

Fecha de aprobación: 17/06/2024

Guía docente de la asignatura

Biología Molecular de Sistemas (2611141)

Grado	Grado en Bioquímica	Rama	Ciencias				
Módulo	Métodos Instrumentales Cuantitativos y Biología Molecular de Sistemas	Materia	Biología Molecular de Sistemas				
Curso	4º	Semestre	1º	Créditos	6	Tipo	Obligatoria

PRERREQUISITOS Y/O RECOMENDACIONES

Requisitos previos: Haber cursado Matemática general, Estadística, Informática aplicada a la bioquímica y Fundamentos de genética

BREVE DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS (Según memoria de verificación del Grado)

- Características generales de los Sistemas Biológicos. El Sistema Biológico como Sistema Complejo Adaptativo alejado del equilibrio. Información, probabilidad y entropía en los sistemas biológicos. - Métodos de análisis de sistemas y procesos biológicos. Simulación, predicción y modelos formales. Análisis dinámico de sistemas lineales y no lineales. Caos y orden en sistemas biológicos. - Redes Complejas en Sistemas Biológicos: propiedades, modelos y topologías. Redes de Regulación Génica. Redes de Transducción de señal y redes neuronales. Redes de interacción de proteínas. Redes metabólicas.

COMPETENCIAS ASOCIADAS A MATERIA/ASIGNATURA

COMPETENCIAS GENERALES

- CG01 - Poseer y comprender los conocimientos fundamentales acerca de la organización y función de los sistemas biológicos en los niveles celular y molecular, siendo capaces de discernir los diferentes mecanismos moleculares y las transformaciones químicas responsables de un proceso biológico
- CG02 - Saber aplicar los conocimientos en Bioquímica y Biología Molecular al mundo profesional, especialmente en las áreas de investigación y docencia, y de actividades biosanitarias, incluyendo la capacidad de resolución de cuestiones y problemas en el ámbito de las Biociencias Moleculares utilizando el método científico
- CG03 - Adquirir la capacidad de reunir e interpretar datos relevantes dentro del área de la Bioquímica y Biología Molecular, así como de extraer conclusiones y reflexionar



críticamente sobre las mismas en distintos temas relevantes en el ámbito de las Biociencias Moleculares

- CG05 - Haber desarrollado las habilidades de aprendizaje necesarias para emprender estudios posteriores de especialización con un alto grado de autonomía, incluyendo la capacidad de asimilación de las distintas innovaciones científicas y tecnológicas que se vayan produciendo en el ámbito de las Biociencias Moleculares

COMPETENCIAS ESPECÍFICAS

- CE01 - Entender las bases físicas y químicas de los procesos biológicos, así como las principales herramientas físicas, químicas y matemáticas utilizadas para investigarlos
- CE07 - Comprender la estructura, organización, expresión, regulación y evolución de los genes en los organismos vivos, así como las bases moleculares de la variación genética y epigenética entre individuos
- CE24 - Poseer las habilidades matemáticas, estadísticas e informáticas para obtener, analizar e interpretar datos, y para entender modelos sencillos de los sistemas y procesos biológicos a nivel celular y molecular
- CE25 - Saber buscar, obtener e interpretar la información de las principales bases de datos biológicos (genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos y similares derivados de otros análisis masivos) y de datos bibliográficos, y usar las herramientas bioinformáticas básicas
- CE26 - Tener capacidad para plantear y resolver cuestiones y problemas en el ámbito de la Bioquímica y Biología Molecular a través de hipótesis científicas que puedan examinarse empíricamente

COMPETENCIAS TRANSVERSALES

- CT05 - Saber aplicar los principios del método científico
- CT06 - Saber reconocer y analizar un problema, identificando sus componentes esenciales, y planear una estrategia científica para resolverlo
- CT07 - Saber utilizar las herramientas informáticas básicas para la comunicación, la búsqueda de información, y el tratamiento de datos en su actividad profesional

RESULTADOS DE APRENDIZAJE (Objetivos)

