arzo

Curso de Introducción a la Biología de Sistemas, Código - 300BIO001

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICAS

Programa Académico de Biología

"Almost all aspects of life are engineered at the molecular level, and without understanding molecules we can only have a very sketchy understanding of life itself". — Francis Crick

1. INFORMACIÓN DEL CURSO

Código: 300BIO001 **Prerrequisitos:** Biotecnología molecular **Créditos:** 3
Clases: Asignatura teórico-práctica**.** El curso se desarrollará en ***modalidad digital*** con una intensidad de 4 horas de clase teórica por semana y talleres de laboratorio computacional en el horario de los Lunes de 9:00 am a 11:00 am y los Viernes de 2:00 pm a 4:00 pm
Profesora: Diana Carolina Clavijo Buriticá, Lic. Química, MSc en Biología, PhDc en Ciencias-Biología.
Email diana.clavijo@javerianacali.edu.co, carolina.clavijo@gmail.com
Horario de atención: Miércoles de 9am – 11am. En cualquier momento pueden contactarme por correo electrónico para la resolución de inquietudes.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL CURSO

La teoría de sistemas postulada por Ludwig von Bertalanffy a inicios de los 50s brindó una nueva perspectiva organizacional aplicable entre otros sistemas, a los sistemas biológicos. En esta nueva perspectiva, el funcionamiento celular coordinado y regulado en el espacio y en el tiempo surge de la sincronización exacta de todos los elementos individuales que forman parte de la unidad celular. En este sentido, el sistema es más que el cúmulo de sus partes teniendo propiedades específicas que no poseen sus componentes individuales. Por lo tanto, el funcionamiento celular sólo puede ser entendido en un marco de integralidad en donde las propiedades celulares surgen como propiedades emergentes específicas del sistema entendido como un todo.

Aunque la teoría de sistemas no es nueva, únicamente a inicios de los 90s, con el advenimiento de las tecnologías ómicas (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica e interactómica), fue posible acceder de una forma sistemática a los múltiples y distintos elementos celulares que conforman una célula funcional. El conocimiento detallado de los elementos y dinámicas celulares acoplados con avances matemáticos y computacionales han permitido que en la actualidad se estén dando los primeros intentos para acceder a las propiedades celulares que permiten su funcionalidad desde un punto de vista sistémico.

La biología de sistemas se ha denominado la biología del siglo XXI, por lo tanto, resulta fundamental que el biólogo Javeriano en formación, conozca los distintos principios que fundamentan esta perspectiva de entendimiento de los sistemas biológicos para que su preparación conceptual y práctica esté acorde con los últimos desarrollos de la biología moderna.

El curso de biología de sistemas aborda temas interdisciplinarios donde se tratan de entender las interacciones de los elementos que hacen parte de un sistema biológico y sus propiedades emergentes con

el advenimiento de la biología molecular y bioinformática. La pertinencia radica en que los paradigmas aprendidos durante los cursos de formación fundamental generan la habilidad de enfrentar problemas con una aproximación sistemática. Este curso utilizará algunos fundamentos de biología celular, bioquímica, biología molecular, termodinámica, cinética, algebra lineal y ecuaciones diferenciales; de tal manera, que el estudiante adquirirá conocimiento sobre herramientas conceptuales, matemáticas, y computacionales que le permitan modelar redes biológicas tanto de regulación génica como metabólicas y analizar los resultados obtenidos para determinar escenarios, funciones u optimizar sistemas biológicos

3. COMPETENCIAS

Autoeducación

- Desarrollar en el estudiante una actitud crítica y autocrítica que le permita trabajar con rigor ético e independencia en su desempeño profesional.

Pensamiento

- Desarrollar en los estudiantes capacidades analíticas y de reflexión que les permitan diseñar estrategias metodológicas para abordar y solucionar un problema biológico particular desde la perspectiva de la biología de sistemas.
- Estimular en el estudiante la necesidad de buscar, entender y analizar distintas fuentes de literatura científica que le permitan estar actualizados en aplicaciones específicas de la biología de sistemas.
- Incentivar la creatividad de los alumnos para que piensen en proyectos de investigación que puedan ser abordadas desde el punto de vista de la biología de sistemas y estén acordes con necesidades específicas que necesiten ser atendidas en la región y en la nación.

