

proyecto final curso
Didáctica Universitaria

Universidad de Costa Rica

Departamento de Docencia Universitaria

Curso de Didáctica Universitaria

RF-FD340-005

Grupo 03

Título de la estrategia

Implementación de modelado matemático por computadora en el entendimiento de procesos biológicos como estrategia didáctica



Estrategia Didáctica implementada para el curso de Patología Celular de Posgrado de Microbiología.

Dr. Rodrigo Mora, PhD.
Profesor Invitado
Sección de Virología Médica, CIEMIC, CIET
Facultad de Microbiología
Universidad de Costa Rica

Contenidos

I. Antecedentes.....	3
1. Situación de aprendizaje por resolver.....	3
1. Descripción de la estrategia didáctica.....	4
1. Introducción.....	4
i. Antecedentes del campo.....	4
ii. Justificación.....	4
2. Fundamentación teórica técnica: Aprendizaje apoyado por TICs.....	5
3. Fundamentación teórica didáctica: Aprendizaje basado en Problemas.....	6
4. Objetivos.....	7
5. Pasos de la estrategia y resultados de la aplicación.....	8
III. Papel de los actores.....	12
1. Papel del docente.....	12
2. Papel del estudiante.....	12
3. Papel del contexto.....	12
IV. Evaluación del aprendizaje y la estrategia.....	13
1. Evaluación cualitativa del aprendizaje a través de las presentaciones.....	13
2. Evaluación sumativa del aprendizaje a través de examen final.....	13
2. Valoración del docente acerca de la estrategia didáctica.....	14
2. Valoración del estudiante acerca de la estrategia didáctica.....	14
V. Consideraciones Finales y proyecciones futuras.....	15
VI. Bibliografía.....	16
VII. Apéndice 1: Guía de trabajo para los estudiantes.....	17
VIII. Apéndice 2: Evaluación final para los estudiantes.....	20

I. ANTECEDENTES

1. Situación de aprendizaje por resolver.

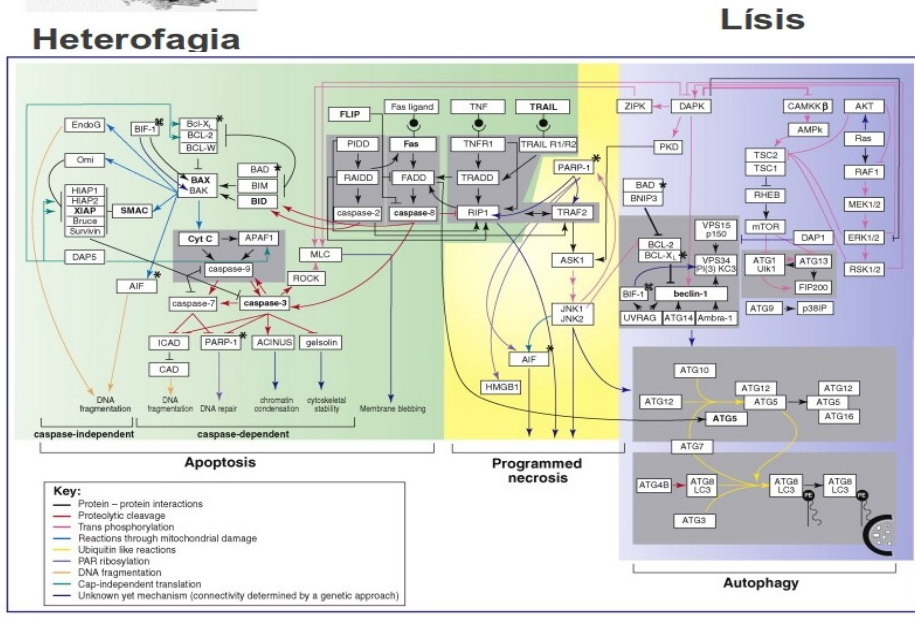
En nuestra carrera debemos explicar mucha teoría acerca de sistemas biológicos tales como lo que se llaman vías metabólicas (como una sustancia se metaboliza en las células) o vías de transducción de señales (como la información se transmite dentro de las células). Esto se puede comparar con sistemas usados en ingeniería como la distribución de un acueducto o la transmisión de información en un circuito eléctrico. Esto puede ser muy abstracto para los estudiantes donde un proceso muy interesante (como la forma en que las células mueren) se ve opacado por el hecho de que su regulación se da por una intrincada serie de procesos (ver figura 1).

Usualmente en ingeniería se usan modelos matemáticos para entender el funcionamiento de estos sistemas. La idea es aplicar esto a la biología, para que los estudiantes tengan la posibilidad de hacer sus propios modelos matemáticos y estudiar modelos matemáticos complejos ya hechos por científicos de algunos de estos procesos biológicos. Mediante estos modelos el estudiante puede planear sus propios experimentos o preguntas, realizar simulaciones de estos y observar el comportamiento del sistema para trazar conclusiones.

Por lo tanto, la situación se llevará a cabo en un laboratorio de cómputo con la meta de que los estudiantes aprendan a manejar un software de simulación, crear modelos matemáticos sencillos y estudiar el comportamiento de modelos matemáticos complejos de los mismos sistemas biológicos que ya hemos visto en clase, a través de una simulación interactiva, para ilustrarles y que aprendan a un nivel introductorio el método científico utilizado en el campo de la Biología de Sistemas.



Figura 1. Este ejemplo ilustra la complejidad con que se debe lidiar en el estudio de procesos celulares. La forma en que las células mueren dentro de una patología por ejemplo tiene grandes implicaciones fisiológicas. El entendimiento de como los procesos de muerte celular se llevan a cabo requiere de la comprensión del funcionamiento de una serie de complejos procesos como se ilustran en el panel de abajo, tomado de (Bialik, Zalckvar, Ber, Rubinstein, & Kimchi, 2010). Este tipo de esquemas puede ser muchas veces amenazador para el estudiante quien muchas veces termina aprendiendoselos de memoria sin en realidad entender el funcionamiento del sistema.



II-DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DIDÁCTICA

1. Introducción.

Antecedentes del campo

El uso de modelos matemáticos ha sido muy extenso en el área de la ingeniería, desde el modelaje de represas, acueductos, circuitos eléctricos y la predicción del clima. Sin embargo, la mayoría de los algoritmos computacionales que se utilizan para modelar sistemas en ingeniería son de alguna manera inspirados en la naturaleza: Por ejemplo los algoritmos de computación distribuida o sistemas descentralizados son inspirados en la coordinación descentralizada de presas escapando de un depredador; la propación de señales en una vía o un circuito eléctrico fue inspirado en la forma que se distribuyen los rumores entre los humanos, la programación modular es comparable a la estructura modular de grandes complejos o redes de proteínas que interactúan entre sí a nivel celular, el cerebro humano inspiró a las redes neuronales y los algoritmos de azar también son similares a la expresión de los genes en términos de estocasticidad. (Navlakha & Bar-Joseph, 2011),

En cuanto la aplicación biológica de modelos matemáticos, se tienen reportes del uso de modelos para describir sistemas biológicos tan temprano como en los años 1960s cuando un grupo en Berlín estudió las enzimas de la glicólisis a nivel cinético a partir de glóbulos rojos, llevando los datos experimentales al primer modelo cinético de la glicólisis. Esto ha tenido implicaciones profundas en el desarrollo de la Biología matemática y la base intelectual del concepto de célula in silico (Westerhoff et al., 2009) y el fundamento para una nueva disciplina llamada *Systems Biology*.

Systems Biology es la ciencia que pretende el entendimiento de como las funciones biológicas, que están ausentes de macromoléculas aisladas, emergen cuando ellas son componentes parte de un sistema. Esto implica que esta ciencia se enfoca en las interacciones no lineares entre todos los componentes que contribuyen a una función de interés. La gran multitud de componentes en un sistema biológico en el contexto de la experimentación cuantitativa de propiedades interactivas de los componentes y del funcionamiento del sistema (Westerhoff et al., 2009).

