



Universidad Nacional
de Entre Ríos

Doctorado en Ingeniería

*Facultad de Ciencias Agropecuarias, Ciencias de la Alimentación
e Ingeniería*

Carrera: Doctorado en Ingeniería

Mención: Ciencias Agropecuarias y Bioingeniería

Curso de Posgrado: Modelización computacional de sistemas biológicos

Carga Horaria: 90 Hs

Docente/s a cargo: Hugo Leonardo Rufiner

Semestre: 2º

Características del curso

1. **Carga horaria:** 90 hs
2. **Curso teórico-práctico:** curso que articula la modalidad del curso teórico con una actividad de la práctica con relación a la temática de estudio. Lo teórico y lo práctico se dan simultáneamente en forma interrelacionada:
3. **Carácter:** electivo.

Programa Analítico de foja: 2 a foja: 3

Bibliografía de foja: 4 a foja: 6

Aprobado Resoluciones de Consejos Directivos:

Fecha:

Modificado/Anulado/ Res. Cs. Ds.:

Fecha:

Carece de validez sin la certificación del Director/a del Doctorado:



Universidad Nacional
de Entre Ríos

Facultades de Ingeniería, Ciencias Agropecuarias y
Ciencias de la Alimentación

PROGRAMA ANALÍTICO

El curso abarca los principales fundamentos y conceptos involucrados en el proceso de modelización de sistemas biológicos y de varias estrategias y enfoques sobre casos concretos de aplicación en el campo de los sistemas vivos, la bioingeniería y la bioinformática.

Unidad I: Introducción a los modelos, los sistemas y las señales:

Objetivos generales del curso. Breve presentación de los temas y su interrelación. Noción inicial de modelo, las señales y los sistemas, diferencia entre el modelo y la realidad. Ejemplos. Definición de modelo. Propiedades. Limitaciones de los modelos. Tipos de modelos y criterios de clasificación. Modelado de sistemas a diferentes niveles. Etapas en la construcción de un modelo. Simplificaciones y aproximaciones al mundo real. Análisis y síntesis. Tipos de errores. Procedimientos de evaluación y validación. Modelado de sistemas vs. modelado de señales. Modelización local vs. modelización global. Ejemplos. Solución analítica vs. numérica y computacional. Revisión de métodos de resolución numérica de ecuaciones diferenciales.

Unidad II: Identificación de sistemas y estimación de parámetros

Modelos caja negra. Estimación de parámetros de un modelo. Métodos de análisis de la respuesta. Método de predicción lineal: ecuación de Wiener-Hopf para sistemas determinísticos y aleatorios. Métodos basados en técnicas de subespacio. Métodos adaptativos. Métodos iterativos. Métodos de estimación del orden. Aplicación de técnicas no convencionales de determinación de parámetros para sistemas no lineales: algoritmos genéticos y métodos iterativos.

Unidad III: Modelos compartimentales y poblacionales

Modelos de sistemas compartimentales: Definición de compartimentos. Sistemas de dos compartimentos. Modelos catenarios y mamilares. Transporte por difusión por membrana y flujos de gases y líquidos. Transporte de materia y energía. Cinética química sin reacción. Modelos con múltiples compartimentos.

Modelos Poblacionales: Modelos de única población: Ecuación de Maltus; logística; modelos de poblaciones distribuidas por edad, modelos con cosecha y con retardo. Movimientos e interacción entre poblaciones. Relaciones intra e interespecíficas. Autoorganización. Teoría de juegos dinámicos. Ejemplos.

IV: Modelos de epidemiología.

Contexto histórico del nacimiento de la modelización en epidemiología. El modelo de Kermack-McKendrick. El número básico de reproducción. Fuerza infectiva. Modelos SIS, SIR, SEIR y SEIRS con y sin ciclo vital y muerte por enfermedad. Estrategias de vacunación y aislamiento. Enfermedades mediadas por vector. Ejemplos.

