

Reconstruction tomographique avec intervalles de confiance

Stage de recherche, CREATIS, INSA Lyon, France

Dans le cadre d'un projet financé par la Fédération Informatique de Lyon (FIL), nous sommes à la recherche d'un.e étudiant.e motivé.e pour explorer des algorithmes d'apprentissage machine pour la reconstruction d'images en tomographie 2D et 3D. La durée du stage peut être variable, entre 3 et 6 mois.

Mots-clés Reconstruction d'images, tomographie électronique, apprentissage profond, apprentissage machine, imagerie computationnelle, traitement d'images.

Supervision:

- Valentin Debarnot, CREATIS, (junior professor INSA Lyon): sites.google.com/view/debarnot/
- Christophe Combet, (chargé de recherche, CIRI)
- Christiane Riedel (full professor , CIRI)

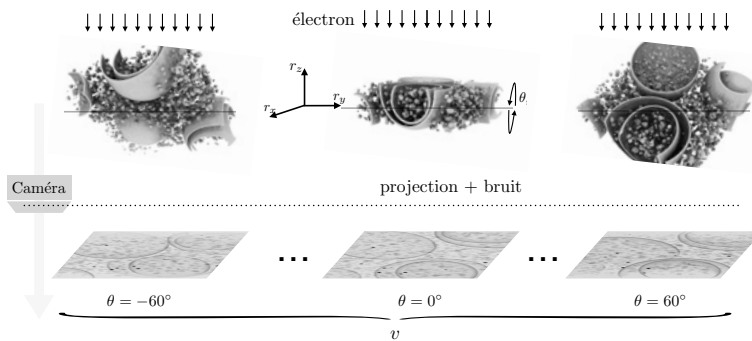
Motivation : La cryo-tomographie électronique (cryo-ET) est une technique d'imagerie qui permet de visualiser les molécules biologiques et les structures intracellulaires dans leur environnement 3D d'origine avec une résolution nanométrique. Contrairement à d'autres méthodes permettant de déterminer la structure des protéines, qui nécessitent l'isolation ou la cristallisation des molécules, la cryo-ET capture l'ensemble du contexte intracellulaire, essentiel à la compréhension des fonctions biologiques. Elle comble le fossé entre l'imagerie moléculaire et l'analyse de cellules entières, offrant un aperçu de l'organisation et de la dynamique cellulaires [1].

Problème de reconstruction: En pratique, les échantillons biologiques sont vitrifiés (congelés rapidement) et exposés à un faisceau d'électrons afin d'obtenir des mesures à une séquence donnée d'angles d'inclinaison, voir la Figure 2a. Le modèle d'acquisition est relativement bien compris d'un point de vue mathématique et peut être modélisé en observant $N_\theta \in [40, 60]$ images v of size $n \times n$:

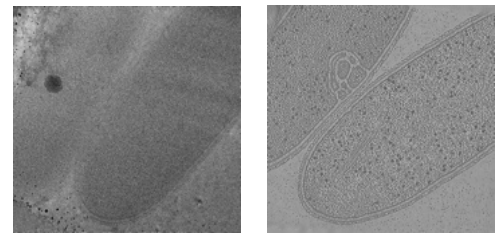
$$v = \mathcal{P}(A(u)), \quad (1)$$

où A est l'opérateur de tomographie décrivant le microscope, $u \in \mathbb{R}^{n \times n \times n}$ est la densité volumique à reconstruire et $\mathcal{P}$ est un terme de perturbation (par exemple, bruit gaussien additif Gaussien, bruit de Poisson, opérateur de déformation).

La cryo-ET est une technique d'imagerie en rapide expansion, notamment grâce à une série d'avancées matérielles ayant considérablement simplifié sa mise en œuvre expérimentale. Malgré ces progrès, la résolution des reconstructions reste limitée par deux contraintes majeures inhérentes à l'acquisition : (1) la quantité limitée d'électrons qui peut être utilisée pour imager l'échantillon avant qu'il ne soit sévèrement endommagé, et (2) les limitations de la platine du microscope et du support de l'échantillon, permettant d'échantillonner un incrément angulaire d'un maximum de 280° . Ces limitations se traduisent par un rapport signal/bruit très faible, un échantillonnage angulaire grossier (généralement $2 - 3^\circ$ d'incrément d'inclinaison) et un manque d'informations, l'opérateur d'acquisition à un noyau pour la reconstruction du volume 3D.



(a) Illustration du processus d'acquisition de la cryo-ET.



(b) Projection observée à l'inclinaison -40° .
(c) Coupe centrale de la reconstruction à l'état de l'art.

