

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

# **COURSE SYLLABUS**

# **Computational Systems Biology**

2122-1-F0802Q068

#### Obiettivi

L'insegnamento si propone di presentare le principali metodologie computazionali nell'ambito della Systems Biology, e di fornire le basi concettuali e gli strumenti per integrare dati e conoscenze biologiche con metodi informatici e matematici. Obiettivo dell'insegnamento è sviluppare le capacità di analisi critica dello studente, illustrando come sia possibile studiare il funzionamento di sistemi biologici complessi tramite approcci multidisciplinari. A tale scopo verranno presentati numerosi esempi basati sull'analisi interdisciplinare di processi cellulari (reti di regolazione genica, vie di trasduzione del segnale, vie metaboliche, processi di morte cellulare programmata, ecc.) e sistemi multicellulari.

#### Conoscenza e capacità di comprensione.

Al termine dell'insegnamento lo studente dovrà sviluppare la capacità di scegliere il metodo matematico/computazionale più adeguato per formalizzare e analizzare un sistema biologico, e di discutere in modo critico i limiti e i vantaggi dei vari approcci di modellazione e analisi di sistemi biologici complessi.

#### Capacità di applicare conoscenza e comprensione.

Al termine dell'insegnamento lo studente dovrà essere in grado di applicare le conoscenze acquisite per l'analisi di sistemi biologici complessi.

#### Autonomia di giudizio.

Al termine dell'insegnamento lo studente dovrà essere in grado di elaborare quanto appreso, e saper riconoscere le situazioni e i problemi in cui le diverse metodologie di modellazione e analisi computazionale apprese possano essere utilizzate per lo studio di sistemi biologici complessi.

#### Abilità comunicative.

Al termine dell'insegnamento lo studente dovrà essere in grado di esprimersi in modo appropriato nella descrizione delle tematiche affrontate, con proprietà di linguaggio e sicurezza di esposizione.

#### Capacità di apprendimento

Al termine dell'insegnamento lo studente dovrà essere in grado di consultare la letteratura sugli argomenti trattati,

nonché analizzare, applicare, integrare e collegare le conoscenze acquisite con quanto verrà appreso in insegnamenti correlati allo studio di sistemi biologici complessi.

#### Contenuti sintetici

Introduzione alla modellazione, simulazione e analisi di sistemi biologici complessi.

Modelli basati su interazioni.

Modelli logici.

Modelli basati su vincoli.

Modelli meccanicistici.

Integrazione di modelli e metodi di analisi.

Metodi computazionali per la definizione e l'analisi di modelli meccanicistici.

Il concetto di robustezza nei sistemi biologici.

### Programma esteso

Modellazione di sistemi biologici.

Il concetto di sistema complesso. Livelli di complessità nello studio dei sistemi biologici (scala temporale e scala spaziale). Regole di base e criteri per la scelta dell'approccio matematico più appropriato. Il ciclo iterativo di ricerca (modellazione) in Systems Biology. Definizione di un modello: identificazione della struttura del sistema, livello di astrazione, scopo della modellazione. Dicotomie in Systems Biology. Panoramica della molteplicità degli approcci di modellazione: discussione critica di vantaggi e svantaggi, limiti e punti di forza di ogni approccio. Descrizione e differenze fra le principali tipologie di modelli per sistemi biologici: modelli basati su interazioni, modelli logici, modelli basati su vincoli, modelli meccanicistici.

#### Modelli basati su interazioni.

Elementi di teoria dei grafi per la definizione dei modelli basati su interazioni. Metodi computazionali basati su grafi per l'analisi di reti biologiche a larga scala: nozioni di degree distribution, clustering coefficient, hub. Proprietà topologiche: caratteristiche e differenze fra reti random, scale-free, gerarchiche; concetti di preferential attachment e modularità nella formazione e struttura di una rete. Il concetto di robustezza strutturale di una rete. Presentazione e discussione critica di modelli basati su interazioni presenti in letteratura (reti di interazione proteina-proteina, reti di regolazione genica, ecc.).

#### Modelli logici.

Elementi di logica booleana e logica fuzzy. Caratteristiche dei modelli logici e relativi metodi di analisi (caratterizzazione di attrattori, cicli, dinamica del sistema). Presentazione e discussione critica di modelli logici presenti in letteratura (es. reti di regolazione genica, morte cellulare, ecc.).

#### Modelli basati su vincoli.

Elementi di algebra e programmazione lineare per la definizione di modelli basati su vincoli (via metaboliche, da modelli "toy/core" a modelli "genome-wide"). Metodi computazionali per l'analisi di modelli basati su vincoli: flux balance analysis. Presentazione e discussione critica di modelli basati su vincoli presenti in letteratura.

