

PROGRAMA DE CURSO

Código	Nombre			
MA5405	Modelamiento y análisis de redes biológicas			
Nombre en Inglés				
Modeling and analysis of biological networks				
SCT	Unidades Docentes	Horas de Cátedra	Horas Docencia Auxiliar	Horas de Trabajo Personal
	10	3,0	0	7,0
Requisitos			Carácter del Curso	
MA3801			Electivo Carrera Ingeniería Civil Matemática, Magíster y Doctorado	
Resultados de Aprendizaje				
<p>Este curso examina distintos formalismos matemático-computacionales del análisis de redes que representan fenómenos biológicos relevantes en biología molecular. Entre las perspectivas a estudiar están tanto las que representan la estructura de las redes como así la dinámica de las mismas. El curso no requiere conocimientos previos de biología.</p> <p>El curso comenzará con una brevísima introducción a los fundamentos de la biología molecular haciendo hincapié sólo en aquellos aspectos que pueden tener relevancia desde una perspectiva del modelamiento de fenómenos generales.</p> <p>Luego, se revisarán las distintas herramientas matemáticas y computacionales de modelamiento y análisis de redes, tales como: representación de redes, estadísticos descriptivos de una red, algoritmos en grafos, redes booleanas, enumeración de motivos, grafos aleatorios e inferencia y aprendizaje de máquinas aplicado a redes.</p> <p>La tercera parte presentará los modelos de redes específicos para resolver algunos problemas biológicos relevantes en redes metabólicas, redes de regulación y grafos de secuencias genéticas (modelados como grafos de De Bruijn). Finalmente y dada la contingencia de la pandemia COVID-19, se estudiarán modelos SIR en modelos de agentes en una red.</p> <p>Se espera que al final del curso el alumno tenga los elementos necesarios para leer la literatura reciente en análisis y modelación de redes biológicas, tanto desde el punto de vista matemático como desde la biología. Además, a modo de mejor comprender el proceso de modelamiento matemático y computacional, los estudiantes escogerán un artículo de una lista propuesta que deberán exponer y, en la medida de lo posible, presentar alguna mejora o alternativa al problema estudiado.</p>				

Metodología Docente	Evaluación General
28 Clases expositivas del profesor. 4 clases destinadas a exposiciones de los alumnos de artículos científicos recientes en el área.	1. Un examen 2. Dos tareas individuales con nota 3. Una nota por la exposición e informe asociado

Unidades Temáticas

Número	Nombre de la Unidad	Duración en Semanas
1	Introducción a la biología molecular	1
Contenidos	Resultados de Aprendizajes de la Unidad	Referencias a la Bibliografía
1. ADN, ARN y proteínas. 2. Dogma central de la biología molecular 3. Las ciencias ómicas 4. Bases de datos 5. Desafíos y preguntas abiertas	El estudiante entenderá las bases de la biología molecular y los principales mecanismos que gobiernan el flujo de información en la célula. Conocerá qué es la genómica y las otras ciencias ómicas y sus desafíos.	[13]

Número	Nombre de la Unidad	Duración en Semanas
2	Introducción a los algoritmos en grafos	1.5
Contenidos	Resultados de Aprendizajes de la Unidad	Referencias a la Bibliografía
1. Introducción al modelamiento matemático 2. Algoritmos en Grafos 3. Nociones de complejidad 4. Problemas clásicos en grafos 5. Problemas de Enumeración	El estudiante aprenderá nociones de modelamiento utilizando redes. Conocerá algunos problemas de optimización combinatorial y enumeración en grafos y el estudio de la complejidad computacional. También algunos algoritmos clásicos de resolución.	[15,16]

Número	Nombre de la Unidad	Duración en Semanas
3	Modelos de redes biológicas	1.5
Contenidos	Resultados de Aprendizajes de la Unidad	Referencias a la Bibliografía
1. Redes de interacción entre proteínas 2. Redes de co-expresión génica	El estudiante conocerá los ejemplos más comunes de modelamiento de redes	[13]

<ul style="list-style-type: none"> 3. Redes metabólicas 4. Redes de regulación transcripcional 5. Redes de interacción entre especies 6. Árboles filogenéticos 	<p>biológicas y sus desafíos. También deberá escoger un artículo de una lista que estudiará en detalle.</p>	
--	---	--

Número	Nombre de la Unidad	Duración en Semanas
1	Representación del genoma por grafos de De Bruijn	2
Contenidos	Resultados de Aprendizajes de la Unidad	Referencias a la Bibliografía
<ul style="list-style-type: none"> 1. Secuenciamiento por Shotgun y el problema del ensamblaje del genoma completo 2. Representación por grafo de De Bruijn 3. Splicing alternativo y SNPs 4. Enumeración de burbujas 5. Espacio de ciclos 6. Propiedades algebraicas del conjunto de burbujas 	<p>El alumno conocerá el problema de ensamble de secuencias generadas por shotgun y las distintas alternativas de modelamiento. En particular conocerá cómo modelar este problema como un grafo de De Bruijn y cómo esta representación es útil para abordar otros fenómenos biológicos.</p>	[15]