Por otro lado *Systems Biology* se ha definido como el estudio coordinado de sistemas biológicos por 1) investigar en los componentes de las redes celulares y sus interacciones, 2) aplicación de técnicas experimentales cuantitativas y 3) integrar los métodos computacionales con los esfuerzos experimentales. El premio nobel Nurse escribió: “Quizás un entendimiento propio de las redes reguladoras complejas que componen sistemas celulares como el ciclo celular va a requerir de un cambio del pensamiento del sentido común. Quizás necesitamos movernos hacia un mundo mucho más extraño, más listo para ser analizable en los términos de las matemáticas”(Klipp, Herwig, Kowald, Wierling, & Lehrach, 2005).

Justificación

El uso de *Systems Biology* se ha expandido muchísimo en los últimos 10 años alrededor del mundo entre la comunidad científica y se ha aplicado a resolver problemas tan diversos como desarrollo embrionario, comunicación entre células, vías de cáncer y microorganismos. Entre ellos yo he podido participar con la realización de un modelo matemático de una vía llamada la vía de los esfingolípidos para identificar diferencias fundamentales entre células de cáncer y células normales, que nos permitió la identificación de un blanco específico para eliminar células de cáncer de cerebro sin dañar a las células normales (Mora et al., 2010).

A pesar del extenso y reciente uso de *Systems-Biology* en la investigación, esta disciplina se ha enseñado como tal dentro de programas de maestría y doctorado en *Systems-Biology* y no ha tenido para mi conocimiento, ninguna aplicación en la enseñanza de otras disciplinas. El campo de la patología celular podría ser una disciplina que se enriquezca mucho del uso de herramientas de *Systems-Biology*. Por ejemplo, al enseñar

Patología Celular nosotros debemos mostrarles a los estudiantes grandes y complejos esquemas que debemos proyectar con muchos componentes interactuando entre ellos, tales como vías de muerte celular por apoptosis, necrosis o el papel de la autofagia (procesos celulares que controlan la vida de la célula). Estos esquemas complejos tienen poco sentido y son de difícil retención para los estudiantes, ya que no entienden el verdadero significado de cómo funciona el sistema como un todo. Sistemas que quizás ni siquiera los profesores comprendemos completamente.

Por lo tanto, es fundamental buscar una estrategia donde el estudiante, bajo la supervisión del profesor, pueda ahondar en el problema y el entendimiento del sistema de una forma interactiva, a través del uso de modelos matemáticos de sistemas biológicos que ya han sido hechos y probados por científicos. Los modelos tienen la gran ventaja de que permiten modificar ciertos parámetros y luego realizar simulaciones para que vea que pasa con un fenómeno de interés. De esta manera, el sistema puede ser perturbado por los estudiantes de múltiples maneras para explorar y entender su comportamiento.

2. Fundamentación teórica técnica: Aprendizaje apoyado por TICs.

Desde el punto de vista técnico, esta estrategia puede basarse en aprendizaje apoyado por tecnologías de la información (TICs) donde se utiliza de herramientas informáticas para estudiar las vías metabólicas y de transducción de señales que constituyen sistemas biológicos complejos. Estos sistemas pueden ser estudiados a través del uso de perturbaciones. Como menciona Ideker y colegas: “Systems Biology estudia los sistemas biológicos por una perturbación sistemática de ellos (biológicamente, genéticamente o químicamente), monitoreando las respuestas de los genes, proteínas y vías, integrando estos datos y últimamente formulando modelos matemáticos que describen la estructura del sistema y su respuesta a perturbaciones individuales” (Klipp et al., 2005)

Muchos de estos modelos están ya disponibles en la literatura científica y es por eso que en nuestro caso proponemos el problema inverso. El estudio de las respuestas del sistema a través de perturbaciones simuladas. Esto porque el efecto de una perturbación en específico, tales como una droga, inhibición o sobreexpresión genética se pueden simular cambiando los parámetros dentro del modelo matemático y observando el comportamiento de la variable de interés a través de simulaciones. Esto como estrategia docente para la introducción al campo de Systems-Biology.

Hay mucho software y bases de datos disponibles para realizar estas simulaciones. Sin embargo, muchos de estos programas requieren una instalación y personalización dependiendo del tipo de computadora que se utilice, lo que los hace poco prácticos para un tutorial que tiene sólo 3 horas de duración. Por esta razón, acudimos al uso de una herramienta disponible en línea para realizar simulación de sistemas biológicos, llamada JWS (Olivier & Snoep, 2004). Esta herramienta está disponible en línea a través del siguiente link:

<http://jwj.biochem.sun.ac.za/database/index.html>

Este proyecto, JWS Online, pretende proveer un servicio a la comunidad de Systems-Biology a través de: 1) proporcionar acceso a una base de datos de modelos “curados” (revisados) de sistemas biológicos, 2) permitirle a los usuarios hacer simulaciones para correr estos modelos desde el navegador de internet a través de una interface de fácil utilización y 3) ayudar en la revisión de manuscritos que contienen modelos cinéticos. JWS Online está enlazada a una serie de iniciativas de investigación: SysMO-DB, The Virtual Liver, y UniCellSys, y universidades e institutos de investigación: Stellenbosch University, Vrije Universiteit Amsterdam, Manchester University y el Centre for Plant Integrative Biology. Además, JWS Online es componente importante de la iniciativa de investigación ambiciosa llamada: *The Silicon Cell*.

Esta plataforma entonces proporciona una base ideal teórica para nuestra estrategia docente ya que permite el

acceso a esa base de datos de modelos matemáticos por organismo, autor o palabra clave. Para cada modelo proporciona además enlaces hacia el trabajo o publicación original, un modelo que puede ser bajado y una interfase para cambiar los parámetros del modelo, el esquema del sistema y correr las simulaciones. En esta estrategia el estudiante no es un espectador, sino un actor en un entorno virtual de simulación. Además ya que este recurso está disponible en línea el estudiante puede prepararse con anterioridad y además permite que este recurso sea también utilizado en la evaluación del aprendizaje (ver apéndice 2). Sin embargo, este entorno tecnológico no es un fin en sí mismo, sino un medio para la resolución y el **aprendizaje basado en problemas**.

3. Fundamentación teórica didáctica: Aprendizaje Basado en Problemas.

Desde el punto de vista didáctico esta estrategia podría clasificarse dentro de la categoría de “*Aprendizaje basado en Problemas*”. Este tipo de estrategia fue desarrollado por primera vez en la Facultad de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá en los años 1960s y fue adoptada poco después por otras escuelas de Medicina en Holanda, Australia y Nuevo México, Estados Unidos. De estos 4 centros universitarios se originó uno de los movimientos educacionales más grandes del siglo pasado incorporando por primera vez metas más amplias para los estudiantes en la adquisición y aplicación del contenido tratando de influenciar muchos aspectos de la experiencia de aprendizaje del estudiante. Una vez que esta estrategia empezó a utilizarse más ampliamente en las escuelas de medicina, hubo más interés en los estudiantes por aplicar por aquellas escuelas quienes tuvieran este tipo de estrategia implementada (Camp, 1996).

El aprendizaje basado en problemas, al menos en su implementación, se ajusta a la Teoría de Aprendizaje del Adulto, basada en la autonomía del estudiante, la construcción en el conocimiento y experiencias anteriores y la oportunidad para una aplicación inmediata (Camp, 1996). De hecho, Knowles, considerado el padre la teoría del aprendizaje del Adulto propuso que las condiciones apropiadas para que el adulto aprenda incluyen las siguientes: un contexto ambiental cómodo, respeto y confianza mutua, ayuda de unos a otros, libertad de expresión, aceptación de diferencias, donde los aprendices perciben las metas de la estrategia como sus propias metas, donde los aprendices aceptan compartir la responsabilidad de planeamiento y operación de la experiencia de aprendizaje, teniendo entonces un compromiso hacia ella, participando activamente y sensando el progreso hacia sus propias metas (Knowles, 1980). Los adultos tenemos la necesidad de aprender cuando el proceso de aprendizaje se relaciona y utiliza nuestras propias experiencias, lo que se explota en el aprendizaje basado en problemas.

