

ALMA MATER STUDIORUM

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BOLOGNA

Seconda Facoltà di Ingegneria con Sede a Cesena

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Informatica

LA PIATTAFORMA BTSSOC-CELLULAT PER LA SIMULAZIONE DI SISTEMI BIOCHIMICI

Elaborata nel corso di:
Sistemi Multiagente LM

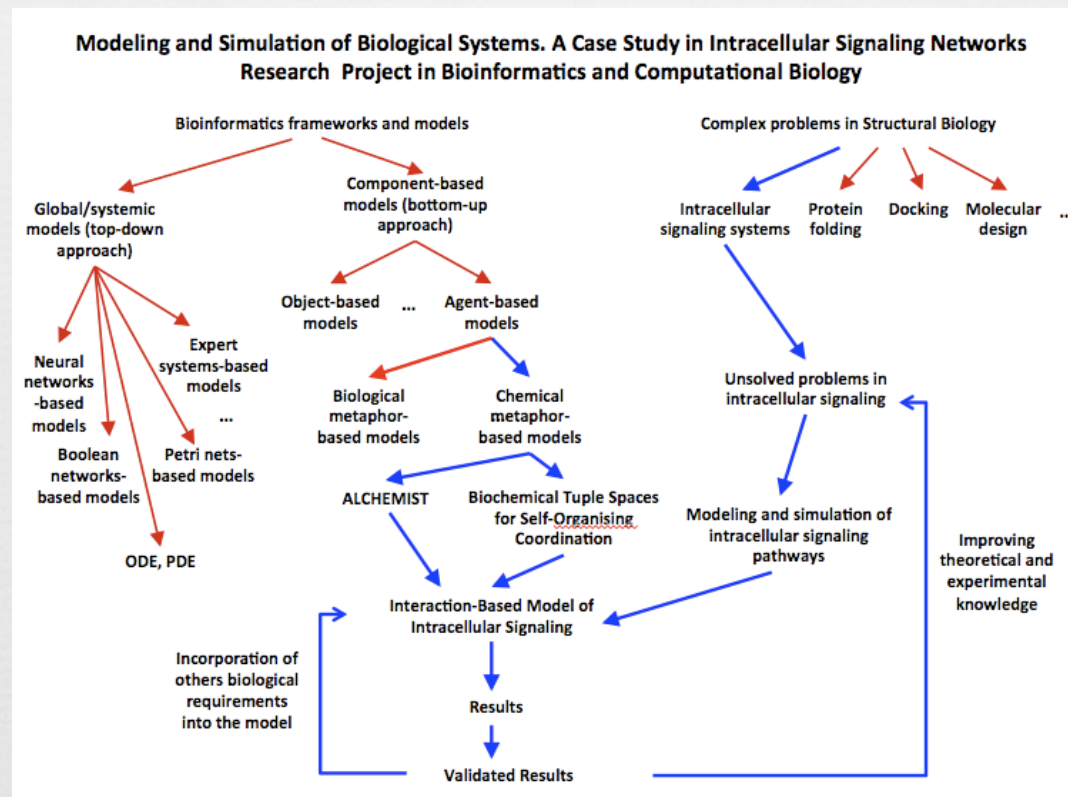
Tesi di Laurea di:
ANDREA BOCCACCI

Relatore:
Prof. ANDREA OMICINI

Correlatori:
Dr. PEDRO PABLO GONZÁLEZ PÉREZ
Dr.ssa Ing. SARA MONTAGNA

ANNO ACCADEMICO 2010-2011
SESSIONE III

Stato della ricerca della bioinformatica



SCOPO DELLA TESI



Proposta di una piattaforma robusta e flessibile per la simulazione dei sistemi biochimici, basata sul modello BTSSOC (Biochemical Tuple Space for Self-Organizing Coordination)

Simulazione e modellazione della via di simulazione intracellulare ATK/PI3K, utilizzando la piattaforma costruita

Perché utilizzare il modello BTSSOC



- ❧ I sistemi biologici sono sistemi complessi
- ❧ Per gestire questo tipo di sistemi occorrono moderni strumenti di coordinazione
- ❧ Necessità di un modello scalabile, aperto a nuove funzionalità richieste
- ❧ Le proprietà di auto-organizzazione nei sistemi distribuiti, traggono ispirazione dalla natura