- SABER:
- Demostrar un buen conocimiento de los conceptos fundamentales y la terminología asociada a los sistemas biomoleculares, a sus propiedades, a sus métodos de estudio y a su naturaleza de bio-sistemas complejos adaptativos.
- Demostrar un conocimiento suficiente de la metodología empleada para la simulación y modelado de los sistemas biomoleculares, tanto en contextos deterministas como en contextos estocásticos y mecano-estadísticos, así como para evaluar e interpretar los resultados obtenidos a partir de ellos.
- Demostrar un conocimiento suficiente sobre las aplicaciones de la Biología Molecular de Sistemas y sobre los principales problemas actuales a los que se enfrenta el análisis cuantitativo de los sistemas biológicos, con especial énfasis en la relación conceptual y metodológica entre probabilidad, información y entropía.
- Demostrar conocimientos de los criterios básicos para la validación cuantitativa de análisis ómicos: transcriptoma, proteoma e interactoma. Así como de las bases de las técnicas de alto rendimiento en análisis ómicos.



- SABER HACER:
- Saber calcular e interpretar el significado de la cantidad de información y la entropía de Shannon de un sistema biológico
- Saber plantear y resolver, mediante métodos analíticos, modelos de sistemas biomoleculares basados en ecuaciones diferenciales lineales de orden uno y dos.
- Saber desarrollar aplicaciones informáticas básicas en lenguaje Python que permitan la resolución de modelos deterministas o estocásticos de sistemas bio-moleculares tipo y el diseño de simulaciones, tanto en el contexto espacial (patrones estructurales, fractalidad, etc.) como en el temporal (dinámicas estacionarias, dinámicas caóticas, etc.).
- Saber plantear, aplicar y resolver modelos diferenciales, lineales y no lineales, de sistemas biológicos mediante los métodos más empleados de análisis numérico aproximado (Euler, Runge-Kutta, Adams, etc.).
- Saber construir, caracterizar y analizar, a un nivel básico, redes complejas adaptivas en el contexto del metabolismo y la regulación génica (proteómica, genómica, interactómica).
- Saber deducir la secuencia de una proteína en base a los diferentes cromatogramas procedentes de un secuenciador automático por degradación de Edman. Saber analizar con el software adecuado (Chroma o similares) los datos procedentes de un secuenciador automático de DNA obtención de los cromatogramas y refinado de la secuencia.
- Buscar, obtener e interpretar los resultados de una interpelación básica a las bases de datos más usuales de transcriptoma, proteoma e interactoma. GEO db, ONCOMINE (o similares), 2D-ExPasy y Mascot (o similares), BIND (o similares).

PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS

TEÓRICO

Parte I. Características generales de los Sistemas Biológicos. Complejidad e información.

- **1. Probabilidad, información y entropía en sistemas físicos y biológicos.** Modelo de Shannon-Weaver. Información y entropía. Codificación, procesamiento de la Información y computabilidad: modelo de Turin. La información como medida de Complejidad de un Sistema. Complejidad, Información y Biodiversidad en Sistemas Biológicos: índices de diversidad.
- **2. Carácter disipativo de los sistemas biomoleculares alejados del equilibrio: modelo de Prigogine. Equilibrio.** Estados estacionarios. Oscilaciones y ciclos límite. Estabilidad y fluctuaciones. Estructuras Disipativas, Complejidad y Sistemas Complejos. Atractores extraños. Autoorganización, Emergencia y Cambios de Fase en sistemas alejados del equilibrio. Comportamiento caótico. Representación de los sistemas complejos adaptativos como redes complejas. Tipos de redes complejas según Barabasi. Redes autosimilares.
- **3. Geometría natural y estructura de los Sistemas Biológicos Complejos: Conceptos básicos de geometría fractal.** Autosimilaridad. Dimensión topológica y dimensión fractal. Curvas fractales matemáticas. Ley potencial y complejidad fractal en los fenómenos naturales. Simulación y codificación fractal de estructuras biológicas. Complejidad fractal de los sistemas bio-macromoleculares.

Parte II. Métodos de análisis de sistemas y procesos biológicos.

- **4. Análisis dinámico de sistemas biológicos I. Sistemas lineales – Sistemas lineales y no lineales.** Modelos analíticos de sistemas lineales continuos. Resolución analítica de sistemas de ecuaciones diferenciales lineales de coeficientes constantes. Métodos de integración numérica. Empleo de software especializado. Linealización. La condición de estado estacionario. Estabilidad y sensibilidad del modelo.



