

SCUOLA NAZIONALE DI DOTTORATO SIDRA

SYSTEMS BIOLOGY

BERTINORO, 8-13 LUGLIO 2013

COORDINATORE

Claudio Altafini (SISSA, Trieste)

DOCENTI

Claudio Altafini (SISSA, Trieste)

Franco Blanchini (Univ. di Udine)

Eugenio Cinquemani (INRIA, Grenoble)

Carlo Cosentino (Univ. Magna Grecia, Catanzaro)

Giuseppe De Nicolao (Univ. di Pavia)

OBBIETTIVO

Nell'ambito delle scienze biologiche, uno dei trend che si è drasticamente accentuato nell'ultimo decennio è il tentativo di passare da una analisi puramente descrittiva ad una quantitativa (o almeno semi-quantitativa) dei processi biologici. Ciò è stato favorito dall'avvento delle tecnologie cosiddette *omics* (genomics, proteomics, metabolomics), e, più in generale, dalla crescita esponenziale nella capacità di osservare e di monitorare i dettagli molecolari di un sistema biologico.

La *Systems Biology* si occupa per l'appunto di costruire modelli quantitativi per sistemi biologici di varia natura, complessità e grado di risoluzione. Si spazia da modelli cinetici accurati per specifiche pathway di segnalazione o per specifici circuiti genici, fino a modelli sulla scala di un intero genoma (necessariamente meno accurati) o dell'intero metabolismo di un organismo.

L'obbiettivo del corso è di presentare alcune delle metodologie comunemente utilizzate nell'ambito della systems biology, utilizzando un approccio formale per quanto possibile ispirato alla teoria dei sistemi ed al formalismo dei sistemi dinamici familiare agli studenti di dottorato dell'Automatica. Anche i problemi che verranno affrontati nel corso (proprietà strutturali, stabilità, identificazione, regolazione) sono scelti in modo tale da essere di interesse agli studenti di Controlli Automatici.

ARGOMENTI DEL CORSO

Di seguito gli argomenti trattati dai vari relatori sono brevemente presentati.

C. Altafini: Introduzione ai modelli cinetici ed ai modelli per reti geniche e metaboliche

Verrà presentata una panoramica delle caratteristiche dei modelli dinamici normalmente usati in systems biology, come le equazioni differenziali di tipo mass-action o di tipo Michaelis-Menten. Per reti di reazioni biochimiche il formalismo della cosiddetta "Chemical Reaction Network Theory" verrà introdotto, così come quello della "Flux Balance Analysis" per reti di reazioni metaboliche.

F. Blanchini: Proprietà strutturali delle reti biologiche

E. Cinquemani: Identificazione dei sistemi biologici La modellizzazione di sistemi biologici è un passo cruciale nella comprensione del loro funzionamento e per applicazioni quali il controllo di tali sistemi e l'ingegnerizzazione di nuove funzioni biologiche. Spesso le dinamiche dei sistemi biologici sono note solo in parte, e si pone il problema di identificarne modelli matematici (struttura e/o parametri non noti) a partire da dati sperimentali. Questa presentazione si occuperà di metodi di identificazione per reti biochimiche, in particolare reti genetiche, a livello di popolazioni cellulari e a livello di singole cellule. Dopo una discussione introduttiva del problema, si considererà dapprima il problema della stima di modelli deterministici di reti genetiche da dati di espressione genica in popolazioni di cellule. Partendo da approcci tradizionali basati su modelli Booleani discreti, si descriveranno metodi per l'inferenza di modelli alle equazioni differenziali con struttura di tipo Booleana, basati sull'uso di dinamiche affini a tratti e di particolari famiglie gerarchiche di modelli. Si considererà in seguito l'identificazione di modelli stocastici delle dinamiche di espressione genica basata su dati da singole cellule. Si discuteranno in particolare approcci di recente introduzione per l'inferenza di parametri non noti di modelli con rumore, in particolare di tipo Chemical Master Equation.

C. Cosentino: Reverse-engineering di reti di regolazione genica Le moderne biotecnologie, quali microarray e next generation sequencing, permettono di misurare simultaneamente l'espressione di migliaia di geni in un dato istante temporale e in diverse condizioni sperimentali. A partire da tali misure, uno degli obiettivi primari della Systems Biology consiste nel fornire metodi per ricostruire la topologia della rete di interazioni (funzionali) tra i geni, ossia i circuiti di regolazione di gran parte delle funzioni cellulari. In questo seminario, dopo aver inquadrato il problema dal punto di vista biologico, forniremo una panoramica dei principali approcci matematici utilizzati per l'inferenza (o reverse-engineering) di reti di regolazione genica, quali Reti Bayesiane, Mutua Informazione, Identificazione di Sistemi Dinamici, soffermandoci su quest'ultima classe. Illustreremo le problematiche caratteristiche del reverse-engineering di reti geniche e come queste possano essere risolte mediante l'utilizzo di tecniche avanzate di regressione e di programmazione semi-definita. Discuteremo, inoltre, il problema della validazione e valutazione comparativa dei diversi metodi, presentando brevemente il progetto DREAM.

G. De Nicolao: modelli per l'inibizione della crescita tumorale

MODALITÀ DIDATTICHE

Le lezioni verranno tenute per quanto possibile alla lavagna. Materiale didattico e di approfondimento verrà messo a disposizione degli studenti.

PREREQUISITI

Conoscenze di base di teoria dei sistemi (lineari e nonlineari). Per seguire le lezioni non sono necessarie conoscenze specifiche in ambito biologico.

PROGRAMMA

Lunedì 8

- 8:30 - 10:30** Introduzione al corso; modelli cinetici (C. Atafini)
- 10:30 - 11:00** Pausa
- 11:00 - 13:00** Modelli per reti di regolazione genica e reti metaboliche (C. Atafini)
- 15:00 - 16:30** Proprietà strutturali delle reti biologiche I (F. Blanchini)
- 16:30 - 17:00** Pausa
- 17:00 - 18:30** Proprietà strutturali delle reti biologiche II (F. Blanchini)

Martedì 9

- 8:30 - 10:30** Identificazione dei sistemi biologici I (E. Cinquemani)
- 10:30 - 11:00** Pausa
- 10:00 - 13:00** Identificazione dei sistemi biologici II (E. Cinquemani)
- 15:00 - 16:30** Reverse-engineering di reti di regolazione genica I (C. Cosentino)
- 16:30 - 17:00** Pausa
- 17:00 - 18:30** Reverse-engineering di reti di regolazione genica II (C. Cosentino)

Mercoledì 10

- 8:30 - 10:30** Modelli per l'inibizione della crescita tumorale I (G. De Nicolao)
- 10:30 - 11:00** Pausa
- 10:00 - 13:00** Modelli per l'inibizione della crescita tumorale II (G. De Nicolao)