Número	Nombre de la Unidad	Duración en Semanas
1	Redes de regulación de genes: inferencia y dinámica	2
Contenidos	Resultados de Aprendizajes de la Unidad	Referencias a la Bibliografía
<ul style="list-style-type: none"> 1. Introducción (1 bloque) 2. Tipos actualizaciones, ejemplos y comparación 3. Actualizaciones paralelo y secuencial (1 bloque) 4. Grafos de signos y teoremas de dinámicas equivalentes (1 bloque) 5. Complejidad y cálculo de clases de equivalencia dinámica (2 bloques) 	<p>El estudiante conocerá los métodos clásicos y modernos para reconstruir redes de regulación génicas y simularlas de manera booleana. Conocerá los teoremas que permiten evaluar el límite dinámico y predecir el comportamiento de las órbitas bajo diferentes esquemas de simulación.</p>	[5-6]

6. Aplicaciones a redes biológicas conocidas e ingeniería reversa (2 bloques)		
---	--	--

Número	Nombre de la Unidad	Duración en Semanas
1	Red metabólica y espacio de flujos	2
Contenidos	Resultados de Aprendizajes de la Unidad	Referencias a la Bibliografía
1. Matriz estequiométrica e hipergrafo dirigido 2. Hipótesis estacionaria 3. Espacio de flujos y modos elementales 4. Complejidad en enumeración de modos elementales 5. Análisis de balance de flujos 6. Acoplamiento de flujos y otros modelos	El estudiante conocerá qué es una red metabólica y qué es el espacio de flujos. En particular, conocerá los modos elementales y verá cómo modelar problemas relevantes utilizando programación lineal.	[13, 14, 7-12]

Número	Nombre de la Unidad	Duración en Semanas
1	Epidemia en modelo de agentes	2
Contenidos	Resultados de Aprendizajes de la Unidad	Referencias a la Bibliografía
1. Modelo compartimental 2. Modelos SIR y alternativos 3. Dinámica de propagación en la red 4. Propiedades	El estudiante conocerá qué es un modelo SIR y como modelar una epidemia aplicando un modelo de agentes en un modelo compartimental	[16]

Número	Nombre de la Unidad	Duración en Semanas
3	Metabolismo y regulación con aproximación diferencial	2

Contenidos	Resultados de Aprendizajes de la Unidad	Referencias a la Bibliografía
<p>1. Introducción al modelamiento continuo de redes metabólicas y de regulación: ley de acción de masas & Michaelis-Menten (1 bloque).</p> <p>2. Modelo de Goodwin y de homeostasis de metales (1 bloque)</p> <p>3. Teoremas de equilibrio y multiestabilidad: regla de Thomas, Teorema de Soulé y Teorema I/O de Sontag (1 bloques)</p> <p>4. Nociones de robustez de redes y aplicaciones a modelos reales: (1 bloques)</p>	<p>El alumno conocerá métodos clásicos de modelación matemática de redes biológicas usando ecuaciones diferenciales ordinarias y ecuaciones diferenciales lineales por pedazo. Conocerá los teoremas cualitativos que permiten entender el equilibrio independientemente de los parámetros del sistema. Los conocimientos se aplicarán a modelos reales muy estudiados en la literatura.</p>	<p>[1-6]</p>

Bibliografía
<ol style="list-style-type: none"> 1. Heinrich R. Schuster S. The regulation of cellular systems, Kluwer Academic Publishers; 1st edition (September 1, 1996). 2. de Jong H., Gouzé J.-L., Hernandez C., Page M., Sari T., Geiselmann J. Qualitative Simulation of Genetic Regulatory Networks Using Piecewise-Linear Models. Bull Math Biol. 2004 Mar;66(2):301-340. 3. H. de Jong, J. Geiselmann, C. Hernandez, and M. Page. Genetic Network Analyzer: Qualitative simulation of genetic regulatory networks. Bioinformatics, 2003, 19(3):336344. 4. Monod J, Jacob F. General conclusions: teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth, and differentiation. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1961, 26:389-401. 5. Soulé C. Graphic requirements for multistationarity, ComplexUs. 2003, 1, 123-133. 6. de Jong H., Thieffry D. Modélisation, analyse et simulation des réseaux génétiques. Médecine/Science. 2002, 18:492-502. 7. Johnson, D., Yannakakis, M., Papadimitriou, C., 1988. On generating all maximal independent sets. Inform. Process. Lett. 27 (3), 119–123. 8. Gurvich, V. and Khachiyan, L. (1999) On generating the irredundant conjunctive and disjunctive normal forms of monotone boolean functions. Discrete Appl. Math., 96–97, 363–373. 9. Garey, M.R., Johnson, D.S., 1979. Computers and intractability. In: A Guide to the Theory of NP-Completeness. Freeman. 11. Lacroix V, Cottret L, Thébault P, Sagot MF (2008) An introduction to metabolic networks and their structural analysis. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform 5: 594–617. 12. Acuña, V., Chierichetti, F., Lacroix, V., Marchetti-Spaccamela, A., Sagot, M.-F., Stougie, L., 2009. Modes and cuts in metabolic networks: complexity and algorithms. BioSystems 95, 51–60. 13. Systems Biology, Properties of Reconstructed Networks, Bernard Ø. Palsson 14. Optimization Methods in Metabolic Networks, Costas D. Maranas and Ali R. Zomorodi. 15. Genome-Scale Algorithm Design, Mäkinen et al.

16. Networks, An Introduction, M. E. J. Newman
--

Vigencia desde:	Octubre de 2013 (revisado en 2020)
Elaborado por:	Primera versión: Vicente Acuña, Eric Goles, Alejandro Maass Revisión: Vicente Acuña
Revisado por:	José Soto – Jefe Docente