Ético-Reflexivas

- Desarrollar en el estudiante una actitud de disciplina intelectual apropiada para promover su autoaprendizaje.

Comunicación

- Desarrollar destrezas para comunicarse de forma oral y escrita en la terminología adecuada.
- Aprender a presentar de manera oral y escrita de manera clara y eficaz, tanto artículos científicos producidos por otros investigadores como proyectos de investigación propios.

Saber

- Aplicar los contenidos aprendidos durante el curso en situaciones prácticas profesionales.
- Fortalecer la capacidad de obtener, analizar e interpretar datos y dar conclusiones.
- Manejar herramientas virtuales de información científica.

Saber hacer

- Desarrollar en los estudiantes habilidades que les permitan discernir las herramientas adecuadas para la búsqueda de información de fuentes variadas impresas o virtuales para el aprendizaje de contenidos.
- Adquirir capacidad de comprensión, evaluación y síntesis de artículos científicos de investigación.
- desarrollar la habilidad de proponer modelos matemáticos que describan la variación de especies en sistemas biológicos tales como ADN, ARN y proteínas y su correspondiente análisis
- Desarrollar la habilidad para plantear estrategias de validación de dichos modelos
- Generar la habilidad para plantear modelos metabólicos y realizar su análisis

4. LITERATURA RELEVANTE

La clase se desarrollará basada en los siguientes libros de referencia:

- **Klipp, E., Liebermeister, W., Wierling, C., Kowald, A., Lehrach, H. & R. Herwig**. 2016. Systems Biology A Textbook. Wiley-Blackwell ed. Second edition
- **Lesk, A**. 2017. Introduction to Genomics. Oxford ed. Third edition

- **Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & P. Walter**. 2014. Molecular Biology of the Cell. Garlan Science ed. Sixth edition.
- **Weinberg, R**. 2013. The biology of cancer. Garlan Science ed. Second edition.
- **Clark, D. & N. Pazdernik**. 2015. Biotechnology. Academic Cell ed. Second edition.
- **Capra, F.** 1998. La Trama de la Vida. Ed. Anagrama. Segunda edición.
- **Systems Biology: A textbook Klipp et al. Wiley-Blackwell** (https://www.wiley.com/en-us/Systems+Biology%3A+A+Textbook-p-9783527644971)
- **Stochastic Modeling for Systems Biology. Darren J. Wilkinson. Chapman & Hall/CRC** (https://books.google.com.co/books/about/Stochastic_Modelling_for_Systems_Biology.html?id=roHTk4m8JGAC&redir_esc=y)
- **Metabolic Engineering. Principles and Methodologies. Gregory N. Stephanopoulos, Aristos A. Aristidou, Jens Nielsen. Academic Press** (https://www.sciencedirect.com/book/9780126662603/metabolic-engineering#book-info)
- **Systems biology: properties of reconstructed networks. Bernhard O. Palsson. Cambridge University Press** (http://folk.ntnu.no/gunvor/Nhung/2017-08-23-Synthetic_biology/PhD%20course/Curriculum/Palsson.pdf

5. METODOLOGÍA

La metodología del curso se llevará a cabo por medio de:

Clases magistrales: En este tipo de estrategias el profesor mediante diferentes modalidades de exposición y ***previa preparación de la clase por parte del estudiante***, buscará explicar el tema correspondiente y buscará resolver las posibles dudas que surjan. Para cada sesión de clase el estudiante deberá realizar previamente las lecturas correspondientes. Las clases serán grabadas y depositadas en el aula vitual del curso (Brightspace).

