

Automi Ibridi

Carla Piazza¹

¹Dipartimento di Matematica ed Informatica
Università di Udine
carla.piazza@dimi.uniud.it

Indice del Corso (Dis)Ordinato

- Automi Ibridi: Sintassi e Semantica
- Sistemi a stati finiti (breve ripasso)
- Il problema della Raggiungibilità
- Risultati di Indecidibilità
- Classi notevoli di Automi Ibridi: timed, rectangular, o-minimal, ...
- Tecniche di Decisione: (Bi)Simulazione, Cylindric Algebraic Decomposition, Teoremi di Selezione, Semantiche approssimate
- ... e tanto altro:
 - Logiche temporali
 - Composizione di Automi
 - Il caso Stocastico
 - Stabilità, Osservabilità, Controllabilità
 - Strumenti Software
 - Applicazioni

Alcune Applicazioni

- **Systems Biology**

- Repressilator
- Delta-Notch
- Escherichia coli

- **Automation in Engineered Systems**

- Air Traffic Control Automation. Tomlin et al. Applications of hybrid reachability analysis to robotic aerial vehicles. International Journal of Robotics Research, 2010.
- European Train Control System. Franzle et al. Analysis of Hybrid Systems using HySAT. ICONS, 2008.

Hybrid Automata e Systems Biology

I sistemi **biologici** coinvolgono quantità:

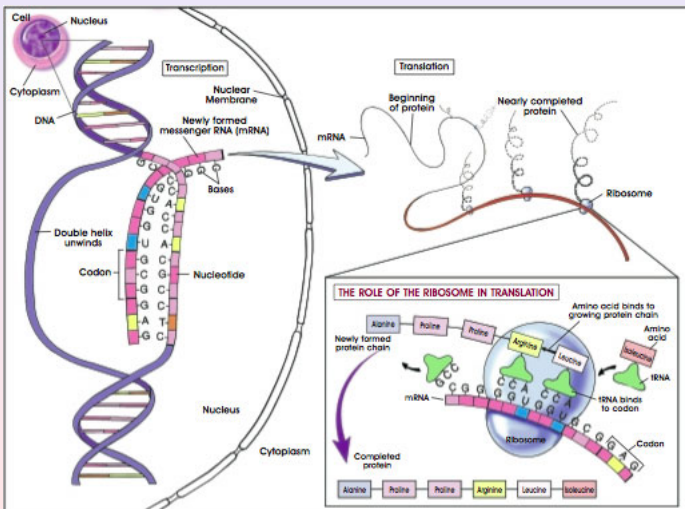
- **continue**: reagenti, parametri di crescita, ...
 - **discrete**: geni, ma anche a volte alcuni reagenti
-
- Cosa sono i geni?
 - Come funzionano?

Hybrid Automata e Systems Biology

I sistemi **biologici** coinvolgono quantità:

- **continue**: reagenti, parametri di crescita, ...
 - **discrete**: geni, ma anche a volte alcuni reagenti
-
- Cosa sono i **geni**?
 - **Come funzionano?**

Da Geni a Proteine



Di cosa si occupa la Systems Biology?