Unidad V: Modelización por autómatas y agentes

Autómatas de estados finitos: Definición. Propiedades. Concepto de dinámica. Grafos de estado. Relación con autómatas estocásticos. Ejemplos simples. Autómatas celulares: Topología, dimensiones y vecindades. Condiciones de contorno. Ejemplo de simulación del comportamiento del tejido excitable cardíaco. Otros ejemplos biológicos. Modelos neuronales.

Autómatas estocásticos: Cadenas de Markov y Modelos ocultos de Markov. Agentes: definición. Propiedades. Particularidades. Modelos basados en Individuos. Ejemplos simples.

Modelos basados en Individuos y Agentes. Microespecificación y macroestructura. Comportamiento. Protoagente y Agente. Modelos Complejos, Emergentes y Generativos. Ejemplos.

VI: Tópicos especiales en modelización biológica

Modelos estocásticos: Métodos de generación de números aleatorios y su utilización en el modelado de sistemas. Métodos tipo Monte Carlo.

Modelos no lineales: Planos de fase. Trayectorias, atractores y soluciones numéricas. Ejemplos de tejidos excitables. Modelos que incorporan Caos: Definición de Caos. Existencia de comportamiento caótico. Firmas del caos. Bifurcaciones. Diferencias con el caso aleatorio. Simulación de la ecuación logística, diagrama de bifurcaciones. Relación con los fractales y ejemplos biomédicos.

Modelos de sistemas biológicos de control: termorregulación, reflejo pupilar, páncreas artificial.



Universidad Nacional
de Entre Ríos

Facultades de Ingeniería, Ciencias Agropecuarias y
Ciencias de la Alimentación

BIBLIOGRAFIA

Modelización:

- “Modeling Biological Systems. Principles and applications”, HAEFNER J., Springer, 2005.
- “Guide to Simulation and Modeling for Biosciences”, BARNES, DAVID J., CHU, DOMINIQUE, Springer, 2015.
- “Mathematical Epidemiology”, FRED BRAUER, PAULINE VAN DEN DRIESSCHE, JIANHONG WU, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
- “Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology”, FRED BRAUER, CARLOS CASTILLO-CHAVEZ, Springer Science+Business Media, LLC, 2012.
- “Analyzing and Modeling Spatial and Temporal Dynamics of Infectious Diseases” DONGMEI CHEN, BERNARD MOULIN, JIANHONG WU, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2015.
- “Modeling and simulation in medicine and the life sciences”. 2nd.ed. HOPPENSTEADT, F.; PESKIN, C. Springer-Verlag., 2001.
- “Bio-Inspired Self-Organizing Robotic Systems”, YAN M.; YAOCHU J. Springer-Verlag, 2011.
- “Modeling dynamic biological systems”. HANNON, B. Springer-Verlag, 1997.
- “Investigating biological systems using modeling: strategies and software”. WASTNEY, M.; PATTERSON, B.; LINARES, O.; GREIF, P.; BOSTON, R. Academic Press, 1999.
- “Computer modeling and simulations of complex biological systems”. IYENGAR, S. CRC Press, 1998.
- “Mathematical modeling”. 2nd. Ed. MEERSCHAERT, M. Academic Press, 1999.
- “Modeling dynamic phenomena in molecular and cellular biology”. SEGEL, L. Cambridge University Press, 1984.
- “Mathematics for dynamic modeling”. BELTRAMI, E. Academic Press, 1987.
- “Foundations of mathematical biology”. Vols. I y II. ROSEN, R. Academic Press, 1972.
- “Mathematical biology”. 2nd. ed., corr. MURRAY, J. Springer-Verlag, 1993.
- “Mathematical biology: I. an introduction”. 3rd Ed. MURRAY, J. Springer-Verlag, 2001.
- “Modelling and control in biomedical systems: selected papers”. COBELLI, C; MARIANI, L. Pergamon. 1989.
- “Simulating complex systems by cellular automata”, HOEKSTRA, A.; KROC, J.; SLOOT, P. Springer-Verlag. 2010.
- “The mathematical modeling of metabolic and endocrine systems: model formulation, identification, and validation”. COBELLI, C.; CARSON, E.; FINKELSTEIN, L. John Wiley & Sons, 1983.
- “The mathematics of diffusion”. 2nd Ed. CRANK, J. Oxford University Press, 1993.
- “Mathematical methods in medicine: Part I: statistical and analytical techniques”. INGRAM, D.; BLOCH, R. John Wiley & Sons, 1986.
- “Mathematical methods in medicine: Part II: applications in clinical specialities”. INGRAM, D.; BLOCH, R. John Wiley & Sons, 1986.
- “Understanding nervous system: an engineering perspective”. DEUTSCH, S.; DEUTSCH, A. IEEE Press, 1993.
- “Cellular automata machines: a new environment for modelling”. TOFFOLI, T; MARGOLUS, N. MIT Press, 1987.