Seminarios: El estudiante seleccionará cuatro artículos afines al tema propuesto y preparará una exposición oral de 15 minutos en la que presentará a la clase de una manera clara, concisa y pertinente los principales temas, aspectos y puntos de vista tratados en las lecturas realizadas. Uno de esos cuatro artículos lo compartirá con sus compañeros para la discusión del seminario. Adicional a esto en 10 minutos deberá presentar una propuesta de investigación (ver formato en Brightspace o Anexo 1) en la que los conceptos desarrollados en el seminario oral se apliquen en una investigación relevante a sus intereses.

Mesas de discusión: Se realizará la lectura del libro "La trama de la vida" escrito por el físico Fritjof Capra. En dos sesiones durante el semestre, se realizará una mesa de discusión guiada, basada en una serie de preguntas. La capacidad de lectura crítica de los estudiantes será evaluada mediante sus intervenciones asertivas durante el desarrollo de la actividad.

Talleres: Algunas clases tendrán un componente que corresponde a talleres para realizar deforma computacional y de esa manera realizar actividades prácticas de lo aprendido en clase. Los talleres se deben entregar, vía correo electrónico o por Brightspace, una semana después de la clase en que fue asignado.

Discusión de artículos: Corresponde a una discusión entablada alrededor de un artículo especifico que deben leer todos los estudiantes para la clase, esta discusión puede iniciar a partir de preguntas formuladas por el profesor o interrogantes que tengan los estudiantes, la activa participación demuestra el entendimiento del artículo en cuestión. Se espera que por cada tema central del curso sea asignado y discutido el artículo más relevante de la bibliogrfía que se sugiere para cada sesión de clase (Ver numeral 9 del syllabus)

Exámenes parciales: Durante el semestre se realizarán 2 evaluaciones parciales que contemplan un componente teórico-práctico. Esta evaluación se basará en el desarrollo de proyectos aplicados grupales que

se dejarán por parte del profesor con algunas semanas de antelación, donde se determinará el aporte de cada uno de los integrantes del grupo. Los proyectos se deben llevar a cabo por grupos de máximo tres estudiantes. Para la evaluación de cada proyecto se debe entregar un artículo en el formato de la revista "Bioinformatics https://academic.oup.com/bioinformatics" (corresponde a la mitad de la nota) y se deben entregar los códigos usados en matlab o el software de programación empleado para el desarrollo del proyecto y escritura del artículo. Estos códigos deben correr correctamente para que el proyecto sea evaluado. En adición, los proyectos deben ser sustentados por el grupo de estudiantes de acuerdo con las indicaciones del profesor (corresponde a la otra mitad de la nota). La sustentación oral sera de máximo 30 minutos.

6. INFORMACIÓN IMPORTANTE

Asistencia: Recuerden que un deber de los estudiantes es la asistencia cumplida y puntual a clase, un estudiante con más del 20% de inasistencia injustificada pierde el derecho a seguir siendo evaluado.

Brightspace: Los documentos relevantes para el desarrollo del curso estarán disponibles en el el aula digital del curso, estos corresponden a los PDF de las clases magistrales, las grabaciones de las clases, a los protocolos de laboratorio *in silico* y a las guías para el desarrollo de los seminarios y de los proyectos aplicados.

Entregas de Informes Escritos: Los talleres se desarrollan a computador, empleando cuando haya lugar el editor de ecuaciones de word y se entregarán vía correo electrónico o por la plataforma Brightspace. El artículo base del seminario, la propuesta de investigación y los artículos correspondientes a los proyectos de los parciales se adjuntan en la plataforma Brightspace en el link habilitado para tal fin a más tardar a las 11:59pm del día máximo de entrega. Los archivos se deben entregar en formato word para facilitar el proceso de ea¡valuación y retroalimentación y deberan estar nombrados con un nombre alusivo a la entrega y el apellido del estudiante, por ejemplo *CancerSysBio_Clavijo.doc*.

