



Escuela Complutense  
Latinoamericana  
Fundación General Universidad Complutense



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

Montevideo  
(Uruguay)  
27 de febrero a 10 de marzo de 2023

## Biología computacional y de sistemas

Cod.: 01



### DIRECTORES:

Federico Morán Abad (UCM) y Juan C Valle-Lisboa Asurabarrena (Udelar).

### FECHAS Y HORARIO DEL CURSO:

Del 27 de febrero al 10 de marzo de 2023.  
Mañanas de 9:00 a 14:00 horas, de lunes a viernes.

### PERFIL DEL ALUMNADO:

El curso tiene un marcado contenido multidisciplinar. Por tanto, podrán asistir alumnos de últimos cursos de grado, nivel avanzado y alumnos de postgrado de las áreas: ciencias biológicas, biomédicas, química y afines. También podría ser de interés en ingeniería e informática interesados en sistemas biológicos complejos. Se espera que los estudiantes tengan conocimientos básicos de biología molecular, así como, de cálculo y probabilidad. No se requieren conocimientos previos de programación

### INTERÉS:

El curso se estructura en dos partes temáticas distribuidas en las dos semanas de este. Una parte se centra en la biología de sistemas y el análisis de datos masivos (big-data) proporcionado por las técnicas de alto rendimiento en biología molecular, centrándose especialmente en el análisis de secuencias. En la segunda parte se centra en los aspectos dinámicos de los sistemas complejos biológicos.

### OBJETIVOS:

- Generales:
  - Introducir al alumno en el conocimiento del campo de la Biología de Sistemas desde una aproximación a través de la información que proporcionan las técnicas experimentales de alto rendimiento.
  - Profundizar en el estudio de la dinámica de los sistemas biológicos complejos mediante modelos que reproducen y explican los comportamientos que son característicos en los seres vivos.
- Específicos:
  - Repaso de conceptos de biología teórica.
  - Introducción a la evolución molecular.
  - Conceptos de cuasiespecies e hiperciclos.
  - Introducción a las técnicas de análisis de big-data.
  - Familiarización con los métodos de clasificación no supervisados.



- Conocimiento de redes neuronales artificiales y específicamente algoritmo Self-Organizing Maps, SOM.
- Metodología basada en aprendizaje profundo.
- Clasificación (clustering) de secuencias genómicas.
- Uso de herramientas computacionales para implementar métodos de análisis de big-data.
- Métodos deterministas de análisis de la dinámica compleja de sistemas biológicos.
- Métodos estocásticos aplicados a la dinámica de sistemas biológicos.
- Modelos de reacción-difusión y formación de patrones espacio-temporales.

## PROGRAMA:

### • LUNES 27/02/2023

**Introducción y presentación del curso (30 min). Profesores y autoridades.**

**1. Hacia una teoría general de la Biología (2 h) Docente: Federico Morán (FM).**  
*Introducción a los sistemas biológicos. Frontera entre Biología, Informática, Física y Matemáticas. Desde la Biología Teórica a la Biología de Sistemas. ¿Qué es la vida?*

**2. Evolución molecular y sistemas autorreplicativos (2 h) Docente: FM.**  
*Evolución prebiótica y mundo RNA en el contexto de origen de la vida. Modelos de evolución de replicones. Introducción a los conceptos de cuasiespecies e hiperciclos. Aplicación a poblaciones actuales de virus RNA.*

### • MARTES 28/02

**3. Biología de sistemas. (2.5 h). Docente: FM.**  
*Técnicas de alto rendimiento. Ejemplos de modelos de integración de datos. Aproximación a modelos de células completas, whole-cell modelling.*

**4. Introducción al aprendizaje profundo. (2.5 h) Docente: Héctor Romero (HR).**  
*Generalidades y ejemplos de aplicaciones en genómica.*

### • MIÉRCOLES 1/03

**5. Métodos de análisis de datos masivos y clasificación no supervisada basada en Redes Neuronales Artificiales (2.5 h). Docente: FM.**  
*Clasificación no supervisada de datos biológicos. Repaso de redes neuronales artificiales. Algoritmo Self-Organizing Maps, SOM. Ejemplos de Clasificación y clustering.*

**6. Métodos de clasificación usando aprendizaje profundo en acción (2.5 h) Docente: HR**  
*Dos ejemplos: (i) análisis de datos de RNA-seq y (ii) análisis de 'binning' de secuencias metagenómicas.*