#### Modelli meccanicistici.

Il concetto di sistema dinamico. Definizione e differenze fra modelli deterministici, stocastici e ibridi. Modelli "reaction-based". Approccio deterministico: definizione di sistemi di equazioni differenziali ordinarie; approssimazioni ed esempi. Metodi di simulazione per modelli deterministici: gli algoritmi di integrazione numerica di Eulero e Runge-Kutta. Sistemi caratterizzati da stiffness, algorimi adattivi. Approccio stocastico: basi fisiche, ipotesi fondamentale e Chemical Master Equation. Il concetto di rumore biologico: rumore intrinseco ed estrinseco. Effetti del rumore biologico: fenomeni di switching e bistabilità. Metodi di simulazione per modelli stocastici: l'algoritmo di simulazione stocastica di Gillespie. Approccio ibrido determistico/stocastico, modelli spaziali. Presentazione e discussione critica di modelli meccanicistici presenti in letteratura (vie di trasduzione del segnale,

ciclo cellulare, ecc.).

Integrazioni di modelli e metodi di analisi.

Introduzione al problema dell'integrazione di modelli definiti con approcci differenti e uso dei rispettivi metodi computazionali. Presentazione e discussione critica di approcci integrati presenti in letteratura.

Metodi computazionali per la definizione e l'analisi di modelli meccanicistici.

Definizione e importanza dei parametri; problematiche computazionali nell'inferenza dei parametri non noti, legate a precisione, ampiezza e sistematicità nella misurazione dei dati biologici. Il concetto di problema di ottimizzazione: introduzione a metodi di computazione evolutiva per la soluzione di problemi di ottimizzazione relativi allo studio dei sistemi biologici. Presentazione e discussione critica dei metodi computazionali per i problemi di reverse engineering, parameter sweep analysis, parameter estimation, sensitivity analysis. Cenni di analisi delle biforcazioni.

Il concetto di robustezza dei sistemi biologici.

Relazione fra robustezza e parametri. Principi organizzativi di sistemi robusti: meccanismi di controllo, meccanismi fail-safe, modularità. Robustezza ed evoluzione: il concetto di architettura bow-tie. Un esempio di sistema complesso robusto (il cancro) e analisi delle problematiche computazionali dovute ai diversi livelli di complessità spaziale/temporale del cancro.

## Prerequisiti

Prerequisiti. Non sono necessarie conoscenze preliminari specifiche di matematica o informatica, tutte le nozioni indispensabili per la comprensione degli argomenti trattati durante l'insegnamento verranno spiegate di volta in volta.

Sono invece richieste una forte curiosità e apertura mentale nello scoprire e studiare la biologia sotto una prospettiva innovativa, così come la volontà a partecipare attivamente alle lezioni, e a creare un ambiente collaborativo e di discussione critica con il docente e i propri compagni.

Propedeuticità. Nessuna.

#### Modalità didattica

Lezioni frontali in aula (35 ore, 5 CFU) supportate da slides.

Esercitazioni (8 ore, 1 CFU) su modellazione di sistemi biologici (lavoro di gruppo in aula) e utilizzo di software specifico per Systems Biology.

Tutorato disciplinare (6 ore): attività seminariali di approfondimento di specifiche tematiche del programma dell'insegnamento.

L'insegnamento verrà tenuto in lingua inglese se ne farà richiesta almeno il 10% degli studenti frequentanti.

#### Materiale didattico

Slides delle lezioni e delle esercitazioni reperibili sulla pagina e-learning dell'insegnamento.

Testi consigliati:

- E. Klipp, W. Liebermeister, C. Wierling, A.\_Kowald. Systems Biology: A Textbook. 2nd Ed. Wiley, 2016.
- Z. Szallasi, J. Stelling, V. Periwal. System modeling in cellular biology. The MIT Press, 2006.

# Periodo di erogazione dell'insegnamento

Secondo semestre.

# Modalità di verifica del profitto e valutazione

Esame finale scritto, con orale facoltativo (su richiesta dello studente):

- prova scritta obbligatoria (3 ore) con 3 domande aperte sugli argomenti del programma, al fine di valutare le capacità di comprensione, riflessione autonoma e comunicazione dello studente;
- prova orale facoltativa (circa 30 minuti): presentazione e discussione critica di un articolo di ricerca di Computational Systems Biology (approfondimento di argomento non trattato a lezione).

Non saranno svolte prove in itinere.

#### Orario di ricevimento

Ricevimento su appuntamento previa richiesta via e-mail al docente.