



PROJET COFINANCÉ PAR LE FONDS EUROPÉEN DE DÉVELOPPEMENT RÉGIONAL

Post Doc project title:

Investigation of asymmetry in cell division using piecewise deterministic Markov processes

Post Doc supervisor:

Benoîte de SAPORTA, +33 4 67 14 35 72, benoite.de-saporta@umontpellier.fr

Professor, Institut Montpelliérain Alexander Grothendieck UMR 5149 CNRS-UM, Case courrier 051, Place Eugène Bataillon, F-34095 Montpellier Cedex 5, France

Location: Montpellier

Beginning: Between April and September 2018

Duration: 12 months

Project description:

The purpose of project PROMMECE is to study new mathematical models to describe the evolution of cell populations over time. Typically, these cells grow and divide into two daughter cells that will in turn grow and divide. Although cells descending from the same initial ancestor cell are genetically identical, there is a variability in measured quantities between cells (growth rate, concentration of a given protein, ...). It is therefore necessary to include randomness in models describing these phenomena. This project focuses on two main issues. The first one is to determine if there is asymmetry and memory in cell division. To do this, we will compare the existing deterministic models with new stochastic models to find experimental criteria for discriminating between models with and without memory. The second one concerns simulation and control of cell populations: how to dynamically adjust at best various parameters that influence cell growth (amount of nutrient, temperature, amount of biomass withdrawn ...) to achieve a predetermined goal such as optimizing the production of biogas.

Piecewise deterministic Markov processes (PDMP) form a large class of stochastic processes characterized by a deterministic evolution between random jumps [1,2]. They fall into the class of hybrid processes with a discrete mode or regime (normal/degraded /breakdown state, environment, the number of species present, ...) and an Euclidean component that can either be finite dimensional (time, pressure, temperature, size, growth rate, ...) or infinite dimensional (a measure representing a population and its characteristics). The continuous component evolves deterministically according to the equations of physics, chemistry, biology... Jumps occur at random with an intensity that may depend on the system state (one component fails, the environment changes, a cell divides) or when reaching the boundary of the state space (the pressure reaches a threshold and triggers a valve), and a Markov kernel selects the new value of the discrete and continuous components. The flexibility of the jump mechanism allows to model complex and dynamic random phenomena, and it naturally allows to introduce randomness in existing deterministic models to enrich them and account for more varied phenomena or uncertainty about these phenomena.

The aim of the post doc is to conduct a numerical study and comparison of deterministic and stochastic models that account for asymmetry in cell division. In particular, the candidate will try to uncover global statistics of the population that help discriminate between the various candidate models. The main application example will deal with the growth rate and / or specific protein concentration for the division of bacteria Escherichia coli related memory problems and asymmetry of the division [3,4].

Profile and skills required: PhD in applied/numerical probability or statistics, with strong interest for biological application and simulations.

References

- [1] M. H. A. Davis. Markov models and optimization, volume 49 of Monographs on Statistics and Applied Probability. Chapman & Hall, London, 1993.
- [2] B. de Saporta, F. Dufour, and H. Zhang. Numerical methods for simulation and optimization of piecewise deterministic Markov processes : application to reliability. Wiley, 2015.
- [3] E. Stewart, R. Madden, G. Paul, and F. Taddei (2005) Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division. PLoS Biol , 3(2):e45
- [4] P. Wang, L. Robert, J. Pelletier, WL. Dang, F. Taddei, A. Wright A, and S. Jun (2012) Robust growth of escherichia coli. Current Biology, 20(12):1099 – 1103



PROJET COFINANCÉ PAR LE FONDS EUROPÉEN DE DÉVELOPPEMENT RÉGIONAL

Titre du projet de Post Doc :

Etude de l'asymétrie de la division cellulaire à l'aide des Processus Markoviens déterministes par morceaux

Encadrement:

Benoîte de SAPORTA, +33 4 67 14 35 72, benoite.de-saporta@umontpellier.fr

Professor, Institut Montpelliérain Alexander Grothendieck UMR 5149 CNRS-UM, Case courrier 051, Place Eugène Bataillon, F-34095 Montpellier Cedex 5, France

