



Offer #2019-01661

Doctorant F/H Programmation Analogique Chimique et application à la Réalisation de Globules Rouges Artificiels Minimaux

The offer description below is in French

Contract type : Fixed-term contract

Level of qualifications required : Graduate degree or equivalent

Fonction : PhD Position

About the research centre or Inria department

Le centre de recherche Inria Saclay – Île-de-France, créé en 2008, accueille 450 scientifiques et 60 membres des services d'appui à la recherche. Les scientifiques sont organisés en 28 équipes de recherche dont 23 sont communes avec des partenaires du plateau de Saclay.

Le centre Inria Saclay - Île-de-France est un acteur essentiel de la recherche en sciences du numérique sur le plateau de Saclay. Il porte les valeurs et les projets qui font l'originalité d'Inria dans le paysage de la recherche : l'excellence scientifique, le transfert technologique, les partenariats pluridisciplinaires avec des établissements aux compétences complémentaires aux nôtres, afin de maximiser l'impact scientifique, économique et sociétal d'Inria.

Context

L'EP Lifeware développe une méthode originale de conception de circuits biochimiques analogiques permettant en principe d'implanter toute fonction réelle calculable (1). Ce cadre théorique, implémenté dans Biocham-4, et auquel s'ajoute actuellement des méthodes de conception par évolution artificielle (3), permet la conception de circuits biochimiques abstraits pour toute fonction: commande PI(D), fonctions sigmoïdes pour la conversion analogique-numérique de signaux, portes logiques, oscillateurs, programmes impératifs, etc.

En collaboration avec le lab. Sys2diag Franck Molina, CRNS-Alcen Montpellier, de tels circuits chimiques peuvent être concrétisés avec de vraies enzymes (par exemple par recherche dans la base de données BRENDA), et implantés dans des vésicules artificielles pour être évalués (2).

Les globules rouges sont des cellules (non vivantes) sans ADN. La synthèse de globules rouges simplifiés artificiels de novo (et non pas par différenciation artificielle de cellules souches) serait une révolution en santé avec de nombreuses applications dans le domaine de la transfusion sanguine, ou de l'oxygénation de tissus pathologiques.

En nous appuyant sur les travaux antérieurs théoriques et pratiques de nos équipes (qui collaborent par ailleurs dans le cadre de l'ANR BIOPSY), nous pensons savoir concevoir et synthétiser des globules rouges artificiels minimaux, ce qui serait une première mondiale (l'état de l'art consistant plutôt à procéder par différenciation de cellules souches).

(1) Fages, François, Le Guludec, Guillaume and Bournez, Olivier, Pouly, Amaury. Strong Turing Completeness of Continuous Chemical Reaction Networks and Compilation of Mixed Analog-Digital Programs. In CMSB'17: Proceedings of the fifteen international conference on Computational Methods in Systems Biology, pages 108–127, LNCS 10545, 2017.

(2) Alexis Courbet, Patrick Amar, François Fages, Eric Renard, Franck Molina. Computer-aided biochemical programming of synthetic microreactors as diagnostic devices. *Molecular Systems Biology*, 14(4), 2018.

(3) Elisabeth Degrand, Mathieu Hemery, and François Fages. On Chemical Reaction Network Design by a Nested Evolution Algorithm. Submitted to CMSB 2019.

Assignment

La motivation applicative de la thèse est la conception de globules rouges artificiels minimaux. Un globule rouge peut être vu comme une vésicule formée d'une membrane constituée par une bicouche phospholipidique, et remplie d'hémoglobine. Cependant deux systèmes assurent leur stabilité dans le sang et leur fonction de transport de l'oxygène des poumons aux différents tissus :

- un système de transport membranaire qui assure le maintien du volume du globule rouge constant au cours des échanges d'oxygène,
- un cytosquelette qui permet de déformer le globule (disque biconcave de 6-8 μ m de diamètre) pour son entrée dans les capillaires sanguins les plus fins (2 μ m).

L'application visée consiste à synthétiser des globules rouges artificiels minimaux pour la fonction respiration

- formes d'une bicouche phospholipidique,
- remplis d'hémoglobine
- dotés d'un système artificiel de maintien du volume constant par réactions de régulation et transporteurs membranaires synthétiques,
- sans cytosquelette, donc de forme sphérique, mais de diamètre variable contrôlé réductible à 1 μ pour assurer leur transport dans les capillaires.

Main activities

Le sujet de la thèse est de développer des méthodes de conception de programmes chimiques analogiques permettant de réaliser l'objectif applicatif, en contribuant

1) d'une part aux méthodes de génération de circuits chimiques par compilation de fonctions mathématiques et de programmes (1) dont nous sommes pionniers

2) d'autre part aux méthodes complémentaires d'apprentissage automatique et d'évolution artificielle in silico de circuits chimiques comme (3) en cours de recherches actives dans l'EP Lifeware

3) plus éventuellement aux méthodes de concrétisation des circuits chimiques abstraits par recherche dans les bases de données d'enzymes permettant leur réalisation (2)

Skills

Les compétences souhaitées correspondent à un profil d'ingénieur avec des connaissances solides en mathématiques (équations différentielles, probabilités) et en informatique (calculabilité, complexité, algorithmique, programmation). Des connaissances en chimie et en biologie seront évidemment un plus.

Benefits package

- Restauration subventionnée
- Transports publics remboursés partiellement
- Congés: 7 semaines de congés annuels + 10 jours de RTT (base temps plein) + possibilité d'autorisations d'absence exceptionnelle (ex : enfants malades, déménagement)
- Possibilité de télétravail (après 6 mois d'ancienneté) et aménagement du temps de travail
- Équipements professionnels à disposition (visioconférence, prêts de matériels informatiques, etc.)
- Prestations sociales, culturelles et sportives (Association de gestion des œuvres sociales d'Inria)
- Accès à la formation professionnelle
- Sécurité sociale

Remuneration

Salaire mensuel : 1.982 euros (1ère et 2nd année) - 2.085 euros (3ème année)

General Information

- **Theme/Domain** : Computational Biology
- **Town/city** : PALAISEAU
- **Inria Center** : [Centre Inria de Saclay](#)
- **Starting date** : 2019-10-01
- **Duration of contract** : 3 years
- **Deadline to apply** : 2019-09-30

Contacts

- **Inria Team** : [LIFEWARE](#)
- **PhD Supervisor** :
Fages François / Francois.Fages@inria.fr

About Inria

Inria is the French national research institute dedicated to digital science and technology. It employs 2,600 people. Its 200 agile project teams, generally run jointly with academic partners, include more than 3,500 scientists and engineers working to meet the challenges of digital technology, often at the interface with other disciplines. The Institute also employs numerous talents in over forty different professions. 900 research support staff contribute to the preparation and development of scientific and entrepreneurial projects that have a worldwide impact.

Warning : you must enter your e-mail address in order to save your application to Inria. Applications must be submitted online on the Inria website. Processing of applications sent from other channels is not guaranteed.

Instruction to apply

Defence Security :

This position is likely to be situated in a restricted area (ZRR), as defined in Decree No. 2011-1425 relating to the protection of national scientific and technical potential (PPST). Authorisation to enter an area is granted by the director of the unit, following a favourable Ministerial decision, as defined in the decree of 3 July 2012 relating to the PPST. An unfavourable Ministerial decision in respect of a position situated in a ZRR would result in the cancellation of the appointment.

Recruitment Policy :

As part of its diversity policy, all Inria positions are accessible to people with disabilities.