CURRICULUM VITAE

1 Dati Personali

Nome: Dario Pescini
Luogo e data di nascita: Como, 21 Agosto 1974
Telefono: +39 02 64485835
e-mail: dario.pescini@unimib.it

2 Attività formativa

2.1 Corso di studi

- **Dottorato:** Dottorato in Informatica conseguito il 14 Febbraio 2008 (XX ciclo), presso il Dipartimento di Informatica Sistemistica e Comunicazione (DISCo) dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca.
  Titolo della tesi: "Modelling, analysis and stochastic simulations of biological systems".

- **Laurea:** Laurea in Fisica conseguita nel Giugno 2003 con una votazione di 96/110, presso l'Università degli Studi dell'Insubria, sede di Como.

- **Corsi e Scuole:**

  - q-Bio2010 "The Fourth q-bio Summer School on Cellular Information Processing", Los Alamos (New Mexico) - Stati Uniti d'America, 26 Luglio - 10 Agosto 2010.
  - SAMO2008 "The Fifth Summer-school on Sensitivity Analysis", Venezia, 9-12 Settembre 2008.
  - SFM-08:BIO "8th Int. School on formal methods for the design of computer, communication and software systems: Computational Systems Biology", Bertinoro (FC), 2-7 Giugno 2008.
  - "Lipari International Summer School on BioInformatics and Computational Biology", scuola internazionale di dottorato, Lipari (ME), 16-23 Giugno 2007.
  - SCCB2005: "First School on Computational Cell Biology", scuola internazionale di dottorato, Urbino (PS), 7-9 Novembre 2005.
  - BCI 2005: "scuola internazionale di dottorato in Biologia", Computazione ed Informazione, Dobbiaco (BZ), 12-16 Settembre 2005.
  - Corso High Performance Computing presso Cilea, Milano, 2005.

3 Attività Didattica

3.1 Corsi

- Corso "Informatica", corso di Laurea Triennale Statistica e Gestione dell'Informazione, Università degli Studi di Milano-Bicocca, aa.aa. 2015/2016, 2016/2017.
- Corso "Informatica Generale", corso di Laurea Triennale in Marketing, Comunicazione Aziendale e Mercati Globali, Università degli Studi di Milano-Bicocca, aa.aa. 2015/2016, 2016/2017.
- Corso "Informatica Generale", corso di Laurea Triennale in Economia e Commercio, Università degli Studi di Milano-Bicocca, a.a. 2014/2015.
- Corso "Fondamenti di informatica", Master Amministratore di Sistemi Informatici in Diagnostica per Immagini, Università degli Studi di Milano-Bicocca, aa.aa. 2012/2013, 2014/2015.
- Esercitazioni per il corso "Basi di dati", corso di Laurea Triennale in Statistica e Gestione delle Informazioni, Università degli Studi di Milano-Bicocca, aa.aa. 2010/2011, 2011/2012, 2012/2013, 2014/2015.
- Laboratorio per il corso di "Laboratorio Statistico-Informatico", corso di Laurea Triennale in Scienze Statistiche ed Economiche, Università degli Studi di Milano-Bicocca, aa.aa. 2010/2011, 2011/2012, 2012/2013.
- Modulo di "Systems Biology" del corso di Bioinformatica per il corso di Laurea Magistrale in Biostatistica e Statistica Sperimentale, Università degli Studi di Milano-Bicocca, aa.aa. 2010/2011, 2011/2012, 2012/2013, 2014/2015, 2015/2016, 2016/2017.
- Laboratorio per il corso "Fondamenti di informatica", Master Amministratore di Sistemi Informatici in Diagnostica per Immagini, Università degli Studi di Milano-Bicocca, a.a. 2010/2011.
- Esercitazioni per il corso di "Metodi computazionali per la biologia", corso di Laurea Triennale in Informatica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, aa.aa. 2005/2006, 2006/2007 e 2007/2008.
- Laboratorio per il corso di "Algoritmi e ricerca operativa", corso di Laurea Triennale in Informatica, Università degli Studi a di Milano-Bicocca, a.a. 2007/2008.
- Ciclo di lezioni per il corso di "Algoritmi per la bioinformatica", corso di Laurea Magistrale in Genomica Funzionale e Bioinformatica, Università degli Studi di Milano, a.a. 2007/2008.
- Esercitazioni per il corso di "Programmazione 1", corso di Laurea Triennale in Informatica, Università degli Studi di Milano Bicocca, a.a. 2007/2008.
- Laboratorio per il corso di "Programmazione 1", corso di Laurea Triennale in Informatica, Università degli studi a di Milano Bicocca, a.a. 2006/2007.
- Laboratorio per il corso di "Programmazione 2", corso di Laurea Triennale in Informatica, Università degli studi a di Milano Bicocca, aa.aa. 2006/2007 e 2007/2008.

- Laboratorio di “Programmazione 3”, corso di Laurea Triennale in Informatica, Università degli studi a di Milano Bicocca, aa.aa. 2006/2007 e 2007/2008.
- Laboratorio per il corso di “Metodi computazionali per la biologia”, corso di Laurea Triennale in Informatica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, a.a. 2004/2005.

3.2 Tesi

Relatore per:

- alcune tesi di Laurea Triennale del corso di Laurea in “Statistica e Gestione dell’informazione”, dell’Università degli Studi di Milano-Bicocca.
- 1 tesi di Laurea Magistrale del corso di Laurea in Informatica, dell’Università degli Studi di Milano-Bicocca.

Correlatore per:

- tesi di Laurea Triennale del corso di Laurea in Biotecnologie Industriali e Ambientali, Facoltà di Scienze MM. FF. NN. dell’Università degli Studi di Milano.
- tesi di Laurea Triennale del corso di Laurea in Informatica, Facoltà di Scienze MM. FF. NN. dell’Università degli Studi di Milano-Bicocca.
- tesi di Laurea Magistrale del corso di Laurea in Genomica Funzionale e Bioinformatica, Facoltà di Scienze MM. FF. NN. dell’Università degli Studi di Milano.
- tesi di Laurea Magistrale del corso di Laurea in Informatica, Facoltà di Scienze MM. FF. NN. dell’Università degli Studi di Milano.

4 Attività Istituzionale

- Membro della commissione orario del Consiglio di Coordinamento Didattico del Corso di Laurea in “Statistica e Gestione delle Informazioni” e del Corso di Laurea magistrale in “Biostatistica” della Scuola di Economia e Statistica, dell’Università degli Studi di Milano-Bicocca, aa.aa. 2012/2013, 2013/2014, 2014/2015.
- Segretario di commissioni giudicatrici per la procedura di valutazione comparativa bandita dall’Università degli Studi di Milano-Bicocca, per l’assegnazione di un assegno di ricerca presso il Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Comunicazione per il settore scientifico-disciplinare INF/01.
- Segretario di commissioni giudicatrici per la procedura di valutazione comparativa bandita dall’Università degli Studi di Milano-Bicocca, per l’assegnazione di assegni di ricerca presso il Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi per il settore scientifico-disciplinare INF/01.
- Membro di commissioni giudicatrici per la procedura di assegnazione di incarichi didattici presso la Scuola di Economia dell”Università degli Studi di Milano-Bicocca per il settore scientifico-disciplinare INF/01.

