

Validazione di Reti di Regolazione Intracellulare

Roberto Montagna

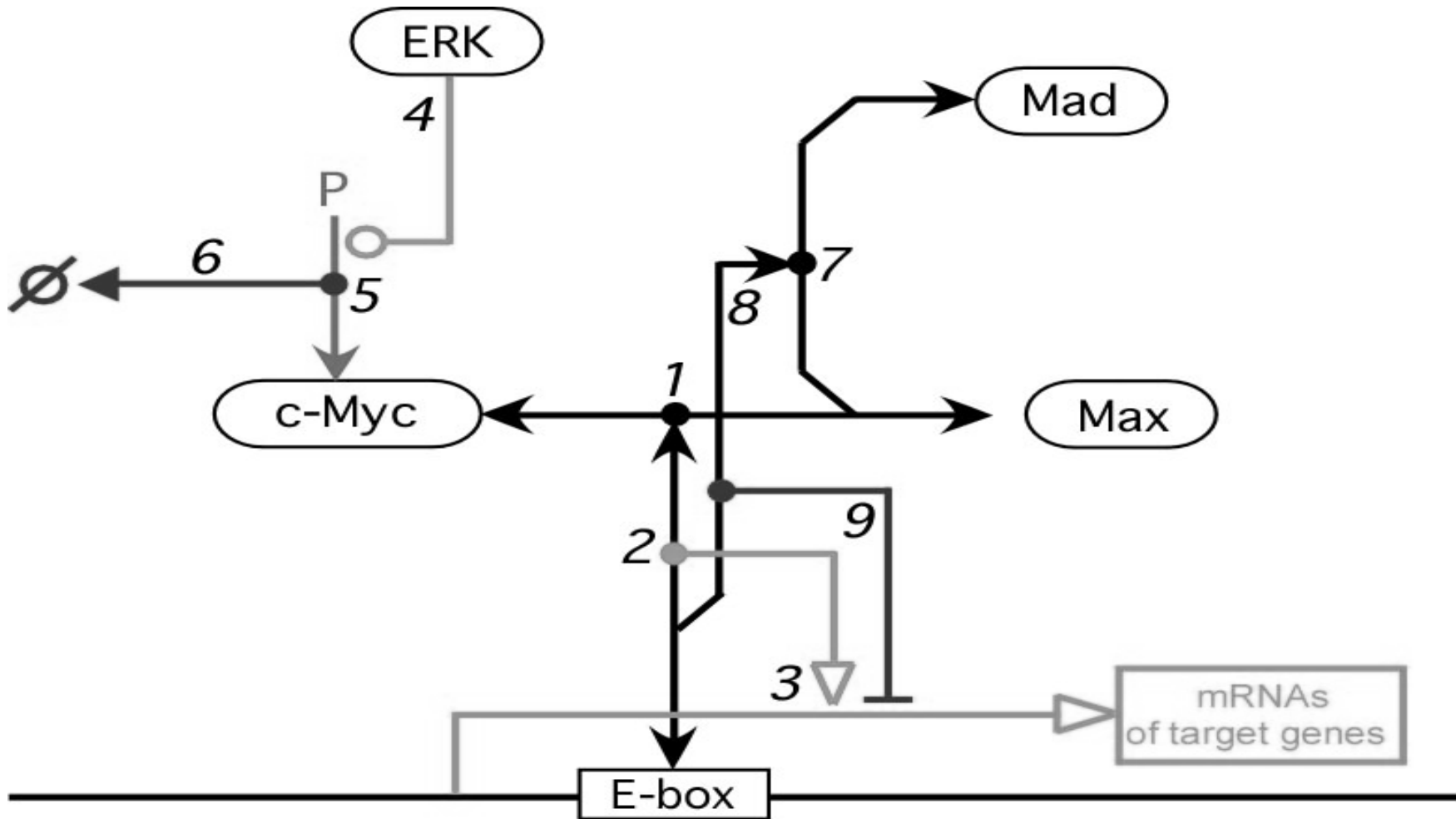
DISI - Università di Genova

Mappe di Kohn

- Modello visuale di specificità delle possibili interazioni tra proteine (fosfati, DNA e RNA,...)
- Utilizza numerosi simboli con semantica data in modo informale
 - binding di proteine
 - fosforillazione
 - inibizione
 - stimolazione
 - ...