### • JUEVES 2/03

**7. Clasificación de datos genómicos. (5h) Docentes: FM y HR.**  
*Clasificación SOM de datos genómicos. Aplicación a poblaciones, cuasiespecies, de virus RNA. Práctica de clasificación y clustering.*



- **VIERNES 2/03**
  8. **Taller y práctica. (5 h). Docentes: HR y FM.**  
*Desarrollo y exposición de trabajos por los alumnos y bibliografía fundamental. Debate en clase.*
  
- **LUNES 6/03**
  9. **Dinámica de sistemas biológicos. Métodos deterministas de análisis I (2.5 h). Docente: Gabriel Piedrafita (GP).**  
*Introducción a la modelización de sistemas dinámicos. Ecuaciones diferenciales ordinarias. Estados estacionarios, estabilidad y bifurcaciones.*
  10. **Dinámica de sistemas biológicos. Métodos deterministas de análisis II (2.5 h). Docente: Juan C Valle-Lisboa (JVL).**  
*Oscilaciones lineales y no lineales. Ciclos límites y oscilaciones de interés biológico.*
  
- **MARTES 7/03**
  11. **Práctica de métodos deterministas (5 h). Docentes: GP y JVL.**  
*Métodos de integración numérica. Uso de Python y COPASI para análisis dinámico. Aplicación de métodos deterministas a ejemplos biológicos.*
  
- **MIÉRCOLES 8/03**
  12. **Dinámica de sistemas biológicos. Métodos estocásticos (2.5 h). Docentes: GP y JVL.**  
*Introducción al ruido en biología. Ecuación maestra. Métodos de Monte Carlo. Método de Gillespie.*
  13. **Práctica de métodos estocásticos (2.5 h). Docentes: GP y JVL.**  
*Aplicación de métodos estocásticos a ejemplos de interés biológico.*
  
- **JUEVES 9/03**
  14. **Dinámica de sistemas biológicos. Métodos de análisis espacio-temporal (2.5 h). Docentes: GP y JVL.**  
*Patrones espaciales y su importancia en biología. Métodos de simulación espacio temporal.*
  15. **Práctica de métodos de análisis espacio temporal (2.5 h). Docentes: GP y JVL.**  
*Simulación espacio-temporal aplicada a ejemplos de interés biológico.*
  
- **VIERNES 10/03**
  16. **Taller de trabajos y debate. (5 h). Docentes: GP y JVL.**  
*Desarrollo y exposición de trabajos y bibliografía fundamental sobre dinámica compleja de sistemas biológicos.*

#### **DISTRIBUCIÓN DE LOS DOCENTES:**

27 Feb -3 Marzo: Héctor Romero (UDELAR) / Federico Morán Abad (UCM).  
6 - 10 Marzo: Juan C. Valle-Lisboa (UDELAR) / Gabriel Piedrafita Fernández (UCM).



Lunes 27 febrero (5 horas)	Martes 28 febrero (5 horas)	Miércoles 01 marzo (5 horas)	Jueves 02 marzo (5 horas)	Viernes 03 marzo (5 horas)
Sistemas biológicos Sistemas auto-replicativos	Biología Sistemas Aprendizaje Profundo	Big data SOM y aprendizaje profundo	Práctica Clasificación datos genómicos	Taller exposiciones alumnos
Lunes 06 marzo (5 horas)	Martes 07 marzo (5 horas)	Miércoles 08 marzo (5 horas)	Jueves 09 marzo (5 horas)	Viernes 10 marzo (5 horas)
10. Dinámica de sistemas biológicos. 11. Métodos deterministas de análisis	12. Práctica de métodos deterministas	13. Métodos estocásticos. 14. Práctica de métodos estocásticos	15. Métodos espacio-temporales. 16. Práctica de métodos espacio-temporales.	17. Taller exposiciones alumnos

### ACTIVIDADES PRÁCTICAS:


- Práctica de clasificación y clustering mediante algoritmo SOM.
- Práctica de integración numérica (Python).
- Práctica de bifurcaciones (COPASI).
- Práctica de simulación estocástica (Python).
- Práctica de simulación espaciotemporal (NetLogo).

\*Todo el software necesario para el desarrollo de estas prácticas se encuentra preinstalado en los ordenadores del aula o bien es de licencia libre y será instalado previamente a la práctica.

