PA054: Formální modely v systémové biologii

David Šafránek

19.3.2010

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

EVROPSKÁ UNIE

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Problém

Mějme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$ v níž m_0 neznáme. Jak zkonstruovat m_0, které vhodně reprezentuje netriviální chování $\mathcal{N}$?

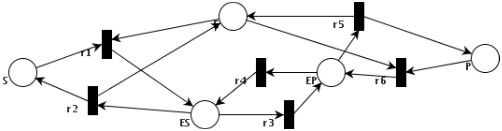
Řešení

Hledáme m_0 splňující následující podmínky:

- každý P-invariant obsahuje alespoň jeden token
- každý netriviální T-invariant je realizovatelný
- m_0 obsahuje minimální počet tokenů
- pro každý P-invariant je označeno nejméně aktivní místo (nebo místo reprezentující monomer)

Analýza Petriho sítí

Konstrukce iniciálního označkování – Příklad

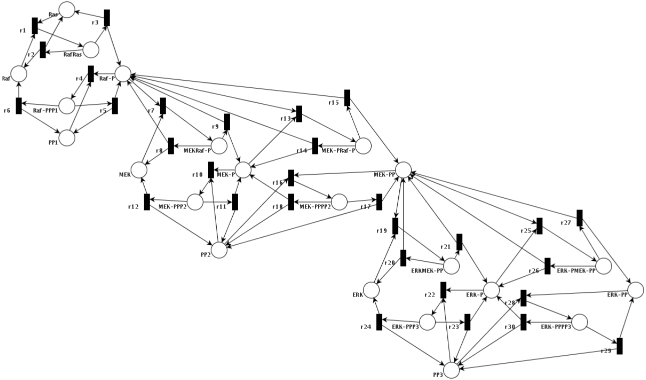


indexace: $s_1 \ldots E, s_2 \ldots S, s_3 \ldots ES, s_4 \ldots P, s_5 \ldots EP$

- P-invarianty: $(1, 0, 1, 0, 1)$, $(0, 1, 1, 1, 1)$
- T-invarianty: $(1, 1, 0, 0, 0, 0)$, $(0, 0, 1, 1, 0, 0)$, $(0, 0, 0, 0, 1, 1)$
- konstrukce m_0:
  - token pro $\{E, ES, EP\}$, token pro $\{S, ES, P, EP\}$
  - do m_0 vybereme $E[1]$ a $S[1]$ (monomery)
  - netriviální T-invariant $(1, 1, 1, 1, 1)$ je proveditelný v m_0: sekvence $r_1 r_3 r_5 r_6 r_4 r_2$

Analýza Petriho sítí

Konstrukce iniciálního markingu — Cvičení



Zkonstruujte iniciální marking m_0 pro výše uvedenou síť. Marking by měl vhodně reprezentovat vstup-výstupní chování signální dráhy.

Hint: Uvažujte T-invarianty pokrývající cesty z Raf do ERK-PP.

Uvažujme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$.

Sifon

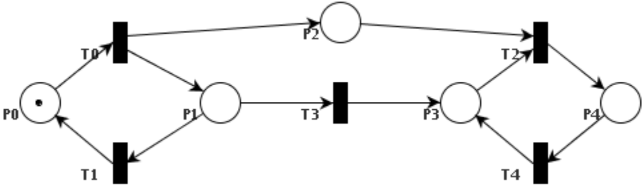
Neprázdná množina míst $D \subseteq P$ se nazývá *sifon (deadlock)* pokud platí:

$$\bullet D \subseteq D \bullet$$

Past

Množina míst $Q \subseteq P$ se nazývá *past (trap)* pokud platí:

$$Q \bullet \subseteq \bullet Q$$



sifony: $\{P_0, P_1\}$ (min.), $\{P_0, P_1, P_2\}$
pasti: $\{P_3, P_4\}$ (min.), $\{P_2, P_3, P_4\}$

P-invarianty: $\{P_0, P_1, P_3, P_4\}$

- Každé vstupní místo $p \in P$, $\bullet p = \emptyset$ je (triviálním) sifonem: $D = \{p\}$, $\bullet D = \emptyset \subseteq D\bullet$.
- Každé výstupní místo $q \in P$, $q\bullet = \emptyset$ je (triviální) pastí: $Q = \{q\}$, $Q\bullet = \emptyset \subseteq \bullet Q$.
- Pro síť bez hraničních uzlů platí $\bullet P = P\bullet = T$.

