

APLICACIONES REALES DE MODELOS BIOINSPIRADOS

Tema 1: Sistemas dinámicos complejos

David Orellana Martín

Mario de J. Pérez Jiménez

Grupo de investigación en Computación Natural
Dpto. Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial
Universidad de Sevilla

Máster Universitario en Lógica, Computación e Inteligencia Artificial

Curso 2023-2024



Objetivos

- * Sistemas dinámicos complejos.
- * Modelos:
 - Informales.
 - Formales/matemáticos.
 - Computacionales.
- * Estudio de sistemas dinámicos complejos
- * Biología de Sistemas versus Biología Sintética.

Sistemas dinámicos

Sistema: conjunto de elementos (**componentes básicas**) interrelacionados (Von Bertalanffy, 1968).

Sistema dinámico: Sistema en el que las interacciones de sus componentes básicas tienen como finalidad **alcanzar un objetivo concreto** (a lo largo del tiempo).

Ejemplos:

- * El **hielo** y el **vapor de agua**: contienen la misma componente básica (H_2O) pero poseen comportamientos diferentes.
- * Los **gases**: pueden contener componentes básicas diferentes pero tienen muchos comportamientos comunes.

Descripción de un sistema dinámico:

- * **Elementos/componentes básicas**.
- * **Interacciones** entre los elementos.
- * **Estados** de los elementos en el instante inicial.
- * **Transiciones** de un estado en un instante al estado en el instante “siguiente”.

Sistemas dinámicos complejos

Sistema dinámico complejo: la evolución es “difícil” de predecir (en el tiempo).

- ★ **Heterogeneidad:** Gran diversidad entre las componentes básicas.
- ★ **Interdependencia:** Entre las componentes del sistema, así como entre éstas y el *entorno* (espacio físico o virtual), a lo largo del tiempo.
- ★ **Jerarquía:** Algunas componentes pueden formar organizaciones que dan lugar a estructuras jerárquicas.
- ★ **Propiedades emergentes:** colonia de bacterias, manada de presas, bandada de pájaros,
- ★ **No linealidad:** El comportamiento global **no** es la “suma” de los comportamientos de las componentes individuales.

LINEALIDAD

- * El **TODO** es igual a la suma de las partes.
- * La fuerza de una **acción** es igual a la fuerza de la **reacción** (causa/efecto).

NO-LINEALIDAD

- * El **TODO** es mayor que la suma de las partes (**Aristóteles**: holística).
- * La fuerza de una **acción** no tiene porqué ser igual a la fuerza de la **reacción**.

NO-LINEALIDAD



Sistemas dinámicos complejos

Población: conjunto de componentes relevantes del sistema.

Individuos: elementos de una población.

Ejemplos:

- ★ Colonia de bacterias.
- ★ Red de genes.
- ★ Ecosistema real o virtual.
- ★ Sistema cristalino (átomos y moléculas).
- ★ Valores bursátiles de la Bolsa de Madrid.
- ★

Método científico

Objetivo: Estudio y análisis de un sistema dinámico complejo.

Fases del proceso:

- * **Observación.**
- * **Hipótesis.**
- * **Experimentación.**
- * **Hipótesis plausibles** (validación experimental).
- * **Teoría** (validación formal).

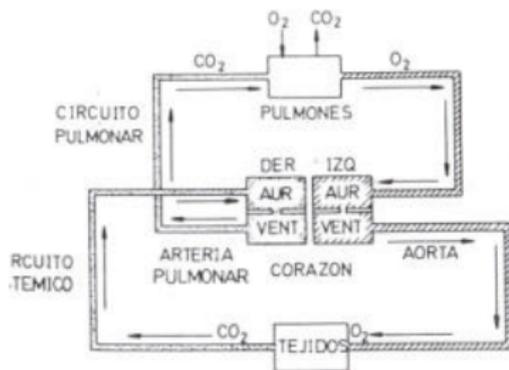
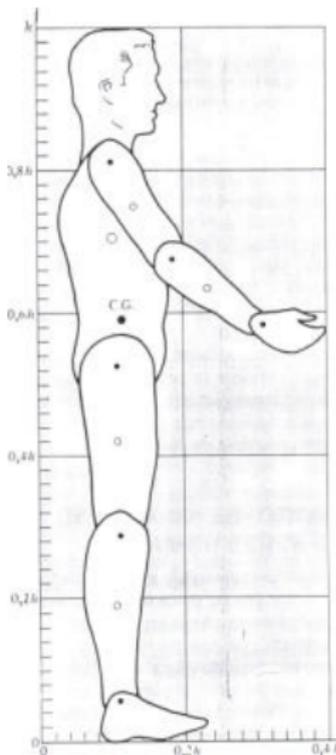
Modelos de sistemas

- * Informalmente: una “representación” simplificada del mismo.
 - ★ **Representación/abstracción simplificada.**
- * Objetivo:
 - ★ Obtener **información** del sistema (estructura y comportamiento).

