

Probabilités, Statistiques et EDP pour la Biologie

— Dynamique des populations et modèles sur réseaux —

1 Chercheurs, laboratoires et thèmes concernés

(LC)	Loren COQUILLE (porteuse)	IF	Proba	MCF
(RJ)	Romain JOLY	IF	EDP	MCF, HDR
(CS)	Charline SMADI	IF	Proba	CR IRSTEA
(JG)	Jimmy GARNIER (porteur)	LAMA	EDP	CR CNRS
(MG)	Marguerite GISCLON	LAMA	EDP	MCF, HDR
(VB)	Vincent BRAULT	LJK	Stats	MCF
(JC)	Julien CHEVALLIER (porteur)	LJK	Proba/Stats/EDP	MCF
(ALS)	Adeline LECLERCQ-SAMSON	LJK	Stats	PR
(EC)	Eugenio CINQUEMANI	INRIA	Stats	CR INRIA, HDR
(AM)	Aline MARGUET	INRIA	Proba/Stats	CR INRIA
(AC)	Arnaud CHAUVIÈRE	TIMC	EDP	MCF
(AS)	Angélique STEPHANOU	TIMC	EDP/Stats	CR CNRS, HDR

Laboratoires partenaires de la Fédération de Mathématiques Auvergne-Rhône-Alpes

(IF) Institut Fourier, UMR 5582

(LAMA) Laboratoire de Mathématiques de l'Université Savoie Mont-Blanc, UMR 5127

(LJK) Laboratoire Jean Kuntzmann, UMR 5224

Autres laboratoires

(INRIA) INRIA Grenoble Rhône-Alpes, équipe IBIS

(TIMC) Techniques de l'Imagerie Médicale et de la Complexité, UMR 5525

2 Points forts de l'équipe et interactions existantes

La recherche en probabilités et statistiques appliquées à la biologie sur le site de Grenoble a été renforcée par les recrutements récents de Aline MARGUET (2019) à INRIA, de Julien CHEVALLIER (2017) et Vincent BRAULT (2016) au LJK, de Loren COQUILLE (2015) à l'IF, ainsi que par la mutation récente de Charline SMADI (2019) à IRSTEA Grenoble, maintenant chercheuse associée à l'IF.

Nous avons créé un groupe de travail "math-bio" début 2018 qui regroupe une dizaine de fois par an les chercheurs de différents laboratoires du site grenoblois qui sont intéressés par les probabilités et statistiques appliquées à la biologie. Nous avons la volonté de créer de nouvelles interactions, notamment avec le domaine des EDP et l'équipe de Chambéry, que cet appel à projet permettra de réaliser.

L'équipe de 12 personnes que nous proposons est très équilibrée, tant thématiquement (au moins 4 chercheurs de chacune des 3 spécialités, Proba/Stat/EDP) que du point de vue du ratio hommes/femmes (qui est de 1). De plus, 5 personnes sont habilitées (dont au moins une par laboratoire), ce qui nous permettra d'encadrer de futurs projets de thèses.

Au-delà de notre groupe de travail, plusieurs collaborations existent déjà :

- publications en commun par
 - Arnaud CHAUVIÈRE et Angélique STEPHANOU [28, 29],
 - Eugenio CINQUEMANI et Aline MARGUET [22],
 - Loren COQUILLE et Charline SMADI [4],
 - Aline MARGUET et Charline SMADI [23],
- co-encadrement de thèse par Adeline LECLERCQ-SAMSON et Loren COQUILLE [12],
- participation à l'organisation du *workshop sur la dynamique des communautés sur Twitter en période électorale : analyse par graphes aléatoires* en 2018 par Vincent BRAULT, Julien CHEVALLIER, Adeline LECLERCQ-SAMSON, Charline SMADI.

3 Projet de recherche

3.1 Dynamique des populations

3.1.1 Convergence de modèles individu-centrés vers des EDP (Proba-EDP / IF-LAMA-TIMC)

LC et CS ont étudié des modèles stochastiques individu-centrés de dynamique des populations, dont les limites en grandes populations ont notamment été décrites dans [15]. Les modèles structurés en traits et en espace, faisant intervenir des EDP à la limite, sont plus difficiles à étudier [5, 25, 20]. JG et ses co-auteurs [2] ont étudié un modèle proche de celui de [25] mais avec des opérateurs de diffusion non-locaux et un noyau à queue lourde. Ils n'ont pas étudié les modèles stochastiques sous-jacents, ce qui constitue un premier projet de collaboration naturel. Un second projet concerne l'extension des modèles individu-centrés à des modèles de communauté avec plusieurs espèces en interaction. JG travaille en collaboration avec le LECA sur un modèle de communauté mutualiste spatialisée. Nous souhaitons étudier l'extension de ces modèles mono-espèce à des modèles multi-espèces qui devraient faire intervenir un système d'EDP à la limite [13]. AC a travaillé sur des problématiques liées, dans un contexte appliqué à la dynamique des systèmes multicellulaires [7, 6].

