

Rapport d'activités

| | |
|-------------------------------------|---|
| Nom d'usage : IVANOV | Prénom : Sergiu |
| Corps/grade : Maître de conférences | Discipline/section : Informatique CNU27 |

<https://www.ibisc.univ-evry.fr/~sivanov/fr/index.html>

1 Synthèse du parcours professionnel et contexte d'exercice

Originaire de la République de Moldavie, je travaille dans l'enseignement supérieur et la recherche française depuis octobre 2012. J'ai effectué une thèse de doctorat en informatique à l'Université Paris-Est Créteil entre 2012 et 2015. Durant l'année universitaire 2015–2016, j'ai été ATER à l'Université Paris-Est Créteil. L'année suivante 2016–2017 j'ai été chercheur postdoctoral à l'Université Grenoble-Alpes. Enfin, j'ai été recruté à l'Université d'Évry (Université Paris-Saclay) en tant que maître de conférences en informatique (section CNU 27) en septembre 2017.

Dans cette section, je présente la synthèse de mes activités professionnelles selon ces périodes majeures de ma carrière. Les sections suivantes donnent un aperçu plus détaillé de mes travaux d'enseignement, de recherche et d'intérêt collectif durant les quatre dernières années.

1.1 Thèse de doctorat

2012–2015

J'ai réalisé ma thèse de doctorat intitulée « Étude de la puissance d'expression et de l'universalité des modèles de calcul inspirés par la biologie » sous la direction de Serghei VERLAN au laboratoire LACL à l'Université Paris-Est Créteil. Dans cette thèse, nous nous sommes penchés sur la complexité de modèles de réécriture de chaînes de caractères abstraits et de multi-ensembles. Nous avons particulièrement étudié les variants très restreints, dont les opérations s'apparentent aux modifications qui peuvent arriver aux polymères du vivant, et notamment à l'ADN et l'ARN.

En parallèle de mes travaux de thèse, j'ai établi de nombreuses collaborations au sein du laboratoire LACL et à l'international. J'ai notamment collaboré avec Antoine SPICHER au LACL sur une algèbre de modèles : un langage abstrait universel qui pourrait d'une part capter une classe large de modèles des systèmes complexes, et d'autre part établir des règles de composition de modèles. À l'international, j'ai établi une collaboration toujours active avec Ion PETRE de l'Université de Turku, Finlande, dans le cadre de laquelle nous étudions les systèmes à réactions, un modèle de réécriture d'ensembles conçu pour représenter les propriétés qualitatives des interactions du vivant. J'ai également développé une collaboration avec Rudolf FREUND à TU Wien, Autriche, et avec Artiom ALHAZOV, à l'Institut des Mathématiques et d'Informatique de Moldavie, dans le cadre de laquelle nous étudions différentes propriétés calculatoires des systèmes à membranes, un modèle de réécriture hiérarchique de multi-ensembles, inspiré par la compartimentation de la cellule vivante.

Mon contrat doctoral comportait une mission d'enseignement qui m'a permis d'intervenir à tous les niveaux de licence d'informatique. Enfin, je me suis investi dans la vie du laboratoire en préparant des posters pour des journées recherche, en participant au séminaire du laboratoire, et en animant une cellule de soutien informelle pour les doctorants en difficulté.

1.2 ATER

2015–2016

J'ai été ATER à plein temps dans l'école d'ingénieurs ESIAG (actuellement EPISEN) associée à l'Université Paris-Est Créteil. J'ai repris intégralement l'enseignement de la matière « Introduction

à l'infrastructure système et réseaux », CM et TD, que j'ai entièrement refondue. J'ai également enseigné une partie de la matière « Langages réguliers et automates ». Enfin, j'ai conçu le cours de programmation fonctionnelle en Haskell « Haskell for Life », que j'ai enseigné aux étudiant·e·s en master et doctorat à l'université Åbo Akademi à Turku, en Finlande.

En termes de recherche, j'ai continué à développer et à approfondir mes collaborations à l'échelle nationale et internationale. En particulier, j'ai participé à la finalisation des travaux sur l'algèbre des modèles, et j'ai effectué deux séjours de recherche : à Vienne, Autriche pour collaborer avec Rudolf FREUND, et à Turku, Finlande pour collaborer avec Ion PETRE.

1.3 Chercheur postdoctoral

2016–2017

En 2016, j'ai souhaité me rapprocher de la biologie afin de renforcer la fondation de mes travaux théoriques. Dans ce but, j'ai rejoint Nicolas GLADE à l'Université Grenoble-Alpes pour travailler sur la modélisation du rôle du cytosquelette dans l'activation des plaquettes sanguines : les cellules responsables des premières étapes de l'arrêt du saignement de la plaie (l'hémostase). Au cours de cette collaboration, j'ai pu m'initier à la biologie théorique auprès de Nicolas GLADE et de ses collègues : Angélique STÉPHANOU, Ibrahim CHEDDADI, Éric FANCHON, Arnaud CHAUVIÈRE, Laurent TRILLING. Les questions majeures étudiées dans la biologie théorique, – les origines du vivant, les mécanismes de l'évolution, la nature du cancer –, me semblent très importantes, et je continue à y travailler activement, en collaboration avec les collègues à Grenoble. C'est également à travers ces questions et auprès de Nicolas GLADE que je me suis initié à la philosophie des sciences.

Mon contrat postdoctoral n'a pas comporté de mission d'enseignement. J'ai cependant enseigné le cours « Haskell for Life » au sein de l'entreprise Pentalog en Moldavie, et en master informatique de l'Université Technique de Moldavie. J'ai également conçu un cours d'introduction rapide au système de gestion de versions Git à destination des membres de mon laboratoire d'accueil à Grenoble.

1.4 Maître de conférences

2017–2023

Mon arrivée au poste de maître de conférences à l'Université d'Évry (Université Paris-Saclay) m'a permis de développer considérablement mes travaux de recherche et d'enseignement, ainsi que de m'investir dans des projets d'animation pour la science et pour la formation. Mes sujets de recherche se situent principalement dans les domaines de biologie théorique, nanotechnologies en ADN et informatique théorique ; je les développe dans le cadre de plusieurs collaborations nationales et internationales. J'investis également un effort conséquent dans l'organisation d'événements, car je suis persuadé que le contact humain entre scientifiques est le meilleur stimulant pour la recherche.

Deux objectifs majeurs fédèrent mes questionnements scientifiques :

1. Améliorer les connaissances et les technologies autour de la santé.
2. Avancer vers une compréhension des grands processus du vivant.

En 2023 et 2024, je me fixe l'ambition de radicalement propulser ma recherche en m'appuyant sur les ressources et le soutien que je peux trouver à l'Université d'Évry et sur le périmètre de l'Université Paris-Saclay. Je souhaite en particulier développer le paradigme « Pacte avec le vivant » (A Deal with Life), qui cherche à remplacer la notion de contrôle, d'une influence forte, par une démarche prenant bien plus en compte les fonctionnalités déjà présentes du système biologique cible, et admettant une marge d'erreur plus importante sur les comportements produits.

