

## **Modélisation et simulation de systèmes hybrides complexes avec application à la conception d'usines cellulaires**

**Directeurs de thèse ::** Macha Nikolski, David Sherman

**Courriel:** macha.nikolski@labri.fr, david.sherman@labri.fr

**Equipe :** Modèles et Algorithmes pour la bioinformatique et la visualisation

### **Nature du sujet:**

Développement d'une thématique émergente :

Simulation stochastique du vivant

Projet transverse :

Informatique et biologie

### **Description synthétique du sujet (maximum 10 lignes):**

Un défi majeur pour la construction de modèles de systèmes complexes est la réutilisabilité de modèles existants mixtes (EDO/EDP, automates, modèles hybrides ...). À partir d'un cadre mathématique unificateur qui permet la définition de modèles hiérarchiques, cette thèse doit, d'une part, améliorer le cadre formel en définissant de nouvelles abstractions pour la construction de modèles hiérarchiques, et d'autre part, prendre compte de ces améliorations dans la compilation de modèles vers la représentation interne utilisée pour la simulation. Ce dernier point doit être conçu dans un contexte de calcul haute performance, nécessaire pour la simulation de systèmes de taille réelle. Ces approches seront validées sur un grand ensemble de modèles existants.

### **Description détaillée du sujet:**

Un système est appelé complexe si ses propriétés ne peuvent pas être complètement décrites par la somme des propriétés individuelles de ses composants participants. L'analyse formelle et comportementale de systèmes complexes repose sur la définition de modèles mathématiques qui décrivent les relations entre ces composants. Différents formalismes sont couramment utilisés -- systèmes d'EDO/EDP, automates, modèles hybrides, etc -- et chacun est plus ou moins adapté à la modélisation de certains types de processus. Un défi majeur pour la construction de modèles de systèmes complexes est la réutilisabilité : comment créer, à partir de modèles existants de composants d'un système, éventuellement écrits dans de formalismes différents, un modèle unifié correct qui respecte rigoureusement la sémantique des sous-modèles ?

Nous avons défini un cadre mathématique unificateur, qui permet la définition de modèles hiérarchiques où les différents nœuds de la hiérarchie peuvent être des modèles existants écrits en formalismes différents. Il est basé sur une extension du langage de spécification AltaRica, et sa sémantique opérationnelle repose sur les automates de mode stochastique. Cette approche permet d'exploiter les bibliothèques croissantes de modèles pour en créer de nouveau par réutilisation et raffinement.

Le sujet de cette thèse est double : d'une part, d'améliorer le cadre formel en tenant compte d'une gamme plus riche de modèles et en définissant de nouvelles abstractions pour la construction de modèles hiérarchiques ; et d'autre part, de prendre compte de ces améliorations dans la compilation de modèles vers la représentation interne utilisée pour la simulation. Ce dernier point doit être conçu dans un contexte de calcul haute performance, nécessaire pour la simulation de systèmes de taille réelle.

Ces approches seront validées sur un ensemble de modèles existants pour processus biochimiques et métaboliques, dont les combinaisons présentent un intérêt biotechnologique. La cellule est ainsi traitée comme une usine qui produit une molécule recherchée (comme le gaz ou l'éthanol), et le modèle est élaboré pour étudier le comportement de ce système sous stress, défaillance ou modification.

## Références :

1: H. Soueidan, M. Nikolski, D. Sherman.

BioRica: A multi model description and simulation system, in: Proceedings of Foundations of Systems Biology in Engineering (FOSBE), Stuttgart, Germany, September 2007.

2: A. Arnold, G. Point, A. Griffault, A. Rauzy.

The AltaRica formalism for describing concurrent systems, in: Fundam. Inf., 1999, vol. 40, no 2-3, p. 109-124.

3: T. Henzinger.

The theory of hybrid automata, in: Proceedings of the 11th Annual IEEE Symposium on Logic in Computer Science, New Jersey, 1996, p. 278-292.

4: Snoep JL, Bruggeman F, Olivier BG, Westerhoff HV.

Towards building the silicon cell: a modular approach. Biosystems. 2006 Feb-Mar;83(2-3):207-16.

5: M. Kanehisa, P. Bork.

Bioinformatics in the post-sequence era, in: Nature Gen., Review, March 2003, vol. 33, p. 305-310.

6: P. Cousot, R. Cousot.

Abstract interpretation: a unified lattice model for static analysis of programs by construction or approximation of fixpoints, in: Conference Record of the Fourth ACM Symposium on Principles of Programming Languages, January 1977, p. 238-252.