

PLANIFICACIÓN PROYECTO 2: OPTKNOCK Y VARIANTES PARA MODELAR MUTACIONES EN MACRÓFAGOS

ELKIN NAVARRO (UNIVERSIDAD SIMÓN BOLIVAR) & CLAUDIO
LÓPEZ-FERNÁNDEZ (UCHILE)

1. RESUMEN DEL PROBLEMA.

El sistema inmune puede ser muy sensible a malformaciones genéticas, ya sea dadas por mutaciones o enfermedades crónicas. Estos problemas se presentan generalmente en la pérdida de ciertas reacciones dentro de su red metabólica, dejando a las células en cierto déficit en comparación a las de un cuerpo sano. Asimismo, durante años se han desarrollado modelos de optimización como *OptKnock*, cuyo objetivo es encontrar candidatos para modificaciones a redes metabólicas ya existentes con tal de maximizar la producción de algún metabolito de interés. Aunque su uso ha sido principalmente para la bioingeniería y el diseño de cepas, es posible utilizarlo de manera inversa, modelando así los cambios que podría sufrir una célula del sistema inmune, como lo es un neutrófilo, debido a modificaciones genéticas. En vez buscar las reacciones a suprimir con tal de maximizar la producción de un subproducto, podría observar qué genes tendrían que ser afectados para que se “atrofie” la producción o recepción de *IL-10* o *nf-κB*, escenciales para el funcionamiento del sistema inmune. El objetivo de este proyecto sería implementar algoritmos como *OptKnock* u *OptForce* para perfilar distintas reacciones que en su ausencia, perturben el óptimo funcionamiento de los neutrófilos. Paralelamente, se perfilarían los nodos críticos de resiliencia del neutrófilo, siendo las reacciones que al ser afectadas no dañarían el funcionamiento.

Es importante notar que las modificaciones genéticas por mutación pueden darse de manera aleatoria. Un gran aporte al proyecto sería mostrar como cambia el espacio de estados óptimos del neutrófilo para alguna distribución sobre la probabilidad de modificación de cada gen.

2. ENTREGABLES.

El practicante a cargo de este proyecto deberá entregar:

- Un repositorio de códigos comentados para la implementación del modelo. La idea es que pueda ser comprendido por personas ajena al contexto matemático.

- Un pequeño informe en markdown que explique cómo usar el modelo, desde su instalación hasta su aplicación. Este sería parte del repositorio.
- Una presentación al equipo de inmunología del CICV, mostrando resultados y explicando el desarrollo proyecto.

3. DESGLOSE SEMANAL

El trabajo se dividirá en 4 semanas con reuniones con el supervisor cada 1 o 2 días. Cada semana, en función del avance, con el supervisor se definirán entregables para esa semana. Las semanas debiesen seguir la siguiente línea:

- (**Semana 1: Análisis del estado del arte.**): El practicante a cargo del proyecto deberá investigar sobre el algoritmo y cómo ha sido implementado, notando las dificultades y/o problemas que puedan ocurrir. También deberá investigar de qué forma se ha estudiado a los macrófagos/neutrófilos usando FBA.
- (**Semana 2 y 3: Implementación.**) El practicante a cargo del proyecto dedicará 2 semanas a la implementación del algoritmo para el contexto deseado. Para que el proyecto funcione, se necesitará un modelo integrado metabólico-regulatorio o uno donde las reacciones metabólicas que se estudien impacten directamente la síntesis de las proteínas *IL-10* y *nf-κB*.
- (**Semana 4: Presentación.**) El practicante a cargo del proyecto deberá comentar todos sus códigos para la entrega final y preparar un informe markdown que explique su instalación, funcionamiento y aplicación. También deberá preparar una presentación al resto del equipo de inmunología del CICV, considerando las simplificaciones necesarias para un público ajeno al modelamiento matemático.

4. REFERENCIAS.

Para el desarrollo de este proyecto será útil consultar las siguientes referencias:

- C. D. Maranas, Ali R. Zomorrodi. *Optimization Methods in Metabolic Networks, First Edition.* (Capítulos 7 y 8)
- SRanganathan S, Suthers PF, Maranas CD (2010) *OptForce: An Optimization Procedure for Identifying All Genetic Manipulations Leading to Targeted Overproductions.* PLOS Computational Biology 6(4): e1000744. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000744>
- Chowdhury, A., Maranas, C. *Designing overall stoichiometric conversions and intervening metabolic reactions.* Sci Rep 5, 16009 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep16009>