Lieu: Montpellier

Date de début: Entre avril et septembre 2018

Durée: 12 mois

Description du projet:

Le but du projet PROMMECE est d'étudier de nouveaux modèles mathématiques pour décrire l'évolution au cours du temps de populations de cellules. Typiquement, ces cellules croissent puis se divisent en deux cellules filles qui vont à leur tour grandir puis se diviser. Bien que les cellules de la lignée d'une même cellule initiale soient génétiquement identiques, on observe une variabilité des quantités mesurées entre les cellules (taux de croissance, concentration d'une certaine protéine, etc). Il est donc nécessaire de disposer de modèles aléatoires pour décrire ces phénomènes. Ce projet s'intéresse à deux questions principales. La première est de déterminer s'il y a de l'asymétrie et de la mémoire dans la division cellulaire. Pour cela, on comparera les modèles déterministes existants avec de nouveaux modèles stochastiques pour trouver des critères expérimentaux permettant de discriminer les modèles avec et sans mémoire. Le deuxième axe concerne la simulation et le contrôle des populations de cellules : comment régler au mieux et de façon dynamique les différents paramètres qui influencent la croissance des cellules (quantité de nutriment, température, quantité de biomasse soutirée...) pour atteindre un objectif prédéterminé : optimiser la production de biogaz ou la dépollution par ces micro-organismes, par exemple.

Les processus markoviens déterministes par morceaux (PDMP) forment une vaste classe de processus stochastiques caractérisés par une évolution déterministe entre des sauts à mécanisme aléatoire [1,2]. Ce sont des processus de type hybride, avec une composante discrète de mode qui peut correspondre par exemple à l'état du système (normal, dégradé, panne), l'environnement, le nombre d'espèces présentes,... et une composante qui évolue dans un espace continu de dimension finie (temps, pression, température, taille, taux de croissance, etc) ou infinie (une mesure représentant une population et ses caractéristiques). La composante continue évolue de façon déterministe selon les équations de la physique, chimie, biologie ou autre. Des sauts pouvant dépendre de l'état du système surviennent de manière aléatoire (un composant tombe en panne, l'environnement change, une cellule se divise) ou déterministe (la pression atteint un seuil et une soupape se déclenche), et un noyau markovien sélectionne la nouvelle valeur des composantes discrète et continue. La grande souplesse du mécanisme de saut permet de modéliser des phénomènes dynamiques et aléatoires complexes, de même qu'elle permet naturellement d'introduire de l'aléatoire dans une modélisation déterministe pour enrichir des modèles existants et rendre compte de phénomènes plus variés ou d'incertitudes sur ces phénomènes.

L'objectif du post doc est de mener à bien une comparaison par simulation de différents modèles déterministes ou aléatoires tenant compte de l'asymétrie de la division cellulaire. En particulier, la candidate ou le candidat essayera de trouver des statistiques sur la population globale permettant de discriminer les différents modèles testés. Les résultats seront appliqués à la division d'*Escherichia coli* sur des données de taux de croissance ou de taux de certaines protéines [3,4].

Profil souhaité : doctorat en probabilité appliquées/numériques ou en statistique, fort intérêt pour les modèles biologiques et la simulation.

Références

- [1] M. H. A. Davis. Markov models and optimization, volume 49 of Monographs on Statistics and Applied Probability. Chapman & Hall, London, 1993.
- [2] B. de Saporta, F. Dufour, and H. Zhang. Numerical methods for simulation and optimization of piecewise deterministic Markov processes : application to reliability. Wiley, 2015.
- [3] E. Stewart, R. Madden, G. Paul, and F. Taddei (2005) Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division. PLoS Biol , 3(2):e45
- [4] P. Wang, L. Robert, J. Pelletier, WL. Dang, F. Taddei, A. Wright A, and S. Jun (2012) Robust growth of *escherichia coli*. Current Biology, 20(12):1099 – 1103