H. Kitano – Science 2002

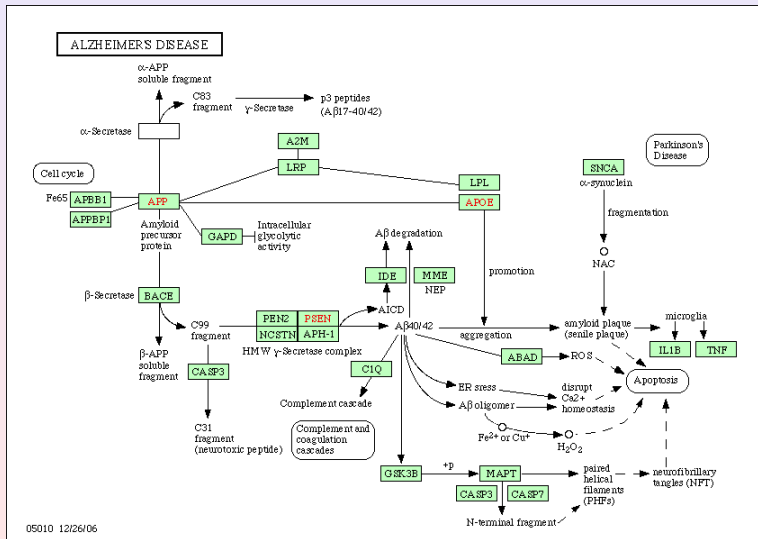
System-level understanding, the approach advocated in systems biology, requires a shift in our notion of “what to look for” in biology. While an understanding of genes and proteins continues to be important, **the focus is on understanding a system's structure and dynamics.**

Cosa possono fare gli Informatici?

P. Nurse – Nature 2003

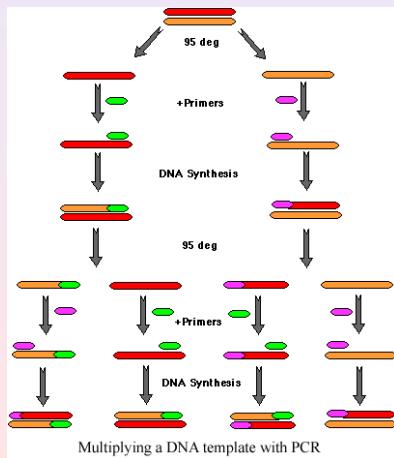
An important part of the search for such explanations is the identification, characterization and classification of the logical and informational modules that operate in cells. For example, the types of modules that may be involved in the dynamics of intracellular communication include feedback loops, switches, timers, oscillators and amplifiers. **Many of these could be similar in formal structure to those already studied in the development of machine theory, computing and electronic circuitry.**

Input 1: Pathways



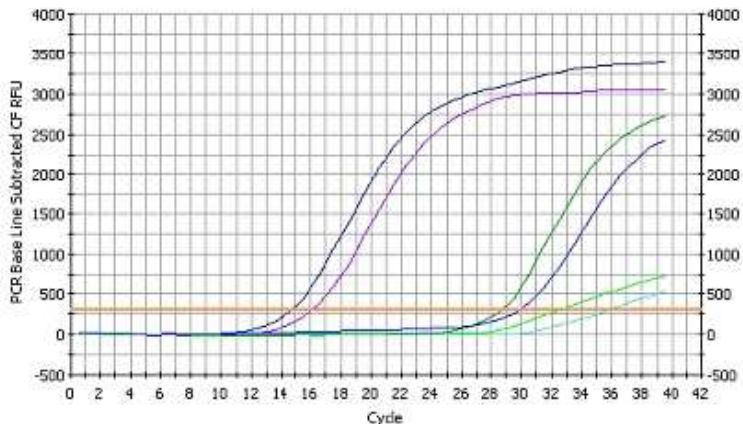
Input 2: Dati Sperimentali

Polymerase chain reaction (PCR) è una tecnica per amplificare esponenzialmente un frammento di DNA (RNA)



Input 2: Dati Sperimentali

Polymerase chain reaction (PCR) è una tecnica per amplificare esponenzialmente un frammento di DNA (RNA)



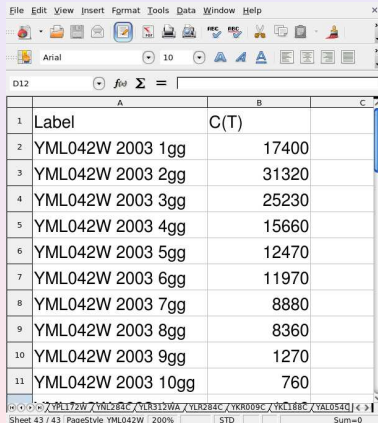
Input 2: Dati Sperimentali

Polymerase chain reaction (PCR) è una tecnica per amplificare esponenzialmente un frammento di DNA (RNA)

Può essere usata per Gene Profiling

Analogamente anche Micro-Array, RNA-seq, ...