Además, el aprendizaje basado en problemas es consistente con los conceptos actuales de aprendizaje humano basados en tres principios del constructivismo donde se enuncia que el entendimiento viene de nuestras interacciones con el ambiente, el conflicto cognitivo que estimula el aprendizaje y que el conocimiento evoluciona a través de la negociación social y la evaluación de la viabilidad de entendimientos individuales. El constructivismo asume que el conocimiento no es absoluto pero que es construido por el aprendiz basado en su conocimiento previo. En el aprendizaje basado en problemas se explotan estos principios a través de la oportunidad de encontrar conocimiento individual, el contraste de ese conocimiento con el de otros y el refinamiento o reestructuración cada vez que se adquiere más conocimiento (Savery y Duffy, 1995). Este punto de vista constructivista del aprendizaje facilita el uso del Aprendizaje basado en Problemas a todo nivel de educación y abre su aplicación más allá de las escuelas de medicina.

Se ha estudiado además a nivel experimental como el aprendizaje basado en problemas se ajusta a los principios psicológicos establecidos del aprendizaje y las diferencias entre el aprendizaje de diferentes estudiantes (Norman y Schmidt, 1992). No existe evidencia de que esto influya en el mejoramiento general (libre de contenidos) de las habilidades para resolver problemas, aunque se advierte que probablemente no existan las habilidades para resolver problemas independientes de la adquisición de contenido. Sin embargo, existe fuerte evidencia de que los estudiantes que aprenden basados en problemas retienen el conocimiento por mucho más tiempo que los estudiantes a los que se les ha enseñado algo de manera convencional (magistral), aunque su aprendizaje inicial sea menos extenso. En estudios requiriendo de la integración de conocimiento básico y clínico, los estudiantes

que aprendieron con esta estrategia tienden a ser mejores aportando explicaciones causales de los procesos patofisiológicos que regulan una enfermedad. Se concluye que hay diferencias substanciales en la retención del conocimiento y aprendizaje así como una mayor capacidad de transmitir los conceptos a nuevos problemas. Por último, hay evidencia de que el aprendizaje basado en problemas tiene un gran impacto en las habilidades de aprendizaje autodidacta y en la motivación del estudiante (Norman y Schmidt, 1992). Por lo tanto, estos principios establecidos elucidados en el siglo pasado a través de la observación e investigación como motivación, relevancia, práctica (repetición), aprendizaje activo y aprendizaje contextualizado operan significativamente en un ambiente de aprendizaje basado en problemas (Camp, 1996).

Tomando en cuenta todo lo anterior, he decidido implementar entonces una técnica a su vez apoyada por TICs pero con el fin de representar un entorno de simulación para el Aprendizaje Basado en Problemas. Este enfoque educativo está orientado al aprendizaje y a la instrucción en el que los estudiantes abordan problemas reales, bajo la supervisión del profesor, el cual necesita conocer a profundidad el entorno. Los problemas deben tener aspectos retadores y despertar el interés para contribuir a formar competencias interpretativas, argumentativas y propositivas (Dirección de Investigación y Desarrollo Educativo de Sistema. Vicerrectoría Académica (2000)). La idea central es utilizar la herramienta para la resolución de un problema que puede tener implicaciones terapéuticas tales como cuál es la mejor terapia para tratar un cáncer basado en el sistema disponible. Para solucionar este problema los estudiantes pueden seguir un proceso donde lean y analicen el escenario del problema, hagan una lista de hipótesis, ideas o corazonadas, compilen información de aquello que sí se sabe, formulen la pregunta a partir de lo desconocido, formulen estrategias para contestar ese problema, realicen simulaciones de “experimentos virtuales” para tratar de validar sus hipótesis y recolecten la información requerida para presentar sus resultados de una manera científica.

4. Objetivos de la estrategia didáctica

Con este contexto, el objetivo principal de esta estrategia es introducir a los estudiantes al uso de herramientas de Systems-Biology a través de una interfase sencilla para poder manipular y entender más profundamente algunos sistemas biológicos. Como objetivos específicos puedo enumerar:

- a. Introducir el tema de Systems-Biology a través de una clase teórica para familiarizar a los estudiantes con la terminología y conceptos básicos de esta disciplina.
- b. Introducir ejemplos específicos de aplicaciones de Systems-Biology para resolver problemas biológicos para que los estudiantes visualicen el espectro de posibilidades que tienen estas herramientas y sensibilizar con ejemplos problemas de importancia clínica.
- c. Familiarizar a los estudiantes de manera individual con ciertos sistemas biológicos de importancia en patología celular y clínica para que estén preparados a la hora de utilizar los modelos matemáticos respectivos y definir cuáles son las variables de importancia fisiológica o producto del sistema.
- d. Explicar el uso de la herramienta de modelado en línea y el tipo de ejercicio con el modelo que deben desarrollar para poder perturbar y estudiar el sistema de una manera eficiente para así colectar datos del comportamiento de éste.
- e. Desarrollar una guía de análisis del sistema para integrar los antecedentes, los datos experimentales y los datos de análisis del modelo matemático para hacer conclusiones del comportamiento del sistema y su manipulación para posibles aplicaciones en biomedicina o biotecnología.
- f. Evaluar el éxito de la estrategia a través de la presentación individual en clase por parte de los estudiantes, la discusión en grupo y un examen final.

5. Pasos de la estrategia didáctica y resultados de la aplicación

La estrategia se divide en 4 partes:

1. Clase teórica introductoria al tema de Systems-Biology (3 horas) (objetivos a y b)
2. Clase teórica introductoria Aplicaciones de Systems-Biology en cáncer (objetivo c)
3. Ilustración en clase y asignación de la guía de trabajo (objetivo d).
4. Tutorial de Systems-Biology y desarrollo del trabajo en simulación (3 horas) (objetivo e).
5. Presentación de resultados y evaluación cualitativa y cuantitativa (objetivos f)

A continuación se describe la estrategia de acuerdo a los objetivos específicos:

a. Introducir el tema de Systems-Biology a través de una clase teórica para familiarizar a los estudiantes con la terminología y conceptos básicos de esta disciplina.

Esta clase introductoria es dada de manera magistral e incluye una introducción al tema de Systems-Biology, el porqué y para qué de esta disciplina. Mostró además como surgen diversas propiedades al poner componentes individuales a interactuar. Luego se amplió hacia mostrar los diferentes tipos de modelado matemático que se han utilizado para estudiar diversos problemas biológicos, cubriendo un rango desde los modelos más abstractos (para los cuales hay menos información cuantitativa) y aquellos más mecanísticos (para los que se cuenta con más información cuantitativa). Se hará énfasis a aquellas propiedades que surgen en los sistemas biológicos cuando los componentes individuales se ponen a interactuar (ver figura 2).

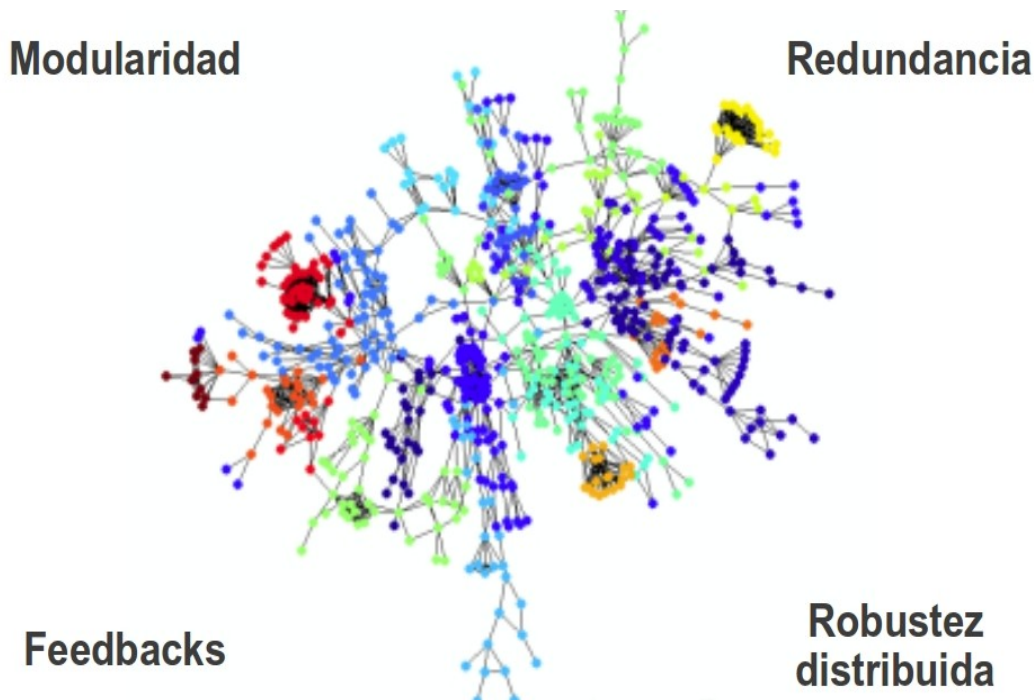


Figura 2. Propiedades que emergen en Sistemas complejos.