- “Mathematical modelling and computer simulation of biomechanical systems”. ZINKOVSKY, A.; SHOLUHA, V.; IVANOV, A. World Scientific, 1996.
- “Modeling with differential equations”. BORRIE, M.; BURGHEES, D. Ellis-Horwood, 1982.
- “Mathematical physiology”. KEENER, J.; SNEYD, J. Springer-Verlag, 1998.
- “An introduction to mathematical modeling”. BENDER, E. John Wiley & Sons, 1978.
- “Matemáticas para biólogos”. HADELER, K. Reverté, 1982.
- “Dynamics of physical systems”. CANNON, R. McGraw-Hill, 1967.
- “Hidden Markov models in bioinformatics”. DE FONZO, V.; ALUFFI-PENTINI, F.; PARISI, V. Current Bioinformatics 2.1 49-61, 2007.
- “Generative Social Science: Studies in Agent-Based Computational Modeling”. EPSTEIN, J. M. Princeton University Press, 2006.
- “Spatial approaches to modeling dispersion of communicable diseases—a review”. BIAN, LING. Transactions in GIS 17.1: 1-17, 2013.
- “Modelling the spreading rate of controlled communicable epidemics through an entropy-based thermodynamic model”. WANG, W.; WU, Z.; WANG, C.; HU, R. Science China Physics, Mechanics and Astronomy 56.11: 2143-2150, 2013.
- “Structured-population models in marine, terrestrial, and freshwater systems”. TULJAPURKAR, S.; HAL C, Eds. Springer Science & Business Media Vol. 18., 2012.
- “Addressing population heterogeneity and distribution in epidemics models using a cellular automata approach”. LÓPEZ L.; BURGUERNER G.; GIOVANINI L. BMC research notes. Dec;7(1):234. 2014.
- “A myiasis model for *Philornis torquans* (Diptera: Muscidae) and *Pitangus sulphuratus* (Passeriformes: Tyrannidae)”. LÓPEZ L; IZQUIERDO A; MANZOLI D; BELDOMÉNICO P; GIOVANINI L. Ecological modelling 24;328:62-71, 2016.

Identificación de sistemas y estimación de parámetros:

- “Linear prediction: a tutorial review”. MAKHOUL. Proc. IEEE, vol. 63, N°4, pp. 561-580, 1975.
- “Genetic algorithms + data structures = evolutionary programs”. MICHALEWICZ. Springer-Verlag. 1992.
- “Genetic algorithms in search, optimization and machine learning”. GOLDBERG, D. Addison-Wesley, 1989.
- “Ingeniería de Control Moderna”, KATSUHIKO, O., Prentice-Hall Hispanoamericana S.A., 1980.

Repaso de señales y sistemas:

- “Introducción a las señales y los sistemas discretos”, MILONE; RUFINER; ACEVEDO; DI PERSIA; TORRES. Eduner, 2006.
- “Señales y sistemas”. 2ª Ed. en Español. OPPENHEIM, A.; WILLSKY, A.; NAWAB, S.; MATA HERNÁNDEZ, G.; SUÁREZ FERNÁNDEZ, A. Prentice-Hall Hispanoamericana, 1998.
- “The Fast Fourier Transform and its applications”. BRIGHAM, E. Prentice Hall, 1988.