Esempio di Dati Sperimentali



	A	B	C
1	Label	C(T)	
2	YML042W 2003 1gg	17400	
3	YML042W 2003 2gg	31320	
4	YML042W 2003 3gg	25230	
5	YML042W 2003 4gg	15660	
6	YML042W 2003 5gg	12470	
7	YML042W 2003 6gg	11970	
8	YML042W 2003 7gg	8880	
9	YML042W 2003 8gg	8360	
10	YML042W 2003 9gg	1270	
11	YML042W 2003 10gg	760	

Potremmo trattarli come **variabili casuali** ed usare **metodi statistici**...

¿Output?

Domande Biologiche:

- Questa pathway è **completa**? Ci sono dei **nodi** o **archi** mancanti?
- Quali sono gli **equilibri** ammissibili? C'è un comportamento **periodico**?

- Quale è la pathway **nascosta** dietro questi dati sperimentali?
- Quali geni **controllano** questo fenomeno?
- Quali sono le **fasi** che caratterizzano questo fenomeno?

... e altre ...

Robustezza

H. Kitano – Nature 2004

Robustness is a ubiquitously observed property of biological systems. It is considered to be a fundamental feature of complex evolvable systems. It is attained by several underlying principles that are universal to both biological organisms and sophisticated engineering systems. Robustness facilitates evolvability and robust traits are often selected by evolution.

... e ancora

- Informazione **Spaziale**. Alcune interazioni avvengono solo quando i reagenti sono “vicini”
- Reazioni **Veloci/Lente**. A volte sono coinvolte scale temporali estremamente “diverse”
- **Scalabilità**. Modelliamo cellule. La sfida è modellare tessuti, organi, sistemi
- ... **B. Mishra et al. *A Sense of Life*. OMICS 2003.**

Che tipo di Modelli/Logiche?

- **Quantitativi** vs **Qualitativi**.
Abbiamo abbastanza **dati**?
- **Densi** vs **Discreti**.
La natura è **discreta** or **densa**?
- **Stocastici** vs **(Non) Deterministici**.
Esiste il **(non) determinismo** in natura?

Che tipo di Modelli/Logiche?

- **Quantitativi** vs **Qualitativi**.
Abbiamo abbastanza **dati**?
- **Densi** vs **Discreti**.
La natura è **discreta** or **densa**?
- **Stocastici** vs **(Non) Deterministici**.
Esiste il **(non) determinismo** in natura?

- **Mathematical** vs **Computational**.
J. Fisher and T. A. Henzinger. *Executable cell biology*. Nat. Biotech. 2007.

Che tipo di Modelli/Logiche?

- **Quantitativi** vs **Qualitativi**.
Abbiamo abbastanza **dati**?
- **Densi** vs **Discreti**.
La natura è **discreta** or **densa**?
- **Stocastici** vs **(Non) Deterministici**.
Esiste il **(non) determinismo** in natura?

- **Mathematical** vs **Computational**.
J. Fisher and T. A. Henzinger. *Executable cell biology*. Nat. Biotech. 2007.

- Dovremmo trovare il giusto compromesso: **Hybrid Models**

Mathematical and Computational Models

J. Fisher and T. A. Henzinger 2007.

Computational Models

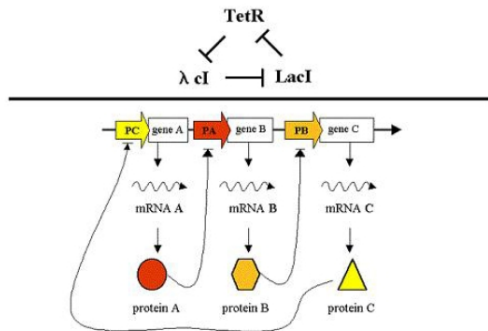
A **computational model** is a formal model whose primary semantics is **operational**; that is, the model **prescribes a sequence of steps or instructions that can be executed** by an abstract machine, which can be implemented on a real computer.