Approches existantes : Pour compenser ces limitations, des outils computationnels basés sur des techniques classiques de traitement du signal, tels que le filtrage fréquentiel ou spatial, sont couramment utilisés. Plus récemment, des méthodes d'apprentissage auto-supervisé (CryoLithe [2], CryoCare [3], IsoNet [4], DeepDeWedge [5]) — notamment inspirées des principes comme Noise2Noise [6] ou la régularisation par équivariance [7] — ont démontré leur capacité à améliorer significativement la qualité des volumes. Ces avancées ont, en retour, facilité les étapes d'analyse et d'interprétation des données. En effet, les volumes reconstruits en cryo-ET peuvent atteindre plusieurs gigaoctets, et nécessitent souvent plusieurs semaines de traitement manuel en l'absence de ces outils d'apprentissage automatique. Finalement, le principal défi en cryo-ET est de reconstruire des structures biologiques proches de l'échelle atomique, pour lesquelles très peu d'informations sont disponibles. Dans ce contexte, les biologistes restent naturellement méfiants face à des réseaux de neurones capables de produire des structures nouvelles, souvent jamais observées à de telles résolutions.

Projet de recherche : Le stage portera sur le développement d'un nouvel algorithme pour la cryo-ET, spécialement conçu pour atténuer les effets du cône manquant lors de la visualisation. Cet algorithme s'appuiera sur la redondance des informations intrinsèques aux séries inclinées pour estimer localement l'incertitude dans la reconstruction. L'algorithme proposé sera basé sur une modélisation mathématique rigoureuse du problème inverse, permettant de combiner les différentes sources d'informations d'une manière physiquement admissible. Plus précisément, nous nous appuierons sur le principe d'équivariance par rotation, un outil de traitement du signal utile déjà mis en œuvre dans les méthodes récentes de cryo-ET et étudié théoriquement dans un cadre général. De plus, les fondements théoriques de cet algorithme sont suffisamment généraux pour envisager des extensions à d'autres modalités de tomographie, telles que la tomographie médicale ou la tomographie à rayons X (angle limité ou vue clairsemée), où se posent des problèmes similaires de reconstructions incomplètes ou incertaines.

Environnement : Le projet sera mené au sein du [laboratoire CREATIS](#), un laboratoire multidisciplinaire reconnu pour son expertise en imagerie médicale, à l'INSA Lyon. Ce projet sera mené en étroite collaboration avec C. Combet et C. Riedel à l'ENS Lyon et un autre stagiaire recruté pour la même période. Les compétences acquises au cours de ce stage, en intelligence artificielle et en traitement d'images appliqués à des problèmes multidisciplinaires (microscopie, médecine), seront facilement exploitables dans les domaines académique et industriel.

Ce projet pourra être poursuivi par une thèse de doctorat sur des sujets similaires.

Comment candidater ? Veuillez envoyer vos relevés de notes à valentin.debarnot@creatis.insa-lyon.fr.

Tomography reconstruction with confidence intervals

Research internship, CREATIS, INSA Lyon, France

As part of a project funded by the Fédération Informatique de Lyon (FIL), we are looking for a motivated student to explore machine learning algorithms for image reconstruction in 2D and 3D tomography. The duration of the internship can vary between 3 and 6 months.

Keywords Image reconstruction, computed tomography, deep learning, machine learning, computational imaging, image processing.

Supervision:

- Valentin Debarnot, CREATIS, (junior professor INSA Lyon): sites.google.com/view/debarnot/
- Christophe Combet, (chargé de recherche, CIRI)
- Christiane Riedel (full professor , CIRI)

Motivation: Cryo-electron tomography (cryo-ET) is an imaging technique that visualizes biological molecules and intracellular structures in their original 3D environment at nanometer resolution. Unlike other methods for determining protein structure, which require molecules to be isolated or crystallized, cryo-ET captures the entire intracellular context that is crucial for understanding biological function. It bridges the gap between molecular imaging and whole-cell analysis, offering a view into cellular organization and dynamics [1].

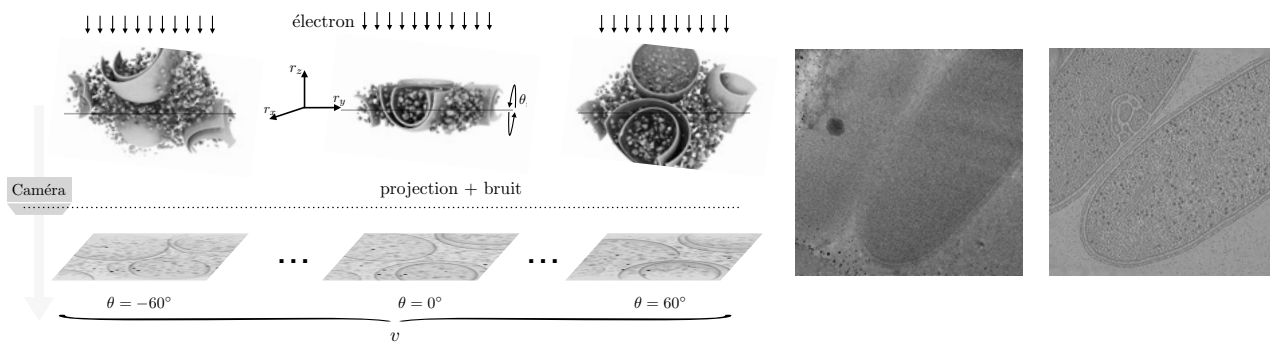
Reconstruction problem: In practice, biological samples are vitrified (rapidly frozen) and exposed to an electron beam to obtain measurements at a given sequence of tilt angles, see Figure 2a. The acquisition model is relatively well understood from a mathematical point of view, and can be modeled by observing $N_\theta \in [40, 60]$ images v of size $n \times n$:

$$v = \mathcal{P}(A(u)), \quad (2)$$

where A is the tomography operator describing the microscope, $u \in \mathbb{R}^{n \times n \times n}$ is the volume density to be reconstructed and $\mathcal{P}$ is a perturbation term (e.g. additive Gaussian noise, Poisson noise, deformation operator).