- **5. Análisis dinámico de sistemas biológicos II. Sistemas no lineales – Análisis dinámico de sistemas no lineales.** Modelos canónicos: modelo de Lotka-Volterra. Modelos de aproximación potencial. Modelos de aproximación logarítmica. Análisis de estado estacionario. En sistemas no lineales. Análisis de estabilidad y sensibilidad paramétrica. Modelos discretos deterministas y estocásticos.

Parte III. Redes biológicas complejas.

- **6. Redes biológicas complejas.** Conceptos básicos de la teoría de grafos. Propiedades globales de las redes complejas. Distribución del grado. Coeficiente de agrupamiento. Centralidad. Modelos y Topologías de Redes Complejas. Subgrafos y motivos estructurales. Análisis de agrupamiento.
- **7. Genómica.** Conceptos generales. Técnicas de secuenciación de alto rendimiento: secuenciación de nueva generación. Genome-wide association studies (GWAS). Epigenoma y epigenómica. Metagenómica, introducción y concepto.
- **8. Transcriptómica.** Modelo elemental de regulación génica: dinámica y tiempo de respuesta. Autorregulación positiva y negativa. Motivos básicos de regulación génica. Modelos de control feed-forward loop (FFL): integración booleana, funciones escalón y demoras. Patrones de regulación temporal: motivos SIM y FFL múltiple.
- **9. Interactómica.** Predicción de la interacción entre proteínas. Topología e implicaciones funcionales de las redes de interacción de proteínas. Implicaciones evolutivas e interactómica comparada.
- **10. Metabolómica.** Estructura, conectividad y centralidad en las redes metabólicas. Modularidad y coeficiente de modularidad. Propiedades dinámicas y modelos de flujos. Redes filogenéticas. Codificación matricial y medida de distancia. Caracterización y ejemplos. Otras redes en sistemas biológico.

PRÁCTICO

(Se elegirán entre 10 y 12 actividades de entre las siguientes):

1. Sistemas estocásticos: simulación de movimiento browniano de una partícula. Distribuciones aleatorias y tipos de ruido. Scripting con Matlab/Octave y su empleo en Biología Molecular de Sistemas.
2. Probabilidad, información y entropía. Estudio de la Cantidad de Información y la Entropía de Shannon en un sistema biestado de probabilidad variable.
3. Microestados, macroestados y distribución de probabilidad en sistemas estocásticos. Simulación informática de sistemas de m dados con n caras.
4. Evolución al equilibrio, irreversibilidad y curso de la entropía en sistemas dinámicos aleatorios constituido por múltiples componentes.
5. Aproximación mecano-estadística a los sistemas enzimáticos “clásicos” mediante simulación informática de un modelo sencillo.
6. Emergencia y cambios de fase en Sistemas Complejos Adaptativos. Experimento “in silico” de redes autocatalíticas de Kauffman.
7. Naturaleza fractal de la estructura espacio-temporal de los sistemas biológicos. Algoritmos de generación de fractales y caracterización de fractales matemáticos “clásicos”. Estudio de ejemplos de codificación fractal de ramificación de primordios vegetales mediante los métodos de Barnsley y Lindenmeyer. Análisis de los conjuntos de Julia y Mandelbrot.
8. Determinación experimental de la dimensión fractal de objetos naturales. Comprobación de la ley potencial de Zipf con datos demográficos reales. Desarrollo e implementación de un algoritmo de “box counting”.
9. Resolución analítica y aproximada de un modelos metabólicos elementales mediante sistemas lineales de ecuaciones diferenciales ordinarias. Comparación de los resultados obtenidos mediante integración analítica, integración numérica y la función solve de



