

THÈSE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITÉ

ÉCOLE DOCTORALE N° 641
*Mathématiques et Sciences et Technologies
de l'Information et de la Communication*
Spécialité : *Informatique*

Par

Mathieu BOLTEAU

**Logic programs to infer computational models of human
embryonic development**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 04 octobre 2024

Unité de recherche : Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes (LS2N) - UMR 6004

Rapporteur et rapportrice avant soutenance :

Loïc PAULEVÉ Directeur de recherche, CNRS, Bordeaux, France
Delphine ROPERS Directrice de recherche, Inria, Grenoble, France

Composition du Jury :

Président·e :	Xxxxx XXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Examineurs et Examinatrices :	Clémence FRIOUX Cédric LHOSSAINE Loïc PAULEVÉ Richard REDON Delphine ROPERS	Chargée de recherche, Inria, Bordeaux, France Professeur, Université de Lille, Lille, France Directeur de recherche, CNRS, Bordeaux, France Directeur de recherche, Inserm, Nantes, France Directrice de recherche, Inria, Grenoble, France
Dir. de thèse :	Jérémie BOURDON	Professeur, Nantes Université, Nantes, France
Co-enc. de thèse :	Carito GUZIOLOWSKI	Maîtresse de conférence, École Centrale de Nantes, Nantes, France

Invité :

Laurent DAVID Maître de conférence-Praticien hospitalier, Nantes Université, Nantes, France

Titre : Programmes logiques pour déduire des modèles informatiques du développement embryonnaire humain

Mot clés : Réseaux Booléens – Answer-Set Programming – Biologie des Systèmes – Développement Préimplantatoire Humain – Single-cell transcriptomics

Résumé : L'avènement des nouvelles technologies de séquençage sur cellule unique permet aujourd'hui une analyse fine et approfondie des mécanismes de régulation génique impliqués dans le développement embryonnaire humain. Cet avancement ouvre de nouvelles perspectives pour étudier ce processus complexe et encore mal compris. Cette thèse s'intéresse à la modélisation informatique du développement embryonnaire, dans le but de mieux comprendre les mécanismes de régulation génique impliqués. Pour ce faire, nous présentons SCIBORG, une méthode qui infère des réseaux Booléens modélisant des stades de développement d'intérêt. En combinant des interactions géniques issues de connaissances préalables avec l'expression génique observée dans les cellules d'embryons, des modèles Booléens sont appris pour indiquer les mécanismes impliqués dans les stades de développement étudiés. Nous avons appliqué notre méthode à deux stades de développement du trophoctoderme et découvert des mécanismes de régulation distincts dans nos modèles. Dans l'ensemble, cette thèse propose une méthode de modélisation des mécanismes de régulation impliqués dans un processus de différenciation cellulaire, offrant ainsi un outil précieux pour l'étude du développement embryonnaire humain.

Title: Logic programs to infer computational models of human embryonic development

Keywords: Boolean Networks – Answer-Set Programming – Systems Biology – Human Preimplantation Development – Single-cell transcriptomics

Abstract: The advent of new single-cell sequencing technologies now allows for a detailed and in-depth analysis of the gene regulatory mechanisms involved in human embryonic development. This advancement opens new perspectives in the complex and limited study of embryonic development. This thesis focuses on the computational modeling of development to better understand the gene regulatory mechanisms involved. To this end, we present SCIBORG, a method that infers Boolean networks modeling the stages of development of interest. By combining gene interactions from prior knowledge with observed gene expression in embryonic cells, Boolean models are learned, indicating the mechanisms involved in the studied developmental stages. We applied our method to two developmental stages of the trophoctoderm and discovered distinct regulatory mechanisms in our models. Overall, this thesis proposes a method for modeling the regulatory mechanisms involved in a cell differentiation process, providing a valuable tool for studying human embryonic development.