7. EVALUACIÓN DEL CURSO

ACTIVIDAD / FECHA	% NOTA	COMPETENCIAS EVALUADAS
Exámenes Primer parcial (Marzo 06) Segundo parcial (Mayo 26)	 20 20	Conocimiento de conceptos fundamentales de bioquímica, biología celular, biología molecular, matemática diferencial y biología de sistemas. Habilidad para expresar con criterio conceptos y aprendizajes.
Tareas/Discusiones/Otras Actividades **Talleres-Laboratorios computacionales** I (Febrero 10) II (Febrero 27) III (Abril 28) IV (Mayo 08 y Mayo 12) **Mesa de discusión** (Marzo 24 y Marzo 31)	10 20 10	Capacidad de análisis, de interpretación y de comunicación. Habilidades en pensamiento crítico.
Seminario de investigación Artículo base (Febrero 20) Propuesta de investigación escrita (Abril 10) Presentación oral (Abril 10 y Abril 14)	20	Habilidades en investigación de literatura científica. Comprensión de lectura científica en inglés. Entendimiento de los conceptos de biología de sistemas. Habilidades en pensamiento crítico. Habilidades en comunicación científica oral.

8. OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

MÓDULO 1: Introducción a la Biología de Sistemas

- Reconocer a la biología de sistemas como un área interdisciplinar de las ciencias, la cual a través de la generación de modelos matemáticos permite entender, predecir y simular el comportamiento natural de un sistema biológico.
- Reconocer e integrar los conceptos básicos de matemáticas, biología celular, biología molecular y bioquímica a través de la aplicación de éstos en la formulación de modelos biológicos que le permitan reconocer los objetivos y función de la biología de sistemas.
- Reconocer y apropiarse de herramientas computacionales para el estudio y modelamiento matemático de redes biológicas

MÓDULO 2: Modelos Determinísticos de Redes Biológicas

- Apropiarse de los conceptos básicos de los modelos matemáticos que describen de forma determinística la variación de especies (DNA, RNA y proteínas) en sistemas biológicos a través leyes físicas para describir edes de regulación génica, interacción proteína-proteína y mRNA-proteína.
- Proponer un modelo matemático determinístíco a través de la aplicación de la ley de acción de masas, que describa la variación de especies en el sistema y generar su correspondiente análisis para entender el comportamiento del sistema biológico.
- Aplicar los conocimientos adquiridos en la costrucción de un modelo matemático determinista que describa la regulación de un factor de transcripción a través del desarrollo de capacidades analíticas y de reflexión que les permitan diseñar estrategias metodológicas para abordar y solucionar un problema biológico particular desde la perspectiva de la biología de sistemas y desarrollar destrezas para comunicarse de forma oral y escrita en la terminología adecuada.

MÓDULO 3: Estabilidad y Modelos Estocásticos de Redes Biológicas

- Describir los métodos y técnicas que caracterizan el análisis de variabilidad a través de la determinación de los valores propios del sistema para evaluar sistemas bioógicos oscilantes.
- Comprender la importancia de la compartimentalización, transpor te y difusión de a travñes de los principios de la ley de Fick y la ecuación e conservación de masa para el modelamiento de sistemas celulares y biológicos.
- Desarrollar la habilidad de proponer modelos matemáticos con base en cinética estocástica a través de la aplicación de algoritmos específicos para simular la variación de especies en sistemas biológicos.
- Incentivar la creatividad de los alumnos a través del diseño y propuesta de proyectos de investigación que puedan ser abordados desde el punto de vista de la biología de sistemas y estén acordes con necesidades específicas que requieran ser atendidas en la región y en la nación

MÓDULO 4: Reconstrucción y Modelamiento de Redes Metabólicas

- Adquirir el conocimiento sobre herramientas conceptuales, matemáticas, y computacionales que permitan reconstruir, curar y modelar redes metabólicas y analizar los resultados obtenidos para determinar escenarios de simulación extrapolables a modelos in vitro e in vivo para optimizar sistemas biológicos
- Desarrollar la habilidad para proponer modelos matemáticos de optimización a través del Análisis de Balance de Flujo para describir el comportamiento de sistemas metabólicos y su correspondiente análisis