- Octave/Matlab
10. Análisis de estado estacionario y linearización de sistemas no lineales mediante la aproximación de Taylor.
 11. Análisis y obtención del modelo de un sistema enzimático o de regulación génica no lineal. Efecto de la variación de parámetros y análisis informático de la estabilidad del modelo.
 12. Elaboración del diagrama de bifurcaciones de la curva logística mediante desarrollo de un programa específico. Estudio de sistemas caóticos modelo. Estabilidad y caos determinista. Cálculo del coeficiente de Liapunov y de la constante de Feigenbaum.
 13. Simulación con autómatas celulares deterministas. Caracterización cualitativa y cuantitativa. Modelo de Conway.
 14. Desarrollo de programa de simulación de un sistema depredador-presa. Investigación de la sensibilidad a las condiciones iniciales.
 15. Empleo de software específico para la caracterización espectral de series temporales. Reconstrucción de atractores y reconocimiento de determinismo.
 16. Desarrollo de un modelo de percolación y estudio de su comportamiento dinámico para diferentes condiciones de partida.
 17. Desarrollo de un modelo de avalanchas tipo sand-pile. Estudio de la dinámica del sistema e investigación de las condiciones de criticidad del modelo.
 18. Desarrollo de modelos de circuitos de regulación génica con diferentes topologías FFL y comparación las respuestas obtenidas para diferentes estímulos.
 19. Memorias asociativas. Desarrollo de un modelo de circuito de control con topología tipo perceptrón. Estudio de su capacidad para discriminar patrones de entrada.
 20. Análisis detallado de un sistema en formato SBML obtenido de la Biosim database.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL

- “A First Course in Systems Biology” Eberhard O. Voit. GS Garland Science. New York (2012)
- “The Computational Beauty of Nature: Computer Explorations of Fractals, Chaos, Complex Systems, and Adaptation”. Gary William Flake. MIT Press (2000).
- “Analysis of biological networks”. Björn H. Junker and Falk Schreiber. Wiley-Interscience (2008)
- “An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits”. Uri Alon CRC Press (2006).
- “Ecuaciones diferenciales” Dennis Zill. Thomson Eds. (1997)

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

- “La entropía desvelada” Arieh Ben-Nahim. Tusquets Eds. S.A. Barcelona (2011).
- “¿Juega Dios a los dados”. Ian Stewart. Ed. Crítica S.L. Barcelona (2001)
- “Caos” James Gleick. Seix Barral. Barcelona (1988)
- “Redes complejas” Ricard Solé. Tusquets Eds. Barcelona (2008)
- “Feedback Control in Systems Biology” Carlo Cosentino and Declan Bates. CRC Press. Boca Raton FL. (2012)
- “Fractals and Chaos Simplified for the Life Sciences”. Larry S. Liebovitch. Oxford University Press. (1998)
- “The Art of Modeling Dynamic Systems: Forecasting for Chaos, Randomness and Determinism”. Foster Morrison. Dover Publications (2008).



- “Power Laws, Scale-Free Networks and Genome Biology”. E. V. Koonin, Y. I. Wolf and G. P. Karev. Springer Science + Business Media Inc. (2006)
 - “Introduction to Systems Biology”. S. Choi (Ed.). Springer (2007)
 - “Power laws in biological networks”. E. Almaas, A.-L. Barabasi. In "Power laws, scale-free networks and genome biology" edited by E. Koonin. Springer Verlag (2006)
 - Artículos
 - “A Model of Large-Scale Proteome Evolution”. Ricard V. Solé, Romualdo Pastor-Satorras, Eric Smith and Thomas B. Kepler. Advances in Complex Systems 1, 1-12 (2006)
 - “Characteristics of Biological Networks”. Albert-Laszlo Barabasi, Zoltan N. Oltvai, and Stefan Wuchty. Characteristics of Biological Networks, Lect. Notes Phys. 650, 443-457 (2004)
 - “Extreme Self-Organization in Networks Constructed from Gene Expression Data”. Himanshu Agrawal. Phys. Rev. Lett. 89, 268702 (2002)
 - “Functional cartography of complex metabolic networks” Roger Guimerá and Luís A. Nunes Amaral. Letter to Nature 1, 1-16 (2005)
 - “Hierarchical Organization of Modularity in Metabolic Networks”. E. Ravasz, A. L. Somera, D. A. Mongru, Z. N. Oltvai, A.-L. Barabási. Science 297, 1551-1555 (2002)
 - “Network Biology: Understanding the Cell’s Functional Organization”. Albert-László Barabási and Zoltán N. Oltvai. Nature Review/Genetics 5, 101-113 (2004)
 - “Evolution of Complex Modular Biological Networks”. Arend Hintze, Christoph Adami. PLoS Comput Biol 4(2): e23 doi:10.1371/journal.pcbi.0040023 (2008)
 - “Fractal properties of the human genome” Seymour Garte. Journal of Theoretical Biology 230, 251-260 (2004).
 - “Genome evolution and adaptation in a long-term experiment with Escherichia coli”. Jeffrey E. Barrick, Dong Su Yu, Sung Ho Yoon, Haeyoung Jeong, Tae Kwang Oh, Dominique Schneider, Richard E. Lenski and Jihyun F. Kim. Nature doi:10.1038/nature08480 (2009)
- “The Structure and Function of Complex Networks”. M. E. J. Newman. SIAM Review Vol. 45-2, 167-256 (2003)