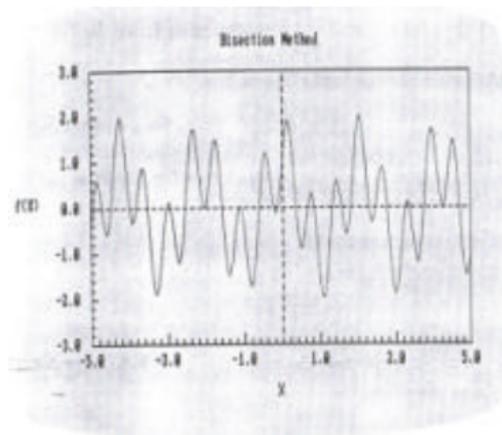


Modelos informales

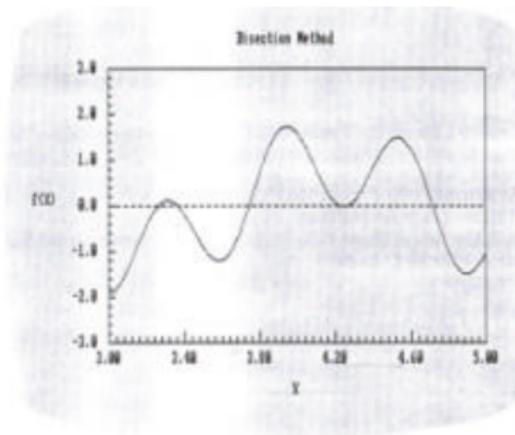
El uso de **modelos informales** es intrínseco a cualquier actividad científica.



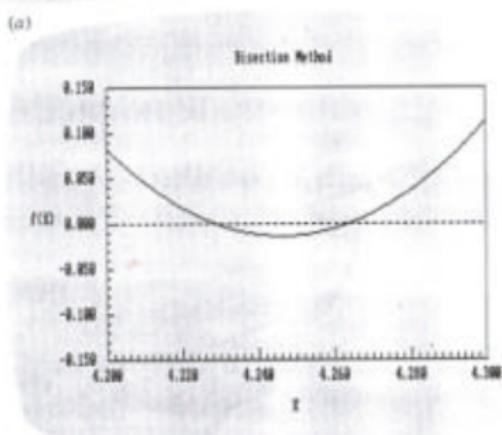
Modelos informales



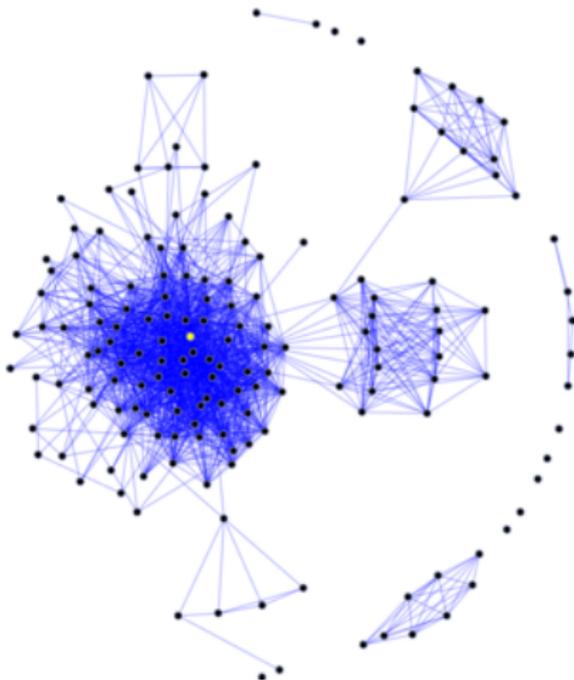
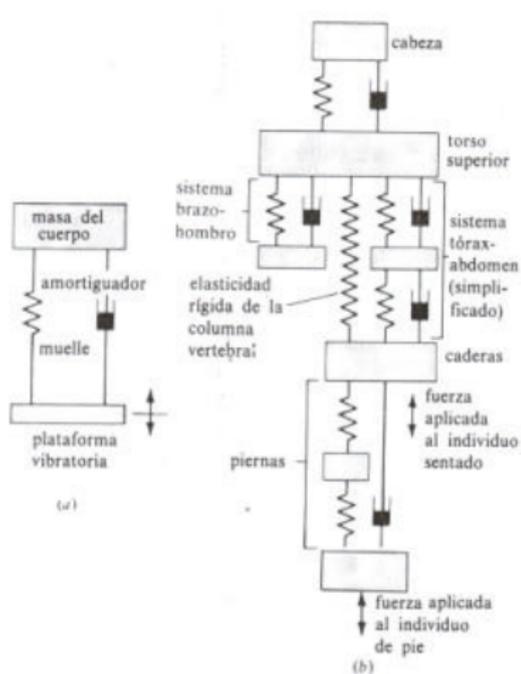
(a)