5 Attività di Ricerca

h-index attuale 12 (google scholar).
ORCID: 0000-0002-3090-4823

5.1 Posizione Attuale

- Professore Associato presso il Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca
- Membro del Collegio Docenti del Dottorati di Ricerca "Biologia e Biotecnologie", Università degli Studi di Milano-Bicocca
- Membro del Collegio Docenti dei Dottorati di Ricerca "Tecnologie Convergenti per i Sistemi Biomolecolari", Università degli Studi di Milano-Bicocca
- Membro del centro di ricerca "SYSBIO Centre of systems Biology"
- Membro del centro di ricerca "Healthcare Research & Pharmacoepidemiology"

5.2 Posizioni Precedenti

- Da Dicembre 2010 ad Aprile 2015: Ricercatore presso il Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca.
- Da Gennaio 2008 a Dicembre 2010: titolare di un assegno di ricerca dal titolo "Analisi e simulazione di modelli stocastici e ibridi per sistemi biologici" presso il Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Comunicazione, Università degli Studi di Milano-Bicocca.
- Dicembre 2007: incarico per lavoro autonomo occasionale per svolgere attività di ricerca dal titolo "Algoritmi per l'elaborazione di immagini stocastiche", presso il Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi dell'Insubria.
- Da Maggio ad Ottobre 2004: borsa di studio "Algoritmi biomolecolari per la soluzione di problemi computazionalmente complessi" presso il Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Comunicazione dell'Università di Milano-Bicocca.
- Nel periodo dal 2003 al 2004: membro dell'Istituto Nazionale di Fisica della Materia (INFM).
- Da Giugno ad Aprile 2003: collaborazione a termine con il laboratorio di Light Scattering presso il Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi dell'Insubria.

5.3 Visite di Ricerca

- 10 Luglio - 7 Agosto 2006: visita di ricerca presso il "Theoretical Computer Science group at Leiden Institute of Advanced Computer Science (LIACS)", Paesi Bassi, su invito del Prof. Grzegorz Rozenberg.

- 15 Febbraio - 7 Luglio 2006: visita di ricerca presso il "Department of Computer Science - University of Sheffield", Regno Unito, su invito del Prof. Marian Gheorghe.
- 22 gennaio - 4 Febbraio 2006: visita di ricerca presso il "Department of Computer Science - University of Sevilla", Spagna, su invito del Prof. Mario de Jesús Pérez-Jiménez.

5.4 Partecipazione a Progetti di Ricerca

- SysBioNet - (2012-2018): "Systems Biology Network", ESFRI Research Infrastructure.
- FRAME - (2014-2018): "Flussi Regionali Automatizzati per il Monitoraggio dell'assistenza e la generazione di Evidenze scientifiche di indirizzo delle politiche sanitarie", progetto di ricerca in collaborazione con il Ministero della Salute ed otto Regioni, Responsabile informatico .
- PATRI - (2013-2014): "Piattaforma di Analisi TRaslazionale Integrata", progetto di ricerca industriale e sviluppo sperimentale nei settori strategici di Regione Lombardia e del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca .
- NEDD - "Network Enabled Drug Design" progetto di ricerca della Regione Lombardia.
- Bisca - (2007-2009): "Sistemi e calcoli per la descrizione e l'analisi di processi biologici: estensioni quantitative, studio dell'espressività e simulazione", Programma di Ricerca Scientifica di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN). Coordinatore nazionale: Prof. Pierpaolo Degano, Università degli Studi di Pisa. Responsabile Unità: Prof. Roberto Gorrieri, Università di Bologna.
- Maggio 2006 - Maggio 2007: Azione Integrata Italia-Spagna - MIUR.
- SYBILLA - (2004-2006): "Systems Biology: modellazione, linguaggi e analisi", Programma di Ricerca Scientifica di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN). Coordinatore nazionale: Prof. Corrado Priami, Università degli Studi di Trento. Responsabile unità: Dott. Claudio Zandron, Università degli Studi di Milano-Bicocca.

5.5 Attività di Revisione per Riviste Internazionali

- Membro del comitato editoriale della rivista Computational Biology Journal - Hindawi Publishing Corporation.
- Reviewer per riviste scientifiche internazionali (International Journal of Foundations of Computer Science, Theoretical Computer Science, Natural Computing, Soft Computing, Computational Biology Journal, Tumori Journal).

5.6 Attività di Revisione ed Organizzazione per Conferenze

- Membro del Program Committee di CIBB2016: "Computational Intelligence methods for Bioinformatics and Biostatistics", 1-3 Settembre 2016, Stirling, United Kingdom.

- Membro del Program Committee di CMC16: "Sixteenth International Conference on Membrane Computing", 17-21 Agosto 2015, Valencia, Spain.
- Membro del Program Committee di CMC15: "Fifteenth International Conference on Membrane Computing", 20-22 Agosto 2014, Prague, Czech Republic.
- Membro del Program Committee di CMC14: "Fourteenth International Conference on Membrane Computing", 20-23 Agosto 2013, Chisinau, Moldova.
- Membro del Program Committee di CMC12: "Twelfth International Conference on Membrane Computing", 23-26 Agosto 2011, Fontainebleau/Paris, France.
- Membro dell'Organising Committee di DLT15, "Developments in Language Theory", Luglio 2011, Università degli Studi di Milano-Bicocca.
- Membro del Program Committee di CMC11, "Eleventh International Conference on Membrane Computing", 24-27 Agosto 2010, Friedrich-Schiller University Jena, Germania.
- Membro del comitato editoriale della rivista Computational Biology Journal - Hindawi Publishing Corporation.
- Reviewer per varie conferenze internazionali e per riviste scientifiche internazionali (International Journal of Foundations of Computer Science, Theoretical Computer Science, Natural Computing, Soft Computing, Computational Biology Journal).

5.7 Relatore a Conferenze

- CIBB2016: "Computational Intelligence methods for Bioinformatics and Biostatistics", 1-3 Settembre 2016, Stirling, United Kingdom.
- BITS 2014: "Eleventh Annual Meeting of the Bioinformatics Italian Society", 26-28 Febbraio, 2014, Roma, Italia.
- Wivace 2013: "Italian Workshop on Artificial Life and Evolutionary Computation", 1-2 Luglio, 2013, Milan, Italia.
- BioLom 2013: "Bioinformatics, Computational Biology and System Biology Lombardy Day", 27 Novembre , 2013 - Milan, Italy.
- CMC11: "Eleventh International Conference on Membrane Computing", 24-27 Agosto 2010, Friedrich-Schiller University Jena, Germania.
- CompMod: "Second International Workshop on Computational Models for Cell Processes", 3 Novembre 2009, Eindhoven, Paesi Bassi (Evento satellite di "Formal Methods 2009 Technische Universiteit Eindhoven").
- WMC10: "Tenth Workshop on membrane computing", 24-27 Agosto 2009, Curtea de Arges, Romania.
- Wodes'08 (invited paper): "The ninenth edition of international workshop on discrete event systems", 28-30 Maggio 2008, Göteborg, Svezia.