- Adquirir los conceptos básicos Redes Booleanas en sintemas biológicos a través de su modelamiento para explicar comportamientos de redes génicas y metabólicas.
- Aplicar los conocimientos adquiridos en la recostrucción, cuación y modelamiento de redes meabólicas d través del desarrollo de capacidades analíticas y de reflexión que les permitan diseñar estrategias metodológicas para abordar y solucionar un problema biológico particular desde la perspectiva de la biología de sistemas y desarrollar destrezas para comunicarse de forma oral y escrita en la terminología adecuada

9. PROGRAMACIÓN DEL CURSO Y CONTENIDOS

S	MÓDULO	FECHA	TEMA DE CLASE	ENTREGAS / SEMINARIOS
1	MODULO 1: INTRODUCCIÒN A LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS	Enero 23	**Introducción al curso:** Presentación del programa, cronograma y planeación del curso. Repaso de temas claves de bioquimica, biología molecular y biología celular.	
		Enero 27	**Introducción a la Biología de sistemas:** Que és la Biología de Sistemas. Sistemas y modelos biológicos	
2		Enero 30 Febrero 03	**Introducción al Modelamiento:** la biología en espacio y tiempo, ¿qué es un modelo?, propósito y exactitud del modelo, ventajas del modelamiento computacional, alcance del modelo, estado del sistema, variables, parámetros y constantes, estado estable y estacionario, estado dinámico, clasificación de los modelos, integración de datos.	
3		Febrero 06	**Un viaje por las Ciencias ómicas:** Genómica, Transcriptómica, Proteómica, Metabolómica, Lipidómica, Interactómica y Metagenómica. Qué es? Para que sirve? Cómo se hace? Cuáles son las técnica *in vito* e *in silico* más empleadas? Que tipos de datos se requieren? Qué tipo de datos se obtienen? Aplicaciones en biología de sistemas	
		Febrero 10	**Taller Computacional I: Introducción al manejo de software y Bases de Datos Biológicos: Matlab:** Workspace, operaciones simples, operadores de matrices, generación de números aleatorios, usos de condicionales y loops, m-files. **CellDesigner:** generación de modelos en SBML empleando SBGN, modelamiento. **Cytoscape**: visualización de redes biológicas. **Orange**.	**Actividad** sobre Bases de datos Biológicos**.** **Taller Comp. I:** Introducción a MatLab (curso MatLab)
4	MODULO 2: MODELOS DETERMINÍSTICOS DE REDES BIOLÓGICAS	Febrero 13 Febrero 17	**Introducción a la cinética aplicada en modelos de regulación genética y metabólicos:** ley de acción de masas, termodinámica de reacciones químicas, como derivar una cinética a partir de mecanismos, cinética de Michaelis-Menten, inhibición por efectores, inhibición por sustrato, ecuación de Hill.	
5		Febrero 20 Febrero 24	**Modelos deterministas para describir redes de regulación génica, interacción proteína-proteína y mRNA-proteína:** Construcción de modelos deterministas a partir de leyes de conservación de masa y energía, análisis de sensibilidad en modelos deterministas. Regresión paramétrica.	**SEMINARIO:** Entrega del Artículo Base para el Seminario