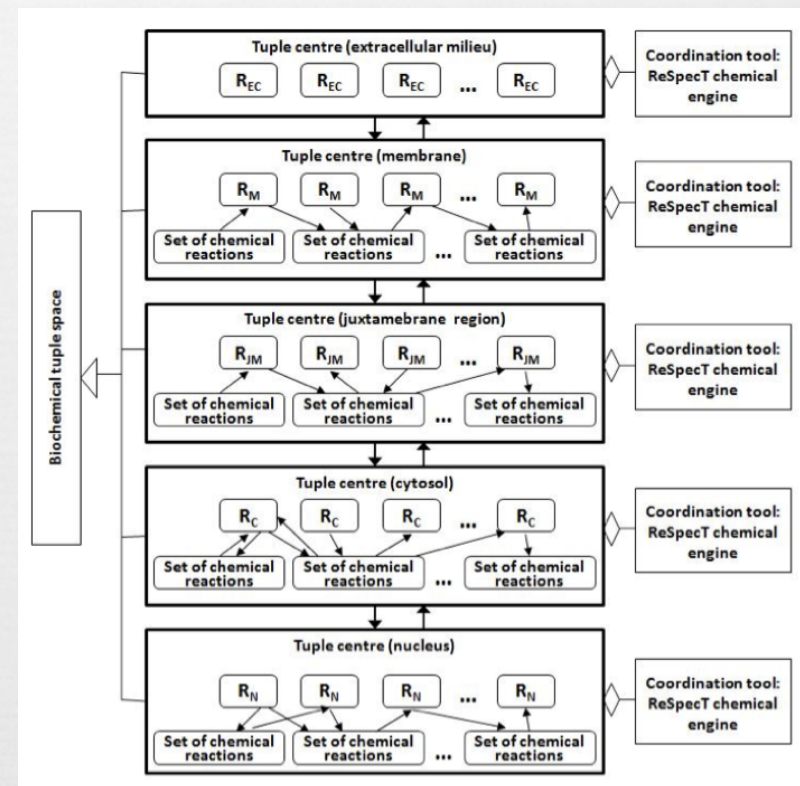
Proprietà del modello BTSSOC



- ❧ Situatedness: la cellula deve rilevare la sua struttura, interpretare gli stimoli, attivare o disattivare proteine.
- ❧ Adaptivity: la cellula deve adattarsi ai cambiamenti esterni.
- ❧ Prosumption and Diversity: ogni cellula ha la sua funzione che può cambiare nel corso del tempo.
- ❧ Eternity: deve essere tollerante ai cambiamenti
- ❧ Topology: i compartimenti intracellulari e le reti di cellule hanno un contesto spaziale.
- ❧ Locality: ogni cellula ha la visione del suo stato complessivo come aggregazione di transizioni di stato locali.
- ❧ Time: in ottica simulativa, il concetto di tempo è determinante per raggiungere buoni risultati.

Il modello BTS-Based

- Compartimenti/Strutture intracellulari -> Centri di tuple
- Elementi di segnalazione -> lista di reazioni chimiche
- Segnali extra/intra cellulari -> reagenti



Lavori precedenti



Tesi di Marco Sbaraglia:

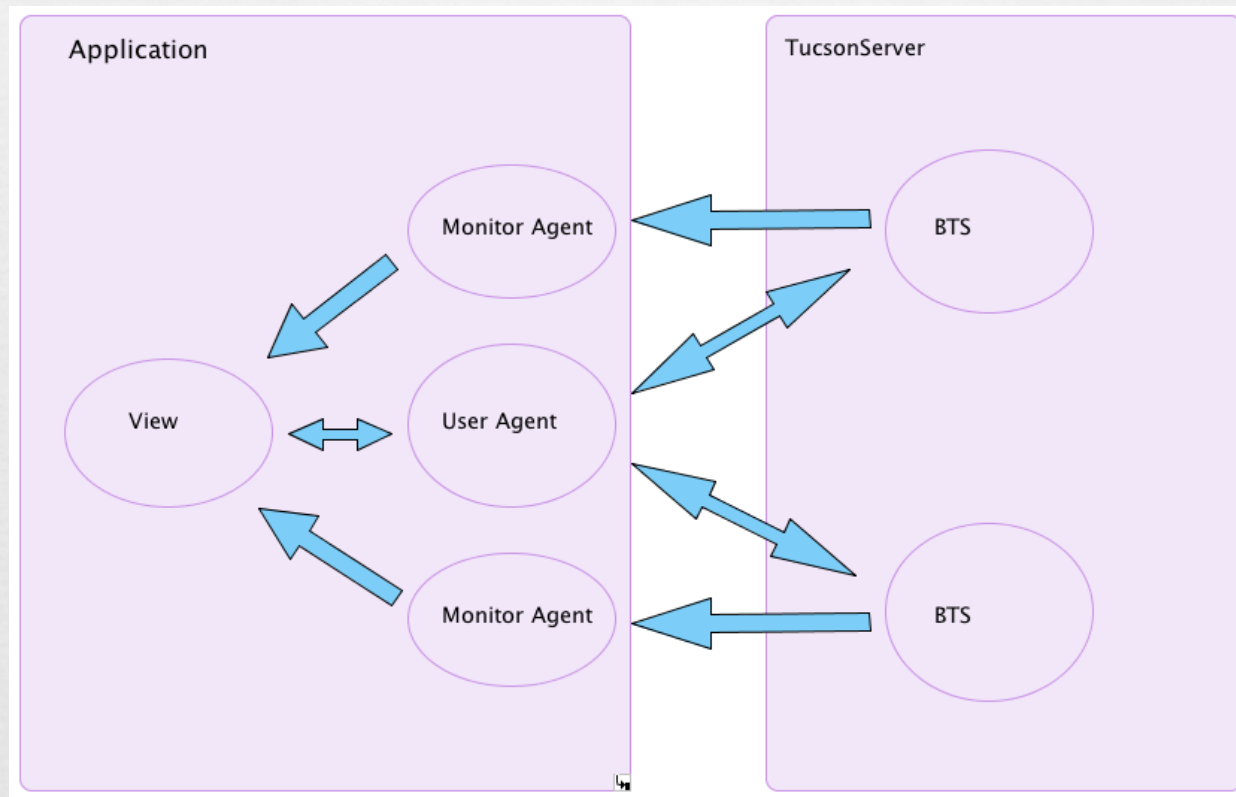
Si introduce un primo prototipo del motore chimico,
utilizzato e sviluppato in questo lavoro

Estensioni al motore chimico



- ❧ Correzione di alcuni bug presenti, evidenziati da casi di studio più complessi
- ❧ Introduzione del rapporto stechiometrico all'interno delle leggi
- ❧ Stesura delle leggi secondo la sintassi del linguaggio chimico
- ❧ Possibilità di determinare il compartimento destinazione di un prodotto in maniera deterministica
- ❧ Leggi temporali
- ❧ Definizione di eventi custom
- ❧ Tempo di simulazione
- ❧ Logging

Architettura del sistema sviluppato

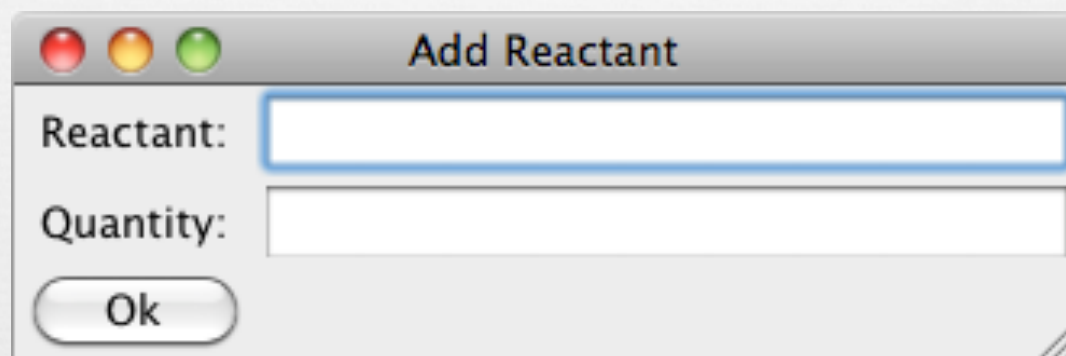


Funzionalità del sistema



- ∞ Definizione di reagenti, leggi e vicini
- ∞ Stesura delle leggi secondo la sintassi/semantica delle leggi chimiche
- ∞ Definizione di eventi
- ∞ Esecuzione di leggi chimiche secondo l'algoritmo di Gillespie
- ∞ Salvataggio/Caricamento della simulazione
- ∞ Start/Stop simulazione
- ∞ Tempo discreto di simulazione