Ma conviction est que les étudiant·e·s et l'enseignement sont l'un des moteurs centraux de la recherche. Je trouve les échanges avec les étudiant·e·s stimulants, que ce soit en cours, en stage, ou

en doctorat. C'est pourquoi j'investis des efforts conséquents dans l'enseignement à tous les niveaux, de L1 à M2, et je propose plusieurs sujets de stage tous les ans.

Je considère que l'une de mes missions structurantes en tant qu'enseignant-chercheur est de co-construire l'université avec tous les agents et services. Je m'investis dans la gestion des filières de mon département, ainsi que dans plusieurs conseils de l'université. J'ai été notamment élu en novembre 2022 au Conseil académique et à sa Commission de la recherche de l'Université d'Évry. Enfin, l'Université d'Évry étant membre associé de la nouvelle Université Paris-Saclay, je m'engage dans le travail consacré au renforcement de ses structures.

2 Investissement pédagogique durant les 4 dernières années

Durant les quatre dernières années, je me suis investi à tous les niveaux de licence d'informatique et de master de bioinformatique et d'informatique. J'enseigne plus particulièrement les cours d'introduction à la programmation en L1, la programmation Unix en L2, les bases des systèmes d'exploitation et de la programmation parallèle et concurrente en L3. Les cours que je porte en M2 se rapprochent davantage de mes domaines de recherche : j'enseigne la biologie des réseaux, ainsi que les réseaux booléens et les réseaux de Petri dans deux parcours de bioinformatique. J'enseigne également une introduction à la vie artificielle dans le M2 informatique de notre département.

À l'automne 2022, Damien REGNAULT et moi avons mis en place un nouveau cours « Computational DNA nanotechnology » visant à initier les étudiant·e·s de M2 bioinformatique aux enjeux des nanotechnologies en ADN pour la santé. Pour nous, cette matière représente une opportunité d'approfondir le contact entre nos enseignements et nos recherches et de partager avec les étudiant·e·s notre travail le plus actuel. Ainsi, nous prévoyons de réaliser en laboratoire quelques structures en ADN issues des projets que les étudiant·e·s nous ont remis à la fin du cours.

Puisque l'univers de l'enseignement supérieur et de l'orientation professionnelle peut parfois être complexe pour les nouveaux arrivants, j'interviens régulièrement dans des matières de nature transverse. Par exemple, je prends en charge l'explication du fonctionnement des services tels que la scolarité, les responsables de filière, etc. aux premières années des licences de notre UFR. Je m'occupe également de la matière « Projet Professionnel d'Études et d'Insertion » en L3, qui incite les étudiant·e·s à se renseigner sur les domaines d'informatique qui les intéressent, tout en prenant en main des outils et des méthodes de préparation de rapports et d'exposés.

Quel que soit le sujet enseigné, je cherche généralement à rendre le déroulé des séances interactif au maximum pour impliquer davantage les étudiant·e·s. Par conséquent, les matières dont je m'occupe incluent souvent un projet, une présentation orale aux camarades sous forme de classe inversée, des séances de questions-réponses, etc. Tout en gardant le fil principal de l'enseignement, j'oriente la présentation selon la discussion continue avec les étudiant·e·s afin de les amener à mieux comprendre le sujet.

Je fais constamment évoluer mes matières en fonction des changements dans ma recherche ou dans ma façon de voir le sujet enseigné. J'ai conçu moi-même la majorité des unités d'enseignement dont je suis responsable aujourd'hui, et je les mets à jour tous les ans.

3 Activité scientifique durant les 4 dernières années

Mes intérêts de recherche s'inscrivent dans deux questionnements majeurs, situés à la fois dans les domaines de biologie théorique, bioinformatique et informatique théorique :

1. Améliorer les connaissances et les technologies autour de la santé.

2. Avancer vers une compréhension des grands processus du vivant.

L'objectif structurant que je me donne maintenant est d'avancer vers un Pacte avec le vivant (A Deal with Life). Le CNU m'a accordé un semestre de CRCT pour l'année universitaire 2023–2024, qui sera pour moi l'opportunité de propulser notre collaboration avec Damien REGNAULT sur les nanotechnologies en ADN, d'établir de nouvelles collaborations en France et à l'étranger, et d'approfondir la réflexion sur les aspects conceptuels.

Dans les sous-sections suivantes, je présente d'abord le Pacte avec le vivant, et j'explique ensuite comment cet objectif s'est décliné concrètement en différentes facettes de mon travail.

3.1 Pacte avec le vivant : conception de nanostructures à fonction physiologique

Le rapport de l'humain à la vie est historiquement complexe : nous sommes une part du vivant ; interagir avec celui-ci revient à prendre une posture profondément autoréférentielle. De là émergent le grand questionnement de compréhension de soi-même et la démarche d'auto-action, notamment afin de guérir des maladies, prolonger la durée de vie, augmenter sa qualité, etc. Ce chemin est parsemé de problématiques plus concrètes, à visée non toujours directement liée à l'humain : étude de la vie dans les océans, la morphogenèse chez la plante, etc. Quelle que soit la problématique biologique choisie, la recherche tend naturellement à déployer les outils avec lesquels nous sommes le plus à l'aise : la décomposition en composants, l'analyse de chacun séparément, l'analyse de leurs interactions. Nicolas GLADE utilise l'expression « l'Homme ingénieur » ou bien « l'Humain ingénieur » pour résumer cette approche décompositionnelle ¹.

Lorsque l'on appréhende le vivant à travers le prisme de la décomposition, il est naturel d'agir en parallèle avec ce que l'humain a réalisé dans le domaine de l'ingénierie. C'est ainsi que nous retrouvons largement la terminologie de la mécanique dans les travaux de biologie : moteurs moléculaires, poutres cellulaires (les microtubules), cascades de signalisation, modèle clef-serrure (de reconnaissance enzyme–substrat). C'est ainsi également que les concepts de l'automatique sont importés dans l'étude du vivant, engendrant par exemple la recherche sur la contrôlabilité et la reprogrammation des réseaux de signalisation ^{2, 3}.

Voir le vivant comme une machine encourage à concevoir des stratégies d'interaction similaires à celles que l'on peut avoir face à un appareil conçu par l'ingénieur. On cherche à ce moment-là à trouver le bon point d'entrée ou le bon levier sur lequel agir pour forcer le système à exécuter une tâche exacte, les éventuelles déviations de la trajectoire escomptée étant considérées comme un mal inévitable, dû à la nature intrinsèquement bruitée du vivant. S'affranchir du paradigme vivant-machine¹ permet de concevoir des approches dans lesquelles ce qui est habituellement rangé dans la catégorie du bruit est mis à profit pour effectuer des calculs ou réaliser des fonctions ⁴.