6		Febrero 27 Marzo 03	**Taller Computacional II: Modelos determinísticos:** Desarrollo del sistema de ecuaciones diferenciales derivadas de un modelo determinista bajo la ley de acción de masas. ***Asesoría primer proyecto de investigación aplicado***	**Taller Comp. II:** Modelos determinísticos
7		Marzo 06 Marzo 10	**PRIMERA EVALUACIÓN PARCIAL** Corresponde al desarrollo de un proyecto sobre el diseño y construcción de un modelo determinista tomando como base la regulación del factor sigma-32. Este proyecto será evaluado con un documento escrito en forma de artículo y la sustentación oral del trabajo realizado. ***Asesoría Seminario de Investigación***	
8	**MODULO 3: ESTABILIDAD Y MODELOS ESTOCÁSTICOS DE REDES BIOLÓGICAS**	Marzo 13 Marzo 17	**Análisis de estabilidad:** Construcción de matriz de estabilidad, cálculo de jacobiana, determinación de valores propios, análisis de estabilidad, sistemas biológicos oscilantes. **Modelos con variación espacial:** Compartimentalización, ley de fick, ecuación de conservación de masa aplicada a sistemas biológicos.	
9		Marzo 20 Marzo 24	**FESTIVO** **Mesa de Discusión:** Primera parte del libro	**Mesa de Discusión I**
10		Marzo 27 Marzo 31	**Metabolismo intermediario:** Breve repaso del metabolismo intermediario en organismos procariotas y eucariotas **Mesa de Discusión:** Segunda parte del libro	**Mesa de Discusión II**
SEMANA SANTA ABRIL 3 – ABRIL 7				
11		Abril 10 Abril 14	**SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN:** Presentación oral del seminario de investigación de todos los grupos de estudiantes y entrega de la propuesta de investigación	
12		Abril 17 Abril 21	**Reconstrucción y curación de redes metabólicas:** BLAST y bases de datos de reacciones metabólicas (Kegg, Biocyc, SEED, BRENDA), Reversibilidad de reacciones, Flujos de trabajo para reconstrucción de redes metabólicas	
13	**MODULO 4: RECONSTRUCCIÓN Y MODELAMIENTO DE REDES METABÓLICAS**	Abril 24 Abril 28	**Reconstrucción y curación de redes metabólicas:** Construcción de matriz estequiométrica para representación matricial de redes metabólicas, Curación de redes metabólicas: Verificación precursores de Biomasa, Búsqueda y solución de patologías de metabolitos, búsqueda y solución de ciclos termodinámicamente infactible **Taller Computacional III: Matriz Estequimétrica:** Construcción de la matriz estequiométrica de la glicólisis y vía de las pentosas fosfato acopladas.	**Taller Comp III:** Matriz estequiométrica
14		Mayo 01 Mayo 5	**FESTIVO** **Modelación de redes metabólicas:** Análisis de balance de flujo (FBA), Análisis de variabilidad de flujo (FVA), Análisis de flux acoplados, Análisis de planos de fases (fenotipos metabólicos), Análisis de esencialidad y letalidad, Identificación de nuevas rutas, Corrección de modelos, Análisis metabólico de flujos (MFA)	
15		Mayo 8 Mayo 12	**Taller Computacional IV: Análisis de balce de Flujo (FBA):** Modelos COBRA, tomando como base el modelo ECC2 de E.coli.	**Taller Comp IV:** Análisis de Balance de Flujo

16		Mayo 15 Mayo 19	***Asesoría segundo proyecto de investigación aplicado*** **Modelos con base en cinética estocástica:** redes de petri, ecuación maestra, cadenas de markov, algoritmo de Guillespie, programas para simulación usando cinética estocástica **Redes booleanas**: Construcción de la tabla de la verdad, programas para modelamiento de sistemas biológicos usando redes booleanas.	
17		Mayo 22 Mayo 26	**FESTIVO** **SEGUNDA EVALUACIÓN PARCIAL** Corresponde al desarrollo de un proyecto sobre el análisis del modelo ECC2 de *E. coli* en el cual se realizará una evaluación de precursores de biomasa, un FBA en condiciones aerobias y anaerobias, un FVA y un análisis fenotípico de planos de fase. Este proyecto será evaluado con un documento escrito en forma de artñiculo y la sustentación oral del trabajo realizado.	
18		Mayo 29 Junio 02	**Retroalimentación y entrega de notas definitivas**	

10. LECTURAS RECOMENDADAS POR CONTENIDOS DE CLASE

1) **Introducción a la modelación:**
   a. Systems Biology: A textbook. Part One Introduction to systems biology. Cap. 1 (Pages 1 to12)
   b. Kitano, H. (2002). Computational systems biology. Nature, 420(6912), 206–210. https://doi.org/10.1038/nature01254

2) **Introducción a la cinética aplicada en modelos de regulación genética y metabólicos:**
   a. Systems Biology: A textbook. Cap. 2 (Pages 13 to 33)