- Sifon (resp. past) X je *minimální*, pokud žádná vlastní neprázdná podmnožina X není sifonem (resp. pastí).
- Past Q je *maximální*, pokud neexistuje past, jejíž je Q vlastní podmnožinou.

Pozorování

- Každý sifon zahrnuje právě jednu past, která je v něm maximální (vzhledem k inkluzi, může být i $\emptyset$!).
- Množina míst příslušných P-invariantu je vždy pastí i sifonem (obrácení obecně neplatí).

Vlastnost sifon-past

Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, N, f, m_0 \rangle$ splňuje vlastnost *sifon-past* (deadlock-trap property, DTP), pokud pro každý minimální sifon Q platí, že (neprázdná) past, která je v Q maximální, obsahuje místo označkované m_0.

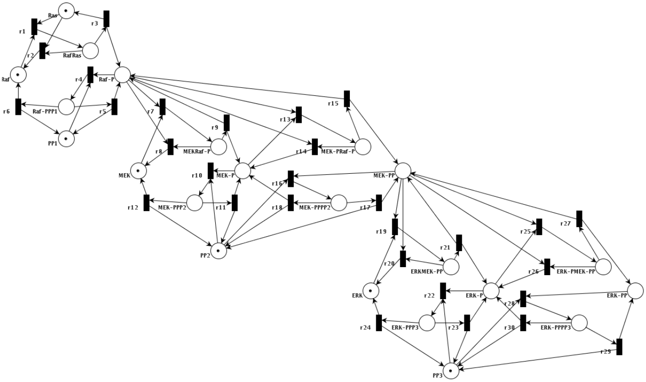
Pozorování

Síť obsahující alespoň jedno vstupní místo nemá vlastnost *sifon-past*.

Nechť $\mathcal{N} = \langle P, N, f, m_0 \rangle$ je Petriho síť. Pak platí:

1. $\mathcal{N}$ neobsahuje sifon $\Rightarrow$ $\mathcal{N}$ je živá *[Commonerova věta]*
2. $\mathcal{N}$ má vlastnost *ORD* a *sifon-past* $\Rightarrow$ $\mathcal{N}$ je slabě živá
3. $\mathcal{N}$ má vlastnost *ORD*, *ES* a *sifon-past* $\Rightarrow$ $\mathcal{N}$ je živá
4. $\mathcal{N}$ má vlastnost *ORD*, *EFC* a *sifon-past* $\Leftrightarrow$ $\mathcal{N}$ je živá

(1) Jančar P. A concise proof of Commoner's theorem. Petri Nets Newsletter No. 49, October 1995, p.43
(2-4) J. Desel and J. Esparza. Free Choice Petri Nets. Cambridge University Press, New York, NY, USA, 1995.



Síť je *ORD* a sifon-past vzhledem k danému m_0, je tedy slabě živá.

Silnou živost nelze statickou analýzou rozhodnout (síť leží mimo třídu *ES*).

Graf dosažitelnosti

Nechť $\mathcal{N} = \langle P, N, f, m_0 \rangle$ je Petriho síť. Graf dosažitelnosti $reach(\mathcal{N})$ je difinován jako graf $reach(\mathcal{N}) = (V, E)$, kde:

- $V = [m_0\rangle$,
- $E = \{(m, t, m') | m, m' \in [m_0\rangle,\ t \in T.\ m[t\rangle m'\}$.

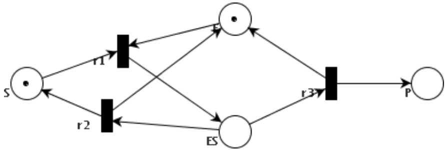
- k rozhodnutí behaviorálních vlastností, které nelze rozhodnout staticky, je nutné zkonstruovat graf dosažitelnosti
  - pro neohraničnou síť může být nekonečný
  - ohraničenost lze vždy rozhodnout konstrukcí stromu pokrytelnosti (viz IA023)

Nechť $\mathcal{N} = \langle P, N, f, m_0 \rangle$ je Petriho síť t.ž. *reach*$(\mathcal{N})$ je konečný. Pak platí:

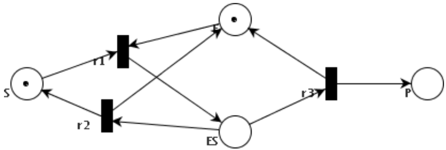
- $\mathcal{N}$ je k-ohraničená, pokud $\forall m \in V_{\mathcal{N}}, p \in P.\, m(p) \leq k$
- $\mathcal{N}$ je reversibilní, pokud *reach*$(\mathcal{N})$ je silně souvislý
- $\mathcal{N}$ je slabě živá, pokud $\forall m \in V_{\mathcal{N}}, \exists m' \in V_{\mathcal{N}}.\, \langle m, m' \rangle \in E_{\mathcal{N}}$

Nechť $\mathcal{N} = \langle P, N, f, m_0 \rangle$ je Petriho síť t.ž. $reach(\mathcal{N})$ je konečný.

1. najdi všechny silně souvislé komponenty (SCC) grafu $reach(\mathcal{N})$ (maximální silně souvislé podgrafy)
2. označ všechny terminální SCC (t.ž. nelze dosáhnout další SCC)
3. `if` $\exists t \in T$ t.ž. není zahrnut v nějaké terminální SCC
   `then` $\mathcal{N}$ není živá
   `else` $\mathcal{N}$ je živá



- místo E nikdy nezůstane trvale vyprázdněno
  enzym E je nevyčerpatelný
- iniciální obsah místa S je trvale přesunut do P
  všechny molekuly substrátu S jsou přeměněny v produkt P



- místo E nikdy nezůstane trvale vyprázdněno
  enzym E je nevyčerpatelný
  $\mathbf{GF}(E > 0)$
- iniciální obsah místa S je trvale přesunut do P
  všechny molekuly substrátu S jsou přeměněny v produkt P
  $S == 5 \Rightarrow \mathbf{F}(P == 5)$

Kripkeho struktura

Nechť AP je množina atomických propozic (obecně boolovské výrazy nad proměnnými, konstantami a predikátovými symboly). *Kripkeho strukturou* nazýváme čtveřici $K = \langle S, S_0, T, L \rangle$ kde:

- S je konečná množina stavů
- $S_0 \subseteq S$ je množina počátečních stavů
- $T \subseteq S \times S$ t.ž. $\forall s \in S, \exists s' \in S : \langle s, s' \rangle \in T$
- L je přiřazení propozic (tzv. interpretační funkce) $L : S \rightarrow 2^{AP}$

Kripkeho struktura – vlastnosti

- stav s je *d*eadlockovaný pokud z něj existuje pouze přechod $s \longrightarrow s$
- pro daný stav $s \in S$ je $L(s)$ množina všech atomických propozic platných v s
- rozbalením Kripkeho struktury z množiny iniciálních stavů je vždy nekonečný strom
  - cesty v tomto stromu představují individuální simulace (běhy) modelovaného systému

Lineární temporální logika – syntax

Nechť AP je množina atomických propozic. Formule φ je formulí *lineární temporální logiky (LTL)* pokud splňuje následující:

- $\varphi = p$ pro libovolné $p \in AP$
- Jsou-li φ_1 a φ_2 formule LTL, pak:
  - $\neg\varphi_1$, $\varphi_1 \wedge \varphi_2$ a $\varphi_1 \vee \varphi_2$ jsou formule LTL
  - $\mathbf{X}\varphi_1$, $\mathbf{F}\varphi_1$ a $\mathbf{G}\varphi_1$ jsou formule LTL
  - $\varphi_1 \mathbf{U} \varphi_2$ a $\varphi_1 \mathbf{R} \varphi_2$ jsou formule LTL

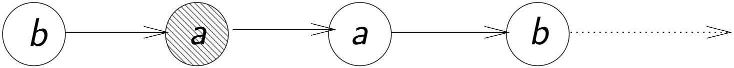
Lineární temporální logika – sémantika

Nechť $\pi = s_0, s_1, ..., s_i, ...$ je nekonečná posloupnost stavů (běh) v Kripkeho struktuře K. Pro $j > 0$ označme π^j sufix $s_j, s_{j+1}, ..., s_i, ...$ Definujeme induktivně relaci splnitelnosti $\models$:

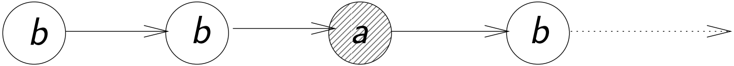
- $\pi \models p$, pokud $p \in L(s_0)$
- $\pi \models \neg\varphi$, pokud $\pi \not\models \varphi$
- $\pi \models \varphi_1 \wedge \varphi_2$, pokud $\pi \models \varphi_1$ a $\pi \models \varphi_2$
- $\pi \models \varphi_1 \vee \varphi_2$, pokud $\pi \models \varphi_1$ nebo $\pi \models \varphi_2$
- $\pi \models \mathbf{X}\varphi$, pokud $\pi^1 \models \varphi$
- $\pi \models \mathbf{F}\varphi$, pokud $\exists i \geq 0.\, \pi^i \models \varphi$
- $\pi \models \mathbf{G}\varphi$, pokud $\forall i \geq 0.\, \pi^i \models \varphi$
- $\pi \models \varphi_1 \mathbf{U} \varphi_2$, pokud $\exists j \leq 0.\, \pi^j \models \varphi_2$ a $\forall i < j.\, \pi^i \models \varphi_1$
- $\pi \models \varphi_1 \mathbf{R} \varphi_2$, pokud $\forall j \geq 0, \forall 0 \leq i < j.\, \pi^s(i) \not\models \varphi_1 \Rightarrow \pi^s(j) \models \varphi_2$.

Lineární temporální logika – sémantika

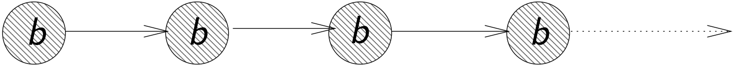
Xa



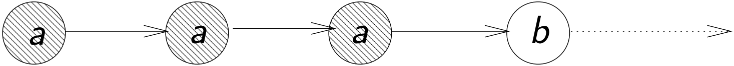
Fa



Gb



a**U**b



Lineární temporální logika – sémantika

Pro libovolné formule φ_1, φ_2 platí:
$\neg\mathbf{F}\varphi \equiv \mathbf{G}\neg\varphi$
$\neg(\varphi_1\mathbf{U}\varphi_2) \equiv \neg\varphi_1\mathbf{R}\neg\varphi_2$

K plné expresivitě LTL stačí operátory $\neg, \wedge, \mathbf{X}, \mathbf{F}, \mathbf{U}$.

Lineární temporální logika – sémantika

Pro libovolné formule φ_1, φ_2 platí:
$\neg\mathbf{F}\varphi \equiv \mathbf{G}\neg\varphi$
$\neg(\varphi_1\mathbf{U}\varphi_2) \equiv \neg\varphi_1\mathbf{R}\neg\varphi_2$

K plné expresivitě LTL stačí operátory $\neg, \wedge, \mathbf{X}, \mathbf{F}, \mathbf{U}$.

Formule LTL logiky jsou typicky univerzálně interpretovány na Kripkeho struktuře:

Lineární temporální logika – sémantika

Pro libovolné formule φ_1, φ_2 platí:
$\neg\mathbf{F}\varphi \equiv \mathbf{G}\neg\varphi$
$\neg(\varphi_1\mathbf{U}\varphi_2) \equiv \neg\varphi_1\mathbf{R}\neg\varphi_2$

K plné expresivitě LTL stačí operátory $\neg, \wedge, \mathbf{X}, \mathbf{F}, \mathbf{U}$.

Formule LTL logiky jsou typicky univerzálně interpretovány na Kripkeho struktuře:

Nechť K Kripkeho struktura. Řekneme, že formule φ je splněna v K, $K \models \varphi$, pokud pro každý běh $\pi = s_0, \ldots$ t.ž. $s_0 \in S_0$ platí $\pi \models \varphi$.

Model checking

Algoritmus, který pro danou Kripkeho strukturu K a temporální vlastnost Φ rozhodne zda-li $K \models \Phi$. V negativním případě vrátí příklad běhu π t.ž. $\pi \not\models \Phi$.