### PROFESORADO:

 **Prof. Dr. Federico Morán Abad, UCM.**

 Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad Complutense de Madrid desde 2007, previamente Profesor Titular desde 1986.

 Actualmente director de la “Fundación para el Conocimiento Madrimasd”, agencia de acreditación de la calidad de los estudios universitarios de Madrid, desde enero de 2019. Desde 2012 a 2015 ha sido Secretario General de Universidades en el



Escuela Complutense  
Latinoamericana  
Fundación General Universidad Complutense



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY




Montevideo  
(Uruguay)  
27 de febrero a 10 de marzo de 2023

Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Ha sido Investigador Senior y miembro fundador del Centro de Astrobiología (INTA-CSIC) desde su creación en 1999 hasta 2012. Ha sido Director Adjunto del Instituto Nacional de Bioinformática de 2004 a 2011.

- ✚ Formación postdoctoral en la Université Libre de Bruxelles, en el Departamento de Chimie Physique II bajo la dirección del Prof. Ilya Prigogine. Posteriormente en Estados Unidos realizó estancias posdoctorales en la University of Southern California en Los Ángeles (Profs. Michael Arbib y Christoph von der Malsburg) y en la University of California Irvine (Prof. Gary Lynch). Desde 1996 a 2012 colaboración permanente de investigación en Stanford University con el Grupo del Prof. John Ross, como Visiting Scholar e investigador asociado en proyectos de National Science Foundation (USA) y NATO Collaborative Research Grants. Docencia Licenciatura y Grado en la UCM de Biofísica, Técnicas Bioquímicas, Biología de Sistemas.
- ✚ Coautor del libro “Biofísica: Procesos de Autoorganización en Biología”. Ha dirigido y organizado diferentes cursos de post-grado y doctorado de Biología teórica y Diseño Molecular, y Rutas Metabólicas. Codirector del Máster de la UCM “Bioinformática y Biología Computacional”, de 2003 a 2012. Ha dirigido e impartido varios cursos de la European School of Theoretical Biology, en Francia. Entre 1998 y 2003 fue Coordinador de los Cursos de Verano del Área de Ciencias de la Universidad Complutense en El Escorial. Durante los años 2000 hasta 2004 fue Subdirector General de la Fundación General de la UCM y Director del Ciclo de Invierno de Ciencia y Tecnología.
- ✚ Actividad continuada de investigación en el Grupo de Biofísica y Biología de Sistemas, Departamento de Bioquímica, en el campo de la Biología Teórica y de Sistemas. Investigador Principal en sucesivos proyectos competitivos (Plan Nacional, Consolider-Ingenio, Programas Marco Europeos, Proyectos Comunidad de Madrid) en dinámica de sistemas complejos, redes metabólicas, redes neuronales, evolución molecular, origen de la vida y dinámica molecular. En el Centro de Astrobiología, Director del Laboratorio de Evolución Molecular en investigación sobre evolución prebiótica y origen celular.
- ✚ Producción científica con más de cien publicaciones en revistas JCR. Coautor con Francisco Montero del Libro “Biofísica Procesos de Autoorganización en Biología” (EUDEMA 1992). Editor de varios libros, entre ellos “Advances in Artificial Life” y “Orígenes de la Vida”. Autor de artículos de divulgación y comunicación de la ciencia. Miembro de diferentes sociedades científicas nacionales e internacionales. Miembro fundador de la Sociedad de Biofísica de España. Ha organizado y presidido múltiples congresos y reuniones científicas internacionales.





## Prof. Dr. Gabriel Piedrafita Fernández, UCM.




-  Profesor Contratado Doctor en la Universidad Complutense de Madrid, GP es un biólogo de sistemas con experiencia mixta experimental y computacional, interesado en principios fundamentales relacionados con dinámica celular y competición en homeostasis y enfermedad. Se trata de una potente área emergente, muy estimulante y de carácter interdisciplinar, que motiva su línea de investigación y que también disfruta impartiendo como docente.
  