- WMC9: "Ninenth Workshop on membrane computing", 28-31 Luglio 2008, Edinburgo, Regno Unito.
- WMC7: "Seventh Workshop on membrane computing", 17-21 Luglio 2006, Lorentz Center, Leiden, Paesi Bassi.
- BWMC06: "Fourth Brainstorming Week on Membrane Computing", 30 Gennaio - 3 Febbraio 2006, Siviglia, Spagna.
- BWMC05: "Third Brainstorming Week on Membrane Computing", 31 Gennaio - 4 Febbraio 2005, Siviglia, Spagna.
- TAPS05: "First International Workshop on Theory and Application of P Systems", 26-27 Settembre 2005, Timisoara, Romania.

5.8 Seminari Scientifici

- "Parameter Estimation for Stochastic Simulations: Application to Bacterial Chemotaxis", 25 Marzo 2009, Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Comunicazione, Universtà degli Studi di Milano-Bicocca, Milano.
- "Membrane systems and stochastic approaches", 17 Dicembre 2007, Dipartimento di Matematica e Informatica, Università di Camerino.
- "Stochastic modelling for biological systems", 11 Novembre 2007, Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Milano, Milano.
- "Stochastic modelling of biological systems: membrane systems in Systems Biology", 23 Maggio 2007, Dipartimento di Fisica, Università degli Studi dell'Insubria, Como.
- "P systems: a discrete, parallel and stochastic modelling approach in Systems Biology", Marzo 2006, Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano.

6 Lista delle Pubblicazioni

6.1 Articoli su Riviste Internazionali con Referaggio

RI.1 R. Colombo, C. Damiani, D. Gilbert, M. Heiner, G. Mauri, D. Pescini. *Emerging ensembles of kinetic parameters to identify experimentally observed phenotypes*, BMC BIOINFORMATICS, in Press

RI.2 C. Damiani, D. Maspero, M. Di Filippo, R. Colombo, D. Pescini, A. Graudenzi, H.V. Westerhof, L. Alberghina, M.E. Vanoni, G. Mauri, *Integration of single-cell RNA-seq data into metabolic models to characterize tumour cell populations*, bioRxiv, 2018.

RI.3 C. Damiani, M. Di Filippo, D. Pescini, D. Maspero, R. Colombo, G. Mauri, *popFBA: tackling intratumour heterogeneity with Flux Balance Analysis*, BIOINFORMATICS, Vol. 33 (2017), i311-i318.

RI.4 M. Di Filippo, C. Damiani, R. Colombo, D. Pescini, G. Mauri, *Constraint-based modeling and simulation of cell populations*,

RI.5

RI.6 M. Di Filippo, R. Colombo, C. Damiani, D. Pescini, D. Gaglio, M. Vanoni, L. Alberghina, G. Mauri. *Zooming-in on cancer metabolic rewiring with tissue specific constraint-based models*, Computational Biology and Chemistry, Vol. 62 (2016), 60-69.

RI.7 P. Cazzaniga, C. Damiani, D. Besozzi, R. Colombo, M.S. Nobile, D. Gaglio, D. Pescini, S. Molinari, G. Mauri, L. Alberghina, M. Vanoni. *Computational Strategies for a System-Level Understanding of Metabolism*, Metabolites, Vol. 4 (2014), Issue 4, 10034-1087.

RI.8 C. Damiani, D. Pescini, R. Colombo, S. Molinari, L. Alberghina, M. Vanoni, G. Mauri. *An ensemble evolutionary constraint-based approach to understand the emergence of metabolic phenotypes*, Natural computing, Vol. 13 (2014), Issue 3, 321-331.

RI.9 M.S. Nobile, P. Cazzaniga, D. Besozzi, D. Pescini, G. Mauri, *cuTauLeaping: A GPU-Powered Tau-Leaping Stochastic Simulator for Massive Parallel Analyses of Biological Systems*, PLoS ONE, Vol. 9 (2014), Issue 3, e91963.

RI.10 F. Amara, R. Colombo, P. Cazzaniga, D. Pescini, A. Csikàsz-Nagy, M. Muzi Falconi, D. Besozzi, P. Plevani. *In vivo and in silico analysis of PCNA ubiquitylation in the activation of the Post Replication Repair pathway in S. cerevisiae*, BMC Systems Biology Vol. 7 (2013), Issue 24.

RI.11 D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, S. Colombo, E. Martegani. *The role of feedback control mechanisms on the establishment of oscillatory regimes in the Ras/cAMP/PKA pathway in S. cerevisiae*, EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology Vol. 2012 (2012), Issue 10.

RI.12 D. Pescini, P. Cazzaniga, D. Besozzi, G. Mauri, L. Amigoni, S. Colombo, E. Martegani, *Simulation of the Ras/cAMP/PKA pathway in budding yeast highlights the establishment of stable oscillatory states*, Biotechnology Advances, Vol. 30 (2012), Issue 1, 99–107.

RI.13 D. Besozzi, P. Cazzaniga, S. Cocolo, G. Mauri, D. Pescini. *Modeling diffusion in a signal transduction pathway: the use of virtual volumes in P systems*, International Journal of Foundations of Computer Science, Vol. 22 (2011), Issue 1, 89–96.

RI.14 A. Leporati, D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, C. Ferretti, *Computing with energy and chemical reactions*, Natural Computing, Springer-Verlag, Vol. 9 (2009), Number 2, 493–512.

RI.15 D. Besozzi, N. Busi, P. Cazzaniga, C. Ferretti, A. Leporati, G. Mauri, D. Pescini, C. Zandron, *(Tissue) P systems with cell polarity*, Mathematical Structures in Computer Science, Vol. 19 (2009), 1141–1160.

RI.16 P. Cazzaniga, D. Pescini, D. Besozzi, G. Mauri, S. Colombo, E. Martegani, *Modeling and stochastic simulation of the Ras/cAMP/PKA pathway in the yeast Saccharomyces cerevisiae evidences a key regulatory function for intracellular guanine nucleotides pools*, Journal of Biotechnology, Vol. 133 (2008), Issue 3, 377–385.

RI.17 D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, *Modelling metapopulations with stochastic membrane systems*, Biosystems, Vol. 91 (2008), Issue 3, 499–514.

RI.18 M. Muskulus, S. Houweling, G. Rozenberg, D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, R. Brijder, *Cycles and communicating classes in membrane systems and molecular dynamics*, Theoretical Computer Science Vol. 372 (2007) 242–266.

RI.19 D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, *Seasonal variance in P system models for metapopulations*, Progress in Natural Science Vol. 17, No. 4 (2007) 392–400.

