

Actividad Curricular (curso): **Biología de Sistemas**

Horas Totales: 36

Horas Teóricas: 24

Horas prácticas: 12

Docente: **Nara Guisoni**

### **Fundamentación:**

En esta materia se propone un curso introductorio a la Biología de Sistemas y es un curso obligatorio para todos los estudiantes de la Maestría en Bioinformática y Biología de Sistemas, tanto aquellos provenientes de "áreas biológicas" como los de "áreas informáticas". El enfoque de "sistemas" contrasta con el paradigma históricamente reduccionista de la biología molecular. El cambio hacia una perspectiva de sistemas viene siendo gradual; pasando por un punto de inflexión a fines del siglo XX, cuando las nuevas técnicas experimentales desarrolladas, como microarrays, proporcionaron observaciones a nivel de sistema de las redes bioquímicas celulares. Estas observaciones revelaron la complejidad total de estas redes y dejaron en claro que las técnicas tradicionales de biología molecular (en gran parte cualitativas) están mal equipadas para la investigación de estos sistemas, que a menudo exhiben un comportamiento no intuitivo. Hoy en día la biología de sistemas es una componente casi ubicua de la investigación de punta en biología en general y en la biología celular molecular en particular. Los proyectos de secuenciamiento de genomas, transcriptoma, y otras técnicas ómicas, vienen generando una vasta cantidad de datos biológicos. El desafío presente consiste en el análisis de las funciones biológicas en términos de complejas redes de interacciones entre genes y biomoléculas, con el objetivo de comprender la organización de los sistemas biológicos derivada de la regulación genética. El estudio de complejas redes de interacción se aplica a una variedad de problemas biológicos donde los mecanismos de regulación también están presentes. Esta disciplina será original por ofrecer a los alumnos un enfoque actual necesario para la interpretación de datos en el marco de una biología más cuantitativa.

### **Objetivos Generales:**

Presentar a los alumnos una introducción a las técnicas del modelado matemático de procesos biológicos en diferentes escalas. Discutir en qué medida los modelos matemáticos constituyen herramientas fundamentales para comprender los procesos biológicos en cuestión. Presentar diferentes mecanismos regulatorios observados en los organismos y comunidades. El curso dará especial énfasis a las redes de regulación genética, que involucran interacciones bioquímicas entre genes, proteínas y otras moléculas, interacción entre células; además de la interacción entre individuos y comunidades. Se enseñarán técnicas analíticas y computacionales para la simulación y predicción.

### **Objetivos Específicos:**

Con el curso se pretende:

- Introducir los elementos para modelar procesos biológicos.
- Enseñar los diferentes mecanismos regulatorios observados en los organismos y el rol que cumplen en la organización de los sistemas biológicos a diferentes escalas.
- Ofrecer manejo básico de las técnicas de modelado matemático y/o computacional aplicadas a la organización biológica en las escalas molecular, celular, de individuos y comunidades.

## **Unidades Temáticas**

### Unidad 1:

Introducción. La complejidad de los sistemas biológicos. Las partes y el todo: propiedades emergentes. Análisis estructural, dinámico y del control. Niveles de organización. Análisis *bottom-up* y *top-down*. Modelos continuos y discretos. Biología de Sistemas.

Bibliografía obligatoria: 1) *Mathematical Modeling in Systems Biology: An Introduction*. B Ingalls, MIT Press 2013. 2) *Computational Analysis of Biochemical Systems. A Practical Guide for Biochemists and Molecular Biologists*, E.O Voit, Cambridge University Press 2000. 3) *A First Course in Systems Biology*, E.O. Voit. Garland Science. Taylor & Francis group. Second Edition. 2018. 4) *Mathematical biology: I. An introduction*, J.D. Murray, Springer Science & Business Media, 2007. 5)

### Unidad 2:

Reacciones químicas. Sistemas abiertos/cerrados. Ley de acción de masas. Ley de conservación. Orden de las reacciones. Representación matemática. Redes estequiométricas, Reacciones como grafos. Cinética química. Balance de flujo elementales. Niveles descriptivos, aproximaciones.