De manière plus importante, cette réflexion ouvre la porte à une vision plus holistique de la matière vivante, dans laquelle différents processus ont des apports différents à la viabilité et à la compétitivité de l'organisme, mais très peu sont vus comme des entraves au bon fonctionnement d'une minorité privilégiée, qui serait en train d'exécuter un programme bien défini d'une horloge suisse. Dans cette vision, le vivant est un amas de phénomènes interdépendants, avec des séparations

1. Nicolas Glade : *Le Vivant Rare, Faible et Amorphe : Évolution depuis les Origines jusqu'à la Vie telle qu'elle nous Apparaît*. Thèse d'HDR, Université Grenoble-Alpes, 2022.

2. Eugen Czeizler, Wu Kai Chiu, Cristian Gratie, Krishna Kanhaiya, Ion Petre : *Structural Target Controllability of Linear Networks*. IEEE ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform. 15(4) : 1217-1228 (2018)

3. Yang-Yu Liu, Jean-Jacques Slotine, Albert-László Barabási : *Controllability of complex networks*. Nature vol. 473, pp. 167–173, 2011.

4. William Poole, Thomas Ouldridge, Manoj Gopalkrishnan, Erik Winfree : *Detailed Balanced Chemical Reaction Networks as Generalized Boltzmann Machines*. CoRR abs/2205.06313, 2022.

de divers degrés de netteté, où l'on ne peut pas toujours désintriquer les éléments individuels. Cet entrelacement n'est plus un fâcheux artefact de l'évolution, mais une caractéristique centrale du vivant; agir sans la prendre en compte ou en cherchant à la neutraliser revient à nier l'un de ses traits essentiels.

Se donner ce point de départ impose une révision des stratégies d'action sur la matière biologique. On ne devrait plus chercher à la contrôler, la piloter, ou la pirater, mais plutôt à négocier, à *conclure un pacte*, accepter une réalisation moins parfaite de la fonction souhaitée contre la possibilité de ne pas trop perturber l'équilibre dynamique du système. Cette approche semble être d'ailleurs la seule viable dans le cas où l'on souhaite soigner la maladie d'un organe sans trop détériorer le fonctionnement de l'autre. Tuer toutes les cellules cancéreuses d'un organisme serait facile si on ne s'intéressait pas au reste de ses cellules. Cette approche encourage également des interventions peu énergétiques, ciblées, fortement adaptées au contexte, ce qui devrait permettre de déporter les coûts de la mise en place sur le travail théorique en amont, réduisant ainsi l'impact écologique global de la démarche.

J'ai choisi deux véhicules pour porter mes recherches allant vers le Pacte avec le vivant :

1. *Biologie théorique et informatique théorique* : Développement de nouveaux modes de pensée du vivant, avec formalisation et vérification de la cohérence par les objets de l'informatique théorique, notamment les réseaux booléens et les systèmes à membranes.
2. *Nanotechnologies en ADN* : Conception de structures artificielles à l'échelle nanométrique pour d'une part faciliter l'acquisition de nouveaux savoirs biologiques et biophysiques, et pour d'autre part construire des agents artificiels qui pourraient à long terme interagir concrètement avec le vivant.

Les sections suivantes résument d'abord mes travaux s'inscrivant dans les domaines de biologie théorique et informatique théorique, puis concluent sur une présentation de nos avancées récentes – datant de 2022 – sur les nanotechnologies en ADN.

3.2 *Reprogrammation séquentielle des réseaux de régulation génétique*

Dans le vivant, le génome n'est pas qu'une simple base de données passive, lue au moment où des éléments moléculaires de l'organisme doivent être reconstruits. Les gènes interagissent entre eux à travers l'expression ou non des protéines associées. Ces interactions forment les réseaux de régulation génétique, dans lesquels les gènes sont reliés par des interactions d'activation et d'inhibition.

Lorsqu'un réseau de régulation s'écarte de son régime normal, le fonctionnement de la cellule hôte se dérègle. Dans beaucoup de cas, divers mécanismes de protection s'enclenchent pour contrer l'effet néfaste des changements dans la régulation, ou bien pour induire la mort cellulaire. Il arrive cependant que l'action de ces mécanismes ne suffise pas; dans ce cas-là la cellule devient porteuse d'une maladie. Un exemple de ce processus sont tout d'abord les maladies monogéniques, dont l'émergence est conditionnée par la mutation d'un seul gène. D'autres maladies plus complexes, telles que le cancer, ont également des causes génétiques prononcées. Dans ces cas, analyser les changements d'interactions dans un réseau génétique apporte à la fois une explication de l'émergence de la maladie, et des suggestions pour les thérapies possibles.

Les réseaux booléens sont un formalisme particulièrement adapté pour la modélisation des interactions entre les gènes. En effet, les gènes sont souvent décrits comme exprimés ou non, leurs interactions pouvant être vues comme des fonctions booléennes. D'autres catégories peuvent être employées pour décrire l'état d'expression d'un gène, comme par exemple la surexpression, mais

comme le nombre de ces catégories reste généralement faible, elles peuvent être représentées par 2 ou 3 variables booléennes groupées. Par ailleurs, le formalisme des réseaux booléens repose sur des domaines finis ce qui rend leur analyse plus praticable que dans le cas de domaines infinis. Enfin, la nature booléenne des variables permet d'appliquer assez directement des outils très performants comme les solveurs SAT à un nombre important de problèmes d'analyse.

Comprendre l'émergence de la maladie comme une conséquence des mutations dans les réseaux de régulation génétique, ou symétriquement trouver des stratégies pour combattre la maladie en induisant des contre-mutations, pose le problème de reprogrammation : quels gènes faut-il influencer et comment de sorte à atteindre l'effet désiré. Représenter les réseaux de régulation comme des réseaux booléens permet de formaliser la reprogrammation comme un problème de contrôlabilité. On peut alors distinguer deux cas :

1. contrôlabilité en un coup : un contrôle est choisi et appliqué au réseau de façon permanente ;
2. contrôlabilité en séquence : le contrôle appliqué au réseau peut varier dans le temps.

Entre 2018 et 2022, je me suis focalisé sur la contrôlabilité en séquence, qui est une généralisation naturelle de la contrôlabilité en un coup. En outre, plusieurs travaux montrent l'importance des phénomènes séquentiels dans la reprogrammation des réseaux de régulation^{5, 6}. En équipe avec Franck DELAPLACE et Jérémie PARDO à l'Université d'Évry, nous avons établi un cadre formel pour la contrôlabilité séquentielle des réseaux booléens, estimé la complexité de celle-ci, proposé des cas de complexité réduite et pertinents en pratique, et conçu quelques algorithmes pour l'inférence des séquences de contrôle. Ce travail a donné lieu aux publications « Sequential Reprogramming of Biological Network Fate » à la conférence CMSB 2019 et dans la revue TCS, ainsi qu'à la thèse que Jérémie PARDO a soutenue le 3 février 2022, dont j'ai été co-encadrant à 50%.

