

Progetto di dottorato in Computational and Quantitative Biology

“Modeling and Pattern formation control of synthetically engineered bacterial populations”

M. di Bernardo, D. di Bernardo

Un approccio molto promettente per la soluzione di problemi ambientali e di inquinamento è l'uso di nuove biotecnologie e in particolare di popolazioni di microrganismi ingegnerizzati geneticamente capaci di comportarsi da sensori di sostanze inquinanti e di cambiare il proprio comportamento in maniera controllata al fine di metabolizzarle e rimuoverle. Ad esempio, si è proposto di recente che popolazioni di batteri (*E.coli*) opportunamente modificati possano essere utilizzate per riconoscere la presenza di gas nocivi e attivare strategie per la loro rimozione [1].

L'estensione e lo sviluppo di queste tecniche ad esempio è cruciale per sviluppare nuove biotecnologie blu per il risanamento di ambienti marini e costieri contaminati (bioremediation) mediante la sintesi di popolazioni di batteri marini e di microalghe controllate in modo da rilevare la presenza di sostanze altamente inquinanti (come idrocarburi o microplastica) e produrre enzimi in grado di degradarle.

A tal fine è fondamentale derivare nuovi strumenti matematici per la modellazione, l'analisi e il controllo di popolazioni cellulari che ne permettano l'ingegnerizzazione “in-silico” e la validazione numerica prima della loro implementazione “in-vivo” con notevole riduzione dei tempi e dei costi di realizzazione [2]. Dal punto di vista matematico la dinamica di queste popolazioni può essere descritta utilizzando sistemi di agenti con dinamica stocastica che comunicano tra di loro attraverso la diffusione di molecole nell'ambiente che li ospita (quorum-sensing).

Tipicamente i modelli proposti in letteratura per il controllo di questo tipo di sistemi trascurano in parte o del tutto i fenomeni stocastici che li caratterizzano e quelli legati all'invecchiamento ed ereditarietà delle cellule e sono principalmente basati sull'analisi di reti di sistemi dinamici interconnessi descritte da ODE. La complessità computazionale di tali modelli può però esplodere al crescere del numero di agenti, come nel caso di colonie di microrganismi, ed è quindi necessario utilizzare tecniche alternative, come il limite di campo medio (mean-field approach), dove l'influenza dell'intera popolazione sulla dinamica di un singolo individuo è modellata attraverso un processo di media su tutti gli agenti. Per tali sistemi sono poche le tecniche di controllo a retroazione disponibili che permettano la progettazione di circuiti genetici in grado di indurre comportamenti collettivi desiderati nella popolazione; cosa necessaria ad esempio per la rilevazione/rimozione di sostanze inquinanti in ambiente marino.

Obiettivo di questo progetto di ricerca è lo sviluppo di tecniche di modellistica matematica, simulazione numerica e teoria del controllo distribuito e nonlineare che tengano in conto sia della natura multiagente che di quella stocastica di popolazioni di batteri al fine di proporre l'utilizzo per la rilevazione e rimozione di sostanze inquinanti.

Il Programma di ricerca riguarderà lo studio di tecniche e modelli matematici per l'analisi, la simulazione numerica e il controllo a retroazione di sistemi multiagente con dinamica stocastica per lo sviluppo di nuove biotecnologie. Esso richiederà l'integrazione e lo sviluppo di competenze sui sistemi dinamici, sulla teoria del controllo nonlineare e dei sistemi multiagente, sulla modellistica e analisi matematica di ODE e PDE, sulla analisi numerica di sistemi complessi e sulla biologia sintetica. Si prevede che le attività di ricerca saranno svolte in parte al Bristol Centre for Synthetic Biology (BCSB) della University of Bristol e il gruppo di ricerca del prof Diego di Bernardo presso il TIGEM.

Le attività di ricerca previste saranno le seguenti:

[A1] Sviluppo di tecniche di controllo distribuite e decentralizzate per sistemi multiagente stocastici. Si partirà modellando le popolazioni di microrganismi come reti complesse, ovvero come un insieme di sistemi dinamici nonlineari interagenti attraverso un grafo di interconnessioni lungo

le quali essi si scambiano una funzione del proprio stato. Successivamente, si considereranno equazioni in forma di Langevin [3] e si studieranno strategie per il controllo del comportamento collettivo emergente di tipo sparso o “pinning” [4], nel quale solo una piccola frazione dei nodi della rete (leader) è controllata direttamente facendo sì che da questa il segnale di controllo si propaghi al resto dei nodi della rete (follower).

[A2] Derivazione di tecniche per l’analisi e il controllo mean-field. Si deriveranno sistemi PDE come limite di campo medio di ODE stocastiche per sistemi a due o più popolazioni. In particolare, si studieranno le condizioni per le quali ingressi di controllo nel limite di campo medio possono essere usati per approssimare strategie di controllo sparso dei corrispondenti sistemi con numero finito di agenti. Modelli di questo tipo, che accoppiano un sistema di ODE controllate per i leader e una PDE nel limite di campo medio per l’intera popolazione, sono stati utilizzati con successo in contesti deterministici [5-7], e ci si propone di estenderli a situazioni con presenza di termini stocastici, come ad esempio fenomeni di diffusione o scambi di massa fra le due popolazioni, che possono influenzare la dinamica complessiva.

[A3] Sviluppo di strategie per l’analisi numerica e la simulazione di sistemi multiagente stocastici per la validazione delle tecniche di controllo sviluppate. In questo contesto sarà necessario considerare modelli ibridi in cui una parte del problema è descritta da ODE e una parte da PDE. Sarà inoltre importante lo studio di tecniche di ottimizzazione di agenti su rete e della stabilità numerica di metodi di discretizzazione dei processi evolutivi, oltre che della derivazione di tecniche di HPC (high performance computing) per la simulazione di tali sistemi.

[A4] Applicazione delle metodologie sviluppate all’ingegnerizzazione di popolazioni multicellulari batteriche per la rilevazione e la rimozione di sostanze inquinanti in ambiente marino (bioremediation). Le strategie sviluppate in [A1], [A2] e [A3] saranno applicate al problema dell’ingegnerizzazione di popolazioni batteriche per il risanamento di ambienti marini e costieri contaminati. Tali popolazioni saranno in grado di rilevare la presenza di sostanze inquinanti e di produrre enzimi in grado di degradarle. Al contrario di approcci esistenti [8], saranno sviluppate strategie più efficaci basate sul controllo multicellulare di due popolazioni, la prima in grado di rilevare e monitorare la presenza di inquinanti (leader), la seconda (followers) di metabolizzarli lì dove richiesto attraverso meccanismi di controllo distribuito.

Riferimenti. [1] Fiore et al, ACS Synth Biol 6, 3 (2016); [2] Del Vecchio et al, J R Soc Interface 13 (2016); [3] Zhou et al, Phys Rev Lett 76, 4 (2005); [4] Porfiri et al, Automatica 44, 12 (2008); [5] Fornasier et al, Phil Trans Roy Soc A 372 (2014); [6] Albi et al, SIAM J Appl Math, 76(4) (2016); [7] Piccoli et al, Arch Rat Mech Anal 211, 1 (2014); [8] http://2016.igem.org/Team:Harvard_BioDesign