GUI: Gestione reagenti

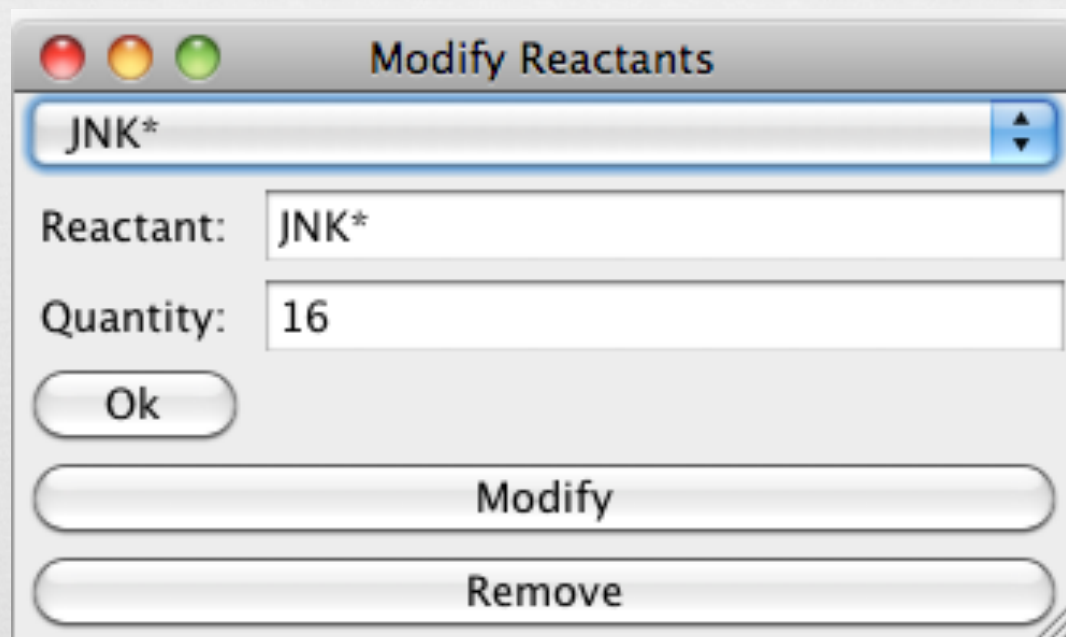


A dialog box titled "Add Reactant" with a standard macOS-style title bar (red, yellow, green buttons). It contains two text input fields: "Reactant:" and "Quantity:". Below the fields is an "Ok" button. The "Reactant:" field is currently selected with a blue border.

Reactant:

Quantity:

Ok



A dialog box titled "Modify Reactants" with a standard macOS-style title bar. It features a dropdown menu at the top showing "JNK*" with up and down arrow buttons. Below the dropdown are two text input fields: "Reactant:" (containing "JNK*") and "Quantity:" (containing "16"). At the bottom, there are three buttons: "Ok", "Modify", and "Remove".

JNK*

Reactant:

