

Rapport d'activités

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

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 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 capter 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 dans les enseignements à tous les niveaux de la 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, Laurent TRILLING. Les questions majeures étudiées dans la biologie théorique, – les origines du vivant, le 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 de 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 de membres de mon laboratoire d'accueil à Grenoble.

1.4 Maître de conférences

2017–2022

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 la bioinformatique, biologie théorique et informatique théorique ; je les développe dans le cadre de plusieurs collaborations nationales et internationales. J'investis également un effort considérable dans l'organisation d'événements, puisque je suis persuadé que le contact humain entre les scientifiques est le meilleur stimulant pour la recherche. En 2022, je vise à enrichir mes travaux par un volet expérimental autour des nanotechnologies en ADN.

Deux objectifs majeurs fédèrent mes questionnements :

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

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 très rafraîchissants, 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 ne propose pas moins de 3–4 sujets de stage tous les ans.

Je considère enfin que l'une de mes missions structurantes en tant qu'enseignant-chercheur est de co-construire l'université avec les autres agents et services. Je m'investis par conséquent dans la

gestion des filières de mon département, ainsi que dans plusieurs conseils autour des activités pédagogiques de l'université. Enfin, l'Université d'Évry étant membre de la nouvelle Université Paris-Saclay, j'ai décidé de m'engager dans le travail consacré à l'émergence de ses structures.

2 Investissement pédagogique durant les 4 dernières années

Durant les quatre dernières années je m'investis à tous les niveaux de la licence d'informatique et des masters d'informatique et de bioinformatique. 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.

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 ce 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 toujours la présentation selon la discussion continue avec les étudiant·e·s, ce qui me permet, je le crois, de les amener à mieux comprendre le sujet.

Enfin, 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 consacre des efforts conséquents à les mettre à jour tous les ans. Étant actuellement en train de monter un nouveau projet de recherche autour de l'auto-assemblage de l'ADN, je souhaite avec Damien REGNAULT – mon collaborateur principal dans ce projet – mettre en place prochainement un nouveau cours dédié à ce sujet, et qui comporterait un TP mélangeant travail de conception informatique des éléments d'auto-assemblage et expérimentation pour vérifier que les formes obtenues dans les tubes à essai correspondent aux spécifications de départ.

3 Activité scientifique durant les 4 dernières années

Mes intérêts de recherche gravitent autour des deux objectifs majeurs, situés à la fois dans les domaines d'informatique théorique, de bioinformatique, et de biologie théorique :

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

Dans les sous-sections suivantes je présente mes grands axes de recherche et mes contributions.

3.1 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 captées 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 des 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 :

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

Durant les quatre dernières années 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^{1, 2}. 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 et dans la revue TCS, ainsi qu'à la thèse de Jérémie PARDO, dont j'ai été co-encadrant à 50%.

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

2. 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.

3.2 Réseaux booléens, l'évolution et le cancer

Au-delà de leur adéquation pour représenter les réseaux de régulation génétique, les réseaux booléens présentent 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, puisque l'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.

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^{3, 4}.

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 l'évolutivité de ces réseaux dans des écosystèmes artificiels. Nous avons identifié une sous-classe, les réseaux booléens à seuil (sign Boolean networks, SBN) : un formalisme plus homogène que les réseaux booléens conventionnels, avec la même puissance d'expression. Nous avons ensuite défini quelques mesures de complexité de ces réseaux, afin de pouvoir identifier quantitativement différentes catégories de structures et de comportements manifestés. Nous avons ensuite introduit les notions d'évolvabilité

3. 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

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

et de viabilité, et nous avons lancé l'étude formelle de ces paramètres.

Ces travaux ont donné lieu à plusieurs publications, de nombreux stages de recherche, ainsi qu'à la thèse de Rémi SEGRETAIN. En 2022, nous préconisons deux autres stages de recherche sur ces sujets.

3.3 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 des outils théoriques afin de pouvoir choisir celui qui serait le plus adapté pour un questionnement donné. Au-delà des réseaux booléens, je contribue activement aux 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 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 formels⁵, et nous avons évalué l'augmentation ou la réduction de la puissance d'expression que ces mécanismes de contrôle imposent. Nous lançons en ce moment même une nouvelle étude sur l'utilisation des systèmes à membranes comme un cadre formel plus performant dans le traitement de certaines propriétés des réseaux booléens. Ce sujet fera l'objet du stage de recherche de Vincent FERRARI, étudiant en L3 informatique à l'ENS Paris.

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.

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

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 THOMAS⁶ (collaboration avec Franck DELAPLACE).