3.3 Réseaux booléens, l'évolution et le cancer

Au-delà de leur adéquation pour représenter les réseaux de régulation génétique, les réseaux booléens possèdent des caractéristiques permettant d'y fonder une réflexion théorique autour du vivant. On y identifie d'abord la dualité programme-exécution, ou alternativement structure-fonction, qui est flagrante dans les organismes biologiques évolués. L'interaction en réseau est également très présente dans la vision moderne de la biologie, car on se rend compte de l'émergence des propriétés du vivant à partir de la complexité des liens entre ses éléments. Enfin, la simplicité de l'abstraction des réseaux booléens permet d'y transposer facilement des concepts de biologie et biologie théorique et de les analyser formellement.

Durant ces quatre dernières années, j'ai collaboré avec Nicolas GLADE, Rémi SEGRETAIN et Laurent TRILLING à l'Université Grenoble-Alpes autour de la mise en place d'une réflexion formelle sur la viabilité et l'évolvabilité des organismes. Étant donné un écosystème, la viabilité de l'un de ses membres est une mesure de son adaptation aux contraintes. Par exemple, un poisson d'eau salée est viable dans la mer, alors qu'une pie ne l'est pas. L'évolvabilité est une mesure de la capacité d'un organisme à évoluer, c'est-à-dire à changer ses caractéristiques et par là ses façons d'interagir avec l'écosystème. Parmi les exemples je citerai les virus, dont certains sont plus susceptibles de muter que d'autres, ainsi que les cellules cancéreuses, qui subissent des taux de mutation élevés leur permettant de balayer un champ large de possibilités de survie individuelle.

5. Eric R. Fearon and Bert Vogelstein. *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell, 61(5):759–767, 1990.

6. Michael Lee, Albert S. Ye, Alexandra K. Gardino, Anne Heijink, Peter Sorger, Gavin Macbeath, and Michael Yaffe. *Sequential application of anti-cancer drugs enhances cell death by re-wiring apoptotic signaling networks*. Cell, 149:780–794, 05 2012.

L'évolvabilité et la viabilité sont le point de départ de nombreux questionnements fondamentaux sur le vivant. L'évolvabilité a sans doute déterminé le maintien et le développement des espèces au cours de l'histoire biologique. Quelle serait donc l'évolvabilité la plus mise en avant par la sélection naturelle? Quelle est la relation entre l'évolvabilité et la viabilité? Plusieurs facteurs doivent être pris en compte : d'une part une forte évolvabilité assure une souplesse accrue et une forte adaptabilité de l'espèce; d'autre part, elle réduit sa capacité à retenir les adaptations qui se sont montrées efficaces. Enfin, se pencher sur les fondations de l'évolution biologique ouvre des points de vue inédits sur certaines maladies, des points de vue qui pourraient aider à propulser considérablement leur compréhension. J'insisterai ici particulièrement sur la théorie ataviste du cancer, qui avance l'hypothèse que le processus cancéreux est une dé-évolution de la cellule dans un contexte toxique, lors de laquelle les fonctions plus primordiales prennent le dessus sur les fonctions apparues plus récemment^{7, 8}.

Travailler sur ces problématiques nécessite tout d'abord de poser un cadre de réflexion, de préférence un cadre formel, afin de pouvoir d'une part qualifier précisément les objets d'intérêt et d'autre part quantifier leurs caractéristiques. Ce cadre doit également être le fruit d'un effort d'abstraction, qui ne retiendrait que certains traits de la réalité pour réduire la complexité de l'analyse, mais tout en gardant des connexions suffisamment fortes avec la biologie pour permettre une réinterprétation des conclusions formelles dans le contexte du vivant.

Dans notre équipe, nous avons choisi les réseaux booléens comme des représentants très abstraits des organismes vivants, et nous avons commencé des études d'évolvabilité et de viabilité de ces réseaux dans des écosystèmes artificiels. Nous avons identifié une sous-classe, les réseaux booléens à signe (sign Boolean networks, SBN) : un formalisme plus homogène que les réseaux booléens conventionnels, avec la même puissance d'expression. Nous avons ensuite introduit quelques mesures de complexité de ces réseaux, afin de pouvoir identifier quantitativement différentes catégories de structures et de comportements manifestés. Nous avons enfin défini formellement les notions d'évolvabilité et de viabilité, et entamé une étude exploratoire de ces paramètres.

Ces travaux ont donné lieu à plusieurs publications, de nombreux stages de recherche, ainsi qu'à la thèse de Rémi SEGRETAIN, dont la soutenance est prévue au premier semestre de l'année 2023.

3.4 Informatique théorique : boîte à outils pour la biologie théorique

Les questionnements de la biologie théorique nécessitent souvent une formalisation avant qu'un quelconque travail scientifique puisse se faire. En effet, il s'agit dans beaucoup de cas d'identifier des traits majeurs des processus, des liens de parenté entre différents phénomènes, tout cela souvent à des échelles du temps et de l'espace pour lesquelles les chercheuses et les chercheurs n'ont pas facilement d'intuition. L'informatique théorique fournit une famille riche de structures formelles qui permettent justement de capter et de raisonner autour de certaines caractéristiques majeures du vivant.

Dans mon travail, je veille à garder une culture large d'outils théoriques afin de pouvoir choisir celui qui serait le plus adapté pour un questionnement donné. Je suis notamment très actif dans le domaine des systèmes à membranes (membrane systems, P systems), qui sont un modèle de réécriture hiérarchique de multi-ensembles. Un système à membranes est généralement constitué d'une collection de membranes rangées les unes dans les autres, chacune contenant un multi-ensemble de départ et une liste de règles de réécriture. Cette organisation est explicitement inspirée par la

7. Lucien Israel. *Tumour progression : random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms*. J. Theor. Biol. 178 (1996) 375-380

8. Mark Vincent. *Cancer : A de-repression of a default survival program common to all cells?* Bioessays (2011) 34:72

biochimie de la cellule vivante.

Mes contributions au domaine des systèmes à membranes se situent majoritairement dans l'évaluation de la complexité des ingrédients, c'est-à-dire des variations du formalisme qui modifient les modalités de ses calculs. Ces travaux sont un fruit de collaboration de longue date avec Rudolf FREUND à TU Wien, Autriche, Artiom ALHAZOV à l'Institut des Mathématiques et de l'Informatique de Moldavie, et Serghei VERLAN à l'Université Paris-Est Créteil, directeur de ma thèse de doctorat. Durant ces quatre dernières années, nous nous sommes beaucoup focalisés sur les mécanismes de contrôle dans le sens classique des langages formels⁹, et nous avons évalué l'augmentation ou la réduction de la puissance d'expression que ces mécanismes de contrôle imposent.