(b)



Modelos informales



Modelos **formales** de sistemas dinámicos complejos

Representación del sistema en un **contexto matemático**.

- ★ **Entender más** y **mejor** el sistema (cuantitativa/cualitativa).
- ★ Herramienta imprescindible para la investigación científica.
- ★ Multidisciplinariedad (trabajo en equipo: expertos de áreas diversas).

Objetivos generales:

- ★ **Mejorar el conocimiento del sistema:**
 - Resume y compendia gran cantidad de conocimiento empírico disperso.
- ★ **Predicción** (“¿Qué pasaría si ...”):
 - Cómo evoluciona el sistema a lo largo del tiempo, en escenarios de interés.
- ★ **Síntesis:**
 - Diseño de sistemas que tengan un comportamiento deseado.

Modelos formales

Sistema dinámico complejo de interés:

- ★ Suele ser difícil obtener respuestas tratando directamente con el sistema (experimentos caros/peligrosos/lentos/...)

Los modelos formales permiten realizar **experimentos virtuales**.

- ★ **Fiabilidad** del modelo formal (**validación**).
- ★ Explorar el comportamiento del sistema ante escenarios de interés.

Necesidad de **manejar** los modelos formales.

Proceso de modelización matemática

★ **Identificación:**

- Especificar la parte del sistema objeto de estudio y los objetivos que se pretenden.

★ **Definición:**

- Determinar los puntos críticos del sistema para facilitar la obtención de datos, la definición informal de las componentes y las cuestiones a formular.

★ **Formalización:**

- Traducir a un lenguaje formal las especificaciones previas.

Proceso de modelización matemática

★ Implementación:

- Desarrollar herramientas mecánicas para manejar el modelo (métodos de aproximación).

★ Calibración:

- Estimar los parámetros del modelo cuyos valores se desconocen y corroborarlos a partir de comportamientos esperados del sistema.

★ Validación:

- Demostrar que los resultados obtenidos por el modelo “coinciden” con los datos reales del sistema.

★ Análisis:

- Estudiar el comportamiento del modelo ante escenarios de interés del sistema (simulaciones, mecanismos estadísticos, *model checking*, etc.).