Varios:

Los siguientes títulos pueden servir de apoyo complementario a los temas dictados:

- “Cálculo Numérico: Métodos y Aplicaciones”, CARNAHAN- LUTHER-WILKES, Ed. Rueda, 1979.
- “Fisiología”, BERNE-LEVY, Editorial Médica Panamericana S.A.,1983.
- “Fisiología”, EWALD E. SELKURT, Librería “El Ateneo” Editorial, 1985.

Revistas Sugeridas: Publicaciones del IEEE (Transactions on Biomedical Engineering, Signal Processing, Neural Networks, Speech and Audio Processing, Magazines), Medical & Biological Engineering & Computing, Medical Engineering & Physics, Mathematical Bioscience, Signal Processing, Digital Signal Processing, Speech Communication, Revista de la Sociedad Argentina de Bioingeniería, Revista de la Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica.



Universidad Nacional
de Entre Ríos

Facultades de Ingeniería, Ciencias Agropecuarias y
Ciencias de la Alimentación

PLANIFICACIÓN DEL CURSO

Objetivos Generales:

Que el alumno:

- Conozca los fundamentos teóricos de las principales técnicas actuales de modelado de sistemas biológicos.
- Comprenda los conceptos fundamentales que permiten la correcta simulación de estos sistemas en computadoras digitales.
- Identifique la utilidad de estas técnicas para su aplicación en casos y problemas reales de la biología, la ecología, la medicina, la bioingeniería y la bioinformática.
- Desarrolle habilidad para la comprensión de publicaciones científicas actuales sobre el tema.
- Logre utilizar la simulación en computadora como herramienta para el estudio de situaciones típicas en el contexto de sistemas biológicos, tanto a nivel micro como meso y macro.
- Interprete los resultados de las simulaciones computacionales de sistemas biológicos en el contexto de problemas reales.

Objetivos Particulares:

Que el alumno logre:

- Comprender el concepto de modelo y las etapas de construcción de un modelo.
- Comprender las estrategias básicas para el modelado de sistemas biológicos.
- Diseñar modelos de sistemas biológicos mediante analogías con sistemas físicos.
- Diseñar modelos mediante la estrategia basada en compartimientos.
- Diseñar modelos poblacionales de interés ecológico, biomédico y/o bioinformático.
- Comprender los conceptos fundamentales de autómatas determinísticos y probabilísticos y su uso para el modelado de sistemas complejos.
- Aplicar los modelos basados en agentes en sistemas emergentes o generativos.
- Modelar sistemas de interés biológico, biomédico y/o bioinformático mediante autómatas.
- Simular sistemas que generen secuencias de interés bioinformático mediante modelos ocultos de Markov.
- Comprender la diferencia entre modelos de señales y modelos de sistemas.
- Comprender la diferencia entre modelos locales y globales.
- Conocer algunas nociones básicas de modelos avanzados de señales.
- Aplicar conceptos de la teoría de señales y sistemas a problemas de modelado y simulación de sistemas biológicos.
- Utilizar con juicio crítico las herramientas computacionales disponibles.
- Interpretar correctamente los resultados de las simulaciones de los modelos obtenidos mediante distintas estrategias.

Conocimientos previos requeridos.

Ecuaciones diferenciales. Nociones de métodos numéricos, probabilidad y álgebra lineal. Fundamentos de señales y sistemas. Conocimientos básicos de programación de Matlab u Octave.

Cronograma del curso:

Las clases de coloquio se ofrecerán en el horario de las clases teóricas, las clases prácticas serán presentadas al final de la clase teórica y llevadas a cabo de forma autónoma por el alumno con el apoyo del cuerpo docente.

Las clases teóricas y de coloquio serán dadas los días miércoles de 10:00 a 14:00 hs.

El cronograma previsto va desde el miércoles 5 de septiembre hasta el 12 de diciembre:

Semana 1: (5/09)

Teoría: Introducción a los modelos, los sistemas y las señales. (L. Rufiner)

Semana 2: (12/09)

Teoría: Identificación de Sistemas y estimación de parámetros. (C. Pais)

Prácticas: GTP1 (I. Gareis)

Semana 3: (19/09)

Teoría: Algoritmos Genéticos para la estimación de parámetros en sistemas no lineales. (C. Pais)

Prácticas: GTP2 (I. Gareis)

Semana 4: (26/09)

Teoría: Modelos Compartimentales. y Modelos Poblacionales, parte 1. (C. Pais)

Práctica: GTP3 (I. Gareis).