ENLACES RECOMENDADOS

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/biosystems/> Biosystems NCBI
- http://complex.upf.es/~ricard/SYSTEMS_BIOL.html (Systems Biology. Complex Systems Lab Website)
- <http://www.systems-biology.org> (Systems Biology. A portal site for systems biolog)
- <http://genomics.lbl.gov> (Arkin Laboratory Homepage)
- <http://www.gpse.org> (Genome Proteome Search Engine)
- <http://www.pathguide.org> (Pathguide: 317 biological pathway resources)
- <http://www.ebi.ac.uk/biomodels-main/> Biomodels Database

METODOLOGÍA DOCENTE

- MD01 - Lección magistral/expositiva
- MD02 - Resolución de problemas y estudio de casos prácticos
- MD03 - Prácticas de laboratorio y/o informática
- MD07 - Actividad no presencial de aprendizaje mediante el estudio de la materia, el análisis de documentos, la elaboración de memorias...



EVALUACIÓN (instrumentos de evaluación, criterios de evaluación y porcentaje sobre la calificación final)

EVALUACIÓN ORDINARIA

La evaluación de la materia se realizará sobre la base de la calidad de los resultados individuales a las actividades propuestas a lo largo del curso y consignados en el mencionado “cuaderno personal de actividades”. Para la realización de este cuaderno, la presencia activa del alumno en los talleres presenciales tendrá una importancia crucial, convirtiéndose así estos últimos en mecanismos auto-evaluativos del progreso alcanzado: las tareas que se resuelven en clase son análogas a las propuestas para la elaboración del cuaderno y por tanto indicativas del grado de maduración del alumno. Al final del curso el alumno habrá consultado bibliografía especializada, resuelto problemas numéricos, interpretado resultados experimentales, empleado programas de ordenador y recursos web, elaborando estrategias de simulación y análisis, implementado algoritmos predictivos y redactado informes breves o revisiones bibliográficas sobre aspectos puntuales de la asignatura.

La elaboración, con todo ello, del correspondiente cuaderno de actividades y su preceptiva presentación, al final del curso, constituirá la base de la evaluación de la asignatura. El seguimiento y debate del trabajo del alumno con el profesor a lo largo del curso y la calidad y grado de consecución de las actividades presentadas constituirá el 70% de la evaluación final. La evaluación objetiva de los contenidos de la asignatura constituirá el 30% de la calificación final. Cada parte deberá aprobarse de manera independiente con una puntuación mínima de 5 sobre 10, siendo obligatoria la entrega de todas las actividades. La tabla siguiente recoge las competencias evaluadas por cada uno de estos instrumento de evaluación:

INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN	PONDERACIÓN (%)	COMPETENCIAS
Calidad y grado de consecución de las actividades presentadas en el cuaderno de actividades.	70	CT5 CE1, CE7, CE9, CE11, CE12, CE24
Seminarios de valoración objetiva de los contenidos de la asignatura:	30	CT6, CT7, CE25

En estos seminarios de valoración se seleccionarán uno o varios apartados correspondientes al temario de la asignatura que deberán de ser expuestos por el alumno de forma individual.

La asignatura se ha dividido en tres bloques, uno por profesor, de manera que en la evaluación ordinaria, la presentación de las actividades y la realización de los seminarios de valoración individual correspondientes a cada bloque, se realizará al final del mismo en las fechas acordadas.

EVALUACIÓN EXTRAORDINARIA

La evaluación extraordinaria se llevará a cabo con los criterios análogas a la ordinaria y responderá al siguiente desglose porcentual de los instrumentos de evaluación:

Presentación y evaluación del Cuaderno Personal de Actividades: 70%.