L'expérience que j'ai accumulée en travaillant sur divers aspects des systèmes à membranes m'a impulsé à lancer en 2022 une étude sur l'utilisation de ce formalisme pour l'évaluation de la complexité de la contrôlabilité séquentielle des réseaux booléens. Le travail de thèse de Jérémie PARDO nous a permis de comprendre que la séquence de contrôle sous-entend une structure hiérarchique à deux niveaux : celui du réseaux booléen contrôlé, mais aussi celui du système maître qui pilote ledit réseaux booléen. L'évaluation de la complexité de la contrôlabilité séquentielle nécessite donc de prendre en compte les deux niveaux. La richesse des variants des systèmes à membranes en a fait un excellent outil pour formaliser cette organisation hiérarchique, qui nous a permis de prouver que la contrôlabilité séquentielle est dans la classe de complexité PSPACE, et d'établir des liens forts avec le problème d'atteignabilité simple. De surcroît, je souhaite promouvoir ce travail comme une vitrine de la démarche des formalismes ad hoc : des outils abstraits conçus spécifiquement pour satisfaire les besoins d'une problématique particulière et n'ayant pas forcément de raisons d'exister dans d'autres contextes. Ce travail a fait l'objet du stage de Vincent FERRARI-DOMINGUEZ, étudiant en L3 informatique à l'ENS Paris, et a donné lieu à une publication préliminaire à la conférence « Non-Classical Models of Automata and Applications » NCMA 2022, qui s'est tenue à Debrecen. Une soumission de la version complète du travail est en cours dans la revue « Theoretical Computer Science » (TCS).

Un autre formalisme de l'informatique théorique à l'étude duquel je contribue régulièrement sont les systèmes à réactions (reaction systems), un modèle de réécriture d'ensembles muni de quelques principes de fonctionnement inspirés par les interactions entre les entités biologiques à différentes échelles. Les systèmes à réactions sont intrinsèquement proches des réseaux booléens, mais présentent certaines différences, la plus flagrante étant l'intégration directe de la dégradation : une espèce formelle dans un système à réactions se dégrade toujours, sauf si sa présence est maintenue explicitement par les règles de réécriture.

Mes contributions à l'étude des systèmes à réactions vont dans le sens d'un rapprochement avec la modélisation biologique, et sont au cœur de ma collaboration avec Ion PETRE à l'Université de Turku, Finlande. Notre travail le plus récent introduit la contrôlabilité des systèmes à réactions et en étudie différents aspects. Il est pertinent de souligner que malgré la proximité entre les systèmes à réactions et les réseaux booléens, les problématiques de contrôlabilité sont assez différentes dans ces deux formalismes.

Parmi mes autres contributions à l'informatique théorique durant les quatre dernières années je citerai un chapitre de livre sur l'application de la théorie des réseaux à la médecine (collaboration avec Ion PETRE), une étude de la généralisation des machines à registres – un formalisme classique proche des machines de Turing – aux calculs dans des groupes (collaboration avec Rudolf FREUND et Artiom ALHAZOV), ainsi qu'un travail sur la bisimilarité entre les réseaux booléens et les réseaux multivalués, généralisant le modèle de René THOMAS¹⁰ (collaboration avec Franck DELAPLACE).

9. Jürgen Dassow, Gheorghe Păun. *Regulated Rewriting in Formal Language Theory*. Springer 1989.

10. René Thomas. *Boolean formalization of genetic control circuits*. J. Theor. Bio. 42 (3) : 563–85. (1973)

3.5 Nanotechnologies en ADN

Les molécules d'ADN sont des polymères de quatre nucléotides et s'associent souvent dans une double hélice, maintenue ensemble par les liaisons hydrogène selon la complémentarité établie par James Watson et Francis Crick en 1953. Cette structure est très robuste et peut former des séquences repliées sur elles-mêmes dans les chromosomes et contenant des centaines de millions de paires de nucléotides. Grâce à cette robustesse, l'ADN a été sélectionné très tôt dans l'évolution pour stocker l'information génétique des organismes biologiques.

Au-delà du maintien fiable de l'information génétique, la complémentarité de Watson-Crick définit un comportement dynamique particulier : l'auto-assemblage. Si deux brins d'ADN libres possèdent des sous-séquences complémentaires, les segments correspondants peuvent s'associer spontanément, pliant les segments non complémentaires et engendrant ainsi diverses formes. À partir de cette propriété dynamique, Paul W.K. Rothemund¹¹ et Erik Winfree¹² ont développé une méthode d'auto-assemblage à base de tuiles : en repliant des brins d'ADN, ils ont fabriqué des pièces d'une taille de l'ordre de dizaine de nanomètres, interagissant entre elles pour former des structures complexes.

L'étude de l'auto-assemblage de l'ADN ouvre des perspectives riches aussi bien en recherche fondamentale qu'appliquée. D'une part, l'auto-assemblage présente un cadre théorique de calcul avec des propriétés non-conventionnelles, qui peuvent suggérer des approches inédites de la résolution des problèmes informatiques. D'autre part, l'auto-assemblage est un procédé prometteur de construction de structures nanométriques en grande quantité et à coût relativement bas. Dans le contexte biomédical, il est important de souligner que les nanostructures en ADN doivent avoir une cytotoxicité bien moindre que d'autres structures artificielles à cette échelle-ci – en particulier les nanotubes de carbone –, puisque l'ADN est naturellement déjà présent dans les cellules vivantes.

En janvier 2022, j'ai lancé une nouvelle collaboration avec Damien REGNAULT à l'Université d'Évry et Nicolas SCHABANEL à l'ENS Lyon autour de l'étude théorique et expérimentale de l'auto-assemblage en ADN. Nous avons obtenu le soutien du laboratoire IBISC pour couvrir un séjour de recherche à l'ENS Lyon en juin 2022, et des fonds de l'Université d'Évry pour acheter les consommables nécessaires pour les manipulations prévues. Durant ce séjour, Nicolas SCHABANEL nous a formés à des techniques expérimentales de base permettant de lancer, suivre, et analyser les résultats de l'auto-assemblage.

En été et automne 2022, nous avons démarché nos collègues biologistes et biophysiciens à l'Université d'Évry afin d'accéder à une paillasse pour préparer les échantillons, et à une plate-forme de microscopie à force atomique (AFM). Concernant la préparation des échantillons, nous avons obtenu le soutien de Marco A. MENDOZA, directeur de l'équipe SysFate localisée à Évry. Concernant l'imagerie, nous avons obtenu l'accord du laboratoire SABNP à l'Université d'Évry d'accéder à la plate-forme d'imagerie AFM pilotée par Loïc HAMON et David PASTRÉ. Nos premières manipulations se dérouleront sous supervision de Guillaume LAMOUR, ingénieur de recherche au laboratoire LAMBE de l'Université d'Évry, avec le soutien de Sid LABDI et Clément CAMPILLO (LAMBE). Damien REGNAULT et moi sommes actuellement en train de concevoir théoriquement notre première structure en ADN, et nous préconisons d'effectuer son auto-assemblage expérimental au premier semestre de l'année 2023.

11. Paul W.K. Rothemund. *Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns*. Nature, 440(7082) : 297-302 (2006).

12. Erik Winfree. *Algorithmic Self-Assembly of DNA*. PhD thesis, California Institute of Technology, June 1998.

3.6 Publications significatives

1. Artiom Alhazov, Vincent Ferrari-Dominguez, Rudolf Freund, Nicolas Glade, **Sergiu Ivanov** : *A P Systems Variant for Reasoning about Sequential Controllability of Boolean Networks*. CoRR abs/2303.00110 (2023). Soumission en cours à Theoretical Computer Science (TCS).