b. Introducir ejemplos específicos de aplicaciones de *Systems-Biology* para resolver problemas biológicos para que los estudiantes visualicen el espectro de posibilidades que tienen estas herramientas y sensibilizar con ejemplos problemas de importancia clínica.

Durante la segunda clase teórica se revisan así mismo diversas aplicaciones de estos tipos de modelado matemático, así como la base del uso de herramientas informáticas para simulación, análisis de modelos, ajuste de modelos a datos experimentales, formulación de hipótesis y planeamiento de nuevos experimentos, de la manera correcta y ejemplificando diversos tipos de errores que se han presentado en el uso de estas herramientas. Asimismo, la clase termina con una explicación profunda de mi utilización de *Systems-Biology* en mi campo de investigación y en cáncer. De esta manera se guía a los estudiantes a través de un proyecto de investigación propio donde ellos vean claramente por qué y para qué fue necesario el uso de *Systems-Biology*. Uno de los ejemplos para sensibilizar a los estudiantes acerca de la importancia de conocer el funcionamiento del sistema se basa en el caso de un estudio realizado en pacientes con cáncer de cerebro, donde el uso de una droga fue catastrófico en el desenlace de la enfermedad (Cloughesy et al., 2008)(ver figura 2).

Caso de pacientes tratados con Rapamicina

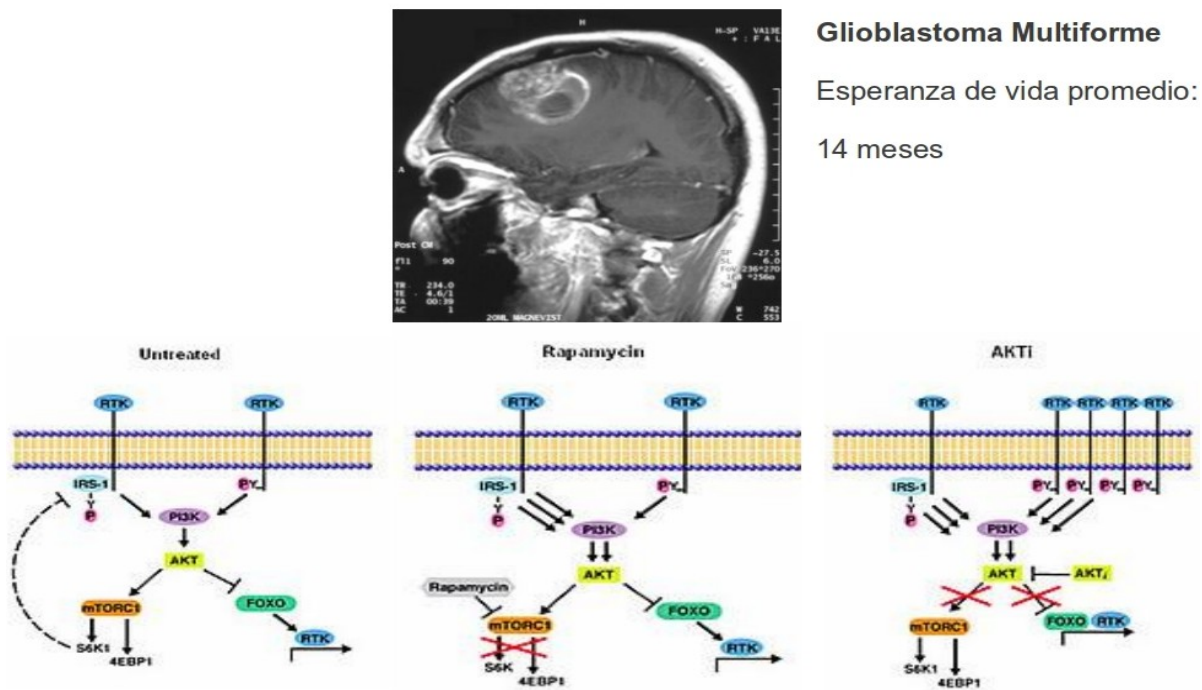


Figura 3. En ciertos pacientes con un cáncer cerebral llamado glioblastoma se utilizó una droga llamada rapamicina que inhibe a la molécula mTOR (panel central). Sin embargo, esta inhibición también inhibió un retrocontrol negativo (ver panel izquierdo) que más bien llevó a la sobreactivación de PI3K llevando a una inhibición de FOXO que promueve más el crecimiento tumoral superando el efecto antitumoral de la inhibición de mTOR, esto llevó a que los tumores crecieran más rápido con un desenlace fatal de la enfermedad. Actualmente este sistema se conoce mejor por lo que en lugar de usar inhibidores de mTOR, se utilizan inhibidores de AKT que inhiben ambas ramas del sistema. Este ejemplo ilustra la gran importancia de *Systems-Biology* en cáncer.

c. Familiarizar a los estudiantes de manera individual con ciertos sistemas biológicos de importancia en patología celular para que estén preparados a la hora de utilizar los modelos matemáticos respectivos y definir cuáles son las variables de importancia fisiológica o producto del sistema.

Esto se efectuó a través de la asignación individual de publicaciones referentes a los modelos matemáticos disponibles en esa base de datos. Los estudiantes podrán estudiar estas publicaciones en detalle y conocer todo lo referente al sistema que van a estudiar antes de llegar a enfrentarse al modelo matemático. Además se les asignará extraer cierta información fundamental de las publicaciones para entender a qué se enfrentarán con el modelo. La lista de publicaciones está disponible en línea (ver anexo 1). Además en esta guía se incluye la asignación individual de proyectos, instrucciones detalladas para la extracción de información previa a la resolución del problema, instrucciones detalladas para el uso del sitio web y para poder realizar simulaciones iniciales así como instrucciones detalladas para la estructuración de la presentación de resultados.

d. Explicar el uso de la herramienta de modelado en línea y el tipo de ejercicio con el modelo que deben desarrollar para poder perturbar y estudiar el sistema de una manera eficiente para así colectar datos del comportamiento de éste.

Esto se realiza durante una sesión especial denominada “Tutorial de Systems-Biology”, donde se explica primero el uso de la herramienta, como incluir perturbaciones y cómo realizar simulaciones, además de las diferentes maneras de visualizar los resultados, y que datos deben extraer para completar su guía de trabajo. A continuación se muestra un snapshot de la herramienta en la figura 4.