Mathematical Models

A **mathematical model** is a formal model whose primary semantics is **denotational**; that is, the model **describes by equations a relationship between quantities** and how they change over time.

Repressilator

The Repressilator:
a cyclic, three-repressor, transcriptional network



Repressilator - S-System

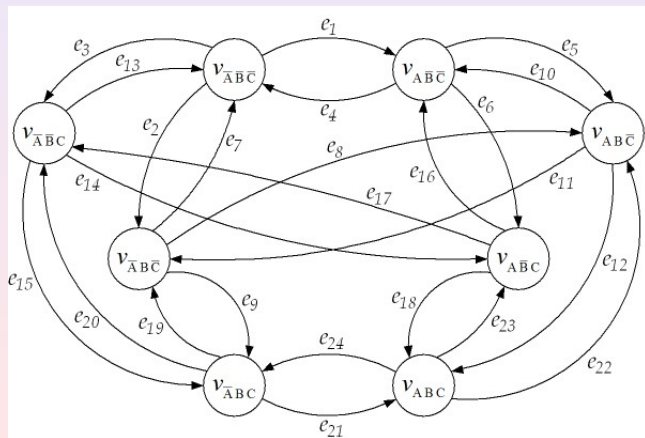
$$\begin{aligned}\dot{X}_1 &= \alpha_1 X_3^{-1} - \beta_1 X_1^{0.5}, & \alpha_1 &= 0.2, \beta_1 = 1, \\ \dot{X}_2 &= \alpha_2 X_1^{-1} - \beta_2 X_2^{0.578151}, & \alpha_2 &= 0.2, \beta_2 = 1, \\ \dot{X}_3 &= \alpha_3 X_2^{-1} - \beta_3 X_3^{0.5}, & \alpha_3 &= 0.2, \beta_3 = 1.\end{aligned}$$

- Possiamo costruire un semplicissimo automa ibrido dall'S-System
- Le **dinamiche continue** sono piuttosto complesse
- Non abbiamo sfruttato nessun **ingrediente discreto**

M. Antoniotti et al. *Model building and model checking for biochemical processes*. Cell Biochem Biophys. 2003.

Repressilator - Hybrid Automata

Bortolussi e Policriti *Hybrid approximation of stochastic process algebras for systems biology*. IFAC 2008.

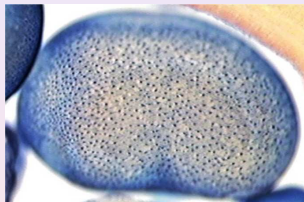


Repressilator - Hybrid Automata

- L'automa ha 8 **locazioni** corrispondenti a tutte le possibili combinazioni di geni *on* o *off*
- Ha 9 **variabili**. A, B, C rappresentano le concentrazioni proteiche $Y_{X,on}, Y_{X,off}$ con $X \in \{A, B, C\}$ controllano l'accensione/spegnimento dei geni
- L'evoluzione delle concentrazioni proteiche è governata da equazioni differenziali. L'interazione tra proteine e geni (repressione) è confinata alle activation

Delta-Notch

Delta e **Notch** sono proteine coinvolte nella differenziazione cellulare



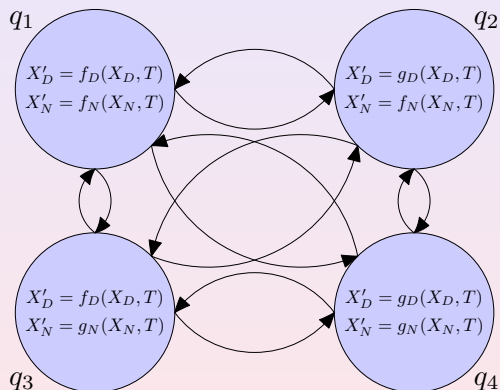
Notch production è attivata da alti livelli di Delta nelle **cellule vicine**

Delta production è attivata da bassi livelli di Notch nella **stessa cellula**

High Delta alti livelli di Delta portano alla **differenziazione**

Ghosh e Tomlin *Lateral Inhibition through Delta-Notch Signaling: A Piecewise Affine Hybrid Model*. HSCC 2001.