Nous concevons un variant de systèmes à membranes afin de raisonner formellement de la complexité de la contrôlabilité séquentielle des réseaux booléens. Nous démontrons que la contrôlabilité séquentielle est dans la classe PSPACE et nous établissons des liens forts avec le problème d'atteignabilité. Nous promovons enfin la démarche de conception des formalismes ad hoc, fortement spécialisés pour une problématique concrète.

2. Elio Nushi, Victor-Bogdan Popescu, José Ángel Sánchez Martín, **Sergiu Ivanov**, Eugen Czeizler, Ion Petre : Chapitre de livre *Network modeling methods for precision medicine* dans *Systems Biology Modelling and Analysis : Formal Bioinformatics Methods and Tools*, Elisabetta De Maria, editor. En impression. Wiley 2022.

Nous présentons quelques approches de la modélisation des réseaux biologiques et leurs applications à la médecine de précision. Nous passons en revue les mesures de centralité – degré, closeness, excentricité, betweenness, vecteurs propres –, et deux méthodes de contrôlabilité – par ensembles dominants minimaux et contrôlabilité structurelle. Nous montrons l'applicabilité de ces approches dans une démarche de médecine de précision pour les réseaux d'interaction protéine–protéine de la myélome multiple. Pour chaque réseaux, nous montrons comment les méthodes présentées peuvent identifier des traitements personnalisés.

3. Jérémie Pardo, **Sergiu Ivanov**, Franck Delaplace : *Sequential reprogramming of biological network fate*. Theor. Comput. Sci. 872 : 97-116 (2021)

Nous formulons un cadre théorique pour la reprogrammation séquentielle des réseaux de régulation, représentés comme des réseaux booléens. Nous établissons une borne inférieure sur la complexité du problème de reprogrammation, proposons quelques heuristiques réduisant la complexité dans certains cas pratiques, et concevons deux algorithmes d'inférence de séquences de contrôle.

4. Rémi Segretain, **Sergiu Ivanov**, Laurent Trilling, Nicolas Glade : *A Methodology for Evaluating the Extensibility of Boolean Networks' Structure and Function*. In : Benito R.M., Cherifi C., Cherifi H., Moro E., Rocha L.M., Sales-Pardo M. (eds) *Complex Networks & Their Applications IX. COMPLEX NETWORKS 1*. Studies in Computational Intelligence, vol 944. Springer, Cham. (2021)

Nous formulons un cadre théorique pour la réflexion autour de l'évolvabilité et de la viabilité des organismes vivants au cours de l'évolution. Ce cadre est basé sur une sous-classe homogène des réseaux booléens : les réseaux booléens à signe (sign Boolean networks, SBN). Nous introduisons la complexité structurelle et dynamique des SBN et nous évaluons empiriquement l'extensibilité des SBN de faible taille par énumération complète des espaces de réseaux.

5. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Marion Oswald : *Relations between Control Mechanisms for Sequential Grammars*. Fundam. Informaticae 181(2-3) : 239-271 (2021)

Les mécanismes de contrôle dans les langages formels sont souvent étudiés pour des objets concrets, spécifiquement pour les chaînes de caractères. Dans ce travail, nous généralisons les définitions de ces mécanismes pour n'importe quel système de réécriture et nous étudions les rapports de puissance d'expression entre différents contrôles en fonction des propriétés des règles de réécriture.

3.7 Encadrement scientifique

Un travail d'encadrement majeur que j'ai réalisé durant les quatre dernières années a été la thèse de Jérémie PARDO, que j'ai co-encadrée à 50% et qui portait sur la reprogrammation séquentielle des réseaux de régulation. Jérémie PARDO a soutenu sa thèse de doctorat en informatique le 3 février 2022.

J'ai également encadré et co-encadré plusieurs stages de recherche et de développement. En 2020, j'ai co-encadré le travail de M1 informatique de Yacine HADJAR et Imad BOUZGOU sur la modélisation multi-agents de la polyarthrite rhumatoïde, en collaboration avec Anna NIARAKIS à l'Université d'Évry. En 2020 également j'ai co-encadré avec Nicolas GLADE deux stages à destination des étudiant-e-s de Polytech Grenoble autour du développement d'un logiciel de modélisation pour l'épidémiologie et d'un logiciel de conception de réseaux booléens. En 2021, j'ai encadré le travail de M1 informatique de Maxime WANG et Aurélien LARCHÈRES sur l'évolution artificielle des réseaux booléens à signe. En 2021 également j'ai co-encadré le stage de L3 de l'ENS Paris de Rémy DÉFOSSEZ intitulé « Millefeuille évolutionnaire : une nouvelle formalisation de l'évolution ».

En 2022, j'ai co-encadré avec Nicolas GLADE le stage de Vincent FERRARI-DOMINGUEZ, étudiant en L3 informatique à l'ENS Paris. Ce stage a permis d'établir un cadre de systèmes à membranes pour étudier la contrôlabilité des réseaux booléens, ainsi que d'amorcer de nouvelles réflexions sur la contrôlabilité des systèmes dynamiques discrets en général. Cette collaboration a abouti à une publication en 2022, et à un autre article en cours de rédaction. J'ai également co-encadré le stage d'Ai-Ling NGUYEN BONNET étudiante en 2ème année à CentraleSupélec, qui s'est concentrée sur l'étude de diverses mesures de distance, de complexité et d'évolvabilité dans l'espace des réseaux booléens, ainsi que sur la réalisation logicielle de ces mesures. Enfin, j'ai encadré trois étudiants en L3 informatique à l'Université d'Évry : Saïd IDER sur les transitions de phase dans les réseaux booléens, Mustapha SI KADDOUR sur les liens entre l'auto-assemblage et les grammaires de tableaux, et Idriss BEN SAÏD sur le développement d'un prototype de simulateur d'auto-assemblage.

En mai-juin 2023, je préconise de co-encadrer avec Anna NIARAKIS à l'Université d'Évry un stage de L3 bioinformatique sur la modélisation de la polyarthrite rhumatoïde. Ce co-encadrement nous permettra de réamorcer le travail entamé en 2020 et de produire des modèles plus fidèles et moins coûteux en calculs.

3.8 Diffusion, rayonnement, animation scientifique

J'accorde une grande importance à la diffusion de ma recherche et au renforcement de mon rayonnement et celui de mon laboratoire. Depuis 2017, je suis membre de la Société Francophone de Biologie Théorique (SFBT), et en juin 2018 j'ai co-organisé avec Nicolas GLADE le 38ème séminaire de la SFBT à Saint-Flour, Cantal. Suite à cet évènement, Nicolas GLADE, Ibrahim CHEDDADI et moi-même avons édité le volume de mars 2020 de la revue *Acta Biotheoretica*¹³.

En 2018 également j'ai participé à l'organisation de la 17ème conférence sur le calcul naturel et non conventionnel UCNC 2018 (Unconventional Computation and Natural Computation) à Fontainebleau¹⁴.

