombreuses fonctions physiologiques observées au cours d’une journée de 24h. Une perturbation ou un dysfonctionnement de cette horloge peut avoir des conséquences au niveau de la santé. Les mécanismes moléculaires à la base de ces rythmes impliquent des phosphorylations multiples produisant une large gamme d’effets. Basé sur une approche computationnelle, le mémoire aura pour objectif d’étudier les effets des phosphorylations multiples sur l’horloge circadienne des mammifères ainsi que les conséquences potentielles sur la santé chez l’homme.

Promoteur : Jean-Christophe Leloup

Contact : [Jean-Christophe.Leloup@ulb.be](mailto:Jean-Christophe.Leloup@ulb.be); 02/650 57 86

**Sujet 5**

**Etude computationnelle de stratégies pour lutter contre les effets néfastes du décalage horaire**

Le décalage horaire résulte d'une désynchronisation entre l’horloge circadienne et son environnement. Ce décalage peut se produire de manière ponctuelle lors de voyages transméridens (*single* *jet la*g), de manière répétée (*chronic jet lag*), que ce soit pour les personnes travaillant en horaires décalés (*shift work*) ou pour toute personne ayant des horaires différents entre la semaine au travail et le WE en congé (*social jet lag*). Ces perturbations de l’horloge peuvent avoir des conséquences au niveau de la santé. Basé sur une approche computationnelle, le mémoire aura pour objectif de définir les conditions optimales permettant de réduire les effets du décalage horaire.

Promoteur : Jean-Christophe Leloup

Contact : [Jean-Christophe.Leloup@ulb.be](mailto:Jean-Christophe.Leloup@ulb.be); 02/650 57 86

**Sujet 6**

**Modélisation des transports de calcium dans les aménoblastes**

Les aménoblastes sont des cellules localisées dans la gencive et qui servent à la fabrication de l’émail dentaire. La biogenèse de l’émail se fait en deux stades qualifiés de sécrétion et maturation. Durant la maturation, les transporteurs calciques sont plus exprimés, ce qui concorde avec une séquestration importante de minéraux par les améloblastes et la croissance de cristaux. L’implication du Ca2+ dans la formation de l’émail est essentielle et des problèmes dans son transport sont à l’origine de nombreuses amélopathies responsables de problèmes dentaires. Le travail proposé se fera en collaboration avec un laboratoire de l’Université de New-York. L’équipe de Rodrigo Lacruz a en effet accumulé des données quantitatives sur les activités des différents transporteurs calciques dans les améloblastes au stade de sécrétion et au stade de maturation. Le travail de modélisation proposé consiste à tester si la combinaison de ces différents transporteurs peut expliquer les capacités distinctes de ces deux types de cellules à transporter le calcium pour la formation des cristaux. A terme, le but du modèle est de proposer les meilleures cibles pour contre-carrer des disruptions au niveau de cet équilibre dynamique qui ont été observées dans certaines pathologies.

Promoteur : Geneviève Dupont

Contact : [Geneviève.Dupont@ulb.be](mailto:Geneviève.Dupont@ulb.be); 02/650 57 85