Bibliografía obligatoria: 1) *Mathematical Modeling in Systems Biology: An Introduction*. B Ingalls, MIT Press 2013.

### Unidad 3:

Reacciones bioquímicas. Michaelis-Menten, regulación de la actividad enzimática, cooperatividad. Representación matemática y simulaciones numéricas. Métodos deterministas y estocásticos. Separación de escalas temporales y reducción de modelos. Ley de acción de masas generalizada. Estado estacionario. Homeostasis.

Bibliografía obligatoria: 1) *Mathematical Modeling in Systems Biology: An Introduction*. B Ingalls, MIT Press 2013. 2) *Computational Analysis of Biochemical Systems. A Practical Guide for Biochemists and Molecular Biologists*, E.O Voit, Cambridge University Press 2000. 3) *A First Course in Systems Biology*, E.O. Voit. Garland Science. Taylor & Francis group. Second Edition. 2018. 4) *Mathematical biology: I. An introduction*, J.D. Murray, Springer Science & Business Media, 2007. 5) *La matemática de los sistemas biológicos*, Guillermo Abramson, Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo, CNEA. <http://ricabib.cab.cnea.gov.ar/680/>

#### Unidad 4:

Análisis de sistemas dinámicos. Plano de fase e isoclinas. Estabilidad del estado estacionario. Estados estacionarios múltiples. Ciclo límite y oscilaciones bioquímicas. Análisis de bifurcación. Análisis de sensibilidad. Ultrasensibilidad y la cascada de MAPK.

Bibliografía obligatoria: 1) *Mathematical Modeling in Systems Biology: An Introduction*. B Ingalls, MIT Press 2013. 2) *Computational Analysis of Biochemical Systems. A Practical Guide for Biochemists and Molecular Biologists*, E.O Voit, Cambridge University Press 2000. 3) *A First Course in Systems Biology*, E.O. Voit. Garland Science. Taylor & Francis group. Second Edition. 2018. 4) *Ecología matemática: principios y aplicaciones*. Fernando R. Momo y Angel F. Capurro. Ediciones Cooperativas 2006. 5) *La matemática de los sistemas biológicos*, Guillermo Abramson, Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo, CNEA. <http://ricabib.cab.cnea.gov.ar/680/>

#### Unidad 5:

Redes génicas. Modelos deterministas de expresión génica. Regulación cooperativa. Modelos estocásticos. Método de Gillespie. Pequeños circuitos génicos. Modelos de interruptor genético: lac operón y el phago lambda. Redes génicas oscilatorias: oscilador de Goodwin. Ciclo circadiano y las redes de osciladores. Sincronización.

Bibliografía obligatoria: 1) *Mathematical Modeling in Systems Biology: An Introduction*. B Ingalls, MIT Press 2013. 2) *Computational Analysis of Biochemical Systems. A Practical Guide for Biochemists and Molecular Biologists*, E.O Voit, Cambridge University Press 2000. 3) *A First Course in Systems Biology*, E.O. Voit. Garland Science. Taylor & Francis group. Second Edition. 2018. 4) *Mathematical biology: I. An introduction*, J.D. Murray, Springer Science & Business Media, 2007. 5) *La matemática de los sistemas biológicos*, Guillermo Abramson, Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo, CNEA. <http://ricabib.cab.cnea.gov.ar/680/>

#### Unidad 6:

Comunicación celular. Difusión pasiva y comunicación paracrina. Modelos extendidos en el espacio. Formación de patrones y formas. Modelos para desarrollo. Patrones de Turing. Inhibición lateral. Mecanismos morfogenéticos. Movimiento celular. Modelo de Potts celular.