En 2020, j'ai co-organisé avec Rudolf FREUND la conférence sur le calcul à membranes CMC2020 (Conference on Membrane Computing). L'évènement était initialement prévu en présentiel à Vienne, Autriche, mais a été intégralement réalisé en ligne à cause de la pandémie de la Covid19.

En juin 2022, Nicolas GLADE, Angélique STÉPHANOU et moi-même avons préconisé d'organiser

13. <https://link.springer.com/journal/10441/volumes-and-issues/68-1>

14. <https://ucnc2018.lacl.fr/>

l'Atelier sur la Théorie Ataviste du Cancer à Grenoble¹⁵. À cause de la situation sanitaire incertaine, nous avons dû réduire l'échelle de l'évènement à deux exposés invités et une journée de discussion.

En mai 2019, j'ai été invité par Ion PETRE pour un séjour d'une semaine à l'Université de Turku, Finlande, durant lequel j'ai présenté mes travaux sur la contrôlabilité séquentielle des réseaux booléens. En août 2021, j'ai été invité par Rudolf FREUND pour un séjour d'une semaine à TU Wien, Autriche, ce qui a donné lieu à plusieurs publications. Je tiens à souligner que la pandémie de la Covid19 a profondément impacté ma façon de collaborer, et a fait basculer plusieurs de mes contacts principaux en ligne.

J'anime un atelier et je centralise les interventions des membres du département d'informatique de l'Université d'Évry à la Fête de la science, un évènement de vulgarisation scientifique annuel organisé par l'Université d'Évry et par Genopole¹⁶. Nous accueillons habituellement des classes de collège, de lycée, ainsi que le grand public, afin de partager notre expertise scientifique sous une forme ludique. En février 2023, j'ai été invité à une table ronde organisée par l'association SIANA autour des enjeux sociétaux des innovations numériques¹⁷.

Je m'investis dans les activités scientifiques de mon laboratoire, tout d'abord en co-animant avec Farida ZEHRAOUI l'axe transverse « Médecine personnalisée » du laboratoire IBISC. L'objectif de ce projet est de réunir les chercheuses et les chercheurs travaillant dans des domaines à application biomédicale. Je participe régulièrement à l'organisation de diverses journées scientifiques. J'ai notamment co-organisé en juillet 2022 avec Guillaume POSTIC et Murielle BOURGEOIS la journée du laboratoire hors les murs. Enfin, j'ai été membre nommé du conseil du laboratoire de 2019 à 2021, et depuis 2021 je suis membre élu du conseil du laboratoire pour un mandat de 2 ans.

4 Responsabilités collectives et d'intérêt général durant les 4 dernières années

Depuis mon arrivée à l'Université d'Évry et durant les quatre dernières années je suis fortement impliqué dans l'organisation et l'animation des activités de l'université.

Depuis 2018, je co-organise avec le bureau d'étudiant.e-s le site d'Évry de la Nuit de l'Info : un concours de programmation (un hackathon) national et annuel, durant lequel des équipes d'étudiant.e-s travaillent sur des défis proposées par les entreprises¹⁸. L'évènement débute en fin d'après-midi du premier jeudi de décembre et prend fin à 8 heures du lendemain matin. Les équipes soumettent leurs projets aux entreprises, qui les classent et décernent des prix.

De 2017 à 2020, j'ai été responsable pédagogique de la L1 informatique de l'Université d'Évry, intégrée alors au portail pluridisciplinaire « Maths, info, physique-chimie, sciences pour l'ingénieur ». À partir de 2021, j'ai pris la co-responsabilité du M1 « Computer Systems & Networks » (informatique)¹⁹ avec Jean-Christophe JANODET, une formation pleinement intégrée dans le périmètre Paris-Saclay.

En novembre 2022, j'ai été élu pour un mandat de 5 ans au Conseil académique de l'Université d'Évry, ainsi qu'à sa Commission de la recherche. Depuis 2019, je suis membre du groupe de travail pédagogique du conseil administratif des ressources informatiques de l'Université d'Évry. Dans ce groupe, nous nous concentrons sur les problématiques qui peuvent apparaître sur le terrain des enseignements des matières impliquant les ressources informatiques.

15. <https://www.ibisc.univ-evry.fr/atac2022/>

16. <https://fete-science-univevry-genopole.fr/>

17. <https://www.theatre-corbeil-essonne.fr/saison-2022-2023-1/a-digital-journey-are-you-experienced>

18. <https://nuitdelinfo.com/>

19. <https://www.universite-paris-saclay.fr/formation/master/informatique/m1-computer-network-systems>

Suite à l'émergence de l'Université Paris-Saclay en janvier 2020, j'ai décidé de m'investir également dans l'activité de cette nouvelle structure. En janvier 2021, j'ai été élu au conseil de la graduate school « Informatique et Sciences du Numérique »²⁰. Je suis également membre de la commission recherche de ce conseil.

En 2022, j'ai été invité à participer à deux comités de sélection pour deux postes de maître de conférences en informatique : un poste à l'Université Paris-Est Créteil, avec affectation à la composante EPISEN et au laboratoire LACL, et un poste à l'Université d'Évry (Université Paris-Saclay), avec affectation au département d'informatique et au laboratoire IBISC.

20. <https://www.universite-paris-saclay.fr/graduate-schools/graduate-school-informatique-et-sciences-du-numerique>

Annexes

1 Tableau des enseignements durant les 4 dernières années

| <i>Années</i> | <i>Diplôme</i> | <i>Intitulé</i> | <i>Volume</i> | <i>Effectifs</i> |
|---------------|--------------------------------|--|---------------|------------------|
| 2017–2023 | M2 GENIOMHE ²¹ | Computational Systems Biology and Networks | 9hCM+3hTD | 15–20 |
| 2022–2023 | M2 GENIOMHE | Computational DNA Nanotechnology | 6hCM+3hTD | 15–20 |
| 2017–2023 | M2 informatique | Systèmes multi-agents | 3hCM+6hTD | 10–15 |
| 2022 | ENSIIE ²² , année 2 | Intelligence artificielle et distribuée | 7hTD | 25 |
| 2017–2023 | M2 SSB ²³ | Formal languages and modelling | 11hCM | 5–15 |
| 2018–2023 | L3 informatique | Projet personnel d'études et d'insertion | 18hCM/TD | 50–70 |
| 2017–2023 | L3 informatique | Systèmes d'exploitation | 18hCM+18hTD | 50–70 |
| 2021–2023 | L2 informatique | Programmation système | 18hTD | 120 |
| 2017–2023 | L1 informatique | Algorithmique et programmation | 36hTD | 350 |
| 2017–2023 | L1 informatique | Programmation impérative | 36hTD | 400–700 |
| 2020–2023 | L1 informatique | Méthodologie | 13hTD | 400–700 |
| 2019–2021 | L1 informatique | Architecture | 18hTD | 180–220 |
| 2018–2021 | L1 informatique | Émulateur disciplinaire | 10hTD | 30–70 |
| 2020 | Niveau master | Introduction to Membrane Computing | 4hCM+4hTD | 40 |

L'ensemble d'enseignements ci-dessus se déroulent en formation initiale. Jusqu'en août 2020, les enseignements du niveau L1 étaient mutualisés au sein du portail pluridisciplinaire « Maths, info, physique-chimie, sciences pour l'ingénieur », ainsi qu'avec les doubles licences « SdV/Info » et « Maths/Éco ». À partir de septembre 2020, les enseignements du niveau L1 s'inscrivent dans le portail « Maths/Info », mais couvrent le même public des étudiant·e·s en L1 à travers les mutualisations avec d'autres portails et filières. Les effectifs sont indicatifs et comprennent l'ensemble d'étudiant·e·s concerné·e·s par la matière.