Ref. [Kohn, Molecular Biology '99]

Un Semplice Esempio



Modelli e Vincoli

- Modellazione delle reti:
 - serve un linguaggio che modelli
 - concorrenza e composizionalità
 - ereditarietà (per evitare esplosione specifica)
 - condizioni locali e globali (es. sulla concentrazione)
 - vincoli (ad es. inibizione)
 - potrebbe essere utile considerare un linguaggio con vincoli (vedi talk Bortolussi)

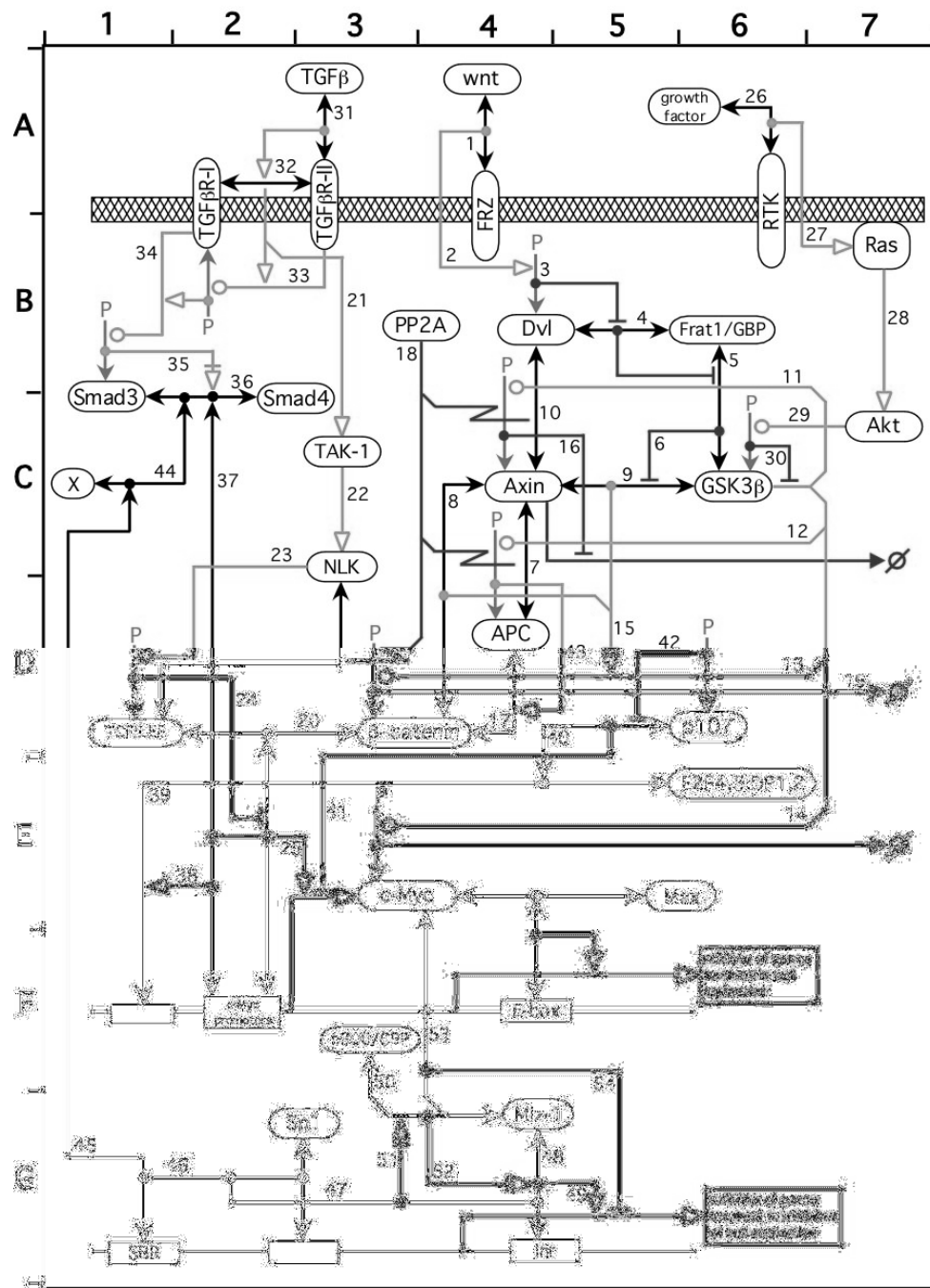
Simulazione e Vincoli

- La simulazione consiste nell'analisi della concentrazione delle diverse proteine in un certo intervallo di tempo
- Si possono usare
 - algoritmi stocastici (es. Gillespie) implementati in sistemi come SPIM (pi-calcolo stocastico)
 - sistemi ibridi (equazioni differenziali e loro discretizzazione) occorrono tuttavia risolutori di vincoli non-lineari

Validazione e Vincoli

- Le mappe sono solitamente enormemente complicate
- Sarebbe molto utile avere dei tool per l'analisi qualitativa delle mappe
 - analisi del modello formale della mappa
 - analisi del modello astratto che definisce la variazione di concentrazione
- I vincoli potrebbero essere utilizzati nel paradigma di symbolic model checking (es. HyTech)

Un “piccolo” caso reale



Simulazione – Approccio Attuale

- Implementazione in PI-calculus Stocastico (SPiM)
 - Codifica dell'esempio precedente (~ 7000 linee)
 - per ogni proteina è necessario un numero di codifiche uguale al power-set delle sue modifiche/bind
 - Permette di validare le intuizioni dei biologi e dimostra la robustezza della rete