-  Tras doctorarse (**beca FPU**; Universidad Complutense de Madrid, 2013) y dedicar una etapa inicial de su carrera postdoctoral (financiado a través de una **ERC Starting Grant**, en el grupo de M. Ralser, University of Cambridge) al estudio de la biogénesis celular y modelos de evolución prebiótica, GP ha centrado su investigación en el análisis de las dinámicas de competición celular y evolución precancerosa de los epitelios. En 2016, se unió al grupo de P.H. Jones (Wellcome Sanger Institute) para estudiar los tejidos de renovación rápida de la epidermis de piel y de esófago. Mediante seguimiento de linajes cuantitativo, técnica que permite rastrear poblaciones de células clonales a lo largo del tiempo en ratones transgénicos, y modelos matemáticos, ha podido resolver el paradigma de proliferación de los queratinocitos WT que explica su homeostasis tisular (**Piedrafita et al, 2020, Nat Commun**), ha contribuido a determinar la base del crecimiento de ciertos clones mutantes neoplásicos (**Murai et al, 2018, Cell Stem Cell**), y ha podido proponer mecanismos de intervención racional (**Fernández-Antorán et al, 2019, Cell Stem Cell**). Recientemente, ha cristalizado estas ideas en un modelo de competición de células mutantes que explica el comportamiento de los clones en tejido polimutado y que es el hilo conductor de una publicación reciente (**Colom et al, 2020, Nat Genet**). Este enfoque se amplía a otros trabajos de colaboración en curso.
  
-  A su regreso a España con una **beca de Atracción de Talento Investigador (CAM)**, GP ha trabajado entre el Grupo de Carcinogénesis Epitelial y la Unidad de Bioinformática del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), compaginando su labor con la de **Profesor Asociado** de la UCM. Ha ampliado su foco de atención a tejidos de renovación lenta, y en particular al páncreas exocrino y al urotelio vesical, por ser casos paradigmáticos donde poco se conoce sobre cómo se orquesta la dinámica clonal en homeostasis y enfermedad, a pesar de mostrar respuestas altamente regenerativas a daño inducido y tipos de cáncer muy agresivos y muy recurrentes, respectivamente. Su investigación de la dinámica celular en estos tejidos ha sido recientemente financiada con un **Proyecto I+D+i de Plan Estatal** del Ministerio de Ciencia e Innovación. Al mismo tiempo, GP se ha incorporado como **Profesor Contratado Doctor** a la UCM, donde imparte docencia en el ámbito de la Biología Computacional y de Sistemas. De esta forma, aunando seguimiento de linajes, modelado matemático y técnicas genómicas de vanguardia, da continuidad a su línea como investigador independiente.



### **Prof. Dr. Juan Valle Lisboa, Udelar.**

-  Juan Valle Lisboa es Profesor Agregado con Dedicación Exclusiva de la Sección Biofísica y Biología de Sistemas, del Instituto de Biología de la Facultad de Ciencias, Universidad de la República. Es Licenciado en Bioquímica de esa Universidad, Magíster en Biofísica y Doctor en Ciencias Biológicas del PEDECIBA (UdelaR-MEC)-.
-  Ha trabajado en la modelización de diversos procesos sub-celulares como la transmisión sináptica y el transporte. Posteriormente se ha dedicado a profundizar en las propiedades de las redes neuronales artificiales y su uso como modelos de la cognición. En los últimos años se he enfocado en la modelización del procesamiento del lenguaje y la lectura, combinando trabajo de laboratorio, de campo y modelización neuronal.

### **Prof. Dr. Héctor Romero, Udelar.**

-  Héctor Romero es Profesor Adjunto de la Unidad de Genómica Evolutiva de la Facultad de Ciencias. Es Licenciado en Bioquímica y Doctor en Ciencias Biológicas del PEDECIBA (UdelaR-MEC).
-  Ha trabajado en aspectos diversos de genómica evolutiva y evolución molecular con un importante uso de herramientas informáticas y matemáticas para el análisis de secuencias genómicas y procesos evolutivos. Su trabajo de investigación ha estado dirigido hacia el estudio de la evolución del contenido en GC en procariontas y eucariotas, origen y evolución del código genético y la maquinaria traduccional y más recientemente en el origen de sexo eucariota y eucariogénesis. Asimismo, ha colaborado en áreas de evolución viral, metagenómica, y afines.
-  Ha sido docente en áreas de genética, estadística, evolución, genómica, biología molecular, metagenómica y ecología microbiana, modelado de sistemas biológicos, evolución viral, y otras áreas afines por más de 25 años. Ha participado de varios cursos internacionales y regionales en América latina y Europa.