RI.20 D. Pescini, D. Besozzi, G. Mauri, C. Zandron, *Dynamical probabilistic P sytems*, International Journal of Foundations of Computer Science, Vol. 17 (2006), No. 1, 183–204.

RI.21 F. Ferri, D. Magatti, D. Pescini, M.A.C. Potenza, M. Giglio, *Heterodyne near field scattering: a technique for complex fluids*, Physical Review E, Vol. 70 (2004), 41405-1/9.

6.2 Atti di Congressi Internazionali con Referaggio

AC.1 M.S. Nobile, D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, *Reverse engineering of kinetic reaction networks by means of Cartesian Genetic Programming and Particle Swarm Optimization*, 2013 IEEE Congress on Evolutionary Computation, CEC, (2013), 1594–1601.

AC.2 D. Besozzi, G. Caravagna, P. Cazzaniga, M.S. Nobile, D. Pescini, A. Re, *GPU-powered Simulation Methodologies for Biological Systems*, Proceedings of Italian Workshop on Artificial Life and Evolutionary Computation, Wivace 2013, Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science Vol. 130 (2013), 87–91.

AC.3 C. Damiani, R. Colombo, S. Molinari, D. Pescini, D. Gaglio, M. Vanoni, L. Alberghina, G. Mauri, *An ensemble approach to the study of the emergence of metabolic and proliferative disorders via Flux Balance Analysis*, Proceedings of Italian Workshop on Artificial Life and Evolutionary Computation, Wivace 2013, Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science Vol. 130 (2013), 92–97.

AC.4 M.S. Nobile, D. Besozzi, P. Cazzaniga, G. Mauri, D. Pescini, *CupSODA: A cuda-powered simulator of mass-action kinetics*, Proceedings of 12th International Conference on Parallel Computing Technologies (PaCT 2013) (V. Malyshkin, ed.), Lecture Notes in Computer Science Vol. 7979 (2013), 344–357.

AC.5 M.S. Nobile, D. Besozzi, P. Cazzaniga, G. Mauri, D. Pescini, *Estimating reaction constants in stochastic biological systems with a multi-swarm PSO running on GPUs*, Proceedings of the fourteenth International Conference on Genetic and Evolutionary Computation Conference Companion. ACM New York, GECCO Companion '12, (2012), 1421–1422.

AC.6 M.S. Nobile, D. Besozzi, P. Cazzaniga, G. Mauri, D. Pescini. *A GPU-based multi-swarm PSO method for parameter estimation in stochastic biological systems exploiting discrete-time target series*, Evolutionary Computation, Machine Learning and Data Mining in Bioinformatics (M. Giacobini, L. Vanneschi, W.S. Bush, eds.), Lecture Notes in Computer Science Vol. 7246 (2012), 74–85.

AC.7 D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, S. Colombo, E. Martegani, *Investigating oscillatory regimes in the Ras/cAMP/PKA pathway in S. cerevisiae: the role of feedback control mechanisms*, Eigth International Workshop on Computational

Systems Biology, WCSB 2011, Zürich, Switzerland, (H. Koeppl, J. Acimovic, J. Kesseli, T. Mäki-Marttunen, A. Larjo, O. Yli-Harja, eds.), TICSP Series Vol. 57 (2011), 33–36.

AC.8 I. Merelli, D. Pescini, E. Mosca, P. Cazzaniga, C. Maj, G. Mauri, L. Milanesi, *Grid computing for sensitivity analysis of stochastic biological models*, Proceedings of 11th International Conference on Parallel Computing Technologies (PaCT 2011) (V. Malyshkin, ed.), Lecture Notes in Computer Science Vol. 6873 (2011), 62–73.

AC.9 D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, *BioSimWare: A Simulation Environment for Stochastic Modelling of Complex Biological Systems*, Journal of Biotechnology, Vol. 150 (2010), Suppl. 1, 519–520.

AC.10 P. Cazzaniga, D. Pescini, D. Besozzi, G. Mauri, S. Colombo, E. Martegani, *Simulation of the Ras/cAMP/PKA Pathway in Budding Yeast Evidences the Presence of Stable Oscillatory States*, Journal of Biotechnology, Vol. 150 (2010), Suppl. 1, 545–545.

AC.11 D. Besozzi, P. Cazzaniga, A. Devecchi, P. Landini, D. Pescini, *An in silico investigation of different regulation mechanisms of the bacterial second messenger c-di-GMP*, Journal of Biotechnology, Vol. 150 (2010), Suppl. 1, 546–546.

AC.12 D. Besozzi, P. Cazzaniga, G. Mauri, D. Pescini, *BioSimWare: A P Systems-based Simulation Environment for Biological Systems*, Proceedings of Eleventh International Conference on Membrane Computing, CMC11, Lecture Notes in Computer Science, Vol. 6501 (2010), 119–143.

AC.13 E. Mosca, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, L. Milanesi, *Modelling spatial heterogeneity and macromolecular crowding with membrane system*, Proceedings of Eleventh International Conference on Membrane Computing, CMC11, Lecture Notes in Computer Science, Vol. 6501 (2010), 285–304.

AC.14 D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, *An analysis on the influence of network topologies on local and global dynamics of metapopulation systems*, Proceedings of the First Workshop on Applications of Membrane computing, Concurrency and Agent-based modelling in POPulation biology, EPCTS Vol. 33 (2010), 1–17.

AC.15 E. Mosca, P. Cazzaniga, D. Pescini, I. Merelli, G. Mauri, L. Milanesi, *Stochastic simulations on a grid framework for parallel sweep applications in biological models*, International Workshop on High Performance Computational Systems Biology, HiBi09, IEEE Computer Society, 0 (2009), 33-42.

AC.16 D. Besozzi, P. Cazzaniga, M. Dugo, D. Pescini, G. Mauri, *A study on the combined interplay between stochastic fluctuations and the number of flagella in bacterial chemotaxis*, Proceedings of CompMod2009 - 2nd International Workshop on Computational Models for Cell Processes (R.J. Back, I. Petre, E. de Vink, eds.), Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science, Vol. 6 (2009), 47–62.

AC.17 P. Cazzaniga, G. Mauri, L. Milanesi, E. Mosca, D. Pescini, *A Novel Variant of P Systems for the Modelling and Simulation of Biochemical Systems*, Proceedings of the 10th International Workshop on Membrane Computing, WMC 2009 (G. Paun, M.J. Perez-Jimenez, A. Riscos-Nunez, G. Rozenberg, A. Salomaa, eds.), Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol. 5957 (2009), 210–226.

AC.18 P. Cazzaniga, D. Pescini, L. Vanneschi, D. Besozzi, G. Mauri, *A Comparison of Genetic Algorithms and Particle Swarm Optimization for Parameter Estimation in Stochastic Biochemical Systems*, Proceedings of EvoBio 2009 (C. Pizzuti, M D. Ritchie, M Giacobini eds.), Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol. 5483 (2009), 116–127.