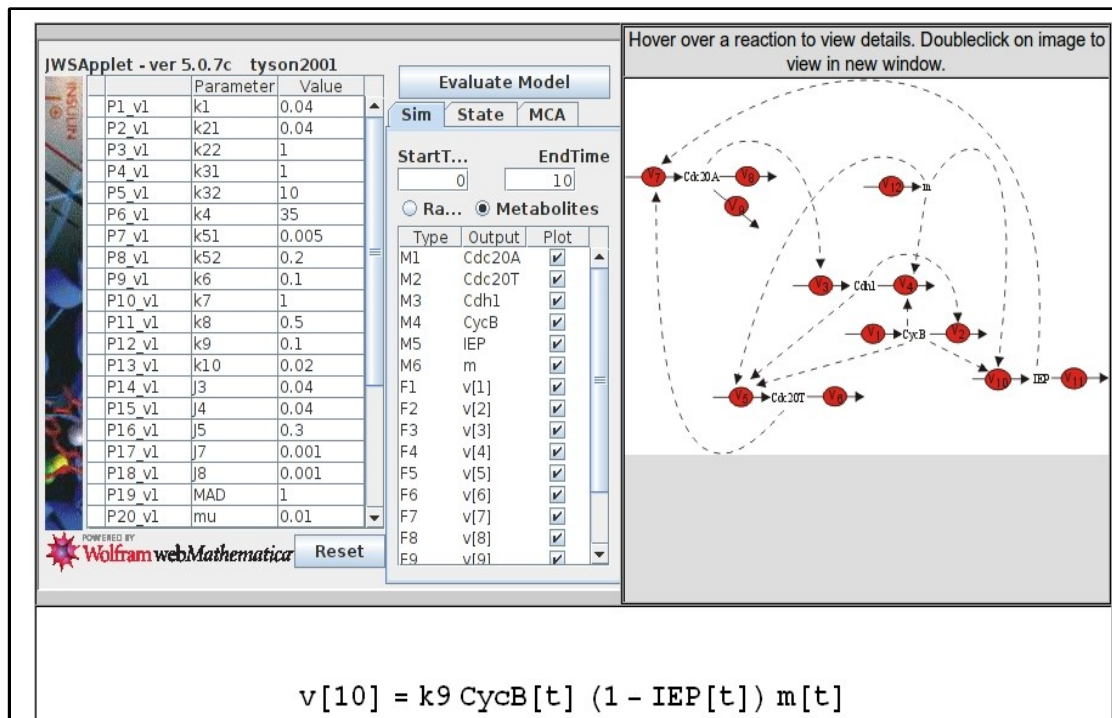


Figura 4. Snapshot de la herramienta en línea del JWS. A la izquierda hay una tabla con la lista de parámetros que los estudiantes pueden cambiar para simular perturbaciones como la inhibición o activación de una reacción por una droga. Al centro se muestran aquellos metabolitos y flujos que se graficarán, así como el tiempo de simulación la cual se corre en el botón “Evaluate Model”. MCA permite hacer también análisis de control metabólico. A la derecha se observa un esquema del sistema que permite al posarse sobre una reacción individual con el mouse, el despliegue de la ecuación que domina la reacción respectiva en la parte de abajo.

e. Desarrollar una guía de análisis del sistema para integrar los antecedentes, los datos experimentales y los datos de análisis del modelo matemático para hacer conclusiones del comportamiento del sistema y su manipulación para posibles aplicaciones en biomedicina o biotecnología.

Para este punto, el estudiante debe seguir su guía de trabajo para hacer gráficos e interpretaciones de los datos, así como conclusiones del funcionamiento del sistema y que aplicaciones podrían tener sus conclusiones, para resolver el problema propuesto. A continuación se detalla el resultado del trabajo de uno de los estudiantes con su trabajo de simulación (figura 5).

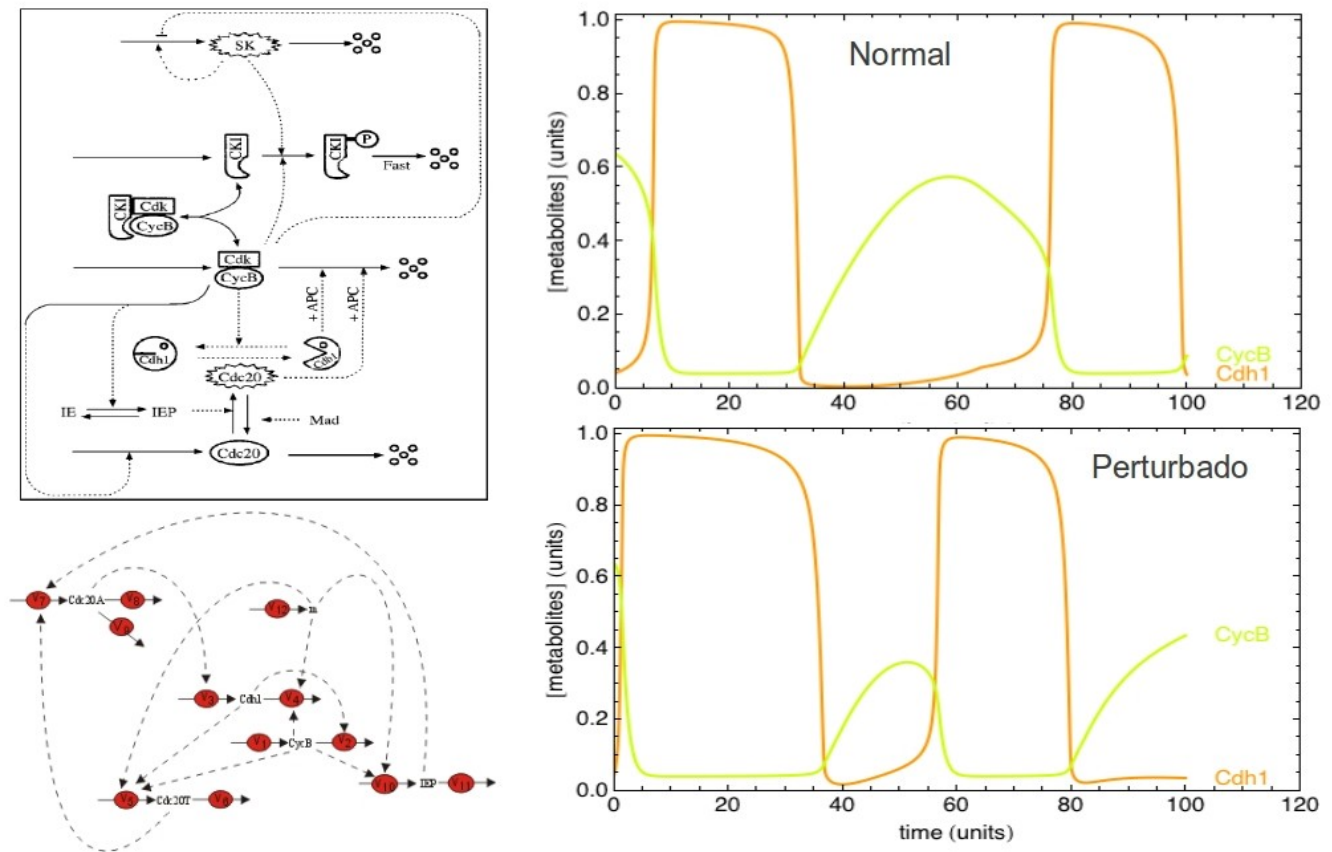


Figura 5. Ejemplo de trabajo extraído de una de las presentaciones de los estudiantes. En este ejemplo se expone un modelo matemático de regulación de la progresión del ciclo celular. Los estudiantes extraen la topología del modelo de la publicación científica (arriba a la derecha) y del sitio web (abajo a la derecha) para su comparación. Además extraen una lista de parámetros, variables de interés, lista de ecuaciones y posibles puntos de control para generar hipótesis acerca de la solución del problema (no mostrado). Seguidamente, el estudiante realiza simulaciones donde puede comparar el desenlace normal del ciclo celular (arriba a la izquierda) con el efecto de las diferentes perturbaciones que realiza para comprobar su hipótesis (abajo a la izquierda). En este caso particular el estudiante intenta inducir perturbaciones que detengan el ciclo celular de proliferación de una célula cancerígena. Sin embargo al inducir la perturbación nota justo el resultado opuesto, que esa perturbación más bien acelera la proliferación.

f. Evaluar el éxito de la estrategia a través de la presentación individual en clase por parte de los estudiantes y la discusión en grupo y el examen final.

El éxito de la estrategia se evaluó a través de presentaciones en donde cada uno de los estudiantes hizo una presentación corta de sus resultados a todo el grupo, lo que permitió retroalimentar y uniformar conceptos entre todos los estudiantes con los ejemplos de sus compañeros.

