

PLANIFICACIÓN PROYECTO 1: UNCONVENTIONAL UPTAKE RATES

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

1. RESUMEN DEL PROBLEMA.

Los macrófagos son células del sistema inmune de alta complejidad. A diferencia de células más sencillas como las bacterias E.Coli y sus variantes, el objetivo principal del macrófago no es aumentar su biomasa. Esto hace que modelos tipo *Flux Based Analysis* (FBA) sean imprecisos a la hora de predecir las condiciones de vida óptima e incapaces de diferenciar entre cepas de una misma especie. Por lo mismo, se han ideado modelos alternativos para observar estas condiciones para células complejas de mamíferos, como lo es el modelo *Unconventional Uptake Rates*, para células *Chinese Hamster Ovaries* (CHO). El modelo hace uso del análisis de sensibilidad de los precios duales para marcar relaciones importantes entre metabolitos. El objetivo de este proyecto es aplicar este modelo para células del sistema inmune como lo pueden ser los neutrófilos o macrófagos para así poder modelar de manera más realista sus condiciones de vida y entregar insights útiles. Es importante notar que metabolismo de un macrófago cambia drásticamente entre el estado M1 (pro-inflamatorio) y M2 (anti-inflamatorio). Un gran aporte al proyecto sería usar los precios duales para mostrar cómo el “valor” de la glutamina o la glucosa cambia radicalmente entre estos dos estados.

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 ajenas 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 fue implementado, notando las dificultades y/o problemas que hayan surgido en su primera implementación. 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. Deberá buscar en bases de datos metabólicas modelos pre-existentes para aplicar el algoritmo e implementarlos en código.
- **(Semana 4: Presentación.)** El practicante a cargo del proyecto deberá comentar todos sus códigos para la entrega final y preparar un informe que explique su instalación, funcionamiento y aplicación. También deberá preparar una presentación al resto del equipo de inmonología 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:

- Chen, Y., McConnell, B.O., Gayatri Dhara, V. et al. *An unconventional uptake rate objective function approach enhances applicability of genome-scale models for mammalian cells*. npj Syst Biol Appl 5, 25 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41540-019-0103-6>
- Bernard Ø. Palsson. *Systems Biology, Properties of Reconstructed Networks* (Capítulos 15-16)