AC.19 D. Pescini, P. Cazzaniga, C. Ferretti, G. Mauri, *First Steps Towards a Wet Implementation for τ-DPP*, Membrane Computing, 9th International Workshop, WMC9 2008 (D. Wolfe Corne, P. Frisco, Gheorghe Păun, G. Rozenberg, A. Salomaa, eds.), Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol. 5391 (2009), 355–373.

AC.20 D. Besozzi, G. Mauri, D. Pescini, C. Zandron, *Membrane Systems in Systems Biology*, 9th International Workshop on Discrete Event Systems, WODES 2008 (B. Lennartson, M. Fabian, K. Akesson, A. Giua, R. Kumar eds.), 28-30 May 2008, Göteburg, Sweden, IEEE Conference Proceedings, Page(s):275–280, su invito.

AC.21 L. Bianco, D. Pescini, P. Siepmann, N. Krasnogor, F.J. Romero-Campero, M. Gheorghe, *Towards a P systems Pseudomonas quorum sensing model*, Membrane Computing, 7th International Workshop, WMC 2006 (H.J. Hoogeboom, G. Păun, G. Rozenberg, A. Salomaa, eds.) Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol. 4361 (2006), 197–214.

AC.22 P. Cazzaniga, D. Pescini, D. Besozzi, G. Mauri, *Tau leaping stochastic simulation method in P Systems*, Membrane Computing, 7th International Workshop, WMC 2006 (H.J. Hoogeboom, G. Păun, G. Rozenberg, A. Salomaa, eds.) Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol. 4361 (2006), 298–313.

AC.23 F.J. Romero-Campero, M. Gheorghe, L. Bianco, D. Pescini, M.J. Pérez-Jiménez, R. Ceterchi, *Towards probabilistic model checking on P systems using PRISM*, Membrane Computing, 7th International Workshop, WMC 2006 (H.J. Hoogeboom, G. Păun, G. Rozenberg, A. Salomaa, eds.) Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol. 4361 (2006), 477–495.

AC.24 D. Pescini, D. Besozzi, C. Zandron, G. Mauri, *Analysis and simulation of dynamics in probabilistic P systems*, Proceedings of DNA Computing 11th International Workshop on DNA Computing (A. Carbone, N.A. Pierce, eds.), Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol. 3892 (2006), 236–247.

AC.25 M.A.C. Potenza, M. Alaimo, D. Pescini, D. Magatti, F. Ferri, M. Giglio, *A new technique for fluid velocimetry based on near field scattering*, Optics and Lasers in Engineering, Vol. 44 (2006), 722–731.

AC.26 M.A.C. Potenza, D. Pescini, D. Magatti, F. Ferri, M. Giglio, *A new particle sizing technique based on near field scattering*, Nuclear Physics B, Vol. 150 (2006), 334–338.

AC.27 D. Pescini, D. Besozzi, G. Mauri, *Investigating local evolutions in dynamical probabilistic P systems*, Seventh International Symposium on Symbolic and Numeric Algorithms for Scientific Computing, SYNASC'05 (D. Zaharie, D. Petcu, V. Negru, T. Jebelean, G. Ciobanu, A. Cicortas, A. Abraham, M. Paprzycki, eds.), IEEE Computer Press, (2005) 440–447.

AC.28 M.A.C. Potenza, D. Magatti, D. Pescini, F. Ferri, M. Giglio, *A novel particle sizing technique based on near field scattering*, Proceedings SPIE (L.Mazuray, P.J.Rogers, R.Wartmann, eds.), 5249 (2004), 461-469 - Optical Design and Engineering

6.3 Capitoli di Libri

L.1 P. Cazzaniga, M. Gheorghe, N. Krasnogor, G. Mauri, D. Pescini, F.J. Romero-Campero, *Probabilistic/stochastic models*. In: The Oxford Handbook of Membrane Computing, (G. Păun, G. Rozenberg, A. Salomaa, eds.), Oxford University Press.

6.4 Contributi a Volumi

CV.1 P. Cazzaniga, D. Besozzi, D. Pescini, G. Mauri, *Molecular Diffusion and Compartmentalization in Signal Transduction Pathways: An Application of Membrane Systems to the Study of Bacterial Chemotaxis*. In: Applications of Membrane Computing in Systems and Synthetic Biology, (Frisco, Pierluigi and Gheorghe, Marian and Pérez-Jiménez, Mario J., eds.), Emergence, Complexity and Computation, Springer International Publishing, 65-96, 2014.

CV.2 D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, *A multivolume approach to stochastic modelling with membrane systems*. In: Algorithmic Bioprocesses, (A. Condon, D. Harel, J.N. Kok, A. Salomaa, E. Winfree, eds.), Natural Computing Series, Springer-Verlag, 519-542, 2009

6.5 Rapporti Tecnici Senza Referaggio

RT.1 P. Cazzaniga, D. Pescini, F.J. Romero-Campero, D. Besozzi, G. Mauri, *Stochastic approaches in P systems for simulating biological systems*, Fourth Brainstorming Week on Membrane Computing. Sevilla, January 30 - February 3, Vol. I (2006), 145–164, (M.A. Gutiérrez-Naranjo, G. Păun, A.Riscos-Núñez, F.J. Romero-Campero eds.), RGNC REPORT 02/2006, Fénix Editora, Sevilla.

RT.2 M. Muskulus, S. Houweling, G. Rozenberg, D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, R. Brijder, *Reaction cycles in membrane systems and molecular dynamics*, Fourth Brainstorming Week on Membrane Computing. Sevilla, January 30 - February 3, 2006, Vol. II (2006), 186–208, (C. Graciani Díaz, G. Păun, A. Romero-Jiménez, F. Sancho-Caparrini Editors), RGNC REPORT 03/2006, Fénix Editora, Sevilla.

RT.3 A. Leporati, D. Pescini, C. Zandron, *Quantum Energy-based P systems*, First Brainstorming Workshop on Uncertainty in Membrane Computing, Palma de Mallorca, Spain, November 2004, 145–168.

6.6 Comunicazioni a Congressi

CC.1 D. Besozzi, P. Cazzaniga, A. Devecchi, P. Landini, D. Pescini, *An In Silico Investigation of Different Regulation Mechanisms of The Bacterial Second Messenger c-di-GMP*, 14th International Biotechnology Symposium and Exhibition, Biotechnology for the Sustainability of Human Society, 14-18 Settembre 2010 , Rimini.

CC.2 P. Cazzaniga, D. Pescini, D. Scotti, D. Besozzi, G. Mauri, S. Colombo, E. Martegani, *Simulation of the Ras/cAMP/PKA Pathway in Budding Yeast Evidences the Presence of Stable Oscillatory States*, 14th International Biotechnology Symposium and Exhibition, Biotechnology for the Sustainability of Human Society, 14-18 Settembre 2010, Rimini.

