

Predictive Design Technology per il disegno e l'ottimizzazione di sistemi biochimici complessi

Gianluca Gazzola, Norman Packard
ProtoLife Srl
Parco Scientifico Tecnologico Vega - Venezia

1. INTRODUZIONE

L'esplorazione e l'ottimizzazione di sistemi biochimici complessi non sono realizzabili attraverso gli approcci tradizionali di disegno razionale a causa di tre problemi principali:

- spazi sperimentali ad alta dimensionalità (molte componenti e numerosi parametri sperimentali);
- interazioni, sinergie non-lineari tra componenti del sistema;
- comportamento imprevedibile, emergente del sistema e conseguente impossibilità di derivare i risultati sperimentali dalle leggi fondamentali della fisica e della chimica.

Partendo da questi presupposti, ProtoLife ha sviluppato Predictive Design Technology (PDT), una tecnologia innovativa basata su **algoritmi** e **modelli statistici** per il disegno di esperimenti complessi. PDT utilizza i dati raccolti in esperimenti precedenti per prevedere quali successivi esperimenti possono produrre il maggior valore (Figura 1).

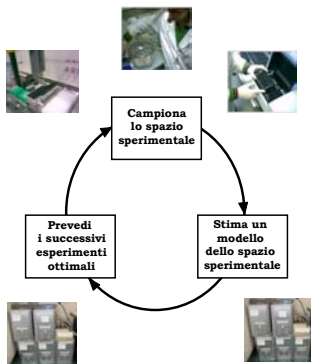


Figura 1. Le fasi del processo iterativo PDT.

2. APPLICAZIONI

ProtoLife ha scelto di applicare PDT alle scienze della vita, nelle quali l'abbondanza di sistemi complessi rende elevato il potenziale per la creazione di valore.

Queste le applicazioni iniziali:

- ottimizzazione di **combinazioni farmaceutiche sinergistiche**;
- ottimizzazione di **kit biotecnologici complessi**, ad esempio kit per PCR e per la sintesi *cell-free* di proteine;
- **ingegneria genetica**, estendendo le tecniche attuali di evoluzione diretta al fine di consentire l'esplorazione di nuove funzionalità proteiche utilizzando modelli predittivi per il disegno sperimentale.

3. RISULTATI SPERIMENTALI

Presentiamo in Figura 2 i risultati di un esperimento svolto nei laboratori di ProtoLife, mirante all'ottimizzazione di miscele di anfilili, sali e tamponi al fine di produrre numerose vescicole di grandi dimensioni. Esplorando meno del 3% di uno spazio sperimentale di circa 40.000 possibili miscele, PDT ha identificato miscele con le proprietà desiderate.

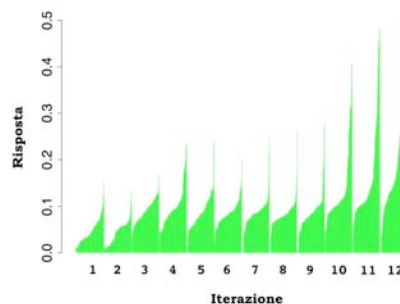


Figura 2. Risultati dell'ottimizzazione di miscele anfililiche guidate da PDT. Ogni iterazione corrisponde ad una piastra di 96 esperimenti. I risultati di ogni piastra sono ordinati per livello di risposta.

4. SIMULAZIONI E BENCHMARK

ProtoLife ha confrontato le performance di PDT con quelle di tecniche convenzionali di disegno sperimentale, utilizzando simulazioni nelle quali i risultati degli esperimenti sono generati da una superficie risposta artificiale. Figura 3 mostra i risultati dell'ottimizzazione di una superficie risposta non-lineare 100-dimensionale su uno spazio di **10²³ esperimenti**. PDT si dimostra di alcuni ordini di grandezza più efficiente rispetto alle tecniche classiche e significativamente superiore anche a metodologie più avanzate basate su algoritmi genetici.

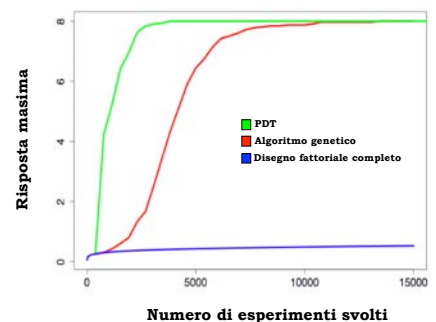


Figura 3. Performance di differenti tecniche di disegno sperimentale a confronto. Traiettorie medie calcolate su 10 simulazioni.

5. CONCLUSIONI

La tecnologia PDT può essere utilizzata per ottimizzare sistemi chimici complessi caratterizzati dalla presenza di molti ingredienti interagenti e di un protocollo sperimentale con molti parametri. Le performance sono migliorate di **uno o due ordini di grandezza** rispetto alle tecniche standard (disegno sperimentale fattoriale completo). PDT può essere applicata ogni qualvolta gli esperimenti sono realizzabili in formato high-throughput, ad esempio utilizzando piastre da 96 micropozzi.

ProtoLife divide in due tipologie i progetti che ha attualmente avviato con i suoi clienti:

- conversione degli esperimenti dei clienti in formato high-throughput e loro realizzazione nei laboratori di ProtoLife, sotto la guida di PDT;
- direzione degli esperimenti che i clienti svolgono nei loro laboratori per mezzo di PDT, attraverso connessione Internet.

ProtoLife è aperta allo sviluppo di relazioni con nuovi clienti. Potete contattarci all'indirizzo email:

info@protolife.net