

Proposition de stage à l'interface mathématiques/biologie suivi d'une thèse / Internship and PhD thesis at the interface mathematics/biology

STAGE/Internship

Titre : Méthodes de géométrie tropicale pour l'analyse des réseaux biochimiques en biologie des systèmes et médecine/ Tropical geometry methods for analysis of biochemical networks in systems biology and medicine

Durée/Length : stage de 6 mois (début mars 2018) ou de moins de 6 mois (courant mai 2018)/ 6 months internship (starting in March 2018) or less than 6 months (starting in May 2018)

Public/Who can apply : étudiants en 2ème année de master ou élèves ingénieurs / final year master or engineering students.

Rémunération/Salary : gratification 560 € /mois

Encadrant/Instructor : Prof. Ovidiu Radulescu au laboratoire DIMNP à Montpellier.

Contact : ovidiu.radulescu@umontpellier.fr

Motivation :

La difficulté, voire l'impossibilité d'identifier de nombreux paramètres des grands modèles à partir des données expérimentales est un problème majeur en biologie computationnelle. En outre, il existe généralement une incertitude considérable quant à la forme exacte du modèle mathématique lui-même. L'incertitude paramétrique (avec de grandes variations potentielles de paramètres sur plusieurs ordres de grandeur) conduit à des limitations critiques des approches de simulation numérique, même pour les modèles de taille moyenne. Pour ces raisons, la déduction formelle des propriétés essentielles des grands et très grands modèles est essentielle. Nous développons des méthodes basées sur la géométrie tropicale, permettant l'analyse de modèles d'équations différentielles polynomiales en grande dimension. Les paramètres de ces modèles sont donnés par leurs ordres de grandeur. La notion clé de notre approche est représentée par les équilibres tropicaux qui servent à identifier des régimes de fonctionnement distincts des grands réseaux de régulation. Nous souhaitons mettre en correspondance les branches d'équilibres tropicaux et les états biologiques sains et pathologiques des réseaux étudiés. Nous souhaitons déterminer les paramètres sensibles de ces branches et les mettre en relation avec des cibles pharmaceutiques en médecine personnalisée du cancer.

A major problem in computational biology is that statistical estimation of model parameters is computationally expensive and many parameters are not identifiable from experimental data. In addition, there is typically a considerable uncertainty about the exact form of the mathematical model itself. The parametric uncertainty (with wide potential variations of parameters by several orders of magnitudes) leads to severe limitations of numerical approaches even for rather small and low dimensional models. For those reasons, the formal deduction of principle properties of large and very large models has a very high relevance. We develop new methods based on tropical geometry, suitable for the analysis of systems of polynomial differential equations in high dimension. In our methods, the model parameters are given by orders of magnitude. The key notion of our approach is given by the tropical equilibrations, representing distinct dynamical regimes of the large model. We want to relate branches of tropical equilibrations to healthy and pathological states of the biological networks. We also want to find the sensitive parameters of these branches and relate them to pharmaceutical targets in personalized medicine of cancer.

Objectifs/Objectives :

Construction de modèles dynamiques de réseaux de signalisation intra-cellulaire à partir de graphes d'interaction. Paramétrisation de modèles par ordres de grandeur et calcul de branches d'équilibres tropicaux (algorithmes de calcul déjà implémentés). Comparaison

des solutions avec des données expérimentales provenant d'une collection de tumeurs. Déterminer les paramètres sensibles des branches par analyse de sensibilité. Ce stage fait partie du projet SYMBIONT « Méthodes symboliques pour les réseaux » financé par le programme PRCI ANR/DFG (France-Allemagne).

Automatic production of dynamical models of signaling pathways from interaction graphs. Parametrisation of models by orders of magnitude. Computing tropical equilibration branches for several models of the MAPK/PI3K signaling. Comparison of the tropical solutions to experimental data for a collection of tumors. Determining sensitive parameters by sensitivity analysis of the tropical branches.

This internship is part of the project SYMBIONT "Symbolic Methods for Biological Networks" financed by the ANR/DFG (France-Germany) PRCI program.

Compétences requises/ Skills and knowledge:

Excellent niveau en modélisation mathématique (équations différentielles et/ou géométrie algébrique) et en programmation (Matlab et/ou Python – les programmes existants sont en MATLAB et Python); des connaissances en biologie et bio-informatique seront appréciées.

Excellent skills in mathematical modeling (differential equations and/or algebraic geometry) and in programming (Matlab and Python – the software for computing tropical equilibration is implemented in Python and Matlab); knowledge in biology and bioinformatics will be appreciated.

THESE/PhD position :

Une thèse sera financée (le financement est acquis) dans le cadre du projet ANR/DFG (France-Allemagne) SYMBIONT « Méthodes symboliques pour les réseaux biologiques ». Cette thèse doit commencer au plus tard au 1/10/2018.

A PhD thesis position is available in the project ANR/DFG (France-Germany) SYMBIONT "Symbolic Methods for Biological Networks". This PhD thesis should start not later than 1/10/2018.