CC.3 D. Besozzi, P. Cazzaniga, G. Mauri, D. Pescini, *BioSimWare: a simulation environment for stochastic modeling of complex biological systems*, 14th International Biotechnology Symposium and Exhibition, Biotechnology for the Sustainability of Human Society, 14-18 Settembre 2010, Rimini.

CC.4 D. Besozzi, P. Cazzaniga, G. Mauri, D. Pescini, *BioSimWare: A P Systems-based Simulation Environment for Biological Systems*, Eleventh International Conference on Membrane Computing, CMC11, 24-27 Agosto 2010, Friedrich-Schiller University Jena, Germania.

CC.5 E. Mosca, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, L. Milanesi, *Modelling spatial heterogeneity and macromolecular crowding with membrane system*, Eleventh International Conference on Membrane Computing, CMC11, 24-27 Agosto 2010, Friedrich-Schiller University Jena, Germania.

CC.6 D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, *An analysis on the influence of network topologies on local and global dynamics of metapopulation systems*, First Workshop on Applications of Membrane computing, Concurrency and Agent-based modelling in POPulation biology, AMCA-POP, 25 Agosto 2010, Friedrich-Schiller University Jena, Germania.

CC.7 E. Mosca, P. Cazzaniga, D. Pescini, I. Merelli, G. Mauri, L. Milanesi, *Stochastic simulations on a grid framework for parallel sweep applications in biological models*, International Workshop on High Performance Computational Systems Biology, HiBi09, 14-16 Ottobre 2009, Trento.

CC.8 D. Besozzi, P. Cazzaniga, M. Dugo, D. Pescini, G. Mauri, *Interplay of stochastic fluctuations and number of flagella in bacterial chemotaxis*, "Second International Workshop on Computational Models for Cell Processes", CompMod 2009, 3 Novembre 2009 , Eindhoven, Paesi Bassi (Evento satellite di "Formal Methods 2009 Technische Universiteit Eindhoven").

CC.9 P. Cazzaniga, G. Mauri, L. Milanesi, E. Mosca, D. Pescini, *A novel variant of tissue P Systems for the modelling of biochemical systems*, "Tenth Workshop on membrane computing", WMC10, 24-27 Agosto 2009, Curtea de Arges, Romania.

CC.10 D. Besozzi, P. Cazzaniga, M. Dugo, G. Mauri, D. Pescini, *Stochastic modelling and parameter estimation of bacterial chemotaxis*, "Eight international conference on information processing in cells and tissues", IPCAT 2009, 5-9 Aprile 2009, Ascona, Confederazione Elvetica.

CC.11 P. Cazzaniga, D. Pescini, L. Vanneschi, D. Besozzi, G. Mauri, *A Comparison of Genetic Algorithms and Particle Swarm Optimization for Parameter Estimation in Stochastic Biochemical Systems*, "7th European Conference on Evolutionary Computation, Machine Learning and Data Mining in Bioinformatics", EvoBIO 2009, 15-17 Aprile 2009, Tübingen, Germania.

CC.12 E. Mosca, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, L. Milanesi, *A stochastic, discrete model for the simulation of the action potential*, SysBioHealth 2008 conference, 24-25 Novembre 2008, Bologna.

CC.13 D. Besozzi, G. Mauri, D. Pescini, C. Zandron, *Membrane Systems in Systems Biology*, "9th International Workshop on Discrete Event Systems", WODES 2008, 28-30 May 2008, Göteburg, Sweden, su invito.

CC.14 D. Pescini, P. Cazzaniga, C. Ferretti, G. Mauri, *Toward a wet implementation for τ-DPP*, "Ninenth Workshop on membrane computing", WMC9, Edinburgo, Regno Unito, 28-31 Luglio, 2008.

CC.15 D. Besozzi, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, *Seasonal variance in P system models for metapopulations*, "Second International Conference on Bio-Inspired Computing: Theory and Applications", Bic-Ta 2007, Zhengzhou University of Light Industry, China, 14-17 Settembre, 2007.

CC.16 L. Bianco, D. Pescini, P. Siepmann, N. Krasnogor, F. J. Romero-Campero, M. Gheorghe, *Towards a P-Systems Pseudomonas Quorum Sensing model*, "Seventh Workshop on membrane computing", WMC7, 17-21 Luglio, 2006, Lorentz Center, Leiden, Paesi Bassi.

CC.17 J. Auld, L. Bianco, G. Ciobanu, M. Gheorghe, D. Pescini, F.J. Romero-Campero, *Population P systems a model for the behaviour of systems of bio-entities*, "Seventh International Workshop on Membrane Computing", WMC 2006, PreProceedings 15–19, su invito.

CC.18 D. Pescini, D. Besozzi, C. Zandron, G. Mauri, *Dynamical probabilistic P systems: definitions and applications*, "Third Brainstorming Week on Membrane Computing", Sevilla, 31 Gennaio - 4 Febbraio 2005, 275–287.

CC.19 D. Pescini, D. Besozzi, G. Mauri, *Investigating Local Evolutions in Dynamical Probabilistic P Systems*, "First International Workshop on Theory and Application of P Systems", TAPS05, Settembre 26-27, 2005, Timisoara, Romania.

CC.20 M.A.C. Potenza, D. Magatti, D. Pescini, F. Ferri, M. Giglio, *Near field scattering*, "Optical Diagnostics and Monitoring: from Advanced Components to Novel Devices", 21-26 March 2004, Napoli, su invito.

CC.21 F. Ferri, D. Magatti, D. Pescini, M. A. C. Potenza, *Dynamic near field scattering*, "Eighteenth conference of the European Colloid and Interface Society", ECIS 2004, 19-24 Settembre 2004, Almeria (Spain).

CC.22 M.A.C. Potenza, D. Magatti, D. Pescini, F. Ferri, M. Giglio, *A novel particle sizing technique based on near field scattering*, "Conference on Optical design and engineering", SPIE-2003, 29 Settembre - 3 Octobre 2003, Saint-Etienne (France).

6.7 Posters

P.1 P. Cazzaniga, D. Besozzi, D. Pescini, G. Mauri, S. Colombo, E. Martegani, *The role of Ras modulators and feedback control mechanisms on the establishment of oscillations in the Ras/cAMP/PKA pathway in S. cerevisiae*, ICSB2011 - 12th International Conference on Systems Biology, Heidelberg/Mannheim, August 28 - September 1, 2011.

P.2 D. Besozzi, P. Cazzaniga, G. Mauri, D. Pescini, *BioSimWare: a simulation environment for stochastic modeling of complex biological systems*, 14th International Biotechnology Symposium and Exhibition, Biotechnology for the Sustainability of Human Society, 14-18 Settembre 2010, Rimini.

P.3 D. Besozzi, P. Cazzaniga, G. Mauri, D. Pescini, *Effects of stochastic fluctuations on the coordination of flagella in bacterial chemotaxis*, "The Fourth q-bio Summer School on Cellular Information Processing", q-Bio 2010, 26 Luglio - 10 Agosto 2010, Los Alamos (New Mexico) - Stati Uniti d'America.

