

## Proposition de stage master informatique

**Titre :** Inférence de modèles biologiques multi-échelles à l'aide de propagateurs de contraintes.

**Contexte :** La biologie des systèmes est un domaine aux interfaces entre informatique, mathématiques et biologie qui vise à développer des approches pour comprendre, simuler, et contrôler la réponse d'un ensemble de molécules qui interagissent entre elles pour coordonner la réponse d'une cellule à son environnement. Une caractéristique des systèmes biologiques, qui les rend beaucoup plus complexes que d'autres systèmes expérimentaux, et qu'ils sont constitués de types d'interactions très différents. Les voies de signalisation assurent la propagation de signal avec des mécanismes « tout-ou-rien » très rapides, elles sont modélisées par des réseaux booléens dont il faut apprendre les règles logiques [7,8]. Les voies métaboliques sont constituées de flux qui cherchent à éviter toute accumulation, elles sont modélisées par des systèmes différentiels stationnaire qui optimisent un objectif linéaire [5,6]. Les voies de régulations assurent un contrôle lent des flux avec des mécanismes discrets, elles sont modélisées par des règles logiques qui s'appliquent de manière non déterministes [8].

Pour chacune de ces échelles biologiques, des méthodes ont été développées pour apprendre les interactions entre des molécules à partir des observations réalisées sur les cellules. On fait pour cela appel à des approches par contraintes (programmation linéaires en nombres entiers, s'appuyant sur des solveurs tels que Cplex) [5] pour la partie « flux » et à des approches de résolution de problèmes combinatoires (programmation logique s'appuyant sur des solveurs tels que Clasp) pour la partie « signalisation » [1,4]. La limite de ces approches est qu'elles ne peuvent prendre en compte que des mesures sur une seule des échelles considérées. Hors, il a été maintes fois mis en évidence que les échelles d'interactions dépendent les unes des autres [2].

**Objectif du stage :** L'objectif du stage sera de développer des méthodes pour apprendre le comportement de voies de signalisation (réseaux booléens) [8] à partir de mesure réalisées à l'échelle du métabolisme (flux) [5]. Pour cela, il faudra étendre une approche existante pour identifier des réseaux booléens [7], s'appuyant sur de la programmation logique, en intégrant des objectifs linéaires dans les problèmes d'optimisation à résoudre. Cela est rendu possible depuis que des propagateurs de contraintes ont été développés et expérimentés en biologie des systèmes [3]. Il s'agira donc d'utiliser cette technologie de propagateur de contraintes pour modéliser puis résoudre des problèmes d'optimisation hybride, incluant des composantes combinatoires et linéaires.

**Encadrement :** Equipe Dyliss (INRIA-IRISA), Rennes. Encadré par Anne Siegel (anne.siegel@irisa.fr). Indemnités de stage réglementaire.

- [1] C. Baral. Knowledge Representation, Reasoning and Declarative Problem Solving. Cambridge University Press, 2010.
- [2] J. M. Buescher, W. Liebermeister, M. Jules, et al . Global network reorganization during dynamic adaptations of *Bacillus subtilis* metabolism. *Science*, 335(6072) :1099–1103, Mar 2012.
- [3] C. Frioux, T. Schaub, S. Schellorn, A. Siegel, P. Wanko, Hybrid Metabolic Network Completion, in : 14th International Conference on Logic Programming and Nonmonotonic Reasoning - LPNMR 2017, M. Balduccini, T. Janhunen (editors), Logic Programming and Nonmonotonic Reasoning, 10377, Springer, p. 308–321, Espoo, Finland, July 2017,
- [4] Martin Gebser, Roland Kaminski, Benjamin Kaufmann, and Torsten Schaub. Answer Set Solving in Practice. Synthesis Lectures on Artificial Intelligence and Machine Learning. Morgan and Claypool Publishers, 2012
- [5] Radhakrishnan Mahadevan, Jeremy S Edwards, and Francis J Doyle. Dynamic flux balance analysis of diauxic growth in *Escherichia coli*. *Biophysical journal*, 83(3) :1331–1340, 2002.
- [6] S. Prigent, C. Frioux, S. Dittami et al ., Meneco, a Topology-Based Gap-Filling Tool Applicable to Degraded Genome-Wide Metabolic Networks, *PLoS Computational Biology* 13, 1, January 2017, p. 32,
- [7] S. Videla, C. Guziolowski, F. Eduarti et al, Learning Boolean logic models of signaling networks with ASP, *Journal of Theoretical Computer Science (TCS)*, 599, September 2015, p. 79–101,
- [8] S. Videla, J. Saez-Rodriguez, C. Guziolowski, A. Siegel, caspo : a toolbox for automated reasoning on the response of logical signaling networks families, *Bioinformatics*, 2017,