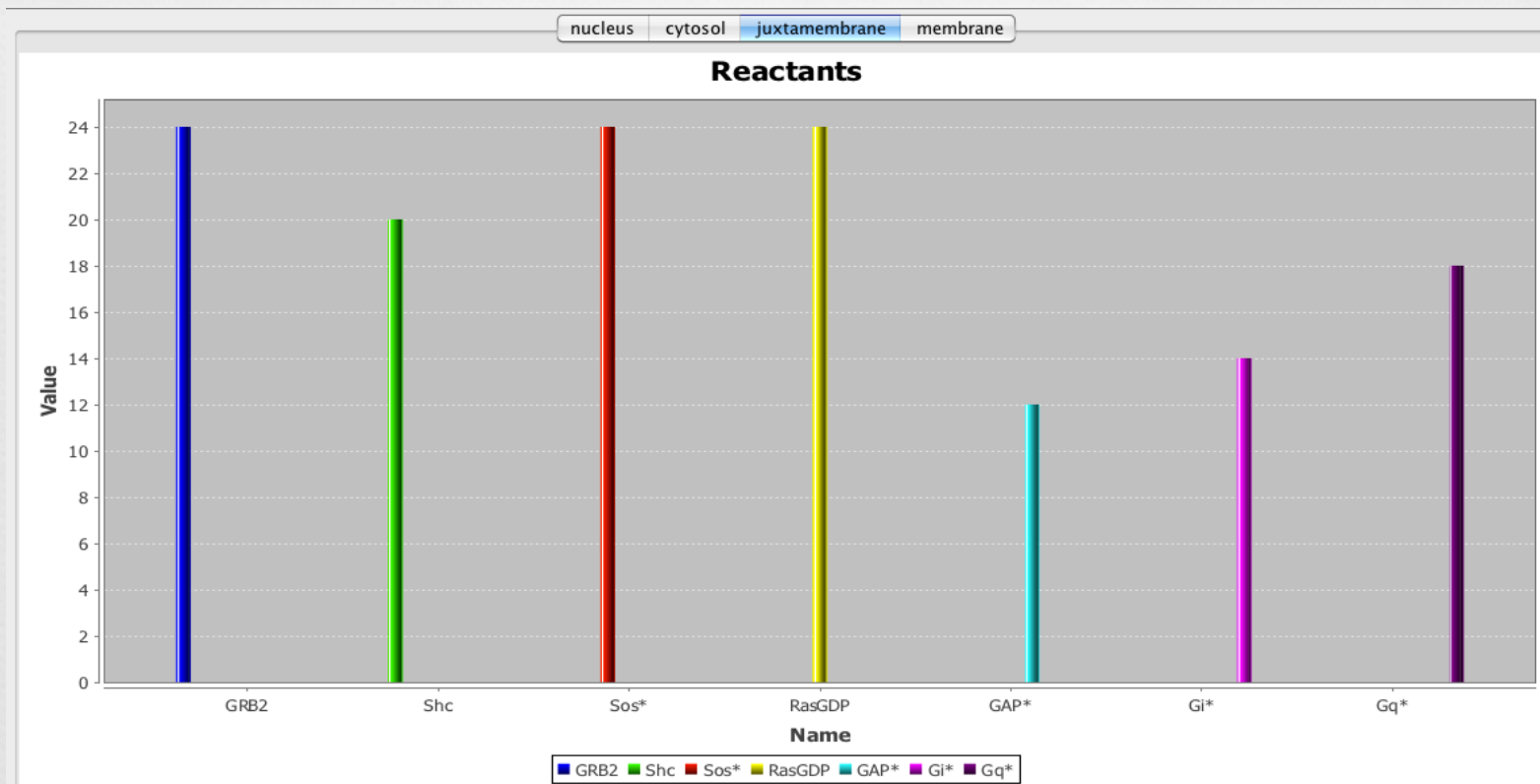
Quantity:

Ok

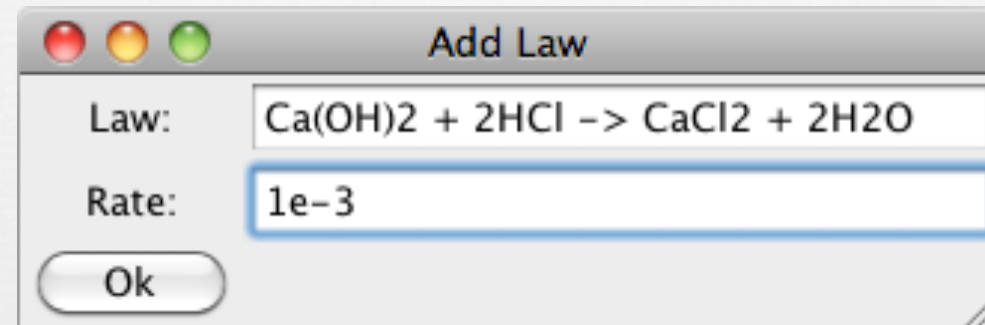
Modify

Remove

GUI: Visualizzazione reagenti



GUI: Gestione leggi

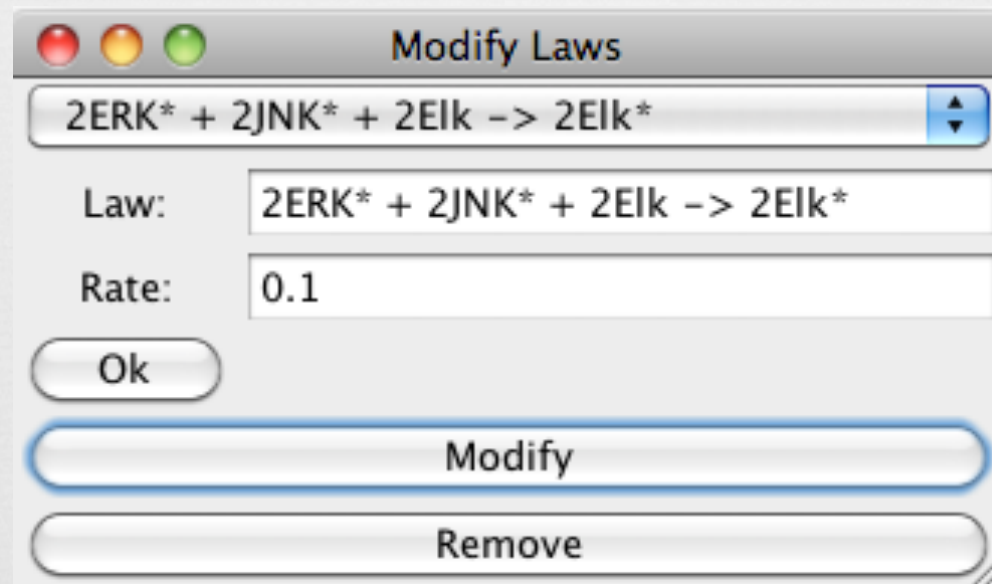


A dialog box titled "Add Law" with a standard macOS-style title bar (red, yellow, green buttons). It contains two text input fields: "Law:" with the text $\text{Ca(OH)}_2 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$ and "Rate:" with the text $1\text{e-}3$. Below the fields is an "Ok" button.

Law: $\text{Ca(OH)}_2 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$

Rate: $1\text{e-}3$

Ok



A dialog box titled "Modify Laws" with a standard macOS-style title bar. It features a list box at the top containing the chemical equation $2\text{ERK}^* + 2\text{JNK}^* + 2\text{Elk} \rightarrow 2\text{Elk}^*$. Below the list box are two text input fields: "Law:" with the same chemical equation and "Rate:" with the text 0.1 . At the bottom are three buttons: "Ok", "Modify", and "Remove".