Modelización computacional

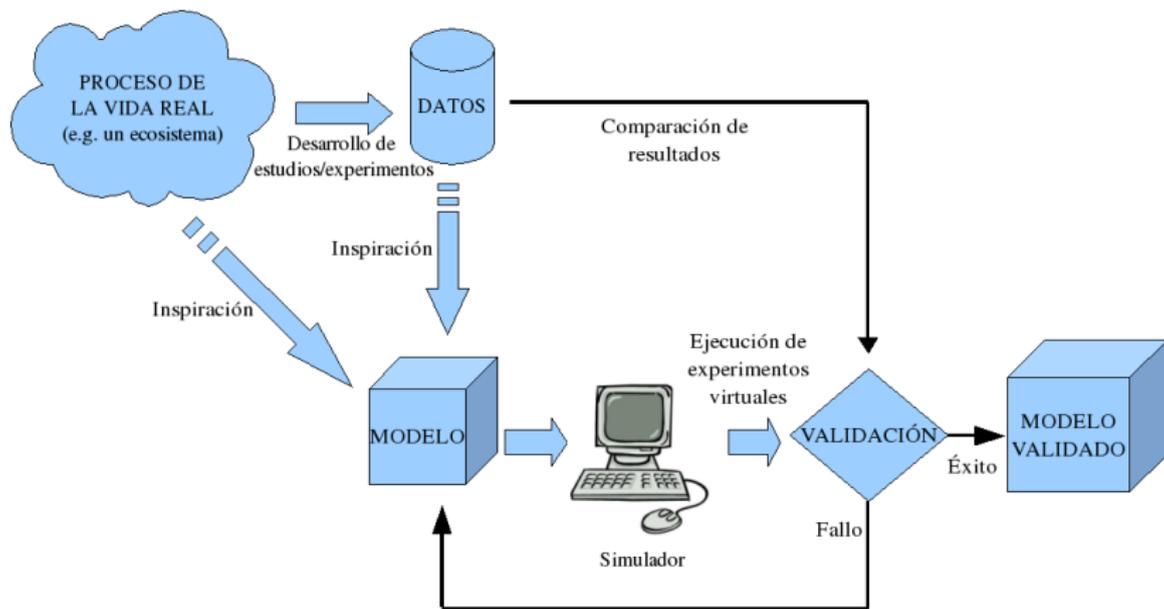
Caso particular de modelización matemática:

- * Teoría matemática utilizada: un **paradigma de computación**.

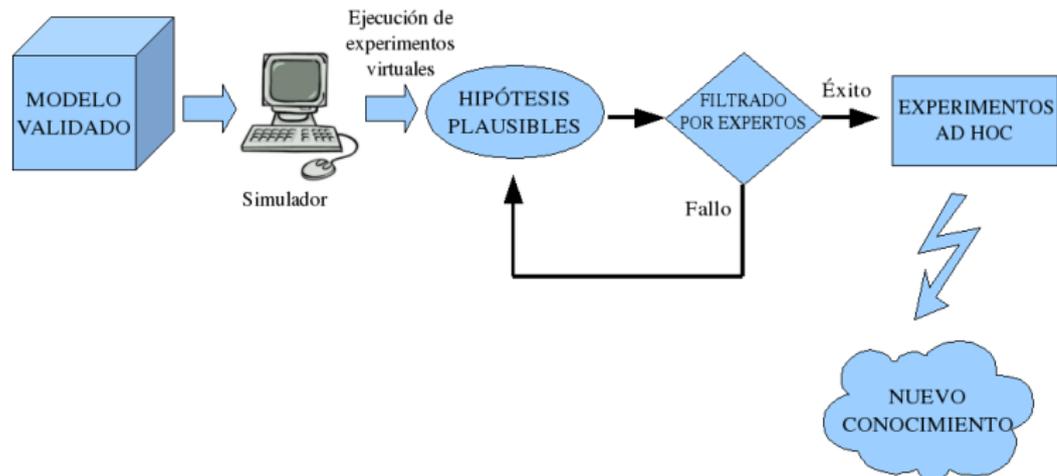
¿Qué ventajas proporciona la modelización computacional?

- * Las máquinas virtuales de los modelos computacionales del paradigma facilitan la **manipulación** del modelo formal.

Protocolo de modelización computacional



Protocolo de modelización computacional



Protocolo de modelización computacional

Sistema dinámico complejo X objeto de estudio (del que se tienen muchos datos) :

- * Se elige un **paradigma de computación**.
- * Se diseña un modelo \mathcal{M} en ese paradigma que **represente** el sistema X .
- * Se construye una **máquina** M' que permita **simular** el modelo \mathcal{M} .
- * Se ejecuta M' en los escenarios de X de los que se han obtenido datos, contrastando los resultados de M' con esos datos (**validación experimental** del modelo).
- * Se ejecuta la máquina M' en **escenarios de interés** para los expertos, a fin de predecir el comportamiento del sistema (**experimentación virtual**).
- * Los expertos **filtran** las **hipótesis** que formula el modelo \mathcal{M} .
- * Las hipótesis seleccionadas pasan a ser objeto de **experimentación real**, a fin de corroborarlas.