P.4 D. Besozzi, P. Cazzaniga, M. Dugo, G. Mauri, D. Pescini, *Stochastic modelling and parameter estimation of bacterial chemotaxis*, "Information Processing in Cells and Tissues", IPCAT 2009, 5-9 Aprile, 2009, Ascona, Confederazione Elvetica.

P.5 E. Mosca, P. Cazzaniga, D. Pescini, G. Mauri, L. Milanesi, *A stochastic, discrete model for the simulation of the action potential*, SysBioHealth 2008 conference, 24-25 Novembre 2008, Bologna.

P.6 D. Pescini, P. Cazzaniga, D. Besozzi, G. Mauri, S. Colombo, E. Martegani, *Modeling and Simulations of the Ras signalling pathway in budding Yeast: Evidence for oscillatory regimes*, "International Conference on Systems Biology", ICSB 2008, Agosto 2008, Goteborg, Svezia.

P.7 P. Cazzaniga, D. Pescini, D. Besozzi, G. Mauri, S. Colombo, E. Martegani, *Stochastic Modeling and simulations of the Ras/cAMP/PKA Pathway in budding Yeast*, SysBioHealth 2007 conference, 16-19 Ottobre 2007, Milano.

P.8 E. Martegani, P. Cazzaniga, D. Pescini, D. Besozzi, S. Colombo, G. Mauri, *Stochastic modeling of the Ras/cAMP signal transduction pathway in yeast*, "Computational Methods in Systems Biology", CMSB2006, Ottobre 2006, Trento.

P.9 D. Pescini, D. Besozzi, C. Zandron, G. Mauri, *Analysis and simulation of dynamics in probabilistic P systems*, "Eleventh International Meeting on DNA Computing", DNA11, 6-9 Giugno 2005, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada.

P.10 M.A.C. Potenza, D. Magatti, D. Pescini, F. Ferri, M. Giglio, *Near field scattering (NFS)*, *INFM Meeting* 23-25 June 2003, Genova.

P.11 F. Ferri, D. Magatti, D. Pescini, M.A.C. Potenza, M. Giglio, *Study of colloidal systems by near field scattering*, "Seventeenth Conference of the European Colloid & Interface Science Society", ECIS 2003, 21-26 Settembre 2003, Firenze.

7 Area di Ricerca di Interesse

- *Systems Biology:* Modellazione matematica di sistemi biologici con approccio di sistema.
- *Calcolo Naturale, Membrane computing:* Ambienti formali di calcolo introdotti nel 1998 da G. Păun come una nuova classe di "strumenti" di calcolo distribuiti e paralleli ispirati dal funzionamento e dalla struttura delle cellule. Oltre che di interesse teorico per se, la loro natura compartimentalizzata, parallela e discreta li rende particolarmente adatti per la modellazione dei sistemi biologici su diverse scale, da quella cellulare a quella ecologica.
- *Simulazione stocastica, discreta e ibrida:* Costruzione, analisi e sviluppo di strumenti matematici e informatici per lo studio della dinamica di sistemi complessi dove il ruolo del rumore intrinseco è determinante, come in molti casi di interesse per la biologia.

- *Tecniche di ottimizzazione evolutiva e di sciame:* Molti dei dati e parametri necessari alla simulazione dei modelli biologici non sono reperibili in letteratura. In questi casi, la ricostruzione delle informazioni mancanti tramite approcci basati su queste tecniche si rivela fondamentale.

- *Analisi della dinamica dei sistemi:* Caratterizzazione della dinamica del modello con tecniche sia post simulazione che predittive.

Negli ultimi anni, il completamento del sequenziamento del genoma umano ha sollevato un nuovo problema fondamentale, l'uso di questi dati per capire la topologia ed il funzionamento dei Sistemi Biologici (SB). Esempio ne sono i percorsi metabolici, le reti di segnalazione genica ed i percorsi di segnalazione intra ed inter cellulare. Questo obiettivo può essere raggiunto con la modellazione matematica e le simulazioni in silico, che permettono di integrare in maniera esaustiva i dati sperimentali disponibili e di fare predizioni sul comportamento del sistema, e quindi sviluppare studi sperimentali mirati a comprendere integralmente il SB in esame [Kitano01, Ideker01].

Le simulazioni presentano alcuni vantaggi rispetto alle convenzionali tecniche sperimentali in biologia, soprattutto in termini di costo, maneggevolezza e velocità. Negli ultimi anni sono stati introdotti molti modelli di processi cellulari, basati su nuovi formalismi [Turner04, Meng04]. Ad esempio, i modelli di cinetica chimica sfruttano sistemi di equazioni differenziali ordinarie accoppiate, che si basano sul principio di azione di massa (una relazione semplice tra i tassi di reazione e la concentrazione delle specie molecolari coinvolte). Questo è sufficiente in molti casi, ma non può catturare la stocasticità intrinseca di quei sistemi in cui la ridotta popolazione di alcune specie molecolari critiche, può dar luogo ad un comportamento stocastico e discreto [Blake03, Elowitz02, Fedoroff02]. Molti Lavori hanno quantificato il ruolo del rumore nell'espressione genica (es. [Elowitz00, Swain02]), mostrando l'inadeguatezza di un approccio deterministico e continuo per descrivere fenomeni quali le reti di segnalazione inter e intra cellulare (soprattutto se coinvolgono meccanismi di trascrizione e traduzione), mettendo in risalto la necessità di un approccio stocastico alla modellazione. Uno dei lavori pionieri alla base di quest'ultimo è l'algoritmo di simulazione stocastica (Stochastic Simulation Algorithm – SSA) [Gillespie76]. SSA permette di descrivere l'evoluzione di un sistema a partire dalle probabilità di reazione. Il più grande inconveniente del SSA è il tempo di computazione necessario per la simulazione, che lo rende inefficiente nel caso di molti problemi di applicazione reale. Una procedura alternativa, utilizzata per accelerare la simulazione stocastica, è il "tau-leaping"[Cao06]: invece di descrivere la dinamica del sistema tracciando ciascun singolo evento di reazione nel sistema, questo algoritmo calcola l'incremento temporale selezionando un certo numero di reazioni che può essere eseguito in parallelo. Sia nel SSA che nel tau-leaping, la scelta probabilistica delle reazioni che devono essere sorteggiate ed il tempo di reazione a loro associato dipendono dallo stato del sistema. Inoltre, entrambi condividono la caratteristica che esecuzioni ripetute (indipendenti) dell'algoritmo producono serie temporali diverse anche a partire da condizioni iniziali identiche, così riflettendo il rumore intrinseco al sistema.