III. PAPEL DE LOS AUTORES

1. Papel del docente.

El papel de docente en esta estrategia es primero como informador acerca de una disciplina emergente y futurista en ciencia. Luego la ejemplificación del uso de esas herramientas y el contar acerca de la experiencia propia en el campo. Luego el papel será de facilitador introduciendo la estrategia didáctica y entrenando a los estudiantes en el uso de la herramienta para que ellos hagan su propio trabajo. Finalmente, el papel docente será de moderador en la presentación de resultados por parte de los estudiantes para así uniformar conceptos, corregir errores y motivar a los estudiantes para el uso de esta disciplina en sus futuros profesionales científico-académicos. En resumen, el docente debe introducir el tema y explicar el uso de las herramientas disponibles, así como asignar los problemas. El seguimiento durante el tutorial corresponde a atender dudas del uso y ayudarles a buscar la forma de comprobar sus hipótesis.

2. Papel del estudiante.

El papel del estudiante es inicialmente como receptor de la información acerca del uso de esta nueva disciplina. Seguidamente el estudiante debe investigar por su cuenta siguiendo la guía de trabajo para prepararse y entender el sistema que le fue asignado. Luego el estudiante tomará el papel del “científico”, quien simula sus experimentos en una computadora y observa el comportamiento del sistema biológico en cuestión, para así recolectar datos, formular hipótesis, comprobarlas por simulación y luego integrar todos sus datos en una presentación con sentido científico. En resumen, El estudiante es un actor activo, que debe investigar, repasar conceptos, formular hipótesis, realizar simulaciones para tratar de validar sus hipótesis, resumir su información y presentarla al grupo.

3. Papel del contexto.

El papel del contexto aquí es solo relevante en la asistencia a la clase magistral introductoria y luego al tutorial de Systems-Biology que será llevado a cabo en un laboratorio de cómputo. La gran ventaja de nuestra estrategia es que la plataforma de modelado se encuentra accesible en línea (internet), permitiendo a los estudiantes revisar o continuar su trabajo en casa para así preparar su presentación final. El contexto virtual del sitio web es fundamental pues permite el acceso desde la casa para la preparación previa para luego llegar al laboratorio al tutorial.

VII. EVALUACIÓN DEL APRENDIZAJE Y LA ESTRATEGIA

1. Evaluación cualitativa del aprendizaje a través de las presentaciones

Esta se realizó a través del análisis de las presentaciones de los estudiantes y el desarrollo en sí de la estrategia para identificar bondades y limitaciones. Entre las bondades podemos citar:

- Todos los estudiantes completaron su presentación y formularon hipótesis interesantes que pudieron validar por simulación.
- El tutorial fue muy activo con extensa participación e interacción entre el docente y los estudiantes.
- También se fomentó interacción entre los diferentes estudiantes quienes se ayudaban unos a otros en el uso de la herramienta.
- La aparición de “sorpresas” en el comportamiento de los modelos ilustraron de forma impresionante como emergen las propiedades de los sistemas biológicos complejos.

Entre las limitaciones podemos enumerar:

- El tiempo para el tutorial en clase fue muy limitado (solo 3 horas), aunque vinieran preparados.
- Habían aún muchas preguntas de cómo utilizar la herramienta durante el desarrollo del tutorial lo que hizo dudar de que los estudiantes en realidad estudiaran la guía en casa.
- Las presentaciones se hicieron al final del tutorial, por lo que tuvo que alargarse el tiempo en 1 hora.

2. Evaluación sumativa del aprendizaje a través de examen final

La evaluación sumativa se hizo de manera cuantitativa con la aplicación de un examen final en el que los estudiantes debían resolver una serie de problemas utilizando las mismas herramientas y seguir el mismo proceso científico de formulación de hipótesis (ver anexo 2).

El resultado de la evaluación fue impresionante. Todos los estudiantes respondieron de manera excelente formulando hipótesis y formas de resolver el problema diferentes. Las calificaciones fueron por lo tanto excelentes. En la siguiente figura se muestra la distribución de estas calificaciones que muestra un alto desempeño.

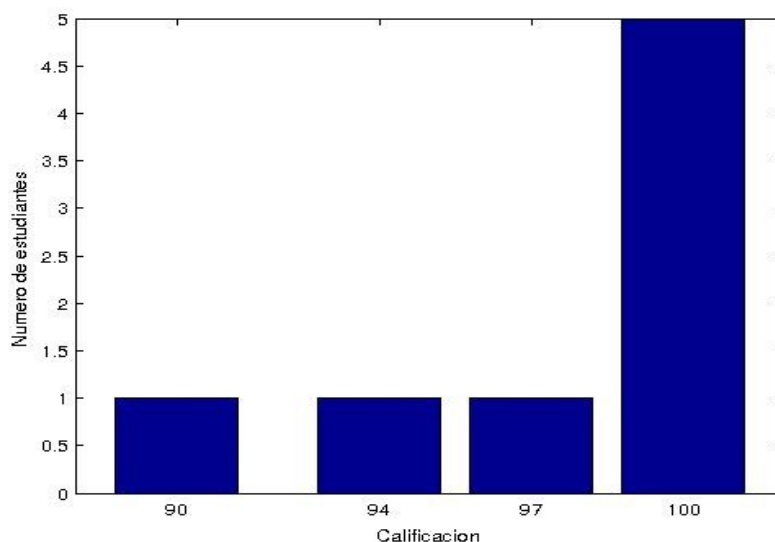


Figura 6. Histograma de distribución de notas del examen final. 5 de 8 estudiantes obtuvieron la nota máxima. En general el desempeño fue muy positivo.

3. Valoración del docente acerca de la estrategia didáctica

La actividad fue muy enriquecedora, me hizo tener que dominar ciertos conceptos a profundidad. Además fue interesante ver como los “biólogos” le perdían el miedo a la matemática y muy satisfactorio ver que los estudiantes lograran completar su asignación con tan buenos resultados. Sin embargo, fue muy cansado el atenderlos todas las preguntas durante la sesión. Una razón de esto fue que todos tuvieron mucha presión por terminar ya que el tiempo fue muy corto y sabían que tenían que presentar sus resultados al final de la sesión. Definitivamente la estrategia se beneficiaría de que las presentaciones se hagan en otro día.

4. Valoración del estudiante acerca de la estrategia didáctica

Para recolectar esta información le pedí a los estudiantes que me enviaran su más sincera opinión respecto a la realización de la estrategia y aquí están las respuestas de los 4 estudiantes que me respondieron (la ortografía no esta corregida para mantener la fidelidad del mensaje):

“Me gusto la dinámica, me pareció muy interesante y la clase se hizo amena. El único problema fue que hubiera sido mejor una pequeña introducción al tema (digamos explicar lo que eran las variables y los parámetros) antes de esa clase, ya que había que llegar con una presentación de power point pero la mayoría no entendíamos los términos entonces no la pudimos hacer bien. Creo que por eso la clase se hizo un poco corta, porque tuvimos que empezar de cero la mayoría ya que no teníamos claros los conceptos. Pero por lo demás muy bien”.

“A mi me gusto mucho el tutorial y la práctica que realizamos fue lo que me permitió entender mejor los conceptos, considero que es de mucha utilidad como estudiantes de posgrado, sin embargo, la única observación es con respecto a la metodología , ya que, en mi caso hasta que usted nos dió la introducción en el laboratorio fue que pude entender mejor, porque mientras leía el artículo y revisaba la página de internet se me complico y de hecho no le tome el gusto hasta que fuimos al laboratorio y pude entender mejor todo, entonces considero que sería prudente introducir un poco más al estudiante antes de realizar el tutorial para que tenga las cosas más claras, lo aproveche más y de paso evitar que se haga tan larga la sesión. También podría aumentarse las clases para el tutorial, en realidad lo aproveché y me ayudó bastante a aclarar conceptos solo que una sola lección se hace corta”.

“Mi más sincera opinión es que el tema es MUY interesante, novedoso y útil. La forma en que usted lo abordó que fue de manera teórica y práctica también me pareció muy didáctica. De hecho me gustó que hubiese un laboratorio demostrativo. Lo único "malo" sería que me sentí algo perdida durante la práctica. No tenía mucha idea sobre cómo manejar el programa ni qué significan los parámetros, pero quizás es algo personal. Por lo demás me gustó mucho la manera en que abordó el tema”.