3.4 Nanotechnologies en ADN

L'ADN est l'une des molécules les plus fascinantes du vivant. Découverte en 1869 par Friedrich Miescher, ce n'est qu'au milieu du 20^{ème} siècle que ses propriétés ont été reconnues comme étant fondamentales pour la transmission de l'hérédité, et par conséquent pour l'évolution et pour la vie telle qu'on la connaît aujourd'hui. 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 célèbre 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 également un comportement dynamique très particulier : l'auto-assemblage. Si deux brins d'ADN libres possèdent des sous-séquences complémentaires, les segments correspondants pourront s'associer spontanément, pliant les segments non complémentaires et engendrant ainsi diverses formes. Paul W.K. Rothemund⁷ et Erik Winfree⁸ ont développé la méthode d'auto-assemblage suivante : en repliant des brins d'ADN, ils ont été capables de fabriquer des « pièces » (d'une taille de l'ordre du nanomètre) interagissant entre elles pour former un « puzzle ». Ainsi, il suffit de se concentrer sur la conception de pièces simples et de les laisser s'organiser d'elles-mêmes en une forme plus complexe.

L'étude de l'auto-assemblage de l'ADN ouvre des perspectives riches aussi bien dans la 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 des structures nanométriques avec un taux d'erreur très bas. Dans le contexte biomédical, il est important de souligner que les nanostructures d'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.

Je suis actuellement en train de lancer 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 d'ADN. Nous avons un double objectif de recherche : d'une part s'inspirer de l'auto-organisation des molécules d'ADN pour concevoir de nouvelles façons plus efficaces de résoudre les problèmes d'informatique, et d'autre part utiliser l'ADN comme un substrat biologique de calcul. De plus, nous préparerons un nouveau cours à destination des étudiant·e·s en M2 de bio-informatique ou de biologie de systèmes afin de les sensibiliser aux enjeux des nanotechnologies en ADN dans le domaine de la santé.

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

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

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

3.5 Publications significatives

1. 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 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.

2. 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.

3. 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.

4. **Sergiu Ivanov**, Ion Petre : Controllability of reaction systems. *J. Membr. Comput.* 2(4) : 290-302 (2020)

Nous introduisons le problème de contrôlabilité des systèmes à réactions, ainsi que ses variations exprimant des cas d'usage pratiques. Nous étudions la complexité de différentes versions de contrôlabilité. Nous illustrons enfin la problématique de contrôlabilité des systèmes à réactions sur un modèle booléen de signalisation oncogénique.

5. **Sergiu Ivanov**, Vladimir Rogojin, Sepinoud Azimi, Ion Petre : WEBRSIM : A Web-Based Reaction Systems Simulator. *Enjoying Natural Computing 2018* : 170–181

Nous introduisons ici le premier simulateur de systèmes à réactions utilisable directement dans le navigateur. Ce logiciel permet de définir et d'exécuter un système à réactions donné, ainsi que d'analyser quelques propriétés dynamiques.

3.6 Encadrement scientifique

Mon effort d'encadrement principal durant les quatre dernières années a été consacré à 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 2018, j'ai co-encadré le stage de M2 de Jérémie PARDO, lors duquel nous avons posé les fondations

de sa thèse. En 2020 j'ai co-encadré le travail de M1 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 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 je prévois de co-encadrer avec Nicolas GLADE deux nouveaux stages de recherche. Le premier portera sur l'application potentielle des systèmes à membranes à l'exploration des propriétés formelles des réseaux booléens en rapport avec la biologie théorique et sera réalisé par Vincent FERRARI en L3 à l'ENS Paris. Le deuxième se focalisera sur l'approfondissement des notions de viabilité, d'évolvabilité, et des mesures de complexité dans l'espace des réseaux booléens et sera effectué par Ai-Ling BONNET, en deuxième année du cycle d'ingénieur à CentraleSupélec.

3.7 Diffusion, rayonnement, animation scientifique

J'accorde une grande importance au 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* ⁹.

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 Fontainebleau ¹⁰.

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 2022, Nicolas GLADE, Angélique STÉPHANOU et moi-même organisons l'Atelier sur la Théorie Ataviste du Cancer à Grenoble ¹¹. Notre objectif est de réunir théoricien·ne-s et praticien·ne-s pour échanger et enrichir notre savoir commun autour de cette maladie très complexe.

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 en séquence 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.

Depuis 2017, je suis le représentant de mon laboratoire dans le groupe francilien autour des méthodes formelles MeFoSyLoMa ¹². La pandémie de la Covid19 a cependant perturbé le fonctionnement du groupe et mon implication.

Enfin, j'anime un atelier et je centralise les interventions des membres du département d'informatique de l'Université d'Évry à l'évènement Fête de la science, un évènement de vulgarisation

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

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

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

12. <https://mefosyloma.fr/>

scientifique annuel organisé par l'Université d'Évry et par Genopole¹³. Nous accueillons habituellement des classes de collège, de lycée, ainsi que le public, afin de partager notre expertise scientifique sous une forme ludique. En 2018, j'ai joué avec Guillaume HUTZLER et Marie DUFLLOT-KREMER dans une pièce de 15 minutes destinée à la vulgarisation de l'algorithmique à la Fête de la science à la Cité des sciences et de l'industrie à la Vilette.