Nous avons monté le cours « Introduction to Membrane Computing » en 2020 avec Ricardo GRACIANI à l'Université de Barcelone et David ORELLANA-MARTÍN à l'Université de Seville dans un effort d'accompagnement de nos étudiant·e·s pendant les premières semaines du confinement. Ce cours a été dispensé en distanciel, comme tous les cours de la période 2020–2021.

21. <https://www.universite-paris-saclay.fr/en/education/master/bioinformatics/computational-biology/m2-genomics-informatics-and-mathematics-health-and-environment>

22. <https://www.ensiie.fr/>

23. <https://www.mssb.fr/>

2 Liste classée des publications durant les 4 dernières années

2.1 Revues internationales à comité de relecture

1. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** et Sergey Verlan : *Regulated Insertion-Deletion Systems*. Journal of Automata, Languages and Combinatorics 27.1–3 (2022), p. 15-45.
2. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Sergey Verlan : *Tissue P Systems with Vesicles of Multisets*. Int. J. Found. Comput. Sci. 33(3&4) : 179-202 (2022)
3. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Marion Oswald : *Variants of derivation modes for which purely catalytic P systems are computationally complete*. Theor. Comput. Sci. 920 : 95-112 (2022)
4. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Sergey Verlan : *Variants of derivation modes for which catalytic P systems with one catalyst are computationally complete*. J. Membr. Comput. 3(4) : 233-245 (2021)
5. **Sergiu Ivanov**, Sergey Verlan : *Single semi-contextual insertion-deletion systems*. Nat. Comput. 20(4) : 703-712 (2021)
6. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Marion Oswald : *Relations between Control Mechanisms for Sequential Grammars*. Fundam. Informaticae 181(2-3) : 239-271 (2021)
7. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : *P systems with limited number of objects*. J. Membr. Comput. 3(1) : 1-9 (2021)
8. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : *When catalytic P systems with one catalyst can be computationally complete*. J. Membr. Comput. 3(3) : 170-181 (2021)
9. Jérémie Pardo, **Sergiu Ivanov**, Franck Delaplace : *Sequential reprogramming of biological network fate*. Theor. Comput. Sci. 872 : 97-116 (2021)
10. Franck Delaplace, **Sergiu Ivanov** : *Bisimilar Booleanization of multivalued networks*. Biosyst. 197 : 104205 (2020)
11. **Sergiu Ivanov**, Ion Petre : *Controllability of reaction systems*. J. Membr. Comput. 2(4) : 290-302 (2020)
12. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Linqiang Pan, Bosheng Song : *Time-freeness and clock-freeness and related concepts in P systems*. Theor. Comput. Sci. 805 : 127–143 (2020)
13. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : *P systems with randomized right-hand sides of rules*. Theor. Comput. Sci. 805 : 144–160 (2020)
14. Urvan Christen, **Sergiu Ivanov**, Rémi Segretain, Laurent Trilling, Nicolas Glade : *On Computing Structural and Behavioral Complexities of Threshold Boolean Networks*. Acta Biotheoretica 68 119–138 (2020)
15. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : *Variants of P systems with activation and blocking of rules*. Nat. Comput. 18(3) : 593–608 (2019)

2.2 Conférences et colloques à audience internationale

1. Artiom Alhazov, Rudolf Freund et **Sergiu Ivanov** : *P versus B : P Systems as a Formal Framework for Controllability of Boolean Networks*. Proceedings 12th International Workshop on Non-Classical Models of Automata and Applications, Debrecen, Hungary, August 26-27, 2022.

2. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Sergey Verlan : *Prescribed Teams of Rules Working on Several Objects*. MCU 2022 : 27-41
3. Rémi Segretain, Laurent Trilling, Nicolas Glade, **Sergiu Ivanov** : *Who Plays Complex Music? On the Correlations Between Structural and Behavioral Complexity Measures in Sign Boolean Networks*. Accepted to the 21th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering October 25-27, 2021, Kragujevac, Serbia.
4. Rémi Segretain, **Sergiu Ivanov**, Laurent Trilling, Nicolas Glade : *A Methodology for Evaluating the Extensibility of Boolean Networks' Structure and Function*. In : Benito R.M., Cherifi C., Cherifi H., Moro E., Rocha L.M., Sales-Pardo M. (eds) *Complex Networks & Their Applications IX. COMPLEX NETWORKS 1. Studies in Computational Intelligence*, vol 944. Springer, Cham. (2021)
5. Jérémie Pardo, **Sergiu Ivanov**, Franck Delaplace : *Sequential Reprogramming of Biological Network Fate*. CMSB 2019 : 20-41
6. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : *Register machines over groups*. NCMA 2019 : 31-46

2.3 Chapitres d'ouvrages

1. Elio Nushi, Victor-Bogdan Popescu, José Ángel Sánchez Martín, **Sergiu Ivanov**, Eugen Czeizler, Ion Petre : Chapitre de livre *Network modeling methods for precision medicine* dans *Systems Biology Modelling and Analysis : Formal Bioinformatics Methods and Tools*, Elisabetta De Maria, editor. En impression. Wiley 2022.

3 Liste des direction et codirection de thèses durant les 5 dernières années

Entre 2018 et 2022, j'ai co-encadré à 50% avec Franck DELAPLACE la thèse de Jérémie PARDO intitulée « Approche abductive de l'inférence de cibles thérapeutiques et de séquences de traitement ». Jérémie PARDO a soutenu sa thèse de doctorat en informatique de l'Université Paris-Saclay le 3 février 2022.

Cette thèse a donné lieu aux publications suivantes :

1. Jérémie Pardo, **Sergiu Ivanov**, Franck Delaplace : *Sequential Reprogramming of Biological Network Fate*. CMSB 2019 : 20-41
2. Jérémie Pardo, **Sergiu Ivanov**, Franck Delaplace : *Sequential reprogramming of biological network fate*. *Theor. Comput. Sci.* 872 : 97-116 (2021)

L'article de revue publié en 2021 est une version considérablement améliorée de l'article publié à CMSB 2019. Nous avons notamment amélioré et simplifié le cadre formel de la programmation séquentielle, simplifié et étendu les preuves de complexité, et proposé un nouvel algorithme heuristique d'inférence, plus performant que celui décrit à CMSB 2019.