Seminarios de valoración objetiva de los contenidos de la asignatura: 30%.

En los seminarios de valoración se seleccionarán uno o varios apartados correspondientes al temario de la asignatura que deberán de ser expuestos por el alumno de forma individual.



EVALUACIÓN ÚNICA FINAL

Según la Normativa aprobada por Acuerdo del Consejo de Gobierno de 20 de mayo de 2013 (BOUGR núm. 71, de 27 de mayo de 2013) y modificada por los Acuerdos del Consejo de Gobierno de 3 de febrero de 2014 (BOUGR núm. 78, de 10 de febrero de 2014); de 23 de junio de 2014 (BOUGR núm.83, de 25 de junio de 2014) y de 26 de octubre de 2016 (BOUGR núm. 112, de 9 de noviembre de 2016), en su art. 8.2 se contempla que "Para acogerse a la evaluación única final, el estudiante, en las dos primeras semanas de impartición de la asignatura, o en las dos semanas siguientes a su matriculación si ésta se ha producido con posterioridad al inicio de la asignatura, lo solicitará, a través del procedimiento electrónico, al Director del Departamento o al Coordinador del Máster, alegando y acreditando las razones que le asisten para no poder seguir el sistema de evaluación continua. En el caso de asignaturas de grado con docencia compartida por varios Departamentos, el estudiante lo solicitará a cualquiera de los Departamentos implicados. El Director del Departamento o el Coordinador del Máster al que se dirigió la solicitud, oído el profesorado responsable de la asignatura, resolverá la solicitud en el plazo de diez días hábiles. Transcurrido dicho plazo sin que el estudiante haya recibido respuesta expresa por escrito, se entenderá estimada la solicitud. En caso de denegación, el estudiante podrá interponer, en el plazo de un mes, recurso de alzada ante el Rector, quien podrá delegar en el Decano o Director del Centro o en el Director de la Escuela Internacional de Posgrado, según corresponda, agotando la vía administrativa. No obstante lo anterior, por causas excepcionales sobrevenidas y justificadas (motivos laborales, estado de salud, discapacidad, programas de movilidad, representación o cualquier otra circunstancia análoga), podrá solicitarse la evaluación única final fuera de los citados plazos, bajo el mismo procedimiento administrativo"

La evaluación única final se realizará en un solo acto académico el día de la convocatoria oficial de examen para la asignatura: El alumno presentará un cuaderno de actividades análogas a las trabajadas en clase (cuya relación se hará accesible a todos los alumnos inscritos en la asignatura al comienzo del curso). Seminario de valoración sobre los contenidos de la asignatura que constituirá el 30% de la calificación final, el 70% restante de la evaluación se hará en base al contenido y los informes del Cuaderno de Actividades presentado por el alumno.

El sistema de calificaciones se expresará mediante calificación numérica de acuerdo con lo establecido en el art. 5 del R. D 1125/2003, de 5 de septiembre, por el que se establece el sistema europeo de créditos y el sistema de calificaciones en las titulaciones universitarias de carácter oficial y validez en el territorio nacional y siguiendo la "Normativa de Evaluación y de Calificación de los estudiantes de la Universidad de Granada"

INFORMACIÓN ADICIONAL

- Siguiendo las recomendaciones de la CRUE y del Secretariado de Inclusión y Diversidad de la UGR, los sistemas de adquisición y de evaluación de competencias recogidos en esta guía docente se aplicarán conforme al principio de diseño para todas las personas, facilitando el aprendizaje y la demostración de conocimientos de acuerdo a las necesidades y la diversidad funcional del alumnado.
- El programa de actividades de clases teóricas, prácticas, seminarios /talleres puede ser consultado en la web del Grado en Bioquímica: <https://grados.ugr.es/bioquimica/>
Información de interés para estudiantado con discapacidad y/o Necesidades Específicas de Apoyo Educativo (NEAE): [Gestión de servicios y apoyos \(https://ve.ugr.es/servicios/atencion-social/estudiantes-con-discapacidad\)](https://ve.ugr.es/servicios/atencion-social/estudiantes-con-discapacidad).