3) **Introducción al manejo de software y Bases de datos biológicos:**
   a. **Systems Biology:** A textbook. Cap. 2 (Pages 65 to 79)
   b. **Matlab: Toolbox COBRA:** https://opencobra.github.io/cobratoolbox/stable/tutorials/index.html
   c. **CellDesigner:** http://www.celldesigner.org/features.html#1
   d. **Orange:** https://orange.biolab.si/#Orange-Features https://orange.biolab.si/workflows/
   e. **Cytoscape:** https://github.com/cytoscape/cytoscape-tutorials/wiki
   f. **BioCyc – MetaCyc**: https://metacyc.org/
   g. **Kegg:** https://www.genome.jp/kegg/
   h. **BRENDA:** https://www.brenda-enzymes.org/
   i. **Transporter Classification Database:** http://www.tcdb.org/
   j. **TransportDB:** http://www.membranetransport.org/transportDB2/index.html
   k. **ModelSEED:** http://modelseed.org/
   l. **RAST:** http://rast.theseed.org/FIG/rast.cgi
   m. BiggModel: http://bigg.ucsd.edu/

4) **Modelos deterministas para describir redes de regulación génica, interacción proteína-proteína y mRNA-proteína:**
   a. Systems Biology: A textbook. Cap. 2 (Pages 42 to 51, 235 to 239)
   b. Goff. S.A., Goldberg, A.L. (1985) "Production of Abnormal Proteins in *E. coli* Stimulates Transcription of Ion and Other Heat Shock Genes." Cell. 41:587-595.

c. Srivastava, R., Peterson, M.S., Bentley, W.E. (2001) Stochastic Kinetic Analysis of the *Escherichia coli* Stress Circuit Using s32-Targeted Antisense. Department of Chemical Engineering, University of Maryland.

5) **Análisis de estabilidad:**
   a. Systems Biology: A textbook. (Pages 463 to 466)
   b. Goldbeter, A. (1995). A model for circadian oscillations in the Drosophila period protein (PER). Proceedings. Biological Sciences, 261(1362), 319–324. https://doi.org/10.1098/rspb.1995.0153
   c. Qiao, Y., Jia, E., & Miao, J. (2011). Stability and Hopf bifurcation of a type of protein synthesis system with time delay and negative feedback. Acta Applicandae Mathematicae. https://doi.org/10.1007/s10440-010-9584-4
   d. Tsumoto, K., Yoshinaga, T., Iida, H., Kawakami, H., & Aihara, K. (2006). Bifurcations in a mathematical model for circadian oscillations of clock genes. Journal of Theoretical Biology, 239(1), 101–122. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.07.017

6) **Modelos con variación espacial:**
   a. Systems Biology: A textbook. Cap. 3 (Pages 119 to 127)
7) **Modelos con base en cinética estocástica:**
   a. Systems Biology: A textbook. (Pages 64, 65, 501 to 510)
   b. Srivastava, R., Peterson, M.S., Bentley, W.E. (2001) Stochastic Kinetic Analysis of the Escherichia coli Stress Circuit Using s32-Targeted Antisense. Department of Chemical Engineering, University of Maryland.
   c. Gillespie, D. T. (1976). A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. Journal of Computational Physics, 22(4), 403–434. https://doi.org/10.1016/0021-9991(76)90041-3
   d. Goss, P. J. E., & Peccoud, J. (1998). Quantitative modeling of stochastic systems in molecular biology by using stochastic Petri nets. Pnas, 95(12), 6750–6755. https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.6750
   e. Mettetal, J. T., Muzzey, D., Pedraza, J. M., Ozbudak, E. M., & van Oudenaarden, A. (2006). Predicting stochastic gene expression dynamics in single cells. Proceedings of the National Academy of Sciences, 103(19), 7304–7309. https://doi.org/10.1073/pnas.0509874103
   f. Pedraza, J. M., & van Oudenaarden, A. (2005). Noise Propagation in Gene Networks. Science, 307(5717), 1965–1969. https://doi.org/10.1126/science.1109090