Semana 5: (03/10)

Teoría: Modelos Poblacionales, parte 2. (C. Pais)

Práctica: GTP4 (I. Gareis).

Semana 6: (10/10)

Teoría: Modelos de epidemiología. (C. Pais)

Prácticas: GTP5 (I. Gareis).

Semana 7: (17/10)

Teoría: Modelización mediante Autómatas (C. Pais)

Práctica: GTP6 (I. Gareis)

Semana 8: (24/10)

Teoría: Modelización mediante Agentes (C. Pais)

Práctica: GTP7 (I. Gareis).

Semana 9: (31/10)

Teoría: Modelos de Markov. (I. Gareis)

Práctica: GTP8 (I. Gareis).

Semana 10: (07/11)

Teoría: El Modelo de membrana de axón de Hodgking y Huxley y los enfoques determinístico y estocástico. (C. Pais)

Práctica: GTP9 (I. Gareis).

Semana 11: (14/11)

Teoría: Búsqueda y selección del artículo científico para Trabajo Final (L. Rufiner)

Práctica: trabajo en la implementación del Trabajo Final.

Semana 12: (21/11)

Teoría: Caos en sistemas biológicos desde la perspectiva fenomenológica. (C Pais)

Práctica: GTP10 (I. Gareis).

Semana 13: (28/11)

Teoría: Modelos de sistemas biológicos de control. (L. Giovanini)

Práctica: GTP11 (L. Giovanini).

Semana 14: (05/12)

Teoría: Tutorio del artículo científico para Trabajo Final (L. Rufiner, C. Pais, I. Gareis, L. Giovanini)

Práctica: trabajo en la implementación del Trabajo Final.

Semana 15: (12/12)

Teoría: **Presentación del Trabajo Final**

Práctica: presentación de los trabajos prácticos.

Fecha tentativa de inicio del dictado y duración del Curso (en semanas).

Se prevé iniciar el dictado en el mes de septiembre de 2018 con una duración de 15 semanas.

Cupo de alumnos (cantidades mínima y máxima).

Mínimo de 7 y máximo de 20 alumnos.

Lugar: Facultad de Ingeniería de la UNER y Laboratorio Sinc de la Facultad de Ingeniería y Cs. Hídricas de UNL.

Día(s) y horario(s) tentativo(s) de dictado: miércoles de 10:00 a 14:00.

Fecha de Recuperatorio: no se prevé

Profesores**Docentes responsables:**

Hugo Leonardo Rufiner (responsable)

Carlos Marcelo Pais (co-responsable)

Iván Emilio Gareis (co-responsable)

Docente(s) colaborador(es):

Leonardo Luis Giovanini

Condiciones de Regularidad y Promoción:

Para obtener la regularidad el alumno deberá presentar el 100% de las guías de trabajos prácticos y laboratorio resueltas y defenderlas en un coloquio con los docentes en las fechas previstas en el cronograma. La presentación deberá realizarse a través del correspondiente informe en papel, acompañado de los códigos desarrollados en formato digital. Se recomendará la discusión y colaboración entre los alumnos del curso para la resolución de los distintos ejercicios planteados. Sin embargo, por ser esta una instancia de evaluación, el material entregado deberá ser de autoría individual.

Para acceder a la promoción el alumno deberá realizar la presentación y defensa oral de un trabajo final. El trabajo final incluirá la reproducción de los resultados de un trabajo publicado en una revista científica internacional, oportunamente coordinado con los profesores y su defensa oral. Durante la defensa se requerirán justificaciones y desarrollos teóricos. Previamente deberá entregarse un informe escrito el cual deberá ser aprobado para acceder a la instancia oral.

Infraestructura necesaria:

Pizarra, fibrones y cañón. Al menos 1 PC por alumno con Matlab y Octave instalado. Acceso a Internet y a publicaciones científicas.