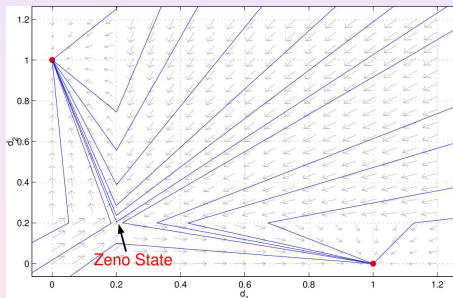
Delta-Notch: Una Cellula



f_D e f_N Delta e Notch **umentano**, g_D e g_N Delta e Notch **diminuiscono**

Delta-Notch - Due Cellule

Coinvolge informazione spaziale, scalabilità, ...



... e **robustezza**. C'è un cammino **Zenoniano** se le due cellule hanno concentrazioni iniziali **identiche**

Casagrande et al. *Discrete Semantics for Hybrid Automata*.
DEDS 2009.

Escherichia coli

E' un batterio che si muove alla ricerca di cibo

Si comporta in uno dei due seguenti modi:

- “**RUNS**” – si muove in linea retta ruotando i suoi flagelli in direzione antioraria (**CCW**)
- “**TUMBLES**” – modifica in maniera casuale la direzione di moto ruotando i suoi flagelli in direzione oraria (**CW**)

Usiamo il non-determinismo per modellare gli effetti stocastici

Escherichia coli

Example (*E. Coli* Model)

RUN [CCW]

$$\omega = -1$$

$$\dot{Y}_P = k_y P(Y_0 - Y_P) - k_{-y} Z Y_P$$

$$\dot{B}_P = k_b P(B_0 - B_P) - k_{-b} B_P$$

$$P = LT_{2p} + LT_{3p} + LT_{4p} + T_{2p} + T_{3p} + T_{4p}$$

$$y = \frac{Y_P}{Y_0} > \theta \wedge \omega' = +1 \wedge Y'_P = Y_P \wedge Y'_0 = Y_0 \wedge B'_P = B_P \wedge B'_0 = B_0 \wedge Z' = Z \wedge P' = P$$

TUMBLE [CW]

$$\omega = +1$$

$$\dot{Y}_P = k_y P(Y_0 - Y_P) - k_{-y} Z Y_P$$

$$\dot{B}_P = k_b P(B_0 - B_P) - k_{-b} B_P$$

$$P = LT_{2p} + LT_{3p} + LT_{4p} + T_{2p} + T_{3p} + T_{4p}$$

$$y = \frac{Y_P}{Y_0} < \theta \wedge \omega' = -1 \wedge Y'_P = Y_P \wedge Y'_0 = Y_0 \wedge B'_P = B_P \wedge B'_0 = B_0 \wedge Z' = Z \wedge P' = P$$

ω è la velocità angolare che vale $+1$ per **CW** e -1 per **CCW**
Casagrande et al. *Independent Dynamics Hybrid Automata in System Biology*. AB 2005.

Altri Esempi Biologici

- Alur et al. Hybrid Modeling and Simulation of Biomolecular Networks. HSCC 2001.
- Ye et al. Modelling excitable cells using cycle-linear hybrid automata. Systems Biology, IET, 2008.
- Singhanian et al. A Hybrid Model of Mammalian Cell Cycle Regulation. PLOS Computational Biology, 2011.