Logika větvícího se času – CTL

- temporální operátory nahrazeny kvantifikacemi přes nekonečné podstromy
- z hlediska expresivity nesrovnatelná s LTL
- umožňuje zachytit vlastnosti nedeterminismu
- neumožňuje vyjádřit některé temporální vlastnosti

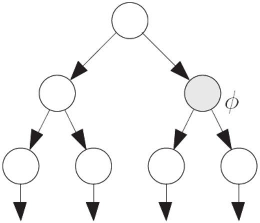
Logika větvícího se času – syntax

Nechť AP je množina atomických propozic. Formule φ je formulí *logiky větvícího se času (CTL)* pokud splňuje následující:

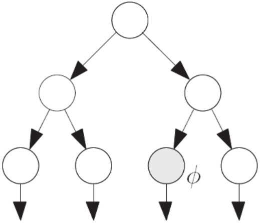
- $\varphi = p$ pro libovolné $p \in AP$
- Jsou-li φ_1 a φ_2 formule CTL, pak:
  - $\neg\varphi_1$, $\varphi_1 \wedge \varphi_2$ a $\varphi_1 \vee \varphi_2$ jsou formule CTL
  - $\mathbf{AX}\varphi_1$, $\mathbf{AF}\varphi_1$ a $\mathbf{AG}\varphi_1$ jsou formule CTL
  - $\mathbf{EX}\varphi_1$, $\mathbf{EF}\varphi_1$ a $\mathbf{EG}\varphi_1$ jsou formule CTL
  - $\mathbf{A}(\varphi_1\mathbf{U}\varphi_2)$ a $\mathbf{E}(\varphi_1\mathbf{U}\varphi_2)$ jsou formule CTL

Pozn.: K plné expresivitě CTL stačí operátory $\neg, \wedge, \mathbf{AX}, \mathbf{AU}, \mathbf{EU}$.

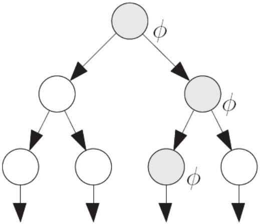
Logika větvícího se času – sémantika



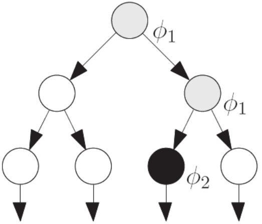
$\mathbf{EX}\ \phi$



$\mathbf{EF}\ \phi$

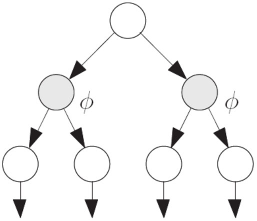


$\mathbf{EG}\ \phi$

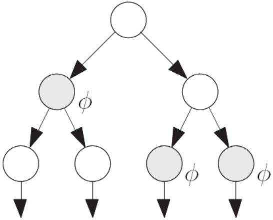


$\mathbf{E}\ \phi_1\ \mathbf{U}\ \phi_2$

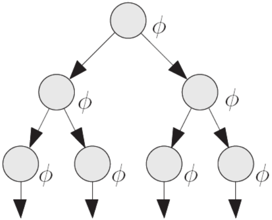
Logika větvícího se času – sémantika



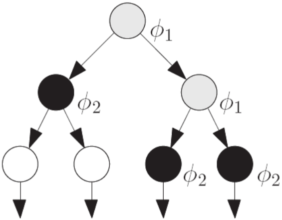
AX ϕ



AF ϕ



AG ϕ



A ϕ_1 **U** ϕ_2

LTL vs. CTL

- oscilace energie mezi volnou a vázanou formou enzymu

$$LTL : \mathbf{G}(((E \wedge \neg ES) \Rightarrow \mathbf{F}(\neg E \wedge ES)) \wedge ((\neg E \wedge ES) \Rightarrow \mathbf{F}(E \wedge \neg ES)))$$

- existence dvou různých stabilních stavů proměnné X a jejich dosažení z iniciálního stavu

$$CTL : \ \mathbf{EFAG}(X > 2) \wedge \mathbf{EFAG}(X \leq 2)$$

Clarke,E.M. and Draghicescu,I.A. (1988) Expressibility results for linear-time and branching-time logics. In Proceedings of REX Workshop, Lecture Notes in Computer Science Vol. 354, Springer, pp. 428–437.