“Con respecto al tutorial de biology systems me parecio muy bueno. Lo unico q me hubiera parecido mejor es que en la sesion antes de que nos asigno a cada uno el modelo, nos hubiera dado el tutorial, para asi uno en la casa travesarlo y familiarizarse y no como se hizo el mismo dia de la pequeña presentacion del modelo. Pero fuera de eso me parecio una muy buena tutoria para por lo menos darnos una pincelada de lo que actualmente se trabaja”.

VIII. CONSIDERACIONES FINALES Y PROYECCIONES FUTURAS

En general la experiencia fue muy enriquecedora y muy satisfactoria en cuanto a los resultados. Fue muy interesante ver cómo a pesar de los comentarios de los estudiantes acerca de que no se sintieron preparados todos tuvieron muy buenas calificaciones en la evaluación sumativa. Sin embargo, hay aún mucho que mejorar en especial porque la guía escrita no fue tan útil como se esperaba porque fue evidente de que muchos de ellos no venían bien preparados. Por lo tanto la sugerencia de dar un ejemplo concreto con esa herramienta en una clase anterior al tutorial es completamente válida y será adoptada. En general el balance fue muy positivo y esto llevará a la futura implementación en grupo para otros estudiantes incluso de pregrado.

En resumen, se contemplan las siguientes proyecciones a futuro:

- En futuras sesiones se debe dar un ejemplo concreto en la clase anterior, para que ya estén más acostumbrados a la plataforma.
- En futuras sesiones se debe dejar las presentaciones para otro día, para que así ellos tengan más tiempo para prepararla en casa.
- Esta actividad ha ganado su espacio en el curso de patología celular para futuras aplicaciones.
- Este fue un plan piloto (hecho en estudiantes de Maestría) que podrá implementarse en estudiantes de pregrado a través del trabajo en grupo.

En conclusión, una estrategia como éstas basada en Problemas y con el uso de herramientas bioinformáticas para la simulación de situaciones experimentales tiene un gran potencial y puede por lo tanto ser considerada para muchos cursos universitarios no necesariamente relacionados y además como un tipo de promoción a los cursos avanzados de Systems-Biology que estaremos ofreciendo como parte del marco de la nueva Maestría en Bioinformática y Systems-Biology de la Universidad de Costa Rica.

Bibliografía:

- Bialik, S., Zalcikvar, E., Ber, Y., Rubinstein, A. D., & Kimchi, A. (2010). Systems biology analysis of programmed cell death. *Trends in biochemical sciences*, 35(10), 556-64. doi:10.1016/j.tibs.2010.04.008
- Camp, G. Problem-Based Learning: A Paradigm Shift or a Passing Fad? MEO 1996;1:2.
- Cloughesy, T. F., Yoshimoto, K., Nghiemphu, P., Brown, K., Dang, J., Zhu, S., Hsueh, T., et al. (2008). Antitumor activity of rapamycin in a Phase I trial for patients with recurrent PTEN-deficient glioblastoma. *PLoS medicine*, 5(1), e8. doi:10.1371/journal.pmed.0050008
- Dirección de Investigación y Desarrollo Educativo de Sistema. Vicerrectoría Académica (2000) Las técnicas Didácticas en el Modelo del Tecnológico de Monterrey. Instituto Tecnológico de Monterrey. <http://www.uctemuco.cl/cedid/archivos/apoyo/Las%20tecnicas%20didacticas%20del%20modelo%20educativo%20de%20ITESM.pdf>
- Klipp, E., Herwig, R., Kowald, A., Wierling, C., & Lehrach, H. (2005). *Systems Biology in Practice: Concepts, Implementation and Application* (p. 485). Wiley-VCH. Retrieved from <http://www.amazon.com/Systems-Biology-Practice-Implementation-Application/dp/3527310789>
- Knowles ME. The Modern Practice of Adult Education. Cambridge/Prentice Hall, 1980, 57-58.
- Mora, R., Dokic, I., Kees, T., Hüber, C. M., Keitel, D., Geibig, R., Brügger, B., et al. (2010). Sphingolipid rheostat alterations related to transformation can be exploited for specific induction of lysosomal cell death in murine and human glioma. *Glia*, 58(11), 1364-83. doi:10.1002/glia.21013
- Navlakha, S., & Bar-Joseph, Z. (2011). Algorithms in nature: the convergence of systems biology and computational thinking. *Molecular Systems Biology*, 7(546), 1-11. Nature Publishing Group. doi:10.1038/msb.2011.78
- Norman GR, Schmidt HG. The psychological basis of problem-based learning: a review of the evidence. *Acad Med* 1992;67(9):557-65.
- Olivier, B. G., & Snoep, J. L. (2004). Web-based kinetic modelling using JWS Online. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 20(13), 2143-4. doi:10.1093/bioinformatics/bth200
- Savery JR, Duffy TM. Problem based learning: An instructional model and its constructivist framework. *Educational Technology* 1995;35(5):31-7.
- Westerhoff, H. V., Kolodkin, A., Conradie, R., Wilkinson, S. J., Bruggeman, F. J., Krab, K., van Schuppen, J. H., et al. (2009). Systems biology towards life in silico: mathematics of the control of living cells. *Journal of mathematical biology*, 58(1-2), 7-34. doi:10.1007/s00285-008-0160-8

Anexo 1

Guía de Trabajo para el tutorial de Systems Biology.

Curso Patología Celular

Posgrado de Microbiología

Dr. Rodrigo Mora

Mecánica del tutorial:

Cada persona tendrá un modelo matemático diferente asignado, que tendrá que analizar, extraer la información necesaria, realizar simulaciones y preparar una presentación corta (max 10 min) para exponer al resto del grupo. Estos modelos son extraídos de la base de datos JWS, que ofrece una plataforma para visualizar, modificar y realizar simulaciones con varios modelos.

<http://jij.biochem.sun.ac.za/database/index.html>

Para acceder y revisar modelos específicos presione Submit all, busque el nombre de su modelo y luego click en el link Run(Old) y More para información del modelo..

Instrucciones:

1. A continuación encontrará una lista de los modelos asignados, incluyendo un link a cada modelo y encontrará como attachment la publicación que muestra cómo se construyó el modelo matemático con el que usted va a trabajar el resto de su ejercicio. Revise el paper respectivo a su proyecto y analicélo.

Lista de Modelos asignados (encontrará el pdf con el nombre respectivo:

Glicolisis:

<http://jij.biochem.sun.ac.za/database/olah/index.html> (Estudiante 1). Olah.pdf

<http://jij.biochem.sun.ac.za/database/holzutter/index.html> (Estudiante 2). Holzutter.pdf

<http://jij.biochem.sun.ac.za/database/lambeth/index.html> (Estudiante 3). Lambeth.pdf

<http://jij.biochem.sun.ac.za/database/bali/index.html> (Estudiante 4). No paper disponible, suficiente información en more <http://jij.biochem.sun.ac.za/cgi-bin/getMoreInfo.py?modedir=bali>.

EGFR:

<http://jij.biochem.sun.ac.za/database/kholodenko/index.html> (Estudiante 5). Kholodenko.pdf

<http://jij.biochem.sun.ac.za/database/hornberg/index.html> (Estudiante 6). Hornberg.pdf

Cell Cycle:

<http://jij.biochem.sun.ac.za/database/tyson2001/index.html> (Estudiante 7). Tyson01.pdf

Translation:

<http://jij.biochem.sun.ac.za/database/valero/index.html> (Estudiante 8) valero.pdf

Nota: Si quiere ir adelantando puede revisar el funcionamiento del menú al pasar el mouse encima de las reacciones respectivas verá cada ecuación aparecer en la parte inferior. Para realizar una simulación puede presionar en la parte que dice “Evaluate Model” y verá los resultados en otra ventana.