$2\text{ERK}^* + 2\text{JNK}^* + 2\text{Elk} \rightarrow 2\text{Elk}^*$

Law: $2\text{ERK}^* + 2\text{JNK}^* + 2\text{Elk} \rightarrow 2\text{Elk}^*$

Rate: 0.1

Ok

Modify

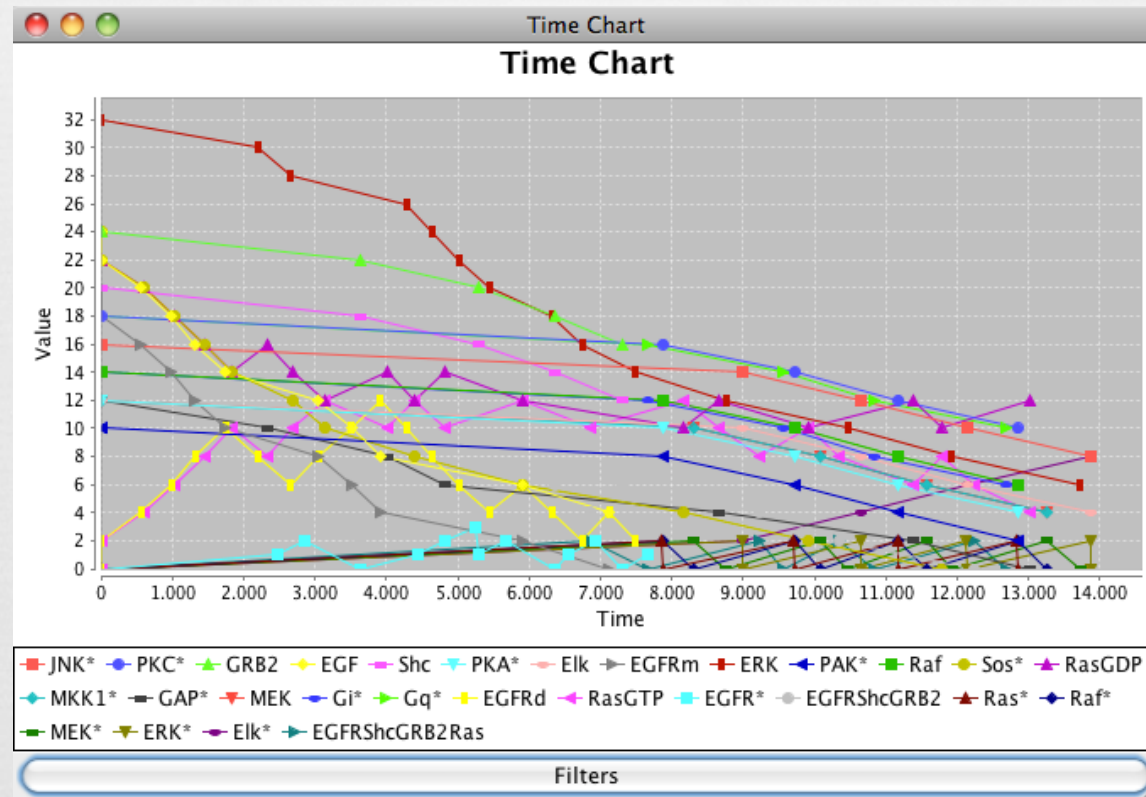
Remove

GUI: Visualizzazione stato

All Compartments		
Compartment	Reactant	Quantity
juxtamembrane	Gi*	12
juxtamembrane	GRB2	16
juxtamembrane	RasGDP	12
juxtamembrane	Gq*	16
juxtamembrane	EGFRShcGRB2Ras	0
juxtamembrane	EGFRShcGRB2	6
juxtamembrane	Shc	12
juxtamembrane	RasGTP	10
juxtamembrane	GAP*	4
juxtamembrane	EGFR*	1
juxtamembrane	Sos*	4
membrane	EGFRm	0
membrane	ERK	0
membrane	EGFRd	2
membrane	EGF	4
cytosol	MEK*	0
cytosol	PKC*	16
cytosol	Ras*	0
cytosol	Raf	12
cytosol	ERK	12
cytosol	Raf*	0
cytosol	MEK	10
cytosol	MKK1*	10
cytosol	PKA*	10
cytosol	PAK*	8
nucleus	JNK*	14
nucleus	Elk*	2
nucleus	ERK*	0
nucleus	Elk	10

Time : 8996

GUI: Grafico reagenti nel tempo



Risultati ottenuti



La piattaforma fornisce un valido supporto per utenti non esperti, grazie anche all'intuitiva interfaccia grafica sviluppata, ed è pronta per ricevere feedback dalla ricerca.

La piattaforma è ora in uso per la predizione “in silico” del meccanismo di azione dei polifenoli anticancro degli alimenti. (Vie ATK/PI3K, MAPK e PKC)

Sviluppi futuri



- ❧ Definizione più snella di topologie complesse (es. reti di cellule)
- ❧ Incremento del modello, da feedback della ricerca
- ❧ Nuovi grafici
- ❧ Modifica nella definizione di leggi, non secondo un rate, ma secondo una misurazione biochimica ben definita
- ❧ Definizione di ulteriori azioni eseguite dagli eventi

Grazie dell'attenzione



ALMA MATER STUDIORUM

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BOLOGNA

Seconda Facoltà di Ingegneria con Sede a Cesena

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Informatica

LA PIATTAFORMA BTSSOC-CELLULAT PER LA SIMULAZIONE DI SISTEMI BIOCHIMICI

Elaborata nel corso di:
Sistemi Multiagente LM

Tesi di Laurea di:
ANDREA BOCCACCI

Relatore:
Prof. ANDREA OMICINI

Correlatori:
Dr. PEDRO PABLO GONZÁLEZ PÉREZ
Dr.ssa Ing. SARA MONTAGNA

ANNO ACCADEMICO 2010-2011
SESSIONE III