Cryo-ET is a rapidly growing imaging technique, thanks in particular to a series of hardware advances that have greatly simplified its experimental implementation. Despite these advances, the resolution of reconstructions remains limited by two major constraints inherent to acquisition: (1) the limited amount of electrons that can be used to image the sample before it is severely damaged, and (2) the limitations of the microscope stage and sample holder, which allow sampling of a maximum angular increment of 280° . These limitations result in a very low signal-to-noise ratio, coarse angular sampling (typically $2 - 3^\circ$ tilt increments), and a lack of information, with the single-core acquisition operator for 3D volume reconstruction.

Existing approaches: To compensate for these limitations, computational tools based on classical signal processing techniques, such as frequency or spatial filtering, are commonly used. More recently, self-supervised learning methods (CryoLithe [2], CryoCare [3], IsoNet [4], DeepDeWedge [5])—inspired in particular by principles such as Noise2Noise [6] or equivariance regularization [7]—have demonstrated their ability to significantly improve volume quality. These advances have, in turn, facilitated the data analysis and interpretation stages. In fact, cryo-ET reconstructed volumes can reach several gigabytes and often require several weeks of manual processing in the absence of these machine learning tools. Finally, the main challenge in cryo-ET is to reconstruct biological structures close to the atomic scale, for which very little information is available. In this context, biologists remain naturally cautious of neural networks capable of producing new structures, often never before observed at such resolutions.



(a) Illustration of the cryo-ET acquisition process.

(b) Observed projection (c) Central slice of the state-of-the-art reconstruction.

Research project: The internship will focus on developing a new algorithm for cryo-ET, specifically designed to mitigate the effects of the missing wedge during visualization. This algorithm will rely on the redundancy of information intrinsic to tilted series to locally estimate the uncertainty in the reconstruction. The proposed algorithm will be based on a rigorous mathematical modeling of the inverse problem, allowing the different sources of information to be combined in a physically meaningful manner. More precisely, we will rely on rotation equivariance, a useful signal processing tool already implemented in recent cryo-ET methods and studied theoretically in a general framework. Furthermore, the theoretical foundations of this algorithm are sufficiently general to consider extensions to other tomography modalities, such as medical tomography or X-ray tomography (limited angle or sparse view), where similar problems of incomplete or uncertain reconstructions arise.

Environment: The project will be carried out at the [CREATIS laboratory](#), a recognized multidisciplinary laboratory with extensive expertise in medical imaging, at INSA Lyon. This project will be conducted in close collaboration with C. Combet and C. Riedel at ENS Lyon and another intern recruited on the same period. The skills developed over the course of this internship, in artificial intelligence and image processing applied to multidisciplinary problems (microscopy, medicine), will be easily exploited in both academic and industrial fields.

This project may be continued by a PhD thesis on similar topics.

How to apply? Please send your academic records to valentin.debarnot@creatis.insa-lyon.fr.

References

- [1] Paula P Navarro. Quantitative cryo-electron tomography. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9:934465, 2022.
- [2] Vinith Kishore, Valentin Debarnot, Ricardo D Righetto, AmirEhsan Khorashadizadeh, and Ivan Dokmanić. End-to-end localized deep learning for Cryo-ET. *arXiv preprint arXiv:2501.15246*, 2025.
- [3] Tim-Oliver Buchholz, Mareike Jordan, Gaia Pigino, and Florian Jug. Cryo-care: Content-aware image restoration for cryo-transmission electron microscopy data. In *2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019)*, pages 502–506. IEEE, 2019.
- [4] Yun-Tao Liu, Heng Zhang, Hui Wang, Chang-Lu Tao, Guo-Qiang Bi, and Z Hong Zhou. Isotropic reconstruction for electron tomography with deep learning. *Nature communications*, 13(1):6482, 2022.
- [5] Simon Wiedemann and Reinhard Heckel. A deep learning method for simultaneous denoising and missing wedge reconstruction in cryogenic electron tomography. *Nature Communications*, 15(1):8255, 2024.
- [6] Jaakko Lehtinen, Jacob Munkberg, Jon Hasselgren, Samuli Laine, Tero Karras, Miika Aittala, and Timo Aila. Noise2noise: Learning image restoration without clean data. *arXiv preprint arXiv:1803.04189*, 2018.
- [7] Dongdong Chen, Julián Tachella, and Mike E Davies. Equivariant imaging: Learning beyond the range space. In *Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision*, pages 4379–4388, 2021.