Necesidad de desarrollar **simuladores eficientes**

- * Los simuladores son procedimientos mecánicos que deben ser ejecutados sobre máquinas reales.
- * Ejecuciones sobre **máquinas secuenciales**.
 - Máquinas con **un sólo procesador**: en una unidad de tiempo sólo se puede realizar una operación.
- * Necesidad de **acelerar** las ejecuciones.
- * Ejecuciones sobre **máquinas paralelas**.
 - Máquinas con **muchos procesadores**: en una unidad de tiempo se pueden realizar muchas operaciones, simultáneamente.

Biología clásica versus Biología de Sistemas

Biología clásica:

- ★ Identificación de las componentes básicas (genes, proteínas, células, etc.) de los procesos biológicos, así como en el estudio y análisis de sus funciones (**reduccionismo**).

Nueva aproximación: considerar los procesos biológicos como **sistemas dinámicos complejos**.

- ★ Describir cada una de las componentes “relevantes” del mismo.
- ★ Analizar las interacciones que existen entre ellos.
- ★ Estudiar la dinámica de dichos sistemas.
- ★ Investigar métodos para diseñar y modificar sistemas con el fin de que tengan un comportamiento deseado.

Biología de Sistemas

Estudio de procesos biológicos desde la perspectiva de un **sistema integrado**.

La funcionalidad biológica es **multi-nivel**.

- ♣ 1948: N. Wiener (teoría de la información - cibernética).
- ♣ 1950-1968: L. von Bertalanffy (propuso una teoría general de sistemas)
- ♣ 1968: M.D. Mesarovic (usa el término "Systems Theory and Biology").
- ♣ 1999: El término *Systems Biology* aparece por primera vez en la revista *Nature*, en un anuncio de la creación del **Institute for Systems Biology** de Seattle
 - ★ Primer centro de investigación dedicado a la investigación en esta disciplina (comienzo: año 2000).
- ♣ 2000: H. Kitano (nuevo campo de la Biología)
- ♣ 2003: Hucka et al. (**S**ystems **B**iology **M**arkup **L**anguage, extensión del e**X**tensible **M**arkup **L**anguage)

Confluencia de muchas disciplinas:

- ♣ Biología, Física, Matemáticas, Química, Ingeniería, Medicina, Informática, ...

Modelización matemática en Biología de Sistemas

- Es una herramienta fundamental.
- Posibilita el tratamiento de procesos biológicos como sistemas dinámicos complejos.
- Los **modelos matemáticos**:
 - ★ Pueden realizar **predicciones** acerca de los fenómenos estudiados.
 - ★ Pueden ser de tipo continuo o discreto.
 - ★ Deben ser capaces de capturar la **aleatoriedad**.
- Los **modelos computacionales**:
 - ★ Pueden aprovechar las facilidades que proporcionan las **máquinas** del mismo.

Biología Sintética

1974: Waclaw Szybalski introduce el término.

Es la **Ingeniería** de la **Biología**:

- * Tiene su origen en la ingeniería genética.
- * Objetivo: adaptar los principios de ingeniería a los sistemas biológicos.
- * Combina ciencia e ingeniería para diseñar y construir (**sintetizar**) sistemas basados/inspirados en la biología, que realizan funciones que pueden o no existir en la Naturaleza.

Comisión Europea, Dirección General de Investigación (2005)

- * Es la ingeniería de componentes biológicos y sistemas que no existen en la naturaleza y el re-diseño de los elementos biológicos que ya existen.

Biología Sintética

A principios de este siglo, se obtuvieron una serie de resultados muy prometedores, en esta disciplina:

- * Síntesis del **virus de la polio**, a partir de una base de datos pública¹.
- * Síntesis de un **virus bacteriófago** a partir de oligos sintéticos².
- * Síntesis del **virus** de la mal llamada **gripe española**, a partir de sus componentes básicas³.
- * Síntesis de un **circuito genético** (en la bacteria *Escherichia Coli*) que es la clave de un fármaco contra la malaria y útil para luchar contra el CoVid-19⁴.

¹J. Cello, A.V. Paul, E. Wimmer. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template *Science*, **297**: 1016-1018 (2002).

²H.O. Smith et al. Generating a synthetic genome by whole genome assembly: ϕ X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*: **100**, 15440-15445 (2003).

³D. Kosaba et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature*, **431**: 703-707 (2004).

⁴V. Martín et al. Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. *Nature Biotechnology*: **21**, 796-802 (2003).