3.1.2 Identifiabilité des modèles à effets mixtes (Proba-Stat / LJK-INRIA)

Les modèles à effets mixtes ont récemment été utilisés et développés par EC et AM [21, 22] pour décrire la dynamique de populations de cellules. Ces modèles ont fait l'objet de nombreuses études théoriques, et il existe des outils spécifiques pour la modélisation à effets mixtes à partir de données [18]. Pourtant, l'identifiabilité de ces modèles reste complexe du fait de leur structure hiérarchique [19]. Nous souhaitons aborder cette question, notamment dans le cas de dynamiques stochastiques, grâce à l'expertise d'EC sur l'identifiabilité [10], et d'ALS sur les modèles à effets mixtes [11, 27]. Les connaissances d'AM sur les populations branchantes [16] nous permettront de généraliser l'étude au cas de données sur des arbres. Enfin, une compréhension fine de l'identifiabilité structurelle et pratique de ces modèles constituera le point de départ théorique pour le développement de méthodes pour le design optimal d'expériences [26].

3.1.3 Identification et transition d'échelle dans des modèles hybrides (Stat-EDP/TIMC-LJK)

AC et AS s'intéressent aux facteurs environnementaux influençant la croissance tumorale. Ils développent des modèles hybrides continus-discrets, couplant des EDP pour les champs diffusifs décrivant les ressources et les tissus, à des automates cellulaires rendant compte de la cellule et intégrant ses propriétés individuelles [28, 29]. Dans ce contexte, ils sont confrontés à deux difficultés majeures. La première concerne l'identification des paramètres, nécessitant le développement de méthodes statistiques adaptées à la nature du modèle, et constitue un sujet dont ALS est experte. La seconde concerne la transition d'échelle de la cellule individuelle à la population. Un passage à la limite continue se révèle nécessaire pour transformer le modèle automate discret en une formulation à base d'EDP et faciliter ainsi le calcul numérique. Les modèles continus font intervenir des problèmes de propagation de fronts, domaine dans lequel JG, MG et RJ ont déjà travaillé.

3.2 Modèles sur réseaux

3.2.1 Limites d'échelle de processus de Hawkes (Proba-EDP / LJK-IF-LAMA)

Les équations de champ neuronal [30, 1] fournissent des modèles EDP simples permettant de décrire la propagation de l'activité au sein d'un réseau de neurones structuré en espace. Ces modèles sont obtenus par limite d'échelle à partir des processus de Hawkes [8] et une équation de champ neuronal stochastique a même été rigoureusement dérivée par JC et ses co-auteurs dans [9]. La présence de fronts de propagation sur les équations de champ neuronal est connue [14]. Nous avons pour projet d'étudier ce type de comportement sur la version stochastique.

3.2.2 Inférence de réseaux d'interactions (Proba-Stat / INRIA-LJK-LAMA)

Dans le cadre de l'étude des populations microbiennes, EC [24] et AM s'intéressent aux dynamiques des communautés bactériennes dont le réseau d'interactions est fixé. JG développe également des modèles de communauté mutualiste spatialisées pour un réseau d'interactions fixé. Dans ces applications et d'autres, une étape préliminaire consiste à inférer la structure du réseau et des dynamiques d'interactions associées. Alors que l'inférence des paramètres des modèles sur des réseaux est un problème statistique classique, l'estimation de la structure du réseau est un défi en soi. VB travaille sur l'évolution des graphes et la formation de communautés, en adaptant les modèles statistiques proposés par [3]. Par ailleurs, RJ a travaillé sur les propriétés génériques d'EDO sur les réseaux [17], ce qui peut éclairer le sujet par des intuitions d'origine analytique.