Tutti gli algoritmi di simulazione stocastica fin qui proposti sono applicabili solo a sistemi biochimici in singolo volume. Per aggirare questa limitazione, ho dapprima introdotto i DPP [RI.20, AC.24, AC.27, P.9], un modello computazionale che può essere usato per descrivere ed eseguire simulazioni stocastiche di sistemi chimici o biologici complessi composti da più volumi (come i "pathway" cellulari che coinvolgono diversi compartimenti o le colonie cellulari). Questo modello è successivamente

evoluto nei tau-DPP [AC.22] permettendo così una descrizione quantitativa della dinamica simulata. L'organizzazione spaziale utilizzata nei tau-DPP e nei DPP è rappresentata mediante l'uso di un formalismo precedentemente introdotto all'interno del calcolo a membrane, o P Systems. Benché originariamente sviluppati come modello computazionale, i P Systems sono stati recentemente applicati per la descrizione e lo studio dei SB. Esempi di modelli di sistemi naturali che sono stati studiati con successo, utilizzando questi approcci, sono la chemiotassi batterica [AC.16 , CC.10, P.4], il percorso di segnalazione Ras/cAMP/PKA in *S. cerevisae* [RI.16 , P.7, P.8], la dinamica di popolazioni che interagiscono in habitat frammentati [RI.17, RI.19, CC.15], il sistema genetico oscillante Repressilator [CV.1], il sistema chimico Brusselator [RI.20], e molti altri [RI.15, RI.18, AC.21, P.5].

Un altro problema da considerare negli studi computazionali dei SB è che molti fattori quantitativi, informazione indispensabile per una corretta investigazione della dinamica del sistema, sono spesso ignoti. In alcuni casi, i valori di alcuni dei parametri possono essere stimati tramite esperimenti in vitro, o assumendo analogie più o meno strette con altri processi od organismi per i quali sono disponibili più dati ed informazioni. Generalmente, la mancanza di queste informazioni o l'inaccuratezza della stessa ha come diretta conseguenza il problema di assegnare valori biologicamente plausibili a tutte le variabili definite nel modello, rendendo difficile riprodurre nella miglior maniera possibile la dinamica attesa. Per affrontare questo problema si possono utilizzare tecniche di ottimizzazione che minimizzano una funzione costo che definisce in maniera quantitativa la bontà del comportamento prodotto dal sistema rispetto alla dinamica osservata sperimentalmente. Molti metodi di ottimizzazione [Mol03,Rei06] sono già stati applicati per la stima dei parametri nei sistemi biochimici e biologici, ma il contesto di applicazione richiede la creazione di metodi originali ad hoc per poter lavorare su fenomeni intrinsecamente stocastici ed in uno spazio discreto. In [AC.18] si è affrontata la questione incapsulando il problema (diretto) di realizzare simulazioni stocastiche della dinamica del sistema, in quello (inverso) della stima dei suoi parametri ignoti. Le tecniche scelte per affrontare questo tema di ricerca sono stati gli algoritmi genetici [Goldberg89], le tecniche di particle swarm optimization [Eberhart95, Kennedy95]. Entrambe queste tecniche permettono di ricercare insiemi di soluzioni ottimali in spazi di ricerca molto vasti sfruttando sia salti casuali per ampliare lo spazio di ricerca sia convergenze verso ottimi storici per selezionare l'insieme dei candidati. Questo ha portato alla realizzazione di un metodo che sfrutta il risultato di un algoritmo di simulazione stocastica per definire una funzione di "fitness" efficace usata dalla tecnica di ottimizzazione ivi analizzata. Abbiamo confrontato le prestazioni degli algoritmi genetici con quelle del "particle swarm optimizer", testando la loro efficienza per tre semplici sistemi biochimici ben rappresentativi della dinamica di molti SB: una semplice cinetica catalitica, un comportamento ad oscillazioni forzate ed uno ad oscillazioni smorzate. In [AC.15] si è sfruttata una Parameter Sweep Application come caso applicativo per studiare l'uso del Grid Computing come eventuale piattaforma per la scalabilità di queste applicazioni in ambito High Performance Computing.

Oltre alla mancanza di valori noti per i parametri, la modellazione dei SB deve confrontarsi con l'incertezza a vari livelli. Nello studio numerico dei SB, l'analisi di sensibilità (Sensitivity Analysis - SA) permette di comprendere quanto il modello matematico di un sistema sia influenzato, o risponda, alla variazione di alcuni parametri specifici. La SA consiste di alcune tecniche [Saltelli05, Saltelli08] atte a comprendere quanto l'incertezza nei risultati del modello sia determinata da quella nei fattori del modello stesso o dalla loro variazione. L'analisi di sensibilità sul modello può

anche determinare quali siano i fattori determinanti nell'ottenere i comportamenti più significativi e che quindi siano delle ottime leve per il controllo del sistema. Ciò è particolarmente importante nell'analisi dei SB dove si vuole scoprire quali siano le componenti più facilmente controllabili o, al contrario, identificare dove il sistema esibisca le maggiori fragilità. Questo si può tradurre nella possibilità si sviluppare metodologie migliori per intervenire sulle funzionalità del sistema, permettendo quindi, ad esempio, di controllare i meccanismi di malfunzionamento cellulare e di evidenziare un modo per combattere le patologie. Sebbene tradizionalmente la SA sia stata ampiamente applicata a modelli deterministici e continui, recentemente sono in corso di sviluppo teorie e strumenti per la sua applicazione in sistemi discreti e stocastici [Gunawan05,Plyasunov08], e sono attualmente mio oggetto di ricerca.

Le tecniche di modellazione matematica non si esauriscono nella sola simulazione, se si accetta una risoluzione minore nella dinamica che si vuole analizzare, è possibile utilizzare altri strumenti predittivi. La maggior parte delle informazioni di un sistema di reazioni biochimiche è contenuto nella matrice stechiometrica ad esso associato. Si può quindi immaginare di rappresentare la realtà biologica con un sistema lineare ed estrarne le informazioni sulla topologia del relativo spazio delle fasi. Alcuni lavori sono già presenti in letteratura ma si inquadrano sempre in un contesto continuo e deterministico, che mal si adatta alla realtà biologica di interesse. Una volta costruita la descrizione lineare del sistema è possibile partizionare lo spazio delle fasi (avvalendosi della teoria delle catene di Markov) e studiare i sottoinsiemi raggiungibili o classi di comunicazione. Un approccio di questo tipo, in un contesto discreto e stocastico è stato proposto in [RI.18], dove si sviluppano strumenti per descrivere il comportamento del sistema a basse concentrazioni (nozione di difetto) e a regime libero (quando tutti i reagenti sono disponibili senza limitazione alcuna).

Il flusso di idee tra lo studio dei SB e l'informatica è bidirezionale. Spesso l'analisi dei processi biologici e lo sviluppo degli strumenti a questo necessari portano alla nascita di nuovi modelli di computazione e a nuove implementazioni hardware, come è accaduto con il "DNA computing" [Adleman94]. In questa ottica mi sono occupato della possibilità di introdurre nuove varianti del calcolo a membrane [RI.14, RI.15, AC.17] e di iniziare un percorso verso una sua realizzazione mediante reattori chimici microfluidici [AC.19].

Milano, 16 Maggio 2018 Dario Pescini