Je m'investis régulièrement dans les activités scientifiques de mon laboratoire, tout d'abord en étant co-animateur avec Farida ZEHRAOUI de l'axe transverse « Médecine personnalisée ». 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. En juillet 2022 notamment je co-organiserai avec Guillaume POSTIC et Fariza TAHI la journée du laboratoire. Enfin, j'ai été membre nommé du conseil du laboratoire de 2019 à 2021, et depuis 2021 je suis membre élu du conseil de 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 entreprises¹⁴. 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, je pris la co-responsabilité du M1 « Computer Systems & Networks » (informatique)¹⁵ avec Jean-Christophe JANODET, une formation pleinement intégrée dans le périmètre Paris-Saclay.

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.

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 »¹⁶. 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.

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

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

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

16. <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> |
|---------------|-------------------------------|--|---------------|------------------|
| 2017–2022 | M2 GENIOMHE ¹⁷ | Computational Systems Biology and Networks | 3hCM+7hTD | 15–20 |
| 2017–2022 | M2 informatique | Systèmes multi-agents | 3hCM+6hTD | 10–15 |
| 2022 | Année 2, ENSIIE ¹⁸ | Intelligence artificielle et distribuée | 7hTD | 25 |
| 2017–2022 | M2 SSB ¹⁹ | Formal languages and modelling | 11hCM | 5–15 |
| 2018–2022 | L3 informatique | Projet personnel d'études et d'insertion | 18hCM/TD | 50–70 |
| 2017–2022 | L3 informatique | Systèmes d'exploitation | 18hCM+18hTD | 50–70 |
| 2021–2022 | L2 informatique | Programmation système | 18hTD | 120 |
| 2017–2022 | L1 informatique | Algorithmique et programmation | 36hTD | 350 |
| 2017–2022 | L1 informatique | Programmation impérative | 36hTD | 400–700 |
| 2020–2022 | 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.

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.

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

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

19. <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**, 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)
2. **Sergiu Ivanov**, Sergey Verlan : Single semi-contextual insertion-deletion systems. *Nat. Comput.* 20(4) : 703-712 (2021)
3. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Marion Oswald : Relations between Control Mechanisms for Sequential Grammars. *Fundam. Informaticae* 181(2-3) : 239-271 (2021)
4. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : P systems with limited number of objects. *J. Membr. Comput.* 3(1) : 1-9 (2021)
5. 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)
6. Jérémie Pardo, **Sergiu Ivanov**, Franck Delaplace : Sequential reprogramming of biological network fate. *Theor. Comput. Sci.* 872 : 97-116 (2021)
7. Franck Delaplace, **Sergiu Ivanov** : Bisimilar Booleanization of multivalued networks. *Biosyst.* 197 : 104205 (2020)
8. **Sergiu Ivanov**, Ion Petre : Controllability of reaction systems. *J. Membr. Comput.* 2(4) : 290-302 (2020)
9. 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)
10. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : P systems with randomized right-hand sides of rules. *Theor. Comput. Sci.* 805 : 144–160 (2020)
11. 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)
12. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : Variants of P systems with activation and blocking of rules. *Nat. Comput.* 18(3) : 593–608 (2019)
13. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Marion Oswald, Sergey Verlan : Extended spiking neural P systems with white hole rules and their red-green variants. *Nat. Comput.* 17(2) : 297–310 (2018)
14. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Marion Oswald, Sergey Verlan : Chocolate P Automata. *Enjoying Natural Computing 2018* : 1–20
15. **Sergiu Ivanov**, Vladimir Rogojin, Sepinoud Azimi, Ion Petre : WEBRSIM : A Web-Based Reaction Systems Simulator. *Enjoying Natural Computing 2018* : 170–181

2.2 Conférences et colloques à audience internationale

1. 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.

2. 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)
3. Jérémie Pardo, **Sergiu Ivanov**, Franck Delaplace : Sequential Reprogramming of Biological Network Fate. CMSB 2019 : 20–41
4. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : Register machines over groups. NCMA 2019 : 31–46
5. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : Sequential Grammars with Activation and Blocking of Rules. MCU 2018 : 51–68
6. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov**, Sergey Verlan : Tissue P Systems with Point Mutation Rules. Int. Conf. on Membrane Computing 2018 : 33–56
7. Artiom Alhazov, Rudolf Freund, **Sergiu Ivanov** : P Systems with Activation and Blocking of Rules. UCNC 2018 : 1–15

2.3 Chapitres d'ouvrages

1. Elio Nushi, Victor-Bogdan Popescu, José Ángel Sánchez Martín, **Sergiu Ivanov**, Eugen Czeizler, Ion Petre : Network modeling methods for precision medicine. À paraître en 2022 dans l'ouvrage « Systems Biology Modelling and Analysis : Formal Bioinformatics Methods and Tools », édité par Elisabetta De Maria.

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 CMSB2019. 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 CMSB2019.

Le jury de soutenance a reçu les résultats de Jérémie Pardo très favorablement, mais a exigé un certain nombre de modifications majeures au manuscrit. En ce moment, nous sommes en train de finaliser le travail sur les parties concernées de l'ouvrage.