Références

- [1] S. AMARI, *Dynamics of pattern formation in lateral-inhibition type neural fields*, Biol. Cybern., 27 (1977), pp. 77–87.
- [2] E. BOUIN, J. GARNIER, C. HENDERSON, AND F. PATOUT, *Thin Front Limit of an Integro-differential Fisher-KPP Equation with Fat-Tailed Kernels*, SIAM J. Math. Anal., 50 (2018), pp. 3365–3394.
- [3] C. BOUVEYRON, P. LATOUCHE, AND R. ZREIK, *The stochastic topic block model for the clustering of vertices in networks with textual edges*, Stat. Comput., 28 (2018), pp. 11–31.
- [4] A. BOVIER, L. COQUILLE, AND C. SMADI, *Crossing a fitness valley as a metastable transition in a stochastic population model*, Ann. Appl. Probab., 29 (2019), pp. 3541–3589.
- [5] N. CHAMPAGNAT AND S. MÉLÉARD, *Invasion and adaptive evolution for individual-based spatially structured populations*, J. Math. Biol., 55 (2007), pp. 147–188.
- [6] A. CHAUVIERE, H. HATZIKIROU, I. G. KEVREKIDIS, J. S. LOWENGRUB, AND V. CRISTINI, *Dynamic density functional theory of solid tumor growth : Preliminary models.*, AIP Adv., 2 (2012), p. 11210.
- [7] A. CHAUVIERE, T. HILLEN, AND L. PREZIOSI, *Modeling cell movement in anisotropic and heterogeneous network tissues*, Networks Heterog. Media, 2 (2007), pp. 333–357.
- [8] J. CHEVALLIER, A. DUARTE, E. LÖCHERBACH, AND G. OST, *Mean field limits for nonlinear spatially extended Hawkes processes with exponential memory kernels*, Stoch. Process. their Appl., 129 (2019), pp. 1–27.
- [9] J. CHEVALLIER AND G. OST, *Fluctuations for Spatially Extended Hawkes Processes*, ArXiv Prepr. 1909.06401, (2019).
- [10] E. CINQUEMANI, *Identifiability and Reconstruction of Biochemical Reaction Networks from Population Snapshot Data*, Processes, 6 (2018), p. 136.
- [11] F. COMTE, V. GENON-CATALOT, AND A. SAMSON, *Nonparametric estimation for stochastic differential equations with random effects*, Stoch. Process. their Appl., 123 (2013), pp. 2522–2551.
- [12] M. DIABATE, L. COQUILLE, AND A. SAMSON, *Parameter estimation and treatment optimization in a stochastic model for immunotherapy of cancer*, ArXiv Prepr. 1806.01915, (2018).
- [13] M. DOEBELI AND U. DIECKMANN, *Evolutionary Branching and Sympatric Speciation Caused by Different Types of Ecological Interactions.*, Am. Nat., 156 (2000), pp. S77–S101.
- [14] B. ERMENTROUT AND J. MCLEOD, *Existence and uniqueness of travelling waves for a neural network*, Proc. R. Soc. Edinburgh Sect. A Math., 123 (1993), pp. 461–478.
- [15] N. FOURNIER AND S. MÉLÉARD, *A microscopic probabilistic description of a locally regulated population and macroscopic approximations*, Ann. Appl. Probab., 14 (2004), pp. 1880–1919.
- [16] M. HOFFMANN AND A. MARGUET, *Statistical estimation in a randomly structured branching population*, Stoch. Process. their Appl., 129 (2019), pp. 5236–5277.
- [17] R. JOLY, *Observation and inverse problems in coupled cell networks*, Nonlinearity, 25 (2012), pp. 657–676.
- [18] M. LAVIELLE, *Mixed effects models for the population approach : models, tasks, methods and tools*, New York : Chapman and Hall/CRC, 2015.
- [19] M. LAVIELLE AND L. AARONS, *What do we mean by identifiability in mixed effects models ?*, J. Pharmacokinet. Pharmacodyn., 43 (2016), pp. 111–122.
- [20] H. LEMAN, S. MÉLÉARD, AND S. MIRRAHIMI, *Influence of a spatial structure on the long time behavior of a competitive Lotka-Volterra type system*, Discret. Contin. Dyn. Syst. - Ser. B, 20 (2015), pp. 469–493.
- [21] A. LLAMOSI, A. M. GONZALEZ-VARGAS, C. VERSARI, E. CINQUEMANI, G. FERRARI-TRECATE, P. HERSEN, AND G. BATT, *What Population Reveals about Individual Cell Identity : Single-Cell Parameter Estimation of Models of Gene Expression in Yeast*, PLOS Comput. Biol., 12 (2016), p. e1004706.
- [22] A. MARGUET, M. LAVIELLE, AND E. CINQUEMANI, *Inheritance and variability of kinetic gene expression parameters in microbial cells : modeling and inference from lineage tree data*, Bioinformatics, 35 (2019), pp. i586–i595.
- [23] A. MARGUET AND C. SMADI, *Long time behaviour of a general class of branching Markov Processes*, ArXiv Prepr. 1908.11592, (2019).

- [24] M. MAURI, J. GOUZÉ, H. DE JONG, AND E. CINQUEMANI, *Enhanced production of heterologous proteins by a synthetic microbial community : Conditions and trade-offs*, submitted, (2019).
- [25] S. MÉLÉARD AND S. MIRRAHIMI, *Singular Limits for Reaction-Diffusion Equations with Fractional Laplacian and Local or Nonlocal Nonlinearity*, Commun. Partial Differ. Equations, 40 (2015), pp. 957–993.
- [26] J. RUESS, A. MILIAS-ARGEITIS, AND J. LYGEROS, *Designing experiments to understand the variability in biochemical reaction networks*, J. R. Soc. Interface, 10 (2013), p. 20130588.
- [27] M. G. RUSE, A. SAMSON, AND S. DITLEVSEN, *Inference for biomedical data by using diffusion models with covariates and mixed effects*, J. R. Stat. Soc. Ser. C Appl. Stat., (2019), p. rssc.12386.
- [28] A. STÉPHANOU, S. LE FLOC'H, AND A. CHAUVIÈRE, *A Hybrid Model to Test the Importance of Mechanical Cues Driving Cell Migration in Angiogenesis*, Math. Model. Nat. Phenom., 10 (2015), pp. 142–166.
- [29] A. STÉPHANOU, S. LE FLOC'H, AND A. CHAUVIÈRE, *Hybrid modelling of mechanical cues in cell migration*, ITM Web Conf., 5 (2015), p. 00012.
- [30] H. R. WILSON AND J. D. COWAN, *Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons*, Biophys. J., 12 (1972), pp. 1–24.