Bibliografía obligatoria: 1) *Mathematical Modeling in Systems Biology: An Introduction*. B Ingalls, MIT Press 2013. 2) *Computational Analysis of Biochemical Systems. A Practical Guide for Biochemists and Molecular Biologists*, E.O Voit, Cambridge University Press 2000. 3) *A First Course in Systems Biology*, E.O. Voit. Garland Science. Taylor & Francis group. Second Edition. 2018. 4) *Mathematical biology: II: spatial models and biomedical applications*, J.D. Murray, Springer Science & Business Media, Third Edition, 2003. 5) *La matemática de los sistemas biológicos*, Guillermo Abramson, Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo, CNEA. <http://ricabib.cab.cnea.gov.ar/680/>

#### Unidad 7:

Modelos de gran escala. La era ómica. Genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y otras ómicas. Modelos a escala genómica y modelos mínimos. Modelos de primeros principios y movidos por datos (*data driven*). Reconstrucción de redes

génicas a partir de transcriptomas.

Bibliografía obligatoria: 1) Mathematical Modeling in Systems Biology: An Introduction. B Ingalls, MIT Press 2013. 2) Computational Analysis of Biochemical Systems. A Practical Guide for Biochemists and Molecular Biologists, E.O Voit, Cambridge University Press 2000. 3) A First Course in Systems Biology, E.O. Voit. Garland Science. Taylor & Francis group. Second Edition. 2018.

#### Unidad 8:

Individuos y comunidades. Redes tróficas. Modelos epidemiológicos. Oscilaciones, estados estacionarios, comportamiento complejo. Modelos deterministas y estocásticos.

Bibliografía obligatoria: 1) Mathematical Modeling in Systems Biology: An Introduction. B Ingalls, MIT Press 2013. 2) Computational Analysis of Biochemical Systems. A Practical Guide for Biochemists and Molecular Biologists, E.O Voit, Cambridge University Press 2000. 3) A First Course in Systems Biology, E.O. Voit. Garland Science. Taylor & Francis group. Second Edition. 2018. 4) Ecología matemática: principios y aplicaciones. Fernando R. Momo y Angel F. Capurro. Ediciones Cooperativas 2006. 5) Mathematical biology: I. An introduction, J.D. Murray, Springer Science & Business Media, 2007. 6) Mathematical biology: II: spatial models and biomedical applications, J.D. Murray, Springer Science & Business Media, Third Edition, 2003. 7) La matemática de los sistemas biológicos, Guillermo Abramson, Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo, CNEA. <http://ricabib.cab.cnea.gov.ar/680/>

#### **Bibliografía Optativa:**

1) Introduction to System Biology: Design Principles of Biological Circuits. U Alon, Chapman & Hall/CRC 2006. 2) Modeling infectious diseases in humans and animals, M.J. Keeling, P. Rohani, Princeton University Press. 2011. 3) De fútbol, embriones y ecosistemas. Fernando R. Momo. EdUNLu 2019.

#### **Describir las actividades prácticas a desarrollar, indicando lugar donde se desarrollarán, modalidad de supervisión y de evaluación:**

La cursada es teórico/práctico. Se dicta una clase teórica que enfoca a los alumnos en los conceptos y/o metodología a través de ejemplos de modelos de procesos biológicos. A continuación, se realiza un trabajo práctico usando como guía la teoría correspondiente. Los trabajos prácticos consisten en conjuntos de ejercicios y/o experimentos computacionales. En estos experimentos computacionales se elaboran proyectos en grupos donde los alumnos desarrollan modelos usando programas de distribución libre, como el COPASI y el PLAS.

**Criterios y Formas de Evaluación del curso. Requisitos de aprobación del curso:**

La evaluación considera la entrega de trabajos prácticos y la presentación de un seminario en grupo al final de la cursada. Además, se considera la participación en clase.

**Indique los instrumentos y soportes que se emplean para evaluar los aprendizajes y competencias de los alumnos:**

Esta asignatura se desarrollará principalmente mediante seminarios teóricos y de discusión, con la activa participación de los estudiantes, el uso de las herramientas informáticas, tanto en forma local como remota (INTERNET), y la exposición y discusión de las actividades prácticas propuestas.