8) **Reconstrucción, Curación y Modelamiento de redes metabólicas:**
   a. Thiele, I., & Palsson, B. Ø. (2010). A protocol for generating a high-quality genome-scale metabolic reconstruction. Nature Protocols, 5(1), 93–121. https://doi.org/10.1038/nprot.2009.203
   b. Oberhardt, M. a, Palsson, B. Ø., & Papin, J. a. (2009). Applications of genome-scale metabolic reconstructions. Molecular Systems Biology, 5(320), 320. https://doi.org/10.1038/msb.2009.77
   c. Orth, J. D., Thiele, I., & Palsson, B. Ø. (2010). What is flux balance analysis? Nature Publishing Group, 28(3), 245–248. https://doi.org/10.1038/nbt.1614
   d. Gianchandani, E. P., Chavali, A. K., & Papin, J. A. (2010). The application of flux balance analysis in systems biology. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine, 2(3), 372–382. https://doi.org/10.1002/wsbm.60
   e. Feist, A. M., Herrgård, M. J., Thiele, I., Reed, J. L., & Palsson, B. Ø. (2008). Reconstruction of biochemical networks in microorganisms. Nature Reviews Microbiology, 7(2), 129–143. https://doi.org/10.1038/nrmicro1949
   f. Haggart, C. R., Bartell, J. A., Saucerman, J. J., & Papin, J. A. (2011). Whole-genome metabolic network reconstruction and constraint-based modeling. Methods in Enzymology, 500, 411–433. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385118-5.00021-9
   g. Kumar, V. S., Dasika, M. S., & Maranas, C. D. (2007). Optimization based automated curation of metabolic reconstructions. BMC Bioinformatics, 8, 212.
   h. Murabito, E., Simeonidis, E., Smallbone, K., & Swinton, J. (2009). Capturing the essence of a metabolic network: A flux balance analysis approach. Journal of Theoretical Biology, 260(3), 445–452. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2009.06.013

i. Schellenberger, J., Lewis, N. E., & Palsson, B. Ø. (2011). Elimination of Thermodynamically Infeasible Loops in Steady-State Metabolic Models. Biophysical Journal, 100(3), 544–553. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.12.3707
j. Senger, R. S., & Papoutsakis, E. T. (2008). Genome-scale model for Clostridium acetobutylicum: Part I. Metabolic network resolution and analysis. Biotechnology and Bioengineering, 101(5), 1036–1052. https://doi.org/10.1002/bit.22010
k. Mahadevan, R., Edwards, J. S., & Doyle, F. (2002). Dynamic flux balance analysis of diauxic growth in Escherichia coli. Biophysical Journal, 83(3), 1331–1340. https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)73903-9
l. Mahadevan, R., & Schilling, C. H. (2003). The effects of alternate optimal solutions in constraint-based genome-scale metabolic models. Metabolic Engineering, 5(4), 264–276. https://doi.org/10.1016/j.ymben.2003.09.002

9) **Redes booleanas**:
a. Systems Biology: A textbook. (Pages 259 to 262)

11. SEMINARIOS Y PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Estos son los temas y la programación para la presentación del seminario. Refiérase al apartado seminarios que se encuentra en la pag. 3 para guiarse en esta actividad.

#	SEMINARIO Y PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
1	Genómica comparativa
2	Metagenómica de ambientes extremos
3	Farmacogenómica
4	Medicina personalizada
5	Biología de sistemas de cáncer
6	Biología de sistemas de plantas
7	Bioprospección
8	Metabolómica de productos de origen
9	Single-cell omics
10	Biología sintética
11	Ingeniería metabólica

Anexo 1

Formato de presentación de Seminario y Propuesta de Investigación

1. Título de la propuesta

2. Estudiante

3. Introducción *(Incluye Marco Teórico y Pregunta de Investigación)*
4. Justificación
5. Palabras clave *(cinco)*

6. Objetivo General
7. Objetivos Específicos *(máx. tres)*

8. Metodología *(de acuerdo con los objetivos)*

9. Resultados Esperados

10. Bibliografía *(en formato unificado. Utilizar Mendeley)*