2. Estructure una presentación corta en PowerPoint siguiendo los siguientes puntos (antes de la sesión tutorial):

Diapositiva 1: Introducción del proyecto (básese en el paper) y objetivos.

Diapositiva 2: Muestre la topología del modelo (ya sea del paper o copie la imagen del sitio web).

Diapositiva 3: Enumere las reacciones y muestre las ecuaciones diferenciales pertinentes.

Diapositiva 4: Muestre las variables y parámetros del modelo. Escoja una o dos variables (como máximo) que pueden tener un interés en patología celular y justifique su elección.

3. Trabajo en la sesión del Tutorial: Accese el sitio web, realice simulaciones y siga los siguientes pasos para completar su presentación:

Diapositiva 5:

- a. Corra la simulación a través del botón “Evaluate Model” y copie los resultados en su presentación.
- b. Marque en los cuadros “plot” solo aquellos metabolitos (M) o flujos (F o rates) que ha escogido como variables de interés con aplicabilidad en patología celular. Corra la simulación y anote el valor de la variable en estado de equilibrio. Copie la imagen de la simulación e incluyala en su presentación.

Diapositiva 6:

Realice un análisis de control del modelo:

Calcule los coeficientes estimados de control para todas los parámetros de estas reacciones:

a. Coeficiente de control de flujo:
$$C_{jk} = \frac{V}{J} * \frac{dJ}{dV} = \frac{d \ln J}{d \ln V}$$

b. Coeficiente de control de Concentración:
$$C_{sk} = \frac{V}{S} * \frac{dS}{dV} = \frac{d \ln S}{d \ln V}$$

- Pare esto varía un 1% del parámetro respectivo y se anota el nuevo valor de la variable de interés. En este caso particular simplemente presione la pestaña MCA y click sobre “Control Coefficients” para obtener la matriz de coeficientes de control de donde puede extraer directamente la información.
- Extraiga la información en un archivo csv y ábralo en excel.
- Extraiga solamente la información de coeficientes de control pertinentes a su variable de interés e inclúyala en su presentación, agregando el número respectivo sobre cada reacción o metabolito del mismo esquema de la topología del modelo.
- Realice una suma de todos los coeficientes de control extraídos para un flujo o concentración particular de interés y derive conclusiones.

Diapositiva 7:

Formulación de hipótesis y simulaciones:

- Escoja 3 reacciones en base a su coeficiente de control, 1 baja, 1 intermedia y 1 alta.
- Identifique los parámetros que gobiernan esas reacciones para que pueda modificarlos.
- Realice un experimento virtual (in silico) modificando esos parámetros en los siguientes porcentajes: 12.5, 25, 50, 75, 100 (control), 200, 400%. Copie algunas de las simulaciones como demostración y anote el valor de estado de equilibrio de la variable de interés.
- Haga un gráfico que muestre el porcentaje la variación de la variable de interés con respecto al porcentaje de variación incluido en los parámetros.

Diapositiva 8:

Haga sus conclusiones.

Buena suerte!!

Anexo 2

Exámen final en Systems Biology y Cáncer. Curso Patología Celular

En muchos tipos de cáncer se ha visto una sobreexpresión en los niveles de Ciclina B, por lo se han hecho estudios para inducir muerte celular a través de la inhibición genética de esta ciclina. Por ejemplo <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/8/391/>. Sin embargo, no se han realizado estudios in silico para determinar si la inhibición de ciclina B es el mejor blanco terapéutico contra este sistema.

Usted realizará este estudio para determinar cuál es la mejor forma de inhibir la proliferación en este sistema utilizando un modelo in silico y el Análisis de Control Metabólico. El modelo será el siguiente:

Modelo tyson2001. <http://jji.biochem.sun.ac.za/database/tyson2001/index.html>

Tiempo de simulación: 300s.

Cambie el parámetro $\mu = 0$, para asumir una masa celular constante, ya que el modelo no toma en cuenta una división entre 2 después de cada mitosis (limitación del modelo). **Recuerde hacerlo así para cada simulación.**

Variables de interés:

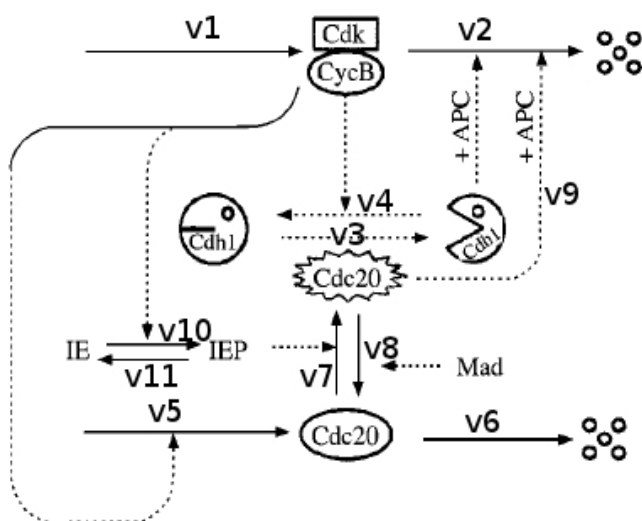
CycB: cantidad de complejo CyclinaB CDK activo. (Indicador de mitosis).

Cdc20A: cantidad de Cdc20 activa, necesario para finalizar telofase pero también envía ciclinas a degradación para volver a fase G1.

Cdh1a: cantidad de Cdh1 activa, degrada ciclinas (fase G1).

Flujos del modelo

Los siguientes flujos y aclaraciones describen el modelo que se encuentra en el sitio web. (las v corresponden a las de la topología mostrada en el sitio web para facilitar la realización). Las reacciones están en la forma de Michaelis-Menten o flujo de masas, por lo que se pueden manipular fácilmente alterando las variables k respectivas.



- v1 : Velocidad de formación del complejo CycB/CDK.
- V2: Velocidad de degradación del CycB/CDK.
- V3: velocidad de activación de Cdh1.
- V4: velocidad de desactivación de Cdh1.
- V5: velocidad de formación de Cdc20 inactivo (Cdc20t)
- V6: velocidad de degradación de Cdc20 inactivo.
- V7: velocidad de activación de Cdc20t.
- V8: velocidad de desactivación de Cdc20A.
- V9: velocidad de degradación de Cdc20A.
- V10: velocidad de activación de IEP por fosforilación (IEP).
- V11: velocidad de inactivación de IEP a IE.

Análisis de control metabólico: Recuerde que en los coeficientes de control la nomenclatura se refiere a la influencia del término inferior (underscript) sobre el término superior (superscript).

Conteste las siguientes preguntas:

1. Realice simulaciones en condiciones normales y haga un gráfico mostrando el comportamiento de las variables de interés durante 300 minutos. ¿Cuántas progresiones de ciclo celular observa en ese tiempo?
2. Determine los coeficientes de control metabólico con mayor influencia sobre las variables de interés CycB para determinar cual de los flujos v tiene la mayor influencia y son por lo tanto candidatos a manipular farmacológica o genéticamente. Ordene los 5 primeros de cada uno por orden de importancia tanto en efecto positivo como negativo (excluya v_{12} que se refiere a la masa celular) y note la posición de v_1 (la síntesis de Cyclina B). ¿Cual es la importancia de esto en términos de blancos de terapia?
3. Formule hipótesis acerca de los mejores puntos de control y escoja parámetros de interés que pueda cambiar para realizar simulaciones (k) y comprobar sus hipótesis a través de inhibición o activación. (Recuerde cambiar paulatinamente el parámetro y observar el efecto en el ciclo celular). Determine el porcentaje requerido de la reducción de cada parámetro para poder inhibir la progresión del ciclo celular y describa el comportamiento de los niveles de ciclina B, $cdh1$ y $cdc20$.
4. Cambie el parámetro k_6 con diferentes valores mayores: 0.1, 0.2, 0.3 y 0.4. Describa el efecto y mencione, ¿Es necesario que los niveles de ciclina B estén bajos para inhibir la progresión del ciclo celular, que implicaciones tiene esto?
5. ¿Que implicaciones podría tener una manipulación errónea o parcial de este sistema de ciclo celular sobre la inducción de inestabilidad genómica?