Encadrant/Thesis Advisor : Prof. Ovidiu Radulescu au laboratoire DIMNP à Montpellier. Le/La thésard(e) sera inscrit(e) dans l'école doctorale I2S (mathématiques) de Montpellier. The PhD student will register in the doctoral school I2S (mathematics) at the University of Montpellier.

Contact : ovidiu.radulescu@umontpellier.fr

Titre/Title : Méthodes de géométrie tropicale pour l'analyse des réseaux biochimiques en biologie des systèmes et médecine/ Tropical geometry methods for analysis of biochemical networks in systems biology and medicine

Résumé : La géométrie tropicale, connue aussi sous le nom d'algèbre idempotente ou max-plus, doit son nom à un des pionniers de ce domaine, l'informaticien et le mathématicien brésilien d'origine hongroise Imre Simon. Les techniques basées sur la géométrie tropicale ont été appliquées en informatique, physique, optimisation du trafic ferroviaire, en économie et en statistique. Ce domaine relativement récent est particulièrement dynamique ; en géométrie algébrique, il s'intéresse aux propriétés asymptotiques des solutions d'équations algébriques. Dans cette thèse, nous nous placerons dans une position d'interface. En mathématiques, nous relierons les perturbations singulières des systèmes dynamiques et la géométrie tropicale. Nous utiliserons cette idée pour développer de nouvelles méthodes de réduction d'ordre des systèmes d'équations différentielles qui ont des applications importantes en robotique, en biologie des systèmes et en médecine computationnelle. En

biologie, nous aborderons la problématique de la détermination des paramètres critiques de grands réseaux biologiques avec des applications en médecine personnalisée.

Summary : Tropical geometry methods, also known as idempotent or max-plus algebras due their name to the fact that one of the pioneers of the field, Imre Simon, was Brazilian. These methods found numerous applications to computer science, physics, railway traffic, economy, and statistics. Research in this very recent field is particularly active; in algebraic geometry, it concerns asymptotic properties of systems of algebraic equations. In this thesis, we will relate the theory singular perturbations of dynamical systems and the tropical geometry. We will use this idea for developing new model order reduction methods for large systems of differential equations with applications in robotics, systems biology and computational medicine. We will also determine critical parameters of large biological networks with applications in personalized medicine.

Bibliographie/References

1. V. Noel, D. Grigoriev, S. Vakulenko, O. Radulescu. Tropical geometries and dynamics of biochemical networks. Application to hybrid cell cycle models. *Electronic Notes in Theoretical Computer Science* (2012) 284 : 75–91.
2. O.Radulescu, A.N.Gorban, A.Zinovyev, V.Noel. Reduction of dynamical biochemical reaction networks in computational biology. *Frontiers in Bioinformatics and Computational Biology* (2012) 3: 131.
3. Noel V, Grigoriev D, Vakulenko S, Radulescu O. Tropicalization and tropical equilibration of chemical reactions. In: Litvinov GL, Sergeev SN, editors. *Contemporary Mathematics* (2014) 616: 261-275.
4. Radulescu O, Vakulenko S, Grigoriev D. Model Reduction of Biochemical Reactions Networks by Tropical Analysis Methods. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* (2015) 10: 124-138.
5. Samal SS, Grigoriev D, Froehlich H, Weber A, Radulescu O. A Geometric Method for Model Reduction of Biochemical Networks with Polynomial Rate Functions. *Bulletin of Mathematical Biology* (2015) 77: 2180-2211.
6. Samal SS, Naldi A, Grigoriev D, Weber A, Théret Nathalie, Radulescu O. Geometric analysis of pathways dynamics: application to versatility of TGF-b receptors. *Biosystems* (2016) 149: 3-14.

Equipe/Team:

Dans un environnement fortement interdisciplinaire (nous sommes implant es dans un laboratoire de biologie et nous accueillons des math emateurs, informaticiens, physiciens et biologistes – 3 enseignants-chercheurs permanents et 2 étudiants en thèse), notre équipe développe des approches mathématiques, physiques et informatiques visant la compréhension de la fonction dans des systèmes biologiques. Notre objectif central est de détecter, à différentes échelles et en fonction de l'individu, les détails déterminants dans le fonctionnement cellulaire normal et pathologique. Cet objectif est essentiel pour le développement des approches thérapeutiques nouvelles contre des maladies et agents infectieux complexes. L'équipe dispose d'une infrastructure de calcul indépendante (plusieurs serveurs de calcul à 20 processeurs sous Linux) ainsi que l'accès à la plateforme de calcul intensif HPC@LR.

Our team develops mathematical, physical and computer science approaches for the understanding of the functioning of biological systems. Our environment is strongly interdisciplinary as we are part of a biology lab and we gather mathematicians, computer scientists, physicists and biologists. At the centre of our approaches is the multi-scale modelling of the biological processes by using statistical physics, dynamical systems and stochastic processes techniques. Our priority is to identify system's critical targets and essential mechanisms. This knowledge can be used to elaborate new therapies against complex diseases. The team benefit from an independent computer network (several Linux workstations with 20 cores processors) and from the access to the high performance computing platform HPC@LR.